

一种杂环化合物 CCR4 抑制剂及其用途

技术领域

本发明涉及一种 CCR4 抑制剂，其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、共晶或氘代物，及其在制备治疗 CCR4 介导的相关疾病的药物中的用途。

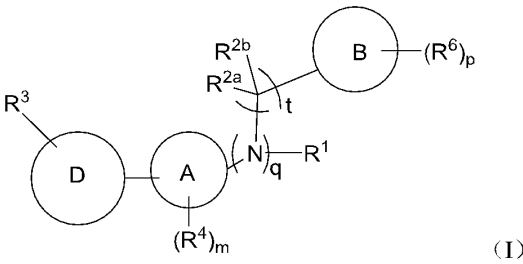
背景技术

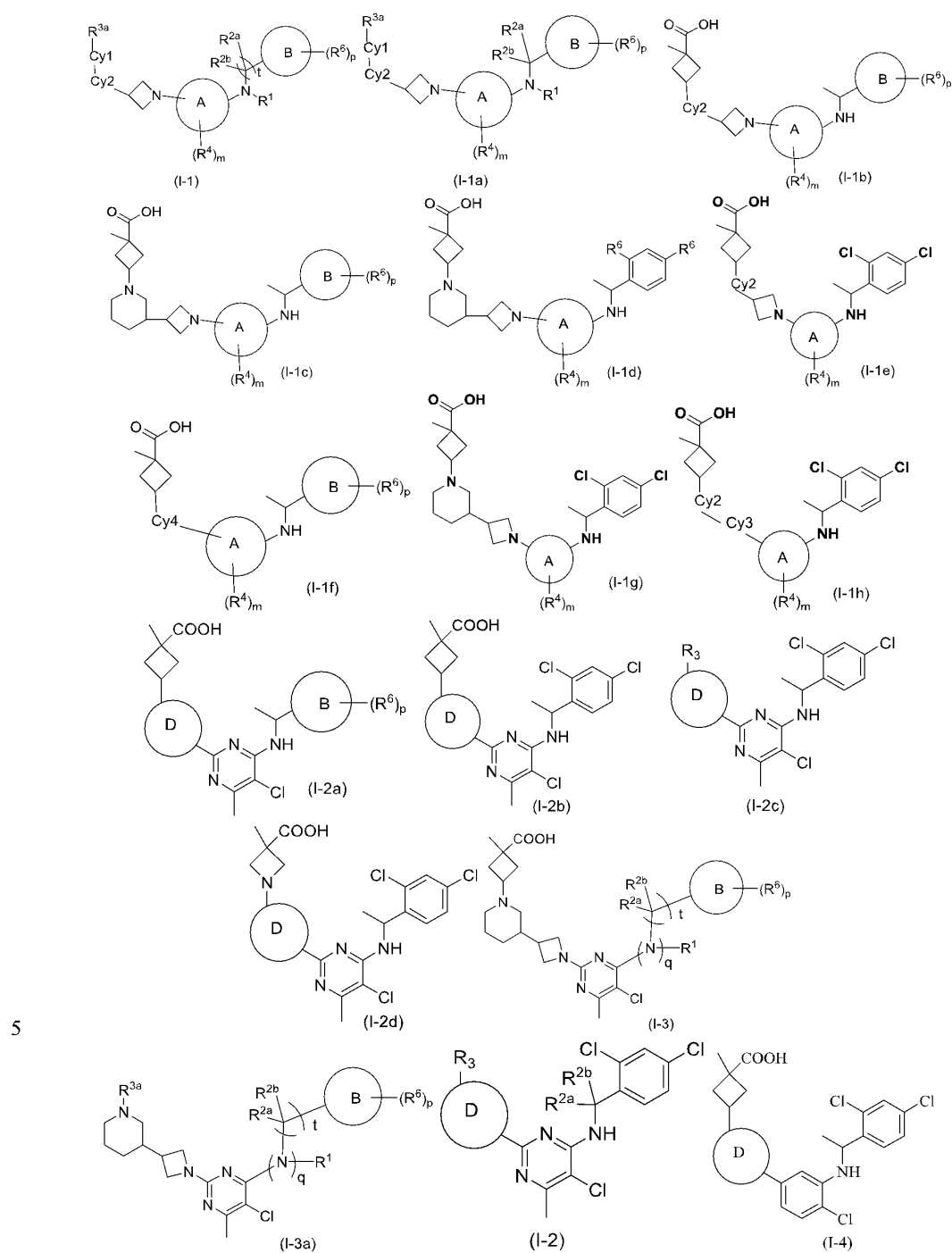
C-C 趋化因子受体 (C-C chemokine receptor type 4, CCR4)，也称为 CD194，由包含 7 次跨膜结构域的多肽链组成，属于 G 蛋白偶联受体家族。其含 360 个氨基酸，分子量约为 41kD，主要表达于各种淋巴细胞和组织，其配体包括多种趋化因子。作为重要的趋化因子受体，CCR4 与其它趋化因子配体产生结合，行使其功能，参与调控人类自身免疫疾病过程，主要包括特应性皮炎、哮喘、皮肤 T 细胞淋巴瘤。研究表明，CCR4 由 Th2 细胞、调节性 T 细胞(Tregs)、肥大细胞和皮肤归巢的淋巴细胞 Ag 阳性 T 细胞表达，通过阻断 Th2 细胞上高表达的 CCR4 受体，选择性抑制 Th2 细胞向炎症组织的迁移，从而在哮喘、特应性皮炎等炎症发病机制上游通路发挥作用。因此，它在常伴有 Th2 型 CD4⁺T 细胞大量浸润的炎症性疾病中发挥重要作用，如特应性皮炎、哮喘、变应性气道炎症等。

发明内容

本发明提供了一种式(I)、(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)、(I-1h)、(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-3)、(I-3a)、(I-4)的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，所述化合物具有活性好、理化性质优异、便于制剂、药代动力学性质优异、生物利用度高、毒副作用低的优异效果。

所述式(I)、(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)、(I-1h)、(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-3)、(I-3a)、(I-4)的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，





其中,

A 环选自 6 元杂芳基、9-10 元双环杂芳基、芳基、9-10 元双环杂环基；

在一些实施方案中，A 环选自 6 元杂芳基、9-10 元双环杂芳基、6-10 元芳基、9-10 元双环杂芳基；

在一些实施方案中，A 环选自 6 元杂芳基、9-10 元双环杂芳基、芳基；

B 环选自苯基、8-10 元芳基、5-6 元杂芳基、8-10 元杂芳基；

D 环选自 -Cy2-Cy3-#、-L₁-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#、-L₁-Cy3-#、Cy4、-L₁-Cy4-#，其中#代表 D 环与 A 环的连接位点；

- 5 Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基、苯基，所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；

10 在一些实施方案中，Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基，所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；

Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元并杂环烷基或苯基，所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基和 NH₂ 的基团取代；

在一些实施方案中，Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元并杂环烷基或苯基；

- 15 Cy4 选自 7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基；

L₁ 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、-C(=O)-；

在一些实施方案中，L₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(=O)-；

m、p、q、t 各自独立选自 0、1、2、3、4、5；

R¹、R^{2a}、R^{2b} 各自独立选自 H、氘、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基；

- 20 R³ 选自 Cy1-R^{3a}、R^{3a}；

Cy1 选自 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代；

R^{3a} 选自 -COOH、COOC₁₋₆ 烷基、-P(O)(OH)OH、-P(O)(OH)H、羟基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基 -COOH、5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基，所述杂芳基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自=O，

- 25 C₁₋₆ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{3a} 选自 -COOH、-COOC₁₋₆ 烷基、-P(O)(OH)OH、-P(O)(OH)H、羟基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基 -COOH、-C₁₋₆ 烷基 -OH、5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基，所述杂芳基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自=O，甲基、乙基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基的基团取代；

- 30 在一些实施方案中，R^{3a} 选自 -COOH、-COOC₁₋₆ 烷基、-P(O)(OH)OH、-P(O)(OH)H、羟基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基 -COOH、-C₁₋₆ 烷基 -OH、5-6 元杂芳基；

R⁴ 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)R^{4a}；

R^{4a} 选自氘、卤素、OH、氨基、C₁₋₆ 烷基；

- 35 R⁶、R^{6a} 各自独立的选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基；

作为选择，两个 R⁶ 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烯基；所述的环烯基任选被选自 1-5 个 R^{6a} 取代；

作为选择, R^4 与 R^1 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环烷基;

作为选择, R^1 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂环烷基;

作为选择, R^{2a} 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烷基;

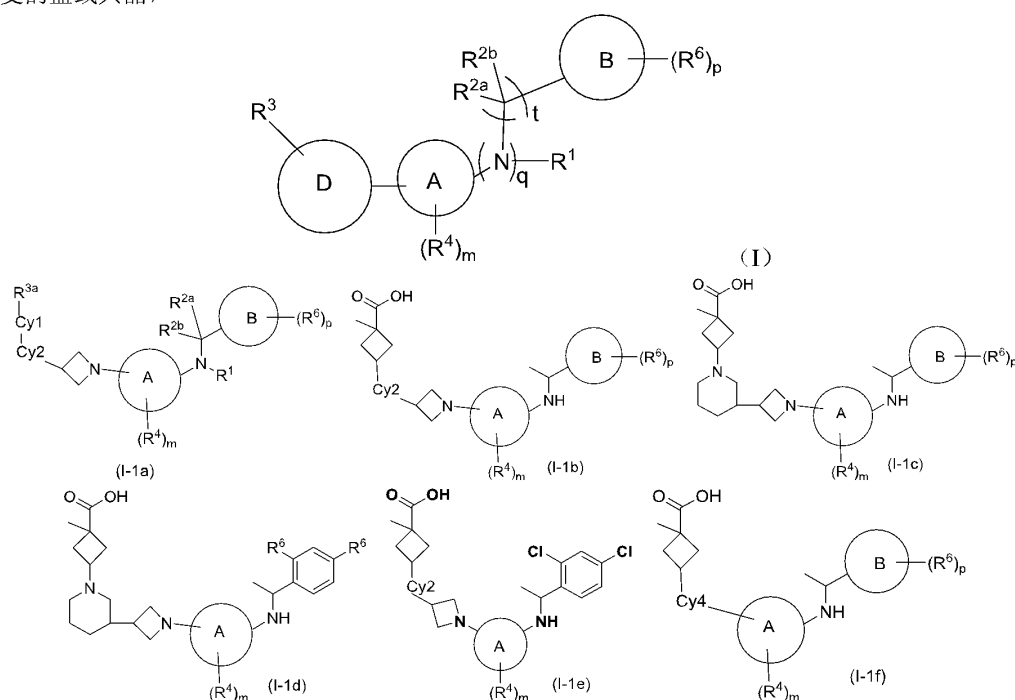
作为选择, R^1 与 R^{2a} 与所连接的原子一起形成 4-6 元杂环烷基;

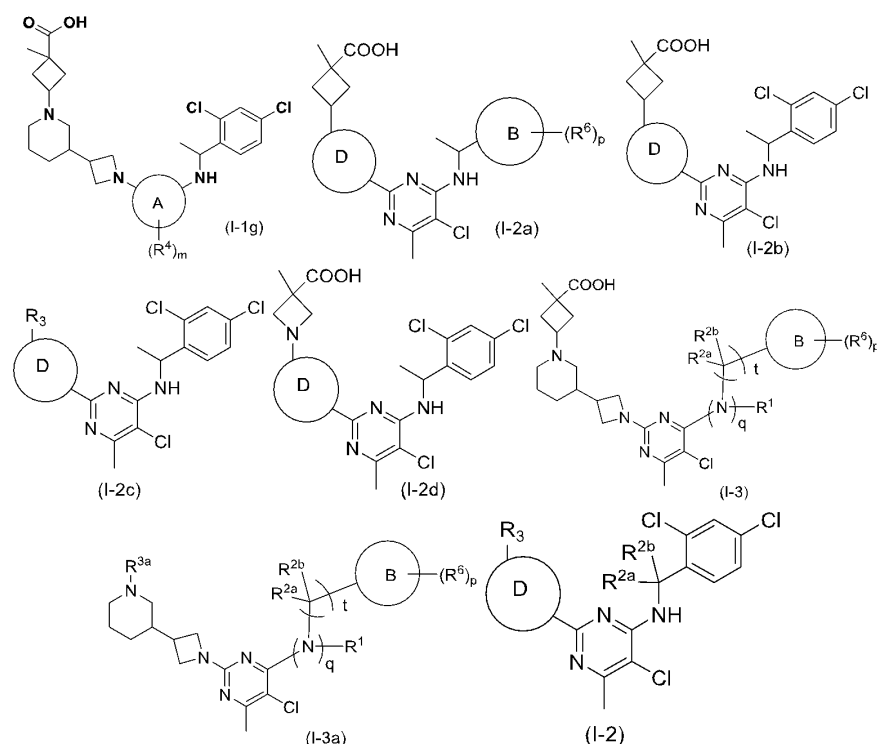
- 5 作为选择, 同一碳原子或不同碳原子上的 R^{2a} 与 R^{2b} 与所连接的原子一起形成 3 元环烷基、4-6 元环烷基;

- 10 作为选择, 相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 COC_{1-6} 烷基的基团取代。

所述 C_{4-6} 环烷基的实例包括但不限于如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基; 4-7 元杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丁烯基、氮杂环丁烯基、氧杂环戊烯基、氮杂环戊烯基、氧杂环己烯基和氮杂环己烯基。

- 15 进一步的, 所述式(I)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-3)、(I-3a)、(I-2)的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶,





其中,

- 5 A 环选自 6 元杂环芳基、9-10 元双环杂芳基;
 - B 环选自苯基、8-10 元芳基、5-6 元杂芳基、8-10 元杂芳基;
 - D 环选自 -Cy2-Cy3-#、-L₁-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#、-L₁-Cy3-#、Cy4、-L₁-Cy4-#,
- 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;
- Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、
- 10 6-7 元环烷基, 所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;
 - Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基;
 - Cy4 选自 7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基;
 - L₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基;
 - 15 m、p、q、t 各自独立选自 0、1、2、3、4、5;
 - R¹、R^{2a}、R^{2b} 各自独立选自 H、氘、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基;
 - R³ 选自 Cy1-R^{3a}、R^{3a};
 - Cy1 选自 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基, 所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代;
 - 20 R^{3a} 选自 -COOH、-COOC₁₋₆ 烷基、-P(O)(OH)OH、-P(O)(OH)H、羟基 C₁₋₆ 烷基;
 - R⁴ 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)R^{4a};
 - R^{4a} 选自氘、卤素、OH、氨基、C₁₋₆ 烷基;

R^6 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基；

作为选择， R^4 与 R^1 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环烷基；

作为选择， R^1 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂环烷基；

5 作为选择， R^{2a} 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烷基；

作为选择， R^1 与 R^{2a} 与所连接的原子一起形成 4-6 元杂环烷基；

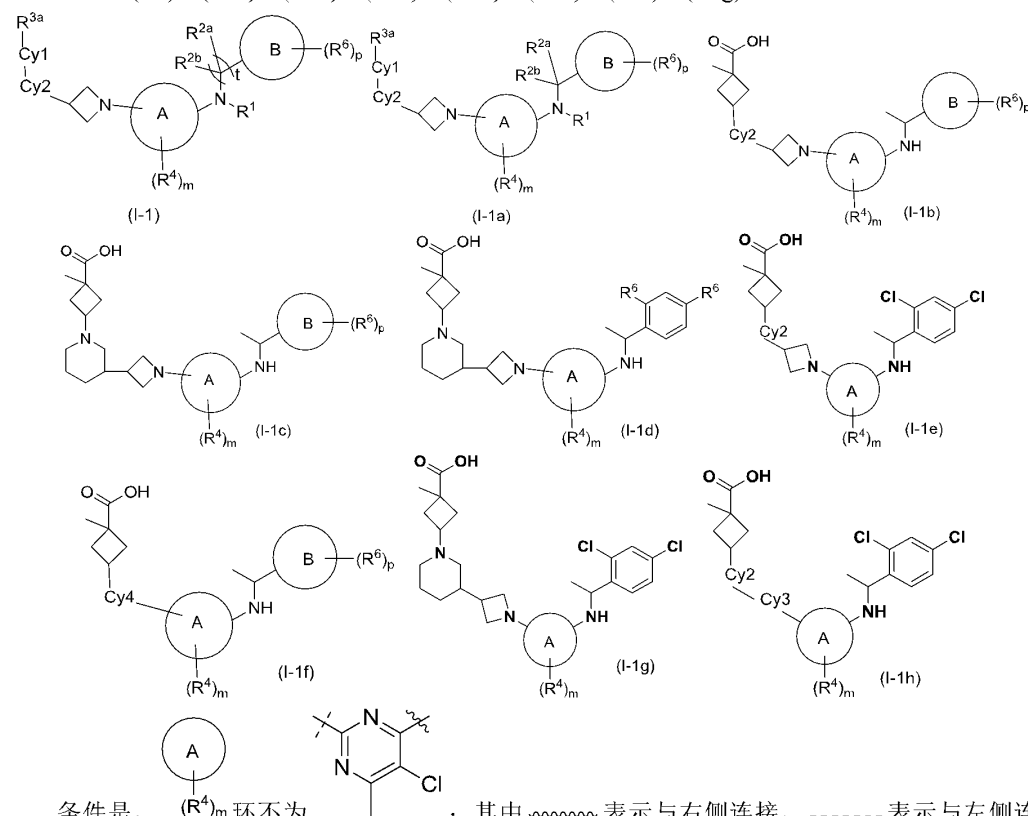
作为选择，同一碳原子或不同碳原子上的 R^{2a} 与 R^{2b} 与所连接的原子一起形成 4-6 元环烷基；

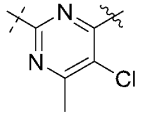
作为选择，相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基，

所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 COC_{1-6} 烷基的基团取代。

所述 C_{4-6} 环烷基的实例包括但不限于如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基；4-7 元杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丁烯基、氮杂环丁烯基、氧杂环戊烯基、氮杂环戊烯基、氧杂环己烯基和氮杂环己烯基。

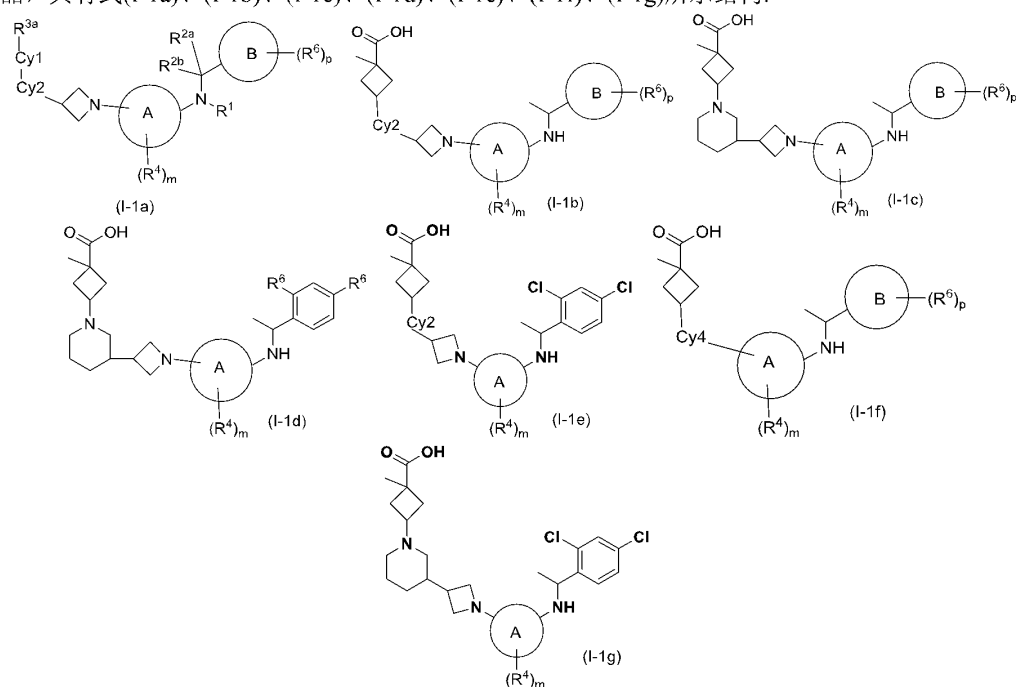
15 本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)所示结构：



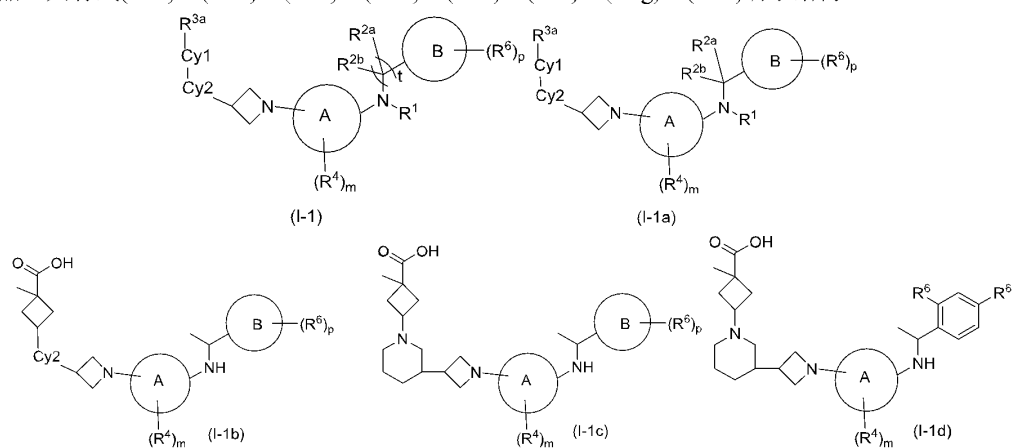
20 条件是， $(R^4)_m$ 环不为 ；其中  表示与右侧连接， 表示与左侧连接；

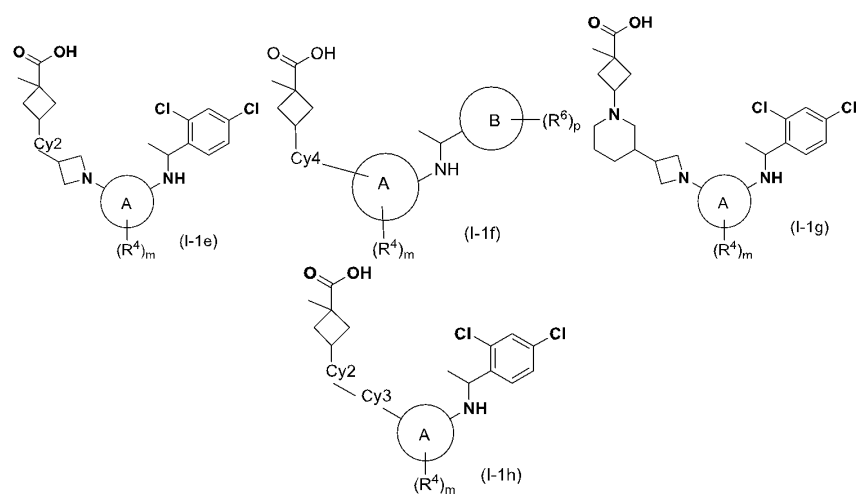
其余基团与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)所示结构：

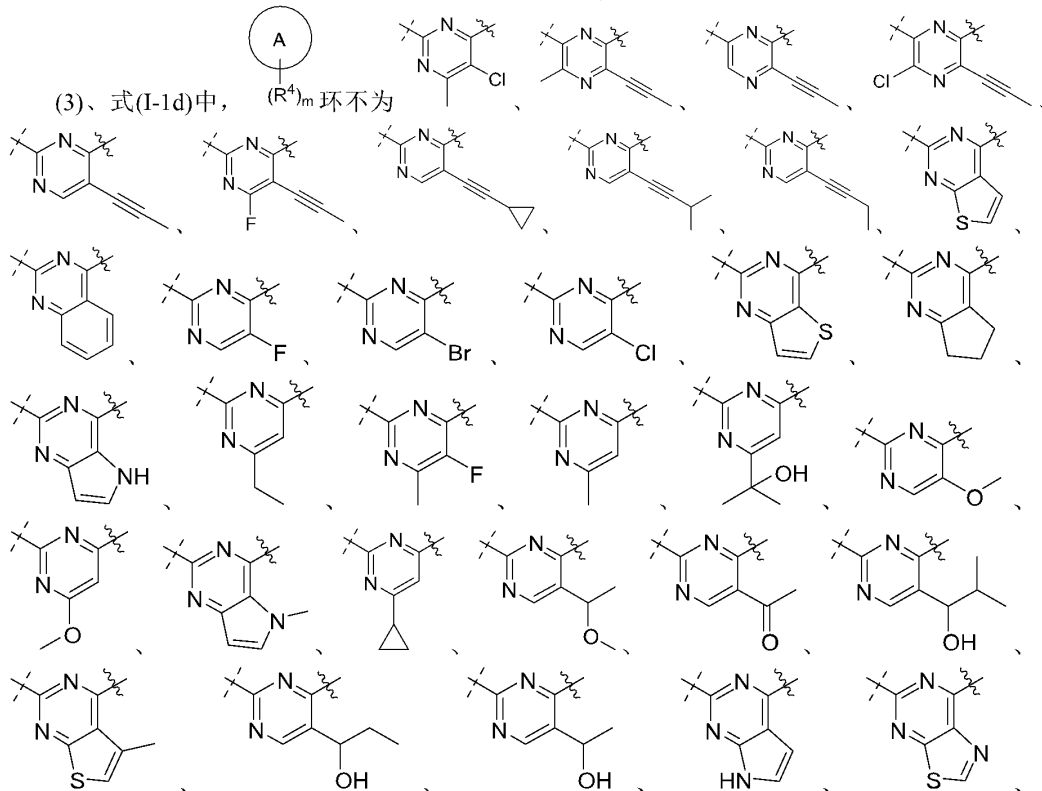
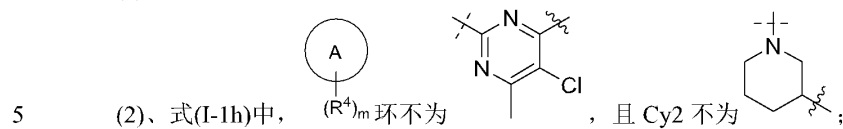
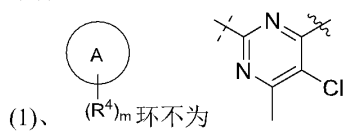


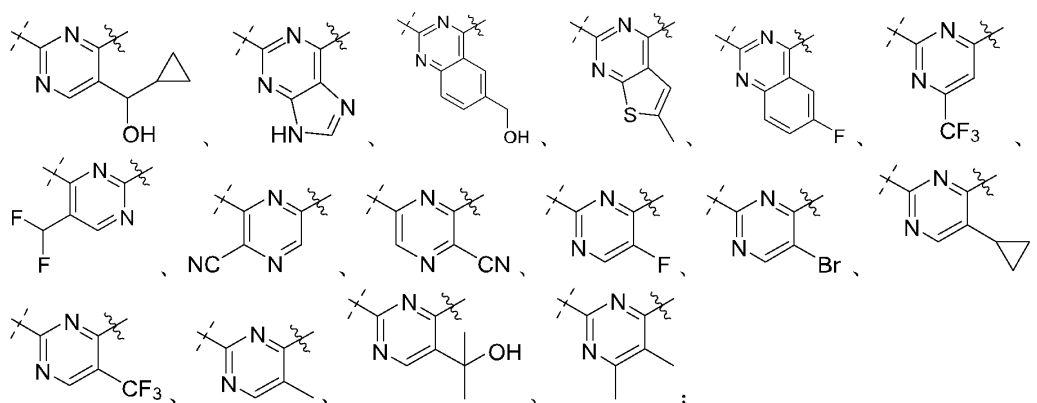
10 本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)、(I-1h)所示结构：





条件是,





其中 ~~~~~ 表示与右侧连接，-----表示与左侧连接；

- 5 在一些实施方案中， R^6 各自独立的选自氘、卤素、氰基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基；作为选择，两个 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烯基；所述的环烯基任选被选自 1-5 个 R^{6a} 取代；

在一些实施方案中， R^6 各自独立的选自氘、卤素、氰基、OH、氨基、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-2} 烷氧基；作为选择，两个 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烯基；

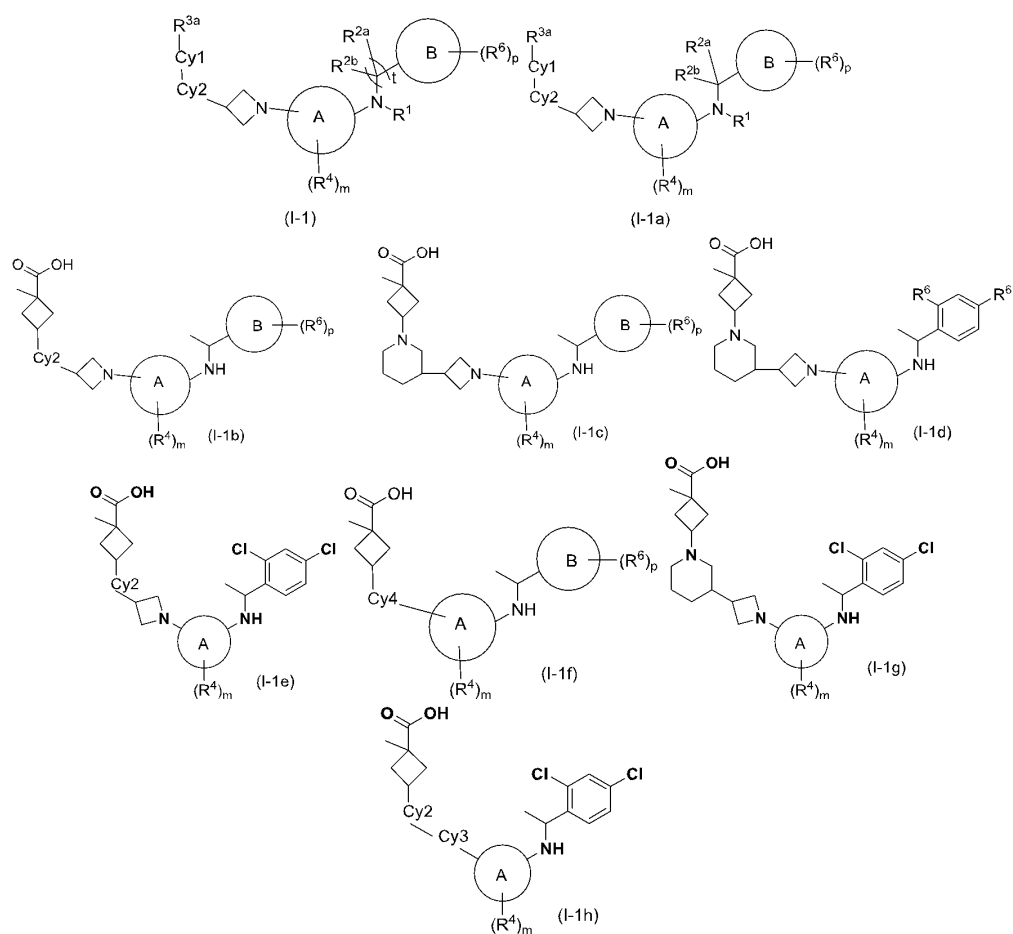
- 10 在一些实施方案中， R^6 各自独立的选自 F、Cl、Br、OH、氨基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、卤代甲基、卤代乙基；

在一些实施方案中， R^4 选自氘、卤素、氰基、OH、氨基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基；作为选择，相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、OH、氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

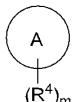
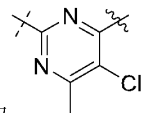
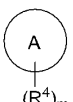
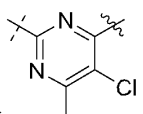
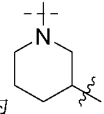
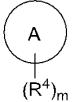
- 15 在一些实施方案中， R^4 选自氘、F、Cl、Br、氰基、OH、氨基、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基；作为选择，相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基、氰基、OH、氨基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；

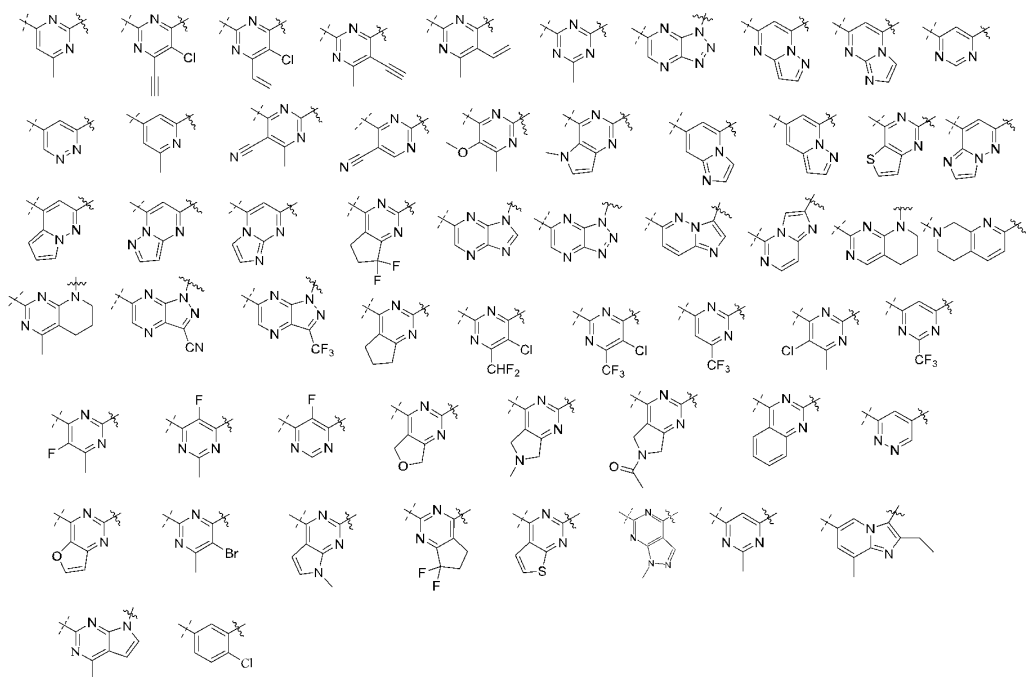
在一些实施方案中， R^4 选自氘、F、Cl、Br、氰基、OH、氨基、甲基、乙基、氟代甲基、氟代乙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基；作为选择，相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、Br、氰基、OH、氨基、甲基、乙基、氟代甲基、氟代乙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基的基团取代；

- 20 其余基团与前文一致。
- 25 本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)、(I-1h)所示结构：



5 条件是,

- (1)、 环不为  ;
- (2)、式(I-1h)中,  环不为  , 且 Cy2 不为  ;
- (3)、式(I-1d)中,  环选自:

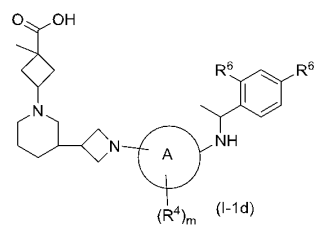


:

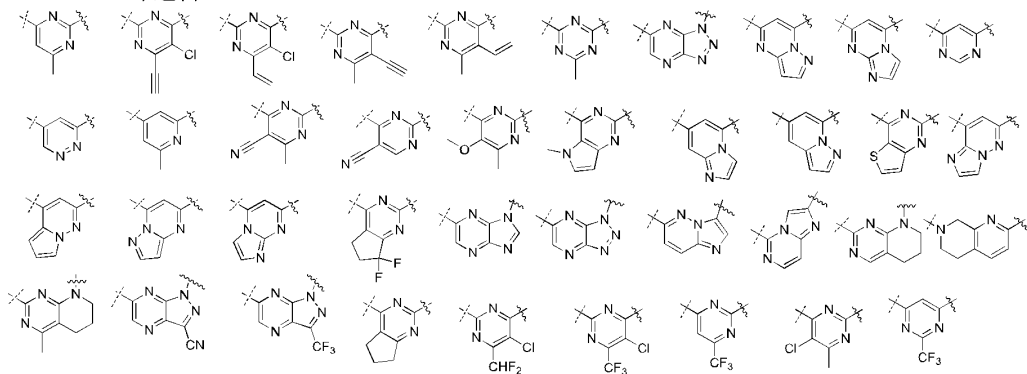
其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接。

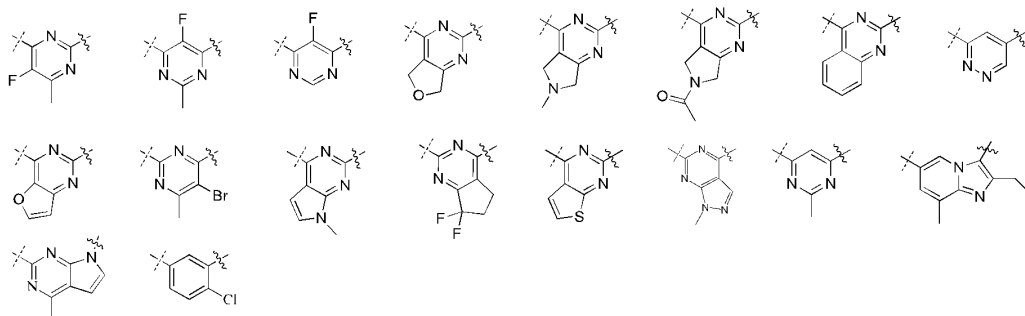
其余基团与前文一致。

- 5 本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 具有式 (I-1d)所示结构:



(R⁴)_m 环选自:





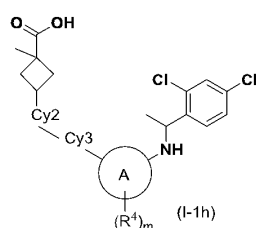
;

- R^6 各自独立的选自氘、卤素、氰基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基；作为选择，两个 R^6 与所连接的原子一起形成5-6元环烯基；所述的环烯基任选被选自1-5个 R^{6a} 取代；

在一些实施方案中， R^6 各自独立的选自F、Cl、Br、OH、氨基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、氟代甲基、氟代乙基；

其余基团与前文一致。

- 本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-1h)所示结构：



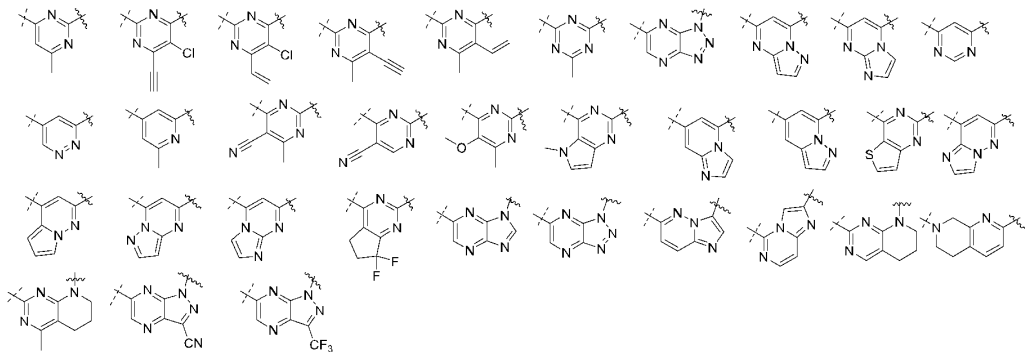
A环选自6元杂芳基、9-10元双环杂芳基、6-10元芳基、9-10元双环杂环烷基；

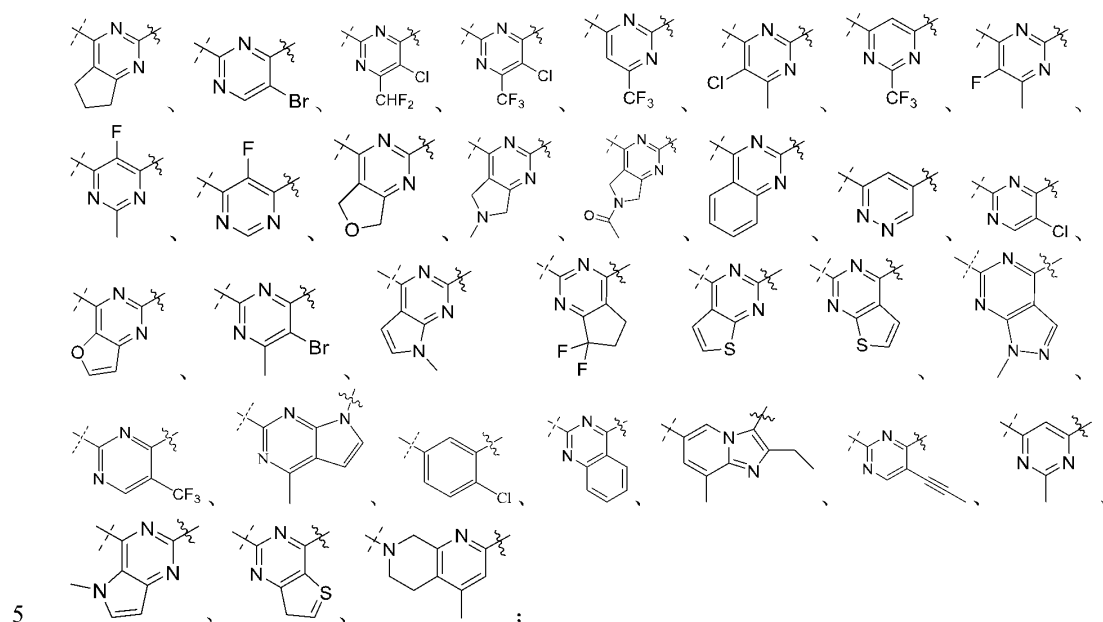
R^4 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)R^{4a}$ ；

- 15 在一些实施方案中， R^4 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基；



在一些实施方案中， $(R^4)_m$ 环选自



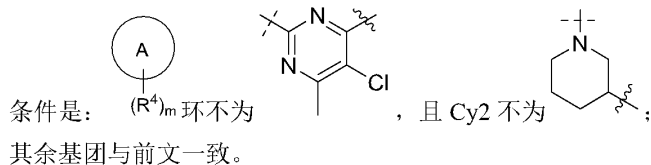


Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基、苯基，所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、和 NH₂ 的基团取代；

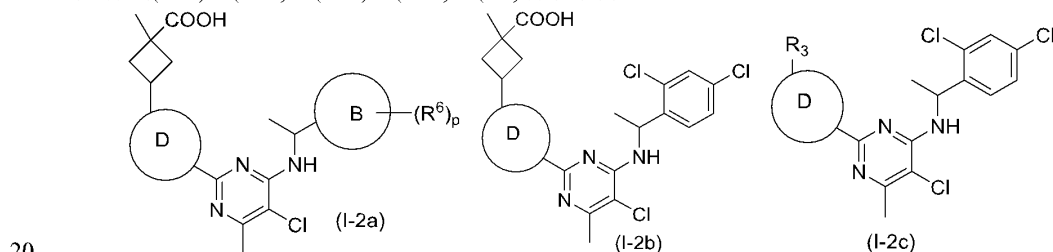
10 在一些实施方案中，Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-9 元桥杂环烷基、7-9 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6 元环烷基、苯基，所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、F、Cl、Br、氘、CN、OH、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、氘代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；

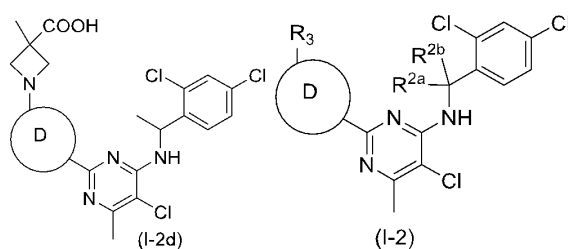
Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元并杂环烷基、苯基，所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₂ 烷基和 NH₂ 的基团取代；

15 在一些实施方案中，Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-8 元并杂环烷基、苯基，所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、F、Cl、Br、氘、CN、OH、甲基、乙基和 NH₂ 的基团取代；



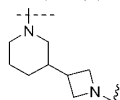
本发明所述的(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，具有式(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2)所示结构：





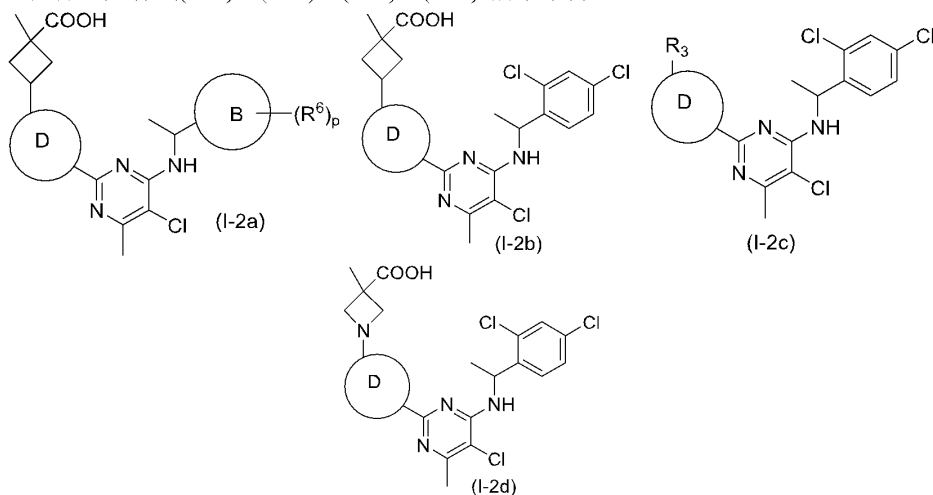
在一些实施方案中, D 环选自-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#、Cy4, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

在一些实施方案中, D 环选自-Cy2-Cy3-#, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

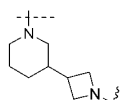


5 条件是, D 环不选自 ; 其中 表示与右侧连接, -----表示与左侧连接;
其他基团定义与前文一致。

进一步的, 本发明所述的(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 具有式(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)或(I-2d) 所示结构:

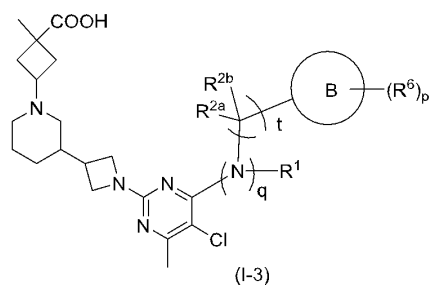


10



条件是, D 环不选自 ; 其中 表示与右侧连接, -----表示与左侧连接;
其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 具有式(I-3)所示结构:

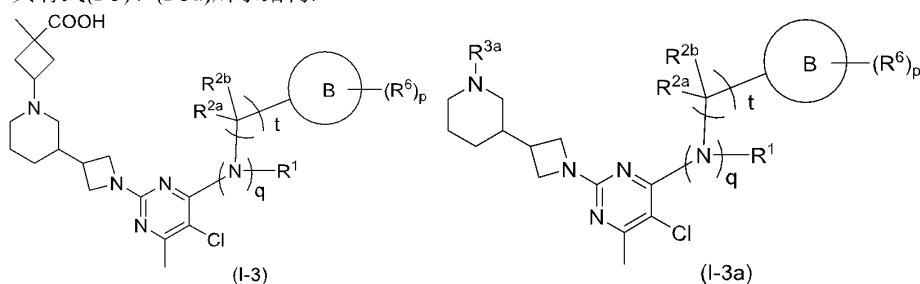


条件是, $\text{B}-(\text{R}^6)_p$ 不选自 ;

其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共

5 晶, 具有式(I-3)、(I-3a)所示结构:

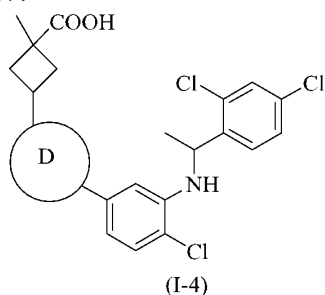


条件是, $\text{B}-(\text{R}^6)_p$ 不选自 ;

其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共

10 晶, 所述化合物具有式(I-4)的结构:

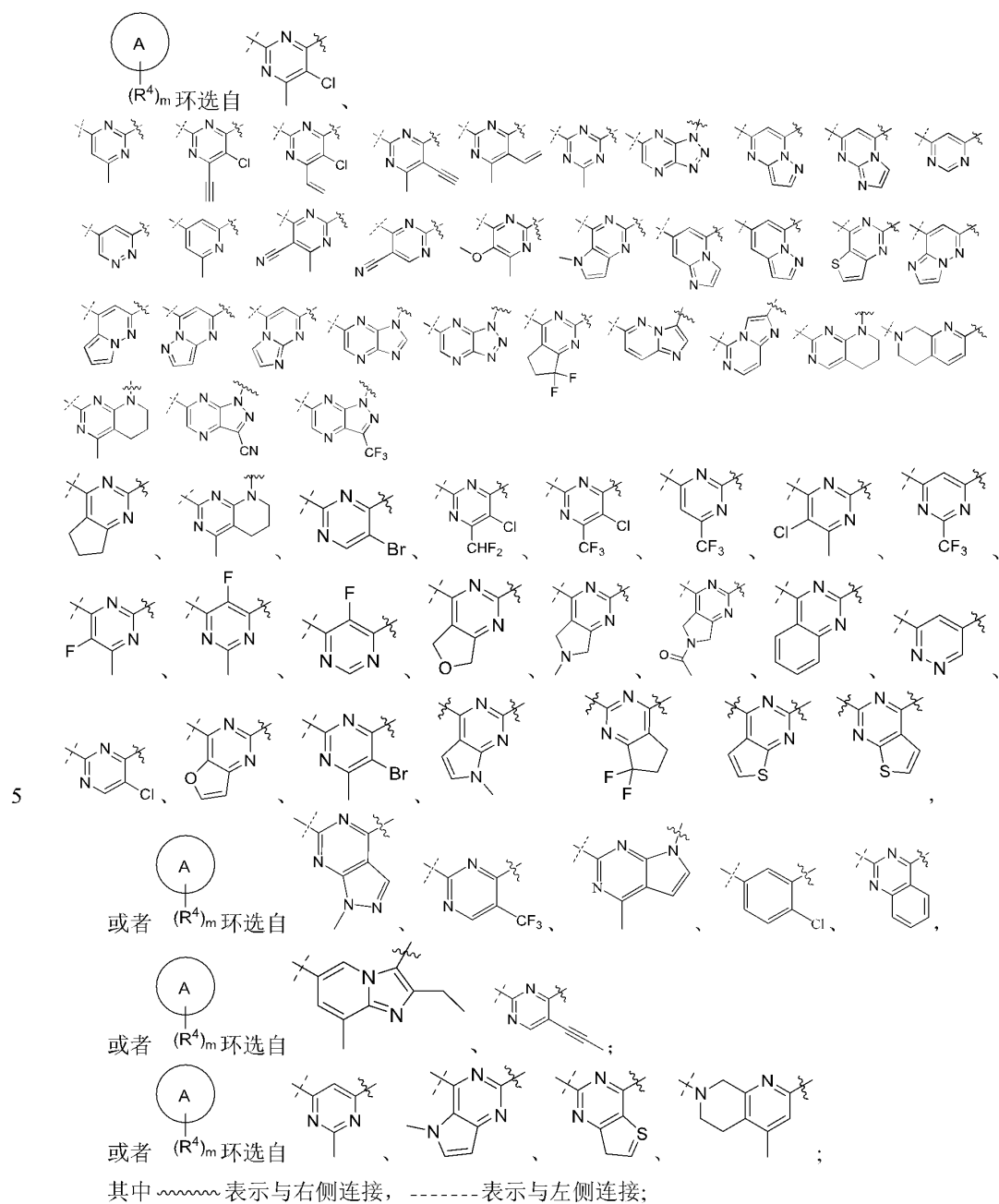


在一些实施方案中, D 环选自 -Cy2-Cy3-#, -Cy2-L1-#, -L1-Cy2-#, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

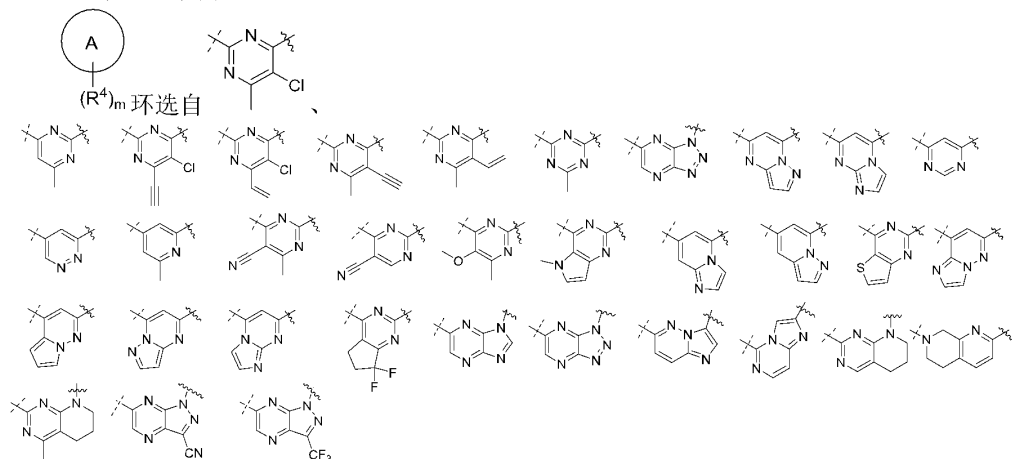
在一些实施方案中, D 环选自 -Cy2-Cy3-#, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

15 其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中



进一步的, 本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

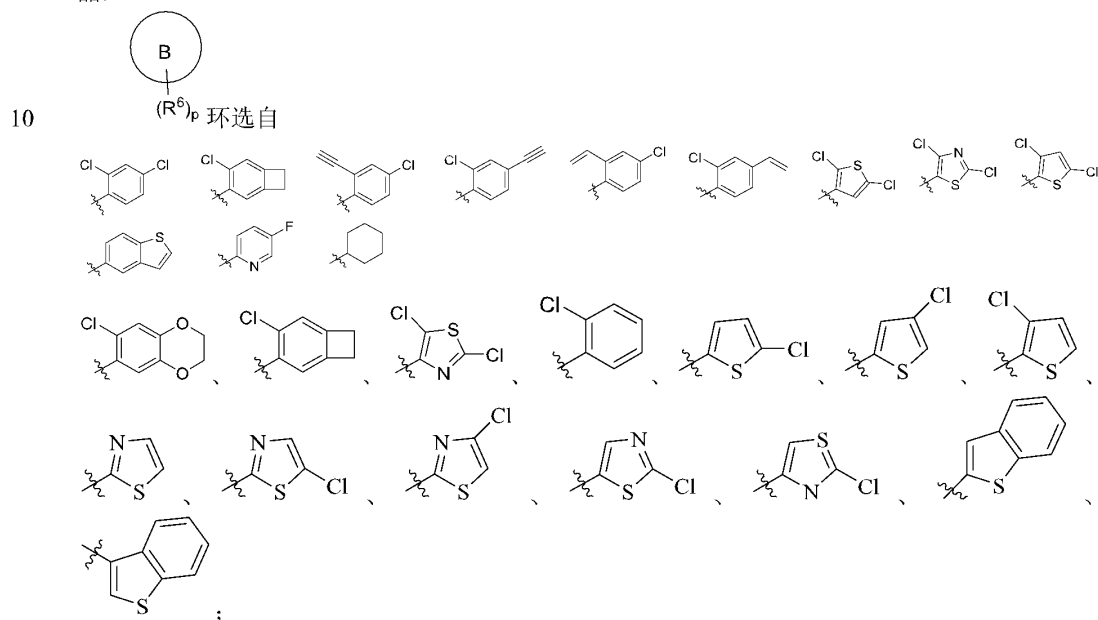


5 其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接;

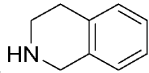
作为选择, R⁴、R¹ 与所连接的原子一起和环 A 形成

其他基团定义与前文一致。

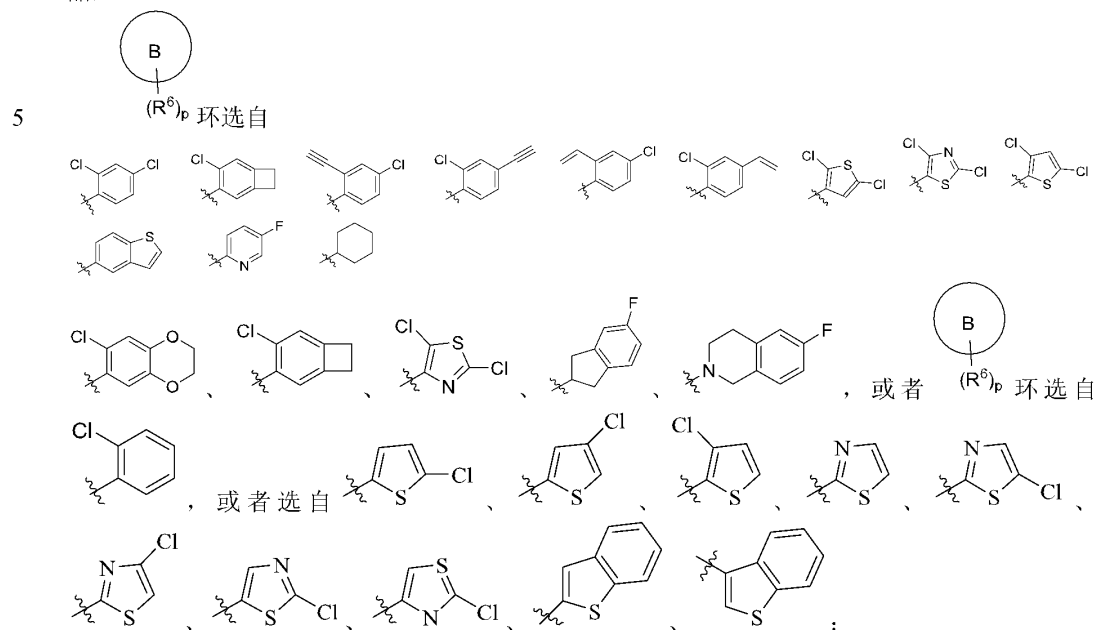
本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶,



15 作为选择, R¹ 与 R⁶ 与所连接的原子一起和环 B 形成

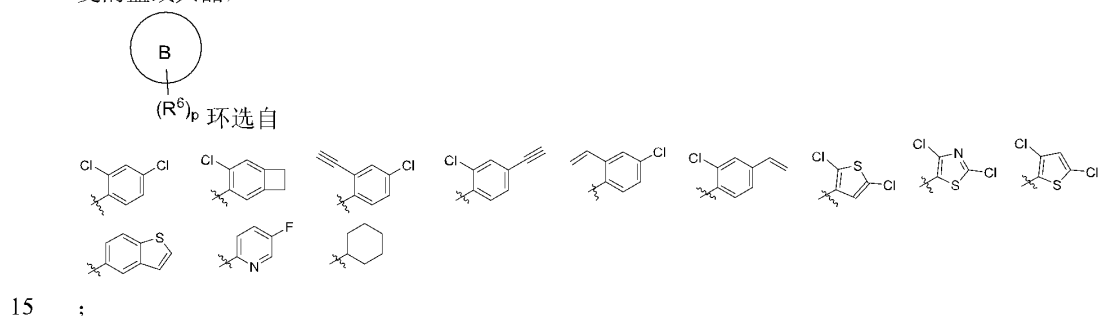
作为选择, R^{2a} 与 R^6 与所连接的原子一起和环 B 形成 .

本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶,



10 其他基团定义与前文一致。

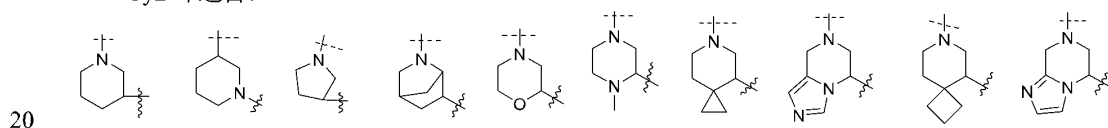
进一步的, 本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶,

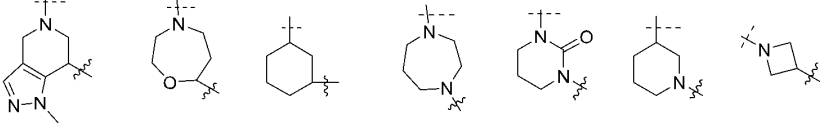


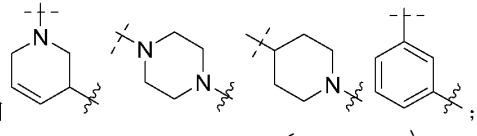
其他基团定义与前文一致。

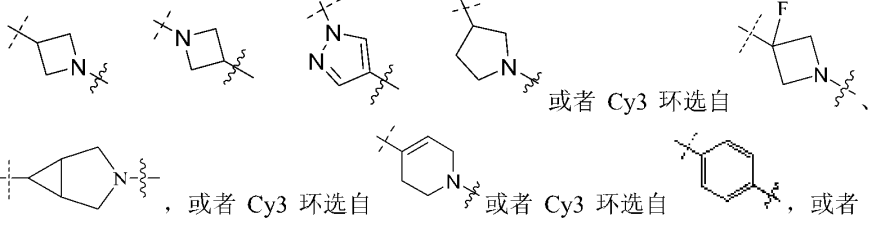
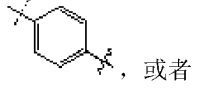
本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

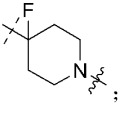
Cy2 环选自:

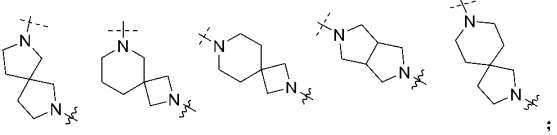


- 

 或者 Cy2 环选自
 

 Cy3 环选自
 
 或者 Cy3 环选自
 

 5 Cy3 环选自
 

 Cy4 环选自
 

 L₁ 选自亚甲基、亚炔基、-C(=O)-; 进一步, L₁ 选自亚甲基、亚炔基;

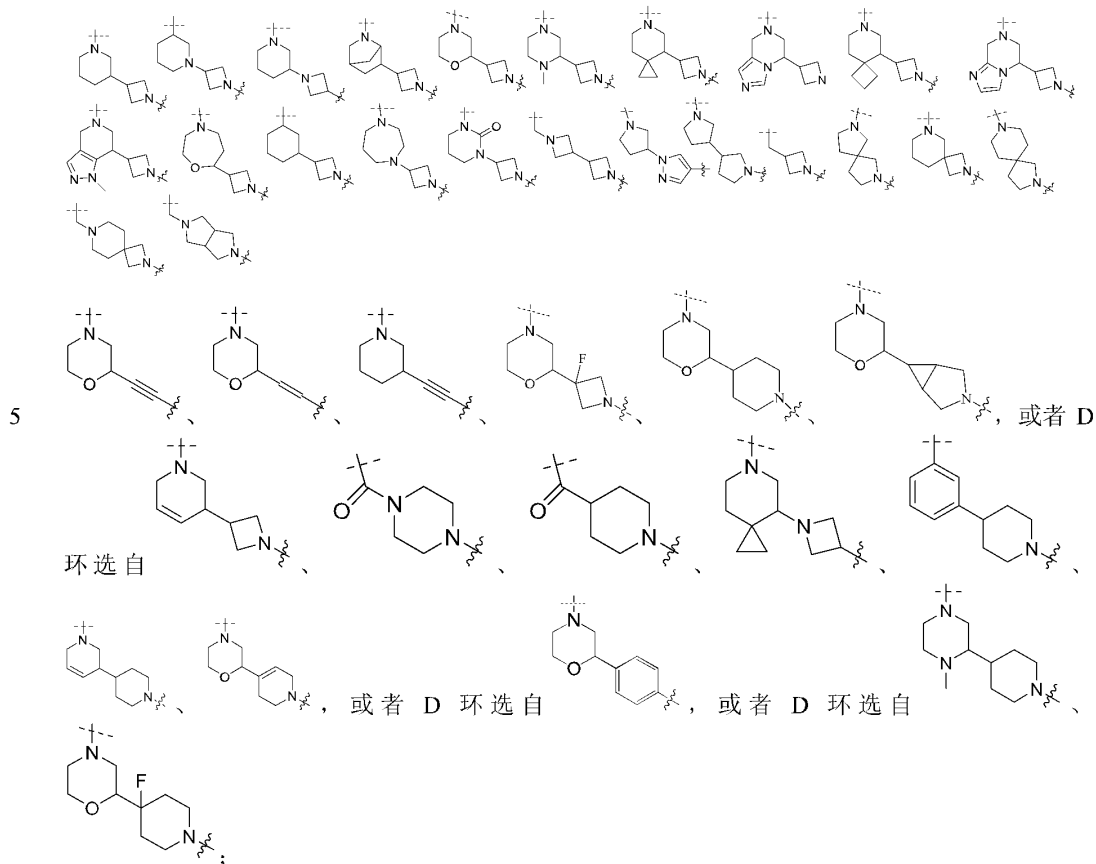
 其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接;

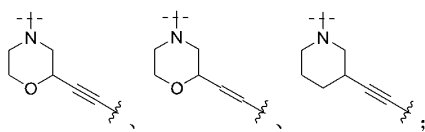
 其他基团定义与前文一致。
- 10 本发明所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中
- D 环选自-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#、Cy4, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

 在一些实施方案中, D 环选自-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;
- 15 在一些实施方案中, D 环选自-Cy2-Cy3-#, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;
- Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基、苯基, 所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、和 NH₂ 的基团取代;
- 在一些实施方案中, Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-9 元桥杂环烷基、7-9 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6 元环烷基、苯基, 所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、F、Cl、Br、氘、CN、OH、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、氘代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;
- 20 Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元并杂环烷基、苯基, 所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₂ 烷基和 NH₂ 的基团取代;
- 在一些实施方案中, Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-8 元并杂环烷基、苯基,
- 25 所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、F、Cl、Br、氘、CN、OH、甲基、乙基和 NH₂ 的基团取代;
- L₁ 选自亚甲基、亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基、-C(=O)-;

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，其中

D环选自





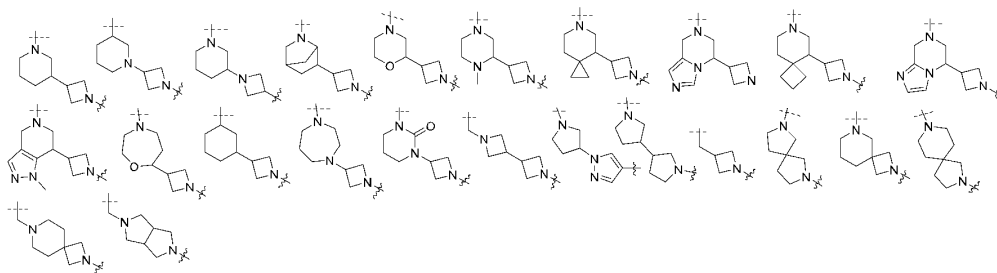
其中 ~~~~~ 表示与右侧连接，-----表示与左侧连接；

其他基团与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共

5 晶，其中

D 环选自



其中 ~~~~~ 表示与右侧连接，-----表示与左侧连接；

其他基团与前文一致。

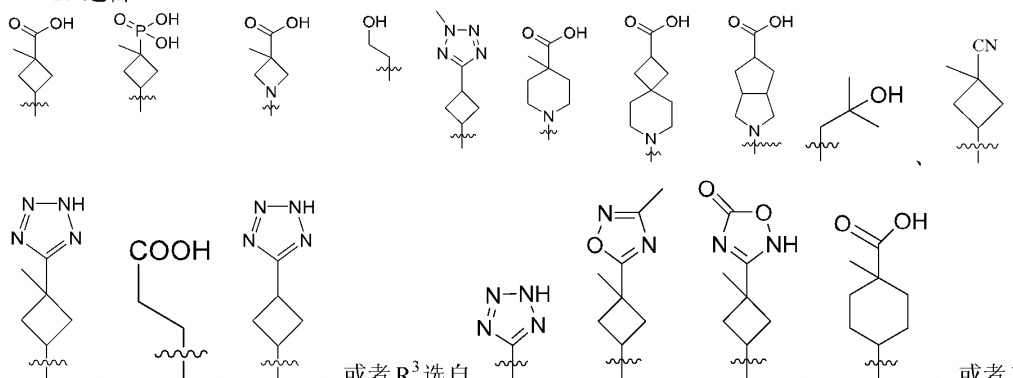
10 本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，其中

Cy1 选自 3-6 元单环烷基、7-10 元双环烷基、4-6 元单杂环烷基、7-10 元双环杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自 C₁₋₄ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

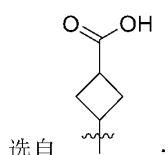
15 其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，其中

R³ 选自



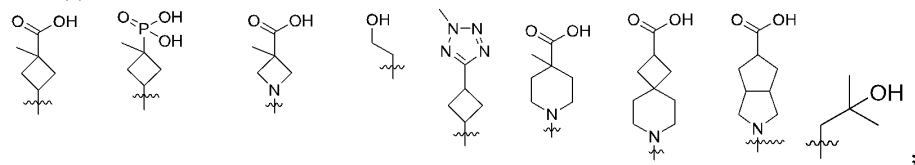
20 或者 R³ 选自



其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，其中

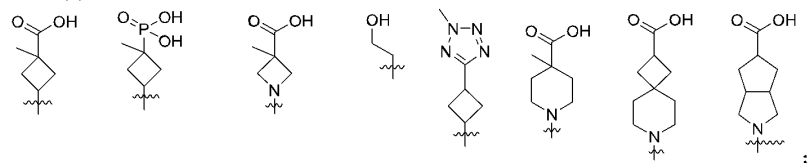
5 R^3 选自



其他基团定义与前文一致。

本发明所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，其中

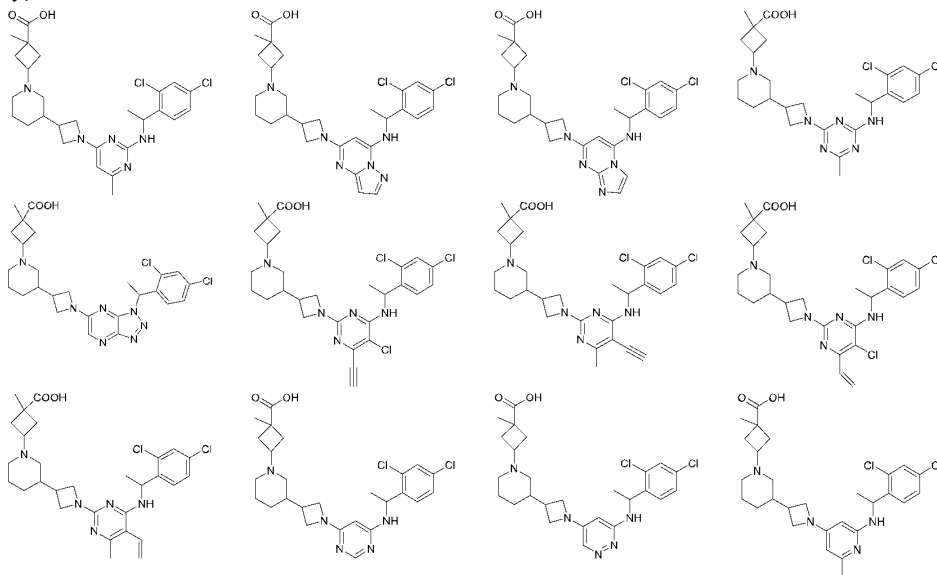
10 R^3 选自

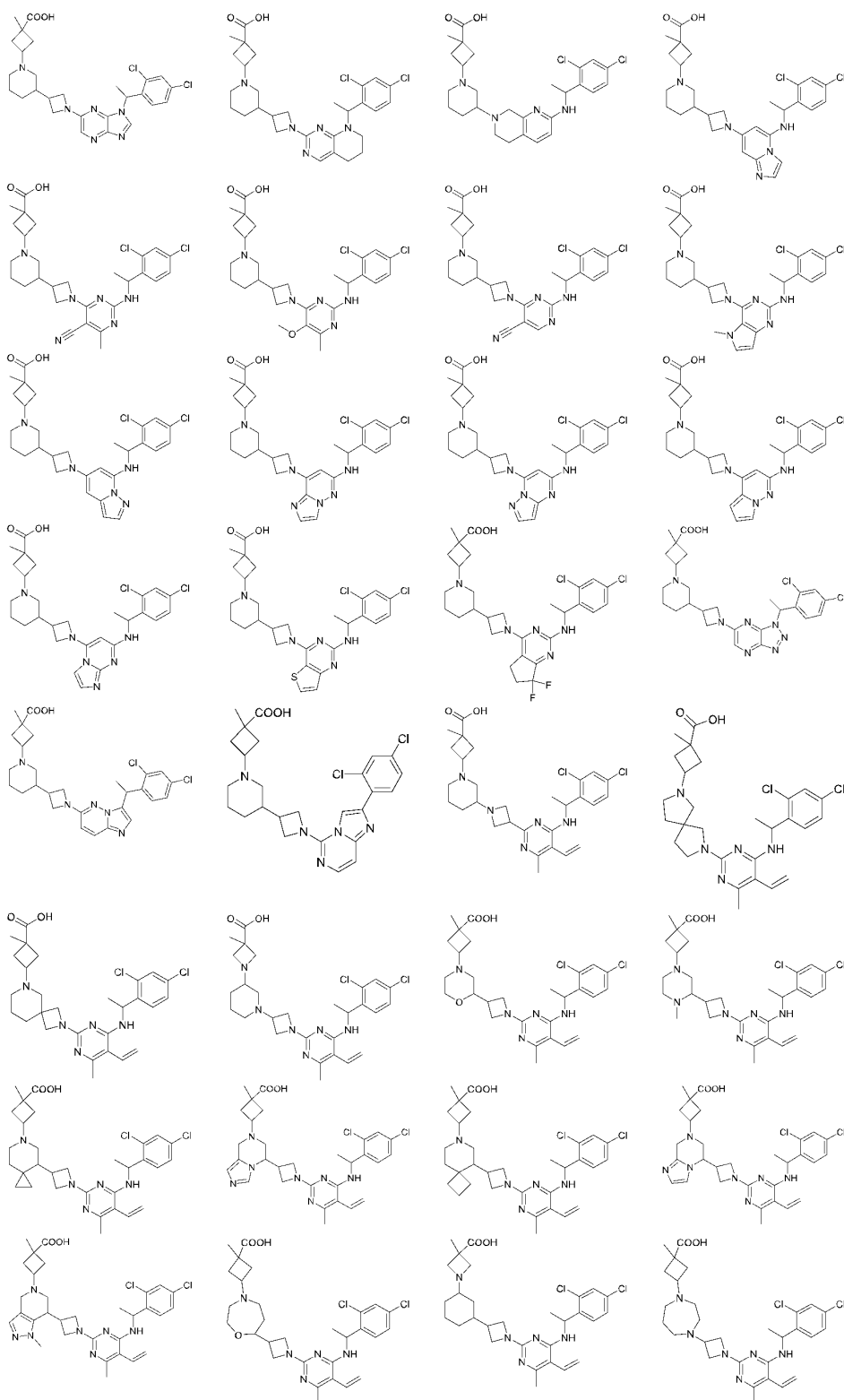


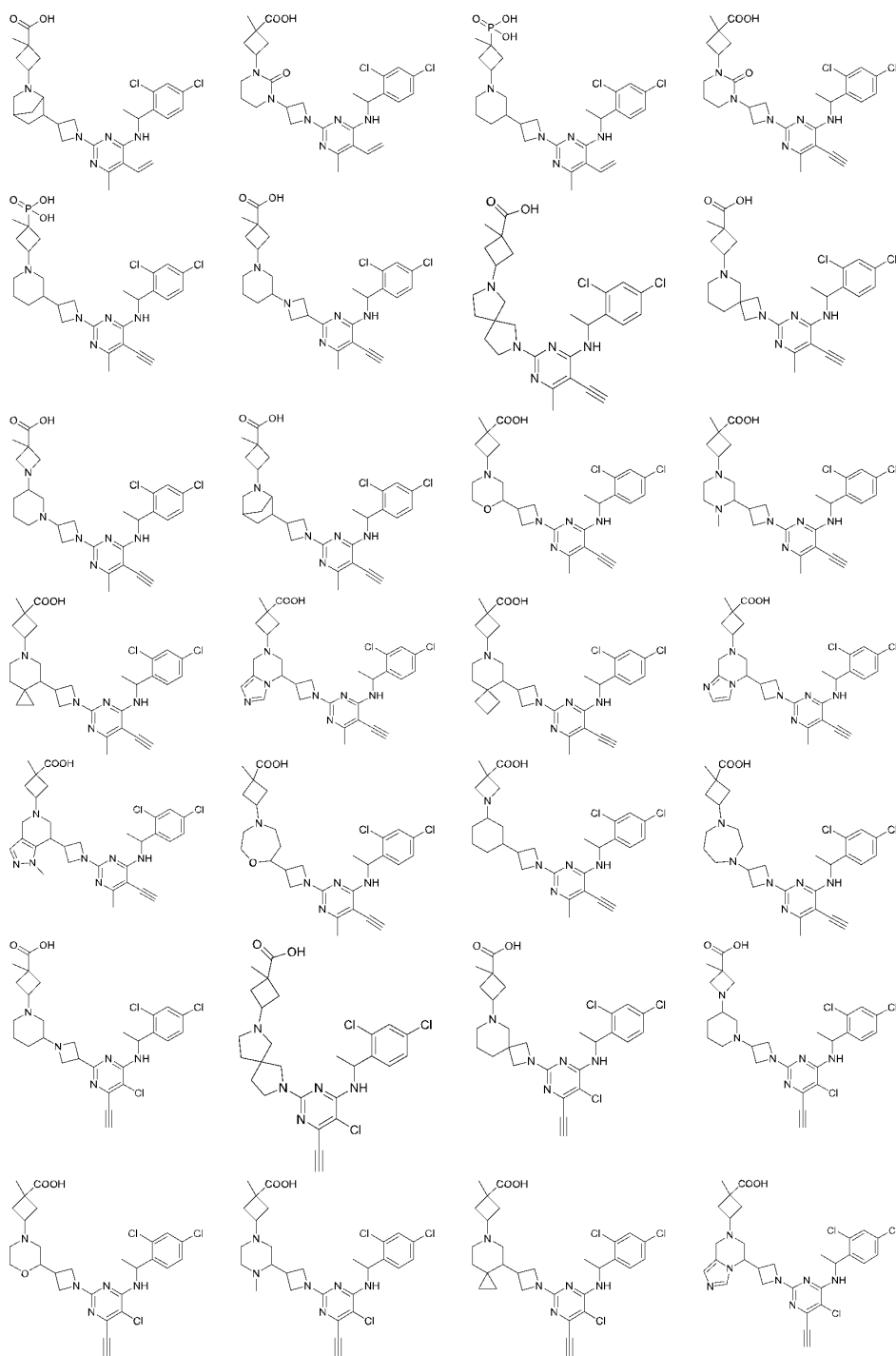
其他基团定义与前文一致。

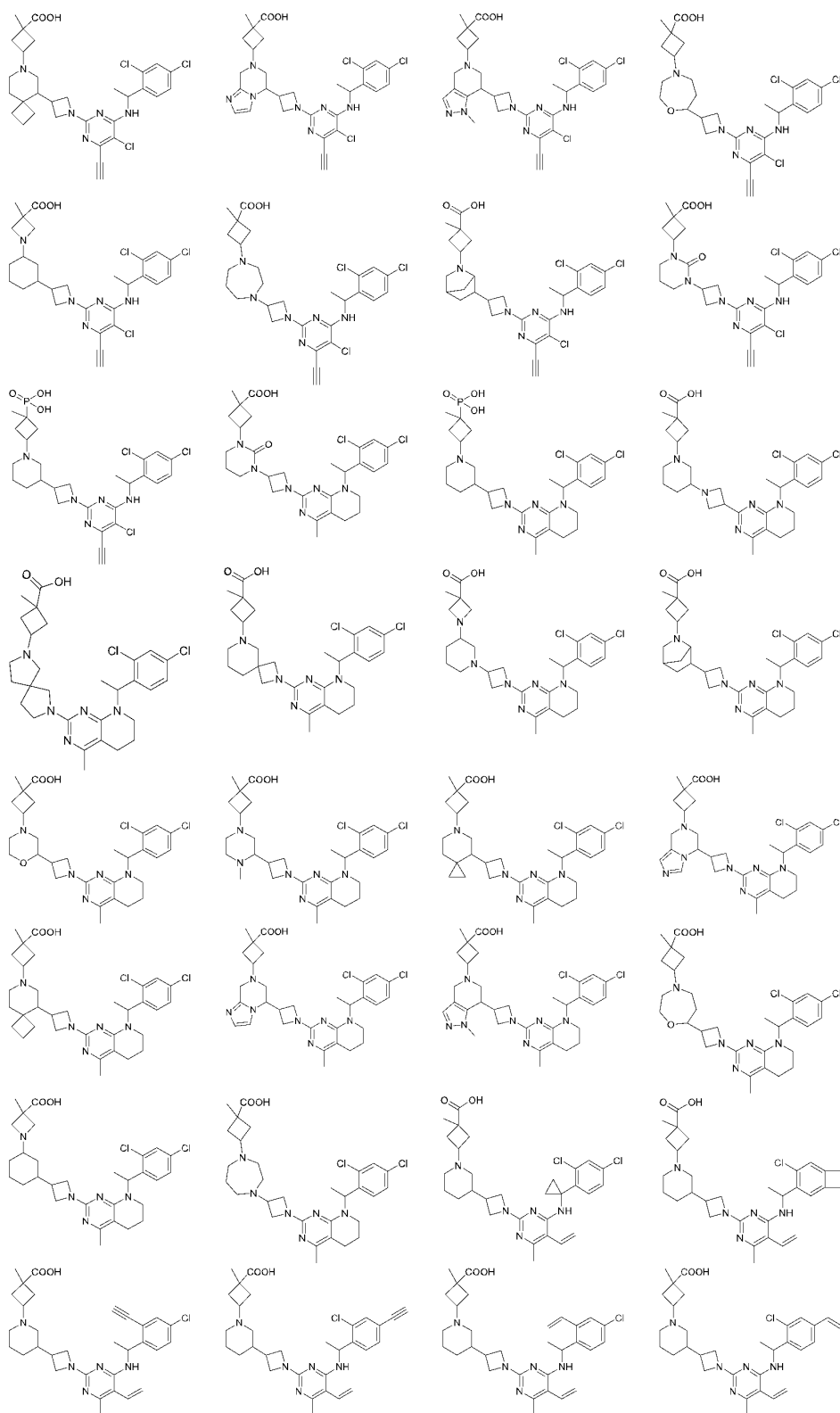
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，所述化合物选自以下表 1 结构之一：

