

耦合的三并环衍生物及其在药学上的应用

本申请主张如下优先权

本申请要求 1) 于 2020 年 09 月 28 日向中国国家知识产权局提交的第 2020110405194 号中国专利申请的优先权和权益, 2) 于 2020 年 12 月 30 日向中国国家知识产权局提交的第 2020116150610 号中国专利申请的优先权和权益, 3) 于 2021 年 04 月 01 日向中国国家知识产权局提交的第 2021103575941 号中国专利申请的优先权和权益, 4) 于 2021 年 06 月 10 日向中国国家知识产权局提交的第 2021106482667 号中国专利申请的优先权和权益, 和 5) 于 2021 年 09 月 17 日向中国国家知识产权局提交的第 2021110940827 号中国专利申请的优先权和权益, 所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

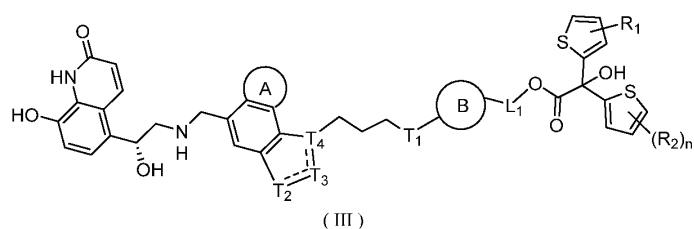
本申请涉及一种耦合的三并环衍生物及其在药学上的应用, 具体涉及式 (III) 所示的化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

在毒蕈碱 M3 和 $\beta 2$ 肾上腺素受体 (MABA) 上具有双重活性的单个分子与两组分复方组合相比, 一致的药代动力学性质将更容易展现药物对靶点效果的协同作用, 在配方方面也将显示出相关的优势。与其他治疗剂 (如吸入糖皮质激素) 共同配制以产生三联疗法组合也将变得更加容易。因此, 同时具有 $\beta 2$ 受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂活性并且适用于治疗呼吸系统疾病例如哮喘和 COPD 的新型药物, 具有很高的临床价值和意义。

发明内容

本申请提供了式 (III) 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、或苯基;

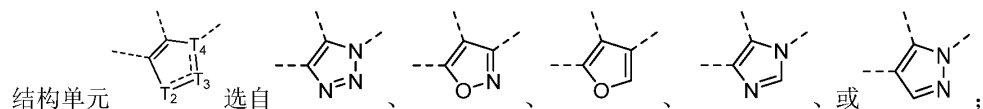
各 R_2 分别独立地选自 H、卤素、或 C_{1-4} 烷基;

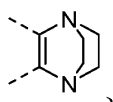
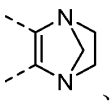
或者, 两个 R_2 及相连的噻吩环形成苯并噻吩;

n 选自 1 或 2;

T_1 选自单键、-NH-、或 -N(CH₃)-;

L₁ 选自单键或-CH₂-;



环 A 选自任选被 1 或 2 个 R_b 取代的如下基团: C₄₋₆ 环烯基、4~6 元杂环烯基、5~6 元杂芳基、、、或苯基;

各 R_b 分别独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、或-CH₂CH₃;

环 B 选自环戊基、环己基、或 6~10 元杂环烷基, 所述 6~10 元杂环烷基任选被 1 个 R_a 取代;

R_a 选自 -F、-Cl、甲基、-OH、或-CN;

所述“6-10 元杂环烷基”之“杂”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、NH 和 N 的杂原子或杂原子团, 其中氮原子任选地被卤代甲烷季铵化。

本申请的一些方案中, R₁ 选自 H、-Cl、-Br、甲基、叔丁基、或苯基。

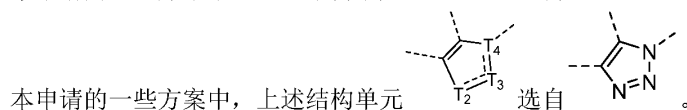
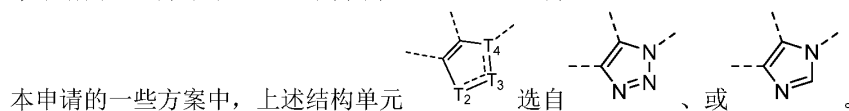
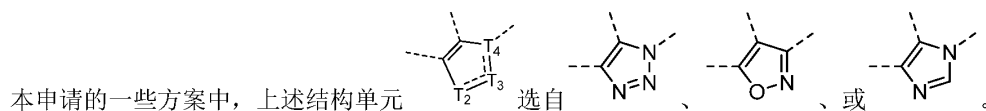
本申请的一些方案中, R₁ 选自 H、卤素、或 C₁₋₄ 烷基。

本申请的一些方案中, R₁ 选自 H、-Cl、-Br、甲基、或叔丁基。

本申请的一些方案中, 各 R₂ 分别独立地选自 H、-Cl、-Br、甲基、或叔丁基。

本申请的一些方案中, 各 R₂ 分别独立地选自 H、卤素、或 C₁₋₄ 烷基。

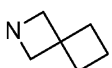
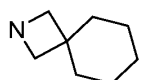
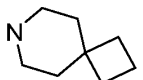
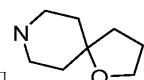
本申请的一些方案中, R₁ 和 R₂ 均为 H。



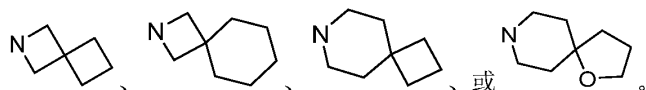
本申请的一些方案中, T₁ 选自单键或-N(CH₃)-

本申请的一些方案中, 环 B 选自环己基、或 6~10 元杂环烷基, 所述 6~10 元杂环烷基任选被 1 个 R_a 取代。

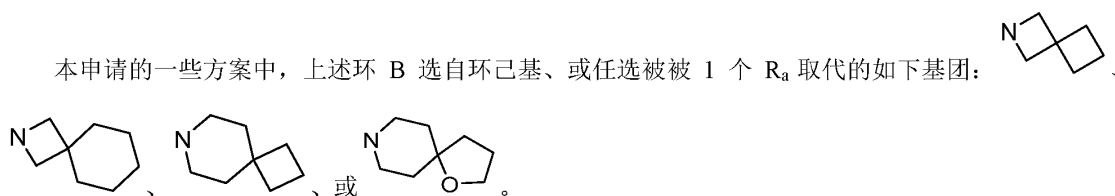
本申请的一些方案中, 上述环 B 选自环戊基、环己基、或任选被 1 个 R_a 取代的如下基团: 哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二噁烷基、二噻烷基、四氢噁嗪基、四氢噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、

二氧杂环庚烷基、、、、和 。

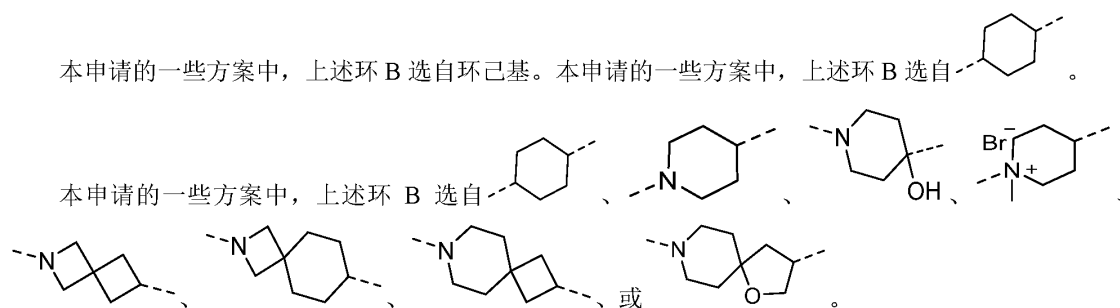
本申请的一些方案中，上述环 B 选自环己基、或任选被被 1 个 R_a 取代的如下基团：哌啶基、哌嗪基、



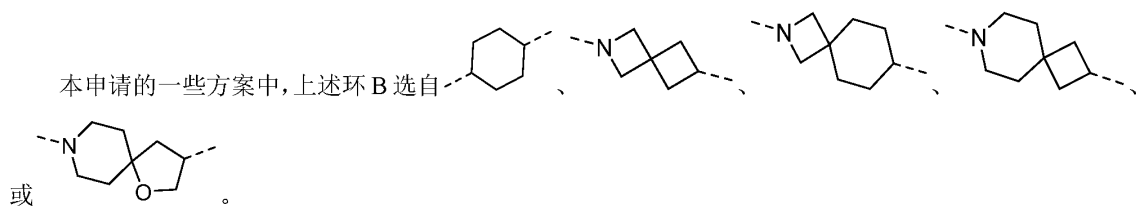
本申请的一些方案中，上述环 B 选自环己基、或任选被被 1 个 R_a 取代的如下基团：



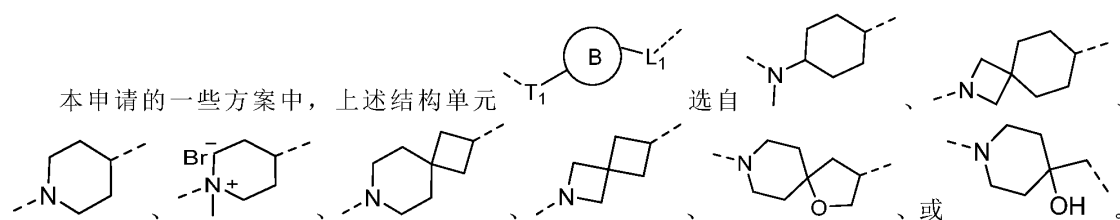
本申请的一些方案中，上述环 B 选自环己基。本申请的一些方案中，上述环 B 选自



