

双环类化合物的制备方法及其作为抗菌剂的应用

本申请要求如下优先权：

- CN202110354834.2，申请日为 2021 年 03 月 30 日；
CN202110933030.8，申请日为 2021 年 08 月 13 日；
5 CN202111057765.5，申请日为 2021 年 09 月 09 日；
CN202111512144.1，申请日为 2021 年 12 月 07 日；
CN202210294092.3，申请日为 2022 年 03 月 23 日。

技术领域

- 10 本发明涉及双环类化合物的制备方法及其作为抗菌剂的应用。本发明还涉及式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐，以及该化合物的抗真菌应用。

背景技术

- 近年来，随着广谱抗生素的长期广泛使用、放化疗的增加、骨髓和器官移植手术的普及、免疫抑制剂使用增多和心脏瓣膜植入等介入性治疗的开展，由念珠菌、曲霉菌和新型隐球菌等引起的临床侵袭性真菌感染发病率和死亡率呈显著上升的趋势。全球范围每年有数千万真菌感染者，至少有 150 万人因真菌深部侵袭而死亡。

- 目前临床使用的抗真菌感染药物包括氮唑类、多烯类和棘白菌素类等。氮唑类抗真菌药物是各类抗真菌药物中最大的一类，也是临床上最常见的抗真菌药物，抗菌谱广、毒性较小，与两性霉素 B 相比，耐受性更好，所以应用最为广泛。

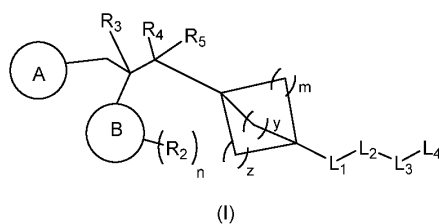
- 20 尽管在临床上使用广泛，这些氮唑类抗真菌药物仍然各自有一些缺点和局限。比如酮康唑副作用大，目前基本仅作为局部用药使用。氟康唑作为治疗局部和深部真菌感染的一线药物，活性有限，并且因为长期使用而出现了严重的耐药性。伊曲康唑水溶性较差，生物利用度低，其口服液中所含有的环糊精还可能引起渗透性腹泻，对肾功能不全的患者危害大。泊沙康唑是强 CYP3A4 抑制剂，这种强药物-药物相互作用(DDI)限制了其临床应用，并且其理化性质和代谢性质也很不理想，使其疗效稳定性大为下降。艾莎康唑是个中等强度的 CYP3A4 抑制剂，仍然存在药物 DDI 的问题。

- 伏立康唑被认为是最成功的氟康唑衍生物，它对包括耐氟康唑菌株如克柔念珠菌、近平滑念珠菌等深部致病真菌均有较强的活性，是目前治疗真菌感染，尤其是曲霉菌引起的侵袭性真菌病的主打最优药物。其劣势在于其在体内主要由 CYP2C19 代谢，存在由于 CYP2C19 代谢个体差异导致的血药浓度过高，尤其对中国人易引起不良反应。服用伏立康唑后的副作用如视觉反应异常、肝功能障碍等也已经被陆续报道。

- 30 鉴于现有康唑类抗真菌药物的缺陷和局限性，研发活性、代谢和药物相互作用等方面优于现有药物的新型高效、广谱、低毒的 CYP51 抑制剂类抗真菌药物，克服现有临床药物的局限和缺陷，克服对氟康唑等的耐药，对于治疗与预防各种真菌感染，尤其是念珠菌、曲霉菌导致的深部感染，减少临床侵袭性真菌感染的死亡率，具有极大临床价值。

发明内容

- 35 在本发明的第一方面，本发明提出了式(I)所示化合物、其光学异构体、互变异构体及其药学上可接受的盐，



其中,

环 A 选自 5-6 元杂芳基;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

- 5 R₃ 选自 OH、NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、 和 -OC₁₋₆ 烷基-OP(=O)₂(OH)₂;

R₂、R₄、R₅ 分别独立地选自 H、CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

m、y、z 分别独立地选自 1、2、3 或 4;

- 10 n 选自 0、1、2 或 3;

L₁ 选自单键、-NH-、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

L₂ 选自单键、O、S、NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基和苯基-O-C₁₋₆ 烷基-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基或苯基-O-C₁₋₆ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

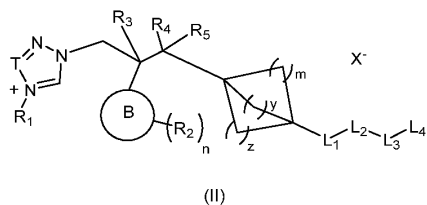
- 15 L₃ 选自单键、O、NH、-C(=O)-、-C(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 CN、CF₃、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

- 20 L₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、、、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和苯并 4-6 元杂环基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯并 5-6 元杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_L 取代;

- 25 R_L 选自 CN、OH、F、Cl、Br、I、NH₂、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、NH₂、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

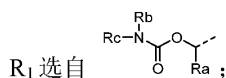
所述 C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的第二方面, 本发明还提出了式(II)所示化合物、其光学异构体或互变异构体,



其中, X为药学上可接受的阴离子;

T选自CH或N;



Ra分别独立地选自H和C₁₋₆烷基;

- 5 Rb分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基和苯基, 所述C₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基和苯基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

Rc分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、苯基或5-6元杂芳基, 所述苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

- 10 R分别独立地选自CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、、和, 所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

或, Rb和Rc连接在一起形成5-6元杂环基, 所述5-6元杂环基任选被1、2或3个、、CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

环B选自苯基和5-6元杂芳基;

- 15 R₃选自OH、NH₂、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、和-OC₁₋₆烷基-OP(=O)₂(OH)₂;

R₂、R₄、R₅分别独立地选自H、CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基, 所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

m、y、z分别独立地选自1、2、3或4;

- 20 n选自0、1、2或3;

L₁选自单键、-NH-、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、苯基和5-6元杂芳基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

L₂选自单键、O、S、NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基和苯基-O-C₁₋₆烷基-, 所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基或苯基-O-C₁₋₆烷基-任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、

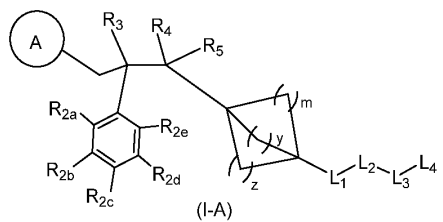
- 25 Br、I或C₁₋₆烷基取代;

L₃选自单键、O、NH、-C(=O)-、-C(=O)NH-、C₁₋₆烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基、苯基和5-6元杂芳基, 所述C₁₋₆烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个CN、CF₃、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

- 30 L₄选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、、、C(=O)C₁₋₆烷基、C(=O)NHC₁₋₆烷基、C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环基、C₁₋₆烷基-5-6元杂环基、5-6元杂芳基和苯并5-6元杂环基, 所述C(=O)C₁₋₆烷基、C(=O)NHC₁₋₆烷基、C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环基、C₁₋₆烷基-5-6元杂环基、5-6元杂芳基或苯并5-6元杂环基任选被1、2、3、4或5个R_L取代;

- R_L 选自 CN、OH、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{S} \text{---} \text{NH}_2 \\ \text{O} \text{O} \end{smallmatrix}$ 、 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基，所述 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基取代；
- 所述 C_{1-6} 杂烷基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

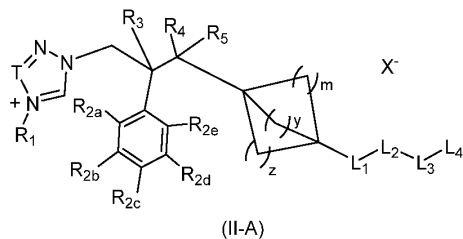
在本发明的再一方面，本发明还提出了式(I-A)、其光学异构体、互变异构体及其药学上可接受的盐，



其中，

- 10 环 A、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 、m、y、z 如上述所定义，各 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2d} 、 R_{2e} 分别独立地选自 H、CN、OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基取代。

在本发明的再一方面，本发明还提出了式(II-A)所示化合物、其光学异构体或互变异构体，



其中，

- 15 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 、T、m、y、z、 X^- 如上述所定义，各 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2d} 、 R_{2e} 分别独立地选自 H、CN、OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基取代。

- 20 在本发明的一些方案中，上述 X^- 选自 Cl^- 、 I^- 、 Br^- 、 HSO_4^- 、 $1/2 SO_4^{2-}$ 、 COO^- 、 CH_3COO^- 、 CF_3COO^- 和 $CF_3CH_2COO^-$ 。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自 $\begin{smallmatrix} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{N} \text{---} \text{N} \end{smallmatrix}$ 和 $\begin{smallmatrix} \text{N} \text{---} \text{N} \end{smallmatrix}$ ，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基硫基、 $-OC(=O)C_{1-3}$ 烷基和 $-NHC(=O)C_{1-3}$ 烷基，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 OH、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、

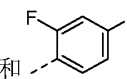
- 25 C_{1-3} 烷基硫基、 $\begin{smallmatrix} \text{HO} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \\ \text{HO} \end{smallmatrix}$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基- $OP(=O)_2(OH)_2$ 、 $-OC(=O)C_{1-3}$ 烷基和 $-NHC(=O)C_{1-3}$ 烷基，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 OH、F、Cl、Br、 NH_2 、 OCH_3 、 $\begin{smallmatrix} \text{HO} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \\ \text{HO} \end{smallmatrix}$ 和 $\begin{smallmatrix} \text{HO} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \\ \text{HO} \end{smallmatrix}$ ，其余变量如本

发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 Ra 分别独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基，其余变量如本发明所定义。

- 在本发明的一些方案中，上述 Rb 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、
5 -C(=O)OC₁₋₃ 烷基和苯基，所述 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OC₁₋₃ 烷基和苯基任
选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷基取代，其余变量如本发明所定义。

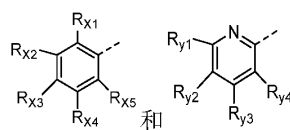
在本发明的一些方案中，上述 Rb 选自 H、CH₃、、、 和 ，其余变量如本发明所定义。

- 在本发明的一些方案中，上述 Rc 选自 H、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆
10 6 烷基、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基
-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂
芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基和-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基，所述-C₁₋₆ 烷基-
OC(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-
OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、
15 -5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基或-5-6 元
杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 F、Cl、Br、I、甲氧基或 CN 取代，其余变量如本发
明所定义。

- 在本发明的一些方案中，上述 Rc 选自 H、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃
3 烷基、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基
20 -NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₆ 烷基-
OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基和吡啶基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基，所述-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷
基、-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷
基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、
-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基或-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个
25 F、Cl、Br、I、甲氧基或 CN 取代，其余变量如本发明所定义。

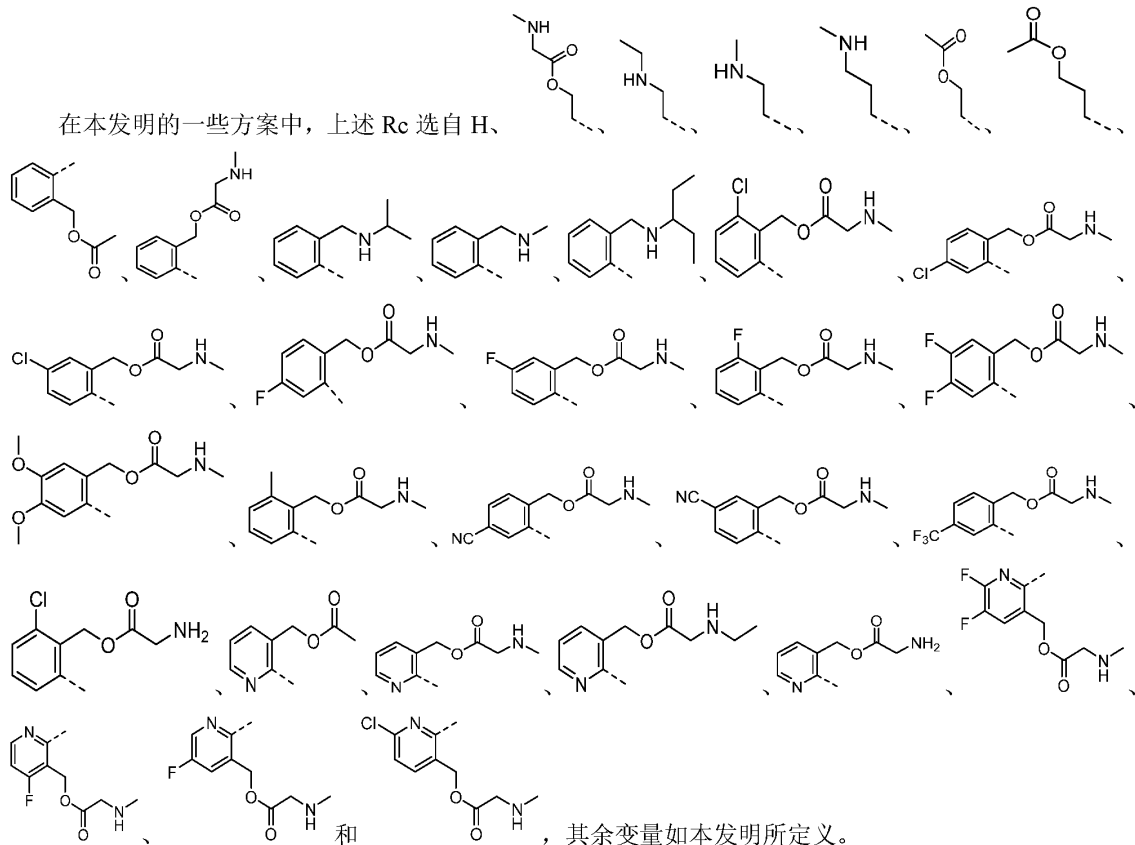
- 在本发明的一些方案中，上述 Rc 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、
30 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基和
C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基-NH₂，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)OC₁₋₆
烷基、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基-NH₂
任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代，其余变量如本发明所定义。

- 在本发明的一些方案中，上述 Rc 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃
烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)OC₁₋₃ 烷基、
35 C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基和
C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)C₁₋₃ 烷基-NH₂，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)OC₁₋₃
烷基、C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)C₁₋₃ 烷基-NH₂
任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷基取代，其余变量如本发明所定义。

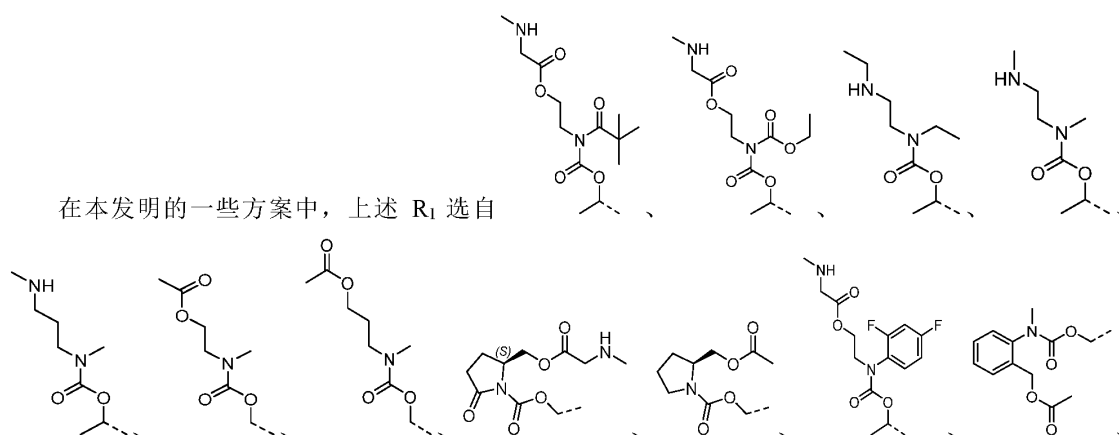


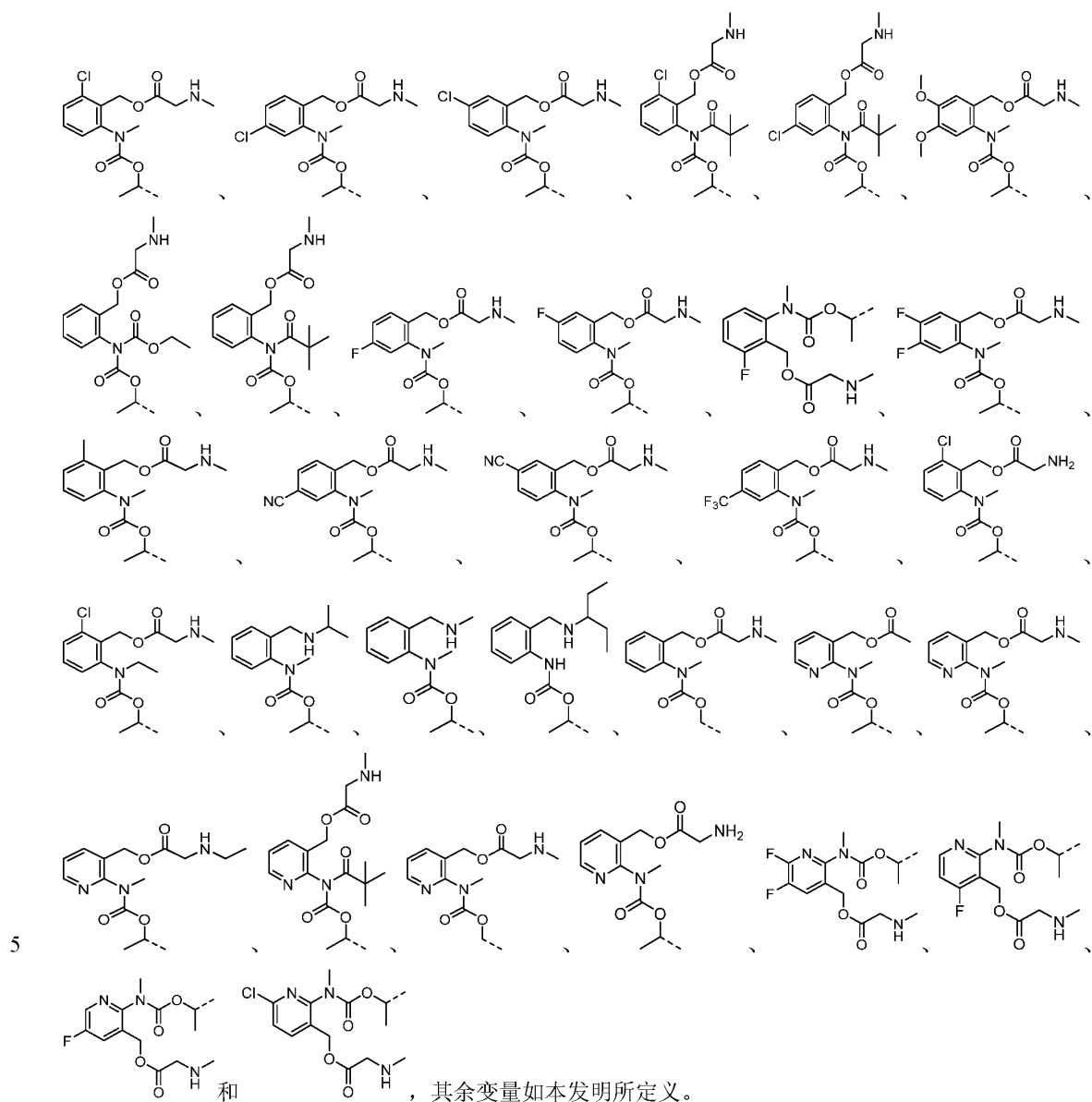
基、C₁₋₃烷基-C(=O)OC₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-O-C(=O)C₁₋₃烷基-NH-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-NH-C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷基-O-C(=O)C₁₋₃烷基-NH₂，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃烷基-C(=O)OC₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-O-C(=O)C₁₋₃烷基-NH-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-NH-C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基-O-C(=O)C₁₋₃烷基-NH₂任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₃烷基取代，其余变量如本发明所定义。

5 在本发明的一些方案中, 上述 Rc 选自 H、



在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自

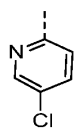




在本发明的一些方案中，上述结构单元

$(R_2)_n$ 选自

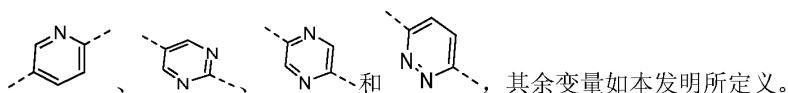
和



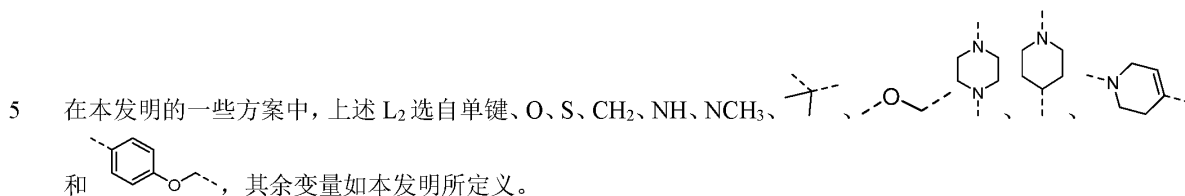
，其余变量如本发明所定义。

- 10 在本发明的一些方案中，上述 L_1 选自单键、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、苯基、吡啶基、噻吩基和恶唑基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、苯基、吡啶基、噻吩基或恶唑基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基取代，其余变量如本发明所定义。

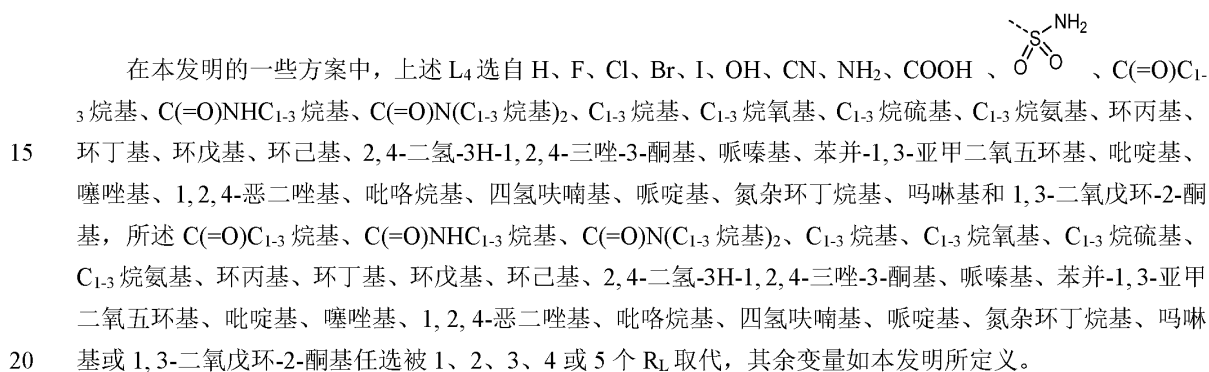
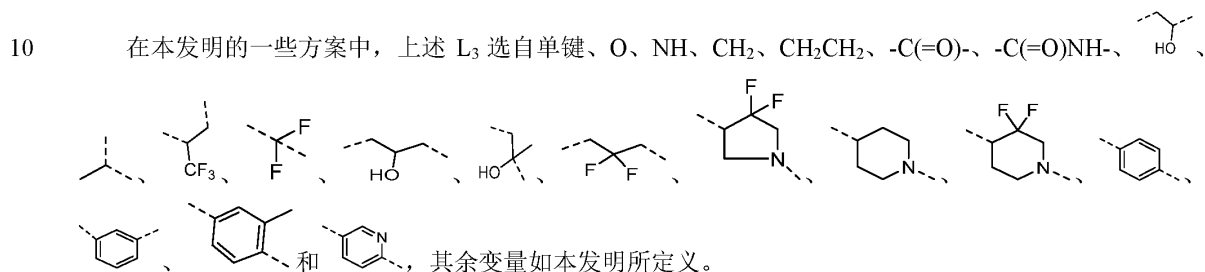
在本发明的一些方案中，上述 L_1 选自单键、-NH-、 CH_2 、 $---\equiv---$ 、



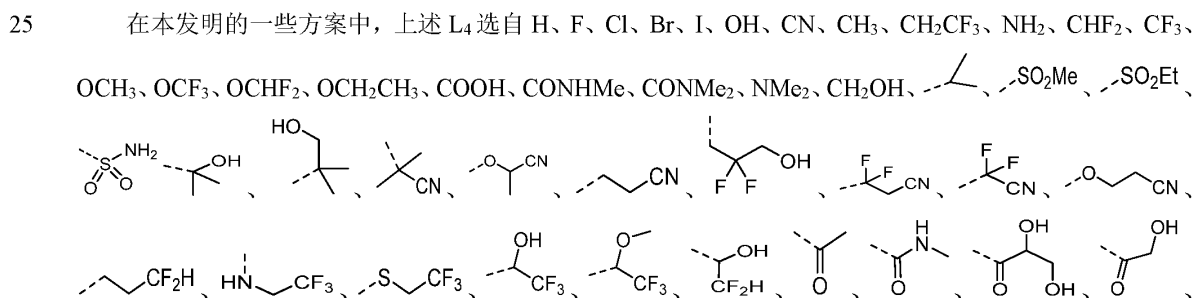
在本发明的一些方案中, 上述 L₂ 选自单键、O、S、C₁₋₃ 烷基、5-6 元杂环基、C₅₋₆ 环烷基和苯基-O-C₁₋₃ 烷基-, 所述 C₁₋₃ 烷基、5-6 元杂环基、C₅₋₆ 环烷基或苯基-O-C₁₋₃ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代, 其余变量如本发明所定义。

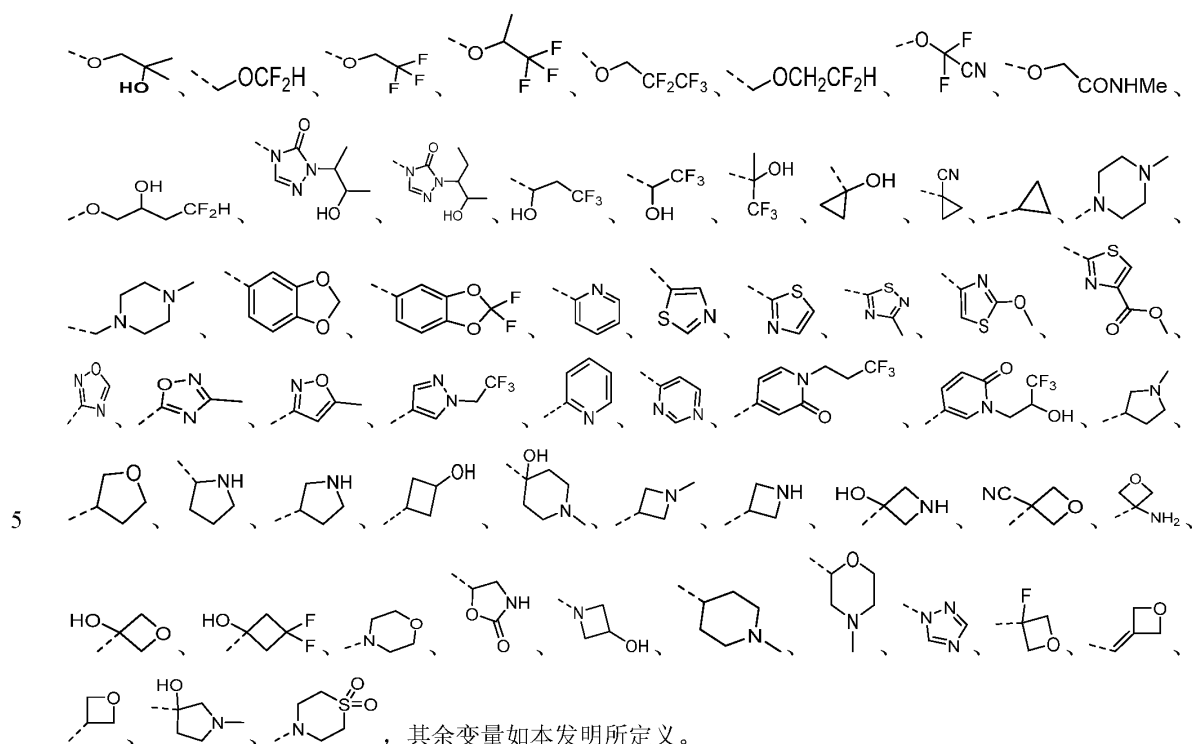


在本发明的一些方案中，上述 L₃ 选自单键、5-6 元杂环基、C₅₋₆ 环烷基、苯基和吡啶基，所述 5-6 元杂环基、C₅₋₆ 环烷基、苯基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷基取代，其余变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_L 选自 CN、OH、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 $C(=O)C_{1-3}$ 烷基、 $C(=O)NHC_{1-3}$ 烷基、 $C(=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷基氨基, 所述 $C(=O)C_{1-3}$ 烷基、 $C(=O)NHC_{1-3}$ 烷基、 $C(=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基取代, 其余变量如本发明所定义。

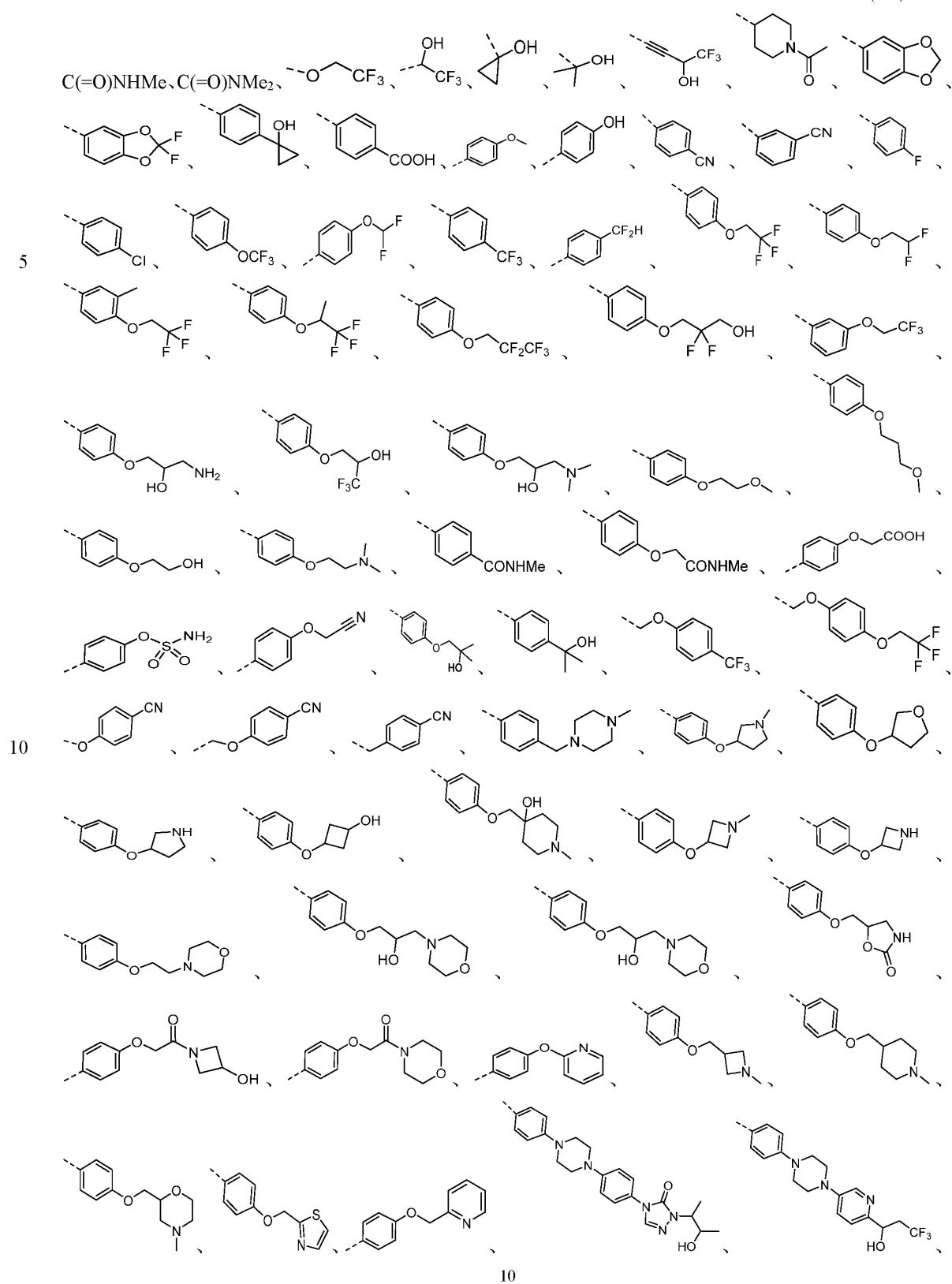


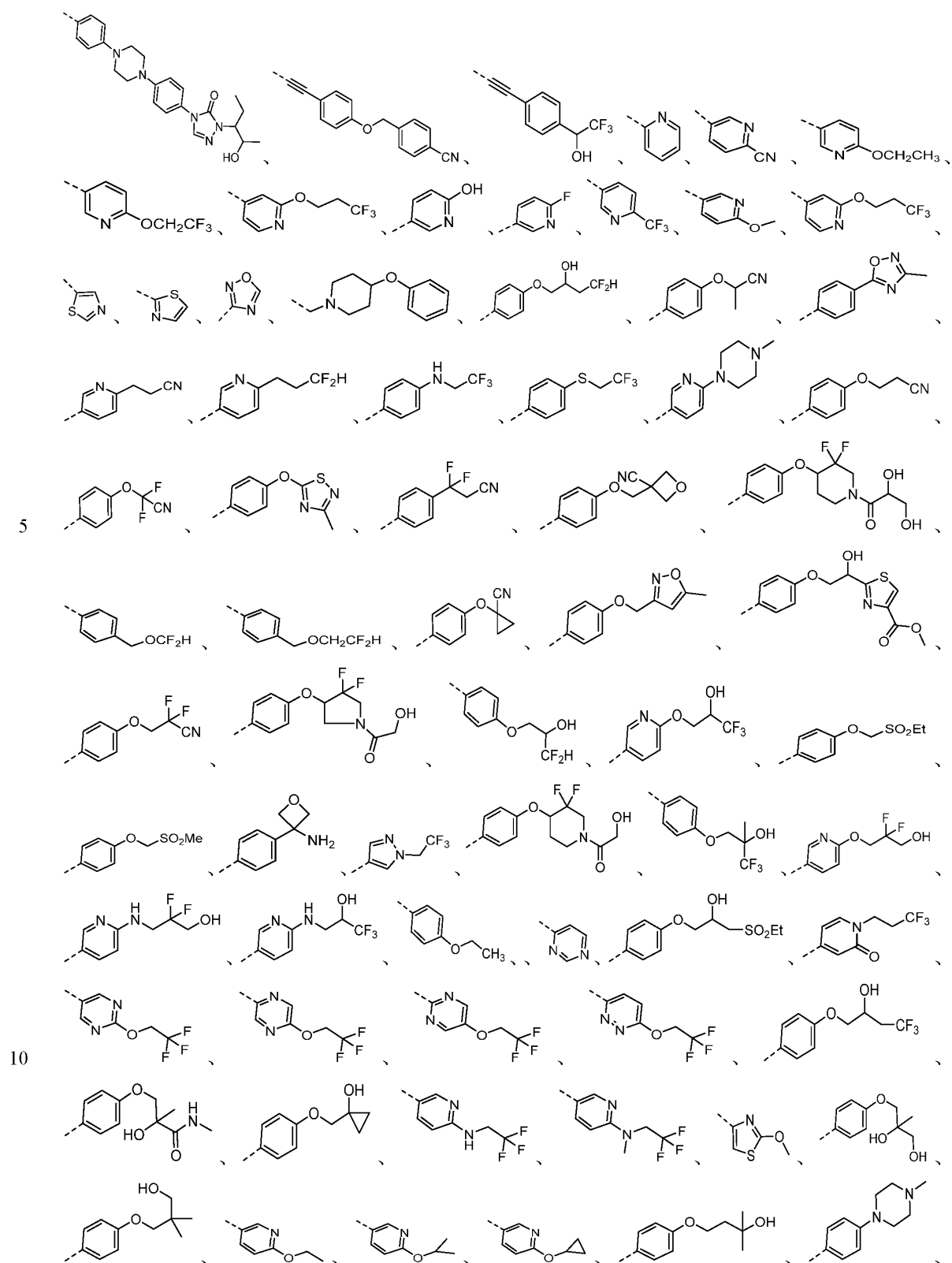


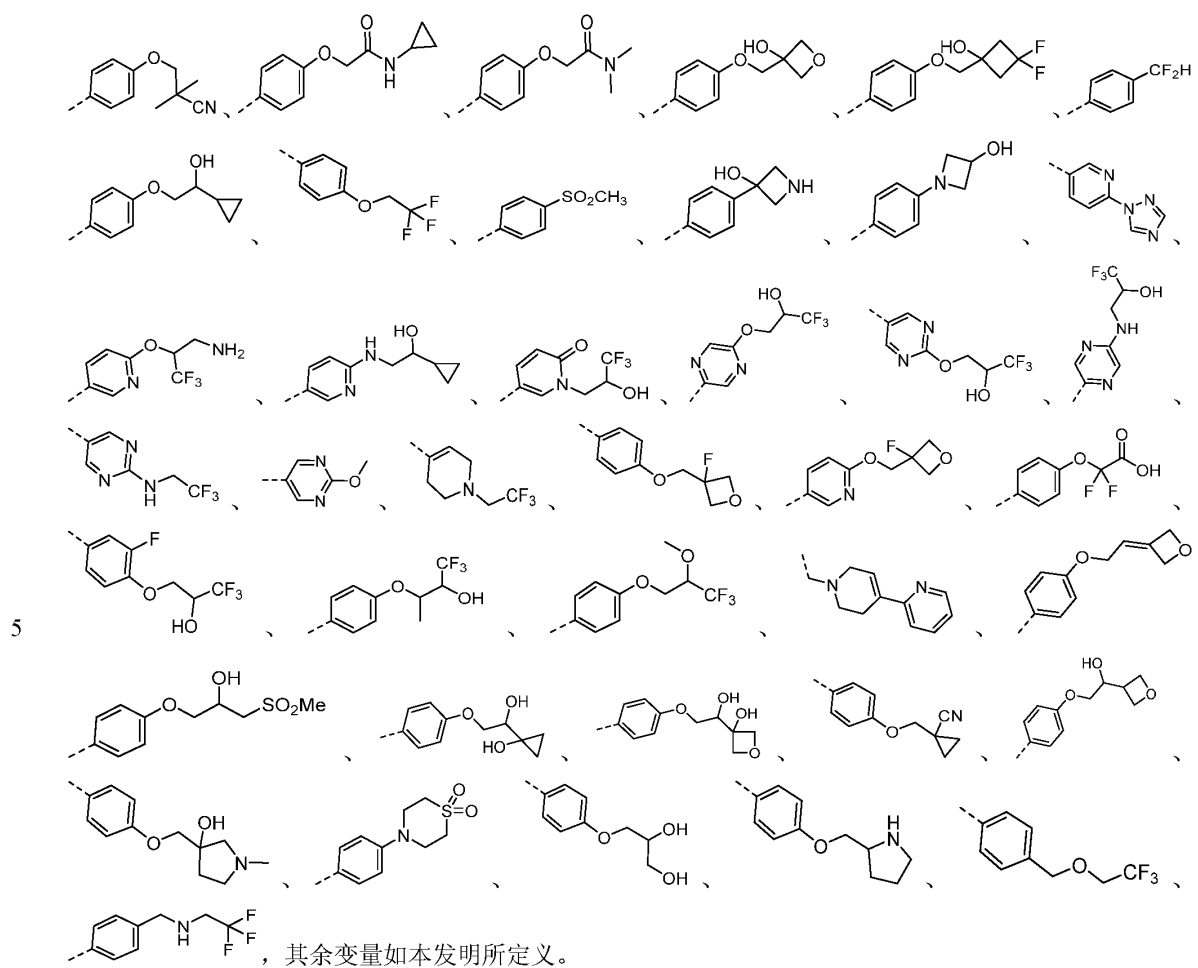
- 在本发明的一些方案中，上述结构单元 $\text{---L}_1\text{---L}_2\text{---L}_3\text{---L}_4$ 选自 H、I、CN、OH、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 $\text{---C(=O)---C}_{1-6}$ 烷基、 ---C(=O)NHC_{1-6} 烷基、 $\text{---C(=O)N(C}_{1-6}\text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯并 3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、-苯基-S- C_{1-6} 烷基、-苯基-NH- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-O- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-S- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-NH- C_{1-6} 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、-苯基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)OH、-苯基-O-S(=O) $_2$ NH $_2$ 、- C_{1-6} 烷基-O-苯基、- C_{1-6} 烷基-O-苯基- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-苯基、-苯基-3-6 元杂环基、-苯基-O-3-6 元杂环基、-苯基-O- C_{3-6} 环烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)-3-6 元杂环基、-苯基-O-5-6 元杂芳基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-5-6 元杂芳基、-苯基-3-6 元杂环基-苯基-3-6 元杂环基- C_{1-6} 烷基、-苯基-3-6 元杂环基-- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基-苯基-O- C_{1-6} 烷基-苯基、- C_{2-6} 烯基-苯基- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环基-O-苯基、-苯基-5-6 元杂芳基、-5-6 元杂芳基-3-6 元杂环基、-苯基-O-3-6 元杂环基-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-苯基-O-5-6 元杂芳基-C(=O)O- C_{1-6} 烷基和-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、-C(=O)N(C $_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯并 3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、-苯基-S- C_{1-6} 烷基、-苯基-NH- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-O- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-S- C_{1-6} 烷基、-5-6 元杂芳基-NH- C_{1-6} 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、-苯基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)OH、-苯基-O-S(=O) $_2$ NH $_2$ 、- C_{1-6} 烷基-O-苯基、- C_{1-6} 烷基-O-苯基- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-苯基、-苯基-3-6 元杂环基、-苯基-O-3-6 元杂环基、-苯基-O- C_{3-6} 环烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-C(=O)-3-6 元杂环基、-苯基-O-5-6 元杂芳基、-苯基-O- C_{1-6} 烷基-5-6 元杂芳基、-苯基-3-6 元杂环基-苯基-3-6 元杂环基- C_{1-6} 烷基、-苯基-3-6 元杂环基-- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基-苯基-O- C_{1-6} 烷基-苯基、- C_{2-6} 烯基-苯基- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环基-O-苯基、-苯基-5-6 元杂芳基、-5-6 元杂芳基-3-6 元杂环基、-苯基-O-3-6 元杂环基-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-苯基-O-5-6 元杂芳基-C(=O)O- C_{1-6} 烷基或-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 或 6 个 F、Cl、Br、I、CN、CF $_3$ 、OH、COOH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基

取代。

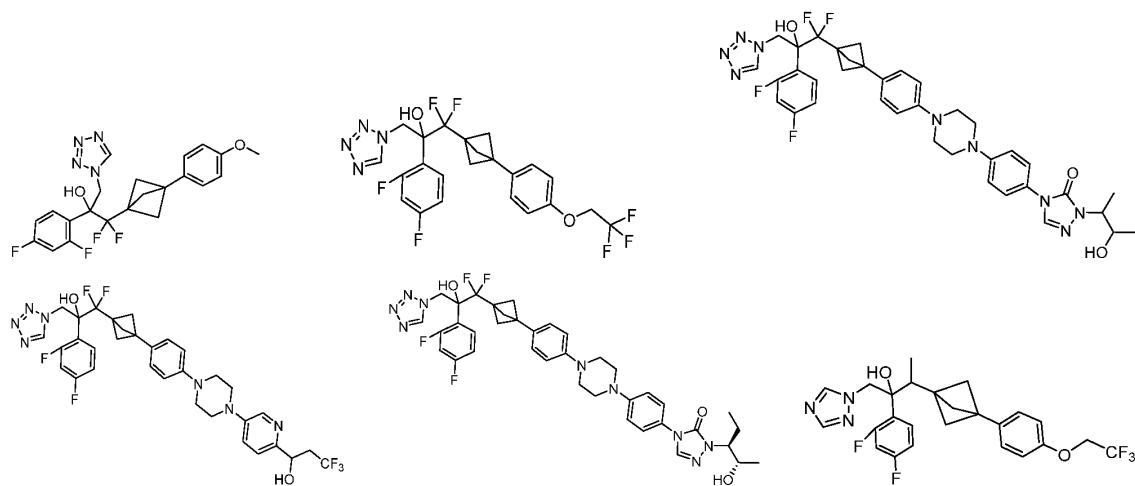
在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 H、I、CN、OH、CH₃、NHCH₃、CF₃、C(=O)OH、

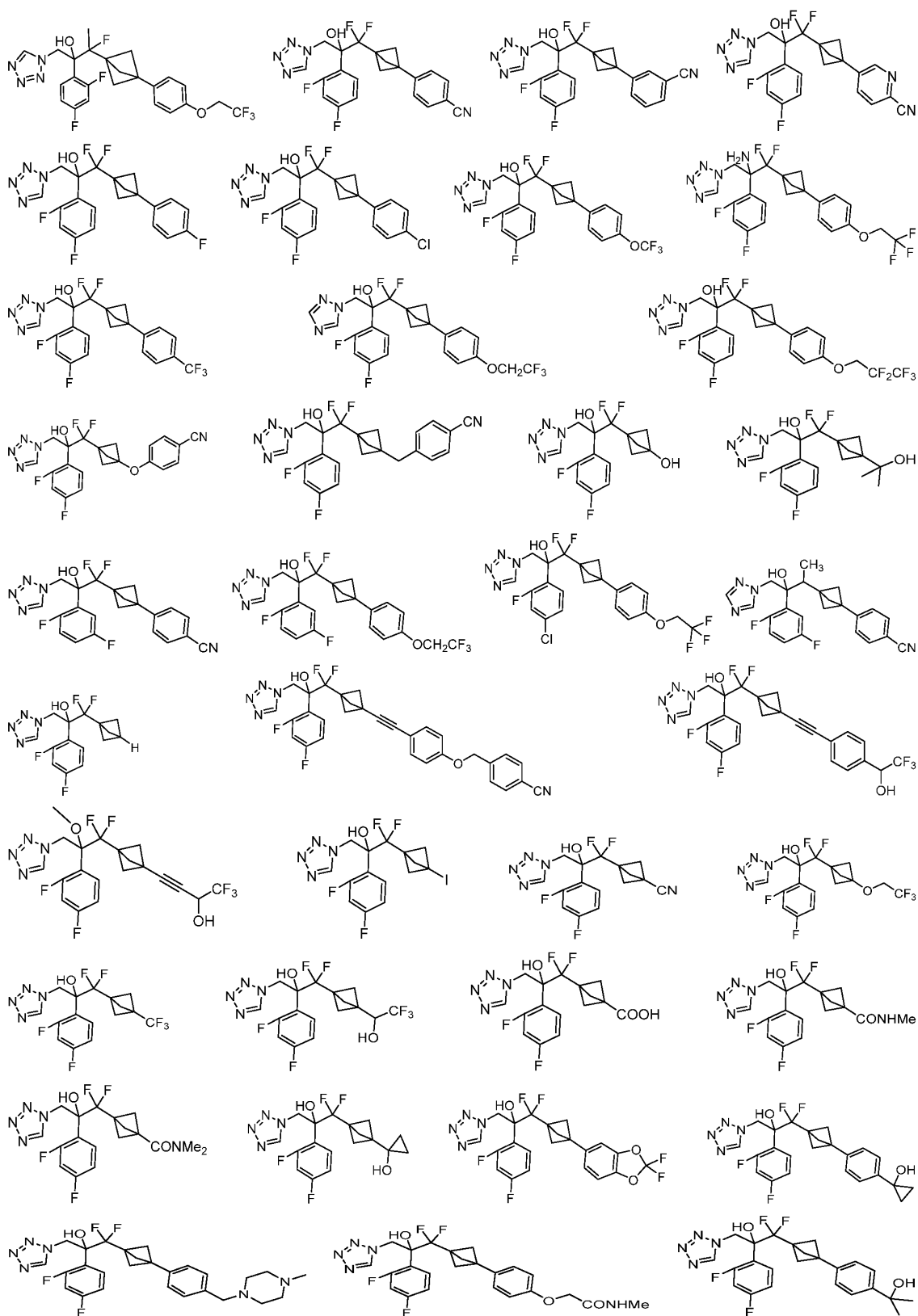


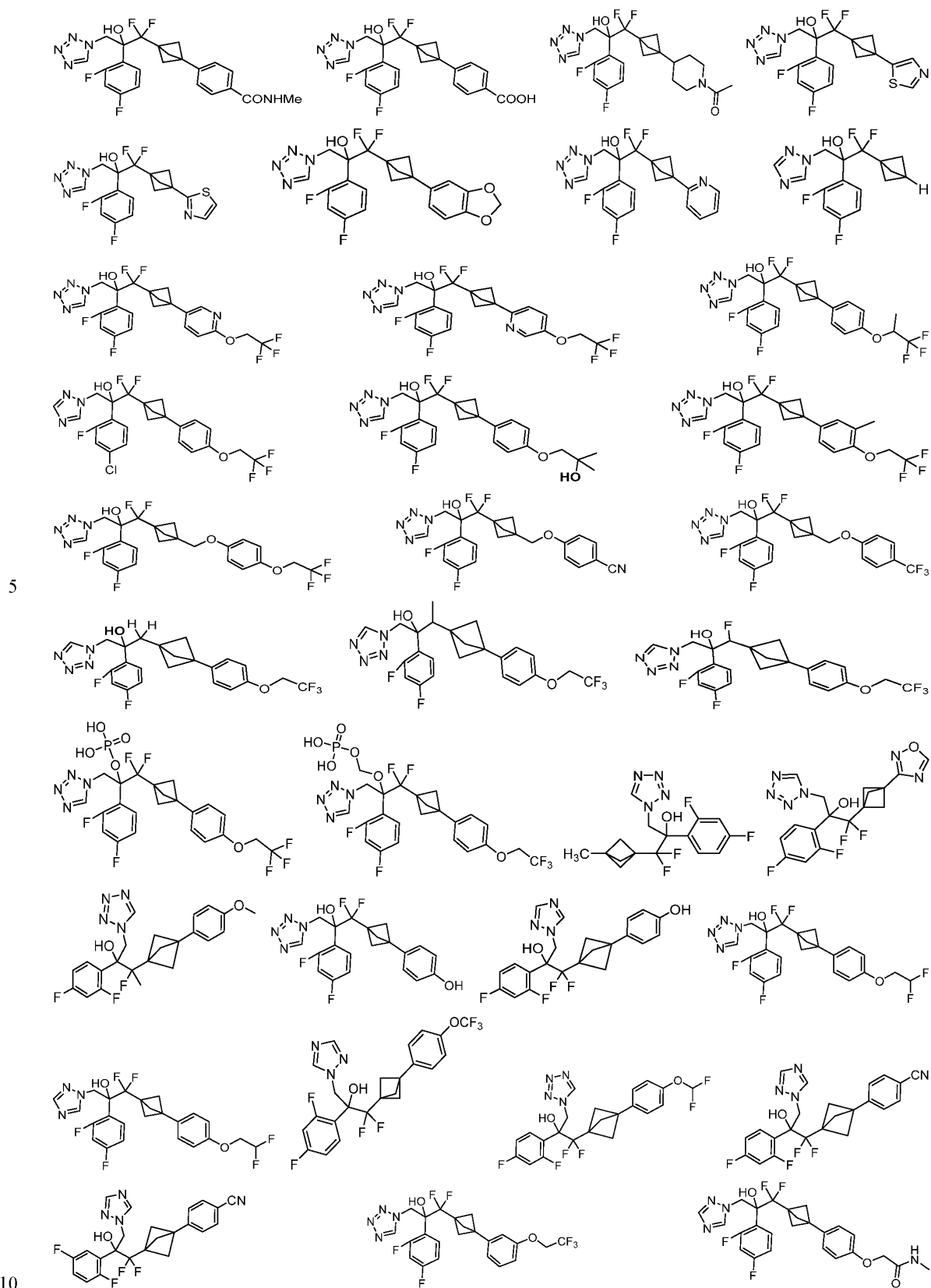




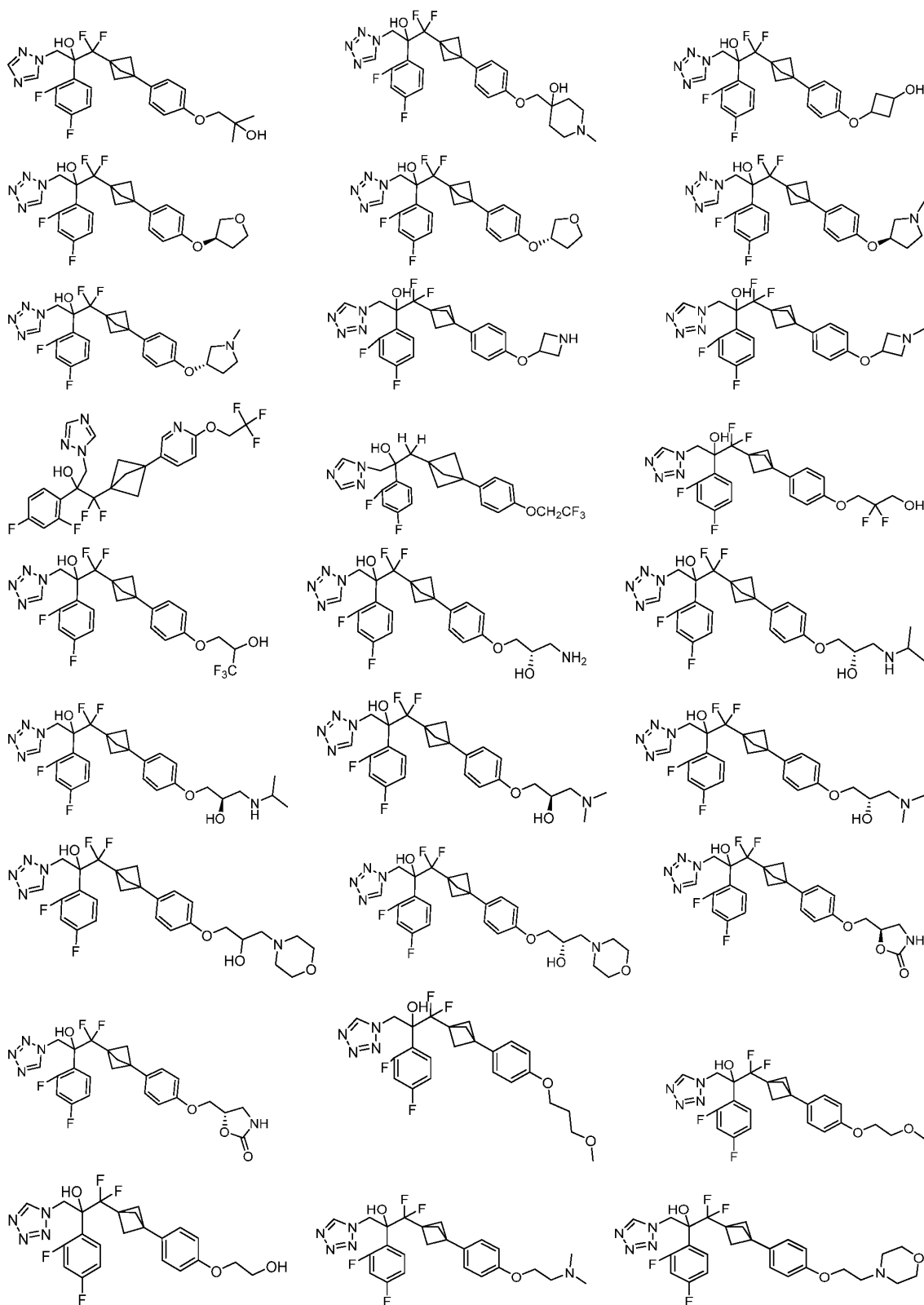
在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体、互变异构体及其药学上可接受的盐，其选自

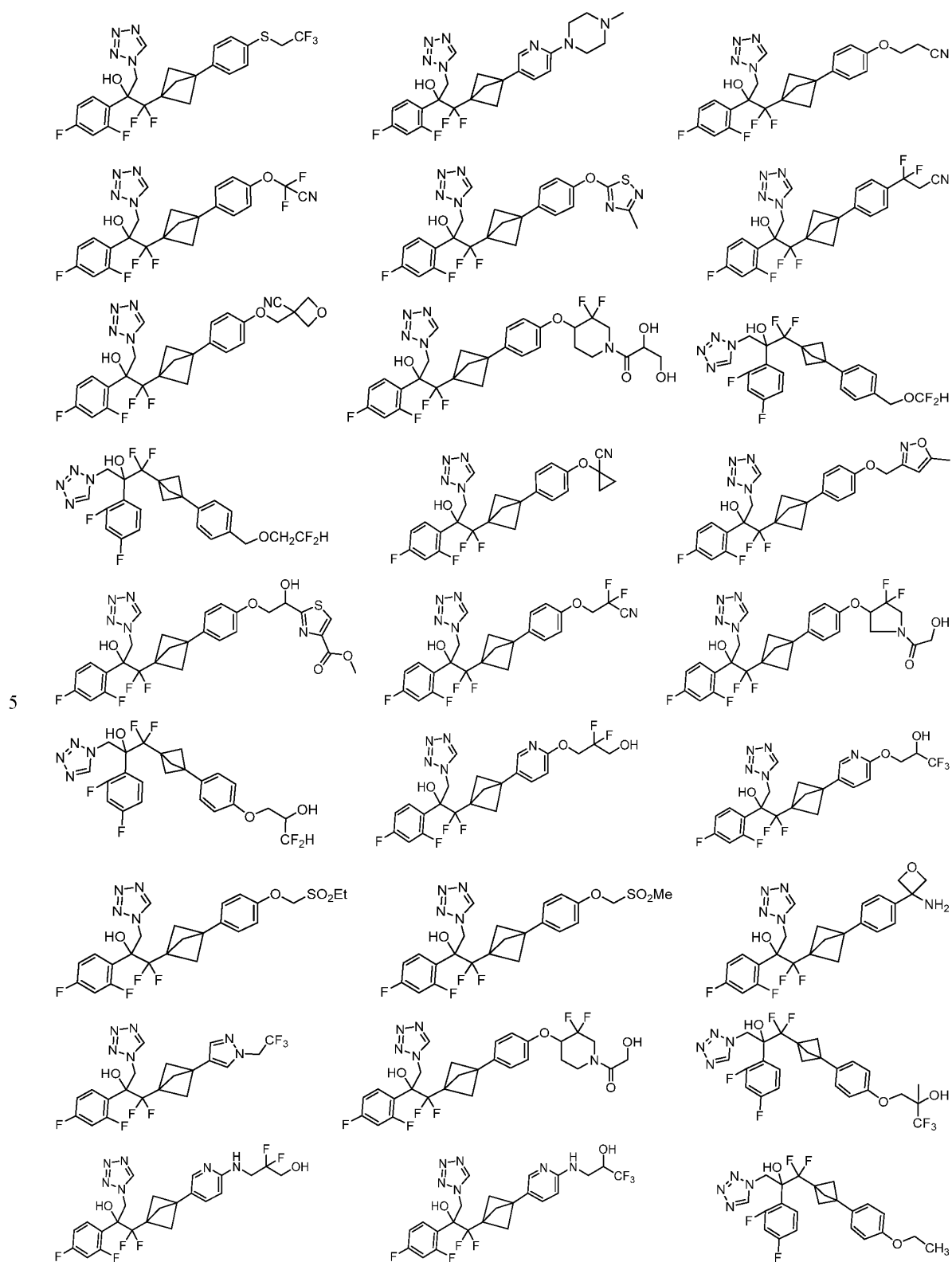


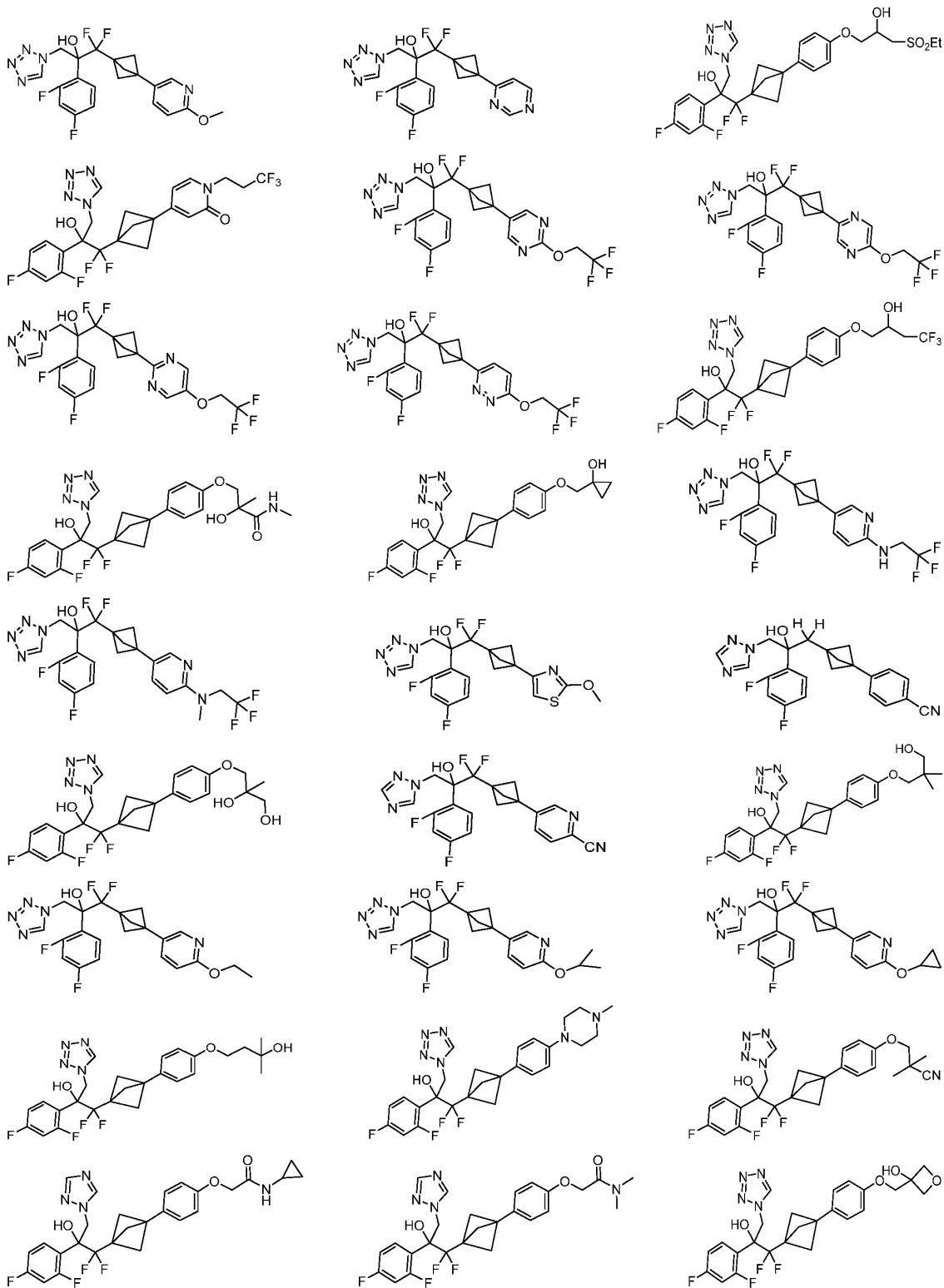


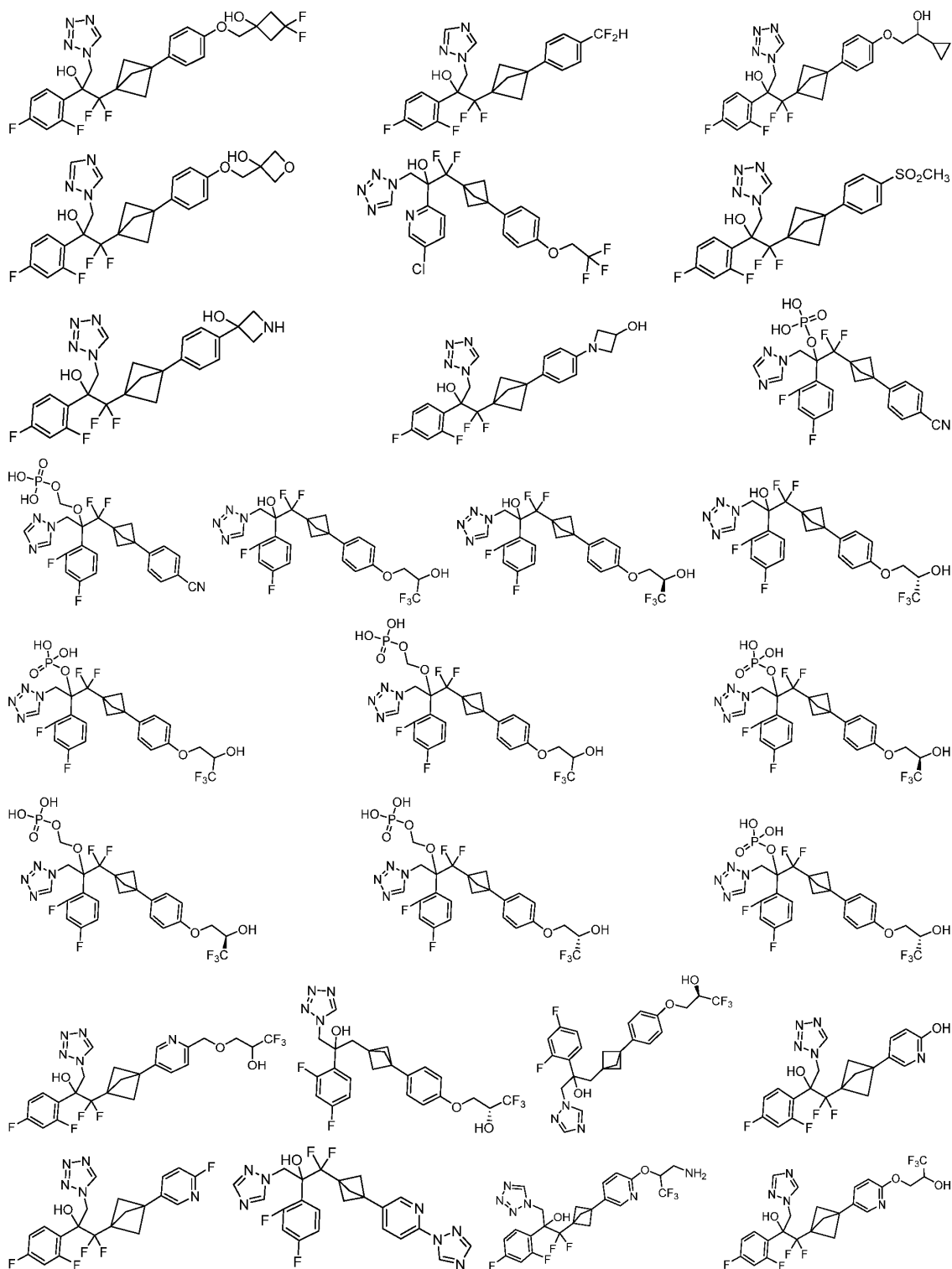


5

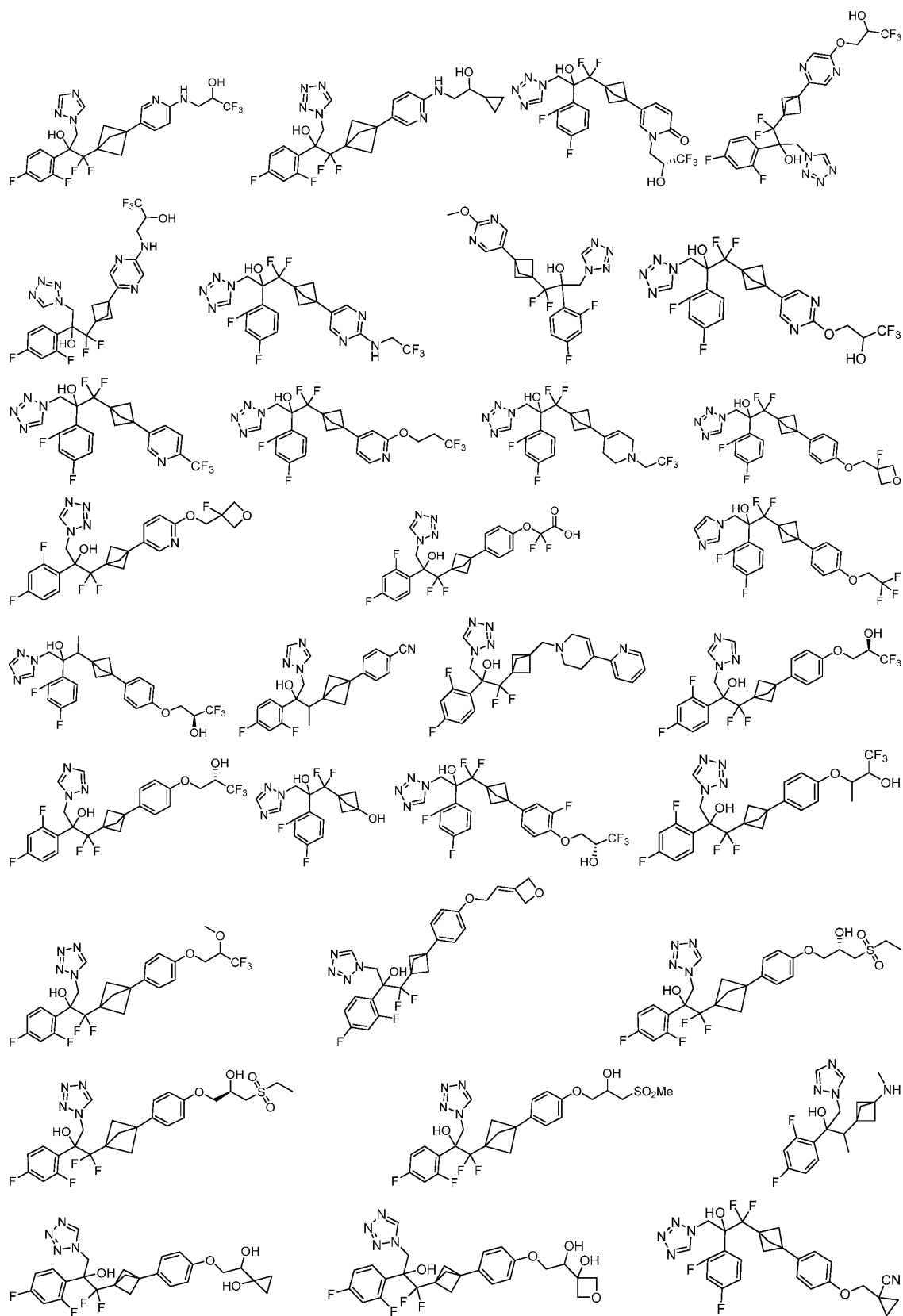


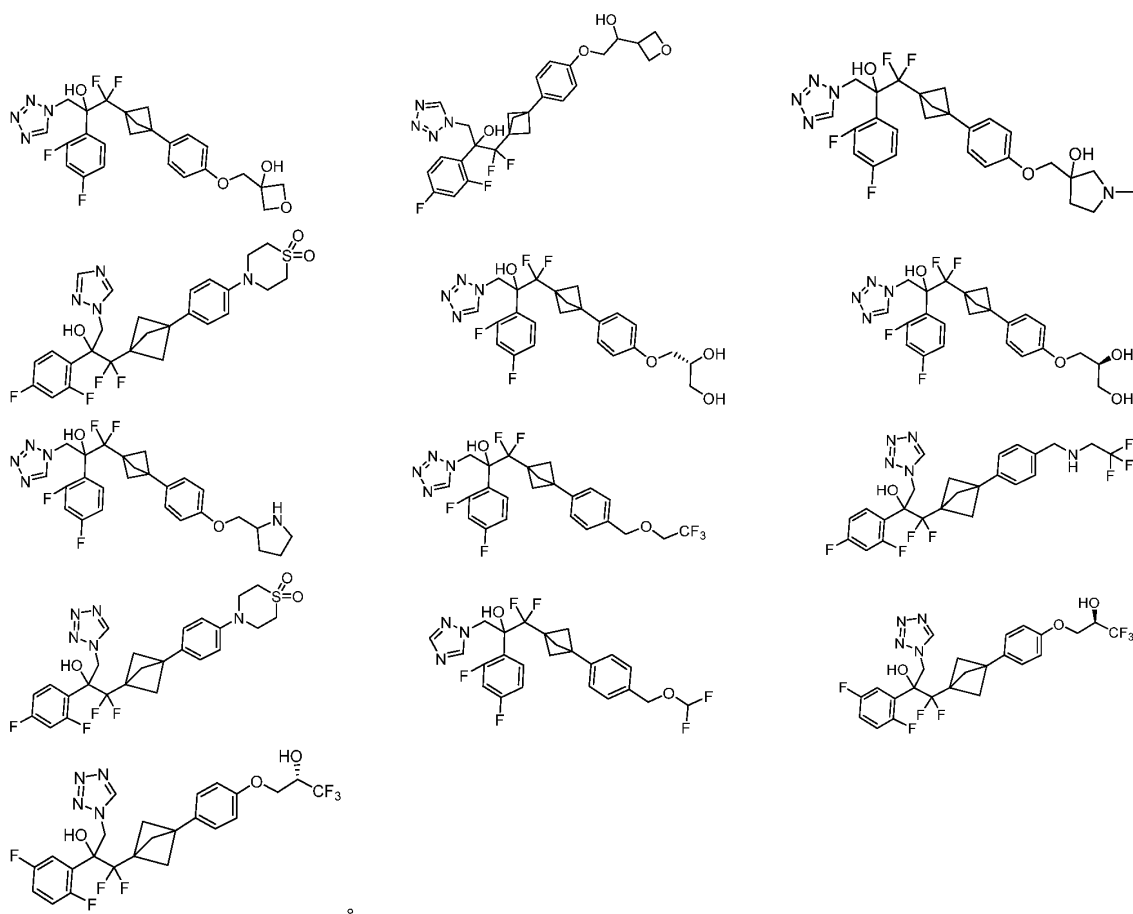




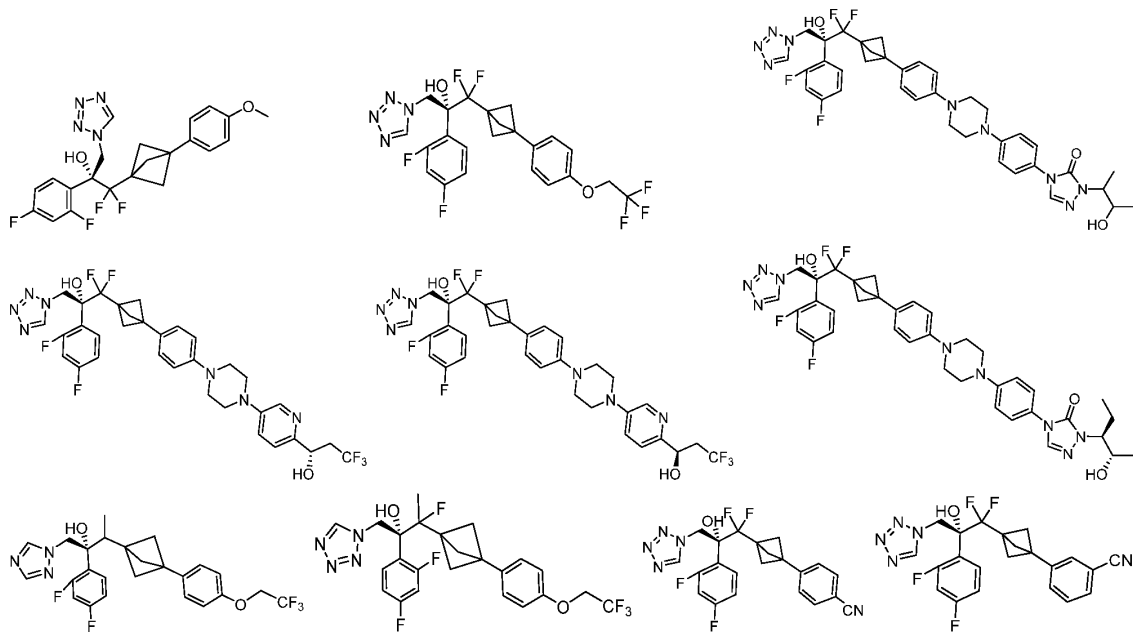


5



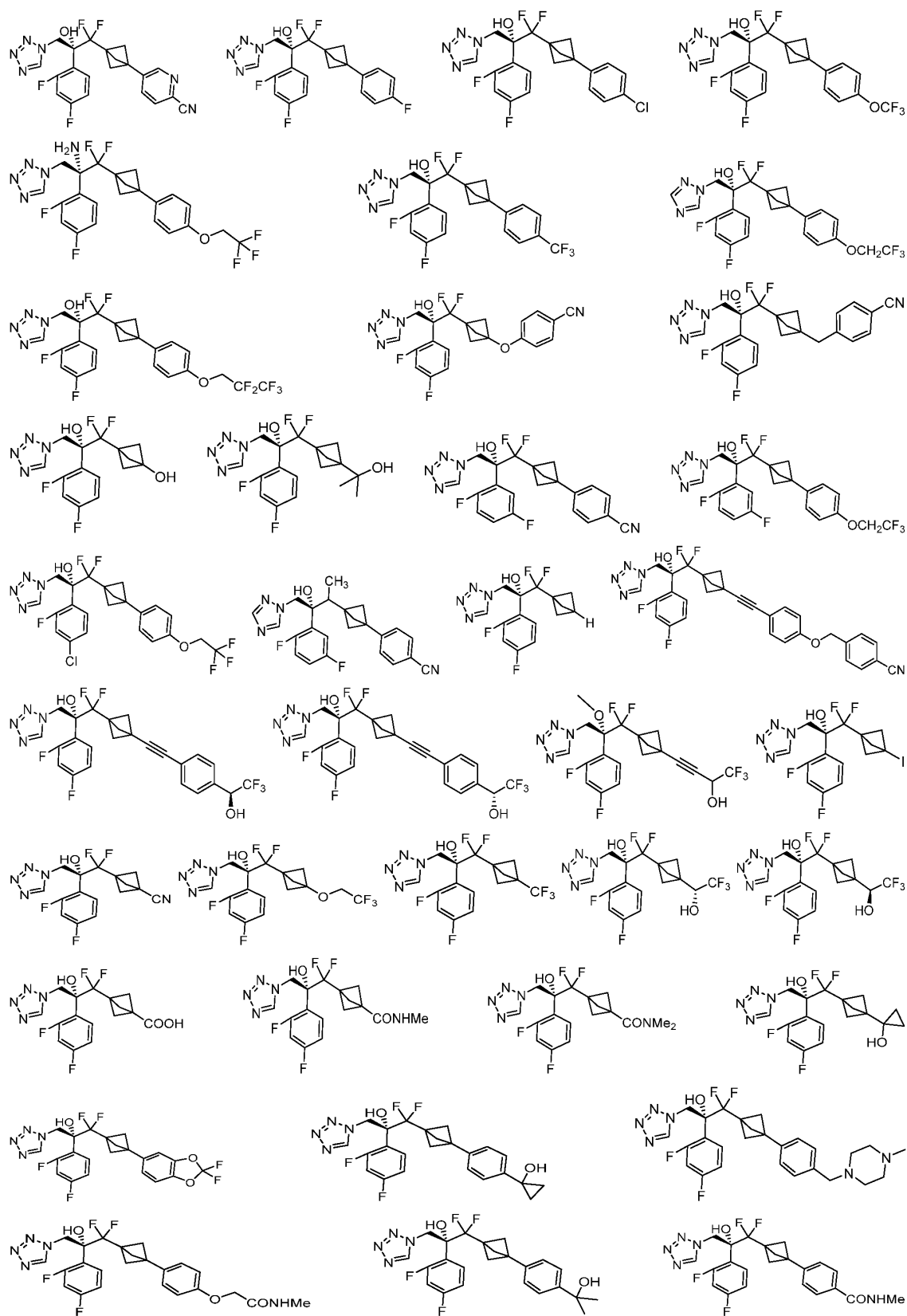


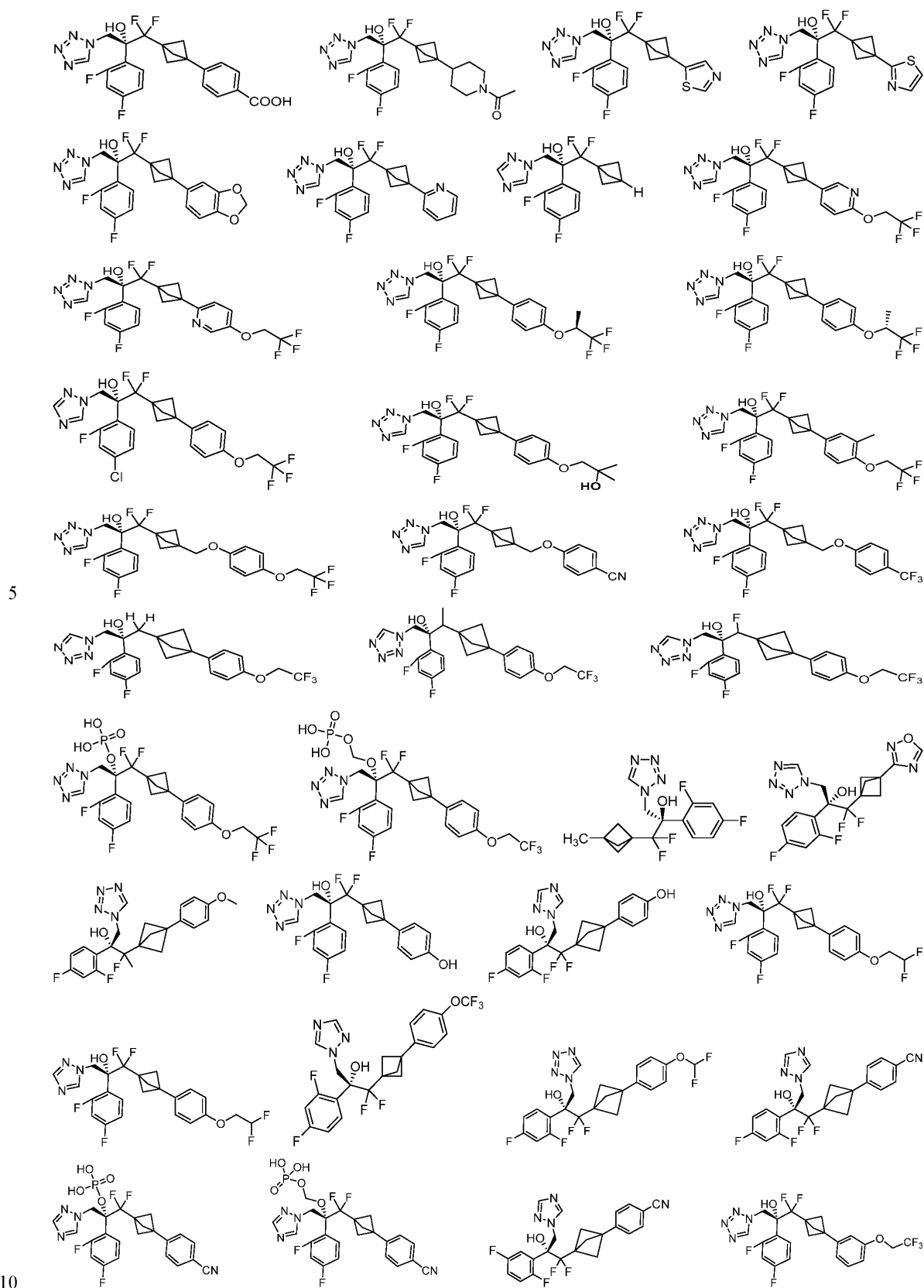
在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体、互变异构体及其药学上可接受的盐，其选自



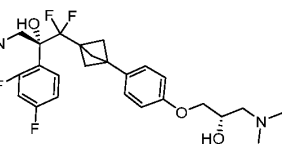
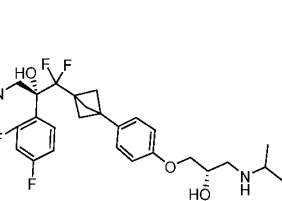
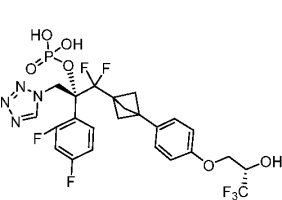
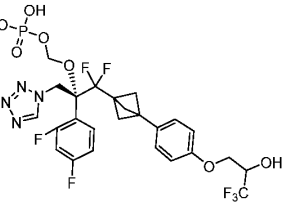
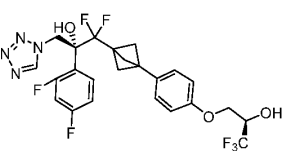
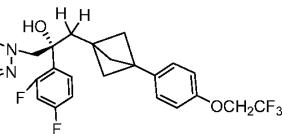
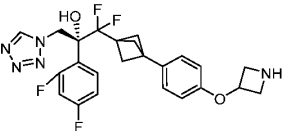
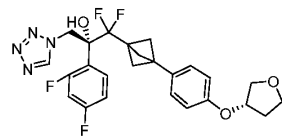
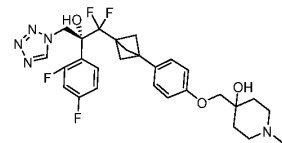
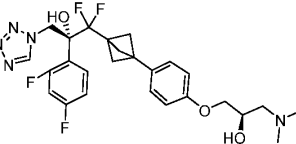
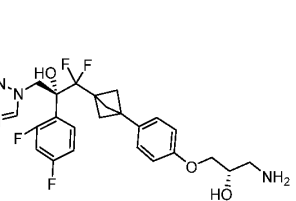
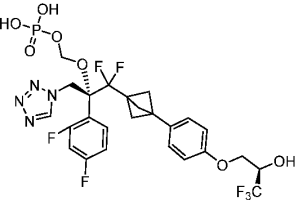
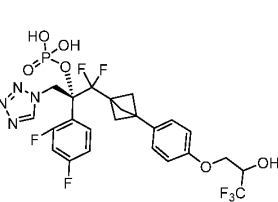
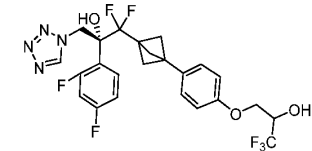
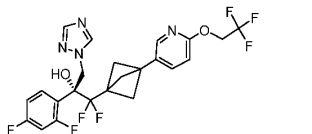
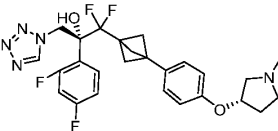
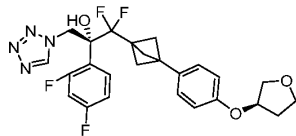
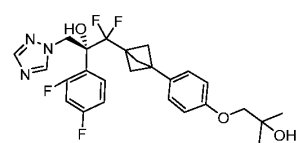
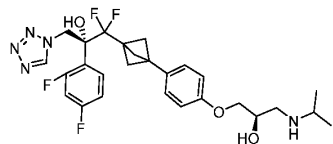
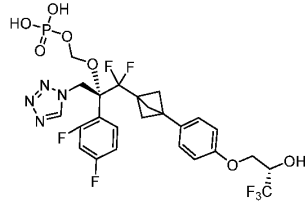
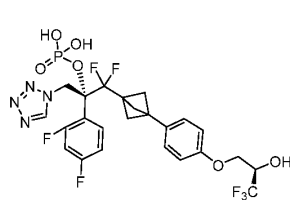
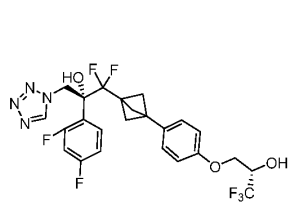
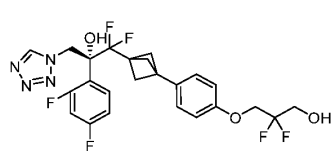
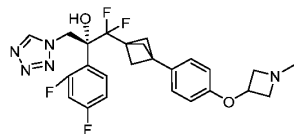
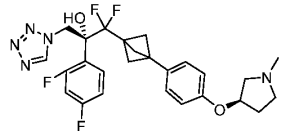
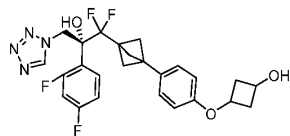
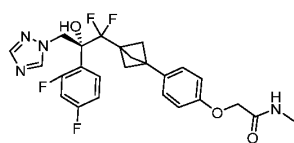
5