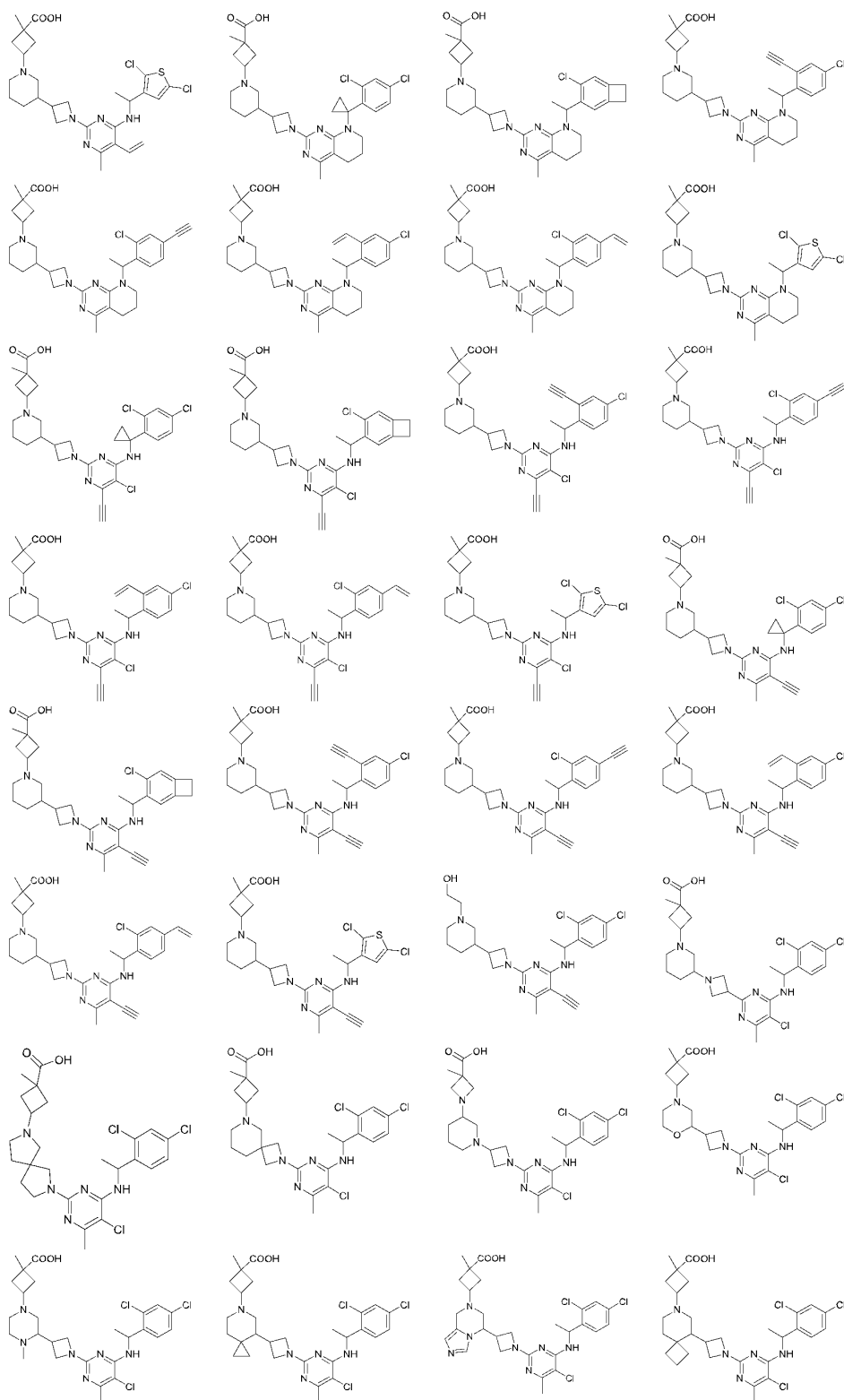
15 表 1

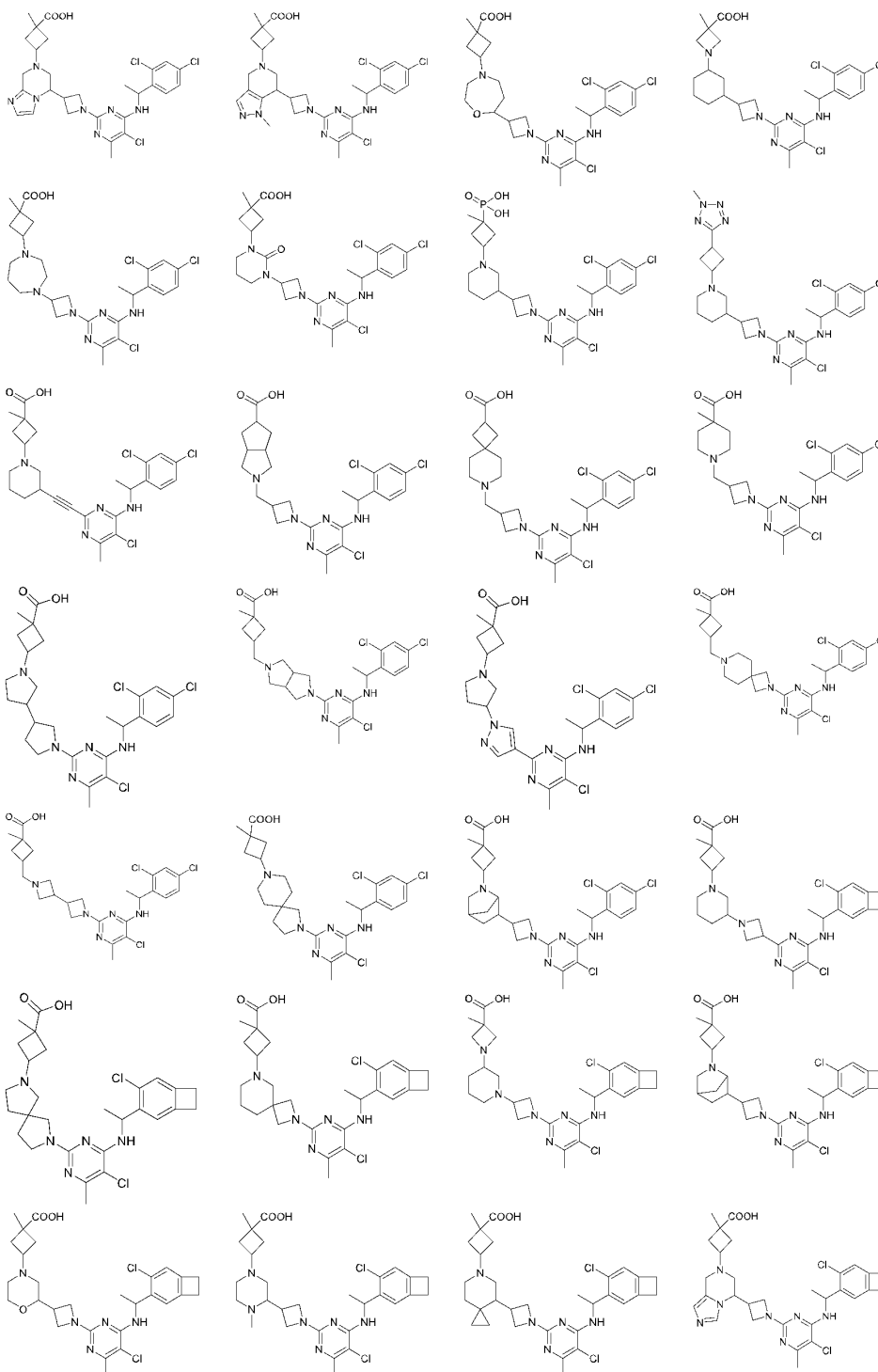


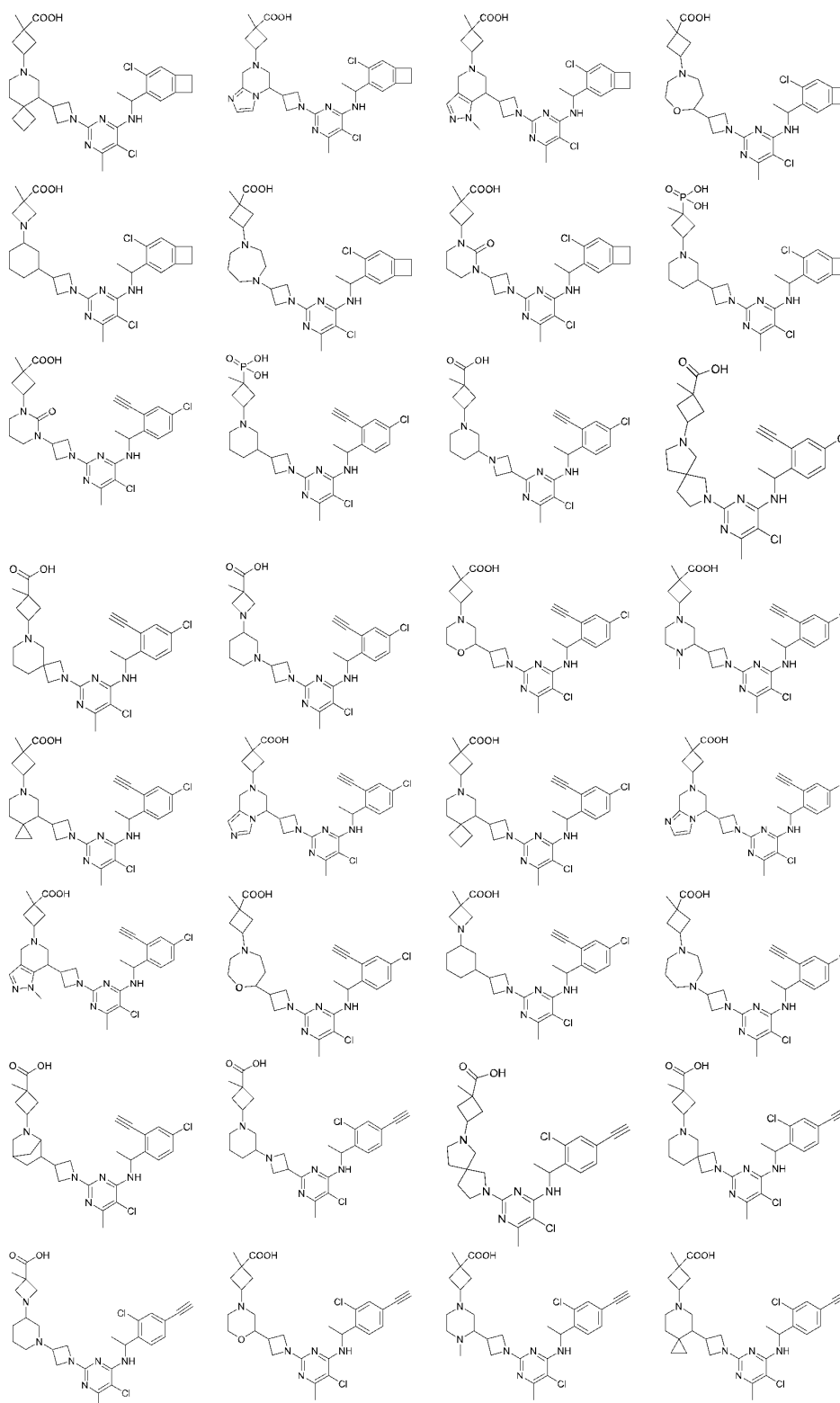


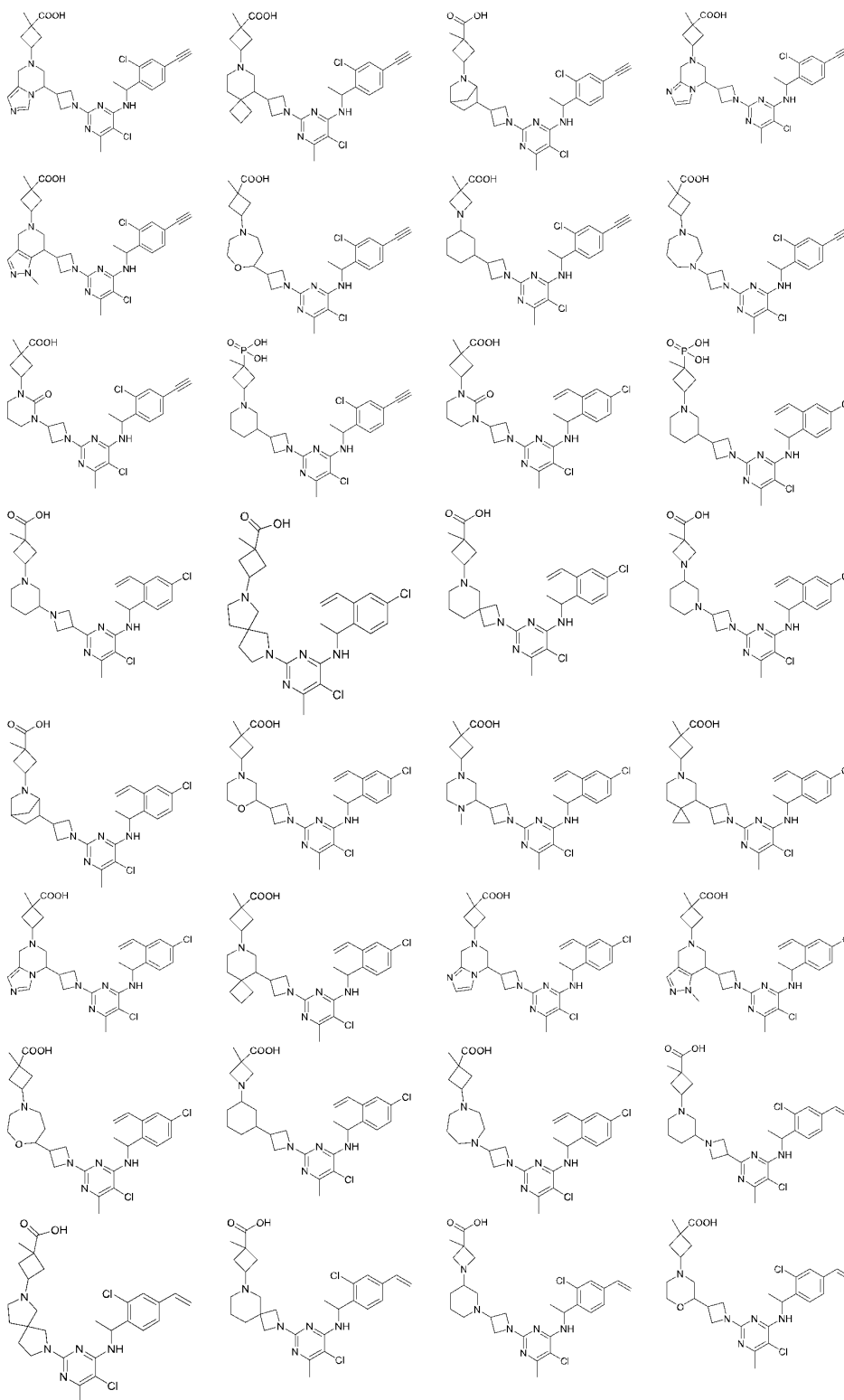




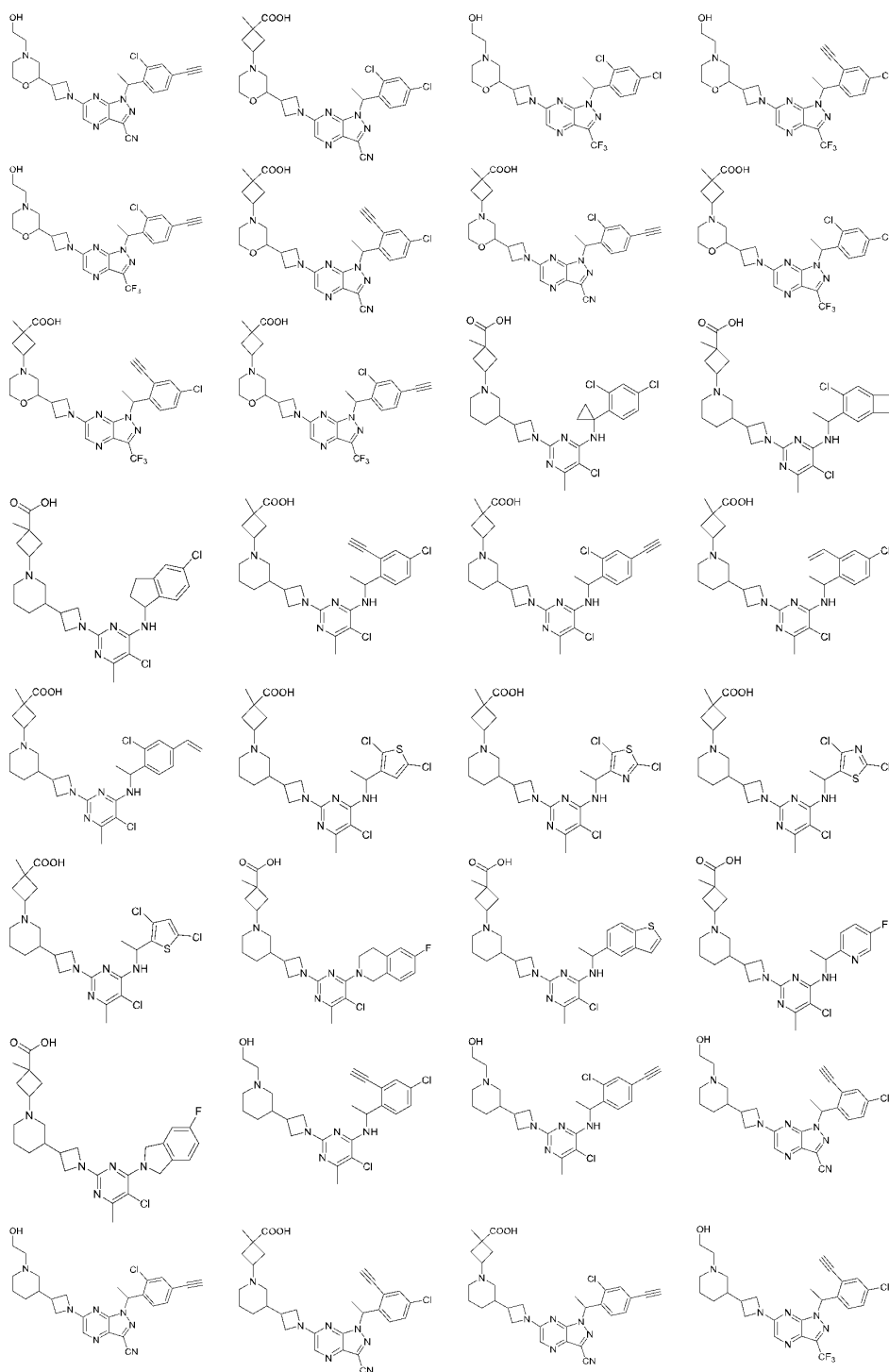


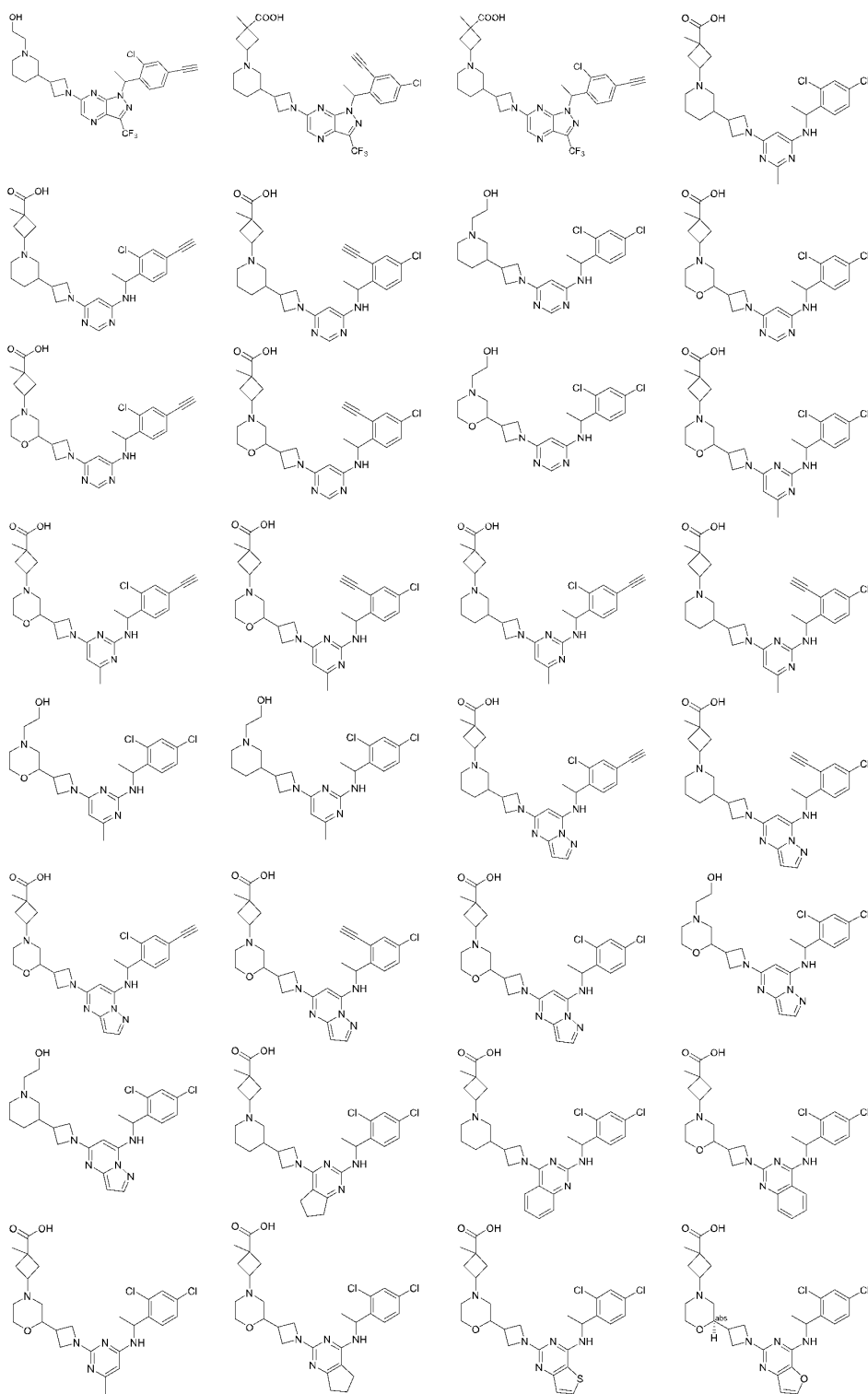


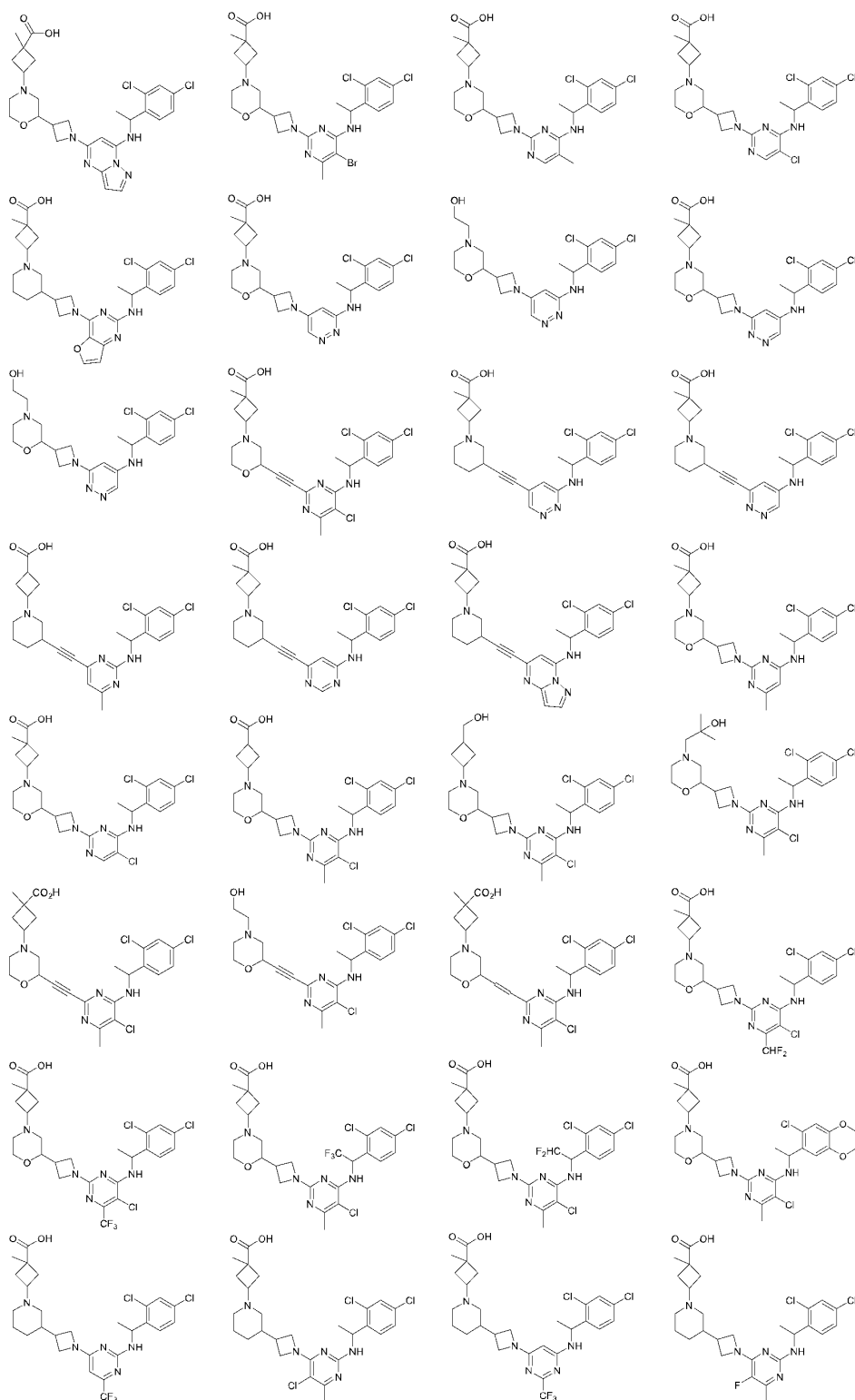


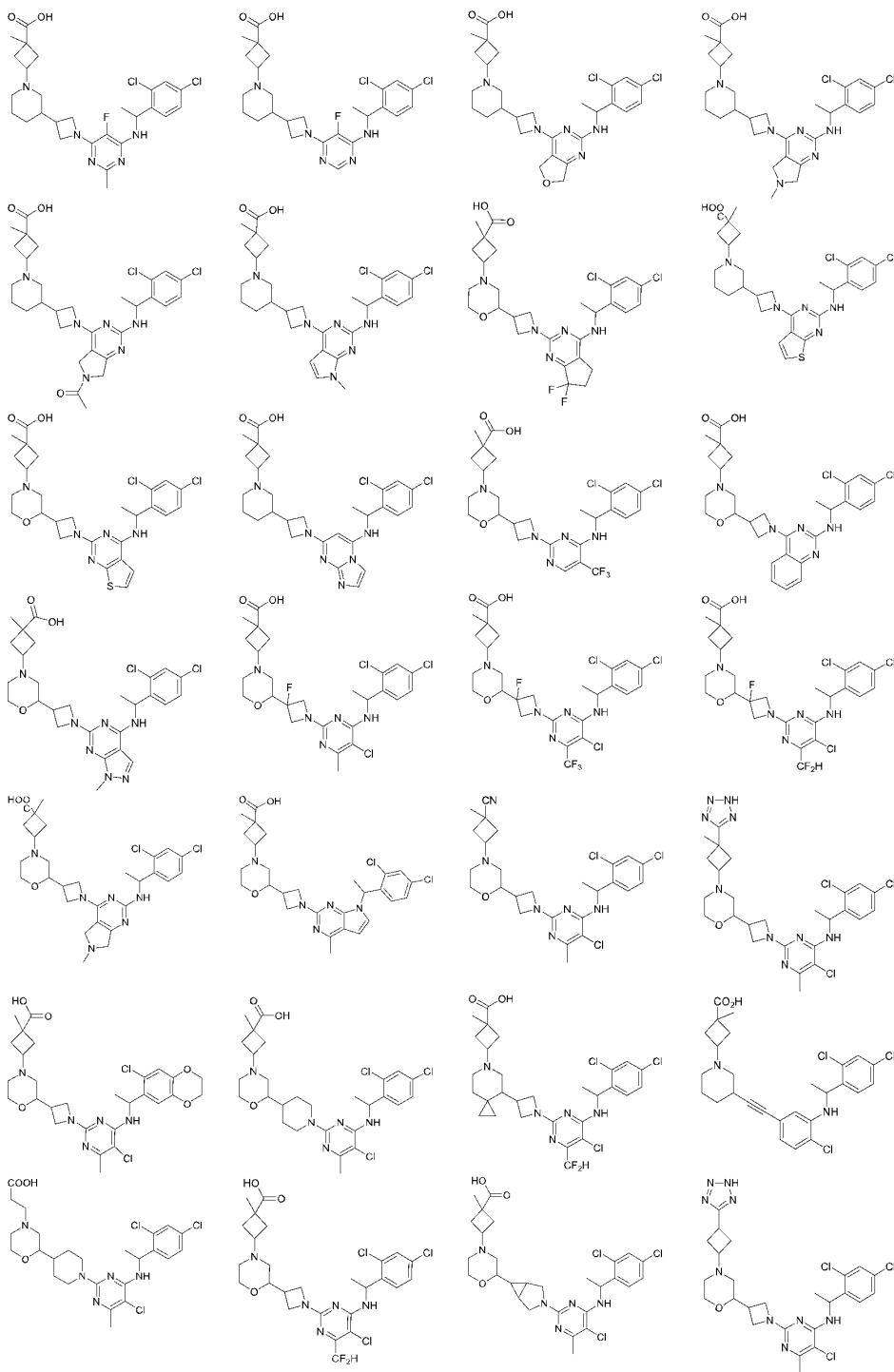




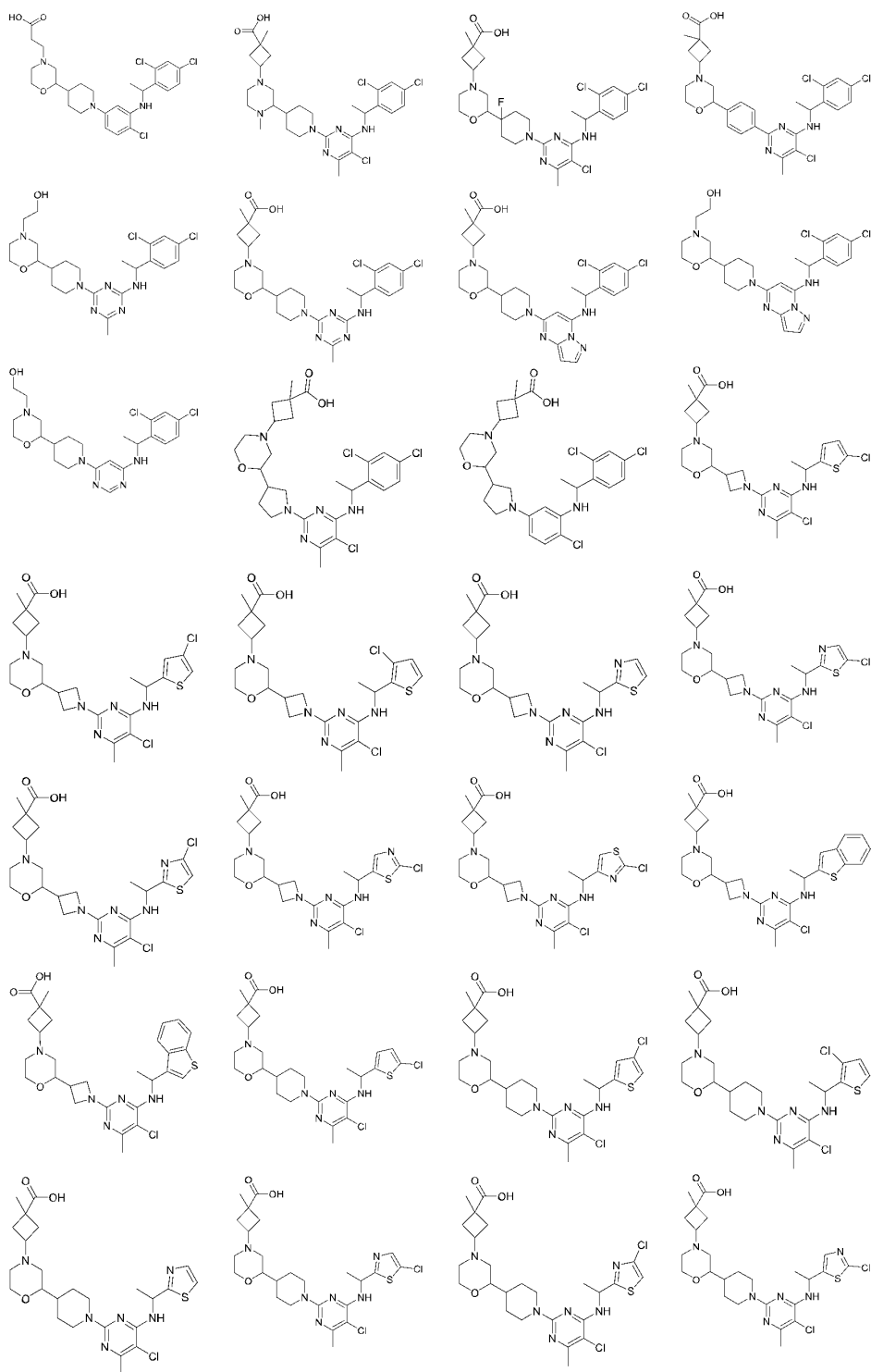


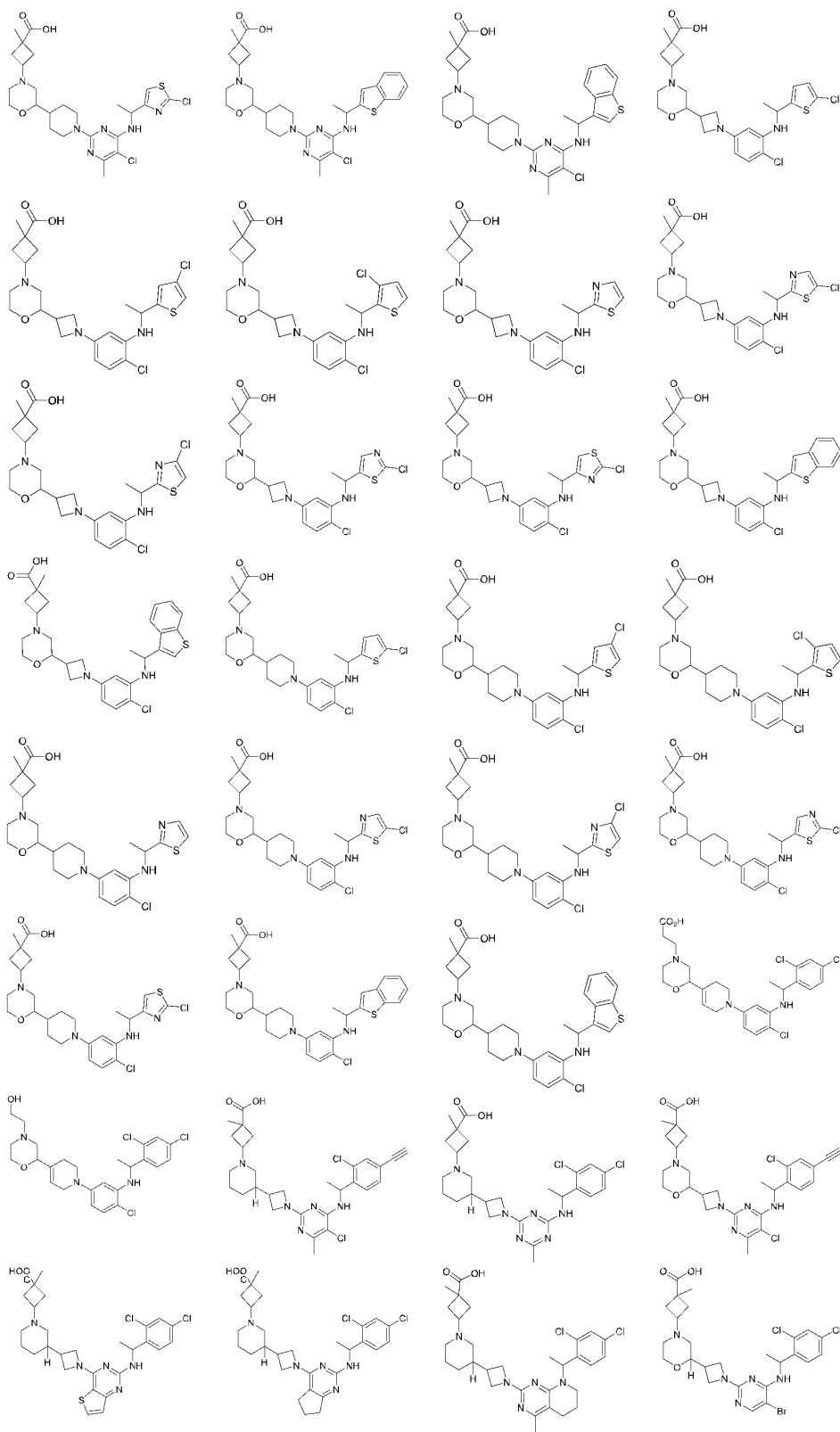


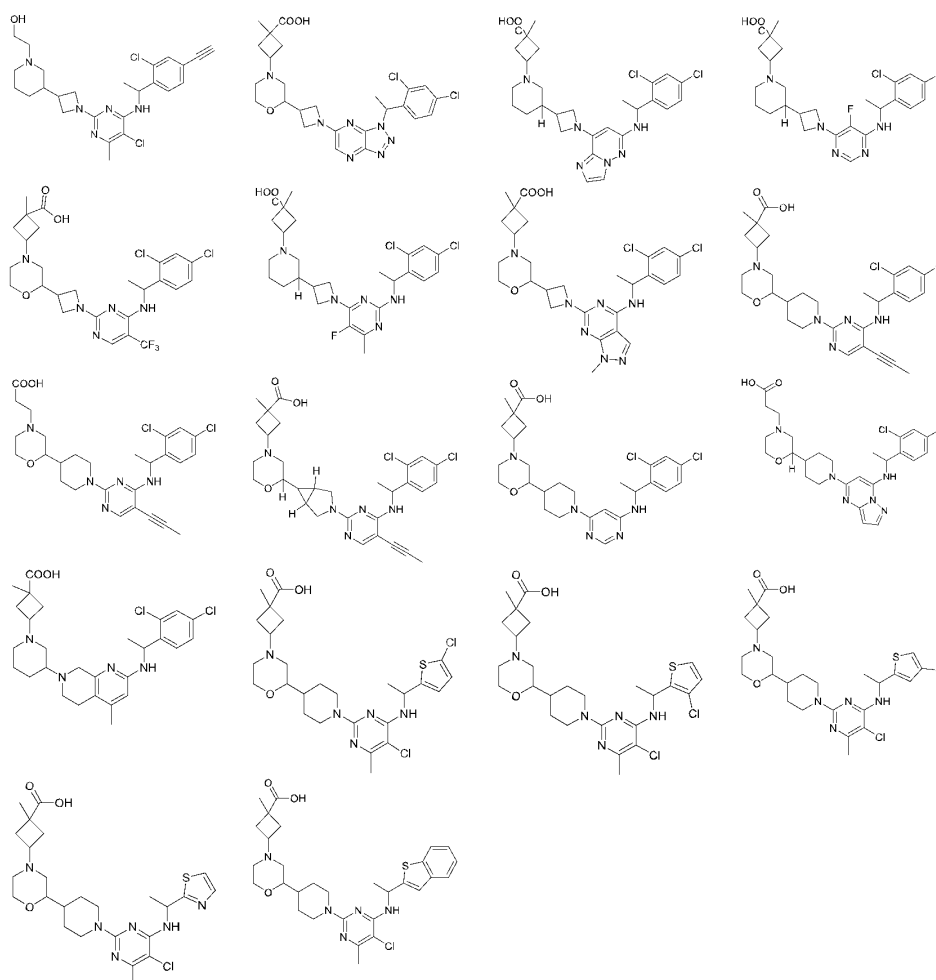








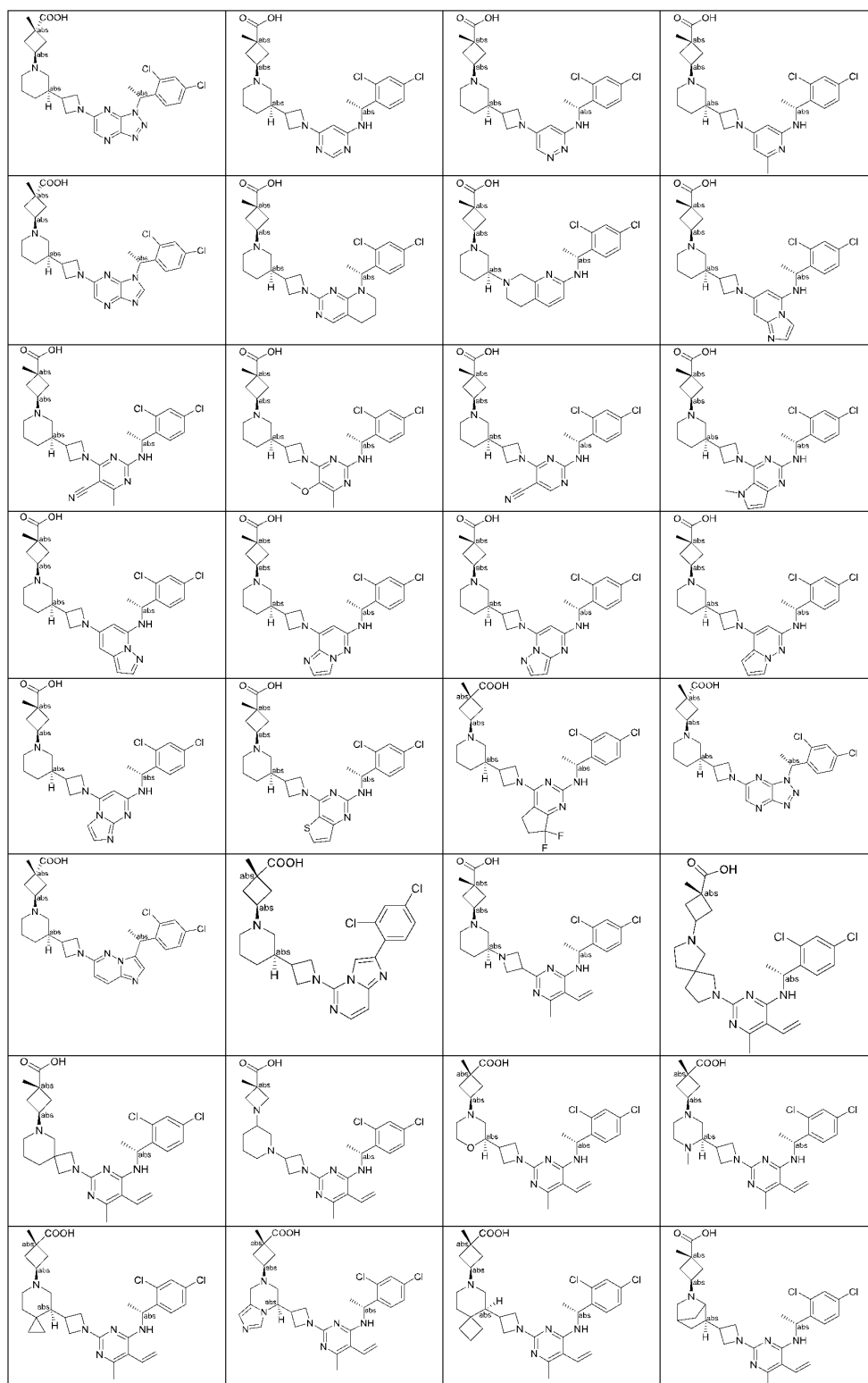


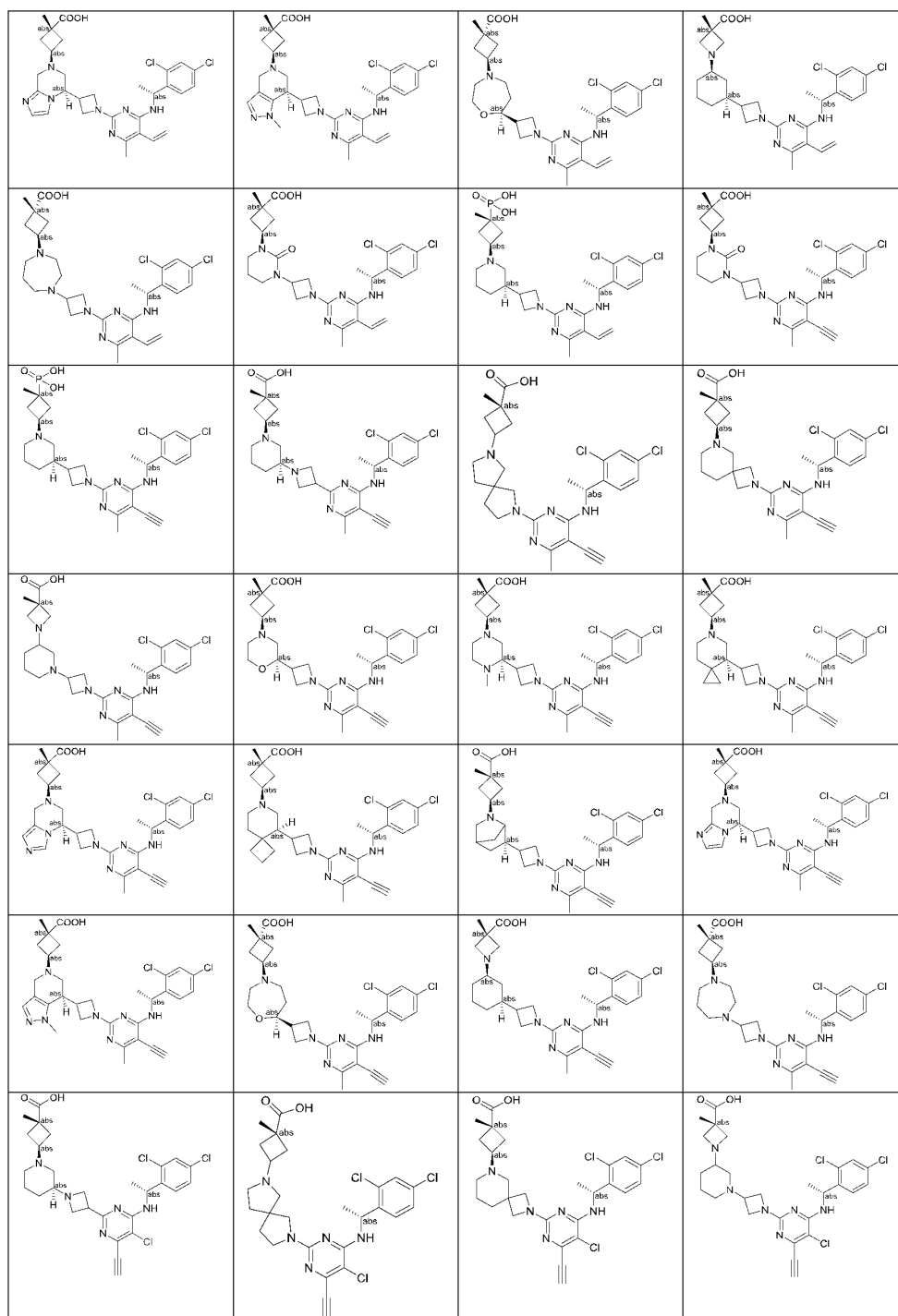


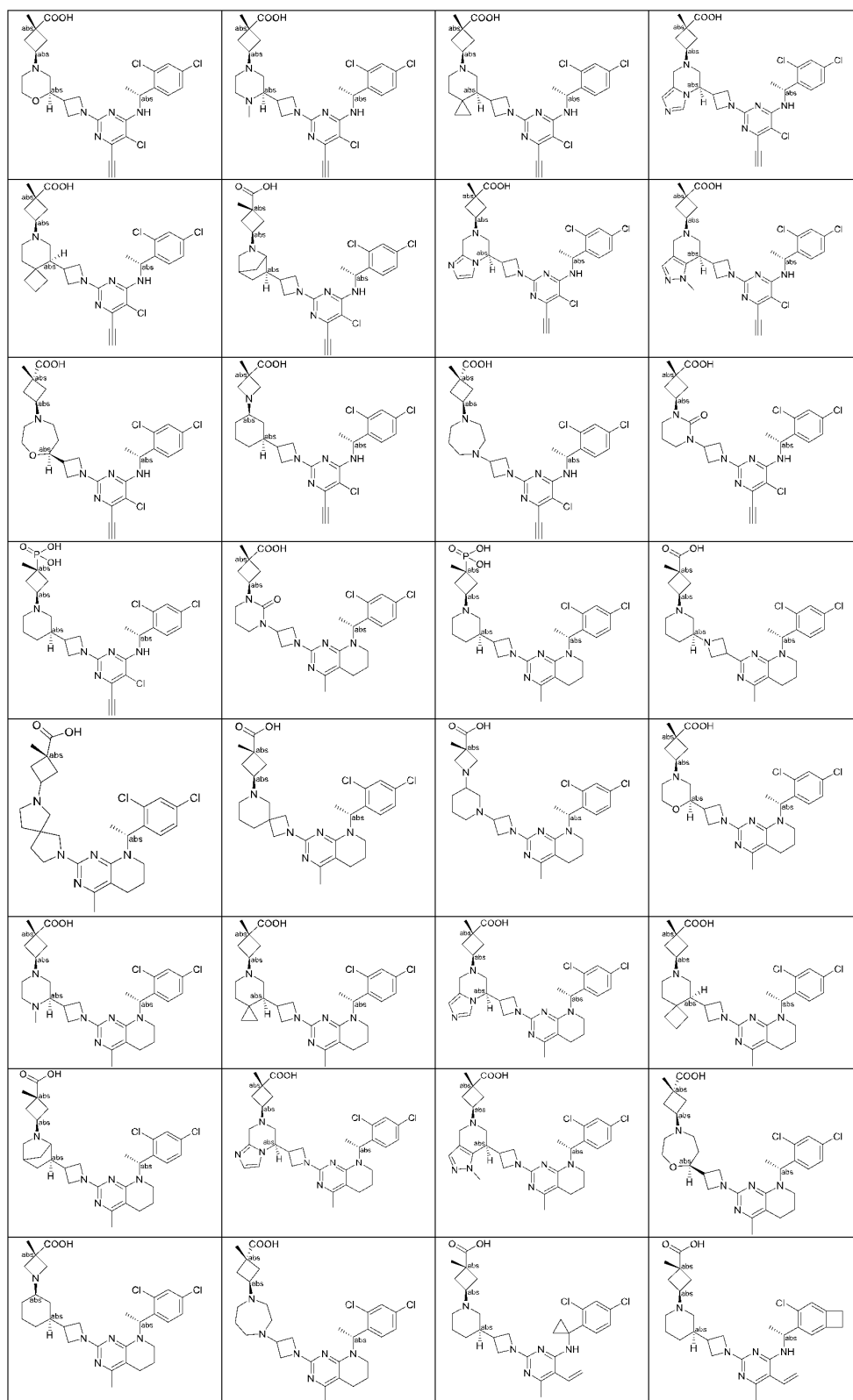
c

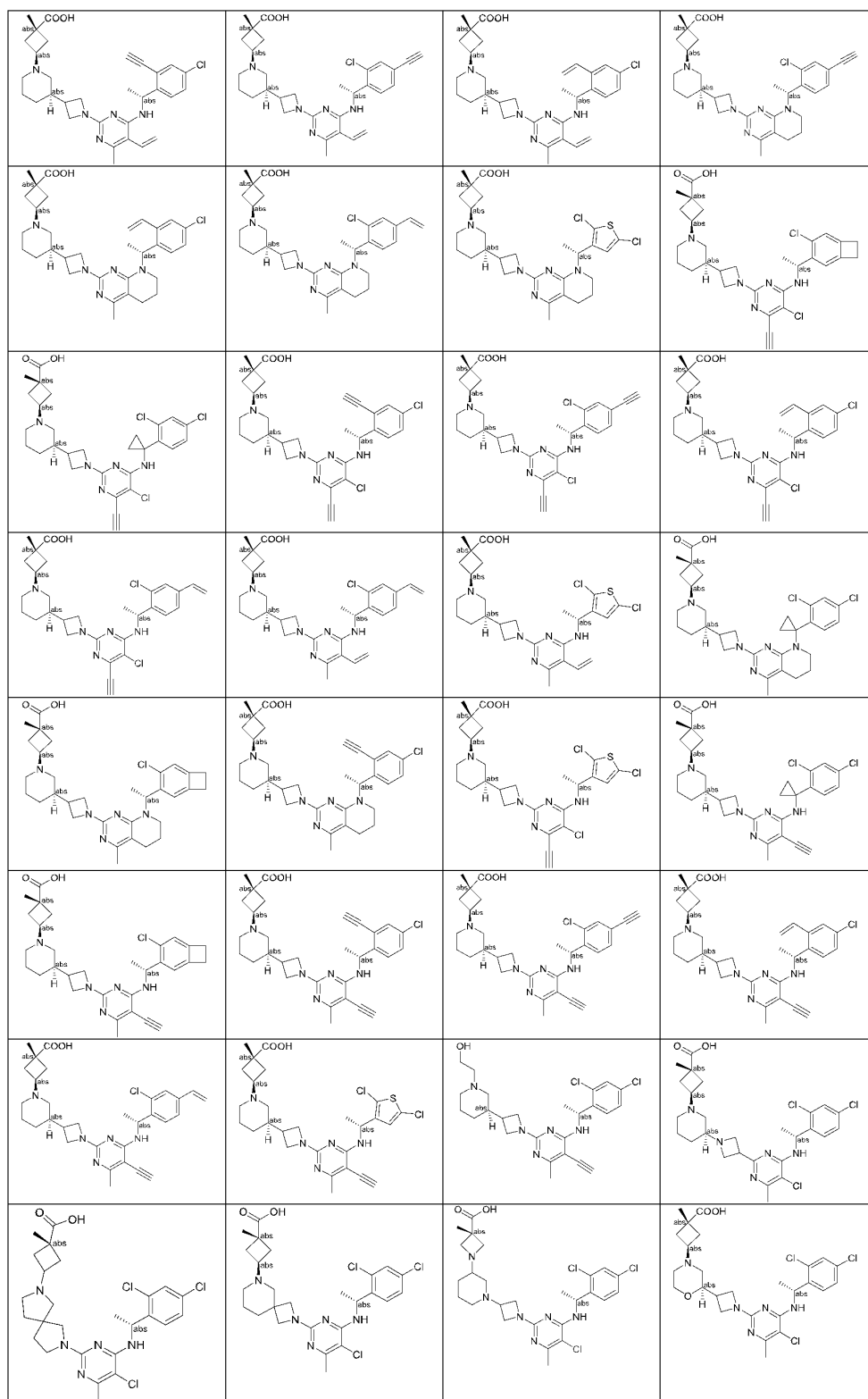
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，所述化合物选自以下表 2 结构之一。