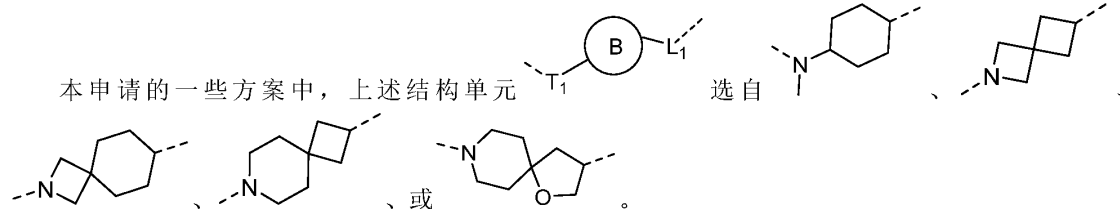
本申请的一些方案中，上述环 B 选自



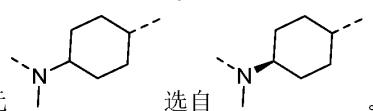
本申请的一些方案中，上述结构单元

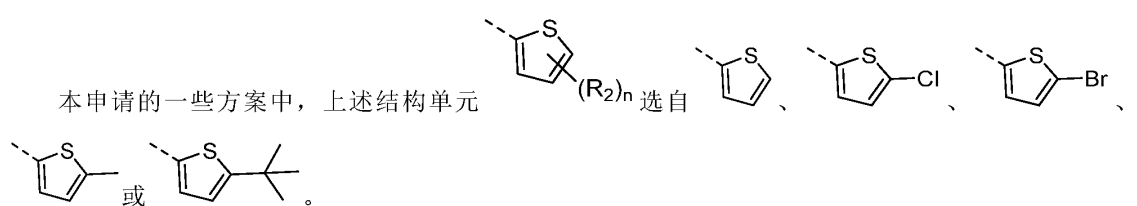
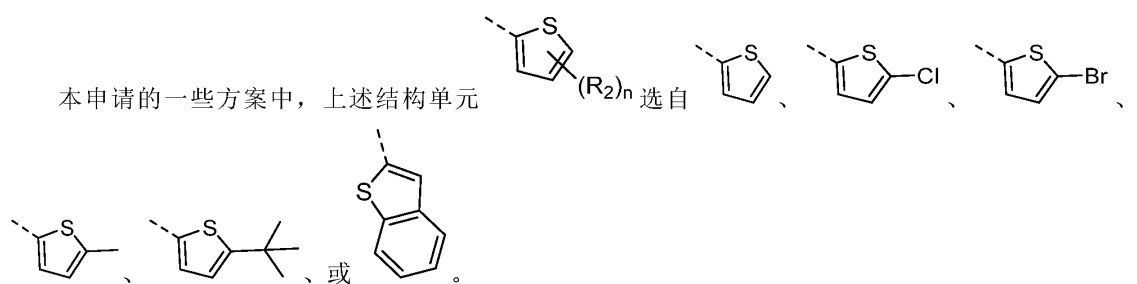
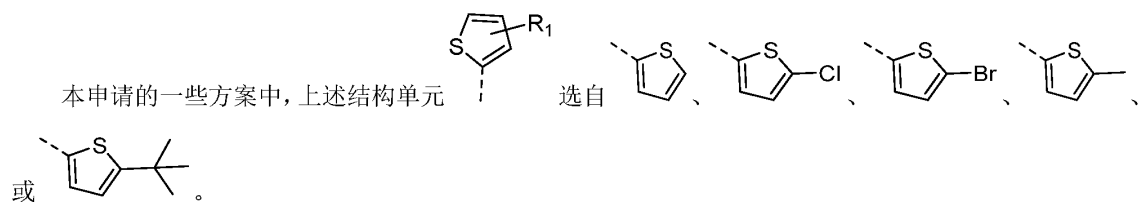
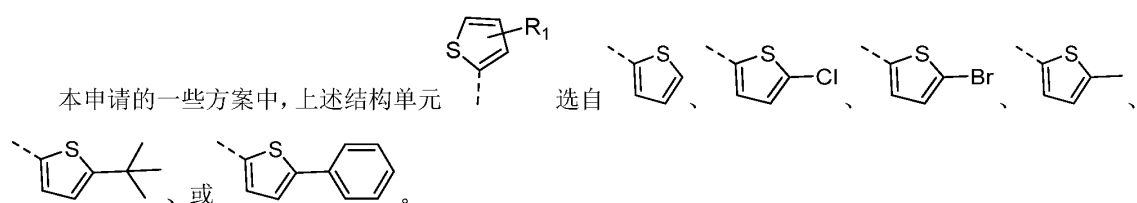


本申请的一些方案中，上述结构单元



本申请的一些方案中，上述结构单元



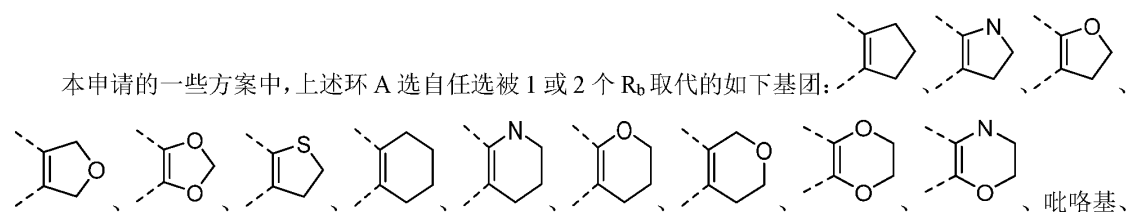
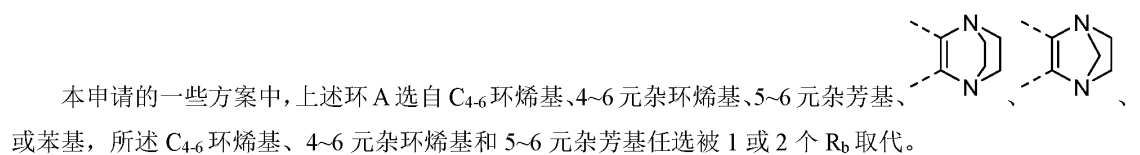


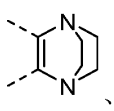
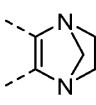
本申请的一些方案中, R_b 分别独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、或 -CH₃。

本申请的一些方案中, R_b 选自 -CH₃。

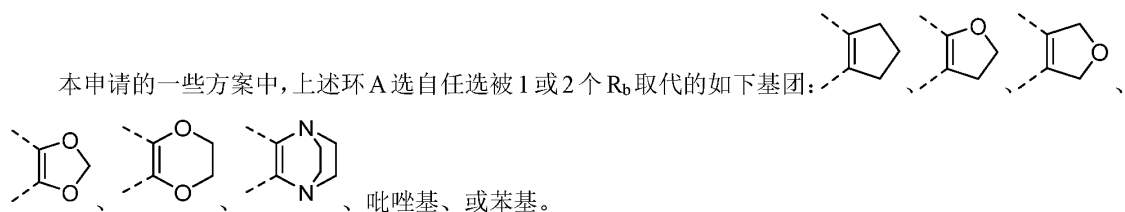
本申请的一些方案中, R_a 选自 -F、-CH₃、-OH、或 -CN。

本申请的一些方案中, R_a 选自 -CH₃、或 -OH。

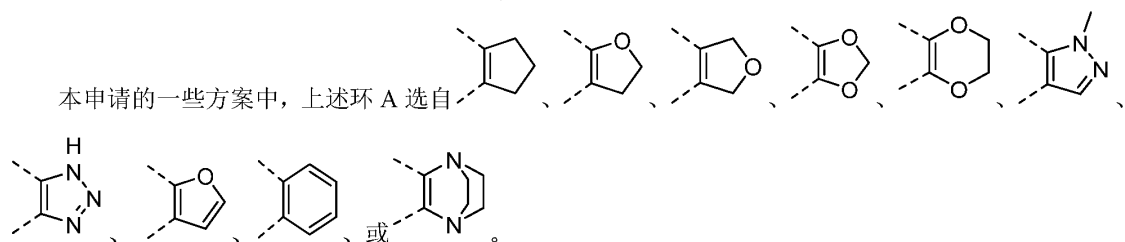


噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、、、或苯基。

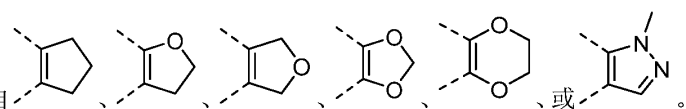
本申请的一些方案中,上述环 A 选自任选被 1 或 2 个 R_b 取代的如下基团:



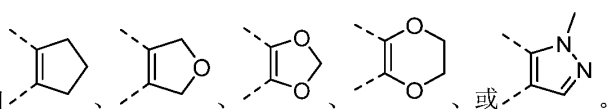
本申请的一些方案中,上述环 A 选自



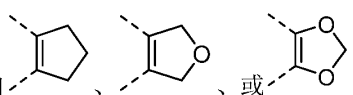
本申请的一些方案中,上述环 A 选自



本申请的一些方案中,上述环 A 选自



本申请的一些方案中,上述环 A 选自



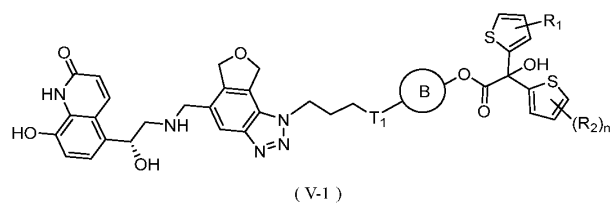
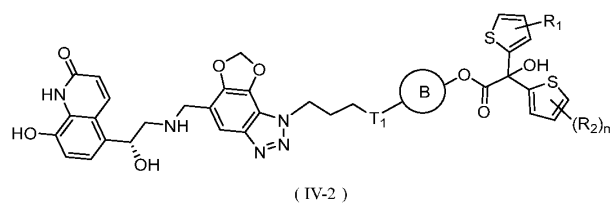
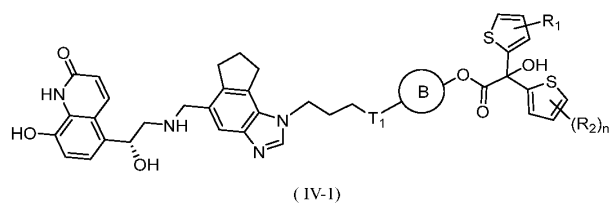
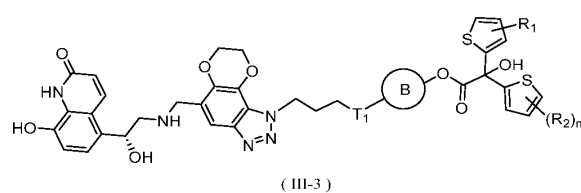
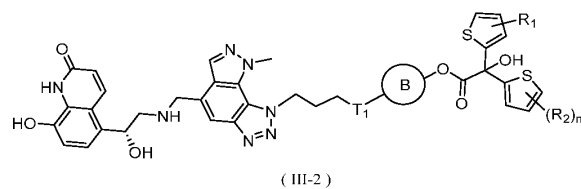
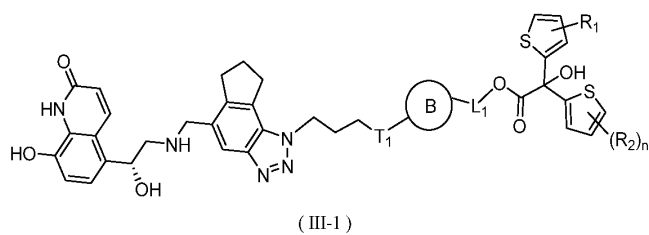
本申请的一些方案中,所述杂环烷基、杂环烯基、杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

本申请的一些方案中,所述杂环烷基、杂环烯基、杂芳基含有 1 个或 2 个选自 N 或 O 的杂原子。

本申请的一些方案中,所述 6-10 元杂环烷基包括单环、螺环或桥环。

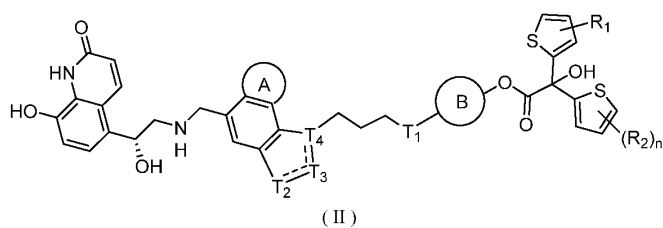
本申请的一些方案中,所述 6-10 元杂环烷基包括单环或螺环。

本申请的一些方案中,上述化合物选自 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(IV-1)、(IV-2) 和 (V-1) 所示的结构,



其中，R₁、R₂、T₁、n、L₁和环B如本申请所定义。

本申请提供了式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐，



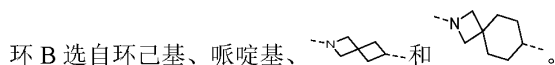
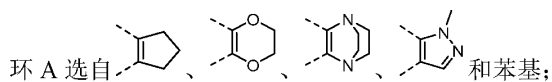
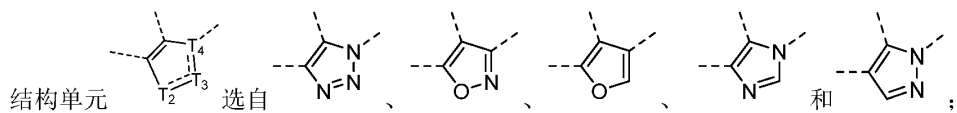
其中,

R_1 选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基;

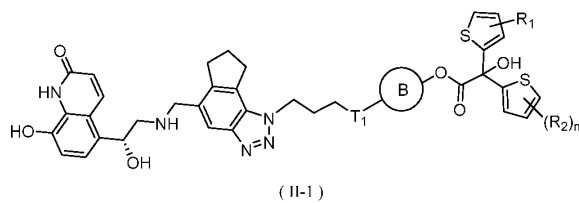
各 R_2 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基;

n 选自 1 和 2;

T_1 选自单键、 $-NH-$ 和 $-N(CH_3)-$;



本申请的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自式 (II-1) 所示的结构,



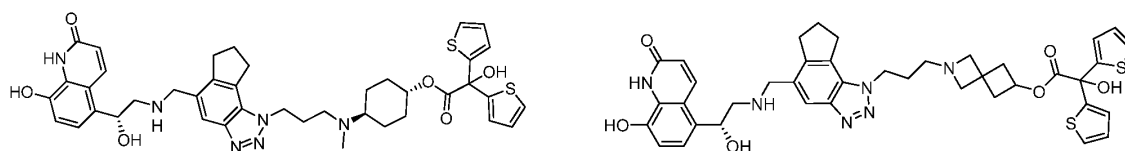
其中, R_1 、 R_2 、 T_1 、 n 和环 B 如本申请所定义。

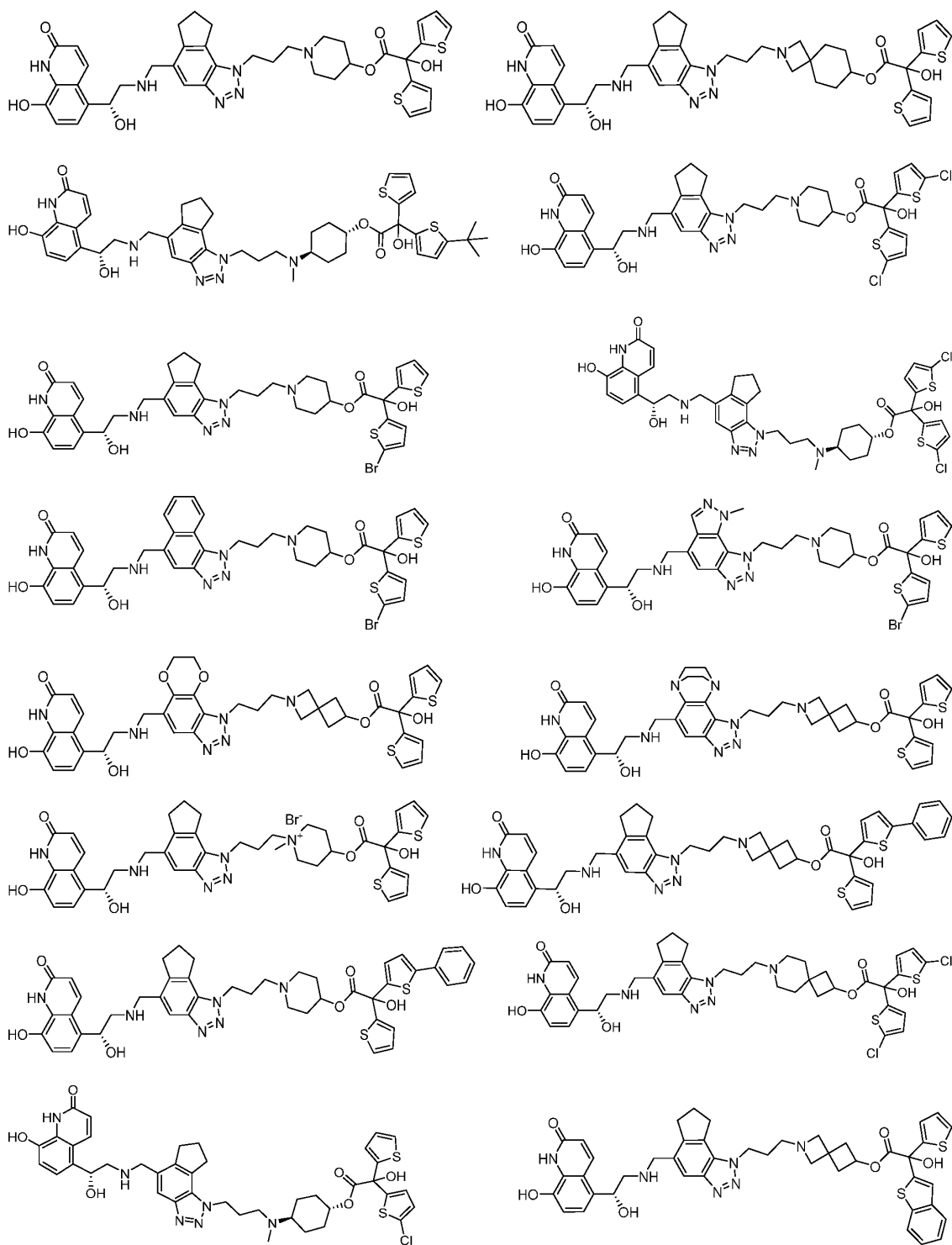
本申请的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和叔丁基。