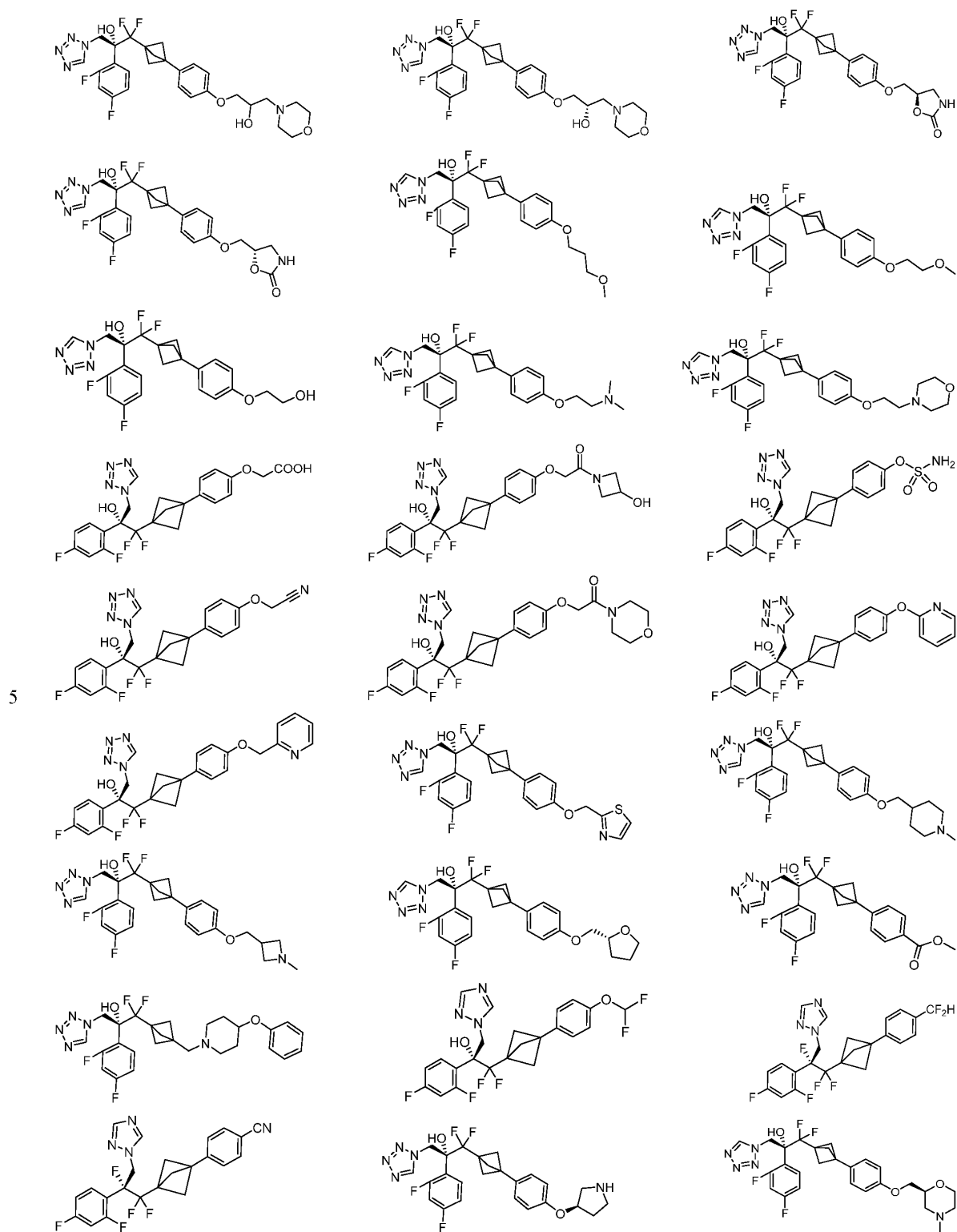
10

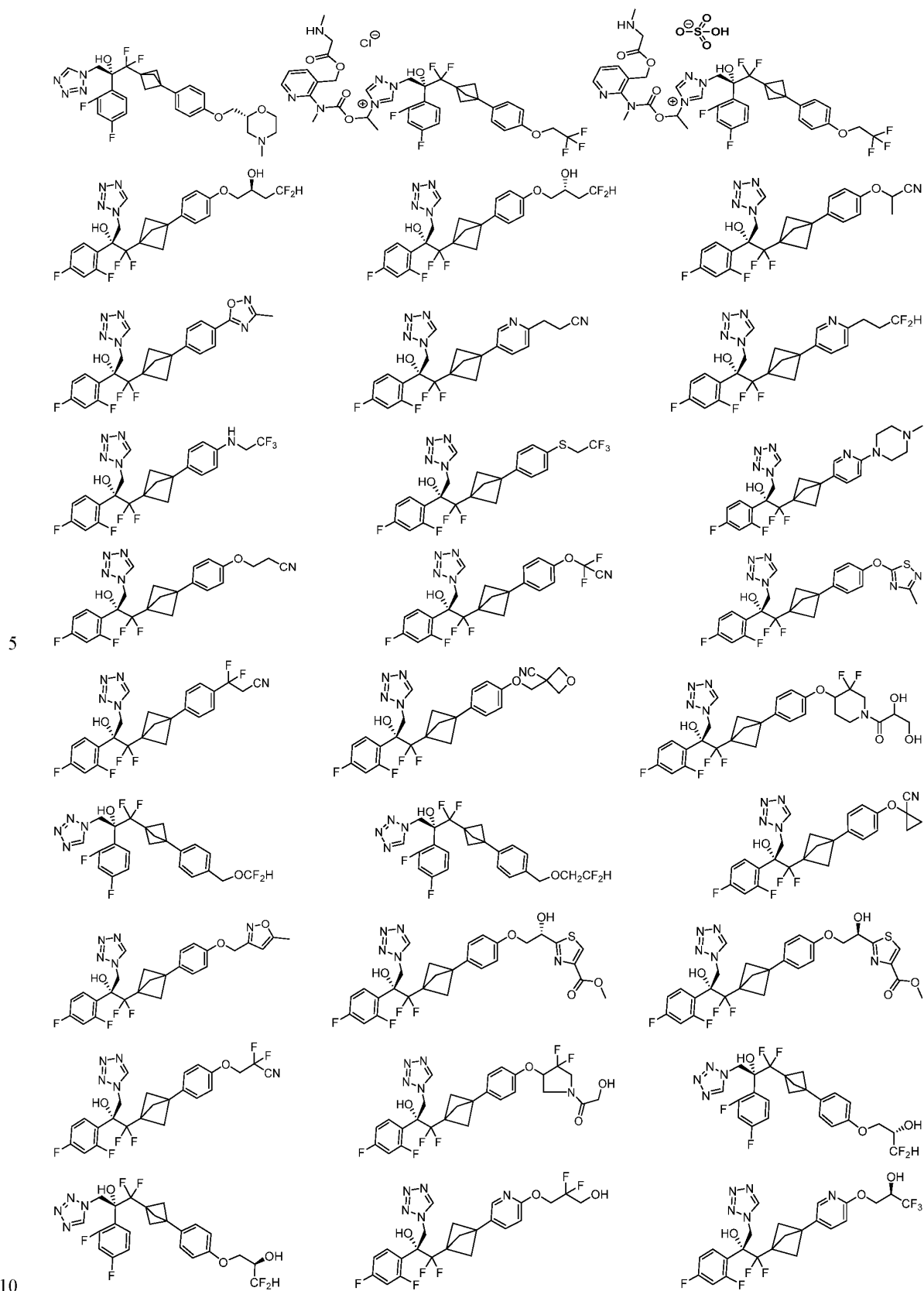


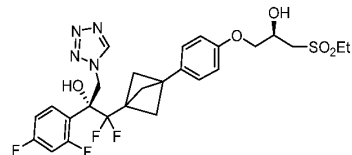
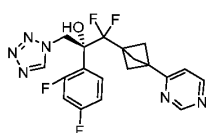
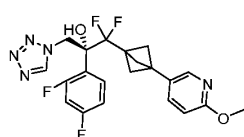
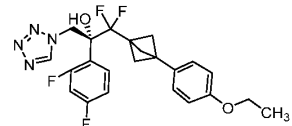
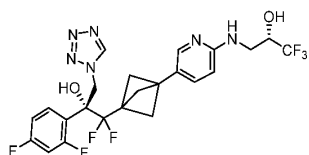
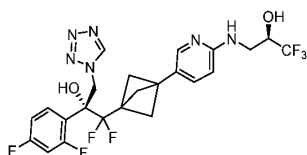
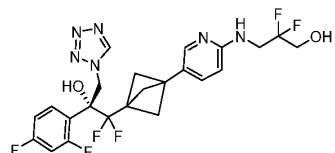
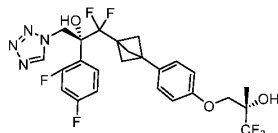
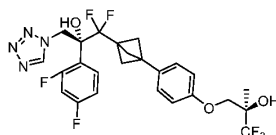
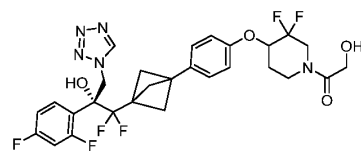
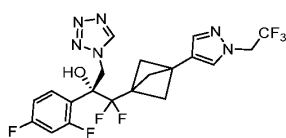
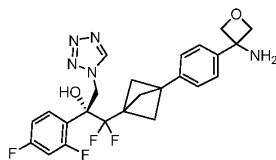
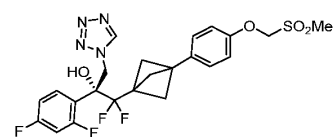
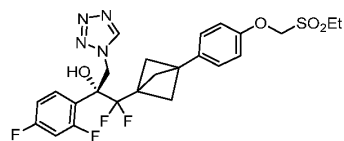
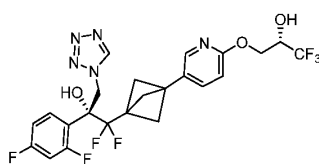


5

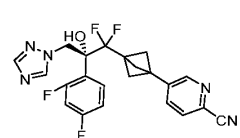
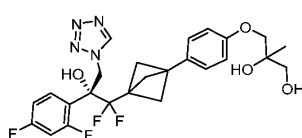
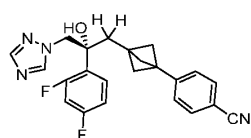
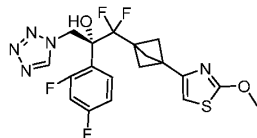
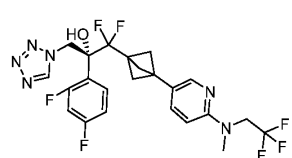
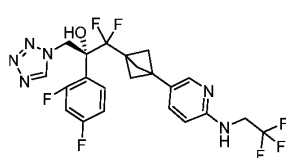
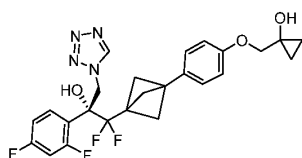
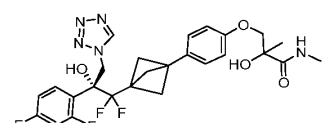
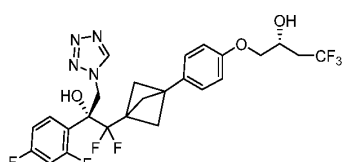
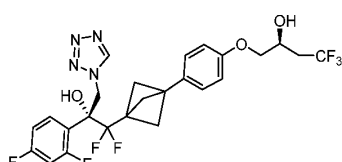
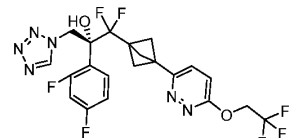
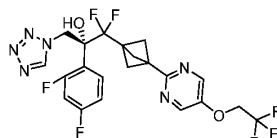
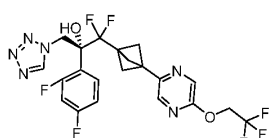
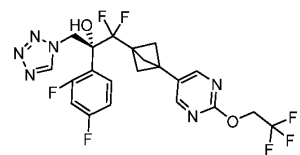
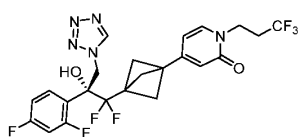
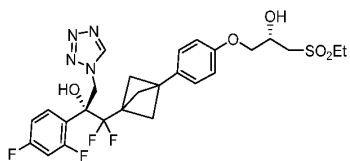




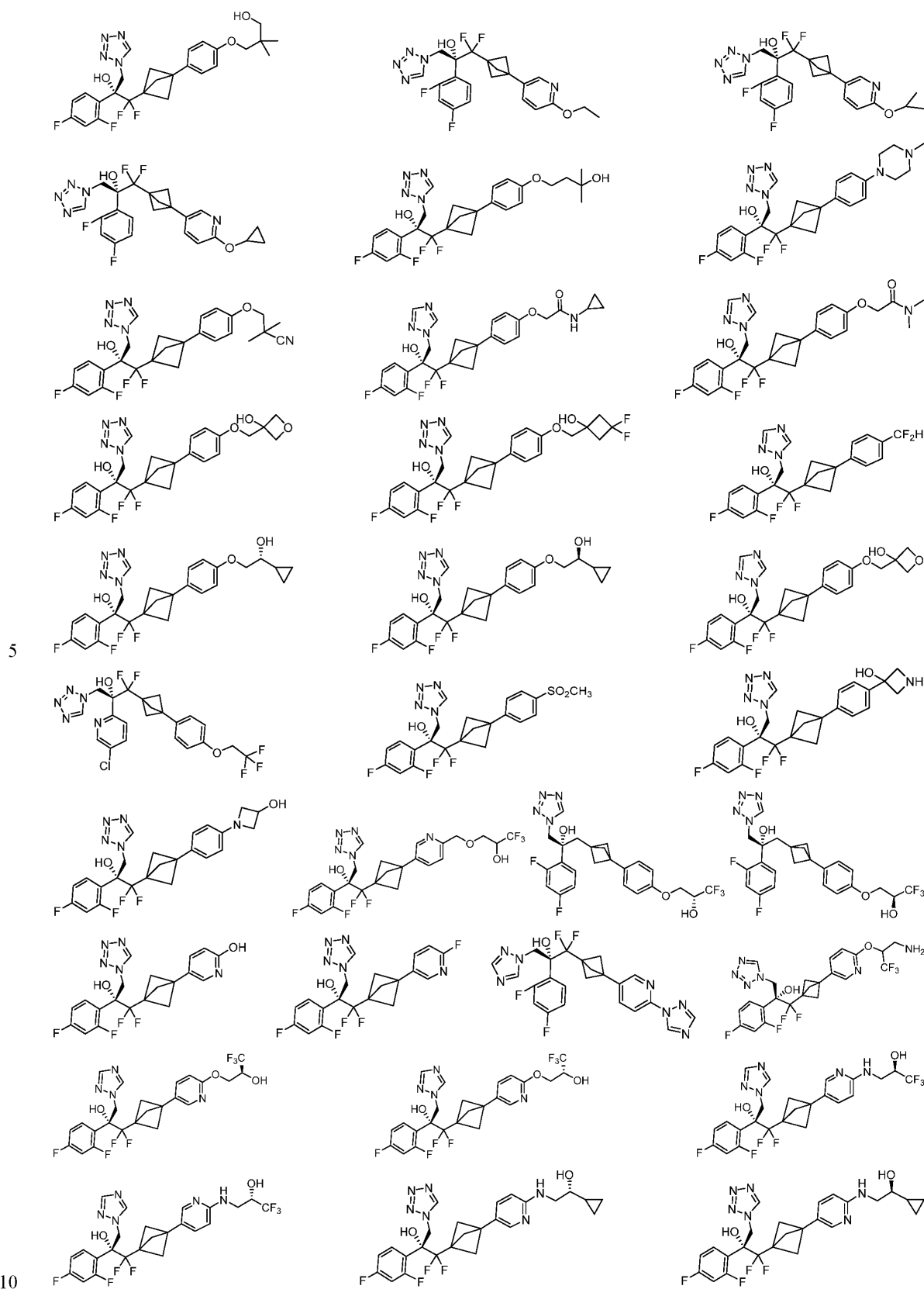




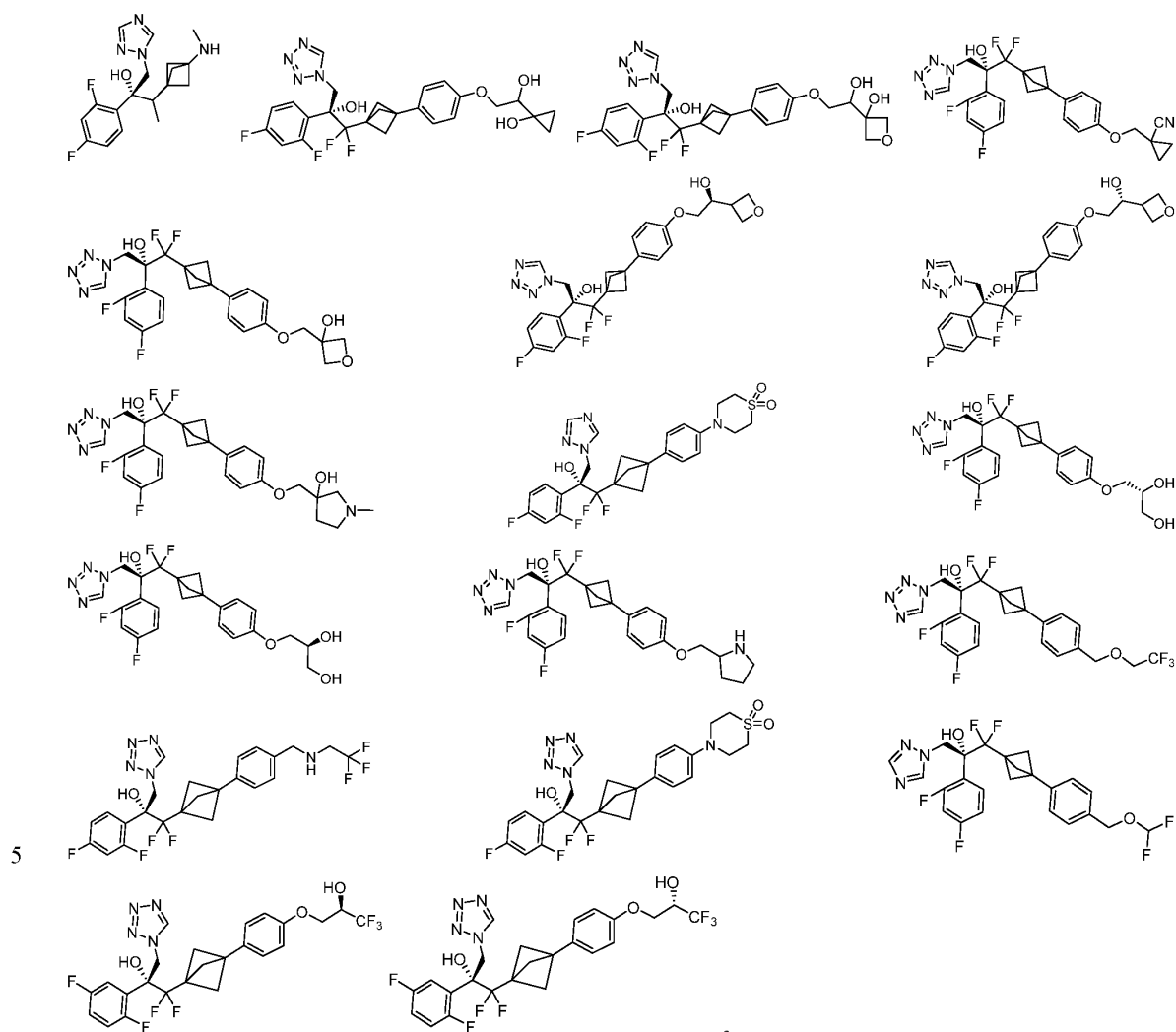
5



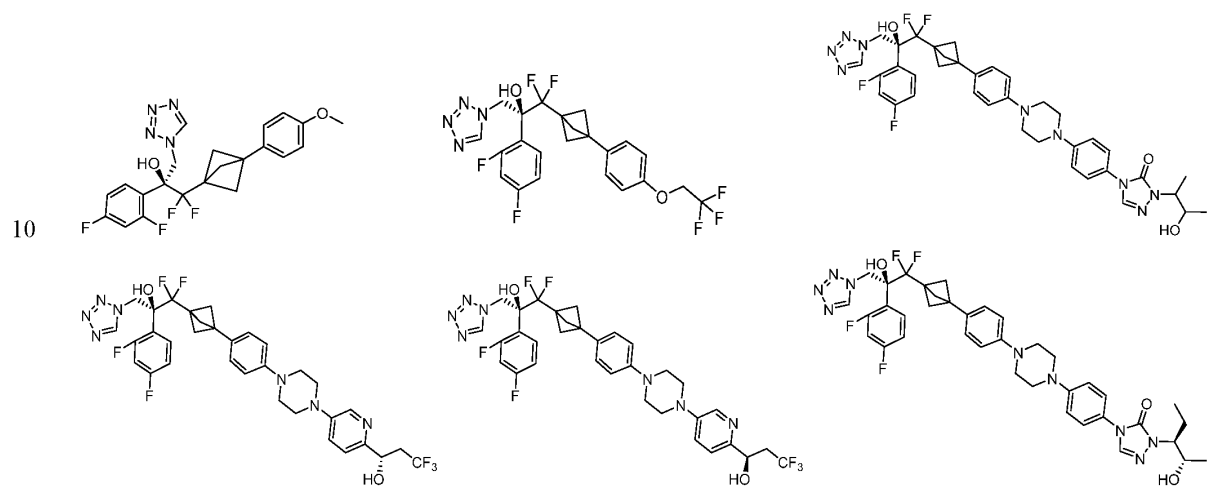
10



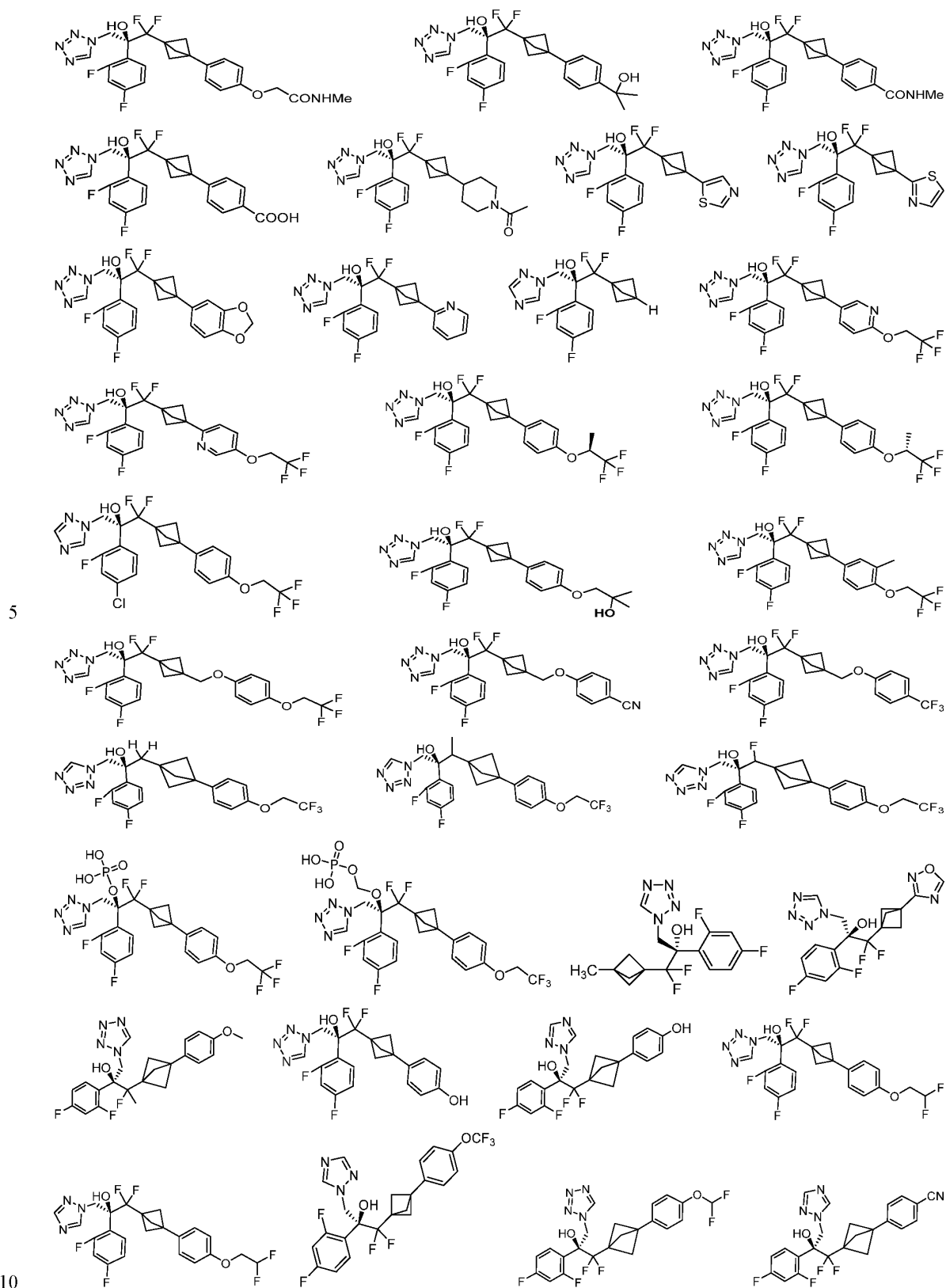


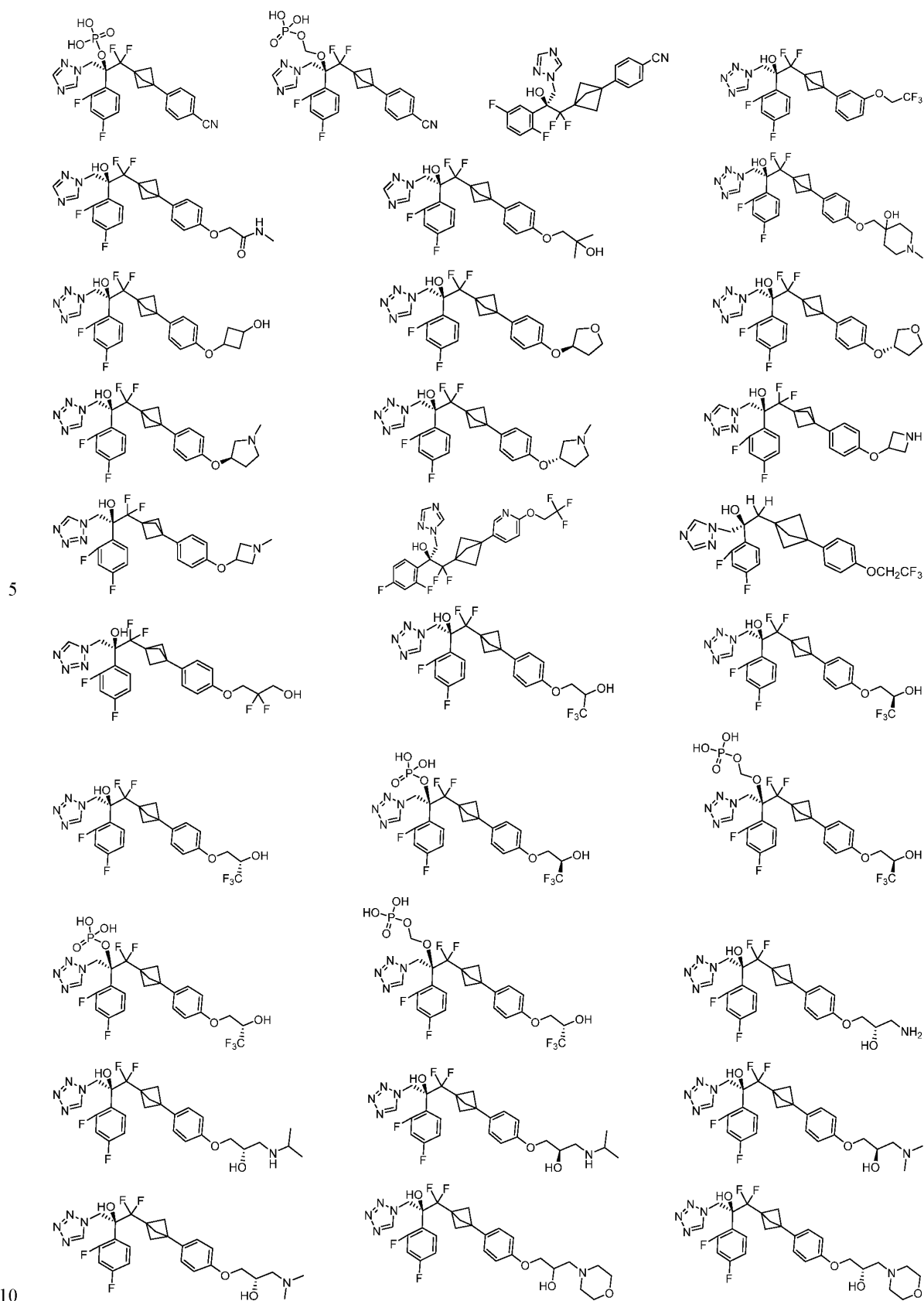


在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体、互变异构体及其药学上可接受的盐，其选自

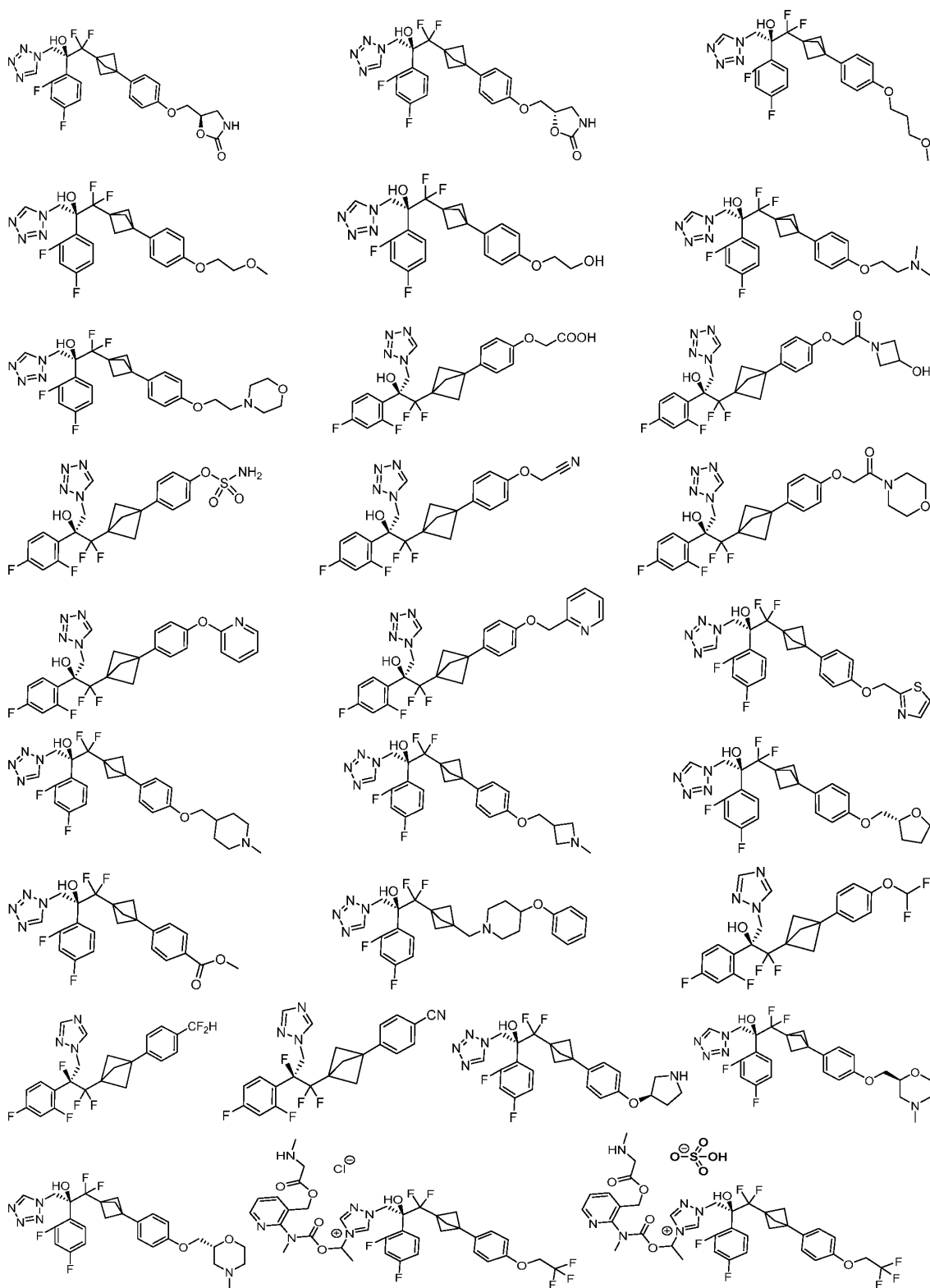


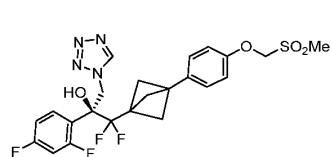
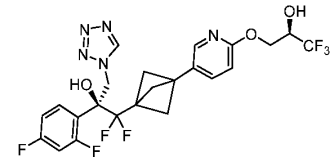
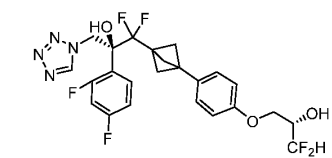
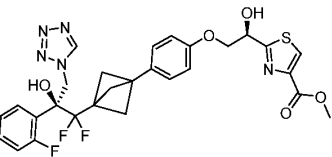
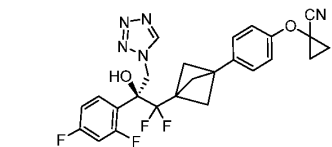
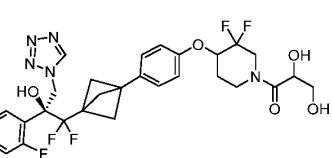
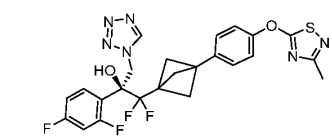
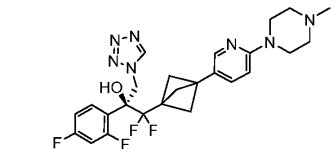
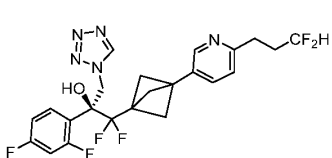
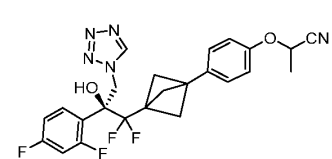
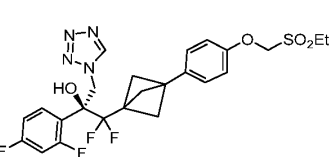
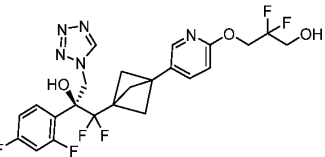
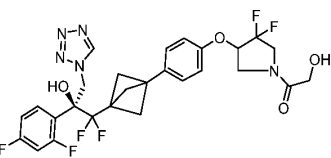
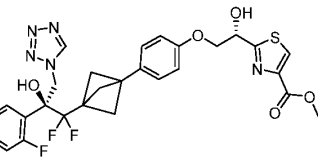
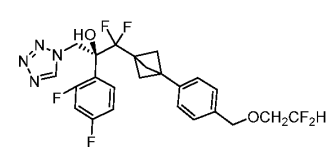
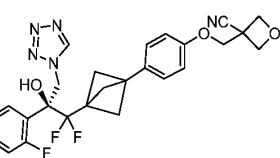
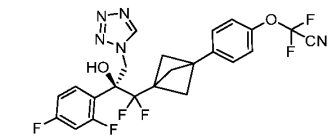
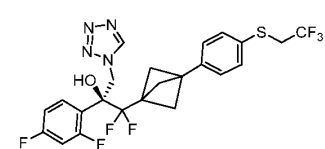
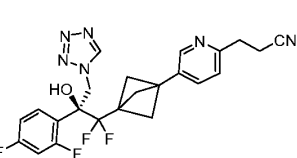
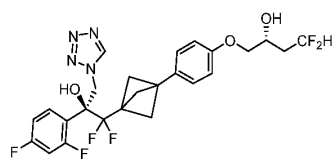
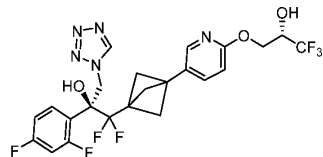
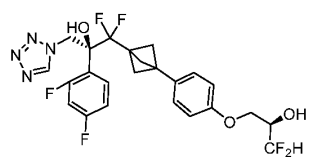
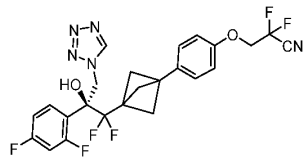
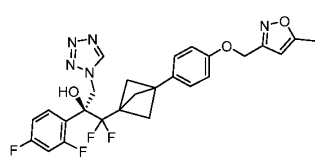
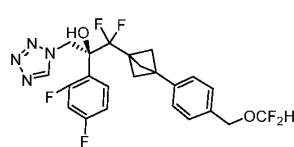
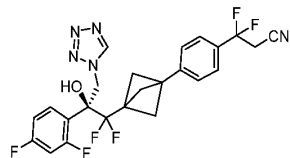
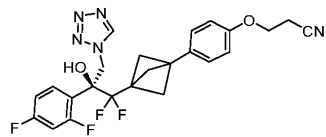
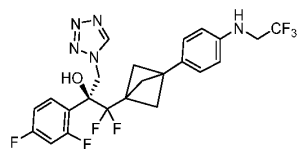
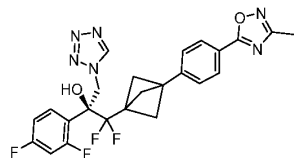
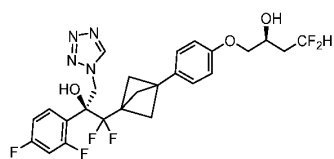


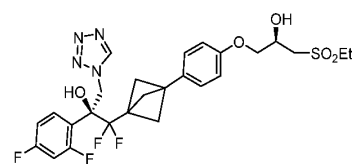
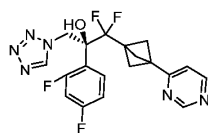
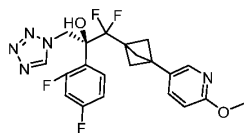
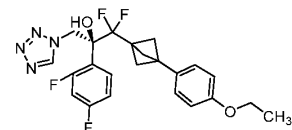
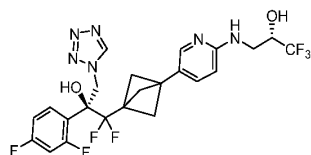
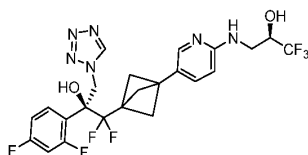
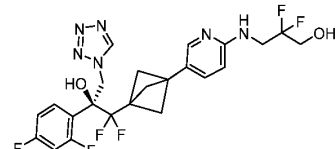
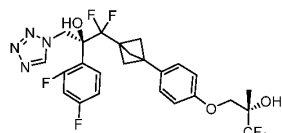
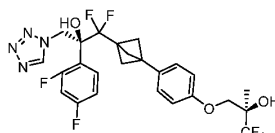
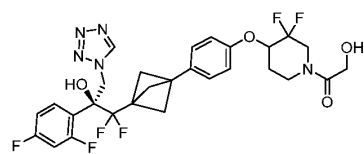
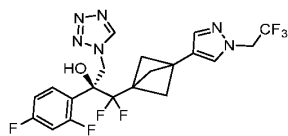
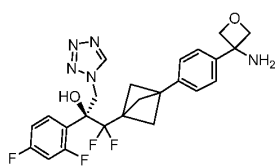




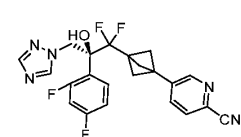
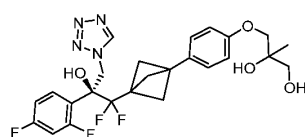
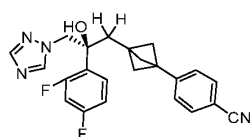
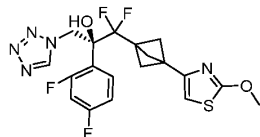
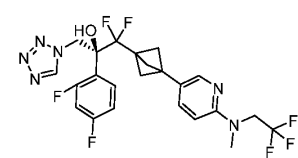
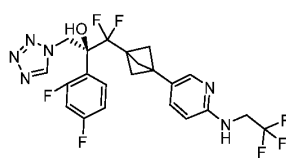
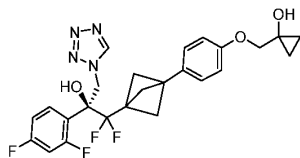
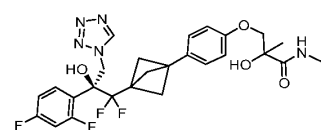
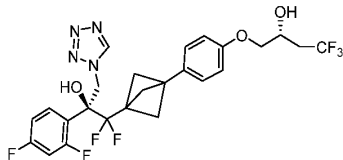
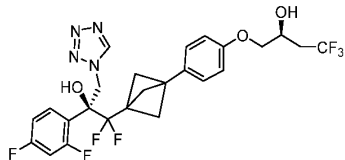
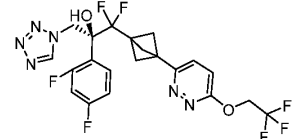
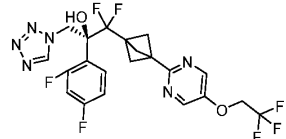
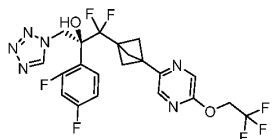
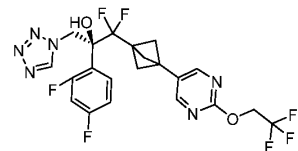
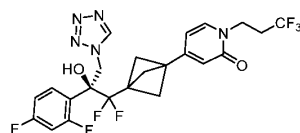
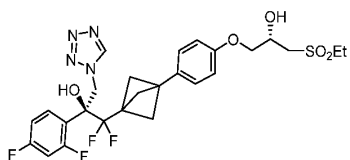
5



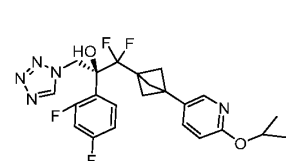
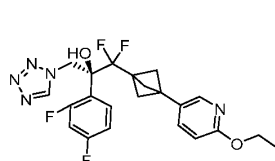
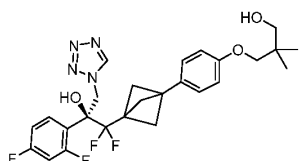




5

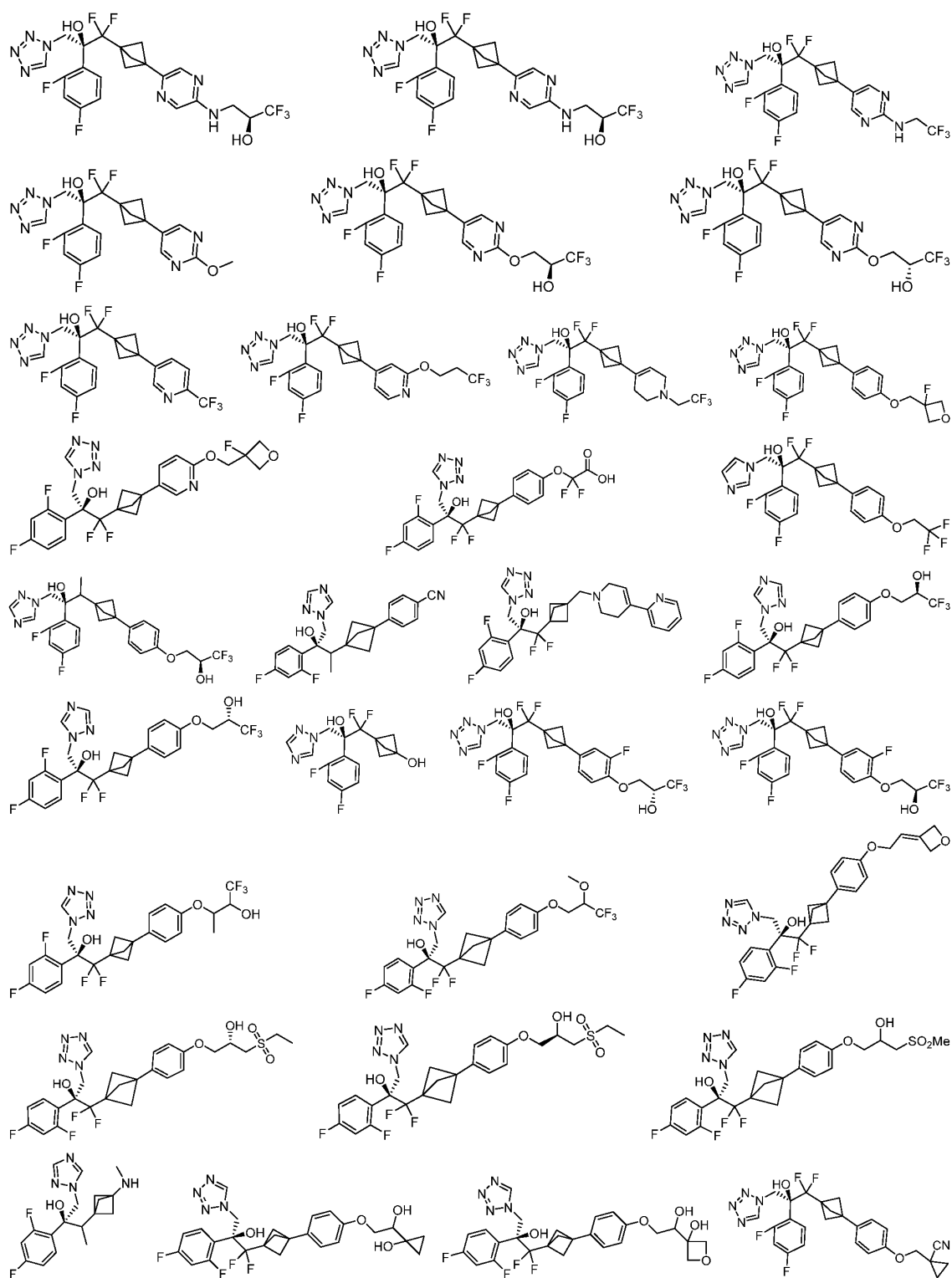


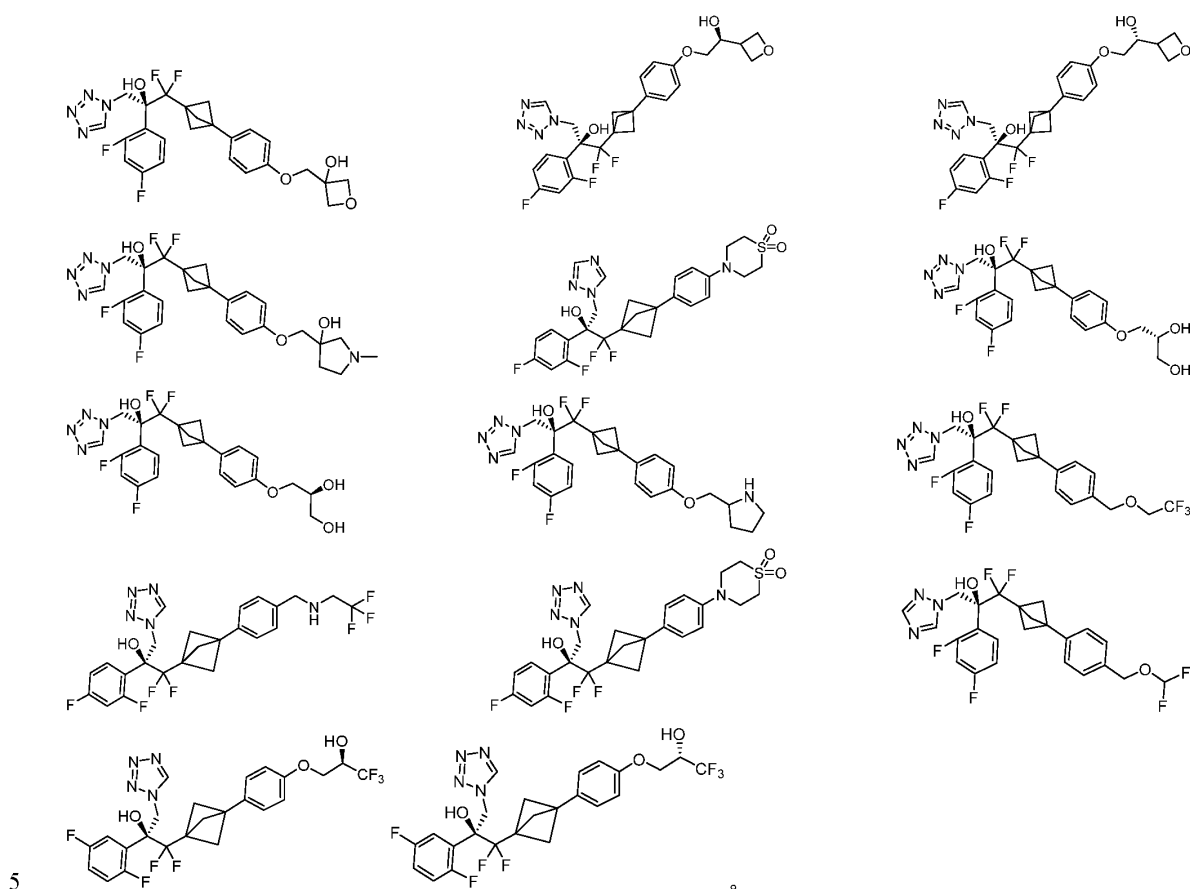
10





5





在本发明的另一方面，本发明还提出了前面所述的化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐在制备抗真菌感染药物方面的用途。

定义和说明

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

- 如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者，并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许，可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素，不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

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

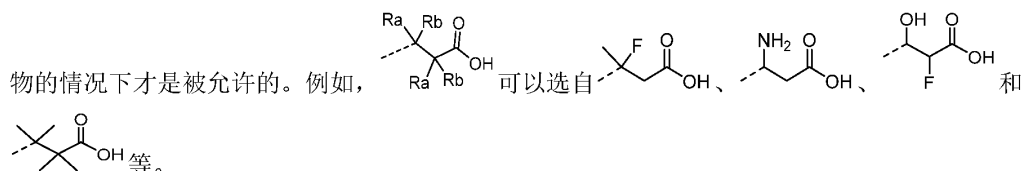
- 20 术语“药学上可接受的阴离子”是指药学可接受的无机酸(例如矿物酸)的阴离子，诸如氯阴离子、溴阴离子、碘阴离子、硫酸根阴离子或硫酸氢根阴离子；或来自有机酸，例如脂族、芳族或芳脂族羧酸或磺酸，诸如乙酰氧基阴离子、三氟乙酰氧基阴离子、甲磺酰氧基阴离子等。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶

剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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



- 不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如，C₁₋₆ 烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的 C₁₋₆ 烷基。然而，当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候，例如，
20 卤素取代基，“-”可以被省略。

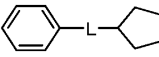
当基团价键上带有虚线“/”时，例如在“”中，该虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。当单键上带有“/”时，例如在“”中，该虚线代表单键或者不存在，也意味着“”代表了单键“”或者双键“”。

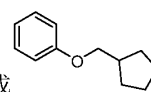
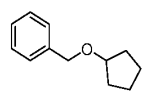
- 术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。
25

- 当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 1、2 或 3 个 R' 所取代，则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 个 R' 所取代，并且每种情况下的 R' 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。
30

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如  中 L₁ 代表单键时表示该结构实际上是 。

- 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。
35

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，此时 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成



也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

- 5 除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定，术语“ C_{1-6} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-6} 烷基包括 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 和 C_5 烷基等；其可以是一价(如 CH_3)、二价($-\text{CH}_2-$)或

- 10 者多价(如次 )。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于 CH_3 、、、、、、 等。

除非另有规定，术语“ C_{1-4} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-4} 烷基包括 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{3-4} 和 C_{2-3} 烷基等；其可以是一价(如 CH_3)、二价($-\text{CH}_2-$)或者多价(如次 )。

C_{1-4} 烷基的实例包括但不限于 CH_3 、、、、、 等。

- 15 除非另有规定，“ C_{2-6} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-6} 烯基包括 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烯基等；其可以是一价、二价或者多价。 C_{2-6} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

- 20 除非另有规定，“ C_{2-3} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-3} 烯基包括 C_3 和 C_2 烯基；所述 C_{2-3} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-3} 烯基的实例包括但不限于 、、、、 等。

- 25 除非另有规定，“ C_{2-6} 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述 C_{2-6} 炔基包括 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 、 C_3 和 C_2 炔基。 C_{2-6} 炔基的实例包括但不限于 、、、 等。

除非另有规定，“ C_{2-3} 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述 C_{2-3} 炔基包括 C_3 和 C_2 炔基。 C_{2-3} 炔基的实例包括但不限于 、、、 等。

- 30 术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 。在另一些实施方案中，所述杂烷基为 C_{1-6} 杂烷基；在另一些实施方案中，所述杂烷基为 C_{1-3} 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基与分子其余部分的连接位置，但术语“烷氧基”属于惯用表达，是指通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于-
- 35

OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

- 5 除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基(包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

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

- 15 除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氨基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷氨基等。C₁₋₆烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氨基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷氨基等。C₁₋₃烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

- 20 除非另有规定,术语“C₁₋₆烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷硫基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷硫基等。C₁₋₆烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷硫基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷硫基等。C₁₋₃烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等。

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

- 30 除非另有规定,术语“3-6元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至6个环原子组成的饱和或部分不饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6元杂环基”而言,杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述3-6元杂环基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环基等。3-6元

杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊烷、、

- 35 、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻唑基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定,术语“5-6元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由5至6个环原子组成的饱和

或部分不饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“5-6元杂环基”而言,杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述5-6元杂环基包括5元和6元杂环基等。5-6元杂环基的实例包括但不限于



- 5 限于1,3-二氧戊烷、、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

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

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

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等;酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

- 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:乙酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本领域技术人员应当理解的是,一些式(I)化合物可以包含一个或多个手性中心,因此存在两个或更多个立体异构体。因此,本发明的化合物可以以单个立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体)及其任意比例的混合物例如外消旋物的形式存在,以及在适当的情况下,可以以其互变异构体和几何异构体的形式

存在。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明要求保护的范围之内。

本文所用的术语“立体异构体”指具有相同化学构成、但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体和构象异构体等。

本文所用的术语“对映异构体”指化合物的彼此是不可重叠的镜像的两种立体异构体。

本文所用的术语“非对映异构体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，例如熔点、沸点、光谱性质或生物活性。非对映异构体的混合物可以用高分辨率分析方法例如电泳和色谱例如 HPLC 分离。

立体化学定义和惯例可遵循 S. P. Parker 编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在，即，它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时，前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用于表示化合物旋转平面偏振光的符号，其中 (-) 或 l 表示该化合物是左旋的。带有 (+) 或 d 的前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构，除了它们彼此互为镜像之外，这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可以称为对映异构体，这类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋物，其可以出现在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光学活性的两种对映异构体的等摩尔混合物。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成单个异构体使用。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见 Allinger N. L. 和 Eliel E. L., “Topics in Stereochemistry”, 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法, 例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者, 可以通过与手性酸(例如 10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴樟脑酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体, 将所述的盐分级结晶, 然后游离出拆分的碱中的一个或两个, 任选地重复这一过程, 从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体, 即光学纯度以重量计例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99.5% 的所需的立体异构体。或者, 如本领域技术人员所熟知的, 可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上, 得到非对映异构体。

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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚(^3H), 碘-125(^{125}I) 或 C-14(^{14}C)。又例如, 可用重氢取代氢形成氘代药物, 氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固, 相比于未氘化药物, 氘代药物有降低毒副作用、

增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

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

- 10 本发明所公开化合物可能有一个或多个手性中心，每个手性中心各自独立的具有 R 构型或者 S 构型。本发明所公开部分化合物手性中心标记为 *R, *S, R*, 或 S*, 表示该化合物该手性中心绝对构型未经鉴定，但是该化合物已经过手性拆分且该手性中心为单一构型的手性中心，该化合物为单一构型对映异构体单体，或单一构型的非对映异构体单体，或该手性中心构型单一的非对映异构体混合物(例如：其它手性中心构型未被拆分)。当本发明所公开化合物手性中心其绝对构型(R 构型，或者 S 构型)未经鉴定时，该类化合物可
- 15 根据其在相应色谱柱条件下(例如色谱柱型号，色谱柱填充物，色谱柱尺寸，流动相等)所对应保留时间(R_T)予以确认。

- 在下述实施例中更具体地解释本发明。然而，应当理解，这些实施例是为了举例说明本发明，而并不是以任何方式限制本发明的范围。下列实施例中如未注明具体条件的实验方法，通常按照这类反应的常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非
- 20 另外说明，否则液体的比为体积比。

本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

附图说明

图 1 为化合物 3A 的 X-ray 单晶衍射图。

具体实施方式

- 25 下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

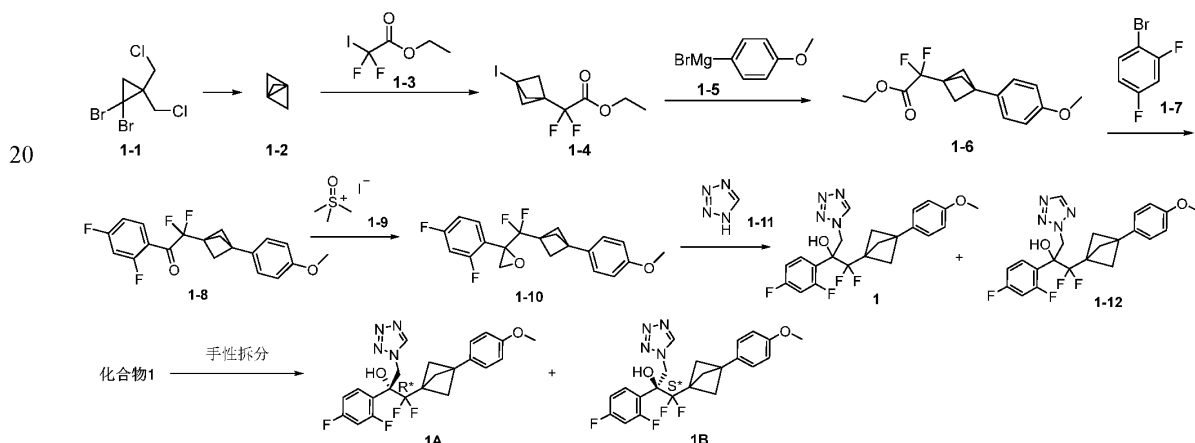
- 所有实施例中，¹H-NMR, ¹³C-NMR 和 ¹⁹F-NMR 谱图使用 Bruker Ascend 400 MHz 核磁共振仪记录，使用 Topspin 软件处理谱图，氘代溶剂作为内部氘锁。其中 ¹³C-NMR 和 ¹⁹F-NMR 对 ¹H 去耦。根据明确的化学位移/耦合模式，或根据 2D Cosy, HMBC, HSQC 或 NOESY 实验进行分配。峰的多重性定义为：s 单重峰，d 双重峰，t 三重峰，q 四重峰，m 多重峰，br 宽峰，br.s 宽单重峰；耦合常数(J)精确到 0.1Hz。质谱是用 Agilent 1260 (ESI)型或 Shimadzu LC-MS-2020 (ESI 型)或 Agilent 6215 (ESI)型质谱仪记录的；反相制备型 HPLC 分离是用 Agilent 1290 紫外引导的全自动纯化系统(Xtimate®Prep C18 OBDTM 21.2*250 mm
- 30 10μm 柱)或用 Gilson GX281 紫外引导的全自动纯化系统(xBridge®Prep C18 OBDTM 19*250 mm 10μm 柱)或 Waters QDa 引导的全自动纯化系统(SunFire®Prep C18 OBD 29*250 mm 10μm 柱)进行的。除非另外指定，分离用 SepaFlash 预装正相硅胶柱(国药集团化学试剂有限公司)，TLC 分析板(烟台江友硅胶开发有限公司，型号：HSGF254，规格：2.5×5 cm)，洗脱液的配比均为体积比。

其中，化学式或英文字母缩写代表的试剂中文名称如下：

- 40 CD₃OD 代表氘代甲醇；DMSO-*d*₆ 代表氘代二甲亚砜；Chloroform-*d* 或 CDCl₃ 代表氘代氯仿；AcOH 代表醋酸；AlCl₃ 代表三氯化铝；Aq 代表水溶液；N₂ 代表氮气；Ar 代表氩气；B₂Pin₂ 代表联硼酸频那醇酯；BBr₃ 代

- 表三溴化硼; BH_3 代表硼烷; $(\text{Boc})_2\text{O}$ 代表二碳酸二叔丁酯; Et_3SiH 代表三乙基硅烷; HATU 代表 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐; HOBt 代表 1-羟基苯并三唑; K_2CO_3 代表碳酸钾; KOAc 代表醋酸钾; MeONa 代表甲醇钠; LDA 代表二异丙基氨基锂; LiHMDS 代表双(三甲基硅基)胺基锂; LiOH 代表氢氧化锂; *m*-CPBA 代表间氯过氧苯甲酸; Na_2CO_3 代表碳酸钠; NaBH_4 代表硼氢化钠; NaCl 代表氯化钠; NaHCO_3 代表碳酸氢钠; NaOH 代表氢氧化钠; Na_2SO_4 代表硫酸钠; NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺; *n*-BuLi 代表正丁基锂; NH_4Cl 代表氯化铵; NMP 代表 N-甲基-2-吡咯烷酮; PBr_3 代表三溴化磷; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 代表 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 代表醋酸钯; conc. 代表浓; $(\text{COCl})_2$ 代表草酰氯; Cs_2CO_3 代表碳酸铯; CuCl 代表氯化亚铜; CuI 代表碘化亚铜; DCM 代表二氯甲烷; Dioxane 或 1, 4-dioxane 代表 1, 4-二氧六环; MeCN, ACN 或 CH_3CN 代表乙腈; MeOH 或 methanol 代表甲醇; EtOH 或 ethanol 代表乙醇; DEA 代表二乙胺; DIPEA 或 DIEA 代表 N, N-二异丙基乙胺; DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲基亚砜; EA 或 EtOAc 代表乙酸乙酯; PE 代表石油醚; THF 代表四氢呋喃; Toluene 或 tol. 代表甲苯; SOCl_2 代表二氯亚砷; TFA 代表三氟乙酸; FA 代表甲酸; TMSCN 代表三甲基硅氧; H_2O 代表水; HCl 代表氯化氢气体; HCl aq. 代表盐酸水溶液; $^\circ\text{C}$ 代表摄氏度; rt 或 RT 代表室温; h 代表小时; min 代表分钟; g 代表克; mg 代表毫克; mL 代表毫升; mmol 代表毫摩尔; M 代表摩尔; cm 代表厘米; mm 代表毫米; μm 代表微米; nm 代表纳米; mL/min 代表毫升每分钟; Hz 代表赫兹; MHz 代表兆赫兹; bar 代表压力单位巴; psi 代表压力单位磅每平方英寸; N_2 代表氮气; HPLC 代表高效液相色谱法; I.D. 代表内径; LCMS 或 LC-MS 代表液相色谱法-质谱法联用; m/z 代表质荷比; ESI 代表电喷雾电离; CO_2 代表二氧化碳; TLC 代表薄层色谱法; UV 代表紫外; MC 代表甲基纤维素; SBECD 代表磺丁倍他环糊精钠。

实施例 1: 化合物 1A 和 1B 的制备



化合物 1-4 的制备

- 将化合物 1-1 (28.2 g, 96 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(100 mL), 并在 -78°C 冷却温度下逐滴加入甲基锂(1.6 M, 120 mL, 192 mmol)。反应体系在 -78°C 下搅拌反应 5 分钟后, 逐渐升温至 0°C 下继续搅拌反应 3 小时, 随后在反应体系中加入化合物 1-3 (15 g, 60 mmol), 在室温下继续搅拌 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 1-4 (10 g) 为浅黄色液体, 产率 33%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109.15 (s, 2F)。

化合物 1-6 的制备

将化合物三乙酰丙酮铁(2.2 g, 6.3 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 THF (80 mL), 化合物 1-4 (10 g, 31.6 mmol) 和 TMEDA (1.5 g, 12.6 mmol)。反应体系搅拌 5 分钟, 将格氏试剂 4-甲氧

基苯基溴化镁的 THF 溶液 **1-5** (0.5 M, 102 mL, 50.6 mmol) 缓慢滴加到三口瓶中, 室温下继续搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **1-6** (2.1 g) 为浅黄色液体, 产率 23%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.34 (s, 2F)。

化合物 **1-8** 的制备

将化合物 **1-7** (1.1 g, 5.6 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚 (15 mL), 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 3.5 mL, 5.6 mmol)。反应体系在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **1-6** (1.5 g, 5.1 mmol) 的无水乙醚溶液 (10 mL) 并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **1-8** (1.6 g) 为黄色固体, 产率 86%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -99.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1F), -103.94 (q, *J* = 13.8 Hz, 1F), -107.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 2F)。

15 化合物 **1-10** 的制备

将化合物 **1-8** (300 mg, 0.8 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷 **1-9** (272 mg, 1.2 mmol) 和固体氢氧化钠 (66 mg, 1.7 mmol), 反应体系在 65 °C 下搅拌 48 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **1-10** (275 mg), 产率 89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.95 (qd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 6H)。

化合物 **1** 的制备

将化合物 **1-10** (275 mg, 0.73 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (1.5 mL) 中, 加入化合物 **1-H** 四氮唑 **1-11** (102 mg, 1.5 mmol) 和碳酸钾 (151 mg, 1.1 mmol)。反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **1** (100 mg, 产率 31%) 及对应区域异构体化合物 **1-12** (50 mg, 产率 16%)。

化合物 **1**: LC-MS (ESI): *m/z* 447.0 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (brs, 1H), 2.04 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.85 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 3H)。

化合物 **1-12**: LC-MS (ESI): *m/z* 447.0 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 4H), 5.74 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.04 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H), 1.85 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H)。

化合物 **1A** 和 **1B** 的制备

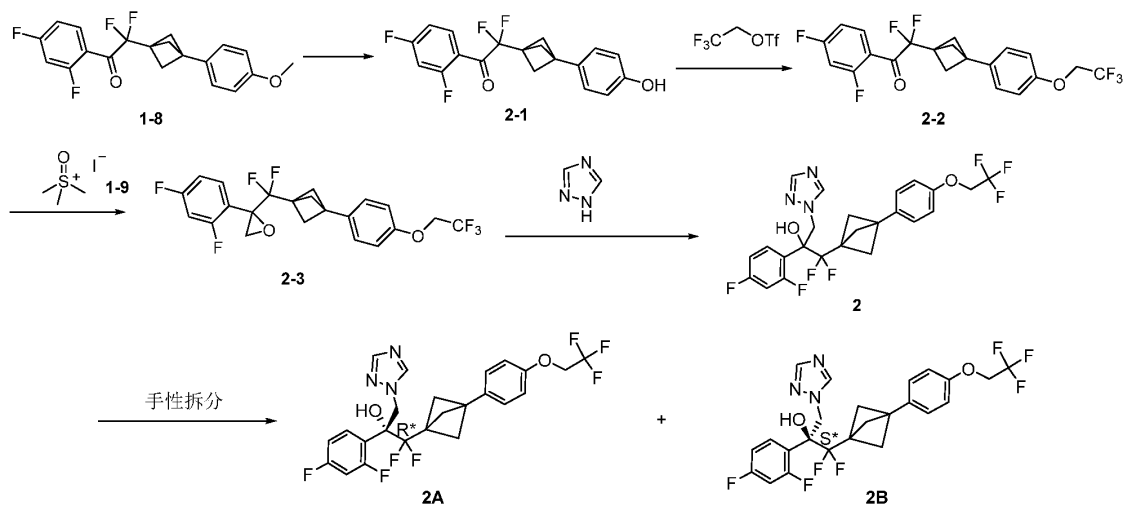
35 将化合物 **1** (70 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 5μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃·H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5 min) 得到标题化合物 **1A** (28 mg) 及 **1B** (28 mg)。

40 化合物 **1A**: LC-MS (ESI): *m/z* 447.2 [M-H]⁻。手性分析方法 (色谱柱型号: Chiralcel OX-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 4 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm;

$R_T = 3.413$ min)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 (td, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.69 (m, 4H), 5.45 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 **1B**: LC-MS (ESI): m/z 447.2 $[\text{M-H}]^-$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: Chiralcel OX-3 100 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 4 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_t = 2.743$ min)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (td, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 6.73 (m, 4H), 5.45 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.04 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.85 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H)。

10 实施例 2: 化合物 **2A** 和 **2B** 的制备



化合物 **2-1** 的制备

将化合物 **1-8** (1.8 g, 4.95 mmol) 加入微波管中, 加入醋酸 (5 mL), 溴化氢水溶液 (48 wt. % in H_2O , 5 mL), 95 $^\circ\text{C}$ 封管反应 16 小时。冷却后旋干, 用 EtOAc (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **2-1** (1.3 g) 为棕黄色液体, 产率 72%。LC-MS (ESI): m/z 348.8 $[\text{M-H}]^-$ 。

化合物 **2-2** 的制备

将化合物 **2-1** (500 mg, 1.4 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 溶剂中, 加入碳酸钾 (296 mg, 2.1 mmol) 和 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (500 mg, 2.1 mmol), 65 $^\circ\text{C}$ 封管反应 16 小时。冷却后用 EtOAc 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **2-2** (340 mg), 浅黄色油状物, 产率 55%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.77 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 9.5, 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.96 (s, 3F), -99.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1F), -103.71 – -104.08 (m, 1F), -107.08 – -107.36 (d, 2F)。

25 化合物 **2-3** 的制备

将化合物 **2-2** (340 mg, 0.79 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷 (433 mg, 1.97 mmol) 和氢氧化钠 (79 mg, 1.97 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **2-3** (260 mg), 浅黄色油状物, 产率 73%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (td, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.93 (tdd, $J = 7.9, 2.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 3H), 4.32 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.96 (s, 3F), -107.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1F),

-108.26 (dt, $J = 11.9, 8.1$ Hz, 1F), -110.91 (dd, $J = 48.7, 9.6$ Hz, 2F)。

化合物 2 的制备

将 1, 2, 4-三氮唑(171 mg, 2.48 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 0 °C 下加入 NaH(99 mg, 2.48 mmol), 反应 30 分钟后, 加入化合物 2-3 (221 mg, 0.49 mmol), 反应体系 70 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例: 12 分钟内由 55% 升至 75%; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 2 (106 mg, 产率 42%)。LC-MS (ESI): m/z 516.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 3H), 6.77 (ddd, $J = 11.4, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (brs, 1H), 5.22 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.07 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.91 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H)。

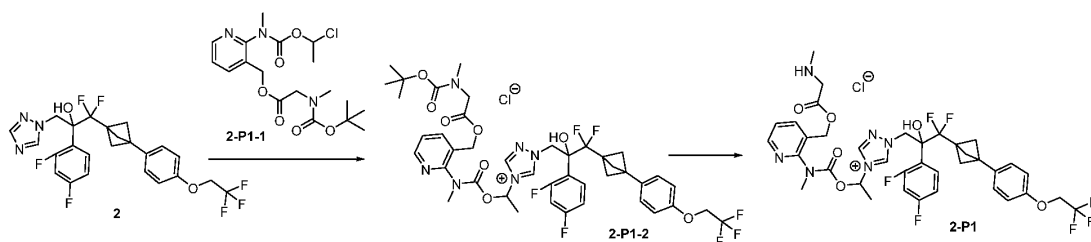
化合物 2A 和 2B 的制备

将化合物 2 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250x30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$); 洗脱梯度: B 10%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4.40 min)得到标题化合物 2A (44 mg) 及 2B (42.6 mg)。

化合物 2A: LC-MS (ESI): m/z 516.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_T = 2.557$ min)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 2H), 6.62 – 6.55 (m, 3H), 6.50 (ddd, $J = 11.3, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.95 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.81 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.65 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 2B: LC-MS (ESI): m/z 516.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_T = 2.298$ min)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (td, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 3H), 6.76 (ddd, $J = 12.1, 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 5.20 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.07 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.91 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 2-P1 的制备



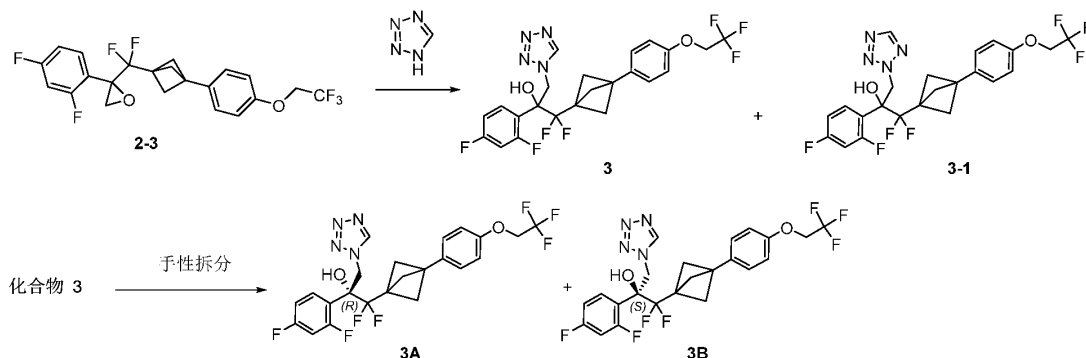
化合物 2-P1-2 的制备

将化合物 2 (100 mg, 0.19 mmol), 化合物 2-P1-1 (N-甲基-N-(3-[(N-叔丁氧羰基-N-甲基氨基)乙酰氧基]甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸(1-氯乙基)酯, CAS: 338990-31-1, 103 mg, 0.25 mmol), 碘化钠(38 mg, 0.25 mmol), EtOAc (1.5 mL), 在 50 °C 温度下反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 2-P1-2 (80 mg, 产率 47%)。LC-MS (ESI): m/z 895.50 $[M-Cl]^+$ 。

化合物 2-P1 的制备

将化合物 **2-P1-2** (80 mg, 0.09 mmol), EtOAc (1.0 mL) 加入反应瓶中, 在 0 °C 温度下滴加盐酸的 1, 4-二氧六环溶液(4.0 M, 1 mL), 室温反应 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (100 mL×3) 萃取, 合并水相, 冻干, 得到标题化合物 **2-P1** (36 mg, 产率 50%) 为浅黄色固体。化合物 **2-P1**: LC-MS (ESI): m/z 795.40 $[M-Cl]^+$ 。

5 实施例 3: 化合物 **3A** 和 **3B** 的制备



化合物 **3** 的制备

将化合物 **2-3** (260 mg, 0.58 mmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 加入 1-H 四氮唑 (82 mg, 1.2 mmol), 碳酸钾 (121 mg, 0.87 mmol), 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **3** (120 mg, 产率 40%) 及对应区域异构体化合物 **3-1** (61 mg, 产率 20%)。

化合物 **3**: LC-MS (ESI): m/z 514.8 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.65 (td, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 4H), 5.44 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.77 (brs, 1H), 2.05 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.86 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 **3-1**: LC-MS (ESI): m/z 515.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.64 (td, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 4H), 5.74 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.23 (brs, 1H), 2.05 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.86 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 **3A** 和 **3B** 的制备

将化合物 **3** (55 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A 为 CO_2 B 为乙醇 (含 0.1% 氨水); 洗脱梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4 min) 得到标题化合物 **3A** (22 mg) 及 **3B** (27 mg)。

化合物 **3A**: LC-MS (ESI): m/z 517.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Chiralpak IC-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_T = 2.547$ min)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.65 (td, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 4H), 5.44 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.05 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 3H), 1.86 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 **3B**: LC-MS (ESI): m/z 515.0 $[M-H]^-$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Chiralpak IC-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_T = 2.166$ min)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.65 (td, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H),

6.92 – 6.77 (m, 4H), 5.44 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.05 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H), 1.86 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 3H)。

化合物 **3A** 经过单晶培养, X-ray 单晶衍射确定该手性中心绝对构型为 R-构型(图 1)。

化合物 **3A-P1** 的制备



化合物 **3A-P1** 的制备

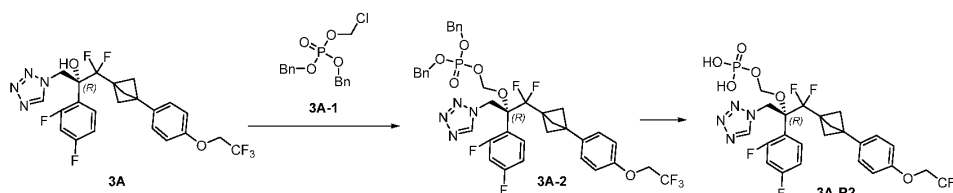
将化合物 **3A** (100 mg, 0.19 mmol) 加入封管反应试管中, 并在其中加入 NaH (38 mg, 0.95 mmol), THF (1 mL), 在 0 °C 下反应 30 分钟, 加入三氯氧磷 (0.5 mL), 室温下反应 16 小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch

Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-75%

in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **3A-P1** (40 mg, 产率 35%)。

化合物 **3A-P1**: LC-MS (ESI): m/z 597.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 8.06 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 12.1, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.68 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.93 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.81 – 1.75 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.59 (m, 3F), -101.67 (m, 1F), -108.07 (m, 2F), -110.19 (m, 1F)。

化合物 **3A-P2** 的制备



化合物 **3A-2** 的制备

将化合物 **3A** (100 mg, 0.19 mmol) 溶于 DMF (5.0 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (190 mg, 0.58 mmol), 反应 15 分钟后再加入化合物 **3A-1** (127 mg, 0.39 mmol), 50 °C 下搅拌反应 12 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 25%-45% in 12min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **3A-2** (80 mg, 收率: 51%)。LC-MS (ESI): m/z 807.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

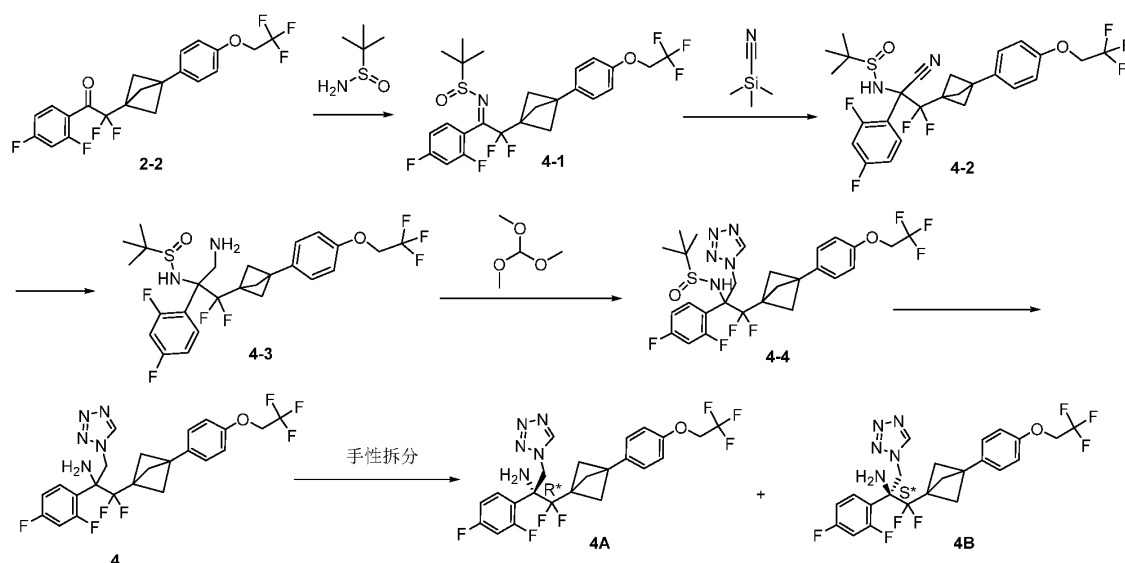
化合物 **3A-P2** 的制备

将化合物 **3A-2** (70 mg, 0.09 mmol) 溶于甲醇 (5.0 mL), 加入湿钯碳 (10%, 10 mg), 氮气置换三次后再氢气置换两次, 室温氢化反应 3 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 25%-45%

in 12min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **3A-P2** (50 mg, 收率: 92%)。

化合物 **3A-P2**: LC-MS (ESI): m/z 625.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 7.80 (td, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 12.1, 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (td, $J = 8.5, 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.65 – 5.47 (m, 3H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 4.67 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 3H)。

实施例 4: 化合物 **4A** 和 **4B** 的制备



化合物 4-1 的制备

将化合物 2-2 (362 mg, 0.84 mmol)溶于 THF(2 mL)中, 加入 2-甲丙基-2-磺胺(304 mg, 2.5 mmol)和钛酸四乙酯(573 mg, 2.5 mmol), 80 °C下封管反应 16 小时, 冷却到室温后加入蒸馏水(0.2 mL)淬灭反应, 旋干溶剂, 残留物加入 DCM (10 mL)溶解, 过滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-15%)分离纯化得到标题化合物 4-1 (336 mg)为浅黄色油状物, 产率 75%。LC-MS (ESI): m/z 536.2 [M+H]⁺。

化合物 4-2 的制备

将化合物 4-1 (316 mg, 0.59 mmol)溶于 THF(2 mL), 加入氟化铯(134 mg, 0.88 mmol)和 TMSCN(88 mg, 0.88 mmol), 室温反应 16 小时。用 EtOAc 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 4-2 (330 mg), 产率 99%。LC-MS (ESI): m/z 563.0 [M+H]⁺。

化合物 4-3 的制备

将化合物 4-2 (310 mg, 0.55 mmol)溶解到 MeOH(5 mL)中。反应体系冷却至 0 °C并向反应液加入 NiCl₂ (141 mg, 1.1 mmol), 随后分批加入硼氢化钠(314 mg, 8.3 mmol), 并在 0 °C下搅拌反应 3 小时。向反应液中加入蒸馏水(100 mL), 用 EtOAc(100 mL × 3)萃取, 有机相用硅藻土过滤, 浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (MeOH/DCM = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 4-3 (159 mg)为固体, 收率 51%。LC-MS (ESI): m/z 567.0 [M+H]⁺。

化合物 4-4 的制备

将化合物 4-3 (159 mg, 0.28 mmol)溶于微波管中 AcOH(5 mL)溶液里, 并向其中加入原甲酸三甲酯(149 mg, 1.4 mmol), 醋酸钠(23 mg, 0.28 mmol)以及 TMSN₃(323 mg, 2.81 mmol), 微波管封管, 75 °C反应 16 小时。冷却后用 EtOAc(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 4-4 (180 mg), 收率 99%。LC-MS (ESI): m/z 618.2 [M-H]⁻。

化合物 4 的制备

将化合物 4-4 (180 mg, 0.29 mmol)溶于甲醇(3 mL), 0 °C下搅拌, 然后滴加盐酸二氧六环溶液(4 M, 2 mL), 0 °C下搅拌反应 4 小时。反应体系中逐滴加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)淬灭反应, 用 EtOAc 萃取, 浓缩有机相溶剂, 加入甲醇过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题产物 4 (50 mg, 收率: 33%)。LC-MS (ESI): m/z 516.2 [M+H]⁺。

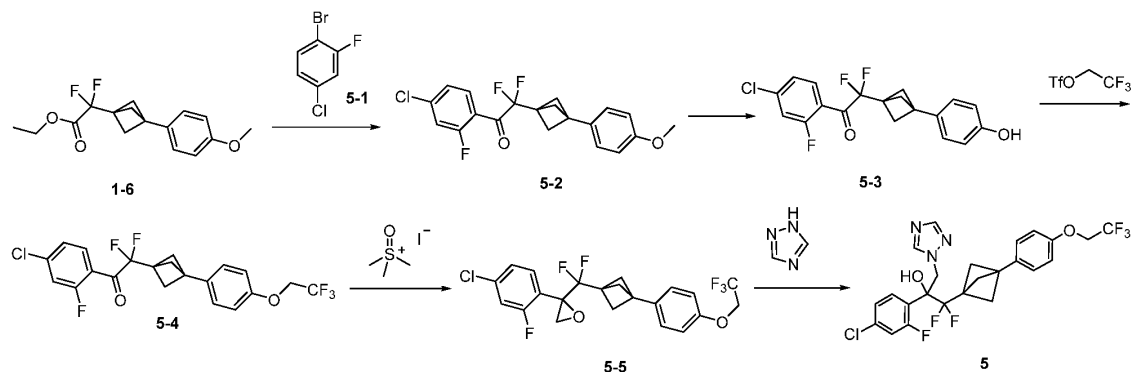
化合物 4A 和 4B 的制备

将化合物 **4** (75 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 **4A** (23.3 mg)及 **4B** (17.2 mg)。

化合物 **4A**: LC-MS (ESI): m/z 516.2 [M+H]⁺。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.69 (td, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.96 – 6.76 (m, 4H), 5.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.83 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 3H)。

化合物 **4B**: LC-MS (ESI): m/z 516.2 [M+H]⁺。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 4.285 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.69 (td, J = 9.3, 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.93 – 6.78 (m, 4H), 5.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 3H), 1.82 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 3H)。

实施例 5: 化合物 5 的制备



化合物 5-2 的制备

将化合物 **5-1** (3.1 g, 14.8 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(20 mL), 并在 -78 °C冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 9.3 mL, 14.8 mmol)。反应体系在 -78 °C下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **1-6** (4.0 g, 13.5 mmol)的无水乙醚溶液(20 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **5-2** (2.9 g)为黄色固体, 产率 56%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。

化合物 5-3 的制备

将化合物 **5-2** (2.9 g, 7.62 mmol)加入封管中, 加入醋酸(15 mL)及溴化氢水溶液(48 wt. % in H₂O, 15 mL), 95 °C封管反应 16 小时。冷却后旋干, 用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **5-3** (1.4 g)为棕黄色固体, 产率 50%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 2.11 (s, 6H)。

化合物 5-4 的制备

将化合物 5-3 (1.0 g, 2.7 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 溶剂中, 加入碳酸钾 (376 mg, 4.1 mmol) 和 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (949 mg, 4.1 mmol), 65 °C 封管反应 16 小时。冷却后用 EtOAc 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 5-4 (350 mg), 浅黄色油状物, 产率 28%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H)。

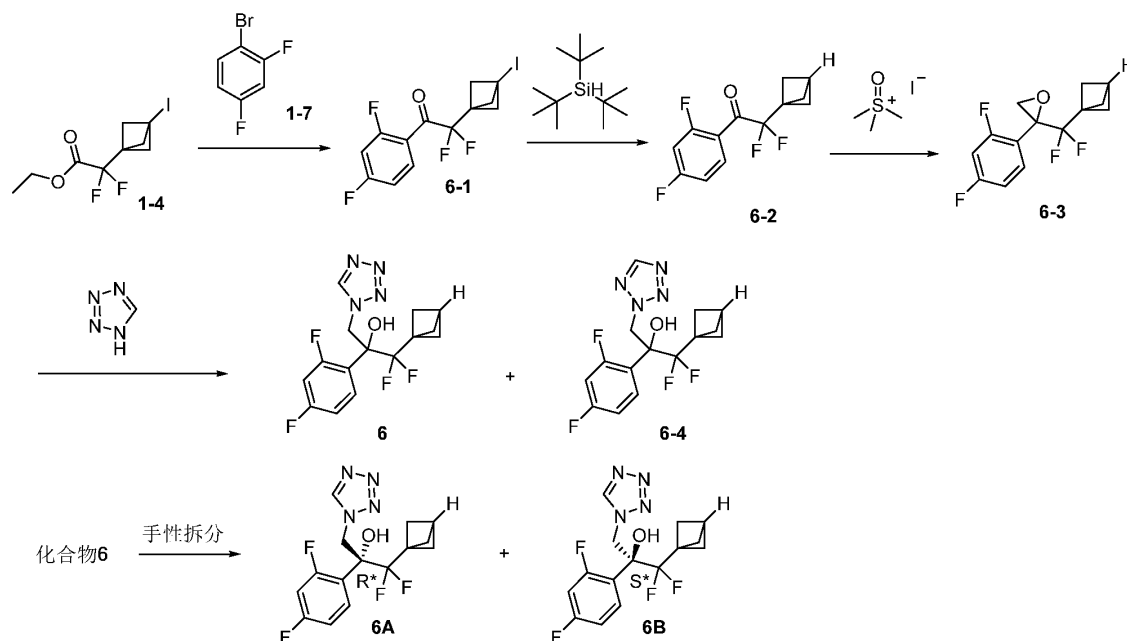
化合物 5-5 的制备

将化合物 5-4 (450 mg, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷 (441 mg, 2.0 mmol) 和氢氧化钠 (80 mg, 2.0 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 5-5 (450 mg), 浅黄色油状物, 产率 97%。TLC 分析 (EtOAc:PE = 1: 20): R_f = 0.2。

化合物 5 的制备

将 1, 2, 4-三氮唑 (149 mg, 2.1 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 0 °C 下加入 NaH (86 mg, 60%, 2.1 mmol), 反应 30 分钟后, 加入化合物 5-5 (200 mg, 0.43 mmol), 反应体系 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 5 (130 mg, 产率 56%)。LC-MS (ESI): *m/z* 532.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 5.14 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.87 – 4.47 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.77 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.56 (t, 3F), -104.23 (d, 1F), -109.32 (dd, 2F)。

实施例 6: 化合物 6A 和 6B 的制备



化合物 6-1 的制备

将化合物 1-7 (0.732 g, 3.8 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚 (10 mL), 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (2.5 M, 1.52 mL, 3.8 mmol)。反应体系在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 1-4 (1.0 g, 3.16 mmol) 的无水乙醚溶液 (10 mL) 并继续搅拌反应 1 小时。反应结束

后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **6-1** (0.8 g)为无色油状物, 产率 66%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 2.51 (s, 6H)。

化合物 **6-2** 的制备

- 5 将化合物 **6-1** (0.8 g, 2.08 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水甲醇(10 mL), 并在 25 °C冷却温度下逐滴加入三叔丁基硅烷(0.543 g, 2.71 mmol)。反应体系在 25 °C下搅拌反应 45 分钟后, LC-MS 检测反应结束后, 反应体系中加入 2 g 硅胶, 浓缩, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **6-2** (0.4 g)为无色油状物, 产率 74%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.00 (s, 6H)。

10 化合物 **6-3** 的制备

- 将化合物 **6-2** (400 mg, 1.55 mmol)溶解于二氯甲烷(5.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷(1.36 g, 6.20 mmol)和固体氢氧化钠(372 mg, 9.29 mmol), 反应体系在 65 °C下搅拌 48 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **6-3** (400 mg) 为无色油状物, 产率 95%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.52 (m, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 6H)。

化合物 **6** 的制备

- 将化合物 **6-3** (400 mg, 1.47 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 (514 mg, 7.35 mmol)和碳酸钾(1.02 g, 7.35 mmol)。反应体系 80 °C温度下封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过
20 滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **6** (170 mg, 产率 34%) 及对应区域异构体化合物 **6-4** (75 mg)。

- 化合物 **6**: LC-MS (ESI): *m/z* 343.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.07 (s, 1H) 7.02 – 7.00 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H),
25 2.34 (s, 1H), 1.78 – 1.75 (m, 3H), 1.57 – 1.54 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.14 (m, 1F), -109.63 (d, 1F), -109.72 (m, 2F)。

- 区域异构体化合物 **6-4**: LC-MS (ESI): *m/z* 343.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.77 – 1.74 (m, 3H), 1.56 – 1.53 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.72 (m,
30 1F), -109.43 (m, 2F), -110.09 (d, 1F)。

化合物 **6A** 和 **6B** 的制备

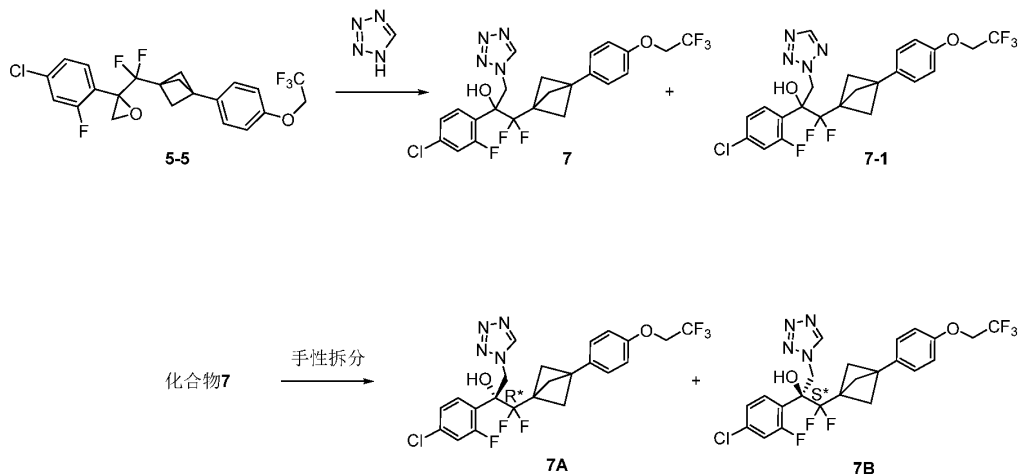
- 将化合物 **6** (170 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 **6A** (69.6 mg, 单一对映
35 异构体)及 **6B** (76 mg, 单一对映异构体)。

- 化合物 **6A**: LC-MS (ESI): *m/z* 343.2 [M+H]⁺。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.79 – 1.76 (m, 3H), 1.57 – 1.55 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -103.03 – -103.25 (m, 1F), -109.61 – -109.63 (m, 1F), -109.72 – -

109.75 (m, 2F).