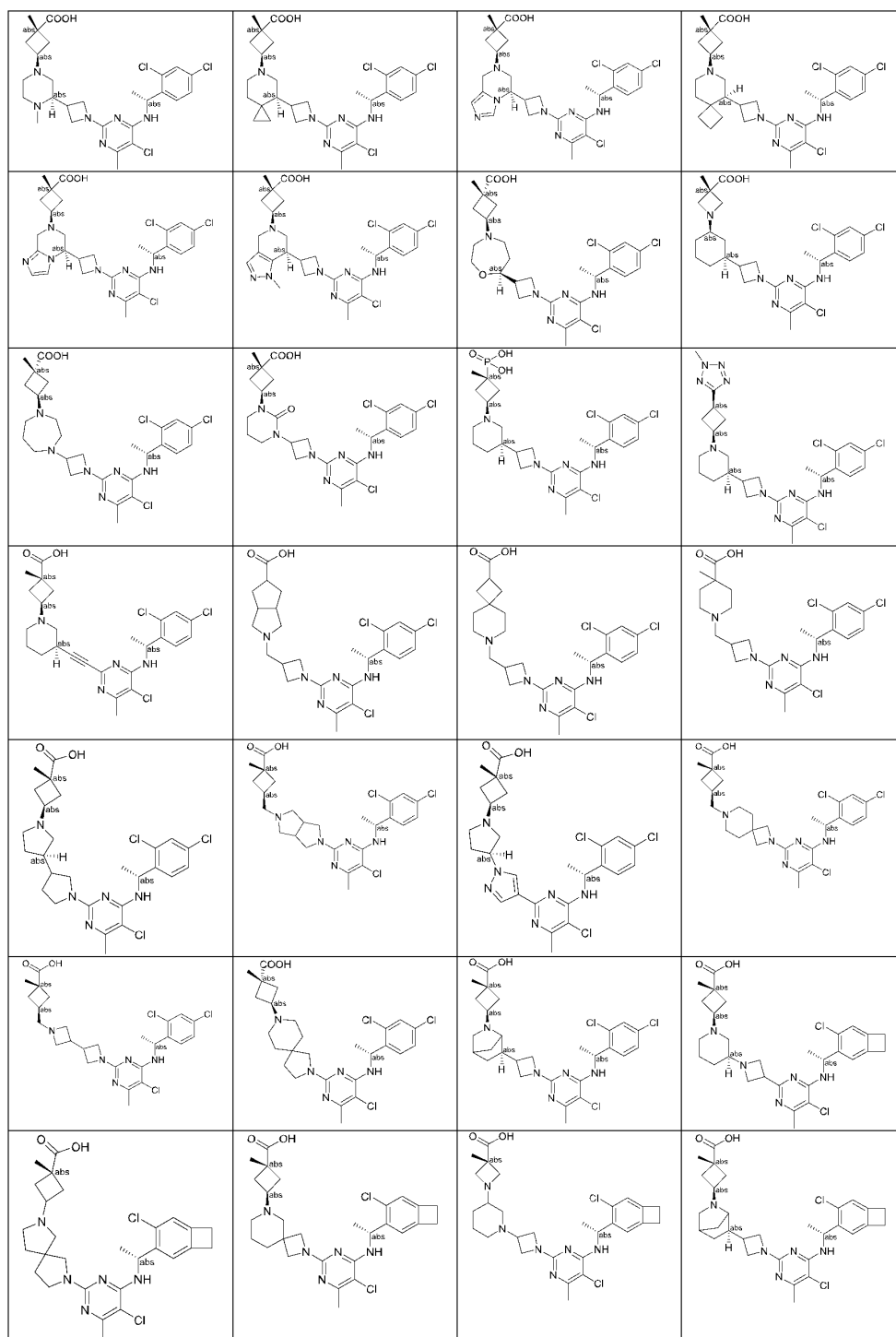
表 2

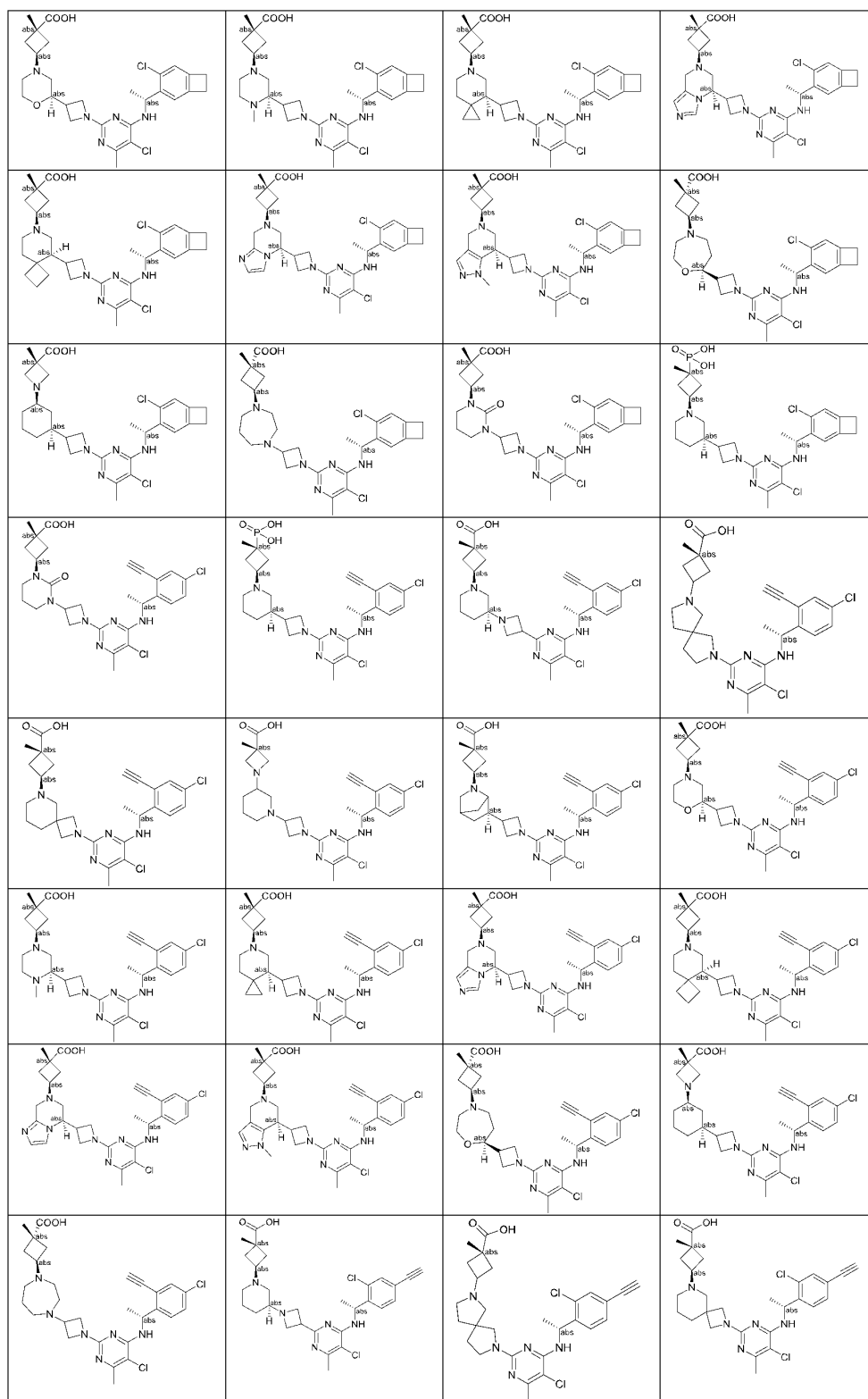


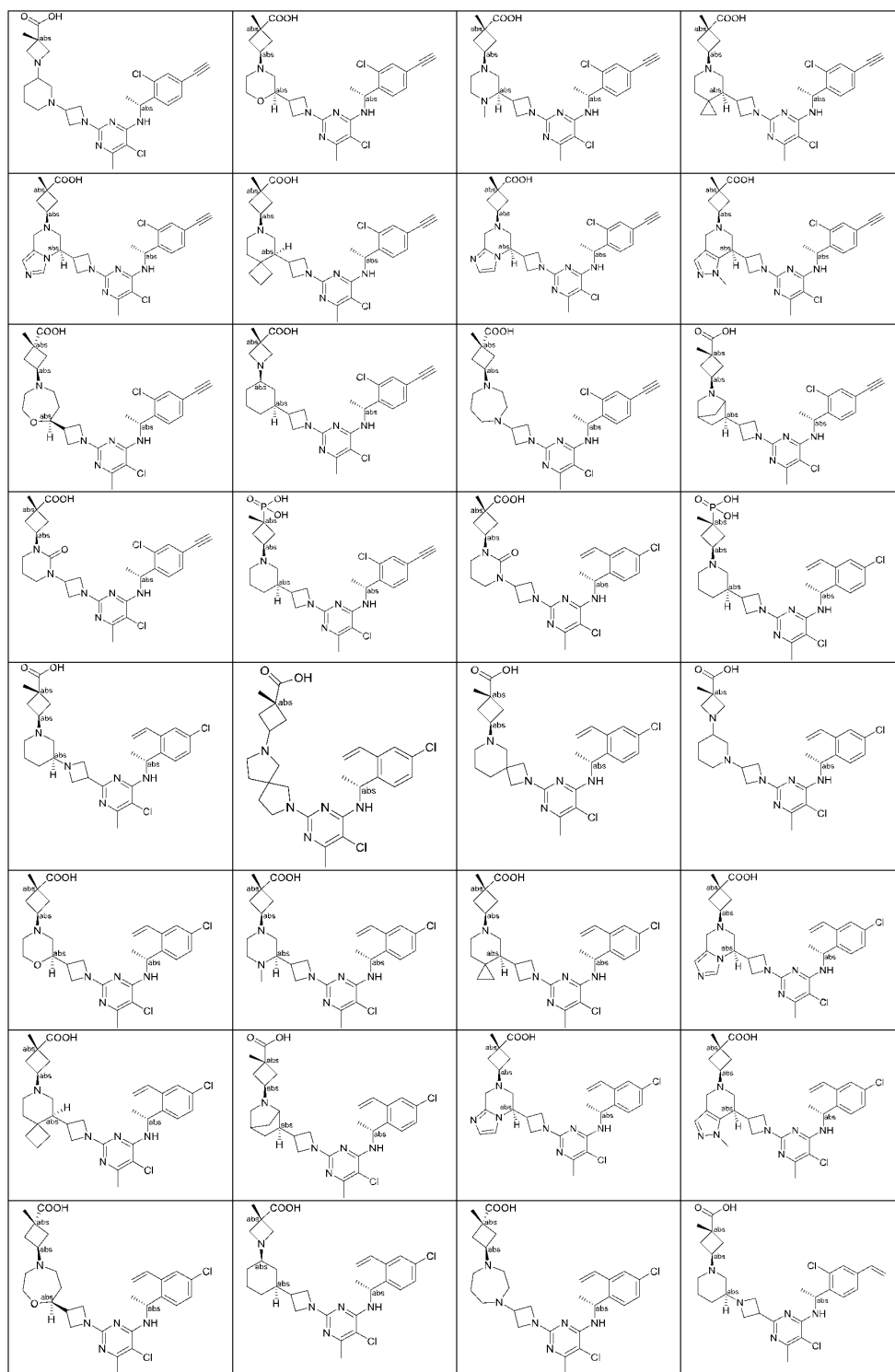


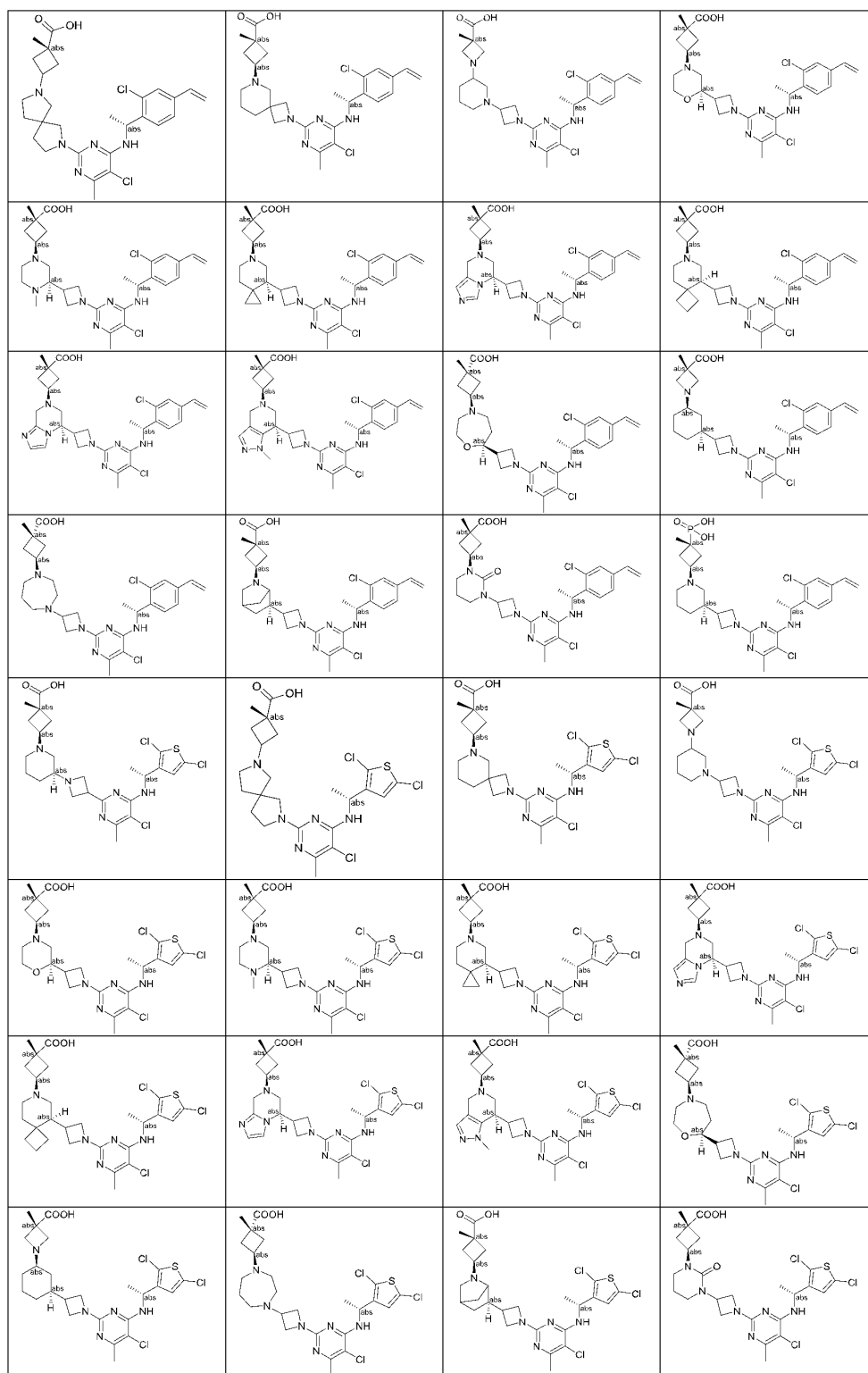


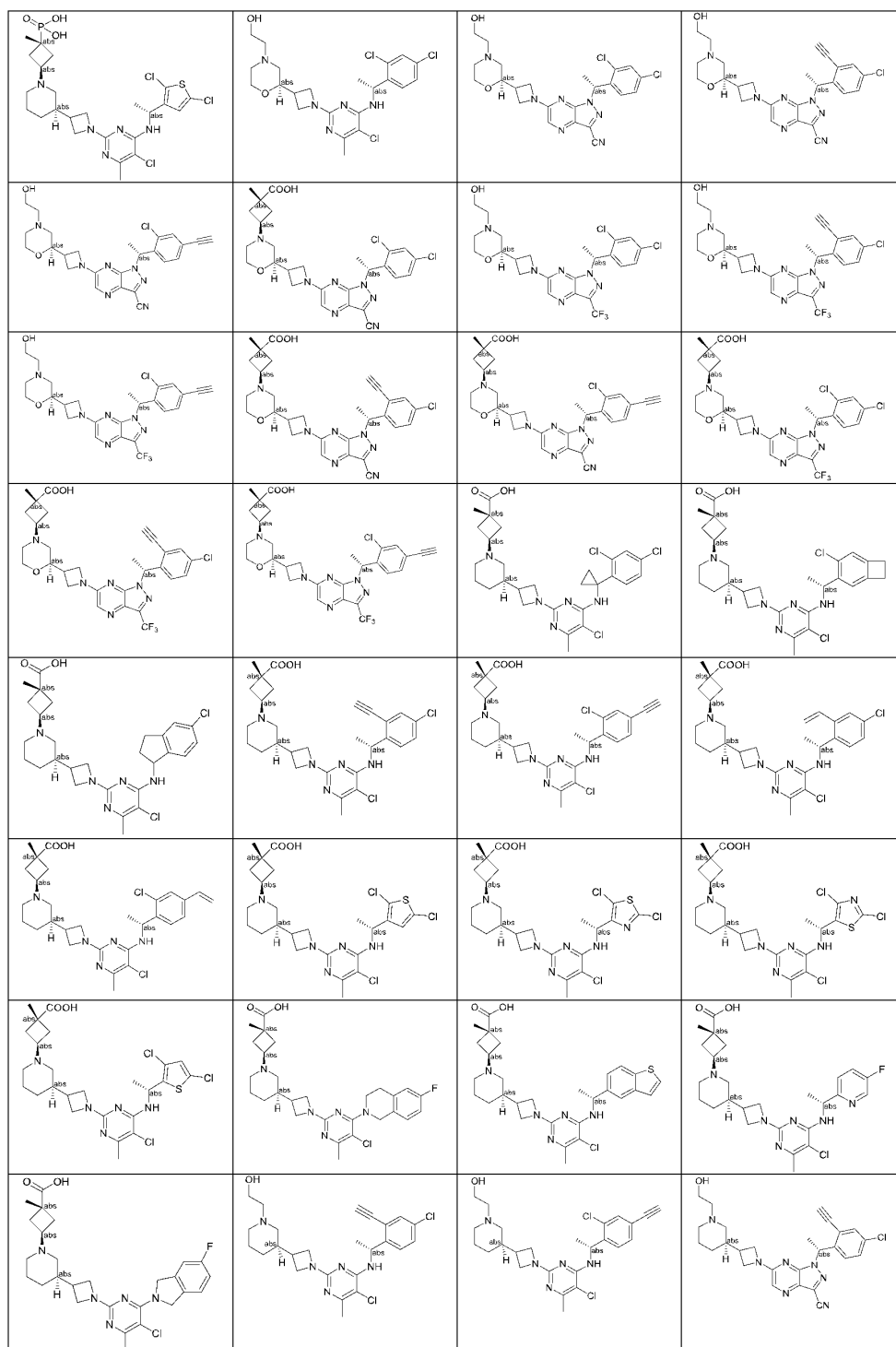


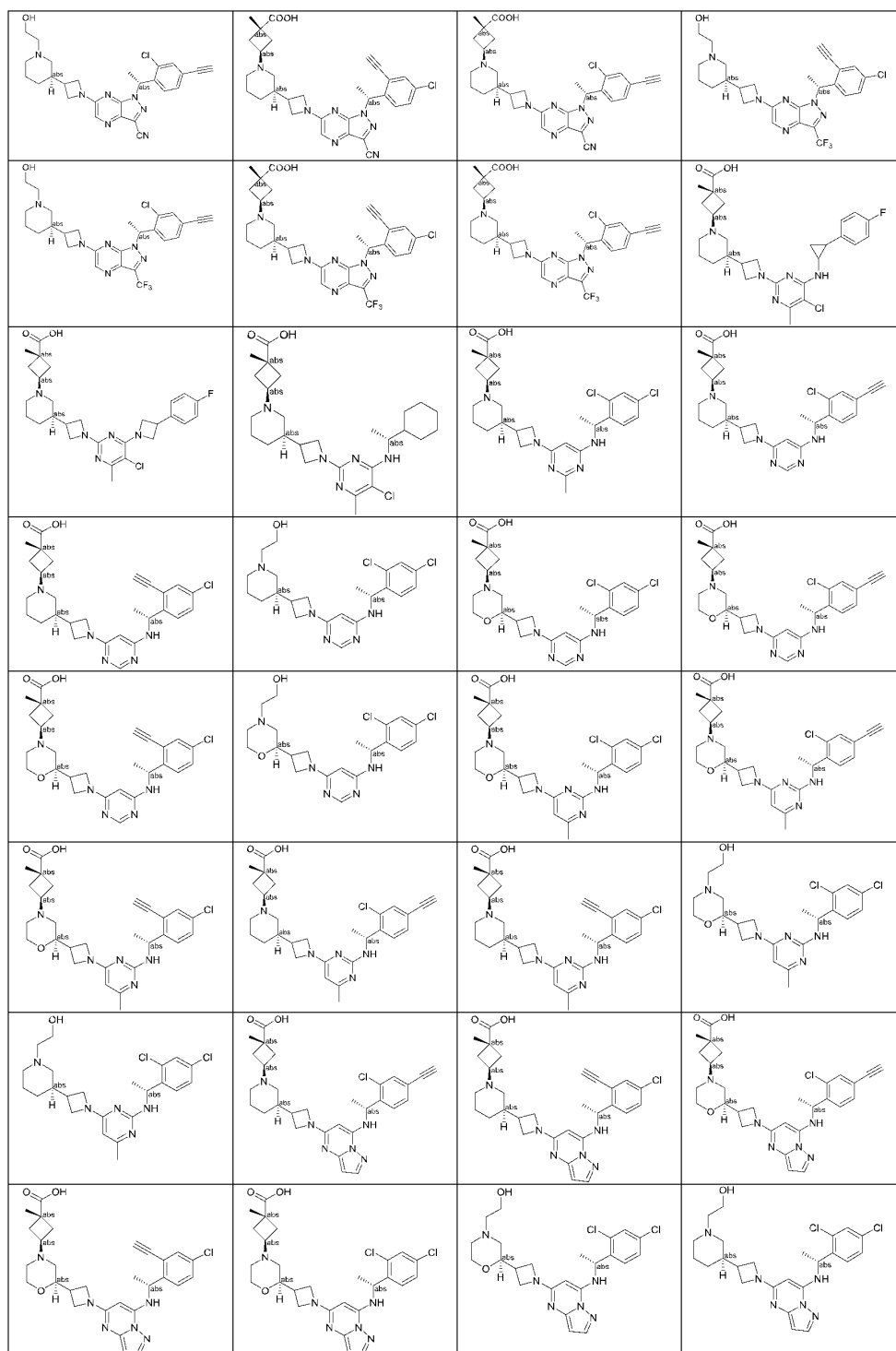


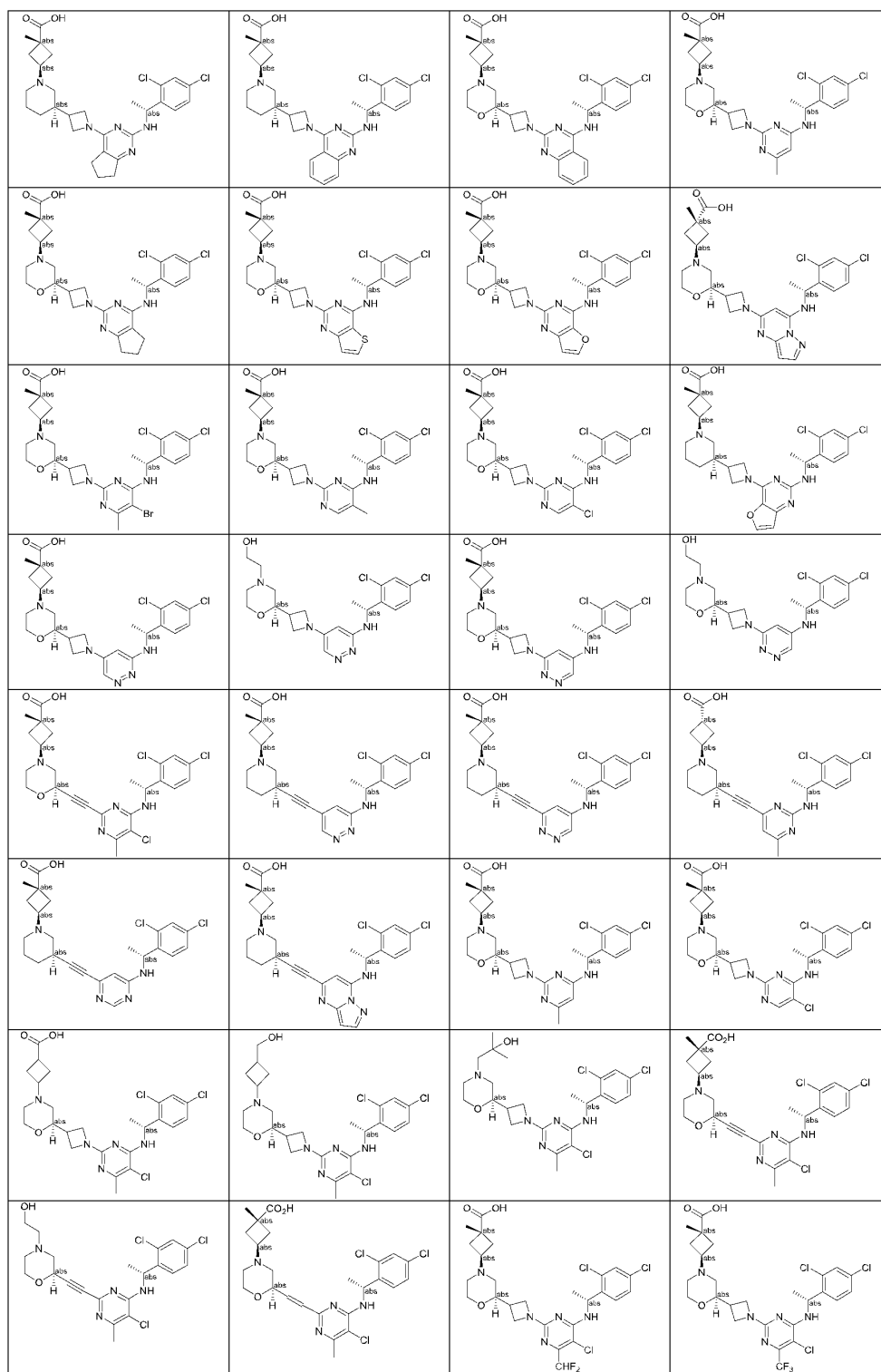


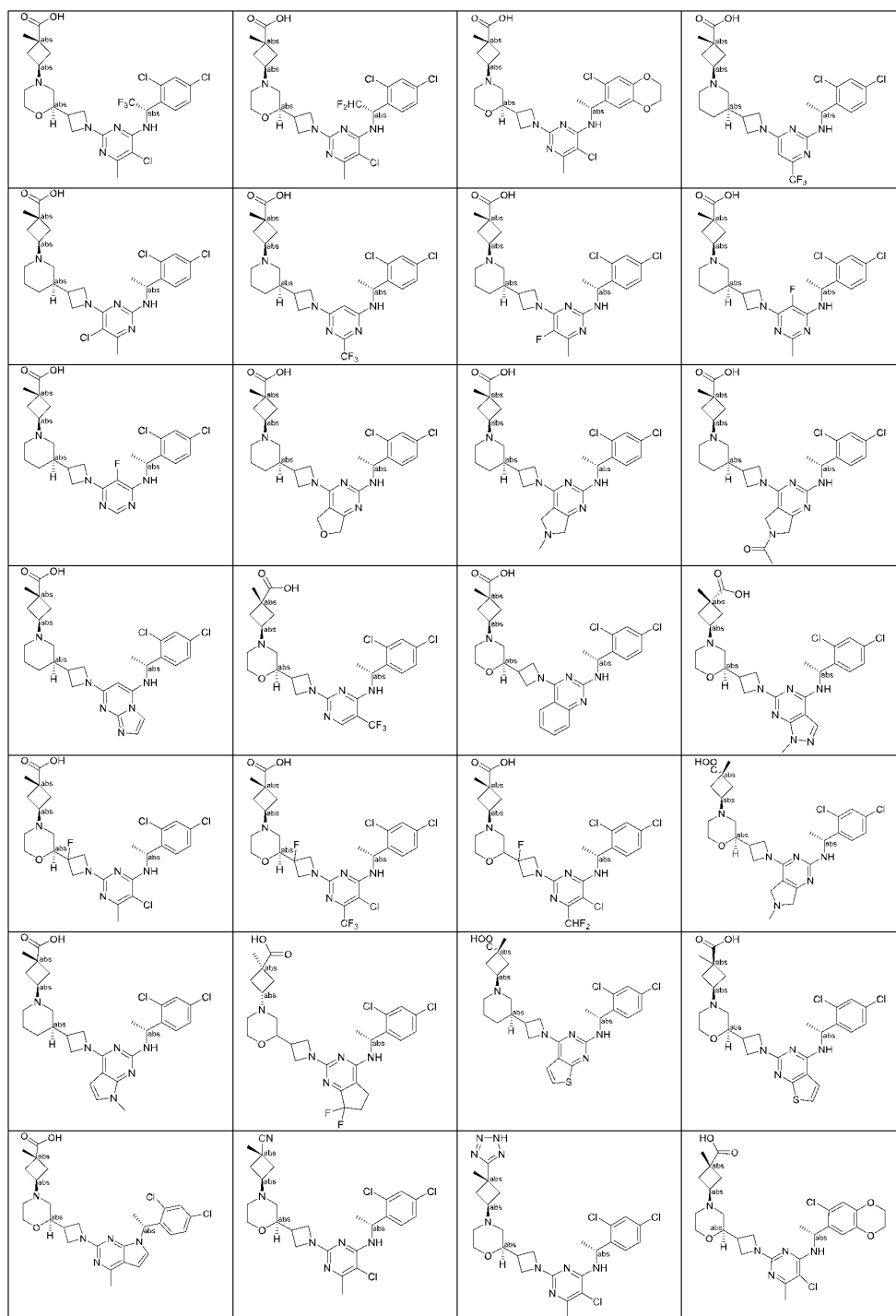


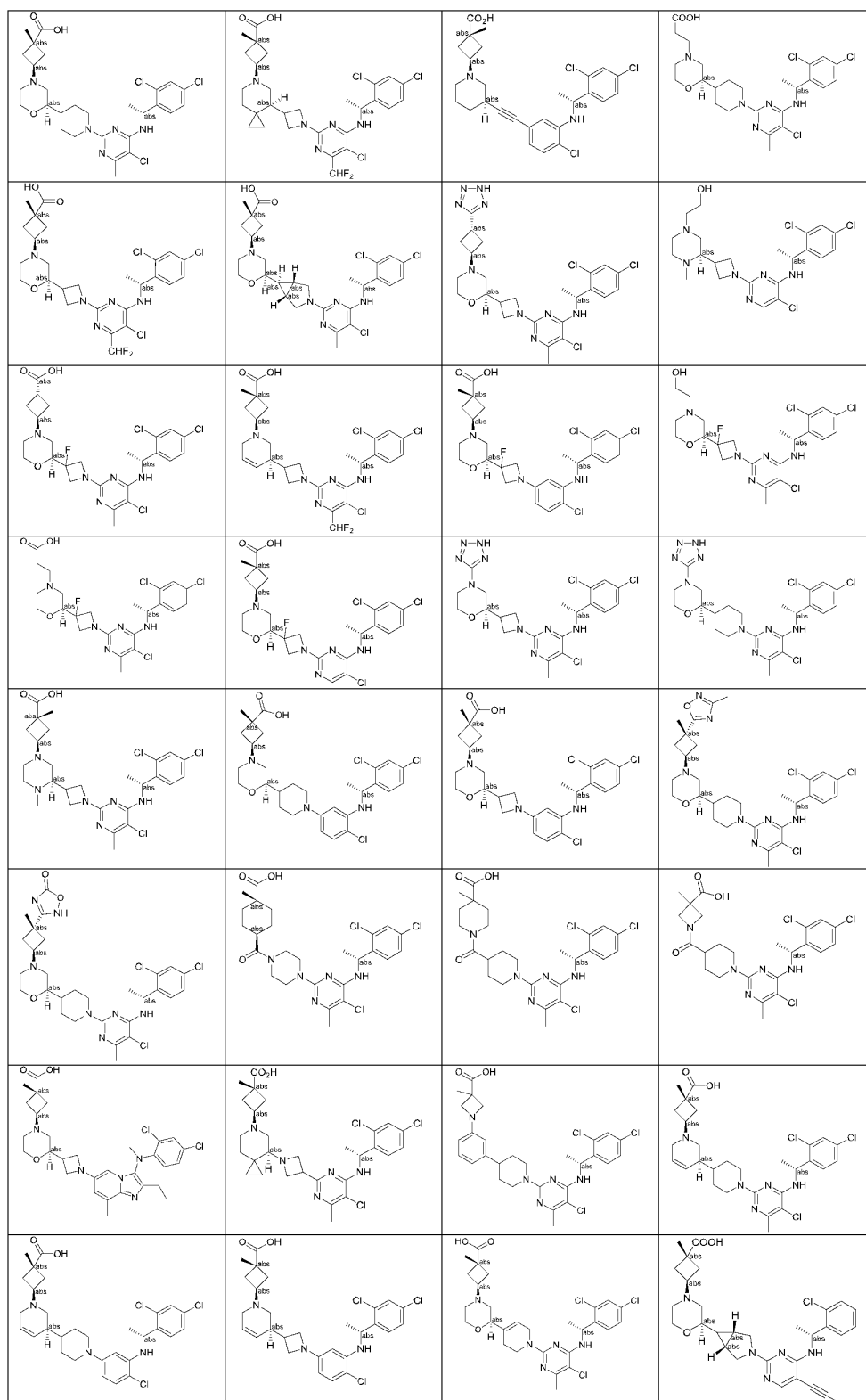


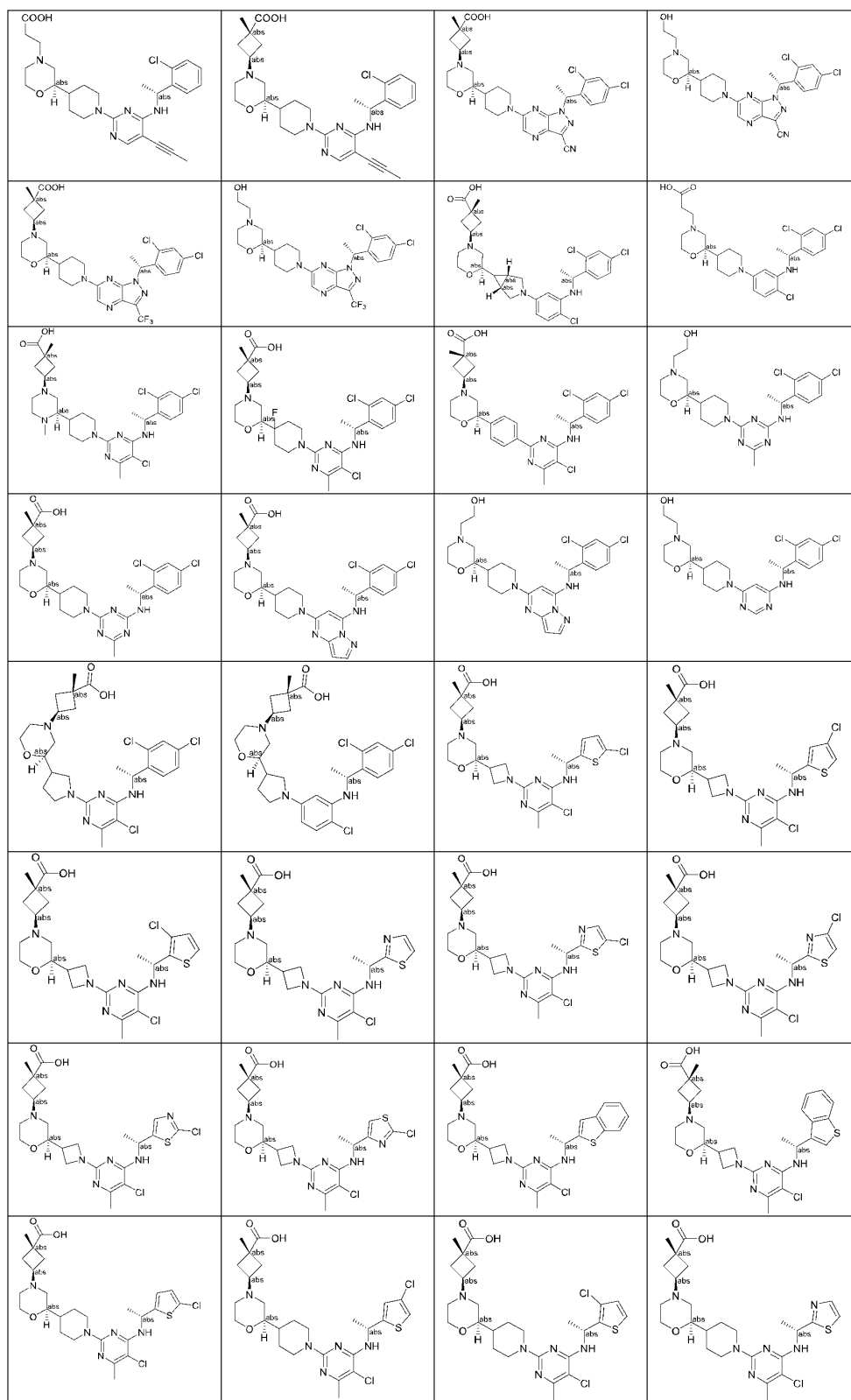


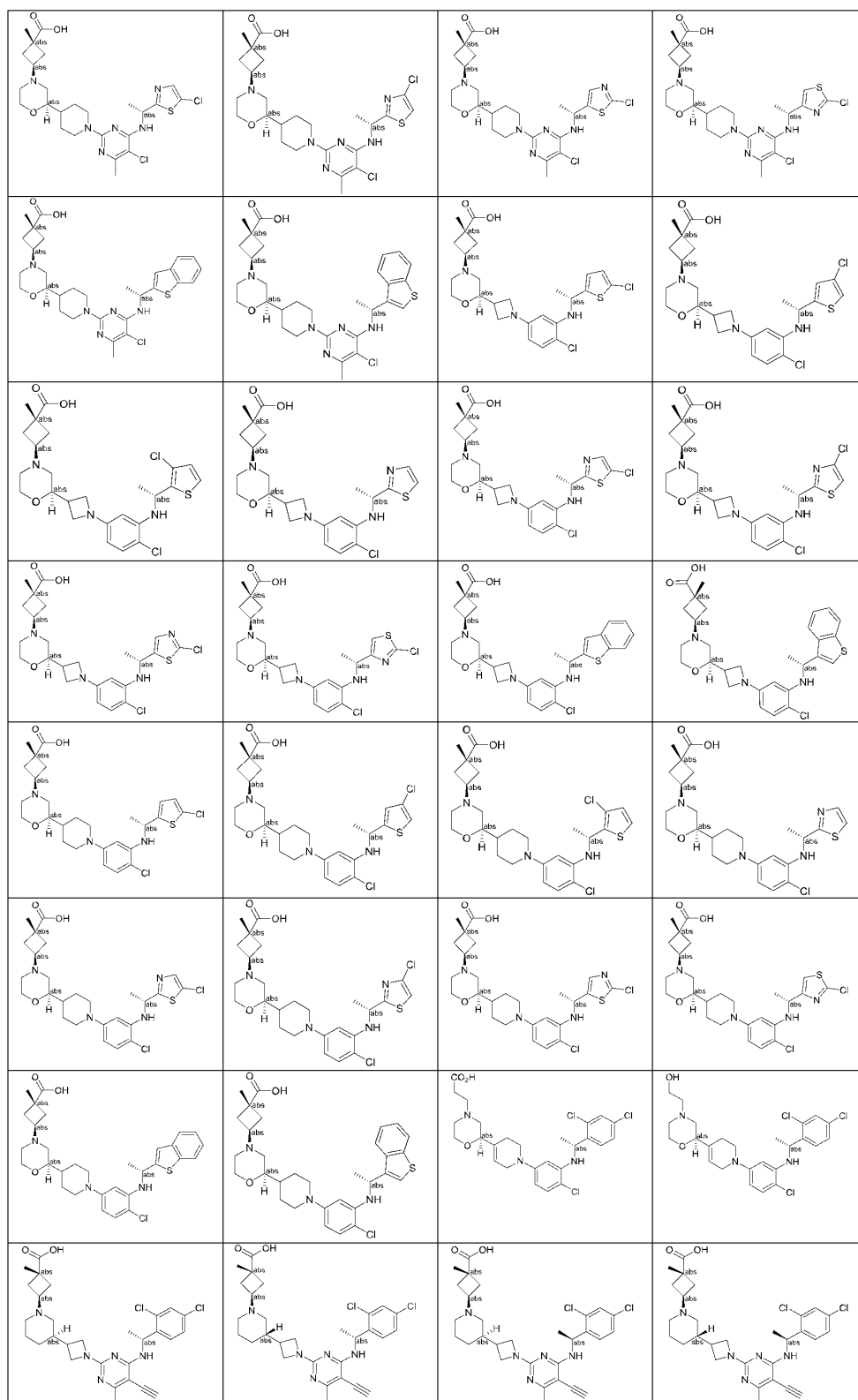


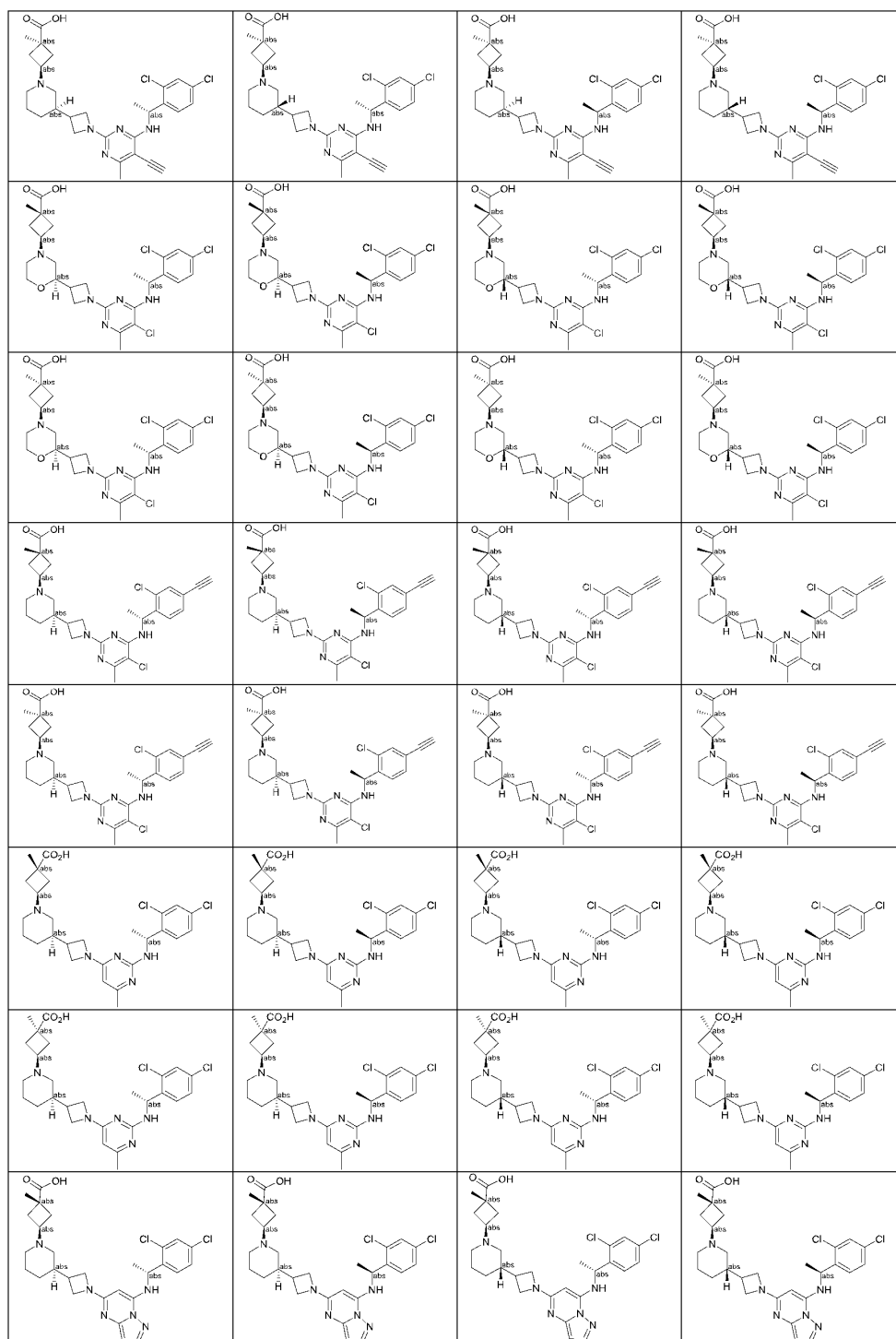


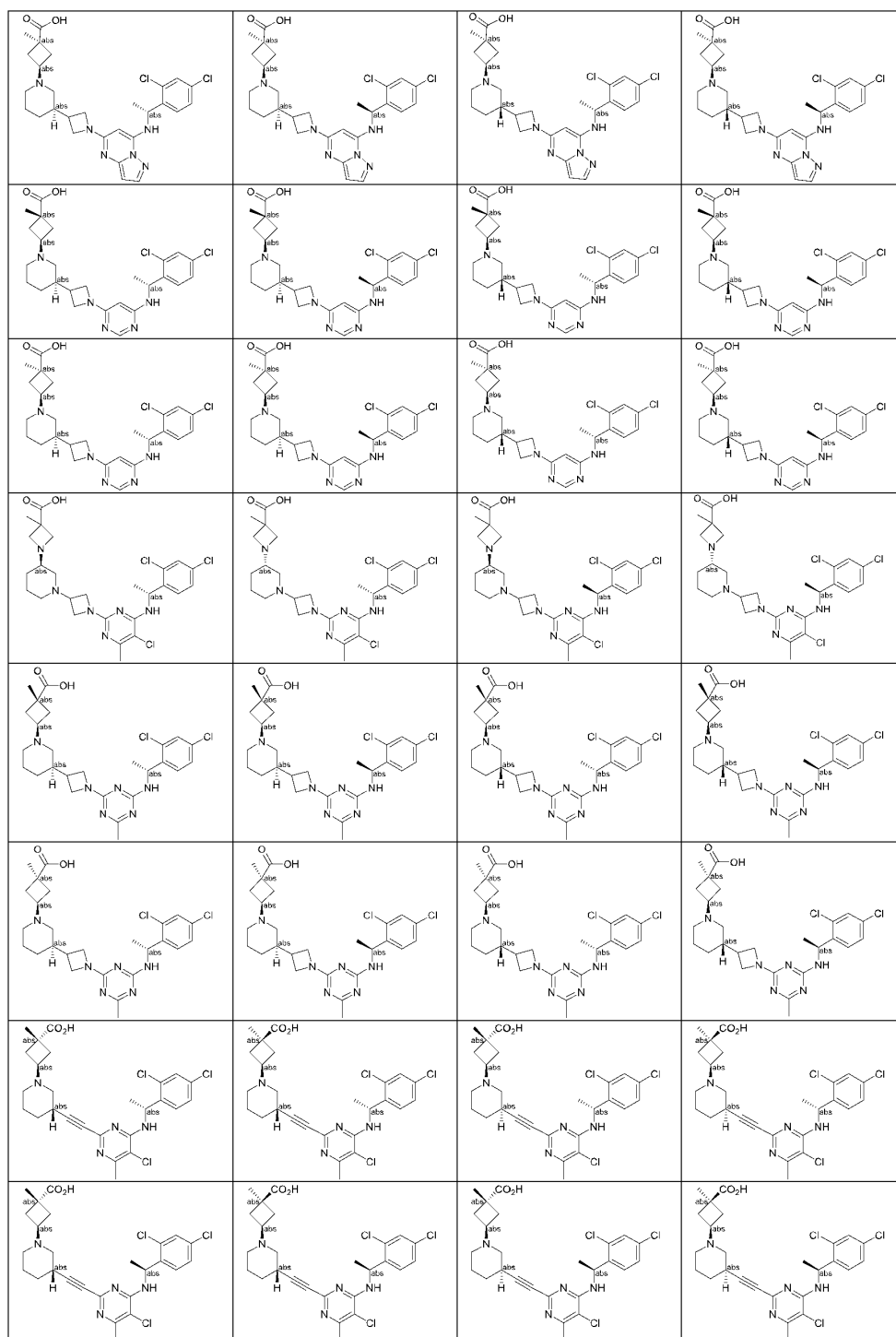


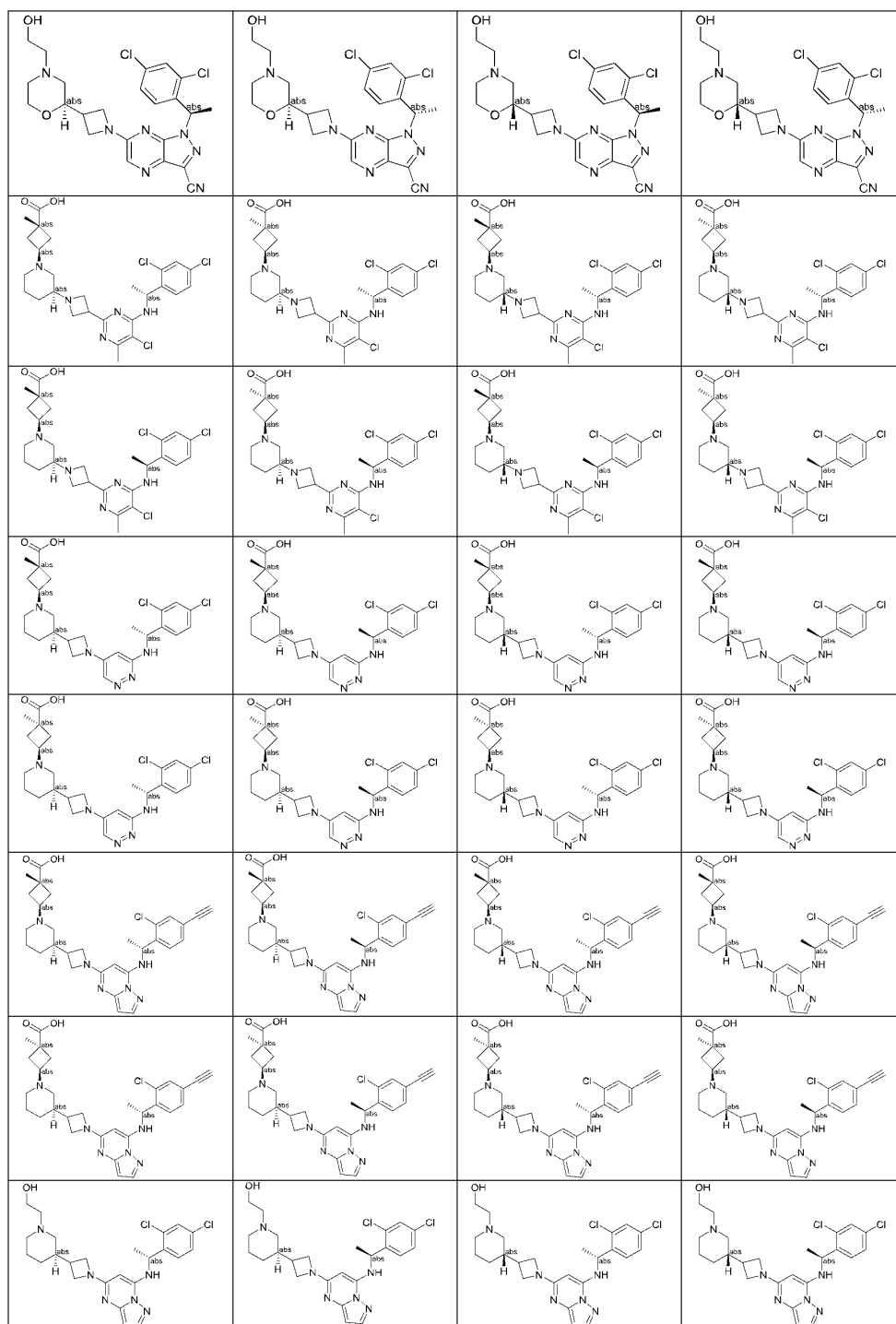


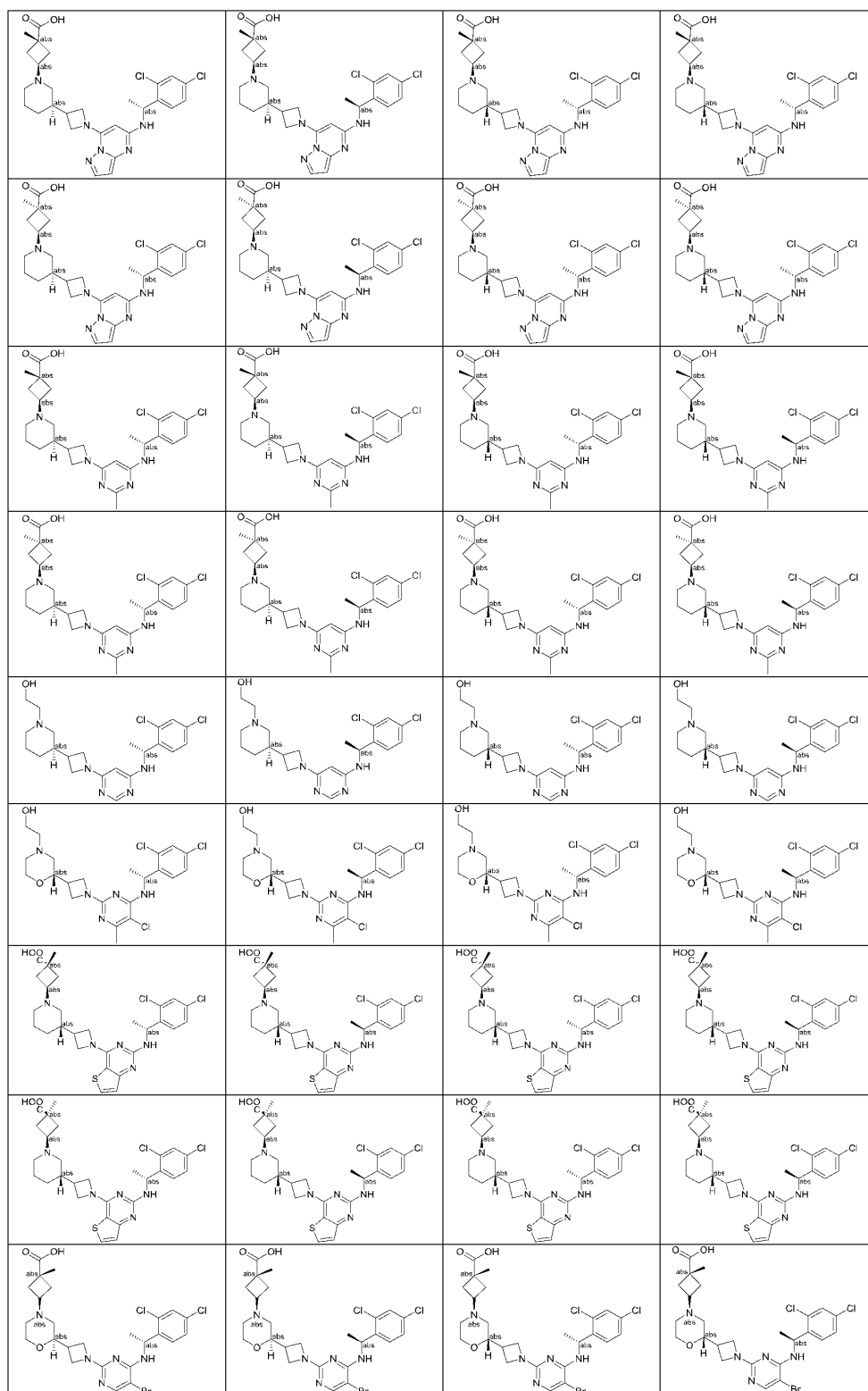


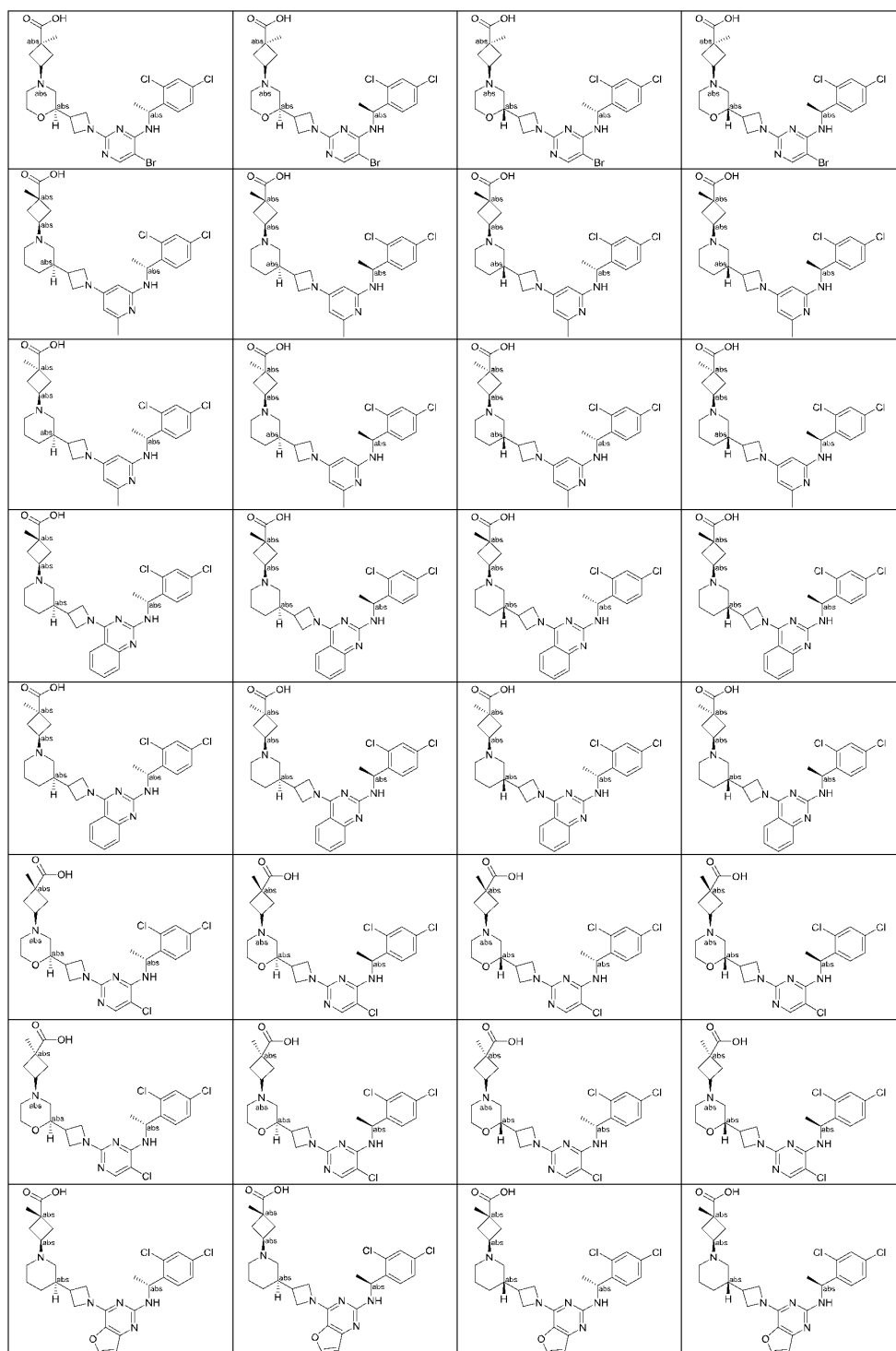


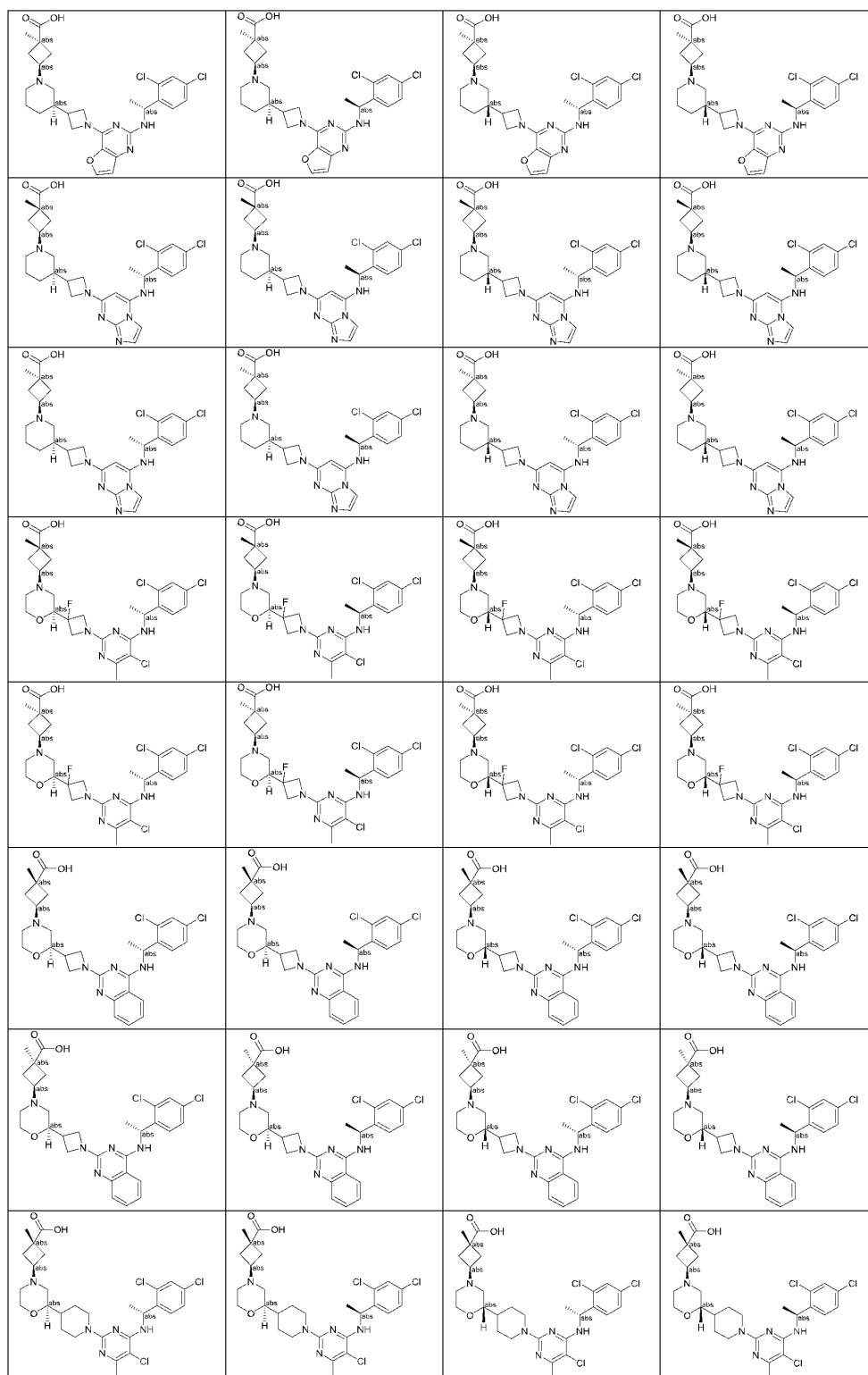


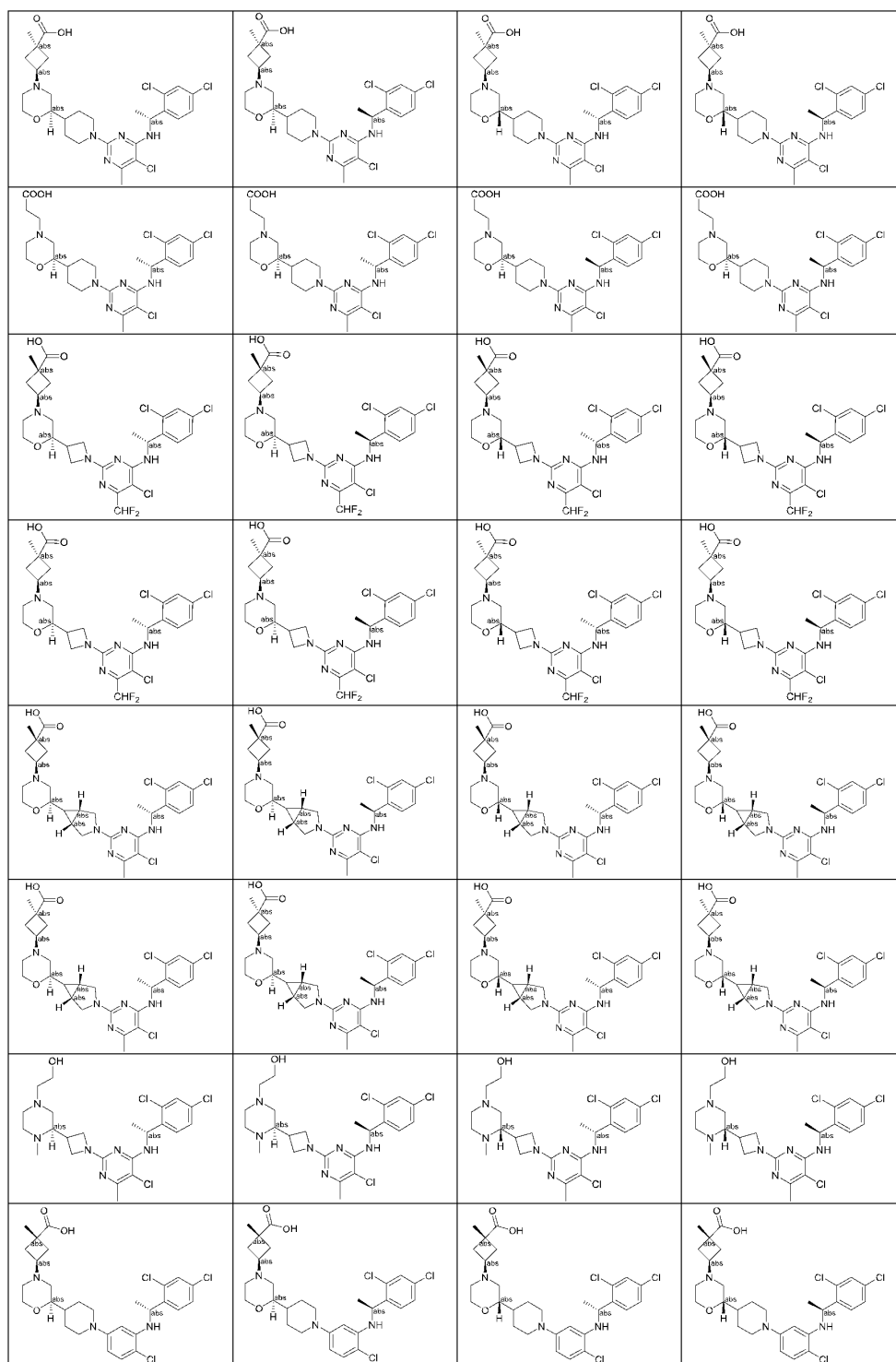


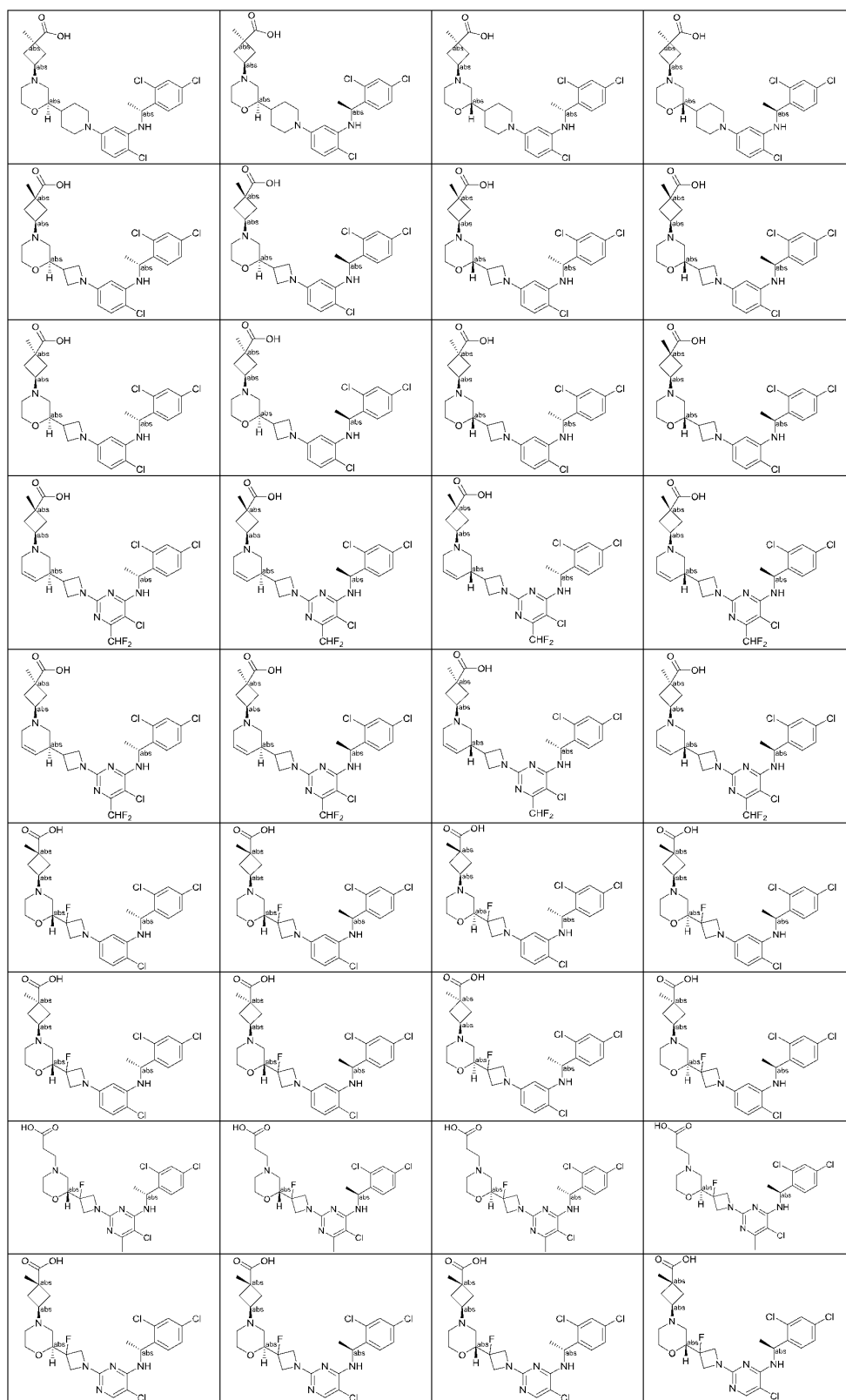


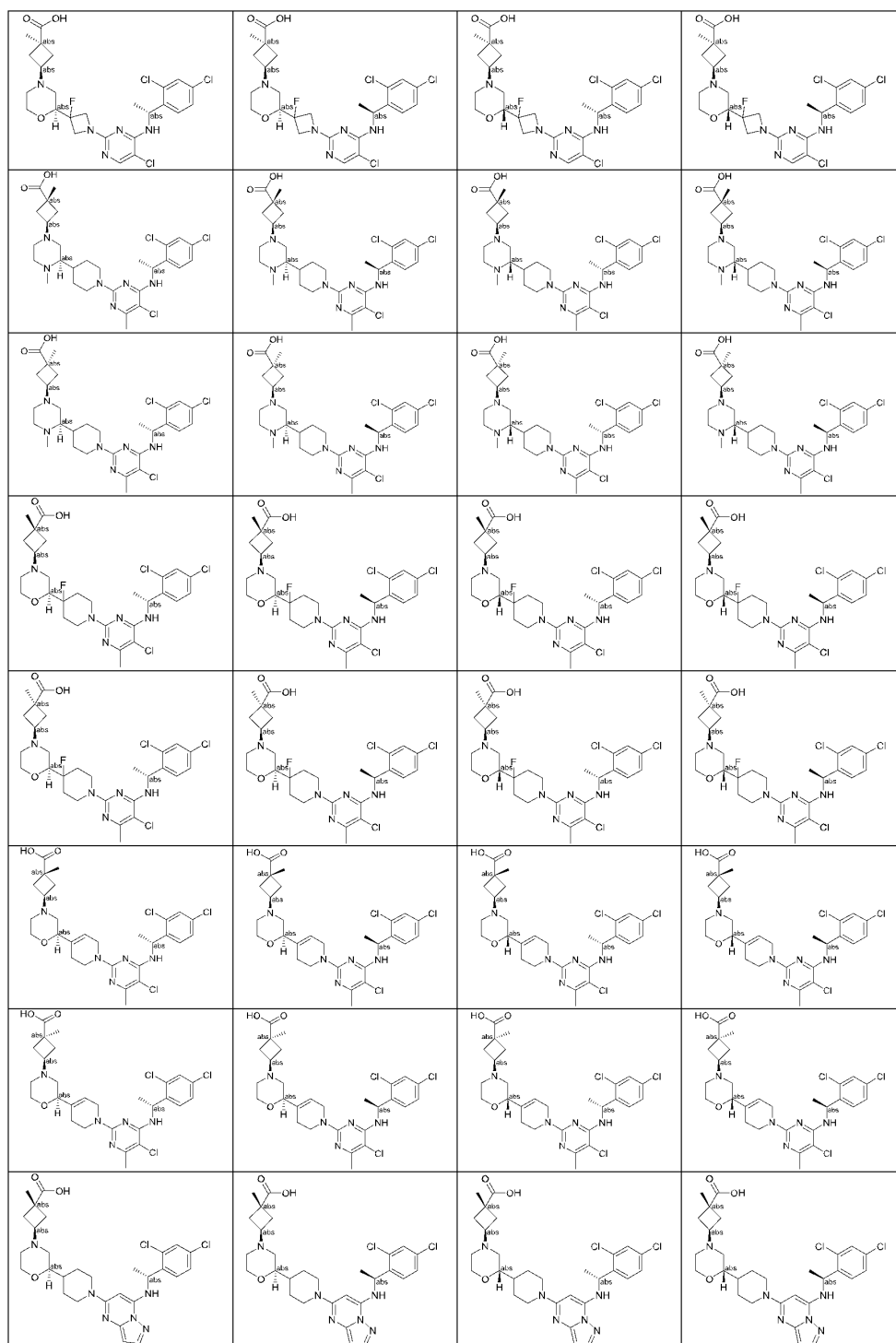


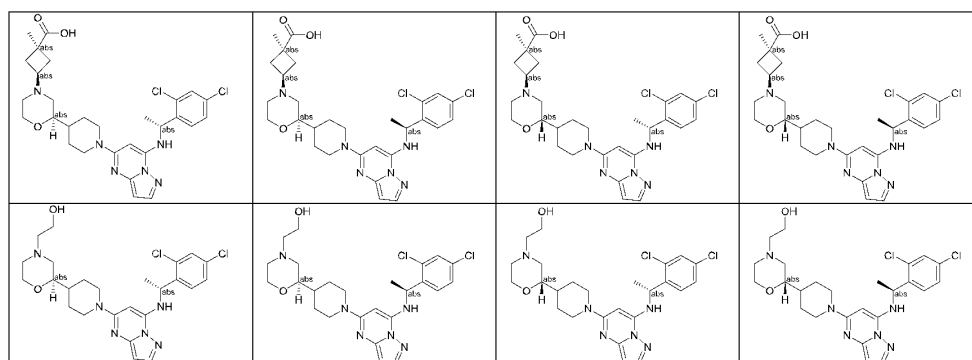












注：abs 指绝对构型。

其次，本发明还提供了一种药物组合物，其含有前述任一技术方案任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

进一步，所述的药物组合物或药物制剂包含 1-1500mg 的前述任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

进一步地，本发明还提供了前述任一实施方案所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐或药物组合物在制备治疗/预防 CCR4 介导的疾病的药物中的用途。进一步地，CCR4 介导的疾病包括但不限于肿瘤或炎症。

10 本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肿瘤或炎症。

15 本发明还提供一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物或人给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶或药物组合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物不包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、

20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、
20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg、
50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、
50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、
5 100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、
100-300mg、100-250mg、100-200mg。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的
本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶和载体
和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在
10 一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、5-1000mg、10-800mg、20-600mg、
25-500mg、40-200mg、50-100mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、
25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、
90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、
180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、
15 350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、
625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、
1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘
代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明
20 化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受
的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肿瘤或炎症。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异
构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，
以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，
25 日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/
天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、
50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、
100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在
一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/
30 天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、
1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含
本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，本发明化
合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶量与上述药物组合物中
35 其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶
的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

本领域技术人员可以结合已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和（或）化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂（例如，上面列出的那些）提供定制合成服务。

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 个卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

“氘”是指氢(H)的同位素氘，与“D”同义。

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氘原子取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，例如 1-20 个氘原子取代、1-10 个氘原子取代、1-6 个氘原子取代、1-3 个氘原子取代、1-2 个氘原子取代或 1 个氘原子取代。

“ C_{x-y} ”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如“ C_{1-6} 烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基。

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基。通常为 1 至 20 个碳原子的烷基，或者 1 至 8 个碳原子的烷基，或者 1 至 6 个碳原子的烷基，或者 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等，烷基可以进一步被取代基取代。

“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数。通常烷基被 1-5 个卤素取代、或者 1-3 个卤素取代、

或者 1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；具体示例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_2$ 、 CF_3 等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。例如-O- C_{1-8} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基或-O- C_{1-2} 烷基。具体的非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等；所述的烷氧基可以任选被取代基取代。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。例如-O-卤代 C_{1-8} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基或-O-卤代 C_{1-2} 烷基；卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

“羟基 C_{1-6} 烷基”是指羟基取代的 1-6 个碳原子的烷基。

“烯基”是指包含至少一个碳碳双键($\text{C}=\text{C}$)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，其示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被取代基取代。

“亚烯基”是指直链或支链的、含有至少一个碳碳双键($\text{C}=\text{C}$)的二价不饱和烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基，所述的亚烯基可以任选地被取代基取代。

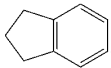
“炔基”是指含有至少一个碳碳三键($\text{C}\equiv\text{C}$)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，再进一步包含 2 至 4 个的碳原子，其示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和 4-癸炔基等；所述的炔基可以任选地被取代基取代。

“亚炔基”是指直链或支链的、含有碳碳三键($\text{C}\equiv\text{C}$)的二价不饱和烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，进一步包含 2-4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基，所述的亚炔基可以任选地被取代基取代。

“环烷基”是指饱和或部分不饱和的、不含环杂原子的、非芳香性的碳环烃基。环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是并环、螺环、桥环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳环上或非芳香环上。通常环烷基含有 3 至 20 个碳原子，进一步含有 3-8 个碳原子，更进一步含有 3-6 个碳原子；当为单环环烷基时，含有 3-15 个碳原子，或者 3-10 个碳原子，或者 3-8 个碳原子，或者 3-6 个碳原子；当为双环或多环环烷基时，含有 5-12 个碳原子，或者含有 5-11 个碳原子，或者含有 6-10 个碳原子；非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、丁烯基、环戊烯基、环

己烯基、、、、、、、、、、、、、、等，环烷基可以任选地被取代基取代。

“亚环烷基”是指环烷基的二价基团。

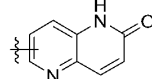
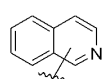
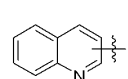
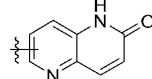
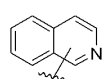
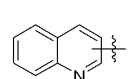
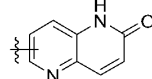
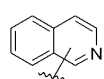
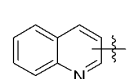
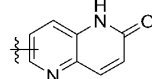
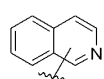
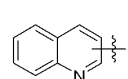
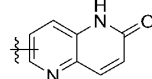
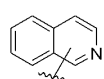
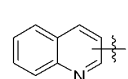
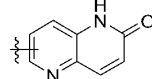
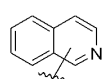
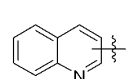
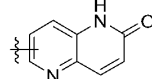
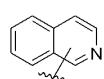
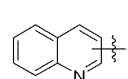
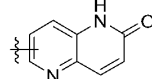
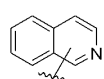
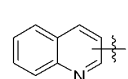
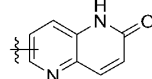
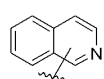
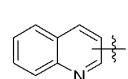
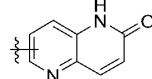
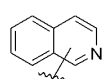
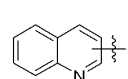
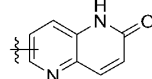
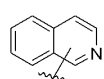
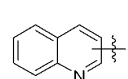
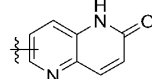
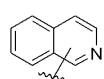
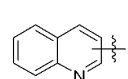
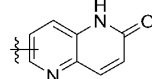
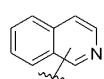
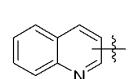
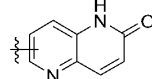
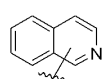
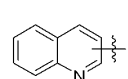
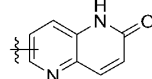
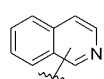
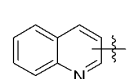
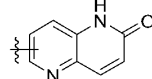
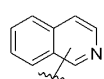
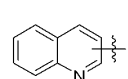
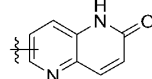
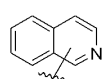
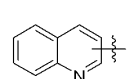
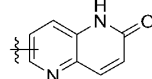
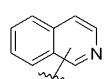
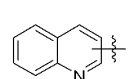
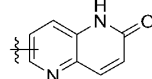
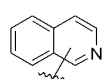
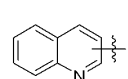
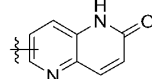
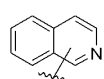
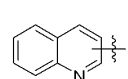
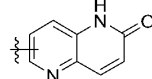
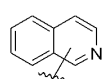
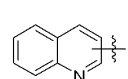
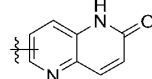
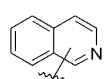
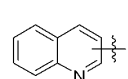
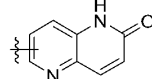
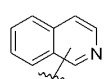
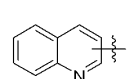
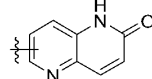
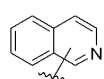
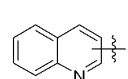
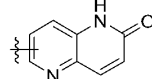
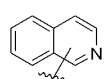
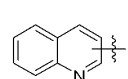
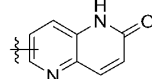
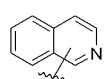
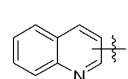
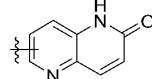
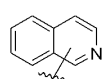
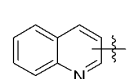
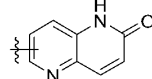
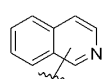
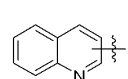
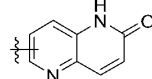
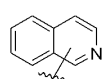
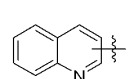
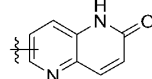
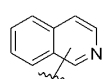
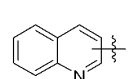
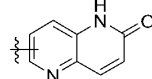
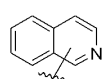
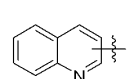
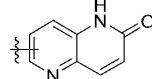
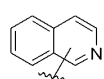
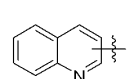
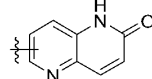
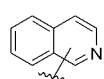
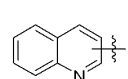
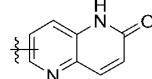
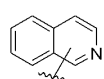
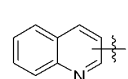
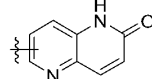
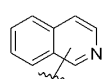
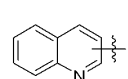
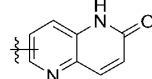
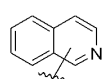
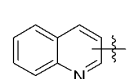
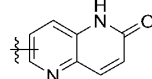
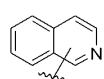
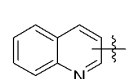
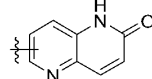
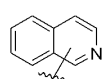
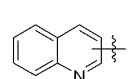
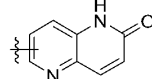
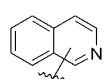
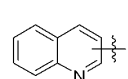
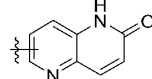
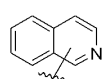
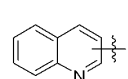
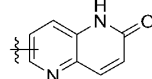
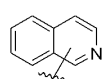
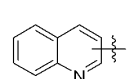
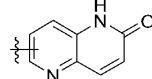
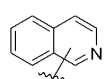
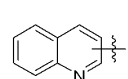
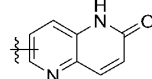
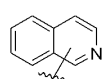
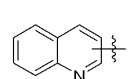
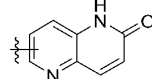
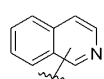
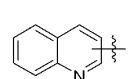
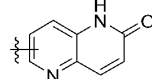
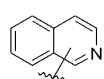
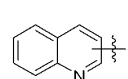
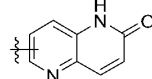
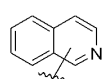
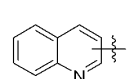
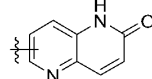
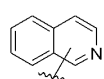
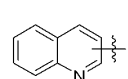
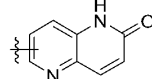
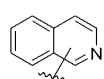
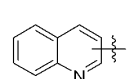
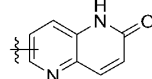
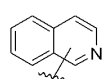
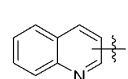
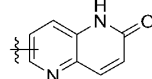
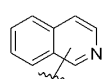
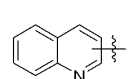
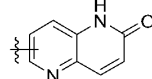
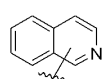
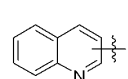
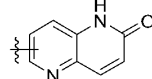
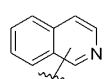
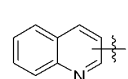
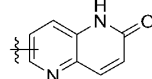
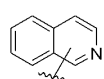
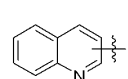
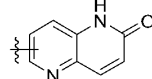
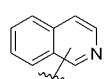
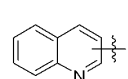
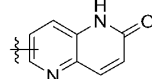
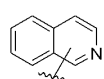
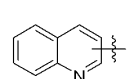
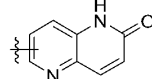
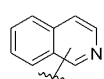
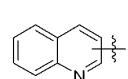
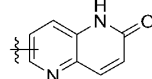
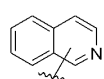
“芳基”是指具有芳香性不含有杂原子的碳环，包括单环芳基和稠环芳基。通常含有 6 至 14 个碳原子，进一步含有 6 至 10 个碳原子。非限制性实施例包含苯基、萘基、蒽基、菲基、芳基、可以任选地被取代基取代。

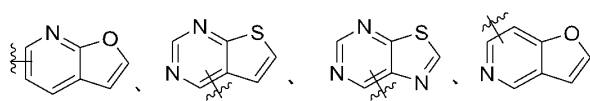
“碳环”或“碳环基”是指饱和的、部分不饱和的、或芳香的碳环，其含义包括芳基和环烷基。碳环可以是单环、双环或多环，双环或多环包括桥环、并环和螺环以及它们的组合形式。碳环通常有 3 至 12 个碳原子，或者 3-10 个碳原子，或者 3-6 个碳原子。非限制性实施例中，单环碳

10 环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基等，双环桥环包括、、等，双环并环包括、、、、和和等，双环螺环包括、、、、和等，碳环可以任选被取代基所取代。

“杂环烷基”是指包含 1、2、3、或 4 个选自 N、S、O 杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性碳环。杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环或杂芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳香环上或非芳香环上。通常杂环烷基为 3 至 20 元环，当为单环杂环烷基时，通常为 3 至 15 元环，或者 3-10 元环，或者 3-8 元环，或者 3-6 元环；当为双环或多环杂环烷基时，通常为 5-12 元环，或者 5-11 元环，或者 6-9 元环。其中的杂原子 N、S 包括其氧化态。杂环烷基的非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等，杂环烷基可以任选地被取代基取代。

“杂芳环”或“杂芳基”未特殊说明时，是指包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子且具有芳香性的环，可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环以及它们的组合形式；当为双环或多环时，可以是杂芳基与芳基稠和，也可以是杂芳基与杂芳基的稠和，其中杂芳基或芳基均可作为连接位点。非限制性实施例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、

噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

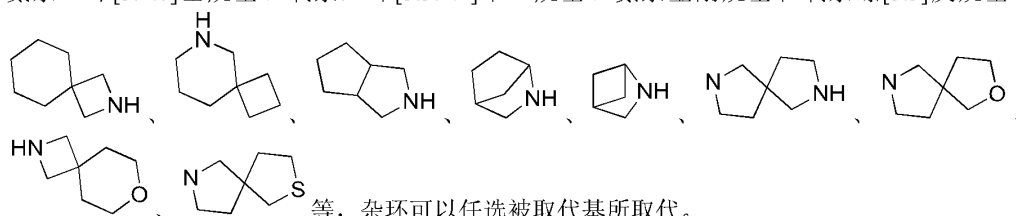


等；所述的杂芳基可以任选被取代基所

取代。

“杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的、芳香或者非芳香的、包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子的环，其含义包括杂芳基和杂环烷基。杂环包括单环杂环、双环桥杂环、

- 5 双环并杂环和双环螺杂环或其组合形式。通常为 3 至 12 元杂环或者 5 至 12 元杂环，或者 5 至 7 元杂环。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、哌嗪基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、
- 10 四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噻唑基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、



等，杂环可以任选被取代基所取代。

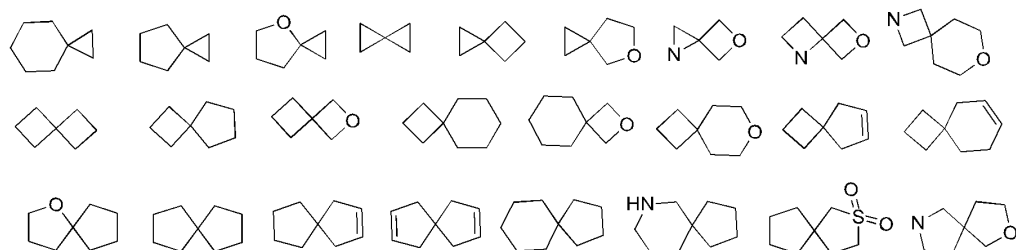
- 15 “亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。非限制

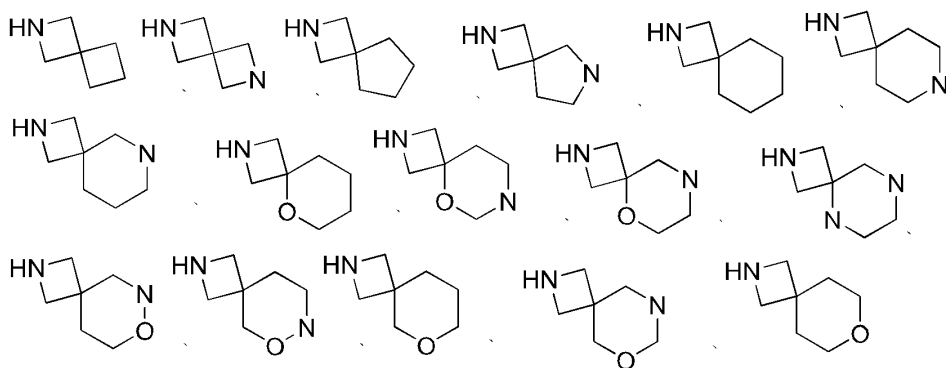
性实施例包括

等。

“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环，或者 6 至 12 元环，或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、

- 20 三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的其非限定性实例包括

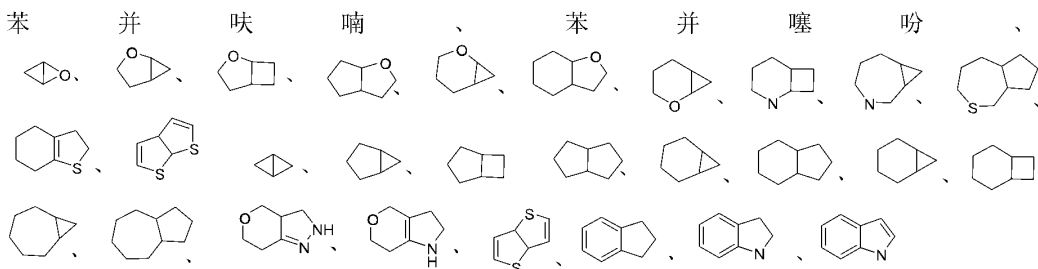




，所述

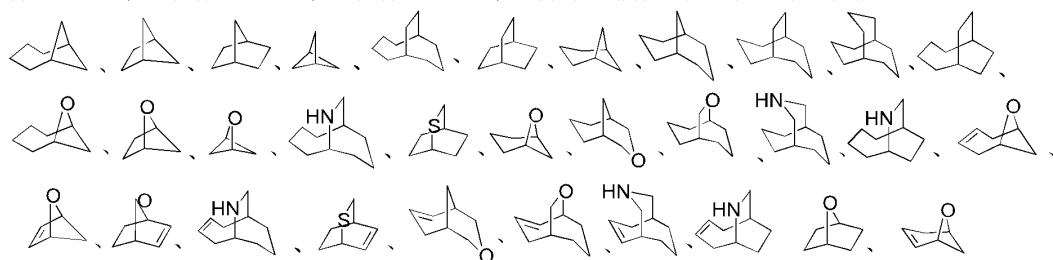
的螺环可以任选被取代基所取代。

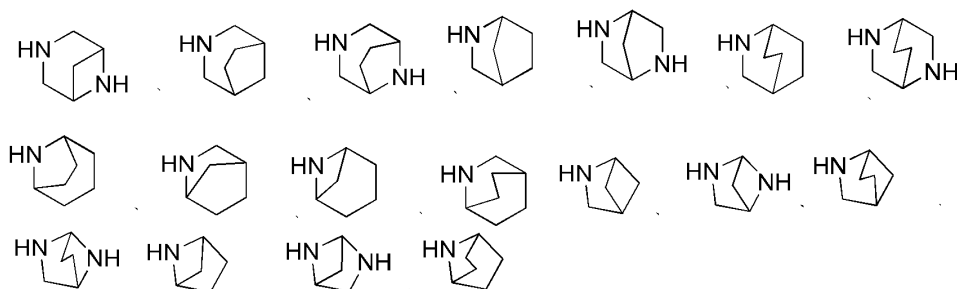
“并环”或“稠环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四元环(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，下同)、三并五环、三并六环、四并四元环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、



；所述的并环可以是芳香的或非芳香的，并任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、





- “取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{5-12} 芳基、5-12元杂芳基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{5-12} 芳氧基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、卤素、
- 5 C_{1-6} 烷硫代羰基、 C_{1-6} 烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砷、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、膦酸、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-OCO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-C(=O)NH_2$ ， $-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂， $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂， $-HC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)NH_2$ ， $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基)₂， $-SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-SO_2NH_2$ ， $-SO_2C_{1-6}$ 烷基等。
- 10

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被F取代的烷基”指烷基可以但不必须被F取代，说明包括烷基被F取代的情形和烷基不被F取代的情形。

- “药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。
- 15

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

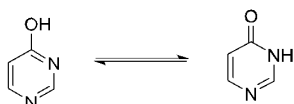
- “载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。
- 20

- “赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄蓍胶粉；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、
- 25
- 30

山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

- 5 “立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

本发明的化合物还包括其互变异构体，例如当本发明阐述嘧啶环被 OH 取代的左侧化合物时，也同时包括右侧的互变异构体化合物。



- 10 “溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂

- 15 化物形成的多元共晶。

具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

测试方法

- 20 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

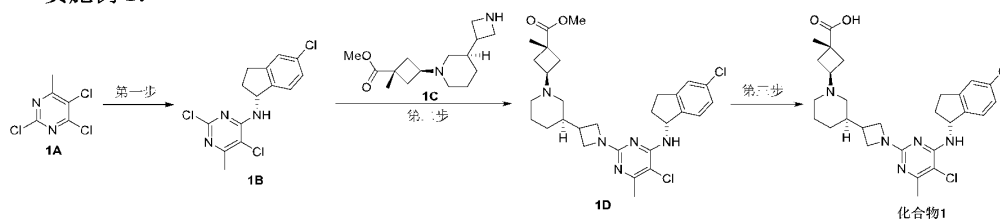
MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪(Zorbax SB-C₁₈ 100 × 4.6 mm, 3.5 μ M)；

- 25 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

实施例 1:



第一步：将 **1A** (1.0 g, 5.10 mmol), (1R)-5-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (0.85 g, 5.10 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (1.04 g, 10.20 mmol), 加完后室温下反应 16 小时。减压浓缩, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=10:1) 得到化合物 **1B** (1.0 g, 收率 57%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 328.0 [M+H]^+$ 。

第二步：依次将 **1B** (0.2 g, 0.61 mmol), **1C** (参考专利 WO2019147862 中描述方法合成) (0.16 g, 0.61 mmol), 三乙胺 (0.12 g, 1.22 mmol), 氟化铯 (0.09 g, 0.61 mmol) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 100 °C 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到目标化合物 **1D** (0.12 g, 收率 35%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 558.3 [M+H]^+$ 。

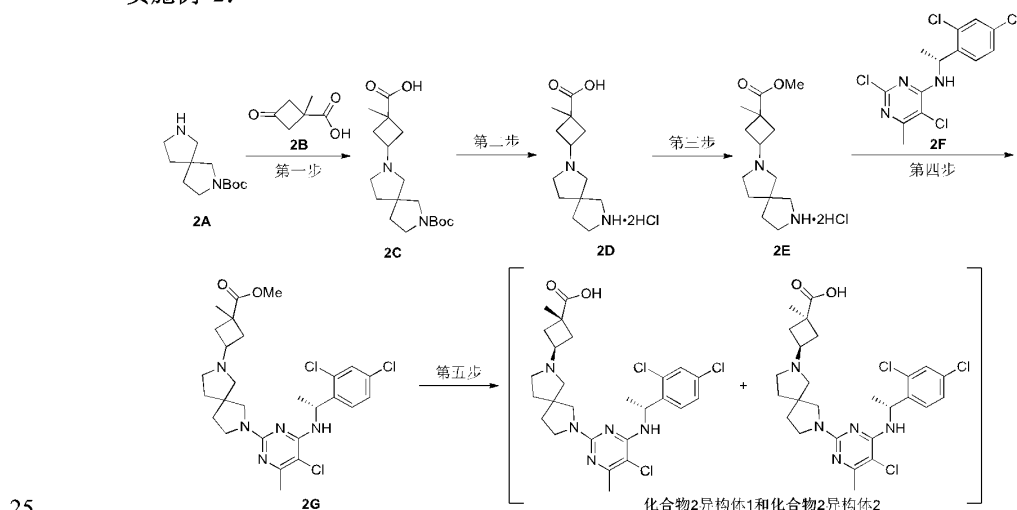
第三步：将化合物 **1D** (0.12 g, 0.22 mmol) 溶于 (THF:H₂O (v/v)=1:1) 溶液 (4 mL) 中, 加入氢氧化锂 (0.026 g, 1.1 mmol), 室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 残留物经 HPLC 制备得到化合物 **1** (0.07 g, 收率 60%)。

制备方法: (仪器名称: Waters AutoP; 色谱柱: Sunfire C18 (19×250mm, 5μm) 流动相: A 相: 乙腈; B 相: 水 (含 0.1%TFA); 梯度: A 含量从 10%-50%, 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; trifluoroacetic acid salt) δ 7.33 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 6H), 2.42(s, 3H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 544.2 [M+H]^+$ 。

实施例 2:



第一步：将原料 **2A** (3 g, 13.27mmol) 溶于二氯乙烷 (100 mL), 加入 **2B** (2.55 g, 19.91 mmol), 搅拌溶清后, 加入醋酸硼氢化钠 (5.62 g, 26.54 mmol), 降温至 0°C, 滴入乙酸 (0.80 g, 13.27

mmol)。自然升至室温反应过夜。减压浓缩后得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One 纯化 (80 g 硅胶柱, MeOH: DCM= 0%→20%), 得到产物 **2C** (3.10 g, 收率 68.92%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 339.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 **2C** (1.4 g, 4.14 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 滴入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 10 mL)。室温搅拌至原料消失, 将反应液浓缩得到化合物 **2D**, 无需进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 239.1 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 **2D** 溶于甲醇 (20 mL), 室温下缓慢滴入氯化亚砷 (0.92 g, 7.72 mmol), 滴加完毕, 升温至回流 4 小时。待反应冷至室温, 浓缩得到 **2E** (1.21 g, 两步收率 89.4%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 253.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 **2E** 溶于 DMSO (10 mL), 加入化合物 **2F** (参考专利 WO2019147862 中描述方法合成) (1.08 g, 3.07 mmol), 搅拌, 依次加入三乙胺 (0.62 g, 6.14 mmol), 氟化铯 (0.93 g, 6.14 mmol)。氮气氛围, 100℃下反应 4h。待反应冷至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (24 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-30% EA/PE) 纯化得到产物 **2G** (0.48 g, 收率 27.58%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 568.1 [M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 **2G** (0.48 g, 0.85 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (0.18 g, 4.25 mmol), 室温搅拌过夜。滴加 6N 盐酸调节 pH 至 6-7, 浓缩得到粗品, 粗品用高效液相制备纯化得到化合物 **2**, 异构体 1 (0.13 g, 收率 19.58%), 化合物 **2**, 异构体 2 (0.14 g, 收率 21.09%)。

HPLC 制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18 (19mm×250mm)。样品用甲醇溶解, 用 0.22 μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1%TFA), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55%, 流量 15 mL/min。洗脱时间 20 min。

HPLC 分析方法: 仪器: 岛津 LC-20AT, 柱子: 色谱柱型号: Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm, 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液, 流动相 B 为乙腈, 梯度: A 95-5% B 5-95%, 流速: 1mL/min, 柱温: 35℃, 波长: 210 nm / 254nm, 采集时间: 10 min。

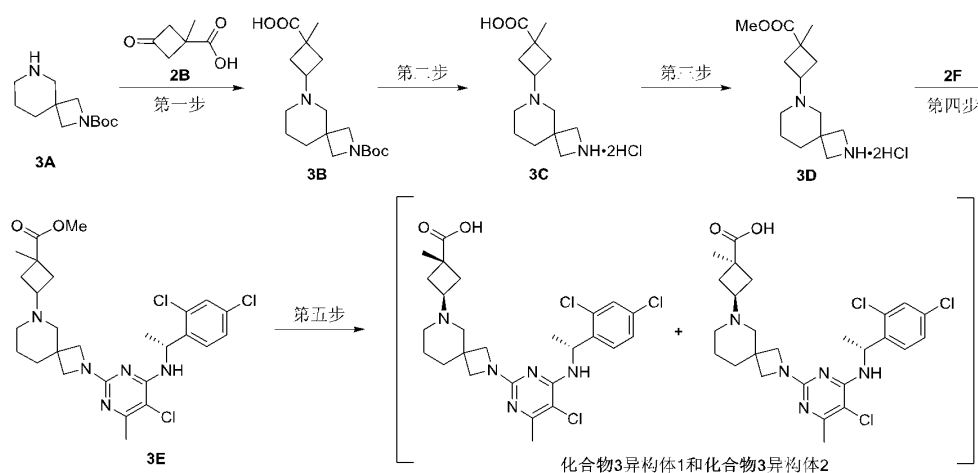
化合物 **2**, 异构体 1 (保留时间: 3.253 min): LC-MS (ESI): $m/z = 554.2 [M+H]^+$ 。

30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN , 三氟乙酸盐) δ 10.66 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.76-3.40 (m, 4H), 3.35-3.12 (m, 2H), 2.87-2.60 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 5H), 1.61 (d, 3H), 1.42 (d, 3H)。

化合物 **2**, 异构体 2 (保留时间: 3.230 min): LC-MS (ESI): $m/z = 554.2 [M+H]^+$ 。

35 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN , 三氟乙酸盐) δ 10.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 5.62-5.59 (m, 1H), 4.07-3.63 (m, 5H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 4H), 2.26-2.09 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)。

实施例 3:



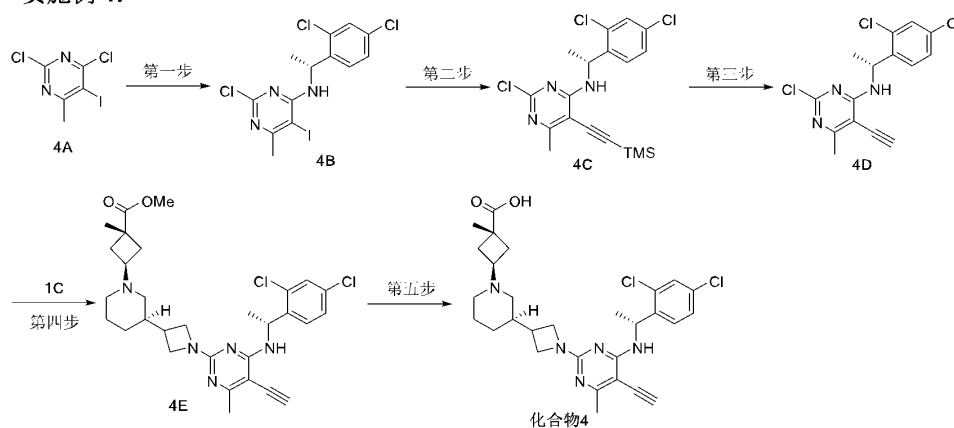
HPLC 分析方法：仪器：岛津 LC-20AT，柱子：色谱柱型号：Xtimate C18 4.6*50mm，3 μ m，
 5 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液，流动相 B 为乙腈，梯度：A 95-5% B 5-95%，流速：1mL/min，柱温：35 $^{\circ}$ C，波长：210 nm / 254nm，采集时间：10 min。化合物 **3** 异构体 1 (保留时间：3.416 min)：LC-MS (ESI): m/z =554.2 [M+H] $^{+}$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 7.45 (t, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.83-3.44 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 3H), 1.70-1.66 (m, 5H), 1.49 (d, 3H), 1.32-1.30 (m, 4H)。

化合物 **3**，异构体 2 (保留时间：3.443 min)：LC-MS (ESI): m/z =554.2 [M+H] $^{+}$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 7.46 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 5.48-5.43 (m, 1H), 3.69-3.43 (m, 4H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.51 (d, 3H), 1.37-1.29 (m, 4H)。

15 实施例 4:



第一步：依次将 **4A** (1.0 g, 3.50 mmol)，(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (0.66 g, 3.50 mmol)，三乙胺 (1.5 mL) 溶于甲醇 (10 mL)，室温下搅拌过夜。减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提

纯 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=30:1) 得到标题化合物 **4B** (1.2 g, 77%)。

LCMS $m/z = 443.9 [M+H]^+$ 。

第二步: 依次将化合物 **4B** (0.87 g, 1.97 mmol), 三甲基乙炔基硅 (0.39 g, 3.94 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (69.14 mg, 0.10 mmol), 碘化亚铜 (18.76 mg, 0.10 mmol) 加入到三乙胺 (8 mL) 中, 氮气氛围, 50℃下搅拌 4h。待反应冷至室温, 加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=30:1) 得到标题化合物 **4C** (310 mg, 38%)。

LCMS $m/z = 340.1 [M-72+H]^+$ 。

第三步: 依次将化合物 **4C** (0.11 g, 0.27 mmol)、碳酸钾 (37.32 mg, 0.54 mmol) 加入到甲醇 (4 mL) 中, 室温下搅拌 2h。反应结束后, 加水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 用饱和氯化钠水溶液 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=9:1) 得到标题化合物 **4D** (50.0 mg, 54%)。

第四步: 依次将 **4D** (50.0 mg, 0.15 mmol), **1C** (42.0 mg, 0.15 mmol), 三乙胺 (0.1 mL, 0.75 mmol), 氟化铯 (4.6 mg, 0.03 mmol) 加入到二甲基亚砷 (3 mL) 中, 100℃下搅拌 2h。待反应冷至室温, 加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 用饱和氯化钠水溶液 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=9:1) 得到标题化合物 **4E** (47 mg, 54%)。

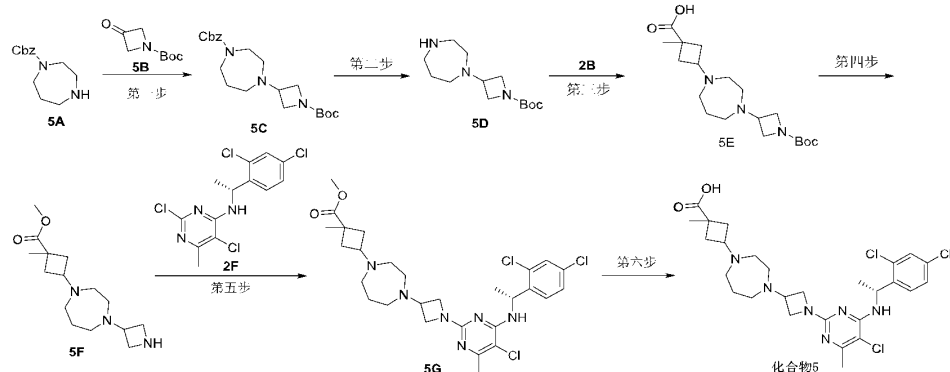
第五步: 依次将 **4E** (20.0 mg, 0.035 mmol), 氢氧化锂 (3.4 mg, 0.14 mmol) 加入到甲醇 (2 mL), 四氢呋喃 (1 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中, 室温下搅拌 2h。粗产品进行制备 HPLC 分离纯化。

分离方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm); 样品用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液; 制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1%乙酸铵) b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。保留时间 7.0 min 得到标题化合物 **4** (12 mg, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.63 (d, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (s, 1H)。

LCMS $m/z = 556.2 [M+H]^+$ 。

实施例 5:



第一步：将化合物 **5A** (3.00 g, 12.8 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 **5B** (3.29 g, 19.2 mmol)，乙酸数滴，加完后室温继续搅拌反应 2 小时，然后加入氰基硼氢化钠 (1.62 g, 25.60 mmol)，继续搅拌反应 18 小时。将反应倒入水 (30 mL) 中，用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=20:1-10:1) 得到标题化合物 **5C** (3.50 g, 70%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 390.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **5C** (3.50 g, 8.97 mmol) 溶于乙酸乙酯 (300 mL)，加入钯碳 (951 mg, 8.97 mmol)，氢气氛围下，室温搅拌 5 h。经硅藻土过滤除去钯碳，浓缩滤液，得到白色油状液体标题化合物 **5D**。无需要进一步纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 256.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **5D** 溶于甲醇 (10 mL) 中，加入化合物 **2B** (1.21 g, 9.44 mmol)，乙酸数滴，加完后室温继续搅拌反应 5 小时，然后加入氰基硼氢化钠 (793.8 mg, 12.6 mmol)，继续搅拌反应 1 小时。将反应倒入水 (30 mL) 中，用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5，用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇(v/v) = 20:1-10:1) 得到标题化合物 **5F** (924.0 mg，两步收率 28%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 368.3 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **5F** (924.0 mg, 2.50 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 中，冰浴下加入二氯亚砷 (2 mL)，加完后升至 70℃，反应 1 小时，浓缩，得到标题化合物 **5F** 的盐酸盐。无需要进一步纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