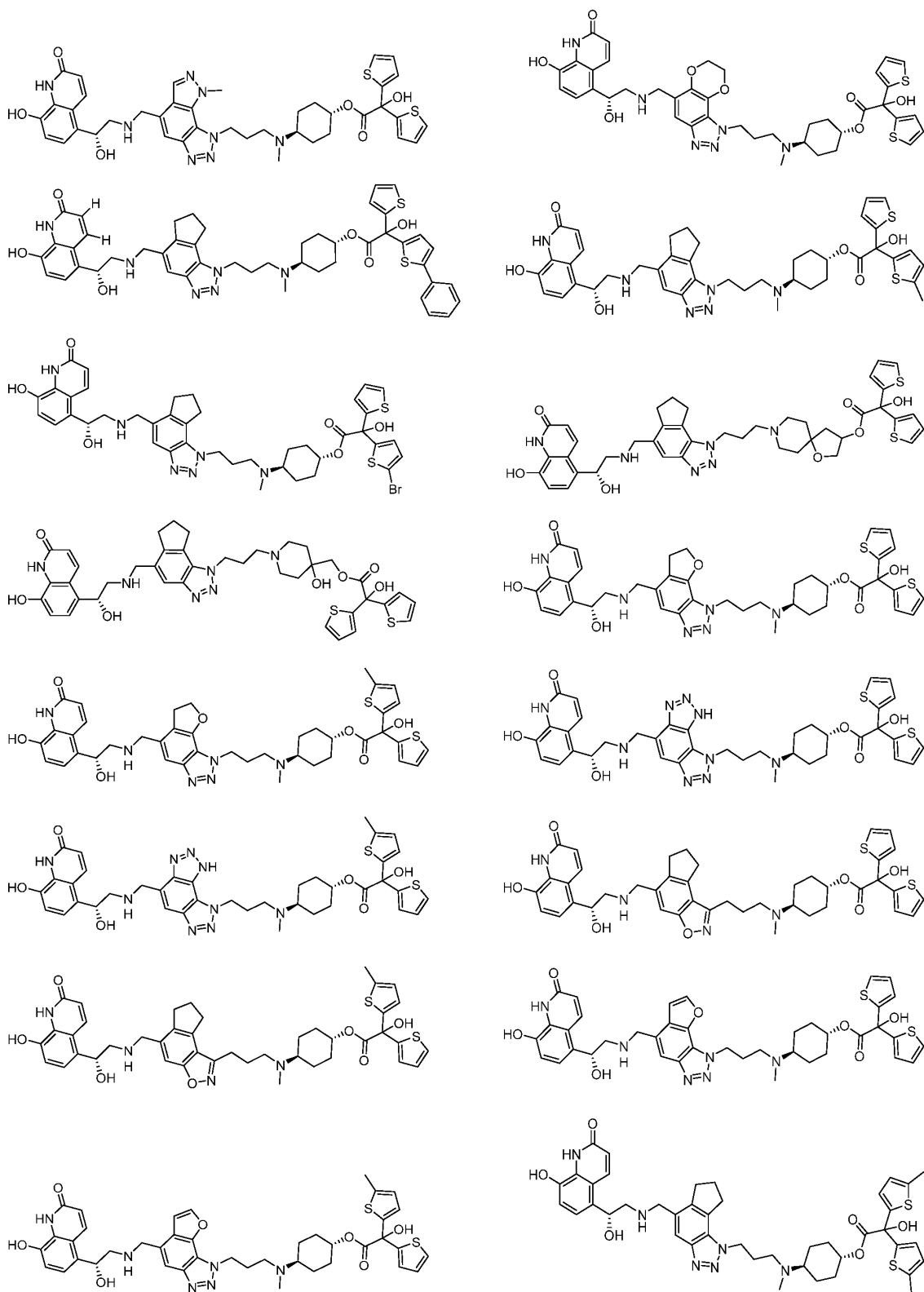
本申请的一些方案中, 上述各 R_2 分别独立地选自 H、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和叔丁基。

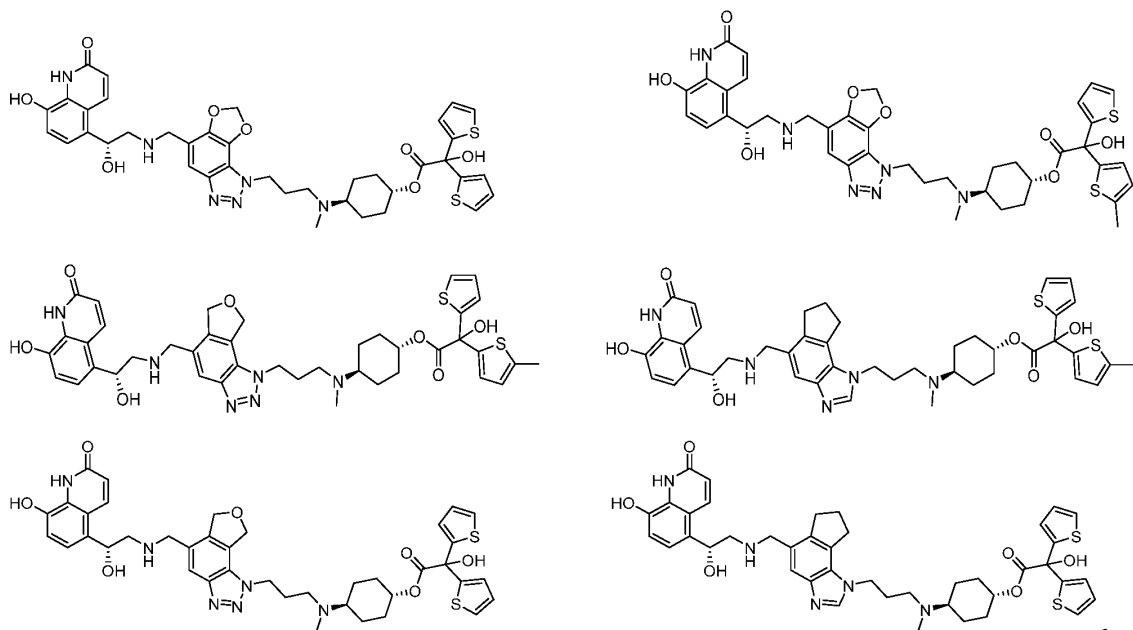
本申请还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本申请还提供下列化合物或其药学上可接受的盐,