化合物 **6B**: LC-MS (ESI): m/z 343.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 3H), 1.57 - 1.55 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -103.04 - -103.25 (m, 1F), -109.61 - -109.63 (m, 1F), -109.72 - -109.75 (m, 2F)。

实施例 7: 化合物 **7A** 和 **7B** 的制备



化合物 **7** 的制备

将化合物 **5-5** (250 mg, 0.54 mmol)溶于 DMF(2.5 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(189 mg, 2.7 mmol), 碳酸钾 (373 mg, 2.7 mmol), 80 °C封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **7** (120 mg, 产率 34%)及对应区域异构体化合物 **7-1** (56 mg, 产率 20%)。

化合物 **7**: LC-MS (ESI): m/z 532.8 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.75 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.81 (m, 2H), 5.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.56 (m, 3F), -104.65 (m, 1F), -109.14 (d, 2F)。

区域异构体化合物 **7-1**: LC-MS (ESI): m/z 533.20 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.94 - 6.78 (m, 2H), 5.54 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.71 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.57 (s, 3F), -104.28 (dd, 1F), -108.88 (m, 2F)。

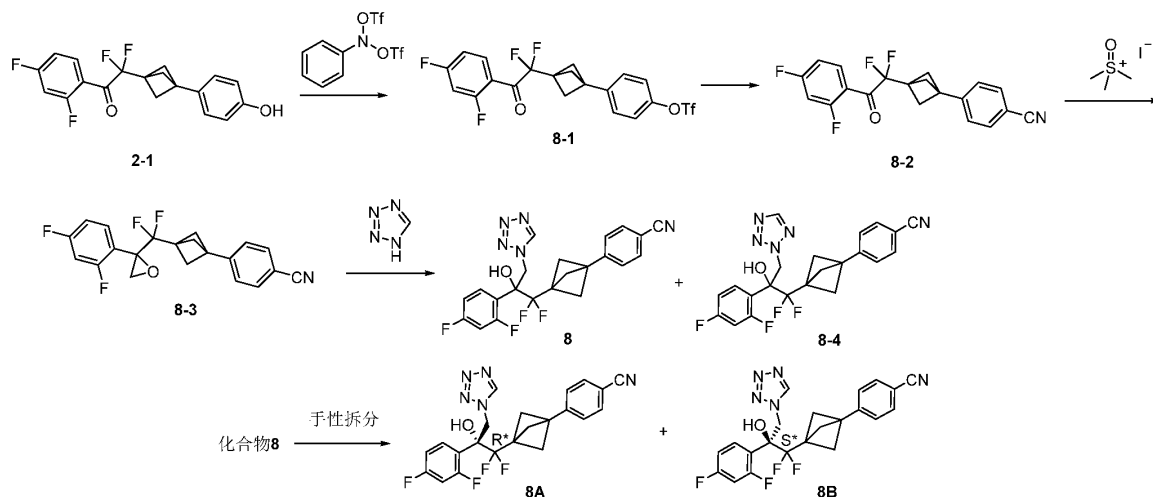
化合物 **7A** 和 **7B** 的制备

将化合物 **7** (110 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~16 min)得到标题化合物 **7A** (54 mg, 单一对映异构体) 及 **7B** (51 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **7A**: LC-MS (ESI): m/z 533.0 $[M+H]^+$. 手性分析方法 (色谱柱型号: Chiralcel OX-3 100×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 4 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_t = 2.072 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.57 (s, 3F), -103.06 - -105.12 (m, 1F), -107.63 - -112.35 (m, 2F).

化合物 **7B**: LC-MS (ESI): m/z 533.0 $[M+H]^+$. 手性分析方法 (色谱柱型号: Chiralcel OX-3 100×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 4 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_t = 2.445 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.57 (s, 3F), -103.06 - -105.12 (m, 1F), -107.63 - -112.35 (m, 2F).

15 实施例 8: 化合物 **8A** 和 **8B** 的制备



化合物 **8-1** 的制备

20 将化合物 **2-1** (1.0 g, 2.85 mmol) 加入 100 mL 三口瓶中, 分别加入 DMF (10 mL), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(1.33 g, 3.43 mmol), TEA(866 mg, 8.56 mmol), 反应体系在氮气保护下室温搅拌反应 4 小时。加水(20 mL), 用 EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **8-1** (900 mg)为棕色固体, 产率 65%。TLC 分析 (EtOAc:PE = 1: 20): R_f = 0.2。

化合物 **8-2** 的制备

25 将化合物 **8-1** (300 mg, 0.62 mmol) 加入微波管中, 加入 DMF (3 mL), 氰化锌(87 mg, 0.75 mmol)和四(三苯基磷)钼(36 mg, 0.03 mmol), 反应体系在氮气保护下于 80 °C微波反应 40 小时。冷却后加水(10 mL), 用 EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **8-2** (110 mg)为黄色固体, 产率 49%。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

30 化合物 **8-3** 的制备

将化合物 **8-2** (110 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(202 mg, 0.91 mmol)和氢氧化钠(37 mg, 0.91 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **8-3** (110 mg, 产率 96%), 浅黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 374.2 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 **8** 的制备

将化合物 **8-3** (110 mg, 0.29 mmol)溶于 DMF(2.5 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(103 mg, 1.47 mmol), 碳酸钾(203 mg, 1.47 mmol), 80 °C封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **8** (40 mg, 产率 30%)及对应区域异构体

10 化合物 **8-4** (10 mg, 产率 7%)。

化合物 **8**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.14 (m, 6H), 5.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -108.33 – -109.44 (m, 2F), -112.88 – -113.99 (m, 1F), -118.19 (d, 1F)。

15 化合物 **8-4**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.18 (m, 6H), 5.63 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -108.78 (m, 2F), -112.97 (m, 1F), -118.53 (d, 1F)。

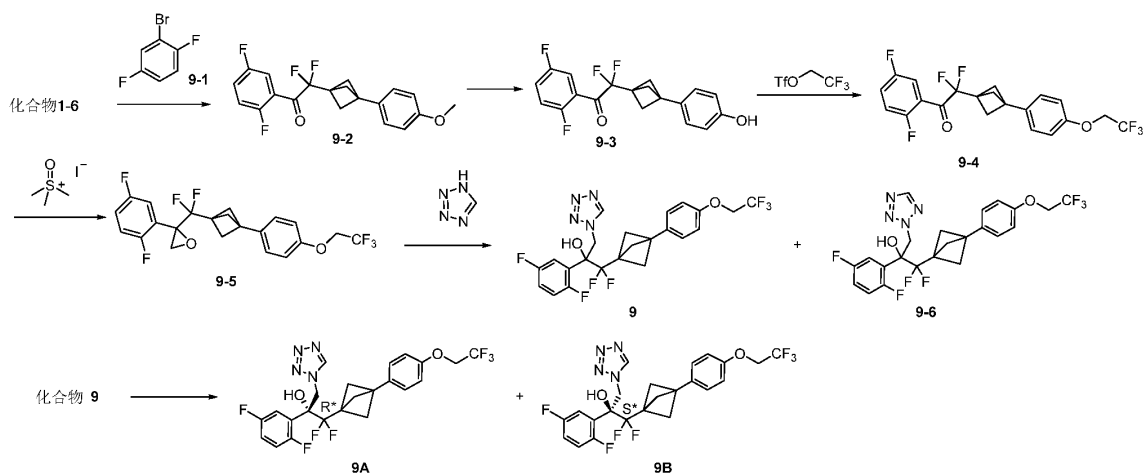
化合物 **8A** 和 **8B** 的制备

将化合物 **8** (110 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4 min)得到标题化合物 **8A** (48 mg, 单一对映异构体)及 **8B** (48 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **8A**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 3.242 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 5.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.76 – -103.20 (m, 1F), -109.37 – -109.47 (m, 1F), -109.48 – -109.61 (m, 2F)。

30 化合物 **8B**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.878 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 5.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.76 – -103.20 (m, 1F), -109.37 – -109.47 (m, 1F), -109.48 – -109.61 (m, 2F)。

35 实施例 9: 化合物 **9A** 和 **9B** 的制备



化合物 9-2 的制备

将化合物 9-1 (2.5 g, 13.0 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(20 mL), 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (2.5 M, 5.7 mL, 14.3 mmol)。反应体系在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟

5 后, 逐滴加入溶有化合物 1-6 (4.2 g, 14.3 mmol) 的无水乙醚溶液(20 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 9-2 (1.9 g)为黄色固体, 产率 63%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 6.87 – 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。

10 化合物 9-3 的制备

将化合物 9-2 (1.9 g, 5.2 mmol) 加入封管中, 加入醋酸(15 mL)及溴化氢水溶液(48 wt. % in H₂O, 15 mL), 95 °C 封管反应 16 小时。冷却后旋干, 用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 9-3 (1.4 g)为棕黄色固体, 产率 77%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0

15 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H)。

化合物 9-4 的制备

将化合物 9-3 (300 mg, 0.86 mmol) 溶于 DMF(5 mL)溶剂中, 加入碳酸钾(178 mg, 1.29 mmol)和 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (299 mg, 1.29 mmol), 65 °C 封管反应 16 小时。冷却后用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 9-4 (130

20 mg), 浅黄色油状物, 产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 – 4.70 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H)。

化合物 9-5 的制备

将化合物 9-4 (130 mg, 0.3 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷 (198 mg, 0.9 mmol)和氢氧化钠(36 mg, 0.9 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题

25 化合物 9-5 (110 mg), 浅黄色油状物, 产率 82%。TLC 分析 (EtOAc:PE = 1: 20): R_f = 0.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.72 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H)。

30 化合物 9 的制备

将化合物 9-5 (130 mg, 0.29 mmol) 溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 (102 mg, 1.45

mmol)和碳酸钾(200 mg, 1.45 mmol)。反应体系 80 °C温度下封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **9** (36 mg, 产率 24%) 及对应区域异构体化合物 **9-6** (10 mg, 产率 6%)。

- 5 化合物 **9**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0, 2H), 5.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 8.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.32 (s, 3F), -103.09 (m, 1F), -109.23 (d, 2F), -109.60 (d, 1F)。
- 10 化合物 **9-6**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0, 2H), 5.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 8.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.32 (s, 3F), -102.56 – -102.78 (m, 1F), -108.90 – -109.11 (m, 2F), -109.96 (d, 1F)。

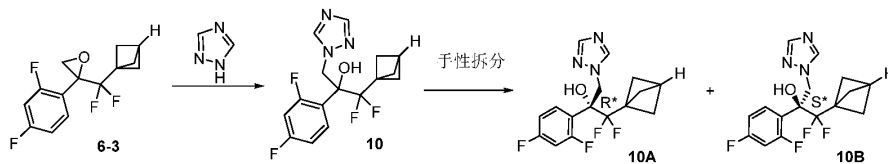
化合物 **9A** 和 **9B** 的制备

- 15 将化合物 **9** (96 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 10%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5.2 min)得到标题化合物 **9A** (23 mg, 单一对映异构体)及 **9B** (23 mg, 单一对映异构体)。

- 20 化合物 **9A**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.838 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 4H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 5.44 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.61 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 9.6, 3H), 1.81 (d, J = 9.6, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.57 (s, 3F), -108.73 – -108.96 (m, 2F), -113.15 – -113.47 (m, 1F), -118.27 – -118.42 (m, 1F)。

- 25 化合物 **9B**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.108 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 5.44 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.67 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 9.2, 3H), 1.81 (d, J = 9.6, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.57 (s, 3F), -108.71 – -108.96 (m, 2F), -113.13 – -113.47 (m, 1F), -118.27 – -118.42 (m, 1F)。

实施例 10: 化合物 **10A** 和 **10B** 的制备



35 化合物 **10** 的制备

将化合物 **1**, **2**, 4-三氮唑 (380 mg, 5.51 mmol), 溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 冷却到 0°C。加入氢化钠 (133 mg, 5.51 mmol), 反应半个小时。加入化合物 **6-3** (300 mg, 1.1 mmol)。反应体系 80 °C搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-60% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)

得到标题化合物 **10** (130 mg, 产率 34%)

化合物 **10**: LC-MS (ESI): m/z 342.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.76 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 3H), 1.54 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.60 – -102.82 (m, 1F), -109.85 (d, 1F), -109.95 (s, 1F), -110.57 (d, 1F).

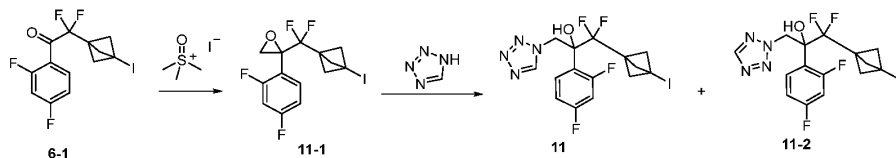
化合物 **10A** 和 **10B** 的制备

将化合物 **10** (130 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 **10A** (59 mg, 单一对映异构体)及 **10B** (65 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **10A**: LC-MS (ESI): m/z 342.2 $[M+H]^+$. 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.83 – 1.81 (m, 3H), 1.62 – 1.59 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -102.60 – -102.81 (m, 1F), -109.84 – -109.95 (m, 2F), -110.56 – -110.58 (m, 1F).

化合物 **10B**: LC-MS (ESI): m/z 342.2 $[M+H]^+$. 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.83 – 1.81 (m, 3H), 1.62 – 1.59 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -102.60 – -102.82 (m, 1F), -109.84 – -109.95 (m, 2F), -110.56 – -110.58 (m, 1F).

实施例 11: 化合物 **11** 的制备



化合物 **11-1** 的制备

将化合物三甲基亚砷碘化物(790 mg, 3.59 mmol)溶于 THF(10 mL)和 DMSO(6 mL)的混合溶剂中, 随后加入叔丁醇钾(402.8 mg, 3.59 mmol), 室温搅拌 1 小时后降至 0 °C 加入化合物 **6-1** (1.25 g, 3.26 mmol)并搅拌 2 小时。加入盐酸水溶液(1 M, 1 mL)淬灭反应。反应体系用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(PE/EtOAc = 0%-100%)得到淡黄色液体(480 mg, 收率 35%)。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.48 (m, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 2H), 3.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.90 – 2.89 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 6H).

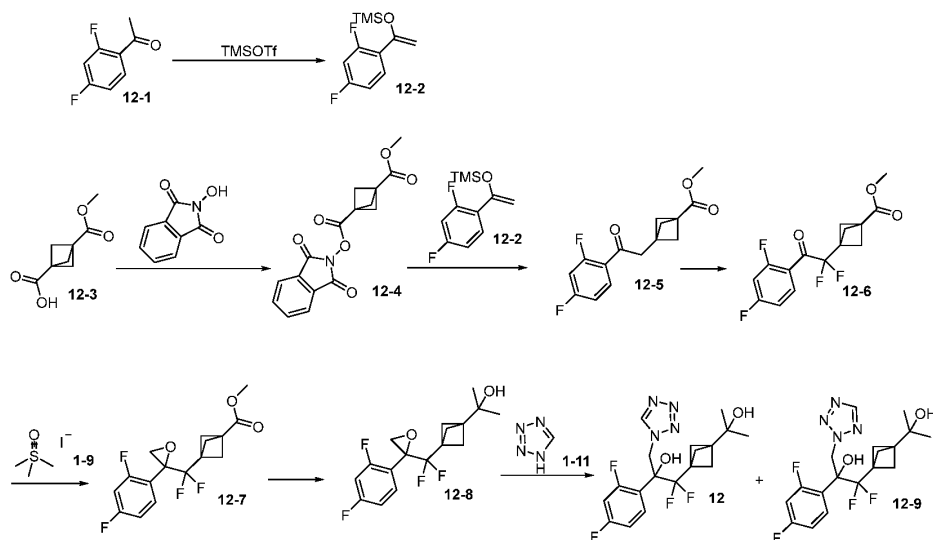
化合物 **11** 的制备

将化合物 **11-1** (230 mg, 0.58 mmol)溶解于 DMF 溶液(3.0 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 (48.1 mg, 0.69 mmol)和碳酸钾(91.8 mg, 0.66 mmol)。反应体系 80 °C 温度下封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 仪器: Gilson-GX-281, 流速: 25 mL/min, 流动相: 乙腈, 0.1% FA 水溶液, 方法: 5%-73% 乙腈, 安捷伦 Pursuit XRs 10 C18 250×21.2 mm 柱子, 出峰时间: 9.0-9.6 min)得到标题化合物 **11** (34.7 mg) 及对应区域异构体化合物 **11-2** (17.7 mg)。

化合物 11: LC-MS (ESI): m/z 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.58 – 7.57 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.55 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H) 2.30 (dd, J = 9.2, 2 Hz, 3H), 2.09 (dd, J = 9.2, 2 Hz, 3H)。

化合物 11-2: LC-MS (ESI): m/z 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 5.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H) 2.30 (dd, J = 9.2, 2 Hz, 3H), 2.09 (dd, J = 9.2, 2 Hz, 3H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备



10 化合物 12-2 的制备

将化合物 12-1 (4 g, 25.62 mmol), 溶解于二氯甲烷溶液(50 mL)中, 反应体系冷却到 $-10^{\circ}C$, 并向其中加入三乙胺 (3.88 g, 38.39 mmol), 搅拌 0.5 小时。随后向反应体系中缓慢滴加 TMSOTf (6.38 g, 30.71 mmol)。反应体系在 $-10^{\circ}C$ 搅拌反应 2 小时。反应液中加入水(50 mL), 分离出二氯甲烷相, 无水硫酸钠干燥, 加入石油醚(100 mL), 经硅胶过滤得到标题化合物 12-2 (4.4 g, 产率 75%)。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 – 7.51 (m, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 4.96 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 0.25 (s, 9H)。

化合物 12-4 的制备

将化合物 12-3 (4 g, 23.51 mmol), 溶解于二氯甲烷溶液(50 mL)中, 冷却到 $0^{\circ}C$ 。加入 DMAP (0.574 g, 4.7 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺(4.22 g, 25.9 mmol), 搅拌反应 0.5 小时。加入 EDCI (6.78 g, 35.3 mmol)。反应体系在 $0^{\circ}C$ 搅拌 2 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应, 分出二氯甲烷有机相, 干燥, 经硅胶过滤得到标题化合物 12-4 (6 g, 产率 81%)。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (s, 6H)。

化合物 12-5 的制备

将化合物 12-4 (3.3 g, 10.5 mmol), 化合物 12-2 (4.78 g, 20.9 mmol), 三(2-苯基吡啶)合铱(III) (CAS 号: 94928-86-6, 69 mg, 0.1 mmol), 溶解于 DMF 溶液(50 mL)中, 通入氩气 3 分钟以置换空气。反应液在 12w 蓝光照射下反应 24 小时(LED 固定轨道式灯具, 中山市辉繁照明有限公司, 产品型号 G1006-12W)。反应体系浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 12-5 (900 mg, 产率 30%)为无色液体。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.93 – 7.86 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.15 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H)。

化合物 12-6 的制备

- 将化合物 **12-5** (0.55 g, 2.0 mmol), N-氟代双苯磺酰胺(NFSI, 2.5 g, 7.9 mmol), 1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮 (1.0 g, 8.7 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(15 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入 LiHMDS (1.3 M, 7.5 mL, 9.9 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 10 分钟后。反应体系中逐滴加入 25% 硫代硫酸钠水溶液(20 mL)淬灭反应。反应体系搅拌 0.5 小时后逐渐升温到室温。EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **12-6** (300 mg, 产率 48%)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -99.15 (s, 1F), -103.57 - -103.80 (m, 1F), -107.43 (s, 1F), -107.48 (s, 1F).

化合物 **12-7** 的制备

- 将化合物 **12-6** (300 mg, 0.95 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(835 mg, 3.8 mmol)和氢氧化钠(227 mg, 5.7 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **12-7** (313 mg, 粗品, 收率 100%, 包含一对对映异构体)浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 - 7.48 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 6H).

化合物 **12-8** 的制备

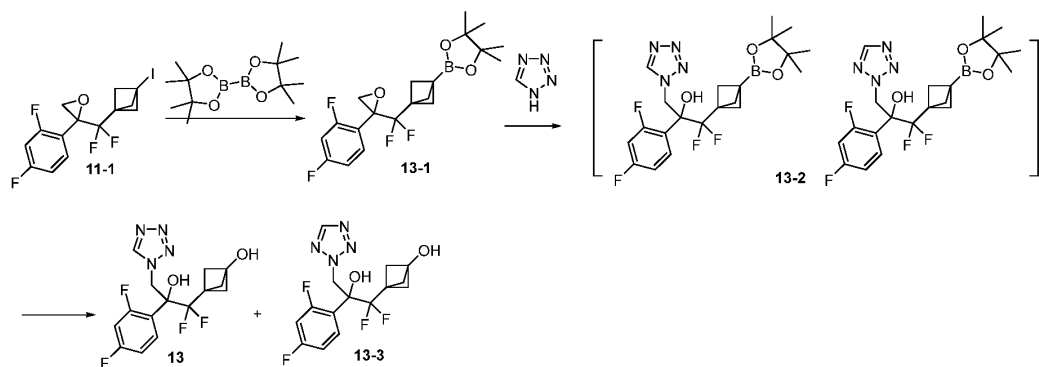
- 将化合物 **12-7** (300 mg, 0.9 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(20 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入甲基溴化镁 (3.0 M, 1.2 mL, 3.6 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 45 分钟后, LC-MS 检测反应结束, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭反应, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **12-8** (300 mg, 粗品, 产率 100%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 6H), 1.13 (s, 6H).

化合物 **12** 的制备

- 将化合物 **12-8** (300 mg, 0.9 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 **1-11** (191 mg, 2.72 mmol)和碳酸钾(376 mg, 2.7 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 35%-55% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **12** (60 mg, 产率 16%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 **12-9** (12 mg, 产率 4%, 包含一对对映异构体)。化合物 **12**: LC-MS (ESI): *m/z* 401.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.12 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 1.56 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 3H), 1.36 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -102.90 - -103.14 (m, 1F), -103.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F), -109.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 1F), -109.80 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F).

- 化合物 **12-9**: LC-MS (ESI): *m/z* 401.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.76 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 1.55 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 1.35 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -102.58 - -102.21 (m, 1F), -102.76 (dd, *J* = 21.9, 9.4 Hz, 1F), -109.00 - -109.20 (m, 1F), -110.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F).

实施例 13: 化合物 **13** 的制备



化合物 13-1 的制备

将化合物 11-1 (3 g, 7.5 mmol), 联硼酸频那醇酯(4.21 g, 22.6 mmol), 加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(150 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入叔丁基锂 (1.3 M, 17.4 mL, 22.6 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 120 分钟。反应体系中加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物(1.2 g, 产率 40%)为无色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.52 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 6H), 1.22 (s, 12H)。

10 化合物 13-2 的制备

将化合物 13-1 (500 mg, 1.26 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 1-11 (439 mg, 6.3 mmol)和碳酸钾(0.867 g, 6.3 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液旋干得到粗品混合化合物 13-2, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): *m/z* 469.2 [M+H]⁺。

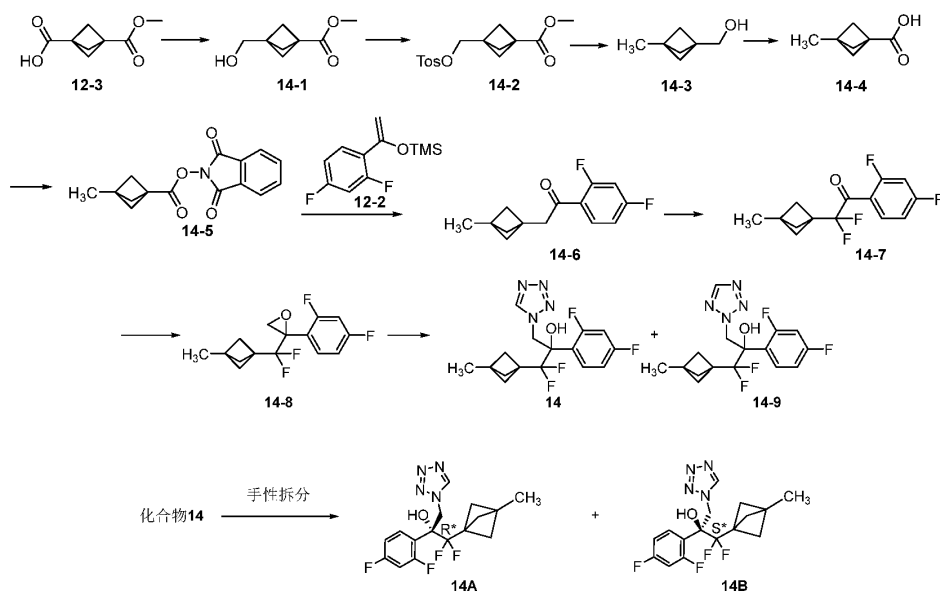
化合物 13 的制备

15 将混合化合物 13-2 (580 mg, 1.47 mmol, 粗品) 溶解于四氢呋喃 (15 mL), 水(5 mL)的混合溶剂中。反应体系冷却到-5 °C。分批加入过硼酸钠三水合物(441 mg, 4.4 mmol)。搅拌 5 分钟, LC-MS 检测反应完成。乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 水洗, 干燥, 有机相浓缩得到粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 30%-50% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 13 (200 mg, 产率 47%, 包含一对对映异构体)和及对应区域异构体化合物 13-3 (100 mg, 产率 23%, 包含一对对映异构体)。

化合物 13: LC-MS (ESI): *m/z* 359.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.07 (br.s, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.34 (br.s, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.76 (m, 3H), 1.55 – 1.53 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.07 – -103.29 (m, 1F), -106.29 (s, 1F), -106.39 (s, 1F), -109.73 – -109.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

25 化合物 13-3: LC-MS (ESI): *m/z* 359.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.74 (m, 3H), 1.54 – 1.52 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.69 – -102.91 (m, 1F), -105.98 – -106.15 (m, 2F), -109.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

实施例 14: 化合物 14A 和 14B 的制备



化合物 14-1 的制备

将化合物 **12-3** (4 g, 23.5 mmol) 加入到三口瓶中, 氩气置换三次。随后加入四氢呋喃(40 mL), 反应液冷却到 0°C。缓慢滴加硼烷二甲硫醚(2 m in THF, 13 mL, 26 mmol)。完毕, 反应体系室温下搅拌 16 小时。反应液加入 10 mL 甲醇淬灭反应, 旋干得到标题化合物 **14-1** (3.6 g, 产率 98.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.98 (s, 6H)。

化合物 14-2 的制备

将化合物 **14-1** (3.3 g, 21.1 mmol), 对甲苯磺酰氯(4.83 g, 25.4 mmol), 加入到三口瓶中, 氩气置换三次。
10 随后加入二氯甲烷(40 mL), 反应液冷却到 0 °C。缓慢滴加三乙胺(2.57 g, 25.4 mmol)。反应体系室温下搅拌 16 小时, 随后旋干有机相, 并通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-50%)分离纯化得到标题化合物 **14-2** (5.5 g, 产率 84%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 – 7.72 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.41 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.86 (s, 6H).

化合物 14-3 的制备

15 将四氢铝锂(0.7 g, 19.33 mmol), 加入到三口瓶中, 氩气置换三次。随后加入无水四氢呋喃(40 mL), 反应液冷却到 0 °C。将化合物 **14-2** (3 g, 9.67 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL)溶液中, 并缓慢滴加进入反应体系。完毕, 反应体系室温下搅拌 16 小时。在 0 °C下, 往体系中缓慢滴加水(0.7 mL), 氢氧化钠水溶液(15%, 0.7 mL), 水(2.1 mL)以淬灭反应, 加入无水硫酸镁, 剧烈搅拌, 过滤, 滤液旋干得到标题化合物 **14-3** (0.950 g, 产率 87%)为无色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.54 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.16 (s, 3H).

20 化合物 14-4 的制备

将化合物 **14-3** (0.950 g, 8.47 mmol) 加入到三口瓶中。随后加入四氯化碳(15 mL), 己腈(15 mL), 水(15 mL), 反应液冷却到 0 °C。加入高碘酸钠 (7.25 g, 33.88 mmol), RuCl₃ 的三水化合物(0.332 g, 1.3 mmol), 反应体系室温下搅拌 16 小时。旋干有机相, 残留物用二氯甲烷萃取, 干燥有机相, 过滤旋干有机相, 残留物通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-50%)分离纯化得到标题化合物 **14-5** (0.750 g, 产率 70%) 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.97 (br.s, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.19 (s, 3H).

化合物 14-5 的制备

将化合物 **14-4** (0.750 g, 5.95 mmol)溶于二氯甲烷溶液(15 mL)中, 反应体系冷却到 0°C, 向其中加入 DMAP (0.145 g, 1.19 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.16 g, 7.13 mmol), 反应体系搅拌半个小时。向其中继续加入 EDCI (1.71 g, 8.92 mmol)。反应体系 0 °C 搅拌 2 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应, 分出二氯

甲烷相, 干燥, 经硅胶过滤得到标题化合物 **14-5** (1.3 g, 产率 80%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).

化合物 14-6 的制备

将化合物 **14-5** (2.9 g, 10.69 mmol), 化合物 **12-2** (4.88 g, 21.38 mmol), 三(2-苯基吡啶)合铱(III) (703 mg, 1.07 mmol), 溶于 DMF 溶液(25 mL)中, 通入氩气置换 3 分钟。反应液在 12w 蓝光(LED 固定轨道式灯具, 中山市辉繁照明有限公司, 产品型号 G1006-12W)照射下反应 24 小时。浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **14-6** (230 mg, 产率 9%)为无色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.84 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.11 (s, 3H).

10 化合物 14-7 的制备

将化合物 **14-6** (0.230 g, 0.973 mmol), N-氟代双苯磺酰胺(NFSI, 1.23 g, 3.89 mmol), 1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮(0.333 g, 2.92 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(15 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入 LiHMDS (1.3 M, 3.89 mL, 5.1 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 10 分钟后, 随后向反应体系中逐滴加入 25% 硫代硫酸钠水溶液(20 mL)淬灭反应, 搅拌下逐渐升温至室温。用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **14-6** (150 mg, 产率 57%)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -100.02 (m, 1F), -104.21 (m, 1F), -107.36 (d, *J* = 13.4 Hz, 2F).

化合物 14-8 的制备

20 将化合物 **14-7** (150 mg, 0.555 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(363 mg, 1.65 mmol)和氢氧化钠(99 mg, 2.48 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **14-8** (150 mg, 产率 100%, 粗品, 包含一对对映异构体)浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 – 7.43 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 2.86 – 2.83 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 6H), 1.07 (s, 3H).

25 化合物 14 的制备

将化合物 **14-8** (150 mg, 0.523 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 **1-11** (183 mg, 2.72 mmol)和碳酸钾(362 mg, 2.62 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **14** (90 mg, 产率 48.0%, 包含一对对映异构体)及其区域异构体化合物 **14-9** (45 mg, 产率 24.0%, 包含一对对映异构体)。化合物 **14**: LC-MS (ESI): *m/z* 357.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.10 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.61 (dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 3H), 1.40 (dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -103.04 – -103.26 (m, 1F), -109.17 – -109.28 (m, 2F), -109.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F).

35 化合物 **14-9**: LC-MS (ESI): *m/z* 357.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.74 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.61 – 1.58 (m, 3H), 1.41 – 1.38 (m, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -102.64 – -102.86 (m, 1F), -108.82 – -109.04 (m, 2F), -110.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F).

40 化合物 14A 和 14B 的制备

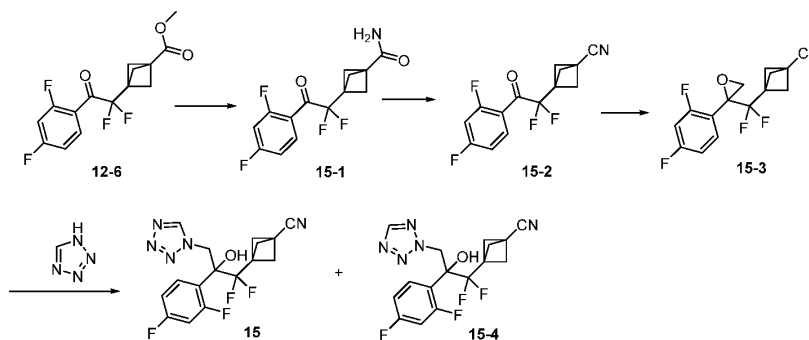
将化合物 **14** (90 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B:乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL

/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm ; 周期: ~8 min)得到标题化合物 **14A** (43 mg, 单一对映异构体)及 **14B** (41 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **14A**: LC-MS (ESI): m/z 357.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.63 – 1.60 (m, 3H), 1.41 – 1.39 (m, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -103.04 – -103.26 (m, 1F), -109.18 – -109.28 (m, 2F), -109.82 (d, J = 9.6 Hz, 1F).

化合物 **14B**: LC-MS (ESI): m/z 357.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 6.026 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.63 – 1.60 (m, 3H), 1.41 – 1.39 (m, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -103.04 – -103.26 (m, 1F), -109.18 – -109.28 (m, 2F), -109.84 (d, J = 9.6 Hz, 1F).

实施例 15: 化合物 15 的制备



化合物 15-1 的制备

将化合物 **12-6** (600 mg, 1.9 mmol)溶解在氨的甲醇溶液(7.0 M, 6 mL)中。封管 80 °C下搅拌 16 小时。反应结束后, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **15-1** (420 mg, 产率 73%)。LC-MS (ESI): m/z 302.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 15-2 的制备

将化合物 **15-1** (420 mg, 1.39 mmol)溶解于 DMF (4 mL) 中, 氮气置换三次。在 0 °C下加入三聚氯氰(386 mg, 2.09 mmol)。反应体系缓慢升温至室温并搅拌 2 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **15-2** (180 mg, 产率 45%)。LC-MS (ESI): m/z 284.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 15-3 的制备

将化合物 **15-2** (180 mg, 0.63 mmol)溶解于二氯甲烷(5.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷 **1-9** (209 mg, 0.95 mmol)和固体氢氧化钠(38 mg, 0.95 mmol), 反应体系在 65 °C下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **15-3** (180 mg, 产率 95%)。LC-MS (ESI): m/z 298.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 15 的制备

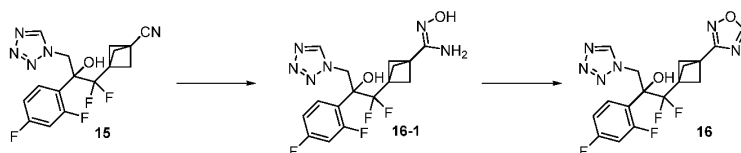
将化合物 **15-3** (180 mg, 0.73 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 **1-11** (222 mg,

3.18 mmol)和碳酸钾(439 mg, 3.18 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-85% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **15** (75 mg, 产率 33%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 **15-4** (35 mg, 产率 16%, 包含一对对映异构体)。

- 5 化合物 **15**: LC-MS (ESI): m/z 368.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.15 (m, 2H), 7.09 – 6.84 (m, 1H), 5.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 3H), 2.12 – 1.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.74 – -103.17 (m, 1F), -109.14 (m, 1F), -109.95 (m, 1F), -110.05 (s, 1F).

- 10 化合物 **15-4**: LC-MS (ESI): m/z 368.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 5.56 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.29 – -102.88 (m, 1F), -109.34 – -109.55 (m, 1F), -109.60 – -109.97 (m, 2F).

实施例 16: 化合物 **16** 的制备



15 化合物 **16-1** 的制备

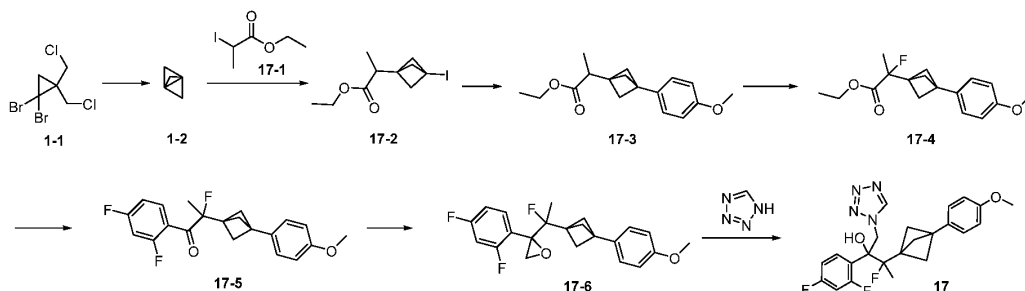
将化合物 **15** (50 mg, 0.14 mmol)溶解在甲醇(2.0 mL)中, 分别加入 DIPEA(26 mg, 0.2 mmol), 盐酸羟胺(14 mg, 0.2 mmol)。封管 80 °C下搅拌 16 小时。反应结束后, 干燥浓缩得标题化合物 **16-1** (54 mg, 粗品)。LC-MS (ESI): m/z 401.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **16** 的制备

- 20 将化合物 **16-1** (54 mg, 0.14 mmol)溶解于原甲酸三甲酯(1.0 mL)中, 加入一滴 TFA。反应体系 60 °C封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 旋干得到粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55% – 75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **16** (20 mg, 产率 36%, 包含一对对映异构体)。

- 25 化合物 **16**: LC-MS (ESI): m/z 411.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H), 1.96 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.94 (m, 1F), -109.36 (m, 1F), -109.73 (m, 2F).

实施例 17: 化合物 **17** 的制备



30 化合物 **17-2** 的制备

将化合物 **1-1** (100 g, 336.9 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(500 mL), 并在 -78 °C冷却温度下逐滴加入甲基锂(1.6 M, 421 mL, 673.8 mmol)。反应体系在 -78 °C下搅拌反应 5 分钟后,

逐渐升温至 0 °C 并继续搅拌反应 3 小时, 随后向反应体系中加入化合物三乙基硼(1.0 M, 16.8 mmol, 16.8 mL)和化合物 **17-1** (38.4 g, 168 mmol), 在室温下继续搅拌 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (500 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **17-2** (32 g, 产率 64%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.14 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

化合物 **17-3** 的制备

将化合物三乙酰丙酮铁(7.9 g, 21.7 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 THF (80 mL), 化合物 **17-2** (32 g, 108.8 mmol)和 TMEDA (5.0 g, 43.52 mmol)。反应体系搅拌 5 分钟, 将格氏试剂化合物 4-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液(0.5 M, 435 mL, 217.6 mmol)缓慢滴加到三口瓶中, 室温下继续搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (300 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **17-3** (8.0 g, 产率 26.8%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.14 – 7.12 (m, 2H), 6.84 – 6.82 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

化合物 **17-4** 的制备

将化合物 **17-3** (5.5 g, 20 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(50 mL), 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入 LDA (2.0 M, 20 mL, 40 mmol)。反应体系在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 N-氟代双苯磺酰亚胺(NFSI, 10.3 g, 40 mmol)的无水 THF 溶液(50 mL)并继续搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用 EtOAc (200 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **17-4** (3.2 g, 产率 54.7%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.14 – 7.12 (m, 2H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 6H), 1.58 – 1.52 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

化合物 **17-5** 的制备

将化合物 2, 4-二氟溴苯(2.5 g, 13.1 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(15 mL), 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 8.2 mL, 13.1 mmol)。反应体系在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **17-4** (3.2 g, 10.9 mmol)的无水乙醚溶液(10 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **17-5** (2.8 g, 产率 71%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 2H), 7.94 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.11 – 2.01 (s, 6H), 1.67 – 1.61 (m, 3H)。

化合物 **17-6** 的制备

将化合物三甲基碘化亚砷 (1.8 g, 8.3 mmol)溶解在 DMSO (15.0 mL)和 THF (5.0 mL)中, 然后加入 NaH (60% purity, 319 mg, 8.3 mmol), 室温下搅拌 1 小时后, 然后加入溶有化合物 **17-5** (1.0 g, 2.77 mmol)的 DMSO 溶液(5 mL), 反应体系在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **17-6** (580 mg, 产率 55%, 包含两对对映异构体)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.89 (m, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 – 3.32 (m, 1H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 6H), 1.50 – 1.44 (m, 3H)。

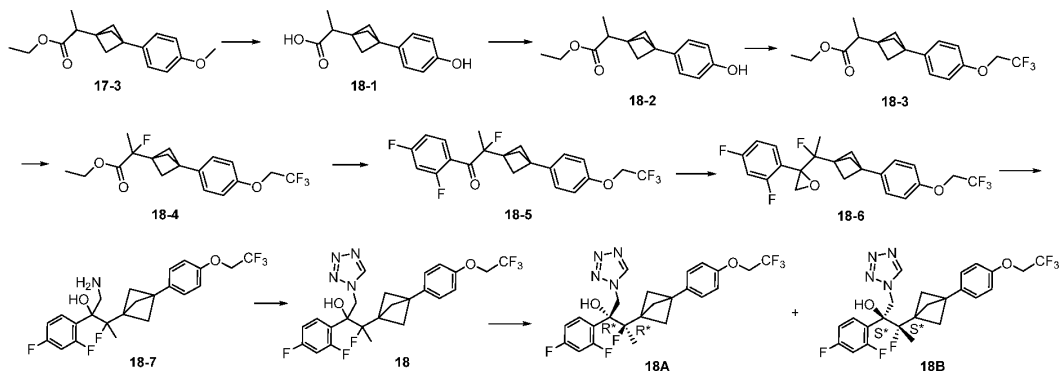
化合物 **17** 的制备

将化合物 **17-6** (240 mg, 0.64 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 (90 mg, 1.28 mmol)和碳酸钾(132 mg, 0.96 mmol)。反应体系在 80 °C 下封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18

250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **17** (56.5 mg, 产率 19.8%, 包含两对对映异构体)

化合物 **17**: LC-MS (ESI): 445.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 4H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.82 – 6.80 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.87 – 1.83 (m, 6H), 1.68 – 1.65 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 8 Hz, 3H).

实施例 18: 化合物 **18A** 和 **18B** 的制备



10 化合物 **18-1** 的制备

将化合物 **17-3** (29 g, 105.8 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中分别加入醋酸(300 mL)和氢溴酸水溶液(300 mL)。反应体系在 110 °C下搅拌反应 16 小时后, 将反应液浓缩得粗产品, 加入二氯甲烷(100 mL)打浆, 过滤得到标题化合物 **18-1** (22 g, 产率 89%)为棕色固体。LC-MS (ESI): 233.2 [M+H]⁺。

化合物 **18-2** 的制备

15 将化合物 **18-1** (22 g, 94.8 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 DCM (200 mL)和 DMF (2 mL)。反应体系搅拌 5 分钟, 将草酰氯 (12.1 mL, 142.2 mmol)缓慢滴加到三口瓶中, 室温下继续搅拌反应 2 小时。将反应液旋干, 用 DCM (80 mL)溶解, 然后滴加到装有乙醇 (150 mL)的三口瓶中搅拌 2 小时。反应结束后, 反应体系倒入水(100 mL)中, 用 EtOAc (200 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **18-2** (18 g, 产率 73%)为浅黄色液体。

20 LC-MS (ESI): 261.2 [M+H]⁺。

化合物 **18-3** 的制备

将化合物 **18-2** (18 g, 69.2 mmol)加入三口瓶中, 然后加入三氟甲烷磺酸三氟乙酯(CAS: 6226-25-1, 24.08 g, 103.8 mmol)和碳酸钾(19.1 g, 138.4 mmol), 氮气置换三次, 然后加入 DMF(120 mL)。反应体系在 70 °C下搅拌反应 16 小时后, 反应体系中加入水(500 mL), 用 EtOAc (200 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **18-3** (15 g, 产率 63.3%)为浅黄色液体。

25 LC-MS (ESI): 343.0 [M+H]⁺。

化合物 **18-4** 的制备

将化合物 **18-3** (15 g, 43.8 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(150 mL), 并在 -78 °C冷却温度下逐滴加入 LDA (2.0 M, 44 mL, 88 mmol)。反应体系在 -78 °C下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 N-氟代双苯磺酰胺(NFSI, 22.6 g, 87.6 mmol)的无水 THF 溶液(100 mL), 缓慢升至室温反应 16 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(300 mL)淬灭, 用 EtOAc (100 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **18-4** (5 g, 产率 31%)为浅黄色液体。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 4.36 – 4.27

(m, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 2.16 – 1.93 (m, 6H), 1.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

化合物 18-5 的制备

将化合物 2,4-二氟溴苯(3.0 g, 15.9 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚 (30 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 10 mL, 16.0 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **18-4** (4.8 g, 13.3 mmol)的无水乙醚溶液(20 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **18-5** (4.6 g, 产率 80%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 3H), 4.32 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.13 – 2.10 (m, 6H), 1.64 (d, $J = 30$ Hz, 3H)

10 化合物 18-6 的制备

将化合物三甲基碘化亚砷(8.1 g, 37.3 mmol)溶解在 DMSO (15.0 mL)和 THF(10.0 mL) 的混合溶剂中, 随后加入 NaH (60%纯度, 1.4 g, 37.3 mmol), 室温下搅拌 1 小时后, 然后加入溶有化合物 **18-5** (4.5 g, 10.5 mmol)的 DMSO (20.0 mL)溶液, 反应体系在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **18-6** (1.5 g, 产率 32%, 包含一对对映异构体)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.89 (m, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 4.35 – 4.29 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 30$ Hz, 3H)。

化合物 18-7 的制备

20 将化合物 **18-6** (1.5 g, 3.39 mmol)溶解在 NH₃/MeOH (7.0 M, 70 mL, 490 mmol), 然后封管在 80 °C下反应 16 小时。反应结束后, 将反应液浓缩得粗产品, 通过反相 C18 柱(ACN/H₂O = 0-50%)到标题化合物 **18-7** (450 mg, 收率 32%, 包含一对对映异构体)为黄色油状物。LC-MS (ESI): 460.2 [M+H]⁺。

化合物 18 的制备

25 将化合物 **18-7** (450 mg, 0.98 mmol)溶解于 HOAc 溶液(3 mL)中, 分别加入醋酸钠 (80 mg, 0.98 mmol), 原甲酸三甲酯(311 mg, 2.94 mmol)和 TMSN₃ (87.4 mg, 4.9 mmol)。反应体系 70 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **18** (380 mg, 产率 75%, 包含一对对映异构体)。

30 化合物 **18**: LC-MS (ESI): 513.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.30 – 7.08 (m, 2H), 7.07 – 6.92 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 3H), 1.87 – 1.85 (m, 3H), 1.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -100.27 (m, 1F), -111.20 (m, 2F), -112.38 (m, 1F), -154.99 (m, 3F)。

化合物 18A 和 18B 的制备

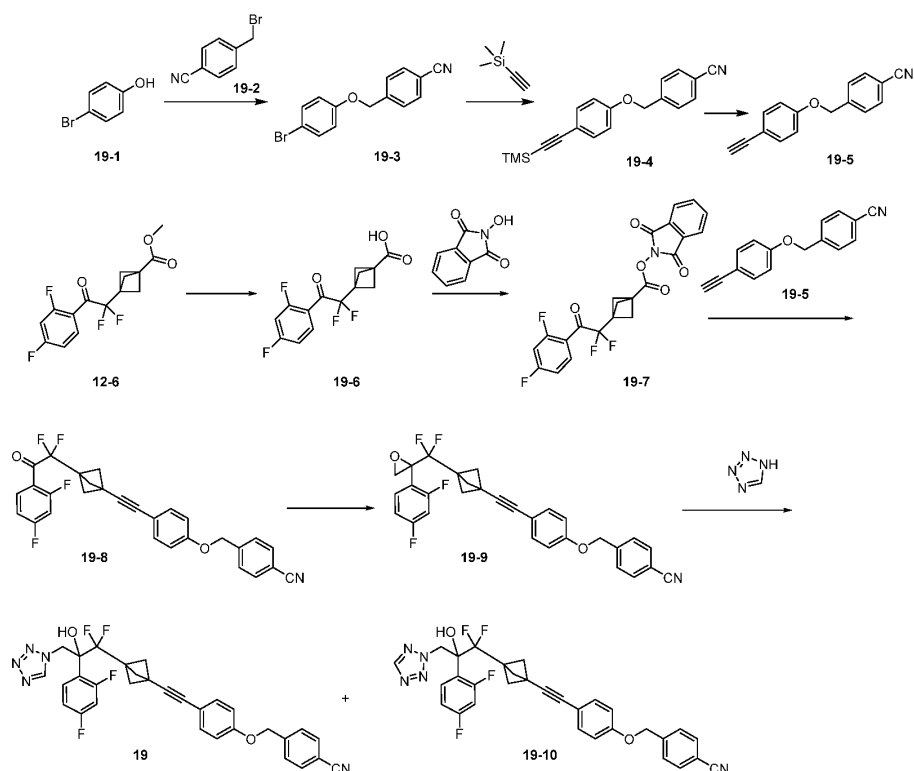
35 将化合物 **18** (360 mg, 包含一对对映异构体) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.1%NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~9.5 min)得到标题化合物 **18A** (164 mg, 单一对映异构体)及标题化合物 **18B** (167 mg, 单一对映异构体)。

40 化合物 **18A**: LC-MS (ESI): 513.2 [M+H]⁺。 手性拆分 (色谱柱: Chiralpak OD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇(0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟流速; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_T = 2.464$ min)。 ¹H

NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 16 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 3H), 1.70 – 1.68 (m, 3H), 1.54 (d, J = 20 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -100.45 (m, 1F), -111.24 (m, 3F), -155.15 (m, 3F).

- 5 化合物 **18B**: LC-MS (ESI): 513.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 手性拆分 (色谱柱: Chiralpak OD-3 150 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_T = 3.509 min). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 3H), 1.70 – 1.68 (m, 3H), 1.54 (d, J = 20 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -100.43 (m, 1F), -111.25 (m, 3F), -155.05 (m, 3F).

实施例 19: 化合物 19 的制备



化合物 19-3 的制备

- 15 室温下, 将化合物 **19-1** (2.9 g, 14.45 mmol), 溶剂 DMF (20 mL), K_2CO_3 (4.0 g, 28.9 mmol) 和化合物 **19-2** (3.4 g, 17.34 mmol) 依次加入反应瓶中, 该反应体系在 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 3 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入冰水(5 mL), EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 **19-3** (2.9 g, 收率 71%)为无色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H)。

- 20 化合物 **19-4** 的制备

室温下, 将化合物 **19-3** (2.9 g, 10.1 mmol), 三甲基硅乙炔 (3.95 g, 40.3 mmol), TEA (5 mL), DMF (15 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.7 g, 1.0 mmol)和 CuI (95.3 mg, 0.5 mmol) 依次加入反应瓶中, 氮气置换三次, 在 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 15 小时, 将反应液冷却至室温, 加入冰水(5 mL), EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 **19-4** (1.66 g, 收率 54%)为无色液体。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 0.24 (s, 9H)。

化合物 19-5 的制备

室温下, 将化合物 19-4 (4.0 g, 13.1 mmol) 溶于 THF (40 mL) 和 MeOH (40 mL) 的混合溶液中, 并向其中加入 K_2CO_3 (18.1 g, 131 mmol)。反应体系在室温下搅拌 6 小时, 加入冰水(5 mL), EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取, 干燥浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 19-5 (1.8 g, 收率 59%) 为无色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.00 (s, 1H)。

化合物 19-6 的制备

室温下, 将化合物 12-6 (316 mg, 1.0 mmol) 溶于 THF (6 mL) 和 H_2O (2 mL) 的混合溶剂中, 并向其中加入 LiOH (48 mg, 2 mmol)。反应体系在室温下反应 16 小时, 待反应结束后, 用盐酸水溶液(1.0 M)调节反应体系至 pH = 3 左右, 用 DCM (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 19-6 (0.23 g, 收率 76%)。LC-MS (ESI): 303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 19-7 的制备

室温下, 将化合物 19-6 (0.23 g, 0.76 mmol) 溶于 DCM (20 mL) 溶液中, 并分别向其中加入化合物 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (124 mg, 0.76 mmol), DMAP (9.3 mg, 0.076 mmol) 和 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (106 mg, 0.84 mmol)。反应体系在氮气保护下反应 16 小时, 反应结束后加入冰水(5 mL)淬灭反应, EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取, 干燥浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 19-7 (0.17 g, 收率 50%) 为无色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 – 7.79 (m, 5H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 2.53 (s, 6H)。

化合物 19-8 的制备

室温下, 将化合物 CuCl (0.85 mg, 0.0086 mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (2.25 mg, 0.0086 mmol) 和化合物 19-7 (50 mg, 0.11 mmol) 分别加入到反应瓶中, 再向其中加入 THF (5 mL) 溶剂, 用氮气置换三次, 再依次加入化合物 19-5 (20 mg, 0.086 mmol) 和 TEA (21.8 mg, 0.215 mmol), 再次用氮气置换三次, 并使该反应液在 Blue LED lamp 照射下反应 20 小时, 反应结束后, 反应体系使用硅胶拌样, 过正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 19-8 (5 mg, 收率 11.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.36 – 7.34 (m, 2H), 7.01 – 6.85 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。

化合物 19-9 的制备

室温下, 将化合物三甲基亚砷碘化物 (24.2 mg, 0.11 mmol) 及试剂叔丁醇钾 (12.1 mg, 0.11 mmol) 分别加入到 THF (5 mL) 及 DMSO (3 mL) 的混合溶剂中, 室温搅拌 1 小时后反应体系降温至 0°C。向其中加入化合物 19-8 (50 mg, 0.10 mmol), 60°C 下反应搅拌 12 小时。加入冰水(5 mL)淬灭反应, EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 干燥, 过滤, 浓缩后经正相柱(石油醚/乙酸乙酯 = 0%-100%)分离纯化得到标题化合物 19-9 (45 mg, 收率 87.1%) 为淡黄色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 – 7.36 (m, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.36 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 6H)。

化合物 19 的制备

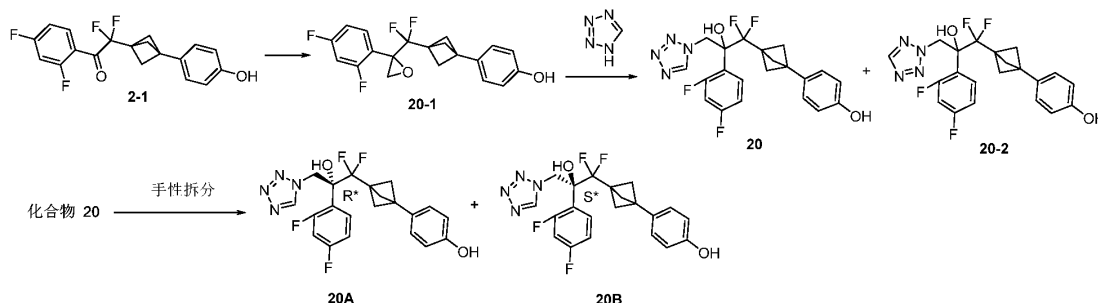
室温下, 将化合物 19-9 (40 mg, 0.08 mmol) 加入 DMF (3 mL) 溶剂中, 并分别向其中加入 1-H 四氮唑 (7.23 mg, 0.10 mmol) 和碳酸钾 (13.1 mg, 0.095 mmol)。80°C 下反应搅拌 16 小时。加入冰水(5 mL)淬灭反应, EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取, 干燥浓缩, 经反相色谱柱制备得到标题化合物 19 (3.25 mg) 及其区域异构体化合物 19-10 (1.98 mg)。

化合物 19: LC-MS: m/z 574.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 2H), 7.61 – 7.59 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.93 – 6.90 (m, 4H), 5.55 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 12$ Hz,

1H), 2.10 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 3H)。

化合物 19-10: LC-MS: m/z 574.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.14–7.12 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 3H), 7.26–7.24 (m, 2H), 6.97–6.89 (m, 4H), 5.70 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.08 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 3H)。

5 实施例 20: 化合物 20A 和 20B 的制备



化合物 20-1 的制备

将化合物 2-1 (1.2 g, 3.43 mmol) 溶于二氯甲烷(15 mL)和水(15 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷 (3.02 g, 13.7 mmol) 和氢氧化钠 (549 mg, 13.7 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用稀盐酸调节 pH = 6~7, DCM (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 20-1 (1.17 g, 产率 94%) 为浅黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 363.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 7.67 (td, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 10.5, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.16 (tdd, $J = 8.5, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.02–6.93 (m, 2H), 6.74–6.63 (m, 2H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.11–3.05 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -107.77–-107.88 (m, 1F), -108.07–-108.22 (m, 1F), -108.71–-108.81 (m, 1F), -108.93–-109.06 (m, 1F)。

化合物 20 的制备

将化合物 20-1 (1.17 g, 3.21 mmol) 溶解于 DMF 溶液(10 mL)中, 分别加入化合物 1-H 四氮唑(225 mg, 12.9 mmol)和碳酸钾(444 mg, 12.9 mmol)。反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-60% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 20 (500 mg, 产率 36%, 包含一对对映异构体) 及其对应区域异构体化合物 20-2 (200 mg, 产率 14%, 包含一对对映异构体)。

化合物 20: LC-MS (ESI): m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.31 (br.s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96–6.84 (m, 2H), 6.67–6.58 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.72 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -102.85–-103.32 (m, 1F), -109.01–-109.42 (m, 2F), -109.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F)。

化合物 20-2: LC-MS (ESI): m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.69–6.55 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.71 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -102.38–-102.95 (m, 1F), -108.69–-109.22 (m, 2F), -110.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F)。

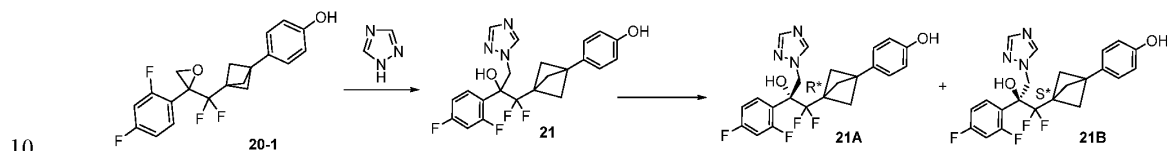
化合物 20A 和 20B 的制备

将化合物 20 (100 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇; 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5 min) 得到标题化合物 20A (48 mg, 单一对映异构体) 及 20B (46 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **20A**: LC-MS (ESI): 435.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (br.s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (br.s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 6.71 – 6.55 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.72 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.17 – -109.27 (m, 2F), -109.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1F).

5 化合物 **20B**: LC-MS (ESI): 435.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (br.s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (br.s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.70 – 6.57 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.72 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.18 – -109.28 (m, 2F), -109.68 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F).

实施例 21: 化合物 **21A** 和 **21B** 的制备



化合物 **21** 的制备

将 1,2,4-三氮唑(415 mg, 6 mmol)溶于 DMF(6 mL)中, 0 °C下加入 NaH(240 mg, 6 mmol), 反应 10 分钟后, 加入 **20-1** (364 mg, 1 mmol), 反应体系 70 °C封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **21** (194 mg, 产率 45%, 包含一对对映异构体)。LC-MS (ESI): 434.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.14 (br.s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 6.88 – 6.62 (m, 4H), 5.28 (br.s, 1H), 5.21 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H).

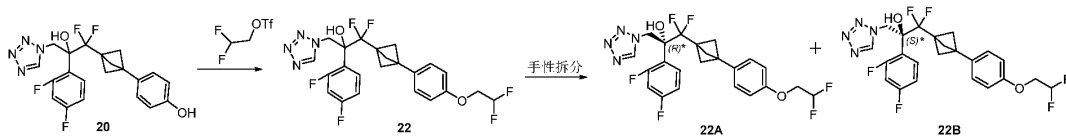
化合物 **21A** 和 **21B** 的制备

20 将化合物 **21** (115 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱: ChiralPak AD, 250x30 mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇; 洗脱梯度: B 35%; 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~3 min)得到标题化合物 **21A** (36 mg, 单一一对映异构体)及 **21B** (40 mg, 单一一对映异构体)。

25 化合物 **21A**: LC-MS (ESI): 434.2 [M+H]⁺. 手性分析方法(色谱柱: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇(0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 1.262 min). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 2H), 5.29 – 5.15 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -105.26 (d, *J* = 42.5 Hz, 1F), -108.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 1F), -110.73 (d, *J* = 45.7 Hz, 1F), -111.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1F).

30 化合物 **21B**: LC-MS (ESI): 434.2 [M+H]⁺. 手性分析方法(色谱柱: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 0.969 min)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.82 – 6.69 (m, 1H), 6.69 – 6.62 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.83 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -105.20 (d, *J* = 49.2 Hz, 1F), -108.36 (d, *J* = 13.8 Hz, 1F), -110.73 (d, *J* = 46.3 Hz, 1F), -111.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1F).

实施例 22: 化合物 **22A** 和 **22B** 的制备



化合物 22 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (1.5 mL) 中, 加入化合物 2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (247 mg, 1.15 mmol) 和碳酸钾 (159 mg, 1.15 mmol)。反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **22** (35 mg, 产率 30%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **22**: LC-MS (ESI): *m/z* 499.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 6.35 (tt, *J* = 56, 4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (dt, *J* = 16, 4 Hz, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.51 – -103.44 (m, 1F), -108.76 – -109.48 (m, 1F), -109.38 – -110.30 (m, 2F), -125.74 (s, 2F).

化合物 22A 和 22B 的制备

将化合物 **22** (100 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 5 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4.33 min) 得到标题化合物 **22A** (45 mg) 和 **22B** (43 mg)。

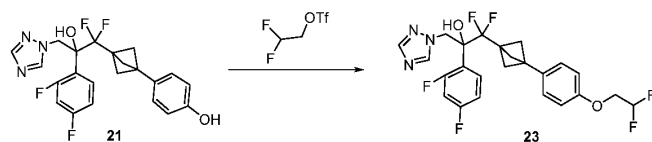
化合物 **22A**: 手性分析方法 (色谱柱型号: Cellulose-2, 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; *R*_t = 1.465 min)。

LC-MS (ESI): *m/z* 499.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 6.54 – 6.12 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.13 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.51 – -103.44 (m, 1F), -109.19 – -109.64 (m, 3F), -125.74 (s, 2F)。

化合物 **22B**: 手性分析方法 (色谱柱型号: Cellulose-2, 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; *R*_t = 1.134 min)。

LC-MS (ESI): *m/z* 499.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 6.54 – 6.12 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.13 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.20 – -109.64 (m, 3F), -125.73 (s, 2F)。

实施例 23: 化合物 23 的制备

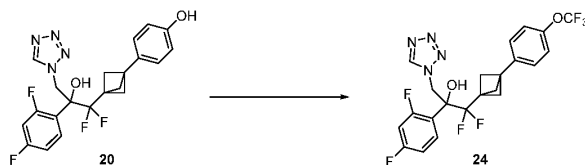


化合物 23 的制备

将化合物 **21** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (1.5 mL) 中, 加入化合物 2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (247 mg, 1.15 mmol) 和碳酸钾 (159 mg, 1.15 mmol)。反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **23** (20 mg, 产率 17%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **23**: LC-MS (ESI): m/z 498.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.35 (tt, J = 56, 4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 16, 4 Hz, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.34 – -102.94 (m, 1F), -109.33 – -109.70 (m, 2F), -110.34 – -110.60 (m, 1F), -125.73 (s, 2F).

实施例 24: 化合物 **24** 的制备

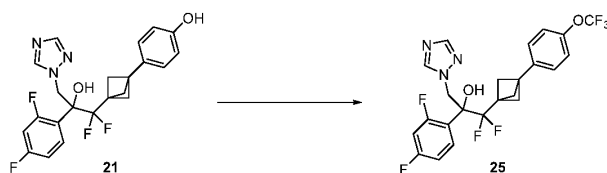


化合物 **24** 的制备

将化合物 **20** (60 mg, 0.14 mmol), 三氟甲磺酸银 (177 mg, 0.69 mmol), 选择性氟试剂 (SelectFluor, 98 mg, 0.276 mmol), N-氟代双苯磺酰胺 (NFSI, 87 mg, 0.28 mmol), 氟化铯 (126 mg, 0.83 mmol) 分别加入到三口瓶中, 氩气置换三次。随后加入三氟甲苯 (5 mL), 甲苯 (2.5 mL), 2-氟吡啶 (67 mg, 0.69 mmol), (三氟甲基)三甲基硅烷 (98 mg, 0.69 mmol)。反应体系室温下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **24** (10 mg, 产率 16.0%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **24**: LC-MS (ESI): m/z 503.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 5.45 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 3H), 1.85 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 3H).

实施例 25: 化合物 **25** 的制备

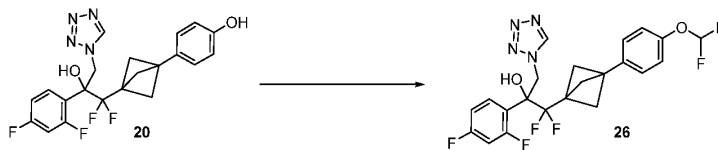


化合物 **25** 的制备

将化合物 **21** (50 mg, 0.137 mmol), 三氟甲磺酸银 (70 mg, 0.274 mmol), 选择性氟试剂 (SelectFluor, 121 mg, 0.343 mmol), N-氟代双苯磺酰胺 (NFSI, 108 mg, 0.343 mmol), 氟化铯 (104 mg, 0.686 mmol) 分别加入到三口瓶中, 氩气置换三次。随后加入三氟甲苯 (5 mL), 甲苯 (2.5 mL), 2-氟吡啶 (66 mg, 0.686 mmol), (三氟甲基)三甲基硅烷 (97 mg, 0.686 mmol)。反应体系室温下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **25** (3.5 mg, 包含一对对映异构体)。

化合物 **25**: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 5H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.14 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.04 – 2.01 (m, 3H), 1.82 – 1.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.80 (s, 3F), -102.51 – -102.62 (m, 1F), -109.55 – -109.66 (m, 2F), -110.40 (d, J = 9.6 Hz, 1F).

实施例 26: 化合物 **26** 的制备

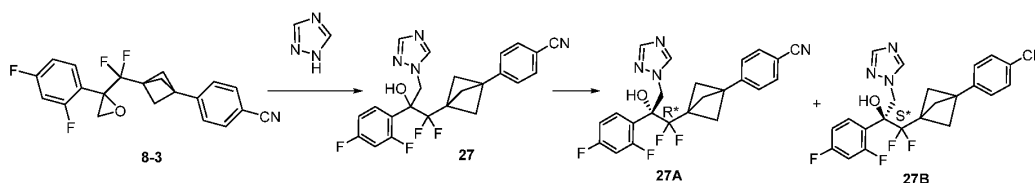


化合物 26 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 THF (3.0 mL) 中, 在 0 °C 下加入 NaH (19 mg, 0.46 mmol), 5 分钟后, 加入 2-溴-2, 2-二氟乙酸乙酯 (140 mg, 0.69 mmol), 室温封管反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **26** (4 mg, 产率 3.6%)。

化合物 **26**: LC-MS: 485.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 7.65 (td, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 – 6.76 (m, 2H), 6.45 (t, *J* = 73.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.06 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 3H), 1.87 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.80 (s, 2F), -106.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F), -110.19 – -110.31 (m, 2F), -110.44 – -110.48 (m, 1F).

实施例 27: 化合物 27、27A、27B、27A-P1 和 27A-P2 的制备



化合物 27 的制备

将化合物 1, 2, 4-三氮唑 (101 mg, 1.47 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (2.0 mL) 中, 冷却到 0 °C。加入氢化钠 (60%, 59 mg, 1.47 mmol), 反应半个小时。加入化合物 **8-3** (110 mg, 0.29 mmol)。反应体系 80 °C 搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 70%-90% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **27** (77 mg, 产率 59%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **27**: LC-MS (ESI): *m/z* 443.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.19 – -102.99 (m, 1F), -109.38 – -109.93 (m, 2F), -110.23 – -110.53 (m, 1F).

化合物 27A 和 27B 的制备

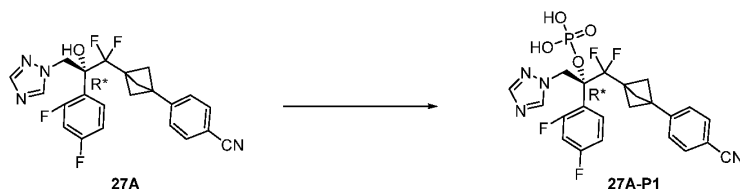
将化合物 **27** (70 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250x30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~2.8 min) 得到标题化合物 **27A** (30 mg, 单一对映异构体) 及 **27B** (35 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **27A**: LC-MS (ESI): *m/z* 443.2 [M+H]⁺. 手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 3.226 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.19 – -102.99 (m, 1F), -109.38 – -109.93 (m, 2F), -110.23 – -110.53 (m, 1F).

化合物 **27B**: LC-MS (ESI): *m/z* 443.2 [M+H]⁺. 手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt =

3.000 min). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -102.19 – -102.99 (m, 1F), -109.38 – -109.93 (m, 2F), -110.23 – -110.53 (m, 1F).

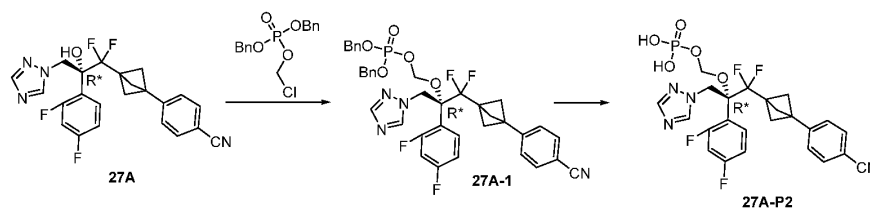
5 化合物的 27A-P1 制备



将化合物 **27A** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 在 0 °C 加入 NaH (45 mg, 1.13 mmol), 反应体系继续反应 30 分钟, 滴加三氯氧磷 (0.5 mL), 转移到室温反应 16 小时。往反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch

- 10 Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 20%-40% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **27A-P1** (40 mg, 产率: 35%)。LC-MS (ESI): m/z 523.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 8.87 (s, 1H), 7.98 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.99 – 6.81 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 3H), 1.93 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ -101.27 – -101.95 (m, 2F), -108.52 – -108.97 (m, 1F), -111.67 (d, 1F).

15 化合物的 27A-P2 制备



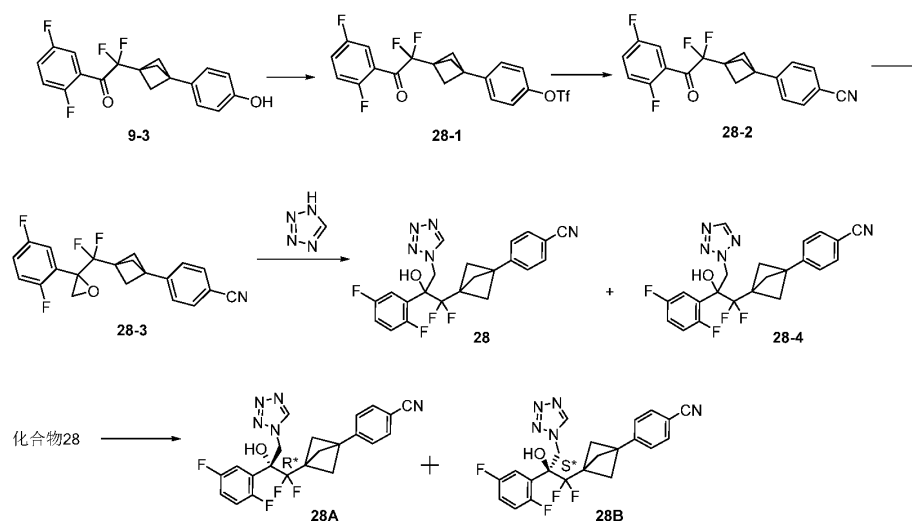
化合物的 27A-1 制备

- 将化合物 **27A** (200 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入二苯基氯甲基磷酸酯 (294 mg, 0.9 mmol) 和 Cs_2CO_3 (440 mg, 1.35 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液萃取, 旋干, 得到标题化合物 **27A-1**, 直接投下一步反应。

化合物的 27A-P2 制备

- 将化合物 **27A-1** (200 mg, 0.45 mmol) 溶于 MeOH (2 mL) 中, 加入钯碳 (20 mg), 反应体系氢气置换三次, 在室温下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 15%-35% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **27A-P2**: LC-MS (ESI): m/z 553.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 5.59 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 3H).

30 实施例 28: 化合物 28A 和 28B 的制备



化合物 28-1 的制备

将化合物 9-3 (1.21 g, 3.4 mmol), 三乙胺(1.04 g, 10.4 mmol)和 DMF (10 mL)加入三口瓶中, 氮气置换三次。反应体系在 0 °C 搅拌反应 5 分钟后, 缓慢加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(CAS: 37595-74-7, 1.6 g, 4.5 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化钠溶液(20 mL), 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 28-1 (1.2 g, 产率 72%)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 2.24 (s, 6H)。

化合物 28-2 的制备

将化合物 28-1 (1.46 g, 3.02 mmol) 加入微波管中, 加入 DMF (5 mL), 氰化锌(0.43 g, 3.63 mmol), 四(三苯基磷)钼(0.17 g, 0.15 mmol), 氮气保护下 80 °C 微波反应 40 小时。冷却后加水(10 mL), 用 EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 28-2 (0.66 g, 产率 61%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。

化合物 28-3 的制备

将化合物 28-2 (0.66 g, 1.84 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(1.21 g, 5.52 mmol)和氢氧化钠(0.22 g, 5.52 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 28-3 (560 mg, 产率 82%, 包含一对对映异构体)为浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 5H), 3.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.15 (s, 6H)。

化合物 28 的制备

将化合物 28-3 (110 mg, 0.29 mmol)溶于 DMF(2.5 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(103 mg, 1.47 mmol), 碳酸钾(203 mg, 1.47 mmol), 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 28 (30 mg, 产率 22%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 28-4 (10 mg, 产率 7%, 包含一对对映异构体)。

化合物 28: LC-MS (ESI): *m/z* 444.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.17 (m, 6H), 5.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.89

(d, $J = 9.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.80 – -109.14 (m, 2F), -113.09 – -113.50 (m, 1F), -118.23 (d, 1F)。

化合物 **28-4**: LC-MS (ESI): m/z 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 5.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.31 – -109.09 (m, 2F), -112.79 – -113.19 (m, 1F), -118.54 (d, 1F)。

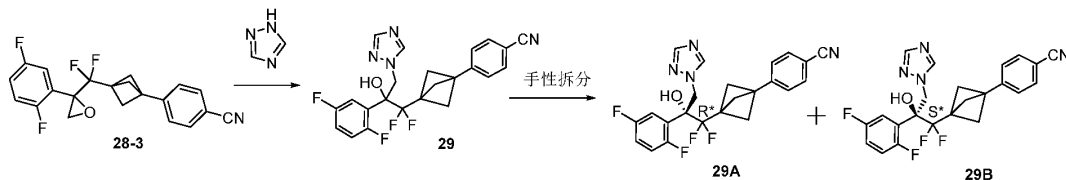
化合物 **28A** 和 **28B** 的制备

将化合物 **28** (147 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇; 洗脱梯度: B 25%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 检测波长: 220 nm; 周期: ~3 min)得到标题化合物 **28A** (78 mg, 单一对映异构体)及 **28B** (76 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **28A**: LC-MS (ESI): m/z 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_t = 1.464 min)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 5.45 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.94 – -109.04 (m, 2F), -113.06 – -113.59 (m, 1F), -118.21 (d, 1F)。

化合物 **28B**: LC-MS (ESI): m/z 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; R_t = 1.025 min)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 5.45 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.94 – -109.04 (m, 2F), -113.06 – -113.59 (m, 1F), -118.21 (m, 1F)。

实施例 29: 化合物 **29A** 和 **29B** 的制备



化合物 **29** 的制备

将化合物 **28-3** (110 mg, 0.29 mmol)溶于 DMF(2.5 mL)中, 加入 1, 2, 4-三氮唑(103 mg, 1.47 mmol), 碳酸钾(203 mg, 1.47 mmol), 80 $^\circ\text{C}$ 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 $^\circ\text{C}$; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **29** (50 mg, 产率 36%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **29**: LC-MS (ESI): m/z 443.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.99 – -109.54 (m, 2F), -112.51 – -113.38 (m, 1F), -118.79 (d, 1F)。

化合物 **29A** 和 **29B** 的制备

将化合物 **29** (45 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-

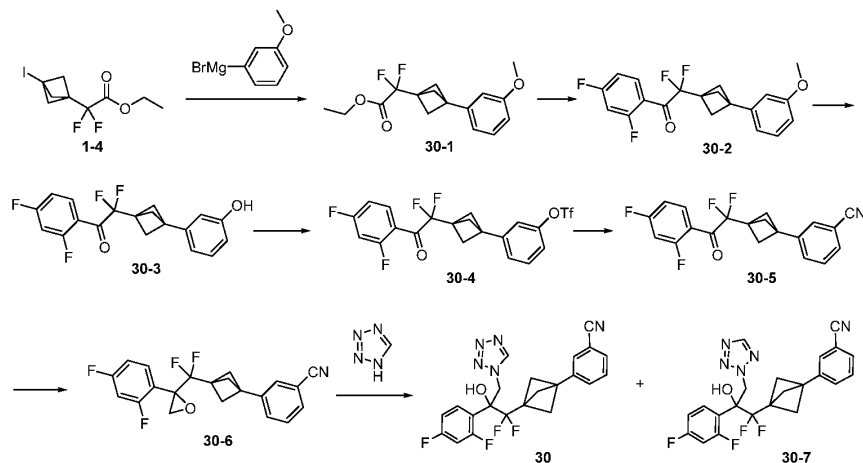
14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4 min)得到标题化合物 **29A** (12 mg, 单一对映异构体)及 **29B** (18 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **29A**: LC-MS (ESI): m/z 443.0 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm;

5 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 3.135 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109.18 – -109.28 (m, 2F), -112.68 – -113.21 (m, 1F), -118.79 (d, *J* = 22.6 Hz, 1F)。

化合物 **29B**: LC-MS (ESI): m/z 443.0 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.753 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109.18 – -109.27 (m, 2F), -112.73 – -113.17 (m, 1F), -118.79 (d, *J* = 18.8 Hz, 1F)。

实施例 30: 化合物 30 的制备



20 化合物 30-1 的制备

将化合物三乙酰丙酮铁(2.2 g, 6.3 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 THF (80 mL), 化合物 **1-4** (10 g, 31.6 mmol)和 TMEDA (1.5 g, 12.6 mmol)。反应体系搅拌 5 分钟, 将格氏试剂 3-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液(1.0 M, 51 mL, 51 mmol)缓慢滴加到三口瓶中, 室温下继续搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **30-1** (2.1 g, 产率 23%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 3H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

化合物 30-2 的制备

30 将化合物 2,4-二氟溴苯 (1.1 g, 5.6 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(15 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 3.5 mL, 5.6 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **30-1** (1.5 g, 5.1 mmol)的无水乙醚溶液(10 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反

应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **30-2** (1.6 g, 产率 86%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 6H).

5 化合物 30-3 的制备

将化合物 **30-2** (1.8 g, 4.95 mmol) 加入微波管中, 加入醋酸(5 mL), 溴化氢水溶液(48 wt% 水溶液, 5 mL), 95 °C封管反应 16 小时。冷却后旋干, 用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **30-3** (1.3 g, 产率 72%)为棕黄色液体。LC-MS (ESI): m/z 349.0 [M-H]⁻。

10 化合物 30-4 的制备

将化合物 **30-3** (1.0 g, 2.85 mmol) 加入 100 mL 三口瓶中, 分别加入 DMF (10 mL), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(1.33 g, 3.43 mmol), TEA(866 mg, 8.56 mmol), 反应体系在氮气保护下室温搅拌反应 4 小时。加水 (20 mL)淬灭反应, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **30-4** (450 mg, 产率 33%)为棕色固体。LC-MS (ESI): m/z 483.0 [M+H]⁺。

15 化合物 30-5 的制备

将化合物 **30-4** (300 mg, 0.62 mmol) 加入微波管中, 加入 DMF (3 mL), 氰化锌(87 mg, 0.75 mmol)和四(三苯基磷)钼(36 mg, 0.03 mmol), 反应体系在氮气保护下于 80 °C微波反应 40 小时。冷却后加水(10 mL), 用 EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **30-5** (110 mg, 产率 49%)为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 376.0 [M+H₂O-H]⁻。

20 化合物 30-6 的制备

将化合物 **30-5** (110 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(202 mg, 0.91 mmol)和氢氧化钠(37 mg, 0.91 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM (10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **30-6** (110 mg, 产率 96%, 包含一对对映异构体)为浅黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 374.2 [M+H]⁺。

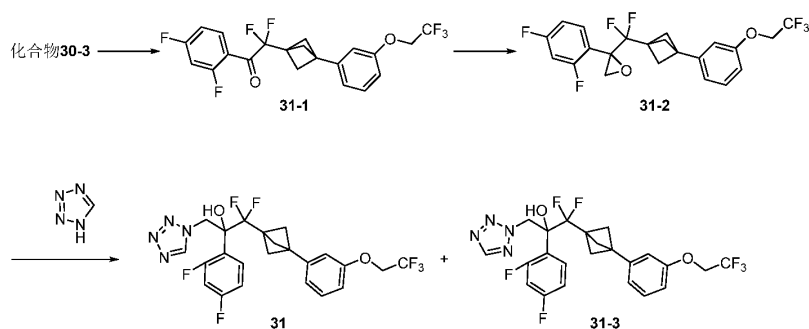
化合物 30 的制备

将化合物 **30-6** (300 mg, 0.80 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(281 mg, 4.0 mmol), 碳酸钾(555 mg, 4.0 mmol), 80 °C封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **30** (110 mg, 产率 30%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 **30-7** (55 mg, 产率 15%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **30**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.50 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 2.02 – 1.67 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.81 – -103.30 (m, 1F), -109.26 – -109.42 (m, 1F), -109.42 – -109.65 (m, 2F)。

化合物 **30-7**: LC-MS (ESI): m/z 444.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.31 – -102.85 (m, 1F), -108.91 – -109.33 (m, 2F), -109.81 – -110.08 (m, 1F)。

40 实施例 31: 化合物 31 的制备



化合物 31-1 的制备

将化合物 **30-3** (700 mg, 2 mmol)溶于 DMF(8 mL)溶剂中, 加入碳酸钾(552 mg, 4 mmol)和 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (928 mg, 4 mmol), 65 °C封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, EtOAc (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **31-1** (750 mg, 产率 87%)为无色油状物。LC-MS (ESI): m/z 431.0 [M-H]⁻。

化合物 31-2 的制备

将化合物 **31-1** (750 mg, 1.74 mmol)溶解于二氯甲烷(15.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 依次加入三甲基碘化亚砷(1.53 g, 6.94 mmol)和固体氢氧化钠(278 mg, 6.94 mmol), 反应体系在 65 °C下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **31-2** (540 mg, 产率 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (td, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.98 – 6.82 (m, 3H), 4.74 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H)。

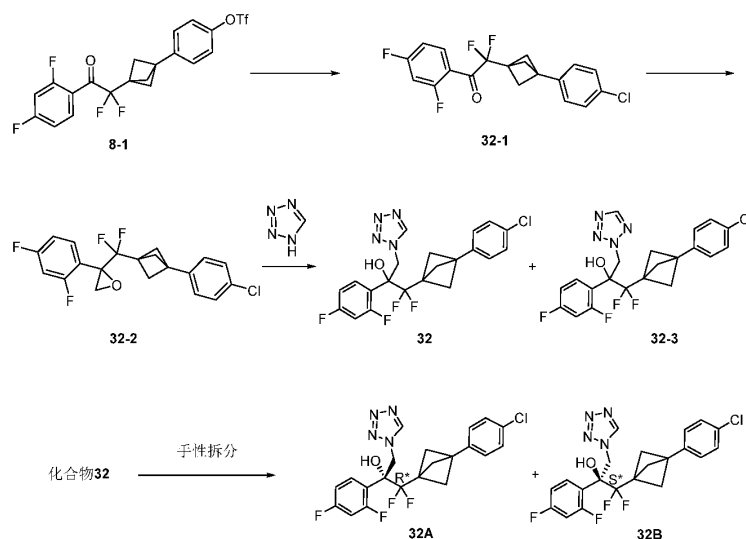
化合物 31 的制备

将化合物 **31-2** (540 mg, 1.2 mmol)溶解于 DMF 溶液(10 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑(339 mg, 4.84 mmol)和碳酸钾(668 mg, 4.84 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 12 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **31** (310 mg, 产率 50%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 **31-3** (120 mg, 产率 19%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **31**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 3H), 7.01 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.72 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.01 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 3H), 1.80 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.59 (s, 3F), -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.27 – -109.38 (m, 2F), -109.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **31-3**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.57 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.72 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.00 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.79 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.59 (s, 3F), -102.54 – -102.76 (m, 1F), -108.93 – -109.13 (m, 2F), -109.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

实施例 32: 化合物 32A 和 32B 的制备



化合物 32-1 的制备

将化合物 8-1 (500 mg, 1.04 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(CAS: 51364-51-3, 95 mg, 0.1 mmol), 2-(二叔丁基膦)-3, 6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-1-丙基-1, 1'-双苯基(*t*-BuBrettPhos, 101 mg, 0.21 mmol), 氯化钾(156 mg, 2.07 mmol)和氟化钾(30 mg, 0.52 mmol)加入微波管中, 氮气置换三次, 1, 4-二氧六环(15 mL)加入作为溶剂。反应体系在微波 120 °C温度下反应 2 小时。冷却后用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 32-1 (260 mg, 产率 68%)为无色液体。LC-MS (ESI): m/z 385.0 [M+H₂O-H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 5H), 2.20 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -99.53 – -100.21 (m, 1F), -105.17 – -105.88 (m, 1F), -106.37 – -107.02 (m, 2F).

化合物 32-2 的制备

将化合物 32-1 (250 mg, 0.68 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)和水(8 mL)的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷(598 mg, 2.72 mmol)和氢氧化钠(109 mg, 2.72 mmol), 反应体系回流 16 小时。冷却至室温后, 反应体系用 DCM (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 32-2 (210 mg, 产率 81%)为浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 – 7.60 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.12 (m, 3H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.08 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -107.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1F), -108.18 (q, *J* = 11.1 Hz, 1F), -108.83 (dd, *J* = 61.0, 12.2 Hz, 2F).

化合物 32 的制备

将化合物 32-2 (200 mg, 0.52 mmol)溶解于 DMF 溶液(5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑(73 mg, 1.05 mmol)和碳酸钾(145 mg, 1.05 mmol)。反应体系 80 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 32 (110 mg, 产率 46%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 32-3 (47 mg, 产率 20%, 包含一对对映异构体)。化合物 32: LC-MS (ESI): m/z 453.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.00 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.80 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.82 – -103.26 (m, 1F), -109.26 – -109.50 (m, 2F), -109.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F). 化合物 32-3: LC-MS (ESI): m/z 453.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.56 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.99 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.61

(d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H), 1.79 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.42 – -102.83 (m, 1F), -108.87 – -109.32 (m, 2F), -109.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F).

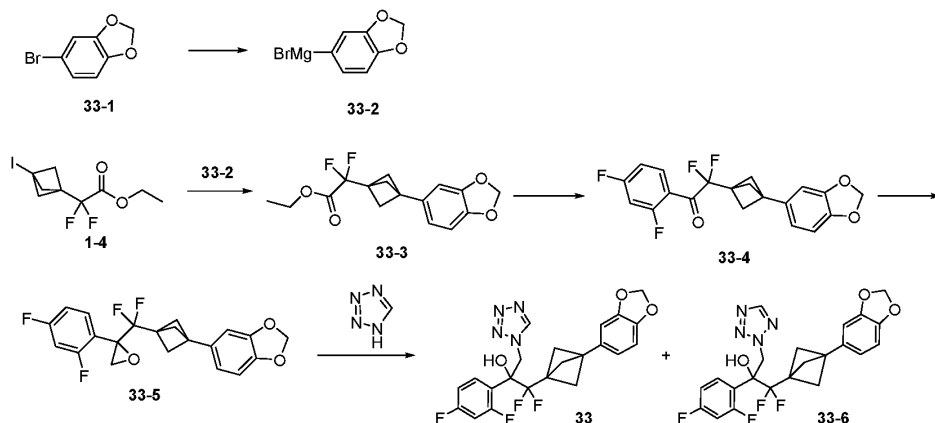
化合物 32A 和 32B 的制备

将化合物 32 (90 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$); 洗脱梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 检测波长: 220 nm; 周期: ~3.5 min)得到标题化合物 32A (54 mg, 单一对映异构体)及 32B (44 mg, 单一对映异构体)。

化合物 32A: LC-MS (ESI): m/z 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.01 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.80 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.81 – -103.31 (m, 1F), -109.22 – -109.51 (m, 2F), -109.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

化合物 32B: LC-MS (ESI): m/z 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 7.01 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.80 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.81 – -103.35 (m, 1F), -109.25 – -109.50 (m, 2F), -109.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1F).