第五步：以上述 **5F** 的盐酸盐和化合物 **2F** (876 mg, 2.52 mmol) 为原料，参考实施例 2 第四步操作得到目标化合物 **5G** (449.1 mg，两步收率 31%)。

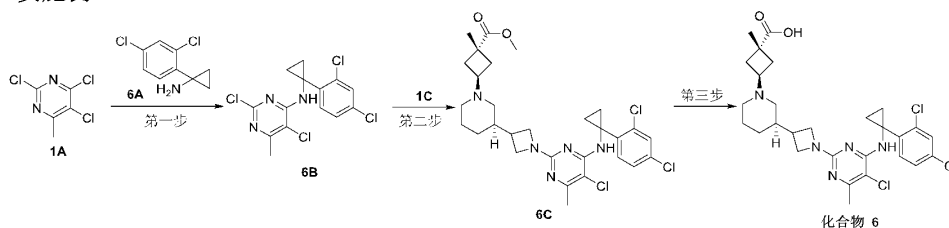
LC-MS (ESI): $m/z = 595.3 [M+H]^+$ 。

第六步：以化合物 **5G** (449.1 mg, 0.76 mmol) 为原料，参考实施例 2 第五步操作得到标题化合物 **5** (0.265 g, 61%)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 4.34-3.98 (m, 3H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.33-3.04 (m, 3H), 2.94-2.58 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 581.2 [M+H]^+$ 。

实施例 6:

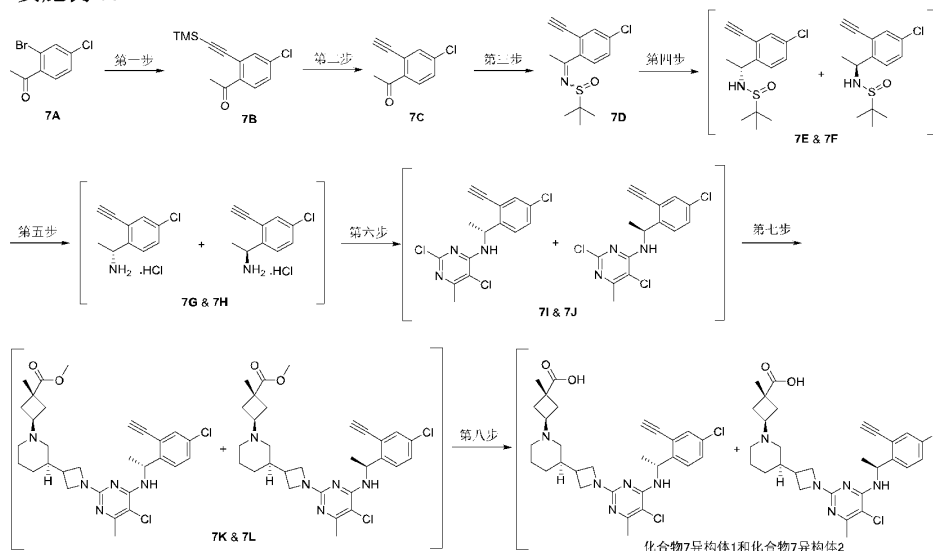


以 **1A** (100 mg, 0.51 mmol) 和 **6A** (103 mg, 0.51 mmol) 为原料, 参考实施例 1 第一、二、三步操作方法得到化合物 **6** (117 mg)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.18 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.28-4.27 (m, 4H), 3.61-3.38 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.35-1.34 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 0.93-0.79 (m, 1H)。

LCMS $m/z=578.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 7:



第一步: 依次将 1-(2-溴-4-氯苯基)乙烷-1-酮 (12.0 g, 51.37 mmol), 三甲基乙炔基硅 (7.57 g, 77.05 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (3.61 g, 5.14 mmol), 碘化亚铜 (0.98 g, 5.14 mmol) 加入到三乙胺(120 mL), 氮气置换 3 次, 升温至 55°C 反应 1.5 小时。反应完全后, 冷至室温, 浓缩, 残余物经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 100:1~20:1) 得到产物 **7B** (11.0 g, 85.38%)。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 0.24 (s, 9H)。

第二步: 将碳酸钾 (1.65 g, 11.95 mmol) 和甲醇 (10 mL) 依次加入到 **7B** (6.0 g, 23.92 mmol) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液中, 室温搅拌 4 小时。反应完毕后, 加入水 (120 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL), 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤 (300 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 100:1~10:1) 得到产物 **7C** (4.0 g, 93.62%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

第三步：将 **7C** (2 g, 11.20 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL)，依次加入钛酸四异丙酯 (6.37 g, 22.40 mmol) 和(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (1.36 g, 11.20 mmol)，升温至 60°C，反应 16 小时。反应完全后，冷却至室温，加入盐水 (30 mL)，析出固体，过滤，滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤，滤液萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=20:1~5:1) 得到 **7D** (1.4 g, 44.36%)。

LCMS (ESI): m/z =282.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：将 **7D** (1.40 g, 4.97 mmol) 溶于四氢呋喃和水的混合溶剂 (v:v=98:2)(15 mL)中，降温至-30°C，分批加入硼氢化钠 (0.38 g, 9.94 mmol)，反应 2 小时。反应完全后，加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL)，萃取，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=10:1~3:1) 分离纯化得到 **7E** (Rf=0.4 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=3:1), 0.7g, 49.62%) 和其异构体 **7F** (Rf=0.3 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=3:1), 0.7g, 49.62%)。

异构体 **7E**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.56-7.45 (m, 3H), 5.47 (d, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.10 (s, 9H)。

异构体 **7F**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 5.87 (d, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.10 (s, 9H)。

第五步：将 **7E** (0.70 g, 2.47mmol) 加入到盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 10 mL) 中，室温搅拌 1 小时，浓缩，加入石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂 ((v/v)=5:1, 10 mL)，搅拌，过滤，收集滤饼得到 **7G** (0.44 g, 75.32%)。

LCMS (ESI): m/z =180.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以 **7F** 为原料参考上述合成方法得到 **7H**。

第六步：以 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (0.39 g, 1.95 mmol) 和 **7G** (0.35 g, 1.95 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作方法得到 **7I** (0.43 g, 65.34%)。

LCMS (ESI): m/z =340.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以 **7H** 为原料参考上述合成方法得到 **7J**。

第七步以 **1C** (0.533 g, 1.76 mmol)和 **7I** (0.3g, 0.88 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作方法得到产物 **7K** (0.15 g, 29.88%)。

LCMS (ESI): m/z =570.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以 **7J** 为原料参考上述合成方法得到 **7L**。

第八步：以 **7K** (150 mg, 0.26 mmol) 为原料，参考实施例 1 第三步操作方法得到化合物 **7** 异构体 1 (35 mg, 24.19%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.36 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.44-2.43 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.71-1.53 (m, 5H), 1.44 (d, 4H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 0.82-0.69 (m, 1H)。

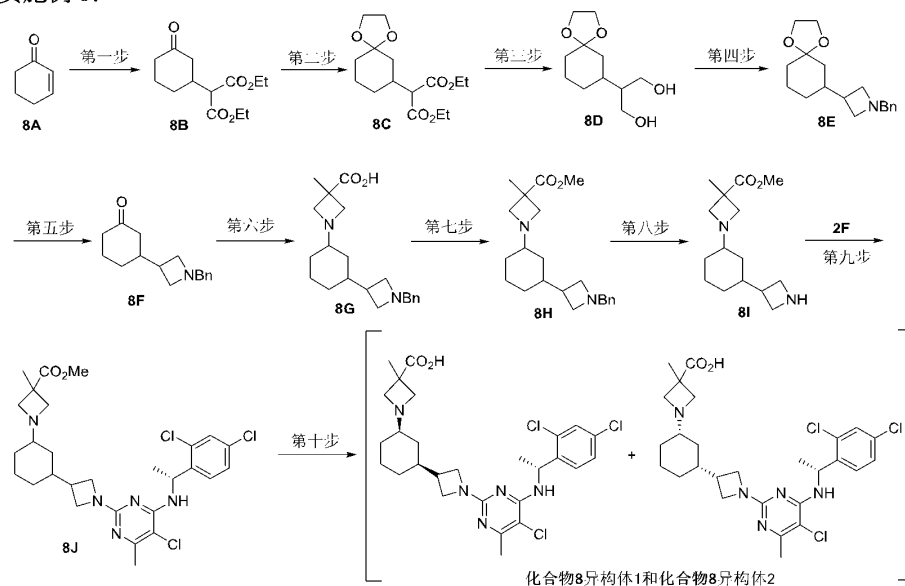
LCMS m/z =556.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以 **7L** 为原料参考上述合成方法得到化合物 **7** 异构体 2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53-7.33 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97-1.17 (m, 15H), 0.89-0.72 (m, 1H)。

5 LCMS m/z = 556.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8:



第一步：室温下，将化合物 **8A** (31 g, 0.32 mol) 溶于四氢呋喃 (1.5 L) 中，滴加丙二酸二乙酯 (51.6 g, 0.32 mol)，搅拌 5 分钟后开始滴加叔丁醇钾 (39.8 g, 0.35 mol) 的四氢呋喃 (0.5 L) 溶液，滴加完毕后，室温反应 1 小时。TLC 显示原料反应完全，滴加稀盐酸 (2N, 200mL) 调节 pH=3，EA (200 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗 (100 mL×2)，饱和食盐水洗 (100 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 **8B** 的粗品 70 g (0.27 mol, 85%收率)。

第二步：室温下，依次将化合物 **8B** 的粗品 (70 g, 0.27 mol)，乙二醇 (50.3 g, 0.81 mol)，对甲苯磺酸 (4.7 g, 27 mmol) 溶于甲苯 (700 mL) 中，加装分水器和冷凝管，升温至 120 °C 反应过夜。TLC 显示反应完全，冷至室温，减压浓缩后，加水 (200 mL) 稀释，EA (200 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗 (100 mL×2)，饱和食盐水洗 (100 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，粗品用柱层析分离纯化 (10% EA in PE) 得到化合物 **8C** (53 g, 65%收率)。

第三步：冰浴下，向乙醚 (300 mL) 中分批加入四氢铝锂 (8.34 g, 0.22 mol)，滴加化合物 **8C** (44 g, 0.15 mol) 的乙醚 (300 mL) 溶液，滴加完毕后，升温回流 1 小时。TLC 显示反应完全，降至室温，冰浴下，依次滴加水 (8.4 mL)，15% NaOH 水溶液 (8.4 mL)，水 (25 mL) 淬灭反应，过滤，滤液减压浓缩后得到的粗品用柱层析分离纯化 (7% MeOH in CH₂Cl₂) 得到化合物 **8D** (26 g, 0.12 mol)。

第四步：-20℃下，氮气氛围下，向干燥乙腈 (250 mL) 中加入化合物 **8D** (10.8 g, 50 mmol)，二异丙基乙基胺 (16.1 g, 125 mmol)，缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (29.7 g, 105 mmol)，搅拌反应 1 小时后，依次加入二异丙基乙基胺 (16.1 g, 125 mmol)，苯甲胺 (8.1 g, 75 mmol)，然后升温至 90℃ 反应 2 小时。TLC 显示反应完全，冷却至室温，加水 (100 mL) 和 EA (100 mL) 稀释，萃取，有机相用水 (200 mL×2) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到的粗品用硅胶柱层析纯化 (5% MeOH in CH₂Cl₂) 得到化合物 **8E** (10.81 g, 75%收率)。

LC-MS (ESI): m/z = 288.3 [M+H]⁺。

第五步：室温下，向四氢呋喃 (20 mL) 中加入化合物 **8E** (3.84 g, 13.4 mmol)，降温至 0℃，滴加盐酸 1,4-二氧六环溶液 (3M, 22.3 mL)，反应升至室温搅拌 1 小时。TLC/LCMS 显示反应完全，加水 (20 mL) 和 EA (30 mL) 稀释，萃取，所得水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=9，二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到的粗品用硅胶柱层析纯化 (3% MeOH in CH₂Cl₂) 得到化合物 **8F** (2.56 g, 79%收率)。

LC-MS (ESI): m/z = 244.2 [M+H]⁺。

第六步：室温下，向 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中依次加入化合物 **8F** (600 mg, 2.47 mmol)，3-甲基-3-吡啶羧酸 (285 mg, 2.47 mmol)，三乙酰氧基硼氢化钠 (1.05 g, 4.94 mmol)，降温至 0℃，滴加醋酸 (149 mg, 2.47 mmol)，然后升至室温反应过夜。TLC/LCMS 显示反应完全，减压浓缩后得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (70% MeOH in CH₂Cl₂) 得到化合物 **8G** (650 mg, 77%收率)。

LC-MS (ESI): m/z = 343.2 [M+H]⁺。

第七步：室温下，向甲醇 (50 mL) 中加入化合物 **8G** (620 mg, 1.74 mmol)，降温至 0℃，滴加氯化亚砷 (2.07 g, 17.4 mmol)，升至室温反应 1 小时。TLC/LCMS 显示反应完全，减压浓缩后得到化合物 **8H** 的盐酸盐，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 357.2 [M+H]⁺。

第八步：室温下，向甲醇 (10 mL) 中加入化合物 **8H** 的盐酸盐，氢气置换 3 次后升温至 50℃ 反应过夜。TLC/LCMS 显示反应完全，过滤，将滤液减压浓缩后得到化合物 **8I** 的盐酸盐，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 267.3 [M+H]⁺。

第九步：以 **8I** 的盐酸盐和化合物 **2F** (537 mg, 1.53 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作方法得到化合物 **8J** (240 mg, 0.413 mmol, 三步收率 24%)。

LC-MS (ESI): m/z = 580.2/582.2 [M+H]⁺。

第十步：以化合物 **8J** (240 mg, 0.413 mmol) 为原料参考实施例 1 第三步操作方法得到化合物 **8** 异构体 1 (58.7 mg, 24.2%)，化合物 **8** 异构体 2 (52.3 mg, 21.8%)。

HPLC 分析方法：仪器：SHIMADZU LC-30AD sf，柱子：Chiralcel C2-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相：A for CO₂, B for MeOH + ACN (0.05%DEA)，梯度：B 50%，流速：3mL/min，背压：100bar，柱温：35℃，波长：220 nm。

化合物 **8** 异构体 1 (保留时间：0.901 min)：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.23-3.42 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.51 (m, 3H), 1.46 (m,

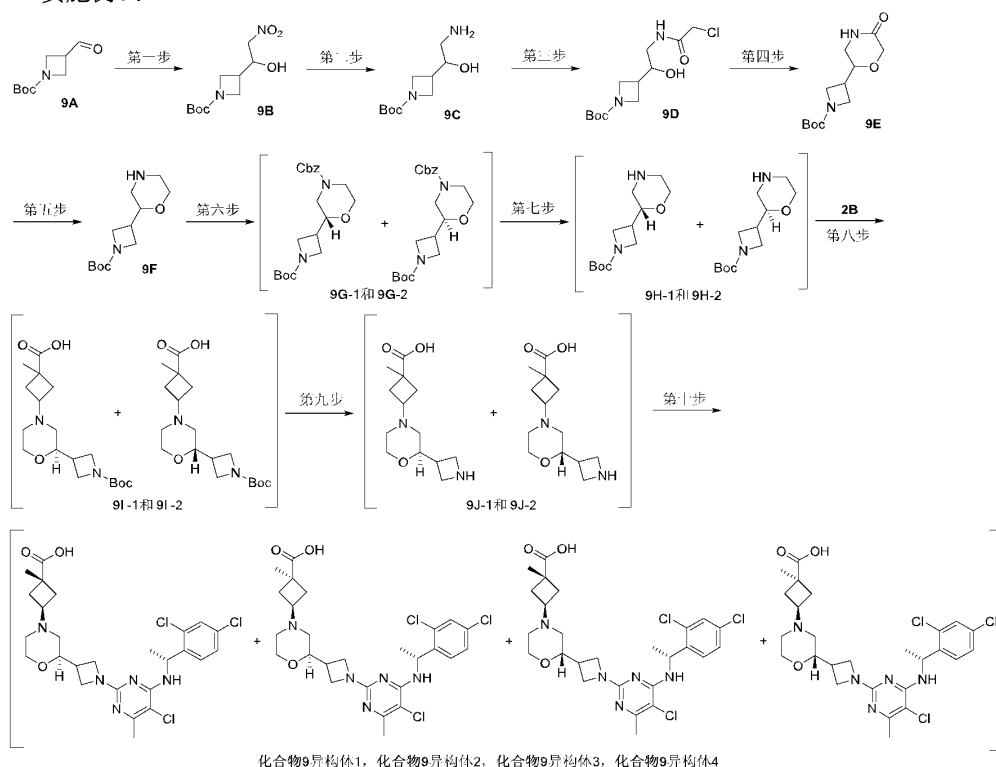
3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (m, 2H), 0.86 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 566.4/568.4 [M+H]^+$ 。

化合物 8 异构体 2 (保留时间: 1.243 min): 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.23-3.42 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.22 (m, 2H), 0.85 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 566.4/568.4 [M+H]^+$ 。

实施例 9:



10 第一步: 化合物 9A (20.0 g, 108.0 mmol) 溶于甲醇 (200 mL) 中, 依次加入三乙胺 (21.8 g, 218.0 mmol), 硝基甲烷 (26.4 g, 432.0 mmol), 加完室温下搅拌 17 小时。浓缩得化合物 9B (26.5 g, 107.6 mmol) 粗品, 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步: 化合物 9B (26.5 g, 107.6 mmol) 溶于甲醇 (250 mL) 中, 加入 Pd/C (5.2 g, Pd 含量 10%), 氢气氛围下反应 15 小时。过滤, 滤液浓缩后得化合物 9C 粗品 (21.1 g, 90.6%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

M/Z (ESI): $m/z = 217.1 [M+H]^+$ 。

20 第三步: 化合物 9C (21.1 g, 91.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 和水 (100 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (24.6 g, 292.6 mmol)。降温至 5℃, 滴加氯乙酰氯 (22.1 g, 195.1 mmol), 控温 5~10℃, 滴加完毕后, 升至室温反应 1 小时。反应完全后, 加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅

胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:2) 得到标题化合物 **9D** (17.2 g, 60.2%)。

第四步: 化合物 **9D** (17.2 g, 58.8 mmol) 溶于叔丁醇 (170 mL) 中, 分批加入叔丁醇钾 (13.2 g, 117.5 mmol), 加完升温至 50℃ 反应 2 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:2) 得到标题化合物 **9E** (13.5 g, 89.6%)。

M/Z (ESI): $m/z = 201.1[M+H-tBu]^+$ 。

第五步: 氮气氛围下, 化合物 **9E** (13.5 g, 52.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL) 中, 降温至 0℃, 缓慢滴加 2-氢双(二甲氧乙氧基)铝酸钠 (45.1 mL, 3.5 mol/L 甲苯溶液), 滴加完毕后继续在 0~5℃ 下反应 3 小时。反应完全后, 缓慢滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 (45 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后加入无水硫酸镁, 硅藻土过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:3) 得到标题化合物 **9F** (7.6 g, 59.5%)。

M/Z (ESI): $m/z = 187.1[M+H-tBu]^+$ 。

第六步: 化合物 **9F** (7.6 g, 31.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (7.9 g, 94.1 mmol)。降温至 0~5℃, 缓慢滴加氯甲酸苄酯 (6.4 g, 37.6 mmol), 滴加完毕后继续在 0~5℃ 下反应 1 小时, 反应完毕后加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3:1) 得到消旋体 9.2 g, 消旋体经手型制备 HPLC 分离, 得到两个异构体, 化合物 **9G-1** (3.8 g, 32.2%) 和化合物 **9G-2** (3.4 g, 28.8%)。

手性 HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 2. 色谱柱: Chiralpak IC -3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH (0.05%DEA); 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3mL/min。化合物 **9G-1** (保留时间 1.59 min) 和化合物 **9G-2** (保留时间 2.02 min)。

制备色谱分离条件: 1. 仪器: Waters 150 SFC; 2. 色谱柱: Chiralpak IC -Column (250×30mm, I.D 30mm, 10μm particle size); 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH (0.1%NH₃·H₂O); 4. 梯度: B 45%; 5. 流速: 180 mL/min。

分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 2. 色谱柱: Chiralpak IC -3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH (0.05%DEA); 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3mL/min。第七步: 化合物 **9G-1** (3.8 g, 10.1 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 中, 加入 Pd/C (0.8g, Pd 含量 10%), 氢气氛围下, 反应 3 小时。过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **9H-1** (2.3 g, 94.1%)。

参照上述操作, 以化合物 **9G-2** (3.4 g, 9.0 mmol) 为原料得到标题化合物 **9H-2** (2.1 g, 96.0%)。

第八步: 依次将化合物 **9H-1** (1.1 g, 4.5 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.64 g, 5.0 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中, 加入冰乙酸 (0.27 g, 4.5 mmol)。分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.4 g, 6.8 mmol), 加完后反应 15 小时。反应完全后, 加水 (30 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:1) 得到标题化合物 **9I-1** (1.0 g,

62.1%)。

参照上述操作，以化合物 **9H-2** (1.0 g, 4.1 mmol) 为原料得到标题化合物 **9I-2** (0.86 g, 58.7%)。

M/Z (ESI): $m/z = 299.2[M+H-tBu]^+$ 。

- 5 第九步：将化合物 **9I-1** (1.0 g, 2.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三氟乙酸 (3 mL)，室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **9J-1** 的三氟乙酸盐 (1.3 g, 95.6%)。

参照上述操作，以化合物 **9I-2** (0.86 g, 2.4 mmol) 为原料得到标题化合物 **9J-2** 的三氟乙酸盐 (1.1 g, 93.8%)。

- 第十步：依次将化合物 **2F** (0.5 g, 1.4 mmol) 和化合物 **9J-1** (1.3 g, 2.7 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.55 g, 4.3 mmol) 和氟化铯 (0.43 g, 2.8 mmol)，升温至 100℃ 反应 5 小时。反应完全后，冷却至室温，加入水 (50 mL)，乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 10:1) 得到标题化合物 **9** 异构体 1 (Rf=0.6 (二氯甲烷：甲醇=10:1), 160.0 mg, 19.8%) 和标题化合物 **9** 异构体 2 (Rf=0.4 (二氯甲烷：甲醇=10:1), 80.0 mg, 9.9%)。

- 15 化合物 **9** 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 6H), 2.88-2.55 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 568.2[M+H]^+$ 。

- 20 化合物 **9** 异构体 2: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 4.02-3.75 (m, 7H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 568.2[M+H]^+$ 。

- 25 参照上述操作，以化合物 **9J-2** (1.1 g, 2.4 mmol) 为原料得到标题化合物 **9** 异构体 3 (Rf=0.6 (二氯甲烷：甲醇=10:1), 110.0 mg, 13.6%) 和标题化合物 **9** 异构体 4 (Rf=0.4 (二氯甲烷：甲醇=10:1), 70.0mg, 8.7%)。

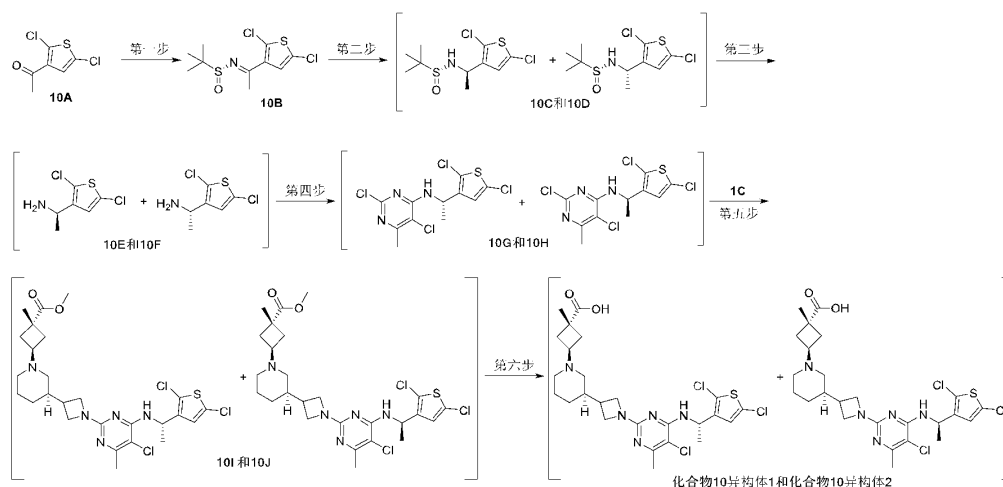
化合物 **9** 异构体 3: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 6H), 2.83-2.55 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 568.2[M+H]^+$ 。

- 30 化合物 **9** 异构体 4: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 7H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 568.2[M+H]^+$ 。

实施例 10:



以 2,5-二氯-3-乙酰基噻吩 (2 g, 10.26 mmol) 为原料, 参考实施例 7 第三、四 (化合物 10C (Rf=0.6 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)) 和化合物 10D Rf=0.4 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1))、五、六、七、八步操作方法得到化合物 10 异构体 1 (70 mg) 和化合物 10 异构体 2 (67 mg)。

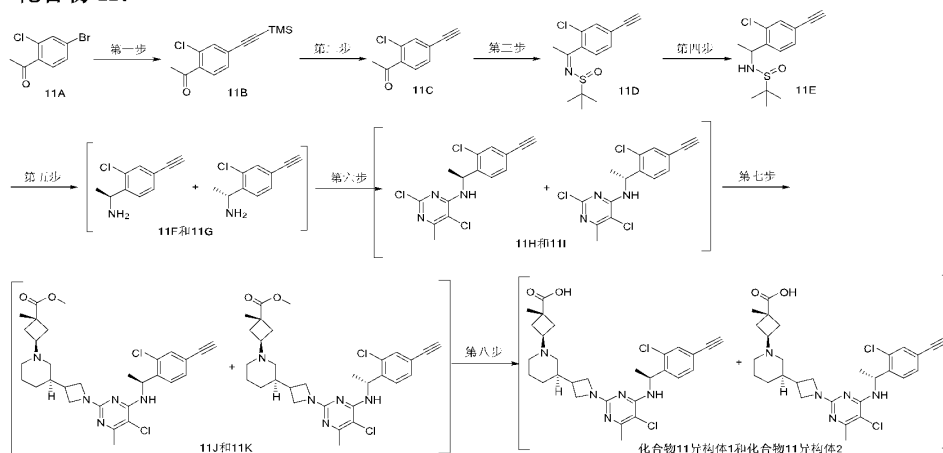
- 5 化合物 10 异构体 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (d, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.87 (d, 1H)。

LCMS $m/z = 572.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 10 化合物 10 异构体 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (s, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.75-3.74 (m, 2H), 3.01 (d, 3H), 2.59 (d, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.88 (s, 1H)。

LCMS $m/z = 572.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 11:



- 15 以 11A (15.0 g, 64.21 mmol) 为原料参考实施例 7 第一到第八步操作方法得到化合物 11 异构体 1 (47 mg) 和化合物 11 异构体 2 (45 mg), 其中, 异构体 11F (保留时间 1.01 min) 和 11G (保留

时间 1.12 min)(手性 HPLC 分析方法: 1.仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 2.色谱柱: Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3.流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH (0.05%DEA); 4.梯度: B 5-40%; 5.流速: 3mL/min。)。

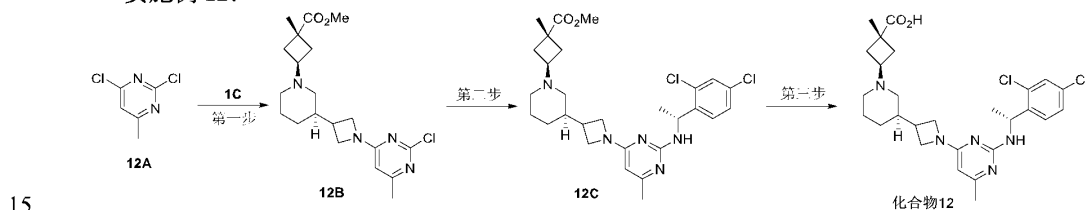
化合物 11 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.38 (d, 2H), 1.30 (s, 3H)。

LCMS *m/z* = 556.2 [M+H]⁺。

化合物 11 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49-7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.36 (d, 2H), 1.29 (s, 3H)。

LCMS *m/z* = 556.2 [M+H]⁺。

实施例 12:



第一步: 室温下, 向乙腈 (10 mL) 中依次加入化合物 1C (636 mg, 1.87 mmol), 2,4-二氯-6-甲基嘧啶(457 mg, 2.81 mmol), 混合均匀后, 滴加三乙胺 (760 mg, 7.52 mmol), 室温搅拌过夜。TLC/LCMS 显示反应完全, 加 EA (50 mL) 稀释, 有机相用水 (50 mL×3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的粗品用柱层析硅胶纯化 (5% MeOH in CH₂Cl₂) 得到化合物 12B (225 mg, 31% 收率)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 393.2 [M+H]⁺。

第二步: 室温下, 将化合物 12B (205 mg, 0.52 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (5 mL) 和叔丁醇 (5 mL) 中, 依次加入 (R)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (119 mg, 0.62 mmol), 叔丁醇钾 (88 mg, 0.78 mmol), BINAP (130 mg, 0.21 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0.1 mmol), 均匀搅拌, 鼓入氮气, 封管 100℃反应 1 小时。冷至室温, 滴加稀盐酸调节 pH=5, 减压浓缩, 得到 12C 的粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

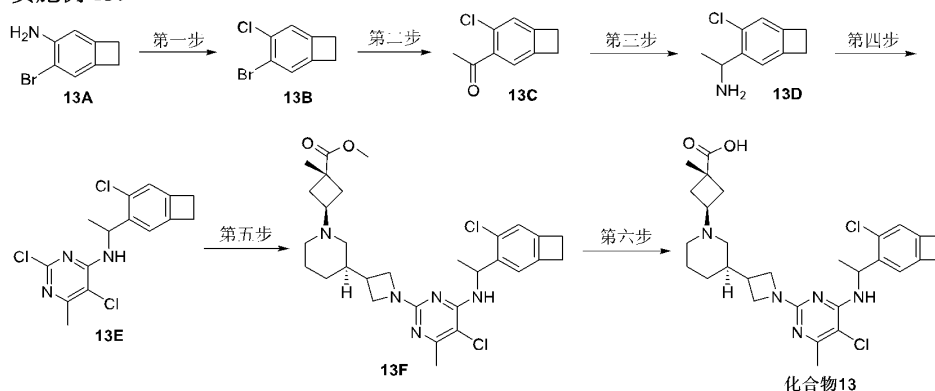
第三步: 室温下, 向化合物 12C 中依次加入甲醇 (5 mL), 水 (5 mL), 氢氧化锂 (35 mg, 1.47 mmol), 室温搅拌 1 小时。TLC/LCMS 显示反应完全, 稀盐酸调节 pH=5, 减压浓缩, 得到的粗品用制备高效液相色谱纯化得到化合物 12 (22 mg, 0.041 mmol)。

制备 HPLC 分离方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XSelect@ Prep C18 (19mm×250mm), 制备色谱条件: 样品用 DMF 溶解, 用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液, 制备色谱条件: a.流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 0.05%氨水) b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5%-40%. 流量 15 mL/min, d 洗脱时间 18 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.58-2.60 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.61-1.69 (m, 5H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (m, 2H), 0.84 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 532.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 实施例 13:



第一步：向氯化铜 (2.51 g, 18.68 mmol) 的 MeCN (40 mL) 溶液中滴加亚硝酸叔丁酯 (2.31 g, 22.42 mmol)。搅拌十分钟后，向体系分批加入 4-溴双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基-氨 **13A** (3.7 g, 18.68 mmol) (参考 WO2019183145A1 制备得到)。继续搅拌一小时。滴加 1 N HCl 溶液 (20 mL) 淬灭反应。搅拌十分钟后乙酸乙酯 (40 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶柱层析分离 (PE) 得到目标化合物 **13B** (2.5 g, 收率 61.54%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 4H)。

第二步：依次将化合物 **13B** (2.5 g, 11.49 mmol)，三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (4.98 g, 13.79 mmol)， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.81 g, 1.15 mmol) 和碳酸钾 (2.38 g, 17.23 mmol) 加入到无水 1,4-二氧六环 (40 mL)。氮气保护下 85℃ 反应 3 小时。冷却至室温向体系加入氯化钾水溶液 (10%wt, 30 mL)，继续搅拌 30 分钟。过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤两次，滤液减压浓缩后加入盐酸 (2N, 20 mL) 和四氢呋喃 (20 mL) 继续搅拌约 20 分钟，二氯甲烷萃取 (30 mL)，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离纯化 (PE/EA (v/v) = 15:1) 得到目标化合物 **13C** (0.82 g, 收率 39%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.61 (s, 3H)。

第三步：依次将化合物 **13C** (0.82 g, 4.54 mmol)，乙酸铵 (4.20 g, 54.5 mmol) 和氰基硼氢化钠 (1.71 g, 27.2 mmol) 加入到甲醇 (30 mL) 中，升温至 60℃ 反应 16 小时。TLC 检测反应完全。冷却至室温，减压浓缩，加水 (30 mL)，二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 5)，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH (v/v) = 10:1) 得到目标化合物 **13D** (0.62 g, 收率 75%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 182.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：以 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (0.62 g, 3.12 mmol) 和化合物 **13D** (0.57 g, 3.12 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作方法得到化合物 **13E** (0.68 g, 收率 63.23%)

LC-MS (ESI): $m/z = 342.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步：以 **1C** (0.68 g, 2.55 mmol) 和化合物 **13E** (0.88 g, 2.55 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作方法得到目标化合物 **13F** (0.57g, 收率 50%)。

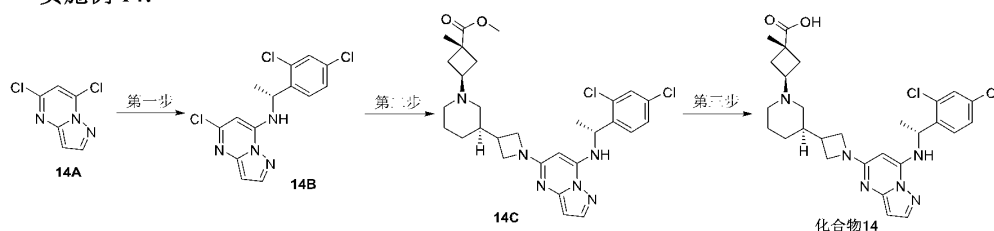
LC-MS (ESI): $m/z = 572.2 [M+H]^+$ 。

第六步：以化合物 **13F** (0.57 g, 1 mmol) 为原料，参考实施例 1 第三步操作方法得到目标化合物 **13** (0.49 g, 收率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 5H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.12-0.98 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

实施例 14:



第一步：将 5,7-二氯吡唑并[1,5-A]嘧啶 **14A** (0.72 g, 3.83 mmol) 和化合物 (R)-2,4-二氯- α -甲基-苯甲胺 (0.73 g, 3.83 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL) 中，然后滴入三乙胺 (0.77 g, 7.66 mmol)，室温反应过夜后减压浓缩，残留物经硅胶柱层析纯化 (PE/EA (v/v) = 4:1) 得到化合物 **14B** (1.12 g, 收率 86%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 341.0 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **14B** (0.34 g, 1.00 mmol) 和化合物 **1C** (0.27 g, 1.01 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中，然后滴入 DIPEA (0.26 g, 2.00 mmol)，90℃ 反应 40 小时后减压浓缩，残留物经硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH (v/v) = 12:1) 得到化合物 **14C** (32 mg, 收率 5.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 571.2 [M+H]^+$ 。

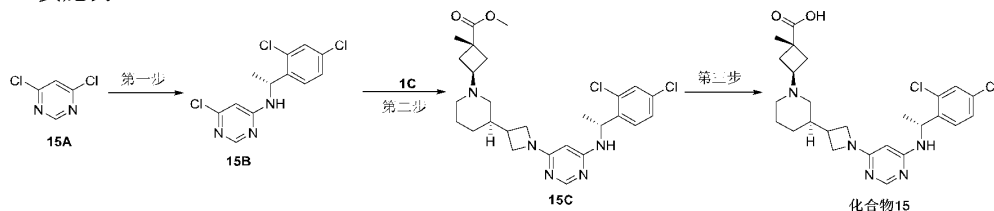
第三步：将化合物 **14C** (32 mg, 0.056 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL)，加入甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL)，搅拌均匀后加入氢氧化锂一水合物 (42 mg, 1 mmol)，室温反应 3 小时，用盐酸 (1N 水溶液) 调节 pH 至 5，体系减压浓缩后直接硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH (v/v) = 10:1) 得到目标化合物 **14** 的粗品。进一步经过高效液相制备 (制备条件 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1% TFA) b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-80% c. 流量 15 ml/min。d 洗脱时间 18 min。) 得到化合物 **14** 的三氟乙酸盐 (19 mg, 收率 43%)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.96 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.25 (q, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.48 (t, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.42 (s,

3H), 1.17 (q, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 557.60 [M+H]^+$ 。

实施例 15:

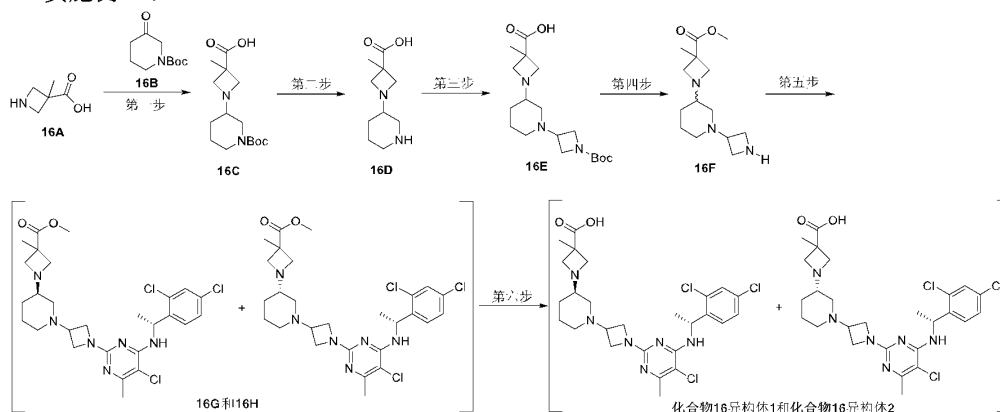


5 以化合物 **15A** (1.5 g, 10.13 mmol) 和(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (1.91 g, 10.13 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到化合物 **15** (15 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN ; trifluoroacetic acid salt) δ 8.06 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 3H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.21-2.15 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 3H), 1.56-1.54 (d, 3H), 1.37(s, 3H), 1.11-1.05 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 518.2 [M+H]^+$ 。

实施例 16:



第一步: 将 3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸 (2.00 g, 17.4 mmol) 溶解于干燥 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中, 依次加入 N-叔丁氧羰基-3-哌啶酮 (4.15 g, 20.8 mmol) 和醋酸 (1.04 g, 17.4 mmol), 于室温下搅拌 5 小时后加入三乙氧基硼氢化钠 (7.37 g, 34.7 mmol), 继续于室温下搅拌过夜。TLC 监测反应完毕后, 加入水 (2 mL) 淬灭反应, 浓缩得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=4:1) 得到 **16C** (4.51 g, 86.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 299.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 化合物 **16C** (4.51 g, 15.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (90 mL), 于室温下加入三氟乙酸 (30 mL), 加完继续反应 1 小时。TLC 监测反应完后, 浓缩得到 **16D** 的三氟乙酸盐, 粗品不经进一步纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 199.3 [M+H]^+$;

第三步: 向上一歩所得的化合物 **16D** 的三氟乙酸盐粗品中, 加入甲醇 (70 mL), 搅拌溶解,

依次加入 N-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮 (8.29 g, 48.4 mmol) 和醋酸 (1.45 g, 24.2 mmol), 于室温下搅拌 10 小时后加入氰基硼氢化钠 (2.95 g, 46.9 mmol), 继续于室温下搅拌 6 小时。TLC 监测反应完毕后, 加入水 (2 mL) 淬灭反应, 浓缩, 得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)= 4:1) 得到 **16E** (3.69 g, 两步收率 69.1%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 354.2 [M+H]^+$;

第四步: 化合物 **16E** (1.50 g, 4.25 mmol) 溶于甲醇 (40 mL), 于室温下滴加氯化亚砷 (2.53 g, 21.25 mmol), 加完继续反应 3 小时。TLC 监测反应完毕后, 加入水 (1 mL) 淬灭反应。浓缩, 所得粗品重新溶于甲醇 (10 mL), 加入乙酸乙酯 (50 mL) 后析出固体, 过滤并用乙酸乙酯洗涤固体, 滤饼烘干后得到化合物 **16F** 的盐酸盐 (1.28 g, 80.1%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 268.2 [M+H]^+$;

第五步: 依次将 **2F** (500 mg, 1.43 mmol)、化合物 **16F** 的盐酸盐 (697 mg, 1.85 mmol)、三乙胺 (872 mg, 8.55 mmol) 和氟化铯 (433 mg, 2.85 mmol) 加入到二甲基亚砜 (20 mL) 中, 搅拌并升温至 100 °C 反应约 4 小时。待反应完全后, 冷至室温, 加入水 (50 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 以乙酸乙酯 (30 mL×8) 萃取, 合并后的有机相依次用饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 和水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 15 甲醇(v/v)= 9:1 到 5:1) 后, 进一步经过手性 HPLC 制备分离纯化得到两个异构体 **16G** (159 mg, 19.2%) 和 **16H** (150 mg, 18.1%)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 3. 流动相体系: A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH; 4. 梯度: 10 度: B 5-40%; 5. 流速: 3 mL/min。异构体 **16G**, 保留时间 1.16 min; **16H**, 保留时间 1.76 min。

手性 HPLC 制备分离纯化方法: 仪器: Waters 150 MGM; 色谱柱: Chiralcel OJ Column (250 ×30mm, I.D 30mm, 10 μ m particle size); 流动相: A: 二氧化碳 and B: 甲醇 (0.1%氨水); 等度洗脱: 35% 流动相 B; 流速: 100mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 25 °C; 波长: 220 nm; 洗脱时间: 2.9 min。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 581.2 [M+H]^+$;

第六步: 将化合物 **16G** (150 mg, 0.258 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 于室温下加入氢氧化锂一水合物 (54.1 mg, 1.29 mmol) 后继续搅拌反应过夜。TLC 监测原料消失后, 浓缩, 残余物经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 **16** 异构体 1 (112 mg, 76.5%)。

30 制备 HPLC 分离纯化方法: 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.5% 乙酸铵); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5% – 50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 10 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 35 4.32-4.31 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 3H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.42-2.25 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.74 (d, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 6H)。

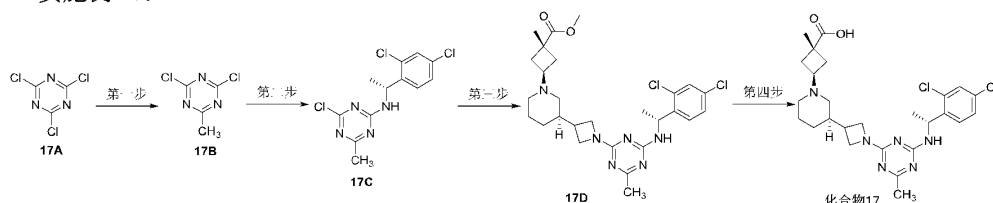
LC-MS (ESI): $m/z = 567.2 [M+H]^+$;

以 **16H** 为原料, 参考上述合成方法得到化合物 **16** 异构体 2。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 6H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 567.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17:



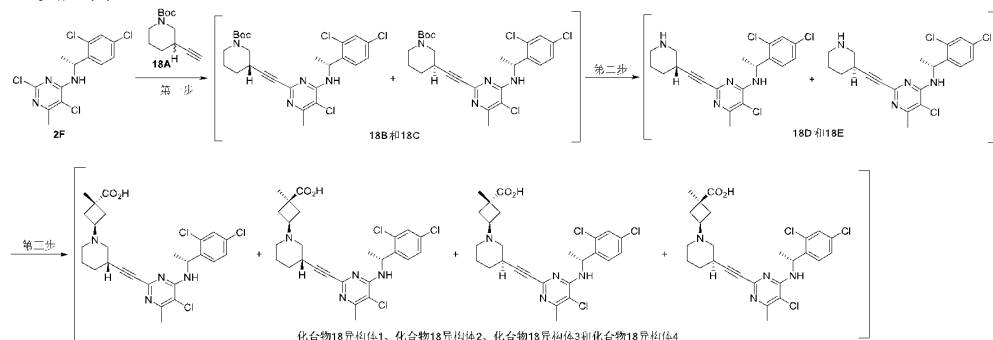
第一步: 将 **17A** (3.7 g, 19.99 mmol) 溶于 DCM (20 mL) 中, -20°C 下滴加 1M 甲基溴化镁 (8.3 g, 69.10 mmol), 滴加完毕后, 自然升至室温搅拌 3h。反应结束后, 加饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL $\times 3$) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 50:1) 得到 **17B** (2.7 g, 82%)。

第二步至第四步: 以 **17B** (2.0 g, 12.18 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到标题化合物 **17** (67.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.86 (s, 1H)。

LCMS $m/z = 533.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18:



第一步: 氮气保护下, 将化合物 **2F** (1.70 g, 4.84 mmol)、化合物 **18A** (3.02 g, 14.5 mmol)、双三苯基磷二氯化钾 (340 mg, 0.484 mmol)、碘化亚铜 (462 mg, 2.42 mmol)、三苯基膦 (254 mg, 0.969 mmol) 全部加至圆底烧瓶中, 加入干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 和三乙胺 (10 mL), 升温至 100°C 反应过夜。TLC 监测原料反应完全, 冷至室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 4:1) 得到 **18B** 和 **18C** 的混合物 (2.36 g, 92.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 523.2 [M+H]^+$.

上述混合物经手性 HPLC 分离制备得化合物 **18B** (1.01 g, 39.8%) 和化合物 **18C** (551 mg, 21.7%)。手性制备方法：仪器：Waters 150 MGM；色谱柱：Chiralpak Column；流动相：A：二氧化碳 and B：甲醇 (0.1%氨水)；等度洗脱：35% 流动相 B；流速：100mL/min；背压：100 bar；柱温：25 °C；波长：220 nm。

HPLC 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。化合物 **18B**，保留时间 1.09 min；化合物 **18C**，保留时间 1.18 min。

第二步：化合物 **18B** (300 mg, 0.573 mmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL)，于室温下加入三氟乙酸 (3 mL)，加完继续反应 1 小时。TLC 监测反应完后，浓缩得到 **18D** 的三氟乙酸盐，粗品不经进一步纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 423.1 [M+H]^+$;

以 **18C** 为原料，参考上述合成方法得到化合物 **18E**。

第三步：将上一步所得的化合物 **18D** 的三氟乙酸盐粗品溶解于 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中，依次加入化合物 **2B** (157 mg, 1.23 mmol) 和醋酸 (36.8 mg, 0.613 mmol)，于 60 °C 下搅拌 1 小时后加入三乙氧基硼氢化钠 (390 mg, 1.84 mmol)，继续于 60 °C 下搅拌 5 小时。TLC 监测反应完毕后，加入水 (1 mL) 淬灭反应，直接减压浓缩，残余物经制备 HPLC 分离纯化后，经碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7-8，得到化合物 **18** 异构体 1 (64 mg, 两步收率 20.9%) 和化合物 **18** 异构体 2 (78 mg, 两步收率 25.4%)。

HPLC 分析条件：1. 仪器：岛津 LC-20AT；2. 色谱柱：Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm；3. 流动相体系：A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN；4. 梯度：B 5-95%；5. 流速：1.0 mL/min，运行时间：10 min。保留时间：化合物 **18** 异构体 1: tR=保留时间：4.114 min；化合物 **18** 异构体 2: tR 保留时间：=4.162 min。

制备 HPLC 分离纯化方法：1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含 0.1% 三氟乙酸)；b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 5% - 50%；c. 流量 12 mL/min；d. 洗脱时间 30 min。

化合物 **18** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.38 (q, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.19–3.07 (m, 1H), 2.71–2.48 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.23–2.09 (m, 3H), 1.98–1.82 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 535.2 [M+H]^+$;

化合物 **18** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.45–7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.27–3.11 (m, 2H), 3.02–2.85 (m, 2H), 2.73–2.62 (m, 2H), 2.52–2.32 (m, 5H), 2.08–1.83 (m, 4H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 535.2 [M+H]^+$;

以 **18E** 为原料，参考上述合成方法得到化合物 **18** 异构体 3 (53 mg, 两步收率 17.3%) 和化合物 **18** 异构体 4 (111 mg, 两步收率 36.2%)。

HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 18 异构体 3 保留时间: 4.122 min; 化合物 18 异构体 4 保留时间: 4.147 min。

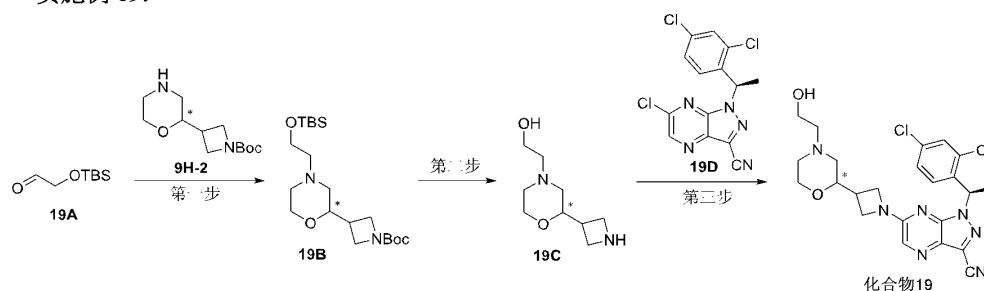
- 5 化合物 18 异构体 3: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.45–7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.46–3.34 (m, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.09 (tt, 1H), 2.69–2.48 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.25–2.07 (m, 3H), 1.99–1.79 (m, 2H), 1.72–1.58 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 535.2 [M+H]⁺;

- 10 化合物 18 异构体 4: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.47–7.37 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.26–3.11 (m, 2H), 3.03–2.81 (m, 2H), 2.78–2.61 (m, 2H), 2.51–2.32 (m, 5H), 2.11–1.81 (m, 4H), 1.76–1.56 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 535.2 [M+H]⁺。

实施例 19:



- 15 第一步: 氮气氛围, 室温下, 将化合物 19A (140 mg, 0.83 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中, 加入 9H-2 (碳*表示单一构型 R 或 S) (200 mg, 0.83 mmol), 搅拌 5 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (350 mg, 1.66 mmol), 反应过夜。反应结束, 加甲醇 (2 mL) 淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离纯化 (洗脱剂比例: MeOH/DCM=0%~10%) 得化合物 19B (298 mg, 90%)。

LC-MS (ESI): m/z = 401.6 [M+H]⁺。

- 20 第二步: 室温下, 将化合物 19B (298 mg, 0.74 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入氯化氢-二氧六环溶液 (4M, 2 mL), 反应 1 h。反应结束后, 将反应液浓缩得到化合物 19C 的盐酸盐 (200 mg), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 187.1 [M+H]⁺。

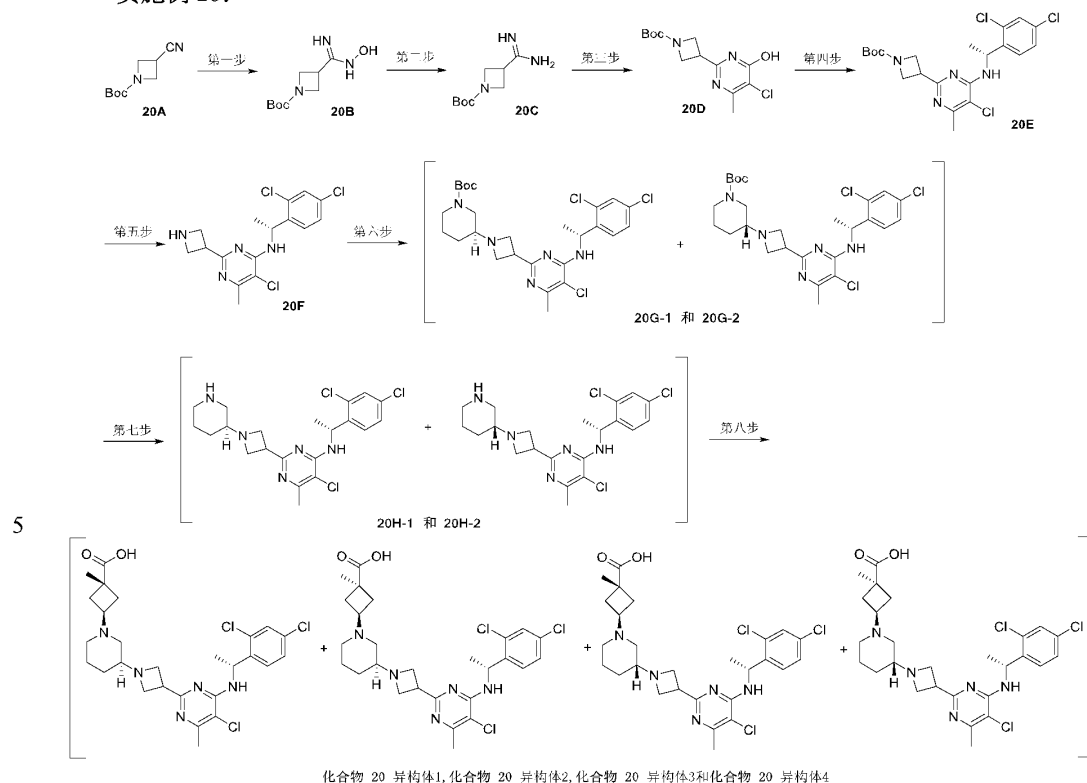
- 25 第三步: 将化合物 19C (200 mg, 0.99 mmol) 和 19D (350 mg, 0.99 mmol) (参考专利 WO2018022992 中描述方法合成) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温下加入 N,N-二异丙基乙胺 (260 mg, 2.01 mmol), 反应过夜。LCMS 监控反应完全, 减压浓缩得到的粗产物经制备 HPLC 分离得化合物 19 (150 mg, 31%), 分离方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19 mm*250 mm)。2.样品用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1%乙酸铵) b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.20–7.19 (m, 1H),

6.47-6.46 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.64-2.63 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 502.5[M+H]^+$ 。

实施例 20:



第一步: 将化合物 **20A** (10.0 g, 54.9 mmol) 溶于乙醇 (25 mL), 加入盐酸羟胺 (4.58 g, 65.9 mmol), 三乙胺 (6.66 g, 65.9 mmol), 升温回流反应 24 小时。反应完毕, 冷至室温, 减压浓缩, 将残余物溶于二氯甲烷 (30 mL), 有机相依次用水 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品标题化合物 **20B** (9.00 g, 75%)。不需要进一步纯化, 直接进行下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 216.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 **20B** (9.00 g, 41.9 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 冰浴下加入雷尼镍 (4.47 g, 41.9 mmol), 氢气氛围下搅拌 3 h。TLC 与 LC-MS 显示反应完全, 停止反应。反应液经硅藻土过滤, 浓缩, 得到油状液体标题化合物 **20C** (7.11 g, 85%)。不需要进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 200.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 **20C** (5.0 g, 25.1 mmol), 2-氯乙酰乙酸乙酯 (4.1 g, 25.1 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 冰浴下缓慢加入叔丁醇钾, 继续搅拌反应 1 小时, 然后升温至回流反应过夜。反应完毕, 冷至室温, 浓缩, 向残余物中加入水 (30 mL), 用柠檬酸水溶液调节 pH 至 6-7, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱

分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **20D** (3.8 g, 51%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 300.3$ $[M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 **20D** (3.8 g, 12.7 mmol), (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (2.9 g, 15.2 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (18 mL), 然后依次加入 BOP (9.0 g, 20.3 mmol), DBU (5.8 g, 38.1 mmol), 5 氮气氛围下, 室温搅拌 3 小时。待反应完毕, 缓慢加入水 (15 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 **20E** (4.2 g, 70.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 471.2$ $[M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 **20E** (4.2 g, 8.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入盐酸-1,4-二氧六环溶液 (8 mL), 室温反应 1 小时。浓缩, 得到标题化合物 **20F** 的盐酸盐 (3.0 g, 92%)。无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 371.2$ $[M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 **20F** (3.0 g, 8.1 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 加入 *N*-叔丁氧羰基-3-哌啶酮 (2.4 g, 12.1 mmol), 乙酸数滴, 加完后继续搅拌反应 3 小时。加入氰基硼氢化钠 (1.52 15 g, 24.2 mmol), 继续搅拌 18h。将反应倒入水 (30 mL) 中, 加入碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 90:10) 得到化合物 **20G** (消旋体) (3.0 g, 67%)。化合物 **20G** 经手性制备 HPLC 分离, 得到两个异构体, 化合物 **20G-1** (0.35 g, 保留时间 1.52 min, 23.3%) 和化合物 **20G-2** (0.42 g, 保留时间 1.60 min, 28.0%)。

20 HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for EtOH (0.05%DEA); 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3mL/min。

制备色谱分离条件: 1. 仪器: Waters 150 SFC; 2. 色谱柱: Chiralpak IC -Column (250×30 mm, 1.D 30 mm, 10 μm particle size); 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH (0.1%NH₃·H₂O); 4. 梯 25 度: B 45%; 5. 流速: 180 mL/min。

LC-MS (ESI): $m/z = 554.2$ $[M+H]^+$ 。

第七步: 将化合物 **20G-1** (0.21 g, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入盐酸-1,4-二氧六环溶液 (5 mL), 加完后室温反应 1 小时。浓缩, 得到标题化合物 **20H-1** 的盐酸盐 (0.16 g, 95%)。无需进一步纯化直接用于下一步反应。

30 LC-MS (ESI): $m/z = 454.2$ $[M+H]^+$ 。

参照上述操作, 以化合物 **20G-2** (0.25 g, 0.45 mmol) 为原料得到化合物 **20H-2** (0.197 g, 96.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 454.2$ $[M+H]^+$ 。

第八步: 将化合物 **20H-1** (0.11 g, 0.23 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入 3-羰基-1-甲基-环 35 丁烷甲酸 (0.10 g, 0.28 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (58 mg, 0.9 mmol), 氮气氛围, 冰浴下加入冰醋酸 (0.11 g, 0.23 mmol), 搅拌 5 min, 升至室温继续搅拌 18h。浓缩得到粗品, 粗品用高效液相制备纯化得到化合物 **20**, 异构体 1 (0.15 g, 保留时间 3.32 min, 收率 28.56%), 化合物 **20**, 异构体 2 (0.13 g, 保留时间 3.30 min, 收率 24.75%)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m; 3. 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液, 流动相 B 为乙腈; 4. 梯度: A 95-5% B 5-95%; 5. 流速: 1mL/min, 柱温: 35 $^{\circ}$ C, 波长: 210 nm / 254nm, 采集时间: 10 min。

制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm*250mm)。样品用甲醇溶解, 用 0.22 μ m 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1% 乙酸铵), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-40%, 流量 12 mL/min。洗脱时间 25 min。

化合物 **20**, 异构体 1: LC-MS (ESI): m/z =566.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.73-2.46 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.93-1.52 (m, 7H), 1.48 (d, 3H), 1.27-1.13 (m, 4H)。

化合物 **20**, 异构体 2: LC-MS (ESI): m/z =566.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.43-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.65-2.62 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16-1.48 (m, 8H), 1.47 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)。

参照上述操作, 以化合物 **20H-2** (3.4 g, 9.0 mmol) 为原料得到标题化合物 **20**, 异构体 3 (0.15 g, 保留时间 3.34 min, 收率 28.56%), 化合物 **20**, 异构体 4 (0.13 g, 保留时间 3.31 min, 收率 24.75%)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m; 3. 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液, 流动相 B 为乙腈; 4. 梯度: A 95-5% B 5-95%; 5. 流速: 1mL/min, 柱温: 35 $^{\circ}$ C, 波长: 210 nm / 254nm, 采集时间: 10 min。

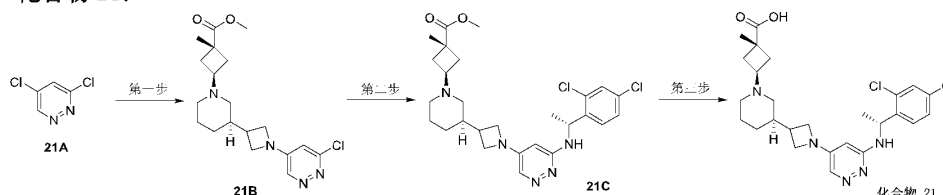
化合物 **20**, 异构体 3: LC-MS (ESI): m/z =566.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.19-2.88 (m, 2H), 2.67-2.41 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.96-1.53 (m, 8H), 1.48 (d, 3H), 1.26 (s, 3H)。

化合物 **20**, 异构体 4: LC-MS (ESI): m/z =566.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.79-2.36 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.57 (m, 8H), 1.47 (d, 3H), 1.27 (s, 3H)。

30 化合物 **21**:



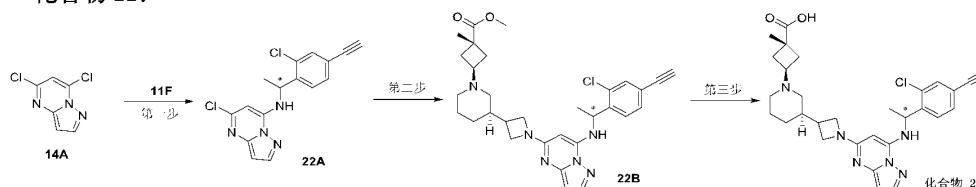
以化合物 **21A** (0.5 g, 3.38 mmol) 和化合物 **1C** (1.0 g, 3.38 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到标题化合物 **21** (25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.42 (s,

1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.35-3.78 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.47- 3.25 (m, 2H), 2.81-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.06-1.61 (m, 5H), 1.51 (d, 3H), 1.32 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 518.2 [M+H]^+$ 。

化合物 22:



5

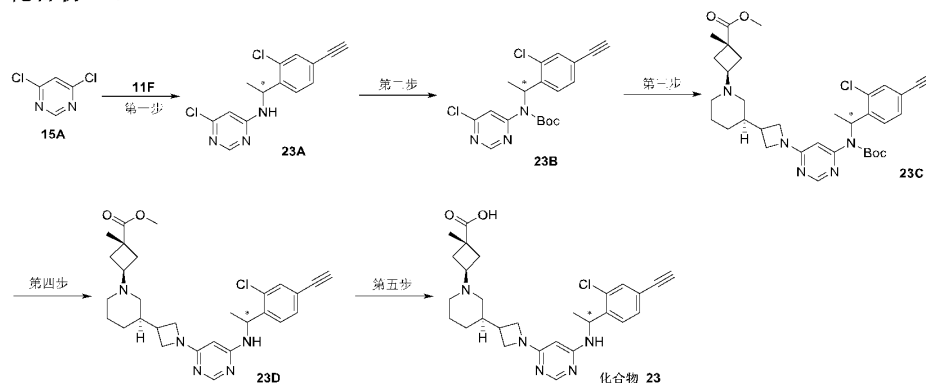
以 11F (526.0 mg, 2.94 mmol) 和 5,7-二氯吡唑并[1,5-A]嘧啶 (500.0 mg, 2.67 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到标题化合物 22 (20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.72 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.74- 3.53 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 8H), 1.56 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)。

10

LCMS $m/z = 556.2 [M+H]^+$ 。

化合物 23:



15 第一步: 将化合物 15A (0.5 g, 3.40 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入化合物 11F (0.73 g, 4.10 mmol), 三乙胺 (1.0 g, 10.1 mmol), 升温至 70 °C 下反应 16 小时。反应完毕后, 冷至室温, 浓缩, 将浓缩物溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 依次用水 (20 mL $\times$ 3) 和盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 23A (0.61 g, 62%)。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 291.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 23A (0.61 g, 2.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入二碳酸二叔丁酯 (0.92 g, 4.2 mmol), DMAP (45 mg, 0.4 mmol), 回流下反应 12 小时。反应完毕, 冷至室温, 浓缩, 将浓缩物溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 依次用水 (20 mL $\times$ 3) 和盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 23B (0.65 g, 83%)。

25

LC-MS (ESI): $m/z = 391.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **23B** (0.32 g, 0.83 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中，加入化合物 **1C** (0.22 g, 0.83 mmol)，三乙胺 (0.25 g, 2.49 mmol)，升温至 150 °C，微波条件下反应 1 小时。反应完毕后，冷至室温，将反应液溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中，依次用水 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1-2:1) 得到标题化合物 **23C** (0.32 g, 62%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 622.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将 **23C** (0.32 g, 0.52 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中，加入盐酸二氧六环溶液 (8 mL)，加完后室温反应 1 小时。浓缩，得到标题化合物 **23D** 的盐酸盐 (0.24 g, 90%)。无需进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 522.2 [M+H]^+$ 。

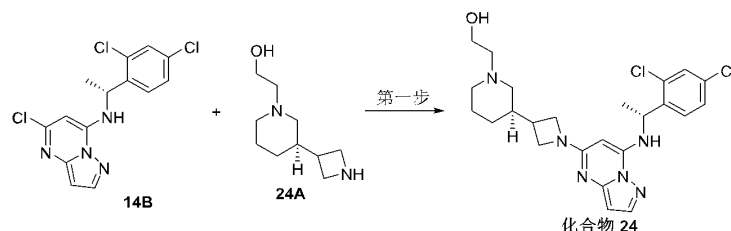
第五步：将化合物 **23D** (240 mg, 0.47 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中，加入氢氧化锂水合物 (98.0 mg, 2.34 mmol)，搅拌均匀后室温反应 12 小时。反应结束后，减压浓缩，残余物用高效制备液相分离提纯得到标题化合物 **23** (0.17 g, 71%)。

15 制备方法：1.仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1% 乙酸铵) b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.82 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 4.97 (d, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 2H), 2.53-2.29 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.94-1.47 (m, 8H), 1.39 (d, 3H), 1.27 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 508.2 [M+H]^+$ 。

实施例 24:



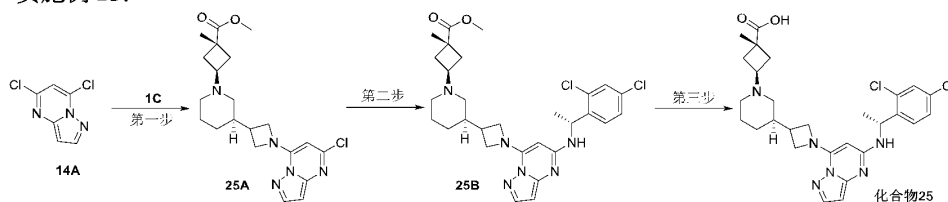
依次将 **14B** (0.34 g, 1.0 mmol)，**24A** (0.22 g, 1.2 mmol)(参考 CN 111732572 A 制备得到)，**Pd₂(dba)₃** (91 mg, 0.10 mmol)，**BINAP** (0.12 g, 0.20 mmol) 和碳酸铯 (0.65 g, 2 mmol) 加入到甲苯 (20 mL) 中，升温至 95 °C 反应 6 小时。反应结束后冷却至室温，加入水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH (v/v)=8:1) 得到目标化合物 **24** 的粗品。粗品进一步通过高效液相制备得到化合物 **24** 的三氟乙酸盐 (0.16 g, 收率:22%)。

30 制备条件：1.仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 0.1% TFA) b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 5%-50% c.流量 12 mL/min。d.洗脱时间 18 min。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.97 (d, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.28 (q, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.68 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.06 (d, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.72 (d, 3H), 1.27-1.14 (m, 1H)。

5 LC-MS (ESI): m/z = 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 25:

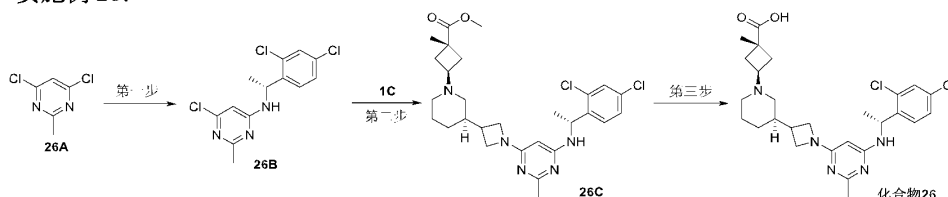


以 **14A** (0.21 g, 1.11 mmol) 和 **1C** (0.32 g, 1.20 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法化合物 **25** 的三氟乙酸盐 (0.11 g)。

10 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.87 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 5.19 (q, 1H), 4.69 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.27 (d, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.64 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26-1.12 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z = 557.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15 实施例 26:

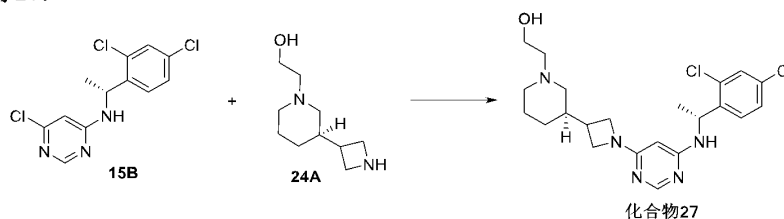


以 **26A** (2.0 g, 12.35 mmol) 和 *(R)*-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (2.33 g, 12.35 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到化合物 **26** (50 mg)。

20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN ; trifluoroacetic acid salt) 7.51-7.50 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 3H), 2.69-2.66 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.52-1.50 (d, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z = 532.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27:



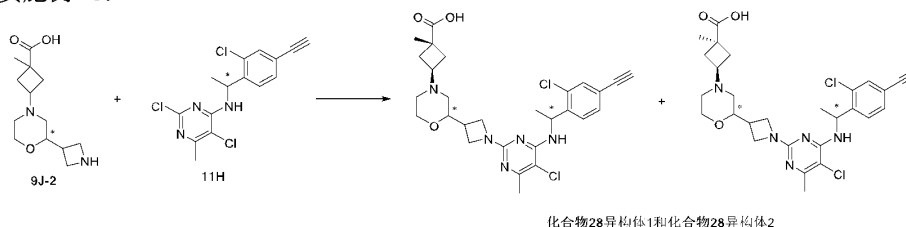
25

依次将 **15B** (0.4 g, 1.33 mmol), **24A** (0.25 g, 1.33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.25 g, 0.27 mmol), XantPhos (0.31 g, 0.54 mmol), 碳酸铯 (1.29 g, 3.99 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 升温至 100 °C 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=5:1) 得到目标化合物 **27** (0.05 g, 收率 9%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.03 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.59-3.47 (m, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 3H), 1.56-1.54 (d, 3H), 1.07-1.04 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 450.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 28:



依次将化合物 **11H** (200.0 mg, 0.59 mmol)、中间体 **9J-2** (300.1 mg, 1.18 mmol)、氟化铯 (227.0 mg, 1.49 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.3 mL) 加入二甲基亚砜 (5 mL) 中, 均匀搅拌后升温至 100 °C 反应 16h。反应完全后冷却至室温, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (EA:MeOH(v/v)=7:1) 得到化合物 **28**, 异构体 1 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=7:1))(30 mg, 10%) 和异构体 2 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=7:1)) (20 mg, 6%)。

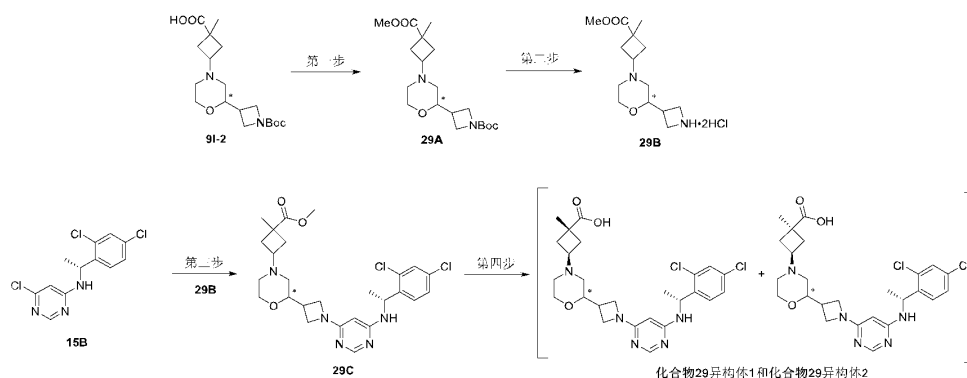
化合物 **28**, 异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 558.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.75 (d, 4H), 3.50-3.35 (m, 4H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.57 (d, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (d, 1H), 1.92-1.65 (m, 3H), 1.44 (d, 4H), 1.32 (s, 1H), 1.27 (s, 2H)。

化合物 **28**, 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 558.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.75 (d, 4H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.41 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.74 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.36 (d, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)。

实施例 29:



第一步：室温下，将化合物 **9I-2** (8.4 g, 23.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中，滴加 (三甲基硅烷基)重氮甲烷 (23.72 mL, 2M)，滴加完毕，反应 1 小时。浓缩，残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 **29A** (8.4 g, 96.3%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 369.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **29A** (8.4 g, 22.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL)，加入盐酸二氧六环溶液 (200 mL, 4M)，室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **29B** (7.5 g, 100%)。

M/Z (ESI): $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。

第三步：依次将化合物 **15B** (95.3 mg, 0.32 mmol)、**29B** (170.0 mg, 0.63 mmol)、氟化铯 (63.0 mg, 0.63 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.5 mL) 加入到二甲基亚砜 (5 mL) 中，微波，130℃下搅拌 1h。反应完全后冷却至室温，加水 (30 mL)，乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (二氯甲烷：甲醇(v/v)=15:1) 得到 **29C** (100.0 mg, 30%)。

第四步：将化合物 **29C** (100.0 mg, 0.19 mmol) 溶于混合溶剂 (6 mL)(四氢呋喃：甲醇：水 (v/v/v)=1:1:1)，加入氢氧化锂 (18.0 mg, 0.76 mmol)，室温搅拌 2h。反应完毕，浓缩，残余物经硅胶柱层析分离 (EA:MeOH(v/v)=4:1) 得到化合物 **29**，异构体 1 ($R_f=0.6$, (EA:MeOH(v/v)=4:1))(30 mg, 30%)，化合物 **29**，异构体 2 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH (v/v)=4:1))(22 mg, 22%)。

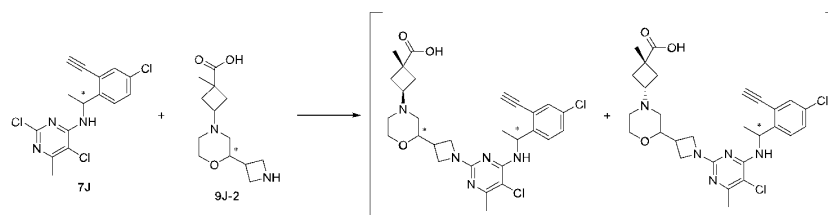
化合物 **29**，异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 520.5 [M+H]^+$ 。

20 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.82 (d, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.42 (d, 2H), 1.83-1.68 (m, 3H), 1.44 (t, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)。

化合物 **29**，异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 520.5 [M+H]^+$ 。

25 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.82 (d, 3H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 3H), 1.47 (t, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 30:



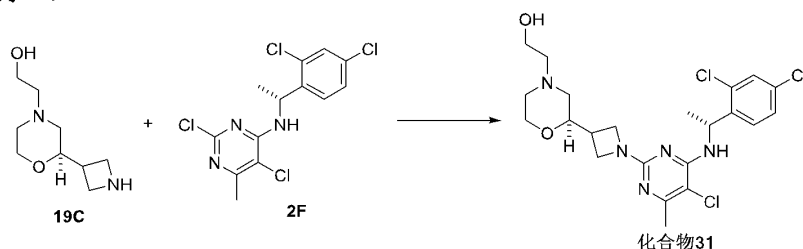
化合物30 异构体1和化合物30 异构体2

将 **7J** (0.4 g, 1.18 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 依次加入 **9J-2** (0.3 g, 1.18 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (0.46 g, 3.54 mmol) 和氟化铯 (0.36 g, 2.36 mmol), 升温至 100°C 反应 4 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 反萃, 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经硅胶色谱柱 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 10:1) 纯化后得到化合物 **30** 异构体 1 (*R*_f=0.4 (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 35.0 mg, 5.3%) 和标题化合物 **30** 异构体 2 (*R*_f=0.2 (乙酸乙酯: 甲醇=10:1))。

化合物 **30** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.87-3.62 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.27 (s, 3H)。

M/Z (ESI): *m/z* = 558.6 [*M*+*H*]⁺。

实施例 31:

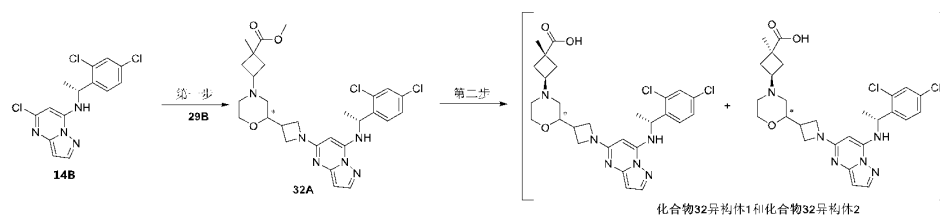


化合物 **2F** (0.15 g, 0.43 mmol) 和化合物 **19C** (0.26 g, 0.65 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 加入三乙胺 (0.13 g, 1.3 mmol) 和氟化铯 (0.13 g, 0.86 mmol), 反应升温至 100°C 搅拌 5 小时。反应完毕后冷却至室温, 加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **31** (90.0 mg, 41.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.46-5.41 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.91-3.59 (m, 8H), 2.75 (d, 2H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.51 (s, 3H)。

MS M/Z (ESI): *m/z* = 500.2 [*M*+*H*]⁺。

实施例 32:



以化合物 **14B** (160.6 mg, 0.47 mmol) 和 **29B** (120.0 mg, 0.47 mmol) 为原料, 参考实施例 29 第三、四步操作方法得到得到化合物 **32**, 异构体 1 ($R_f=0.6$, (乙酸乙酯:甲醇(v/v)=5:1), 4 mg), 化合物 **32**, 异构体 2 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=5:1), 5 mg)。

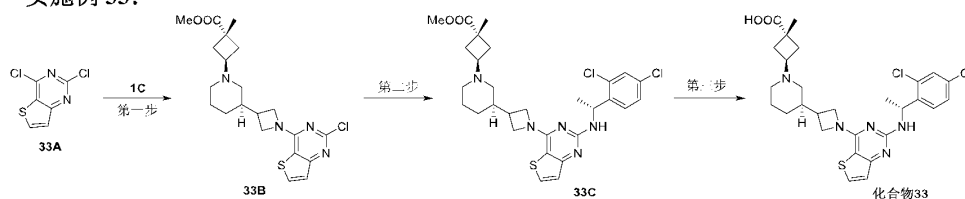
5 化合物 **32**, 异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z=577.3$ $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.86-3.47 (m, 6H), 3.49 (d, 2H), 2.69- 2.59 (m, 5H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.58 (d, 3H), 1.24 (s, 3H)。

化合物 **32**, 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z=577.3$ $[M+H]^+$ 。

10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.90-3.67 (m, 6H), 3.48 (d, 2H), 2.71-2.57 (m, 5H), 2.44- 2.39 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 33:

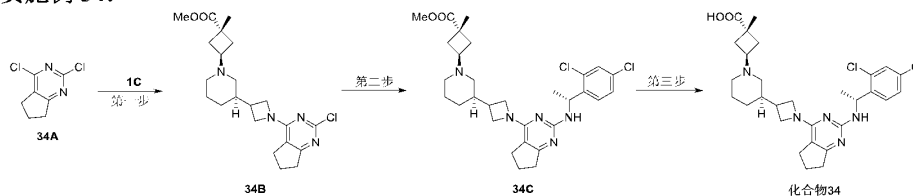


15 以 **33A** (0.4 g, 1.96 mmol) 和 **1C** (0.52 g, 1.96 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **33** (100 mg)。

1H NMR (400 MHz, CD_3CN ; trifluoroacetic acid salt) δ 9.95 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 3H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.48-2.33 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.51-1.49 (d, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z=574.2$ $[M+H]^+$ 。

实施例 34:



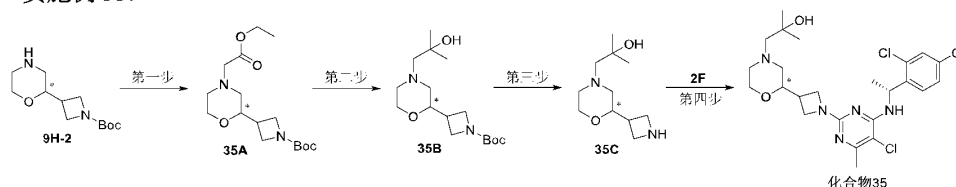
25 以 **34A** (0.2 g, 1.06 mmol) 和 **1C** (0.28 g, 1.06 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **34** (80 mg)。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.42-7.40 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.19-4.09

(m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 6H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 7H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.47-1.45 (d, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09-1.00 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

5 实施例 35:



第一步：将 3-(吗啉-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (1 g, 4.17 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，依次加入 2-溴乙酸乙酯 (1.04 g, 6.25 mmol)，二异丙基乙基胺 (1.61 g, 12.51 mmol)，室温下搅拌 3 小时。反应完毕直接浓缩得到 **35B** 的粗品 (1.31 g, 96%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 329.5[M+H]^+$ 。

第二步：氮气氛围下，将化合物 **35B** (300 mg, 0.91 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (5 mL) 中，-78°C 下滴加甲基溴化镁 (2.73 mmol)，滴加完毕后室温下反应 2 h。反应结束后，加氯化铵饱和和水溶液 (10 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 0-30%) 得到 **35C** (200 mg, 70%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 315.5 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **35C** (200 mg, 0.64) 溶于盐酸 1,4-二氧六环 (2 mL) 中，室温下搅拌 1 h，直接旋干得 **35D** 的盐酸盐化合物 (150 mg)。

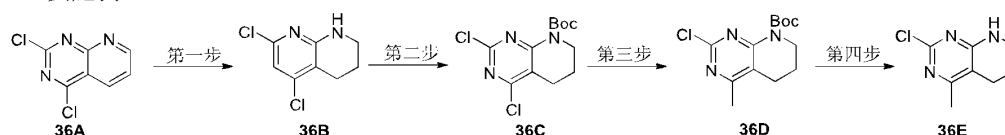
LC-MS (ESI): $m/z = 215.2[M+H]^+$ 。

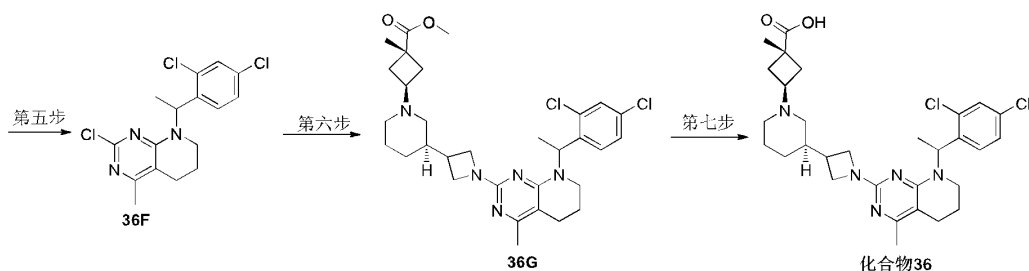
20 第四步：将化合物 **35D** (150 mg, 0.64 mmol) 溶于 DMSO (5 mL)，依次向其中加入(R)-2,5-二氯-N-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)-6-甲基嘧啶-4-胺 (225 mg, 0.64 mmol)、DIEA (248 mg, 1.92 mmol)，氟化铯 (97 mg, 0.64 mmol)，反应升温至 100 °C 搅拌 2 小时。反应完毕后，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到的残余物经柱层析 (乙酸乙酯：石油醚 (v/v)= 0-50%) 得到化合物 **35** (80 mg, 24%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 528.6[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.44-5.43 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.74-3.73 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46 (t, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (t, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.17 (s, 6H)。