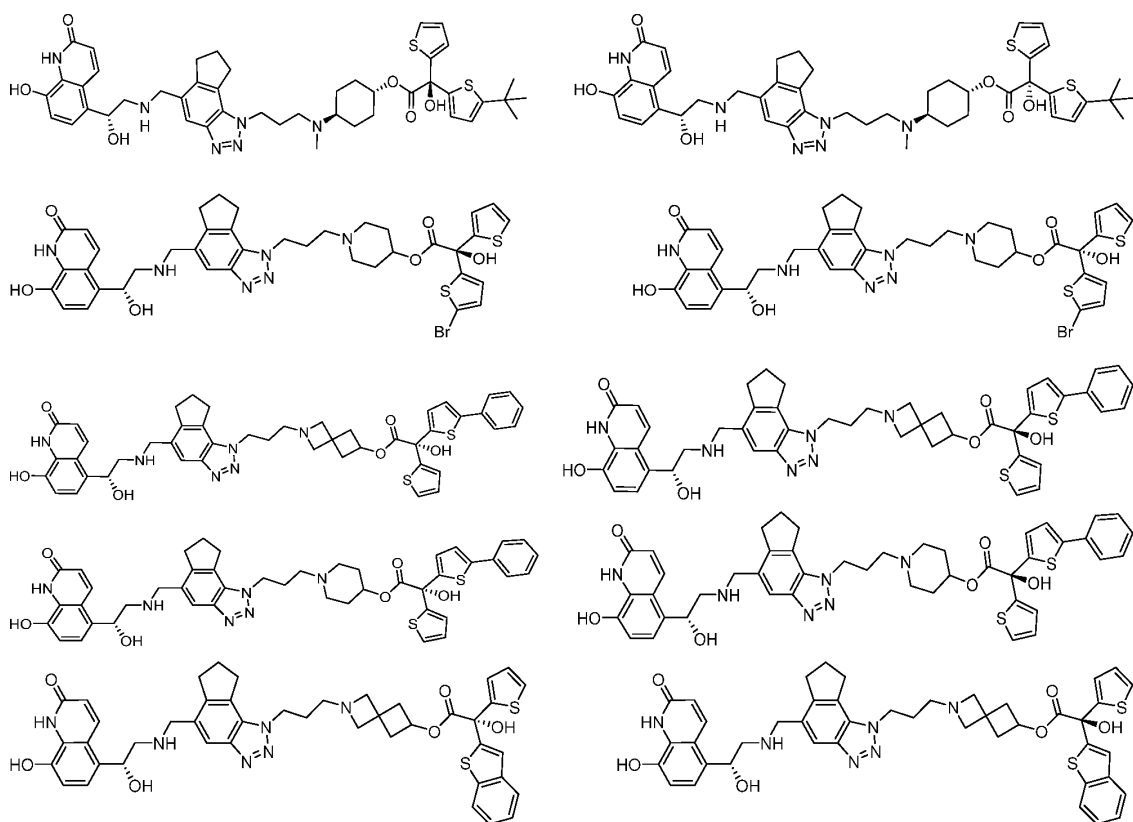


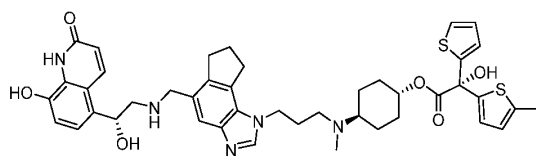
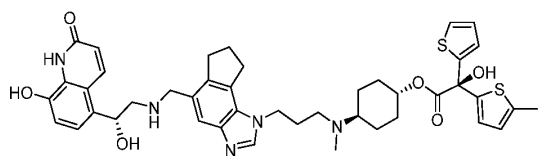
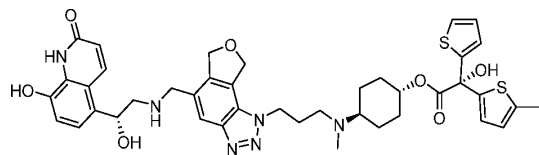
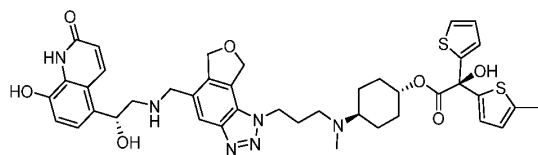
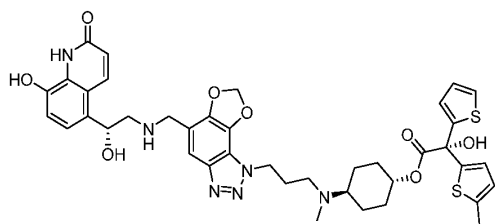
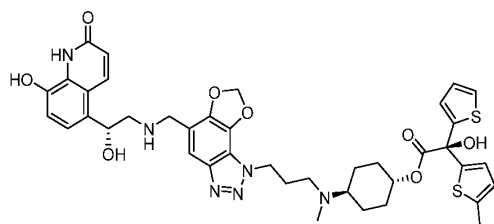
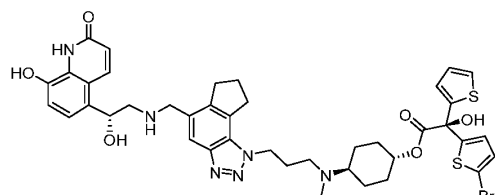
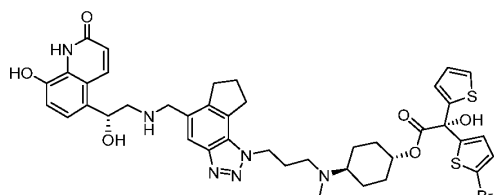
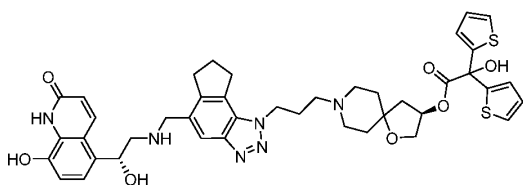
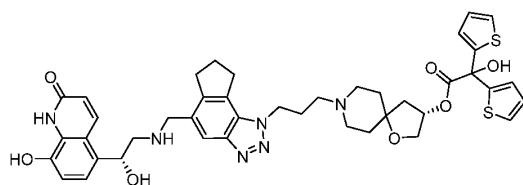
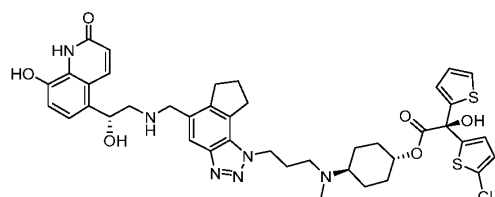
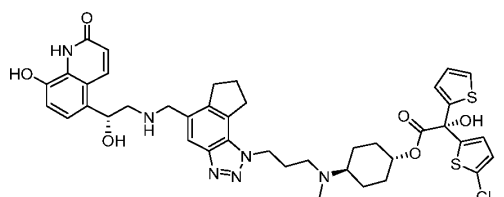
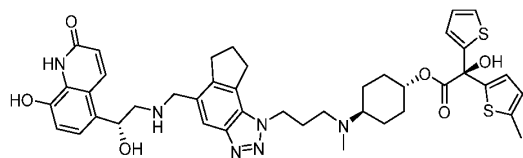
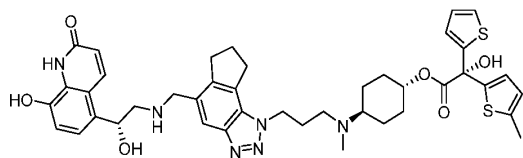
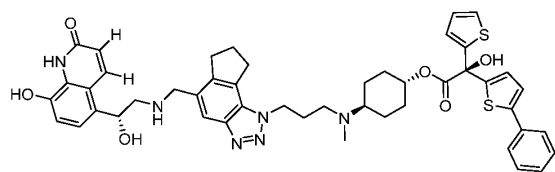
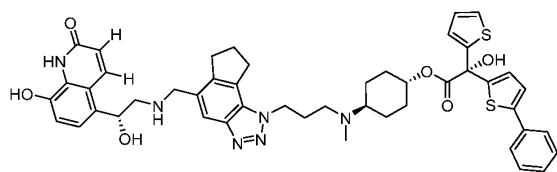






本申请还提供了下列化合物或其药学上可接受的盐,





本申请还提供了一种药物组合物，其包含上述的化合物或其药学上可接受的盐。进一步地，所述药物组合物还可以包含药学上可接受的辅料。

本申请还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）药物上的应用。

本申请还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物在制备治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）药物上的应用。

本申请还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）的用途。

本申请还提供了用于治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）的上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物。

本申请还提供了一种治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）的方法，包括向有需要的个体给予治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物。

技术效果

本申请化合物具有良好的毒蕈碱受体M3拮抗和 β_2 -肾上腺素受体激动的双重活性，且相对 β_1 的活性具有一定选择性。与参比化合物AZD8871相比，静脉注射给药后具有更快清除速率，雾化针气管给药后具有更长半衰期，更高的暴露量，更高的生物利用度。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的盐，由本申请发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本申请的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本申请的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本申请的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计

量的适当的碱或酸反应来制备。

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。

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

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 或直形虚线键 ()。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然

后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本申请的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本申请的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本申请的范围之内。

除非另有规定，术语“ C_{1-4} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-4} 烷基包括 C_{1-2} 、 C_{1-3} 和 C_{2-3} 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。 C_{1-4} 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

除非另有规定，“ C_{4-6} 环烷基”表示由 4 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C_{4-6} 环烷基包括 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-6} 环烷基的实例包括，但不限于，环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“ C_{4-6} 环烯基”是指由 4 至 6 个碳原子组成的不完全饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系。所述 C_{4-6} 环烯基包括 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烯基等；其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-6} 环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $\text{S}(\text{O})_p$ ， p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

除非另有规定，术语“4-6 元杂环烯基”是指由 4 至 6 个环原子组成的部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳基）的非芳香环，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $\text{S}(\text{O})_p$ ， p 是 1 或 2）。其包括单环和双环

体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“4-6 元杂环烯基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烯基包括 4 元、5 元和 6 元杂环基等。4-6 元杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡咯基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基等。

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

除非另有规定,术语“6-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 6 至 10 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“6-10 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 6-10 元杂环烷基包括 6-7 元、6-8 元、6-9 元、6 元、7 元、8 元、9 元和 10 元杂环烷基等。6-10 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

带“*”碳原子为手性碳原子,以(R)或(S)单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,取代基可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

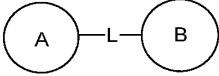
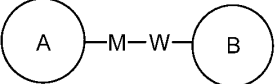
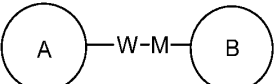
当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如 $-A-(R)_0$ 表示该结构实际上是 $-A$ 。

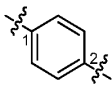
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 $A-X$ 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

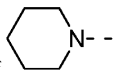
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 $A-L-Z$ 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 $A-Z$ 。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合，例如，结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 $-M-W-$ ，此时 $-M-W-$ 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如 $-OCH_3$ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

两端与其他基团相连；中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；

表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、、、这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是 仍包括 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

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

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

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本申请涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法(SXRD)，把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本申请采用下述缩略词：aq. 和 H₂O 代表水；eq 代表当量、等量；Boc 代表叔丁氧羰基；PE 代表石油醚；ACN 代表乙腈；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；TBS 代表叔丁基二甲基硅基；HPLC 代表高效液相色谱；LCMS 代表液相色谱-质谱联用；r.t. 代表