实施例 33: 化合物 33 的制备



格氏试剂 33-2 的制备

将镁屑(2.9 g, 120 mmol)和单质碘(一颗)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(100 mL), 并在 78 $^\circ\text{C}$ 温度下逐滴加入溶有化合物 33-1 (12.46 g, 62 mmol)的 THF(50 mL) 溶液。反应体系在 78 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应 30 分钟后, 逐渐冷却至室温, 得到标题化合物 33-2 的 THF(0.62 M, 100 mL)溶液, 为浅褐色液体。

化合物 33-3 的制备

将化合物三乙酰丙酮铁(871 mg, 2.4 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 THF (20 mL), 化合物 1-4 (3.9 g, 12.34 mmol)和 TMEDA (572 mg, 4.9 mmol)。反应体系搅拌 5 分钟, 将如上所制备格氏试剂化合物 33-2 缓慢滴加到三口瓶中, 室温下继续搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应体系用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-15%)分离纯化得到标题化合物 33-3 (0.65 g, 产率 17%)为浅黄色液体。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 6.76 – 6.74 (m, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.36 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

化合物 33-4 的制备

将化合物 1-溴-2, 4-二氟苯 1-7 (405 mg, 2.1 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(15 mL), 并在 -78 $^\circ\text{C}$ 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 1.3 mL, 2.1 mmol)。反应体系在 -78 $^\circ\text{C}$ 下搅

拌反应 45 分钟后, 逐滴加入溶有化合物 **33-3** (550 mg, 1.77 mmol) 的无水乙醚溶液(10 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE=0-5%)分离纯化得到标题化合物 **33-4** (400 mg, 产率 59.7%) 为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86–7.85 (m, 1H), 7.00–7.92 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.76–6.64 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 2.14 (s, 6H)。

化合物 **33-5** 的制备

将化合物 **33-4** (400 mg, 1.0 mmol) 溶解于二氯甲烷(5.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷 **1-9** (544 mg, 2.4 mmol) 和固体氢氧化钠(132 mg, 3.4 mmol), 反应体系在 65 °C 下搅拌 48 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE=0-5%)分离纯化得到标题化合物 **33-5** (360 mg, 产率 91%, 包含一对对映异构体)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60–7.55 (m, 1H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.92–6.90 (m, 1H), 6.86–6.84 (m, 1H), 6.82–6.59 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.40 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.96–2.94 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 6H)。

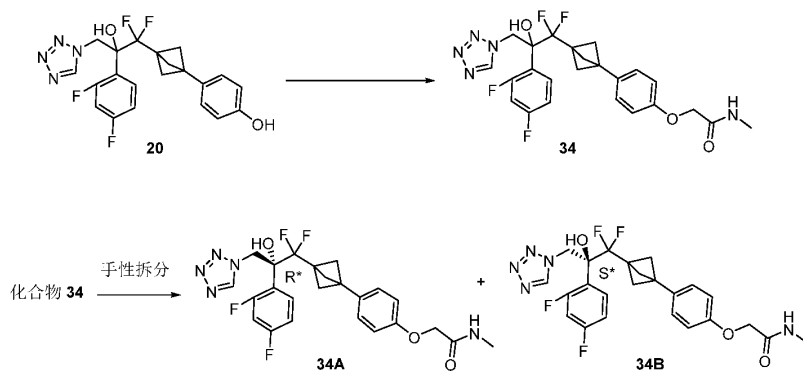
化合物 **33** 的制备

将化合物 **33-5** (360 mg, 0.91 mmol) 溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 1-H 四氮唑 **1-11** (102 mg, 1.5 mmol) 和碳酸钾(151 mg, 1.1 mmol)。反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **33** (106 mg, 收率 25%, 包含一对对映异构体) 和化合物 **33-6** (28 mg, 收率 6.5%, 包含一对对映异构体)

化合物 **33**: LC-MS (ESI): 463.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.38–7.21 (m, 1H), 7.15–7.02 (m, 1H), 7.03–7.01 (m, 1H), 7.00–6.98 (m, 1H), 6.80–6.78 (m, 1H), 6.56–6.54 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.44–5.41 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.02–4.99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.98–1.95 (m, 3H), 1.76–1.73 (m, 3H)。

化合物 **33-6**: LC-MS (ESI): 463.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.19–6.99 (m, 1H), 6.79–6.77 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56–6.54 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.62–5.59 (m, 1H), 5.25–5.22 (m, 1H), 1.96–1.93 (m, 3H), 1.75–1.72 (m, 3H)。

实施例 **34**: 化合物 **34A** 和 **34B** 的制备



化合物 **34** 的制备

将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol) 溶于乙腈(5.0 mL), 搅拌下加入碳酸钾(76 mg, 0.55 mmol), 反应 5 分钟后再加入 2-溴-N-甲基乙酰胺(84 mg, 0.55 mmol), 70 °C 下搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **34** (105 mg, 收率: 75%, 包含一对对映异构体)。LC-MS (ESI): *m/z* 506.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=5.1 Hz,

1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.98 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.18 (m, 1F), -109.21 – -109.31 (m, 2F), -109.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

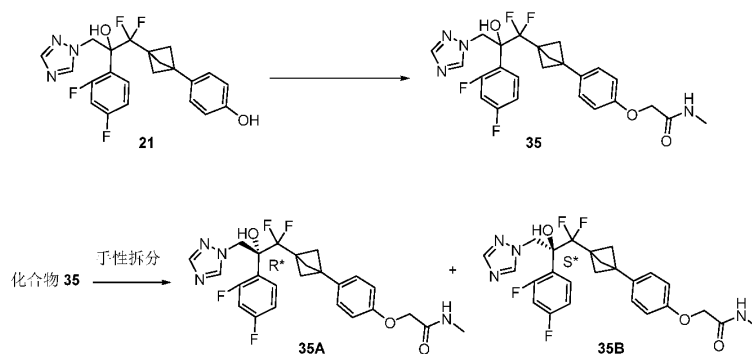
5 化合物 34A 和 34B 的制备

将化合物 34 (100 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: Thar 80 preparative SFC(SFC-17); 色谱柱型号: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10 μm ; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5.1 min)得到标题化合物 34A (50 mg, 单一对映异构体)及 34B (49 mg, 单一对映异构体)。

10 化合物 34A: LC-MS (ESI): 506.2 [M+H]⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.98 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.19 – -109.30 (m, 2F), -109.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

15 化合物 34B: LC-MS (ESI): 506.2 [M+H]⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 6.92 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.98 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

20 实施例 35: 化合物 35A 和 35B 的制备



化合物 35 的制备

将化合物 21 (100 mg, 0.23 mmol)溶于乙腈(5 mL), 搅拌下加入碳酸钾(32 mg, 0.46 mmol), 反应 5 分钟后再加入 2-溴-N-甲基乙酰胺(35 mg, 0.46 mmol), 70 °C下搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 35 (90 mg, 收率 77%, 包含一对对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 505.2 [M+H]⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (td, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.96 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.74 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.41 – -102.89 (m, 1F), -109.28 – -109.73 (m, 2F), -110.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1F).

化合物 35A 和 35B 的制备

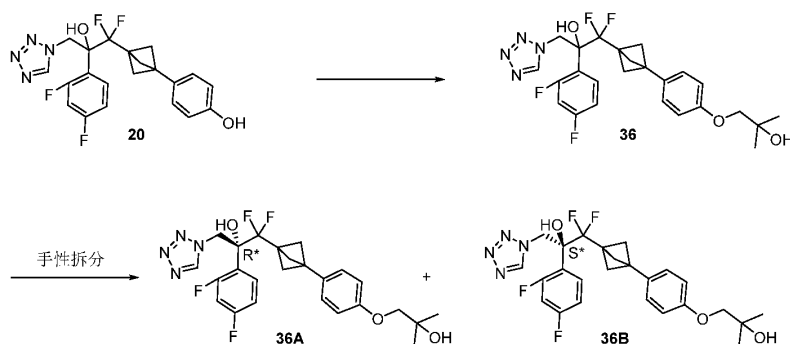
将化合物 35 (87 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 5 μm ; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~11.5 min)得到标题化合物

35A (39 mg, 单一对映异构体)及 **35B** (39 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **35A**: LC-MS (ESI): m/z 505.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (td, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.96 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.74 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.37 – -102.91 (m, 1F), -109.30 – -109.68 (m, 2F), -110.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1F)。

化合物 **35B**: LC-MS (ESI): 505.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (td, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.96 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.74 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.41 – -102.88 (m, 1F), -109.27 – -109.75 (m, 2F), -110.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1F)。

实施例 36: 化合物 36A 和 36B 的制备



化合物 36 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 加入封管中, 在封管中加入碳酸钾 (127 mg, 0.92 mmol), 甲基环氧丙烷 (CAS: 558-30-5, 132 mg, 1.84 mmol), Acetonitrile (1 mL), 并在 70 °C 温度下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **36** (55 mg, 产率 47%)。

化合物 **36**: LC-MS (ESI): 507.20 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.56 (br.s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 4H), 5.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.04 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.85 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -106.95 (m, 1F), -110.15 (m, 2F), -110.33 (m, 1F)。

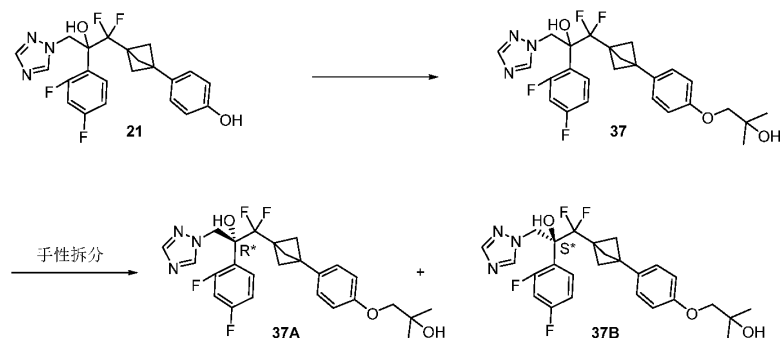
化合物 36A 和 36B 的制备

将化合物 **36** (150 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 150x4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05%DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~2.8 min) 得到标题化合物 **36A** (70 mg, 单一对映异构体) 及 **36B** (67 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **36A**: LC-MS (ESI): 507.00 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD, 250x30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05%DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 70 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; $R_t = 2.490$ min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.06 – 1.89 (m, 3H), 1.85 – 1.68 (m, 3H), 1.16 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.67 – -103.41 (m, 1F), -108.99 – -109.37 (m, 2F), -109.64 (m, 1F)。

化合物 **36B**: LC-MS (ESI): 507.00 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05%DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 70 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.989 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 3H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 3H), 1.16 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -102.42 – -103.89 (m, 1F), -109.08 – -109.43 (m, 2F), -109.64 (m, 1F)。

实施例 37: 化合物 **37A** 和 **37B** 的制备



10 化合物 **37** 的制备

将化合物 **21** (100 mg, 0.23 mmol) 加入封管试管中, 随后依次加入碳酸钾 (127 mg, 0.92 mmol), 甲基环氧丙烷 (CAS: 558-30-5, 132 mg, 1.84 mmol), DMF (1 mL), 保持反应体系在 100 °C 温度下反应 2 天。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **37** (61 mg, 产率 53%)。

化合物 **37**: LC-MS (ESI): *m/z* 506.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (br.s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.88 – 6.70 (m, 4H), 5.34 (br.s, 1H), 5.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.90 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -104.77 – 105.49 (m, 1F), -108.21 – 108.62 (m, 1F), -110.53 – 111.25 (m, 2F)。

20 (m, 2F)。

化合物 **37A** 和 **37B** 的制备

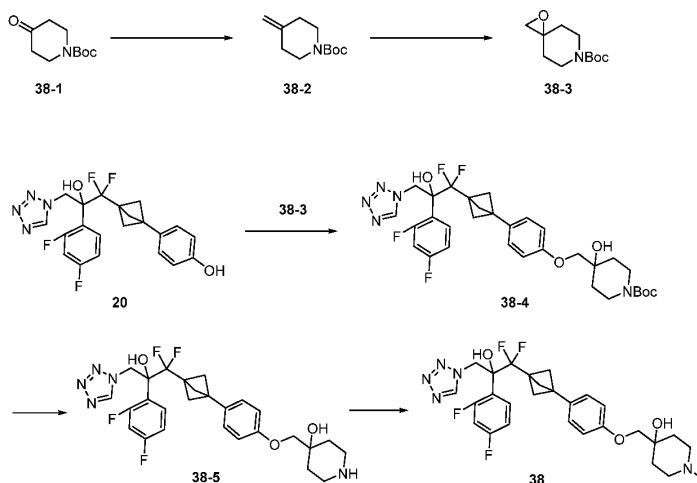
将化合物 **37** (50 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IG, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5 min) 得到标题化合物 **37A** (23 mg, 单一对映异构体) 及 **37B** (25 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **37A**: LC-MS (ESI): *m/z* 506.00 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H); 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 psi; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.528 min); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.36 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.96 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.73 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -102.51 – -102.73 (m, 1F), -109.42 – -109.52 (m, 2F), -110.47 – -110.49 (m, 1F)。

化合物 **37B**: LC-MS (ESI): *m/z* 506.20 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H); 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 psi;

检测波长: 220 nm; Rt = 2.516 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.96 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.73 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.51 – -102.73 (m, 1F), -109.42 – -109.52 (m, 2F), -110.46 – -110.49 (m, 1F)。

实施例 38: 化合物 38 的制备



化合物 38-2 的制备

将化合物甲基三苯基溴化磷(CAS: 1779-49-3, 4.86 g, 12 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水 THF(50 mL), 并在-78 °C冷却温度下逐滴加入正丁基锂(1.6 M, 7.5 mL, 12 mmol)。反应体系在-78 °C下搅拌反应 30 分钟后, 然后加入化合物 38-1 (2 g, 10 mmol)的 THF(10 mL)溶液, 然后缓慢升至室温反应 16 小时。反应结束后, 加入冰水(10 mL)淬灭, EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 38-2 (1.2 g, 产率 60%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.74 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

化合物 38-3 的制备

将化合物 38-2 (1.2 g, 6.1 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。依次在三口瓶中加入无水 DCM (20 mL), 冷却至 0 °C, 随后加入 *m*-CPBA (85%纯度, 1.84 g, 9.15 mmol)。反应体系搅拌 3 小时后, 饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 过滤, 滤液旋干, 然后加入石油醚(20 mL)打浆, 过滤, 滤液浓缩, 得到标题化合物 38-3 (800 mg, 产率 26.8%)为浅黄色液体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.74 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.50 – 1.42 (m, 2H)。

化合物 38-4 的制备

将化合物 38-3 (35 mg, 0.16 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 加入化合物 20 (50 mg, 0.11 mmol)和碳酸铯(72 mg, 0.22 mmol)。反应体系 60 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液倒入水(20 mL)中, EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到标题化合物 38-4 (68 mg, 粗品) 为黄色油状物。该粗品化合物直接用于下一步反应原料。LC-MS (ESI): *m/z* 648.3 [M+H]⁺。

化合物 38-5 的制备

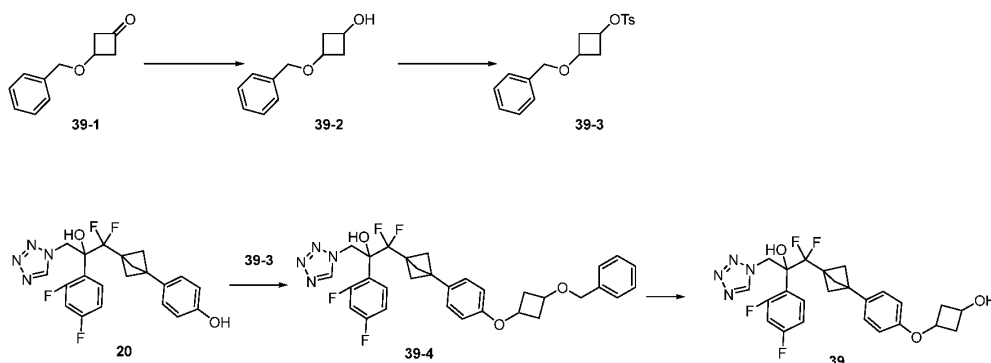
将化合物 38-4 (68 mg, 粗品)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入盐酸甲醇溶液(4.0 M, 10 mL), 室温搅拌反应 3 小时。将反应液浓缩得到标题化合物 38-5 (60 mg, 粗品)为黄色油状物, 该粗品化合物直接用作下一步反应原料。LC-MS (ESI): *m/z* 548.2 [M+H]⁺。

化合物 38 的制备

将化合物 **38-5** (60 mg, 粗品)溶解在 MeOH (3.0 mL)中, 并加入甲醛水溶液 (40%, 0.5 mL, 8.3 mmol), 室温下搅拌 1 小时后, 随后加入氰基硼氢化钠(20.7 mg, 0.33 mmol)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 15%-45% in 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物

- 5 **38** (6.4 mg, 产率 49.6%, 包含一对对映异构体)为白色固体。
 化合物 **38**: LC-MS (ESI): m/z 562.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.67 (br.s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 1.98 - 1.96 (m, 4H), 1.77 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 - -103.19 (m, 1F), -109.21 - -109.31 (m, 2F), -109.64 (m, 1F)。

实施例 39: 化合物 **39** 的制备



化合物 **39-2** 的制备

- 将化合物 **39-1** (500 mg, 2.84 mmol)溶于无水四氢呋喃(20 mL)中, 0 °C下分批加入氢化铝锂(140 mg, 3.69 mmol), 室温反应 2 小时。TLC 跟踪反应至完全后逐滴加入冰水淬灭, 反应体系用 EtOAc (20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到标题化合物粗品 **380 mg**, 直接用于下一步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 196.2 [M+NH₄]⁺。

化合物 **39-3** 的制备

- 将化合物 **39-2** (380 mg, 2.13 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 °C下滴加三乙胺(0.74 mL), 反应 10 分钟后
 20 再加入对甲苯磺酰氯(816 mg, 4.27 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **39-3** (260 mg, 产率 37%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H)。

25 化合物 **39-4** 的制备

- 将化合物 **39-3** (100 mg, 0.23 mmol)溶于 DMF(5.0 mL), 搅拌下加入碳酸铯(150 mg, 0.46 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **20** (99 mg, 0.3 mmol), 50 °C下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **39-4** (280 mg, 产率 20%)。LC-MS (ESI): m/z
 30 595.2 [M+H]⁺。

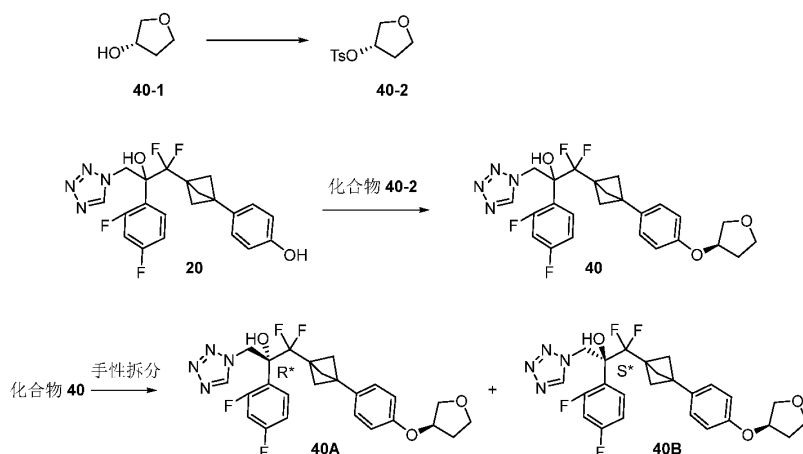
化合物 **39** 的制备

将化合物 **39-4** (28 mg, 0.05 mmol)溶于甲醇(5 mL)和甲酸(0.5 mL)的混合溶剂中, 加入 10% 的湿钯碳(5 mg), 氮气置换三次后室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent

10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **39** (10 mg, 收率: 42%, 包含两对对映异构体)。

化合物 **39**: LC-MS (ESI): m/z 505.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0$, 6.8 Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 1H), 2.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.96 (dd, $J = 9.5$, 1.6 Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

实施例 40: 化合物 **40A** 和 **40B** 的制备



10 化合物 **40-2** 的制备

将化合物 **40-1** (500 mg, 5.68 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 °C下滴加三乙胺(1 mL), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(1.19 g, 6.25 mmol), 室温反应 4 小时。反应体系用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **40-2** (1 g, 粗品), 该化合物粗品直接用于下一步反应。

化合物 **40** 的制备

15 将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol)溶于 DMF(5 mL)溶剂中, 搅拌下加入碳酸铯(180 mg, 0.55 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **40-2** (134 mg, 0.55 mmol), 50 °C下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **40** (54 mg, 收率: 39%, 包含一对非对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 505.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 3H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 3.90 – 3.67 (m, 4H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4$, 1.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.21 – -109.32 (m, 2F), -109.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

化合物 **40A** 和 **40B** 的制备

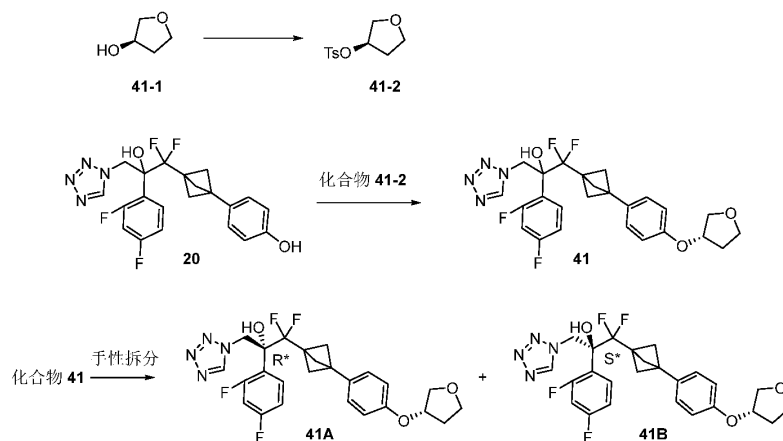
25 将化合物 **40** (50 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250x30 mm I.D.10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1%NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~7 min)得到标题化合物 **40A** (25 mg, 单一一对映异构体)及 **40B** (23 mg, 单一一对映异构体)。

30 化合物 **40A**: LC-MS (ESI): 505.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 3H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 3.91 – 3.65 (m, 4H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.5$, 1.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 9.5$, 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97

-103.18 (m, 1F), -109.20 - -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

化合物 **40B**: LC-MS (ESI): 505.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 - -103.18 (m, 1F), -109.20 - -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

实施例 41: 化合物 **41A** 和 **41B** 的制备



化合物 **41-2** 的制备

将化合物 **41-1** (500 mg, 5.68 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 °C下滴加三乙胺(1 mL), 反应体系搅拌 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(1.19 g, 6.25 mmol), 室温反应 4 小时。反应体系用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **41-2** (1 g, 粗品), 该化合物粗品直接用于下一步反应。

化合物 **41** 的制备

将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol)溶于 DMF(5 mL), 搅拌下加入碳酸铯(180 mg, 0.55 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **41-2** (134 mg, 0.55 mmol), 50 °C下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **41** (88 mg, 收率: 63%, 包含一对非对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 505.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 7.47 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 3H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 167.1, 14.5$ Hz, 2H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 - -103.18 (m, 1F), -109.21 - -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

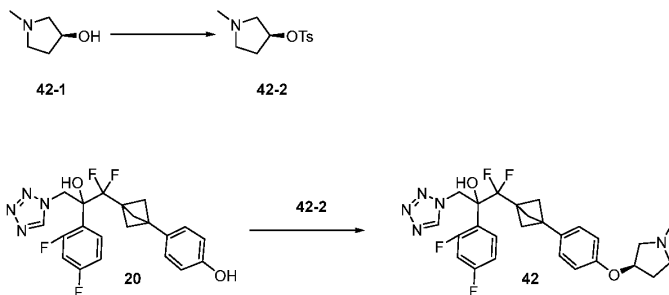
化合物 **41A** 和 **41B** 的制备

将化合物 **41** (88 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250 $\times$ 30 mm I.D.10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~10 min)得到标题化合物 **41A** (38 mg, 单一非对映异构体)及 **41B** (41 mg, 单一非对映异构体)。

化合物 **41A**: LC-MS (ESI): 505.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.1, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 5.51 - 4.90 (m, 3H), 3.92 - 3.64 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 - -103.18 (m, 1F), -109.19 - -109.30 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

化合物 **41B**: LC-MS (ESI): 505.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.53 – 4.89 (m, 3H), 3.93 – 3.66 (m, 4H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.97 – -103.18 (m, 1F), -109.19 – -109.30 (m, 2F), -109.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1F).

实施例 42: 化合物 42 的制备



化合物 42-2 的制备

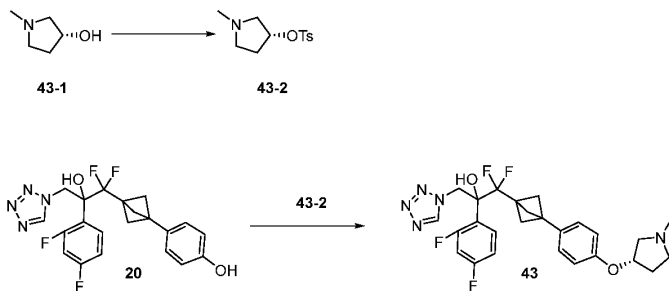
将化合物 **42-1** (574 mg, 5.68 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 °C下滴加三乙胺(1 mL), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(1.19 g, 6.25 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物粗品 800 mg, 直接用做下一步反应原料。

化合物 42 的制备

将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol)溶于 DMF(5 mL), 搅拌下加入碳酸铯(180 mg, 0.55 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **42-2** (140 mg, 0.55 mmol), 50 °C下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **42** (74 mg, 收率: 52%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **42**: LC-MS (ESI): *m/z* 518.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (dt, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 3H), 6.82 – 6.68 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 3H), 2.36 – 2.17 (m, 5H), 1.97 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F).

实施例 43: 化合物 43 的制备



化合物 43-2 的制备

将化合物 **43-1** (574 mg, 5.68 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 °C下滴加三乙胺(1 mL), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(1.19 g, 6.25 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 反应体系用 DCM (20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物粗品 700 mg, 直接用做下一步反应原料。

化合物 43 的制备

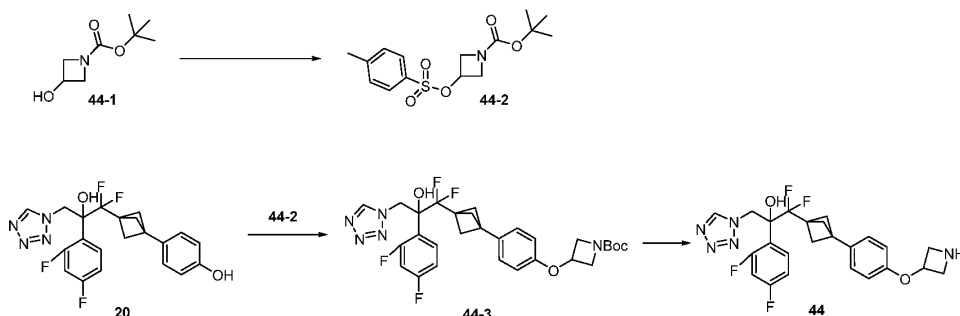
将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (180 mg, 0.55 mmol), 反应 5 钟后再加入化合物 **43-2** (140 mg, 0.55 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **43** (82 mg, 收率: 57%, 包含一对非

5 对映异构体)。

化合物 **43**: LC-MS (ESI): m/z 518.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 2.83 – 2.55 (m, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 4H), 1.97 (dd, $J = 9.4$, 1.7 Hz, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.21 – -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

10 103.19 (m, 1F), -109.21 – -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

实施例 44: 化合物 **44** 的制备



化合物 **44-2** 的制备

将化合物 **44-1** (500 mg, 2.89 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 0 °C 下滴加三乙胺 (321 mg, 3.18 mmol), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯 (550 mg, 2.89 mmol), 室温反应 24 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩所得粗品经硅胶过滤得到标题化合物 **44-2** (0.9 g, 产率 95%). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 – 7.71 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 2H), 3.95 – 3.91 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

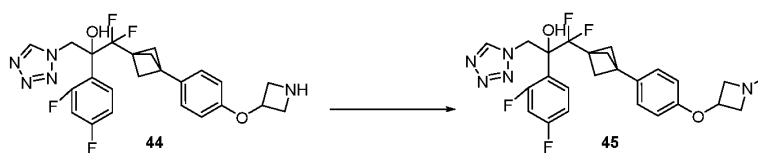
化合物 **44-3** 的制备

20 将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (97 mg, 0.299 mmol), 反应 5 钟后再加入化合物 **44-2** (150 mg, 0.460 mmol), 50 °C 下搅拌反应 24 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得粗品, 经制备分离纯化经硅胶过滤得到标题化合物 **44-3** (70 mg, 收率 52%, 包含一对对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 590.2 [M+H]⁺.

化合物 **44** 的制备

25 将化合物 **44-3** (70 mg, 0.119 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 搅拌下加入盐酸二氧六环 (4.0 M, 1 mL), 反应 15 分钟后。浓缩得到粗品, 经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **44** (30 mg, 收率 51%, 包含一对对映异构体)。
化合物 **44**: LC-MS (ESI): m/z 490.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 1.98 – 1.95 (m, 3H), 1.76 – 1.74 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.18 – -109.31 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

30 实施例 45: 化合物 **45** 的制备

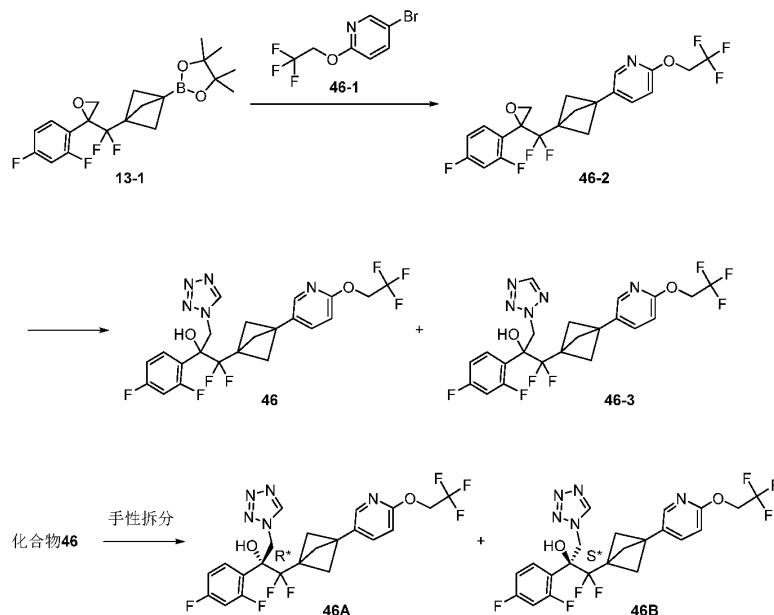


化合物 45 的制备

将化合物 **44** (60 mg, 0.122 mmol)溶于甲醇(6 mL), 搅拌下加入甲醛(37 mg, 38%的水溶液), 搅拌 15 分钟后, 加入三乙酰基硼氢化钠(78 mg, 0.367 mmol), 搅拌反应 1 小时。浓缩除去大部分甲醇溶液, 残留物经制备分离纯化(色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **45** (25 mg, 收率: 40%, 一对对映异构体)。

化合物 **45**: LC-MS (ESI): m/z 490.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 3H), 6.72 – 6.68 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 – 1.95 (m, 3H), 1.76 – 1.74 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.98– -103.19 (m, 1F), -109.21 – -109.32 (m, 2F), -109.64 (d, J = 9.6 Hz, 1F).

实施例 46: 化合物 46A 和 46B 的制备



15 化合物 46-2 的制备

将化合物 **13-1** (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(10 mL)溶剂中, 分别加入化合物正丁基二(1-金刚烷基)膦(cataCXium A, CAS: 321921-71-5, 90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯(1.23 g, 3.77 mmol), 氧化亚铜(179 mg, 1.26 mmol), 醋酸钡(159 mg, 1.15 mmol), 化合物 **46-1** (482 mg, 1.88 mmol), 水(2 mL)。氩气保护下, 微波 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭反应, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **46-2** (280 mg, 产率 49%)为棕色油状物。LC-MS (ESI): m/z 448.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 6H).

25 化合物 46 的制备

将化合物 **46-2** (180 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入 1-H 四氮唑 (141 mg, 2.0 mmol), 碳酸钾 (278 mg, 2.0 mmol), 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **46** (110 mg, 产率 24%, 包含一对对映异构体)

5 及对映区域异构体化合物 **46-3** (15 mg, 产率 7%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **46**: LC-MS (ESI): m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.05 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.35 (s, 3F), -102.53 – -103.49 (m, 1F), -108.89 – -109.97 (m, 3F)。

10 (m, 3F)。

化合物 **46-3**: LC-MS (ESI): m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.04 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.83 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.34 (s, 3F), -102.15 – -103.52 (m, 1F), -108.66 – -109.53 (m, 2F), -109.67 – -110.90 (m, 1F)。

15 (m, 2F), -109.67 – -110.90 (m, 1F)。

化合物 **46A** 和 **46B** 的制备

将化合物 **46** (40 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250x30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~2.8 min) 得到标题化合物 **46A**

20 (18 mg, 单一对映异构体) 及 **46B** (17 mg, 单一对映异构体)。

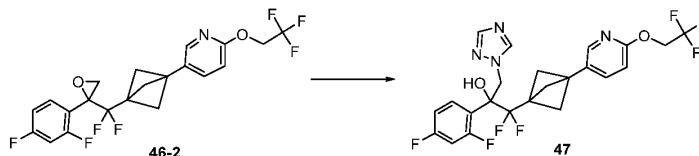
化合物 **46A**: LC-MS (ESI): m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.456 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.05 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.35 (s, 3F), -102.53 – -103.49 (m, 1F), -108.89 – -109.97 (m, 3F)。

25 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H)。

化合物 **46B**: LC-MS (ESI): m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OD, 150x4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.133 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.05 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.35 (s, 3F), -102.53 – -103.49 (m, 1F), -108.89 – -109.97 (m, 3F)。

30 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.133 min)。

35 实施例 47: 化合物 **47** 的制备



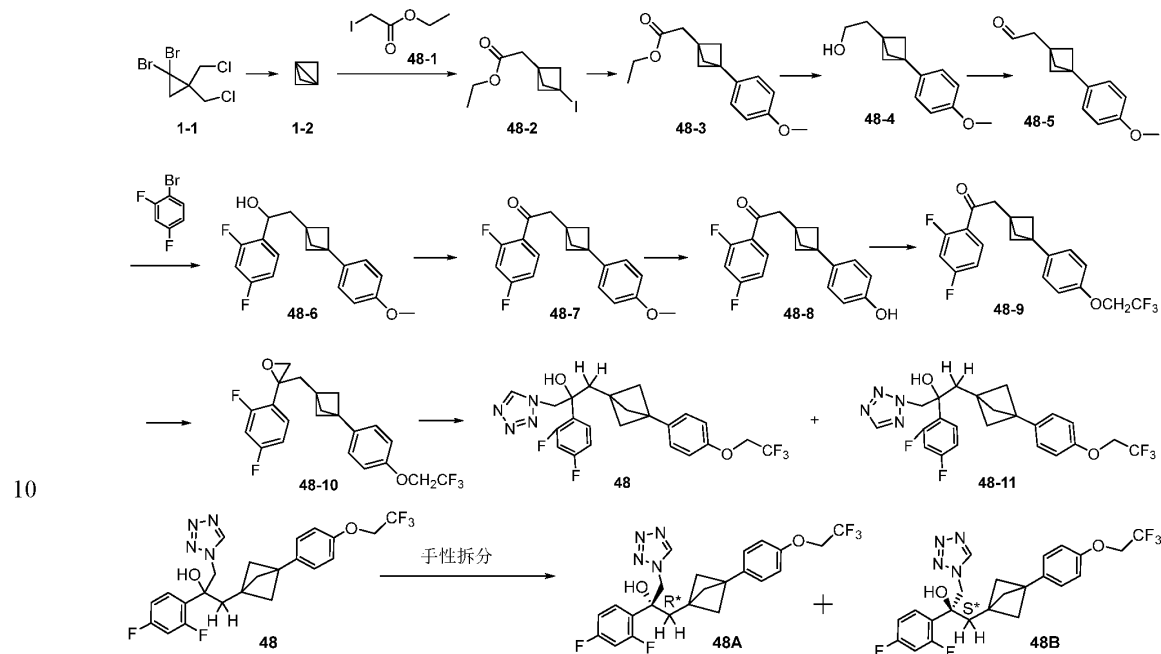
化合物 **47** 的制备

将化合物 1, 2, 4-三氮唑 (77 mg, 1.12 mmol), 溶解于 DMF 溶液 (2 mL) 中, 冷却到 0 °C。加入氢氧化钠 (60%, 27 mg, 1.12 mmol), 反应半个小时。加入化合物 **46-2** (100 mg, 0.22 mmol)。反应体系 80 °C 搅拌 2 小

时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 70%-90% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **47** (25 mg, 产率 21%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **47**: LC-MS (ESI): m/z 517.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (br.s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (br.s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 5.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.82 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.34 (m, 3F), -101.77 – -103.67 (m, 1F), -109.02 – -109.95 (m, 2F), -109.86 – -111.01 (m, 1F).

实施例 48: 化合物 **48**、**48A** 和 **48B** 的制备



化合物 **48-2** 的制备

将化合物 **1-1** (200 g, 0.68 mol) 加入到三口反应瓶中, 氮气置换三次, 随后向其中加入无水乙醚 (500 mL), 并在 -78 °C 下往反应体系中滴加甲基锂 (1.6 M, 850 mL, 1.36 mol), 反应 5 分钟后, 将反应体系转移到 0 °C 进行搅拌反应 3 小时。随后向其中加入碘代乙酸乙酯 (73 g, 0.34 mol), 室温下反应 16 小时。EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **48-2** (32 g, 产率 16.8%) 为浅黄色液体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物 **48-3** 的制备

在三口瓶中加入三乙酰丙酮铁 (7.7 g, 0.02 mol), 并在氮气保护下分别加入 THF (300 mL), 化合物 **48-2** (32 g, 0.11 mol) 和 TMEDA (5.2 g, 0.05 mol), 搅拌反应 5 分钟后, 将格氏试剂 4-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液 **1-5** (0.5 M, 176 mL, 0.18 mol) 缓慢滴加到反应体系中, 室温反应 16 小时。EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 **48-3** (17 g, 产率 57%) 为浅黄色液体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 – 7.07 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.87 – 6.82 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物 **48-4** 的制备

在化合物 **48-3** (17.0 g, 65.4 mmol)及溶剂无水四氢呋喃(150 mL)依次加入单口反应瓶中, 随后反应体系在 0 °C 下分批加入氢化铝锂(3.2 g, 85.1 mmol), 室温反应 2 小时。冰水(5.0 mL)淬灭, EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **48-4** (7.1 g, 产率 50%)为无色油状物。LC-MS (ESI): m/z 219.2 [M+H]⁺。

5 化合物 **48-5** 的制备

将化合物 **48-4** (7.1 g, 32.5 mmol)加入三口反应瓶中, 氮气置换三次, 随后向其中加入二氯甲烷(100 mL), 并在 0 °C 下缓慢加入戴斯-马丁氧化剂(15.2 g, 78.5 mmol), 反应体系在室温下搅拌 2 小时。二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **48-5** (4.5 g, 产率 64%)为浅黄色液体。LC-MS (ESI): m/z 217.2 [M+H]⁺。

10 化合物 **48-6** 的制备

将化合物 1-溴-2, 4-二氟苯(12.1 g, 62.4 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次。在三口瓶中加入无水乙醚(150 mL), 并在-78 °C 冷却温度下逐滴加入正丁基锂 (1.6 M, 39 mL, 62.4 mmol)。反应体系在-78 °C 下搅拌反应 2 小时, 随后向反应体系中逐滴加入溶有化合物 **48-5** (4.5 g, 20.8 mmol)的无水乙醚溶液(10 mL)并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-15%)分离纯化得到标题化合物 **48-6** (3.5 g, 产率 50%)为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 313.2 [M-H₂O+H]⁺。

化合物 **48-7** 的制备

将化合物 **48-6** (3.5 g, 10.6 mmol)加入到三口瓶中, 氮气置换三次, 在 0 °C 下分别加入二氯甲烷(50 mL), 戴斯-马丁氧化剂(9.1 g, 21.2 mmol)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **48-7** (3.2 g, 产率 91%)为浅黄色液体。LC-MS (ESI): m/z 329.2 [M+H]⁺。

化合物 **48-8** 的制备

将化合物 **48-7** (3.2 g, 9.7 mmol), 乙酸(15 mL)和氢溴酸水溶液(15 mL)依次加入封管反应管中, 反应体系在 100 °C 下反应 60 小时。二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品通过正向柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **48-8** (2.4 g, 产率 78%)为浅黄色液体。LC-MS (ESI): m/z 313.0 [M-H]⁻。

化合物 **48-9** 的制备

将化合物 **48-8** (2.4 g, 7.1 mmol)溶于 DCM (5 mL)溶剂中, 加入碳酸钾(3.5 g, 10.8 mmol)和 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(2.5 g, 10.8 mmol)。反应体系在封管试管中 65 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却, EtOAc(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-15%)分离纯化得到标题化合物 **48-9** (1.2 g, 产率 40%)为浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 – 7.84 (m, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.04 – 6.87 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 4.71 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 6H)。

化合物 **48-10** 的制备

将化合物三甲基碘化亚砷(1.98 g, 9.0 mmol), NaH (216 mg, 9.0 mmol)和 DMSO (10 mL)分别加入到三口瓶中。反应体系在室温下搅拌反应 1 小时, 随后将溶有化合物 **48-9** (1.2 g, 3.0 mmol)的 DMSO 溶液(3 mL)滴加到反应体系, 并保持 50 °C 下继续反应 2 小时。反应体系冷却至室温, DCM (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-15%)分离纯化得到标题化合物 **48-9** (456 mg, 产率 36%)浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 4.76 – 4.62 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.99 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 6H)。

化合物 48 的制备

将化合物 **48-10** (70 mg, 0.17 mmol) 溶于 DMF (2.5 mL) 中, 随后依次加入 1-H 四氮唑 (60 mg, 0.85 mmol), 碳酸钾 (277 mg, 0.85 mmol)。反应体系在 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **48** (29.5 mg, 产率 36%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 **48-11** (11, 7 mg, 产率 14%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **48**: LC-MS (ESI): m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.96 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.59 (s, 3F), -108.56 (m, 2F), -111.88 (m, 2F)。

化合物 **48-11**: LC-MS (ESI): m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 3H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 2H), 4.72 – 4.63 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 3H), 1.51 – 1.45 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.60 (s, 3F), -108.82 (d, 2F), -112.19 (d, 2F)。

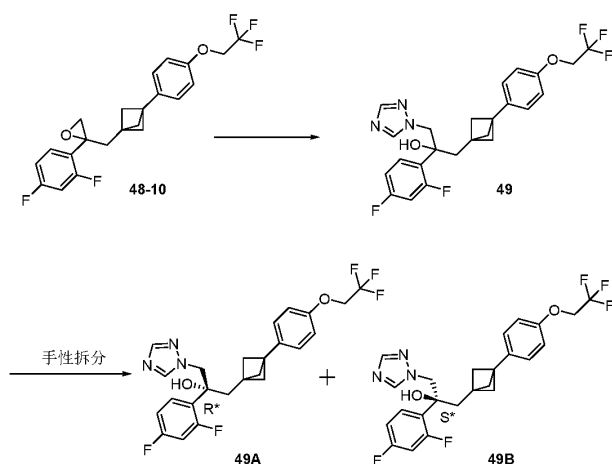
15 化合物 **48A** 和 **48B** 的制备

将化合物 **48** (26 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: Thar 80 preparative SFC(SFC-17); 色谱柱型号: ChiralCel OJ, 250x30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 254 nm; 周期: ~7 min) 得到标题化合物 **48A** (7.9 mg) 和 **48B** (7.9 mg)。

20 化合物 **48A**: 手性分析方法 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 150x4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA), 洗脱梯度: B 25%; 流速: 2.5 mL/min, 色谱柱 柱温: 35 °C, 柱压: 1500psi; Rt = 1.435 min)。LC-MS (ESI): m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.84 – 6.69 (m, 4H), 4.69 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.58 (dd, J = 15.2, 2.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.6, 1.7 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 9.6, 1.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.00 (s, 3F), -108.80 – -108.82 (d, 1F), -109.28 – -109.30 (d, 1F)。

25 化合物 **48B**: 手性分析方法 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 150x4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA), 洗脱梯度: B 25%; 流速: 2.5 mL/min, 色谱柱 柱温: 35 °C, 柱压: 1500psi; Rt = 1.663 min)。LC-MS (ESI): m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.84 – 6.69 (m, 4H), 4.69 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 2.74 (br.s, 1H), 2.58 (dd, J = 15.2, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.6, 1.7 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.00 (s, 3F), -108.80 – -108.82 (d, 1F), -109.28 – -109.30 (d, 1F)。

30 实施例 49: 化合物 **49**、**49A** 和 **49B** 的制备



化合物 49 的制备

将 1, 2, 4-三氮唑(38 mg, 0.55 mmol)溶于 DMF (2 mL)中, 0 °C下加入 NaH (60%, 22 mg, 0.55 mmol), 反应 30 分钟后, 向反应体系中加入化合物 48-10 (45 mg, 0.11 mmol), 反应体系在 70 °C下封管反应 16 小时。待反应体系冷却, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 49 (9.5 mg, 产率 21%, 包含一对对映异构体)。

化合物 49: LC-MS (ESI): m/z 480.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.67 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.60 (s, 3F), -108.50 (d, J = 7.5 Hz, 2F), -112.48 (d, J = 7.5 Hz, 2F)。

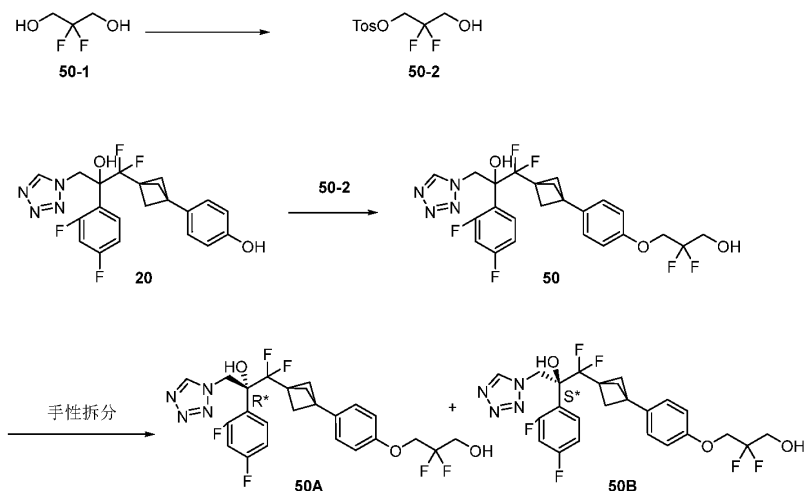
化合物 49A 和 49B 的制备

将化合物 49 (90 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D.10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~16 min)得到标题化合物 49A (48 mg)和 49B (22 mg)。

化合物 49A: LC-MS (ESI): m/z 480.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.78 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.67 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.65 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 9.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.59 (s, 3F), -108.50 (d, 1F), -112.47 (d, 1F)。

化合物 49B: LC-MS (ESI): m/z 480.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.78 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.67 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.65 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 9.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.59 (s, 3F), -108.50 (d, 1F), -112.47 (d, 1F)。

实施例 50: 化合物 50、50A 和 50B 的制备



化合物 50-2 的制备

将化合物 **50-1** (400 mg, 3.57 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 在 0 °C 下滴加三乙胺 (433 mg, 4.28 mmol), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯 (816 mg, 4.28 mmol), 室温反应 24 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品 1 g, 经硅胶过滤得到标题化合物 **50-2** (300 mg, 产率 31%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (br, 1H)。

化合物 50 的制备

将化合物 **20** (80 mg, 0.184 mmol) 溶于 DMF (2 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (120 mg, 0.386 mmol), 反应 5 钟后再加入化合物 **50-2** (73 mg, 0.276 mmol), 50 °C 下搅拌反应 24 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得粗品。经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **50** (6 mg, 收率: 6%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **50**: LC-MS (ESI): *m/z* 529.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 5.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.97 (m, 3H), 1.78 – 1.76 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.21 – -109.32 (m, 2F), -109.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F), -114.06 (s, 1F)。

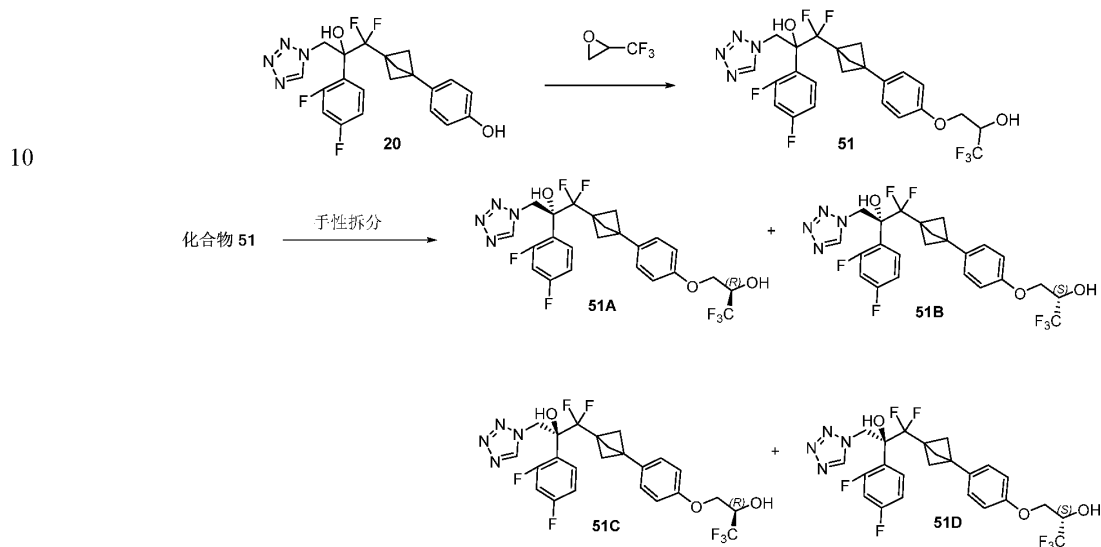
化合物 50A 和 50B 的制备

将化合物 **50** (160 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min) 得到标题化合物 **50A** (37 mg) 和 **50B** (68 mg)。

化合物 **50A**: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 1.817 min)。LC-MS (ESI): *m/z* 529.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 5.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 2.0-1.97 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.63 (d, *J* = 9.7 Hz, 1F), -114.05 (s, 2F)。

化合物 **50B**: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 1.342 min)。LC-MS (ESI): m/z 529.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -102.95 - -103.16 (m, 1F), -109.20 - -109.30 (m, 2F), -109.63 (d, *J* = 9.7 Hz, 1F), -114.05 (s, 2F)。

实施例 51: 化合物 **51**、**51A**、**51B**、**51C** 和 **51D** 的制备



化合物 **51** 的制备

将化合物 **20** (80 mg, 0.18 mmol) 溶于乙腈 (5 mL), 搅拌下加入碳酸钾 (51 mg, 0.37 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 1, 1, 1-三氟-2, 3-环氧丙烷 (31 mg, 0.28 mmol), 50 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **51** (62 mg, 收率: 62%, 包含两对对映异构体)。

化合物 **51**: LC-MS (ESI): m/z 547.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.0, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 3H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -102.96 - -103.17 (m, 1F), -109.22 - -109.32 (m, 2F), -109.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1F)。

化合物 **51A**、**51B**、**51C** 和 **51D** 的制备

将化合物 **51** (62 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇; 洗脱梯度: B 20%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 $^{\circ}$ C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4 min)得到标题化合物 **51A** (11 mg), **51B** (10 mg), **51C** (12 mg) 和 **51D** (9 mg)。

化合物 **51A**: LC-MS (ESI): 547.2 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD-3, 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5% B 升到 40% B 并保持 40% B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5% B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm;

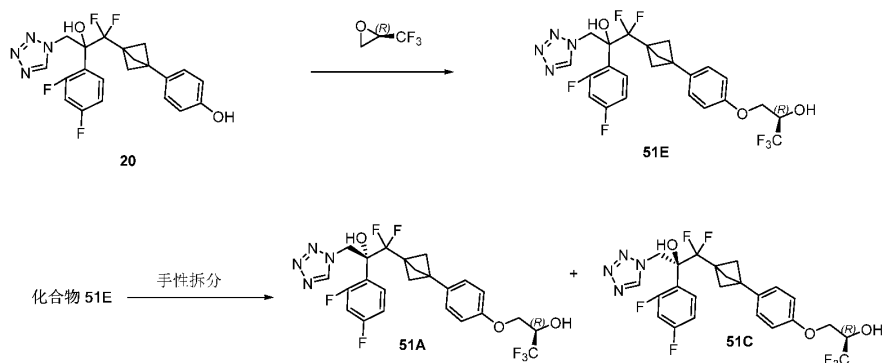
RT = 4.257 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 1.76 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.22 – -109.32 (m, 2F), -109.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **51B**: LC-MS (ESI): 547.2 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD-3, 150×4.6 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5% B 升到 40% B 并保持 40% B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5% B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; RT = 3.764 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **51C**: LC-MS (ESI): 547.2 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD-3, 150×4.6 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5% B 升到 40% B 并保持 40% B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5% B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; RT = 4.090 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 1H), 4.33 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **51D**: LC-MS (ESI): 547.2 [M+H]⁺。手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak AD-3, 150×4.6 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5% B 升到 40% B 并保持 40% B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5% B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; RT = 3.761 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -103.04 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F)。

30



化合物 **51E** 的制备

将化合物 **20** (0.2 g, 0.46 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 溶剂中, 搅拌下加入碳酸钾 (0.127 g, 0.922 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 R-(+)-2-三氟甲基环氧乙烷 (CAS 号: 143142-90-9, 67 mg, 0.6 mmol), 50℃ 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm;

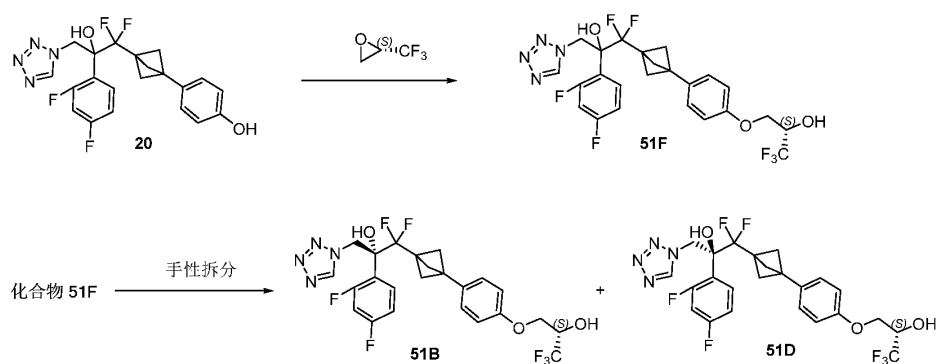
35

柱温: 25℃; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **51E** (0.14 g, 收率: 56%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **51E**: LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0$, 6.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 10.6$, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.6$, 6.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.06 (s, 3F), -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

化合物 **51A** 和 **51C** 的制备

10 将化合物 **51E** (0.14 g) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D. 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38℃; 检测波长: 220 nm; 周期: ~11 min)得到标题化合物 **51A** (60 mg)和 **51C** (57 mg)。



15 化合物 **51F** 的制备

将化合物 **20** (0.2 g, 0.46 mmol)溶于乙腈(2 mL), 搅拌下加入碳酸钾(0.127 g, 0.922 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物(S)-(-)-3,3,3-三氟-1,2-环氧丙烷 (CAS 号: 130025-34-2, 67 mg, 0.6 mmol), 50 °C下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25℃; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **51F** (0.13 g, 收率: 52%, 包含一对非对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.43 – 4.24 (m, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 9.4$, 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.06 (s, 3F), -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F).

化合物 **51B** 和 **51D** 的制备

30 将化合物 **51F**(0.13 g) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D. 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~11 min)得到标题化合物 **51B** (47 mg)和 **51D** (48 mg)。



化合物 51A-P1-3 的制备

化合物 51A-P1 的制备

51A-P1-1

51A-P2-1

51A-P2

化合物 51A-P2-1 的制备

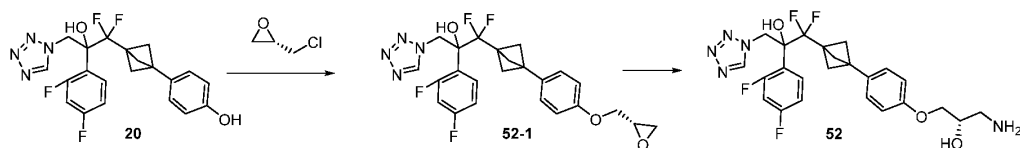
将化合物 **51A-P1-1** (300 mg, 0.47 mmol)加入封管中, 氮气保护下于 0 °C加入 NaH (135 mg, 3.39 mmol), THF (3 mL), 反应 30 分钟后, 缓慢加入三氯氧磷(0.5 mL), 室温下反应 16 小时。反应液中滴加入饱和碳酸氢钠溶液至反应液呈弱碱性, 50 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (0.1% TFA) -乙腈; 流动相乙

腈比例 55%-80% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **51A-P2-1** (200 mg, 收率: 59%)。LC-MS (ESI): 717.20 $[M+H]^+$ 。

化合物 **51A-P2** 的制备

将化合物 **51A-P2-1** (200 mg, 0.28 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入 10% 的湿钨碳 (20 mg), 氮气置换三次, 5 后再氢气置换两次, 室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 25%-45% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **51A-P2** (82 mg, 收率: 46%)。LC-MS (ESI): m/z 627.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.16 – 8.04 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.72 – 6.50 (m, 3H), 6.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 10 4.45 – 4.23 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), ¹⁹F NMR (376 MHz) δ -76.07 (s, 3F), -101.37 – -101.99 (m, 1F), -107.82 – -109.04 (m, 2F), -109.70 – -111.38 (m, 1F)。

实施例 52: 化合物 **52** 的制备



15 化合物 **52-1** 的制备

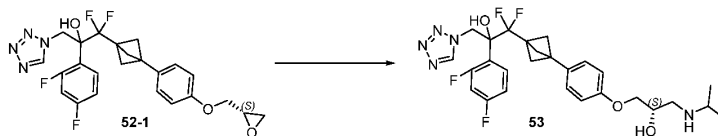
将化合物 **20** (200 mg, 0.46 mmol) 加入封管中, 在封管中加入化合物 (S)-(+)-环氧氯丙烷 (CAS: 67843-74-7, 64 mg, 0.69 mmol), Cs₂CO₃ (225 mg, 0.69 mmol), DMF (1 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 旋干得标题化合物粗品 **52-1** (200 mg, 产率 89%)。LC-MS (ESI): m/z 491.00 $[M+H]^+$ 。

化合物 **52** 的制备

20 将前述粗品化合物 **52-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入氨甲醇溶液 (7.0 M, 1.5 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **52** (160 mg, 产率 77%)。

化合物 **52**: LC-MS (ESI): m/z 508.00 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (br.s, 1H), 7.08 – 6.93 (m, 3H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 6.67 (br.s, 1H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.71 (m, 3H), 2.90 – 2.61 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 3H), 1.34 – 1.16 (m, 2H), 25 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.66 – -103.37 (m, 1F), -108.96 – -109.47 (m, 2F), -109.65 (d, J = 9.5 Hz, 1F)。

实施例 53: 化合物 **53** 的制备



30

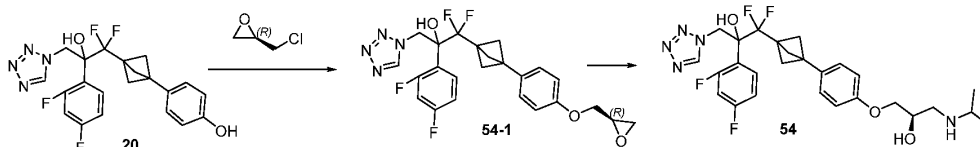
化合物 **53** 的制备

将化合物 **52-1** (112 mg, 0.23 mmol) 置于微波管中, 向其中加入 DMF (5.0 mL), 并滴加过量的异丙胺 (0.5 mL), 微波 100 °C 下反应 2 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 15%-35% in 12 min; 流速 30 35 mL/min) 得到标题化合物 **53** (35 mg, 总收率: 28%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **53**: LC-MS (ESI): m/z 550.2 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.54

(td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.01 – 3.79 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.93 – -103.14 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

5 实施例 54: 化合物 54 的制备



化合物 54-1 的制备

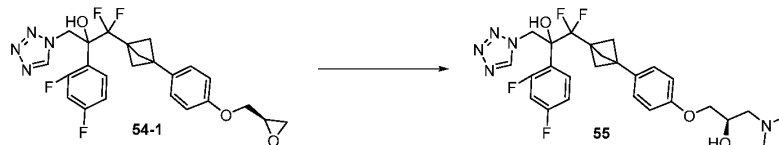
将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (150 mg, 0.46 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 (R)-(-)-环氧氯丙烷 (CAS: 51594-55-9, 43 mg, 0.46 mmol), 50 °C 下搅拌反应 2 小时。LC-MS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品直接用于下一步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 491.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 54 的制备

将上一步的滤液置于微波管中, 滴加过量的异丙胺 (0.5 mL), 微波 100 °C 下反应 2 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 15%-35% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **54** (22 mg, 总收率: 17%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **54**: LC-MS (ESI): m/z 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.7$ Hz, 2H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.92 – -103.14 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F)。

实施例 55: 化合物 55 的制备

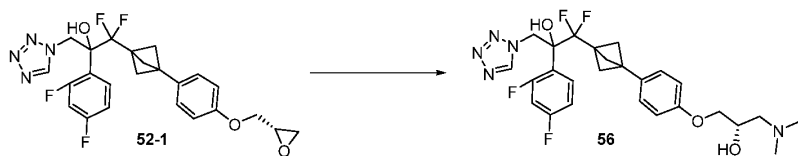


化合物 55 的制备

将化合物 **54-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入 NaOH (1.0 M, 0.3 mL), DMF (1 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **55** (130 mg, 产率 53%)。

化合物 **55**: LC-MS (ESI): m/z 536.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 3H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.00 (br.s, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.97 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.23 (br.s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.81 – -103.33 (m, 1F), -109.25 (d, $J = 37.6$ Hz, 2F), -109.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F)。

实施例 56: 化合物 56 的制备



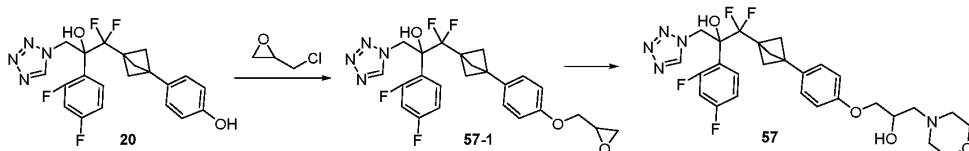
化合物 56 的制备

将化合物 **52-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入 NaOH 水溶液(1.0 M, 0.3 mL), DMF (1.0 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch

5 Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物(130 mg, 产率 53%)。

化合物 **56**: LC-MS (ESI): m/z 536.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.12 (br.s, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.76 (m, 3H), 2.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.97 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.23 (br.s, 2H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.62 – -103.43 (m), -108.96 – -109.46 (m), -109.65 (d, *J* = 9.6 Hz)。

实施例 57: 化合物 57 的制备



化合物 57-1 的制备

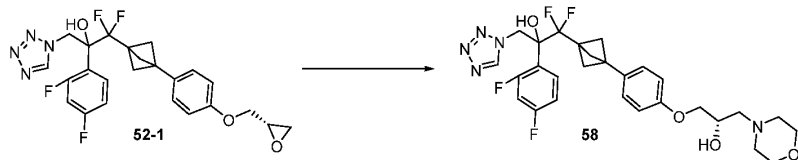
15 将化合物 **20** (200 mg, 0.46 mmol) 加入封管中, 在封管中加入环氧氯丙烷(CAS: 106-89-8, 64 mg, 0.69 mmol), CS₂CO₃ (225 mg, 0.69 mmol), DMF (1 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 旋干得标题化合物 **57-1** (200 mg, 产率 89%)。LC-MS (ESI): m/z 491.00 [M+H]⁺。

化合物 57 的制备

20 将化合物 **57-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入吗啡啉(0.3 mL), 乙醇 (1 mL), 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **57** (147 mg, 产率 60%, 包含两对对映异构体)。

25 化合物 **57**: LC-MS (ESI): m/z 578.20 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 – 9.12 (m, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 2H), 7.07 – 6.95 (m, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (br.s, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.48 – 2.22 (m, 4H), 1.97 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.94 – -103.15 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.69 (d, *J* = 9.4 Hz, 1F)。

实施例 58: 化合物 58 的制备



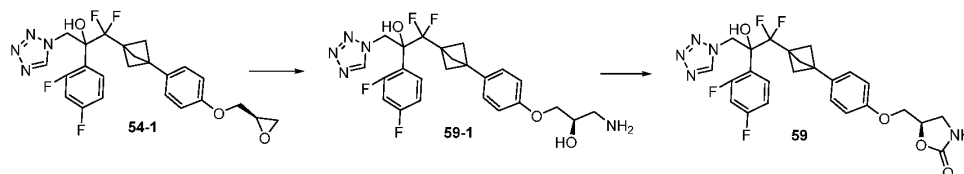
化合物 58 的制备

30 将化合物 **52-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入吗啡啉 (0.3 mL), 乙醇 (1 mL), 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18

21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **58** (147 mg, 产率 60%)。

化合物 **58**: LC-MS (ESI): m/z 578.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.60–7.47 (m, 1H), 7.35–7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08–6.96 (m, 3H), 6.90–6.73 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.86 (br.s, 1H), 4.14–3.78 (m, 4H), 3.61 (m, 5H), 2.76–2.56 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.63 – -109.66 (m, 1F).

实施例 59: 化合物 59 的制备

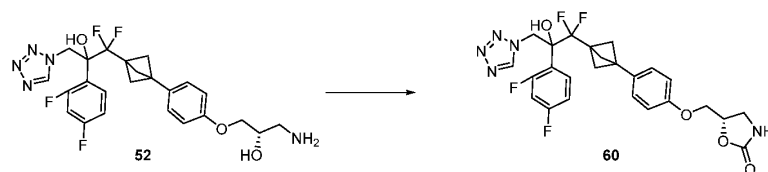


10 化合物 59 的制备

将化合物 **54-1** (200 mg, 0.41 mmol) 加入封管中, 在封管中加入氨甲醇溶液 (7.0 M, 1.5 mL), 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 萃取, 旋干得化合物 **59-1** 粗品。将粗品化合物 **59-1** 未经纯化, 直接转移进入封管中, 同时在封管中加入碳酸钾(54 mg, 0.40 mmol), CDI (32 mg, 0.40 mmol), THF(1.5 mL), 70 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **59** (40 mg, 产率 38%)。

化合物 **59**: LC-MS (ESI): m/z 534.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.69–7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08–6.95 (m, 3H), 6.90–6.80 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92–4.80 (m, 1H), 4.22–3.89 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.82–1.70 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.94 (m, 1F), -109.25 (m, 2F), -109.62 (m, 1F).

实施例 60: 化合物 60 的制备

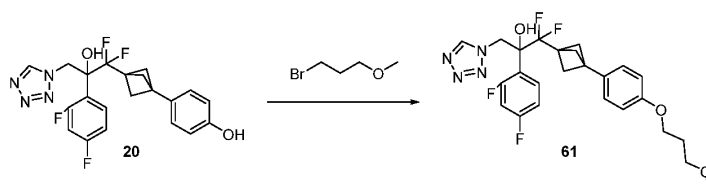


化合物 60 的制备

将化合物 **52** (100 mg, 0.20 mmol) 加入封管试管中, 并在该封管试管中分别加入碳酸钾(54 mg, 0.40 mmol), CDI (32 mg, 0.40 mmol) 以及 THF(1.5 mL) 溶剂。该反应体系在 70 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **60** (40 mg, 产率 38%)。

化合物 **60**: LC-MS (ESI): m/z 534.00 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.63–7.48 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10–6.94 (m, 3H), 6.92–6.79 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.93–4.80 (m, 1H), 4.16–4.00 (m, 2H), 3.58 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz) δ -102.54 – -103.49 (m, 1F), -109.26 (d, J = 36.8 Hz, 2F), -109.64 (d, J = 9.6 Hz, 1F).

实施例 61: 化合物 61 的制备

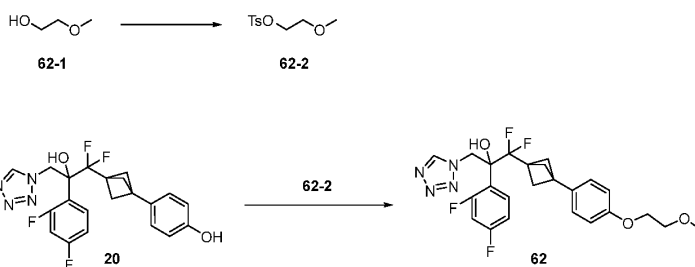


化合物 61 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (90 mg, 0.276 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 1-溴-3-甲氧基丙烷 (42 mg, 0.253 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **61** (60 mg, 收率: 50%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **61**: LC-MS (ESI): m/z 507.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 3H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.99 – 1.96 (m, 3H), 1.91 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.18 – -109.28 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1F)。

实施例 62: 化合物 62 的制备



化合物 62-2 的制备

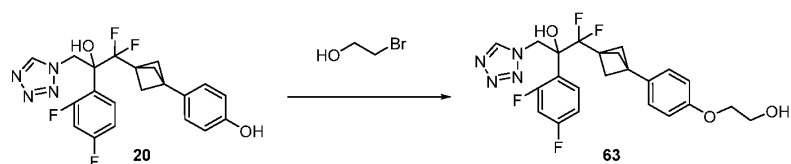
将化合物 **62-1** (100 mg, 1.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 0 °C 下滴加三乙胺 (266 mg, 2.64 mmol), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯 (276 mg, 1.45 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **62-2** 粗品 (150 mg, 收率 49%), 直接用做下一步反应原料。

化合物 62 的制备

将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (78 mg, 0.24 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **62-2** (42 mg, 0.18 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **62** (33 mg, 收率: 30%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **62**: LC-MS (ESI): m/z 493.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.63 – -109.66 (m, 1F)。

实施例 63: 化合物 63 的制备

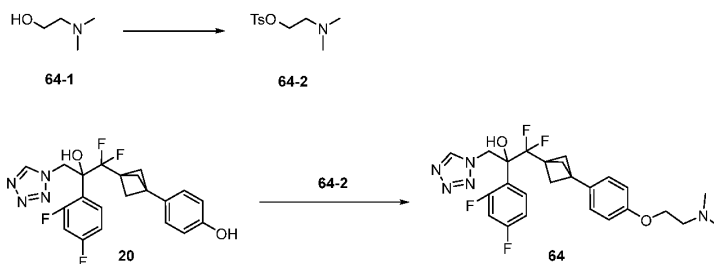


化合物 63 的制备

将化合物 **20** (80 mg, 0.18 mmol) 加入三口瓶中, 然后依次加入碳酸铯(176 mg, 0.54 mmol), 溴乙醇(45 mg, 0.36 mmol)和 DMF(2 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 60 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 35%-55% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **63** (13.9 mg, 产率 16.1%, 包含一对对映异构体)

化合物 **63**: LC-MS (ESI): m/z 479.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 3H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 3H), 1.77 – 1.74 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.65 – -109.67 (m, 1F).

实施例 64: 化合物 64 的制备



15 化合物 64-2 的制备

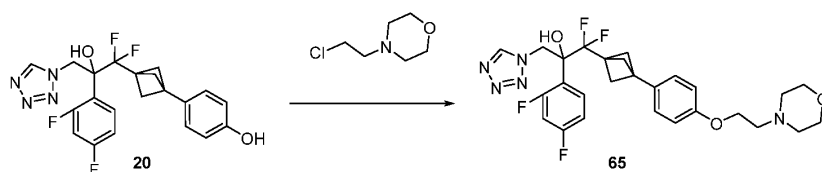
将化合物 **64-1** (100 mg, 1.12 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL), 0 °C 下滴加三乙胺(266 mg, 2.24 mmol), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(276 mg, 1.68 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **64-2** 粗品(170 mg), 直接用做下一步反应原料。

化合物 64 的制备

20 将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF(5 mL), 搅拌下加入碳酸铯(78 mg, 0.24 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **64-2** (42 mg, 0.17 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 x 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **64** (2.5 mg, 收率: 2%, 包含一对对映异构体)。

25 化合物 **64**: LC-MS (ESI): m/z 506.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.90 – 6.73 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.99 – 1.94 (m, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.18 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.63 – -109.65 (m, 1F).

实施例 65: 化合物 65 的制备

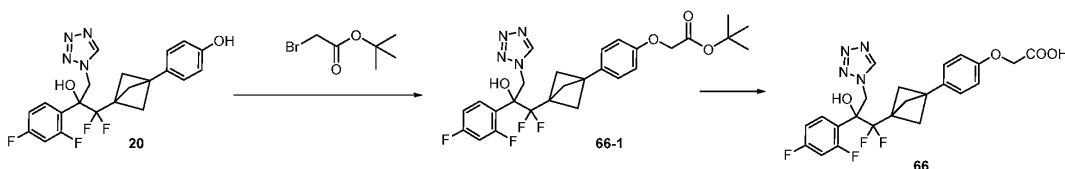


化合物 65 的制备

将化合物 **20** (120 mg, 0.28 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 搅拌下加入碳酸铯 (180 mg, 0.55 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 N-(2-氯乙基)吗啉 (83 mg, 0.55 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 15%-35% 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **65** (65 mg, 收率: 43%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **65**: LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (br.s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.97 (dd, $J = 9.4$, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.4$, 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

实施例 66: 化合物 66 的制备



化合物 66-1 的制备

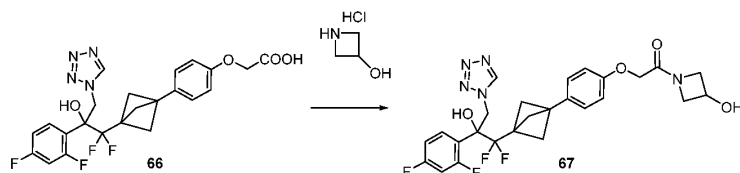
将化合物 **20** (150 mg, 0.35 mmol) 溶于 THF (1.5 mL) 中, 加入碳酸钾 (72 mg, 0.52 mmol) 和化合物溴乙酸叔丁酯 (134 mg, 0.69 mmol), 60 °C 封管反应 16 小时。EtOAc (20 mL×3) 萃取, 旋干得化合物 **66-1** (110 mg, 产率 57%), 直接用作下一步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 549.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 66 的制备

将化合物 **66-1** (110 mg, 0.2 mmol) 溶于 DCM (3.0 mL) 中, 反应体系在 0 °C 冷却环境下加入 TFA (3.0 mL), 室温反应 16 小时。旋干反应溶剂, 用 MeOH 溶解, 过滤得粗产品通过制备纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 20%-40% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **66** (37 mg, 产率 38%)。

化合物 **66**: LC-MS (ESI): m/z 493.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.7 Hz, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 3H), 6.78 – 6.66 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.96 (dd, $J = 9.5$, 1.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.5$, 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.71 (m, 3F).

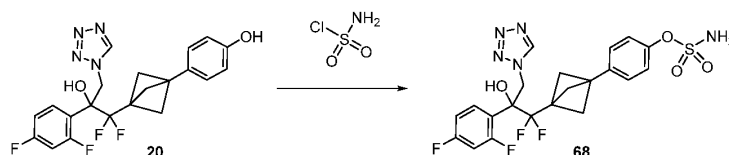
实施例 67: 化合物 67 的制备



化合物 67 的制备

在微波反应管中分别加入化合物 **66** (25 mg, 0.05 mmol), 溶剂乙腈 (2.0 mL), 化合物 N-甲基咪唑 (8 mg,

- 0.1 mmol), 3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐(CAS: 18621-18-6, 8 mg, 0.07 mmol)及 N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(18 mg, 0.06 mmol), 室温封管反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 30%-50% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **67** (13.8 mg, 产率 50%)。LC-MS (ESI): m/z 548.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 11.9, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 3H), 6.87 – 6.69 (m, 2H), 5.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.07 (ddd, *J* = 41.1, 32.2, 9.3 Hz, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1F).
- 10 实施例 68: 化合物 68 的制备

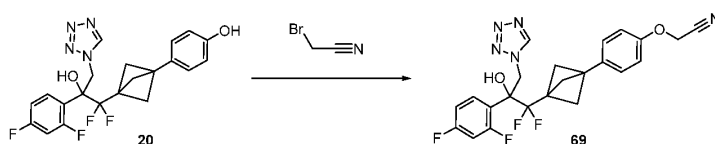


化合物 68 的制备

- 将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol)溶于 THF (1.5 mL)中, 在 0 °C下加入 NaH (14 mg, 0.35 mmol), 反应体系搅拌 5 分钟后, 加入胺基磺酰氯(CAS: 7778-42-9, 53 mg, 0.46 mmol), 室温封管反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 35%-55% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **68** (41 mg, 产率 34%)。

- 化合物 **68**: LC-MS: m/z 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.91 (br.s, 2H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 12.0, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 5H), 7.01 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.94 – -103.16 (m, 1F), -109.28 – -109.39 (m, 2F), -109.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1F).

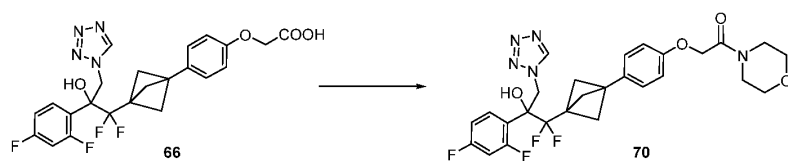
实施例 69: 化合物 69 的制备



化合物 69 的制备

- 将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol)溶于 THF(1.0 mL)中, 反应体系在 0 °C环境下加入 NaH (9 mg, 0.23 mmol), 搅拌反应 5 分钟后, 加入溴乙腈(27 mg, 0.23 mmol), 室温封管反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **69** (24 mg, 产率 42%)。
- 化合物 **69**: LC-MS: m/z 472.0 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 7.65 (td, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.94 – 6.79 (m, 4H), 5.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.96 (br.s, 1H), 2.05 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 1.86 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -106.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F), -110.21 (d, *J* = 47.4 Hz, 2F), -110.41 (d, *J* = 15.4 Hz, 1F).

实施例 70: 化合物 70 的制备

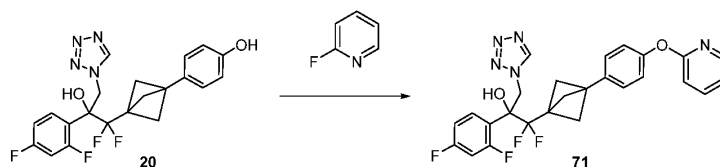


化合物 70 的制备

在反应管中, 分别加入化合物 **66** (30 mg, 0.06 mmol), 溶剂乙腈(2.0 mL), N-甲基咪唑(10 mg, 0.12 mmol), 吗啡啉(11 mg, 0.12 mmol)及 N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(CAS: 94790-35-9, 23 mg, 0.08 mmol), 室温封管反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **70** (24.6 mg, 产率 73%)。

化合物 **70**: LC-MS: m/z 562.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.62 (td, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 4H), 5.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 4H), 3.60 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 4H), 2.01 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.82 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -107.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1F), -110.21 (d, *J* = 47.3 Hz, 2F), -110.39 (d, *J* = 16.3 Hz, 1F).

实施例 71: 化合物 71 的制备

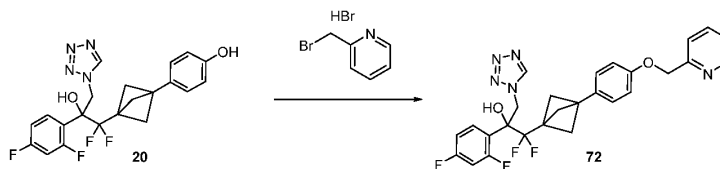


化合物 71 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol)溶于 DMF(1.5 mL)中, 加入碳酸钾(48 mg, 0.35 mmol)和 2-氟吡啶(34 mg, 0.35 mmol), 65 °C封管反应 16 小时。过滤得粗产品通过制备纯化, (制备方法: 流动相: A:0.1%甲酸水溶液; B:乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min), 得到标题化合物 **71** (3 mg, 产率 2.5%)。

化合物 **71**: LC-MS: m/z 512.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 4H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.06 (ddd, *J* = 40.8, 31.8, 9.4 Hz, 1F), -109.23 – -109.34 (m, 2F), -109.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1F).

实施例 72: 化合物 72 的制备



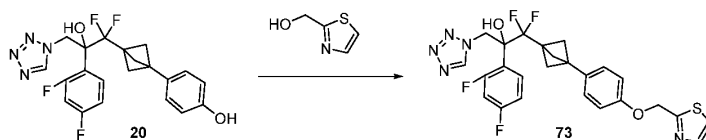
化合物 72 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol)溶于 DMF (1.5 mL)中, 加入碳酸钾(110 mg, 0.8 mmol)和 2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(90 mg, 0.35 mmol), 室温封管反应 16 小时。过滤得粗产品通过制备纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-60% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min), 得到标题化合物 **72** (44 mg, 产率 36%)。

化合物 **72**: LC-MS: m/z 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.56 – 8.54 (m, 1H), 7.80

(td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -103.07 (ddd, $J = 41.8, 32.8, 9.2$ Hz, 1F), -109.03 – -109.50 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1F).

实施例 73: 化合物 73 的制备

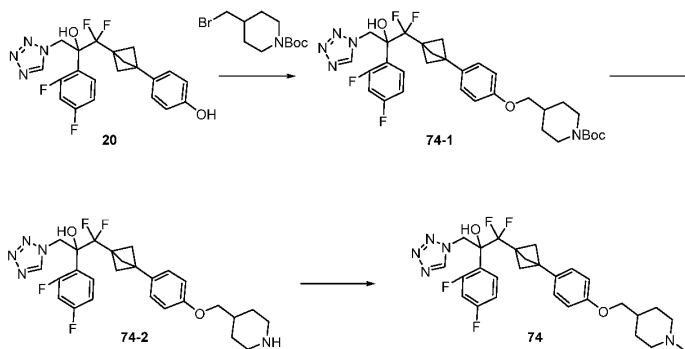


化合物 73 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol), 化合物 2-羟甲基噻唑 (40 mg, 0.35 mmol) 和三苯基膦 (121 mg, 0.46 mmol) 分别加入三口瓶中, 加入乙腈 (5 mL) 做溶剂, 氮气保护, 冰水浴下加入偶氮二甲酸二异丙酯 (93 mg, 0.46 mmol), 反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **73** (24 mg, 收率: 20%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **73**: LC-MS (ESI): m/z 532.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.91 (m, 5H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 – -103.18 (m, 1F), -109.21 – -109.32 (m, 2F), -109.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F).

实施例 74: 化合物 74 的制备



化合物 74-1 的制备

将化合物 4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (CAS: 158407-04-6, 53 mg, 0.19 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (1.5 mL) 中, 加入化合物 **20** (70 mg, 0.16 mmol) 和碳酸铯 (72 mg, 0.22 mmol)。反应体系在 60 °C 下封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液倒入水 (20 mL) 中, 然后加入 EtOAc (15 mLx3) 萃取, 合并有机相, 浓缩得到标题化合物 **74-1** (90 mg) 为黄色油状物, 该粗品化合物直接用于下步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 632.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 74-2 的制备

将上述粗品化合物 **74-1** (90 mg) 加入反应瓶中, 并在其中加入盐酸甲醇溶液 (4.0 M, 10 mL), 室温搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩得到标题化合物 **74-2** (60 mg) 为黄色油状物, 该粗品化合物直接用于下步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 532.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

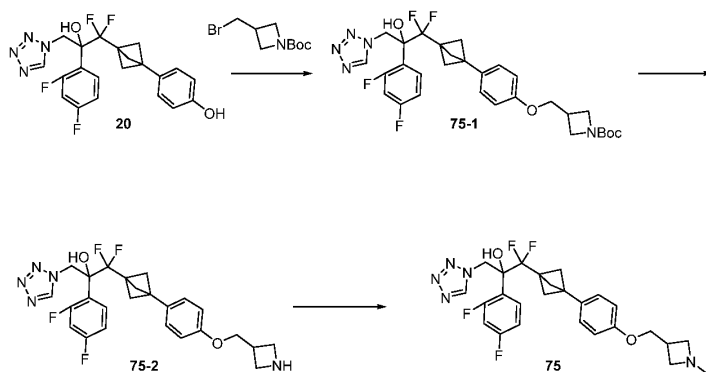
化合物 74 的制备

将上述粗品化合物 **74-2** (60 mg) 溶解在 MeOH (3.0 mL) 中, 然后加入甲醛水溶液 (40%, 0.25 mL, 4.2

mmol), 室温下搅拌 1 小时后, 然后加入氰基硼氢化钠(18.9 mg, 0.30 mmol), 反应体系在室温下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-45% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **74** (20.8 mg, 三步产率 23.8%, 包含一对对映异构体)为白色固体。

- 5 化合物 **74**: LC-MS (ESI): m/z 546.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 1H), 7.03 (br.s, 1H), 7.01–6.98 (m, 3H), 7.82–6.79 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.66–3.75 (m, 2H), 2.83–2.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98–1.93 (m, 5H), 1.77–1.69 (m, 6H), 1.31–1.28 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.20 – -109.30 (m, 2F), -109.64 – -109.67 (m, 1F).

10 实施例 75: 化合物 **75** 的制备



化合物 **75-1** 的制备

- 将化合物 3-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (22.4 mg, 0.090 mmol)溶解于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 并加入化合物 **20** (30 mg, 0.069 mmol)和碳酸铯(72 mg, 0.22 mmol)。反应体系在 60 °C下封管搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液倒入水(20 mL)中, 然后加入 EtOAc(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 旋干得到标题化合物 **75-1** (33 mg, 粗品) 为黄色油状物, 该粗品化合物直接用作原料进行下步反应。LC-MS (ESI): m/z 604.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **75-2** 的制备

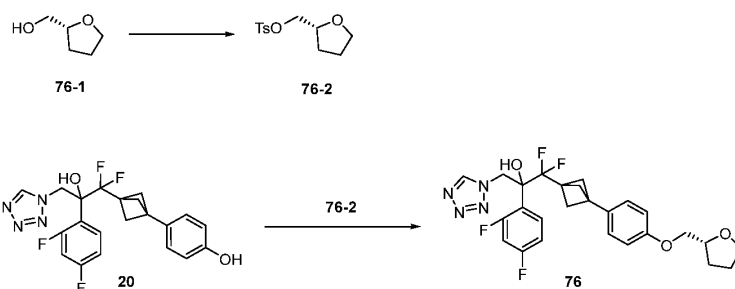
- 将化合物 **75-1** (33 mg, 粗品)加入反应瓶中, 并在其中加入 HCl/MeOH (4.0 M, 10 mL), 室温搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩得到标题化合物 **75-2** (28 mg, 粗品)为黄色油状物, 该粗品化合物直接用于下步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 504.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **75** 的制备

- 将化合物 **75-2** (28 mg, 粗品)溶解在 MeOH (3.0 mL) 中, 然后加入甲醛水溶液 (40%, 0.25 mL, 4.2 mmol), 室温下搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(18.9 mg, 0.30 mmol), 反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% NH_4HCO_3 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-60% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **75** (11.49 mg, 三步产率 23.8%, 包含一对对映异构体)为白色固体。

- 化合物 **75**: LC-MS (ESI): m/z 518.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03–7.01 (m, 3H), 6.84–6.80 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.03–4.01 (m, 2H), 3.01–3.00 (m, 2H), 2.76–2.73 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03–1.96 (m, 3H), 1.77–1.74 (m, 3H), 1.24 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.20 – -109.31 (m, 2F), -109.63 – -109.66 (m, 1F).