30 实施例 36:





第一步：将化合物 **36A** (2.8 g, 13.97 mmol) 和二氧化铂 (0.16 g, 0.70 mmol) 混溶于乙醇 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 的溶液中，氢气氛围下室温反应 4h。硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 洗，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=3:1) 得到目标化合物 **36B** (0.52 g, 收率 18%)。

LC-MS M/Z (ESI)=204.30 [M+H]⁺。

第二步：将化合物 **36B** (0.52 g, 2.55 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.11 g, 5.07 mmol) 混溶于乙腈 (15 mL) 中，加入 DMAP (62 mg, 0.51 mmol)，室温反应 4h。反应结束后减压浓缩，直接硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=5:1) 得到目标化合物 **36C** (0.58 g, 收率 75%)。

LC-MS M/Z (ESI)=248.1 [M-^tBu+H]⁺。

第三步：将化合物 **36C** (0.58 g, 1.91 mmol) 和乙酰丙酮铁 (67 mg, 0.19 mmol) 混溶于 THF (10 mL) 中，冷却至 0℃，滴加甲基氯化镁 (1.2 mL, 3M THF 溶液)，滴加完全后此条件下继续反应 1h。饱和氯化铵 (30 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=4:1) 得到目标化合物 **36D** (0.32g, 收率 59%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.79-3.72 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.03 -1.94 (m, 2H), 1.56 (s, 9H)。

第四步：将化合物 **36D** (0.32 g, 1.13 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中，冷却至 0℃，滴加三氟乙酸 (3 mL)，滴加完毕后室温下继续反应 1h。减压浓缩后，加入乙酸乙酯 (30 mL)，饱和碳酸氢钠 (30 mL) 洗涤，乙酸乙酯 (30 mL) 再次萃取水相，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到目标化合物 **36E** (0.14 g, 收率：67%)。

第五步：将化合物 **36E** (0.14 g, 0.76 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中，冷却至 0℃，加入氢化钠 (60 mg, 1.52 mmol, 60% wt)，室温下继续 20 分钟后滴加 1-(1-溴乙基)-2,4-二氯苯 (0.39 g, 1.52 mmol)，滴加完毕，升至室温反应 30 分钟。饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=4:1) 得到目标化合物 **36F** (0.19 g, 收率 70%)。

LC-MS M/Z (ESI)=356.0 [M+H]⁺。

第六步：将 **36F** (0.19 g, 0.53 mmol) 溶于 DMSO (10 mL)，依次加入 **1C** (0.14 g, 0.53 mmol)，三乙胺 (0.27 g, 2.65 mmol) 和氟化铯 (0.16 g, 1.06 mmol)，加入完毕后 100℃ 反应 24 小时。待反应冷却至室温，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH (v/v)=12:1) 得到目标化合物 **36G** (36 mg, 收率 12%)。

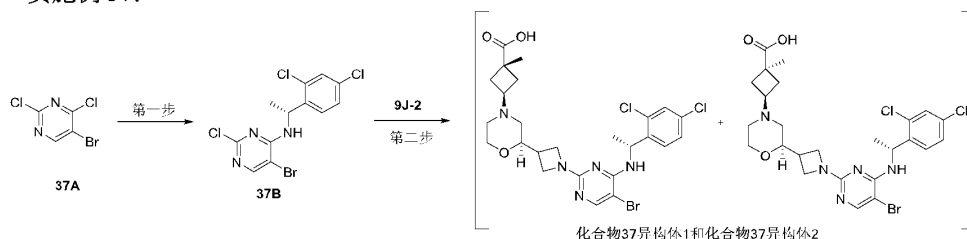
LC-MS M/Z (ESI)=586.60 [M+H]⁺。

第七步：将 **36G** (0.036 g, 0.061 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，加入甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL)，搅拌均匀后加入氢氧化锂 (0.015 g, 0.63 mmol)，室温反应 3 小时。滴加盐酸 (1N 水溶液) 调节 pH 至 5，体系减压浓缩后直接硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH (v/v) =10:1) 得到目标化合物 **36** 的粗品。进一步经过高效液相制备 (制备条件 1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19mm×250mm)。2. 样品用 DMF 溶解，用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水(含 0.1%TFA) b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 5%-50% c. 流量 15ml/min。d 洗脱时间 18min。)得到化合物 **36** 的三氟乙酸盐 (15 mg, 收率 30%)。

LC-MS M/Z (ESI)=572.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.61-7.51 (m, 2H), 7.47-7.41 (d, 1H), 6.33- 6.21 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.42-3.35 (d, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 5H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27-1.12 (m, 1H)。

实施例 37:



第一步：将化合物 **37A** (0.5 g, 2.22 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，加入(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (0.46 g, 2.44 mmol) 和三乙胺 (672 mg, 6.66 mmol)，室温反应 16 小时。反应完全后，加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品用硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 分离纯化得到化合物 **37B** (0.5 g, 59%)。

LCMS (ESI): m/z =380.1 [M+H]⁺。

第二步：依次将化合物 **37B** (200 mg, 0.53 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (341 mg, 2.65 mmol) 和氟化铯 (8 mg, 0.05 mmol) 加入到化合物 **9J-2** (135 mg, 0.53 mmol) 的二甲基亚砜 (3 mL) 溶液中，升温至 100℃ 反应 16 小时。反应完全后，冷至室温，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯：甲醇 (v/v) = 5:1) 得到标题化合物 **37** 异构体 1 (Rf=0.6 (乙酸乙酯：甲醇=5:1), 30.0 mg, 9%) 和标题化合物 **37** 异构体 2 (Rf=0.4 (乙酸乙酯：甲醇=5:1), 20.0 mg, 6%)。

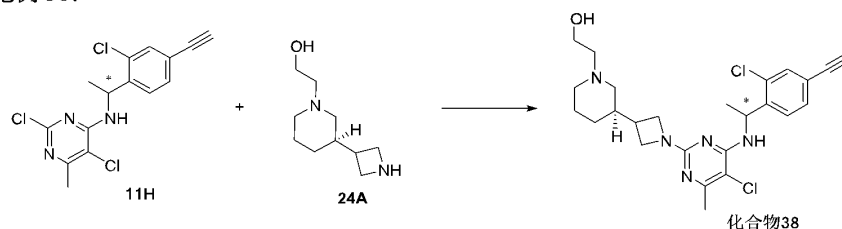
化合物 **37**, 异构体 1: LC-MS (ESI): m/z =598.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.55 -5.41 (m, 2H), 3.99-3.77 (m, 5H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 6H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

化合物 37, 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 598.1 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.49-5.41 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

5 实施例 38:

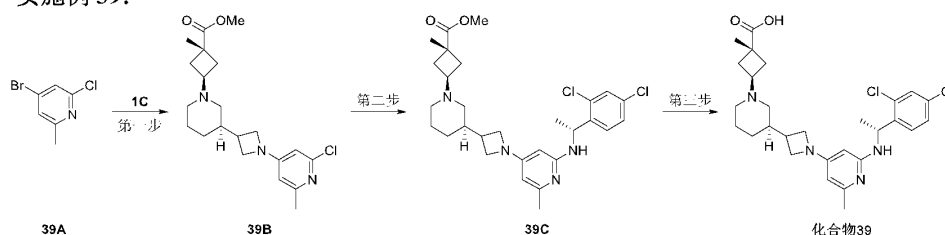


以 24A (170 mg, 0.92 mmol) 和 11H (313.4 mg, 0.92 mmol) 为原料, 参考实施例 24 操作方法得到化合物 38 (38 mg, 10%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.52 (d, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.59 (s, 4H), 1.42 (t, 4H), 1.23 (s, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 488.6 [M+H]^+$ 。

实施例 39:

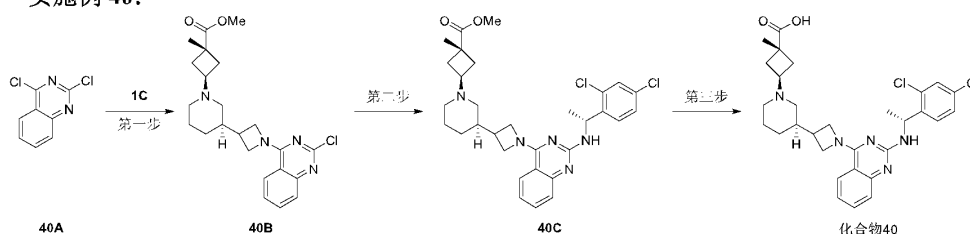


以化合物 39A (359 mg, 1.74 mmol) 及 1C (300 mg, 0.79 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 39 (23 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 531.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.04-5.03 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.18-1.11 (m, 1H)。

实施例 40:

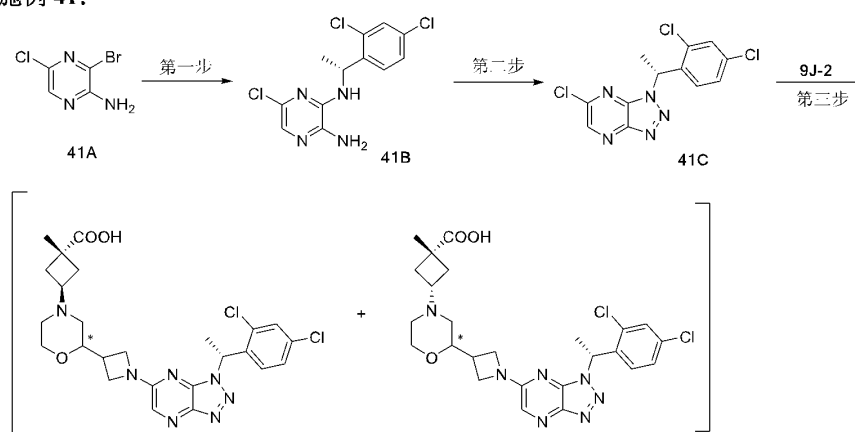


以化合物 **1C** (275 mg, 0.93 mmol) 和化合物 **40A** (241 mg, 1.21 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **40** (40 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 569.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.64-5.52 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.76-4.47 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (m, 1H)。

实施例 41:



化合物**41**异构体1和化合物**41**异构体2

第一步: 依次将化合物 **41A** (2.0 g, 9.60 mmol), (R)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (1.83 g, 9.60 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1.86 g, 14.39 mmol) 加入到 NMP (20 mL) 中, 升温至 160°C 反应 48 小时。冷却至室温, 加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **41B** (2.2 g, 72.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 317.0 [M+H]^+$ 。

第二步: 将 **41B** (2.0 g, 6.30 mmol) 溶于乙酸 (18 mL), 滴加亚硝酸钠 (434 mg, 6.30 mmol) 的水 (3 mL) 溶液, 搅拌 2 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到 **41C** (1.2 g, 58.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 328.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 依次将 **41C** (100 mg, 0.30 mmol)、**9J-2** (82 mg, 0.30 mmol)、三乙胺 (154 mg, 1.52 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 室温搅拌 2h。反应完全后, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶制备板分离 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到化合物 **41** 异构体 1 (70 mg, Rf=0.5, 收率 42.1%) 和化合物 **41** 异构体 2 (50 mg, Rf=0.3, 收率 30.1%)。

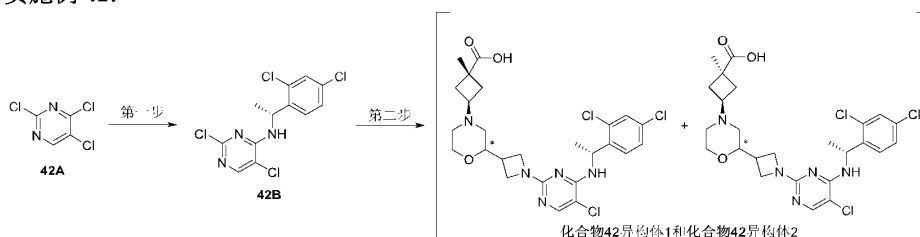
化合物 **41** 异构体 1: LC-MS(ESI): $m/z = 546.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53- 7.42 (m, 2H), 6.33-6.32 (m, 1H), 4.27-3.94 (m, 4H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.28 (s, 3H)。

5 化合物 41 异构体 2: LC-MS(ESI): $m/z=546.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53- 7.43 (m, 2H), 6.35-6.34 (m, 1H), 4.27-3.91 (m, 4H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)。

10 实施例 42:



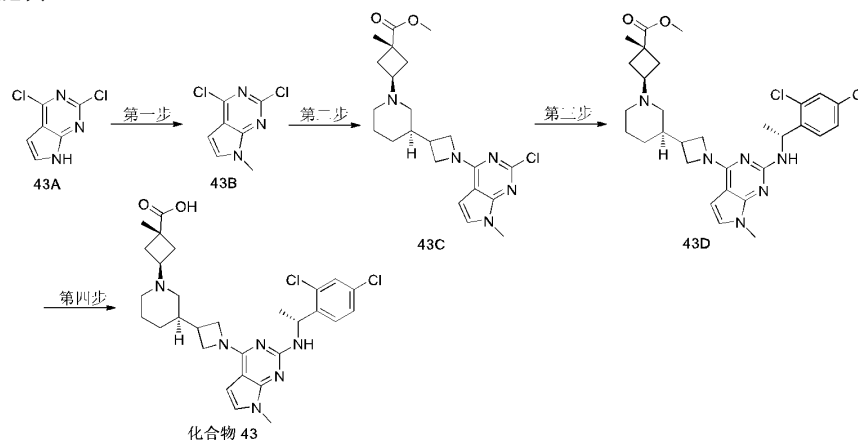
以 42A (1 g, 5.46 mmol) 和(R)-1-(3,5-二氯苯基)乙-1-胺 (1.04 g, 5.46 mmol) 为原料, 参考实施例 37 第一、二步操作方法得到化合物 42 异构体 1 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=7:1), 150 mg, 46%) 和化合物 42 异构体 2 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=7:1), 20 mg, 6%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z=554.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 5.54-5.53 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (d, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.64-2.52 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.52 (d, 4H), 1.40 (s, 3H)。

化合物 42 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.78 (d, 3H), 3.00-2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.52-1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。

实施例 43:



第一步：将 **43A** (1.5 g, 8.0 mmol) 溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中，氮气保护下冷却至 0℃，分批加入氢化钠 (0.40 g, 10 mmol, 60% wt)，加毕，此条加下反应 20 分钟。滴加碘甲烷 (1.70 g, 12 mmol)，加毕，室温反应 30 分钟。加入水 (100 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (100 mL×2)，合并有机相，饱和食盐水洗 (100 mL×1)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=5:1) 得到目标化合物 **43B** (1.43 g, 产率 89%)。

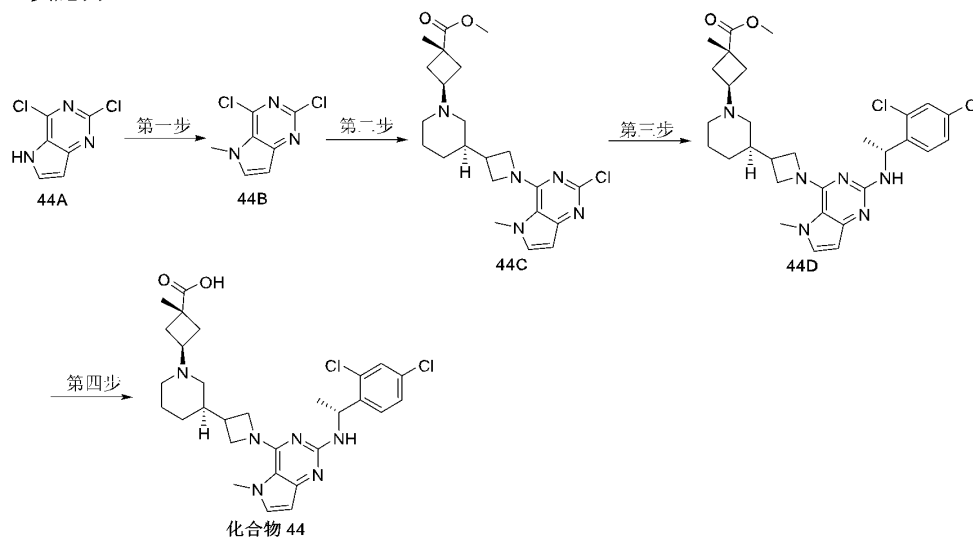
LC-MS (ESI): $m/z = 202.1 [M+H]^+$ 。

第二步至第四步：以 **43B** (0.20 g, 0.99 mmol) 和 **1C** (0.26 g, 1 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **43** 的三氟乙酸盐 (80 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 571.6 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.53-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.52 (q, 1H), 4.65-4.20 (m, 4H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.75 (d, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.36-1.90 (m, 5H), 1.81 (d, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35-1.10 (m, 1H)。

实施例 44:



第一步：将 **44A** (1.5 g, 8.0 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (30 mL) 中，氮气保护下冷却至 0℃，分批加入氢化钠 (0.40 g, 10 mmol, 60% wt)，加毕，此条加下反应 20 分钟。滴加碘甲烷 (1.70 g, 12 mmol)，加毕，室温反应 30 分钟。加入水 (100 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (100 mL×2)，合并有机相，饱和食盐水洗 (100 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=5:1) 得到目标化合物 **44B** (1.38 g, 产率 86%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 202.1 [M+H]^+$ 。

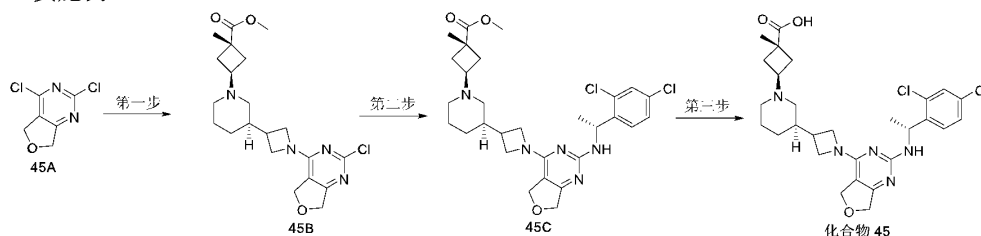
第二步至第四步：以 **44B** (0.20 g, 0.99 mmol) 和 **1C** (0.26 g, 1 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **44** 的三氟乙酸盐 (10 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 571.2 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.31 (q, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H),

2.77-2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.21 -2.05 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.52 (d, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 45:

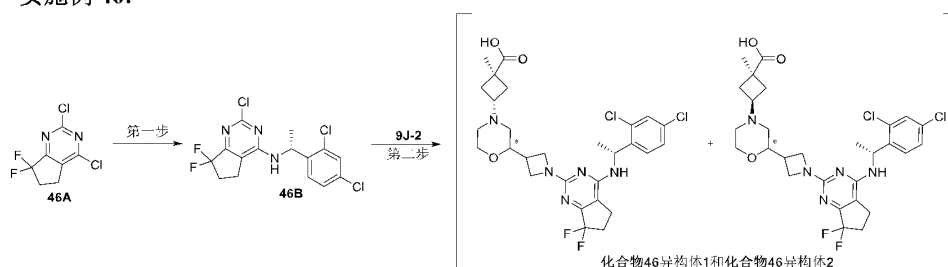


5 以 **45A** (0.19 g, 1.0 mmol) 和 **1C** (0.26 g, 1.0 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **45** 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

LC-MS M/Z (ESI)=560.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.89 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (t, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.72 (t, 1H),
10 2.62 (d, 1H), 2.47 (t, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.98-1.70 (m, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.23-1.08 (m, 1H)。

实施例 46:



第一步: 室温下, 在 50 mL 反应瓶中, 依次加入化合物 **46A** (参考专利 WO2021129737 中描述方法合成)(1 g, 4.44 mmol)、(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (0.85 g, 4.44 mmol)、三乙胺 (0.90 g, 8.88 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL), 加完后在室温下搅拌过夜。反应结束后, 向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL), 然后依次用水 (10 mL×1)、饱和食盐水 (10 mL×1) 洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH=0%~5%) 得到 **46B** (1.5 g, 89%)。

20 LC-MS (ESI): m/z =378.0 [M+H]⁺。

第二步: 室温下, 在 25 mL 反应瓶中, 依次加入化合物 **46B** (150 mg, 0.40 mmol)、**9J-2** (84 mg, 0.33 mmol)、碳酸氢钠 (55 mg, 0.66 mmol) 和二甲基亚砜 (2 mL), 加完后在 100 °C 下搅拌过夜。反应结束后, 冷至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL), 然后依次用水 (5 mL×1)、饱和食盐水 (5 mL×1) 洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (EA/MeOH=0%~10%) 得到化合物 **46** 异构体 1 (70 mg, 36%), 化合物 **46** 异构体 2 (20 mg, 10%)。

化合物 **46** 异构体 1 (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=9:1, R_f = 0.32): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36

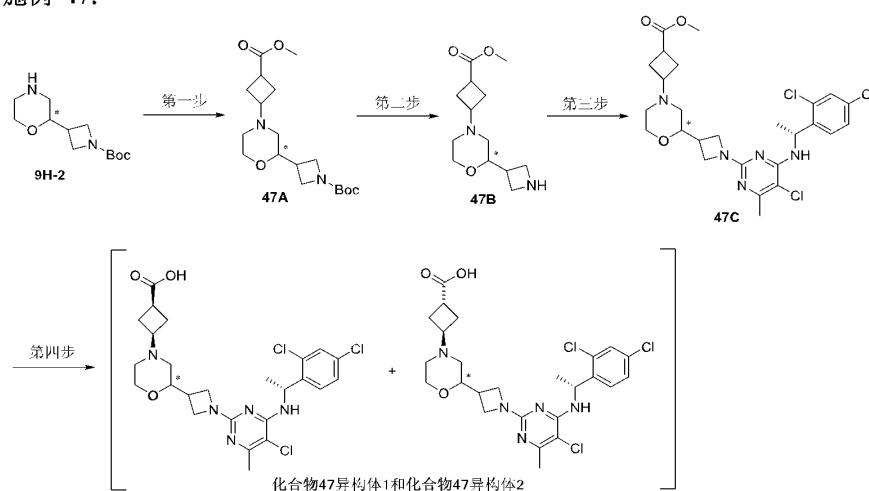
(d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18-7.17 (d, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H), 2.91-2.67 (m, 4H), 2.66-2.43 (m, 8H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 596.3 [M+H]^+$ 。

- 5 化合物 46 异构体 2 (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=9:1, $R_f = 0.27$): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.04-3.89 (m, 4H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 8H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 596.3 [M+H]^+$ 。

10 实施例 47:



- 第一步: 依次将化合物 9H-2 (0.5 g, 2.06 mmol) 和 3-羧基-环丁烷甲酸甲酯 (0.32 g, 2.48 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL), 加入冰乙酸 (0.12 g, 2.06 mmol)。分批加入三乙氧基硼氢化钠 (1.09 g, 5.15 mmol), 加完后反应 15 小时。反应完全后, 加水 (30 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 47A (0.61 g, 82.2%)。

M/Z (ESI): $m/z = 299.2[M+H-Bu]^+$ 。

- 第二步: 将化合物 47A (0.61 g, 1.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 0.5 小时。反应完全后直接浓缩得到化合物 47B 的三氟乙酸盐 (0.81 g, 99.1%)。

- 第三步: 依次将化合物 2F (0.5 g, 1.4 mmol) 和化合物 47B (0.81 g, 1.71 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.55 g, 4.3 mmol) 和氟化铯 (0.43 g, 2.8 mmol), 升温至 100 $^{\circ}C$ 反应 5 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 47C (420.0 mg, 51.8%)。

第四步: 室温下, 向甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 混合溶剂中加入化合物 47C (420.0 mg, 0.74 mmol), 搅拌均匀后加入氢氧化锂 (151.7 mg, 3.7 mmol), 室温反应 1h。TLC/LCMS 显示反应完全,

滴加 1M 稀盐酸调节 pH=5，减压浓缩后得到的粗品用制备 HPLC 分离纯化得到**化合物 47** 异构体 1 (24.0 mg, 5.9%)，**化合物 47** 异构体 2 (220.0 mg, 53.7%)。

HPLC 分析方法：1.仪器：Shimadzu LC-2020；2.色谱柱：Phenomenex C18；3.流动相体系：A for 0.1% TFA in H₂O；B for ACN；4.梯度：B 10-80%；5.流速：1.2 mL/min。保留时间：**化合物 47** 异构体 1: tR=保留时间：3.05 min；**化合物 47** 异构体 2: tR=保留时间：3.06 min。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18 (19mm×250mm)。样品用甲醇溶解，用 0.22 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 0.1%氨水)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 0%-50%，流量 18 mL/min。洗脱时间 30 min。

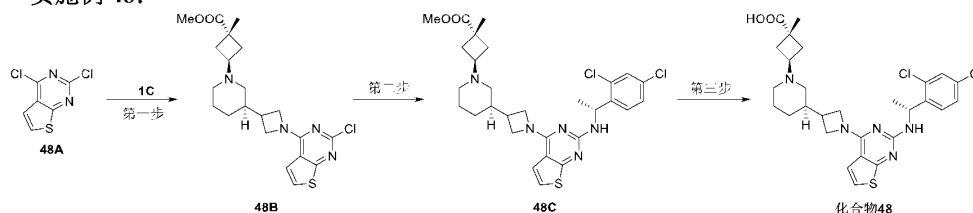
化合物 47 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.46-5.41 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.91-3.57 (m, 6H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 7H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)。

M/Z (ESI): m/z = 554.2[M+H]⁺。

化合物 47 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 7H), 3.05-2.83 (m, 4H), 2.61-2.48 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)。

M/Z (ESI): m/z = 554.2[M+H]⁺。

实施例 48:

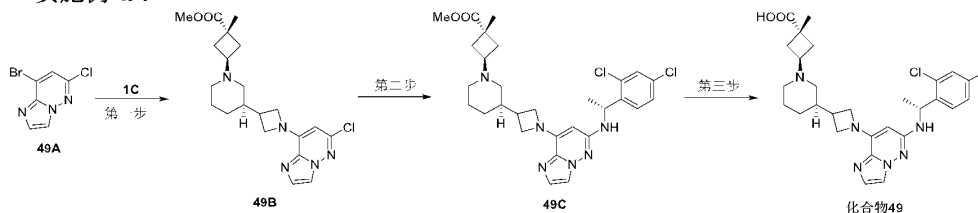


以 **48A** (0.2 g, 0.98 mmol) 和 **1C** (0.26 g, 0.98 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到**化合物 48** (100 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 7H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.46-1.44 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z = 574.2 [M+H]⁺。

实施例 49:



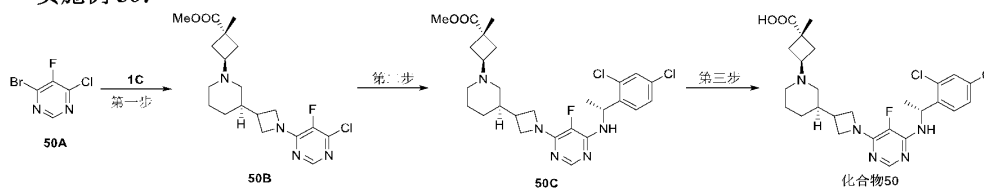
以 **49A** (0.4 g, 1.73 mmol) 和 **1C** (0.46 g, 1.73 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操

作方法得到化合物 **49** (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.46-7.42 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.48-1.47 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.17-1.11 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 557.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 50:

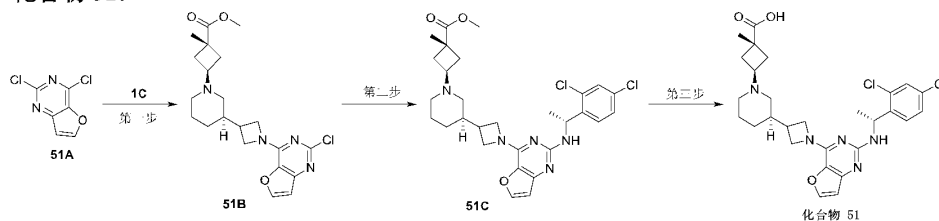


以 **50A** (0.2 g, 1.21 mmol) 和 **1C** (0.33 g, 1.21 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作
方法得到化合物 **50** (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.71-7.70 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.50-1.48 (d, 3H), 1.38(s, 3H), 1.16-1.06 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 536.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 51:

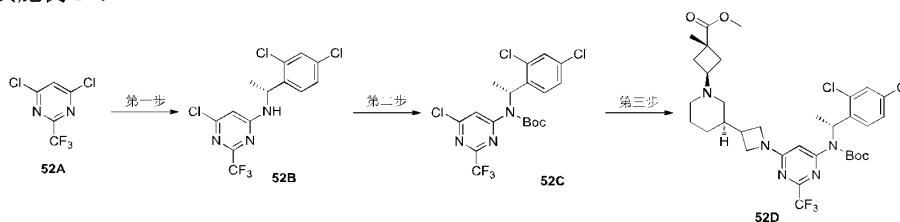


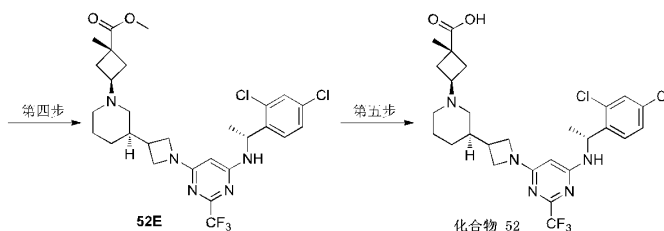
以化合物 **1C** (300.0 mg, 0.89 mmol) 和化合物 **51A** (168.0 mg, 0.89 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到标题化合物 **51** (25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.92 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.57-4.09 (m, 3H), 3.66-3.36 (m, 2H), 2.85-1.63 (m, 13H), 1.44 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (s, 1H)。

LCMS $m/z = 558.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 52:





第一步：将化合物 **52A** (0.5 g, 2.31 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中，加入(*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (0.53 g, 2.78 mmol)，三乙胺 (0.70 g, 6.93 mmol)，升温至 70 °C 下反应 16 小时。反应完毕后，冷至室温，浓缩，浓缩物溶于二氯甲烷 (30 mL)，有机相依次用水 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 **52B** (0.51 g, 61%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 370.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **52B** (0.51 g, 1.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，加入二碳酸二叔丁酯 (0.45 g, 2.07 mmol)，DMAP (16 mg, 0.14 mmol)，回流反应 12 小时。反应完毕，冷至室温，浓缩，残留物溶于二氯甲烷 (30 mL)，有机相依次用水 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 **52C** (0.45 g, 70%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 470.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **52C** (0.20 g, 0.43 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL)，加入化合物 **1C** (0.16 g, 0.47 mmol)，三乙胺 (0.13 g, 1.29 mmol)，微波条件下，升温至 150 °C 反应 1 小时。反应完毕，冷至室温，反应液溶于乙酸乙酯 (30 mL)，有机相依次用水 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 **52D** (0.19 g, 65%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 700.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将 **52D** (0.19 g, 0.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，加入盐酸二氧六环溶液 (8 mL)，加完后室温反应 1 小时。浓缩，得到标题化合物 **52E** 的盐酸盐 (0.15 g, 90%)。无需进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 600.2 [M+H]^+$ 。

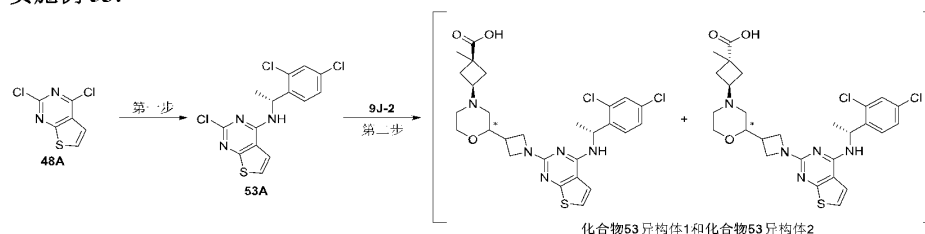
第五步：将化合物 **52E** (150 mg, 0.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中，加入氢氧化锂水合物 (53.0 mg, 1.25 mmol)，搅拌均匀后室温反应 12 小时。反应结束后，减压浓缩，残余物用高效制备液相分离提纯得到标题化合物 **52** (0.09 g, 65%)。

制备方法：1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1% 乙酸铵) b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55% c. 流量 12 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.21-4.94 (m, 2H), 4.20-3.91 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.88-2.67 (m, 2H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.79 (m, 7H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 586.2 [M+H]^+$.

实施例 53:



- 第一步：将化合物 **48A** (1.00 g, 4.88 mmol), (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (1.39 g, 7.32 mmol) 和三乙胺 (1.48 g, 14.6 mmol) 溶于干燥乙腈 (60 mL), 于室温下反应过夜。TLC 检测原料消失后, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 以用乙酸乙酯 (20 mL×5) 萃取, 合并有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v)=80:20) 纯化得到化合物 **53A** (920 mg, 52.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 358.1 [M+H]^+$.

- 第二步：将化合物 **9J-2** (300 mg, 0.622 mmol)、**53A** (245 mg, 0.685 mmol) 溶解于干燥二甲基亚砜 (6 mL), 加入三乙胺 (378 mg, 3.73 mmol) 和氟化铯 (189 mg, 1.24 mmol), 升温至 100℃ 反应约 4 小时。TLC 检测原料消失, 降温至室温后减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=100:0~75:25) 先后得到化合物 **53** 异构体 **1** (54 mg, 15.1%) 和化合物 **53** 异构体 **2** (23 mg, 6.42%)。

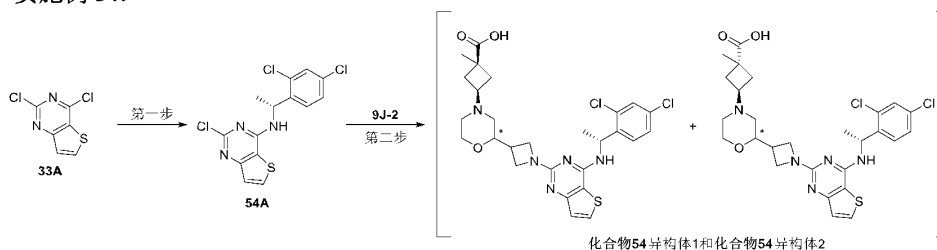
- 化合物 **53** 异构体 **1** (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=9:1, $R_f = 0.45$), ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 4H), 3.78-3.52 (m, 3H), 2.95-2.94 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.71 (t, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 576.2 [M+H]^+$.

- 化合物 **53** 异构体 **2** (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=9:1, $R_f = 0.42$), ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.47-7.34 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.86 (d, 2H), 3.80-3.59 (m, 3H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.67 (q, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.89 (t, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 576.2 [M+H]^+$.

实施例 54:



以将化合物 **33A** (500 mg, 2.44 mmol) 和(*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (695 mg, 3.66 mmol)

为原料, 参考实施例 53 第一至第二步操作方法得到化合物 **54** 异构体 1 (33 mg) 和化合物 **54** 异构体 2 (14 mg)。

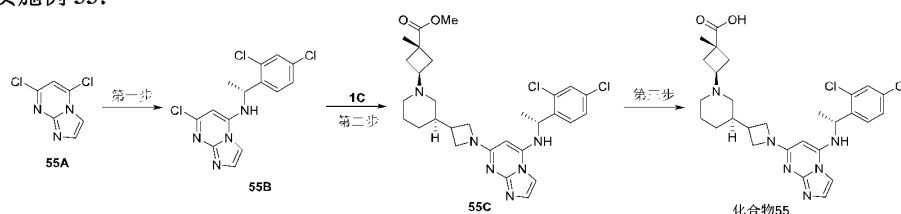
化合物 **54** 异构体 1 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=9:1, $R_f = 0.55$), ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.89-2.88 (p, 1H), 2.76 (d, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.04-2.03 (td, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.66 (t, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 576.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **54** 异构体 2 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=9:1, $R_f = 0.50$), ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.81 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.64-5.63 (q, 1H), 4.04-3.84 (m, 4H), 3.84-3.59 (m, 3H), 3.06-3.05 (p, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.88-1.87 (t, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 576.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 55:



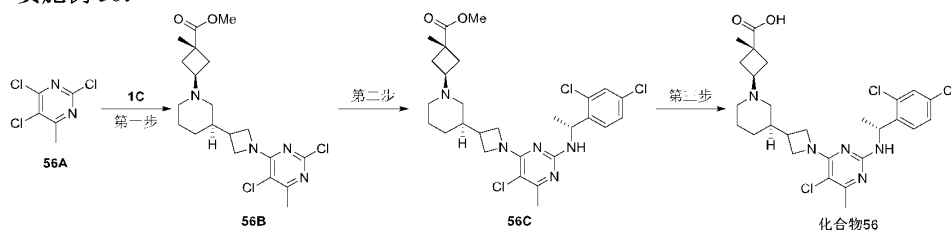
15

以化合物 **55A** (227 mg, 1.18 mmol) 和 (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (336 mg, 1.77 mmol) 为原料, 参考实施例 14 第一至第三步操作方法得到化合物 **55** 的三氟乙酸盐 (75 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.17 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 557.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 56:



25

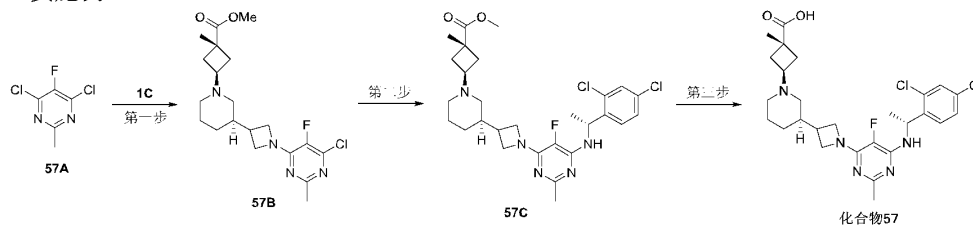
以化合物 **56A** (300 mg, 1.5 mmol) 和化合物 **1C** (565 mg, 1.5 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **56** 的三氟乙酸盐 (191 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 566.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.41-3.90 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.36

(s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.13 (m, 1H)。

实施例 57:

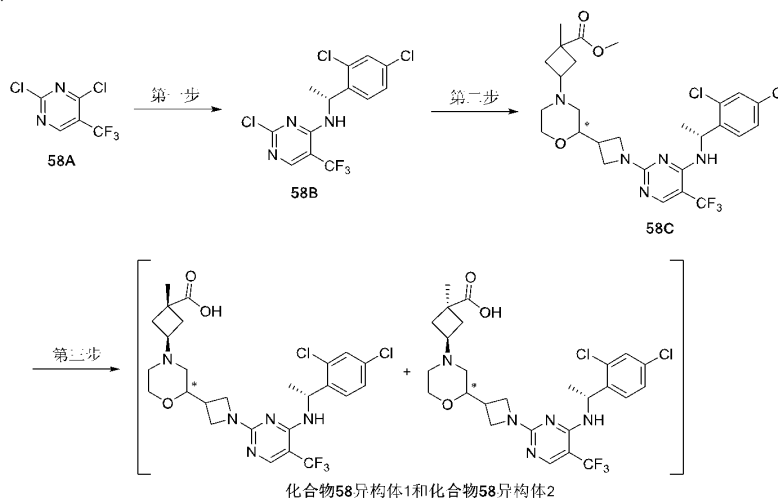


5 以化合物 **57A** (227 mg, 1.08 mmol) 和化合物 **1C** (407 mg, 1.08 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **57** 的三氟乙酸盐 (144 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.18 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 550.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 58:



第一步: 将化合物 **58A** (456 mg, 2.10 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 依次将三乙胺 (638 mg, 6.30 mmol)、(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (400 mg, 2.10 mmol), 室温下搅拌 5h。反应完毕后, 减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到目标化合物 **58B** (510 mg, 66%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 371.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 **58B** (200 mg, 0.54 mmol) 溶于乙腈 (3 mL), 依次加入 **29B** (140 mg, 0.54 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (210 mg, 1.62 mmol)、氟化铯 (82 mg, 0.54 mmol), 70℃搅拌过夜。待反应完毕后, 冷至室温, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v)= 10:1) 得到目标化合物 **58C** (143 mg, 44%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 603.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **58C** (143 mg, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL)，加入甲醇 (1 mL) 和水 (2 mL)，搅拌均匀后加入氢氧化锂一水合物 (29 mg, 1.2 mmol)，室温反应 2 小时。反应完毕，浓缩，残余物经硅胶柱层析分离 (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=5:1) 得到化合物 **58**，异构体 1 ($R_f=0.7$, (乙酸乙酯:甲醇 (v/v)=5:1))(27 mg, 19%) 和异构体 2 ($R_f=0.6$, (EA:MeOH (v/v)=5:1))(20 mg, 14%)。

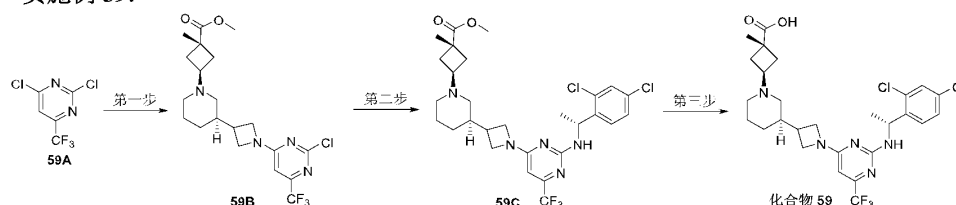
化合物 **58**，异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 588.6 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.98-3.77 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.59 (d, 2H), 2.43 (d, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.31 (s, 3H)。

化合物 **58**，异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 588.6 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.21-3.65 (m, 10H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。

实施例 59:

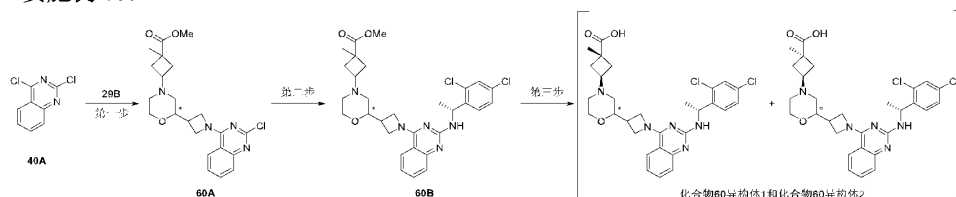


以 2,4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶 (**59A**)(0.22 g, 1.00 mmol) 和化合物 **1C** (0.26 g, 1.00 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **59** 的三氟乙酸盐 (0.19 g)。

1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.22-3.96 (m, 2H), 3.91-3.66 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.63-2.36 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.10-1.67 (m, 4H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.23-1.08 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 586.3 [M+H]^+$ 。

实施例 60:



以化合物 **40A** (358 mg, 1.8 mmol) 和 **29B** (409 mg, 1.2 mmol) 为原料，参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **60**，异构体 1 (保留时间 0.801 min, 16 mg, 收率 19%)，异构体 2 (保留时间 1.143 min, 8 mg, 收率 9%)。

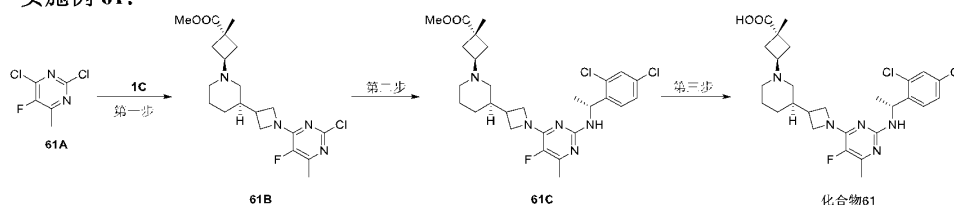
分析方法：仪器: SHIMADZU LC-30AD sf，柱子: Chiralcel C2-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m，流动相: A for CO₂, B for MeOH + ACN (0.05%DEA)，梯度: B 50%，流速: 3mL/min，背压: 100bar，柱温: 35℃，波长: 220 nm。化合物 **60**，异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 570.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.88-4.87 (m, 2H), 4.57-4.56 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.67-3.66 (m, 2H), 2.85-2.84 (m, 1H), 2.76-2.75 (m, 2H), 2.63-2.62 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.54-1.53 (m, 3H), 1.38-1.37 (s, 3H), 0.91-0.90 (m, 1H)。

化合物 **60**, 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 570.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 5.52-5.51 (m, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 4H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.52-3.51 (m, 1H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.26-2.25 (m, 1H), 2.06-2.05 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.43-1.40 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 1H)。

实施例 61:

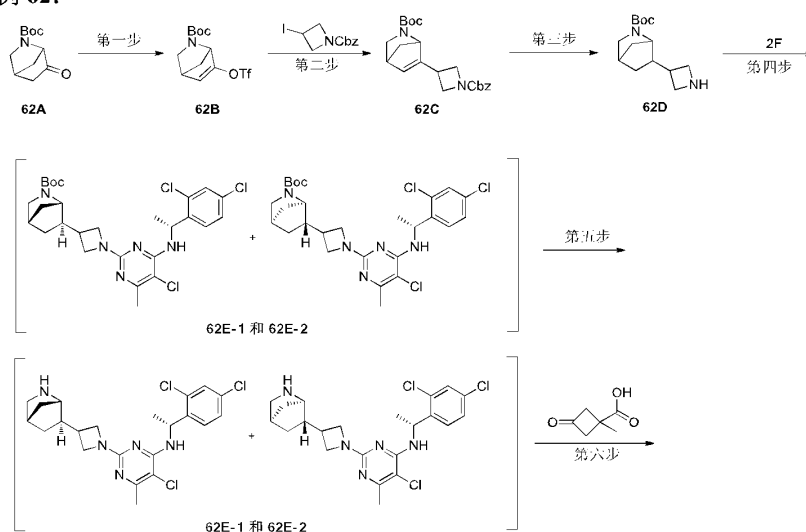


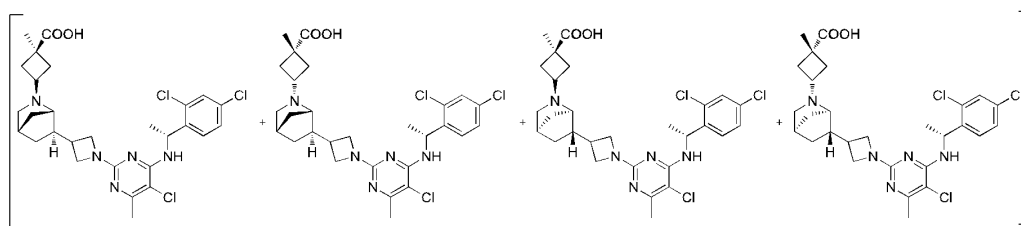
以 **61A** (0.2 g, 1.11 mmol) 和 **1C** (0.30 g, 1.11 mmol) 为原料, 参考实施例 12 第一至第三步操作方法得到化合物 **61** (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.42-7.40 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 5H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.44-1.42 (d, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.14-1.05 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 550.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 62:





化合物62异构体1, 化合物62异构体2, 化合物62异构体3, 化合物62异构体4

第一步：室温下将原料底物 **62A** (6.3 g, 29.85 mmol) 溶于 THF (100 mL)，氮气氛围，降温至 0℃，滴加双(三甲基硅基)氨基钠 (17.9 mL, 35.82 mmol)，滴加完毕后继续搅拌 1 小时，然后滴加 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (21.3 g, 59.7 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液，滴加完毕后自然升至室温反应 2 小时。加入水 (100 mL) 淬灭反应，EA 萃取 (500 mL×3)，合并后的有机相用水洗 (500 mL)，饱和食盐水洗 (500 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后柱层析 (PE:EA=50:1-20:1) 得到化合物 **62B** (5.5 g, 收率 61%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 344.1 [M+H]^+$ 。

第二步：室温下将锌粉 (3.12 g, 48.11 mmol) 加入 DMA (20 mL)，氮气氛围下，向反应中滴加 1, 2-二溴乙烷 (0.91 g, 4.81 mmol) 和三甲基硅烷 (0.52 g, 4.81 mmol)，滴加完毕后，向其中加入 1-CBZ-3-碘吡啶 (4.52 g, 24.05 mmol)，然后继续在室温下搅拌 1 小时。过滤，向滤液中依次加入原料 **62B** (5.5 g, 16.03 mmol)，CuI (0.46 g, 2.4 mmol)，Pd(dppf)₂Cl₂ (1.74 g, 2.4 mmol)，升温至 85℃ 反应 16 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=1:1) 得到目标化合物 **62C** (2.9 g, 收率 48%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 385.2 [M+H]^+$ 。

第三步：化合物 **62C** (2.9 g, 7.55 mmol) 溶于甲醇 (50 mL)，加入 Pd/C (0.3 g, Pd 含量 10%)，氢气氛围下反应 15 小时。反应完毕后，过滤，滤液浓缩后得化合物 **62D** 粗品 (1.9 g, 100%)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 253.2 [M+H]^+$ 。

第四步：室温下，依次将 **62D** (1.9 g, 7.55 mmol)，**2F** (2.65 g, 7.55 mmol)，三乙胺 (1.54 g, 15.1 mmol)，氟化铯 (1.15 g, 7.55 mmol) 溶于二甲基亚砜 (100 mL)，然后升温至 100℃ 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到消旋体 0.97 g，消旋体经手型制备 HPLC 分离，得到两个异构体，化合物 **62E-1** (0.25 g, 保留时间 1.63 min, 5.8%) 和化合物 **62E-2** (0.28 g, 保留时间 1.77 min, 6.6%)。

HPLC 分析方法 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD；2. 色谱柱：Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.；3. 流动相体系：A for CO₂ and B for IPA (0.05%DEA)；4. 梯度：B 30%；5. 流速：3mL/min。

制备色谱分离条件：1. 仪器：Waters 150 SFC；2. 色谱柱：Chiralpak IC -Column (250×30mm, I.D 30mm, 10um particle size)；3. 流动相体系：A for CO₂ and B for IPA；4. 梯度：B 30%；5. 流速：110 mL/min。

LC-MS (ESI): $m/z = 566.3 [M+H]^+$ 。

第五步：将化合物 **62E-1** (0.25 g, 0.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三氟乙酸 (3 mL)，室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **62F-1** 的三氟乙酸盐 (0.2 g, 98%)。

参照上述操作，以化合物 **62E-2** (0.86 g, 2.4 mmol) 为原料得到标题化合物 **62F-2** 的三氟乙酸盐 (0.22 g, 98%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 466.3 [M+H]^+$ 。

第六步：依次将化合物 **62F-1** (0.2 g, 0.43 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (55 mg, 0.43 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (15 mL)，加入冰乙酸 (26 mg, 0.43 mmol)。分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.18 g, 0.86 mmol)，加完后反应 15 小时。反应完全后，加水 (30 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 10:1) 得到标题化合物 **62** 异构体 1 ($R_f=0.4$ (二氯甲烷：甲醇=10:1), 30 mg, 12%) 和标题化合物 **62** 异构体 2 ($R_f=0.6$ (二氯甲烷：甲醇=10:1), 20 mg, 8%)。

化合物 **62** 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.51-7.50 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 5H), 2.73-2.68 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 5H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.54-1.52 (d, 3H), 1.33 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 578.2[M+H]^+$ 。

化合物 **62** 异构体 2: 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.49-5.43 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 5H), 1.54-1.52 (d, 3H), 1.33 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 578.2[M+H]^+$ 。

参照上述操作，以化合物 **62F-2** (0.22 g, 0.47 mmol) 为原料得到标题化合物 **62** 异构体 3 ($R_f=0.4$ (二氯甲烷：甲醇=10:1), 30 mg, 11%) 和标题化合物 **62** 异构体 4 ($R_f=0.6$ (二氯甲烷：甲醇=10:1), 20 mg, 7.5%)。

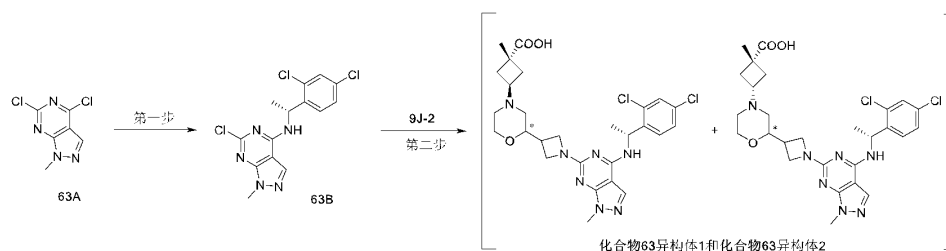
化合物 **62** 异构体 3: 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.51-7.50 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.82-2.60 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 5H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.54-1.52 (d, 3H), 1.33 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 578.2[M+H]^+$ 。

化合物 **62** 异构体 4: 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.49-5.43 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 5H), 1.54-1.52 (d, 3H), 1.33 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 578.2[M+H]^+$ 。

实施例 63:



以化合物 **63A** (1.0 g, 4.93 mmol) 和 (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (936 mg, 4.93 mmol) 为原料, 参考实施例 37 第一、第二步操作方法得到化合物 **63** 异构体 1 (70 mg, Rf=0.5 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=8:1)) 和化合物 **63** 异构体 2 (30 mg, Rf=0.3 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=8:1))。

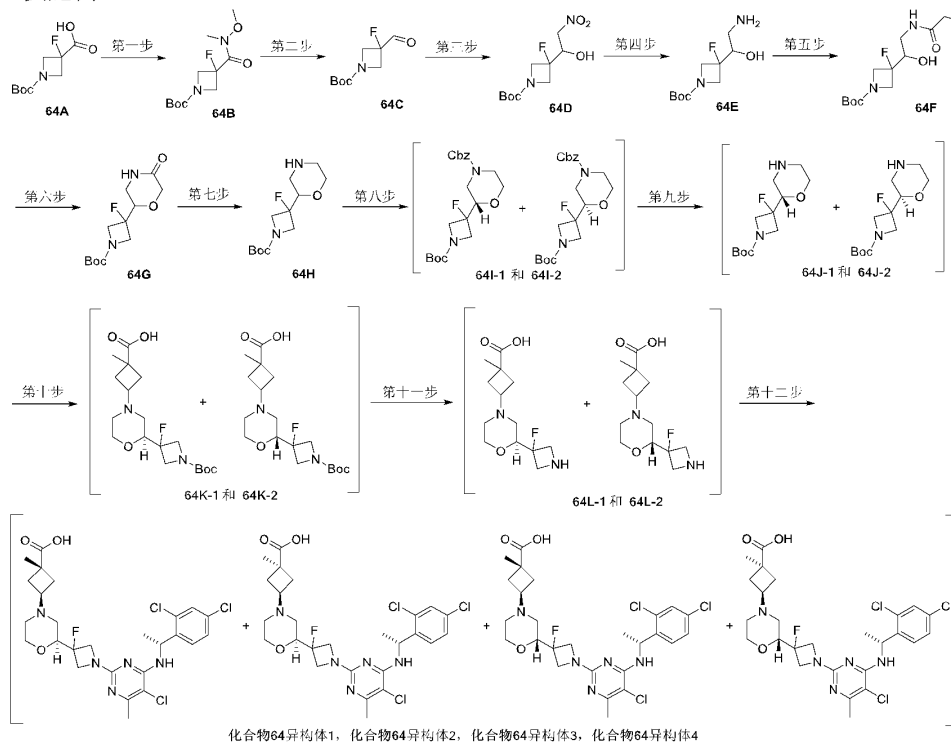
5 化合物 **63**, 异构体 1: LC-MS(ESI): $m/z = 574.2[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.33 (m, 3H), 2.71-2.53 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 4H), 1.28 (s, 3H)。

化合物 **63**, 异构体 2: LC-MS(ESI): $m/z = 574.2[M+H]^+$ 。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 5.59-5.47 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.39 (m, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 64:



15 第一步: 化合物 **64A** (10.00 g, 45.66 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 依次加入二甲胺盐酸盐 (5.34 g, 54.79 mmol), *N*-甲基吗啉 (18.45 g, 182.64 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚

胺盐酸盐 (13.13 g, 68.49 mmol), 加完室温下反应 3 小时。反应完毕后加水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **64B** (11.72 g, 98.0%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步: 氮气氛围下, 将化合物 **64B** (11.2 g, 42.7 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (110 mL), 降温至 -78℃, 缓慢滴加二异丁基氢化铝 (64 mL, 64.05 mmol, 1.0 mol/L 甲苯溶液), 滴加完毕后, 继续在 -78℃ 反应 1 小时。反应完毕后滴加 10% 的酒石酸钠钾水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **64C** (8.6 g, 99.1%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第三步: 将化合物 **64C** (8.0 g, 39.37 mmol) 溶于甲醇 (80 mL), 依次加入三乙胺 (7.97 g, 78.74 mmol), 硝基甲烷 (9.61 g, 157.48 mmol), 加完后室温下搅拌 17 小时。反应完毕后, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 **64D** (9.3 g, 89.39%)。

第四步: 将化合物 **64D** (9.3 g, 35.19 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 加入雷尼镍 (0.41 g, 7.04 mmol), 氢气氛围下反应 15 小时。反应完毕后过滤, 滤液浓缩后得化合物 **64E** (7.6 g, 92.2%) 粗品, 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

M/Z (ESI): $m/z = 187.1[M+H-^tBu]^+$ 。

第五步: 化合物 **64E** (7.6 g, 32.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (70 mL) 和水 (40 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (8.18 g, 97.32 mmol)。控温 5~10℃, 滴加氯乙酰氯 (7.33 g, 64.88 mmol), 滴加完毕后, 升至室温反应 1 小时。反应完全后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:3) 得到标题化合物 **64F** (9.2 g, 91.2%)。

第六步: 叔丁醇钾 (6.65 g, 59.22 mmol) 溶于叔丁醇 (170 mL) 中, 分批加入化合物 **64F** (9.2 g, 29.61 mmol), 加完升温至 40℃ 反应 1 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:3) 得到标题化合物 **64G** (7.2 g, 88.65%)。

第七步: 氮气氛围下, 化合物 **64G** (7.2 g, 26.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (75 mL), 降温至 0℃, 滴加 2-氢双(二甲氧乙氧基)铝酸钠 (22.5 mL, 3.5 mol/L 甲苯溶液), 滴加完毕后继续在 0~5℃ 下反应 3 小时。反应完全后, 控温 0~5℃, 滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后加入无水硫酸镁干燥, 硅藻土过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **64H** (5.3 g, 77.5%)。

M/Z (ESI): $m/z = 205.2[M+H-^tBu]^+$ 。

第八步: 化合物 **64H** (5.3 g, 20.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 和水 (30 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (5.13 g, 61.08 mmol)。降温至 0~5℃, 缓慢滴加氯甲酸苄酯 (4.17 g, 24.43 mmol), 滴加完毕后继续在 0~5℃ 下反应 1 小时。反应完毕后加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到消旋体 4.8 g, 消旋体经手型制备 HPLC 分离, 得到两个异构体, 化合物 **64I-1** (1.6 g, 保留时间 1.33 min, 19.9%) 和化合物 **64I-2**

(2.0 g, 保留时间 1.48 min, 24.9%)。

HPLC 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in IPA；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。

- 5 制备色谱分离条件：1. 仪器：Waters 150 SFC；2. 色谱柱：Chiralpak OX -Column (250×30mm, I.D 30mm, 10um particle size)；3. 流动相体系：A for CO₂ and B for IPA；4. 梯度：B 20%；5. 流速：100 mL/min；6. 洗脱时间：3.3 min。

- 第九步：化合物 **64I-1** (1.6 g, 4.06 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，加入 Pd/C (0.4g, Pd 含量 10%)，氢气氛围下，反应 3 小时。反应完毕后过滤，滤液浓缩得标题化合物 **64J-1** (1.00 g, 94.6%)。

参照上述操作，以化合物 **64I-2** (2.00 g, 5.31 mmol) 为原料得到标题化合物 **64J-2** (1.21 g, 94.0%)。

- 第十步：依次将化合物 **64J-1** (1.00 g, 3.84 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.74 g, 5.76mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰乙酸 (0.46 g, 7.46 mmol)。分批次加入氰基硼氢化钠 (0.72 g, 11.44 mmol)，加完后反应 1 小时。反应完全后，加水 (30 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **64K-1** (1.20 g, 83.9%)。

参照上述操作，以化合物 **64J-2** (1.21 g, 4.1 mmol) 为原料得到标题化合物 **64K-2** (1.51 g, 87.1%)。

- 20 M/Z (ESI): m/z =373.3[M+H]⁺。

第十一步：将化合物 **64K-1** (1.20 g, 3.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三氟乙酸 (3 mL)，室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **64L-1** 的三氟乙酸盐 (1.6 g, 99.3%)。

参照上述操作，以化合物 **64K-2** (1.51 g, 4.26 mmol) 为原料得到标题化合物 **64L-2** 的三氟乙酸盐 (2.00 g, 97.3%)。

- 25 第十二步：依次将化合物 **2F** (0.15 g, 1.4 mmol) 和化合物 **64L-1** (0.43 g, 0.86 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.17 g, 1.29 mmol) 和氟化铯 (0.13 g, 0.86 mmol)，升温至 100℃反应 3 小时。反应完全后，冷却至室温，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯(v/v)= 1:10) 得到标题化合物 **64** 异构体 1 (R_f=0.5 (乙酸乙酯：甲醇=20:1), 95.0 mg, 37.6%) 和标题化合物 **64** 异构体 2 (R_f=0.3 (乙酸乙酯：甲醇=20:1), 50.0 mg, 19.8%)。

化合物 **64** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.04-3.83 (m, 4H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.68-3.55 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 4H), 1.51 (d, 3H), 1.39 (s, 3H)。

- 35 M/Z (ESI): m/z =586.2[M+H]⁺。

化合物 **64** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.04-3.74 (m, 6H), 2.98 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.51 (d, 3H),

1.41 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 586.2[M+H]^+$ 。

参照上述操作, 以化合物 **64L-2** (0.43 g, 0.86 mmol) 为原料得到标题化合物 **64** 异构体 3 (Rf=0.5 (乙酸乙酯: 甲醇=20:1), 110.0 mg, 13.6%) 和标题化合物 **64** 异构体 4 (Rf=0.3 (乙酸乙酯:

5 甲醇=20:1), 70.0mg, 8.7%)。

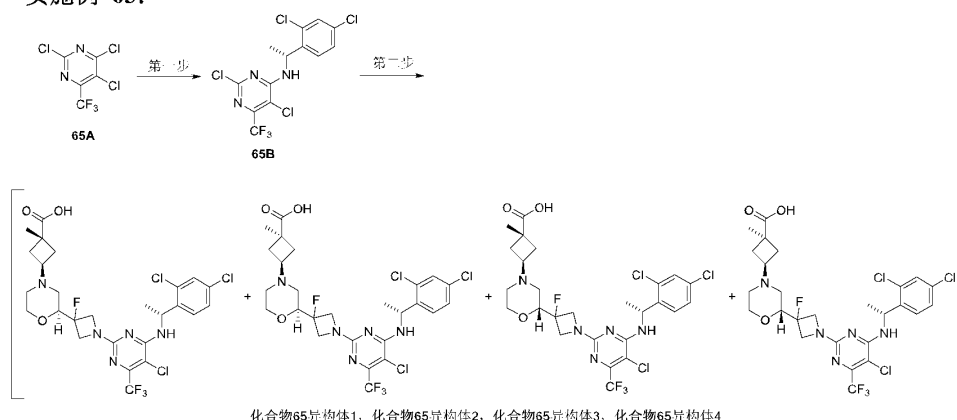
化合物 **64** 异构体 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 4H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.74-3.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.51 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 586.2[M+H]^+$ 。

10 化合物 **64** 异构体 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.04-3.78 (m, 6H), 3.08 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 586.2[M+H]^+$ 。

15 实施例 65:



第一步: 化合物 **65A** (0.50 g, 1.99 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 依次加入(*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (0.45 g, 2.39 mmol), 三乙胺 (0.60 g, 5.97 mmol), 加完室温下搅拌 1 小时。反应完毕后浓缩, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物

20 **65B** (0.68 g, 84.5%)。

第二步: 依次将化合物 **65B** (0.15 g, 0.37 mmol) 和化合物 **64L-1** (0.37 g, 0.74 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.14 g, 1.11 mmol) 和氟化铯 (0.11 g, 0.74 mmol), 升温至 100℃ 反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱

25 色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v)= 1:5) 得到标题化合物 **65** 异构体 1 (Rf=0.4 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1), 110.0 mg, 46.4%) 和标题化合物 **65** 异构体 2 (Rf=0.2 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1), 55.0 mg, 23.2%)。

化合物 **65** 异构体 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.89 (d, 1H),

5.49-5.43 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.71-3.59 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.43 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 640.2[M+H]^+$ 。

化合物 **65** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.10-3.81 (m, 6H), 3.10 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.43 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 640.2[M+H]^+$ 。

参照上述操作, 以化合物 **65B** (0.15 g, 0.37 mmol) 和化合物 **64L-2** (0.37 g, 0.74 mmol) 为原料得到标题化合物 **65** 异构体 3 (Rf=0.4 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1), 100.0 mg, 42.1%) 和标题化合物 **65** 异构体 4 (Rf=0.2 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1), 50.0mg, 21.1%)。

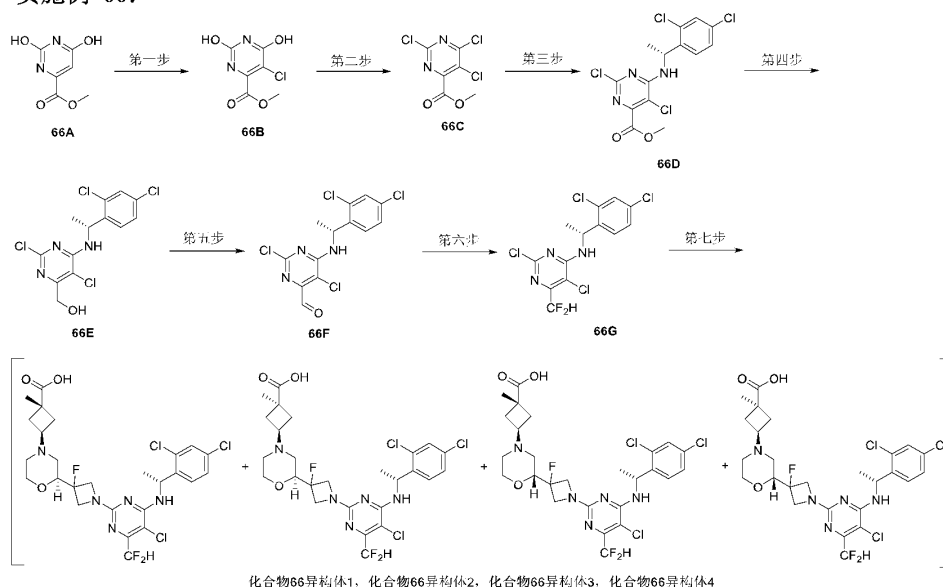
化合物 **65** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.88 (d, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.69-3.60 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.43 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 640.2[M+H]^+$ 。

化合物 **65** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.08-3.80 (m, 6H), 3.09 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 640.2[M+H]^+$ 。

实施例 66:



20

第一步: 将化合物 **66A** (5.00 g, 29.40 mmol) 溶于冰乙酸/乙酸酐 (v/v=20/1, 100 mL) 中, 加入催化量的三氯化铁后将混合物升温至 95℃ 并滴加碘酰氯 (7.93 g, 58.78 mmol), 加完后升温至回流状态下反应 15 小时, 反应完毕后将溶液冷却至 10℃, 过滤, 滤饼依次用乙酸、水洗涤, 真空干燥得标题化合物 **66B** (3.6 g, 60%)。

第二步：化合物 **66B** (3.0 g, 14.70 mmol) 溶于三氯氧磷 (30 mL) 中，降温至 0℃，滴加 N,N-二乙基苯胺 (4.39 g, 29.42 mmol)，加完升温至 100℃反应 15 小时，反应完毕后浓缩除去三氯氧磷，浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **66C** (2.7 g, 76.1%)。

5 第三步：化合物 **66C** (2.70 g, 11.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中，依次加入(*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (2.55 g, 13.39 mmol)，三乙胺 (3.39 g, 33.48 mmol)，加完室温下搅拌 1 小时。反应完毕后浓缩，浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **66D** (4.20 g, 95.2%)。

第四步：化合物 **66D** (4.20 g, 10.63 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中，加入单质碘 (5.40 g, 21.28 mmol)，分批次加入硼氢化钠 (2.01 g, 53.15 mmol)，加完室温下反应 3 小时。反应完全后浓缩除去乙醇，向残余物中加水 (50 mL)，乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 **66E** (2.60 g, 66.6%)。

第五步：化合物 **66E** (2.60 g, 7.08 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30mL) 中，加入活性二氧化锰 (3.08g, 35.53 mmol) 加完升温至 80℃反应 5 小时。反应完毕后垫硅藻土过滤，滤液浓缩得化合物 **66F** (2.10 g, 81.2%) 粗品，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第六步：化合物 **66F** (1.50 g, 4.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，室温下加入二乙胺基三氟化硫 (1.99 g, 12.33 mmol)，加完后室温下搅拌 1 小时。反应完毕后浓缩，浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **66G** (0.61 g, 38.3%)。

第七步：依次将化合物 **66G** (0.15 g, 0.39 mmol) 和化合物 **64L-1** (0.39 g, 0.78 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.15 g, 1.17 mmol) 和氟化铯 (0.12 g, 0.78 mmol)，升温至 100℃反应 3 小时。反应完全后，冷却至室温，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯(v/v)= 1:5) 得到标题化合物 **66** 异构体 1 (Rf=0.4 (乙酸乙酯：石油醚=10:1), 56.0 mg, 23.1%) 和标题化合物 **66** 异构体 2 (Rf=0.2 (乙酸乙酯：石油醚=10:1), 70.0 mg, 28.8%)。

化合物 **66** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.65-6.39 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

M/Z (ESI): m/z =622.2[M+H]⁺。

化合物 **66** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.65-6.39 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.09-3.81 (m, 6H), 3.09 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.43 (s, 3H)。

M/Z (ESI): m/z =622.2[M+H]⁺。

参照上述操作，以化合物 **66G** (0.15 g, 0.39 mmol) 和化合物 **64L-2** (0.39 g, 0.78 mmol) 为原料得到标题化合物 **66** 异构体 3 (Rf=0.4 (乙酸乙酯：石油醚=10:1), 55.0 mg, 22.6%) 和标题化合物

66 异构体 4 (Rf=0.2 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1), 65.0mg, 26.7%)。

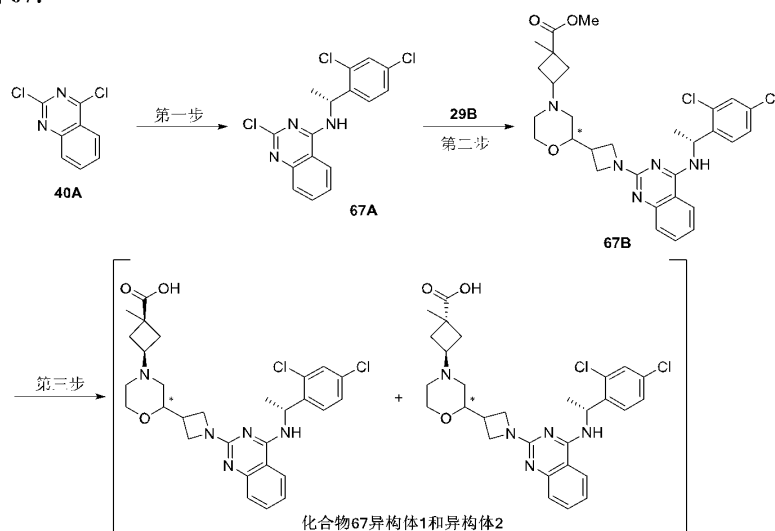
化合物 66 异构体 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.65-6.39 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 622.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 66 异构体 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.65-6.38 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07-3.79 (m, 6H), 3.09 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 622.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 67:



第一步: 将化合物 40A (1.00 g, 5.02 mmol), (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (1.05 g, 5.53 mmol) 和三乙胺 (1.53 g, 15.1 mmol) 溶于干燥乙腈 (50 mL) 中, 于室温下反应过夜。TLC 检测原料消失后, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 以乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 5) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v)=80:20 至 0:100) 纯化得到化合物 67A (1.48 g, 83.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 352.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 29B 的盐酸盐 (300 mg, 0.879 mmol)、67A (341 mg, 0.967 mmol) 溶于干燥二甲基亚砜 (6 mL) 中, 加入三乙胺 (534 mg, 5.27 mmol) 和氟化铯 (267 mg, 1.76 mmol), 加完升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应约 5 小时。TLC 检测原料消失, 降温至室温后减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 (v/v)=90:10) 纯化得到化合物 67B (460 mg, 89.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 584.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

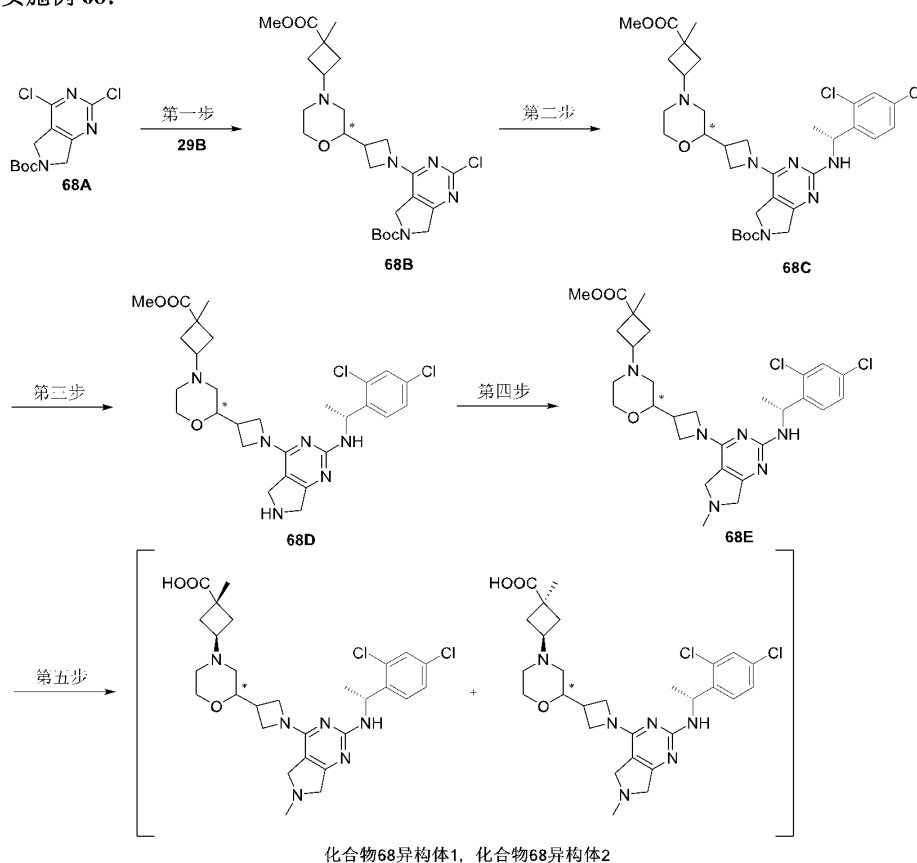
第三步: 化合物 67B (460 mg, 0.787 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL)、甲醇 (4 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶剂中, 于室温下加入氢氧化锂一水合物 (132 mg, 3.15 mmol), 反应 4 小时。TLC 监测原

料消失后, 以稀盐酸调节 pH 至中性, 减压浓缩后直接经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=80:20 至 50:50) 纯化先后得到化合物 **67**, 异构体 1 (172 mg, 38.3%) 和化合物 **67**, 异构体 2 (105 mg, 23.4%)。

化合物 **67**, 异构体 1 ($R_f = 0.25$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=5:1): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28-8.27 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 1H), 5.70-5.69 (m, 1H), 4.21-4.01 (m, 3H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.61-2.60 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.67 (d, 3H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.36 (s, 3H); LC-MS (ESI): $m/z=570.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **67**, 异构体 2 ($R_f = 0.15$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)=5:1): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26-8.25 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.50-7.34 (m, 4H), 7.27-7.26 (m, 1H), 5.70-5.69 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 2H), 2.98-2.70 (m, 4H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.63-1.62 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。LC-MS (ESI): $m/z=570.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 68:



15

第一步: 将 **29B** (0.5 g, 1.47 mmol), **68A** (0.43 g, 1.47 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (0.75 g, 7.35 mmol), 加完后室温下反应 16 小时。减压浓缩, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤

液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=10:1) 得到化合物 **68B** (0.6 g, 收率 78%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 522.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 依次将 **68B** (0.55 g, 1.06 mmol), (*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙胺 (0.2 g, 1.06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.19 g, 0.21 mmol), BINAP (0.26 g, 0.42 mmol), 碳酸铯 (1.03 g, 3.18 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 100 °C 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到目标化合物 **68C** (330 mg, 收率 46%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 675.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 **68C** (0.33 g, 0.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (2 mL, 4M), 室温反应 30 min。反应完全后向其中加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液 pH 调至 8 后用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **68D**, 无需纯化可直接用于下一步反应 (0.28 g, 100%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 575.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 依次将化合物 **68D** (180 mg, 0.31 mmol) 和甲醛 (24 mg, 40% 甲醛水溶液) 溶于 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中, 加入冰乙酸 (19 mg, 0.31 mmol)。分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (131 mg, 0.62 mmol), 加完后反应 15 小时。反应完全后, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:1) 得到标题化合物 **68E** (180 mg, 97%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 589.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 **68E** (180 mg, 0.31 mmol) 溶于 (THF:H₂O (v/v)=1:1) 溶液 (4 mL) 中, 加入氢氧化锂 (82 mg, 3.1 mmol), 室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:1) 得到标题化合物 **68** 异构体 1 (*R_f*=0.6 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 35 mg, 19.8%) 和标题化合物 **68** 异构体 2 (*R_f*=0.4 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 15 mg, 8.5%)。

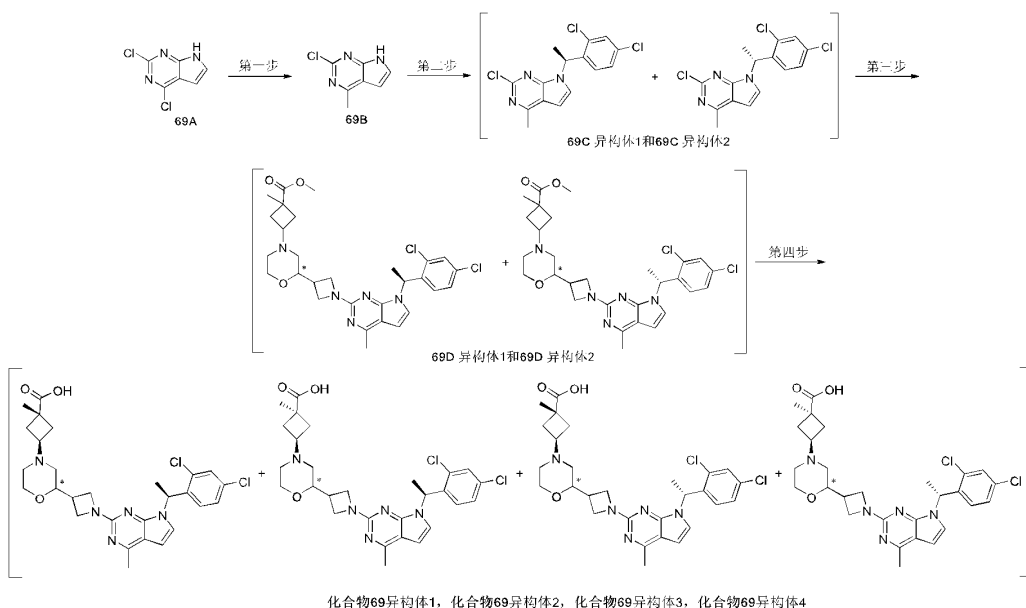
化合物 **68** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 6H), 3.78-3.77 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.45-1.44 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 575.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **68** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 6H), 3.71-3.59 (m, 4H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 6H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.45-1.43 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 575.2 [M+H]^+$ 。

实施例 69:



- 第一步：将化合物 **69A** (3.8 g, 20.2 mmol) 和乙酰丙酮铁 (0.71 g, 2.0 mmol) 混溶于 THF (50 mL) 中，冷却至 0℃，滴加甲基氯化镁 (20 mL, 3M THF 溶液)，滴加完后继续反应 1h。加入饱和氯化铵 (100 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (120 mL×2) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=3:1) 得到目标化合物 **69B** (1.9 g, 收率 56%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 168.2 [M+H]^+$ 。

- 第二步：将化合物 **69B** (1.9 g, 11.3 mmol) 溶于 DMF (30 mL) 中，冷却至 0℃，加入氢化钠 (0.55 g, 13.6 mmol, 60% wt)，室温下继续 20 分钟后滴加 1-(1-溴乙基)-2,4-二氯苯 (4.32 g, 17.0 mmol)，滴加完后，升至室温反应 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (80 mL×2) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离 (PE:EA (v/v)=4:1) 得到目标化合物 **69C** (2.5 g, 收率 65%)。进一步使用手性 SFC 拆分得到化合物 **69C** 的两个异构体。

- 拆分方法：仪器: Waters 150 SFC，柱子: Chiralcel OJ Column (250*30mm, I.D 30mm, 10μm particle size)，流动相: A for CO₂ and B for IPA，梯度: 15% phase B isocratic elution，流速: 100mL/min，背压: 100 bar，柱温: 25 °C，波长: 220 nm，循环时间: 2.9 min

- 分析方法：仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC，柱子: Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相: A for CO₂, B for 0.05%DEA in IPA，梯度: B 5-40%，流速: 3mL/min，背压: 100bar，柱温: 35℃，波长: 220 nm。保留时间: 化合物 **69C** 异构体 1: 1.15 min，化合物 **69C** 异构体 2: 1.40 min。

化合物 **69C** 异构体 1: LC-MS M/Z (ESI)=340.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **69C** 异构体 2: LC-MS M/Z (ESI)=340.2 $[M+H]^+$ 。

- 第三步：将化合物 **69C** (异构体 1) (0.34 g, 1.0 mmol) 溶于 DMSO (20 mL)，加入化合物 **29B** (0.34 g, 1.0 mmol)，搅拌均匀后，依次加入三乙胺 (0.40 g, 4.0 mmol) 和氟化铯 (0.30 g, 2.0

mmol), 加入完毕后升温至 100℃ 反应 36 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH (v/v)=12:1) 得到目标化合物 **69D** (异构体 1) (0.16 g, 收率 28%)。