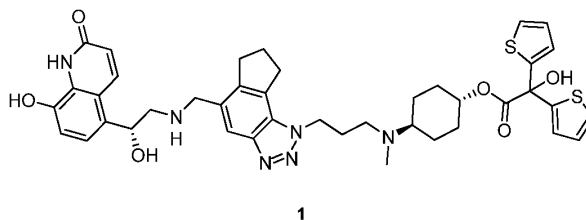
室温；mp 代表熔点；℃代表摄氏度；h 代表小时；mL 代表毫升；mM 代表毫摩尔每升；mmol 代表毫摩尔； μmol 代表微摩尔；HNMR 代表核磁共振氢谱；MS 代表质谱；min 代表分钟；pH 代表氢离子摩尔浓度负对数。

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

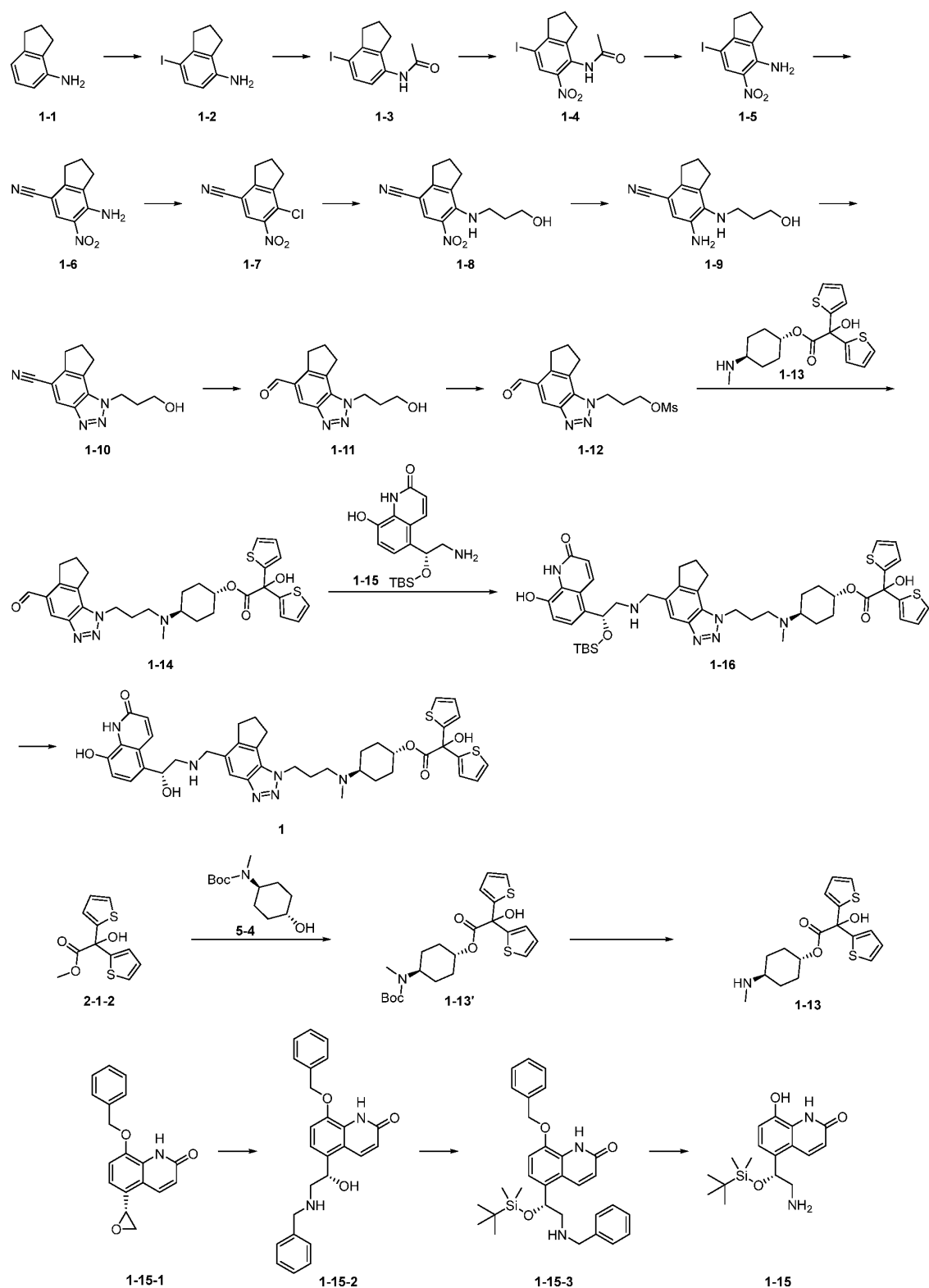
具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着对本申请任何不利限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

实施例 1



合成路线：



步骤 1: 化合物 **1-2** 的合成

将化合物 **1-1** (15 g) 溶解于乙酸 (75 mL) 和水 (75 mL) 中, 搅拌状态下加入过硼酸钠 (17.33 g)。反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加碘化钾 (18.70 g) 水 (150 mL) 溶液。反应液升温至室温 (25°C) 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用 500 mL 水洗涤。收集固体, 减压浓缩干, 得到化合物 **1-2**, 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 2H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260, 实测值 260.0。

步骤 2: 化合物 **1-3** 的合成

将化合物 **1-2** (26.5 g) 溶于四氢呋喃 (250 mL) 中, 加入乙酸酐 (15.66 g) 和二异丙基乙基胺 (26.44 g)。反应液加热至 45°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 加入 500 mL 乙酸乙酯稀释, 分别用 500 mL 水和 500 mL 饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 **1-3**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302, 实测值 302.0。

步骤 3: 化合物 **1-4** 的合成

向化合物 **1-3** (5 g) 的乙酸酐 (50 mL) 混悬液中加入浓硝酸 (2.41 g, 65% 纯度)。反应液在 0-25°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用 50 mL 石油醚洗涤。收集固体, 减压浓缩干, 得到化合物 **1-4**, 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 2.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347, 实测值 346.9。

步骤 4: 化合物 **1-5** 的合成

将化合物 **1-4** (14.5 g) 溶于乙醇 (400 mL) 中, 加入盐酸溶液 (6 M, 139.64 mL), 反应液加热至 85°C 搅拌 72 小时。反应结束后, 减压除去大部分乙醇, 过滤收集析出的固体, 减压浓缩干, 得到化合物 **1-5**, 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.03 - 2.83 (m, 4H), 2.28 - 2.09 (m, 2H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305, 实测值 304.9。

步骤 5: 化合物 **1-6** 的合成

将化合物 **1-5** (8.5 g) 溶于二甲基亚砜 (100 mL), 加入氧化亚铜 (799.95 mg) 和乙酰肼 (3.86 g)。反应液加热至 130°C 搅拌 4 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 750 mL 水中, 用乙酸乙酯 (350 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (350 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~30%), 得到化合物 **1-6**。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.15 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H)。

步骤 6: 化合物 1-7 的合成

将氯化亚铜 (6.25 g) 和乙腈 (470 mL) 的混合物加热至 65°C, 一次性加入亚硝酸叔丁酯 (5.99 g), 分批加入化合物 1-6 (4.72 g)。反应液于 65°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩干, 剩余物中加入乙酸乙酯 (500 mL) 和盐酸溶液 (6M, 200 mL), 分液。有机相经饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~10%), 得到化合物 1-7。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 3.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)。

步骤 7: 化合物 1-8 的合成

将化合物 1-7 (3.74 g) 溶于四氢呋喃 (150 mL) 中, 加入三乙胺 (4.25 g) 和 3-氨基丙醇 (3.79 g), 反应液加热至 65°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 300 mL 水中, 用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水 (300 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷, 100%), 得到化合物 1-8。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.29 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.47 (t, $J=4.4$ Hz, 1H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262, 实测值 261.9。

步骤 8: 化合物 1-9 的合成

将化合物 1-8 (2.35 g) 溶于甲醇、四氢呋喃和水 (135 mL, 体积比: 1/1/1) 的混合溶液中, 加入还原铁粉 (3.01 g) 和氯化铵 (2.41 g), 反应液加热至 70°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0-50%), 得到化合物 1-9。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 6.79 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 4H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232, 实测值 232.0。

步骤 9: 化合物 1-10 的合成

将化合物 1-9 (2 g) 分散在盐酸溶液 (6 M, 14.41 mL) 中, 将体系降温至 0°C。在 0°C 缓慢滴加亚硝酸钠 (894.97 mg) 的水 (8 mL) 溶液。反应液于 0-25°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液在乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (200 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 1-10, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 243, 实测值 243.0。

步骤 10: 化合物 1-11 的合成

将化合物 **1-10** (2 g) 溶于甲酸溶液 (80 mL, 75%纯度) 中, 加入镍铝合金 (3.54 g)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 加入 200 mL 乙醇, 搅拌下加入氢氧化钠 (2 M, 41.28 mL) 水溶液。反应液于 25°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液冰浴下冷却, 加入 2 N 盐酸溶液调节 pH 至 6-7, 减压去除大部分甲醇, 用乙酸乙酯 (250 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 **1-11**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 246, 实测值 246.0。

步骤 11: 化合物 1-12 的合成

将化合物 **1-11** (250 mg) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (309.41 mg) 和甲烷磺酰氯 (233.51 mg)。反应液于 25°C 搅拌 0.5 小时。反应平行设置两锅。反应结束后, 反应液在二氯甲烷 (200 mL) 和水 (200 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-2%), 得到化合物 **1-12**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 324, 实测值 324.0。