实施例 76: 化合物 **76** 的制备



化合物 76-2 的制备

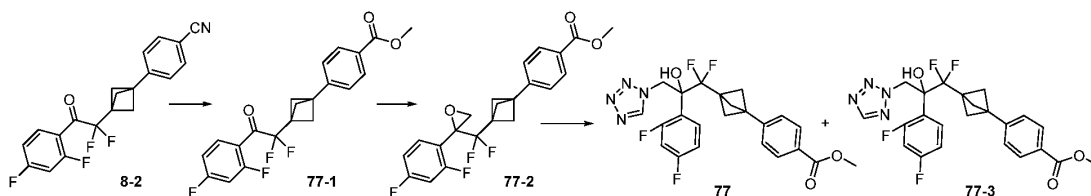
将化合物 **76-1** (100 mg, 0.98 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL), 0 °C 下滴加三乙胺(198 mg, 1.96 mmol), 反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(276 mg, 1.47 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物粗品(155 mg), 直接用做下一步反应原料。

化合物 76 的制备

将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF(5 mL), 搅拌下加入碳酸铯(80 mg, 0.24 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **76-2** (42 mg, 0.18 mmol), 50 °C 下搅拌反应 4 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **76** (5.6 mg, 收率: 5%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **76**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.60–7.48 (m, 1H), 7.34–7.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06–6.97 (m, 3H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.16–4.05 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 2H), 3.80–3.71 (m, 1H), 3.71–3.60 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 4H), 1.91–1.79 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 3H), 1.69–1.56 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.26 (m, 2F), -109.63 (m, 1F)。

实施例 77: 化合物 77 的制备



化合物 77-1 的制备

将单口瓶中加入化合物 **8-2** (650 mg, 1.81 mol), 加入盐酸甲醇(4 M, 10 mL)溶液, 将反应液升温至 50 °C 并反应 16 小时。反应体系用 DCM (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **77-1** (400 mg, 粗品), 该粗品化合物作为原料直接用于下一步反应。

化合物 77-2 的制备

将化合物 **77-1** (400 mg, 1.02 mmol) 溶解于二氯甲烷(5.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷(675 mg, 3.06 mmol)和固体氢氧化钠(122 mg, 3.06 mmol), 反应体系在 65 °C 下搅拌 24 小时。反应结束后, 反应体系用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **77-2** (320 mg, 产率 78%)。LC-MS (ESI): m/z 407.0 [M+H]⁺。

化合物 77 的制备

将化合物 **77-2** (310 mg, 0.76 mmol) 溶于 DMF(2.5 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(300 mg, 3.81 mmol), 碳酸钾(1.24 g, 3.81 mmol), 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品浓缩后得到 300 mg 粗品, 取 150 mg 粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1%

甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 60%-80% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **77** (38.6 mg, 产率 20%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 **77-3** (38.4 mg, 产率 20%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **77**: LC-MS (ESI): m/z 477.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (m, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.69 – -103.26 (m, 1F), -109.17 – -109.81 (m, 3F)。

化合物 **77-3**: LC-MS (ESI): m/z 477.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -101.79 – -103.59 (m, 1F), -108.35 – -109.59 (m, 2F), -109.89 (m, 1F)。

实施例 78: 化合物 **78** 的制备

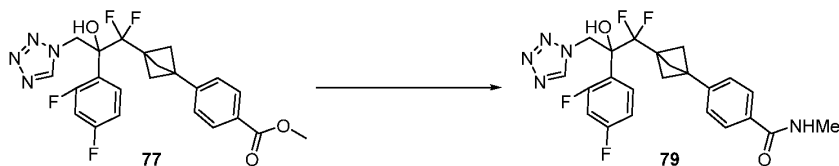


化合物 **78** 的制备

将化合物 **77** (30 mg, 0.06 mmol)溶于 THF(2 mL)中, 在 0 °C下加入氢氧化钠水溶液(1.0 N, 0.3 mL, 0.3 mmol), 反应体系在 25 °C下反应 2 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **78** (17 mg, 产率 58%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **78**: LC-MS (ESI): m/z 463.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (br.s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.39 – -104.01 (m, 1F), -108.86 – -109.97 (m, 3F)。

实施例 79: 化合物 **79** 的制备

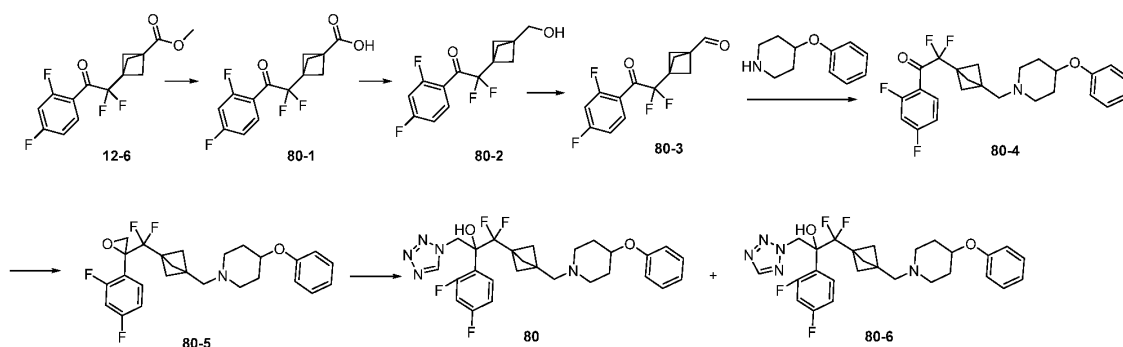


化合物 **79** 的制备

将化合物 **77** (150 mg, 0.32 mmol)溶于甲胺的乙醇溶液(3.0 mL)中, 反应体系在 50 °C反应 2 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **79** (70 mg, 产率 46%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **79**: LC-MS (ESI): m/z 476.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.46 – 8.31 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.01 – -103.94 (m, 1F), -109.30 – -109.60 (m, 3F)。

实施例 80: 化合物 **80** 的制备



化合物 80-1 的制备

将化合物 12-6 (2.6 g, 8.2 mmol) 加入到单口反应瓶中, 在其中依次加入溶剂 THF (30 mL) 及 H₂O (10 mL), 随后向反应体系中缓慢加入氢氧化锂 (394 mg, 16.4 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 盐酸水溶液 (1.0 M) 调节反应体系至 pH = 5-6。EtOAc (60 mL x 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经正相柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 0-100%) 得到标题化合物 80-1 (1.62 g, 收率 65%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 303.1 [M+H]⁺。

化合物 80-2 的制备

将化合物 80-1 (1.6 g, 5.4 mmol) 加入到三口反应瓶中, 反应体系置换氮气。向反应瓶中加入无水 THF (20 mL), 反应体系降温至 0°C, 缓慢向其中滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1.0 M, 6.5 mL, 6.4 mmol) 并继续搅拌反应 2 小时。随后向反应体系中加入甲醇 (5.0 mL) 淬灭反应, EtOAc (60 mL x 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经正相柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 0-100%) 得到标题化合物 80-2 (600 mg, 收率 40%) 为黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 289.0 [M+H]⁺。

化合物 80-3 的制备

将化合物 80-2 (200 mg, 0.7 mmol) 及溶剂 DCM (5.0 mL) 依次加入到单口反应瓶中。反应体系降温至 0°C, 向其中缓慢加入戴斯-马丁氧化剂 (CAS: 87413-09-0, 587 mg, 1.4 mmol), 室温反应 5 小时。DCM (50 mL x 3) 萃取, 干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 80-3 (230 mg, 粗品)。该粗品化合物未经纯化直接用于下一步反应原料。

化合物 80-4 的制备

将前述粗品化合物 80-3 (230 mg), 溶剂 DCM (5.0 mL), 化合物 4-苯氧基哌啶 (142 mg, 0.8 mmol) 依次加入单口反应瓶中, 随后向反应体系中滴加一滴醋酸并搅拌 10 分钟。反应体系降温至 0°C, 缓慢向其中加入三乙酰基硼氢化钠 (169 mg, 0.8 mmol), 室温反应 3 小时。反应体系用 DCM (50 mL x 3) 萃取, 干燥, 浓缩后经正相柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 0-100%) 得到标题化合物 80-4 (90 mg) 为淡黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 448.2 [M+H]⁺。

化合物 80-5 的制备

室温下将叔丁醇钾 (27 mg, 0.24 mmol), 三甲基碘化亚砷 (48 mg, 0.22 mmol), DMSO (2.0 mL) 及 THF (3.0 mL) 依次加入单口反应瓶中, 室温搅拌 1 小时。随后向反应体系中缓慢加入化合物 80-4 (90 mg, 0.2 mmol) 并继续搅拌反应 2 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL x 3) 萃取, 干燥, 浓缩后经正相柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 0-100%) 得到标题化合物 80-5 (65 mg, 收率 70%) 为淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 462.2 [M+H]⁺。

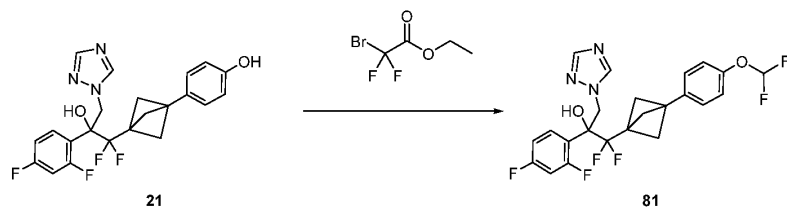
化合物 80 的制备

将化合物 80-5 (65 mg, 0.14 mmol), 1-H 四氮唑 (20 mg, 0.28 mmol), 碳酸钾 (30 mg, 0.2 mmol) 及溶剂 DMF (1.0 mL) 依次加入到微波反应管中。反应体系在 80°C 温度下微波反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL x 3) 萃取, 干燥浓缩。浓缩物经反相 C18 色谱柱制备得到标题化合物 80 (39.81 mg, 收率 53%, 包含一对对映异构体) 及区域异构体化合物 80-6 (16.51 mg, 收率 22%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **80**: LC-MS: m/z 532.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (m, 4H), 5.38 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.27 – 2.98 (m, 6H), 2.20 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.67 (m, 4H).

化合物 **80-6**: LC-MS: m/z 532.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 15.5, 8.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 5.57 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.27 – 2.97 (m, 5H), 2.20 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.68 (m, 4H).

实施例 81: 化合物 **81** 的制备



10 化合物 **81** 的制备

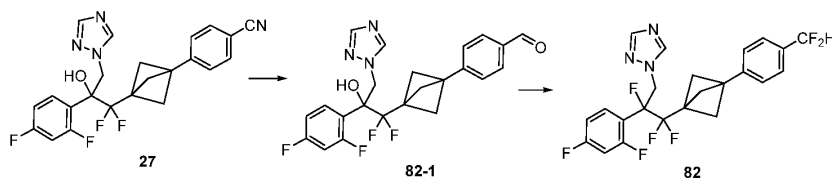
将化合物 **21** (60 mg, 0.14 mmol)溶于 DMF 溶液(1.5 mL)中, 分别加入化合物 2-溴-2, 2-二氟乙酸乙酯 (36.9 mg, 0.18 mmol)和碳酸铯(137 mg, 0.42 mmol)。反应体系在 50°C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55% - 75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **81**

15 (5.41 mg, 产率 8.0%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **81**: LC-MS (ESI): m/z 484.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.39 (br.s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 6.45 (t, $J = 72$ Hz, 1H), 5.37 (br. s, 1H), 5.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.92 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -80.74 (m, 2F), -104.89 – -105.02 (m, 1F), -108.22 – -110.19 (m, 2F), -110.77 – -111.73 (m, 1F).

20

实施例 82: 化合物 **82** 的制备



化合物 **82-1** 的制备

将化合物 **27** (50 mg, 0.11 mmol)溶于甲苯(5 mL)溶剂中, 反应体系在氮气保护, 于 -40 °C温度下滴加二异丁基氢化铝(DIBAL-H, 1.0 M solution in Hexanes, 0.15 mL, 0.15 mmol), 室温下反应 2 小时。饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, EtOAc (60 mL x 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **82-1** (50 mg, 粗品)。该粗品化合物未经纯化直接用于下一步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 446.2 $[M+H]^+$ 。

25

化合物 **82** 的制备

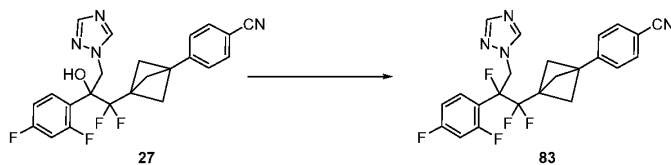
将化合物 **82-1** (50 mg, 0.11 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 反应体系在氮气保护下滴加二乙胺基三氟化硫(DAST, 36 mg, 0.22 mmol)。保持反应体系 25 °C反应 4 小时。加入冰水(5 mL)淬灭, EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **82** (3 mg, 收率 6%, 包含一对对映异构体)。

30

化合物 **82**: LC-MS (ESI): m/z 470.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H),

7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (td, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 36.4, 15.2$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.98 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -104.30 (d, $J = 48.9$ Hz, 2F), -106.53 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F), -110.39 (s, 2F), -111.17 (d, $J = 48.9$ Hz, 1F), -111.57 (m, 1F)。

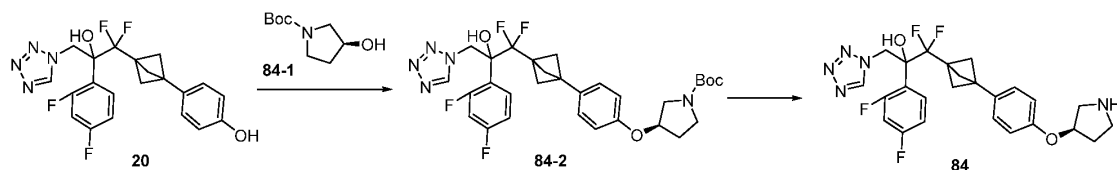
5 实施例 83: 化合物 83 的制备



将化合物 **27** (49 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 反应体系在氮气保护下滴加二乙胺基三氟化硫 (DAST, 36 mg, 0.22 mmol)。保持反应体系 25 °C 反应 4 小时。加入冰水 (5 mL) 淬灭, EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55% - 75% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **83** (3 mg, 收率 6%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **83**: LC-MS (ESI): m/z 445.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 3H), 7.51 – 7.28 (m, 4H), 7.07 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.35 – 5.09 (m, 2H), 2.21 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 2.05 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -104.26 (br.s, 2F), -107.99 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F), -111.18 (d, $J = 41.4$ Hz, 1F), -110.86 (m, 1F)。

实施例 84: 化合物 84 的制备



化合物 84-2 的制备

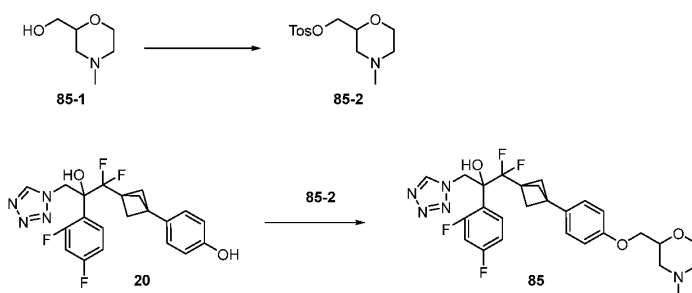
将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol), 化合物 **84-1** (65 mg, 0.35 mmol) 和三苯基膦 (121 mg, 0.46 mmol) 依次加入三口反应瓶中, 随后加入四氢呋喃 (5 mL) 做溶剂。反应体系在氮气保护下, 冰水浴中滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (93 mg, 0.46 mmol), 室温反应 16 小时。反应液倒入水中, EtOAc (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **84-2** (80 mg, 粗品), 该粗品未经纯化直接用做下一步反应原料。LC-MS (ESI): m/z 604.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 84 的制备

将化合物 **84-2** (80 mg, 0.13 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 溶剂中, 往其中加入盐酸甲醇溶液 (4 N, 0.5 mL)。反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 55% - 75% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **84** (20 mg, 收率 30%, 包含一对非对映异构体)。

化合物 **84**: LC-MS (ESI): m/z 504.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 12.1, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.82 – 6.72 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.07 – 2.69 (m, 4H), 2.05 – 1.90 (m, 5H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.15 – -109.26 (m, 2F), -109.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F)。

实施例 85: 化合物 85 的制备



化合物 85-2 的制备

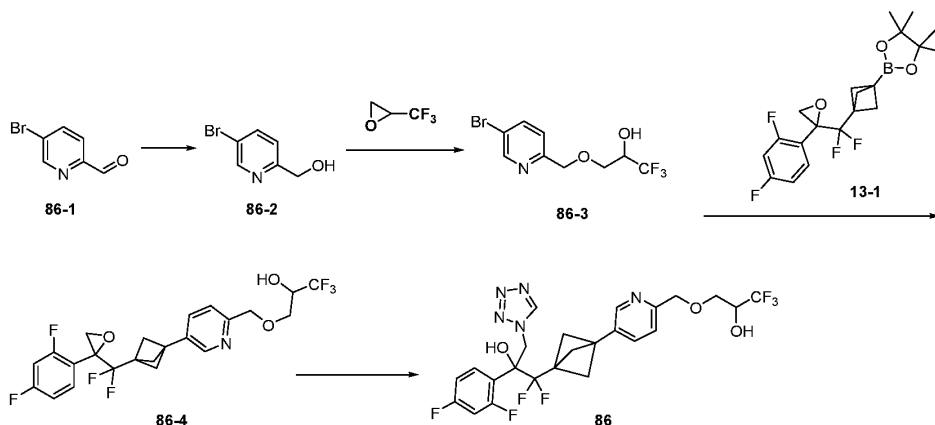
将化合物 **85-1** (120 mg, 0.915 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 反应体系在 0 °C下滴加三乙胺(111 mg, 1.10 mmol), 搅拌反应 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(209 mg, 1.1 mmol), 室温反应 24 小时。反应体系用 DCM (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 经硅胶过滤得到标题化合物 **85-2** (150 mg, 产率 57%)。LC-MS (ESI): m/z 286.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 85 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.230 mmol)溶于 DMF(2 mL)溶剂中, 搅拌下加入碳酸铯(150 mg, 0.46 mmol), 反应 5 分钟后再加入前述粗品化合物 **85-2** (98 mg, 0.345 mmol)。反应体系在 50 °C下搅拌反应 24 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得粗品。经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55% - 75% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **85** (15 mg, 收率 12 %, 包含两对对映异构体)。

化合物 **85**: LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06–6.96 (m, 3H), 6.83–6.81 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.92–3.85 (m, 2H), 3.81–3.69 (m, 2H), 3.54–3.48 (m, 1H), 2.75–2.72 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04–1.92 (m, 4H), 1.87–1.69 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.93–-103.14 (m, 1F), -109.10–-109.21 (m, 2F), -109.64–-119.67 (d, J = 9.4 Hz, 1F)。

实施例 86: 化合物 86 的制备



20 化合物 86-2 的制备

将化合物 **86-1** (3 g, 16.1 mmol)溶于甲醇(15 mL)溶剂中, 反应体系在 0 °C下加入硼氢化钠(1.5 g, 40.3 mmol), 并继续在 0 °C下搅拌 30 min, 后转移到室温下继续反应 4 h。EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 30-100%)分离纯化得到标题化合物 **86-2** 为白色固体(3 g, 收率 98%)。

25 化合物 86-3 的制备

将化合物 **86-2** (0.5 g, 2.7 mmol)溶于 DMF(10 mL)溶剂中, 反应体系在 0 °C下加入 NaH(210 mg, 5.3 mmol)并继续搅拌 15min 后, 加入 3, 3, 3-三氟-1, 2-环氧丙烷(600 mg, 5.3 mmol), 随后反应体系转移到室温继续搅拌反应 17h。EtOAc(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **86-3** 为白色固体(600 mg, 产率 74%)。LC-MS (ESI): m/z: 300.2 [M+H]⁺。

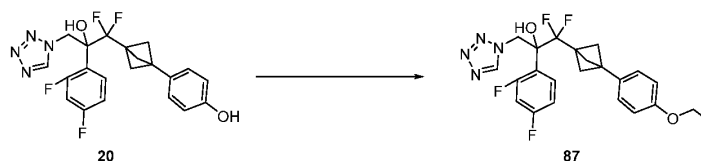
5 化合物 **86-4** 的制备

将化合物 **86-3** (563 mg, 1.88 mmol)加入微波反应管中, 溶于 H₂O(0.5 mL)和环戊基甲醚(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 **13-1** (500 mg, 1.26 mmol), CataCxiu A(90 mg, 0.25 mmol), Cs₂CO₃ (822 mg, 2.52 mmol), Cu₂O(180 mg, 1.26 mmol), 醋酸钨(28 mg, 0.13 mmol), 反应体系置换氮气三次, 120 °C封管反应 17h。EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-70%)分离纯化得到标题化合物 **86-4** 为白色固体(200 mg, 产率 32%)。LC-MS (ESI): m/z: 492.0 [M+H]⁺。

化合物 **86** 的制备

将化合物 **86-4** (200 mg, 0.4 mmol)加入微波管中, 溶于 DMF(3 mL)中, 依次加入碳酸钾(112 mg, 0.8 mmol)和四氮唑(84 mg, 1.2 mmol), 75 °C封管反应 16 小时。冷却后, 反应体系过滤, 滤液送制备分离纯化(制备方法:色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 35 %-55 % in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **86** 为 (42 mg, 产率 19%)。LC-MS (ESI): m/z: 562.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 5.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.23 (td, *J* = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 3H), 1.95 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -77.36 (s, 3F), -105.18 (d, 1F), -106.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 2F), -110.12 – -110.81 (m, 1F)。

实施例 87: 化合物 **87** 的制备

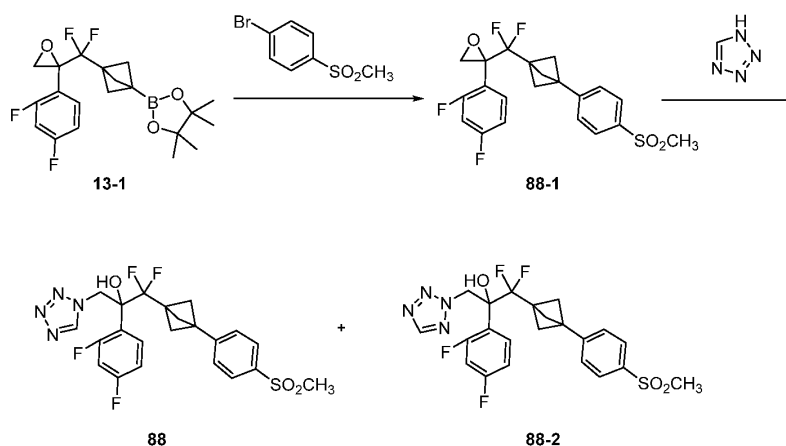


化合物 **87** 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol)溶于 THF(1 mL)中, 在 0 °C下加入 NaH (9 mg, 0.23 mmol), 反应 30 分钟后, 加入 EtOTf(41 mg, 0.23 mmol), 反应体系在室温下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **87** (20 mg, 产率: 20%)。

LC-MS (ESI): m/z 463.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.91 – 6.75 (m, 4H), 5.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.84 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -107.02 (d, 2F), -109.84 – -110.57 (m, 2F)。

实施例 88: 化合物 **88** 的制备



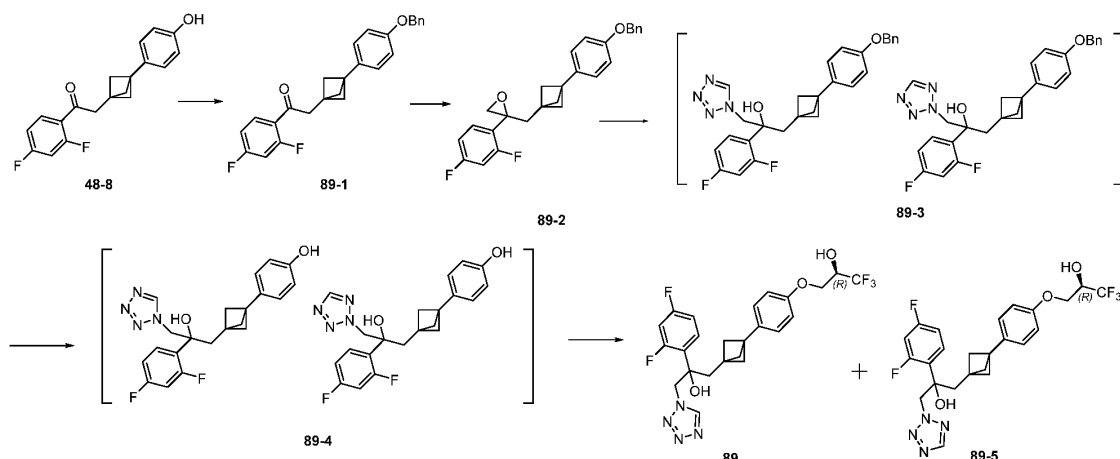
化合物 88-1 的制备

- 5 将化合物 **13-1** (1.0 g, 2.51 mmol) 溶解于环戊基甲醚(8 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入对甲磺酰基溴苯 (590 mg, 2.51 mmol), Cu_2O (359 mg, 2.51 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56 mg, 0.25 mmol), cataCxiu A (180 mg, 0.50 mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.53 mmol), 反应体系在 120 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **88-1** (30 mg, 产率: 4%)。LC-MS (ESI): m/z 426.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 88 的制备

- 10 将化合物 **88-1** (16 mg, 0.036 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入 1H-四氮唑(10 mg, 0.144 mmol) 和 K_2CO_3 (20 mg, 0.144 mmol), 并在 75 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到化合物 **88** (5.5 mg, 产率: 34%) 和 **88-2** (1 mg, 产率: 6%)。
- 15 化合物 **88**: LC-MS (ESI): m/z 497.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 5.45 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 3H), 1.93 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CHCl_3) δ -106.65 (d, 2F), -110.37 (d, 1F), -110.56 (d, 1F)。
- 20 化合物 **88-2**: LC-MS (ESI): m/z 497.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 3H), 1.93 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -107.65 (d, 2F), -110.76 (d, 1F), -111.04 (d, 1F)。

实施例 89: 化合物 89 的制备



化合物 89-1 的制备

将化合物 48-8 (500 mg, 1.59 mmol), 碳酸钾 (439 mg, 3.18 mmol), 化合物苄溴 (326 mg, 1.91 mmol) 溶于 ACN (10 mL) 中, 50 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系中加入水 (20 mL) 淬灭, 用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 89-1 (500 mg, 产率 77%)。LC-MS (ESI): m/z 405.2 $[M+H]^+$

化合物 89-2 的制备

将三甲基碘化硫 (1.26 g, 6.18 mmol) 溶解于 DMSO (6 mL) 和 THF (2 mL) 中, 于 10 °C 下缓慢加入 NaH (247 mg, 60%, 6.18 mmol) 搅拌 30 分钟后加入 89-1 (500 mg, 0.43 mmol)。反应于 50 °C 搅拌 16 小时, TLC 检测反应完全。反应体系加水 50 mL 并用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 89-2 (500 mg, 产率 96%)。

化合物 89-3 的制备

将化合物 89-2 (80 mg, 0.19 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入 1-H 四氮唑 (67 mg, 0.95 mmol), 碳酸钾 (132 mg, 0.95 mmol), 80 °C 封管反应 16 小时。TLC 检测反应完全, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用 EtOAc (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品 89-3 (80 mg, 产率 85%)。

化合物 89-4 的制备

将化合物 89-3 (80 mg, 0.16 mmol) 溶解于甲醇 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入 Pd/C (10%, 10 mg), 氢气置换气体三次。反应体系在 50 °C 搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 过滤并旋干得到标题化合物粗品 89-4 (60 mg, 产率 91%)。LC-MS (ESI): m/z 399.0 $[M+H]^+$ 。

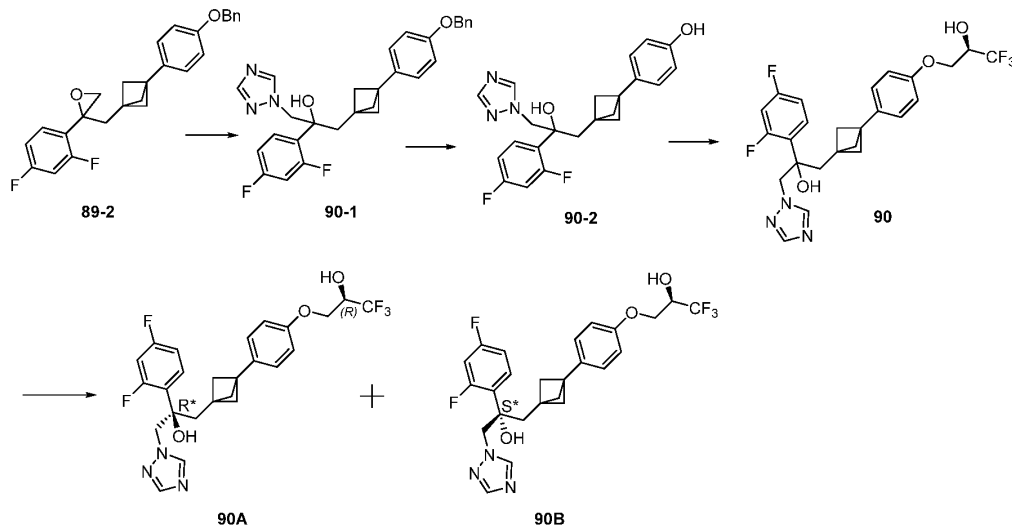
化合物 89 的制备

将化合物 89-4 (60 mg, 0.15 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 搅拌下加入碳酸钾 (41 mg, 0.30 mmol), 反应 5 分钟后再加入 R-(+)-2-三氟甲基环氧乙烷 (CAS 号: 143142-90-9, 20 mg, 0.018 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 × 21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 89 (6 mg, 产率 7%) 及其对应区域异构体化合物 89-5 (5 mg, 产率 6%)。

化合物 89: LC-MS (ESI): m/z 511.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 7.04-6.91 (m, 3H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.79 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 2.42 (d, J = 14.8, 2.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 9.4, 1.5 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 9.4, 1.5 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.08 (s, 3F), -108.55 (m, 1F), -111.90 (m, 1F)。

化合物 **89-5**: LC-MS (ESI): m/z 511.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 1H), 7.30-7.13 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06-4.84 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 2.45 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 3H), 1.47 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.08 (s, 3F), -108.81 (m, 1F), -112.21 (m, 1F).

实施例 90: 化合物 **90** 的制备



化合物 **90-1** 的制备

将化合物 **1,2,4-三氮唑** (412 mg, 5.97 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 冷却到 0 °C。反应体系中加入氢化钠 (60%, 239 mg, 5.97 mmol), 反应半个小时后, 加入化合物 **89-2** (500 mg, 1.19 mmol)。反应体系 80 °C 搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 加水 50 mL 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **90-1** (300 mg, 产率 51%)。LC-MS (ESI): m/z 488.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **90-2** 的制备

将化合物 **90-1** (300 mg, 0.62 mmol) 溶解于甲醇 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入 Pd/C (10%, 30 mg), 氢气置换气体三次, 反应体系 50 °C 搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 过滤并旋干, 粗产品通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **90-2** (230 mg, 产率 94%)。LC-MS (ESI): m/z 398.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **90** 的制备

将化合物 **90-2** (230 mg, 0.58 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 搅拌下加入碳酸钾 (160 mg, 1.16 mmol), 反应 5 分钟后再加入 (R)-(+)-3,3,3-三氟-1,2-环氧丙烷 (CAS:143142-90-9, 82 mg, 0.75 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题产物 **90** (160 mg, 收率: 54%, 一对对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 510.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 9.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.08 (s, 3F), -108.48 (d, 1F), -112.49 (d, 1F).

化合物 **90A** 和 **90B** 的制备

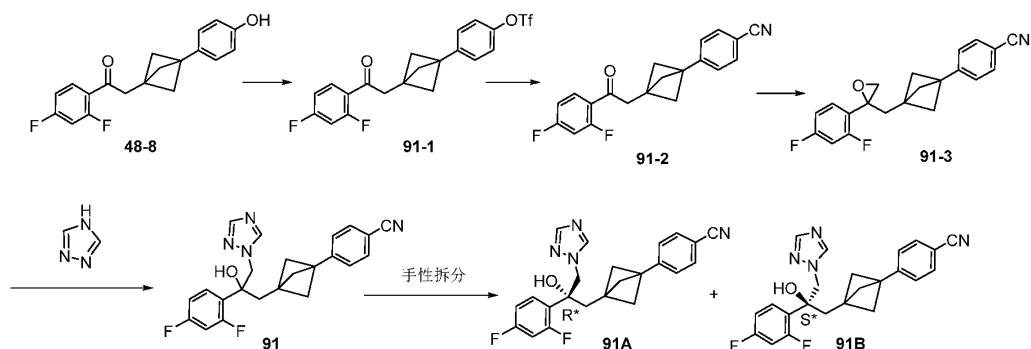
将化合物 **90** (180 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250 $\times$ 30 mm I.D. 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 30%; 流速: 80 mL

/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~3 min)得到标题化合物 **90A** (79 mg, 单一对映异构体)及 **90B** (77 mg, 单一对映异构体)。

化合物 **90A**: LC-MS (ESI): m/z 510.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 9.5 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.08 (s, 3F), -108.48 (d, 1F), -112.49 (d, 1F)。

化合物 **90B**: LC-MS (ESI): m/z 510.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 9.5 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.08 (s, 3F), -108.48 (d, 1F), -112.49 (d, 1F)。

实施例 91: 化合物 **91**、**91A** 和 **91B** 的制备



15 化合物 **91-1** 的制备

将化合物 **48-8** (1.5 g, 4.77 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入三乙胺 (965 mg, 9.55 mmol), 在 0 °C 下搅拌反应 5 分钟后, 反应体系缓慢加入苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.0 g, 5.7 mmol), 转移到在室温下反应 2 小时。用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **91-1** (1.2 g, 黄色油状物, 产率 70%)。LC-MS (ESI): m/z 447.0 $[M+H]^+$ 。

20 化合物 **91-2** 的制备

将化合物 **91-1** (1.2 g, 2.69 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入氰化锌 (629 g, 5.38 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (0.17 g, 0.15 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 100 °C 下微波反应 40 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **91-2** (800 mg, 黄色固体, 产率 92%)。LC-MS (ESI): m/z 324.0 $[M+H]^+$ 。

25 化合物 **91-3** 的制备

将三甲基碘化硫 (1.5 g, 7.43 mmol) 溶于无水 DMSO (20 mL) 和无水 THF (20 mL) 的混合溶剂中, 加入 NaH (569 mg, 60% purity, 14.86 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟, 加入化合物 **91-2** (800 mg), 室温反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品标题化合物 **91-3** (560 mg, crude, 浅黄色油状物)。LC-MS (ESI): m/z 338.2 $[M+H]^+$ 。

30 化合物 **91** 的制备

将三氮唑 (171.8 mg, 2.49 mmol) 溶于无水 DMF (10 mL) 中, 加入 NaH (96 mg, 60% purity, 2.49 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟, 加入化合物 **91-3** (560 mg), 在 50 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% NH_4HCO_3 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **91** (30

mg)。LC-MS (ESI): m/z 407.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (td, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 6.99 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.56 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.48 – -108.50 (m, 1F), -112.37 – -112.39 (m, 1F)。

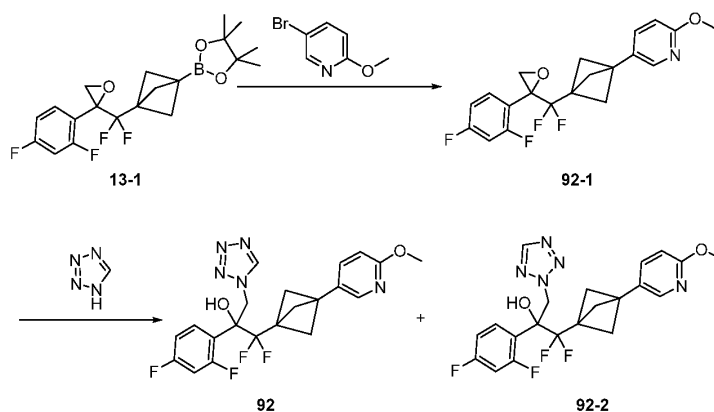
5 化合物 91A 和 91B 的制备

将化合物 91 (80 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1%NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 38℃; 检测波长: 220 nm; 周期: ~5min)得到标题化合物 91A (34 mg) 和 91B (38 mg)。

10 化合物 91A: LC-MS (ESI): m/z 407.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (td, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 6.99 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.56 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.47 – -108.49 (m, 1F), -112.38 (s, 1F)

15 化合物 91B: LC-MS (ESI): m/z 407.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (td, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.99 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J = 14.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 3H), 1.56 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.47 – -108.50 (m, 1F), -112.36 (s, 1F)。

实施例 92: 化合物 92 的制备



20

化合物 92-1 的制备

25 将化合物 13-1 (2 g, 5.03mmol) 溶解于环戊基甲醚(4 mL)和 水(1 mL)的混合溶剂中, 依次加入 5-溴-2-甲氧基吡啶(1.41 g, 7.54mmol)、醋酸钯(114 mg, 0.5mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(360 mg, 1.0 mmol)、碳酸铯(4.92 g, 15.1mmol)和氧化亚铜(720 mg, 5.03mmol), 反应体系氮气置换三次, 在 120 °C微波反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 92-1 (150 mg, 淡黄色油状物, 产率 6.7%)。LC-MS (ESI): m/z 380.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 92 的制备

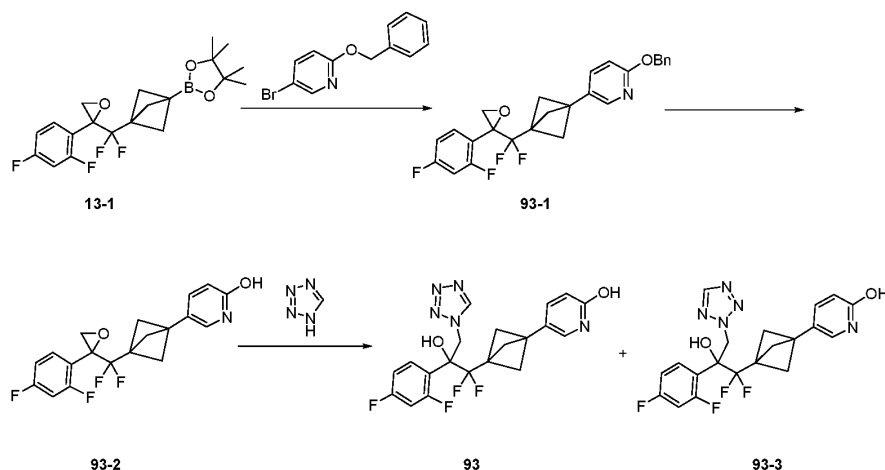
30 将化合物 92-1 (110 mg, 0.29 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入 1H-四氮唑(80 mg, 1.14 mmol)和碳酸钾(158 mg, 1.14mmol), 反应体系在 80 °C封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25, °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12, min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 92 (33 mg, 产率 22%) 和对应区域异构体化合物 92-2 (9 mg, 产率 6.1%)。

化合物 92: LC-MS (ESI): m/z 450.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz,

1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.83 – -103.28 (m, 1F), -109.16 – -109.47 (m, 2F), -109.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F).

- 5 化合物 **92-2**: LC-MS (ESI): m/z 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.01 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.80 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.56 – -102.78 (m, 1F), -108.95 – -109.16 (m, 2F), -109.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F).

10 实施例 93: 化合物 93 的制备



化合物 93-1 的制备

- 将化合物 **13-1** (2 g, 5.03 mmol) 加入微波管中, 依次加入 2-苄氧基-5-溴吡啶 (2 g, 7.54 mmol)、醋酸钾 (114 mg, 0.5 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦 (360 mg, 1.0 mmol)、碳酸铯 (4.92 g, 15.1 mmol) 和氧化亚铜 (720 mg, 5.03 mmol), 溶于环戊基甲醚 (16 mL) 和水 (4 mL) 混合溶剂中, 反应体系氮气置换三次, 微波 120 °C 反应 16 小时。冷却后用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **93-1** (690 mg, 淡黄色油状物, 产率 30%)。LC-MS (ESI): m/z 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 93-2 的制备

- 将化合物 **93-1** (690 mg, 1.52 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 加入 10% 的湿钯碳 (70 mg), 反应体系氢气置换三次后室温反应 16 小时。反应液过滤得粗品化合物 **93-2** (450 mg), 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 93 和 93-3 的制备

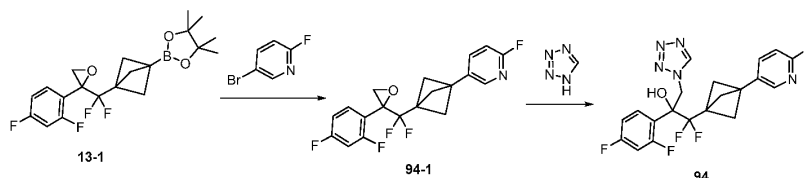
- 将化合物 **93** (450 mg, 1.23 mmol) 溶解于 DMF 溶液 (10 mL) 中, 依次加入化合物四氮唑 (345 mg, 4.93 mmol) 和碳酸钾 (681 mg, 4.93 mmol), 反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25, °C; 梯度: 25%-45% 乙腈 in 12, min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **93** (140 mg, 产率 29%)。

- LC-MS (ESI): m/z 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.24 (dd, $J = 9.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 168.8, 14.6$ Hz, 2H), 1.93 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 3H), 1.71 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -103.00 – -103.21 (m, 1F), -109.27 – -109.37 (m, 2F), -109.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1F).

对应区域异构体化合物 **93-3** (58 mg, 产率 12%)

LC-MS (ESI): m/z 436.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62-7.47 (m, 1H), 7.35-7.13 (m, 3H), 7.10-6.93 (m, 2H), 6.23 (dd, $J = 9.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 148.6, 14.2$ Hz, 2H), 1.92 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 3H), 1.70 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.58 – -102.80 (m, 1F), -108.92 – -109.12 (m, 2F), -109.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1F).

实施例 94: 化合物 **94** 的制备



化合物 **94-1** 的制备

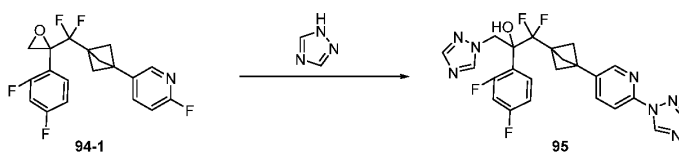
将化合物 **13-1** (3 g, 7.54 mmol) 溶于环戊基甲醚(20 mL)和水(5 mL)混合溶剂中, 依次加入 2-氟-5-溴吡啶 (2 g, 11.3 mmol)、醋酸铯(170 mg, 0.75 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(544 mg, 1.51 mmol)、碳酸铯(7.42 g, 22.6 mmol)和氧化亚铜(1.08 g, 7.54 mmol)于微波管中, 反应体系置换氮气三次, 微波 120 °C 反应 16 小时。冷却后用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **94-1** (1.46 g, 淡黄色油状物, 产率 53%)。LC-MS (ESI): m/z 368.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **94** 的制备

将化合物 **94-1** (1.46 g, 3.98 mmol)溶解于 DMF 溶液(10 mL)中, 加入化合物四氮唑(1.11 g, 15.9 mmol)和碳酸钾(2.2 g, 15.9 mmol), 反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **94** (317 mg, 产率 18%, 包含一对对映异构体)。

LC-MS (ESI): m/z 438.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -70.80 (s, 1F), -102.96 – -103.18 (m, 1F), -109.39 – -109.55 (m, 3F).

实施例 95: 化合物 **95** 的制备



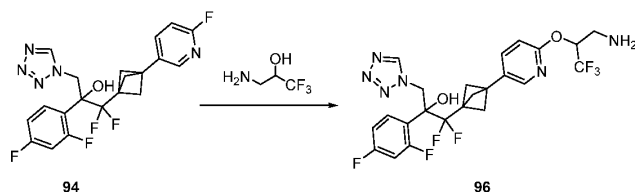
化合物 **95** 的制备

将化合物 **94-1** (500 mg, 1.36 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 在 0 °C 下加入 NaH (272 mg, 6.81 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入三氮唑(470 mg, 6.81 mmol), 将反应体系转移到 70 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **95** (52 mg, 产率: 10%)。

LC-MS (ESI): m/z 486.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.43 – 8.24 (m, 3H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.57 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.05 – 6.88 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H), 1.90 (d, $J = 9.4$

Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -102.17 – -103.01 (m, 1F), -109.29 – -109.87 (m, 2F), -110.35 (d, 1F).

实施例 96: 化合物 96 的制备

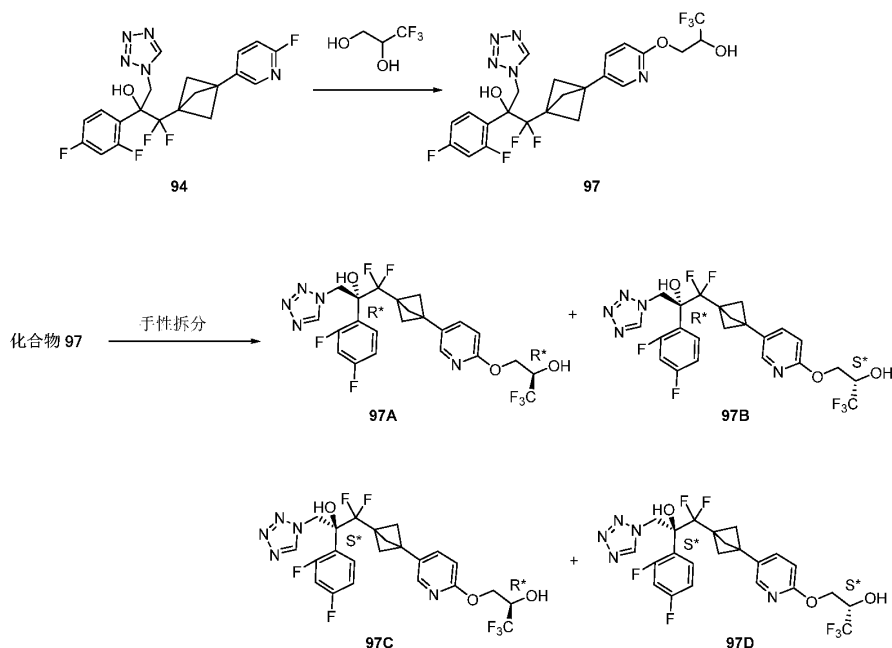


化合物 96 的制备

- 5 将化合物 **94** (75 mg, 0.173 mmol) 溶于无水 DMF (2 mL) 中, 加入 3-氨基-1, 1, 1-三氟丙烷-2-醇 (90 mg, 0.692 mmol) 和 NaH (17 mg, 0.692 mmol), 反应体系在 50 °C 下搅拌 16h。反应体系中加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经反相制备 (制备柱: Pursuit XRs 10 C18 250 $\times$ 21.2 mm; 流速: 25 mL/min 流动相: A: 0.1% FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 5%-33% 乙腈含量, 保留时间 7.0-7.9 min) 得标题化合物 **96** (14.56 mg)。

- 10 LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (s, 1H), 8.25 (br.s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.27 (ddd, $J = 23.7, 13.2, 8.6$ Hz, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H)。

实施例 97: 化合物 97 的制备



15

化合物 97 的制备

- 将化合物 **94** (309 mg, 2.38 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 0 °C 搅拌下加入氢化钠 (95 mg, 2.38 mmol), 反应 5 分钟后再加入 3, 3, 3-三氟-1, 2-丙二醇 (260 mg, 0.59 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题产物 **97** (180 mg, 收率: 55%, 两对非对映异构体)。

20

LC-MS (ESI): m/z 548.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H),

7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 165.6, 14.6$ Hz, 2H), 4.49 – 4.17 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.20 (s, 3F), -102.86 – -103.08 (m, 1F), -109.31 – -109.81 (m, 3F).

5 化合物 97A、97B、97C 和 97D 的制备

将化合物 97 (180 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 5 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 97A (23 mg), 97B (29 mg), 97C (29 mg)和 97D (28 mg)。

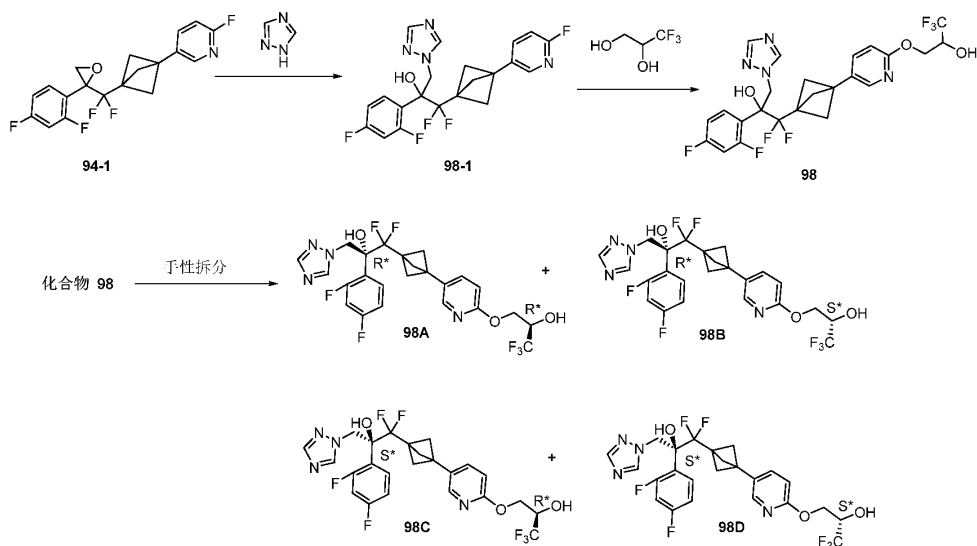
10 化合物 97A: LC-MS (ESI): 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 165.6, 14.6$ Hz, 2H), 4.49 – 4.17 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.21 (s, 3F), -102.96 – -103.18 (m, 1F), -109.29 – -109.60 (m, 3F).

15 化合物 97B: LC-MS (ESI): 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.07 – 6.82 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 163.4, 14.6$ Hz, 2H), 4.52 – 4.17 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.21 (s, 3F), -102.98 – -103.17 (m, 1F), -109.29 – -109.62 (m, 3F).

20 化合物 97C: LC-MS (ESI): 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.07 – 6.82 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 163.4, 14.6$ Hz, 2H), 4.52 – 4.17 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.21 (s, 3F), -102.96 – -103.18 (m, 1F), -109.29 – -109.61 (m, 3F).

25 化合物 97D: LC-MS (ESI): 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.07 – 6.82 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 163.4, 14.6$ Hz, 2H), 4.52 – 4.17 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.21 (s, 3F), -102.97 – -103.16 (m, 1F), -109.29 – -109.62 (m, 3F).

实施例 98: 化合物 98A、98B、98C 和 98D 的制备



30 化合物 98-1 的制备

将三氮唑 (2.26 g, 32.7 mmol)溶解于 DMF 溶液(10 mL)中, 0 °C 搅拌下加入氢化钠(1.31 g, 32.7 mmol), 反应 30 分钟后再加入化合物 **94-1** (3 g, 8.2mmol)。反应体系在 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **98-1** (800 mg, 产率 22%)。LC-MS (ESI): m/z 437.0 [M+H]⁺。

化合物 **98** 的制备

将化合物 **98-1** (954 mg, 7.34 mmol)溶于 DMF(10 mL), 0 °C 搅拌下加入氢化钠(367 mg, 9.17 mmol), 反应体系反应 5 分钟后再加入化合物 **4** (800 mg, 1.83 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% in 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **98** (700 mg, 收率: 70%, 两对非对映异构体)。

LC-MS (ESI): m/z 547.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 150.2, 14.4 Hz, 2H), 4.49 – 4.21 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.20 (s, 3F), -102.51 – -102.73 (m, 1F), -109.51 – -109.61 (m, 2F), -110.40 – -110.43 (m, 1F)。

化合物 **98A**、**98B**、**98C** 和 **98D** 的制备

将化合物 **98** (700 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B:异丙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 65 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~6.5 min)得到标题化合物 **98A**、**98B**、**98C** 和 **98D**。

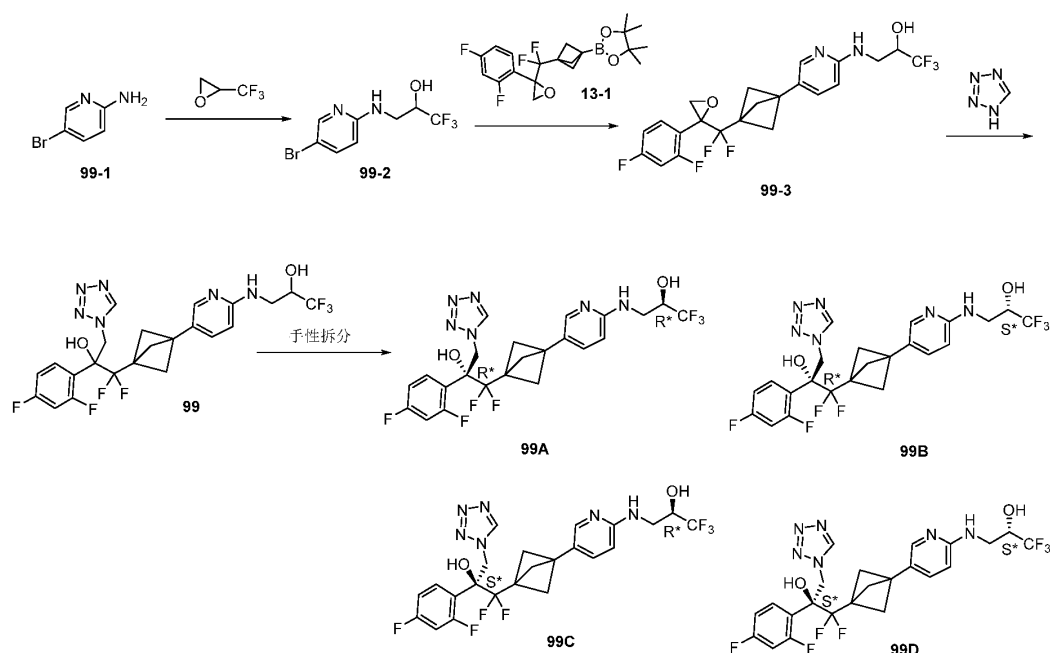
化合物 **98A**: LC-MS (ESI): 547.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.51 (m, 3H), 4.95 (dd, *J* = 150.0, 14.4 Hz, 2H), 4.48 – 4.22 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.21 (s, 3F), -102.52 – -102.74 (m, 1F), -109.51 – -109.62 (m, 2F), -110.41 – -110.44 (m, 1F)。

化合物 **98B**: LC-MS (ESI): 547.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.51 (m, 3H), 4.95 (dd, *J* = 150.0, 14.4 Hz, 2H), 4.48 – 4.22 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.21 (s, 3F), -102.52 – -102.73 (m, 1F), -109.51 – -109.61 (m, 2F), -110.41 – -110.44 (m, 1F)。

化合物 **98C**: LC-MS (ESI): 547.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 150.2, 14.4 Hz, 2H), 4.49 – 4.21 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.21 (s, 3F), -102.62 – -102.73 (m, 1F), -109.50 – -109.60 (m, 2F), -110.42 – -110.44 (m, 1F)。

化合物 **98D**: LC-MS (ESI): 547.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.50 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 150.2, 14.4 Hz, 2H), 4.49 – 4.20 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.20 (s, 3F), -102.52 – -102.73 (m, 1F), -109.50 – -109.60 (m, 2F), -110.41 – -110.44 (m, 1F)。

实施例 99: 化合物 **99A**、**99B**、**99C** 和 **99D** 的制备



化合物 99-2 的制备

将化合物 99-1 (3 g, 17.34 mmol)加入三口瓶中, 置换氮气三次, 加入无水 THF(30 mL), 在-60 °C下滴加 LiHMDS(35 mL, 34.7 mmol, 1.0 M in THF), 反应体系搅拌反应 30 分钟, 然后加入 1, 1, 1-三氟-2, 3-环氧丙烷(2.9 g, 26.01 mmol), 自然升到室温反应 16 小时。将反应液倒入冰水和氯化铵的混合物中, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-35%)分离纯化得到标题化合物 99-2 (850 mg, 黄色固体, 收率:17%)。LC-MS (ESI): m/z 285.0 [M+H]⁺。

化合物 99-3 的制备

在化合物 99-2 (1 g, 3.52 mmol)溶解于环戊基甲醚(9 mL)和 水(7 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 13-1 (2.1 g, 5.28 mmol)、醋酸钯(78 mg, 0.352 mmol)、Catagxium A(250 mg, 0.704 mmol)、Cu₂O(504 mg, 3.52 mmol)和碳酸铯(3.4 g, 10.56 mmol), 置换氮气三次, 反应体系在 120 °C下油浴下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-35%)分离纯化得到标题化合物 99-3 (500 mg, 油状液体, 收率: 29.8%)。LC-MS (ESI): m/z 477.0 [M+H]⁺。

化合物 99 的制备

将化合物 99-3 (1.2 g, 2.52 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入 1H-四氮唑(706 mg, 10.08 mmol)和碳酸钾(1 g, 7.56 mmol), 反应体系在 80 °C下搅拌反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备柱:Xbridge C18 21.2*250 mm*10μm; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.05%氨水溶液, B: 乙腈; 梯度:53-53%乙腈含量, 保留时间 6.5-10.0 min)得到标题化合物 99 (240 mg, 收率:17.4%)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 [M+H]⁺。

化合物 99A、99B、99C 和 99D 的制备

将化合物 99 (240 mg)进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法:仪器型号:Waters SFC 150; 色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IB, 250*25 mm 10 μm; 流动相:A: CO₂ and B: MeOH (0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇溶液); 洗脱梯度:B 40%, 流速:70 mL/min; 柱压:100 bar; 柱温:RT; 检测波长: 214 nm; 周期:4 min.)得到标题化合物 99A(33.25 mg)、99B(27.32 mg)、99C(32.13 mg)和 99D(35.79 mg)。

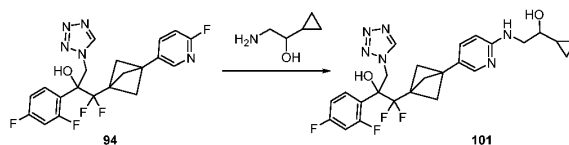
化合物 99A: LC-MS (ESI): m/z 547.2 [M+H]⁺。手性分析方法(色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IB 100*3mm 3μm; 流动相:A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA); 洗脱梯度:前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B

化合物 **99D**: LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 。手性分析方法(色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IB 100*3mm 3 μ m; 流动相:A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA); 洗脱梯度:前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B 到 40%B, 5.5 到 8 分钟保持 40%B; 流速:1.5 mL/min; 柱温:35°C; 柱压:1800psi; 检测波长:214nm; RT=3.881 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 15.8, 8.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 12.1, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **99-3** to compound **100**. Compound **99-3** is a complex molecule with a fluorene-like core, a cyclobutane ring, and a pyridine ring. It reacts with 1,2,4-triazole to form compound **100**, which has a similar core but with a different substitution pattern on the cyclobutane ring.

将化合物 **99-3** (80 mg, 0.168 mmol)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 1, 2, 4-三氮唑(46 mg, 0.672 mmol)和碳酸钾(70 mg, 0.504 mmol), 反应体系在 80 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备柱:Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度:5-30%乙腈含量, 保留时间 7.0-10.0 min)得到标题化合物 **100** (6.68 mg 收率:7.3 %)。LC-MS (ESI): m/z 546.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.97 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。

实施例 101: 化合物 101 的制备

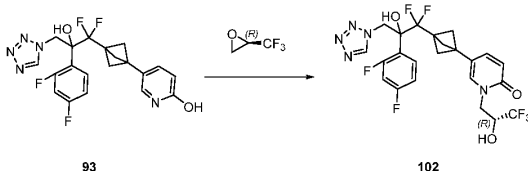


化合物 101 的制备

将化合物 2-氨基-1-环丙基乙-1-醇 (126 mg, 0.92 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 在 0℃搅拌下加入氢化钠 (73 mg, 1.83 mmol), 反应 5 分钟后再加入化合物 **94** (100 mg, 0.23 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 20%-50% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **101** (14 mg, 收率: 12%, 两对非对映异构体)。

LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 7.26 (ddd, $J = 12.0, 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 165.4, 14.6$ Hz, 2H), 4.77 – 4.58 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.00 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.79 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.13 – 0.98 (m, 1H), 0.53 – 0.26 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.79 – -103.27 (m, 1F), -109.12 – -109.50 (m, 2F), -109.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F).

实施例 102: 化合物 102 的制备



15

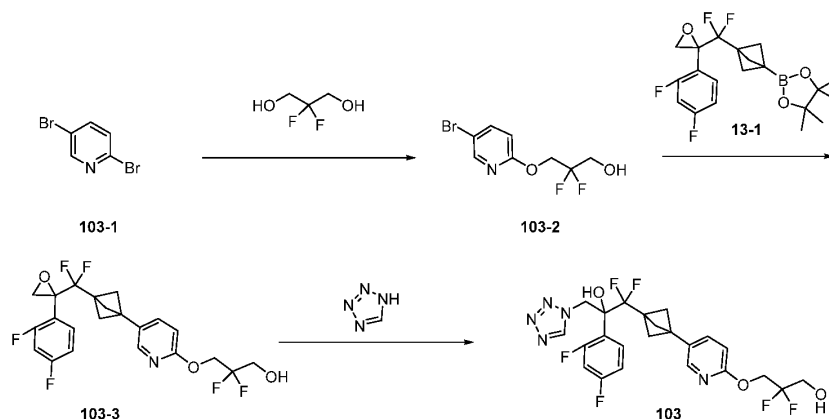
化合物 102 的制备

将化合物 **93** (80 mg, 0.18 mmol)溶于乙腈(5 mL), 搅拌下加入碳酸钾(51 mg, 0.37 mmol), 反应 5 分钟后再加入(R)-(+)-3, 3, 3-三氟-1, 2-环氧丙烷(CAS:143142-90-9, 27 mg, 0.24 mmol), 50 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **102** (65 mg, 产率 65%, 包含一对对映异构体)。

LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 167.6, 14.6$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -77.19 (s, 3F), -102.84 – -103.25 (m, 1F), -109.26 – -109.59 (m, 3F).

25

实施例 103: 化合物 103 的制备



化合物 103-2 的制备

将化合物 **103-1** (2.5 g, 10.5 mmol) 溶解于 THF (20 mL) 中, 然后加入碳酸铯 (23.7 g, 11.4 mmol) 和 2, 2-二氟-1, 3-丙二醇 (1.76 g, 15.75 mmol), 氮气置换三次后, 80 °C 下反应 16 小时。反应结束后, 将反应体系倒入水 (100 mL) 中, 然后加入 EA (50 mL*3) 萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析 (PE:EA=20:1-5:1) 得到标题化合物 **103-2** 为黄色固体 (80 mg, 产率 2.8%)。LC-MS (ESI): m/z 269.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 103-3 的制备

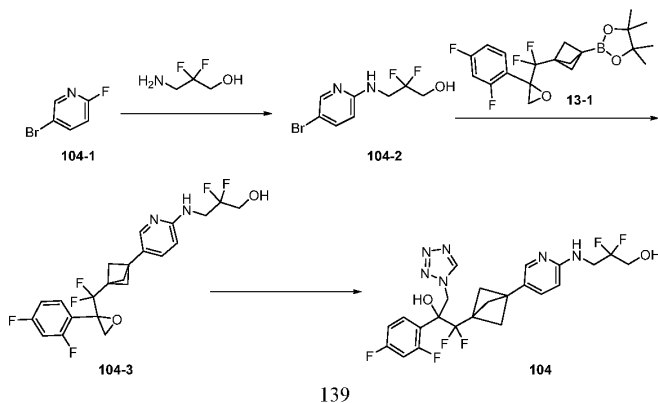
将化合物 **13-1** (131 mg, 0.33 mmol) 溶解于甲基环戊基醚溶液 (5 mL) 中, 然后依次加入 H₂O (1 mL), 化合物 **103-2** (80 mg, 0.30 mmol), 氧化亚铜 (43 mg, 0.30 mmol), 醋酸铯 (11.2 mg, 0.05 mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦 (35.8 mg, 0.1 mmol), 碳酸铯 (326 mg, 1 mmol), 反应体系氮气置换三次后, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。将反应体系倒入水 (20 mL) 中, 然后加入 EA (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析 (PE:EA=20:1-5:1) 得到标题化合物 **103-3** ((一对对映异构体) (50 mg, crude) 为黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z 460.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 103 的制备

将化合物 **103-3** (50 mg, Crude) 溶解在 DMF (5 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (40 mg, 0.28 mmol) 和四氮唑 (53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70 °C 下封管搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应体系过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **103** (6.5 mg)。

LC-MS (ESI): m/z 530.2 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 5.76 – 5.61 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -107.51-107.58 (m, 2F), -109.16 --109.52 (m, 1F), -113.58 -113.61 (m, 1F), -114.06 - -114.11 (m, 2F)。

实施例 104: 化合物 104 的制备



化合物 104-2 的制备

将化合物 **104-1** (200 mg, 1.13 mmol) 加入单口瓶中, 然后加入吡啶(2 mL), 氮气置换保护, 加热至 130℃ 反应 40h。反应体系浓缩, 残留物经柱层析(PE:EA=0-1:1)得到标题化合物 **104-2** (81 mg, 收率: 26.7%)。

LC-MS (ESI): m/z 266.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.78 (td, J = 15.1, 6.3 Hz, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 2H)。

化合物 104-3 的制备

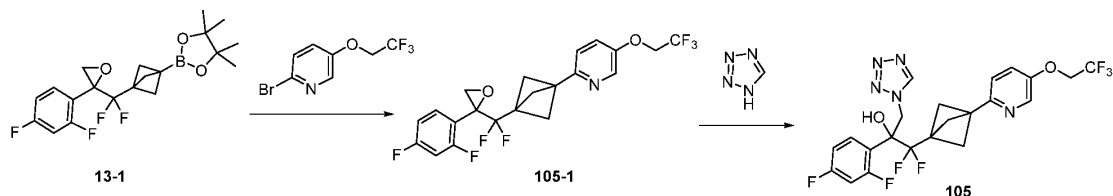
将化合物 **104-2** (73 mg, 0.27mmol)加入微波反应管中, 然后依次加入碳酸铯(264 mg, 0.81 mmol), CataCXiumA(11 mg, 0.03 mmol), Cu₂O (39 mg, 0.27 mmol)和化合物 **13-1** (161 mg, 0.40 mmol), 溶于环戊基甲醚(3 mL)和水(2.4 mL)的混合溶剂中, 加毕, 氮气吹扫一分钟, 密封后加热至 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 盐水(50 mL)洗涤一次。然后用硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 TLC 大板分离(展开剂: PE:EA=1:1)后得到标题化合物 **104-3** (30 mg, 收率: 24.0%)。LC-MS (ESI): m/z = 459.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 104 的制备

将化合物 **104-3** (30 mg, 0.06 mmol)加入微波反应管中, 溶于 DMF(1 mL), 然后加入四氮唑(9 mg, 0.13 mmol)和碳酸钾(14 mg, 0.10 mmol), 加热至 80 °C 反应 16 小时。冷却至室温, 反应体系过滤后直接送反相色谱柱制备得到标题化合物 **104** (5.2 mg)。

LC-MS (ESI): m/z 529.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 1.96 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 9.5 Hz, 3H)。

实施例 105: 化合物 105 的制备



化合物 105-1 的制备

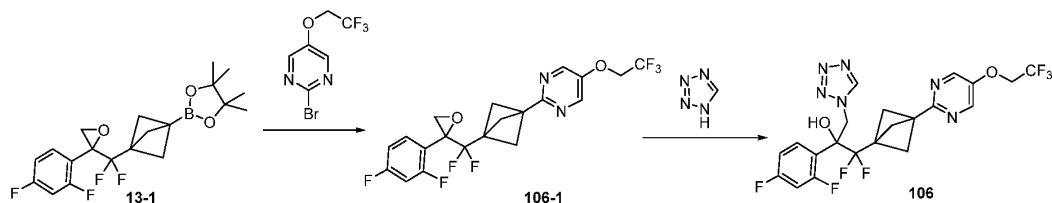
将化合物 **13-1** (565.4 mg, 1.42 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 依次加入 2-溴-5-(2, 2, 2-三氟乙氧基)吡啶 (545 mg, 2.13 mmol)、cataCXiumA(105 mg, 0.284 mmol)、碳酸铯(1388 mg, 4.62 mmol)、氧化亚铜(203.2 mg, 1.42 mmol)和醋酸铯(32 mg, 0.142 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化(制备柱:Sunfire C18 21.2*250 mm*10 μ m; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.1%FA 水溶液,B: 乙腈; 梯度:67-68%乙腈含量, 保留时间 10.2-10.9 min)得到标题化合物 **105-1** (77 mg, 收率: 13.62%)。LC-MS (ESI): m/z 448.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 105 的制备

将化合物 **105-1** (70 mg, 0.16 mmol)溶于 DMF(2mL)中, 加入 1H-四氮唑(56 mg, 0.8 mmol)和碳酸钾(44 mg, 0.32 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备柱:Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 25 mL/min 流动相:A: 0.1% FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度:65-65%乙腈含量, 保留时间 5.8-7.6 min)得到标题化合物 **105** (25.98 mg)。LC-MS (ESI): m/z 518.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 15.8, 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J

= 3.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 11.9, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 5.40 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H).

实施例 106: 化合物 106 的制备



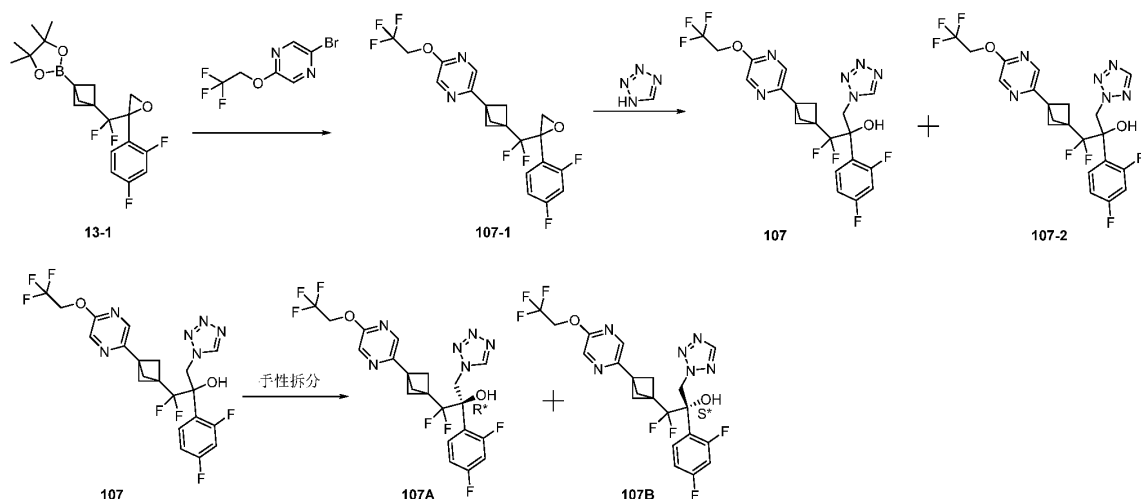
5 化合物 106-1 的制备

将化合物 13-1 (2 g, 5.03 mmol) 加入微波反应管中, 溶于环戊基甲醚(16 mL)和水(4 mL)的混合溶剂中, 依次加入 2-溴-5-(2, 2, 2-三氟乙氧基)吡啶 (1.93 g, 7.54 mmol)、醋酸钯(114 mg, 0.5 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(360 mg, 1.0 mmol)、碳酸铯(4.92 g, 15.1 mmol)和氧化亚铜(720 mg, 5.03 mmol), 反应体系氮气置换三次, 微波 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 106-1 (150 mg, 产率 6.7%)。LC-MS (ESI): m/z 449.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 106 的制备

将化合物 106-1 (128 mg, 0.29 mmol) 溶解于 DMF 溶液(5 mL)中, 加入四氮唑(80 mg, 1.14 mmol)和碳酸钾(158 mg, 1.14 mmol), 反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 106 (33 mg, 产率 22%)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 164.6, 14.4 Hz, 2H), 4.94 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -72.66 (s, 3F), -102.91 – -103.13 (m, 1F), -109.39 – -109.54 (m, 3F)。

实施例 107: 化合物 107A 和 107B 的制备



化合物 107-1 的制备

将化合物 13-1 (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(10 mL) 和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 cataCXium A (90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯(1.23 g, 3.77 mmol), 氧化亚铜(179 mg, 1.26 mmol), 醋酸钯 (28 mg, 0.13 mmol), 2-溴-5-(2, 2, 2-三氟乙氧基)吡啶(484 mg, 1.88 mmol)。反应体系置换氮气三次, 微波

120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **107-1** (160 mg, 棕色油状物, 产率 28%)。LC-MS (ESI): m/z 449.0 $[M+H]^+$

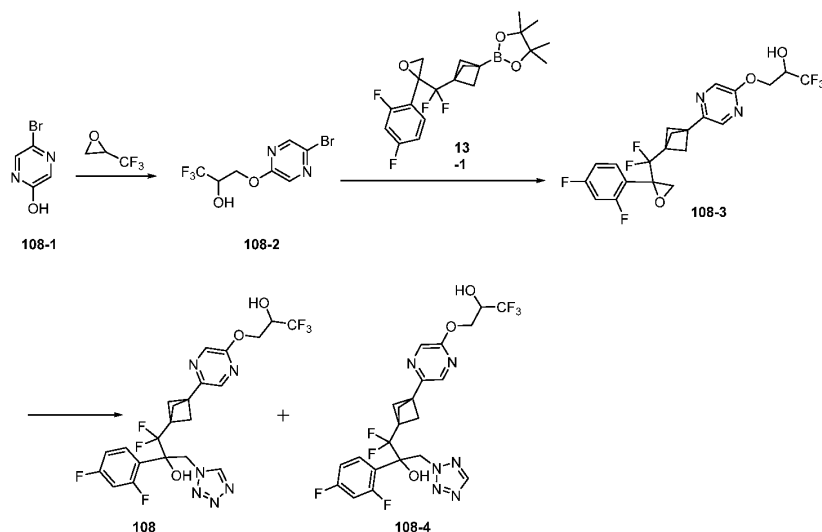
化合物 107 的制备

- 5 将化合物 **107-1** (160 mg, 0.35 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(125 mg, 1.78 mmol)和碳酸钾(246 mg, 1.78 mmol), 反应体系在 80°C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **107** (50 mg, 产率 27%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 **107-2** (20 mg, 产率 10%, 包含一对对映异构体)。
- 10 化合物 **107**: LC-MS (ESI): m/z 519.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.26 (s, 3F), -101.09 - -103.60 (m, 1F), -109.42 (s, 1F), -109.48 - -109.59 (m, 2F).
- 15 化合物 **107-2**: LC-MS (ESI): m/z 519.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 1H), 5.62 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.27 (s, 3F), -101.39 - -103.90 (m, 1F), -108.39 - -109.37 (m, 2F), -109.87 (d, 1F).

化合物 107A 和 107B 的制备

- 20 将化合物 **107** (50 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~2 min)得到标题化合物 **107A** (24 mg, 单一一对映异构体)及 **107B** (22 mg, 单一一对映异构体)。
- 化合物 **107A**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.05%DEA); 洗脱梯度: B 5-40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.174 min)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.26 (s, 3F), -101.09 - -103.60 (m, 1F), -109.42 (s, 1F), -109.48 - -109.59 (m, 2F).
- 30 化合物 **107B**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.05%DEA); 洗脱梯度: B 5-40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.429 min)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.26 (s, 3F), -101.09 - -103.60 (m, 1F), -109.42 (s, 1F), -109.48 - -109.59 (m, 2F).
- 35

实施例 108: 化合物 108 的制备



化合物 108-2 的制备

将化合物 **108-1** (2 g, 11.43 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (3.16 g, 22.86 mmol) 和 1, 1, 1-三氟-2, 3-环氧丙烷 (1.66 g, 14.86 mmol), 反应体系在 50 °C 下反应 16 小时, 待反应体系冷却后, 加入水 (50 mL) 淬灭, 用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 **108-2** (450 mg, 产率 13%)。LC-MS (ESI): m/z 286.4 [M+H]⁺。

化合物 108-3 的制备

将化合物 **13-1** (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环己基甲醚 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入 cataCXium A (90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯 (1.23 g, 3.77 mmol), 氧化亚铜 (179 mg, 1.26 mmol), 醋酸铯 (28 mg, 0.13 mmol) 和化合物 **108-2** (484 mg, 1.88 mmol)。反应体系置换氮气三次, 微波 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 **108-3** (70 mg, 为棕色油状物, 产率 8%)。LC-MS (ESI): m/z 479.0 [M+H]⁺。

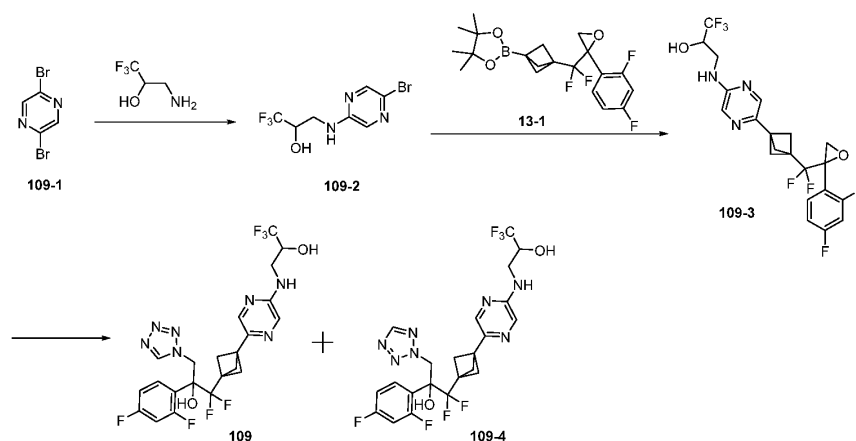
化合物 108 的制备

将化合物 **108-3** (70 mg, 0.15 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入 1-H 四氮唑 (51 mg, 0.73 mmol) 和碳酸钾 (101 mg, 0.73 mmol), 反应体系在 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 × 21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **108** (5 mg, 产率 6%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 **108-4** (5 mg, 产率 6%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **108**: LC-MS (ESI): m/z 549.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 3H), 1.87 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.15 (s, 3F), -100.63 – -104.89 (m, 1F), -108.54 – -111.43 (m, 3F).

化合物 **108-4**: LC-MS (ESI): m/z 549.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.08 – 6.91 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.16 (s, 3F), -100.86 – -104.66 (m, 1F), -108.09 – -109.38 (m, 2F), -109.38 – -110.06 (m, 1F).

30 实施例 109: 化合物 109 的制备



化合物 109-2 的制备

将 2,5-二溴吡啶(1 g, 4.2 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 TEA (850 mg, 8.4 mmol) 和 3-氨基-1,1,1-三氟丙烷-2-醇 (596 mg, 4.62 mmol), 反应体系在微波 100 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系中加入水(50 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 **109-2** (450 mg, 产率 37%)。LC-MS (ESI): m/z 285.6 $[M+H]^+$ 。

化合物 109-3 的制备

将化合物 **13-1** (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(10 mL) 和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 cataCXium A (90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯(1.23 g, 3.77 mmol), 氧化亚铜(179 mg, 1.26 mmol), 醋酸铯(28 mg, 0.13 mmol) 和化合物 **109-2** (484 mg, 1.88 mmol), 氩气保护下, 微波 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **109-3** (50 mg, 产率 9%)。LC-MS (ESI): m/z 477.6 $[M+H]^+$ 。

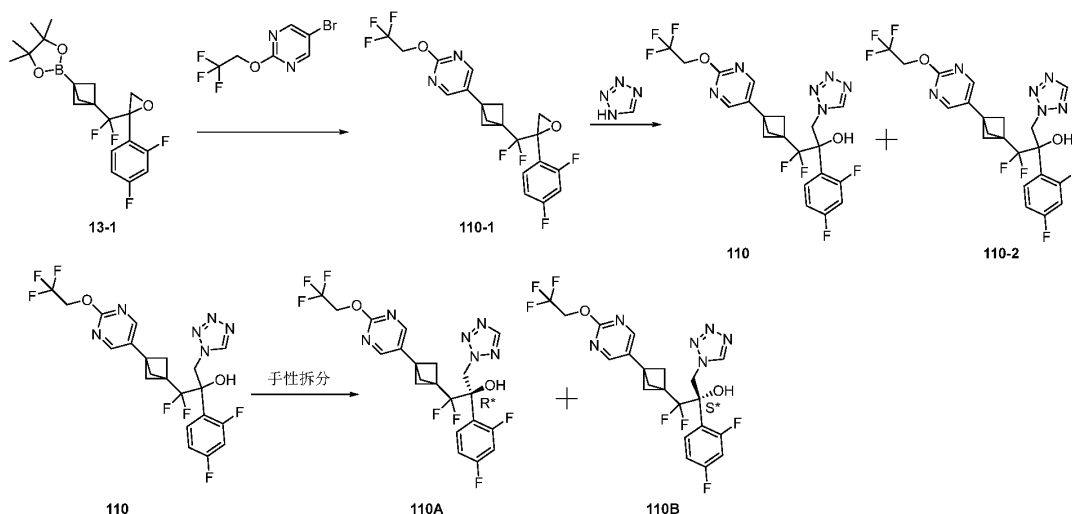
化合物 109 的制备

将化合物 **109-3** (60 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF(1 mL) 中, 加入 1-H 四氮唑(39 mg, 0.56 mmol) 和碳酸钾(77 mg, 0.56 mmol), 反应体系在 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25°C; 梯度: 35%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **109** (6 mg, 产率 10%, 包含一对对映异构体) 及对应区域异构体化合物 **109-4** (2 mg, 产率 3%, 包含一对对映异构体)。

化合物 **109**: LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.00 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 9.3, 1.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.80 (s, 3F), -102.15 - -103.29 (m, 1F), -109.33 (d, 2F), -109.62 (d, 1F)。

区域异构体化合物 **109-4**: LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 1.98 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.80 (s, 3F), -102.51 - -102.95 (m, 1F), -108.57 - -109.52 (m, 2F), -109.96 (d, 1F)。

30 实施例 110: 化合物 110 的制备



化合物 110-1 的制备

将化合物 13-1 (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(10 mL)和 水(2mL)的混合溶剂中, 依次加入 cataCXium A (90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯(1.23 g, 3.77 mmol), 氧化亚铜(179 mg, 1.26 mmol), 醋酸铯(29 mg, 0.13 mmol) 和 5-溴-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)嘧啶(484 mg, 1.88 mmol)。反应体系置换氮气三次, 微波 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应结束后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 110-1 (160 mg, 棕色油状物, 产率 28%)。LC-MS (ESI): m/z 449.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 110 的制备

将化合物 110-1 (160 mg, 0.35 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(125 mg, 1.78 mmol)和碳酸钾 (246 mg, 1.78 mmol), 反应体系在 80 °C 下封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25°C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 110 (50 mg, 产率 27%, 包含一对对映异构体)及对应区域异构体化合物 110-2 (20 mg, 产率 10%, 包含一对对映异构体)。

化合物 110: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H), 1.90 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.51 (m, 3F), -102.51 - -103.56 (m, 1F), -109.37 (m, 1F), -109.47 (m, 1F), -109.49 - -109.62 (m 1F)。

区域异构体化合物 110-2: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.79 - 7.43 (m, 1H), 7.46 - 7.06 (m, 2H), 7.10 - 6.85 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.46 (d, 3F), -108.89 - -109.31 (m, 2F), -109.76 - -110.01 (m, 2F)。

化合物 110A 和 110B 的制备

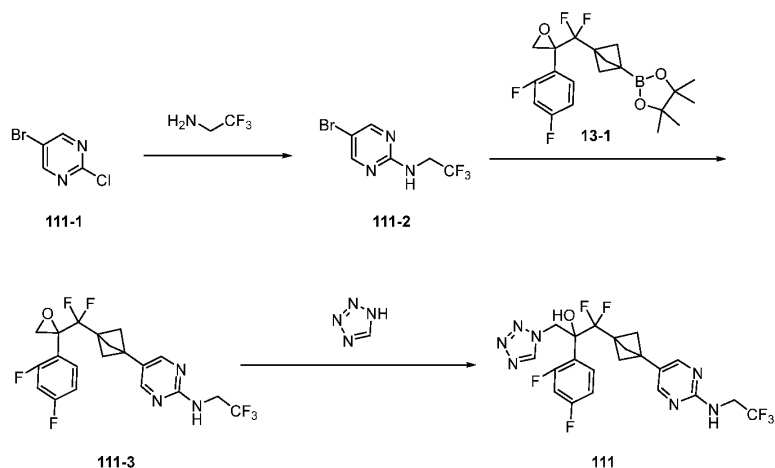
将化合物 110 (33 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~7 min)得到标题化合物 110A (13 mg, 单一对映异构体)及 110B(16 mg, 单一对映异构体)。

化合物 110A: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OX, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05%DEA); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 1.735 min)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.61 - 7.46

(m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 3H), 2.10 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.51 (m, 3F), -102.51 – -103.56 (m, 1F), -109.37 (m, 1F), -109.47 (m, 1F), -109.49 – -109.62 (m, 1F).

化合物 **110B**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OX, 150×4.6 mm I.D., $3 \mu\text{m}$; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 20%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C ; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; $R_t = 1.371$ min)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 3H), 2.10 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.51 (m, 3F), -102.51 – -103.56 (m, 1F), -109.37 (m, 1F), -109.47 (m, 1F), -109.49 – -109.62 (m, 1F).

10 实施例 111: 化合物 111 的制备



化合物 111-2 的制备

将化合物 **111-1** (286 mg, 2 mmol) 溶于 THF (20 mL) 中, 在 0°C 下加入 2, 2, 2-三氟乙基胺 (396 mg, 4 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (516 mg, 4 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 转移到 80°C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **111-2** (200 mg, 产率 39%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 2H), 8.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H).

化合物 111-3 的制备

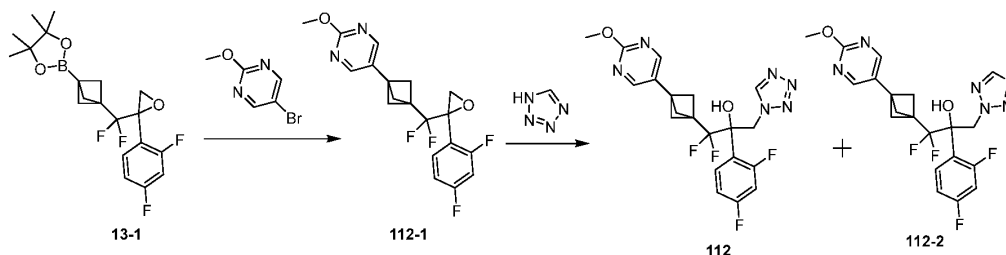
将化合物 **13-1** (398 mg, 1 mmol) 溶于环戊基甲醚 (5 mL) 和 水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入化合物 **111-2** (200 mg, 0.78 mmol), 氧化亚铜 (111 mg, 0.78 mmol), 醋酸钯 (40.3 mg, 0.18 mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦 (78 mg, 0.22 mmol) 和碳酸铯 (1.0 g, 3 mmol), 反应体系氮气置换三次, 在 120°C 下微波反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-20%) 分离纯化得到标题化合物 **111-3** (140 mg)。LC-MS (ESI): m/z 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 111 的制备

将化合物 **111-3** (140 mg, Crude) 溶于 DMF (10.0 mL) 中, 加入碳酸钾 (79 mg, 0.57 mmol) 和四氮唑 (53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70°C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% NH_4HCO_3 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C ; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **111** (3.6 mg, 两步产率 0.89%)。LC-MS (ESI): m/z 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.88 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz,

3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -70.97 (s, 3F), -102.98 – -103.19 (m, 1F), -109.28 – -109.38 (m, 2F), -109.58 – -109.61 (m, 1F).

实施例 112: 化合物 112 的制备



5 化合物 112-1 的制备

将化合物 13-1 (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和 水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 cataCXium A (90 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯(1.23 g, 3.77mmol), 氧化亚铜(179 mg, 1.26mmol), 醋酸铯(29 mg, 0.13mmol) 和 5-溴-2-甲氧基嘧啶(484 mg, 1.88mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 112-1 (160 mg, 产率: 33%)。LC-MS (ESI): m/z 380.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

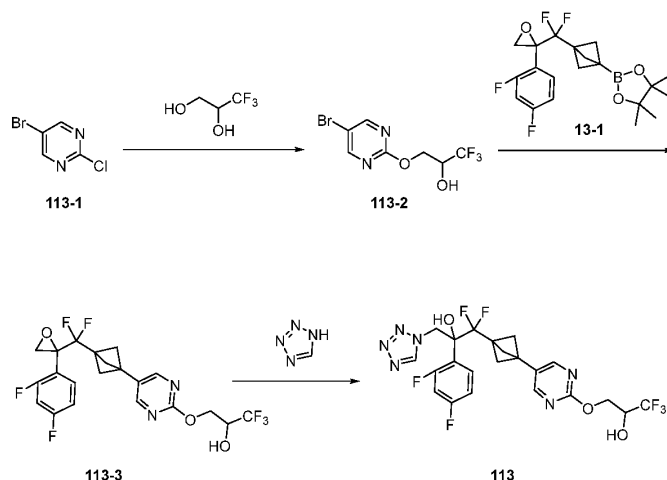
化合物 112 的制备

将化合物 112-1 (160 mg, 0.35mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(125 mg, 1.78 mmol)和碳酸钾 (246 mg, 1.78 mmol), 反应体系在 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 112 (50 mg, 产率: 26%)和对应区域异构体化合物 112-2 (20 mg, 产率: 10%)。

化合物 112: LC-MS (ESI): m/z 450.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.14 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -102.68 – -103.31 (m 1F), -109.16 – -109.48 (m 2F), -109.48 – -109.78 (m 1F).

区域异构体化合物 112-2: LC-MS (ESI): m/z 450.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 9.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -102.39 – -102.92 (m, 1F), -108.80 – -109.45 (m, 2F), -109.60 – -110.11 (m, 1F).