5 LC-MS M/Z (ESI)=572.2 [M+H]⁺。

将 **69C** (异构体 2) (0.34 g, 1.0 mmol) 溶于 DMSO (20 mL), 加入 **29B** (0.34 g, 1.0 mmol), 搅拌均匀后, 依次加入三乙胺 (0.40 g, 4.0 mmol) 和氟化铯 (0.30 g, 2.0 mmol), 加入完毕后 100℃ 反应 36 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH (v/v)=12:1) 得到目标化合物 **69D** (异构体 2) (0.14 g, 收率 24%)。

LC-MS M/Z (ESI)=572.2 [M+H]⁺。

第四步: 将化合物 **69D** (异构体 1) (0.16 g, 0.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL), 搅拌均匀后加入氢氧化锂一水合物 (0.12 g, 3 mmol), 室温反应 3 小时, 用盐酸 (1N 水溶液) 调节 pH 至 5, 体系减压浓缩后直接硅胶柱层析分离 (EA:MeOH (v/v) =10:1) 得到目标化合物 **69** 的其中两个异构体 (异构体 1:Rf=0.48 (EA:MeOH (v/v) =10:1); 异构体 2:Rf=0.32 (EA:MeOH (v/v) =10:1))。

化合物 **69** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.35 (d, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.06 (q, 1H), 4.04-3.86 (m, 3H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 5H), 1.65 (t, 1H), 1.26 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z =558.2 [M+H]⁺。

化合物 **69** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.35 (d, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.08 (q, 1H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.89 (t, 1H), 1.73 (d, 3H), 1.30 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z =558.2 [M+H]⁺。

将化合物 **69D** (异构体 2) (0.14 g, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL), 搅拌均匀后加入氢氧化锂一水合物 (0.12 g, 3 mmol), 室温反应 3 小时, 用盐酸 (1N 水溶液) 调节 pH 至 5, 体系减压浓缩后直接硅胶柱层析分离 (EA:MeOH (v/v)=10:1) 得到目标化合物 **69** 的另外两个两个异构体 (异构体 3:Rf=0.49(EA:MeOH (v/v) =10:1); 异构体 4:Rf=0.31(EA:MeOH (v/v) =10:1))。

化合物 **69** 异构体 3: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.19 (q, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.73-3.63 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 5H), 1.77 (t, 1H), 1.39 (s, 3H)。

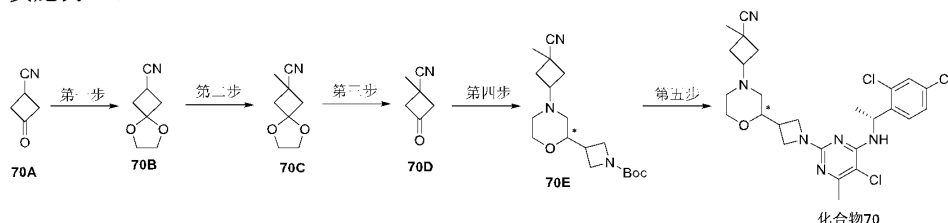
LC-MS (ESI): m/z =558.2 [M+H]⁺。

化合物 **69** 异构体 4: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.48 (d, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.20 (q, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.16-3.07 (m,

1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.00 (t, 1H), 1.86 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

实施例 70:



5

第一步: 依次将 3-氧代环丁烷-1-甲腈 (3.00 g, 31.49 mmol), 一水合对甲苯磺酸 (0.27 g, 1.57 mmol), 乙二醇 (2.1 g, 34.64 mmol) 加入到甲苯 (60 mL), 回流分水反应 16 小时。反应完全后, 冷至室温, 浓缩, 残余物经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 20:1~2:1) 得到产物 **70B** (3.25 g, 74.17%)。

10 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 3.91 (s, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 4H)。

第二步: 将 **70B** (3.25 g, 23.36 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (32 mL), 降温至 -78°C , 滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (7.01 mL, 28.03 mmol), 搅拌 1 小时后, 滴加碘甲烷 (4.31 g, 30.31 mmol), 滴加完毕后, 升至室温反应 16 小时。加入水 (120 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL), 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤 (300 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 20:1~1:1) 得到产物 **70C** (2.33 g, 65.11%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 3.93-3.88 (m, 4H), 2.97-2.93(m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.59 (s, 3H)。

第三步: 将 **70C** (2.33 g, 15.21 mmol) 溶于丙酮 (46 mL), 加入 6N 盐酸 (4.6 mL, 27.53mmol), 室温搅拌 16 小时。停止反应, 浓缩除去溶剂得到粗产品 **70D** (1.72 g)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 3.77-3.73 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.20- 3.15 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.73 (s, 3H)。

第四步: 将 **9J-2** (2.25 g, 9.29mmol), **70D** (1.72 g, 11.06 mmol) 溶于 DCE (40 mL), 加入乙酸 (0.26 g, 9.29mmol), 室温搅拌 1 小时后, 分批加入氰基硼氢化钠 (1.17 g, 18.58 mmol), 加完后, 室温反应 16 小时。反应完全后, 加入水 (50 mL), 萃取, 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1~ 1:1) 分离纯化得到 **70E** (0.79g, 25.35%)。

LCMS (ESI): $m/z = 336.3 [M+H]^+$ 。

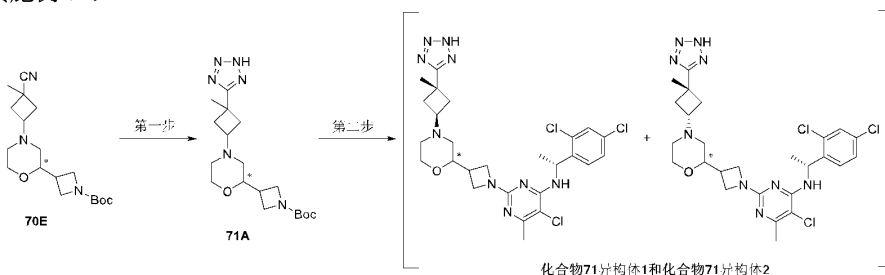
第五步: 将 **70E** (0.10 g, 0.30mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后, 浓缩, 除去大部分三氟乙酸, 残余物溶于无水 DMSO (3 mL)中, 依次加入 **2F** (0.13 g, 0.37 mmol), DIEA (0.20 g, 1.51 mmol) 和氟化铯 (91mg, 0.60 mmol), 升温至 102°C 反应 2 小时。反应完毕, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯(15mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩,

残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1~1:4) 得到化合物 **70** (61 mg, 36.98%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.38-7.32 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 3H)。

LCMS m/z =549.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 71:



第一步: 将 **70E** (0.67 g, 2.00 mmol) 溶解于 DMF (12 mL) 中, 加入叠氮钠 (0.78 g, 12 mmol) 和氯化铵 (0.64 g, 12 mmol), 氮气置换, 加热 140°C 反应 5 小时。停止反应, 降温至室温, 反相纯化得到粗品, 粗品浓缩至干, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=100:1~4:1) 得到 **71A** (0.12 g, 15.85%)。

LCMS m/z =579.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将 **71A** (0.12 g, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后, 浓缩除去大部分三氟乙酸, 得到的残余物溶于无水 DMSO (3 mL) 中, 加入 **2F** (0.13 g, 0.38 mmol), DIEA (0.21 g, 1.60 mmol) 和氟化铯 (97 mg, 0.64 mmol), 升温至 102°C 反应 2 小时。反应完毕, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=100:1~1:4) 分离得到粗品, 粗品进一步经过薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 **71** 异构体 1 (R_f =0.35 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 12mg, 6.32%) 和化合物 **71** 异构体 2 (R_f =0.40 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 30mg, 15.81%)。

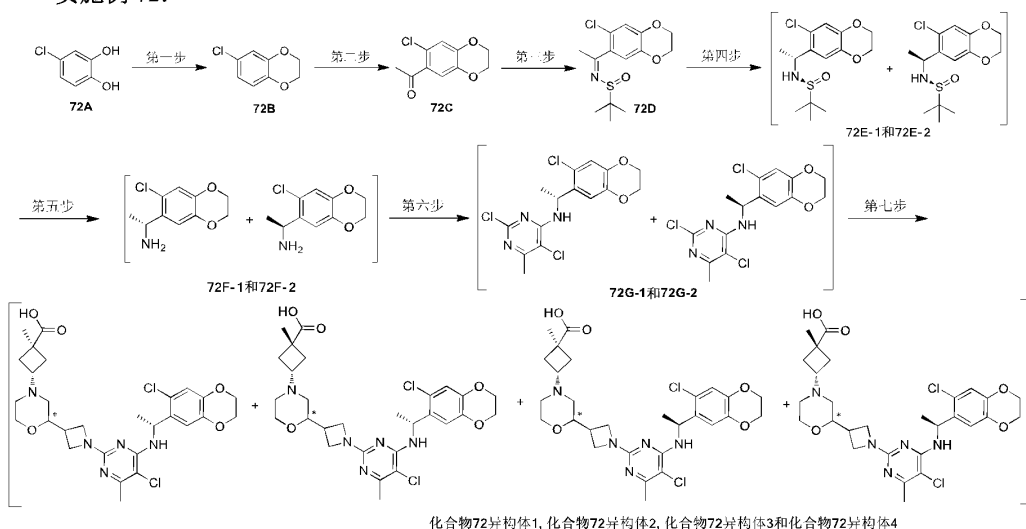
化合物 **71** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 3H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 4H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 3H)。

LCMS m/z =592.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **71** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.51-5.42 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 3H)。

LCMS m/z =592.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 72:



- 第一步: 将碳酸钾 (14.33 g, 103.71 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (12.99 g, 69.14 mmol) 加入到 72A (5 g, 34.57 mmol) 的乙二醇 (50 mL) 溶液中, 然后升温至 100℃ 搅拌 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (60 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (60 mL) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 72B (3.47 g, 59%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 171.1 [M+H]^+$ 。

- 第二步: 将乙酰氯 (3.19 g, 40.68 mmol) 加入到 72B (3.47 g, 20.34 mmol) 的二氯甲烷 (40 mL) 溶液中, 分批添加三氯化铝 (5.42 g, 40.68 mmol), 在 45℃ 下反应 3 h。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水中, 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到 72C (3.9 g, 90%)。

- LC-MS (ESI): $m/z = 213.1 [M+H]^+$ 。

第三步至第六步: 以 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (2.67 g, 22.01 mmol) 和 72C (3.9 g, 18.34 mmol) 为原料, 参考实施例 7 第三至第六步操作方法得到化合物 72G-1 和化合物 72G-2。

LCMS (ESI): $m/z = 374.1 [M+H]^+$ 。

- 第七步: 将 9J-2 (130 mg, 0.53 mmol)、DIEA (210 mg, 1.59 mmol) 和氟化铯 (240 mg, 1.59 mmol) 加入到化合物 72G-1 (200 mg, 0.53 mmol) 的 DMSO (4 mL) 溶液中, 升温至 100℃ 反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH(v/v)=5:1) 纯化后得到化合物 72 异构体 1 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 200 mg, 64%) 和化合物 72 异构体 2 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 50 mg, 16%)。

- 化合物 72 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.56-5.55 (m, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.48-1.47 (m,

3H), 1.40 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 592.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **72** 异构体 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.84$ (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.04-3.85 (m, 5H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.48-1.47 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 592.2 [M+H]^+$ 。

参考上述操作, 以化合物 **72G-2** 为原料 (0.1 g, 0.27 mmol) 得标题化合物 **72** 异构体 3 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 50 mg, 31%) 和化合物 **72** 异构体 4 ($R_f=0.3$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 20 mg, 13%)。

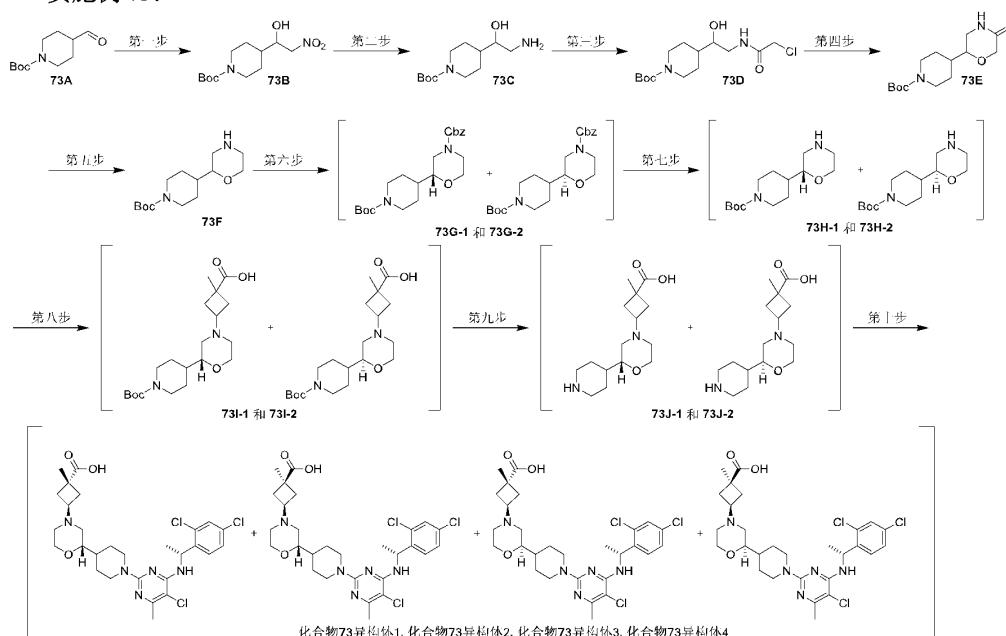
化合物 **72** 异构体 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.86$ (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.52-5.51 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.58-1.57 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 3H), 1.39 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 592.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **72** 异构体 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.85$ (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 6H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.48-1.47 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 592.2 [M+H]^+$ 。

实施例 73:



g, 750.2 mmol), 三乙胺 (37.9 g, 375.1 mmol), 加完室温下搅拌 17 小时。浓缩得化合物 **73B** 粗品 (55.0 g), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 219.1 [M+H-^tBu]^+$ 。

第二步: 化合物 **73B** (55.0 g, 200.5 mmol) 溶于甲醇 (550 mL) 中, 加入 Pd/C (11.0 g, Pd 含量 10%), 氢气氛围, 室温下反应 24 小时。过滤, 滤液浓缩后得化合物 **73C** 粗品 (40.0 g, 82%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 189.2 [M+H-^tBu]^+$ 。

第三步: 化合物 **73C** (40.0 g, 163.7 mmol) 溶于乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (200 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (41.2 g, 491.1 mmol)。降温至 5 °C, 滴加氯乙酰氯 (27.7 g, 245.6 mmol), 控温 5~10 °C, 滴加完毕后, 升至室温反应 1 小时。反应完全后, 加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:2) 得到标题化合物 **73D** (30.0 g, 57%)。

LCMS $m/z = 221.1 [M+H-Boc]^+$ 。

第四步: 将叔丁醇钾 (20.9 g, 187.0 mmol) 加入到叔丁醇 (200 mL) 中, 加入化合物 **73D** (30.0 g, 93.5 mmol) 的叔丁醇 (100 mL) 溶液, 控温 30~40 °C, 搅拌 2 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:2) 得到标题化合物 **73E** (23.6 g, 89%)。

LCMS $m/z = 185.2 [M+H-Boc]^+$ 。

第五步: 氮气氛围下, 化合物 **73E** (23.6 g, 83.0 mmol) 溶于甲苯 (230 mL) 中, 降温至 -10 °C, 缓慢滴加 2-氢双(二甲氧乙氧基)铝酸钠 (71.1 mL, 3.5 mol/L 甲苯溶液), 滴加完毕后继续在 -10 °C 下反应 3 小时。反应完全后, 缓慢滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 萃取, 有机相用水 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 **73F** (20.3 g, 90%)。

LCMS $m/z = 215.2 [M+H-^tBu]^+$ 。

第六步: 化合物 **73F** (8.0 g, 29.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (7.4 g, 88.8 mmol)。降温至 0~5 °C, 缓慢滴加氯甲酸苄酯 (6.0 g, 35.6 mmol), 滴加完毕后继续在 0~5 °C 下反应 1 小时。反应完毕后加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL×2), 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到消旋体 10.0 g, 消旋体经手型制备 HPLC 分离, 得到两个异构体, 化合物 **73G-1** (3.8 g, 32%) 和化合物 **73G-2** (3.5 g, 29%)。

LCMS $m/z = 305.2 [M+H-Boc]^+$ 。

制备色谱分离条件: 1.仪器: Waters 150 SFC; 2.色谱柱: Chiralcel OX Column (250×30mm, 1.D 30mm, 10um particle size); 3.流动相体系: A for CO₂ and B for IPA (0.1% NH₃•H₂O); 4.梯度: B 25%; 5.流速: 100 mL/min。

HPLC 分析方法: 1.仪器: SHIMADZU LC-30AD; 2.色谱柱: Whelk- O1 column; 3.流动相体系: A for CO₂; B for 0.05% DEA in MeOH; 4.梯度: B 5-40%; 5.流速: 3mL/min。化

合物 **73G-1** (保留时间 1.46 min) 和化合物 **73G-2** (保留时间 1.55 min)。

第七步: 化合物 **73G-1** (3.8 g, 9.4 mmol) 溶于乙酸乙酯 (40 mL) 中, 加入 Pd/C (0.8g, Pd 含量 10%), 氢气氛围, 室温下反应 3 小时。过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **73H-1** (2.3 g, 91%)。

参照上述操作, 以化合物 **73G-2** (3.5 g, 9.0 mmol) 为原料得到标题化合物 **73H-2** (2.1 g, 90%)。

LCMS $m/z = 215.3 [M+H-^tBu]^+$ 。

第八步: 依次将化合物 **73H-1** (200 mg, 0.74 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (113.7 mg, 0.89 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入冰乙酸 (44.4 mg, 0.74 mmol), 最后加入氰基硼氢化钠 (93.2 mg, 1.48 mmol), 加完后室温反应 30 分钟。反应完全后, 加水 (2 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (5 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **73I-1** (200 mg, 71%)。

参照上述操作, 以化合物 **73H-2** (200 mg, 0.74 mmol) 为原料得到标题化合物 **73I-2** (200 mg, 71%)。

LCMS $m/z = 383.6 [M+H]^+$ 。

第九步: 将化合物 **73I-1** (200 mg, 0.52 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 2 h。反应完全后直接浓缩得到化合物 **73J-1** 的三氟乙酸盐 (146 mg, 99%)。

参照上述操作, 以化合物 **73I-2** (200 mg, 0.52 mmol) 为原料得到标题化合物 **73J-2** 的三氟乙酸盐 (142 mg, 96%)。

LCMS $m/z = 283.4 [M+H]^+$ 。

第十步: 依次将化合物 **2F** (90.5 mg, 0.26 mmol) 和化合物 **73J-1** (146 mg, 0.52 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (199.7 mg, 1.56 mmol) 和氟化铯 (160.2 mg, 1.04 mmol), 升温至 100 $^{\circ}$ C 反应 5 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水 (2 mL), 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1) 得到标题化合物 **73** 异构体 1 (R_f =0.3 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 30.0 mg, 10%) 和标题化合物 **73** 异构体 2 (R_f =0.2 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 10.0 mg, 3%)。

化合物 **73** 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.43-5.34 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.63-2.38 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 596.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **73** 异构体 2: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.43-5.34 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.35-3.21 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.63-2.38 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 596.2 [M+H]^+$ 。

参照上述操作, 以化合物 **73J-2** (142 mg, 0.50 mmol) 为原料得到标题化合物 **73** 异构体 3

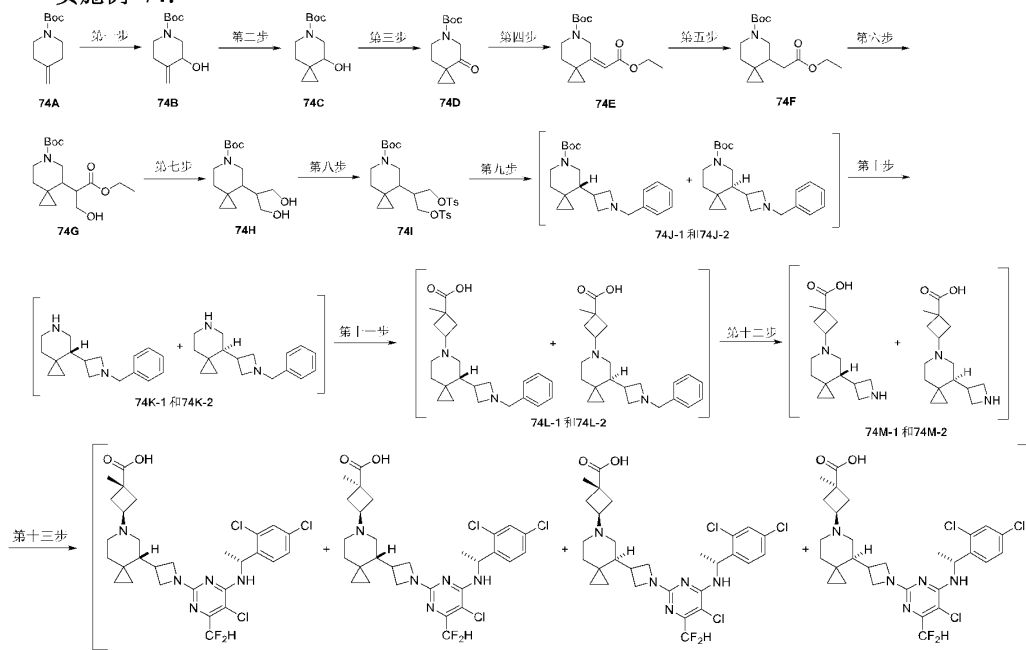
(Rf=0.3 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 50.0 mg, 17%) 和标题化合物 **73** 异构体 4 (Rf=0.2 (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 8.0 mg, 3%)。化合物 **73** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.44-5.36 (m, 2H), 4.58-4.46 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.87-2.49 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 596.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **73** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 3H), 1.40 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 596.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 74:



化合物**74**异构体1, 化合物**74**异构体2, 化合物**74**异构体3和化合物**74**异构体4

第一步: 化合物 **74A** (50.0 g, 253.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (1000 mL) 中, 加入氧化硒 (14.06 g, 126.73 mmol), 加完降温至 0~5℃, 缓慢滴加叔丁基过氧化氢 (81.58 g, 633.65 mmol, 70% 水溶液), 加完控温 0~5℃ 反应 15 小时。反应完毕后缓慢滴加饱和亚硫酸氢钠水溶液 (300 mL), 淬灭完毕后分液, 水相用二氯甲烷 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=2:1) 得到化合物 **74B** (25.0 g, 46.2%)。

第二步: 氮气氛围下, 将化合物 **74B** (25.0 g, 117.24 mmol) 溶于甲苯 (250 mL) 中, 控温 25~30℃, 滴加二乙基锌 (235 mL, 235.0 mmol, 1.0 mol/L 正己烷溶液), 滴加完毕后搅拌 0.5 小时, 缓慢滴加二碘甲烷 (94.20 g, 351.72 mmol), 滴加完毕后继续在 25~30℃ 反应 1 小时。反应完毕后,

降温至 0~5℃, 缓慢滴加饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=2:1) 得到化合物 **74C** (23.0 g, 86.3%)。

5 第三步: 化合物 **74C** (23.00 g, 101.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL), 降温至 0℃, 分批次加入戴斯马丁氧化剂 (85.84 g, 202.38 mmol), 加完后升至室温反应 2 小时。反应完毕后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 淬灭后硅藻土过滤, 滤液萃取分液, 水相用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得化合物 **74D** (22.00 g, 96.5%)。

10 第四步: 氮气氛围下, 将磷酸基乙酸三乙酯 (43.79 g, 195.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 控温至 0~5℃, 分批次加入氢化钠 (5.86 g, 146.5 mmol, 60%含量), 加完后继续搅拌 0.5 小时, 滴加化合物 **74D** (22.00 g, 97.66 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 滴加完毕后自然升至室温反应 1 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=4:1) 得到化合物 **74E** (25.0 g, 86.7%)。

15 第五步: 化合物 **74E** (25.0 g, 84.64 mmol) 溶于甲醇 (250 mL), 加入林德拉催化剂 (9.01 g, Pd 含量 5%), 氢气氛围下反应 3 小时。反应完毕后过滤, 滤液浓缩得化合物 **74F** (23.0 g, 91.3%) 粗品, 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

20 第六步: 氮气氛围下, 将化合物 **74F** (23.0 g, 77.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (250 mL), 降温至 -78℃, 缓慢滴加二异丙基氨基锂 (135 mL, 270.68 mmol, 2 mol/L), 滴加完毕后, 控温在 -70℃ 以下, 继续反应 0.5 小时, 分批次加入多聚甲醛 (23.22 g, 773.33 mmol), 加完后缓慢升至室温继续反应 15 小时。反应完毕后加入饱和氯化铵水溶液 (300 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=2:1) 得到化合物 **74G** (17.0 g, 67.1%)。

25 第七步: 氮气氛围下, 将化合物 **74G** (17.0 g, 51.92 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 降温至 0~5℃分批次加入氢化铝锂 (3.94 g, 103.84 mmol), 加完后控温至 0~5℃反应 2 小时。反应完毕后, 控温 0℃, 缓慢滴加水 (4.0 mL), 滴加完毕后搅拌 10 分钟, 继续滴加 15%氢氧化钠水溶液 (4.0 mL), 加完搅拌 10 分钟后再滴加水 (12.0 mL), 滴加完毕后加入无水硫酸镁搅拌 1 小时, 过滤, 滤液浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=1:1) 得到化合物 **74H** (11.0 g, 74.2%)。

30 第八步: 化合物 **74H** (11.0 g, 38.55mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL), 加入 4-二甲氨基吡啶 (18.84 g, 154.2 mmol), 降温至 0~5℃, 分批次加入对甲苯磺酰氯 (22.05 g, 115.66 mol), 加完后升至室温下反应 1 小时。反应完毕后加水淬灭反应, 淬灭后用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到化合物 **74I** (19.1 g, 83.5%)。

35 第九步: 化合物 **74I** (19.1 g, 32.17 mmol) 溶于乙腈 (200 mL), 加入苄氨 (10.34 g, 96.51 mmol), 然后升温至 80℃反应 15 小时。反应完毕后, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化合物 **74J** 消旋体, 消旋体经手型制备 HPLC 分离, 得到两个异构体,

化合物 **74J-1** (1.0 g, 保留时间 1.70 min, 8.72%) 和化合物 **74J-2** (1.1 g, 保留时间 1.85 min, 9.6%)。

HPLC 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。

- 5 制备色谱分离条件：1. 仪器：Waters 150 SFC；2. 色谱柱：Chiralpak OX -Column (250×30mm, I.D 30mm, 10μm particle size)；3. 流动相体系：A for CO₂ and B for MeOH +ACN (0.1%NH₃·H₂O)；4. 梯度：B 20%；5. 流速：100 mL/min；6. 洗脱时间：5.2 min。

- 第十步：将化合物 **74J-1** (1.0g, 2.81mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 和三氟乙酸 (3 mL) 的混合溶剂，室温下搅拌 1 小时。反应完毕后，浓缩，残留物溶于二氯甲烷 (50 mL)，加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=7~8，萃取，分液，水相用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得化合物 **74K-1** (0.68g, 94.3%) 粗品，未经进一步纯化直接用于下一步反应。
- 10

参照上述操作，以化合物 **74J-2** (1.0g, 3.09mmol) 为原料得到标题化合物 **74K-2** (0.73g, 92.1%)。

- 15 第十一步：依次将化合物 **74K-1** (0.68 g, 2.65 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.41 g, 3.21mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中，加入冰乙酸 (0.32 g, 5.33 mmol)。分批次加入氰基硼氢化钠 (0.33 g, 5.25 mmol)，加完后反应 1 小时。反应完毕后，浓缩，残留物用反相柱分离提纯 (0.2%三氟乙酸水溶液：乙腈 (v/v)=5:95~95:5) 得到标题化合物 **74L-1** 的三氟乙酸盐 (1.0 g, 63.26%)。

- 20 参照上述操作，以化合物 **74K-2** (0.73 g, 2.85 mmol) 为原料得到标题化合物 **74L-2** 的三氟乙酸盐 (1.1 g, 64.7%)。

M/Z (ESI): m/z=369.2[M+H]⁺。

第十二步：化合物 **74L-1** (1.0 g, 1.68 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中，加入 Pd/C (0.18 g, Pd 含量 10%)，氢气氛围下反应 15 小时。过滤，滤液浓缩后得化合物 **74M-1** 粗品 (0.80 g, 94.0%)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 25 参照上述操作，以化合物 **74L-2** (1.1 g, 1.84 mmol) 为原料得到标题化合物 **74M-2** 的三氟乙酸盐 (0.85 g, 91.2%)。

M/Z (ESI): m/z=279.2[M+H]⁺。

- 第十三步：依次将化合物 **66G** (90.0 mg, 0.23 mmol) 和化合物 **74M-1** (233.0 mg, 0.46 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.12 g, 0.93 mmol) 和氟化铯 (70 mg, 0.46 mmol)，加完后升温至 100℃反应 5 小时。反应完毕后冷却至室温，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=10:1) 得到标题化合物 **74** 异构体 1 (R_f=0.5 (乙酸乙酯：甲醇=10:1), 20.0 mg, 13.8%) 和标题化合物 **74** 异构体 2 (R_f=0.3 (二氯甲烷：甲醇=10:1), 10.0 mg, 6.9%)。
- 30

- 35 化合物 **74** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.71-6.44 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.75-2.45 (m, 7H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 2H), 0.49-0.47 (m, 1H), 0.28-0.23 (m, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 630.0[M+H]^+$ 。

化合物 **74** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.68-6.41 (m, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.03-2.59 (m, 5H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.84-1.50 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 1H), 0.32-0.28 (m, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 630.0[M+H]^+$ 。

参照上述操作化合物 **66G** (90.0 mg, 0.23 mmol) 和化合物 **74M-2** (233.0 mg, 0.46 mmol) 为原料得到标题化合物 **74** 异构体 3 ($R_f=0.5$ (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 11.0 mg, 7.6%) 和标题化合物 **74** 异构体 4 ($R_f=0.3$ (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 8.0 mg, 5.5%)。

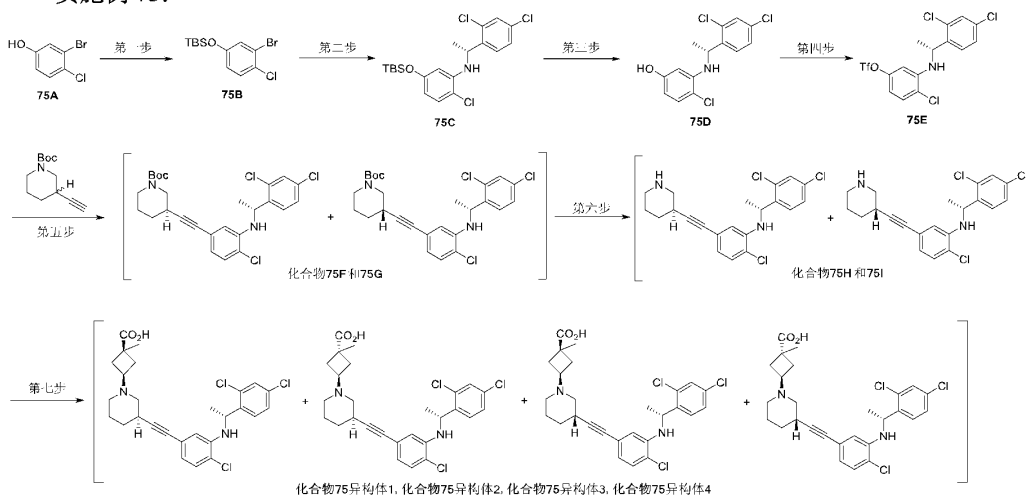
化合物 **74** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.71-6.44 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 7H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 1H), 0.30-0.25 (m, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 630.0[M+H]^+$ 。

化合物 **74** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.69-6.42 (m, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.03-2.59 (m, 5H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.84-1.51 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 1H), 0.31-0.27 (m, 3H)。

M/Z (ESI): $m/z = 630.0[M+H]^+$ 。

20 实施例 75:



第一步: 将化合物 **75A** (10.0 g, 48.2 mmol) 溶解于二氯甲烷 (200 mL) 中, 于 0 °C 下依次加入咪唑 (4.59 g, 67.5 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (9.45 g, 62.7 mmol), 加完后于 0 °C 下继续搅拌 30 分钟, 而后升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测原料消失后, 加水 (200 mL) 淬灭, 水相以二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩后, 所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 100:0 到 90:10) 纯化得化合物 **75B** (15.1 g, 97.4%)。

第二步:氮气保护下,依次将化合物 **75B** (8.00 g, 24.9 mmol)、(R)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (5.20 g, 27.4 mmol)、醋酸钨 (558 mg, 2.49 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (2.32 g, 3.73 mmol)、叔丁醇钠 (3.58 g, 37.3 mmol)加入到干燥甲苯 (150 mL) 中,升温至 110 °C 反应 3 小时。TLC 监测原料消失后,冷至室温,垫硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (100 mL ×5) 洗涤,滤液浓缩后经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 85:15) 纯化得化合物 **75C** (8.48 g, 79.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 430.1 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 **75C** (8.48 g, 19.7 mmol) 溶解于干燥四氢呋喃 (100 mL) 中,于 0 °C 下加入四丁基氟化铵 (29.5 mL, 29.5 mmol, 1 mol/L in THF)、加完后升温至室温继续搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失后,加饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应,水相以乙酸乙酯 (50 mL ×4) 萃取,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩后,所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 80:20) 纯化得化合物 **75D** (6.10 g, 97.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 316.1 [M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 **75D** (3.50 g, 11.1 mmol) 溶解于干燥二氯甲烷 (100 mL) 中,于 0 °C 下依次加入三乙胺 (1.79 g, 17.7 mmol)、三氟甲磺酸酐 (3.43 g, 12.2 mmol),加完后于 0 °C 下继续搅拌 2 小时。TLC 监测原料消失后,加水 (200 mL) 淬灭反应,水相以二氯甲烷 (50 mL ×3) 萃取,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩后,所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 90:10) 纯化得化合物 **75E** (4.27 g, 86.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 448.0 [M+H]^+$ 。

第五步: 氮气保护下,依次将化合物 **75E** (1.50 g, 3.34 mmol)、3-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.06 g, 5.01 mmol)、双三苯基膦二氯化钨 (235 mg, 0.334 mmol)、碘化亚铜 (318 mg, 1.67 mmol)、三苯基膦 (175 mg, 0.669 mmol) 加入到干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 和三乙胺 (8 mL) 的混合溶剂中,然后升温至 100 °C 反应过夜。TLC 监测原料完全消失,冷至室温后,减压浓缩,所得残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=90:10) 得到 **75F** 和 **75G** 的混合物 (1.55 g, 91.2%)。上述混合物经手性 HPLC 分离制备得化合物 **75F** (624 mg, 36.7%) 和化合物 **75G** (694 mg, 40.8%)。

HPLC 分析条件: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 3. 流动相体系: A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH; 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3 mL/min。化合物 **75F**, 保留时间 2.11 min; 化合物 **75G**, 保留时间 2.24 min;

手性制备方法: 仪器: Waters 150 MGM; 色谱柱: Chiralpak Column; 流动相: A: 二氧化碳 and B: 甲醇 (0.1%氨水); 等度洗脱: 35% 流动相 B; 流速: 100 mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 25 °C; 波长: 220 nm。

LC-MS (ESI): $m/z = 507.1 [M+H]^+$;

第六步: 化合物 **75F** (200 mg, 0.394 mmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL), 于室温下加入三氟乙酸 (3 mL), 加完继续反应 1 小时。TLC 监测反应完后, 浓缩得到 **75H** 的三氟乙酸盐粗品, 不经纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 407.1 [M+H]^+$;

以 **75G** 为原料, 参考上述合成方法得到化合物 **75I**。

第七步：将上一步所得的化合物 **75H** 的三氟乙酸盐粗品溶解于甲醇 (30 mL) 中，依次加入化合物 **2B** (101 mg, 0.788 mmol) 和醋酸 (23.7 mg, 0.394 mmol)，于室温下搅拌 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (74.2 mg, 1.18 mmol)，继续搅拌 1 小时。TLC 监测反应完毕后，加入水 (1 mL) 淬灭反应，直接减压浓缩，残余物经制备硅胶板 (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=90:10) 纯化，分别得化合物 **75** 异构体 1 (70 mg, 两步收率 34.2%) 化合物和 **75** 的异构体 2 (88 mg, 两步收率 43.0%)。

化合物 **75** 异构体 1: $R_f = 0.60$ (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=90:10), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.88-5.87 (d, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 2.76-2.52 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.50-1.49 (d, 3H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 4H)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 519.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

化合物 **75** 异构体 2: $R_f = 0.40$ (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=90:10), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63-7.62 (d, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.22-7.21 (d, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.22-6.21 (d, 1H), 5.87-5.86 (d, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 5H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.51-1.50 (d, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 4H)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 519.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

以 **75I** 为原料，参考上述合成方法得到化合物 **75** 异构体 3 (75 mg, 两步收率 36.6%) 和化合物 **75** 异构体 4 (85 mg, 两步收率 41.5%)。

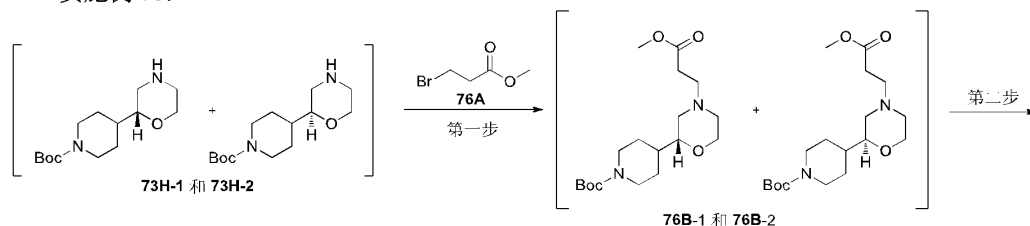
化合物 **75** 异构体 3: $R_f = 0.65$ (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=90:10), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 7.61-7.60 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 6.61-6.54 (m, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.88-5.87 (d, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 2.76-2.52 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.88-1.55 (m, 6H), 1.51-1.50 (d, 3H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 4H)。

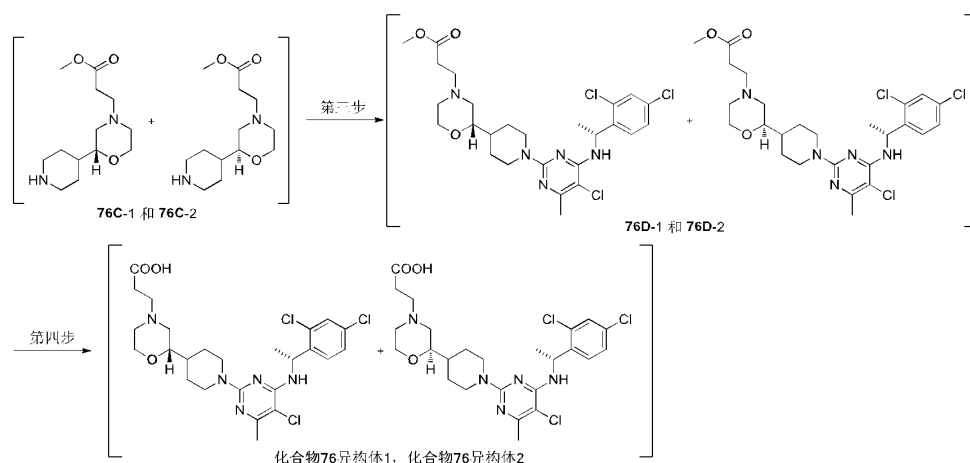
LC-MS (ESI): $m/z = 519.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

20 化合物 **75** 异构体 4: $R_f = 0.50$ (乙酸乙酯：甲醇 (v/v)=90:10), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62-7.61 (d, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 6.23-6.22 (d, 1H), 5.87-5.86 (d, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.96-1.73 (m, 5H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.50-1.49 (d, 3H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 519.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 76:





第一步：室温下，将化合物 **76A** (135.9 mg, 0.81 mmol) 和化合物 **73H-1** (200 mg, 0.74mmol) 溶于乙腈 (3.0 mL) 中，再加入三乙胺 (149.7 mg, 1.48 mmol)，加完室温下搅拌 12 小时。反应完全后直接浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 **76B-1** (180 mg, 68%)。

参照上述操作，以化合物 **76A** (135.9 mg, 0.81 mmol) 和化合物 **73H-2** (200 mg, 0.74mmol) 为原料得到标题化合物 **76B-2** (175 mg, 66%)。

LCMS $m/z = 357.3 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **76B-1** (180 mg, 0.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (4.0 mL) 中，加入三氟乙酸 (1.0 mL)，室温反应 2 h。反应完全后直接浓缩得到化合物 **76C-1** 的三氟乙酸盐 (120 mg, 93%)。

参照上述操作，以化合物 **76B-2** (175 mg, 0.49 mmol) 为原料得到标题化合物 **76C-2** 的三氟乙酸盐 (115 mg, 91%)。

LCMS $m/z = 257.3 [M+H]^+$ 。

第三步：依次将化合物 **2F** (82.2 mg, 0.23 mmol) 和化合物 **76C-1** (120 mg, 0.47 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2.0 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (180.5 mg, 1.41 mmol) 和氟化铯 (144.8 mg, 0.94 mmol)，升温至 100℃ 反应 5 小时。反应完全后，冷却至室温，加入水 (2.0 mL)，乙酸乙酯 (5.0 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (2.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 1:1) 得到标题化合物 **76D-1** (150 mg, 56%)。

参照上述操作，以化合物 **76C-2** (115 mg, 0.45 mmol) 为原料得到标题化合物 **76D-2** (136 mg, 53%)。

LCMS $m/z = 570.0 [M+H]^+$ 。

第四步：室温下，将化合物 **76D-1** (150 mg, 0.26 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 和水 (1 mL) 中，加入氢氧化锂 (32.8 mg, 0.78 mmol)，加完室温下搅拌 4 小时。反应完全后，旋干溶剂，加入水 (2.0 mL)，滴加 1M HCl 调至 pH 为 6~7，二氯甲烷 (5.0 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (2.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 9:1) 得到标题化合物 **76** 异构体 1 ($R_f=0.3$ (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 9:1), 100 mg, 68%)。

参照上述操作,以化合物 **76D-2** (136 mg, 0.24 mmol) 为原料得到标题化合物 **76** 异构体 2 (Rf=0.3 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=9:1), 90 mg, 68%)。

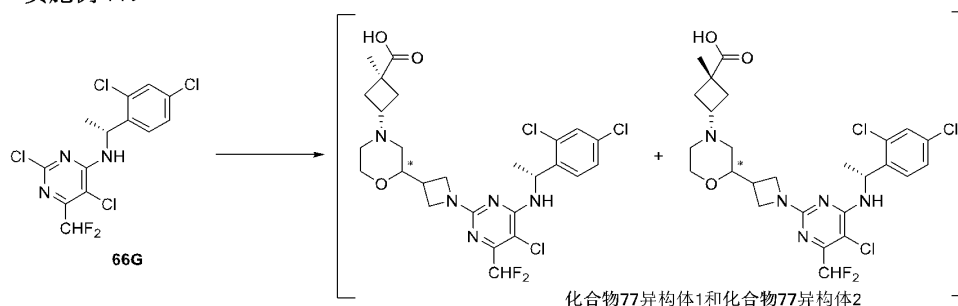
化合物 **76** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 3H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.93-0.81 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 556.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **76** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 1H), 0.87-0.74 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 556.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15 实施例 77:



依次将化合物 **9J-2** (61 mg, 0.24 mmol)、DIEA (210 mg, 1.59 mmol) 和氟化铯 (72 mg, 0.48 mmol) 加入到化合物 **66G** (100 mg, 0.24 mmol) 的 DMSO (4 mL) 溶液中, 加热 100 °C 反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH (v/v)=5:1) 纯化后得到化合物 **77** 异构体 1 (Rf=0.5, (EA:MeOH (v/v)=3:1), 56 mg, 39%) 和化合物 **77** 异构体 2 (Rf=0.4, (EA:MeOH (v/v)=3:1), 23 mg, 16%)。

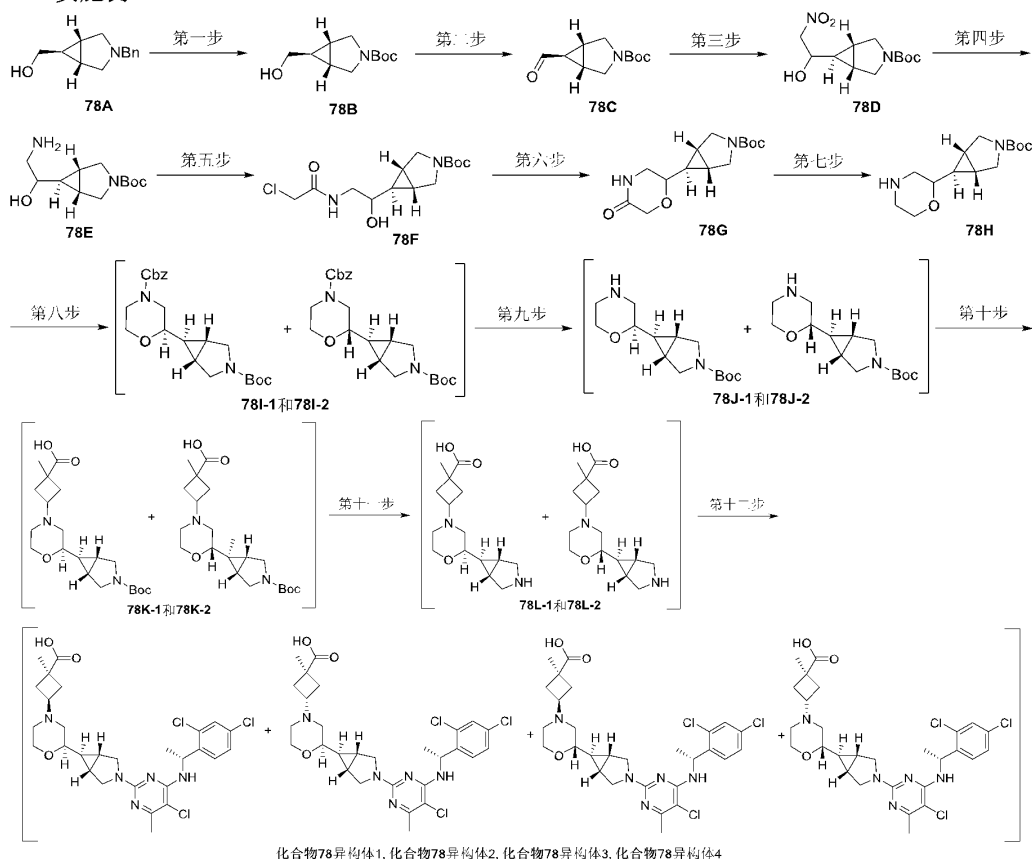
化合物 **77** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.87-3.81 (m, 3H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.19-2.03 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 604.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **77** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.94-3.77 (m, 4H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 604.9 [M+H]^+$ 。

实施例 78:



- 5 第一步：化合物 **78A** (30.0 g, 147.6 mmol) 溶于甲醇 (300 mL) 中，依次加入二碳酸二叔丁酯 (38.6 g, 177.1 mmol)，Pd/C (3.0 g, Pd 含量 10%)，加完后在氢气氛围下，室温搅拌 16 小时。反应完全后，将混合物过滤，将滤液浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 **78B** (15.0 g, 48%)。

LCMS $m/z = 158.2 [M+H-tBu]^+$ 。

- 10 第二步：化合物 **78B** (15.0 g, 70.3 mmol) 溶于乙酸乙酯 (200 mL) 中，再加入 2-碘酰基苯甲酸 (41.3 g, 147.6 mmol)，加完后 80℃ 搅拌 12 小时。反应完全后，冷至室温，过滤，滤液减压浓缩后得到标题化合物 **78C** 粗品 (13.0 g, 87%)。

LCMS $m/z = 156.1 [M+H-tBu]^+$ 。

- 15 第三步：化合物 **78C** (13.0 g, 61.5 mmol) 溶于甲醇 (130 mL) 和硝基甲烷 (130 mL) 的混合溶剂中，再加入三乙胺 (12.4 g, 123 mmol)，加完室温下搅拌 17 小时。反应结束后直接浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 1:1) 得到标题化合物 **78D** (7.0 g, 42%)。

LCMS $m/z = 217.1 [M+H-tBu]^+$ 。

第四步：化合物 **78D** (7.0 g, 25.7 mmol) 溶于甲醇 (70 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中，加

入氯化铵 (16.3 g, 308.4 mmol), 然后在 0℃下缓慢加入锌粉 (16.7 g, 257 mmol), 加完后升至室温反应 2 h。反应结束后, 过滤, 滤液浓缩后得化合物 **78E** 粗品 (6.0 g, 96%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LCMS $m/z=187.2[M+H-tBu]^+$ 。

- 5 第五步: 化合物 **78E** (6.0 g, 24.8 mmol) 溶于乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (60 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (6.2 g, 74.4 mmol)。降温至 5℃, 滴加氯乙酰氯 (4.2 g, 37.2 mmol), 控温 5~10℃, 滴加完毕后, 升至室温反应 1 小时。反应完全后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:2) 得到标题化合物 **78F** (5.5 g, 70%)。

- 10 LCMS $m/z=245.2[M+H-Boc-H_2O]^+$ 。

第六步: 将叔丁醇钾 (3.5 g, 31.4 mmol) 溶于叔丁醇 (50 mL) 中, 加入化合物 **78F** (5.5 g, 15.7 mmol) 的叔丁醇 (50 mL) 溶液, 加完后, 控温 30~40℃, 反应 2 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提

- 15 纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 1:2) 得到标题化合物 **78G** (4.5 g, 92%)。

LCMS $m/z=227.2[M+H-Boc]^+$ 。

第七步: 氮气氛围下, 将化合物 **78G** (4.5 g, 15.9 mmol) 溶于甲苯 (45 mL), 降温至 -10℃, 缓慢滴加 2-氢双(二甲氧乙氧基)铝酸钠 (13.6 mL, 3.5 mol/L 甲苯溶液), 滴加完毕后继续在 -10℃ 下反应 3 小时。反应完全后, 缓慢滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后

- 20 向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL), 萃取, 有机相用水 (20 mL) 洗, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到 **78H** (3.8 g, 89%)。

LCMS $m/z=213.4[M+H-tBu]^+$ 。

第八步: 化合物 **78H** (3.8 g, 14.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 和水 (30 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (3.6 g, 42.6 mmol)。降温至 0~5℃, 缓慢滴加氯甲酸苄酯 (2.9 g, 17.0 mmol), 滴加

- 25 完毕后继续在 0~5℃下反应 1 小时, 反应完毕后加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到消旋体 4.2 g, 消旋体经手型制备 HPLC 分离, 得到两个异构体, 化合物 **78I-1** (1.9 g, 保留时间 4.02 min, 33%) 和化合物 **78I-2** (1.9g, 保留时间 4.53 min, 33%)。

- 30 HPLC 分析方法: 1. 仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H); 2. 色谱柱: ChiralPak IC, 100×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系 A for CO₂ and B for Ethanol (0.05%DEA); 4. 梯度: B 40%; 5. 流速: 3 mL/min。

LCMS $m/z=303.2[M+H-Boc]^+$ 。

- 35 制备色谱分离条件: 1. 仪器: Waters 150 SFC; 2. 色谱柱: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D., 10 μm; 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for Ethanol; 4. 梯度: B 25%; 5. 流速: 80 mL/min。

第九步: 化合物 **78I-1** (1.0 g, 2.48 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 加入 Pd/C (0.2g, Pd 含量 10%), 氢气氛围下, 反应 3 小时。反应完毕后过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **78J-1** (0.63 g, 94.7%)。

参照上述操作，以化合物 **78I-2** (1 g, 2.48 mmol) 为原料得到标题化合物 **78J-2** (0.61 g, 91.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 213.2 [M+H]^+$ 。

第十步：依次将化合物 **78J-1** (0.63 g, 2.35 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.45 g, 3.50 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰乙酸 (0.14 g, 2.35 mmol)，分批次加入氰基硼氢化钠 (0.73 g, 11.69 mmol)，加完后反应 1 小时。反应完全后，加水 (30 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=10:1) 得到标题化合物 **78K-1** (0.75 g, 83.9%)。

参照上述操作，以化合物 **78J-2** (0.61 g, 2.27 mmol) 为原料得到标题化合物 **78K-2** (0.73 g, 84.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 325.2 [M+H]^+$ 。

第十一步：将化合物 **78K-1** (0.3 g, 0.79 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **78L-1** 的三氟乙酸盐 (0.3 g, 100%)。

参照上述操作，以化合物 **78K-2** (0.3 g, 0.79 mmol) 为原料得到标题化合物 **78L-2** 的三氟乙酸盐 (0.31 g, 100%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 281.2 [M+H]^+$ 。

第十二步：依次将化合物 **2F** (0.27 g, 0.79 mmol)、DIEA (0.3 g, 2.23 mmol) 和氟化铯 (0.25 g, 0.79 mmol) 加入到化合物 **78L-1** (0.3 g, 0.79 mmol) 的 DMSO (4 mL) 溶液中，升温至 100 °C 反应 2 小时。反应完毕后，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，萃取，分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH(v/v)=5:1) 纯化后得到化合物 **78** 异构体 1 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 102 mg, 22.12%) 和化合物 **78** 异构体 2 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 50 mg, 11.06%)。

化合物 **78** 异构体 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.47-5.41 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.99 (t, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.84 (m, 4H), 1.78 (t, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 594.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **78** 异构体 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 5.47-5.41 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 3H), 3.00 (d, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.91 (t, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 594.2 [M+H]^+$ 。

参考上述操作，以化合物 **78L-2** 为原料 (0.1 g, 0.27 mmol) 得到标题化合物 **78** 异构体 3 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 98 mg, 21.67%) 和化合物 **78** 异构体 4 ($R_f=0.3$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 33 mg, 7.3%)。

化合物 **78** 异构体 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.43-5.41 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.97 (t, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.77 (t, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.49 (d, 3H),

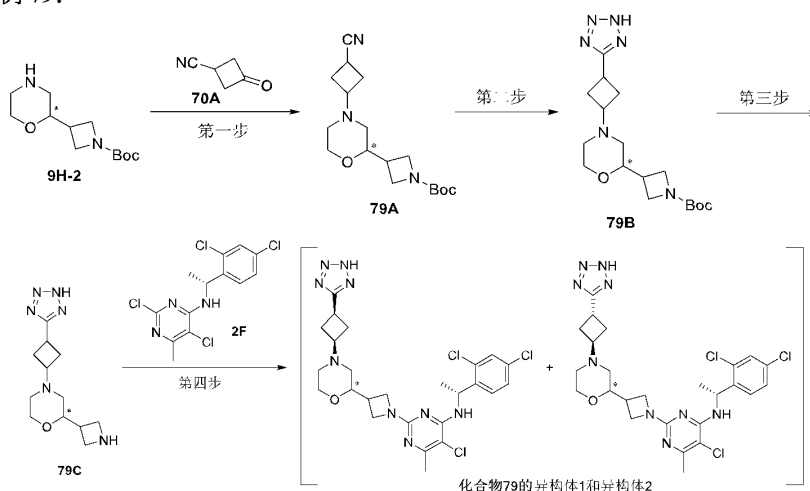
1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 594.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **78** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.44-5.40 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 3H), 3.02 (d, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.92-1.91 (t, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 594.2 [M+H]^+$ 。

实施例 79:



10

第一步: 将化合物 **9H-2** (1.50 g, 6.19 mmol) 溶于干燥甲醇 (40 mL), 依次加入 3-氧代环丁腈 (706 mg, 7.43 mmol)、醋酸 (372 mg, 6.19 mmol), 于室温下搅拌 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (778 mg, 12.4 mmol), 继续搅拌 3 小时。TLC 监测反应完毕后, 加水 (100 mL) 淬灭, 以乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 8) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩后, 所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 75:25) 纯化得化合物 **79A** (1.38 g, 69.3%)。

15

LC-MS (ESI): $m/z = 322.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 依次将化合物 **79A** (1.38 g, 4.29 mmol)、氯化铵 (1.15 g, 21.5 mmol)、叠氮化钠 (1.40 g, 21.5 mmol) 加入到干燥 N, N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 升温至 140 $^{\circ}\text{C}$ 反应约 5 小时。TLC 监测原料消失后, 冷至室温, 直接减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 80:20 ~ 60:40) 纯化得 **79B** 粗品 (1.35 g)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 365.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将 **79B** (1.35 g) 溶于干燥二氯甲烷 (30 mL), 于室温下加入三氟乙酸 (10 mL), 加完继续反应 1 小时。LCMS 监测反应完后, 直接浓缩得到 **79C** 的三氟乙酸盐粗品 (1.45 g), 不经纯化直接投入下一步反应。

25

LC-MS (ESI): $m/z = 265.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 依次将 **79C** 的三氟乙酸盐粗品 (1.45 g)、化合物 **2F** (350 mg, 0.997 mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (772 mg, 5.98 mmol)、氟化铯 (303 mg, 1.99 mmol) 加入到干燥二甲基亚砜 (20 mL) 中, 升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时。TLC 监测原料完全消失, 降至室温, 减压浓缩, 所得残余物

经硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=90:10) 得到化合物 79 异构体 1 和 2 的混合物 (310 mg, 三步收率 12.4%)。

进一步经制备 HPLC 分离纯化后得到化合物 79 异构体 1 (26 mg, 三步收率 1.05%) 和化合物 79 异构体 2 (23 mg, 三步收率 0.924%)。

- 5 制备 HPLC 分离纯化方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.1% 乙酸铵); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5% – 50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。

- HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 79 异构体 1: tR=保留时间: 3.226 min; 化合物 79 异构体 2: tR=保留时间: 3.201 min。

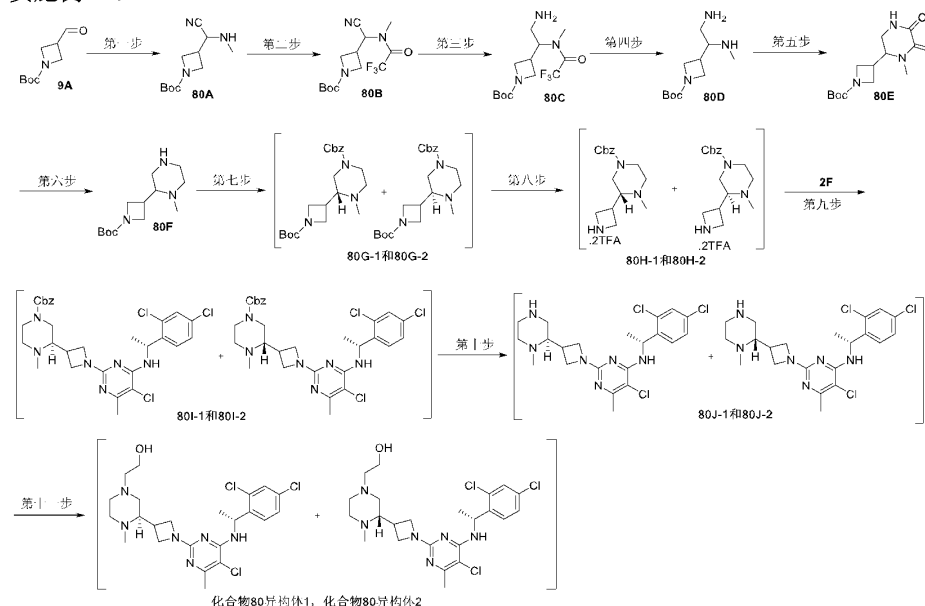
- 化合物 79 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.43-7.42 (d, 1H), 7.36-7.35 (d, 1H), 7.27-7.26 (d, 1H), 5.50-5.49 (t, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.06-3.79 (m, 4H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.44-3.43 (d, 1H), 2.98-2.97 (t, 2H), 2.74-2.56 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 4H), 1.96-1.95 (t, 1H), 1.51-1.49 (d, 3H);

LC-MS (ESI): m/z = 578.2 [M+H]⁺;

- 化合物 79 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.42-7.41 (d, 1H), 7.36-7.35 (d, 1H), 7.25-7.24 (d, 1H), 5.49-5.48 (q, 1H), 4.07-3.79 (m, 4H), 3.80-3.49 (m, 4H), 3.26-3.25 (d, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 3H), 2.48-2.22 (m, 6H), 2.05-2.04 (t, 1H), 1.51-1.50 (d, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 578.2[M+H]⁺。

实施例 80:



小时，冷却到 0℃，滴加三甲基氰硅烷 (34.8 g, 350.92 mmol)，滴加完毕后室温反应 16 小时。反应完毕后，浓缩，加入水 (300 mL)，用二氯甲烷萃取 (200 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品化合物 **80A** (80 g, 100%)。

LCMS (ESI): $m/z = 170.2 [M+H-tBu]^+$ 。

- 5 第二步：将化合物 **80A** (80 g, 350.93 mmol) 溶于二氯甲烷 (400 mL)，加入三乙胺 (106.5 g, 1052.76 mmol)，室温条件下滴加三氟乙酸酐 (73.7 g, 350.93 mmol)，滴加完毕后继续反应 1 小时。加入水 (300 mL)，萃取，水相用二氯甲烷萃取 (200 mL×2)，合并后有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品化合物 **80B** (100 g, 88.6%)。

LCMS (ESI): $m/z = 266.1 [M+H-tBu]^+$ 。

- 10 第三步：将化合物 **80B** (100g, 311.24 mmol) 溶于甲醇 (1000 mL)，加入兰尼镍 (20 g)，室温，氢气氛围下反应 16 小时。反应完毕，过滤，浓缩后得到的粗品化合物 **80C** (90g, 88.9%)。

LCMS (ESI): $m/z = 270.4 [M+H-tBu]^+$ 。

- 第四步：将化合物 **80C** (90 g, 276.64 mmol) 溶于甲醇 (500 mL) 和水 (500 mL) 的混合溶剂，加入氢氧化钠 (33.2 g, 830.17 mmol)，室温下反应 2 小时。反应完毕后，用二氯甲烷萃取 (500 mL×3)，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品化合物 **80D** (60g, 94.5%)。

LCMS (ESI): $m/z = 230.3 [M+H]^+$ 。

- 第五步：将化合物 **80D** (60 g, 261.64 mmol) 溶于乙醇 (500 mL)，加入草酸二甲酯 (30.9 g, 261.64 mmol)，加完后升温回流反应 16 小时。反应完毕后，冷至室温，浓缩后加入水 (500 mL)，用二氯甲烷萃取 (500 mL×3)，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品化合物 **80E** (40 g, 53.9%)。

LCMS (ESI): $m/z = 228.2 [M+H-tBu]^+$ 。

- 第六步：将化合物 **80E** (40 g, 141.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (800 mL)，0℃下分批加入氢化铝锂 (13.4 g, 352.98 mmol)，加完后继续在 0℃下反应 1 小时。反应完毕后，依次滴加水 (13.4 mL)，10%的氢氧化钠水溶液 (13.4 mL)，水 (40.2 mL)，滴加完毕后，加入无水硫酸镁，搅拌 0.5 小时。淬灭完毕后，过滤，滤液浓缩后得到的粗品化合物 **80F** (32 g, 88.7%)。

LCMS (ESI): $m/z = 256.3 [M+H]^+$ 。

- 第七步：将化合物 **80F** (32 g, 125.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 mL)，加入水 (13.4 mL)，碳酸氢钠 (31.6 g, 375.93 mmol)，0℃下滴加氯甲酸苄酯 (21.38 g, 125.31 mmol)，滴加完毕后，在室温下反应 1 小时。加入水 (500 mL)，用二氯甲烷萃取 (500 mL×3)，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到得到 **80F** 消旋体 4 g，消旋体经手型制备 HPLC 分离，得到两个异构体，化合物 **80G-1** (1.1 g, 保留时间 0.753 min, 4.5%) 和化合物 **80G-2** (0.9 g, 保留时间 0.942 min, 3.6%)。

- HPLC 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。

制备色谱分离条件：1. 仪器：Waters 150 SFC；2. 色谱柱：Chiralpak IG Column (250*30mm, I.D 30 mm, 10 um particle size) 3. 流动相体系：A for CO₂ and B for MeOH +CAN (0.1%NH₃•H₂O)；

4.梯度: B 45%; 5.流速: 180 mL/min。

LCMS (ESI): $m/z = 334.4$ $[M+H-tBu]^+$ 。

第八步: 化合物 **80G-1** (0.4 g, 1.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL) 后室温反应 1 小时。浓缩得标题化合物 **80H-1** (320 mg, 100%)。

- 5 参照上述操作, 以化合物 **80G-2** (0.4 g, 1.03 mmol) 为原料得到标题化合物 **80H-2** (330 mg, 100%)。

LCMS (ESI): $m/z = 290.4$ $[M+H]^+$ 。

- 第九步: 将化合物 **80H-1** (320 mg, 1.03 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL), 依次加入化合物 **2F** (358 mg, 1.03 mmol), 三乙胺 (312 mg, 3.09 mmol), 氟化铯 (313 mg, 2.06 mmol), 升温至 100°C
10 反应 6 小时。反应完毕后, 冷至室温, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 分离得标题化合物 **80I-1** (400 mg, 64.5%)。

参照上述操作, 以化合物 **80H-2** (0.4 g, 1.03 mmol) 为原料得到标题化合物 **80I-2** (410 mg, 64.5%)。

- 15 LCMS (ESI): $m/z = 603.3$ $[M+H]^+$ 。

第十步: 化合物 **80I-1** (400 mg, 0.66 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入 Pd/C (0.8g, Pd 含量 10%), 氢气氛围下, 反应 16 小时。过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **80J-1** (300 mg, 97.4%)。

参照上述操作, 以化合物 **80I-2** (410 mg, 0.68 mmol) 为原料得到标题化合物 **80J-2** (320 mg, 100%)。

- 20 LCMS (ESI): $m/z = 469.4$ $[M+H]^+$ 。

第十一步: 化合物 **80J-1** (300 mg, 0.64 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入 2-溴乙烷-1-醇 (158 mg, 1.28 mmol), 三乙胺 (194 mg, 1.92 mmol), 50°C 反应 16 小时。浓缩后直接用液相制备柱分离提纯 (液相制备条件: C18 反相制备柱, 流动相为含 0.1% 氨水的去离子水(A), 乙腈 (B), 梯度洗脱, B 含量=5%~50%, 洗脱时间 15min, 流速 12 mL/min, 柱温: 30°C), 得到标题化合物

- 25 **80** 异构体 1 (50 mg, 产率 15.2%)。

化合物 **80** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.47-5.23 (m, 1H), 4.44-3.91 (m, 2H), 3.78-3.53 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.87-2.51 (m, 5H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.27-1.89 (m, 9H), 1.86-1.60 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。

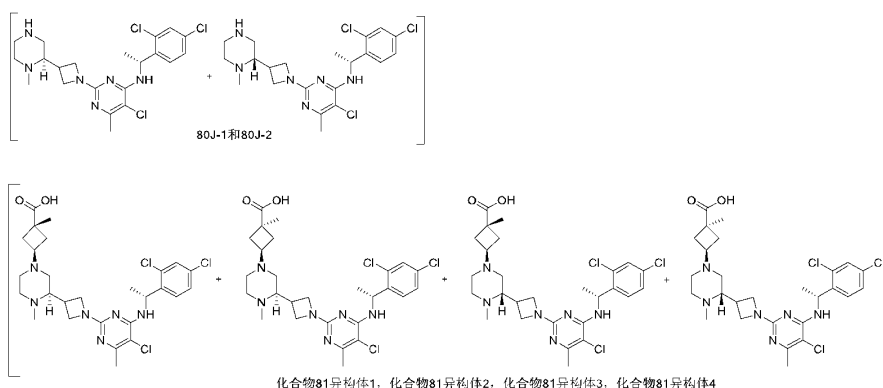
LC-MS (ESI): $m/z = 513.3$ $[M+H]^+$ 。

- 30 参照上述操作, 以化合物 **80J-2** (320 mg, 0.68 mmol) 为原料得到标题化合物 **80** 异构体 2 (55 mg, 产率 15.8%)。

化合物 **80** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58-7.43 (m, 2H), 7.42 -7.21 (m, 2H), 5.61-5.24 (m, 1H), 4.55-4.19 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.75-2.51 (m, 5H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.27-1.89 (m, 9H), 1.77 -1.65 (m, 1H), 1.44 (d, 3H)。

- 35 LC-MS (ESI): $m/z = 513.3$ $[M+H]^+$ 。

实施例 81:



化合物 **80J-1** (300 mg, 0.64 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入 1-甲基-3-氧环丁烷-1-羧酸 (82 mg, 0.64 mmol), 冰乙酸 (6 滴), 搅拌 0.5 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (80 mg, 1.28 mmol), 室温反应 1 小时。浓缩后经手性制备得标题化合物 **81** 异构体 1 (60 mg, 16.2%, 保留时间: 2.325 min) 和标题化合物 **81** 异构体 2 (55 mg, 14.8%, 保留时间: 2.629 min)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH; 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3 mL/min。

手性制备方法: 仪器: Waters 150 MGM; 色谱柱: Chiralpak Column; 流动相: A: 二氧化碳 and B: 异丙醇 (0.1%氨水); 等度洗脱: 30% 流动相 B; 流速: 100 mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 25 °C; 波长: 220 nm; 洗脱时间: 20 min。

化合物 **81** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57-7.40 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 5.47-5.26 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.77-3.45 (m, 3H), 2.72-2.52 (m, 3H), 2.48-2.30 (m, 4H), 2.23-1.83 (m, 9H), 1.62-1.35 (m, 6H), 1.21 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 581.2 [M+H]⁺。

化合物 **81** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.42 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 2H), 5.59-5.14 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.80-3.46 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.33-1.78 (m, 14H), 1.70-1.36 (m, 4H), 1.30 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 581.2 [M+H]⁺。

参照上述操作, 以化合物 **80J-2** (320 mg, 0.68 mmol) 为原料得到标题化合物 **81** 异构体 3 (70 mg, 产率 17.8%, 保留时间 2.030 min) 和标题化合物 **81** 异构体 4 (50 mg, 12.7%, 保留时间: 4.050 min)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH; 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3 mL/min。

化合物 **81** 异构体 3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59-7.30 (m, 4H), 5.46-5.27 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 4H), 2.33-1.72 (m, 9H), 1.71-1.34 (m, 6H), 1.24 (s, 3H)。

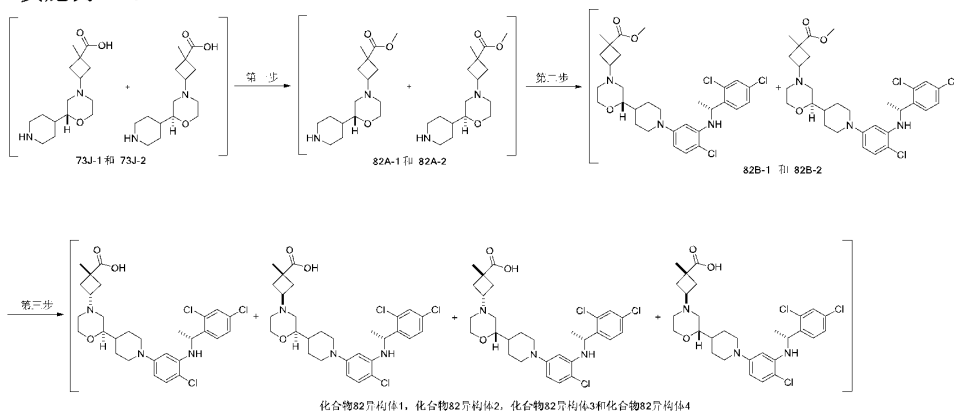
LC-MS (ESI): *m/z* = 581.2 [M+H]⁺。

化合物 **81** 异构体 4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.27 (m, 4H), 5.46-5.34 (m, 1H),

3.99-3.63 (m, 3H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.31-2.81 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 3H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 9H), 2.02-1.74 (m, 3H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 581.2 [M+H]^+$ 。

实施例 82:



5

第一步: 化合物 **73J-1** (0.8g, 2.84mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 降温至 0℃, 缓慢滴加氯化亚砷 (676 mg, 5.68 mmol), 滴加完毕, 自然升至室温反应 15 小时。反应完毕直接减压浓缩得化合物 **82A-1** 的盐酸盐 (1.04 g, 100%)。

参照上述操作, 以化合物 **73J-2** (0.8 g, 2.84 mmol) 为原料得到标题化合物 **82A-2** 的盐酸盐 (1.04 g, 100%)。

第二步: 氮气氛围下, 依次将化合物 **82A-1** (0.50 g, 1.35 mmol)、化合物 **75E** (0.91 g, 2.03 mmol)、三(二亚苄基丙酮)钯 (250 mg, 0.270 mmol)、2-二叔丁基磷-2-(N,N-二甲氨基)联苯 (180 mg, 0.53 mmol)、碳酸铯 (1.32 g, 4.05 mmol) 加入到干燥甲苯 (10 mL) 中, 然后升温至 100℃ 反应 15 小时。反应完毕后, 冷至室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=1:1) 得到化合物 **82B-1** (0.26 g, 32.4%)。

参照上述操作, 以化合物 **82A-2** (0.5 g, 1.35 mmol) 为原料得到标题化合物 **82B-2** (0.23 g, 28.6%)。

第三步: 室温下, 向甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 混合溶剂中加入化合物 **82B-1** (260.0 mg, 0.44 mmol), 搅拌均匀后加入氢氧化锂 (180.0 mg, 4.29 mmol), 室温反应 3 小时。TLC/LCMS 显示反应完全后, 滴加 1M 稀盐酸调节 pH=7, 减压浓缩后得到残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到标题化合物 **82** 异构体 1 ($R_f=0.4$ (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 60.0 mg, 23.5%) 和标题化合物 **82** 异构体 2 ($R_f=0.2$ (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 30.0 mg, 11.7%)。

化合物 **82** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 3H), 2.62-2.46 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.35-1.28 (m, 2H),

M/Z (ESI): $m/z = 580.2[M+H]^+$ 。

化合物 **82** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H),

3.49-3.43 (m, 3H), 3.24-3.09 (m, 3H), 2.99-2.39 (m, 5H), 2.25-2.14 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 5H), 1.41-1.34(m, 5H),

M/Z (ESI): $m/z = 580.2[M+H]^+$ 。

参照上述操作化合物 **82B-2** (230.0 mg, 0.39 mmol) 为原料得到标题化合物 **82** 异构体 3 (Rf=0.4 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 50.0 mg, 22.0%) 和标题化合物 **82** 异构体 4 (Rf=0.2 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 20.0mg, 8.8%)。

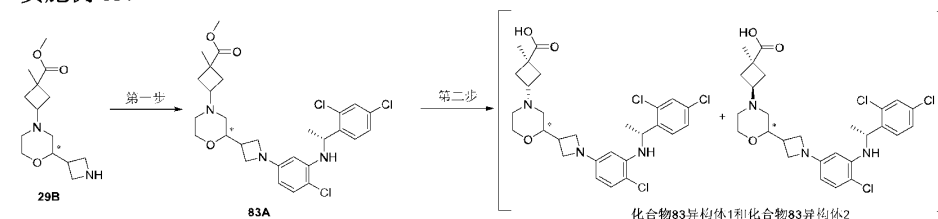
化合物 **82** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 3H), 2.62-2.46 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.34-1.24(m, 2H),

M/Z (ESI): $m/z = 580.2[M+H]^+$ 。

化合物 **82** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.57-2.29 (m, 5H), 2.12-2.07 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.40-1.31(m, 5H),

M/Z (ESI): $m/z = 580.2[M+H]^+$ 。

实施例 83:



第一步: 氮气氛围下, 依次将化合物 **29B** (0.50 g, 1.86 mmol)、化合物 **75E** (1.2 g, 2.80 mmol)、三(二亚苄基丙酮)钼 (176 mg, 0.19 mmol)、2-二叔丁基磷-2-(N,N-二甲氨基)联苯 (129 mg, 0.38 mmol)、碳酸铯 (1.82 g, 5.58 mmol) 加入到干燥甲苯 (10 mL) 中, 然后升温至 100℃ 反应 15 小时。反应完毕后, 冷至室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=1:1) 得到化合物 **83A** (0.23 g, 22%)。

第二步: 将化合物 **83A** (100 mg, 0.18 mmol) 溶于甲醇 (1 mL)、四氢呋喃 (1 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入氢氧化锂 (13 mg, 0.54 mmol), 室温下反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH(v/v)=5:1) 纯化后得到化合物 **83** 异构体 1 (Rf=0.5, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 47 mg, 48%) 和化合物 **83** 异构体 2 (Rf=0.4, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 18 mg, 18%)。

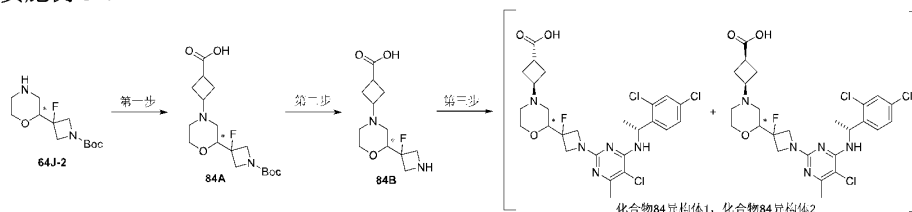
化合物 **83** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.88-4.87 (q, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.74-3.73 (t, 1H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.71-2.56 (m, 6H), 1.97-1.68 (m, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 552.5 [M+H]^+$ 。

化合物 **83** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.79-3.78 (t, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.64-3.63 (t, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.03-3.02 (t, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.73-1.72 (t, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LCMS (ESI): $m/z = 552.5 [M+H]^+$ 。

实施例 84:



第一步: 依次将化合物 **64J-2** (200 mg, 0.77 mmol) 和 3-氧代环丁烷-1-羧酸 (106 mg, 0.93 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入冰乙酸 (56 mg, 0.93 mmol), 搅拌均匀后分批加入氰基硼氢化钠 (243 mg, 3.85 mmol), 加完后反应 1 小时。反应完全后, 加水 (30 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到标题化合物 **84A** (200 mg, 72%)。

LCMS $m/z = 303.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 **84A** (240 mg, 0.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 30 min。反应完全后直接浓缩得到化合物 **84B** 的三氟乙酸盐 (144 mg)。

LCMS $m/z = 259.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 依次将化合物 **2F** (196 mg, 0.56 mmol)、DIEA (216 mg, 1.68 mmol) 和氟化铯 (85 mg, 0.56 mmol) 加入到化合物 **84B** (144 mg, 0.56 mmol) 的 DMSO (4 mL) 溶液中, 加热 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。反应完毕后, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH(v/v)=5:1) 纯化后得到化合物 **84** 异构体 1 ($R_f=0.5$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 24 mg, 7%) 和化合物 **84** 异构体 2 ($R_f=0.4$, (EA:MeOH(v/v)=3:1), 50 mg, 16%)。

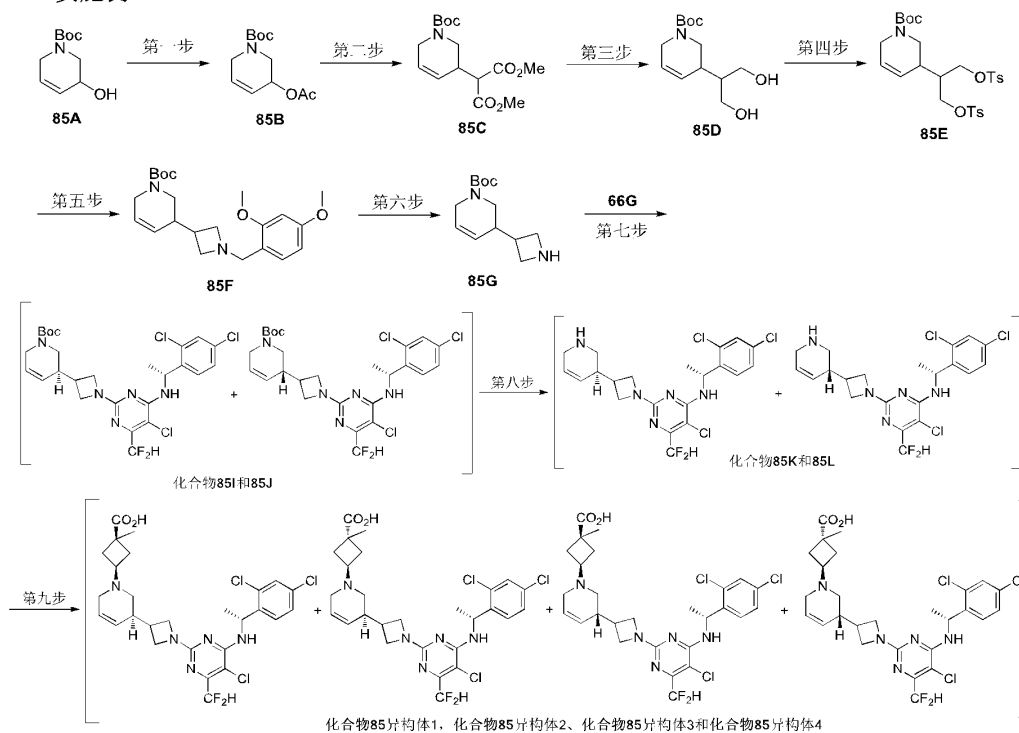
化合物 **84** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.05-4.02 (d, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.52 (d, 3H)。

LCMS $m/z = 572.1 [M+H]^+$ 。

化合物 **84** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (d, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.12 (d, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.43-2.45 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)。

LCMS $m/z = 572.1 [M+H]^+$ 。

实施例 85:



5

第一步：将化合物 **85A** (10.0 g, 50.2 mmol) 溶解于二氯甲烷 (200 mL)，于 0 °C 下依次加入吡啶 (19.8 g, 251 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (1.23 g, 10.0 mmol) 和乙酰氯 (5.91 g, 75.3 mmol)，加完后升至室温继续搅拌 2 小时。TLC 监测原料消失后，加水 (200 mL) 淬灭，萃取分液，水相以二氯甲烷 (50 mL×5) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩后，所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯(v/v)= 70:30) 纯化得化合物 **85B** (11.5 g, 95.0%)。

第二步：将丙二酸二甲酯 (18.1 g, 137 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL)，降温至 0 °C 后加入氢化钠 (5.11 g, 128 mmol, 60% in oil)，然后升至室温反应 30 分钟，依次向加入化合物 **85B** (11.0 g, 45.6 mmol) 和四三苯基磷钾 (5.27 g, 4.56 mmol)，继续于室温下反应过夜。TLC 监测原料消失后，加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应，分离有机相和水相，水相以乙酸乙酯 (50 mL×5) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩后，所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯(v/v)= 70:30) 纯化得化合物 **85C** (9.25 g, 64.8%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 314.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **85C** (9.25 g, 29.5 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (100 mL)，降温至 -50 °C，加入氢化铝锂 (3.36 g, 88.5 mmol)，加完后升温至 -10 °C 继续搅拌约 2 小时。TLC 监测原料消失后，加饱和硫酸钠水溶液淬灭，垫硅藻土过滤，并用乙酸乙酯 (100 mL×5) 洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩后，所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=50:50~0:100) 纯化得化合物 **85D** (5.43 g, 71.4%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 258.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **85D** (5.43 g, 21.1 mmol) 溶于干燥 1, 2-二氯乙烷 (100 mL)，依次加入 4-二甲氨基吡啶 (12.9 g, 106 mmol)、对甲苯磺酰氯 (12.1 g, 63.4 mmol)，加完后于室温下继续搅拌 2 小时。TLC 监测原料消失后，加水 (200 mL) 淬灭反应，分离有机相和水相，水相以二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 65:35) 纯化得化合物 **85E** (8.90 g, 74.5%)。