步骤 12: 化合物 1-13' 的合成

将溶于无水甲苯 (100 mL) 的化合物 **2-1-2** (11.09 g) 加入到溶于无水甲苯 (100 mL) 的化合物 **5-4** (10 mg) 中, 然后加入氢化钠 (872 mg, 60%纯度)。反应液在 155°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液降温至室温, 用 4% 碳酸氢钠水溶液淬灭 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (200 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 20:1-6:1), 得到化合物 **1-13'**。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 434, 实测值 434.1。

步骤 13: 化合物 1-13 的合成

将化合物 **1-13'** (400 mg) 溶于乙酸乙酯 (4 mL), 然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 (6.64 mL, 4 M)。反应液在 25°C 下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **1-13**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 352, 实测值 352.1。

步骤 14: 化合物 1-14 的合成

将化合物 **1-13** (200 mg) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (220.62 mg), 碘化钾 (141.69 mg) 和化合物 **1-12** (184.00 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 **1-14**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 579, 实测值 579.2。

步骤 15: 化合物 **1-15** 的醋酸盐的合成

将化合物 **1-15-1** (2 g) 加入到苄胺 (4.92 g) 中。反应液在 150°C 下微波搅拌反应 0.5 小时。将反应液用水淬灭 (40 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (80 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 10:1-0:1, 二氯甲烷/甲醇 20:1-10:1), 得到化合物 **1-15-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 401, 实测值 401.1。

将化合物 **1-15-2** (50 mg) 溶于 DCM (1 mL), 然后 0°C 加入 2,6-二甲基吡啶 (26.8 mg) 和叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯 (36.30 mg)。反应液在 20°C 下搅拌反应 2 小时。用水 (2 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (2 mL×2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **1-15-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 515, 实测值 515.2。

将化合物 **1-15-3** (10 g) 溶于甲醇 (100 mL), 然后加入醋酸 (1.67 mL) 和 Pd(OH)₂ (2 g, 20%)。反应液在 20°C 氢气氛围 (15psi) 下搅拌反应 16 小时。过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **1-15** 的醋酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 335, 实测值 334.9。

步骤 16: 化合物 **1-16** 的合成

将化合物 **1-14** (325 mg) 和化合物 **1-15** (187.83 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 和四氢呋喃 (8 mL) 中。加入 4A 分子筛 (300 mg), 二异丙基乙基胺 (217.73 mg) 和三乙酰基硼氢化钠 (595.09 mg), 反应液于 25°C 搅拌 3 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (595.09 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (595.09 mg), 反应液于 25°C 搅拌 3 小时。将反应液浓缩干, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-10%), 得到化合物 **1-16**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 897, 实测值 897.5。

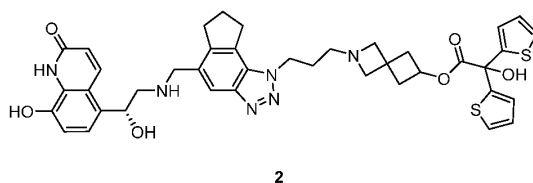
步骤 17: 化合物 **1** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **1-16** (213 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (191.35 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.075% 三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 17% 梯度洗脱至 57%, 洗脱时间 8 分钟) 分离得到化合物 **1** 的三氟乙酸盐。

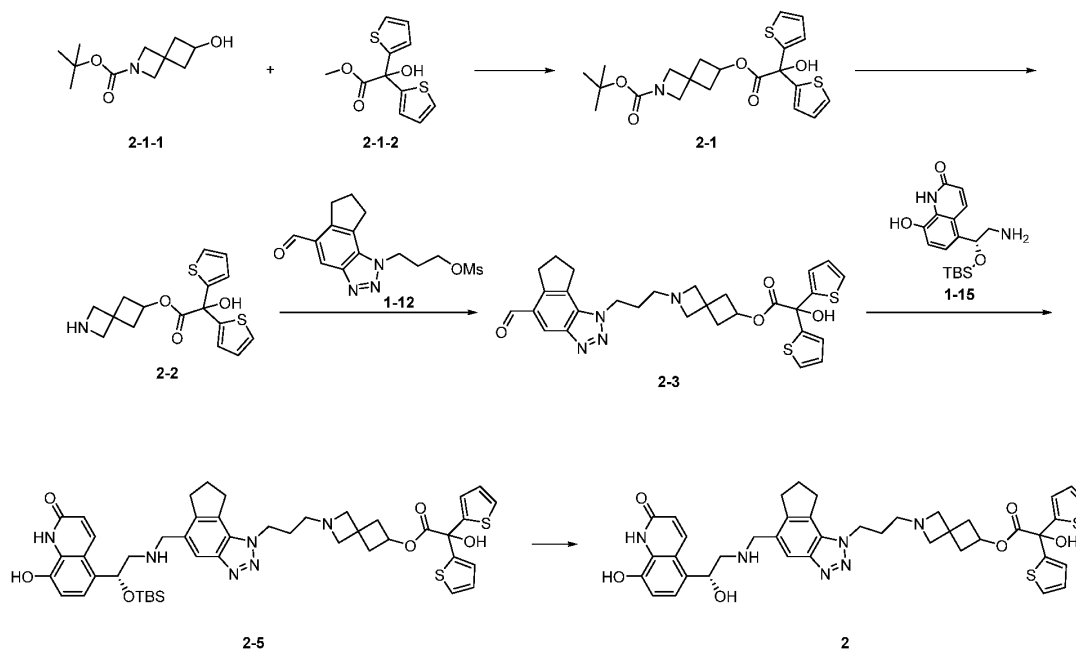
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.86 - 10.34 (m, 2H), 9.87 (s, 1H), 9.43 - 9.01 (m, 2H), 8.15 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.03 - 6.76 (m, 3H), 6.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.64 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J=10.8$ Hz, 2H)。

MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 783, 实测值783.4。

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 **2-1** 的合成

将化合物 **2-1-1** (1.80 g) 和 **2-1-2** (2.79 g) 溶于无水甲苯 (50 mL), 在室温条件下, 分批加入氢化钠 (168 mg, 纯度: 60%), 然后将反应液升温至 130°C 下搅拌反应 14 小时。将反应液降温至室温, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物 **2-1**。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 418, 实测值 418。

步骤 2: 化合物 2-2 的合成

将化合物 **2-1** (1.10 g) 溶于二氧六环 (2 mL), 然后加入盐酸/二氧六环溶液 (10 mL, 4M)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 7 左右, 用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。将有机相丢弃, 水相继续用饱和碳酸钠水溶液将 pH 调节至 10 左右, 然后用二氯甲烷/甲醇=10:1 (30 mL×4) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **2-2**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 336, 实测值 336。

步骤 3: 化合物 2-3 的合成

将化合物 **2-2** (135 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (156.04 mg), 碘化钾 (167.02 mg) 和化合物 **1-12** (130.14 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液倒入 30 mL 水中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经厚制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到化合物 **2-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 563, 实测值 563.3。

步骤 4: 化合物 2-5 的合成

将化合物 **2-3** (115 mg) 和化合物 **1-15** (68.36 mg) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 中。加入 4A 分子筛 (150 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (216.57 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (216.57 mg), 反应液于 25°C 搅拌 71 小时。将反应液浓缩干, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经厚制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到化合物 **2-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 881, 实测值 881.4。

步骤 5: 化合物 2 的甲酸盐的合成

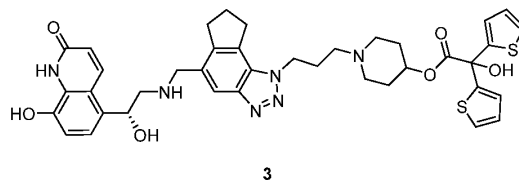
将化合物 **2-5** (96 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (87.81 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法分离 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 得到化合物 **2** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.77 - 9.94 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=3.6 Hz, 3H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.91 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.29 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.94 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.41 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.21 -