实施例 113: 化合物 113 的制备



化合物 113-2 的制备

将 3,3,3-三氟-1,2-丙二醇 (673 mg, 5.18 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 在 0 °C 下加入 NaH ((30 mg, 60% purity, 6 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入 5-溴-2-氯嘧啶 (1 g, 5.18 mmol), 在 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **113-2** (560 mg, 黄色固体, 产率 37.6%)。LC-MS (ESI): m/z 288.6 $[M+H]^+$ 。

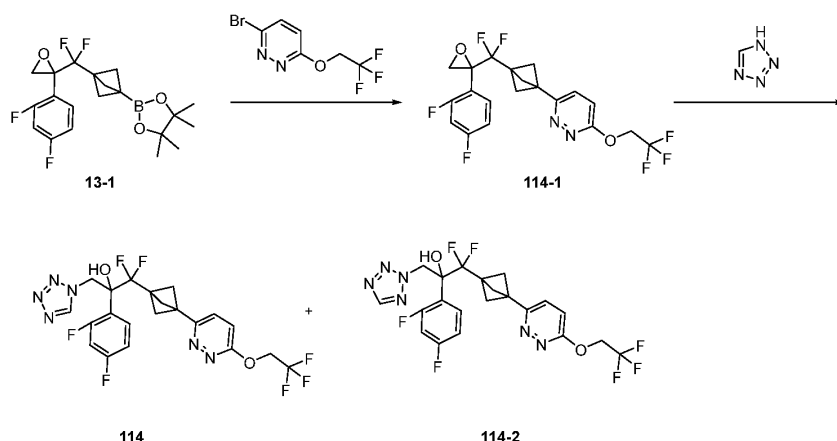
化合物 113-3 的制备

将化合物 **13-1** (550 mg, 1.43 mmol) 溶解于环戊基甲醚 (5 mL) 和 水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入化合物 **113-2** (300 mg, 1.11 mmol), 氧化亚铜 (158 mg, 1.11 mmol) 醋酸钯 (40.3 mg, 0.18 mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦 (78 mg, 0.22 mmol) 和碳酸钡 (1.3 g, 3.99 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **113-3** (160 mg, 黄色油状物)。LC-MS (ESI): m/z 479.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 113 的制备

将化合物 **113-3** (160 mg, Crude) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (79 mg, 0.57 mmol) 和四氮唑 (53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70 °C 下封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% NH_4HCO_3 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **113** (4.85 mg, 两步产率 0.80%)。LC-MS (ESI): m/z 549.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.53 (td, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 12.0$, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (td, $J = 8.5$, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.59 – 4.29 (m, 3H), 2.08 (dd, $J = 9.4$, 1.8 Hz, 3H), 1.88 (dd, $J = 9.5$, 1.8 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -76.19 (s, 3F), -102.99 --103.20 (m, 1F), -109.41-109.50 (m, 2F), -109.52 --109.54 (m, 1F)。

实施例 114: 化合物 114 的制备



化合物 114-1 的制备

将化合物 **114-1** (1.0 g, 2.51 mmol) 溶解于环戊基甲醚(8 mL)和 水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 3-溴-6-(2, 2, 2-三氟乙氧基)吡啶 (640 mg, 2.51 mmol), Cu_2O (359 mg, 2.51 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56 mg, 0.25 mmol), cataCxiu A (180 mg, 0.50 mmol)和 Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.53 mmol), 反应体系在 120 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **114-1** (30 mg, 产率: 3%)。LC-MS (ESI): m/z 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

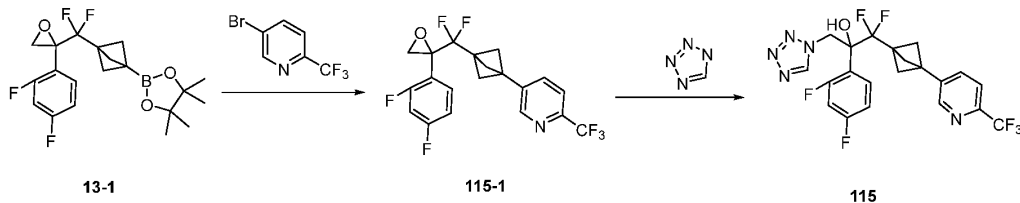
化合物 114 的制备

将化合物 **114-1** (16 mg, 0.036 mmol) 溶于 DMF (1 mL)中, 加入 1H-四氮唑(10 mg, 0.144 mmol)和 K_2CO_3 (20 mg, 0.144 mmol), 反应体系在 75 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25°C; 流动相:水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到化合物 **114** (5.5 mg, 产率: 34%)和 **114-2** (1 mg, 产率: 6%)。

化合物 **114**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.16 (m, 3H), 7.09 – 6.93 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H), 1.92 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.29 (s, 3F), -103.09 (d, 2F), -109.48 (m, 2F)。

化合物 **114-2**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.12 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.91 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.29 (s, 3F), -103.09 (d, 2F), -109.48 (m, 2F)。

实施例 115: 化合物 115 的制备



化合物 115-1 的制备

将化合物 **13-1** (150 mg, 0.37 mmol)溶解于甲基环戊基醚溶液(6 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 5-溴-2-三氟甲基吡啶(100 mg, 0.44 mmol), 氧化亚铜(52.9 mg, 0.37 mmol)醋酸钯(12.4 mg, 0.055 mmol)正丁基二(1-金刚烷基)膦(35.8 mg, 0.1 mmol)和碳酸铯(362 mg, 1.11 mmol)。反应体系氮气置换三次, 在 120°C 下微

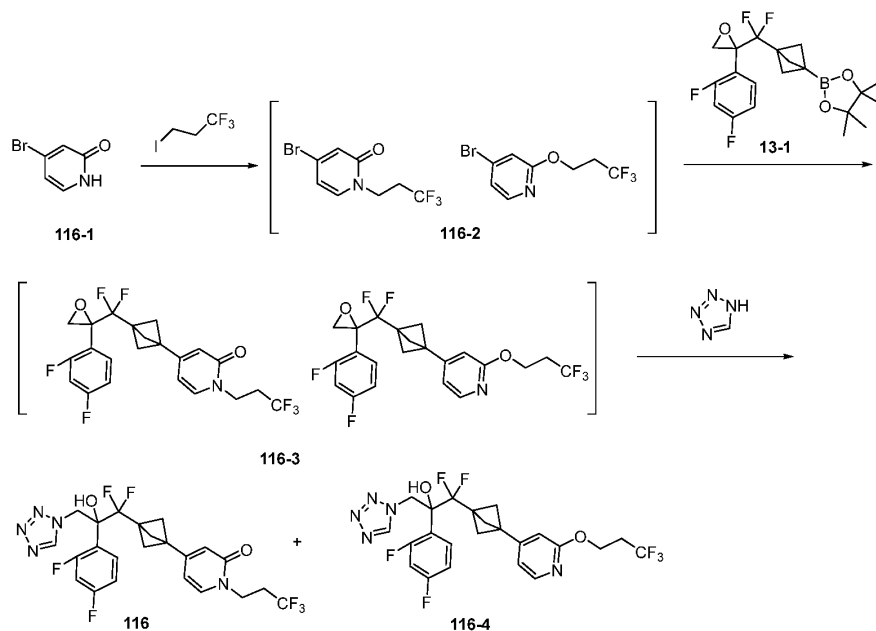
波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液倒入水(20 mL)中, 然后加入 EtOAc (15 mL*3)萃取, 合并有机相。浓缩、柱层析(PE:EA=20:1-5:1)得到标题化合物 **115-1** (80 mg, 产率 51.8%)。

化合物 115 的制备

将化合物 **115-1** (80 mg, 0.19 mmol)溶解在 DMF (10.0 mL) 中, 然后加入碳酸钾(79 mg, 0.57 mmol)和四氮唑(53.2 mg, 0.76 mmol)。反应体系在 70℃封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法:流动相:A: 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250 ×21.2 mm; 柱温: 25℃; 梯度:50%-70% 乙腈 in 12min; 流速:30 mL/min)得到标题化合物 **115** (24 mg, 产率 25.9 %, 包含一对对映异构体)。

LC-MS (ESI): m/z 487.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.66–8.57 (m, 1H), 7.90–7.78 (m, 2H), 7.63–7.52 (m, 1H), 7.37–7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08–6.94 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.93 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -66.28–66.77 (m, 3F), -102.93 --103.15 (m, 1F), -109.25 -109.54 (m, 2F), -109.71 - -101.07 (m, 1F).

实施例 116: 化合物 116 和 116-4 的制备



15 化合物 116-2 的制备

将化合物 **116-1** (1 g, 5.7 mmol)溶于 THF (20 mL)中, 加入碳酸铯(23.7 g, 11.4 mmol)和 1, 1, 1-trifluoro-3-iodopropane(3.6 g, 13.68 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 80 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 5-20%)分离纯化得到标题化合物 **116-2** (560 mg, 产率 36.3%) 为黄色固体混合物。LC-MS (ESI): m/z 271.2 [M+H]⁺。

20 化合物 116-3 的制备

将化合物 **13-1** (530 mg, 1.33 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和 水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 **116-2** (300 mg, 1.11 mmol), 氧化亚铜(158 mg, 1.11 mmol)醋酸钨(40.3 mg, 0.18mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦(78 mg, 0.22 mmol)和碳酸铯(1.3 g, 3.99 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%)分离纯化得到标题化合物 **116-3** (180 mg, crude, 黄色油状), 直接投下步反应。LC-MS (ESI): m/z 462.2 [M+H]⁺。

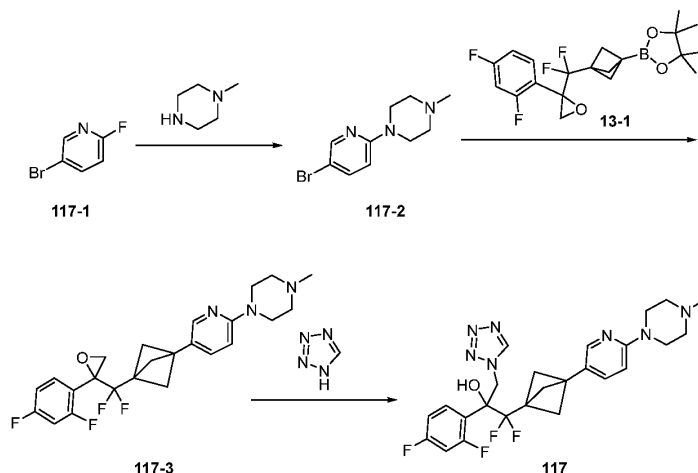
化合物 116 和 116-4 的制备

将化合物 **116-3** (180 mg, Crude) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾(79 mg, 0.57 mmol)和四氮唑(53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 40%-60% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **116** (74.8 mg, 两步产率 12.6 %) 和 **116-4** (29 mg, 两步产率 4.9 %)。

化合物 **116**: LC-MS (ESI): m/z 532.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20–9.02 (m, 1H), 7.68–7.59 (m, 1H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.33–7.14 (m, 2H), 7.00 (td, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 11.2, 6.9 Hz, 2H), 2.04–1.94 (m, 3H), 1.83–1.71 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.55–-64.06 (m, 3F), -102.95–-103.17 (m, 1F), -108.19–-108.35 (m, 2F), -109.47–-109.57 (m, 1F).

化合物 **116-4**: LC-MS (ESI): m/z 532.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.55 (td, J = 9.0, 6.8 Hz, 2H), 6.99 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.54–6.30 (m, 1H), 6.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.32–5.21 (m, 1H), 4.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 11.5, 6.9 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.55–-64.06 (m, 3F), -102.95–-103.17 (m, 1F), -109.47–-109.57 (m, 2F), -109.47–-109.57 (m, 1F).

实施例 117: 化合物 **117** 的制备



化合物 **117-2** 的制备

将化合物 **117-1** (600 mg, 3.41 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 N-甲基哌嗪 (375 mg, 3.75 mmol) 和三乙胺 (690 mg, 6.82 mmol), 反应体系在 90 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **117-2** (320 mg, 淡黄色固体, 收率 37 %). LC-MS (ESI): m/z 255.9 [M+H]⁺.

化合物 **117-3** 的制备

将化合物 **13-1** (320 mg, 0.80 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和 水(1 mL)的混合溶剂中, 依次加入 Catagxium A(57 mg, 0.161 mmol)、碳酸铯(782 mg, 2.412 mmol)、氧化亚铜(104 mg, 0.804 mmol)、醋酸铯(162 mg, 0.724 mmol) 和化合物 **117-2** (394 mg, 1.206 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 微波反应 10 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **117-3** (45 mg, 淡黄色固体, 收率 11 %). LC-MS (ESI): m/z 448.1 [M+H]⁺.

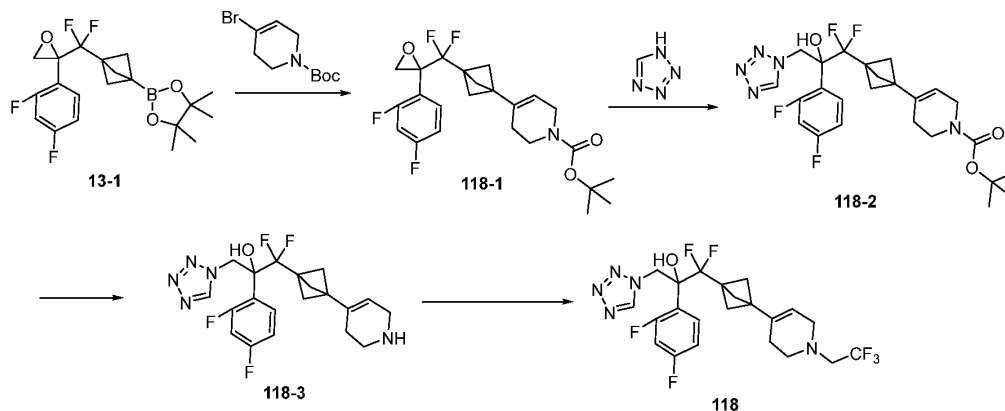
化合物 **117** 的制备

将化合物 **117-3** (45 mg, 0.101 mmol) 溶于 DMF(3 mL) 中, 加入四氮唑 (15 mg, 0.201 mmol) 和碳酸钾(21

mg, 0.151 mmol), 反应体系在 80 °C 封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Sunfire C18 21.2*250 mm*10um; 柱温: 25 °C; 梯度: 31%-31% 乙腈 in 8.5-9 min; 流速: 20 mL/min)) 得到标题化合物 **117** (11.55 mg, 收率 22 %)。

化合物 **117**: LC-MS (ESI): m/z 518.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.35 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 3H)。

实施例 118: 化合物 **118** 的制备



10 化合物 **118-1** 的制备

将化合物 **13-1** (1.0 g, 2.51 mmol) 加入微波管中, 溶于甲基环戊基醚溶液 (8 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入 4-溴-5, 6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (987 mg, 3.77 mmol), Cu₂O (359 mg, 2.51 mmol), Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.25 mmol), Catamount A (180 mg, 0.50 mmol) 和 Cs₂CO₃ (2.45 g, 7.53 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 65%-85% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **118-1** (70 mg, 产率: 6%)。LC-MS (ESI): m/z 398.4 $[M+H-56]^+$ 。

化合物 **118-2** 的制备

将化合物 **118-1** (70 mg, 0.15 mmol) 加入封管中, 溶于 DMF (1 mL) 溶剂中, 加入四氮唑 (53 mg, 0.75 mmol) 和 K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **118-2** (30 mg, 产率: 38%)。LC-MS (ESI): m/z 523.80 $[M+H]^+$ 。

化合物 **118-3** 的制备

将化合物 **118-2** (30 mg, 0.06 mmol) 溶于 DCM (1 mL) 中, 在反应瓶中滴加 HCl-Dioxane 溶液 (1 mL), 反应体系在室温下反应 16 小时。将反应液旋干得到标题化合物 **118-3** 粗品 20 mg, 直接投下一步。

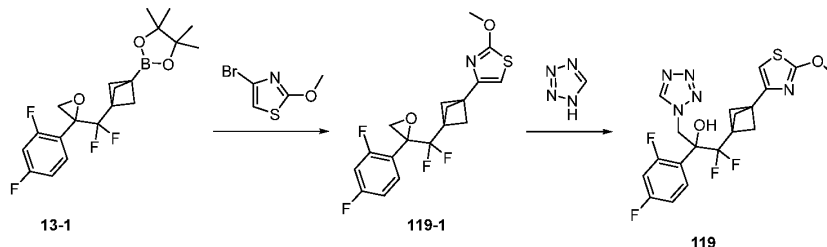
25 化合物 **118** 的制备

将化合物 **118-3** (20 mg, 0.05 mmol) 加入微波反应管中, 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (15 mg, 0.07 mmol) 和 K₂CO₃ (21 mg, 0.15 mmol), 反应体系在 35 °C 下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-75% in 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **118** (5 mg)。

化合物 **118**: LC-MS (ESI): m/z 506.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 2.9

Hz, 2H), 3.01 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.58 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -69.06 (s, 3F), -105.00 (m, 1F), -107.25 (d, $J = 9.7$ Hz, 1F), -109.29 – -111.91 (m, 2F).

实施例 119: 化合物 119 的制备



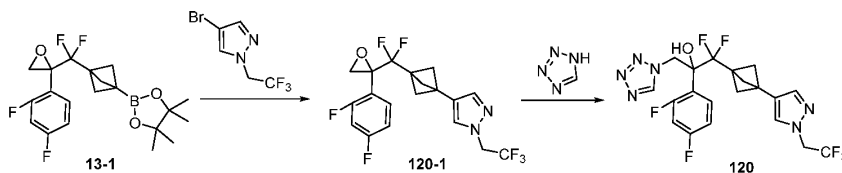
化合物 119-1 的制备

将化合物 13-1 (1 g, 2.5 mmol) 溶解于环戊基甲醚(8 mL)和 水(1 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物正丁基二(1-金刚烷基)膦(cataCXium A, CAS: 321921-71-5, 180 mg, 0.5 mmol), 碳酸铯(2.4 g, 7.5 mmol), 氧化亚铜(360 mg, 2.5 mmol), 醋酸钯(60 mg, 0.25 mmol), 4-bromo-2-methoxythiazole (730 mg, 3.8 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在微波 120 °C 下反应 12 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 119-1 (110 mg, 棕色油状物)。LC-MS (ESI): m/z 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 119 的制备

将化合物 119-1 (110 mg, 0.29 mmol)溶于 DMF(1.5 mL)中, 加入 1-H 四氮唑(102 mg, 1.4 mmol)和碳酸钾 (158 mg, 1.1 mmol), 反应体系在 75 °C 下封管反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 119 (3 mg, 包含一对对映异构体)。LC-MS (ESI): m/z 456.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.51 (s, 1H), 7.64 (td, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.01 – 6.72 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.07 (dd, $J = 9.3, 1.9$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -105.41 (m, 1 F), -106.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 F), -110.28 (d, $J = 47.2$ Hz, 1 F), -110.48 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 F).

实施例 120: 化合物 120 的制备



化合物 120-1 的制备

将化合物 13-1 (1.0 g, 2.51 mmol)溶解于环戊基甲醚(8 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 4-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑 (690 mg, 3.02 mmol), Cu_2O (359 mg, 2.51 mmol), Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.53 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56 mg, 0.25 mmol)和 cataCXium A (180 mg, 0.50 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在微波反应管中微波 120 °C 反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45% - 75% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 120-1 (30 mg)。

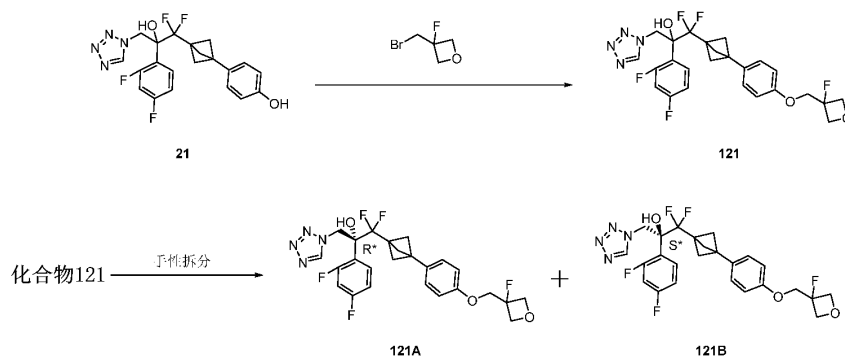
化合物 120 的制备

将化合物 120-1 (30 mg, 0.07 mmol)溶于 DMF(1 mL)中, 加入 1-H 四氮唑 (25 mg, 0.36 mmol)和 K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol), 反应体系在 75 °C 下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱

柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **120** (8 mg)。

LC-MS (ESI): m/z 491.50 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 – 6.91 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 3H), 1.96 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.74 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -70.32 (s, 3F), -102.47 – -103.56 (m, 1F), -108.57 – -111.38 (m, 3F)。

实施例 121: 化合物 **121** 的制备



化合物 **121** 的制备

10 将化合物 **21** (200 mg, 0.46 mmol)溶解于乙腈(2 mL)中, 加入化合物 3-(溴甲基)-3-氟噁丁环烷 (93 mg, 0.55 mmol)和碳酸铯 (300 mg, 0.92mmol), 反应体系在 80 °C 下封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **121** (170 mg, 产率 70%, 包含一对对映异构体)。

15 LC-MS (ESI): m/z 523.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 4H), 4.36 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.71 – -103.40 (m, 1F), -109.02 – -109.42 (m, 2F), -109.62 (d, 1F), -154.39 (m, 1F)。

20 化合物 **121A** 和 **121B** 的制备

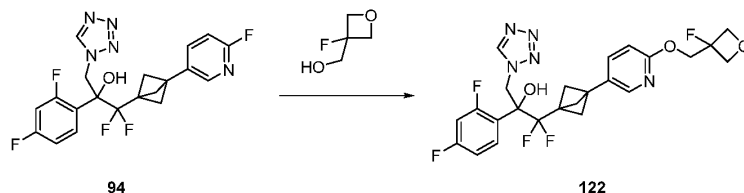
将化合物 **121** (150 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 35%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~2.5 min)得到标题化合物 **121A** (62 mg, 单一对映异构体)及 **121B** (68 mg, 单一对映异构体)。

25 化合物 **121A**:手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 5-40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 5.737 min)。LC-MS (ESI): m/z 523.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 4H), 4.36 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.71 – -103.40 (m, 1F), -109.02 – -109.42 (m, 2F), -109.62 (d, 1F), -154.39 (m, 1F)。

30 化合物 **121B**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 5-40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; Rt = 6.106 min)。LC-MS (ESI): m/z 523.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1,

6.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 4H), 4.36 (d, $J = 22.2$ Hz, 2H), 1.98 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.71 – -103.40 (m, 1F), -109.02 – -109.42 (m, 2F), -109.62 (m, 1F), -154.39 (m, 1F).

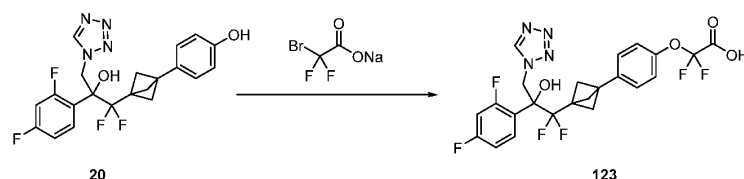
5 实施例 122: 化合物 122 的制备



化合物 122 的制备

将(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲醇(146 mg, 1.37 mmol)溶于 DMF(2 mL)中, 在 0 °C 下加入 NaH (55 mg, 1.37 mmol), 15 分钟后, 反应体系加入化合物 94 (200 mg, 0.46 mmol), 室温反应 16 小时。将反应体系过滤, 滤液送制备分离纯化(制备方法:色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 122 (59 mg, 产率 25%)。LC-MS (ESI): m/z 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.66 (ddt, $J = 18.8, 13.7, 5.8$ Hz, 6H), 2.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -103.06 (ddd, $J = 41.3, 33.1, 9.4$ Hz, 1F), -109.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1F), -109.37 (s, 1F), -109.51 (s, 1F), -154.29 (d, $J = 20.7$ Hz, 1F).

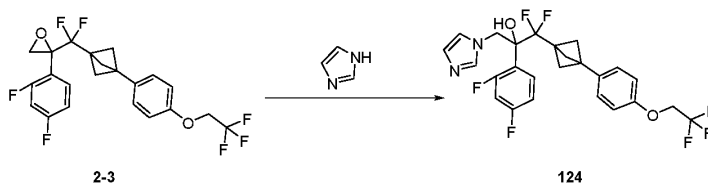
实施例 123: 化合物 123 的制备



化合物 123 的制备

将化合物 20 (150 mg, 0.35 mmol)溶于 THF (3 mL)中, 在 0 °C 下加入 NaH (21 mg, 0.52 mmol), 继续搅拌 15 min 后, 反应体系中加入二氟溴乙酸钠 (102 mg, 0.52 mmol), 室温反应 16 h。用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 干燥浓缩得粗产品, 送制备分离纯化(制备方法:色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 70%-90% 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 123 (15 mg, 产率 8%)。LC-MS (ESI): m/z 529.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.87 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 4H), 6.90 (ddd, $J = 11.9, 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -77.94 (s, 2F), -103.70 – -104.90 (m, 1F), -110.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1F), -111.30 – -112.12 (m, 2F).

实施例 124: 化合物 124 的制备

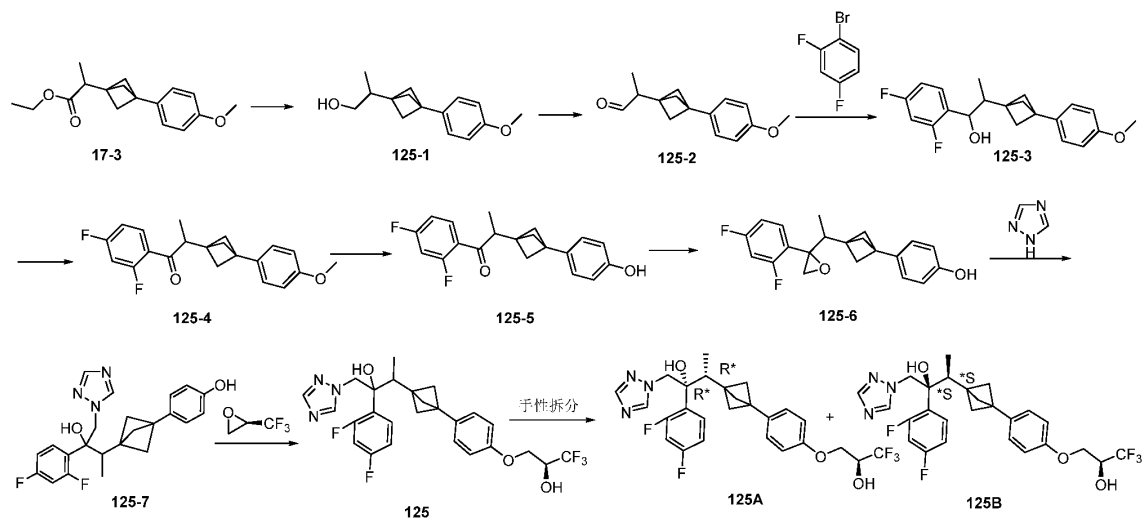


化合物 124 的制备

将化合物 **2-3** (100 mg, 0.22 mmol)溶于 DMF(1 mL)中,加入碳酸钾(90 mg, 0.66 mmol)和咪唑(44 mg, 0.33mmol), 反应体系在 70 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后,将反应液过滤,滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm;柱温:25°C;流动相:水(0.1% FA)-乙腈;流动相乙腈比例 20%-40% 12 min;流速 30 mL/min),得到标题化合物 **124** (104 mg, 产率:90%)。

- 5 LC-MS (ESI): m/z 515.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.75 (br.s, 1H), 7.72 (td, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.29 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -74.00 (s, 3F), -107.89 (s, 2F), -109.51 – -110.85 (m, 2F).

实施例 125: 化合物 **125**、**125A** 和 **125B** 的制备



化合物 **125-1** 的制备

将化合物 **17-3** (5 g, 18.2 mmol)溶于无水 THF(50 mL)中,在 0 °C下分批加入四氢铝锂(988 mg, 26 mmol),反应体系缓慢升至室温反应 3 小时。将反应体系转移到 0 °C下,依次滴加 H₂O, 氢氧化钠溶液,再滴加 H₂O,将反应液过滤,滤液用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得粗产品标题化合物 **125-1** (3 g,产率

- 15 70.8%)。LC-MS (ESI): m/z 233.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **125-2** 的制备

将化合物 **125-1** (3 g, 12.9 mmol)溶于无水 DCM (50 mL)中,分批加入戴斯-马丁氧化剂(6.5 g, 15.48 mmol),反应体系在室温反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得粗产品,通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **125-2** (2 g,产率 67.4%)。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.72 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 6H), 1.08 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

- 20

化合物 **125-3** 的制备

将 1-溴-2, 4-二氟苯(1.92 g, 10 mmol)加入三口瓶中,氮气置换三次,加入无水 THF(100 mL),在 -78 °C滴加正丁基锂(10 mL, 10 mmol, 1M),反应体系搅拌 30 分钟后,缓慢加入化合物 **125-2** (2 g, 8.69 mmol),继续搅拌 30 分钟后,反应体系加入氯化铵淬灭(20 mL),用 EtOAc (100 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得粗产品,通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **125-3** (1.8 g, 浅黄色液体,产率 60.2%)。LC-MS (ESI): m/z 329.4 $[M+H-16]^+$ 。

- 25

化合物 **125-4** 的制备

将化合物 **125-3** (1.8 g, 5.23 mmol)溶于无水 DCM (50 mL)中,分批加入戴斯马丁氧化剂 (3.18 g, 7.5

mmol), 在室温反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (200 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **125-4** (1.6 g, 产率 94.7%)。LC-MS (ESI): m/z 343.4 [M+H]⁺。

化合物 125-5 的制备

- 5 将化合物 **125-4** (1.6 g, 4.67 mmol)溶于醋酸(30 mL)和氢溴酸水溶液(30 mL)的混合溶液中, 反应体系在 110 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-20%)分离纯化得到标题化合物 **125-5** (900 mg, 棕色固体, 产率 58%)。LC-MS (ESI): m/z 329.4 [M+H]⁺。

化合物 125-6 的制备

- 10 将三甲基碘化硫 (2.79 g, 13.7 mmol)溶于 DMSO (15 mL)和 THF(10 mL)的混合溶剂中, 然后加入 NaH (60% purity, 525 mg, 13.7 mmol), 反应体系在室温下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 **125-5** (900 mg, 2.74 mmol)的 DMSO (10.0 mL)溶液, 反应体系在 50 °C 下反应 16 小时。反应体系中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **125-6** (400 mg, 黄色油状物, 产率 42%)。LC-MS (ESI): m/z 343.5 [M+H]⁺。

- 15 化合物 125-7 的制备

- 将 1, 2, 4-三氮唑(2.79 g, 13.7 mmol)溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 NaH(60 % purity, 525 mg, 13.7 mmol), 反应体系在室温下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 **125-6** (400 mg, 1.16 mmol), 氮气置换三次, 在 50 °C 下反应 16 小时。反应体系中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **125-7** (300 mg, 黄色油状物, 产率 63%)。LC-MS (ESI): m/z 412.2 [M+H]⁺。

化合物 125 的制备

- 将化合物 **125-7** (300 mg, 0.73 mmol)溶于乙腈(5.0 mL)中, 加入 R-(+)-2-三氟甲基环氧乙烷(112 mg, 1 mmol)和碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 70 °C 下搅拌反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法:流动相:A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:Agilent 25 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 12 min; 流速:30 mL/min)得到标题化合物 **125** (38 mg, 产率 75%)。LC-MS (ESI): m/z 524.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (td, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.33 (dt, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 3H), 1.40 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.13 (s, 3F) -106.98 – -107.00 (m, 2F), -109.20 – -109.30 (m, 1F), -112.95 – -112.98 (m, 1F)。

化合物 125A 和 125B 的制备

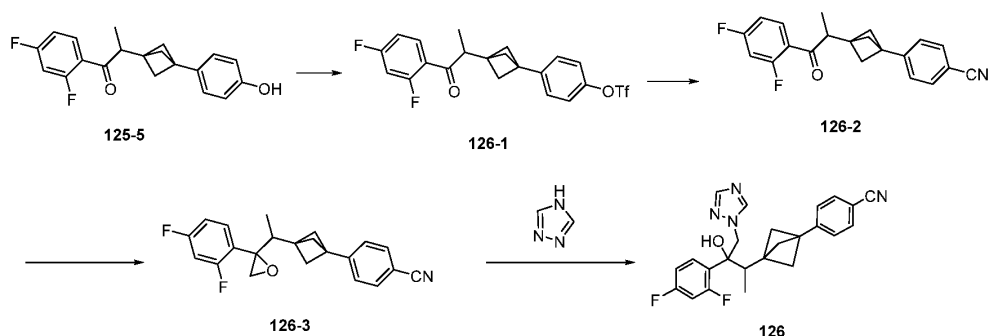
- 将化合物 **125** (38 mg, 包含一对对映异构体) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG 35 II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm ; 周期: ~9.5min)得到标题化合物 **125A** (8.8 mg) 及 **125B** (6.4 mg)。

- 化合物 **125A**: 手性拆分 (色谱柱: Cellulose OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm ; 流动相: A: CO₂ B:乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 1.266 min。LC-MS (ESI): 40 m/z 524.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (td, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.90 – 6.74 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.37 (s,

1H), 4.59 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.40 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.08 (s, 3F) -106.98- -107.00 (m, 1F), -112.96 -112.98 (m, 1F).

化合物 **125B**: 手性拆分 (色谱柱: Cellulose OD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟流速; 色谱柱 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 0.998 min)。LC-MS (ESI): m/z 524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (td, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 3H), 6.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.59 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.33 (dt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 9.6, 1.7$ Hz, 3H), 1.40 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.97 (s, 3F) -106.97- -106.99 (m, 1F), -112.95 -112.97 (m, 1F).

实施例 126: 化合物 126 的制备



化合物 126-1 的制备

15 将化合物 **125-5** (800 mg, 2.44 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入三乙胺 (492 mg, 4.87 mmol), 反应体系在 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 5 分钟后, 缓慢加入苯基双(三氟甲磺酰)亚胺 (1.45 g, 2.9 mmol), 转移到室温下反应 2 小时。反应体系用 EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **126-1** (500 mg, 产率 44%)。LC-MS (ESI): m/z 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 126-2 的制备

20 将化合物 **126-1** (500 mg, 1.1 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入氧化锌 (629 g, 5.38 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (254 mg, 0.22 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 100 $^\circ\text{C}$ 下微波反应 40 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **126-2** (220 mg, 产率 59%)。LC-MS (ESI): m/z 338.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 126-3 的制备

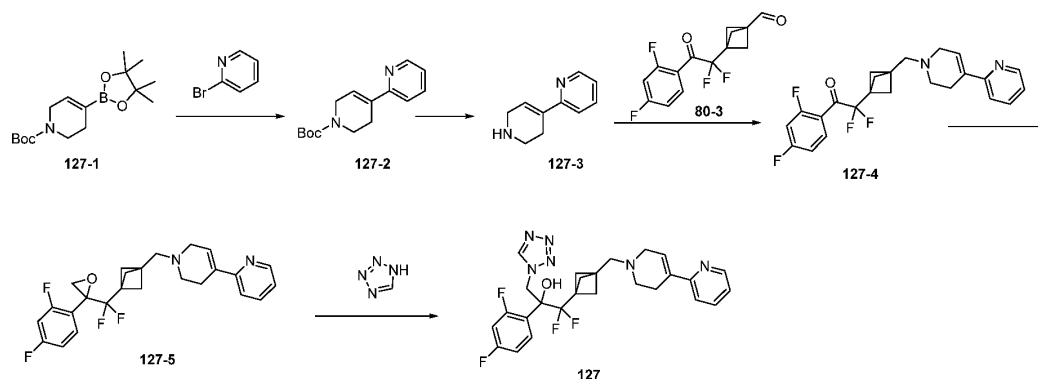
25 将三甲基碘化硫 (398 mg, 1.95 mmol) 溶于无水 DMSO (20 mL) 和无水 THF (20 mL) 的混合溶剂中, 加入 NaH (124 mg, 60% 纯度, 3.25 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入化合物 **126-2** (220 mg, 0.65 mmol)。室温反应 16 小时, 加入水 (100 mL), 加入 EA (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 干燥浓缩得到标题化合物 **126-3** (150 mg)。LC-MS (ESI): m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 126 的制备

30 将三氮唑 (88 mg, 1.28 mmol) 溶于无水 DMF (10 mL) 中, 加入 NaH (98 mg, 60% purity, 2.5 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入化合物 **126-3** (150 mg, crude), 在 50 $^\circ\text{C}$ 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% NH_4HCO_3 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^\circ\text{C}$; 梯度: 50%-70% 乙腈 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **126** (7.32 mg, 两步产率 20%)。LC-MS (ESI): m/z 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.74 –

7.59 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.60 (q, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 3H), 1.49 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -106.97 – -106.99 (m, 1F), -112.82 – -112.84 (m, 1F).

5 实施例 127: 化合物 127 的制备



化合物 127-2 的制备

将化合物 127-1 (1.1 g, 3.56 mmol)溶于二氧六环(20 mL)和 H₂O (2 mL)的混合溶剂中,依次加入 2-溴吡啶 (620 mg, 3.91 mmol)、碳酸钾(983 mg, 7.11 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0.356 mmol),反应体系置换氮气三次,在 80 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后,用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得粗产品,通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 127-2 (600 mg, 黄色油状物,收率:65%)。LC-MS (ESI): m/z 261.1 [M+H]⁺。

化合物 127-3 的制备

将化合物 127-2 (600 mg, 2.299 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,在 0 °C下缓慢滴加三氟乙酸(5 mL),反应体系转移到室温下继续反应 2 小时。将反应液浓缩得到粗产品,通过正相硅胶柱(MeOH/DCM = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 127-3 (270 mg,收率: 73%)。LC-MS (ESI): m/z 161.1 [M+H]⁺。

化合物 127-4 的制备

将化合物 127-3 (100 mg, 0.594 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中,加入化合物 80-3 (170 mg, 0.594 mmol),滴加一滴醋酸,反应体系搅拌 10 分钟,在 0 °C下缓慢加入三乙酰基硼氢化钠 (126 mg, 0.594 mmol),转移到室温反应 3 小时。用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得到粗产品,通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 127-4 (80 mg,收率: 31%)。LC-MS (ESI): m/z 431.1 [M+H]⁺。

化合物 127-5 的制备

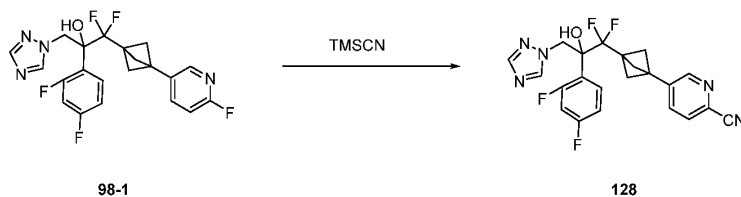
将三甲基碘化亚砷(46 mg, 0.205 mmol)溶于 DMSO (2 mL)和 THF(3 mL)的混合溶剂中,叔丁醇钾(22 mg, 0.205 mmol),反应体系在室温下搅拌 1 小时,缓慢加入化合物 127-4 (80 mg, 0.186 mmol),继续反应 2 小时。用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得到粗产品,通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 127-5 (49 mg, 黄色固体,收率:90%)。LC-MS (ESI): m/z 445.2 [M+H]⁺。

化合物 127 的制备

将化合物 127-5 (49 mg, 0.112 mmol)溶于 DMF(1 mL)中,加入 1H-四氮唑(16 mg, 0.221 mmol)和碳酸钾 (30 mg, 0.213 mmol),反应体系在 80 °C反应 16 小时。待反应体系冷却后,将滤液过滤,滤液通过制备分离纯化(制备方法:流动相:A:0.1%甲酸水溶液;B: 乙腈;色谱柱:Sunfire C18 21.2*250 mm*10um;柱温: 25 °C;梯度: 23%-25% 乙腈 7.5-8.5 min;流速: 20 mL/min)得到标题化合物 127 (5.22 mg, 收率 9%)。LC-MS (ESI): m/z 515.4 [M+H]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 6.57 (s, 1H),

5.57 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.77 – 3.34 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.02 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H).

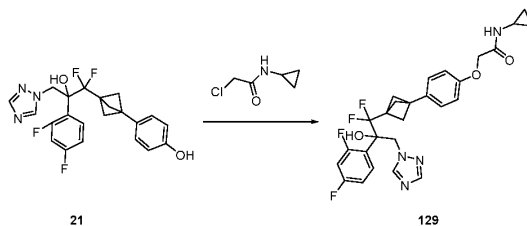
实施例 128: 化合物 128 的制备



5 化合物 128 的制备

将化合物 **98-1** (830 mg, 1.90 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 TMSCN (941 mg, 9.50 mmol) 和 CsF (868 mg, 5.71 mmol), 反应体系在 120 °C 反应 16 小时。待反应体系冷却够, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **128** (4 mg)。LC-MS (ESI): m/z 444.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.47 – 8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.68 (m, 3H), 5.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 4H), 1.98 – 1.94 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -107.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 2F), -110.95 (m, 2F)。

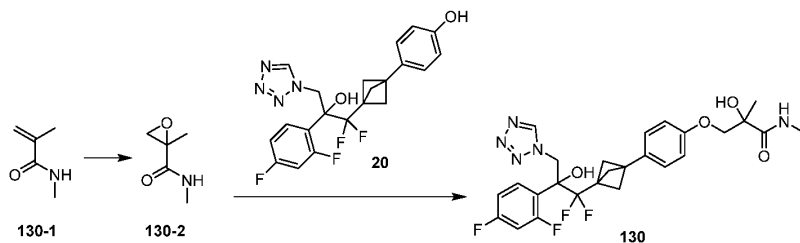
实施例 129: 化合物 129 的制备



15 化合物 129 的制备

将化合物 **21** (190 mg, 0.438 mmol) 加入到微波管中, 溶于无水 DMF (3 mL), 加入碳酸铯 (214 mg, 0.658 mmol), 2-氯-N-环丙基乙酰胺 (64 mg, 0.482 mmol), 反应体系在 120 °C 下封管反应 2 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 5%-57% 乙腈 in 9.5-10.2 min; 流速: 25 mL/min) 制备得到标题化合物 **129** (138 mg, 收率 59%)。LC-MS (ESI): m/z 531.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (ddd, $J = 14.5, 8.6, 4.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.70 (tt, $J = 7.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 1.84 – 1.79 (m, 3H), 0.72 (dt, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 2H), 0.56 – 0.49 (m, 2H)。

实施例 130: 化合物 130 的制备



25

化合物 130-2 的制备

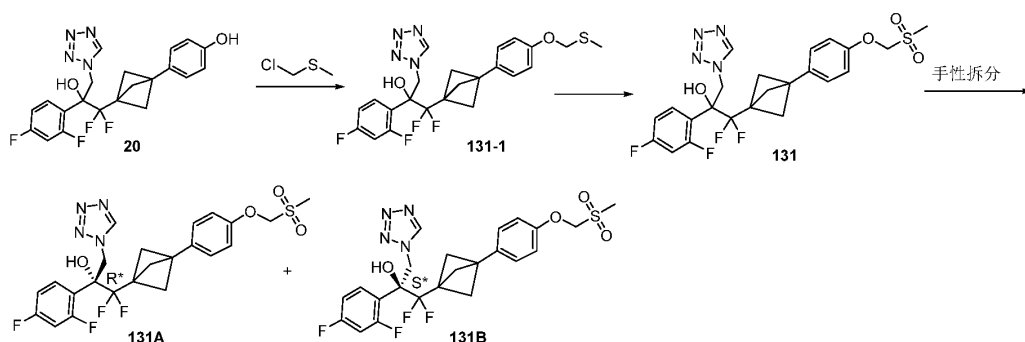
将化合物 **130-1** (1.0 g, 10.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温下加入 *m*-CPBA (1.91 g, 11.10 mmol), 反应体系继续反应 4 小时。反应体系用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤, 用 DCM (50 mL×3) 萃取, 合并有机相,

有机相干燥浓缩得标题化合物 **130-2** (500 mg), 直接用于下一步。

化合物 **130** 的制备

将化合物 **20** (200 mg, 0.46 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入化合物 **130-2** (500 mg, 5.0 mmol) 和碳酸钾 (300 mg, 0.92 mmol), 反应体系 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液旋干后, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 35%-55% 乙腈 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **130** (30 mg, 产率 10%)。LC-MS (ESI): m/z 550.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 - 9.04 (m, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.97 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.74 - -103.20 (m, 1F), -108.91 - -109.48 (m, 2F), -109.53 - -109.90 (m, 1F)。

实施例 131: 化合物 **131**、**131A** 和 **131B** 的制备



化合物 **131-1** 的制备

将化合物 **20** (300 mg, 0.69 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (676 mg, 2.07 mmol), 反应体系搅拌 5 分钟后再加入氯甲基甲磺醚 (133 mg, 1.38 mmol), 在 50 °C 下反应 4 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-70%) 分离纯化得到标题化合物 **131-1** (200 mg, 白色固体, 产率 59%)。LC-MS (ESI): m/z 495.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 **131** 的制备

将化合物 **131-1** (200 mg, 0.40 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 在 0 °C 下加入 *m*-CPBA (139 mg, 0.81 mmol), 反应体系转移到反应 16 h。将反应液倒入冰水中, 加入饱和的 NaHCO₃ 溶液, 调节 pH 至弱碱性, DCM (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得粗品, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% 12 min; 流速 30 mL/min) 得到标题化合物 **131** (92 mg, 产率 43%)。LC-MS (ESI): m/z 527.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 - 6.93 (m, 5H), 5.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.78 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.80 - -103.34 (m, 1F), -109.06 - -109.48 (m, 2F), -109.62 (d, J = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **131A** 和 **131B** 的制备

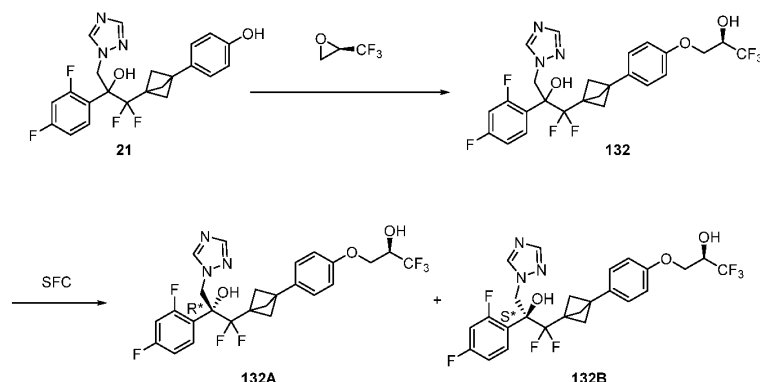
将化合物 **131** (87 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱型号: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~9 min) 得到标题化合物 **131A** (41 mg) 及 **131B** (42 mg)。

化合物 **131A**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak IC, 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇

(0.05%DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; RT = 2.000 min)。LC-MS (ESI): m/z 526.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 6.95 (m, 5H), 5.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.78 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.23 – -109.33 (m, 2F), -109.62 (d, J = 9.6 Hz, 1F)。

化合物 **131B**: 手性分析方法 (色谱柱型号: ChiralPak IC, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05%DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 100 bar; 检测波长: 220 nm; RT = 1.330 min)。LC-MS (ESI): m/z 526.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 6.93 (m, 5H), 5.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.78 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.23 – -109.33 (m, 2F), -109.62 (d, J = 9.6 Hz, 1F)。

实施例 132: 化合物 **132A** 和 **132B** 的制备



化合物 **132** 的制备

将化合物 **21** (460 mg, 1.06 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (220 mg, 1.59 mmol) 和 R-(+)-2-三氟甲基环氧乙烷 (CAS: 143142-90-9, 143 mg, 1.28 mmol), 反应体系在 65 °C 封管反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 有机相干燥浓缩得粗产品, 送制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **132** (200 mg)。LC-MS (ESI): m/z 546.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **132A** 和 **132B** 的制备

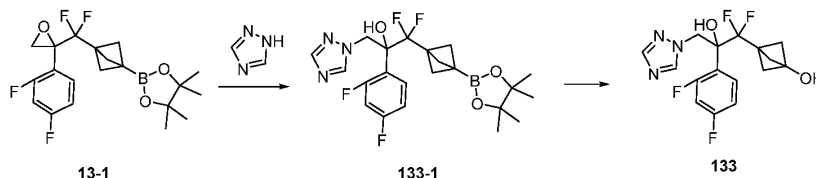
将化合物 **132** (200 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.1% NH₃·H₂O); 洗脱梯度: B 10%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~23min) 得到标题化合物 **132A** (46.5 mg) 和 **132B** (76.7 mg)。

化合物 **132A**: 手性拆分 (色谱柱: Chiralcel OX-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.642 min)。LC-MS (ESI): m/z 546.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (td, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.76 (ddd, J = 12.3, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.20 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.34 (pd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H), 1.91 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -77.53 (s, 3F), -104.61 – -105.85 (m, 1F), -108.36 (d, 2F), -109.57 – -112.18 (m, 1F)。

化合物 **132B**: 手性拆分 (色谱柱: Chiralcel OX-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05%

- DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.254 min)。LC-MS (ESI): m/z 546.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 3H), 6.76 (ddd, *J* = 12.3, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.34 (pd, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.91 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -77.53 (s, 3F), -104.67 – -105.79 (m, 1F), -108.36 (d, 2F), -109.67 – -112.12 (m, 1F).

实施例 133: 化合物 133 的制备



10 化合物 133-1 的制备

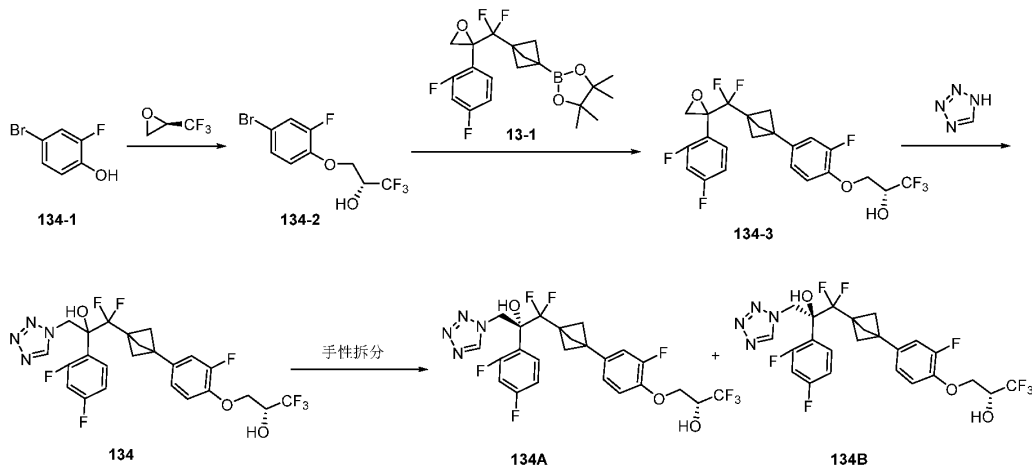
将 1, 2, 4-三氮唑 (433 mg, 6.28 mmol) 溶于 DMF (4 mL) 中, 在 0 °C 下加入 NaH (251 mg, 6.28 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟, 然后加入化合物 13-1 (500 mg, 1.26 mmol), 转移到室温继续反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品标题化合物 133-1 (250 mg), 直接投下一步。LC-MS (ESI): m/z 468.2 [M+H]⁺。

15 化合物 133 的制备

将化合物 133-1 (250 mg, 0.54 mmol) 溶于 THF (2 mL) 和饱和 NaOH 溶液 (1 mL) 中, 反应体系在 -10 °C 下滴加 H₂O₂ (2 mL), 继续反应 10 分钟。用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过制备分离纯化 (色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 × 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 20%-40% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 133 (42 mg)。

- 20 LC-MS (ESI): m/z 358.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 9.4, 1.4 Hz, 3H), 1.52 (dd, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.38 – -103.20 (m, 1F), -106.55 (d, *J* = 35.3 Hz, 2F), -110.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1F).

实施例 134: 化合物 134、134A 和 134B 的制备



25

化合物 134-2 的制备

将化合物 134-1 (382 mg, 2 mmol) 溶于 MeCN (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (552 mmol, 4 mmol) 和 R-(+)-2-三

氟甲基环氧乙烷 (CAS 号: 143142-90-9, 336 mg, 3 mmol), 反应体系在 60 °C 下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 5%-20%)分离纯化得到标题化合物 **134-2** (300 mg, 黄色油状物, 产率 49%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.7, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (td, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 2.80 (br.s, 1H).

化合物 **134-3** 的制备

将化合物 **13-1** (398 mg, 1 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 **134-2** (380 mg, 0.76 mmol), 氧化亚铜(111 mg, 0.78 mmol)醋酸铈(40.3 mg, 0.18 mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦(78 mg, 0.22 mmol)和碳酸铯(1.0 g, 3 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **134-3** (300 mg), 直接投下步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 3H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.13 (td, *J* = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.08 (dt, *J* = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H).

化合物 **134** 的制备

将化合物 **134-3** (300 mg, Crude) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾(167 mg, 1.2 mmol)和四氮唑(125.7 mg, 1.82 mmol), 反应体系在 70 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **134** (89 mg, 两步产率 20 %).

LC-MS (ESI): *m/z* 565.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.1, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 18.7, 10.1 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 11.0, 7.4, 2.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.57 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.79 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.08 (s, 3F), -102.99 – -103.18 (m, 1F), -109.27-109.36 (m, 2F), -109.58 – -109.61 (m, 1F), -134.44 (s, 1F).

化合物 **134A** 和 **134B** 的制备

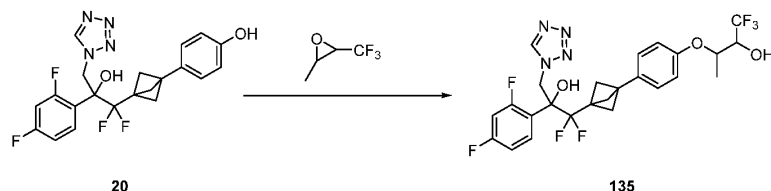
将化合物 **134** (89 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 20%; 流速: 60 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~4.25 min)得到标题化合物 **134B** (24 mg) 和 **134A** (30 mg)。

化合物 **134A**: 手性拆分 (色谱柱: Cellulose OJ-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 3.55 min)。LC-MS (ESI): *m/z* 565.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.71 – 7.45 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.1, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H), 1.78 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.09 (s, 3F), -102.97 – -103.18 (m, 1F), -109.26 – -109.35 (m, 2F), -109.59 – -110.98 (m, 1F), -134.45 (s, 1F).

化合物 **134B**: 手性拆分 (色谱柱: Cellulose OJ-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 3.04 min)。LC-MS (ESI): *m/z* 565.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (td, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.7 Hz, 1H),

7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.86 (dt, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.7, 6.5$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.78 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.09 (s, 3F), -102.97 – -103.18 (m, 1F), -109.25 – -109.35 (m, 2F), -109.59 – -109.61 (m, 1F), -134.45 (s, 1F).

5 实施例 135: 化合物 135 的制备

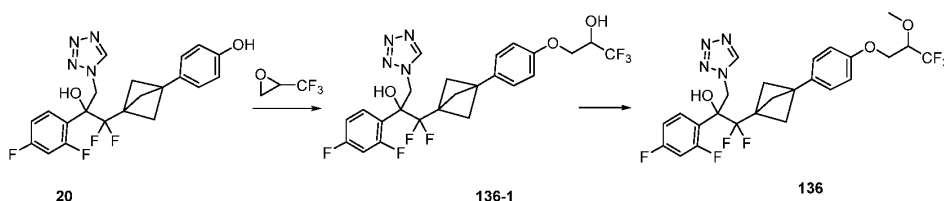


化合物 135 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (48 mg, 0.35 mmol) 和 1, 1, 1-三氟-2, 3-环氧丁烷 (31 mg, 0.28 mmol), 反应体系在 65 °C 封管反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相干燥浓缩得粗产品, 送制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2 $\times$ 250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **135** (41 mg, 产率 32%)。

LC-MS (ESI): m/z 561.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (td, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 4H), 5.44 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.60 (qd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.04 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 3H), 1.85 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -76.70 (s, 3F), -105.45 (m, 1F), -106.90 (d, $J = 9.7$ Hz, 2F), -109.05 – -111.80 (m, 1F).

实施例 136: 化合物 136 的制备



20 化合物 136-1 的制备

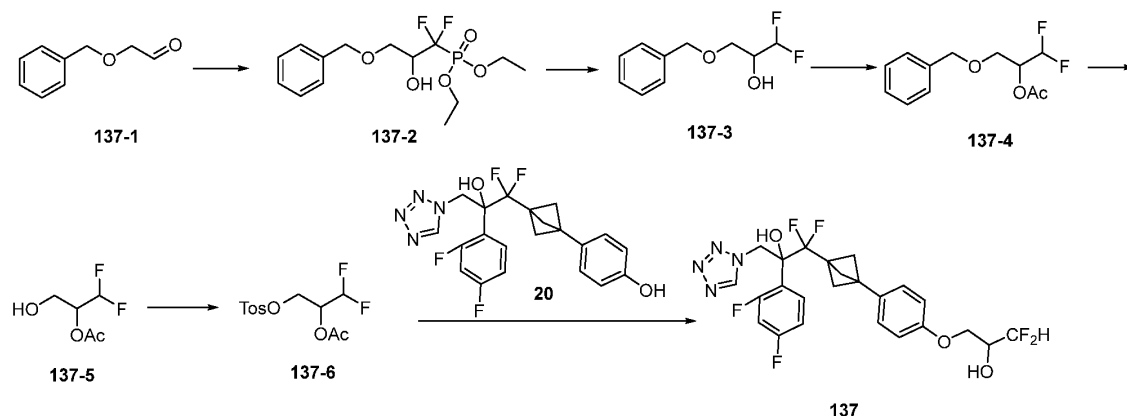
将化合物 **20** (50 mg, 0.115 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入 1, 1, 1-三氟-2, 3-环氧丙烷 (26 mg, 0.23 mmol) 和碳酸铯 (75 mg, 0.23 mmol), 反应体系在室温下反应 4 小时。反应体系中加入氯化铵水溶液, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-50%) 分离纯化得到标题化合物 **136-1** (50 mg, 收率: 79.6 %)。LC-MS (ESI): m/z 546.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25 化合物 136 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 **136-1** (50 mg, 0.092 mmol) 加入 NaH (5.5 mg, 0.138 mmol) 的无水 THF (1 mL) 悬浮液中, 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入碘甲烷 (14 mg, 0.1 mmol), 在室温下反应 16 小时。将反应液倒入冰水和氯化铵的混合物中, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 送制备分离纯化(制备柱: Pursuit XR 10 C18 250 $\times$ 21.2 mm; 流速: 25 mL/min 流动相: A: 0.1% FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 5-81% 乙腈含量, 保留时间 7.2-7.7 min) 得到标题化合物 **136** (2.80 mg, 收率: 5.4%)。

LC-MS (ESI): m/z 561.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 21.4, 8.3$ Hz, 3H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H).

实施例 137: 化合物 137 的制备



化合物 137-2 的制备

将化合物 **137-1** (5.0 g, 2.85 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100 mL) 中, 加入二氟甲基磷酸二乙酯 (6.89 g, 36.62 mmol)。反应体系在氮气保护下, 并在 -78 °C 冷却温度下逐滴加入 LDA (2.0 M, 18.3 mL, 36.62 mmol), 搅拌反应 2 小时后, 加入饱和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) 淬灭, 用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-5%) 分离纯化得到标题化合物 **137-2** (7.5 g, 产率 66%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 - 7.30 (m, 5H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 6H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 6H)。

10 化合物 137-3 的制备

将化合物 **137-2** (7.5 g, 22.17 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 并在 0 °C 下逐滴加入甲醇钠的甲醇溶液 (1.0 M, 34 mL, 34 mmol), 反应体系在 50 °C 下搅拌反应 2 小时后。反应体系用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取, 有机相干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **137-3** (3 g, 微黄色油状物, 产率 67%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 - 7.30 (m, 5H), 5.95-5.66 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 2.25 (br.s, 1H)。

化合物 137-4 的制备

将化合物 **137-3** (1 g, 4.09 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (0.829 g, 8.19 mmol), 并在 0 °C 下逐滴加入乙酰氯 (0.386 g, 4.91 mmol), 反应体系 50 °C 下搅拌反应 2 小时后。加入二氯甲烷 (50 mL), 用水 (20 mL × 3) 洗, 分出有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **137-4** (0.5 g, 微黄色油状物, 产率 50%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 - 7.30 (m, 5H), 6.11-5.82 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 2H), 2.14, 2.04 (s, 3H)。

化合物 137-5 的制备

将化合物 **137-4** (0.5 g, 2.05 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 加入 10 % Pd/C (50 mg), 反应体系氢气置换三次, 室温下搅拌反应 12 小时后。反应体系用硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗产品 **137-5** (0.2 g) 为微黄色油状物, 粗品直接用于下一步反应。

化合物 137-6 的制备

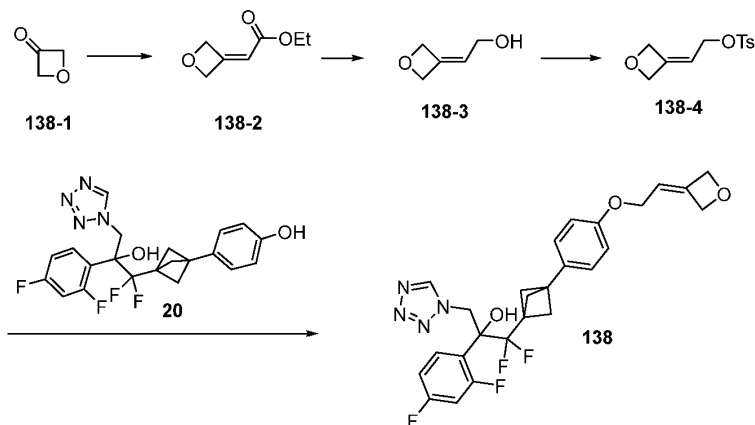
将化合物 **137-5** (200 mg, 1.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0 °C 下滴加三乙胺 (262 mg, 2.6 mmol), 搅拌 10 分钟后, 再加入对甲苯磺酰氯 (247 mg, 1.3 mmol), 反应体系在室温反应 24 小时。TLC 跟踪反应至完全后反应体系用 DCM (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩所得粗品经硅胶过滤得到标题化合物 **137-6** (150 mg, 产率 37%)。LC-MS (ESI): *m/z* 309.2 [M+H]⁺。

化合物 137 的制备

将化合物 **20** (60 mg, 0.138 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (90 mg, 0.276 mmol), 搅拌 5 分钟后

再加入化合物 **137-6** (43 mg, 0.138 mmol), 反应体系 60 °C 下搅拌反应 24 小时。反应体系中加入甲醇 (1 mL), 继续搅拌一个小时, 反应液过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 30%-60% 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **137** (5 mg, 收率 7%)。LC-MS (ESI): m/z 529.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.56 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 4H), 6.10 - 5.75 (m, 1H), 5.45 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 4H), 2.61 (br.s, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.99 - -103.19 (m, 1F), -108.90 - -109.88 (m, 3F), -128.17 - -131.24 (m, 2F).

实施例 138: 化合物 **138** 的制备



化合物 **138-2** 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 **138-1** (5.0 g, 69.39 mmol) 的无水 DCM (120 mL) 溶液分批加入乙氧基酞基亚甲基三苯基膦 (26.59 g, 76.3 mmol) 中, 然后, 将反应体系转移到室温下反应 3 小时。将反应液直接浓缩旋干, 再用石油醚溶解, 过滤, 滤液干燥、浓缩得到粗品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-25%) 分离纯化得到标题化合物 **138-2** (8.0 g, 收率: 81.1%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.64 (s, 1H), 5.50 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

化合物 **138-3** 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 **138-2** (4.0 g, 28.13 mmol) 溶于无水 THF (120 mL) 溶液中, 滴加 DIBAL-H (1.0 M, 112.5 mL, 112.5 mmol), 滴加完毕后, 反应体系自然升温至室温反应 5h。反应体系加入 5% 酒石酸钾钠水溶液淬灭, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **138-3** (860 mg, 收率 31%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (s, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.03 (s, 1H).

化合物 **138-4** 的制备

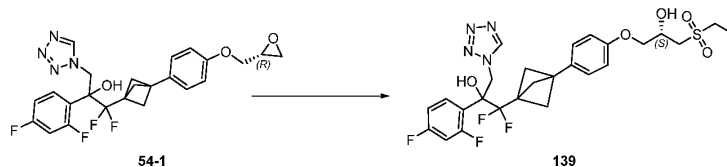
在 0 °C 下, 将化合物 **138-3** (550 mg, 5.5 mmol) 溶于无水 DCM (14 mL) 中, 反应体系中依次滴加 TEA (1.39 g, 13.74 mmol) 和 TsCl (1.10 mg, 5.77 mmol), 滴加完毕后, 自然升温至室温反应 2h。往反应液加入水淬灭, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品 (1.39 g), 粗品直接用于下一步。

化合物 **138** 的制备

将化合物 **20** (1.58 g, 3.64 mmol) 溶于无水 DMF (15 mL) 中, 加入化合物 **138-4** (1.39 g, 5.47 mmol) 和 CS_2CO_3 (3.56 g, 10.93 mmol), 反应体系升温至 50 °C 搅拌 6 h。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% FA 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Pursuit XRs 10 c18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 65%-85%; 乙腈; 流速: 20 mL/min) 得到标题化合物 **138** (270 mg, 收率 15%)。LC-MS (ESI): m/z 517.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 15.9,

8.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 11.9, 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 1.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H).

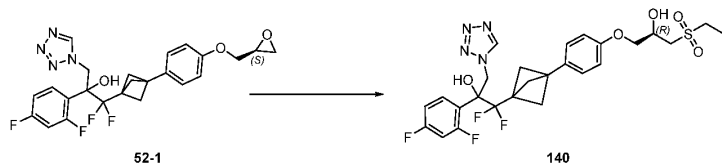
实施例 139: 化合物 139 的制备



化合物 139 的制备

将化合物 **54-1** (190 mg, 0.387 mmol) 溶于二氧六环(2 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 加入乙硫醇钠 (50 mg, 0.581 mmol) 和碳酸氢钠 (82 mg, 0.968 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 通过制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 10 mmol 碳酸氢铵溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Xbridge C18 21.2*250 mm*10 μ m; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-50% 乙腈 8.0-9 min; 流速: 20 mL/min) 得到标题化合物 **139** (56 mg, 收率 25%)。LC-MS (ESI): m/z 585.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 16.1, 8.4$ Hz, 3H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.15 (qd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

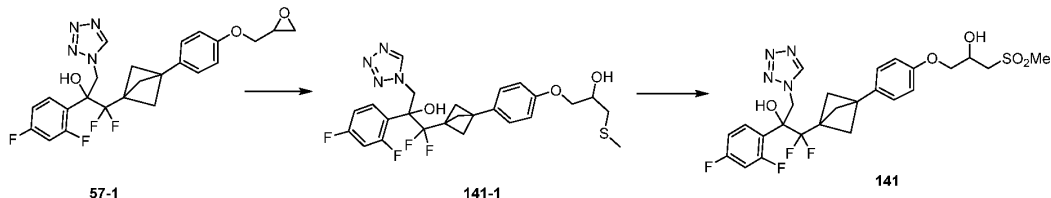
实施例 140: 化合物 140 的制备



化合物 140 的制备

将化合物 **52-1** (190 mg, 0.387 mmol) 溶于二氧六环(2 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 加入乙硫醇钠 (50 mg, 0.581 mmol) 和碳酸氢钠 (82 mg, 0.968 mmol), 反应体系在 80 °C 反应 16 小时。用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 通过制备分离纯化(制备方法: 制备柱: Xbridge C18 21.2*250 mm*10 μ m; 流速: 20 mL/min 流动相: A: 0.05% 氨水溶液, B: 乙腈; 梯度: 44-49% 乙腈含量, 保留时间 8.6-9.8 min) 得到标题化合物 **140** (29.06 mg, 收率 12.9%)。LCMS (ESI): m/z 585.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 15.8, 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.15 (qd, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 4H), 1.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 141: 化合物 141 的制备



化合物 141-1 的制备

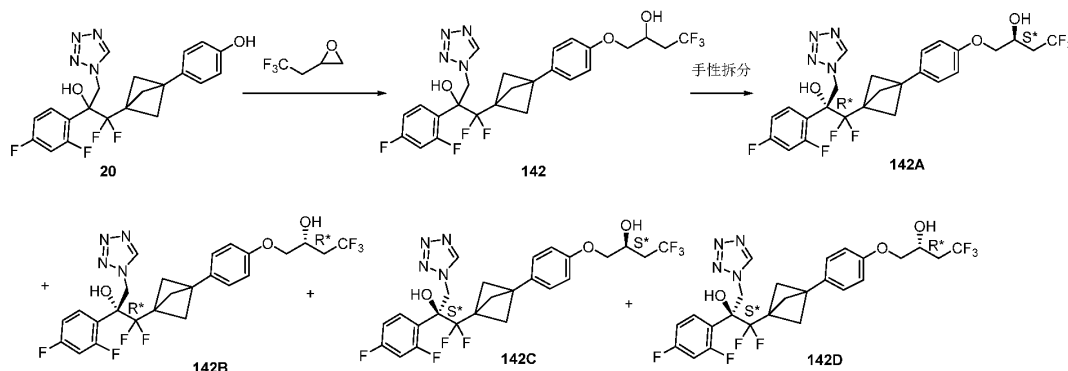
将化合物 **57-1** (102 mg, 0.21 mmol) 溶于二氧六环(2 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 加入甲硫醇钠(25.6

mg, 0.355 mmol)和碳酸氢钠(38.2 mg, 1.025 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 干燥, 浓缩后通过硅胶板(EtOAc/PE=50%)得到化合物 **141-1** (62 mg, 收率: 60.8%)。LC-MS (ESI): m/z 539.1 [M+H]⁺。

化合物 **141** 的制备

- 5 将化合物 **141-1** (62 mg, 0.115 mmol)溶于 DCM (1 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(89.52 mg, 0.685 mmol), 反应体系在室温下反应 2 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化(制备柱:Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 25mL/min 流动相:A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度:5-49%乙腈含量, 保留时间 10.0-10.3 min)得到标题化合物 **141** (8.3 mg)。LC-MS (ESI): m/z 571.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 15.8, 9.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 11.8, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H)。

实施例 **142**: 化合物 **142A**、**142B**、**142C** 和 **142D** 的制备



15 化合物 **142** 的制备

- 将向化合物 **20** (100 mg, 0.230 mmol)溶于 DMF (2 mL)中, 加入碳酸钾(48 mg, 0.350 mmol)和 2-(2,2,2-三氟乙基)环氧乙烷 (32 mg, 0.253 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化(制备方法: 制备柱:Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 25 mL/min 流动相:A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度:64-64%乙腈含量, 保留时间 8.0-8.4 min)得到标题化合物 **142** (27.96 mg, 收率: 21.7%)。LC-MS (ESI): m/z 561.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H)。

化合物 **142A**、**142B**、**142C** 和 **142D** 的制备

- 25 将化合物 **142** (80 mg)进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法:仪器型号:Waters SFC 150; 色谱柱型号:DAICELCHIRALCEL®OZ, 250*25 mm 10 μm; 流动相:A: CO₂ B:MeOH (0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇); 洗脱梯度: B 30%, 流速:100 mL/min; 柱压:100 bar; 柱温: RT; 检测波长: 214 nm; 周期:1.8 min.)得到 **142A** 和 **142B** 的混合物 (35 mg), 及 **142C** 和 **142D** 的混合物 (30 mg)。

- 30 将混合物 **142A** 和 **142B** 混合物(35 mg)进行 SFC 手性制备分离拆分(制备分离方法:仪器型号:Waters SFC 150; 色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IG, 250*25 mm 10 μm; 流动相:A: CO₂ and B for MeOH (0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇溶液); 洗脱梯度:B 20%, 流速:70 mL/min; 柱压:100 bar; 柱温:RT; 检测波长: 214 nm; 周期: 2.4 min.)得到标题化合物 **142A** (17.76 mg)和 **142B** (22.02 mg)。

化合物 **142A**: 手性分析方法(色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IG 100*3mm 3 μm; 流动相:A: CO₂, B:

MeOH (0.1% DEA); 洗脱梯度:前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B 到 40%B, 5.5 到 8 分钟保持 40%B; 流速:1.5 mL/min; 柱温:35°C; 柱压:1800psi; 检测波长: 214nm; RT=3.912 min)。LC-MS(ESI): m/z 561.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 16.4, 10.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H).

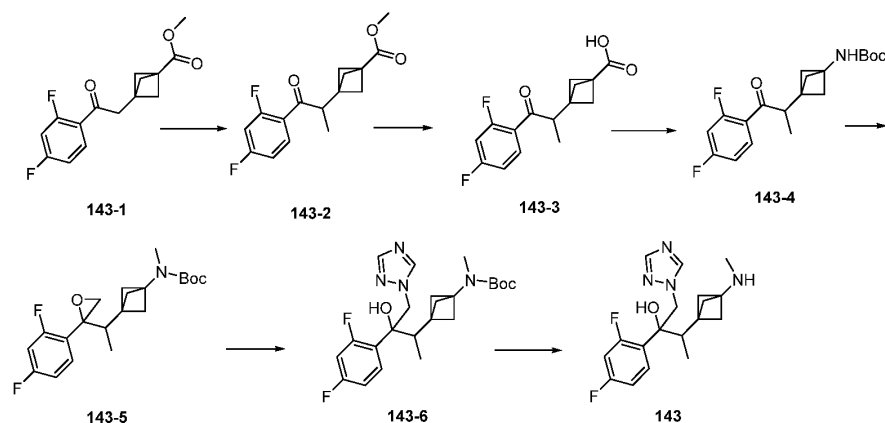
化合物 **142B**: 手性分析方法(色谱柱型号:DAICELCHIRALPAK®IG 100*3mm 3μm; 流动相:A: CO₂, B: MeOH (0.1% DEA); 洗脱梯度:前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B 到 40%B, 5.5 到 8 分钟保持 40%B; 流速:1.5 mL/min; 柱温:35°C; 柱压:1800psi; 检测波长: 214nm; RT=3.713 min)。LC-MS(ESI): m/z 561.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.1, 8.5 Hz, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 16.1, 10.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H).

将混合物 **142C** 和 **142D** 的混合物 (30 mg) 进行 SFC 手性分离拆分(制备分离方法:仪器型号:Waters SFC 150; 色谱柱型号:DAICELCHIRALCEL®AD, 250*25 mm 10 μm; 流动相:A: CO₂ and B for MEOH (0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇溶液); 洗脱梯度:B 20%, 流速:70 mL/min; 柱压:100 bar; 柱温:RT; 检测波长: 214 nm; 周期: 2.3 min.)得到化合物 **142C**(4.49 mg)和 **142D**(19.49 mg)。

化合物 **142C**: 手性分析方法(色谱柱型号: DAICELCHIRALPAK®AD 100*3mm 3μm; 流动相: A: CO₂, B: MeOH (0.1% DEA); 洗脱梯度: 前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B 到 40%B, 5.5 到 8 分钟保持 40%B; 流速:1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压:1800psi; 检测波长: 214 nm; RT = 3.675 min)。LC-MS(ESI): m/z 561.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.38 (dd, *J* = 21.9, 13.2 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H).

化合物 **142D**: 手性分析方法(色谱柱型号: DAICELCHIRALPAK®AD 100*3mm 3μm; 流动相:A: CO₂, B: MeOH (0.1% DEA); 洗脱梯度:前 0.5 分钟保持 5%B, 0.5 到 5.5 分钟 5%B 到 40%B, 5.5 到 8 分钟保持 40%B; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压:1800psi; 检测波长: 214 nm; RT = 3.511 min)。LC-MS(ESI): m/z 561.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 16.7, 7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 16.6, 10.2 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H).

实施例 143: 化合物 143 的制备



化合物 143-2 的制备

将化合物 **143-1** (1.3 g, 1.9 mmol)溶于四氢呋喃(13 mL)中, 在-78 °C下缓慢滴加 LiHMDS (3.92 mL, 1.3 M), 反应体系搅拌一小时后, 加入碘甲烷(724 mg, 5.10 mmol), 继续反应两小时后, 反应体系加入饱和氯化铵溶液(30 mL), 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **143-2** (400 mg, 产率: 29%)。LC-MS (ESI): m/z 295.4 [M+H]⁺。

化合物 143-3 的制备

将化合物 **143-2** (400 mg, 1.36 mmol) 溶于 THF(2 mL)中, 加入氢氧化锂水溶液(2 mL, 1 M), 反应体系在室温下反应 2 小时。反应体系用 EtOAc (30 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-50%)分离纯化得到标题化合物 **143-3** (250 mg, 产率: 65%)。LC-MS (ESI): m/z 281.4 [M+H]⁺。

化合物 143-4 的制备

将化合物 **143-3** (180 mg, 0.89 mmol) 溶于叔丁醇(2 mL)中, 加入三乙胺(90 mg, 0.89 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(245 mg, 0.89 mmol), 反应体系搅拌 4 小时后, 转移到 80 °C搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **143-4** (150 mg, 产率: 47%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 – 7.75 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.63 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.16 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 3H)。

化合物 143-5 的制备

将三甲基碘化硫(435 mg, 2.13 mmol)溶于 DMSO(3 mL)和 THF (1 mL)的混合溶剂中, 在 0 °C下缓慢加入 NaH (85 mg, 60%, 2.13 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入化合物 **143-4** (150 mg, 0.43 mmol), 转移到 50 °C搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-30%)分离纯化得到标题化合物 **143-5** (100 mg, 产率:61%)。LC-MS (ESI): m/z 324.2 [M+H-56]⁺。

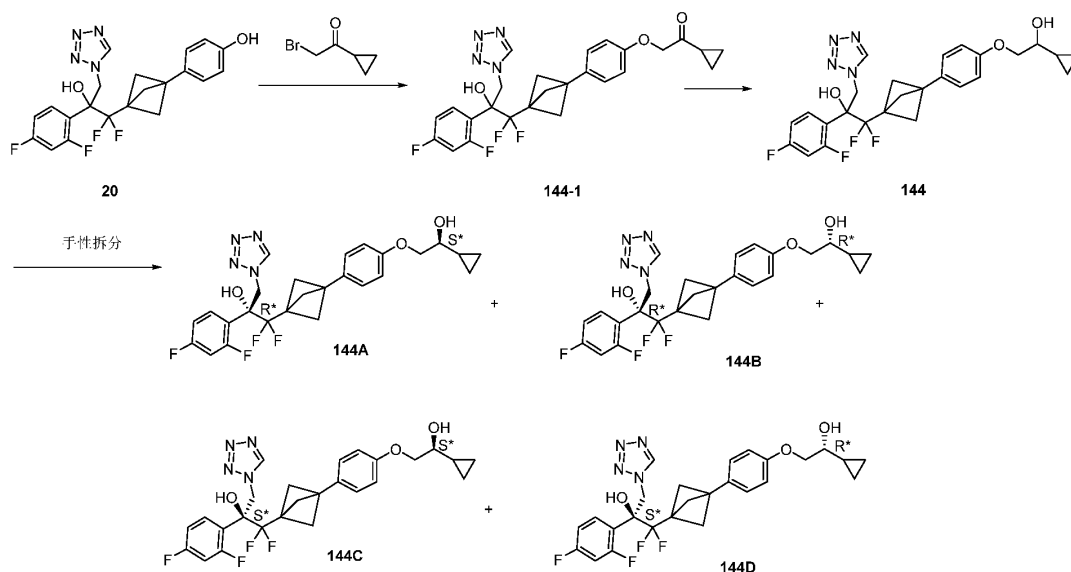
化合物 143-6 的制备

将化合物 **1**, **2**, **4**-三氮唑 (91 mg, 1.32 mmol)溶于 DMF(2 mL)中, 在 0 °C下加入氢化钠 (60%, 31 mg, 1.32 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟, 加入化合物 **143-5** (100 mg, 0.26 mmol), 转移到 80 °C搅拌 2 小时。待反应体系冷却后, 用 DCM (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品标题化合物 **143-6** (100 mg, 产率:84%)。LC-MS (ESI): m/z 393.2 [M+H-56]⁺。

化合物 143 的制备

将化合物 **143-6** (100 mg, 0.22 mmol)溶于 TFA (2 mL)中, 反应体系在室温下搅拌 16 小时。将反应液旋干, 粗品通过制备分离纯化(制备方法: 色谱柱:Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25°C; 流动相:水 (10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 10%-30% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **143** (50 mg, 产率 64%)。LC-MS (ESI): m/z 349.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.96 (br.s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -107.01 (d, 1F), -112.53 (d, 1F)。

实施例 144: 化合物 144、144A、144B、144C 和 144D 的制备



化合物 144-1 的制备

将化合物 **20** (200 mg, 0.460 mmol) 溶于无水 DMF (3 mL) 中, 加入溴代环丙酮 (83 mg, 0.506 mmol) 和碳酸铯 (225 mg, 0.690 mmol), 反应体系在 90 °C 封管反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到标题化合物 **144-1** (150 mg, 收率 63%)。LC-MS (ESI): m/z 517.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 144 的制备

将化合物 **144-1** (150 mg, 0.290 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 在 0 °C 下缓慢加入硼氢化钠 (55 mg, 1.45 mmol), 反应体系继续搅拌反应 2 小时。反应体系中加入水 (5.0 mL) 淬灭反应, 用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.05% 氨水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Xbridge C18 21.2 × 250 mm × 10 μm; 柱温: 25 °C; 梯度: 53-60% 乙腈含量, 保留时间 9.5-10.0 min; 流速: 20 mL/min) 得到标题化合物 **144** (115.54 mg, 收率 76%)。LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 7.63 (td, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (ddd, J = 16.9, 10.0, 4.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 3H), 0.97 (qd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.64 – 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.23 (m, 2H)。

化合物 144A、144B、144C 和 144D 的制备

将化合物 **144** (400 mg) 进行 SFC 手性制备拆分 (制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-14); 色谱柱型号: ChiralCel OX, 250 × 30 mm I.D., 10 m; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 30%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~10 min) 得到标题化合物 **144A** (86 mg), **144B** (82 mg), **144C** (85 mg) 和 **144D** (84 mg)。

化合物 **144A**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 3H), 0.98 – 0.83 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.31 – 0.22 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.67 – -103.41 (m, 2F), -108.96 – -109.46 (m, 1F), -109.64 (d, 1F)。

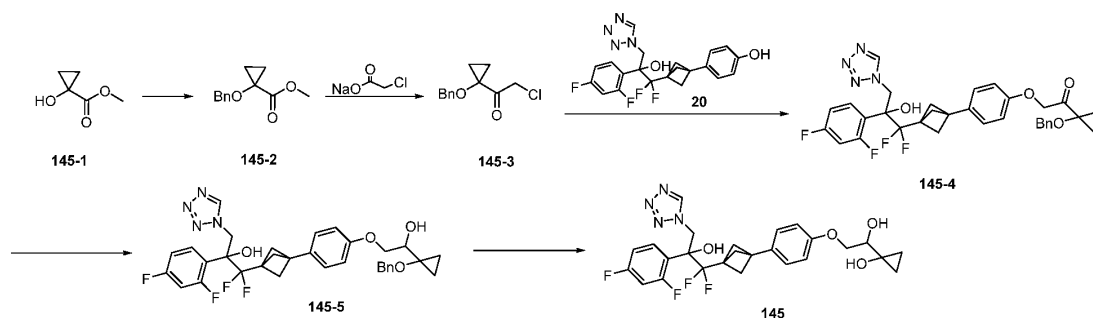
化合物 **144B**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.77 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 3H),

1.75 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 1H), 0.43 – 0.31 (m, 2H), 0.31 – 0.21 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.67 – -103.41 (m, 2F), -108.96 – -109.46 (m, 1F), -109.64 (d, 1F).

化合物 **144C**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 3H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.31 – 0.21 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.67 – -103.41 (m, 2F), -108.96 – -109.46 (m, 1F), -109.64 (d, 1F).

化合物 **144D**: LC-MS (ESI): m/z 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 3H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.31 – 0.21 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.67 – -103.41 (m, 2F), -108.96 – -109.46 (m, 1F), -109.64 (d, 1F).

实施例 145: 化合物 145 的制备



15 化合物 145-2 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 **145-1** (1 g, 8.62 mmol) 加入 NaH (380 mg, 9.48 mmol) 的无水 THF (10 mL) 悬浮液中, 反应体系搅拌反应 30 分钟, 然后加入苄基溴 (1.76 g, 10.3 mmol), 反应体系转移到室温下反应 16 小时。将反应体系倒入冰水和氯化铵的混合物中, 用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-20%) 分离纯化得到标题化合物 **145-2** (650 mg, 油状液体, 收率: 36.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 5H), 4.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.36 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 2H), 1.25 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 2H).

化合物 145-3 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 **145-2** (200 mg, 0.97 mmol) 溶于无水 THF (1 mL) 中加入氯乙酸 (170 mg, 1.46 mmol) 和三乙胺 (100 mg, 0.97 mmol), 然后滴加叔丁基氯化镁 (2.91 mL, 2.91 mmol, 1 M in THF), 反应体系在室温下反应 16 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-20%) 分离纯化得到标题化合物 **145-3** (80 mg, 油状液体, 收率: 36.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.47 (dt, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 2H), 1.40 – 1.36 (m, 2H).