第五步：依次将化合物 **85E** (1.93 g, 3.41 mmol)、2,4-二甲氧基苯甲胺 (2.85 g, 17.1 mmol) 溶于乙腈 (50 mL)，升温至 70 °C 反应过夜。TLC 监测原料完全消失，停止反应，冷至室温后，直接减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=80:20) 分离得到 **85F** (1.98 g)。

LC-MS (ESI): m/z =389.3 [M+H]⁺。

第六步：将 **85F** (1.98 g) 溶于乙腈 (30 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶剂，加入硝酸铯铵 (5.60 g, 10.2 mmol)，室温下反应过夜。LCMS 监测原料消失后，加入硫代硫酸钠固体淬灭反应，过滤后所得滤液减压浓缩，残余物经 C18 硅胶柱层析 [水(含 0.5%三氟乙酸)：乙腈(v/v)=95:5~55:45)] 分离得到化合物 **85G** 的三氟乙酸盐 (310 mg, 两步收率 25.8%)。

LC-MS (ESI): m/z =239.2 [M+H]⁺。

第七步：依次将化合物 **85G** 的三氟乙酸盐 (310 mg, 0.878 mmol)、化合物 **66G** (408 mg, 1.05 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (566 mg, 4.39 mmol)、氟化铯 (267 mg, 1.76 mmol) 溶于二甲基亚砜 (6 mL)，溶解后升温至 100 °C 反应约 2 小时。TLC 监测原料消失后，冷至室温，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 85:15) 纯化得化合物 **85I** 和 **85J** 的混合物 (270 mg, 52.2%)。

上述混合物经手性 HPLC 分离制备得化合物 **85I** (85.4 mg, 16.5%) 和化合物 **85J** (94.2 mg, 18.2%)。手性制备方法：仪器：Waters 150 MGM；色谱柱：Chiralpak Column；流动相：A：二氧化碳 and B：甲醇 (0.1%氨水)；等度洗脱：35% 流动相 B；流速：100mL /min；背压：100 bar；柱温：25 °C；波长：220 nm。

色谱分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。化合物 **85I**，保留时间 1.85 min；化合物 **85J**，保留时间 2.07 min。

LC-MS (ESI): m/z =588.1 [M+H]⁺；

第八步：化合物 **85I** (85.4 mg, 0.145 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，于室温下加入三氟乙酸 (2 mL)，加完继续反应 1 小时。TLC 监测反应完后，浓缩得到 **85K** 的三氟乙酸盐粗品 (138 mg)，不经纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 488.1 [M+H]⁺；

以 **85J** 为原料，参考上述合成方法得到化合物 **85L** 的三氟乙酸盐粗品 (166 mg)。

第九步：将上一步所得的化合物 **85K** 的三氟乙酸盐粗品溶于甲醇 (5 mL)，依次加入化合物 **2B** (44.7 mg, 0.349 mmol) 和醋酸 (14.0 mg, 0.233 mmol)，于室温下搅拌 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (29.2 mg, 0.465 mmol)，继续搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完毕后，加入水 (1 mL) 淬灭反应，残余物经过制备 HPLC 分离纯化，得到化合物 **85** 异构体 1 (37 mg, 两步收率 42.5%) 和化合物 **85** 异构体 2 (32 mg, 两步收率 36.7%)。

制备 HPLC 分离纯化方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.1% 乙酸铵); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5% – 50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。

- 5 HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μm ; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 85 异构体 1 保留时间: $t_R=4.112$ min; 化合物 85 异构体 2: $t_R=$ 保留时间: 4.144 min。

化合物 85 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.82 (ddt, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.50 (q, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.30-3.21 (d, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.75-2.49 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z=600.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

化合物 85 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.88-5.78 (m, 2H), 5.52 (q, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.44 (q, 1H), 3.24 (dd, 2H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.45 (t, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z=600.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

- 20 以 85L 为原料, 参考上述合成方法得到化合物 85 异构体 3 (28 mg, 两步收率 32.1%) 和化合物 85 异构体 4 (33 mg, 两步收率 37.9%)。

HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μm ; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 85 异构体 3 保留时间: 4.114 min; 化合物 85 异构体 4 保留时间: 4.149 min。

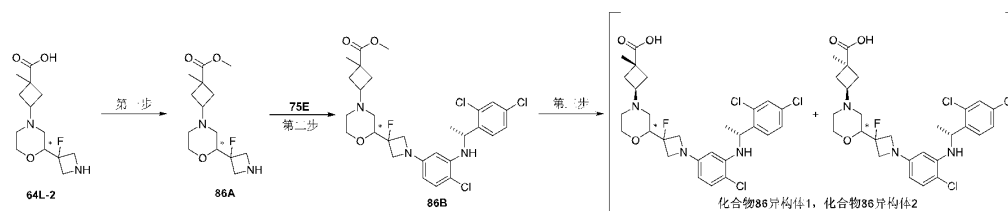
25 化合物 85 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.90-5.78 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.52 (q, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.25 (q, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.76-2.49 (m, 4H), 2.21 (dd, 1H), 1.93 (ddd, 2H), 1.53 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z=600.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

30 化合物 85 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.92-5.74 (m, 2H), 5.53 (q, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.41 (q, 1H), 3.21 (d, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 3H), 2.21 (qd, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z=600.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 35 实施例 86:



第一步：室温下将化合物 **64L-2** (300 mg, 1.10 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)，加入二氯亚砷 (261.7 mg, 2.20 mmol)，室温搅拌反应 3 小时。反应完全后，减压浓缩，得到粗品化合物 **86A** (150 mg, 47%)。

5 LCMS $m/z = 287.2 [M+H]^+$ 。

第二步：室温下依次将化合物 **86A** (150 mg, 0.52 mmol)、化合物 **75E** (282.0 mg, 0.62 mmol)、三(二亚苄基丙酮)铯 (42 mg, 0.052 mmol)、2-二叔丁基磷-2-(N,N-二甲氨基)联苯 (35.5 mg, 0.10 mmol)、碳酸铯 (508.3 mg, 1.56 mmol) 加入到干燥 1,4-二氧六环 (5.0 mL)，然后升温至 100℃ 反应 15 小时。反应完毕后，冷至室温，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=1:1) 得到化合物 **86B** (150 mg, 49%)。

10 LCMS $m/z = 584.6 [M+H]^+$ 。

第三步：室温下将化合物 **86B** (150 mg, 0.26 mmol) 溶于甲醇 (1 mL)、四氢呋喃 (1 mL) 和水 (0.5 mL) 中，加入氢氧化锂 (18.7 mg, 0.78 mmol)，室温下反应 2 小时。反应完毕后，加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物经硅胶色谱柱 (EA:MeOH(v/v)=9:1) 纯化后得到化合物 **86** 异构体 1 ($R_f=0.3$, (EA:MeOH(v/v)=9:1), 45 mg, 31%) 和化合物 **86** 异构体 2 ($R_f=0.25$, (EA:MeOH(v/v)=9:1), 32 mg, 22%)。

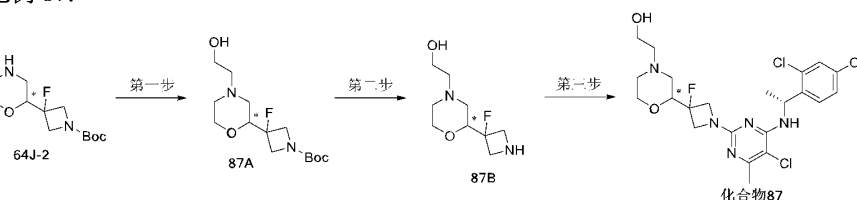
化合物 **86** 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.79-3.62 (m, 4H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.79 (t, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 570.6 [M+H]^+$ 。

化合物 **86** 异构体 2: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.89-3.61 (m, 4H), 3.11 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.58 (dd, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.94 (t, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 570.6 [M+H]^+$ 。

实施例 87:



30 第一步：依次将 **64J-2** (100.0 mg, 0.38 mmol)、溴乙醇 (94.97 mg, 0.76 mmol)、N,N-二异丙

基乙胺 (49 mg, 0.38 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 室温下搅拌 2 h。反应结束后加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后 Flash 快速柱层析 (MeOH:DCM=10%) 得到标题化合物 **87A** (97 mg, 84%)。

LCMS $m/z = 305.3 [M+H]^+$ 。

- 5 第二步: 将 **87A** (97.4 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 0.5 h。反应结束后, 减压浓缩, 得到标题化合物 **87B** (65 mg, 100%) 直接投下一步。

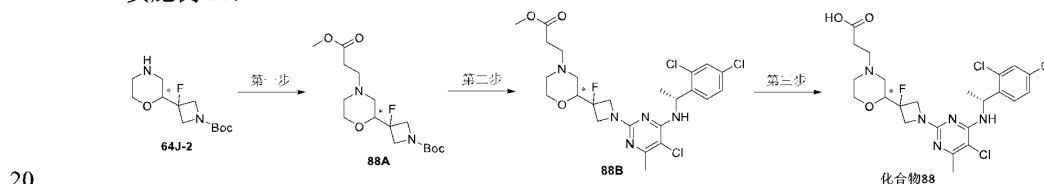
LCMS $m/z = 205.3 [M+H]^+$ 。

- 第三步: 依次将 **87B** (65 mg, 0.32 mmol)、**2F** (134.8 mg, 0.38 mmol)、氟化铯 (145.8 mg, 0.96 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (124.0 mg, 0.96 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL), 搅拌均匀后, 升温至 100°C 搅拌 2 h。反应完毕, 冷至室温, 反应液经制备 HPLC 分离得到 (分离方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% 乙酸铵) b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。保留时间 7.0 min) 标题化合物 **87** (50 mg, 30%)。

- 15 LCMS $m/z = 519.8 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.51 (t, 3H), 2.83 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.41 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84 (t, 1H), 1.45 (d, 3H)。

实施例 88:



20

第一步: 将 **64J-2** (0.10 g, 0.38 mmol) 溶于乙腈 (3 mL), 加入三乙胺 (77 mL, 0.76 mmol) 和 3-溴丙酸甲酯 (76 mg, 0.46 mmol), 加完室温反应 16 小时。加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到产物 **88A** (124 mg, 94.20%)。

- 25 LCMS (ESI): $m/z = 347.7 [M+H]^+$ 。

- 第二步: 将 **88A** (124 mg, 0.36 mmol) 加入到二氯甲烷 (3 mL), 滴加三氟乙酸 (1 mL), 滴加完毕后, 室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后, 浓缩除去大部分三氟乙酸, 残余物溶于 DMSO (3 mL), 向其中依次加入 **2F** (0.14 g, 0.40 mmol), DIEA (0.23 g, 1.80 mmol) 和氟化铯 (0.11 g, 0.72 mmol), 搅拌均匀后加热至 100°C 反应 2 小时。反应完毕, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 搅拌分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=100:1~ 10:1) 分离得到化合物 **88B** (125 mg, 61.91%)。

LCMS $m/z = 560.7 [M+H]^+$ 。

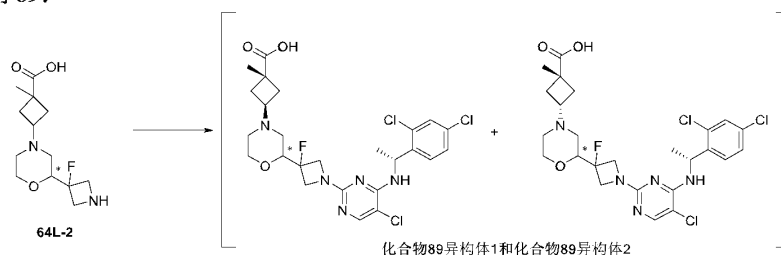
第三步: 将一水合氢氧化锂 (27 mg, 0.65 mmol) 加入到 **88B** (125 mg, 0.22 mmol) 的四氢呋

喃 (3 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中, 室温反应 16 小时。反应完毕后, 浓缩除去四氢呋喃, 加入水 (3 mL), 用 1N 稀盐酸调节 pH 到 3~4, 加入乙酸乙酯(10×2 mL) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=100:1~ 10:1) 分离得到**化合物 88** (100 mg, 83.12%)。

5 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.40-7.33 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.62-5.48 (m, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 3H)。

LCMS m/z =546.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 实施例 89:



将 **64L-2** (0.17 g, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后, 浓缩除去大部分三氟乙酸, 将其溶于 DMSO (3 mL), 依次加入 **42B** (0.17 g, 0.51 mmol), DIEA (0.21 g, 0.93 mmol) 和氟化铯 (0.35 g, 2.30 mmol), 搅拌均匀后升温至 100°C 反应 2 小时。反应完毕, 冷至室温, 加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 搅拌分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=100:1~ 10:1) 得到**化合物 89** 异构体 1 (R_f =0.50 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 71 mg, 26.94%) 和**化合物 89** 异构体 2 (R_f =0.45 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 17 mg, 6.45%)。

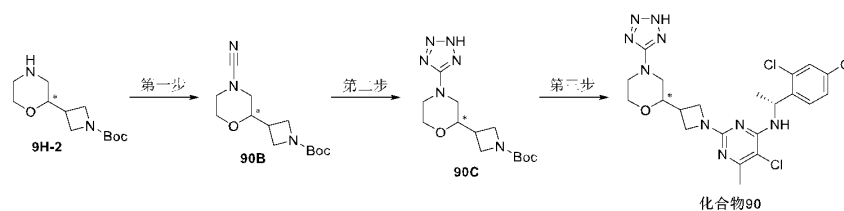
20 **化合物 89** 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 5.61-5.31 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.24-3.83 (m, 5H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LCMS m/z =572.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25 **化合物 89** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.09-3.76 (m, 6H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS m/z =572.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 90:



第一步：将 **9H-2** (0.10 g, 0.41 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL)，依次加入溴化氰 (52 mg, 0.49 mmol)，碳酸氢钠 (69 mg, 0.82 mmol) 和水 (0.3 mL)，室温反应 16 小时。反应完全后，加入水 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL)，萃取分液，有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，
5 过滤，浓缩，残余物经柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 100:1~1:1) 得到产物 **90B** (99 mg, 90.33%)。

LCMS (ESI): $m/z = 168.10 [M-Boc+H]^+$ 。

第二步：将 **90B** (99 mg, 0.37 mmol) 溶解于无水 DMF (3 mL)，加入氯化铵 (0.19 g, 2.21 mmol) 和叠氮钠 (0.23 g, 2.21 mmol)，搅拌均匀后加热至 140°C 反应 5 小时。反应完毕后，冷却
10 至室温，浓缩除去 DMF，残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 100:1~10:1) 得到产物 **90C** (107 mg, 93.18%)。

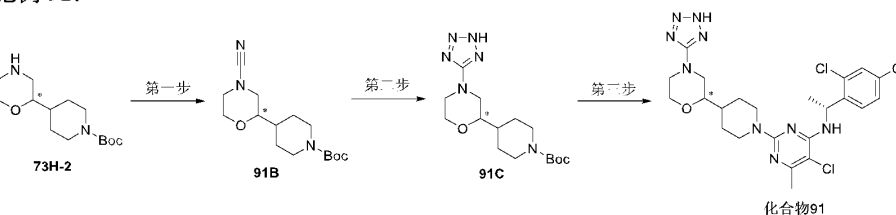
LCMS (ESI): $m/z = 301.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将 **90C** (107 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后，浓缩除去三氟乙酸，将其溶于无水 DMSO (3 mL)，依次加入
15 **2F** (0.14 g, 0.40 mmol)，DIEA (0.22 g, 1.70 mmol) 和氟化铯 (0.10 g, 0.68 mmol)，搅拌均匀后加热至 100°C 反应 2 小时。反应完毕，冷至室温，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=100:1~10:1) 分离得到化合物 **90** (20 mg, 11.21%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.46-7.43 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H),
20 5.56-5.49 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 3.81-3.62 (m, 5H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 3H)。

LCMS $m/z = 524.1 [M+H]^+$ 。

实施例 91:



第一步：**73H-2** (0.15 g, 0.55 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL)，依次加入溴化氰 (70 mg, 0.66 mmol)，碳酸氢钠 (92 mg, 1.10 mmol) 和水 (0.3 mL)，室温反应 16 小时。反应完全后，加入水 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL)，萃取分液，有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，
25 过滤，浓缩，残余物经柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 100:1~1:1) 得到产物 **91B** (0.16 g, 98.49%)。

LCMS (ESI): $m/z = 296.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将 **91B** (0.16 g, 0.54 mmol) 溶于无水 DMF (3 mL)，加入氯化铵 (0.17 g, 3.18 mmol) 和叠氮钠 (0.21 g, 3.23 mmol)，搅拌均匀后加热至 140°C 反应 5 小时。反应完毕后，冷却至室温，浓缩除去 DMF，残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 100:1~10:1) 得到产物 **91C** (0.15 g, 82.08%)。

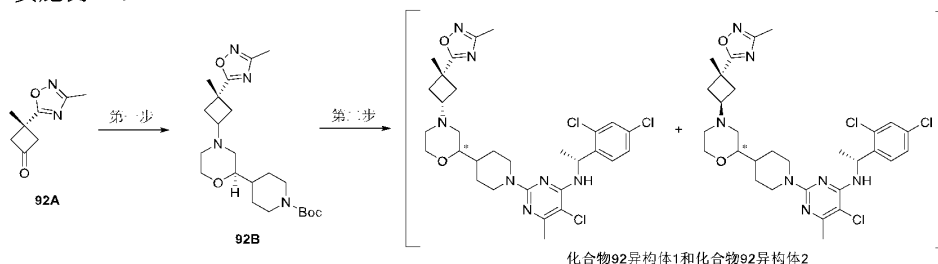
LCMS (ESI): $m/z = 339.4 [M+H]^+$ 。

第三步：将 **91C** (0.15 g, 0.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后，浓缩除去三氟乙酸，将其溶于无水 DMSO (3 mL)，依次加入 **2F** (0.19 g, 0.54 mmol)，DIEA (0.28 g, 2.16 mmol) 和氟化铯 (0.13 g, 0.86 mmol)，搅拌均匀后加热至 100°C 反应 2 小时。反应完毕，冷至室温，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=100:1~10:1) 分离得到化合物 **91** (90 mg, 37.0%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.07 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.69-3.49 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 3H), 1.18-1.01 (m, 1H), 0.91-0.68 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 552.2 [M+H]^+$ 。

实施例 92:



第一步：将 **92A** (0.15 g, 0.90 mmol) 溶于乙醇 (3 mL)，加入 **73H-2** (0.29 g, 1.08 mmol)，室温搅拌 16 小时，分批加入氰基硼氢化钠 (0.11 g, 1.80 mmol) 后，室温反应 16 小时。反应完毕，加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=100:1~3:1) 得到 **92B** (0.12 g, 31.70%)。

LCMS $m/z = 421.3 [M+H]^+$ 。

第二步：将 **92B** (0.12 g, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后，浓缩除去大部分三氟乙酸，将其溶于 DMSO (3 mL)，依次加入 **2F** (0.12 g, 0.34 mmol)，DIEA (0.19 g, 1.47 mmol) 和氟化铯 (88 mg, 0.58 mmol)，搅拌均匀后加热至 100°C 反应 2 小时。反应完毕，冷至室温，加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，搅拌分液，水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=100:1~10:1) 得到化合物 **92** 的粗品，粗品由 SFC 制备 (仪器：SFC Prep 150 AP; 色谱柱：大赛璐 IC-H (19mm×250mm)，甲醇溶解样品，色谱条件：a 流动相 A,B 组

成:流动相 A: CO₂ 流动相 B: 甲醇 b: 等度洗脱, 流动相 B 含量 20% c: 流量 40 mL/min) 得到化合物 **92** 异构体 1 (8 mg, 4.34%) 和化合物 **92** 异构体 2 (10 mg, 5.43%)。

HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 **92** 异构体 1 保留时间: 3.112 min; 化合物 **92** 异构体 2 保留时间: 3.244 min。

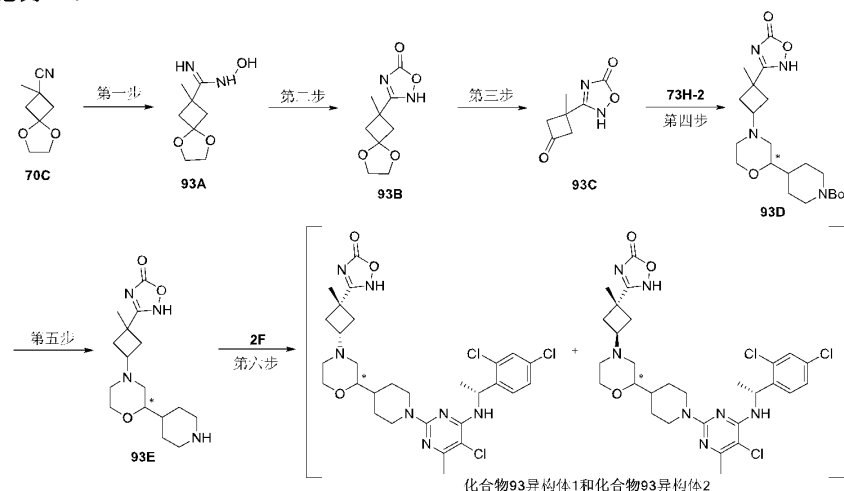
化合物 **92** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.36-7.32 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.46-5.34 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.78-2.49 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 1H), 0.95-0.81 (m, 1H)。

LCMS m/z = 634.2 [M+H]⁺。

化合物 **92** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.39-7.31 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 5.46-5.32 (m, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.07-3.82 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.48-3.10 (m, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.81-2.43 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.93-0.82 (m, 1H)。

LCMS m/z = 634.2 [M+H]⁺。

实施例 93:



第一步: 将化合物 **70C** (1.5 g, 9.8 mmol) 溶于乙醇 (15 mL), 加入羟胺盐酸盐 (676 mg, 9.8 mmol) 和三乙胺 (1.98 g, 19.6 mmol), 70°C 反应 16 小时。待反应冷至室温, 浓缩后加入水 (30 mL), 用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 2), 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到的粗品化合物 **93A** (1.4 g, 77%)。

LCMS (ESI): m/z = 187.1 [M+H]⁺。

第二步: 将化合物 **93A** (1.4 g, 7.5 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL), 加入 N,N'-羰基二咪唑 (1.34 g, 8.25 mmol), 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.25 g, 8.25 mmol), 搅拌均匀后 80°C 反应 16 小时。反应完毕, 冷至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL), 水相用稀盐酸 (1N)

调节 pH=1~2, 再用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到的粗品化合物 **93B** (0.6 g, 37.7%)。

LCMS (ESI): $m/z = 213.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 **93B** (0.6 g, 2.82 mmol) 溶于三氟乙酸 (5 mL), 室温条件下反应 16 小时。

- 5 反应完毕, 浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到化合物 **93C** (350 mg, 73.9%)。

LCMS (ESI): $m/z = 169.1 [M+H]^+$ 。

- 第四步: 将化合物 **93C** (350 mg, 2.08 mmol) 和化合物 **73H-2** (562 mg, 2.08 mmol) 溶于乙醇 (500 mL), 加入一滴冰乙酸, 50℃反应 16 小时, 然后在室温下加入氰基硼氢化钠 (262 mg, 4.16 mmol), 室温反应 1 小时。反应完毕, 浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 分离得到化合物 **93D** (250 mg, 28.5%)。
- 10

LCMS (ESI): $m/z = 423.2 [M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 **93D** (250 mg, 0.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 1 小时。反应完毕, 浓缩后得到的粗品化合物 **93E** (260 mg, 100%)。

- 15 LCMS (ESI): $m/z = 323.2 [M+H]^+$ 。

- 第六步: 将化合物 **93E** (260 mg, 0.59 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL), 依次加入化合物 **2F** (205 mg, 0.59 mmol), 三乙胺 (298 mg, 2.95 mmol), 氟化铯 (179 mg, 1.18 mmol), 搅拌均匀后 100℃反应 6 小时。反应完全后, 冷至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并后的有机相, 用水洗 (10 mL), 饱和食盐水洗 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 分离得到标题化合物得到标题化合物 **93** 异构体 1 ($R_f=0.6$ (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 30.0 mg, 8%) 和标题化合物 **93** 异构体 2 ($R_f=0.3$ (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 25 mg, 6%)。
- 20

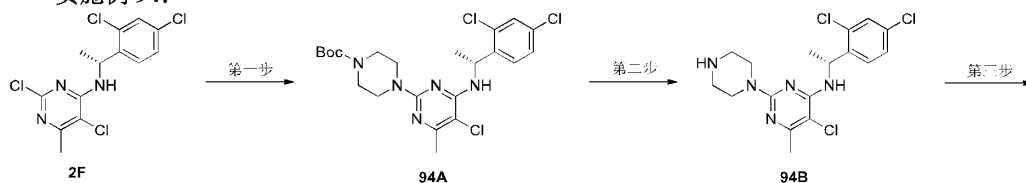
化合物 **93** 异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 636.2 [M+H]^+$ 。

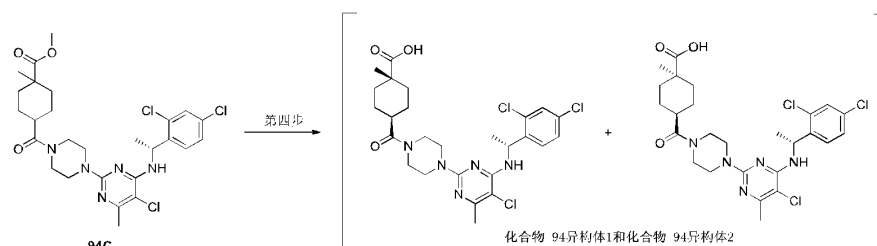
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54-7.51 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.38- 7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.51-5.24 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 4H), 2.25 -2.17 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.63-1.41 (m, 10H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 1H), 0.71 (s, 1H)。
- 25

化合物 **93** 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 636.2 [M+H]^+$ 。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39- 7.34 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.73-2.52 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.58-1.38 (m, 10H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 1H), 0.77 (s, 1H)。
- 30

实施例 94:





第一步：依次将化合物 **2F** (200.0 mg, 0.57 mmol)、N-Boc-哌嗪 (64.0 mg, 0.75 mmol)、三乙胺 (172.7 mg, 1.71 mmol) 溶于二甲基亚砜 (14 mL)，搅拌均匀后 150℃ 温度微波反应 0.5 h。TLC 检测反应完全后，冷至室温，加入水 (30 mL)，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **94A** (242.0 mg, 85%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 500.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **94A** (242 mg, 0.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，加入盐酸二氧六环溶液 (8 mL)，加完后室温反应 1 小时。浓缩，得到标题化合物 **94B** 的盐酸盐。无需进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 400.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将 4-(甲氧基羰基)-4-甲基环己烷甲酸 (96 mg, 0.48 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL)，冰浴下依次加入 DIPEA (186 mg, 1.44 mmol) 和 HATU (201 mg, 0.53 mmol)，搅拌 15 min 后加入上一步粗品 **94B**，然后升至室温搅拌 1h。向反应液中加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH /DCM) 纯化得到目标化合物 **94C** (181 mg, 两步收率 65%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 582.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **94C** (181 mg, 0.31 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (66 mg, 1.56 mmol)，升至 60℃，搅拌过夜。待反应完毕，冷至室温，滴加 6N 稀盐酸调节 pH 至 6-7，浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到化合物 **94** 异构体 1 (35 mg, 保留时间 3.89 min, 收率 19.58%)，化合物 **94** 异构体 2 (37 mg, 保留时间 4.04 min, 收率 21.09%)。

HPLC 分析方法：1. 仪器：岛津 LC-20AT；2. 色谱柱：Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm；3. 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液，流动相 B 为乙腈；4. 梯度：A 95-5% B 5-95%；5. 流速：1mL/min，柱温：35℃，波长：210 nm / 254nm，采集时间：10 min。

高效液相制备方法：1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含 0.1% 乙酸铵) b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55% c. 流量 12 mL/min。

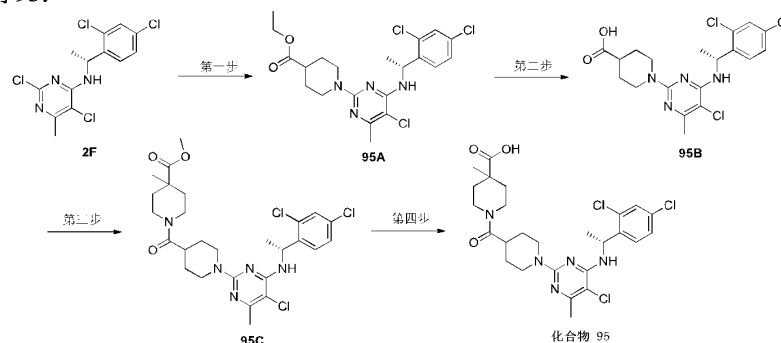
化合物 **94**，异构体 1：LC-MS (ESI): $m/z = 568.2 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.83-3.36 (m, 8H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95-1.57 (m, 5H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 3H)。

化合物 **94**，异构体 2：LC-MS (ESI): $m/z = 568.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.80-3.33 (m, 8H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.63-1.61 (m, 3H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 5H), 1.18 (s, 3H)。

实施例 95:



5

第一步：依次将化合物 **2F** (300.0 mg, 0.86 mmol)、4-哌啶甲酸乙酯 (168.0 mg, 0.89 mmol)、三乙胺 (270.0 mg, 2.67 mmol) 溶于二甲基亚砜 (14 mL)，搅拌均匀后升温至 150℃ 微波反应 0.5 h。TLC 检测反应完全后，冷至室温，加入水 (30 mL)，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷：甲醇(v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **95A** (343.0 mg, 85%)。

10

LC-MS (ESI): $m/z = 471.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：将化合物 **95A** (343 mg, 0.73 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL)，加入氢氧化锂水合物 (153.0 mg, 3.65 mmol)，搅拌均匀后室温反应 12 小时。反应结束后，用稀盐酸调节 pH 至 4-5，用二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取，合并有机相，减压浓缩，得到粗品标题化合物 **95B** (340 mg)。

15

LC-MS (ESI): $m/z = 443.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：将化合物 **95B** (170 mg, 0.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL)，冰浴下依次加入 DIPEA (149 mg, 1.15 mmol) 和 HATU (159 mg, 0.42 mmol)，搅拌 15 min 后加入 4-甲基哌啶-4-羧酸甲酯 (67 mg, 0.42 mmol)，然后升至室温搅拌 1h。向反应液中加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH /DCM) 纯化得到目标化合物 **95C** (128 mg, 58%)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 582.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：将化合物 **95C** (128 mg, 0.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL)，加入氢氧化锂水合物 (46.0 mg, 1.1 mmol)，搅拌均匀后室温反应 12 小时。反应结束后，减压浓缩，残余物用高效制备液相分离提纯得到标题化合物 **95** (68 mg, 55%)。

25

制备方法：1.仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1% 乙酸铵) b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。

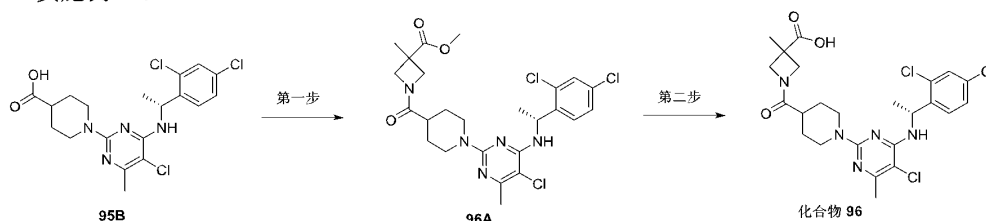
30

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H),

5.42-5.38 (m, 1H), 4.64-4.42 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 4H), 2.98-2.64 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.70-1.39 (m, 10H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 568.2 [M+H]^+$ 。

实施例 96:



第一步: 将化合物 **95B** (170 mg, 0.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL), 冰浴下依次加入 DIPEA (149 mg, 1.15 mmol) 和 HATU (159 mg, 0.42 mmol), 搅拌 15 min 后加入 3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (54 mg, 0.42 mmol), 然后升至室温搅拌 1h。向反应液中加入 50 mL 水, 以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残余物使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% MeOH /DCM) 纯化得到目标化合物 **96A** (109 mg, 52%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 554.2 [M+H]^+$ 。

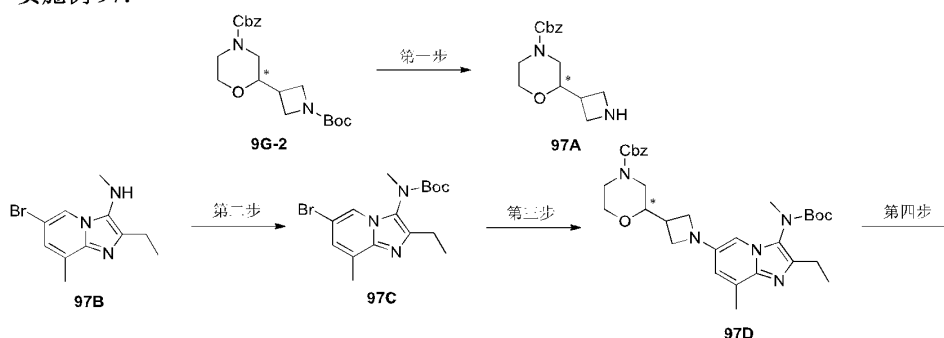
第二步: 将化合物 **96A** (109 mg, 0.20 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂水合物 (42.0 mg, 0.99 mmol), 搅拌均匀后室温反应 12 小时。反应结束后, 减压浓缩, 残余物用高效制备液相分离提纯得到标题化合物 **96** (45 mg, 45%)。

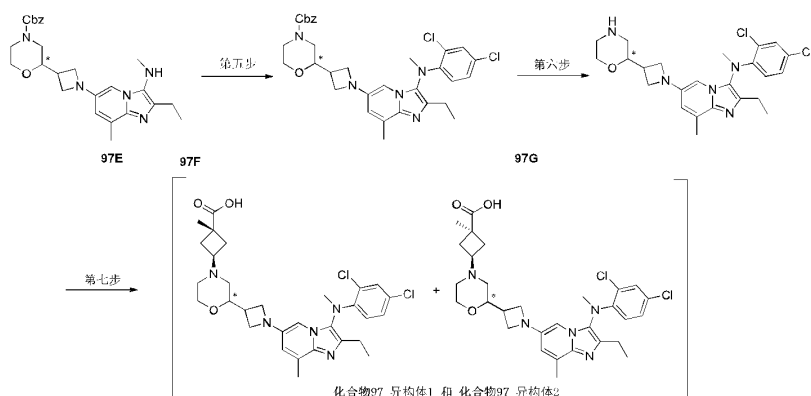
制备方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% 乙酸铵) b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% c.流量 12 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.39-7.36 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.19-7.16 (m, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.08-2.65 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 7H), 1.24-1.21 (m, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 540.2 [M+H]^+$ 。

实施例 97:





第一步：将化合物 **9G-2** (752 mg, 2.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，加入三氟乙酸 (4 mL)，室温搅拌 2 小时。浓缩反应液，加入二氯甲烷 (4 mL)，并用三乙胺调节 pH 至 6-7，浓缩得到粗品目标化合物 **97A**。不需要进一步纯化，直接用于下一步反应。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 277.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **97B** (510 mg, 1.91 mmol) 溶于二碳酸二叔丁酯 (10 mL)，加入 DMAP (35 mg, 0.28 mmol)，回流下反应 12 小时。反应完毕，冷至室温，浓缩掉大部分二碳酸二叔丁酯，将浓缩得到粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-2:1) 得到标题化合物 **97C** (547 mg, 78%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 368.2 [M+H]^+$ 。

第三步：依次将化合物 **97C** (547 mg, 1.49 mmol)，化合物 **97A** (619 mg, 2.24 mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (205 mg, 0.22 mmol)，JohnPhos (131 mg, 0.44 mmol)，叔丁醇钠 (572 mg, 5.96 mmol) 加入到甲苯 (15 mL) 中，100 °C 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，
15 滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到目标化合物 **97D** (462 mg, 收率 55%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 564.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **97D** (462 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，加入三氟乙酸 (4 mL)，室温搅拌 2 小时。浓缩反应液，加入二氯甲烷 (4 mL)，并用三乙胺调节 pH 至 6-7，浓缩得到粗
20 品目标化合物 **97E**。不需要进一步纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 464.2 [M+H]^+$ 。

第五步：依次将上一步粗品化合物 **97E**，2,4-二氯-1-碘苯 (289 mg, 1.06 mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (0.11 g, 0.12 mmol)，Xphos (114 mg, 0.24 mmol)，碳酸铯 (802 mg, 2.46 mmol) 加入到甲苯 (15 mL) 中，100 °C 下反应 4 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3)
25 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到目标化合物 **97F** (200 mg, 两步收率 40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 608.2 [M+H]^+$ 。

第六步：将化合物 **97F** (200 mg, 0.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL)，冰浴下加入三氟甲磺酸

(1 mL), 搅拌 2 小时。待反应完全, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7-8, 加入饱和食盐水 (40 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品目标化合物 **97G**。不需要进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 474.2 [M+H]^+$ 。

- 5 第七步: 将上一步粗品化合物 **97G** 及 3-羧基-1-甲基-环丁烷甲酸 (63 mg, 0.49 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 滴加两滴乙酸, 室温下搅拌 6h, 随后冰浴下加入氰基硼氢化钠 (42 mg, 0.66 mmol), 自然升至室温, 搅拌 1h。TLC 检测反应完毕, 浓缩反应液, 加水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 洗, 盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品, 粗品用高效液相制备纯化得到化合物 **97** 异构体 1 (35 mg, 保留时间 3.33 min, 两步收率 17.58%),
- 10 化合物 **97** 异构体 2 (29 mg, 保留时间 3.34 min, 两步收率 15.09%)。

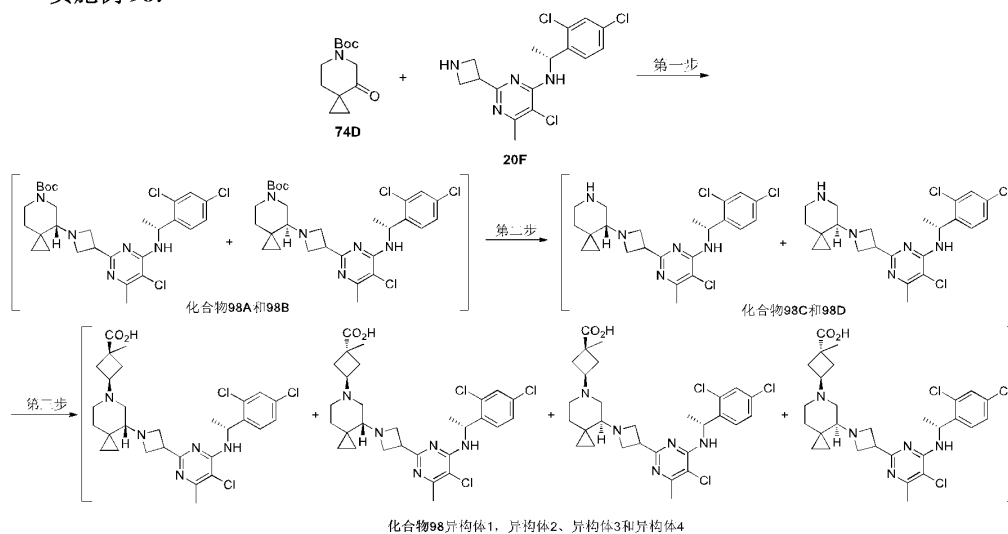
HPLC 分析方法: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m; 3. 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液, 流动相 B 为乙腈; 4. 梯度: A 95-5% B 5-95%; 5. 流速: 1mL/min, 柱温: 35℃, 波长: 210 nm / 254nm, 采集时间: 10 min。

- 制备方法: 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% 乙酸铵) b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% c. 流量 12 mL/min。
- 15 化合物 **97**, 异构体 1: LC-MS (ESI): $m/z = 586.2 [M+H]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.33-7.18 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 3.89-3.50 (m, 7H), 3.13 (s, 3H), 2.88-2.60 (m, 4H), 2.55-2.37 (m, 5H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.97-1.49 (m, 4H), 1.22-1.19 (m, 6H)。
- 20 化合物 **97**, 异构体 2: LC-MS (ESI): $m/z = 586.2 [M+H]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.35-7.20 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 3.93-3.50 (m, 7H), 3.14 (s, 3H), 2.99-2.62 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 6H)。

25 实施例 98:



第一步：将化合物 **20F** 的三氟乙酸盐粗品 (1.40 g, 2.33 mmol) 溶于干燥 1, 2-二氯乙烷(100 mL)，依次加入 **74D** (789 mg, 3.50 mmol) 和醋酸 (140 mg, 2.33 mmol)，于 50 °C 下继续搅拌 1 小时，然后加入三乙氧基硼氢化钠 (989 mg, 4.67 mmol)，继续 50 °C 下反应。TLC 监测原料消失后，加水 (2 mL) 淬灭反应，浓缩，所得粗品经硅胶柱层 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 90:10) 纯化得化合物 **98A** 和 **98B** 的混合物 (450 mg, 33.2%)。

上述混合物经手性 HPLC 分离制备得化合物 **98A** (147 mg, 10.8%) 和化合物 **98B** (104 mg, 7.68%)。手性制备方法：仪器： Waters 150 MGM；色谱柱： Chiralpak Column；流动相： A：二氧化碳 and B： 甲醇 (0.1%氨水)；等度洗脱： 35% 流动相 B ；流速： 100mL /min；背压： 100 bar；柱温： 25 °C；波长： 220 nm。

10 HPCL 分析方法： 1. 仪器： SHIMADZU LC-30AD SFC ； 2. 色谱柱： Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D., 3μm； 3.流动相体系： A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH； 4.梯度： B 5-40%； 5.流速： 3 mL/min。 化合物 **98A**， 保留时间 1.07 min； 化合物 **98B**， 保留时间 1.19 min。

LC-MS (ESI): m/z =580.2 [M+H]⁺;

15 第二步：化合物 **98A** (140 mg, 0.241 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，于室温下加入三氟乙酸 (2 mL)，加完继续反应 1 小时。LCMS 监测反应完后，浓缩得到 **98C** 的三氟乙酸盐粗品 (270 mg)，不经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 480.1 [M+H]⁺;

20 以 **98B** (100 mg, 17.2 mmol) 为原料，参考上述合成方法得到化合物 **98D** 的三氟乙酸盐粗品 (220 mg)。

第三步：将上一步所得的化合物 **98C** 的三氟乙酸盐粗品 (270 mg) 溶于甲醇 (5 mL)，依次加入化合物 **2B** (73.2 mg, 0.571 mmol) 和醋酸 (22.9 mg, 0.381 mmol)，于室温下搅拌 1 小时后加入三乙氧基硼氢化钠 (47.9 mg, 0.762 mmol)，继续搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完毕后，加入水 (1 mL) 淬灭反应，反应液经制备 HPLC 分离纯化，得到化合物 **98** 异构体 1 (31 mg, 两步收率 21.9%) 和化合物 **98** 异构体 2 (47 mg, 两步收率 32.9%)。

25 制备 HPLC 分离纯化方法： 1.仪器： waters 2767 制备液相； 色谱柱： SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。 2.样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。 3.制备色谱条件： a.流动相 A, B 组成： 流动相 A： 乙腈； 流动相 B： 水 (含 0.1% 乙酸铵)； b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 5% – 50%； c. 流量 12 mL/min； d. 洗脱时间 30 min。

30 HPCL 分析条件： 1.仪器： 岛津 LC-20AT； 2.色谱柱： Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm； 3.流动相体系： A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN； 4.梯度： B 5-95%； 5.流速： 1.0 mL/min，运行时间： 10 min。保留时间： 化合物 **98** 异构体 1 保留时间： t_R=3.599 min； 化合物 **98** 异构体 2 保留时间： t_R=3.669 min。

35 化合物 **98** 异构体 1： ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 5.53 (q, 1H), 3.83-3.64 (m, 3H), 3.57 (t, 1H), 3.39 (q, 1H), 3.24-3.07 (m, 3H), 2.81-2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3 H), 2.30 (td, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.77 (dd, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.87 (dd, 1H), 0.67- 0.32 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z =592.2 [M+H]⁺;

化合物 **98** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 5.51 (q, 1H), 3.82 (td, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.56 (t, 1H), 3.39 (p, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 2.61- 2.47 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.86 (dd, 1H), 0.65-0.48 (m, 2H), 0.40 (ddt, 2H)。

5 LC-MS (ESI): m/z =592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

以 **98D** 的三氟乙酸盐粗品 (220 mg) 为原料, 参考上述合成方法得到化合物 **98** 异构体 3 (22 mg, 两步收率 21.5%) 和化合物 **98** 异构体 4 (46 mg, 两步收率 45.1%)。

HPCL 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μm ; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H_2O ; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 **98** 异构体 3 保留时间: 3.628 min; 化合物 **98** 异构体 4 保留时间: 3.715 min。

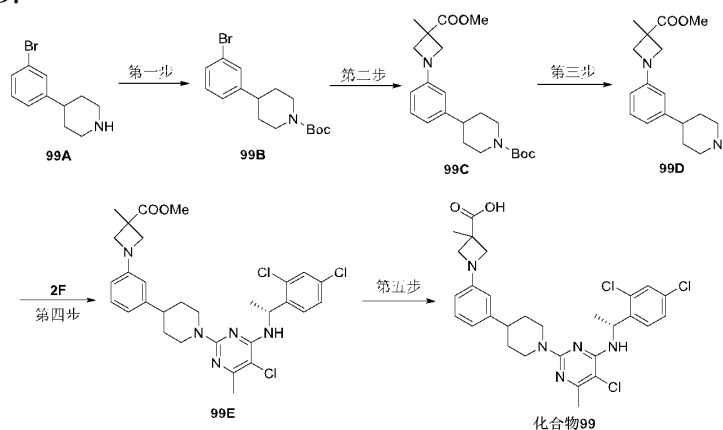
化合物 **98** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 5.47 (q, 1H), 3.85 (td, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.52 (t, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.02 (dd, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (dd, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.58 (dt, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H)。

15 LC-MS (ESI): m/z =592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

化合物 **98** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 5.46 (q, 1H), 3.85 (td, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.49 (t, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.00 (dt, 2H), 2.64 (dd, 1H), 2.57- 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.26 (dd, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.57 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.94-0.78 (m, 2H), 0.59 (dt, 1H), 0.42 (ddt, 2H)。

20 LC-MS (ESI): m/z =592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 99:



第一步: 将 **99A** (500 mg, 2.07 mmol) 及三乙胺 (314 mg, 3.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 随后加入二碳酸二叔丁酯 (490 mg, 2.26 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 40 mL 水, 乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到 **99B** (688 mg, 97%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 284.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将 **99B** (688 mg, 2.03 mmol) 及 3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (262 mg, 2.03 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL)，随后加入 $Pd_2(dba)_3$ (186 mg, 0.20 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (235 mg, 0.41 mmol) 及碳酸铯 (992 mg, 3.04 mmol)，氮气氛围，于 80℃ 反应过夜。冷却至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 5:1) 得到 **99C** (260 mg, 33%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 389.3 [M+H]^+$ 。

第三步：将 **99C** (260 mg, 0.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，冰浴下滴加 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2 mL)，室温反应 1 h。将反应液进行浓缩，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 40:1) 得到 **99D** (178 mg, 92%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 289.2 [M+H]^+$ 。

第四步：将 **99D** (178 mg, 0.62 mmol) 及 **2F** (217 mg, 0.62 mmol) 溶于 DMSO (10 mL)，随后加入氟化铯 (103 mg, 0.68 mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (400 mg, 3.10 mmol)，氮气氛围，于 100℃ 反应过夜。冷却至室温，向反应液中加入 40 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 10:1) 得到 **99E** (315 mg, 84%)。

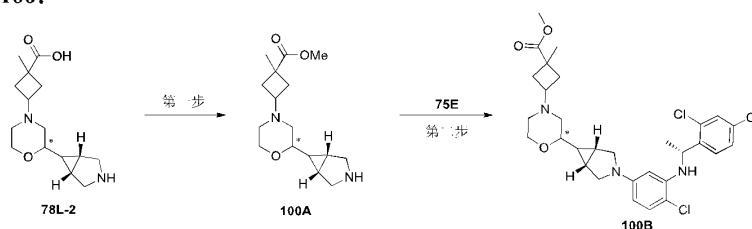
LC-MS (ESI): $m/z = 602.2 [M+H]^+$ 。

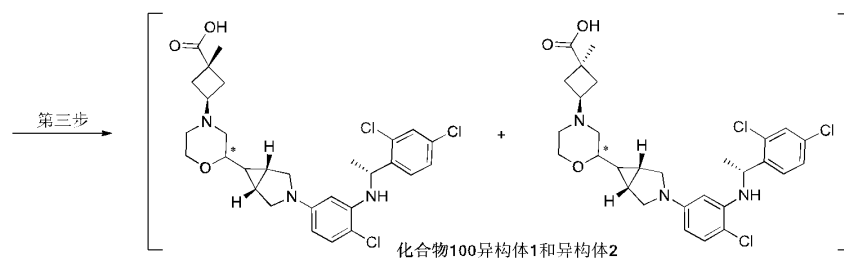
第五步：将 **99E** (315 mg, 0.52 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 及水 (4 mL) 的混合溶剂，随后加入一水合氢氧化锂 (109 mg, 2.60 mmol)，室温反应 3 h。向反应液中加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 4) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 **99** (142 mg, 46%)。

1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.32-7.31 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48-5.38 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.78-2.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 588.2 [M+H]^+$ 。

实施例 100:





第一步：将化合物 **78L-2** 的三氟乙酸盐 (500 mg, 0.983 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL)，于 0 °C 下加入氯化亚砷 (468 mg, 3.93 mmol)，加完后于室温继续搅拌。LCMS 监测原料完全消失后，直接浓缩，所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷：甲醇：氨水(v/v/v)= 80:20:0.5) 纯化得化合物

100A (277 mg, 95.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 295.2$ $[M+H]^+$ 。

第二步：以 **100A** (150 mg, 0.510 mmol) 和 **75E** (343 mg, 0.764 mmol) 为原料，参考实施例 82 第二步操作方法得化合物 **100B** (202 mg, 66.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 592.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步：以 **100B** (202 mg, 0.341 mmol) 为原料，参考实施例 82 第三步操作方法得到化合物 **100** 异构体 1 (41 mg, 20.8%) 和化合物 **100** 异构体 2 (10 mg, 5.07%)。

HPLC 分析条件：1. 仪器：岛津 LC-20AT；2. 色谱柱：Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m；3. 流动相体系：A for 0.05% TFA in H₂O；B for ACN；4. 梯度：B 5-95%；5. 流速：1.0 mL/min，运行时间：10 min。保留时间：化合物 **100** 异构体 1 保留时间：tR=4.404min；化合物 **100** 异构体 2 保留时间：tR=4.439 min。

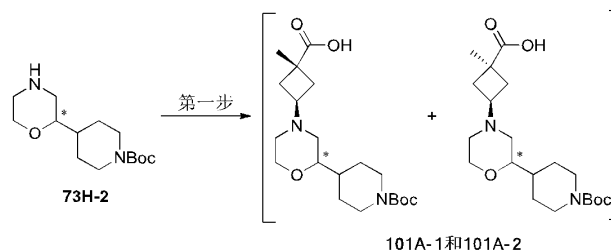
化合物 **100** 异构体 1：¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.82 (dd, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.59 (td, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 4H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.64 (dd, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.04 (t, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.71 (dt, 1H), 1.64 (dt, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.74 (dt, 1H)。

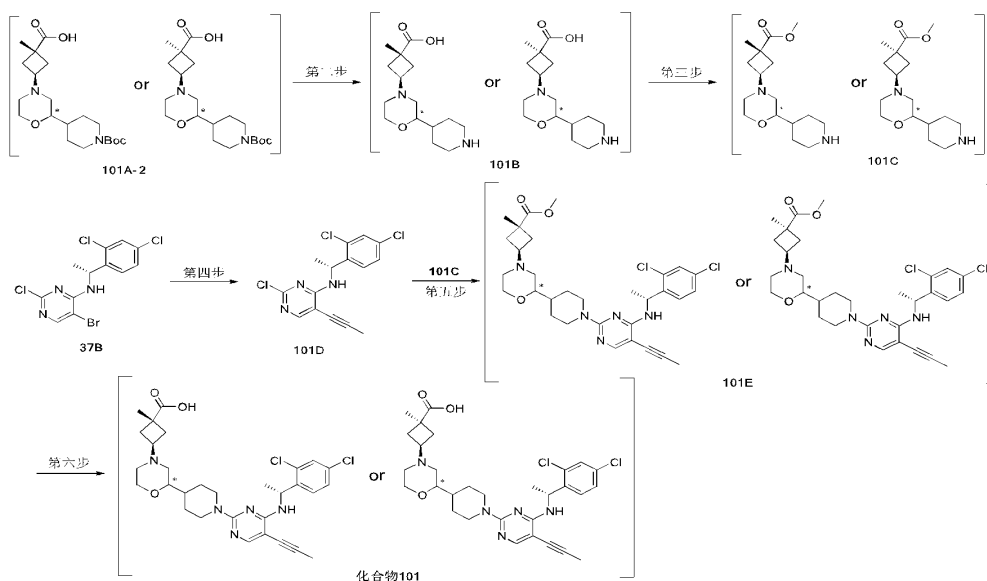
LC-MS (ESI): $m/z = 578.2$ $[M+H]^+$ ；

化合物 **100** 异构体 2：¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 2.98 (d, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 3H), 1.69 (tp, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.75 (dt, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 578.2$ $[M+H]^+$ 。

实施例 101：





第一步：依次将 **73H-2** (1.0 g, 3.70 mmol)、3-羧基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.5 g, 3.90 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL)，加入冰乙酸 (0.3 g, 5.00 mmol)，降温至 0℃，搅拌均匀后分批加入氨基硼氢化钠 (0.6 g, 9.55 mmol)，加完后继续搅拌 1h。反应完全后，加水 (30 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 10:1) 得到异构体 **101A-1** ($R_f=0.4$ (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 10:1), 700 mg, 49%) 和 **101A-2** ($R_f=0.2$ (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 10:1), 240 mg, 17%)。

第二步：将 **101A-2** (700 mg, 1.77 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，室温下滴加三氟乙酸 (2 mL)，滴加完毕后搅拌 30min。反应结束后，直接减压浓缩得到 **101B** 三氟乙酸盐 (730 mg, 100%)。

第三步：将 **101B** (730 mg, 1.84 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)，0℃下，缓慢滴加二氯亚砷 (2.2 g, 18.4 mmol)，滴加完毕后升至室温搅拌 1h。反应完全后，加入水 (10 mL)，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯：石油醚 (v/v)= 1:1) 得到 **101C** (470 mg, 86%)。

第四步：将化合物 **37B** (2.0 g, 5.2 mmol)、丙炔 (0.31 g, 7.76 mmol)、碘化亚铜 (0.1 g, 0.53 mmol)、双三苯基磷二氯化钯 (0.37 g, 0.53 mmol)、溶于三乙胺 (20 mL)，氮气氛围，80℃下搅拌 12h。反应结束，冷至室温，减压浓缩，残留物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯(v/v)=3:1) 纯化得到化合物 **101D** (1.3g, 71%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 340.0$ $[M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **101D** (116 mg, 0.34 mmol)、**101C** (100 mg, 0.34 mmol)、氟化铯 (206.6 mg, 1.36 mmol)、三乙胺 (103.2 mg, 1.02 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，100℃下搅拌 3h。反应结束，冷至室温，分别加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，萃取，分离有机相，水相用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物经柱层析 (二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1) 纯化得到化合物 **101E** (61 mg, 30%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 600.2 [M+H]^+$ 。

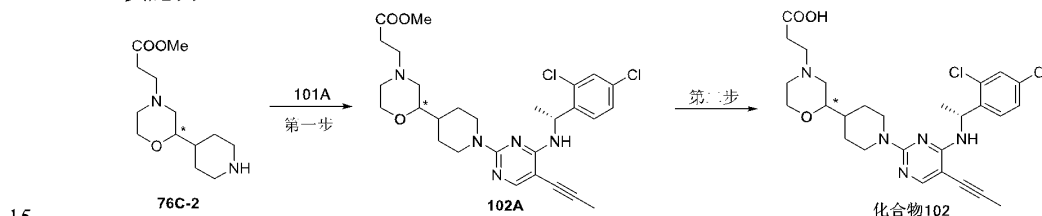
第三步：将化合物 **101E** (61.0 mg, 0.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL)、甲醇 (1 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液，搅拌均匀后加入氢氧化锂 (12.5 mg, 0.50 mmol)，室温反应 2 小时。反应完毕，高效液相制备纯化得到化合物 **101** (41 mg, 70%)。

5 制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18 (19mm×250mm)。样品用甲醇溶解，用 0.22 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55%，流量 15 mL/min。洗脱时间 20 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.45 (p, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.31 (dd, 3H), 2.90-2.55 (m, 6H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (dd, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (d, 1H), 0.93 (s, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 586.1 [M+H]^+$ 。

实施例 102:



第一步：以化合物 **76C-2** (170 mg, 0.66 mmol) 和 **101A** (271 mg, 0.80 mmol) 为原料，参考实施例 76 第三步操作方法得到化合物 **102A** (140 mg, 37.7%)。

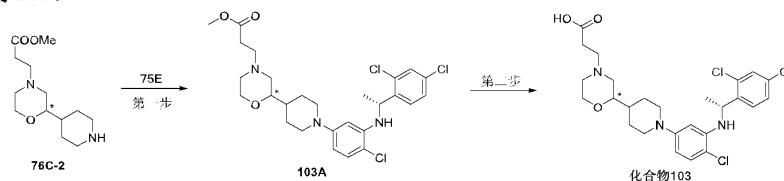
LCMS $m/z = 560.2 [M+H]^+$ 。

20 第二步：以化合物 **102A** (140 mg, 0.25 mmol) 为原料，参考实施例 76 第四步操作方法得到化合物 **102** (25 mg, 18.3%)。

LCMS $m/z = 546.6 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.75-2.51 (m, 6H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 6H)。

实施例 103:



第一步：以 **76C-2** (230 mg, 0.90 mmol) 和 **75E** (0.61 g, 1.36 mmol) 为原料参考实施例 76 第三步操作方法得到化合物 **103A** (0.17 g, 34.04%)。

LCMS (ESI): $m/z = 554.1 [M+H]^+$ 。

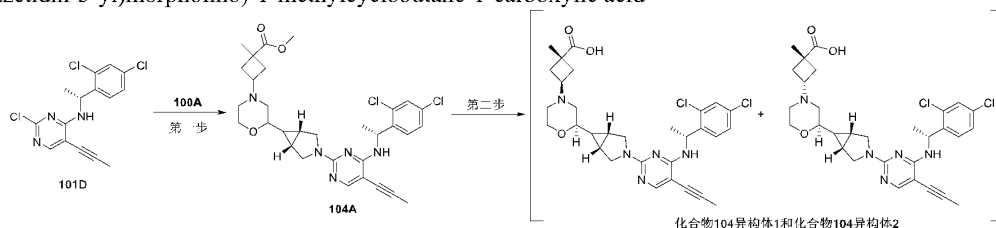
第二步：以 **103A** (170 mg, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 76 第四步操作方法得到化合物 **103** (108 mg, 64.41%)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.49-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.51-6.40 (m, 1H), 6.13-6.01 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 7H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 3H)。

LCMS $m/z = 540.4 [M+H]^+$ 。

实施例 104: (1S,3R)-3-((S)-2-(1-(5-氯-4-(((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)吗啉基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸(化合物 **104**)

(1S,3R)-3-((S)-2-(1-(5-chloro-4-(((R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)amino)pyrimidin-2-yl)-3-fluoroazetidin-3-yl)morpholino)-1-methylcyclobutane-1-carboxylic acid



第一步：以 **100A** (0.13 g, 0.45 mmol) 和 **101D** (190 mg, 0.56 mmol) 为原料，参考实施例 101 第五步操作方法得到得到 **104A** (154 mg, 57.58%)。

LCMS $m/z = 598.7 [M+H]^+$ 。

第二步：以 **104A** (154 mg, 0.26 mmol) 为原料，参考实施例 101 第六步操作得到化合物 **104** 异构体 1 (21 mg, 13.82%) 和异构体 2 (53 mg, 34.87%)。

HPLC 分析条件：1.仪器：岛津 LC-20AT；2.色谱柱：Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μ m；3.流动相体系：A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN；4.梯度：B 5-95%；5.流速：1.0 mL/min，运行时间：10 min。保留时间：化合物 **104** 异构体 1 保留时间：tR=3.404min；化合物 **104** 异构体 2 保留时间：tR=3.439 min。

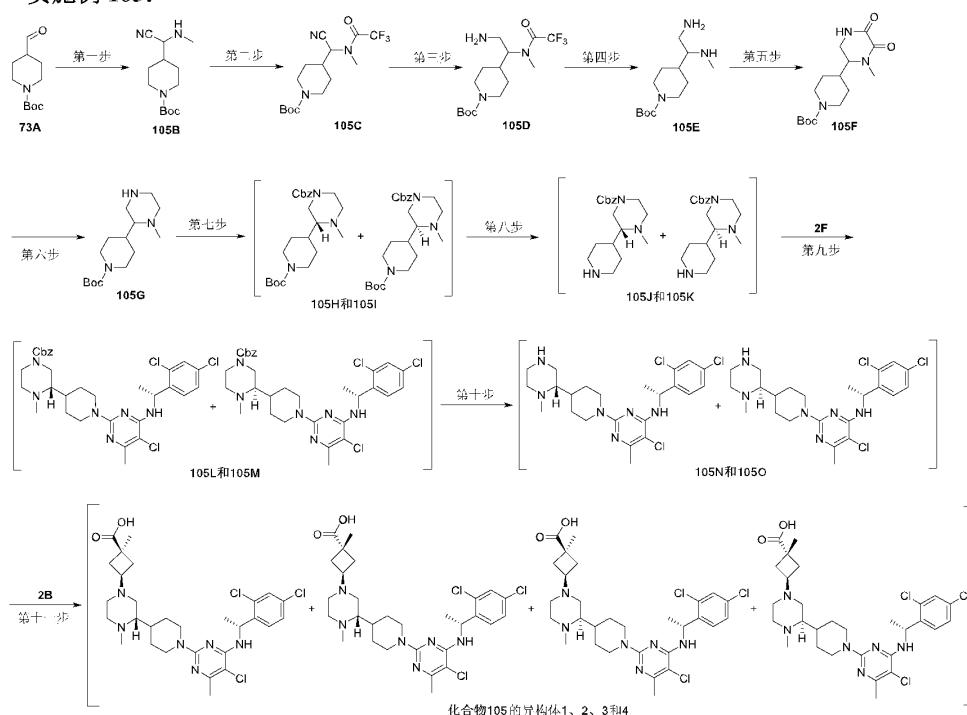
化合物 104 异构体 1: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.10 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.32-2.93 (m, 4H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.11 (s, 7H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 584.7 [M+H]^+$ 。

化合物 104 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.87-3.61 (m, 3H), 3.53-3.28 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.26-2.02 (m, 6H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 584.7 [M+H]^+$ 。

实施例 105:



第一步：以化合物 **73A** (50.0 g, 0.234 mol) 为原料，参考实施例 80 第一步操作方法得到粗品化合物 **105B** (42.1g)。

5 LCMS (ESI): $m/z = 254.2 [M+H]^+$ 。

第二步：以化合物 **105B** (42.1 g, 0.166 mol) 为原料，参考实施例 80 第二步操作方法得到粗品化合物 **105C** (53.0 g)。

LCMS (ESI): $m/z = 350.2 [M+H]^+$ 。

第三步：以化合物 **105C** (53.0 g) 为原料，参考实施例 80 第三步操作得到粗品化合物 **105D** (49.2 g)，直接投入下一步反应。

LCMS (ESI): $m/z = 354.2 [M+H]^+$ 。

第四步：以化合物 **105D** (49.2 g) 为原料，参考实施例 80 第四步操作得到粗品化合物 **105E** (31.0 g)。

LCMS (ESI): $m/z = 258.2 [M+H]^+$ 。

第五步：以化合物 **105E** (31.0 g) 为原料，参考实施例 80 第五步操作方法得到化合物 **105F** (24.7 g, 五步收率 33.8%)。

LCMS (ESI): $m/z = 312.2 [M+H]^+$ 。

第六步：以化合物 **105E** (24.0 g, 77.1 mmol) 为原料，参考实施例 80 第六步操作方法得到粗品化合物 **105G** (19.0 g)。

20 LCMS (ESI): $m/z = 284.2 [M+H]^+$ 。

第七步：以化合物 **105G** (19.0 g) 为原料，参考实施例 80 第七步操作方法得到化合物 **105H** (1.39 g, -两步收率 4.20%) 和化合物 **105I** (1.55 g, -两步收率 4.68%)。

HPLC 分析方法：1. 仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2. 色谱柱：Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3. 流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4. 梯度：B 5-40%；5. 流速：3 mL/min。保留时间：化合物 **105H**, 0.695 min；化合物 **105I**, 0.824 min。

LCMS (ESI): m/z =418.3 [M+H]⁺。

- 5 第八步：以化合物 **105H** (500 mg, 1.20 mmol) 为原料，参考实施例 80 第八步操作方法得到化合物 **105J** 的三氟乙酸盐粗品 (1.10 g)，不经纯化直接投入下一步反应。

LCMS (ESI): m/z =318.3 [M+H]⁺。

以化合物 **105I** (500 mg, 1.20 mmol) 为原料参考实施例 80 第八步操作方法得到化合物 **105K** 的三氟乙酸盐粗品 (1.10 g)。

- 10 LCMS (ESI): m/z =318.3 [M+H]⁺。

第九步：以上一步所得的 **105J** 的三氟乙酸盐粗品 (1.10 g) 和化合物 **2F** (472 mg, 1.35 mmol) 为原料，参考实施例 80 第九步操作得到化合物 **105L** (570 mg, 两步收率 75.3%)。

LCMS (ESI): m/z =631.2 [M+H]⁺。

- 15 以化合物 **105K** 的三氟乙酸盐粗品 (1.10 g) 和化合物 **2F** (472 mg, 1.35 mmol) 为原料，参考实施例 80 第九步操作得到化合物 **105M** (660 mg, 两步收率 87.2%)。

LCMS (ESI): m/z =631.2 [M+H]⁺。

第十步：以化合物 **105L** (570 mg, 0.902 mmol) 为原料，参考实施例 80 第十步操作方法得到化合物 **105N** 的粗品 (544 mg)，不经纯化直接投入下一步反应。

LCMS (ESI): m/z =497.2 [M+H]⁺。

- 20 以化合物 **105M** (660 mg, 1.04 mmol) 为原料，参考实施例 80 第十步操作方法得到化合物 **105O** 的粗品 (454 mg)。

LCMS (ESI): m/z =497.2 [M+H]⁺。

- 25 第十一步：将上一步所得的化合物 **105N** 的粗品 (544 mg) 溶解于甲醇(15 mL) 中，依次加入化合物 **2B** (210 mg, 1.64 mmol) 和醋酸 (65.6 mg, 1.09 mmol)，于室温下搅拌 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (137 mg, 2.19 mmol)，继续搅拌 3 小时。LCMS 监测反应完毕后，加入水 (1 mL) 淬灭反应，直接送制备 HPLC 分离纯化，得到化合物 **105** 异构体 1 (90 mg, 两步收率 16.4%)和化合物 **105** 异构体 2 (96 mg, 两步收率 17.5%)。

- 30 制备 HPLC 分离纯化方法：1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含 0.1% 乙酸铵)；b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 5% – 50%；c. 流量 12 mL/min；d. 洗脱时间 30 min。

- 35 HPLC 分析条件：1. 仪器：岛津 LC-20AT；2. 色谱柱：Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm；3. 流动相体系：A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN；4. 梯度：B 5-95%；5. 流速：1.0 mL/min，运行时间：10 min。保留时间：化合物 **105** 异构体 1 保留时间：t_R=3.243 min；化合物 **105** 异构体 2 保留时间：t_R=3.262 min。

化合物 **105** 异构体 1：¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 5.41 (q, 1H), 4.69-4.50 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.73-2.53 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 5H), 1.34 (s, 3H),

1.20 (qd, 1H), 0.77 (q, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$;

化合物 **105** 异构体 2: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.43 (q, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.73-2.48 (m, 6H), 2.43 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 4H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (qd, 1H), 0.88-0.72 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$;

以 **105O** 为原料, 参考上述合成方法得到化合物 **105** 异构体 3 (40 mg, 两步收率 6.28%) 和化合物 **105** 异构体 4 (31 mg, 两步收率 4.87%)。

HPLC 分析条件: 1.仪器: 岛津 LC-20AT; 2.色谱柱: Xtimate C18 4.6*50mm, 3 μm ; 3.流动相体系: A for 0.05% TFA in H_2O ; B for ACN; 4.梯度: B 5-95%; 5.流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 化合物 **105** 异构体 3 保留时间: 3.271 min; 化合物 **105** 异构体 4 保留时间: 3.233 min。

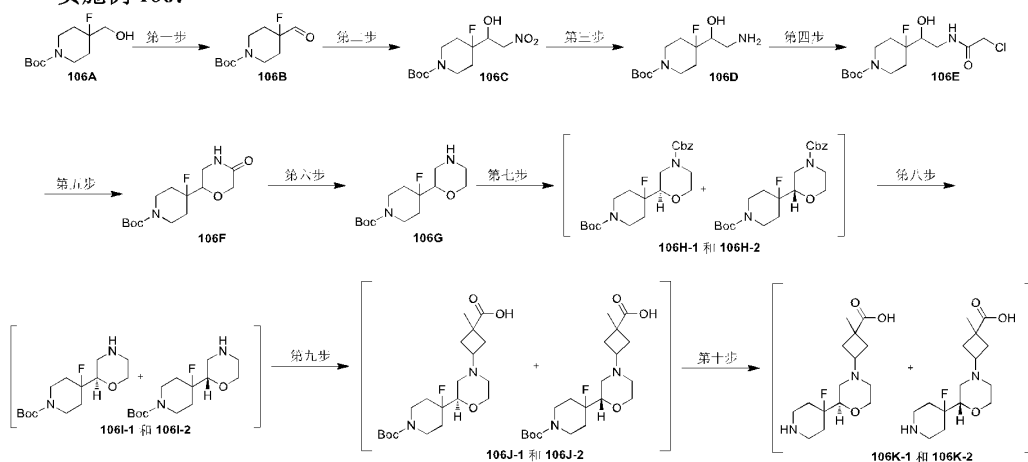
化合物 **105** 异构体 3: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.39 (q, 1H), 4.66-4.51 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 3H), 2.76 (d, 1H), 2.70-2.51 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.31 (td, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.41-1.32 (m, 4H), 1.11 (qd, 1H), 0.89 (d, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$;

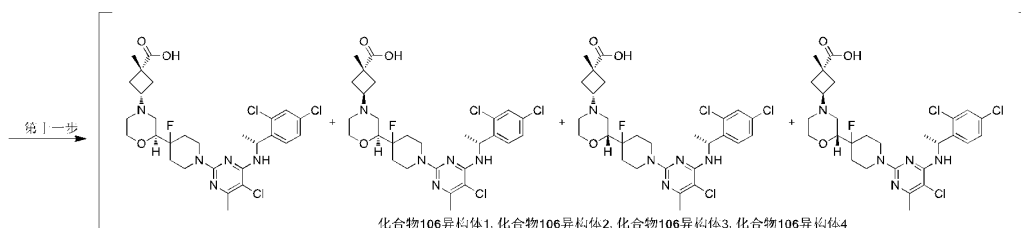
化合物 **105** 异构体 4: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.43 (q, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.66 (tt, 2H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 4H), 2.30 (t, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.65 (d, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.46 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (qd, 1H), 1.06-0.92 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$ 。

实施例 106:



25



第一步：化合物 **106A** (18.0 g, 80.6 mmol) 溶于乙酸乙酯 (200 mL)，加入 IBX (45.1 g, 161.2 mmol)，搅拌回流 17 小时。反应完全后，冷至室温，过滤，浓缩得化合物 **106B** 粗品 (18.0 g)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 LCMS $m/z = 176.1 [M+H-^tBu]^+$ 。

第二步：以化合物 **106B** (18.0 g, 77.8 mmol) 为原料，参考实施例 73 第一步操作方法得到化合物 **106C** (21.0 g, 92.3%)。

LCMS $m/z = 237.1 [M+H-^tBu]^+$ 。

第三步：以化合物 **106C** (21.0 g, 71.8 mmol) 为原料，参考实施例 73 第二步操作方法得到化合物 **106D** 粗品 (18.4 g, 97.6%)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 207.2 [M+H-^tBu]^+$ 。

第四步：以化合物 **106D** (17.3 g, 65.9 mmol) 为原料，参考实施例 73 第三步操作方法得到化合物 **106E** (17.0 g, 76.1%)。

LCMS $m/z = 239.1 [M+H-Boc]^+$ 。

15 第五步：以化合物 **106E** (17 g, 50.2 mmol) 为原料，参考实施例 73 第四步操作方法得到化合物 **106F** (15.0 g, 98.7%)。

LCMS $m/z = 203.2 [M+H-Boc]^+$ 。

第六步：以化合物 **106F** (16 g, 52.9 mmol) 为原料，参考实施例 73 第五步操作方法得到化合物 **106G** (13 g, 90.9%)。

20 LCMS $m/z = 233.2 [M+H-^tBu]^+$ 。

第七步：以化合物 **106G** (13 g, 45.1 mmol) 为原料，参考实施例 73 第六步操作方法得到两个异构体，化合物 **106H-1** (4.89 g, 保留时间 1.525 min, 25.7%) 和化合物 **106H-2** (5.34 g, 保留时间 1.656 min, 28.1%)。HPLC 分析方法：1.仪器：SHIMADZU LC-30AD SFC；2.色谱柱：Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D., 3μm；3.流动相体系：A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH；4.梯度：B 5-40%；5.流速：3 mL/min。

LCMS $m/z = 323.2 [M+H-Boc]^+$ 。

第八步：以化合物 **106H-1** (1.0 g, 2.37 mmol) 为原料，参考实施例 73 第七步操作方法得到化合物 **106I-1** (650 mg, 95.2%)。

30 以化合物 **106H-2** (500 mg, 1.18 mmol) 为原料，参考实施例 73 第七步操作方法得到化合物 **106I-2** (320 mg, 93.8%)。

LCMS $m/z = 233.2 [M+H-^tBu]^+$ 。

第九步：以化合物 **106I-1** (650 mg, 2.25 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (349 mg, 2.70 mmol) 为原料，参考实施例 73 第八步操作方法得到化合物 **106J-1** (600 mg, 66.5%)。

以化合物 **106I-2** (320 mg, 1.11 mmol) 为原料, 参考实施例 73 第八步操作方法为得到化合物 **106J-2** (300 mg, 67.5%)。

LCMS $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。

第十步: 以化合物 **106J-1** (600 mg, 1.50 mmol) 为原料, 参考实施例 73 第九步操作方法得到
5 化合物 **106K-1** 的三氟乙酸盐 (600 mg, 96.6%)。

以化合物 **106J-2** (300 mg, 0.75 mmol) 为原料, 参考实施例 73 第九步操作方法得到化合物 **106K-2** 的三氟乙酸盐 (300 mg, 96.6%)。

LCMS $m/z = 301.2 [M+H]^+$ 。

第十一步: 以化合物 **2F** (200 mg, 0.57 mmol) 和化合物 **106K-1** (472 mg, 1.14 mmol) 为原料,
10 参考实施例 73 第十步操作方法得到标题化合物 **106** 异构体 1 ($R_f=0.3$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 100.0 mg, 28.5%) 和标题化合物 **106** 异构体 2 ($R_f=0.2$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 80.0 mg, 22.8%)。

化合物 **106** 异构体 1: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H),
15 3.49-3.38 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.81-1.55 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 5H), 1.27 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 614.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **106** 异构体 2: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.85- 3.74 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H),
20 3.29-3.20 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.59- 2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 614.2 [M+H]^+$ 。

以化合物 **106K-2** (236 mg, 0.57 mmol) 和化合物 **2F** (100 mg, 0.28 mmol) 为原料参考实施例
73 第十步操作方法得到化合物 **106** 异构体 3 ($R_f=0.3$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 50.0 mg, 28.5%)
25 和化合物 **106** 异构体 4 ($R_f=0.2$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 60.0 mg, 34.3%)。

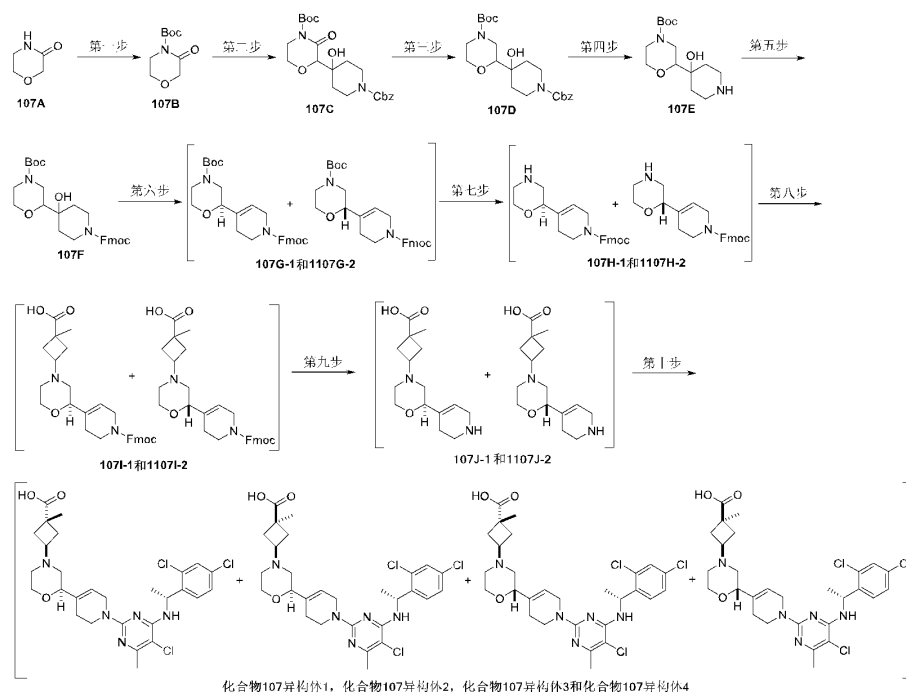
化合物 **106** 异构体 3: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82-1.52 (m, 7H), 1.48-1.42 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)。

30 LCMS $m/z = 614.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **106** 异构体 4: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.84- 3.72 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.69- 2.60 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 3H), 1.71-1.54 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)。

35 LCMS $m/z = 614.2 [M+H]^+$ 。

实施例 107:



第一步：将化合物 **107A** (30.0 g, 296.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 ml), 依次加入三乙胺 (90.1 g, 890.37 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (3.63 g, 29.68 mmol), 加完控温 0~10℃ 缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (129.54 g, 593.56 mmol), 加完后升至室温反应 2 小时。反应完毕后浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到化合物 **107B** (56.0 g, 93.7%)。

第二步：氮气氛围下, 将化合物 **107B** (50.0 g, 248.48 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (500 ml), 降温至 -78℃ 后缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂 (261 ml, 261 mmol, 1.0 mol/L), 滴加完毕后保持 -78℃ 搅拌 0.5 小时, 控温 -78℃ 缓慢滴加 1-苄氧羰基-4-哌啶酮 (63.75 g, 273.31 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 滴加完毕后保温 -78℃ 反应 1 小时, 然后缓慢升至室温反应 2 小时。反应完毕后加入饱和氯化铵水溶液 (300 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=4:1) 得到化合物 **107C** (35.2 g, 32.6%)。

第三步：化合物 **107C** (35.2 g, 81.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (350 mL), 控温 0~10℃ 缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (202.5 ml, 405.1 mmol, 2.0 mol/L), 滴加完毕后升温至 70℃ 反应 15 小时。反应完毕后, 控温 0~10℃ 缓慢滴加甲醇淬灭反应, 淬灭后浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=4:1) 得到化合物 **107D** (17.3 g, 50.7%)。

第四步：将化合物 **107D** (17.3 g, 41.14 mmol) 溶于甲醇 (170 mL), 加入钯碳 (2.23 g, Pd 含量 10%), 氢气氛围下反应 3 小时。反应完毕后过滤, 滤液浓缩得化合物 **107E** 粗品 (11.1 g, 94.2%), 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第五步：将化合物 **107E** (11.1 g, 38.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂, 加入固体碳酸氢钠 (9.77 g, 116.21 mmol), 随后降温至 0~5℃, 分批加入 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯 (14.38 g, 42.64 mmol), 然后继续在 0~5℃ 反应 1 小时。反应完毕后加水, 乙酸

乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到化合物 **107F** (13.3 g, 67.4%)。

第六步: 将化合物 **107F** (13.3 g, 26.15 mmol) 溶于甲苯 (150 mL), 加入伯吉斯试剂 (12.46 g, 52.3 mmol), 加完后升温至 100℃反应 3 小时, 反应完毕后浓缩, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **107G** 消旋体 (4.8 g, 37.4%), 消旋体经手型拆分得到化合物 **107G-1** (1.9 g, 保留时间 1.97 min, 14.8%) 和化合物 **107G-2** (2.1 g, 保留时间 2.25 min, 16.3%)。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC; 2. 色谱柱: Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂, B for 0.05%DEA in MeOH; 4. 梯度: B 5-40%; 5. 流速: 3 mL/min。

制备色谱分离条件: 1. 仪器: Waters 150 SFC; 2. 色谱柱: Chiralpak OX -Column (250×30mm, I.D 30mm, 10um particle size); 3. 流动相体系: A for CO₂ and B for MeOH +ACN (0.1%NH₃·H₂O); 4. 梯度: B 20%; 5. 流速: 100 mL/min; 6. 洗脱时间: 5.2min。

第七步: 将化合物 **107G-1** (1.0 g, 2.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟乙酸 (3.0 mL), 加完室温下搅拌 3 小时。反应完毕后浓缩, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=7~8, 二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **107H-1** (0.78 g, 97.9%)。

参照上述操作, 以化合物 **107G-2** (1.0 g, 2.04 mmol) 为原料得到标题化合物 **107H-2** (0.75 g, 94.1%)。

第八步: 以化合物 **107H-1** (0.78 g, 2.00 mmol) 和 3-羰基-1-甲基-环丁烷甲酸 (0.28 g, 2.18 mmol) 为原料, 参考实施例 73 第八步操作方法得到化合物 **107I-1** (0.85 g, 84.5%)。

以化合物 **107H-2** (0.75g, 1.92mmol) 为原料, 参考实施例 73 第八步操作方法得到标题化合物 **107I-2** (0.82 g, 84.9%)。

M/Z (ESI): m/z=503.5[M+H]⁺。

第九步: 将化合物 **107I-1** (0.85 g, 1.69 mmol) 溶于甲醇, 加入氢氧化锂 (0.35 g, 8.53 mmol) 的水 (1 mL) 溶液, 随后在室温下搅拌 5 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 值至 7~8, 减压浓缩, 向残留物中加入水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 收集水相, 水相浓缩后残留物用二氯甲烷溶解, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **107J-1** (0.41 g, 86.5%)。

参照上述操作, 以化合物 **107I-2** (0.82 g, 1.63 mmol) 为原料得到标题化合物 **107J-2** (0.4 g, 87.5%)。

M/Z (ESI): m/z=281.3[M+H]⁺。

第十步: 以化合物 **2F** (0.3 g, 0.85 mmol) 和化合物 **107J-1** (0.31g, 1.10 mmol) 为原料, 参考实施例 73 第十步操作方法得到化合物 **107** 异构体 1 (R_f=0.4 (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 110.0 mg, 21.7%) 和化合物 **107** 异构体 2 (R_f=0.2 (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 100.0 mg, 19.7%)。

化合物 **107** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.46-5.39 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.75-3.62 (m, 3H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.50(d, 3H), 1.41(s,

3H)。

MS M/Z (ESI): $m/z = 594.6[M+1]^+$ 。

化合物 **107** 异构体 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.46-5.40 (m, 2H), 4.12-3.82 (m, 5H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 5H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.42 (s, 3H)。

MS M/Z (ESI): $m/z = 594.6[M+1]^+$ 。

参照上述操作化合物 **107J-2** (0.31g, 1.10 mmol) 为原料得到标题化合物 **107** 异构体 3 ($R_f=0.4$ (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 130.0 mg, 25.7%) 和标题化合物 **107** 异构体 4 ($R_f=0.2$ (乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 110.0mg, 21.75%)。

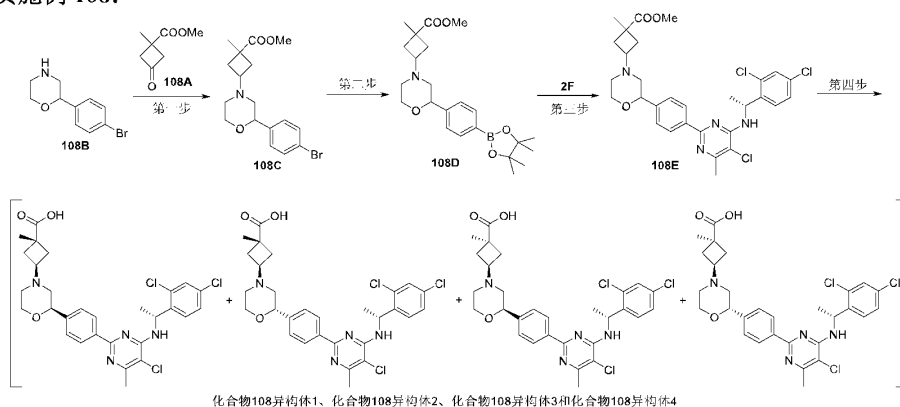
化合物 **107** 异构体 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.36(s, 3H)。

MS M/Z (ESI): $m/z = 594.6[M+1]^+$ 。

化合物 **107** 异构体 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.39(s, 3H)。

MS M/Z (ESI): $m/z = 594.6[M+1]^+$ 。

实施例 108:



第一步: 以 **108A** (400 mg, 2.81 mmol) 和 **108B** (680 mg, 2.81 mmol) 为原料, 参考实施例 9 第八步操作方法得到得到 **108C** (460 mg, 44%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 368.4 [M+H]^+$ 。

第二步: 将 **108C** (460 mg, 1.25 mmol)、联硼酸频那醇酯 (413 mg, 1.63 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基磷)二茂铁]钯 (91 mg, 0.13 mmol) 及乙酸钾 (245 mg, 2.50 mmol), 溶于 DMSO (10 mL), 氮气氛围, 于 90℃ 反应过夜。反应完毕后, 冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅

胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=40:1) 得到 **108D** (415 mg, 80%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 416.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 将 **108D** (415 mg, 1.0 mmol)、**2F** (351 mg, 1.0 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (73 mg, 0.10 mmol) 及碳酸钾 (276 mg, 2.0 mmol), 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂, 氮气氛围, 于 90℃ 反应过夜。反应完毕后, 冷却至室温, 向反应液中加入 30 mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=4:1) 得到 **108E** (240 mg, 40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 603.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 以 **108E** (240 mg, 0.40 mmol) 为原料, 参考实施例 1 第三步操作方法得到化合物 **108** 异构体 1 (8 mg, 3.42%)、化合物 **108** 异构体 2 (9 mg, 3.85%)、化合物 **108** 异构体 3 (11 mg, 4.70%) 和化合物 **108** 异构体 4 (9 mg, 3.85%)。

HPLC 分析方法: 1.仪器: Shimadzu LC-2020; 2.色谱柱: Phenomenex C18; 3.流动相体系: A for 0.1% TFA in H₂O; B for ACN; 4.梯度: B 10-80%; 5.流速: 1.2 mL/min。保留时间: 化合物 **108** 异构体 1 保留时间: $t_R=1.794$ min; 化合物 **108** 异构体 2 保留时间: $t_R=1.908$ min; 化合物 **108** 异构体 3 保留时间: $t_R=2.074$ min; 化合物 **108** 异构体 4 保留时间: $t_R=2.247$ min。

化合物 **108** 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **108** 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.10 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

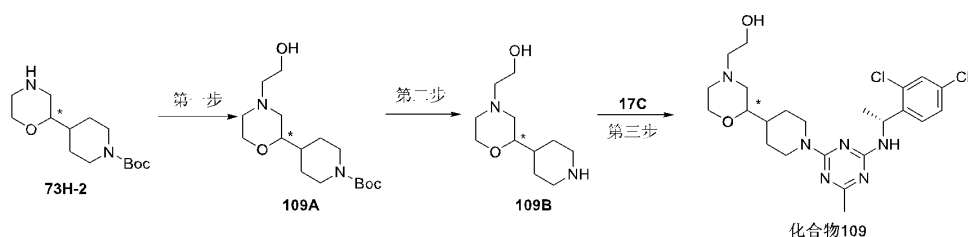
化合物 **108** 异构体 3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.13 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.64-5.58 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **108** 异构体 4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.12 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.64-5.57 (m, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

实施例 109:



第一步：以 **73H-2** (1.1 g, 4.07 mmol) 为原料，参考实施例 87 第一步操作方法得到化合物 **109A** (1.13 g, 88.3%)。

LCMS $m/z = 315.2 [M+H]^+$ 。

5 第二步：以 **109A** (200 mg, 0.64 mmol) 为原料，参考实施例 87 第二步操作方法得到化合物 **109B** (198 mg, 99.7%)。

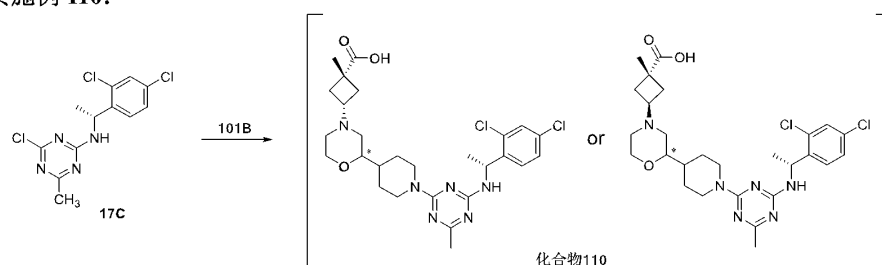
LCMS $m/z = 215.2 [M+H]^+$ 。

第三步：以 **109B** (67 mg, 0.31 mmol) 和 **17C** (100 mg, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 87 第三步操作方法得到化合物 **109** (60 mg, 38.5%)。

10 LCMS $m/z = 495.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.56-5.29 (m, 2H), 4.86-4.47 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.31-3.14 (m, 1H), 2.84-2.45 (m, 7H), 2.27-2.18 (m, 4H), 2.04-1.69 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.35-1.05 (m, 2H)。

实施例 110:



15

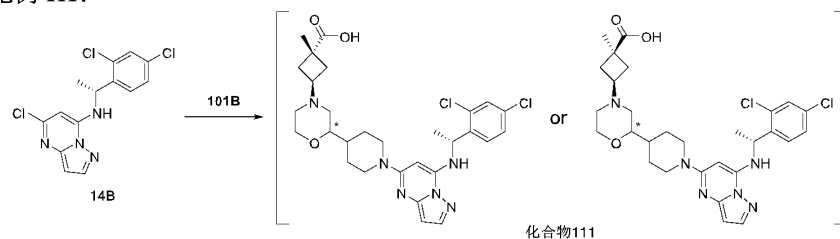
以化合物 **101B** (178 mg, 0.52 mmol) 和化合物 **17C** (200 mg, 0.63 mmol) 为原料，参考实施例 9 第十步操作方法得到标题化合物 **110** (50 mg, 28.2%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98-7.87 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.47-5.25 (m, 1H), 4.87-4.44 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.93-2.45 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 2.01-1.52 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32-1.04 (m, 2H)。

20

LCMS $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 。

实施例 111:

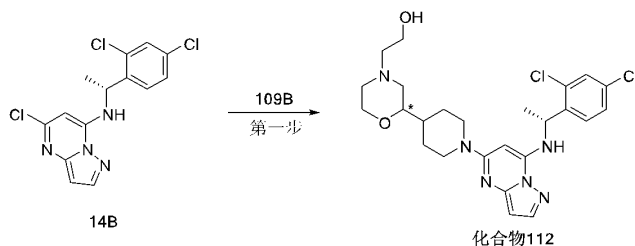


以 **14B** (61.5 mg, 0.18 mmol) 和 **101B** (50.0 mg, 0.18 mmol) 为原料, 参考实施例 9 第十步操作方法得到化合物 **111** (25 mg, 24%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.16 (d, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 5H), 2.41 (dd, 2H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.57 (dd, 7H), 1.26 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 587.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 112:

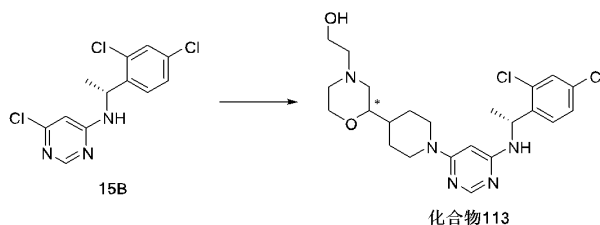


以 **109B** (67 mg, 0.31 mmol) 和 **17B** (100 mg, 0.31 mmol) 为原料, 参考实施例 87 第三步操作方法得到化合物 **112** (27 mg, 20%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.07 (p, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (d, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.49 (t, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.71 (dt, 4H), 2.36 (td, 2H), 2.01 (td, 1H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.57 (dd, 5H), 1.17 (d, 1H), 1.01 (dd, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z = 519.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 113:

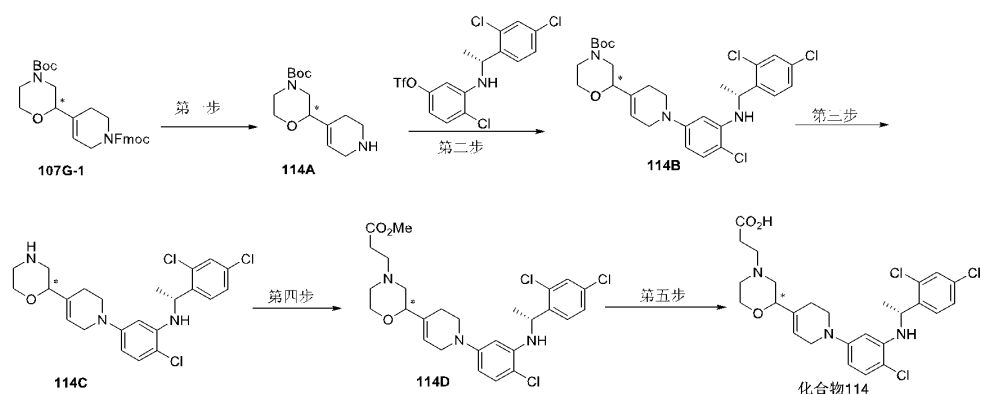


以 **109B** (67 mg, 0.31 mmol) 和 **15B** (100 mg, 0.31 mmol) 为原料, 参考实施例 87 第三步操作方法得到化合物 **113** (80 mg, 35.43%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.14-8.04 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.367-7.32 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 3H), 1.33-1.08 (m, 2H)。

LCMS (ESI): m/z = 480.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 114:



- 第一步：将化合物 **107G-1** (350 mg, 0.713 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中，室温下加入一水合氢氧化锂(89.8 mg, 2.14 mmol)，加毕室温反应约 4 小时。TLC 监测原料消失后加入水(5 mL)，用二氯甲烷(5 mL×8)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇(v/v)=100:0~80:20)纯化得到化合物 **114A** (144 mg, 75.2%)。

LCMS (ESI): $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。

第二步：以化合物 **114A** (135 mg, 0.503 mmol) 和 **75E** (293 mg, 0.654 mmol) 为原料，参考实施例 82 第二步操作得到化合物 **114B** (179 mg, 62.8%)。

LCMS (ESI): $m/z = 566.2 [M+H]^+$ 。

- 第三步：将含有化合物 **114B** (179 mg, 0.306 mmol) 溶解于干燥二氯甲烷 (6 mL) 中，于室温下加入三氟乙酸 (2 mL)，加完继续反应 1 小时。LCMS 监测反应完后，直接浓缩得到 **114C** 的三氟乙酸盐粗品 (350 mg)，不经纯化直接投入下一步反应。

LCMS (ESI): $m/z = 466.1 [M+H]^+$ 。

- 第四步：以化合物 **114C** 的三氟乙酸盐 (200 mg) 和 3-溴丙酸甲酯 (84.6 mg, 0.507 mmol) 为原料，参考实施例 88 第一步操作得到化合物 **114D** (62 mg, 两步收率 62.2%)。

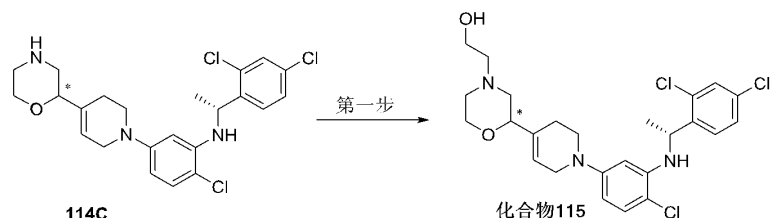
LCMS (ESI): $m/z = 552.2 [M+H]^+$ 。

第五步：以化合物 **114D** (62 mg, 0.112 mmol) 为原料，参考实施例 76 第四步操作方法得到化合物 **114** (36 mg, 60.4%)。

- ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.01 (ddd, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.57 – 3.39 (m, 2H), 3.23 – 3.06 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.64 – 2.40 (m, 4H), 2.16 (tt, 2H), 1.54 (d, 3H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 538.1 [M+H]^+$ 。

实施例 115:



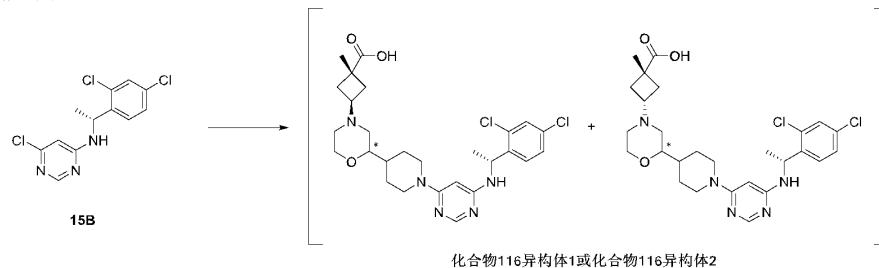
- 以化合物 **114C** 的三氟乙酸盐粗品 (150 mg) 为原料，参考实施例 87 第一步操作得到化合物

115 (21 mg, 两步收率 30.4%)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.73 (dq, 1H), 4.94 (q, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.88 (ddt, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.27 (td, 1H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.53 (d, 3H)。

5 LCMS (ESI): $m/z = 510.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 116:



以 **73J-2** (280mg, 0.99 mmol) 和 **15B** 为原料, 参考实施例 73 第十步反应操作方法得到化合物 **116** 异构体 1 ($R_f=0.3$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 60 mg, 11.05%) 和化合物 **116** 异构体 2 ($R_f=0.2$ (乙酸乙酯: 甲醇 (v/v)= 9:1), 40 mg, 7.37%)。

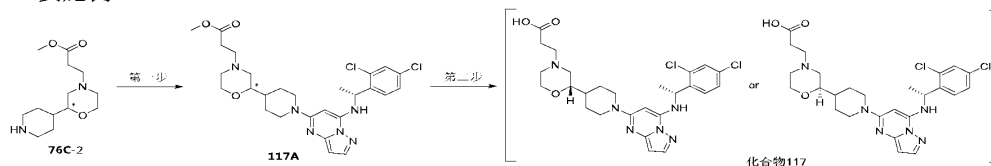
化合物 **116** 异构体 1: LCMS $m/z = 548.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.29-10.12 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 3H), 3.05-2.73 (m, 4H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 3H), 1.45 (s, 3H)。

化合物 **116** 异构体 2: LCMS $m/z = 548.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.38-4.18 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.51-1.37 (s, 4H), 1.35-1.20 (m, 1H)。

实施例 117:

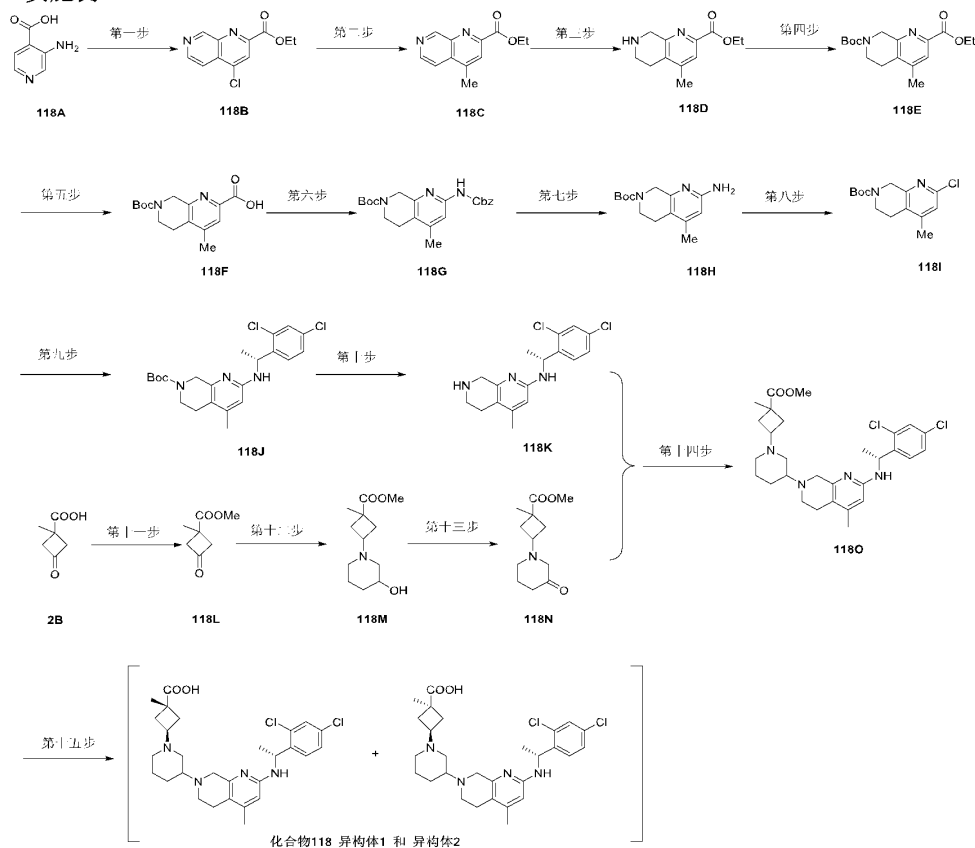


以 **14B** (95.2 mg, 0.31 mmol) 和 **76C-2** (80.0 mg, 0.31 mmol) 为原料, 参考实施例 76 第三、四步操作得到化合物 **117** (14 mg, 18.3%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.74 (d, 3H), 2.64 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.34 (t, 2H), 1.98 (dd, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.77 (dd, 2H), 1.59 (d, 4H), 1.55 (s, 1H), 1.25 (s, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 547.2 [M+H]^+$ 。

实施例 118:



第一步：将 **118A** (35.0 g, 0.25 mol) 溶于丙酮酸乙酯 (105 mL)，室温搅拌 30 分钟后，加入三氯氧磷 (175 mL)，加入完毕升温至 100℃ 反应 3 小时。反应完全后冷至室温，浓缩除去大部分三氯氧磷，向残余物中加入乙酸乙酯 (500 mL)，然后倒入 500 g 冰块中，使用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8，经硅藻土过滤，滤液进行萃取，分出有机相，乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取水相，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品，粗品经柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 100:0~1:1) 得到化合物 **118B** (12.1 g, 20.23%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 237.1[M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **118B** (13.0 g, 54.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (150 mL)，然后依次加入甲基硼酸 (6.55 g, 0.11 mol)， $Pd(PPh_3)_4$ (6.35 g, 5.5 mmol)，碳酸钾 (30.4 g, 0.22 mol)，加入完毕氮气置换，然后升温至 100℃ 反应过夜。反应结束，冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯 (20 mL×3) 洗涤，滤液浓缩后得到粗品，粗品经柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 100:0~1:1) 得到产物 **118C** (11.2 g, 94.29%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 217.3[M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **118C** (11.2 g, 51.79 mmol) 溶于乙酸 (100 mL)，室温下分批加入氨基硼酸钠 (13.4 g, 0.21 mol)，完毕后室温反应过夜。反应完全后，浓缩，得到化合物 **118D** 粗品，

直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 221.2 [M+H]^+$ 。

- 第四步：将上一步得到化合物 **118D** 粗品溶于四氢呋喃 (200 mL)，加入水 (300 mL)，搅拌均匀后，分批加入碳酸氢钠固体调节 pH 至 8-9，随后加入二碳酸二叔丁酯 (16.9 g, 77.63 mmol)，
5 完毕后室温反应过夜。加入乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品使用柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 100:0~1:1) 得到化合物 **118E** (11.9 g, 77.47%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 321.2 [M+H]^+$ 。

- 第五步：将化合物 **118E** (11.9 g, 37.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL)，依次加入水 (50 mL)，
10 一水合氢氧化锂 (2.3 g, 55.71 mmol)，室温搅拌过夜。反应完成后，降温至 0~5℃，滴加 0.5M 盐酸调节 pH 至 4-5，随后加入乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩除去大部分溶剂，加入石油醚 (50 mL)，搅拌，析出固体，过滤，滤饼干燥后得到化合物 **118F** (10.0g, 92.11%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 293.2 [M+H]^+$ 。

- 第六步：将化合物 **118F** (8.0 g, 27.4 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL)，加入三乙胺 (13.8 g,
15 0.14 mmol)。0℃下，滴加 DPPA (15.0 g, 54.7 mmol)，滴加完毕室温搅拌 30 分钟，随后加入苯甲醇 (8.8 g, 82.2 mmol)，然后升温至 100℃反应 5 小时。反应完毕，降温至室温，浓缩，除去大部分溶剂，加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品使用柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 100:0~2:1) 得到产物 **118G**
20 (1.9 g, 17.47%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 398.5 [M+H]^+$ 。

- 第七步：将化合物 **118G** (1.9 g, 4.7mmol) 溶于甲醇 (30 mL)，加入 10% Pd/C (0.2 g)，氢气氛围下，
室温搅拌过夜。反应完毕，过滤，滤液浓缩后得到粗品，粗品使用柱层析分离纯化 (DCM: MeOH (v/v)= 100:0~10:1) 得到化合物 **118H** (0.8 g, 63.55%)。

- 25 LC-MS (ESI): $m/z = 264.2 [M+H]^+$ 。

- 第八步：将化合物 **118H** (0.4 g, 1.5 mmol) 溶于干燥二氯甲烷 (10 mL)，加入无水氯化铜 (0.40 g, 3.1 mmol)，随后滴加亚硝酸异戊酯 (0.87 g, 7.6 mmol)，滴加完毕后，室温搅拌 40 小时。
过滤，滤液浓缩后得到粗品，粗品使用柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 100:0~5:1) 得到化合物 **118I** (0.21 g, 48.86%)。

- 30 LC-MS (ESI): $m/z = 283.1 [M+H]^+$ 。

- 第九步：将化合物 **118I** (0.21 g, 0.74 mmol) 溶于干燥 1,4-二氧六环 (5 mL)，然后依次加入
(*R*)-1-(2,4-二氯苯基)乙烷-1-胺 (0.28 g, 1.47 mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.14 g, 0.15mmol)，XantPhos (0.17 g, 0.30 mmol)，碳酸钾 (0.51 g, 3.7 mmol)，完毕后氮气氛围，升温至 100℃反应过夜。冷却至室温，
加入乙酸乙酯 (10 mL) 稀释，过滤，滤液浓缩后得到粗品，粗品使用柱层析分离纯化 (石
35 油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 100:0~1:1) 得到化合物 **118J** (0.20 g, 61.94%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 436.6 [M+H]^+$ 。

第十步：将化合物 **118J** (0.20g, 0.46 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL)，然后加入氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (2.0 mL, 4M)，完毕后室温搅拌至原料消失。加入饱和碳酸钾水溶液调节 pH 至

9-10, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到产物化合物 **118K** (0.14 g, 93.3%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 336.1$ $[M+H]^+$ 。

第十一步: 将化合物 **2B** (1.5 g, 11.7 mmol) 溶于干燥 DMF (20 mL), 加入碳酸钾粉末 (2.4 g, 17.5 mmol), 搅拌 5 分钟后, 滴加碘甲烷 (3.3 g, 23.4 mmol), 滴加完毕后室温搅拌 4 小时。反应
5 完毕后, 加入水 (60 mL), 甲基叔丁基醚 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到化合物 **118L** 粗品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 143.1$ $[M+H]^+$ 。

第十二步: 将化合物 **118L** 粗品溶于 1,2-二氯乙烷 (40 mL), 加入 3-羟基哌啶 (2.4 g, 23.4 mmol), 随后滴加乙酸 (0.7 g, 11.7 mmol), 完毕后搅拌 30 分钟。降温至 0℃, 加入三乙氧基硼
10 氢化钠 (4.9 g, 23.4 mmol), 然后自然升至室温过夜。加入硅胶 (5.0 g), 浓缩, 残余物经柱层析分离纯化 (DCM: MeOH (v/v)= 100:0~5:1) 得到化合物 **118M** (0.92 g, 34.65%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 228.2$ $[M+H]^+$ 。

第十三步: 将草酰氯 (1.34 g, 10.5 mmol) 溶于干燥二氯甲烷 (20 mL), 氮气氛围下, 降温至
15 -70℃, 滴加二甲基亚砜 (1.64 g, 21.1 mmol), 完毕后搅拌 30 分钟, 滴加化合物 **118M** (0.8 g, 3.5 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 滴加完毕, 随后继续反应 30 分钟。滴加 DIPEA (4.1 g, 31.7 mmol), 完毕后自然升至室温反应 3 小时。将反应液倒入氯化铵水溶液 (20 mL), 萃取, 水相用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并后的有机相, 使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到的粗品使用柱层析分离纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v)= 100:0~3:1) 得到化合物 **118N**
20 (0.55 g, 69.36%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 226.3$ $[M+H]^+$ 。

第十四步: 将化合物 **118K** (0.14 g, 0.42 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL), 加入化合物 **118N**
(0.14 g, 0.62 mmol), 滴加 3 滴乙酸, 完毕后搅拌 10 分钟, 随后降温至 0℃, 加入三乙氧基硼氢
化钠 (0.17 g, 0.84 mmol), 室温反应过夜。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 搅拌
25 30 分钟, 萃取分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **118O** 粗品, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 545.8$ $[M+H]^+$ 。

第十五步: 将化合物 **118O** 粗品溶于四氢呋喃 (5 mL), 加入 10% 氢氧化锂水溶液 (5 mL),
室温搅拌过夜, 滴加 5% HCl 调节 pH 至 5-6, 浓缩, 得到的粗品用高效液相制备纯化得到化合物
30 **118** 异构体 1 (26.0 mg, 收率 11.65%), 化合物 **118** 异构体 2 (23.0 mg, 收率 10.30%)。

制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm×250mm)。样品用甲醇溶解, 用 0.22 μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1%TFA), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-70%, 流量 10 mL/min。洗脱时间 25min。

35 分析方法: 仪器: 岛津 LC-20AT, 柱子: 色谱柱型号: Xtimate C18 4.6*50mm, 3μm, 流动相 A 为 0.05%TFA 溶液, 流动相 B 为乙腈, 梯度: A 95-5% B 5-95%, 流速: 1mL/min, 柱温: 35℃, 波长: 210 nm / 254nm, 采集时间: 10 min。

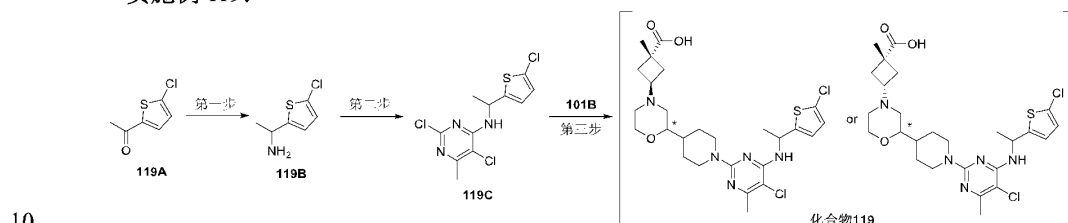
化合物 **118** 异构体 1: 保留时间: 3.312min, LC-MS (ESI): $m/z = 531.3$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 3H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 6H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.37-1.27 (m, 4H)。

化合物 **118** 异构体 2: 保留时间: 3.333 min, LC-MS (ESI): $m/z = 531.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 3H), 2.21-2.14 (m, 5H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 4H)。

实施例 119:



第一步: 将化合物 **119A** (2 g, 12.45 mmol) 溶于氨的甲醇溶液 (20 mL, 7M), 滴加钛酸四异丙酯 (7.08 g, 24.90 mmol), 完毕后搅拌 2~3h, 随后降温至 0°C , 分批加入硼氢化钠 (568 mg, 14.94 mmol), 添加完毕后在室温下继续搅拌 3h。LCMS 监测反应完毕, 将反应液倒入 2M 的氨水 (40 mL) 中, 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液浓缩除去大部分甲醇, 用稀盐酸调节 pH 至酸性, 用乙酸乙酯萃取, 保留水相, 使用氢氧化钠水溶液调节 pH 至碱性, 再次用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相然后浓缩, 得到目标化合物 **119B** (1 g, 49.7%)。

15

LCMS $m/z = 162.1$ & 164.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 **119B** (500 mg, 3.09 mmol) 和 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (611 mg, 3.09 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入三乙胺 (939 mg, 9.28 mmol), 反应于 80°C 下搅拌 5h。LCMS 监测反应完毕, 冷至室温, 加入水 (30 mL), 使用乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到目标化合物 **119C** (850 mg, 85.2%)。

20

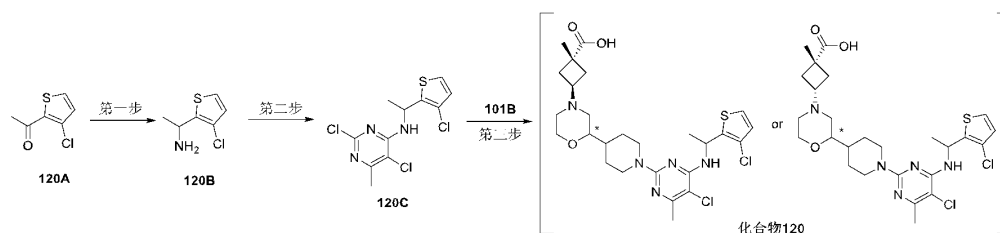
LCMS $m/z = 322.0$ & 324.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: 以化合物 **119C** (200 mg, 0.62 mmol) 和化合物 **101B** (175 mg, 0.62 mmol) 为原料, 参考实施例 9 第十步操作得到化合物 **119** (150 mg, 42.6%)。

25 LCMS $m/z = 568.2$ & 570.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 6.97-6.93 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 1H), 3.13-2.81 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.33-1.14 (m, 2H)。

30 实施例 120:

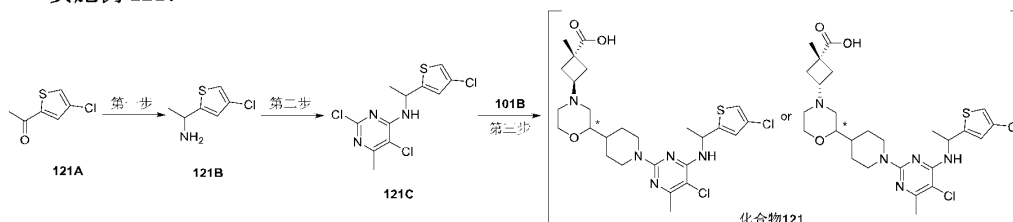


以 **120A** (2 g, 12.45 mmol) 为原料, 参考实施例 119 第一步到第三步操作方法得到化合物 **120** (60 mg, 34.0%)。

LCMS $m/z = 568.2 \& 570.2$ $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.12-7.07 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.90-2.54 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.02-1.79 (m, 4H), 1.74-1.48 (m, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.22-1.05 (m, 2H)。

实施例 121:

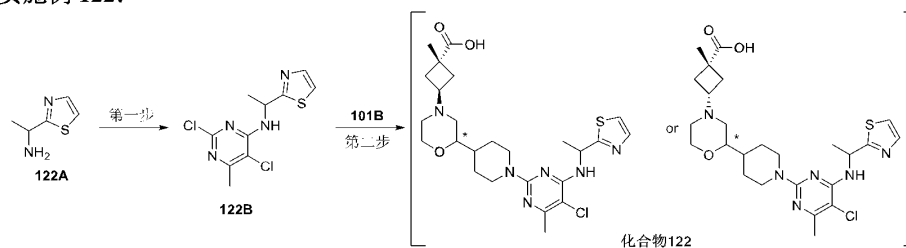


以 **121A** (2 g, 12.45 mmol) 为原料, 参考实施例 119 第一步到第三步操作方法得到化合物 **121** (50 mg, 28.4%)。

LCMS $m/z = 568.2 \& 570.2$ $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.75-6.70 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.92-2.55 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H)。

实施例 122:



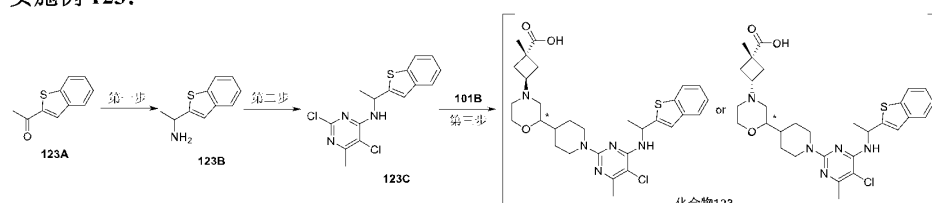
以化合物 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (500 mg, 2.53 mmol) 和 1-(2-噻唑基)乙胺 (649 mg, 5.06 mmol) 为原料, 参考实施例 119 第二、三步操作得到化合物 **122** (130 mg, 41.3%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.68 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 5.50 (q, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H), 3.59 (td, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 3H), 2.72-2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.69 (d, 3H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.28-0.98 (m,

2H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 535.2 [M+H]^+$ 。

实施例 123:

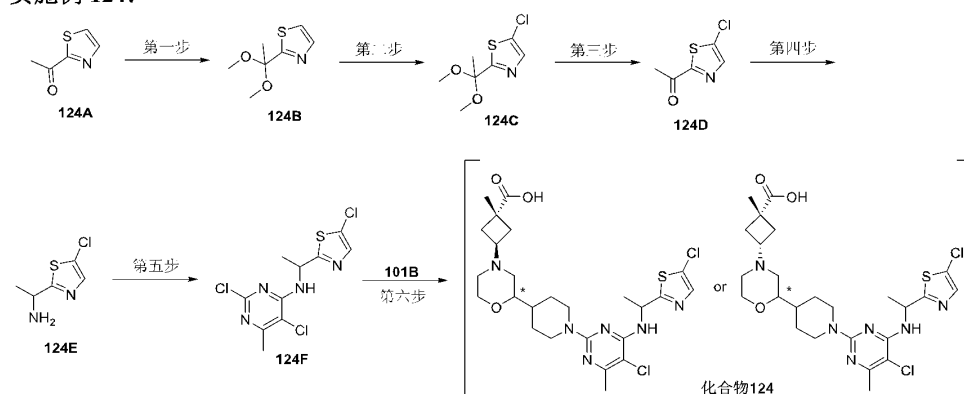


5 以化合物 **123A** (5 g, 28.4 mmol) 为原料参考实施例 119 第一步到第三步操作得到化合物 **123** (116 mg, 33.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.79-7.72 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.29 (tt, 1H), 7.25 (ddt, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.88 (dd, 1H), 3.55 (ddd, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.98 (p, 1H), 2.81 (q, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.64 -2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (t, 1H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.65- 1.40 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.24-0.95 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 584.2 [M+H]^+$ 。

实施例 124:



15 第一步: 将化合物 **124A** (7 g, 55.1 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 加入原甲酸三甲酯 (34 g, 320.8 mmol) 和对甲苯磺酸 (10 g, 58.1 mmol), 在 50℃ 下搅拌 12h。反应完毕后降至室温, 浓缩, 向残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 将有机相合并浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v)= 10: 90) 得到目标化合物 **124B** (6.9 g, 72.3%)。

LCMS $m/z = 174.1 [M+H]^+$ 。

20 第二步: 将化合物 **124B** (6.5 g, 37.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 在 -78℃ 下缓慢滴加正丁基锂溶液 (15 mL, 2.5M 的甲苯溶液), 搅拌 30 min 后, 将四氯化碳 (28.8 g, 187.6 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液滴加到反应体系中, 滴加完毕后, 继续搅拌 30 min。TLC 监测反应完毕, 将反应升温至 0℃, 加入饱和氯化铵水溶液 (150 mL) 淬灭, 使用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v)=10: 90) 得到目标化合物

124C (4.4 g, 56.4%)。

LCMS $m/z=208.1\&210.1[M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **124C** (2 g, 9.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL)，加入三氟乙酸 (17 mL) 和水 (0.6 mL)，室温下搅拌 16h，浓缩得到油状物，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL)，使用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，将有机相合并浓缩，残余物使用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯：石油醚 (v/v)=10: 90) 得到目标化合物 **124D** (1.5 g, 96.3%)。

LCMS $m/z=162.1\&164.1[M+H]^+$ 。

第四步：以 **124D** (1.5 g, 9.3 mmol) 为原料，参考实施例 119 第一步操作方法得到化合物 **124E** (1.1 g, 72.9%)。

10 LCMS $m/z=163.1\&165.1[M+H]^+$ 。

第五步：以 **124E** (1.1 g, 6.8 mmol) 为原料，参考实施例 119 第二步操作方法得到化合物 **124F** (1.9 g, 86.8%)。

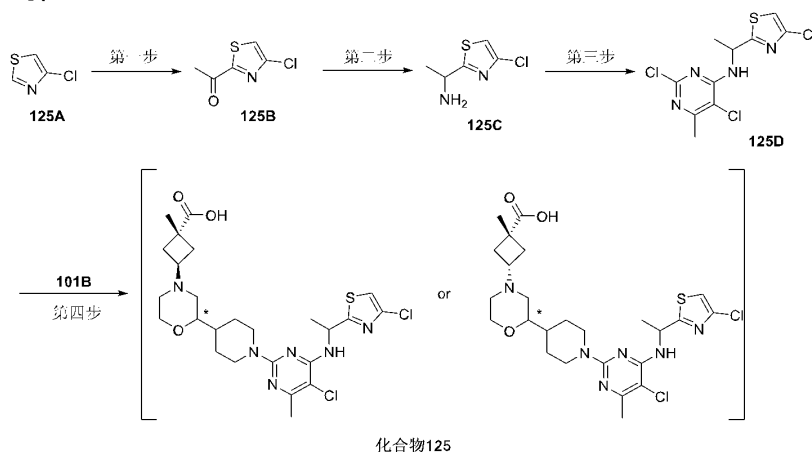
LCMS $m/z=323.1\&325.1[M+H]^+$ 。

第六步：以 **124F** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **101B** (87.5 mg, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 119 第三步操作方法得到化合物 **124** (55 mg, 31.3%)。

15 LCMS $m/z = 569.2\&571.2[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.38-5.27 (m, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 5H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.14-0.89 (m, 2H)。

实施例 125:



第一步：将化合物 **125A** (2 g, 16.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL)，将温度降至 -70℃，氮气保护下缓慢滴加正丁基锂溶液 (7.3 mL, 2.5M 的甲苯溶液)，搅拌 30 min 后加入 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (1.7 g, 20.1 mmol)，继续搅拌 1 h，TLC 监测反应完毕，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭，使用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，将有机相合并浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯：石油醚(v/v)=10: 90) 得到目标化合物 **125B** (1.7 g, 37.0%)。

LCMS $m/z=162.1\&164.1$ $[M+H]^+$ 。

第二步：以 **125B** (1.6 g, 9.9 mmol) 为原料，参考实施例 119 第一步操作方法得到化合物 **125C** (1.5 g, 93.2%)。

LCMS $m/z=163.1\&165.1$ $[M+H]^+$ 。

5 第三步：以 **125C** (500 mg, 3.07 mmol) 和 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (607 mg, 3.07 mmol) 为原料，参考实施例 119 第二步操作方法得到化合物 **125D** (560 mg, 56.3%)。

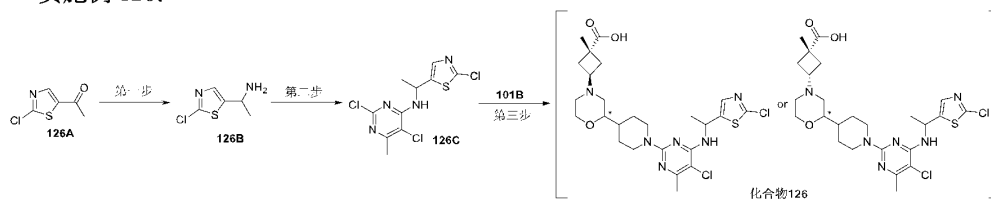
LCMS $m/z=323.1\&325.1$ $[M+H]^+$ 。

第四步：以 **125D** (200 mg, 0.62 mmol) 和 **101B** (175 mg, 0.62 mmol) 为原料，参考实施例 119 第三步操作方法得到化合物 **125** (120 mg, 34.1%)。

10 LCMS $m/z = 569.2\&571.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.12-0.86 (m, 2H)。

15 实施例 126:



第一步：以化合物 **126A** (1.0 g, 6.19 mmol) 为原料，参考实施例 119 第一步操作方法得到化合物 **126B** (600 mg, 60%)。

LCMS $m/z=163.1\&165.1$ $[M+H]^+$ 。

20 第二步：以化合物 **126B** (300 mg, 1.84 mmol) 为原料，参考实施例 119 第二步操作方法得到化合物 **126C** (400 mg, 67%)。

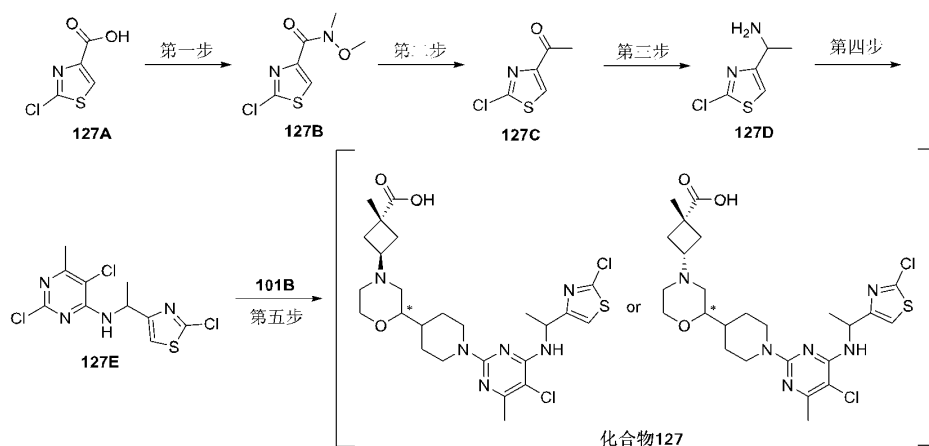
LCMS $m/z=323.1\&325.1$ $[M+H]^+$ 。

第三步：以化合物 **126C** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **101B** (87.3 mg, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 119 第三步操作方法得到化合物 **126** (60 mg, 34%)。

25 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.41 (d, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.95-2.81 (s, 2H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 569.2\&571.2$ $[M+H]^+$ 。

30 实施例 127:



第一步：室温下，依次将化合物 **127A** (5.0 g, 30.57 mmol)、二甲胺盐酸盐 (2.98 g, 30.57 mmol)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (13.94 g, 36.68 mmol) 溶于 DMF (60 mL)，然后加入N,N-二异丙基乙胺 (11.74 g, 91.71 mmol)，室温下反应 12 h。反应结束后，加入水 (20 mL)，使用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合并后的有机相，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物经柱层析快速分离纯化 (洗脱剂 EA/PE(v/v)=0~30%)，得到目标化合物 **127B** (3.5 g, 55%)。

LCMS $m/z=207.2$ $[M+H]^+$ 。

第二步：室温下，将化合物 **127B** (3.0 g, 14.52 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL)，氮气氛围，0℃下滴加 1 N 甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (24.7 mL, 24.68 mmol)，滴加完毕后继续在冰浴下搅拌 1 h。反应结束后，用水 (10 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水(10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物经柱层析快速分离纯化 (洗脱剂 EA/PE(v/v)=0~10%)，得到目标化合物 **127C** (1.2 g, 51%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

第三步：以化合物 **127C** (1.2 g, 7.43 mmol) 为原料，参考实施例 **119** 第一步操作方法得到化合物 **127D** (1.0 g, 83%)。

LCMS $m/z=163.1$ & 165.1 $[M+H]^+$ 。

第四步：以化合物 **127D** (300 mg, 1.84 mmol) 为原料，参考实施例 **119** 第二步操作方法得到化合物 **127E** (400 mg, 67%)。

LCMS $m/z=323.1$ & 325.1 $[M+H]^+$ 。

第三步：以化合物 **127E** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **101B** (87.3 mg, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 **119** 第三步操作方法得到化合物 **127** (60 mg, 34%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.95 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.35 – 5.28 (m, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.74 – 2.67 (m, 3H), 2.63 – 2.60 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.05 – 1.80 (m, 5H), 1.58 (d, 3H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.24 – 1.12 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 569.2$ & 571.2 $[M+H]^+$ 。

生物测试

1. FLIPR 检测钙流

将 CCR4/HEK293 细胞按照 20 μL/孔 (20000 cells/孔) 加至 384 孔细胞培养板中 (Greiner #781946), 置于 37 ℃, 5% CO₂ 培养箱中 (Incubator, Thermo), 过夜孵育。第二天将 384 孔细胞培养板从培养箱中取出, 去除培养基; 先后加入 20 μL 检测缓冲液及 20 μL 2X Fluo-4 Direct™ (Invitrogen, Cat# F10471)。随后加入 10 μL/孔化合物 (化合物按照 4 倍梯度稀释, 最高检测浓度为 10 μM), 置于 37 ℃, 5% CO₂ 培养箱中孵育 50 min, 室温孵育 10 min。将 384 孔培养板置于 FLIPR 中 (Vi-cell XR Cell Viability Analyzer, Beckman Coulter), 利用自动加样机加入 10 μL 的 6 X 激动剂 CCL17, 立即读取荧光信号。统计平均数和标准误差 (Mean ± SEM), 并使用 Graphpad Prism 软件进行分析, 并计算 IC₅₀ 值。

实验结果如表 3 所示, 其中 A 表示 IC₅₀<100 nm; B 表示 100nM≤IC₅₀<500nM, C 代表 500nM≤IC₅₀。

表 3

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物 4	A	化合物 40	A
化合物 7 异构体 2	B	化合物 42 异构体 1	A
化合物 8 异构体 1	B	化合物 43	B
化合物 9 异构体 3	A	化合物 44	B
化合物 10 异构体 1	B	化合物 45	B
化合物 11 异构体 1	A	化合物 51	A
化合物 12	A	化合物 52	B
化合物 13	B	化合物 54 异构体 1	B
化合物 14	A	化合物 55	A
化合物 15	A	化合物 56	B
化合物 16 异构体 1	B	化合物 60 异构体 1	B
化合物 16 异构体 2	A	化合物 64 异构体 3	A
化合物 17	A	化合物 65 异构体 3	B
化合物 18 异构体 2	A	化合物 66 异构体 3	B
化合物 19	A	化合物 67 异构体 1	A
化合物 20 异构体 3	A	化合物 68 异构体 1	B
化合物 21	A	化合物 70	B
化合物 22	A	化合物 71 异构体 1	B

化合物 23	A	化合物 73 异构体 3	A
化合物 24	A	化合物 74 异构体 3	B
化合物 25	A	化合物 75 异构体 2	B
化合物 26	A	化合物 76 异构体 2	A
化合物 27	A	化合物 77 异构体 2	A
化合物 28 异构体 1	A	化合物 78 异构体 3	A
化合物 29 异构体 1	B	化合物 79 异构体 1	B
化合物 30 异构体 1	A	化合物 79 异构体 2	B
化合物 31	A	化合物 80 异构体 1	A
化合物 32 异构体 2	A	化合物 81 异构体 1	B
化合物 33	A	化合物 82 异构体 3	A
化合物 34	B	化合物 83 异构体 1	A
化合物 35	A	化合物 84 异构体 1	B
化合物 36	B	化合物 85 异构体 1	A
化合物 37 异构体 1	A	化合物 86 异构体 1	A
化合物 37 异构体 2	B	化合物 88	A
化合物 38	B	化合物 89 异构体 1	A
化合物 39	A	化合物 106 异构体 3	A
化合物 105 异构体 3	A	化合物 107 异构体 1	A
化合物 111	A	化合物 112	A

2. 大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计：试验当天，36 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，
5 给药后 4h 给食。

表 4. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 9 异构体 3	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 64 异构体	2.5	0.5	5	血浆	静脉

G4	3	3	10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 73 异构体	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G6	3		10	1	10	血浆	灌胃
G7	3	化合物 78 异构体	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G8	3		10	1	10	血浆	灌胃
G9	3	化合物 83 异构体	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G10	3		10	1	10	血浆	灌胃
G11	3	化合物 DW-01	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G12	3		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+95%(20% SBE-β-CD in saline)

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

5

表 5. 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 9 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	6.61±0.42	1.49±0.13	6283±402	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	24805±4809	98.7±19
化合物 64 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	6.85±1.2	1.38±0.25	6022±1390	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	26117±5148	108±21
化合物 73 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	9.19±2.1	1.55±0.091	4629±1027	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	14862±6375	80.3±34
化合物 78 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	9.22±1.2	2.07±0.28	4561±638	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	28377±7069	>98%
化合物 83 异构体 1	i.v. (2.5 mg/kg)	5.53±1.0	2.25±0.27	7324±1276	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	36976±2821	>98%
化合物 DW-01	i.v. (2.5 mg/kg)	15.9±1.5	4.41±0.23	2590±238	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	7346±1323	70.9±13

-: 不适用。
化合物 DW-01 参考专利 WO2019147862 中 EXAMPLE38 合成方法合成。
结论： 化合物比如实施例化合物在大鼠中具有良好的药代动力学特征。

10

3. 小鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 C57 小鼠，20~25 g，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。
1.2 试验设计：试验当天，24 只 C57 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 6. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	化合物 64 异构体 3	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 73 异构体 3	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	3		10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 76 异构体 2	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G6	3		10	1	10	血浆	灌胃
G7	3	化合物 83 异构体 1	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G8	3		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+95%(20% SBE-β-CD in saline)

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 7 和 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 7. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 64 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	9.26±0.73	1.94±0.053	4489±361	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	21207±815	118±4.5
化合物 73 异构体 3	i.v. (2.5 mg/kg)	5.62±0.29	1.04±0.055	7404±385	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	26775±4114	90.4±14
化合物 76 异构体 2	i.v. (2.5 mg/kg)	23.1±1.7	1.44±0.12	1794±125	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	8839±1014	123±14
化合物 83 异构体 1	i.v. (2.5 mg/kg)	5.69±0.60	1.77±0.069	7251±726	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	26575±3519	91.6±12

-：不适用。

结论：化合物比如实施例化合物在小鼠中具有良好的药代动力学特征。

4. 猴药代动力学测试

试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，4 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，8 只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 8. 给药信息

组别	数量	给药信息
----	----	------

	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	2	化合物 9 异构体 3	1	1	1	血浆	静脉
G2	2		5	1	5	血浆	灌胃
G3	2	化合物 83 异构体 1	1	1	1	血浆	静脉
G4	2		5	1	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+95%(20% SBE-β-CD in saline)

于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0,5,15,30min, 1,2,4,6, 8, 10,12, 24,48h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

5

表 9. 测试化合物在猴血浆中药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 9 异构体 3	i.v. (1 mg/kg)	2.44±0.51	0.995±0.088	6930±1435	-
	i.g. (5 mg/kg)	-	-	25243±19865	72.8±57
化合物 83 异构体 1	i.v. (1 mg/kg)	1.02±0.14	0.754±0.15	15821±1740	-
	i.g. (5 mg/kg)	-	-	60729±21554	76.8±27

结论：化合物比如实施例化合物在猴中具有良好的药代动力学特征。

5. 比格犬药代动力学测试

试验动物：雄性比格犬，8~11 kg 左右，6 只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

10

试验方法：试验当天，18 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 10. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 73 异构体 3	1	1	1	血浆	静脉
G2	3		3	1	3	血浆	灌胃
G3	3	化合物 82 异构体 3	1	1	1	血浆	静脉
G4	3		3	1	3	血浆	灌胃
G5	3	化合物 DW-01	1	1	1	血浆	静脉
G6	3		3	1	3	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+95%(20% SBE-β-CD in saline)

15

于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24,

48, 72 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

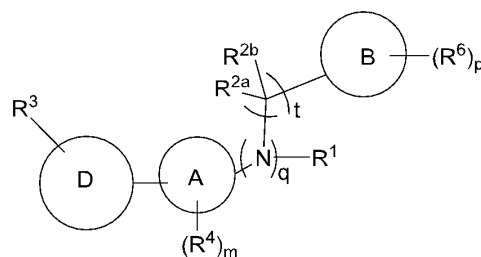
表 11. 测试化合物在犬血浆中药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 73 异构体 3	i.v. (1 mg/kg)	1.38±0.40	1.20±0.16	12077±3172	-
	i.g. (3 mg/kg)	-	-	37685±10094	>98%
化合物 82 异构体 3	i.v. (1 mg/kg)	0.672±0.14	1.04±0.20	21070±3835	-
	i.g. (3 mg/kg)	-	-	68403±7194	>98%
化合物 DW-01	i.v. (1 mg/kg)	1.39±0.29	1.00±0.25	11955±2500	
	i.g. (3 mg/kg)	-	-	26598±12124	74.2±34

结论：化合物比如实施例化合物在犬中具有良好的药代动力学特征。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或晶,



(I)

其中,

A 环选自 6 元杂芳基、9-10 元双环杂芳基、6-10 元芳基、9-10 元双环杂环烷基;

B 环选自苯基、8-10 元芳基、5-6 元杂芳基、8-10 元杂芳基;

D 环选自 -Cy2-Cy3-#、-L1-Cy2-Cy3-#、-Cy2-L1-#、-L1-Cy2-#、-L1-Cy3-#、Cy4、-L1-Cy4-#,

10 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基、苯基, 所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;

15 所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄ 烷基和 NH₂ 的基团取代;

Cy4 选自 7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基;

L₁ 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、-C(=O)-;

m、p、q、t 各自独立选自 0、1、2、3、4、5;

R¹、R^{2a}、R^{2b} 各自独立选自 H、氘、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基;

20 R³ 选自 -Cy1-R^{3a}、R^{3a};

Cy1 选自 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基, 所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代;

R^{3a} 选自 -COOH、COOC₁₋₆ 烷基、-P(O)(OH)OH、-P(O)(OH)H、羟基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基 -COOH、5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基, 所述杂芳基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自=O,

25 C₁₋₆ 烷基、卤素、氘、氰基、硝基、OH、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代;

R⁴ 选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)R^{4a};

R^{4a} 选自氘、卤素、OH、氨基、C₁₋₆ 烷基;

30 R⁶、R^{6a} 各自独立的选自氘、卤素、氰基、硝基、OH、氨基、SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基;

作为选择, 两个 R⁶ 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烯基; 所述的环烯基任选被选自 1-5 个

R^{6a} 取代;

作为选择, R^4 与 R^1 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环烷基;

作为选择, R^1 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元杂环烷基;

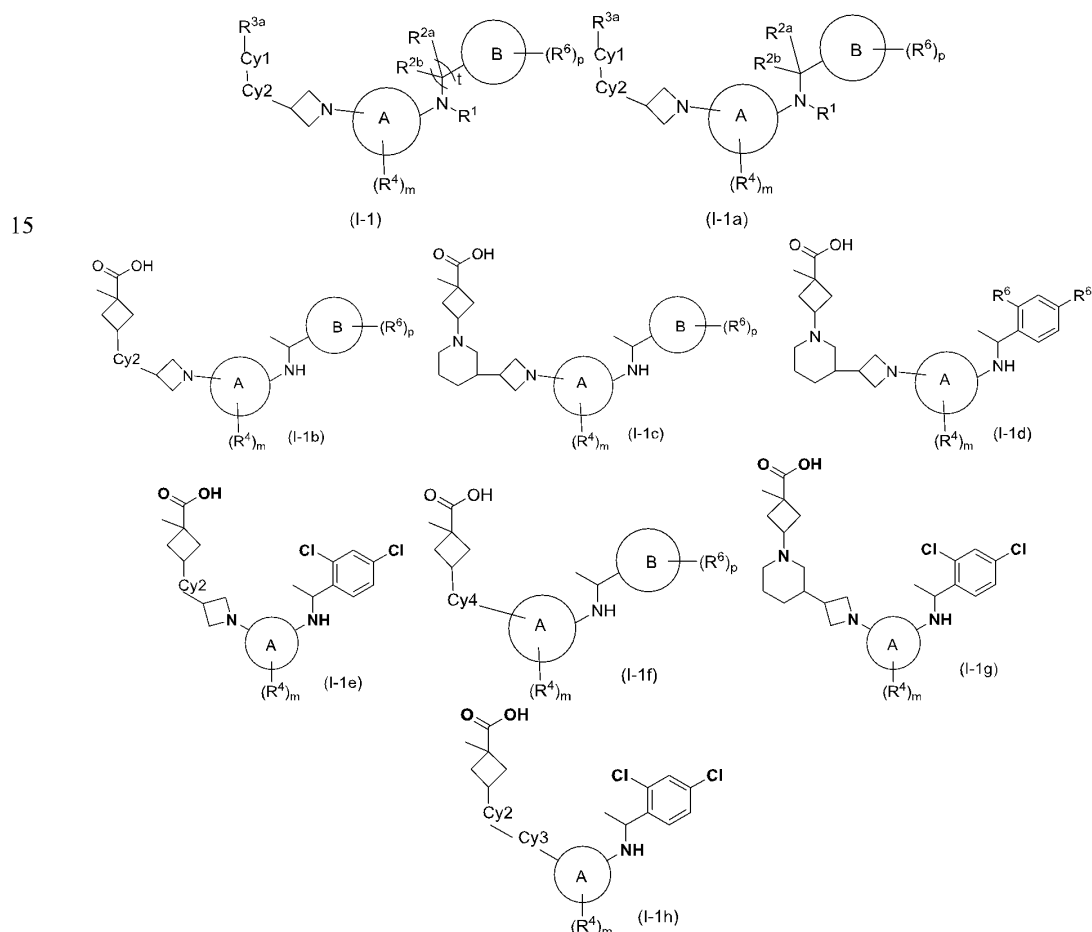
作为选择, R^{2a} 与 R^6 与所连接的原子一起形成 5-6 元环烷基;

5 作为选择, R^1 与 R^{2a} 与所连接的原子一起形成 4-6 元杂环烷基;

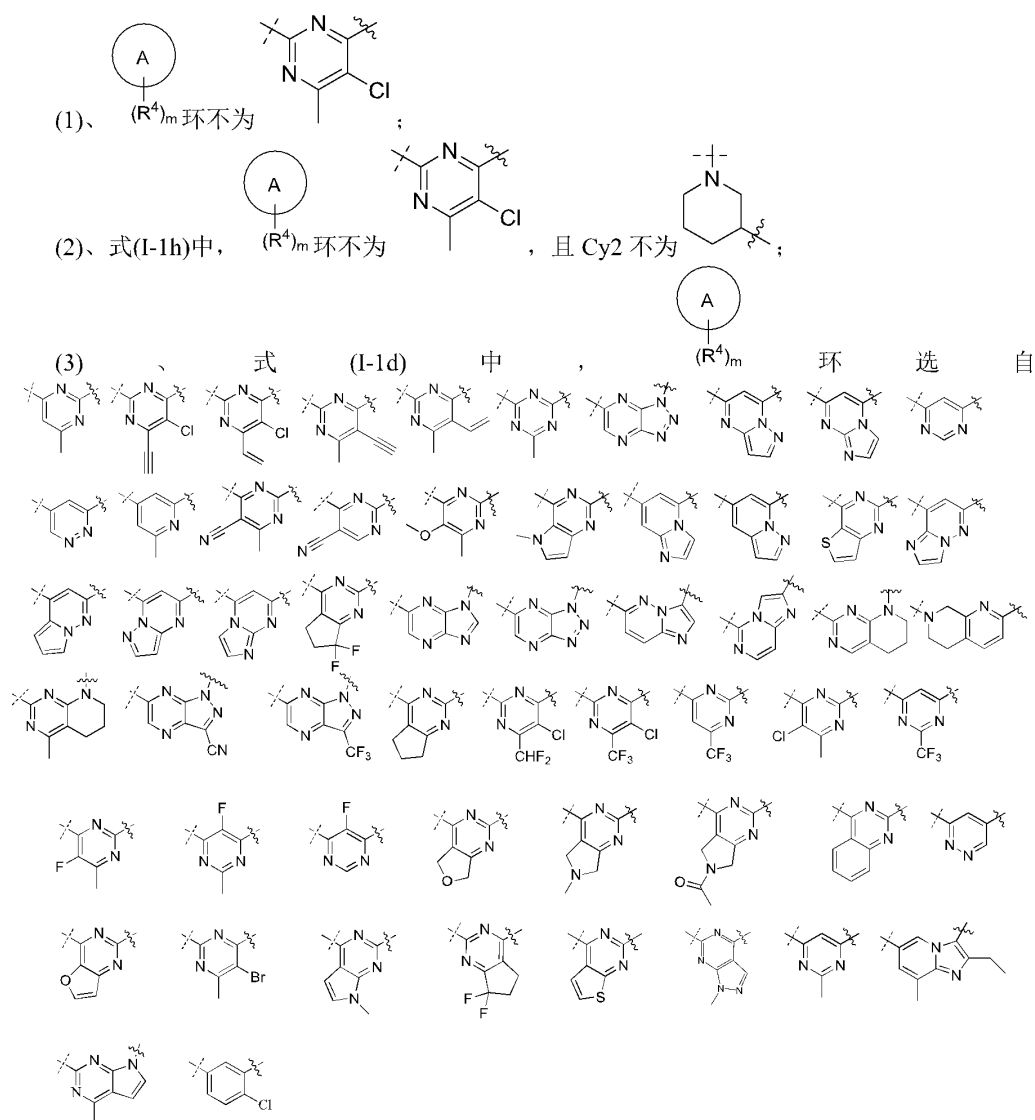
作为选择, 同一碳原子或不同碳原子上的 R^{2a} 与 R^{2b} 与所连接的原子一起形成 3 元环烷基、4-6 元环烷基;

作为选择, 相邻环原子上的两个 R^4 及其连接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、OH、氨基、 SF_5 、 N_3 、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 COC_{1-6} 烷基的基团取代。

2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 所述化合物具有式(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-1g)所示结构:



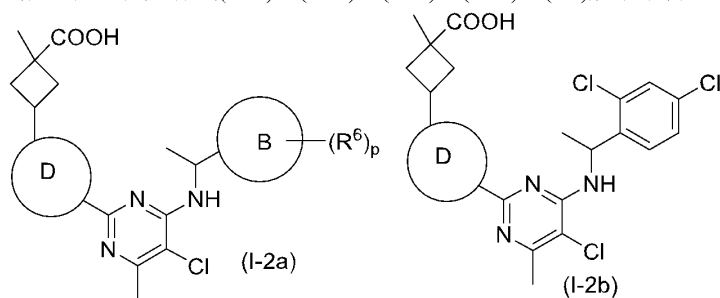
条件是,

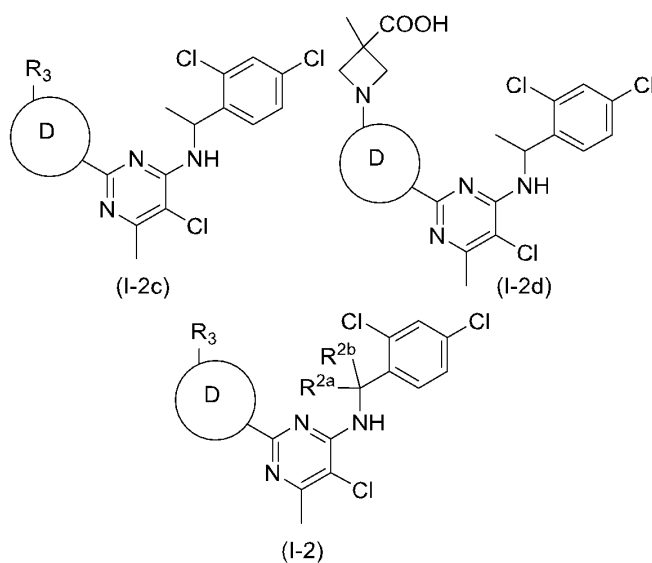


5 ;

其中  表示与右侧连接， 表示与左侧连接。

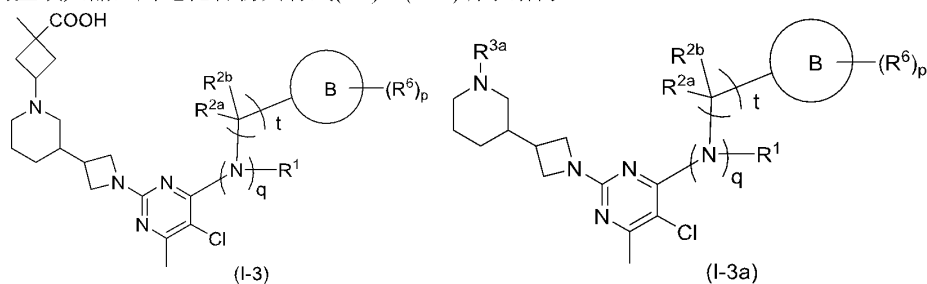
3. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，所述化合物具有式(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2)所示结构：





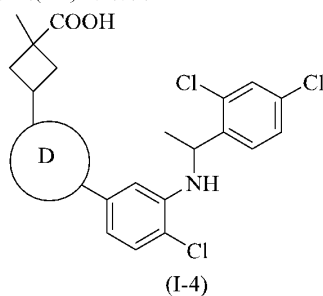
条件是, D 环不选自 , 其中 表示与右侧连接, -----表示与左侧连接。

4. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 所述化合物具有式(I-3)、(I-3a)所示结构:

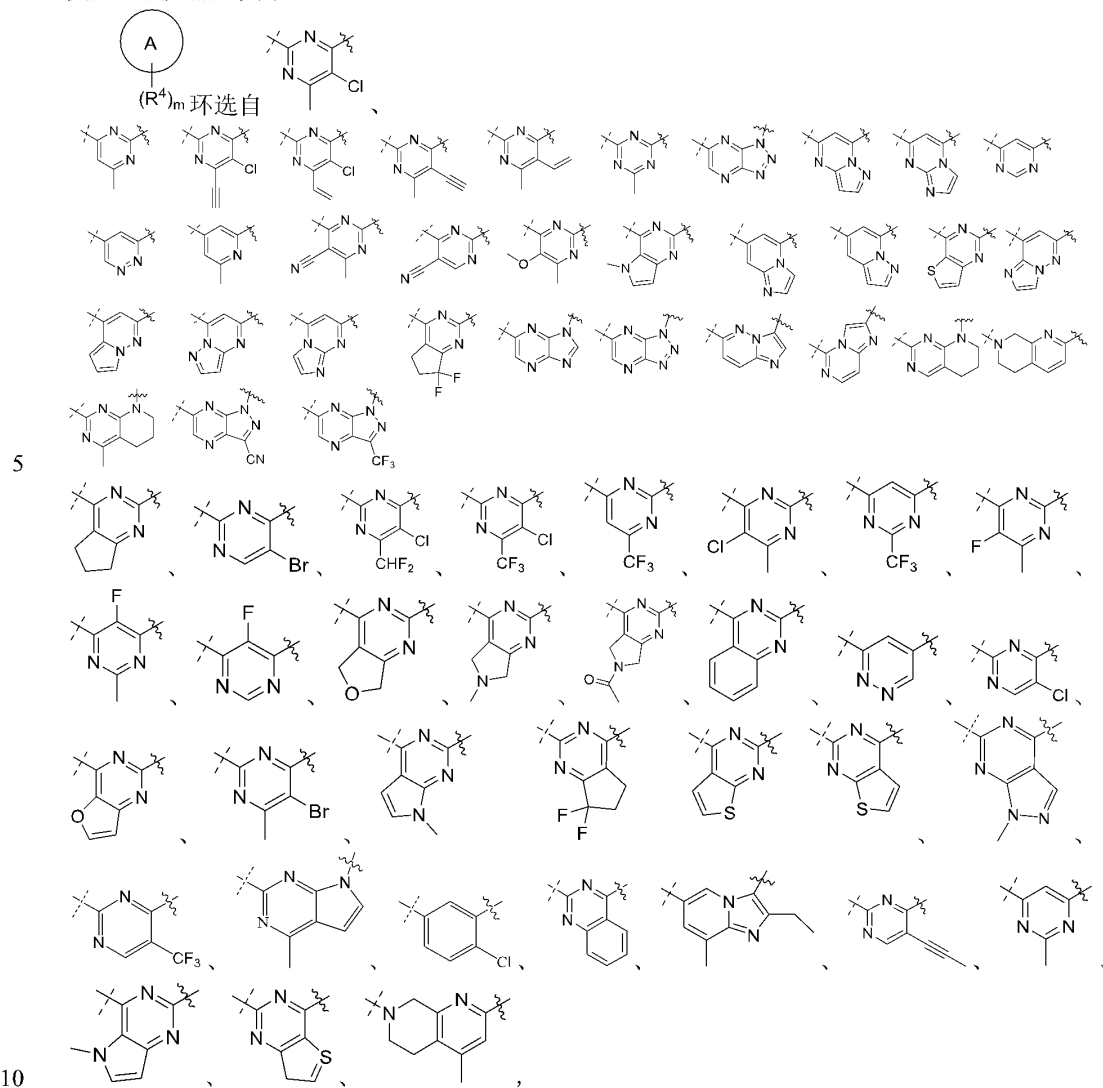


条件是, 不选自 。

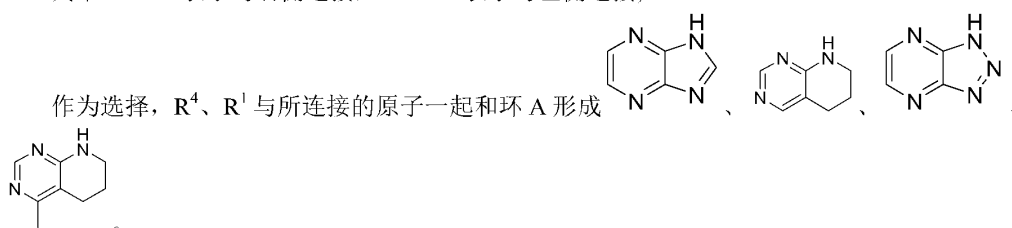
5. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 所述化合物具有式(I-4)的结构:



6. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

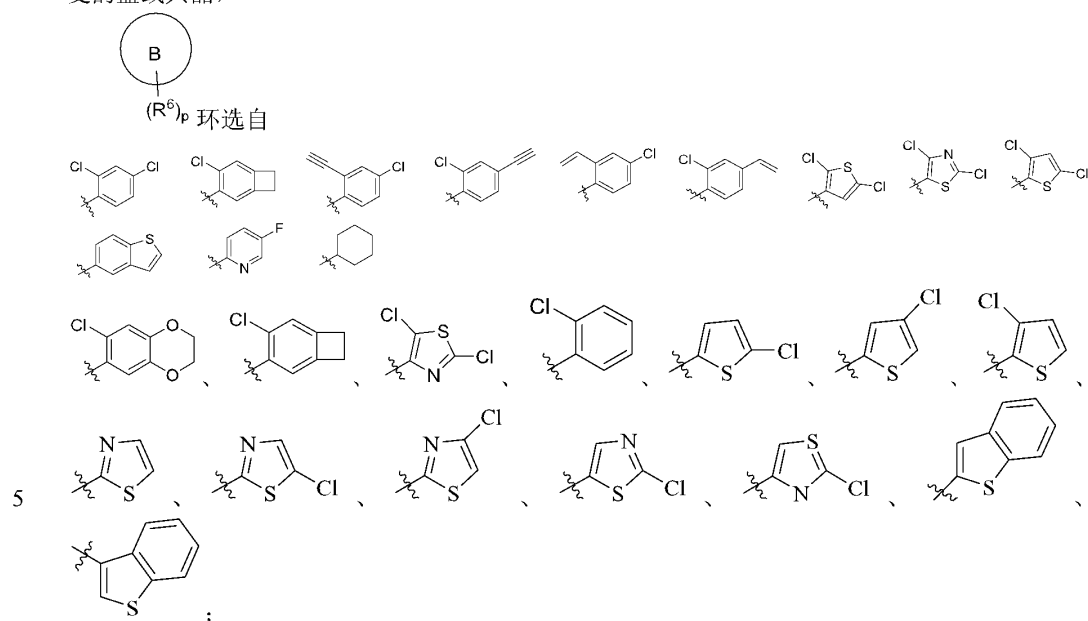


其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接;

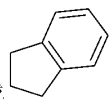


7. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的

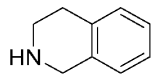
受的盐或共晶,



作为选择, R¹、R⁶与所连接的原子一起和环 B 形成



作为选择, R^{2a}、R⁶与所连接的原子一起和环 B 形成



8. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

D 环选自 -Cy2-Cy3-#、-Cy2-L₁-#、-L₁-Cy2-#、Cy4, 其中#代表 D 环与 A 环的连接位点;

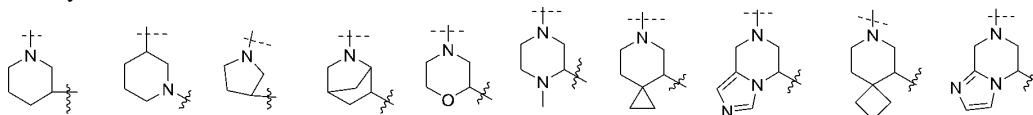
Cy2 选自 4-7 元单杂环烷基、7-10 元桥杂环烷基、7-10 元螺杂环烷基、8-10 元并杂环烷基、6-7 元环烷基、苯基, 所述的 Cy2 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、氘代 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和 NH₂的基团取代;

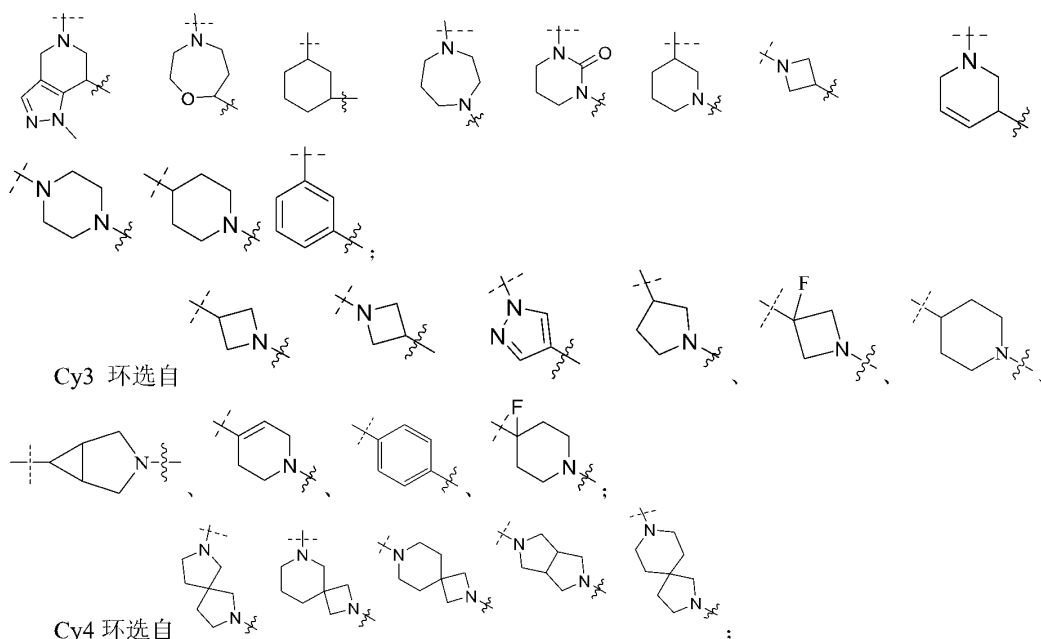
- 15 Cy3 选自 4-7 元单杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元并杂环烷基、苯基, 所述的 Cy3 任选被 1-3 个选自=O、卤素、氘、CN、OH、C₁₋₂烷基和 NH₂的基团取代;

L₁选自亚甲基、亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基、-C(=O)-。

9. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

- 20 Cy2 环选自:



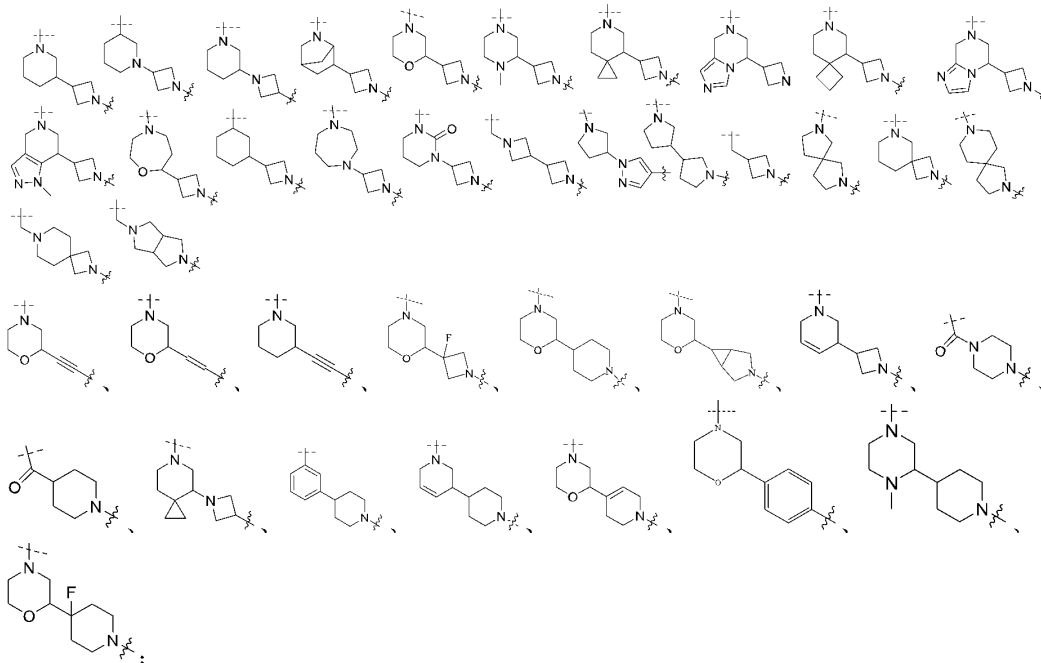


L_1 选自亚甲基、亚炔基、 $-C(=O)-$;

其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接。

10. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

10 D 环选自:

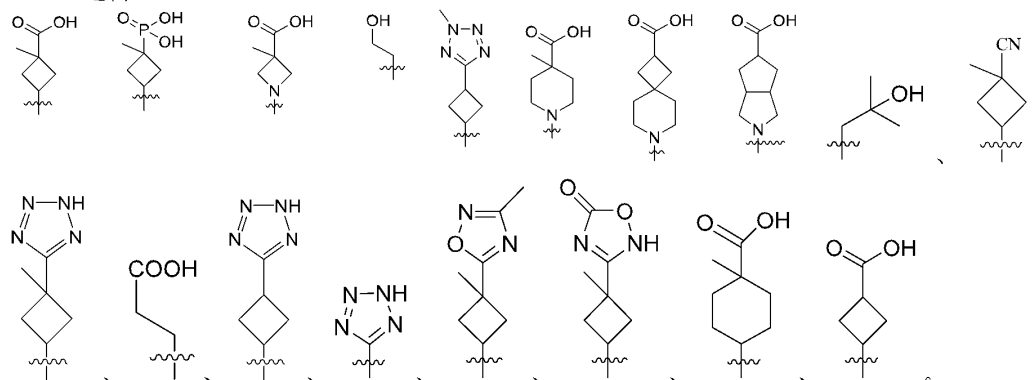


15 其中 ~~~~~ 表示与右侧连接, ----- 表示与左侧连接。

11. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 其中

Cy1 选自 3-6 元单环环烷基、7-10 元双环环烷基、4-6 元单杂环烷基、7-10 元双环杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自 C₁₋₄ 烷基、卤素、氧、氰基、硝基、OH、卤代

5 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基的基团取代;

 R^3 选自

12. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 所述化合物选自表 1 结构之一。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶, 所述化合物选自表 2 结构之一。

14. 一种药物组合物或药物制剂，其含有权利要求1-13中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或药物制剂, 包含选 1-1500mg 的权利要求 1-13 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶和载体和/或赋形剂。

16. 权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶、或者权利要求 14 或 15 所述的组合物在制备治疗/预防 CCR4 介导的疾病的药物中的用途。

17. 根据权利要求 16 所述的用途, 所述 CCR4 介导的疾病选自肿瘤或炎症。

18. 一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-13 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肿瘤或炎症。