化合物 145-4 的制备

30 将化合物 **20** (231 mg, 0.53 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入化合物 **145-3** (180 mg, 0.8 mmol) 和碳酸铯 (350 mg, 1.06 mmol), 反应体系在室温下反应 4 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-50%) 分离纯化得到标题化合物 **145-4** (300 mg, 收率: 91%)。 LC-MS (ESI): m/z 623.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 145-5 的制备

35 在 0 °C 下, 将化合物 **145-4** (200 mg, 0.322 mmol) 溶于 EtOH (2 mL) 中, 加入硼氢化钠 (25 mg, 0.644

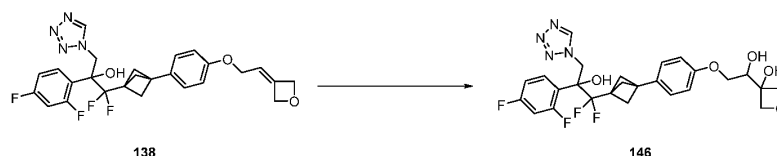
mmol), 反应体系继续搅拌反应 10 分钟后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用二氯甲烷萃取(30 mL x 3), 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 **145-5** (150 mg, 白色固体, 收率:74.6 %)。LC-MS (ESI): m/z 625.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 145 的制备

- 5 将化合物 **145-5** (70 mg, 0.112 mmol)溶于 EtOAc (5 mL)中, 加入 Pd/C (35 mg), 反应体系置换氢气三次, 室温搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化(制备柱:Sunfire C18 21.2*250 mm*10 μ m; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 46-50%乙腈含量, 保留时间 9.8-10.5 min)得到标题化合物 **145** (8.1 mg, 收率: 13.5%)

LC-MS (ESI): m/z 576.3 $[M+H+CH_3CN]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 15.8, 8.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 11.9, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 0.62 – 0.45 (m, 4H)。

实施例 146: 化合物 146 的制备



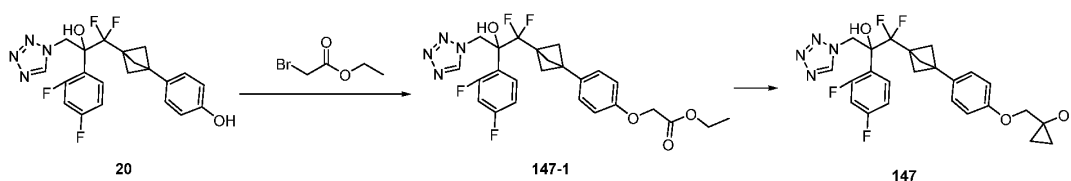
15

化合物 146 的制备

- 将(DHQP)2PHAL (0.75 mg, 0.001 mmol)溶于 *t*-BuOH (2 mL)和 H₂O (2 mL)的混合溶剂中, 依次加入 K₂OsO₄·2H₂O (0.075 mg, 0.0002 mmol), K₃Fe(CN)₆ (98 mg, 0.30 mmol), K₂CO₃ (40 mg, 0.30 mmol) 和 MeSO₂NH₂ (10 mg, 0.10 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入化合物 **138** (50 mg, 0.10 mmol), 然后在室温下搅拌 16h。反应体系中加入饱和 NaSO₃ 洗涤, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 通过制备分离纯化(制备方法:流动相:A:0.1%FA 水溶液; B:乙腈; 色谱柱:Agilent C18 250×21.2 μ m; 柱温: 25 °C; 梯度:5-48%; 乙腈; 流速: 25 mL/min)得到标题化合物 **146** (20 mg, 收率 38%)。LC-MS (ESI): m/z 551.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 4H), 3.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 9.1 Hz, 3H)。

25

实施例 147: 化合物 147 的制备



化合物 147-1 的制备

- 30 将化合物 **20** (200 mg, 0.46 mmol)溶于 DMF (1.5 mL)中, 加入溴乙酸乙酯 (83.4 mg, 0.50 mmol)和碳酸铯(300 mg, 0.92 mmol), 反应体系在 20 °C下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品标题化合物 **147-1**, 粗品直接投下一步。LC-MS (ESI): m/z 521.2 $[M+H]^+$ 。

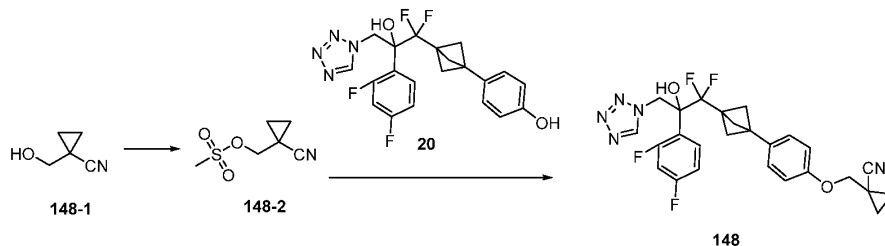
化合物 147 的制备

- 将化合物 **147-1** (230 mg, crude)溶于 THF (10.0 mL) 中, 在 0 °C下加入钛酸四异丙酯(250 mg, 0.88 mol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 滴加乙基溴化镁的 THF 溶液 (2M, 1.3 mL, 1.3 mmol), 缓慢升至室温下搅拌 16

35

小时后。将反应液过滤，滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25℃; 流动相:水(0.1%FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **147** (7 mg, 两步产率 3.0%)。LC-MS (ESI): m/z 505.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 – 6.94 (m, 3H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.97 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 0.68 – 0.62 (m, 2H), 0.60 – 0.55 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.17 – -109.18 (m, 2F), -109.64 – -109.67 (m, 1F)。

实施例 148: 化合物 148 的制备



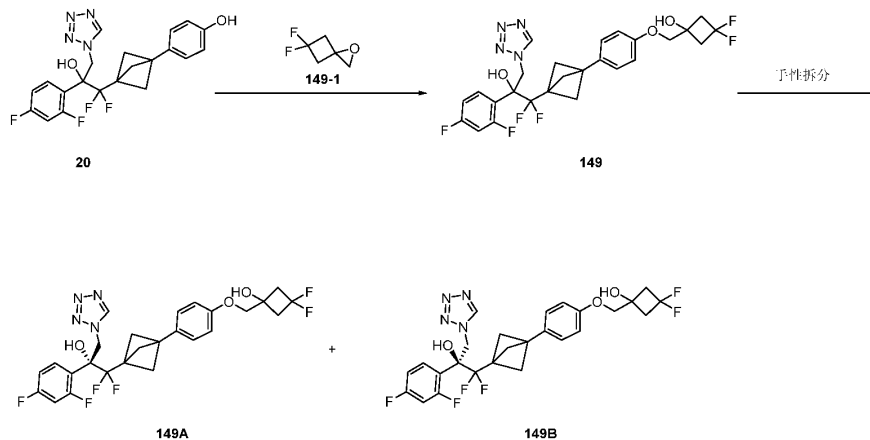
10 化合物 148-2 的制备

将化合物 **148-1** (100 mg, 1.03 mmol) 溶于 DCM (1 mL) 中, 加入三乙胺 (156 mg, 1.50 mmol) 和 MsCl (171 mg, 1.50 mmol), 反应体系在室温下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品标题化合物 **148-2** (160 mg, 产率: 89%)。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 4.18 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。

15 化合物 148 的制备

将化合物 **20** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入化合物 **148-2** (40 mg, 1.0 mmol) 和 K_2CO_3 (63 mg, 2.0 mmol), 反应体系在 55 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱:Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相:水(0.1%FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% in 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **148** (45 mg)。LC-MS (ESI): m/z 514.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (td, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 12.0, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.16 – 1.06 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -103.06 (ddd, J = 42.5, 33.5, 9.5 Hz, 1F), -109.27 (d, J = 36.8 Hz, 2F), -109.63 (d, J = 9.6 Hz, 1F)。

25 实施例 149: 化合物 149、149A 和 149B 的制备



化合物 149 的制备

将化合物 **20** (150 mg, 0.35 mmol)溶于 DMF(1.5 mL)中, 加入化合物 **149-1** (84 mg, 0.70 mmol, CAS: 1197420-24-8)和碳酸钾(125 mg, 0.88 mmol), 置换氮气三次, 反应体系在 80 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液经反相色谱柱制备(制备柱:Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 20 mL/min 流动相: A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 63-64 %乙腈含量, 保留时间 7.3-8.0 min)得到标题化合物 **149** (40.02 mg, 收率 22.0 %)。LC-MS (ESI): m/z 555.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.57 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。

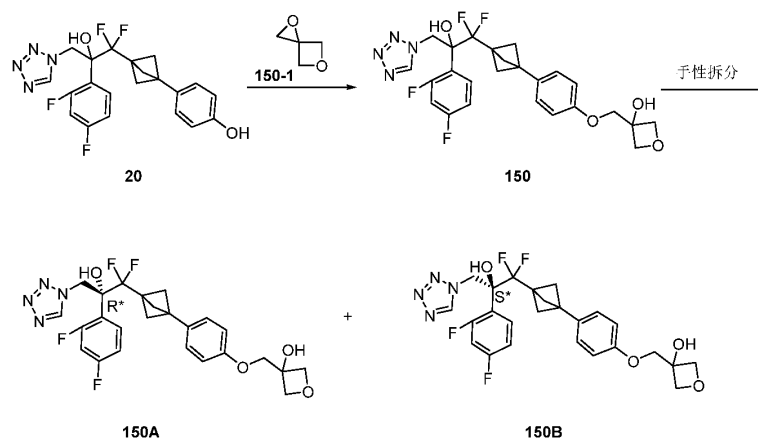
化合物 **149A** 和 **149B** 的制备

将化合物 **149** (37 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1), 色谱柱: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m, 流动相: A: CO₂ B: 乙醇, 洗脱梯度: B 40%, 流速: 80 mL/min, 柱压: 100 bar, 色谱柱 柱温: 38 °C, 检测波长: 220nm, 周期: ~4min)得到标题化合物 **149A** (14.4 mg) 和 **149B** (15.3 mg)。

化合物 **149A**: 仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H), 色谱柱: Cellulose-2, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05%DEA), 洗脱梯度: B 40%, 流速: 2.5 mL/min, 柱压: 100 bar, 色谱柱 柱温: 35 °C, 检测波长: 220 nm, R_t = 1.522min. LC-MS (ESI): m/z 555.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 7.65 (td, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.72 (m, 4H), 5.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 2.92 - 2.67 (m, 5H), 2.05 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 1.86 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -85.69 – -86.22 (d, 2F), -96.87 (d, J = 201.1 Hz, 2F), -106.89 (d, J = 9.5 Hz, 1F), -108.96 – -111.56 (m, 1F)。

化合物 **149B**: 仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H), 色谱柱: Cellulose-2, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05%DEA), 洗脱梯度: B 40%, 流速: 2.5 mL/min, 柱压: 100 bar, 色谱柱 柱温: 35 °C, 检测波长: 220 nm, R_t = 1.197min. LC-MS (ESI): m/z 555.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 7.65 (td, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 4H), 5.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.78 (dddd, J = 15.1, 10.7, 7.6, 4.7 Hz, 5H), 2.05 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 1.86 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -85.69 – -86.22 (d, 2F), -96.87 (d, J = 201.1 Hz, 2F), -106.89 (d, J = 9.5 Hz, 1F), -108.96 – -111.56 (m, 1F)。

实施例 150: 化合物 **150**、**150A** 和 **150B** 的制备



30 化合物 **150** 的制备

将化合物 **20** (200 mg, 0.46 mmol)溶解于 DMF (6 mL)中, 加入碳酸钾(95 mg, 0.69 mmol), 搅拌 30 分钟后, 反应体系中加入化合物 **150-1** (79 mg, 0.92 mmol), 氮气置换三次, 在 60 °C 下反应 16 小时。将反应液

过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 35%-55% 乙腈 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **150** (45 mg, 产率 18.8 %)。LC-MS (ESI): m/z 521.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 12.1, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 1.98 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.16 (m, 1F), -109.19 – -109.29 (m, 2F), -109.63 – -109.65 (m, 1F)。

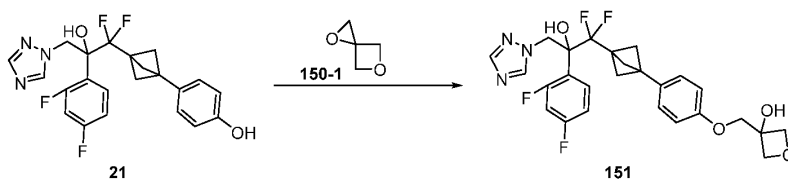
化合物 **150A** 和 **150B** 的制备

将化合物 **150** (45 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: Ethanol (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~11.6 min) 得到标题化合物 **150A** (12.8 mg) 和 **150B** (14.7 mg)。

化合物 **150A**: LC-MS (ESI): m/z 521.2 [M+H]⁺。手性拆分 (色谱柱: Chiralpak OX-3 100×4.3 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.295 min)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.77 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.21 – -109.31 (m, 2F), -109.62 – -109.65 (m, 1F)。

化合物 **150B**: LC-MS (ESI): m/z 521.2 [M+H]⁺。手性拆分 (色谱柱: Chiralpak OX-3 100×4.3 mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 1.258 min)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 – 6.97 (m, 3H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 1.98 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.76 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.95 – -103.17 (m, 1F), -109.21 – -109.31 (m, 2F), -109.62 – -109.65 (m, 1F)。

实施例 151: 化合物 **151** 的制备

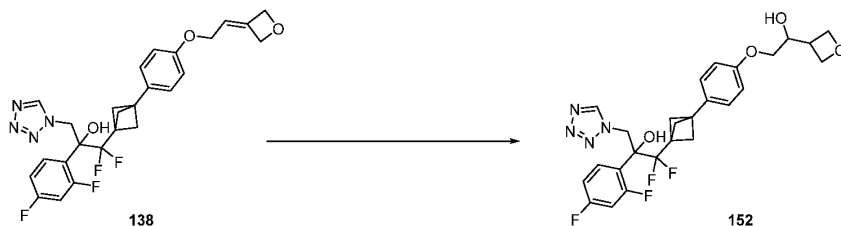


化合物 **151** 的制备

将化合物 **21** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入化合物 **150-1** (15 mg, 0.18 mmol) 和 Cs₂CO₃ (113 mg, 0.35 mmol), 反应体系在 60 °C 下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 35%-55% in 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **151** (16 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI): m/z 520.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.81 – 6.73 (m, 1H), 5.30 (br.s, 1H), 5.21 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.59 – 4.53 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.06 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 3H), 2.00 (br.s, 1H), 1.91 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -108.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1F), -110.69 (s, 1F), -110.81 (s, 1F),

-111.03 (d, $J = 14.2$ Hz, 1F).

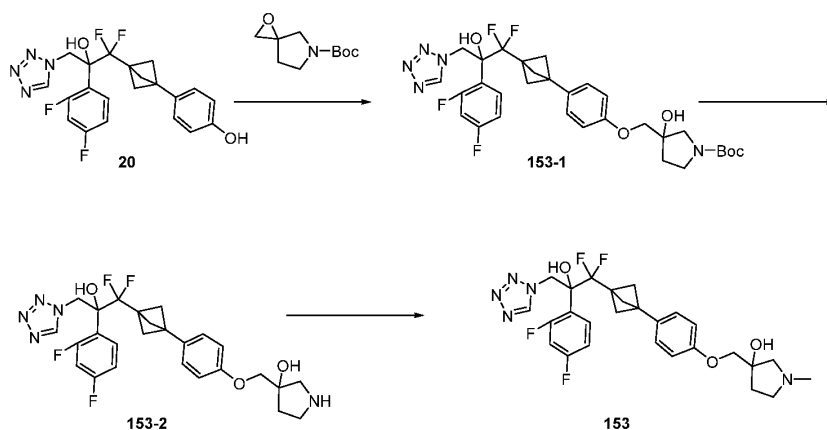
实施例 152: 化合物 152 的制备



化合物 152 的制备

- 5 在 0 °C 下, 将化合物 **138** (50 mg, 0.10 mmol) 溶于 THF (5 mL) 中, 滴加硼烷四氢呋喃 (1.0 M, 0.2 mL, 0.15 mmol), 反应体系升温至室温搅拌 18 h。依次向反应体系中滴加 NaOH 水溶液 (10%, 0.25 mL) 溶液和 30 % H_2O_2 (0.15 mL) 溶液, 然后在室温搅拌 6 h。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗品, 通过制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% FA 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent C18 250 $\times$ 21.2 μ m; 柱温: 25 °C; 梯度: 5-55%; 乙腈; 流速: 25 mL/min) 得标题化合物 **152** (4.2 mg, 收率 8.1%)。LC-MS (ESI): m/z 535.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 15.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 26.7, 15.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 22.6$ Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H).
- 10

实施例 153: 化合物 153 的制备



15

化合物 153-1 的制备

- 将化合物 1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.1 mmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 加入化合物 **20** (30 mg, 0.069 mmol) 和碳酸铯 (72 mg, 0.22 mmol), 反应体系在 60 °C 下封管反应 2 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品标题化合物 **153-1** (40 mg, 黄色油状物), 直接投下步反应。LC-MS (ESI): m/z 634.3 $[M+H]^+$ 。
- 20

化合物 153-2 的制备

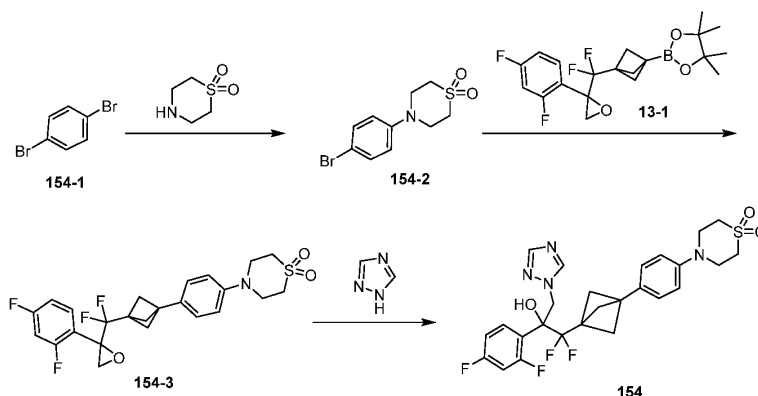
将化合物 **153-1** (40 mg, crude) 溶于 DCM (5 mL) 中, 在 0 °C 下滴加 HCl/MeOH (4 M, 5 mL), 反应体系转移到室温反应 1 小时, 将反应液浓缩得到标题化合物 **153-2** (28 mg, 黄色油状物), 直接投下步反应。

化合物 153 的制备

- 25 将化合物 **153-2** (28 mg, crude) 溶于 MeOH (3 mL) 中, 加入甲醛水溶液 (40 %, 0.25 mL, 4.2 mmol), 反应体系在室温下搅拌 1 小时, 加入氰基硼氢化钠 (18.9 mg, 0.30 mmol), 继续反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% FA 水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent C18 250 $\times$ 21.2 μ m;

柱温: 25 °C; 梯度: 15-35%; 乙腈; 流速: 25 mL/min) 得到标题化合物 **153** (6.4 mg, 三步产率 23.8%)。LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 2.84 – 2.64 (m, 4H), 2.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.96 (td, $J = 11.1, 10.2, 4.2$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.95 – -103.14 (m, 1F), -109.14 – -109.24 (m, 2F), -109.64 – -109.67 (m, 1F)。

实施例 154: 化合物 **154** 的制备



化合物 **154-2** 的制备

10 将化合物 **154-1** (1 g, 4.24 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入硫代吗啉-1, 1-二氧化物 (516 mg, 3.82 mmol)、醋酸铯 (95 mg, 0.424 mmol)、BINAP (264 mg, 0.424 mmol) 和 Cs_2CO_3 (4.14 g, 12.72 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 100 °C 下反应 16 小时。将反应液过滤, 反应体系用 EtOAc (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到标题化合物 **154-2** (370 mg, 黄色固体, 收率: 37%)。LC-MS (ESI): m/z 579.0 $[2M+H]^+$ 。

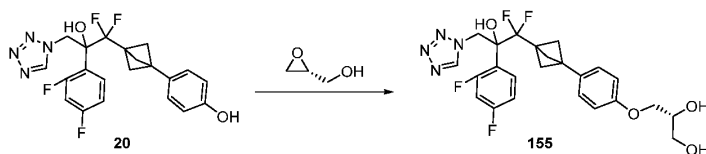
15 化合物 **154-3** 的制备

将化合物 **154-2** (500 mg, 1.73 mmol) 溶解于环戊基甲醚 (8 mL) 和 水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入化合物 **13-1** (1 g, 2.6 mmol)、醋酸铯 (39 mg, 0.173 mmol)、CatacxiuA (124 mg, 0.346 mmol)、氧化亚铜 (250 mg, 1.73 mmol) 和碳酸铯 (1.69 g, 5.19 mmol), 反应体系氮气鼓气 3 分钟, 用微波管在 120 °C 油浴下反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化 (制备柱: Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 20 mL/min 流动相: A: 0.1% FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 84-84% 乙腈含量, 保留时间 8.0-8.5 min) 得到标题化合物 **154-3** (35 mg, 油状液体, 收率: 4.2 %)。LC-MS (ESI): m/z 482.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 **154** 的制备

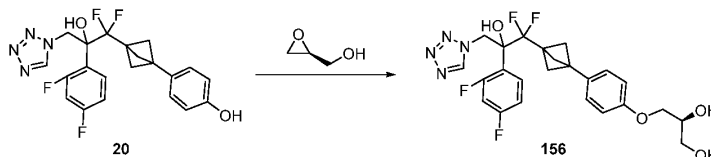
25 将化合物 **154-3** (35 mg, 0.073 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入 1, 2, 4-三氮唑 (21 mg, 0.291 mmol) 和碳酸钾 (41 mg, 0.291 mmol), 反应体系在 80 °C 下搅拌反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 制备分离纯化 (制备柱: Pursuit XRs 10 C18 250*21.2mm; 流速: 20 mL/min 流动相: A: 0.1% FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 60%-65% 乙腈含量, 保留时间 8.8-9.4 min) 得标题化合物 **154** (13.49 mg, 收率: 33.7%)。LC-MS (ESI): m/z 551.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 15.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 11.9, 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 6H), 5.13 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H)。

实施例 155: 化合物 **155** 的制备



将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入 (R)-(+)-缩水甘油 (15 mg, 0.18 mmol) 和 Cs_2CO_3 (113 mg, 0.35 mmol), 反应体系在 60 °C 下反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 30%-50% 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **155** (16 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI): m/z 509.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -102.61 – -103.47 (m, 1F), -108.87 – -109.43 (m, 2F), -109.65 (d, 1F)。

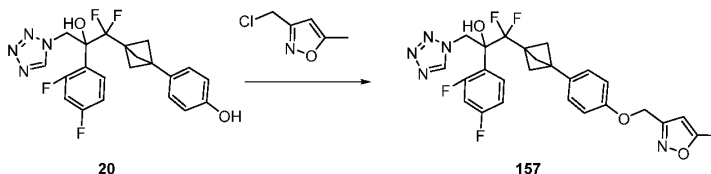
实施例 156: 化合物 156 的制备



化合物 156 的制备

将化合物 **20** (50 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入 (S)-缩水甘油 (15 mg, 0.18 mmol) 和 Cs_2CO_3 (113 mg, 0.35 mmol), 反应体系在 60 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2x250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 30%-50% 12min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **156** (16 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI): m/z 509.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -102.61 – -103.47 (m, 1F), -108.87 – -109.43 (m, 2F), -109.65 (d, 1F)。

实施例 157: 化合物 157 的制备

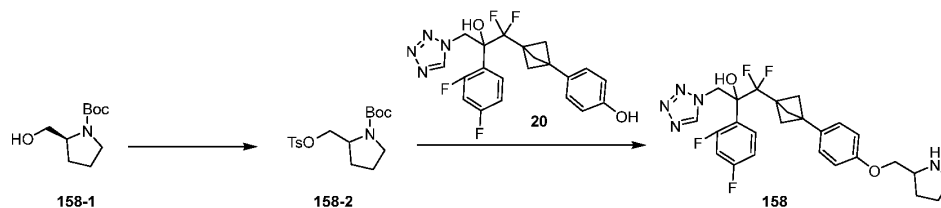


化合物 157 的制备

将化合物 **20** (150 mg, 0.34 mmol) 溶解于 DMF (50 mL) 中, 加入碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入 3-氯甲基-5-甲基异恶唑 (66 mg, 0.5 mmol), 反应体系在室温反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 × 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈 12min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **157** (31.7 mg, 产率 17.6%)。LC-MS (ESI): m/z 530.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 7.53 (td, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (dd, $J = 9.5, 1.7$

Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102.97 – -103.19 (m, 1F), -109.22 – -109.32 (m, 2F), -109.62 – -109.66 (m, 1F).

实施例 158: 化合物 158 的制备



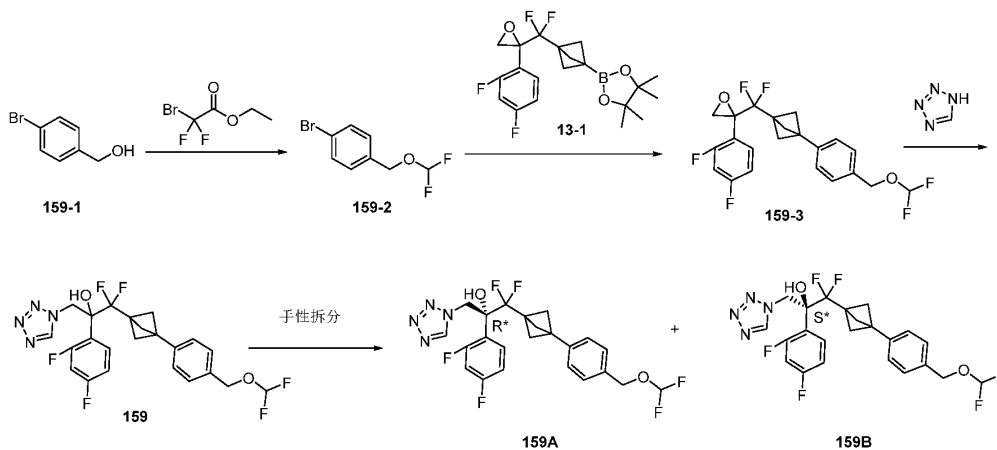
5 化合物 158-2 的制备

将化合物 158-1 (500 mg, 2.48 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 在 0 °C 下滴加三乙胺(1 mL), 反应体系搅拌 10 分钟后再加入对甲苯磺酰氯(568 g, 2.98 mmol), 然后转移到室温反应 4 小时。反应体系用 DCM (50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到粗产品标题化合物 158-2 (500 mg), 直接用于下一步。

化合物 158 的制备

- 10 将化合物 20 (200 mg, 0.46 mmol)溶于乙腈 (2 mL)中, 加入化合物 158-2 (500 mg, 1.41 mmol)和碳酸铯 (300 mg, 0.92 mmol), 反应体系在 80 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液旋干后, 加入盐酸甲醇溶液(4M, 2mL), 反应体系在室温下搅拌 16 小时, 将反应液浓缩旋干得到粗品, 通过制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2 $\times$ 250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 40%-60% 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 158 (30 mg, 产率 10%)。LC-MS (ESI): m/z 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.6, 8.4$ Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 3H).
- 15

实施例 159: 化合物 159、159A 和 159B 的制备



20

化合物 159-2 的制备

- 将化合物 159-1 (3 g, 16 mmol)溶解于 THF(50 mL)中, 在 0 °C 下加入 NaH (60%, 615 mg, 48 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟后, 加入二氟溴乙酸乙酯(4.8 g, 24 mmol), 反应体系升至室温搅拌 16 小时。将反应液倒入水(20 mL)中, 用 EtOAc (50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 5-20%)分离纯化得到标题化合物 159-2 (360 mg, 黄色油状物, 产率 9.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 6.30 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H).
- 25

化合物 159-3 的制备

- 将化合物 **13-1** (727 mg, 1.82 mmol) 溶解于环戊基甲醚(10 mL)和 水(3 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 **159-2** (360 mg, 1.52 mmol)、氧化亚铜(260 mg, 1.82 mmol)、醋酸钯(40.3 mg, 0.18 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(130 mg, 0.364 mmol)和碳酸铯(1.5 g, 4.56 mmol), 反应体系氮气置换三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。将反应液倒入水(20 mL)中, 用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过
- 5 正相硅胶柱(EtOAc/PE = 5-20%)分离纯化得到标题化合物 **159-3** (150 mg, 黄色油状物)。

化合物 **159** 的制备

- 将化合物 **159-3** (80 mg, 0.19 mmol)溶于 DMF (10 mL) 中, 然后加入碳酸钾(79 mg, 0.57 mmol), 四氮唑(53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70 °C 封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法:流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 50%-70% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **159** (6.28mg). LC-MS (ESI): m/z 499.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -82.12 (m, 2F), -102.94 – -103.15 (m, 1F), -109.28 – -109.41 (m, 2F), -109.59 – -101.61 (m, 1F).

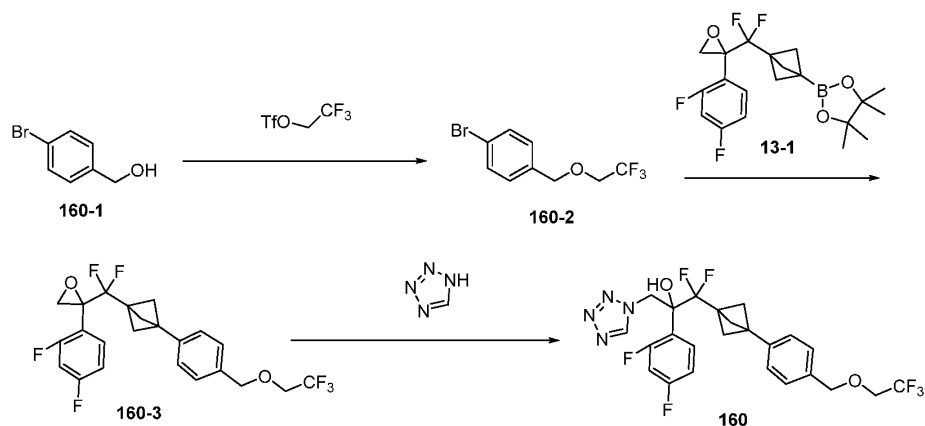
15 化合物 **159A** 和 **159B** 的制备

- 将化合物 **159** (98 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.1%NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 色谱柱 柱温: 35°C; 检测波长: 220 nm ; 周期: ~9.5min)得到标题化合物 **159A** (43 mg)和 **159B** (44 mg)。

- 20 化合物 **159A**: LC-MS (ESI): m/z 499.2 [M+H]⁺. 手性拆分 (色谱柱: Chiralcel OX-3 100×4.6mm I.D., 3μm ; 流动相: A: CO₂ B:乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 色谱柱 柱温: 35°C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.882 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 7.01 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.02 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -82.58 (m, 2F), -102.94 – -103.16 (m, 1F), -109.28 – -109.38 (m, 2F), -109.59 – -109.61 (m, 1F).

- 25 化合物 **159B**: LC-MS (ESI): m/z 499.2 [M+H]⁺. 手性拆分 (色谱柱: Chiralcel OX-3 100×4.6mm I.D., 3μm ; 流动相: A: CO₂ B:乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 色谱柱 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.379 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 7.01 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.02 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -82.58 (m, 2F), -102.94 --103.16 (m, 1F), -109.28 -109.38 (m, 2F), -109.59 - -109.61 (m, 1F).

35 实施例 160: 化合物 **160** 的制备



化合物 160-2 的制备

将化合物 **160-1** (1.0 g, 5.34 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 在 0 °C 下加入 NaH (60%, 307 mg, 8.2 mmol), 搅拌 30 分钟后, 反应体系加入 2, 2, 2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (1.45 g, 6.4 mmol), 转移到室温反应 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **160-2** (650 mg, 黄色油状物, 产率 45.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.83 (q, *J* = 8.7 Hz, 2H)。

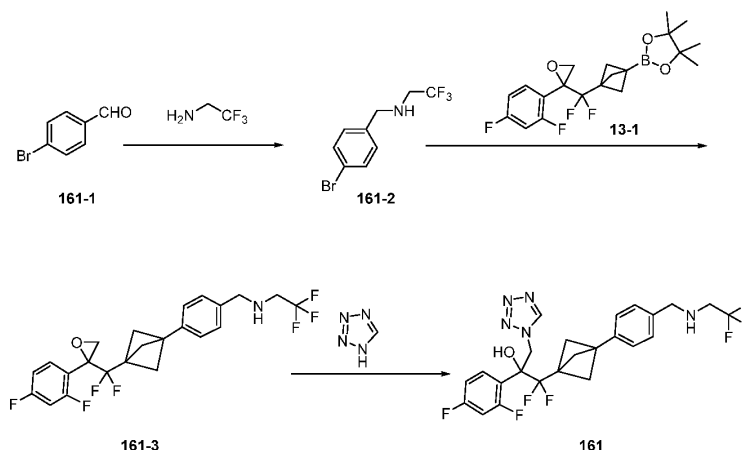
化合物 160-3 的制备

将化合物 **13-1** (800 mg, 2 mmol) 溶解于环戊基甲醚 (5 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 依次加入化合物 **160-2** (540 mg, 2 mmol), 氧化亚铜 (286 mg, 2 mmol), 醋酸钯 (45 mg, 0.2 mmol), 正丁基二(1-金刚烷基)膦 (142 mg, 0.4 mmol) 和碳酸铯 (2.0 g, 6 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C 下微波反应 16 小时。待反应体系冷却后, 用 EtOAc (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 5-20%) 分离纯化得到标题化合物 **160-3** (80 mg, 黄色油状物), 直接投下步反应。

化合物 160 的制备

将化合物 **160-3** (80 mg, Crude) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (79 mg, 0.57 mmol) 和四氮唑 (53.2 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 70 °C 下封管搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-75% 乙腈 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **160** (9 mg, 两步产率 0.8%)。LC-MS (ESI): *m/z* 531.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 7.01 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.02 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H), 1.80 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.74 (s, 3F), -103.17 (m, 2F), -109.37 – -109.63 (m, 2F)。

实施例 161: 化合物 161 的制备



化合物 161-2 的制备

将化合物 **161-1** (1.9 g, 10.1 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 2, 2, 2-三氟乙基胺(1.0 g, 10.1 mmol), 然后加入氰基硼氢化钠(0.9 g, 15.2 mmol), 反应体系在室温搅拌 16 小时。反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 **161-2** (1.4 g, 无色油状, 收率:51.9 %)。LC-MS (ESI): m/z 267. 9 [M+H]⁺。

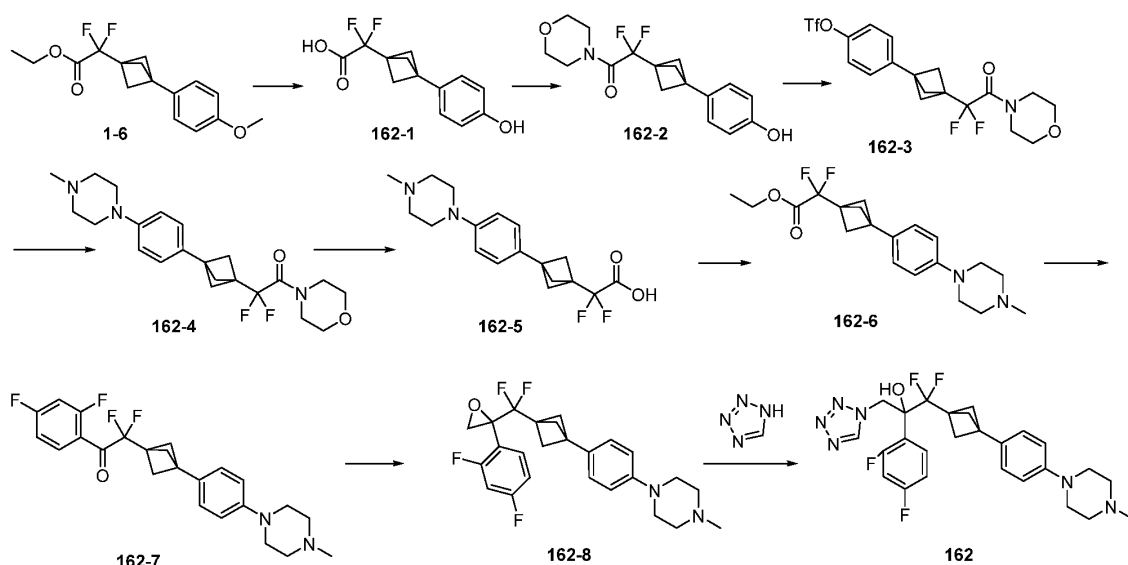
化合物 161-3 的制备

将化合物 **161-2** (500 mg, 1.26 mmol) 溶解于环戊基甲醚(5 mL)和 水(2 mL)的混合溶剂中, 依次加入化合物 **13-1** (507 mg, 1.88 mmol)、cataCXiumA (136 mg, 0.38 mmol)、碳酸铯(1229 mg, 3.78 mmol)、氧化亚铜(180 mg, 1.26 mmol)和醋酸铟(42 mg, 0. 19 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 120 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 反应体系用 EtOAc (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过制备分离纯化(制备柱:Pursuit XRs10 C18 21.2*250 mm; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.1 % FA, B: 乙腈; 梯度: 62%-65 % 乙腈含量, 保留时间: 8.0-9.0 min,)得到化合物 **161-3** (240 mg, 淡黄色固体, 收率: 41.6%)。LC-MS (ESI): m/z 460. 2 [M+H]⁺。

15 化合物 161 的制备

将化合物 **161-3** (240 mg, 0.52 mmol)溶于 DMF(3mL)中, 加入 1H-四氮唑(183 mg, 2.6 mmol)和碳酸钾(216 mg, 1.56 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 80 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备柱:Xbridge C18 21.2*250 mm*10μm; 流速: 20 mL/min 流动相:A: 0.05 % 氨水, B: 乙腈; 梯度:5-63 %乙腈含量, 保留时间: 7.5-8.5 min)得到标题化合物 **161** (70.3 mg)。LC-MS (ESI): m/z 530.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 4H), 7.11 – 6.97 (m, 3H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (qd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 2H), 2.85 (dq, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 3H), 1.84 – 1.73 (m, 3H)。

实施例 162: 化合物 162 的制备



化合物 162-1 的制备

将化合物 **1-6** (3.8 g, 12.7 mmol)溶于氢溴酸水溶液(20 mL)中,反应体系在 100 °C下封管反应 16 小时。待反应体系冷却后固体析出,将过滤干燥得粗品标题化合物 **162-1** (3 g, 产率 93%)。LC-MS (ESI): m/z 255.2 [M+H]⁺。

化合物 162-2 的制备

将化合物 **162-1** (3 g, 11.80 mmol)溶于己腈 (50 mL)中,加入 TFCH (3.97 g, 14.16 mmol),反应体系搅拌 5 分钟后再加入 NMI (1.45 g, 17.70 mmol)和吗啡啉 (1.23 g, 14.16 mmol),在 0 °C下反应 2 小时。将反应液过滤,滤液浓缩得粗品,通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 **162-2** (1.3 g, 产率 37%)。LC-MS (ESI): m/z 324.2 [M+H]⁺。

化合物 162-3 的制备

将化合物 **162-2** (1.3 g, 4.02 mmol)溶于二氯甲烷 (50 mL)中,加入吡啶 (636 mg, 8.04 mmol),反应 5 分钟后,再加入三氟甲磺酸酐(2.27 g, 8.04 mmol),反应体系在 0 °C下搅拌反应 2 小时。将反应液过滤,滤液浓缩得粗品,通过正相硅胶柱(DCM/MeOH = 0-5%)分离纯化得到标题化合物 **162-3** (600 mg, 产率 33%)。LC-MS (ESI): m/z 456.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 8H), 2.30 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -72.81 (s, 2F), -103.36 (s, 3F)。

化合物 162-4 的制备

将化合物 **162-3** (600 mg, 1.32 mmol)溶于甲苯(50 mL)中,依次加入醋酸钯(30 mg, 0.132 mmol),碳酸铯(1.11 g, 3.29 mmol), BINAP (164 mg, 0.263 mmol)和 N-甲基哌啶(264 mg, 2.64 mmol),反应体系在 110 °C下搅拌反应 24 小时。待反应体系冷却后,用 EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩得粗产品,通过正相硅胶柱(DCM/MeOH = 0-10%)分离纯化得到标题化合物 **162-4** (270 mg, 产率 37%)。LC-MS (ESI): m/z 406.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 8H), 3.14 – 3.12 (m, 4H), 2.57 – 2.51 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -101.78 (s, 2F)。

化合物 162-6 的制备

将化合物 **162-4** (270 mg, 0.606 mmol)溶于 37%浓盐酸(15 mL)中,反应体系在 110 °C下反应 2 小时。待反应体系冷却后,LCMS 显示反应完成,将反应液旋干,加入无水乙醇(2 mL)和浓硫酸(1 滴),在反应 80 °C下搅拌反应 2 小时。待反应体系冷却后,用碳酸氢钠中和,EtOAc (50 mL×3)萃取,合并有机相,干燥浓缩

得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-100%)分离纯化得到标题化合物 **162-6** (120 mg, 收率 37%)。LC-MS (ESI): m/z 365.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 **162-7** 的制备

将 1-溴-2, 4-二氟苯(0.083 g, 0.428 mmol)加入三口瓶中, 氮气置换三次, 在三口瓶中加入无水乙醚(5 mL), 并在-78 °C下逐滴加入正丁基锂(2.5 M, 0.27 mL, 0.428 mmol), 反应体系在-78 °C下搅拌反应 45 分钟, 逐滴加入溶有化合物 **162-6** (0.120 g, 0.329 mmol)的无水乙醚溶液(1 mL), 并继续搅拌反应 1 小时。往反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 用 EtOAc (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE = 0-60%)分离纯化得到标题化合物 **162-7** (125 mg, 无色油状物), 直接投下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 433.1 $[M+H]^+$ 。

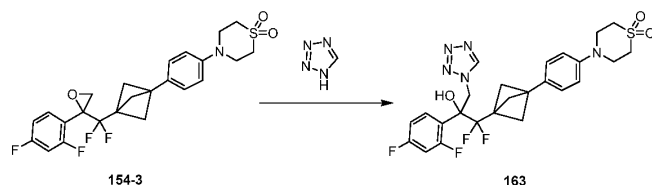
10 化合物 **162-8** 的制备

将化合物 **162-7** (125 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(5 mL)和水(2 mL)的混合溶液中, 加入三甲基碘化亚砷(254 mg, 1.06 mmol)和氢氧化钠(46 mg, 1.16 mmol), 反应体系在 65 °C下反应 48 小时。反应结束后, 反应体系用 DCM (20 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过反相柱(CH₃CN/H₂O = 5-95%)分离纯化得到标题化合物 **162-8** (25 mg, 无色油状物)。LC-MS (ESI): m/z 447.0 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 **162** 的制备

将化合物 **162-8** (25 mg, 0.056 mmol)溶于 DMF (1.5 mL)中, 加入化合物 1H-四氮唑(20 mg, 0.280 mmol)和碳酸钾(39 mg, 0.279 mmol), 反应体系在 80 °C下封管反应 2 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% 12min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **162** (10 mg, 产率 34%)。LC-MS (ESI): m/z 517.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.83 – 6.81 (m, 2H), 5.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 4H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.26 – 2.20 (m, 3H), 1.96 – 1.93 (m, 3H), 1.75 – 1.72 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.96 – -103.17 (m, 1F), -109.11 – -109.35 (m, 2F), -109.67 (d, J = 9.6 Hz, 1F)。

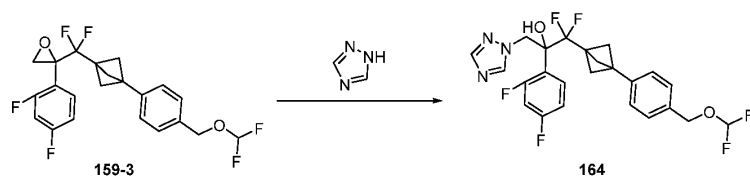
25 实施例 163: 化合物 **163** 的制备



化合物 **163** 的制备

将化合物 **154-3** (20 mg, 0.042 mmol)溶于 DMF (2 mL)中, 加入 1H-四氮唑(4.42 mg, 0.063 mmol)和碳酸钾(11.61 mg, 0.084 mmol), 反应体系置换氮气三次, 在 80 °C下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将滤液过滤, 滤液通过制备分离纯化(制备柱: Pursuit XRs 10 C18 250×21.2mm; 流速: 20 mL/min 流动相: A: 0.1%FA 水溶液, B: 乙腈; 梯度: 60-60%乙腈含量, 保留时间 8.0-9.0 min)得到标题化合物 **163** (3.85 mg)。LC-MS (ESI): m/z 552.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 15.8, 8.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.07 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 1.96 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 9.4 Hz, 3H)。

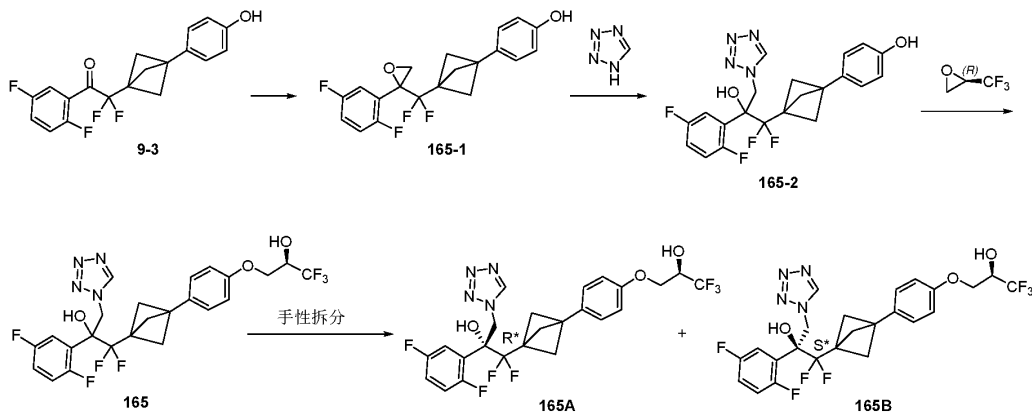
35 实施例 164: 化合物 **164** 的制备



化合物 164 的制备

将 1, 2, 4-三氮唑 (25 mg, 0.35 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 在 0 °C 下加入 NaH (14 mg, 0.35 mmol), 反应体系搅拌 30 分钟, 加入化合物 **159-3** (30 mg, 0.07 mmol), 转移到 70 °C 下反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% 12 min; 流速 30 mL/min), 得到标题化合物 **164** (6.5 mg, 产率: 22%)。LC-MS (ESI): m/z 498.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 74.2$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.79 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.32 (s, 2F), -110.63 (d, 1F), -111.12 (d, 1F), -111.98 (d, 2F)。

实施例 165: 化合物 165、165A 和 165B 的制备



化合物 165-1 的制备

将化合物 **9-3** (1.2 g, 3.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 和水 (15 mL) 的混合溶剂中, 加入三甲基碘化亚砷 (3.02 g, 13.7 mmol) 和氢氧化钠 (549 mg, 13.7 mmol), 反应体系回流 16 小时。待反应体系冷却至室温后, 反应体系用稀盐酸调节 pH = 6~7, 用 DCM (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到标题化合物 **165-1** (1.17 g, 浅黄色油状物, 产率 94%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 5H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 6H)。

化合物 165-2 的制备

将化合物 **165-1** (1.0 g, 2.74 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入化合物 1-H 四氮唑 (961 mg, 13.72 mmol) 和碳酸钾 (1.9 g, 13.72 mmol), 反应体系在 80 °C 下封管搅拌 16 小时。待反应体系冷却后, 反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 × 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈 in 12 min; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 **165-2** (645 mg, 产率 54%)。LC-MS (ESI): m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 165 的制备

将化合物 **165-2** (500 mg, 1.15 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (0.318 g, 2.30 mmol), 反应体系搅拌 5 分钟, 再加入 R-(+)-2-三氟甲基环氧乙烷 (CAS: 143142-90-9, 167 mg, 1.5 mmol), 在 50 °C 下搅拌反应

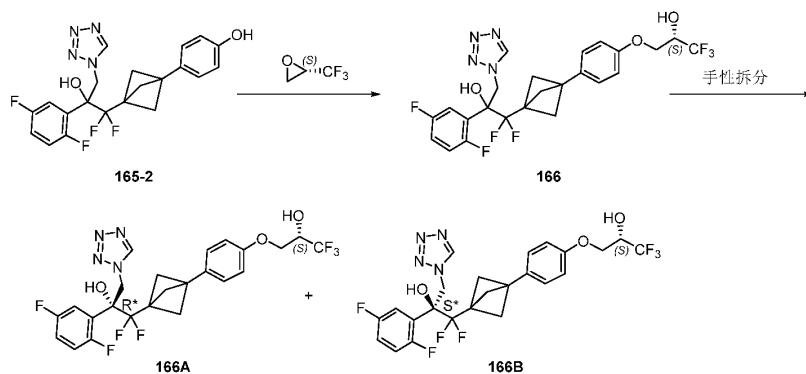
16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25℃; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 55%-75% 12 min; 流速 30 mL/min)得到目标产物 **165** (350 mg, 收率: 56%)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 4H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.95 – 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.06 (s, 3F), -108.76 (d, J = 9.4 Hz, 1F), -108.85 (s, 1F), -113.18 – -113.42 (m, 1F), -118.37 (d, J = 18.8 Hz, 1F)。

化合物 **165A** 和 **165B** 的制备

将化合物 **165** (520 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35 °C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 **165A** (253 mg) 和 **165B** (260 mg)。化合物 **165A**: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.575 min)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 4H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.2 – 1.79 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.07 (s, 3F), -108.56 – -109.22 (m, 2F), -113.18 – -113.12 (m, 1F), -118.38 (d, J = 18.1 Hz, 1F)。

化合物 **165B**: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 3.153 min)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 4H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.07 (s, 1F), -108.56 – -109.22 (m, 2F), -113.18 – -113.12 (m, 1F), -118.38 (d, J = 18.1 Hz, 1F)。

实施例 166: 化合物 **166**、**166A** 和 **166B** 的制备



化合物 **166** 的制备

30 将化合物 **165-2** (145 mg, 0.334 mmol) 溶于乙腈(2 mL)中, 加入碳酸钾(92 mg, 0.667 mmol), 反应体系搅拌 5 分钟, 再加入 (S)-(-)-3,3,3-三氟-1,2-环氧丙烷(CAS:130025-34-2, 48 mg, 0.433 mmol), 在 50 °C 下搅拌反应 16 小时。待反应体系冷却后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25℃; 流动相: 水(0.1% TFA)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% 12 min; 流速 30 mL/min)得到标题化合物 **166** (60 mg, 收率: 32%)。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 4H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.63 – 6.61 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 14.6, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 2.01 – 1.99 (m, 3H), 1.82 – 1.78 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -108.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 1F), -108.85 (s, 1F), -113.18 – -113.42 (m, 1F), -118.37 (d, *J* = 18.8 Hz, 1F).

5 化合物 166A 和 166B 的拆分制备

将化合物 166 (60 mg) 进行 SFC 手性制备拆分(制备分离方法, 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 色谱柱型号: Cellulose-2, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇; 洗脱梯度: B 40%; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 检测波长: 220 nm; 周期: ~8 min)得到标题化合物 166A (25 mg)及 166B (24 mg)。

- 10 化合物 166A: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 2.624 min)。LC-MS (ESI): *m/z* 547.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 4H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -108.53 – -109.30 (m, 2F), -113.30 (m, 1F), -118.38 (d, *J* = 19.1 Hz, 1F).

- 15 化合物 166B: 手性分析方法(色谱柱型号: Cellulose-2 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: 5 分钟内流动相 5%B 升到 40%B 并保持 40%B 洗脱 2.5 分钟, 然后 5%B 平衡 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 柱压: 1500 psi; 检测波长: 220 nm; RT = 3.254 min)。LC-MS (ESI): *m/z* 547.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.06 (s, 3F), -108.53 – -109.30 (m, 2F), -113.30 (m, 1F), -118.38 (d, *J* = 19.1 Hz, 1F).

测试实例 1: 化合物对真菌生长的最小抑制浓度 (Minimal Inhibitory Concentration, MIC)测试

25 (1)主要试剂:

RPMI1640 培养基: 品牌: Gibco, 货号: 31800-014
沙氏葡萄糖琼脂(Sabouraud dextrose agar, SDA): 品牌: 海博, 货号: HB0253-81
伏立康唑: 品牌: Adamas, 货号: 22105A
两性霉素 B: 品牌: Abcam, 货号: ab141199

30 (2)真菌菌株见下表 1:

表 1

菌株类别	菌株编码	Strain destination
烟曲霉 <i>Aspergillus fumigatus</i>	ATCC MYA-4609	CBS 101355 [AF 293]
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	ATCC MYA-2876	SC5314
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	ATCC 64124	Darlington
光滑念珠菌 <i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	Mutant TMAGR-23 [CBS 15126, NRRL Y-17770]
近平滑念珠菌 <i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 22019	CBS 604 [CCRC 20515, DBVPG 6150, DMS 5784, IBL 2545, IFO 1396, IGC 2545, JCM 1785, NCYC 601, NRRL Y-12969, UCD 61-27]

热带念珠菌 <i>Candida tropicalis</i>	ATCC 750	[1909, ATCC 4563, ATCC 7349, CBS 94, CCRC 20520, IFO 1070, IFO 1400, JCM 1541, NRRL Y-12699, NRRL Y-12968, NRRL Y-607]
克柔念珠菌 <i>Candida krusei</i>	ATCC 6258	[ATCC 749, CBS 573, CCRC 20514, IFO 1064, IFO 1395, JCM 1609, NBRC 1395, NRRL Y-413, NRRL Y-7179]
新型隐球菌 <i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 208821	H99 [H99JP, NYSD 1649]

(3)测试方法:

MIC 测试方按照 CLSI M27 (对于酵母菌)和 M38 (对于曲霉)的指导原则和要求进行。

菌株准备: 提前 1 天用 -80 °C 保存的甘油菌种在 SDA 平板上划线接种菌株。在 35 °C, 40-60%湿度条件下培养 18-24 小时。烟曲霉, 新型隐球菌分别需要提前 3 天和 2 天划线接种。

- 5 培养基及化合物准备: 液体培养基 RPMI 用纯水配制, 并加入 0.165 mol/L MOPS 并调节 pH 至 7.0, 用 0.22 μ m 滤膜的过滤器过滤除菌后于 4 °C 保存(不超过 3 个月)。0.85%生理盐水 121 °C 30 分钟高温灭菌后室温保存(不超过 1 周)。化合物用 DMSO 溶解成 12.8 mg/mL, -20 °C 保存。

对于酵母菌, 测试当天从 SDA 平板上挑取 3-5 个菌落, 充分混悬入 5 mL 灭菌过的 0.85%生理盐水中。用浊度仪测量菌液浑浊度, 调整浑浊度至约 0.2。用 RPMI1640 培养基依次稀释菌液 50 倍, 20 倍(总共 1000

- 10 倍), 作为接种液。最终接种液浓度为 500-2500 CFU/mL。
- 对于曲霉, 取 5 mL 生理盐水覆盖菌丝, 用涂布器轻轻刮下孢子, 然后将孢子悬液转移至无菌试管。吸取适量孢子悬液, 用血细胞计数板在显微镜下计数。用 RPMI1640 培养基将孢子浓度调节至约 0.4- 5 $\times 10^4$ spores/mL。

- 15 化合物用 DMSO 稀释至最高 800 μ g/mL(或 400 μ g/mL), 并进行 10 次 2 倍梯度稀释, 共 11 个浓度。转移 2 μ L 梯度稀释的化合物至 96 孔板相应孔, 再转移 198 μ L 接种液至测试板, 35 °C 孵育 24 小时(烟曲霉及新型隐球菌分别孵育 48 及 72 小时)。

(4)MIC 评定:

孵育结束后, 目测观察真菌生长, 酵母菌生长抑制 $\geq 50\%$ (曲霉菌抑制 100%)的最低化合物浓度点被定义为最小抑菌浓度 MIC (μ g/mL)。可以用放大镜或读取 OD530 nm 辅助进行 MIC 判定。测试板拍照记录存档。结果见下表 2。

表 2: 部分优选化合物的体外抗真菌活性结果 MIC (μ g/mL)

化合物	白色念珠菌 ATCC MYA-2876	烟曲霉 ATCC MYA-4609	化合物	白色念珠菌 ATCC MYA-2876	烟曲霉 ATCC MYA-4609	化合物	白色念珠菌 ATCC MYA-2876	烟曲霉 ATCC MYA-4609
1	0.015	8	40	≤ 0.0039	16	104	0.03	/
1A	0.0078	4	40A	≤ 0.0039	4	105	0.016	/
1B	0.5	/	41	0.0078	8	107	0.06	/
2	0.0078	1	41A	≤ 0.0039	8	107A	0.016	/
2A	≤ 0.0039	1	42	0.06	/	108	0.06	/
2B	0.25	/	43	0.03	/	110	0.06	/
3	0.03	2	44	0.06	/	110A	0.016	/

3A	≤0.0039	1	45	0.03		111	0.016	/
3B	1	/	46	0.03		114	0.06	/
4A	0.06	/	46A	0.0078	2	115	0.125	/
5	0.016	/	47	0.0078		117	0.06	/
6	0.13	/	48	0.06	/	118	0.0078	/
6A	0.06	/	48A	0.016	/	119	0.06	/
6B	2	/	49	0.0078	1	120	0.125	/
7	0.016	/	49A	≤0.0039	0.5	121	0.0078	8
7A	0.0078	/	50	0.016	4	121A	≤0.0039	4
7B	2	/	50A	0.0078	2	122	0.016	/
8	0.5	/	51	0.0078	4	124	0.0078	/
8A	0.0078	/	51A	≤0.0039	1	125	≤0.0039	1
9	0.03	/	51B	0.0078	4	125A	≤0.0039	0.5
9A	0.06	/	52	1	/	126	0.016	/
10	≤0.0039	/	53	0.5	/	128	0.0078	4
10A	≤0.0039	1	54	0.5	/	129	0.0078	4
10B	1	/	55	0.25	/	131	0.0078	8
11	0.03	/	56	0.5	/	131A	≤0.0039	4
14	0.03	/	57	0.06	/	132A	≤0.0039	0.5
14A	0.016	/	58	0.06	/	133	0.03	/
17	0.125	/	59	0.13	/	134	0.0078	4
18	0.016	/	60	0.06	/	134A	≤0.0039	2
18A	0.0078	/	61	0.016	8	135	0.016	8
18B	2	/	62	0.016	/	136	0.016	4
19	0.016	/	64	0.06	/	137	≤0.0039	8
20	0.13	/	65	0.0078	32	139	0.06	/
20A	0.06	/	68	0.13	/	141	0.06	/
21	≤0.0039	2	69	0.016	4	142	0.0078	8
21A	≤0.0039	1	70	0.13	/	142A	≤0.0039	4
21B	1	/	71	0.03	/	142B	≤0.0039	4
22	0.0078	4	72	0.03	/	144	0.0078	8
22A	0.0078	2	73	0.016	/	144A	≤0.0039	2
23	≤0.0039	1	74	0.13	/	144B	≤0.0039	4
24	0.03	/	75	0.13	/	145	0.03	/
25	0.0078	2	76	0.016	8	146	0.06	/
26	0.016	/	77	0.016	/	147	0.016	/
27	≤0.0039	1	79	0.25	/	148	0.016	/
27A	≤0.0039	0.5	80	0.06	/	149	≤0.0039	8
27B	0.06	/	81	≤0.0039	1	149A	≤0.0039	2
27A-P1	2	/	82	0.06	/	150	0.03	/
27A-P2	0.5	/	83	0.06	/	150A	0.016	/
28	0.016	/	84	0.25	/	151	≤0.0039	2

28A	0.25	/	85	0.03	/	152	0.0078	/
29	≤0.0039	2	86	0.06	/	154	0.0078	/
29A	≤0.0039	1	87	0.016	/	157	0.016	/
29B	0.125	/	88	0.25	/	159	0.0078	/
30	0.06	/	89	0.016	/	159A	≤0.0039	2
31	0.125	/	90	≤0.0039	0.5	160	0.016	/
32	0.016	/	90A	≤0.0039	0.5	161	0.016	/
32A	≤0.0039	/	91	≤0.0039	/	162	0.03	/
32B	0.06	/	91A	≤0.0039	/	163	0.0078	/
33	0.06	/	92	0.03	/	164	0.03	/
34	0.016	/	95	≤0.0039	/	165	0.03	4
34A	0.0078	/	97	0.0078	/	165A	0.016	/
35	≤0.0039	2	97A	≤0.0039	4	166	0.06	8
35A	≤0.0039	1	97B	0.0078	8	166A	0.06	/
35B	0.125	/	98	≤0.0039	2			
36	≤0.0039	8	98A	≤0.0039	1			
36A	0.0078	4	98B	≤0.0039	2			
37	≤0.0039	2	99	0.016	/			
37A	≤0.0039	1	99A	0.016	/			
38	0.5	/	99B	0.03	/			
39	0.0078	/	100	0.0078	/			

测试实例 2: 药物-药物相互作用研究, 分别灌胃给予 CD1 小鼠单药及联合用药的药代动力学研究
对本发明实施例化合物, 进行药物-药物相互作用实验

(1) 给药溶液的配制

5 给药试液当天配制, 精密称取适量的硝苯地平至离心管中, 加入适量体积的 0.5% MC, 涡旋使其溶解, 得到浓度为 1.5 mg/mL 的给药试液。

分别精密称取适量的酮康唑及艾莎康唑硫酸盐前药(Isavuconazonium Sulfate; CAS# 946075-13-4)至单独离心管中, 分别加入适量体积的 0.5% MC, 涡旋使其溶解, 分别得到浓度为 3 mg/mL 及 12 mg/mL 的给药试液。

10 精密称取适量的本发明实施例化合物至离心管中, 加入适量体积的 16% SBED, 涡旋使其溶解, 得到浓度为 10 mg/mL 的给药试液。

(2) 动物实验

CD1 小鼠, 6-8 周龄, 雄性, 分成七组。单独给药组及相应给药剂量分别为: 硝苯地平(15 mg/kg)单药组, 酮康唑(30 mg/kg)单药组, 艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)单药组, 本发明实施例化合物(100 mg/kg)单药组; 联合用药组及相应给药剂量分别为: 酮康唑(30 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组, 艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组, 本发明实施例化合物(100 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组。

小鼠给药前禁食不少于 12 h, 自由饮水。给药后 4 h, 统一进食。

硝苯地平单药组单次灌胃硝苯地平剂量为 15 mg/kg。

20 酮康唑单药组单次灌胃酮康唑剂量为 30 mg/kg。

艾莎康唑硫酸盐前药单药组单次灌胃艾莎康唑硫酸盐前药剂量为 120 mg/kg (折合成母药艾莎康唑剂量为 64 mg/kg)。

本发明实施例化合物单药组单次灌胃本发明实施例化合物剂量为 100 mg/kg。

5 酮康唑(30 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组：单次灌胃酮康唑剂量为 30 mg/kg，半小时后灌胃给予硝苯地平剂量为 15 mg/kg。

艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组：单次灌胃艾莎康唑硫酸盐前药剂量为 120 mg/kg (折合成母药艾莎康唑剂量为 64 mg/kg)，半小时后灌胃给予硝苯地平剂量为 15mg/kg。

本发明实施例化合物(100 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组：单次灌胃本发明实施例化合物剂量为 100 mg/kg，半小时后灌胃给予硝苯地平剂量为 15mg/kg。

10 (3) 样品采集和处理

单药组小鼠在给予药物后，分别在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48h 小鼠采血约 30 μ L，置肝素钠抗凝试管中，1900 g 离心 10 min (4 $^{\circ}$ C)，分离血浆，不高于 -60 $^{\circ}$ C 保存待测。采集至分离血浆过程在冰浴条件下操作。

15 联合用药组小鼠在给予硝苯地平后，分别在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48h 小鼠采血约 30 μ L，置肝素钠抗凝试管中，1900 g 离心 10 min (4 $^{\circ}$ C)，分离血浆，不高于 -60 $^{\circ}$ C 保存待测。采集至分离血浆过程在冰浴条件下操作。

(4) 样品分析

使用 LC-MS/MS 分析方法分别对本实验获得的生物样品中硝苯地平，酮康唑，母药艾莎康唑和本发明实施例化合物的浓度进行测定。

20 (5) 药动学参数计算和数据处理

采用 PhoenixWinNonlin8.3 中的非房室模型计算药代动力学参数。

(6) 药物-药物相互作用实验结果

酮康唑(30 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中酮康唑的暴露量，与酮康唑(30 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中酮康唑的暴露量无显著差异；

25 艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中母药艾莎康唑的暴露量，与本实验中艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中母药艾莎康唑的暴露量无显著差异；

本发明实施例化合物(100 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中本发明实施例化合物的暴露量，与本实验中本发明实施例化合物(100 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中本发明实施例化合物的暴露量无显著差异；

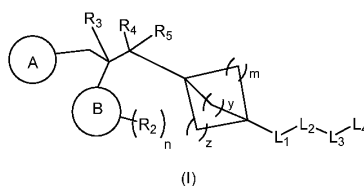
30 与硝苯地平(15 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 相比较，酮康唑(30 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 有大于 6.1 倍的升高。

与硝苯地平(15 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 相比较，艾莎康唑硫酸盐前药(120 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 有大于 8.2 倍的升高。

35 与硝苯地平(15 mg/kg)单药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 相比较，本发明实施例化合物(100 mg/kg)+硝苯地平(15 mg/kg)联合用药组小鼠 PK 研究中硝苯地平暴露量 AUC_i 变化在 2 倍范围以内。

权利要求

1.式(I)所示化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

5 环 A 选自 5-6 元杂芳基;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

R₃ 选自 OH、NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、和-OC₁₋₆ 烷基-OP(=O)₂(OH)₂;

10 R₂、R₄、R₅ 分别独立地选自 H、CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

m、y、z 分别独立地选自 1、2、3 或 4;

n 选自 0、1、2 或 3;

L₁ 选自单键、-NH-、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

15 L₂ 选自单键、O、S、NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基和苯基-O-C₁₋₆ 烷基-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基或苯基-O-C₁₋₆ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

L₃ 选自单键、O、NH、-C(=O)-、-C(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、3-6 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 CN、CF₃、OH、F、

20 Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

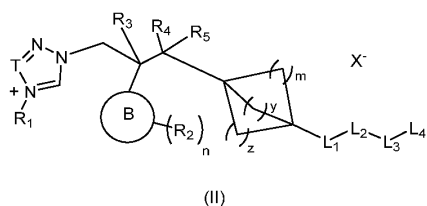
L₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、、、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和苯并 4-6 元杂环基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯并 5-6 元杂环基任选被

25 1、2、3、4 或 5 个 R_L 取代;

R_L 选自 CN、OH、F、Cl、Br、I、NH₂、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、NH₂、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

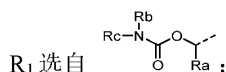
30 所述 C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自-O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

2.式(II)所示化合物、其光学异构体或互变异构体,



其中, X⁻为药学上可接受的阴离子;

T选自CH或N;



5 R_a分别独立地选自H和C₁₋₆烷基;

R_b分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基和苯基, 所述C₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基和苯基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

10 R_c分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、苯基或5-6元杂芳基, 所述苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

R分别独立地选自CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、、和、
所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

或, R_b和R_c连接在一起形成5-6元杂环基, 所述5-6元杂环基任选被1、2或3个、、
CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

15 环B选自苯基和5-6元杂芳基;

R₃选自OH、NH₂、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、和-OC₁₋₆烷基-OP(=O)(OH)₂;

R₂、R₄、R₅分别独立地选自H、CN、OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基, 所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

20 m、y、z分别独立地选自1、2、3或4;

n选自0、1、2或3;

L₁选自单键、-NH-、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、苯基和5-6元杂芳基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

25 L₂选自单键、O、S、NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基和苯基-O-C₁₋₆烷基-, 所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基或苯基-O-C₁₋₆烷基-任选被1、2或3个CN、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

L₃选自单键、O、NH、-C(=O)-、-C(=O)NH-、C₁₋₆烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基、苯基和5-6元杂芳基, 所述C₁₋₆烷基、3-6元杂环基、C₃₋₆环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个CN、CF₃、OH、F、Cl、Br、I或C₁₋₆烷基取代;

30 L₄选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、、、C(=O)C₁₋₆烷基、C(=O)NHC₁₋₆烷基

基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和苯并 5-6 元杂环基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷基-5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯并 5-6 元杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_L 取代;

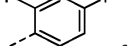
- 5 R_L 选自 CN、OH、F、Cl、Br、I、NH₂、、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、NH₂、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基取代;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

- 10 3. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自 、 和 。

4. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, 所述 R₃ 选自 OH、F、Cl、Br、I、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基硫基、、-OC₁₋₃ 烷基-OP(=O)₂(OH)₂、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基和 -NHC(=O)C₁₋₃ 烷基;

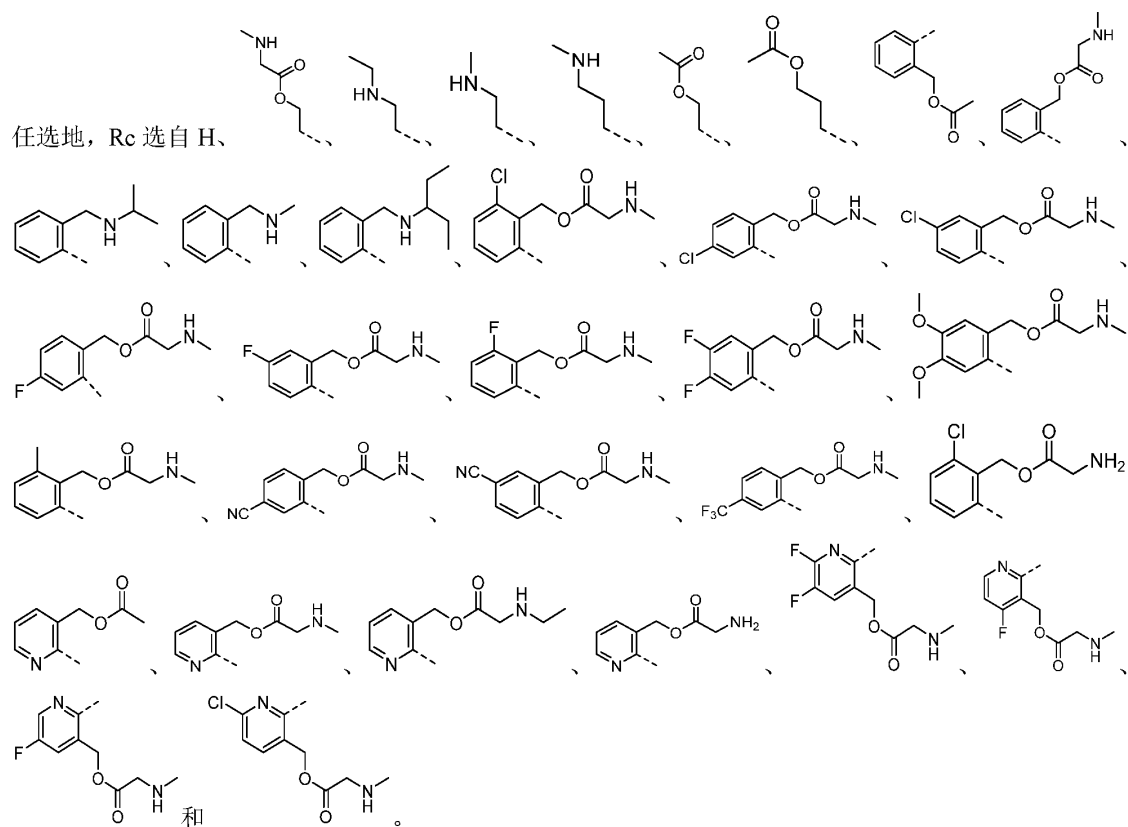
- 15 任选地, 所述 R₃ 选自 OH、F、Cl、Br、NH₂、OCH₃、 和 。
5. 根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, R_b 选自 H、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OC₁₋₃ 烷基和苯基, 所述 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OC₁₋₃ 烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 CN、OH、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷基取代;

任选地, R_b 选自 H、CH₃、、、 和 。

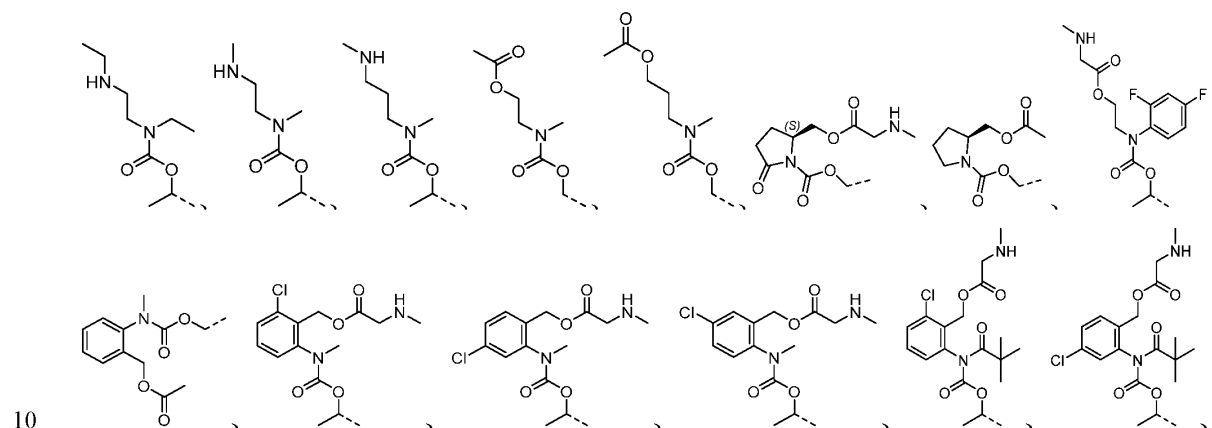
- 20 6. 根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, R_c 选自 H、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基和 -5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基, 所述 -C₁₋₆ 烷基-OC(=O)C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-苯基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基或 -5-6 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 F、Cl、Br、I、甲氧基或 CN 取代;

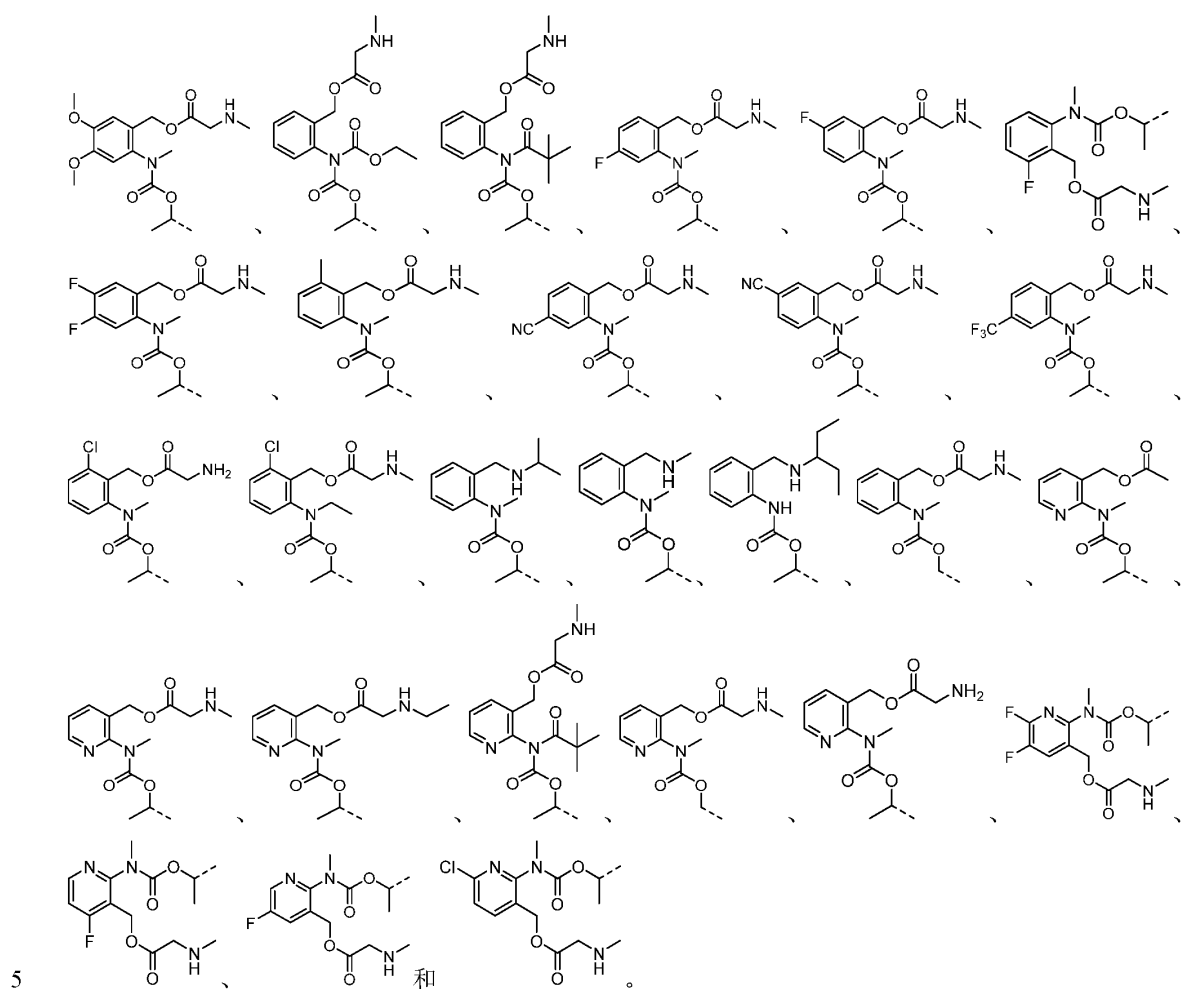
- 15 任选地, R_c 选自 H、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₆ 烷基-OC(=O)-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基和吡啶基-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基, 所述 -C₁₋₃ 烷基-OC(=O)C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-苯基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-吡啶基-C₁₋₃ 烷基-OC(=O)-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基或 -吡啶基-C₁₋₃ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 F、Cl、Br、I、甲氧基或 CN 取

代;

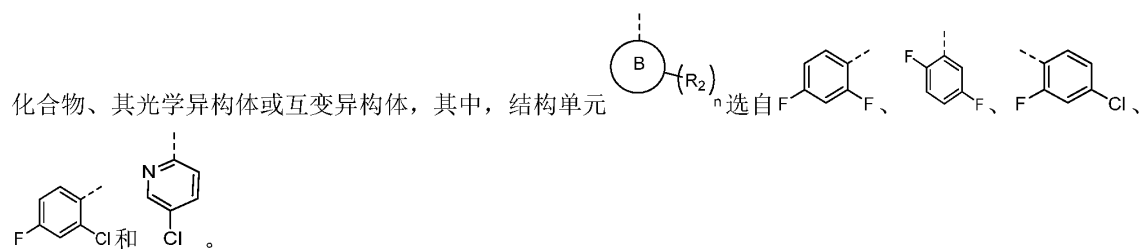


7. 根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, R₁ 选自

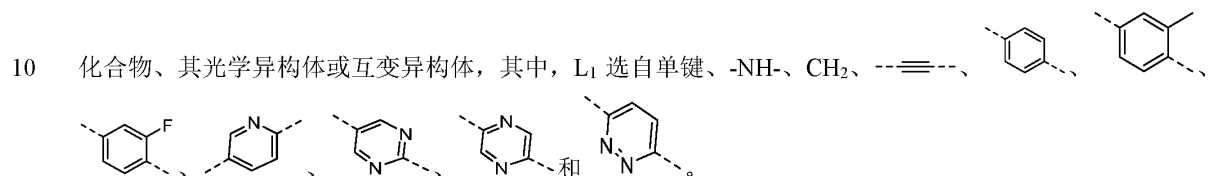




8. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述

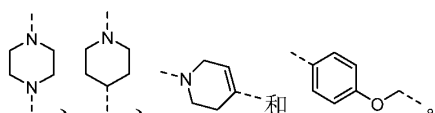


9. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述

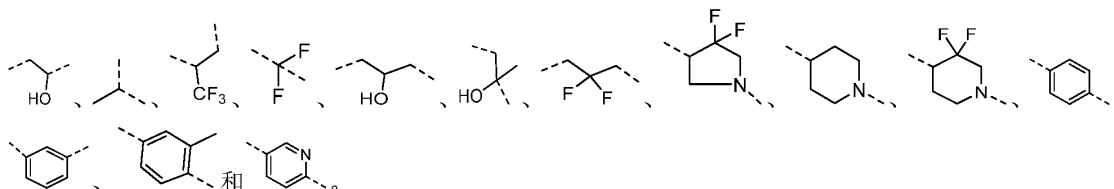


10. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述

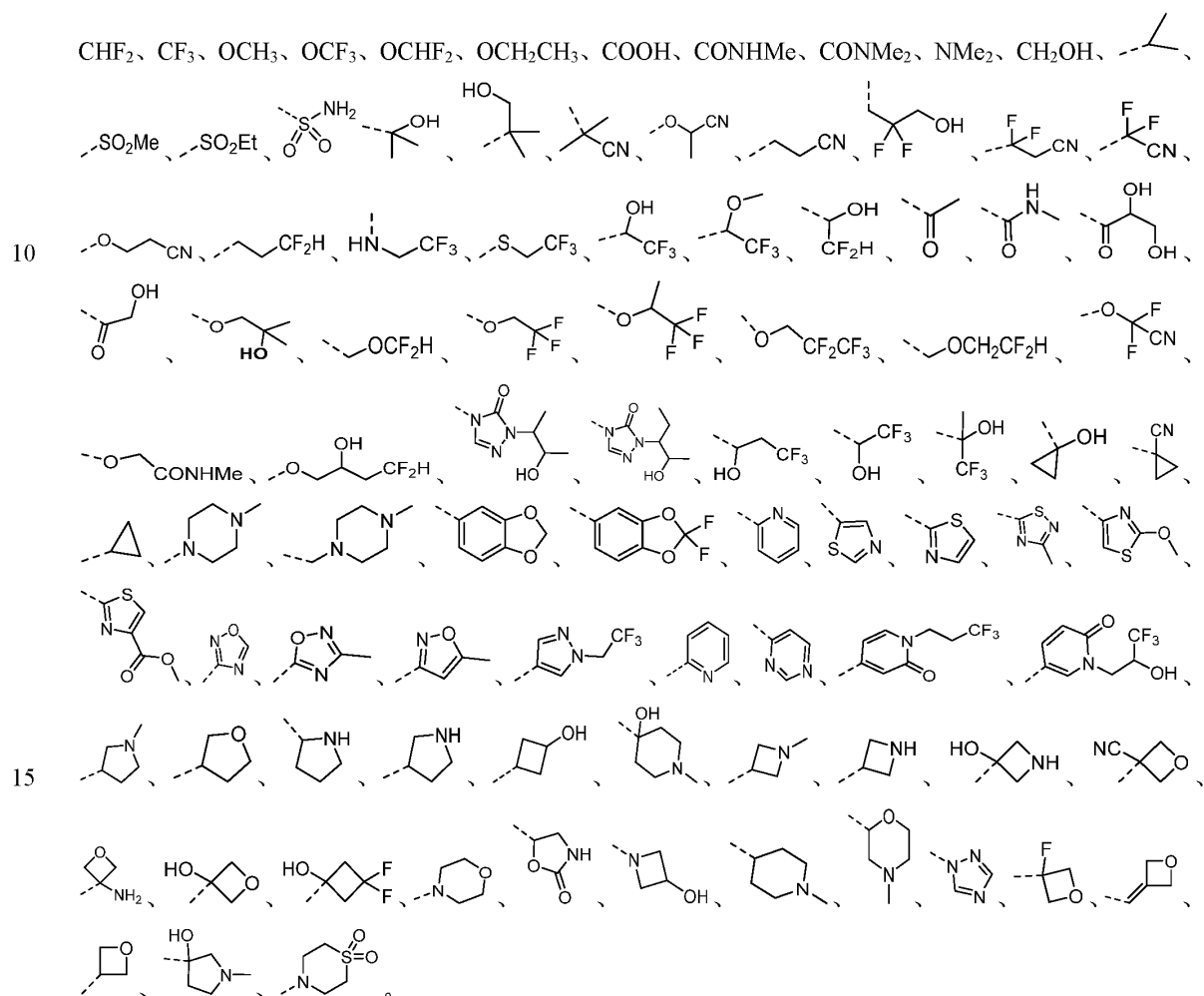




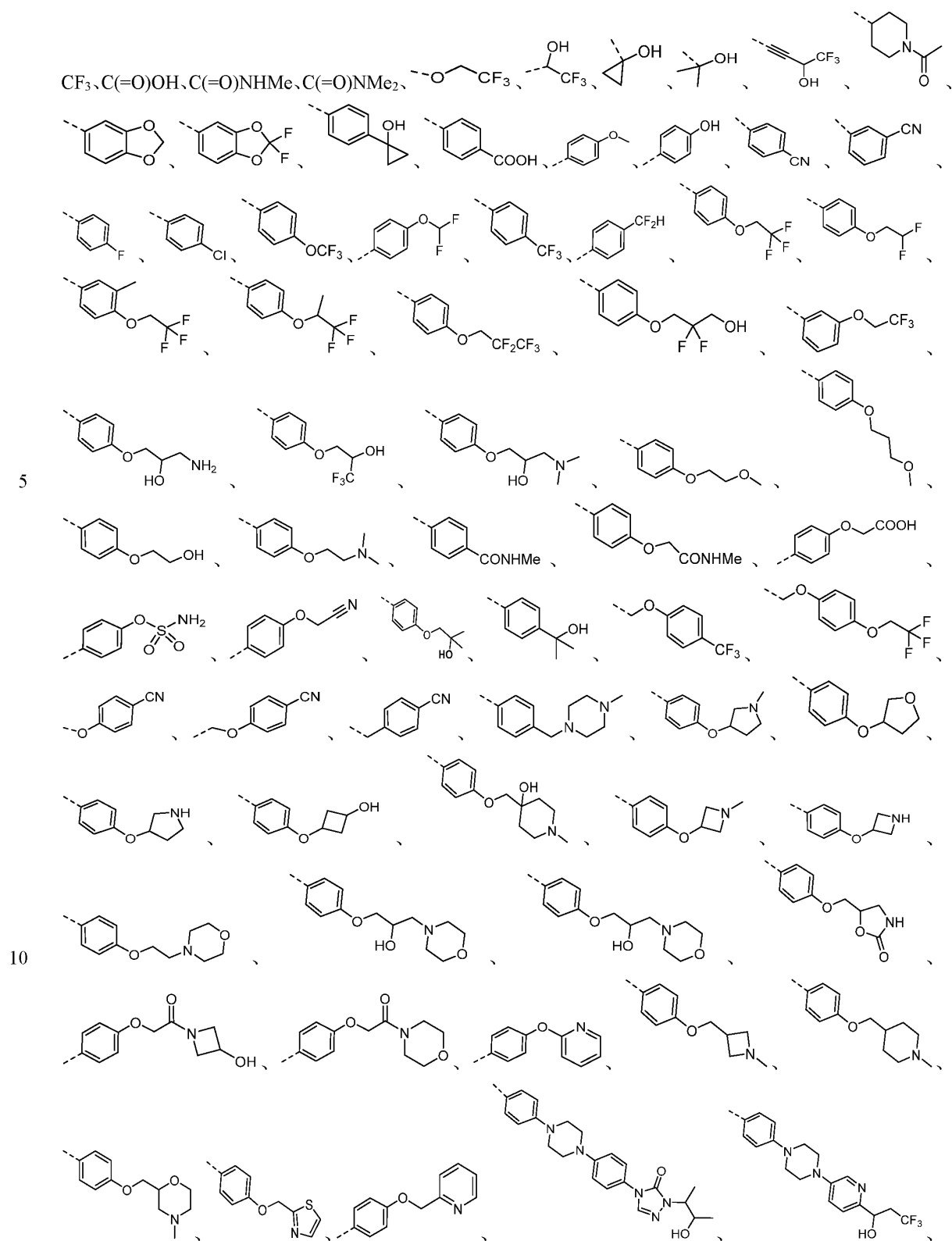
11. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, L_1 选自单键、O、NH、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、



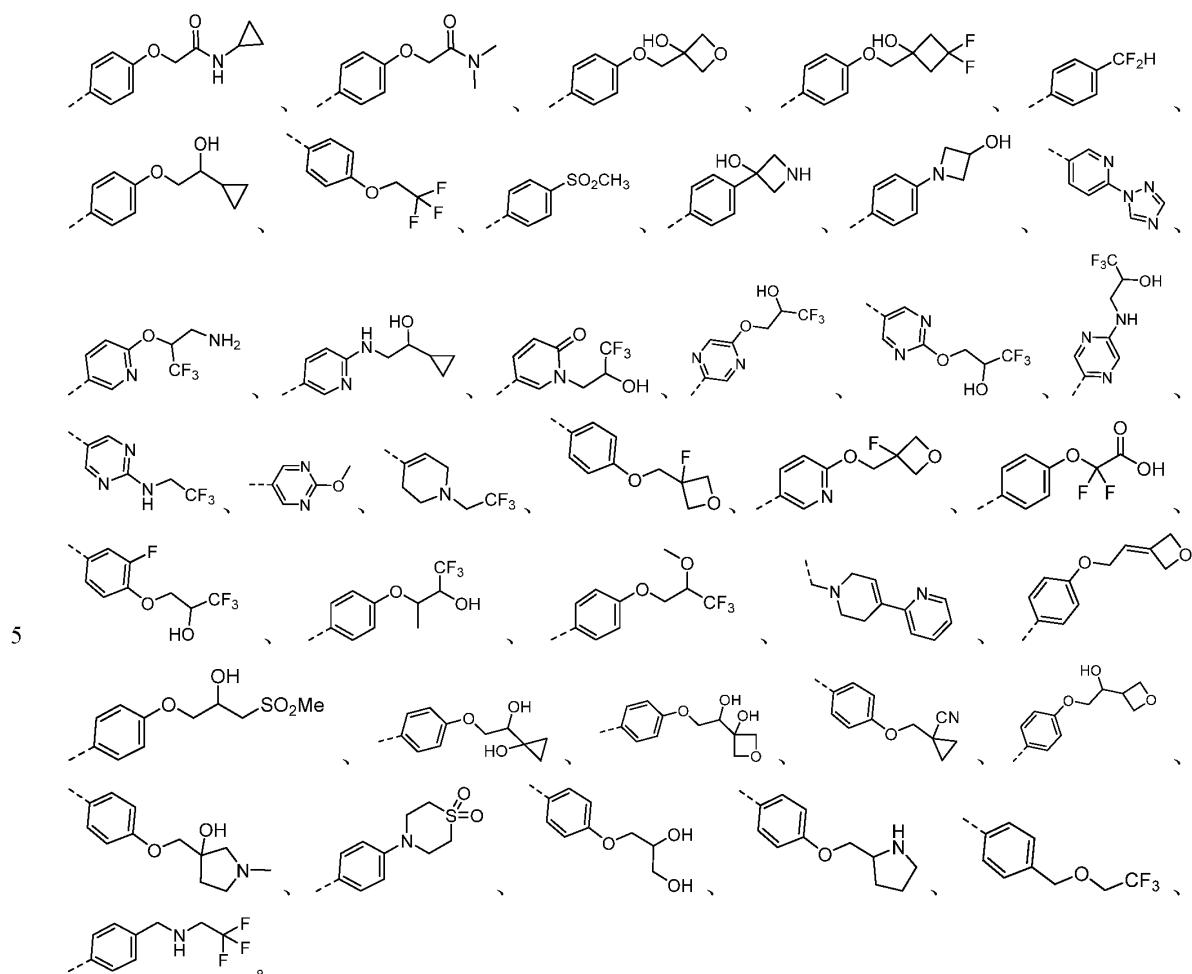
12. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, L_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CH₃、CH₂CF₃、NH₂、



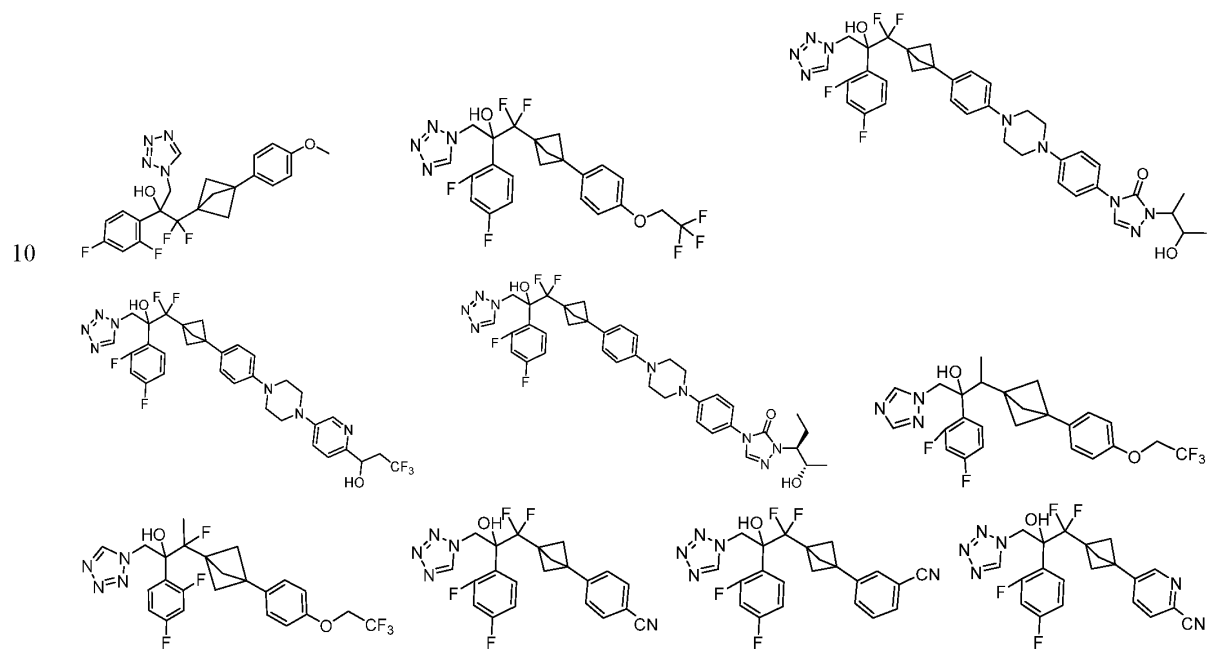
13. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或互变异构体, 其中, 结构单元  选自 H、I、CN、OH、CH₃、NHCH₃、



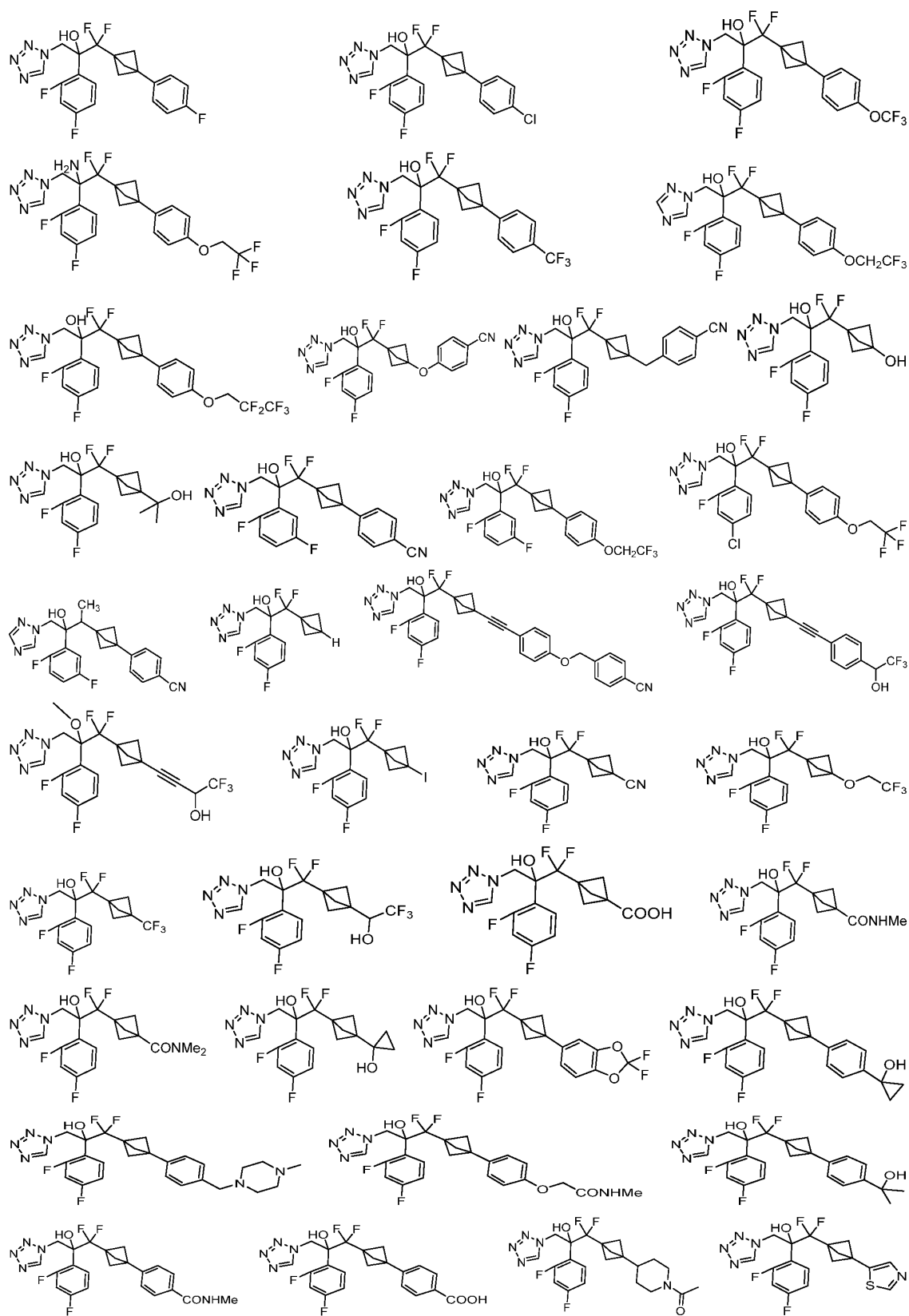




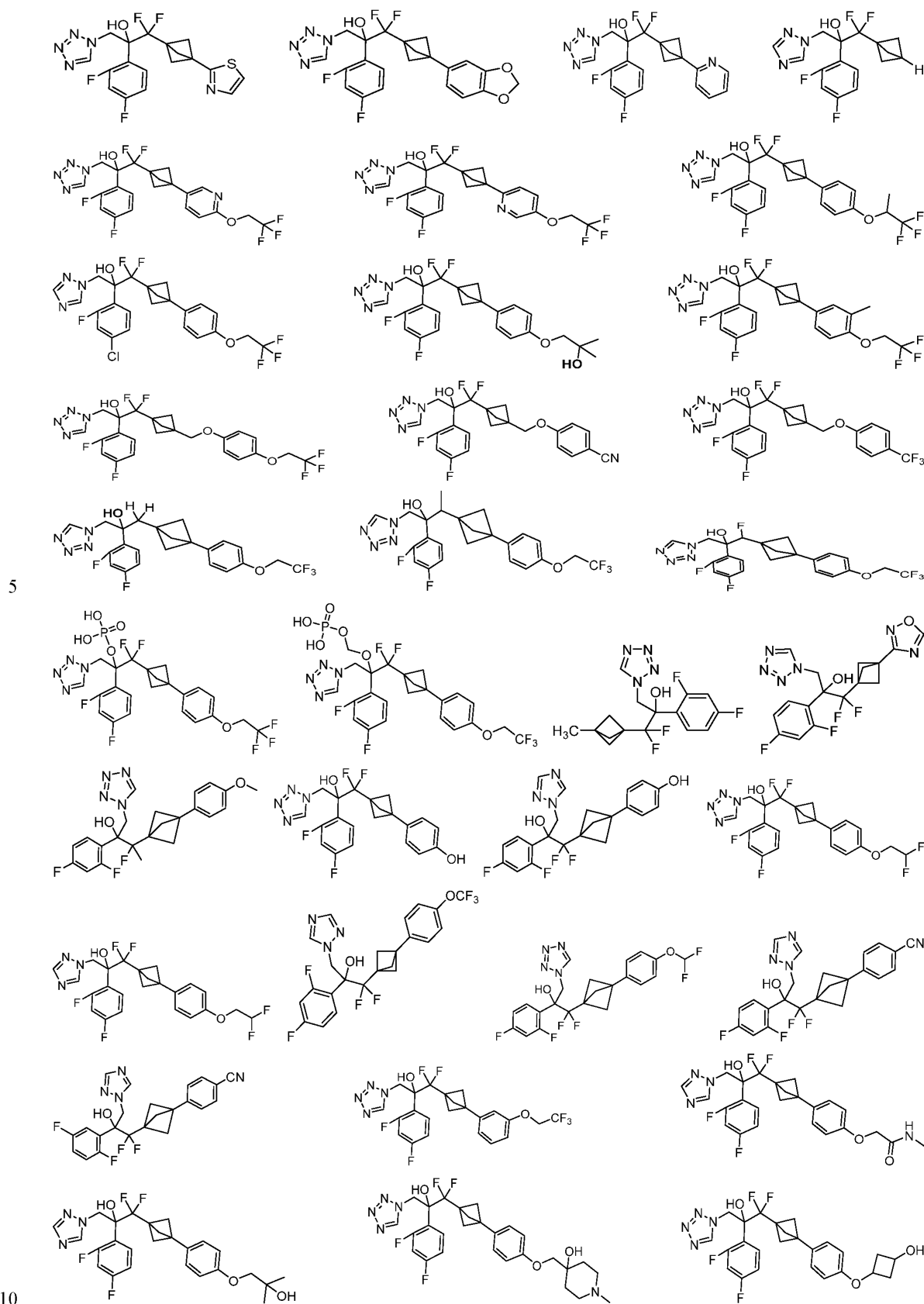
14. 下式化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐，其选自



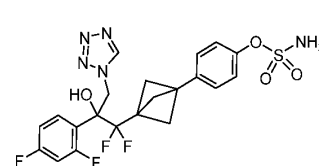
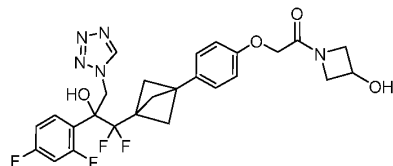
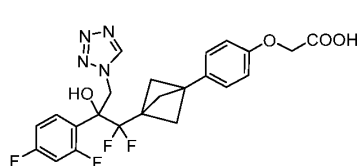
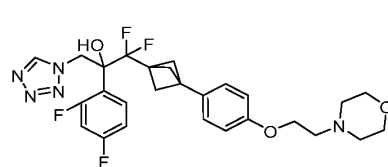
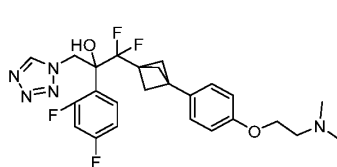
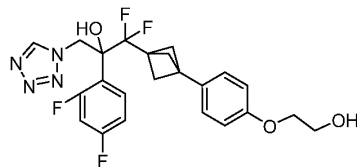
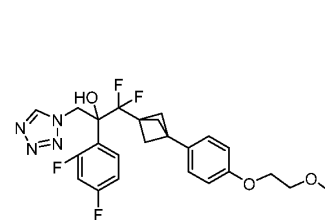
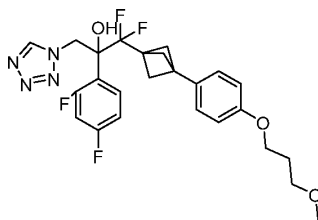
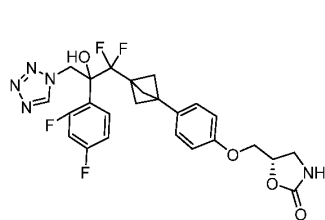
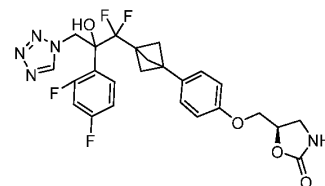
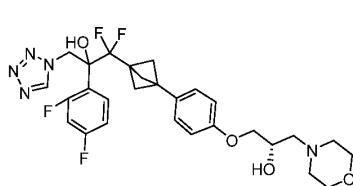
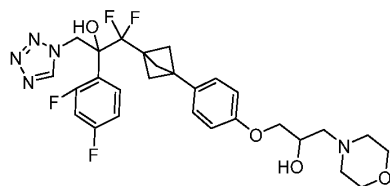
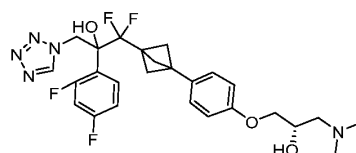
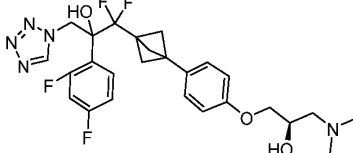
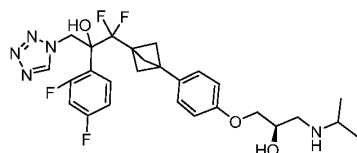
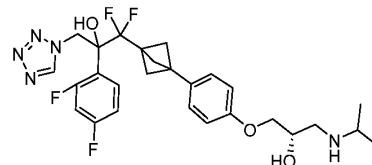
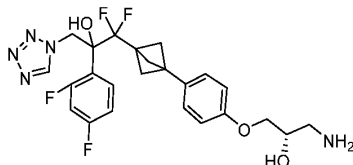
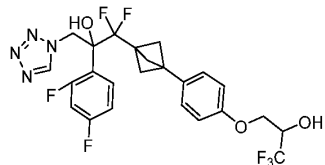
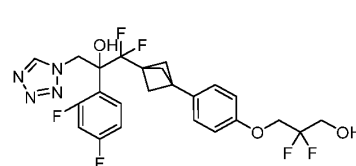
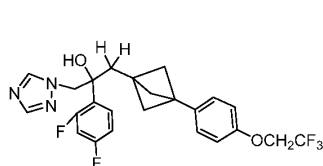
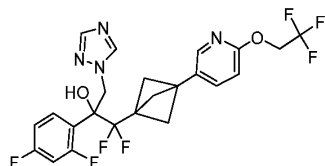
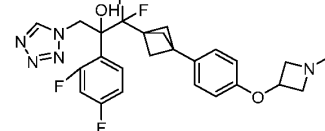
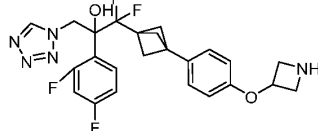
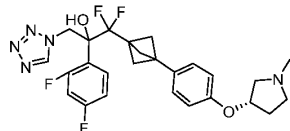
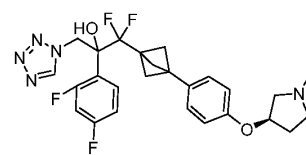
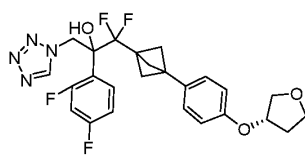
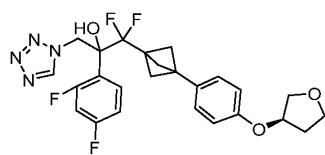
5



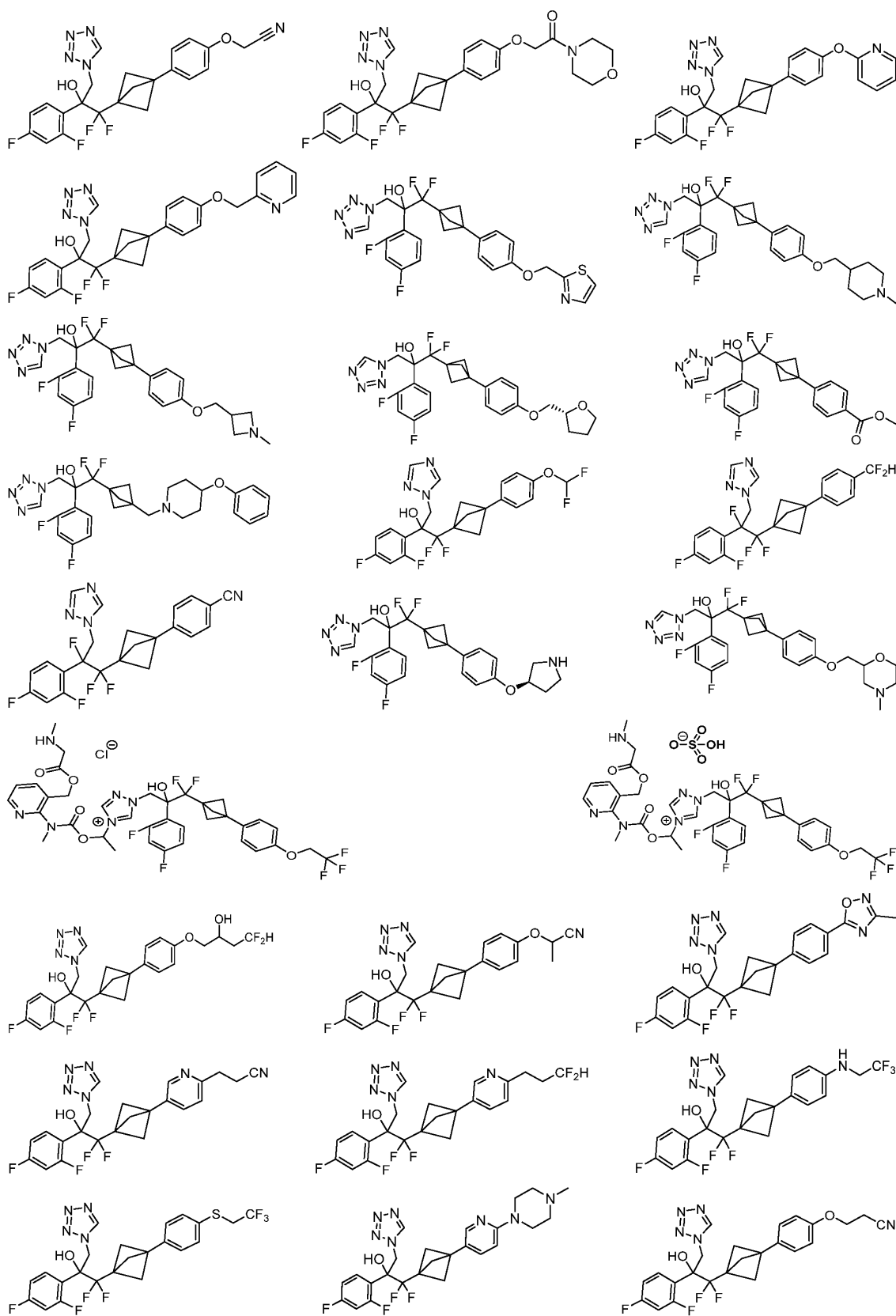
10

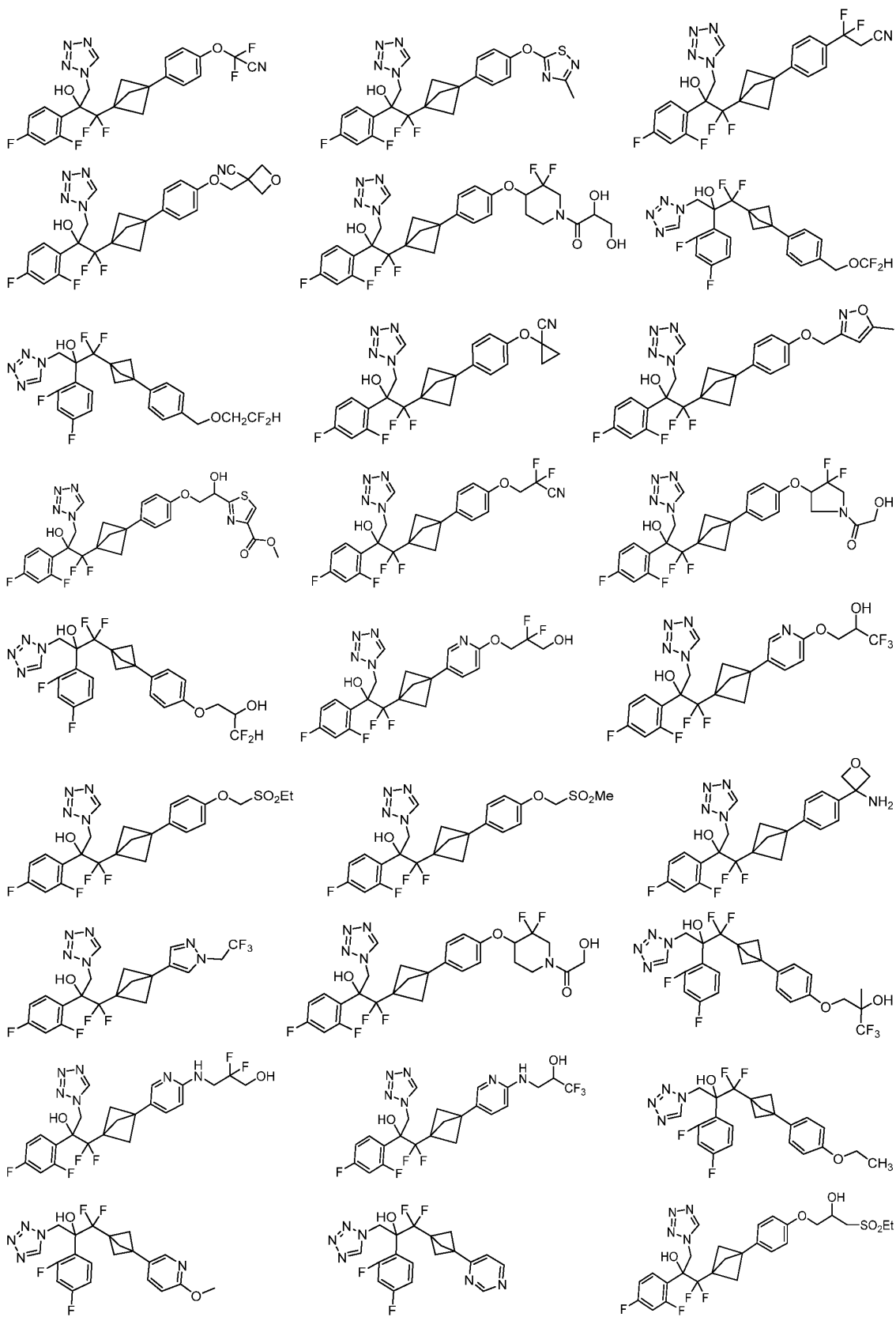


5

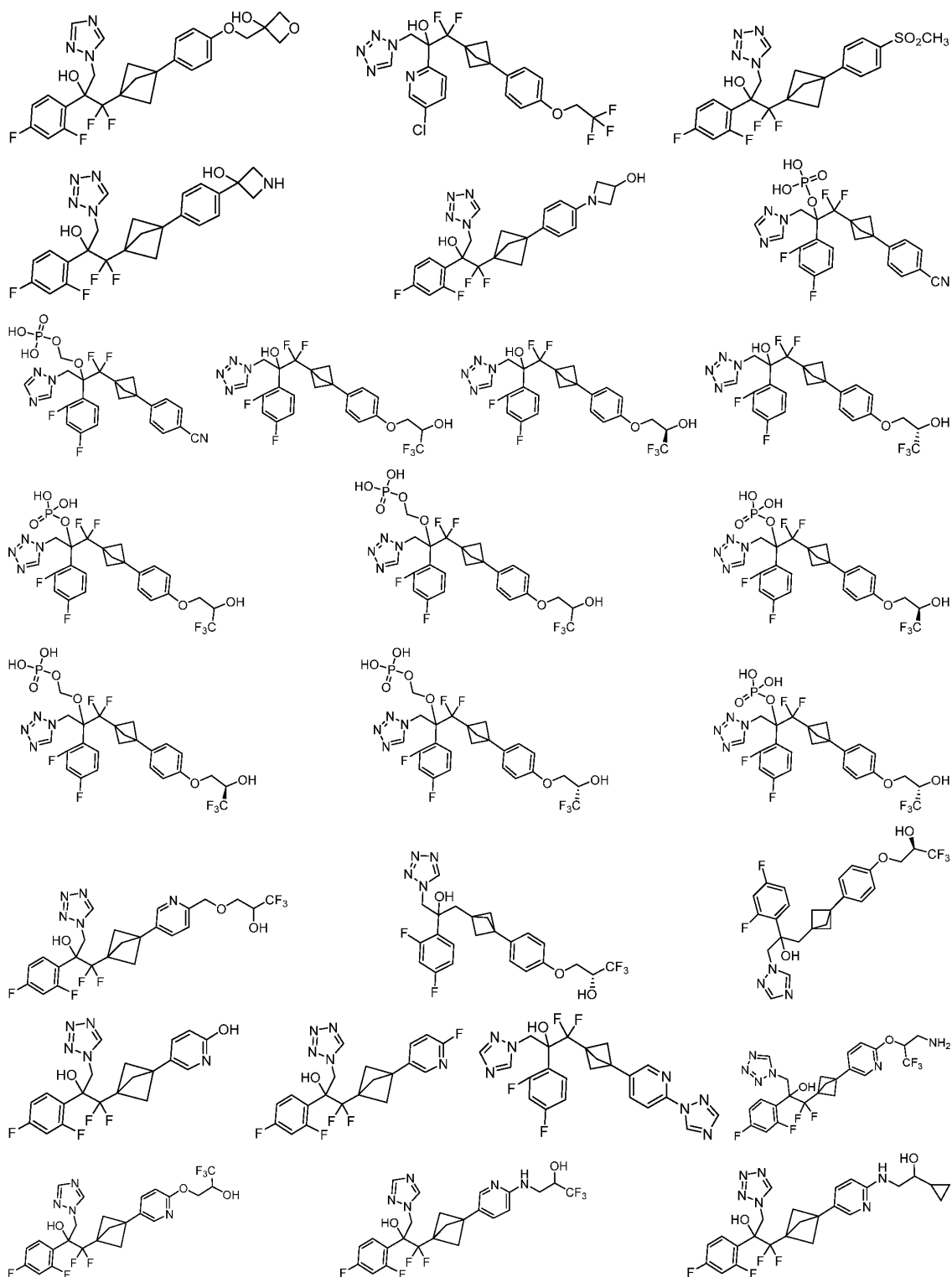


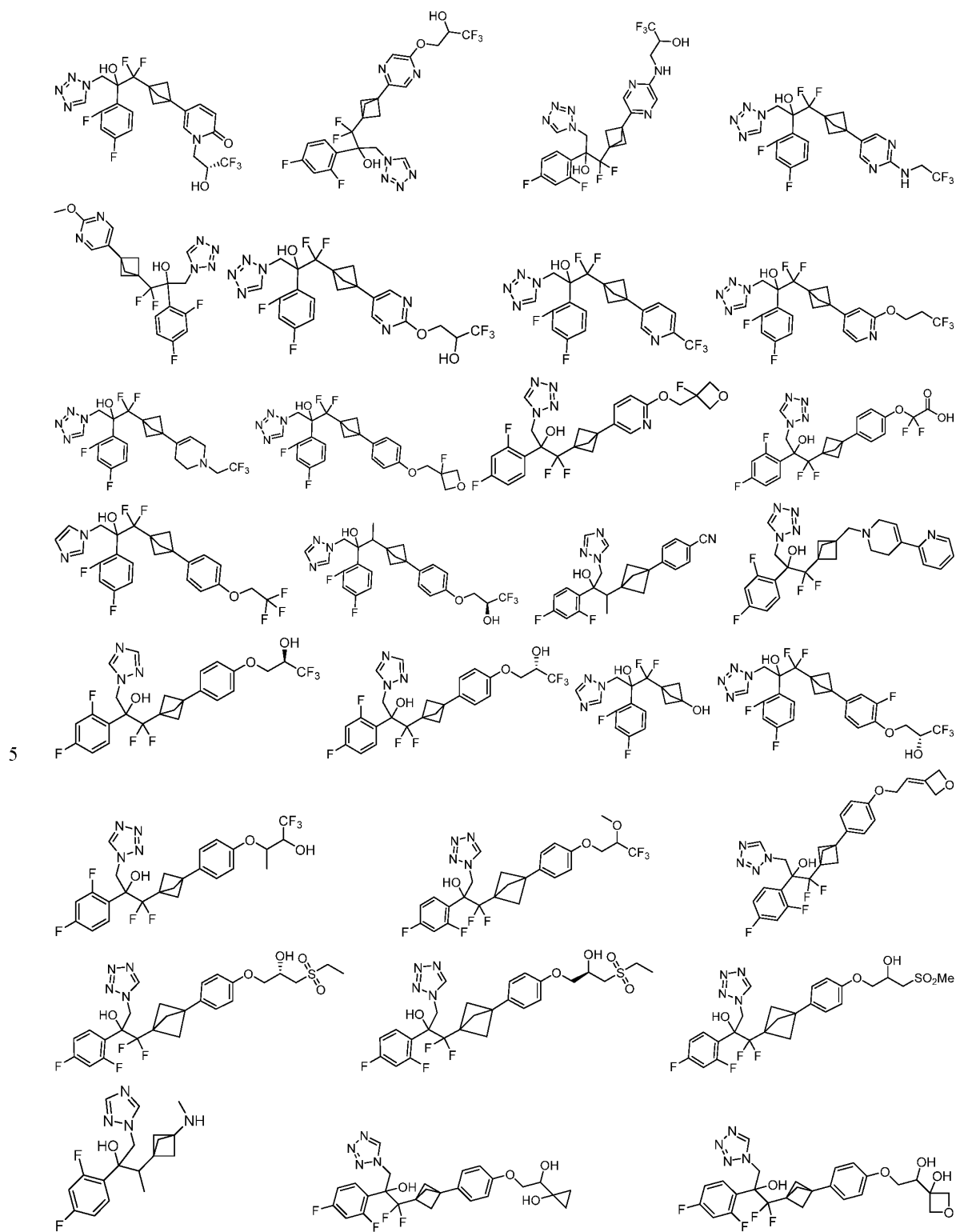
5

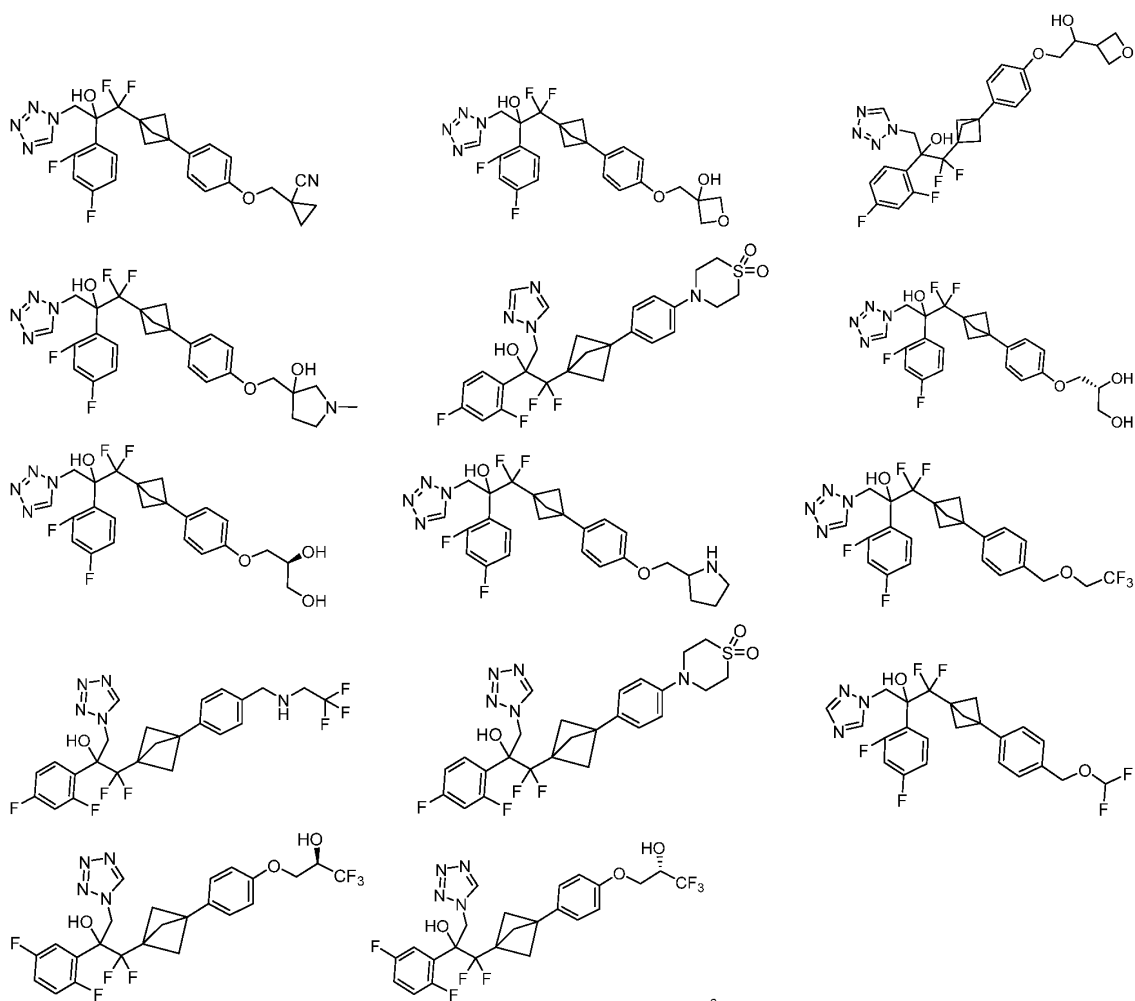




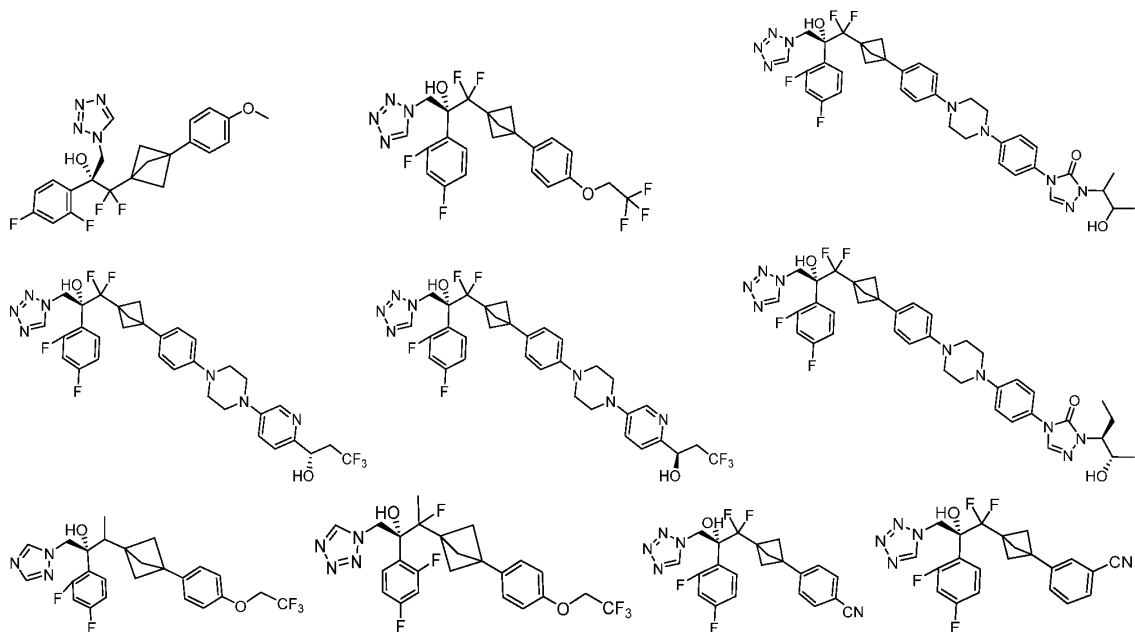






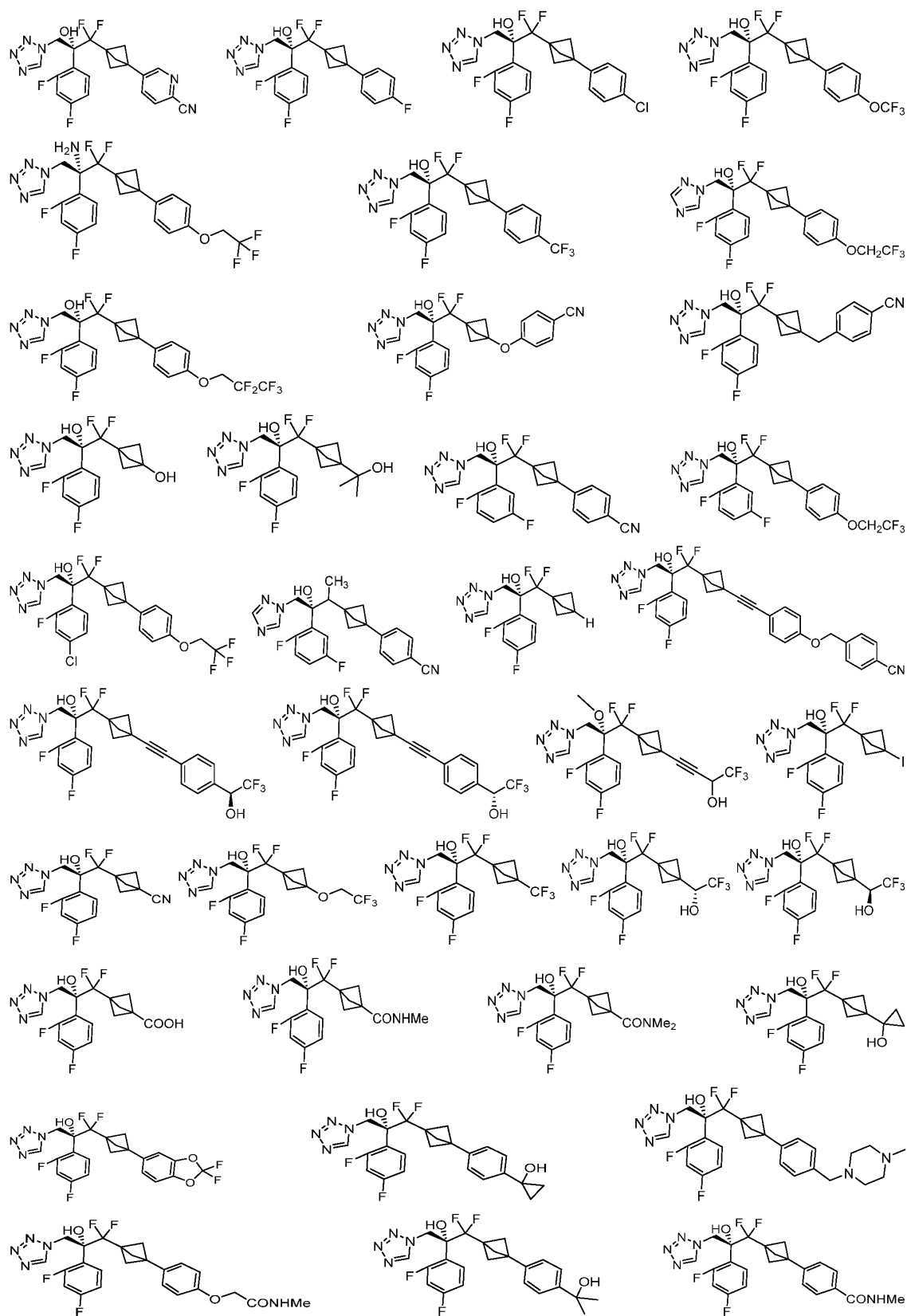


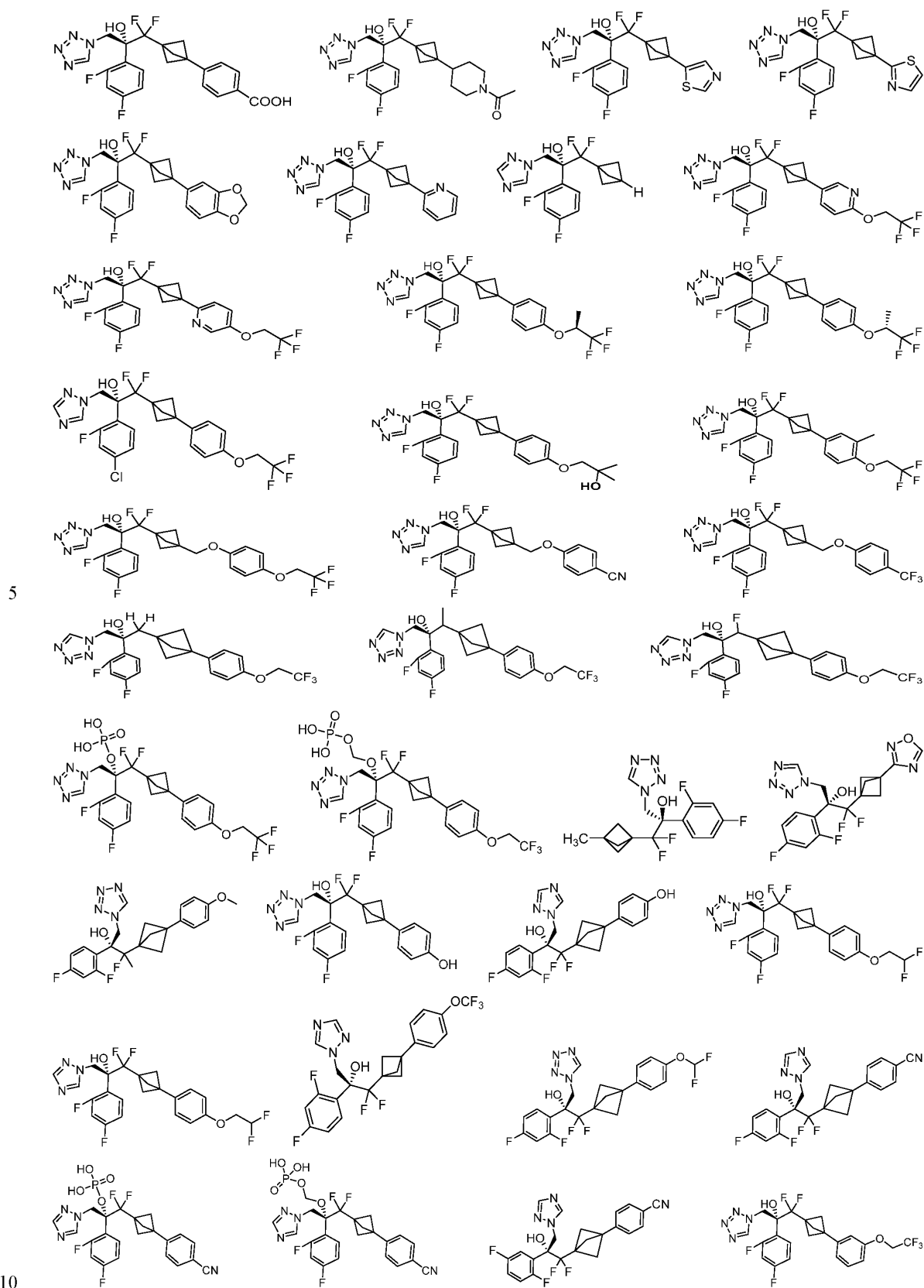
15. 根据权利要求 14 所述的下式化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐，其选自



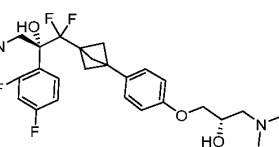
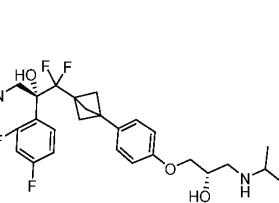
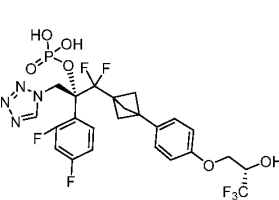
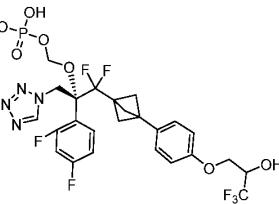
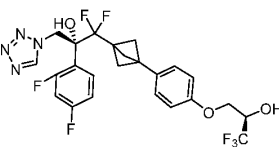
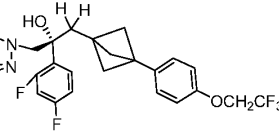
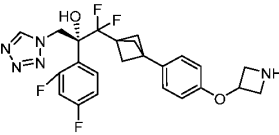
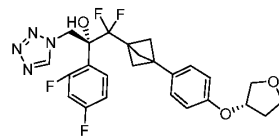
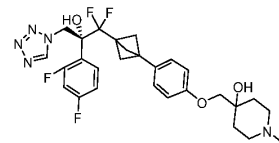
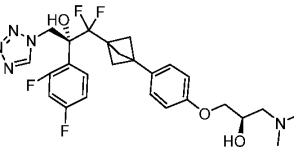
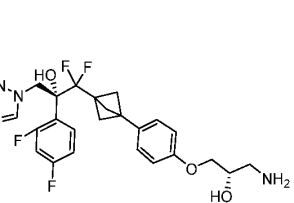
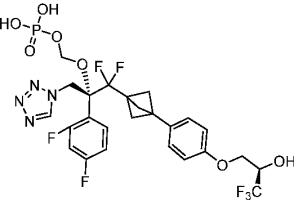
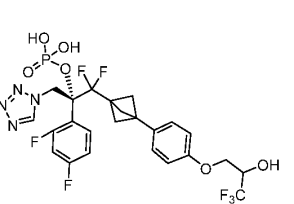
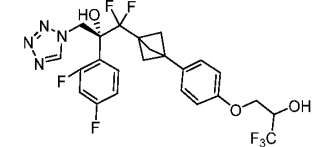
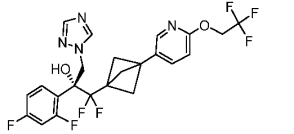
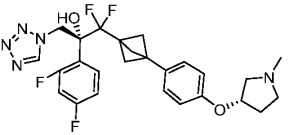
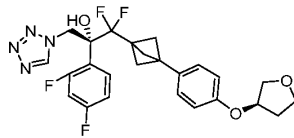
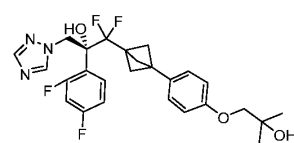
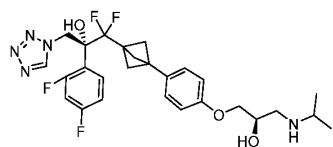
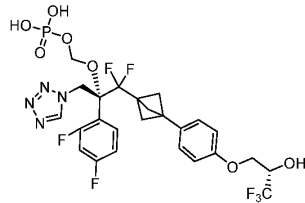
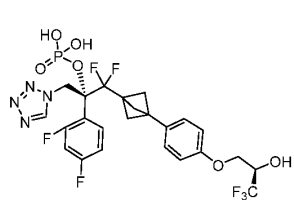
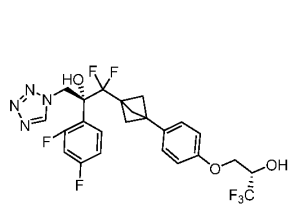
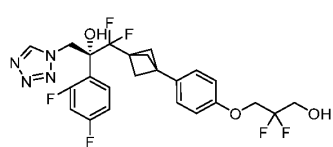
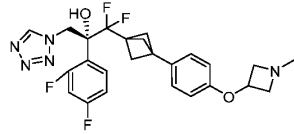
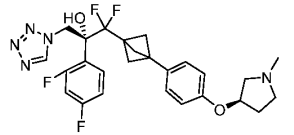
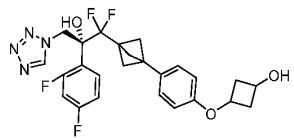
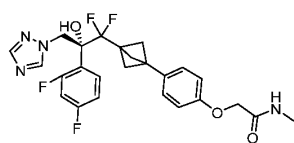
5

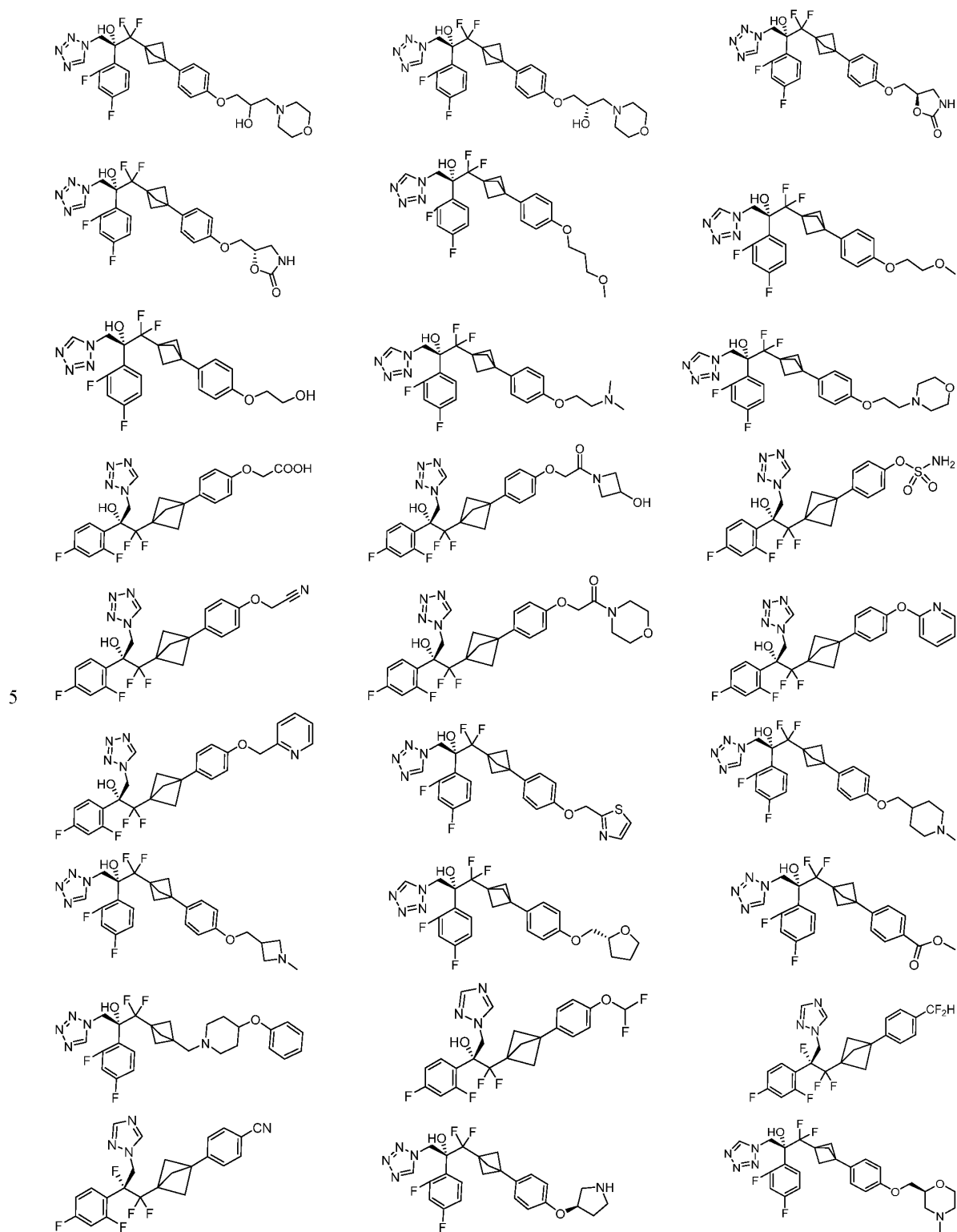
10

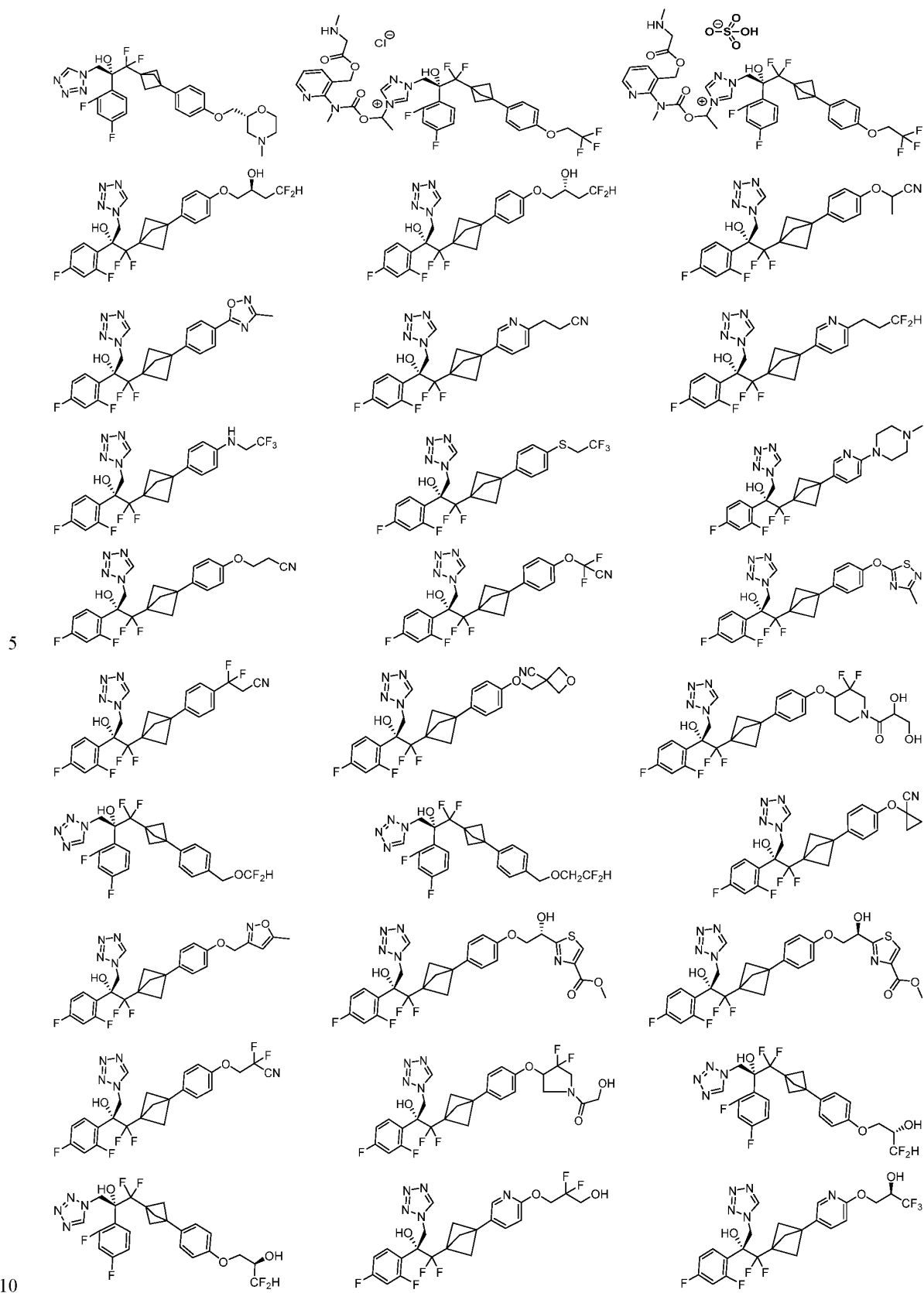


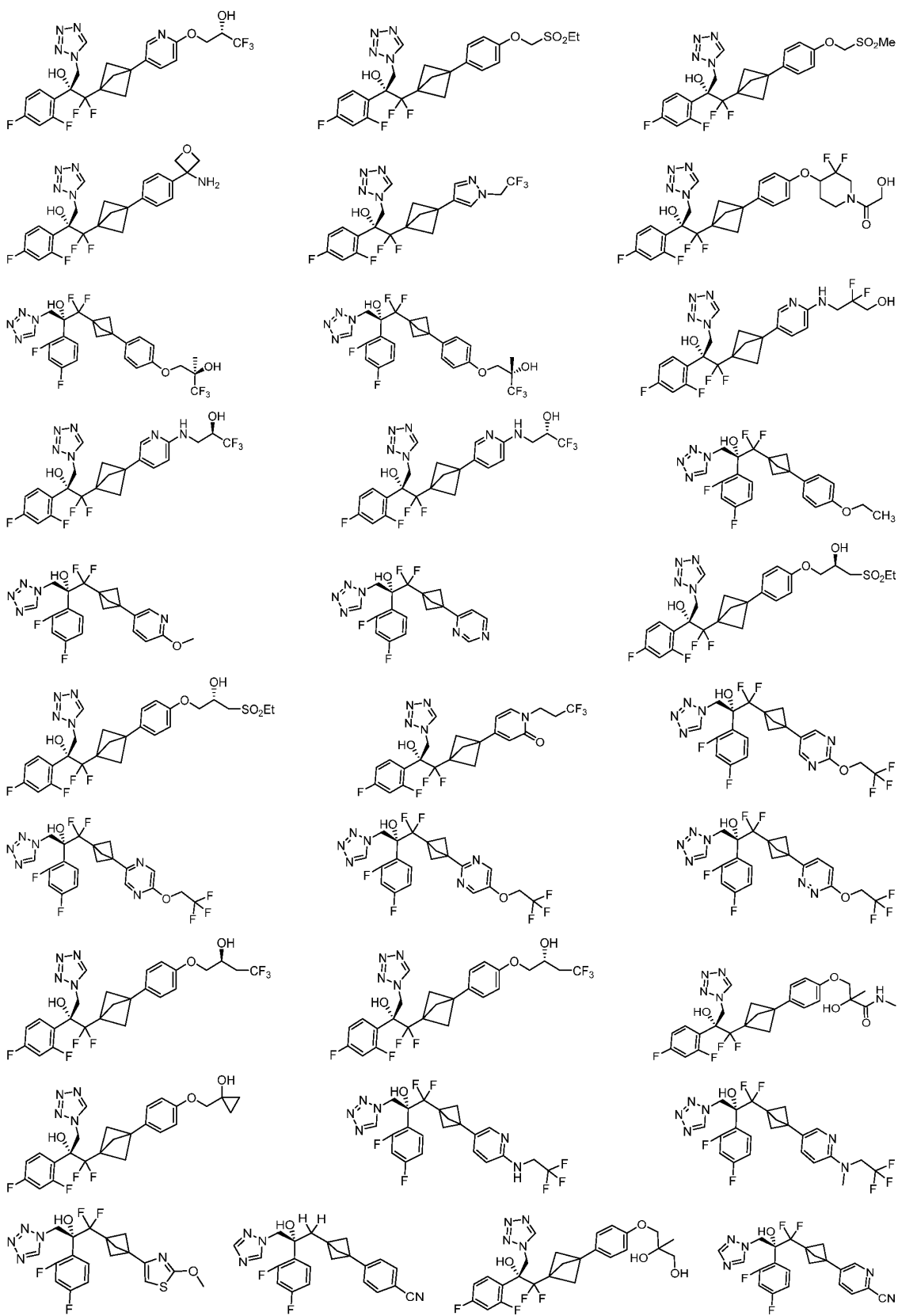


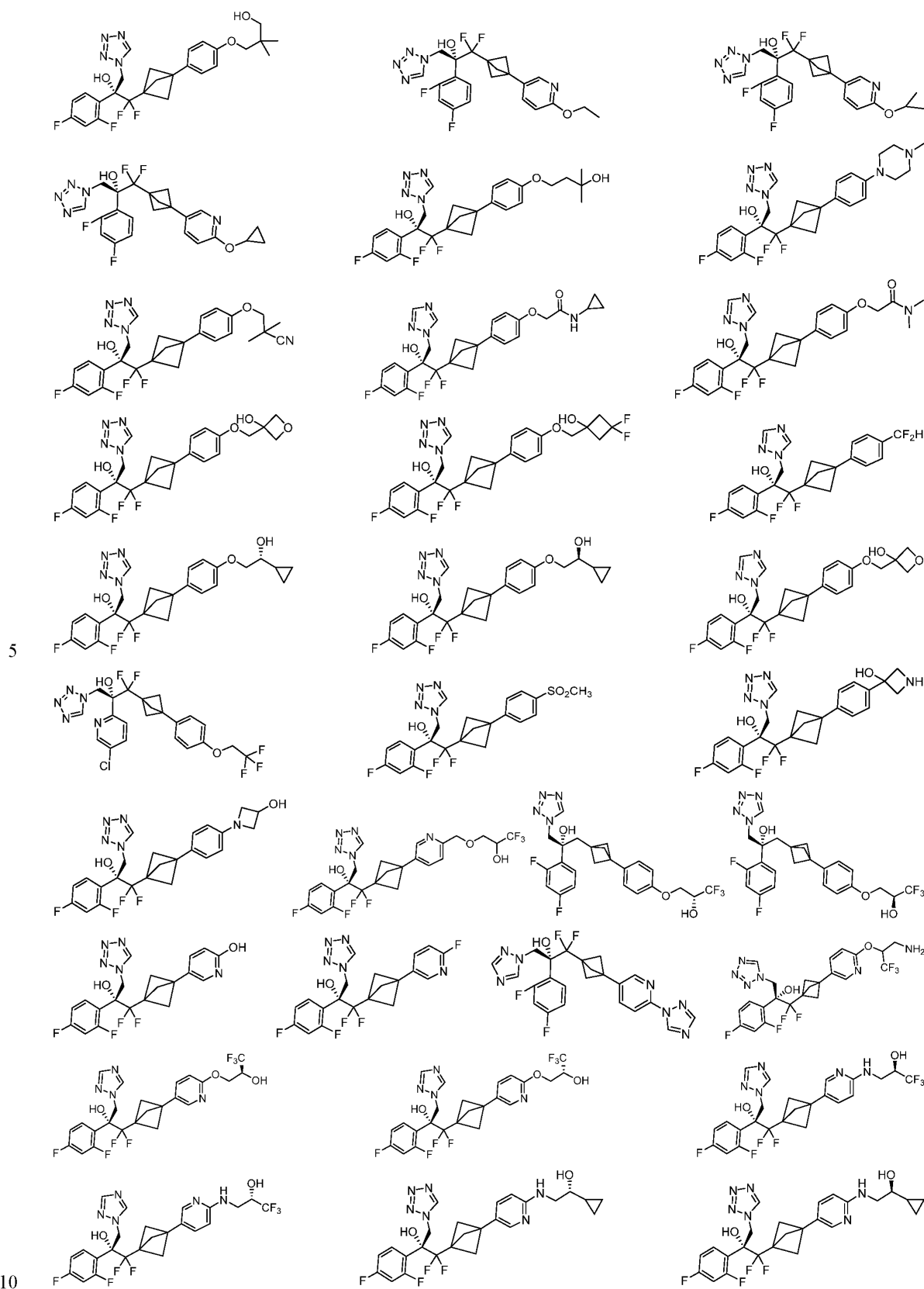
5



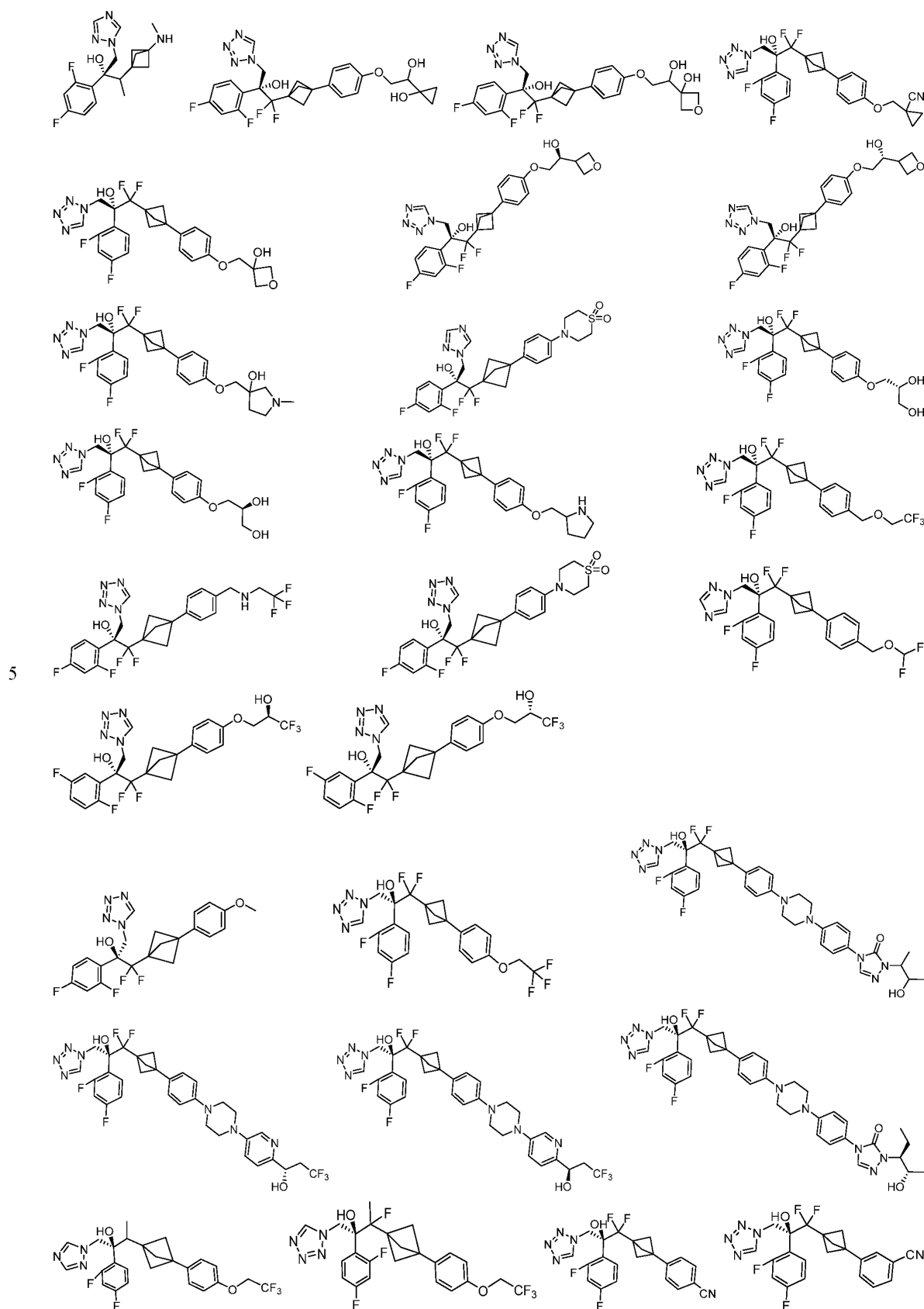




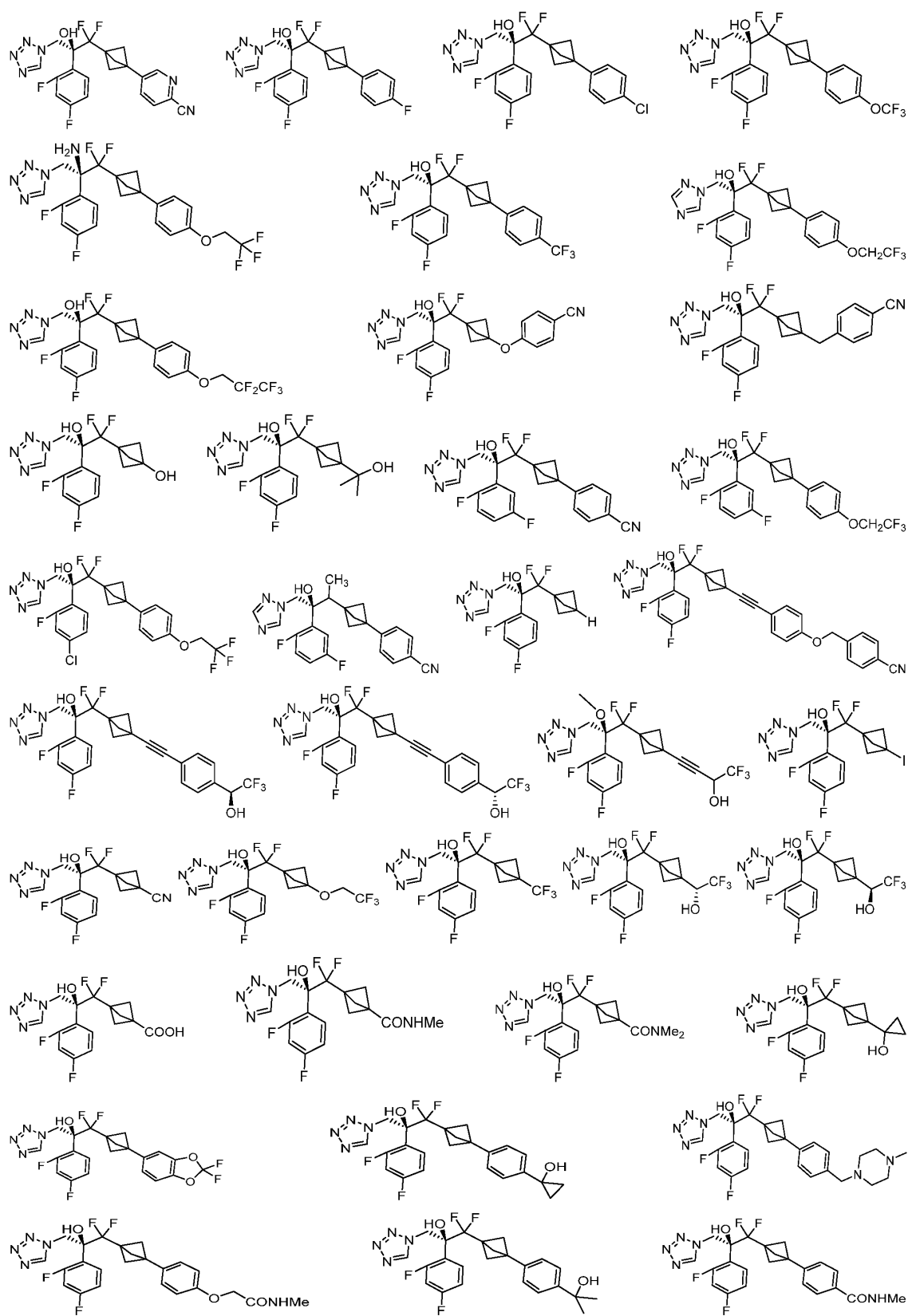




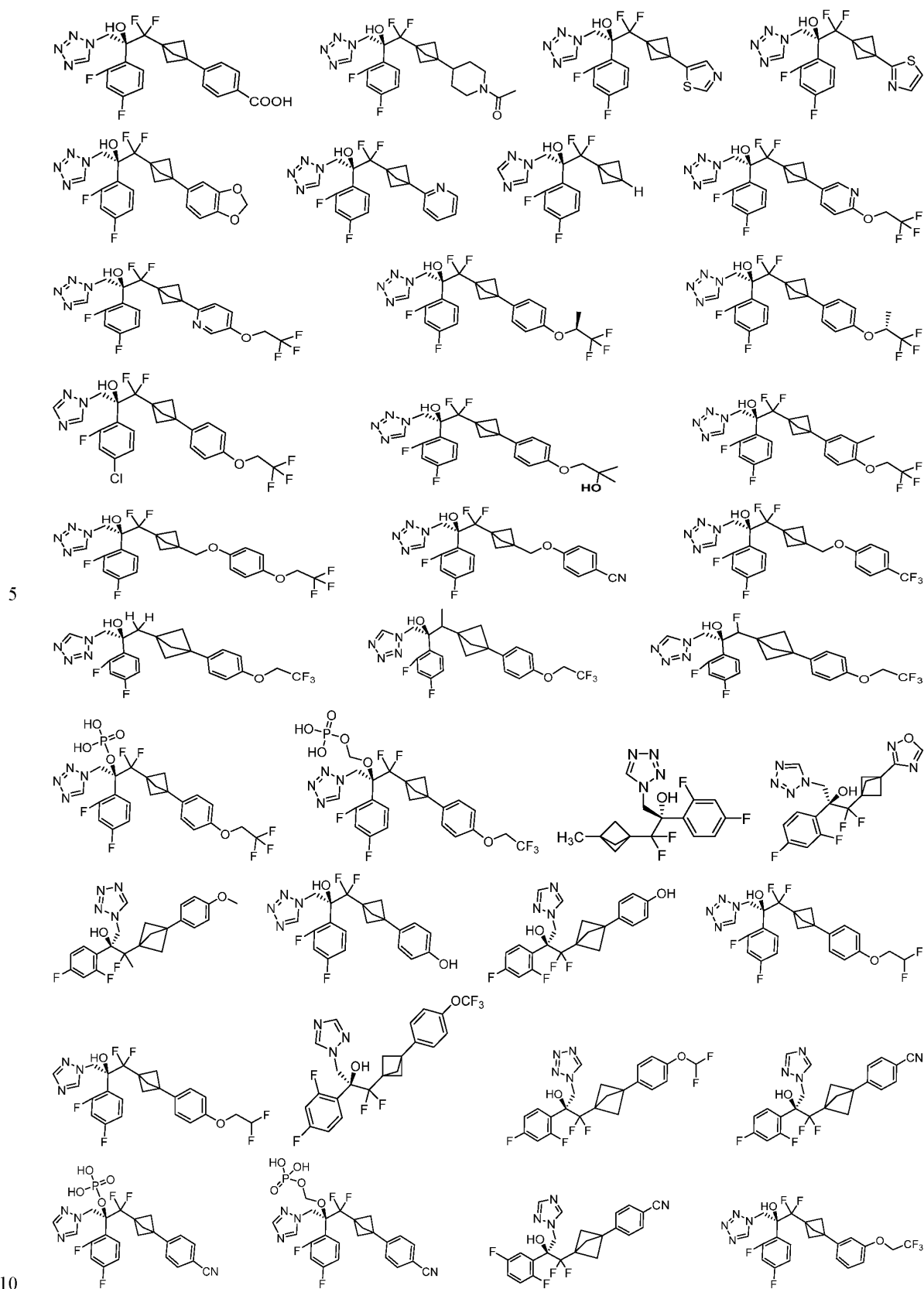




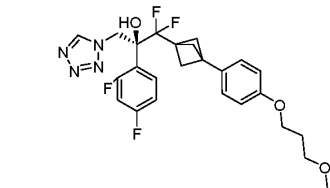
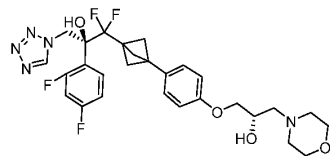
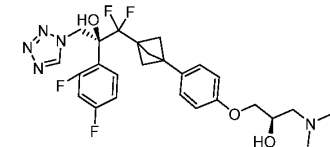
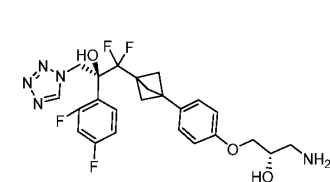
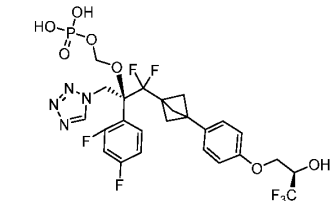
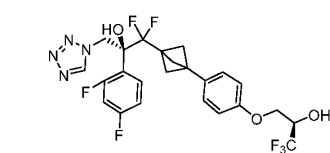
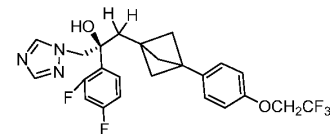
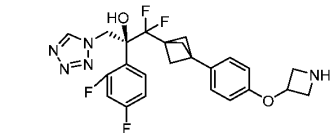
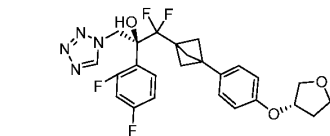
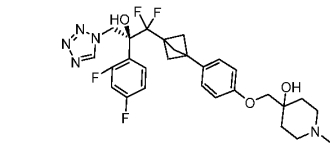
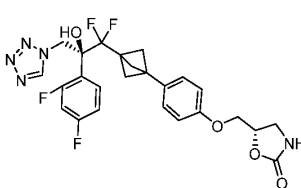
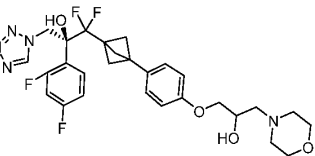
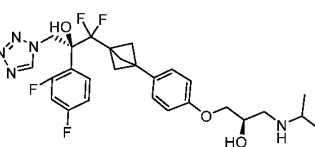
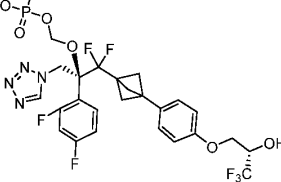
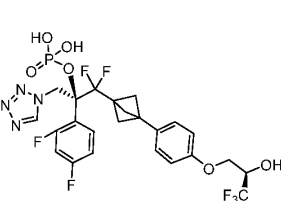
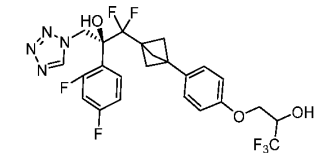
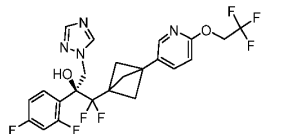
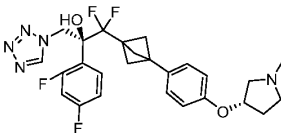
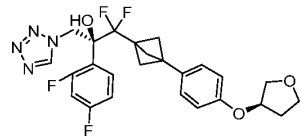
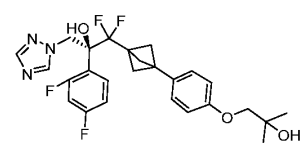
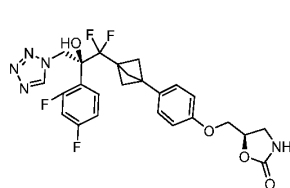
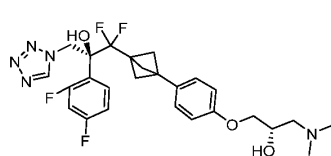
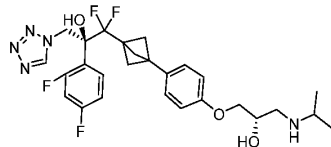
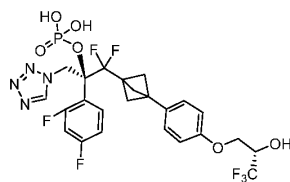
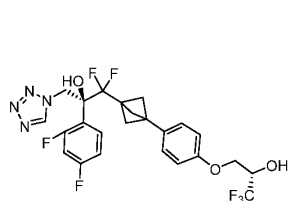
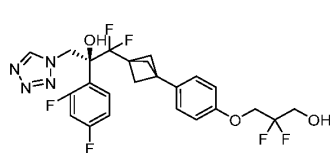
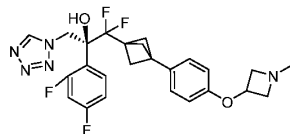
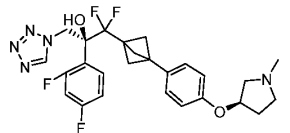
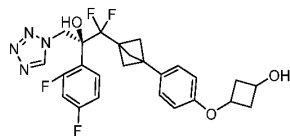
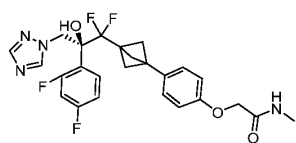
5



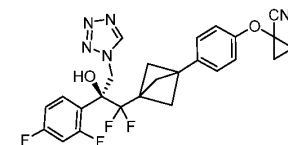
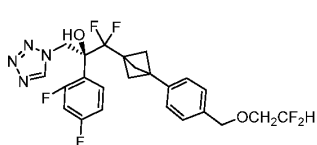
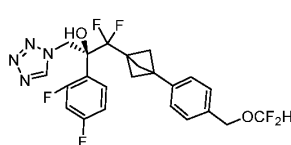
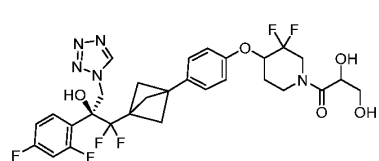
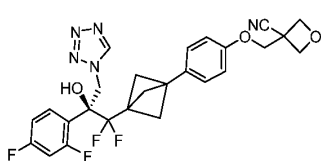
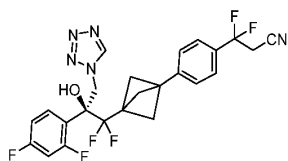
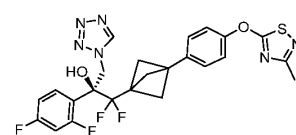
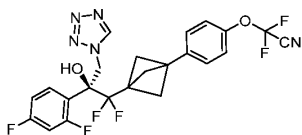
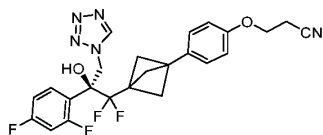
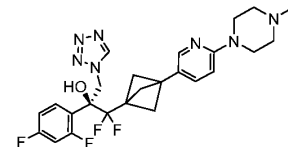
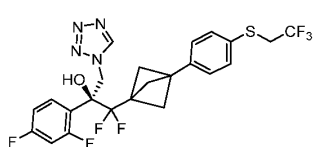
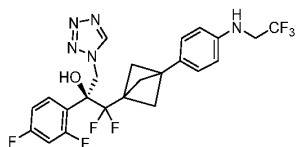
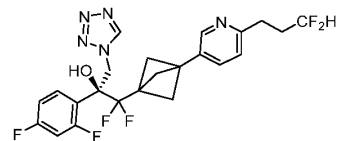
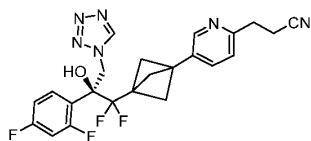
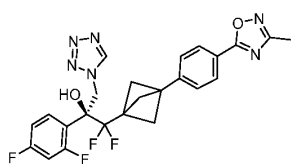
10



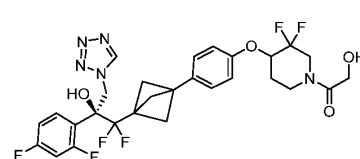
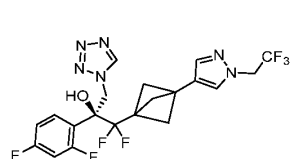
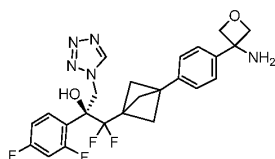
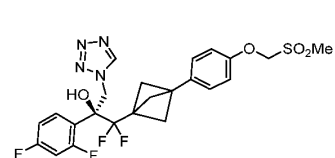
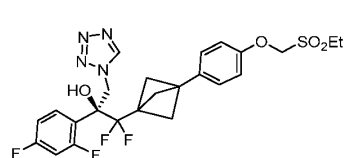
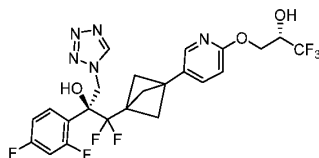
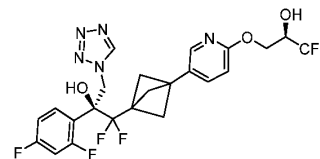
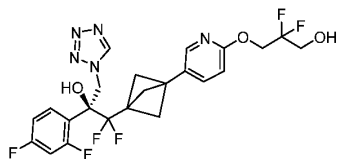
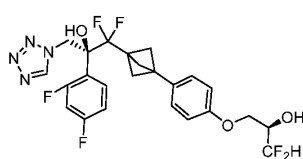
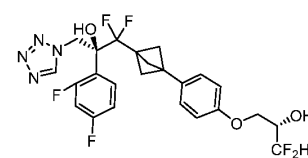
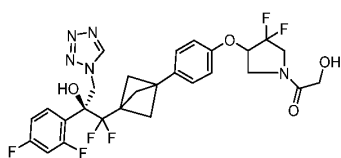
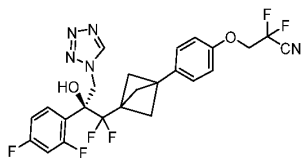
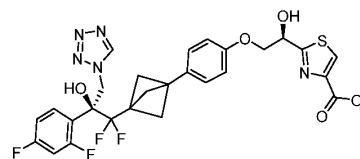
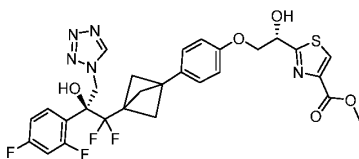
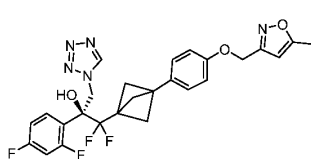
5



10



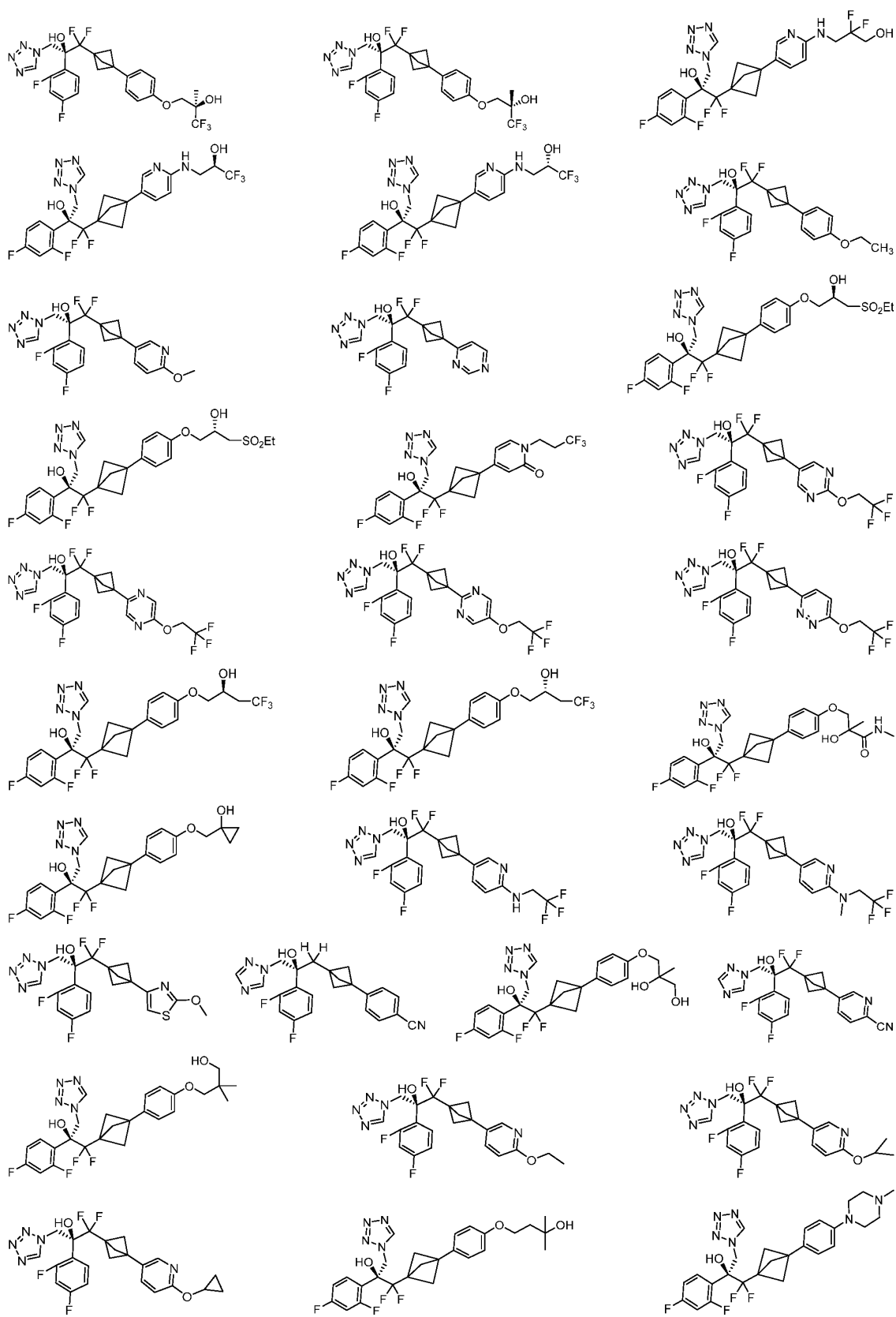
5

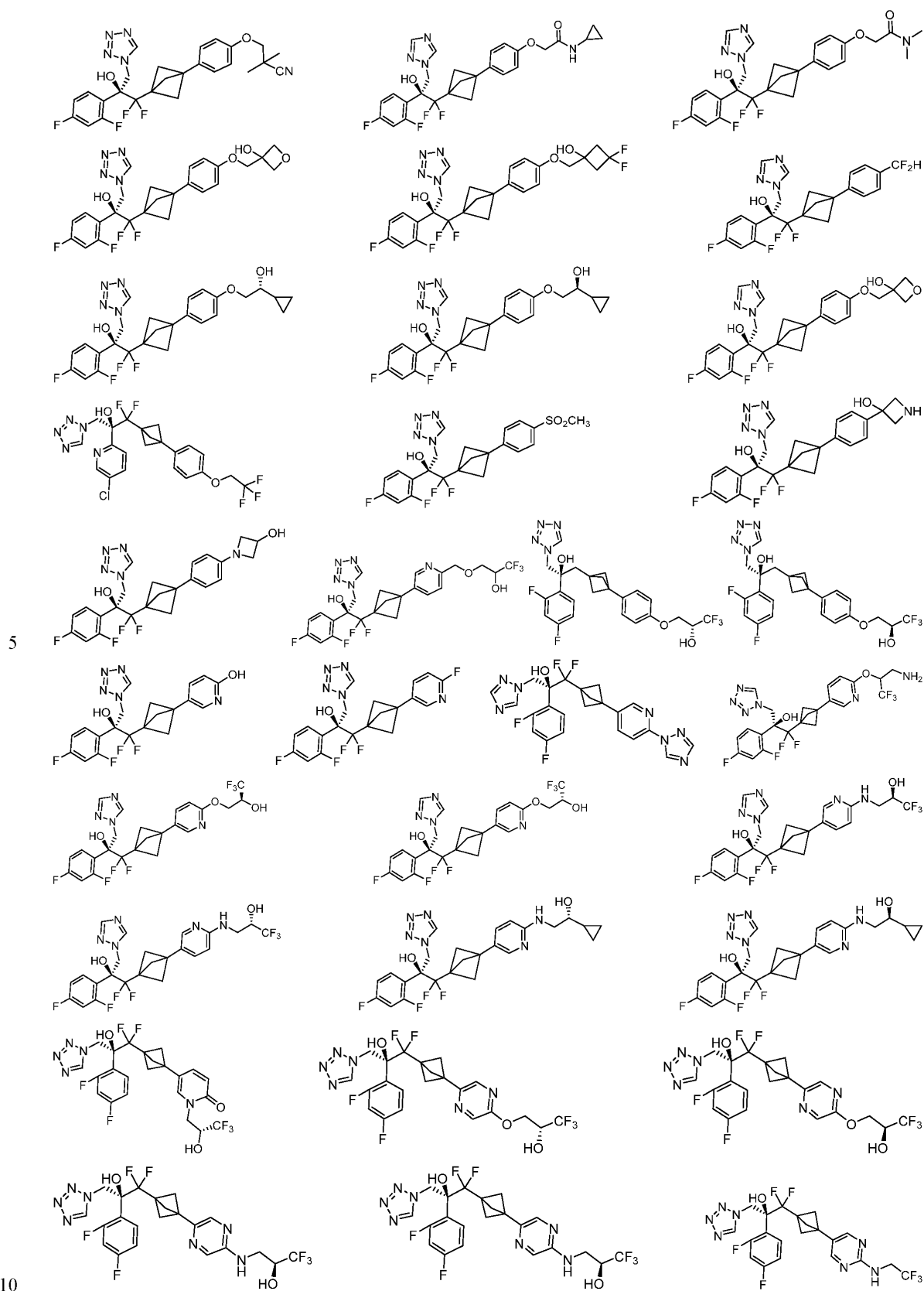


10

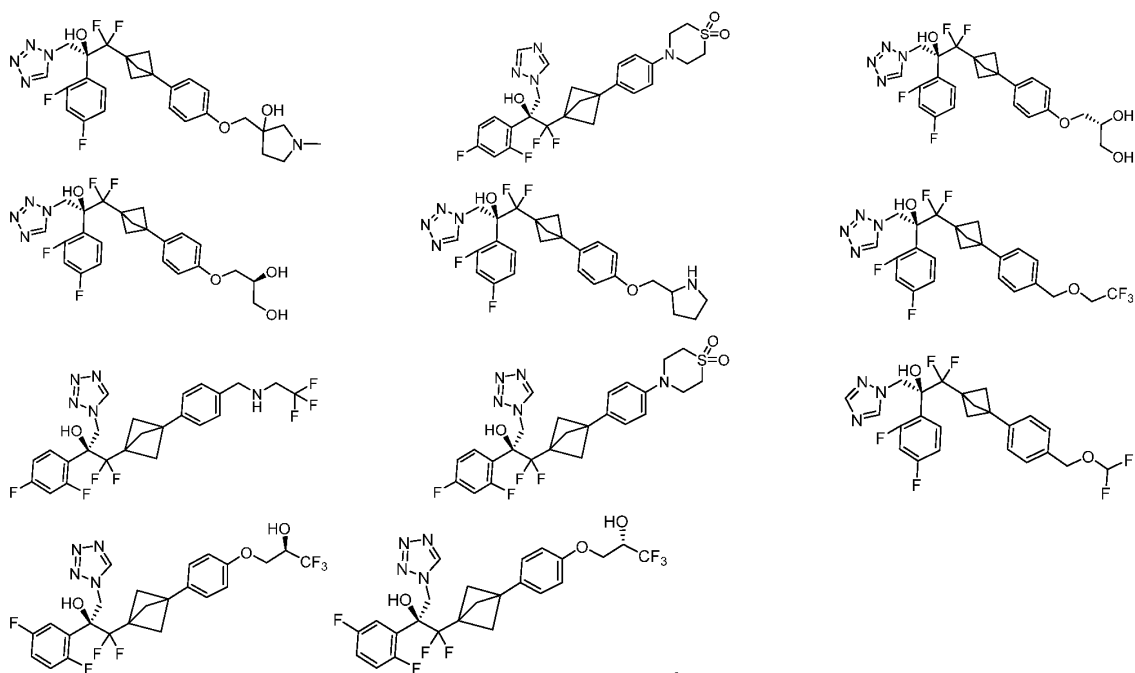
5

10









- 5 16. 权利要求 1-15 任一项所述的化合物、其光学异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐在制备抗真菌感染药物方面的用途。