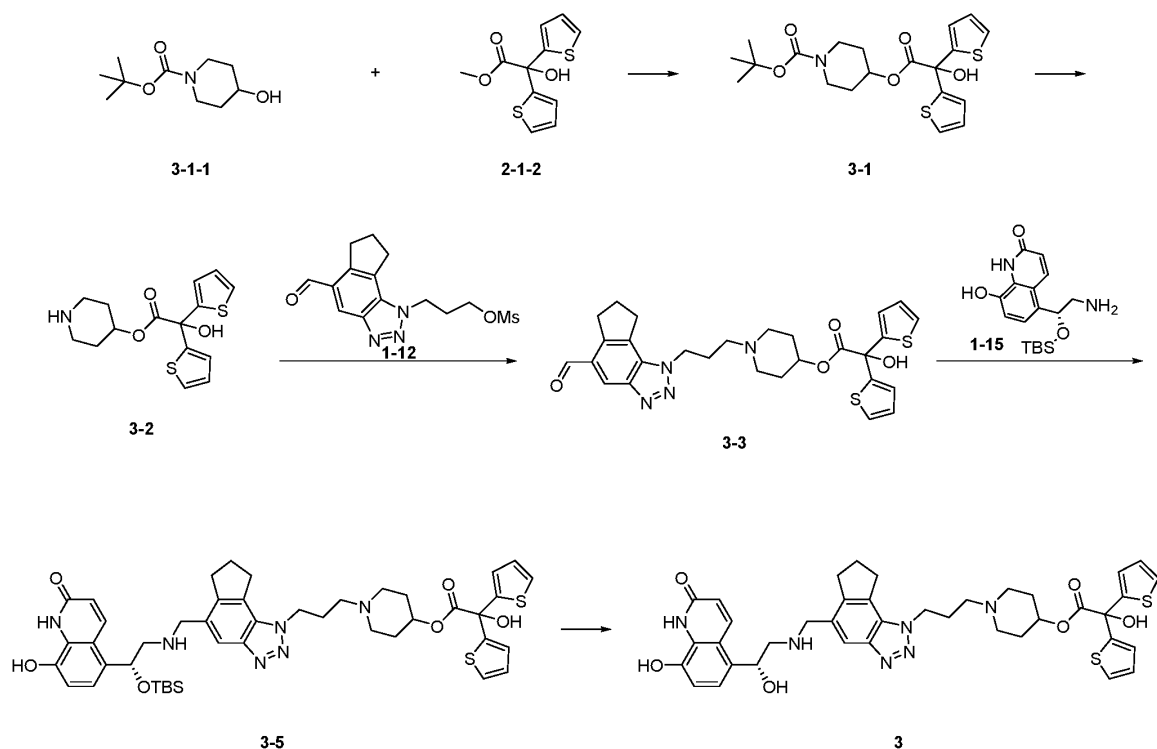
2.07 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 767，实测值 767.4。

实施例 3



合成路线：



步骤 1：化合物 3-1 的合成

将化合物 **3-1-1** (1 g) 和化合物 **2-1-2** (1.26 g) 溶于甲苯 (20 mL) 中，加入 4-二甲氨基吡啶 (607.01 mg)。反应液加热至 120°C 搅拌 16 小时。反应结束后，反应液冷却至室温，倒入 50 mL 饱和氯化铵水溶液中淬灭，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相，经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚，0~30%)，得到化合物 **3-1**。

步骤 2：化合物 3-2 的合成

将化合物 **3-1** (681 mg) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中。加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4M, 12.06 mL), 反应液于 25°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 加入碳酸钠溶液调节 pH 至 7-8, 分液, 有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干。剩余物加入 5 mL 乙酸乙酯打浆, 过滤, 收集固体, 减压浓缩干得到化合物 **3-2**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 324, 实测值 324.0。

步骤 3: 化合物 **3-3** 的合成

将化合物 **3-2** (100 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (119.88 mg), 碘化钾 (128.31 mg) 和化合物 **1-12** (99.98 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液倒入 30 mL 水中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经厚制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到化合物 **3-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 551, 实测值 551.3。

步骤 4: 化合物 **3-5** 的合成

将化合物 **3-3** (121 mg) 和化合物 **1-15** (73.49 mg) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 中。加入 4A 分子筛 (150 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (232.84 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (232.84 mg), 反应液于 25°C 搅拌 71 小时。将反应液浓缩干, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经厚制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到化合物 **3-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 869, 实测值 869.4。

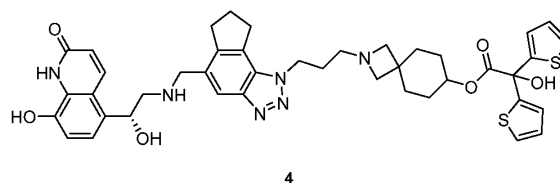
步骤 5: 化合物 **3** 的甲酸盐的合成

将化合物 **3-5** (130 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (120.56 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法分离 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.075% 三氟乙酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱至 50%, 洗脱时间 8 分钟) 得到化合物 **3** 的甲酸盐。

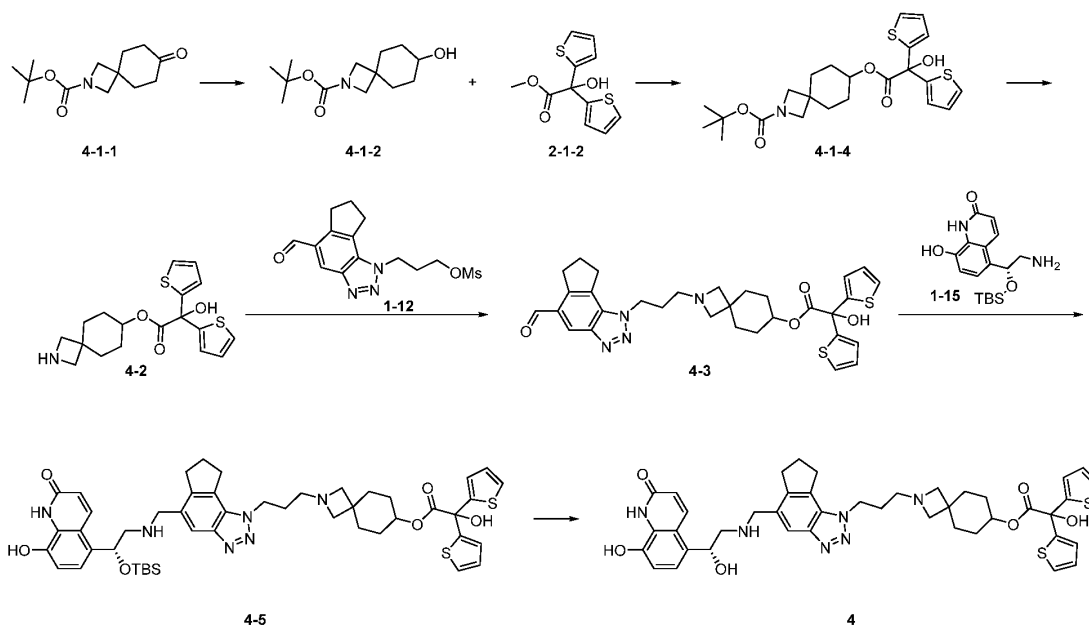
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.51 (s, 2H), 10.08 - 9.66 (m, 1H), 9.18 (d, *J*=19.2 Hz, 2H), 8.23 - 8.05 (m, 2H), 7.46 (s, 3H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.98 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 6.53 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.41 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.20 - 4.90 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 5H), 3.22 - 3.09 (m, 6H), 2.73 (s, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.75 (s, 1H)。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 756, 实测值 756.1。

实施例4



合成路线:



步骤 1: 化合物 4-1-2 的合成

将化合物 **4-1-1** (250 mg) 溶于甲醇 (4 mL), 在 0°C 条件下, 加入硼氢化钠 (118 mg)。反应液在 0°C 下搅拌反应 0.5 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **4-1-2**。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 3.60-3.54 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 1H), 1.90-1.77(m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.26 (m, 2H)

步骤 2: 化合物 4-1-4 的合成

将化合物 **4-1-2** (161 mg) 和 **2-1-2** (170 mg) 溶于无水甲苯 (4 mL)，在室温条件下，分批加入叔丁醇钾 (45 mg) 和无水硫酸镁 (161 mg)，然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液降温至室温，再加入氢化钠 (13 mg，纯度：60%)，再将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液降温至室温，在冰浴下，将反应液加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 中淬灭反应，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并有机相，饱和食盐水洗涤 (20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯，1:0-5:1)，得到化合物 **4-1-4**。

MS-ESI 计算值[M+H-18-56]⁺ 390, 实测值 390。

步骤 3: 化合物 4-2 的合成

将化合物 4-1-4 (200 mg) 溶于二氧六环溶液 (2 mL), 然后加入甲酸水溶液 (4 mL, 浓度: 75%)。反应液在 60°C 下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 剩余物加入饱和碳酸钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL x 4) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品化合物 4-2 (150 mg, 无色油状物, 纯度: 85%)。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 364, 实测值 364。

步骤 4: 化合物 4-3 的合成

将化合物 1-12 (62 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (74.34 mg), 碘化钾 (47.74 mg) 和化合物 4-2 (69.69 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0-50%; 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 4-3。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 591, 实测值 591.2。

步骤 5: 化合物 4-5 的合成

将化合物 4-3 (40 mg) 和化合物 1-15 (22.65 mg) 溶于甲醇 (2.5 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入 4A 分子筛 (50 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (71.75 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (71.75 mg), 反应液于 25°C 搅拌 24 小时。将反应液浓缩干, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-2%), 得到化合物 4-5。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 909, 实测值 909.5。

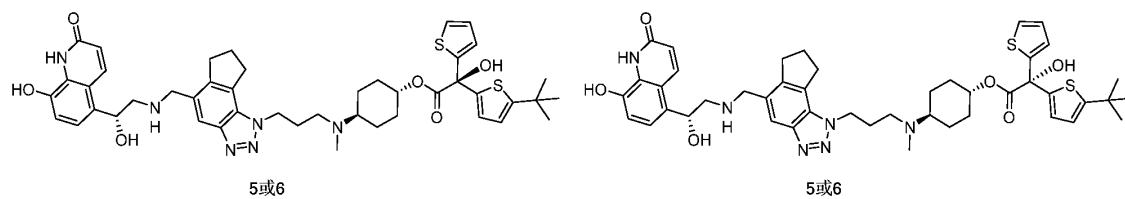
步骤 6: 化合物 4 的甲酸盐的合成

将化合物 4-5 (35 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (31.03 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 4 的甲酸盐。

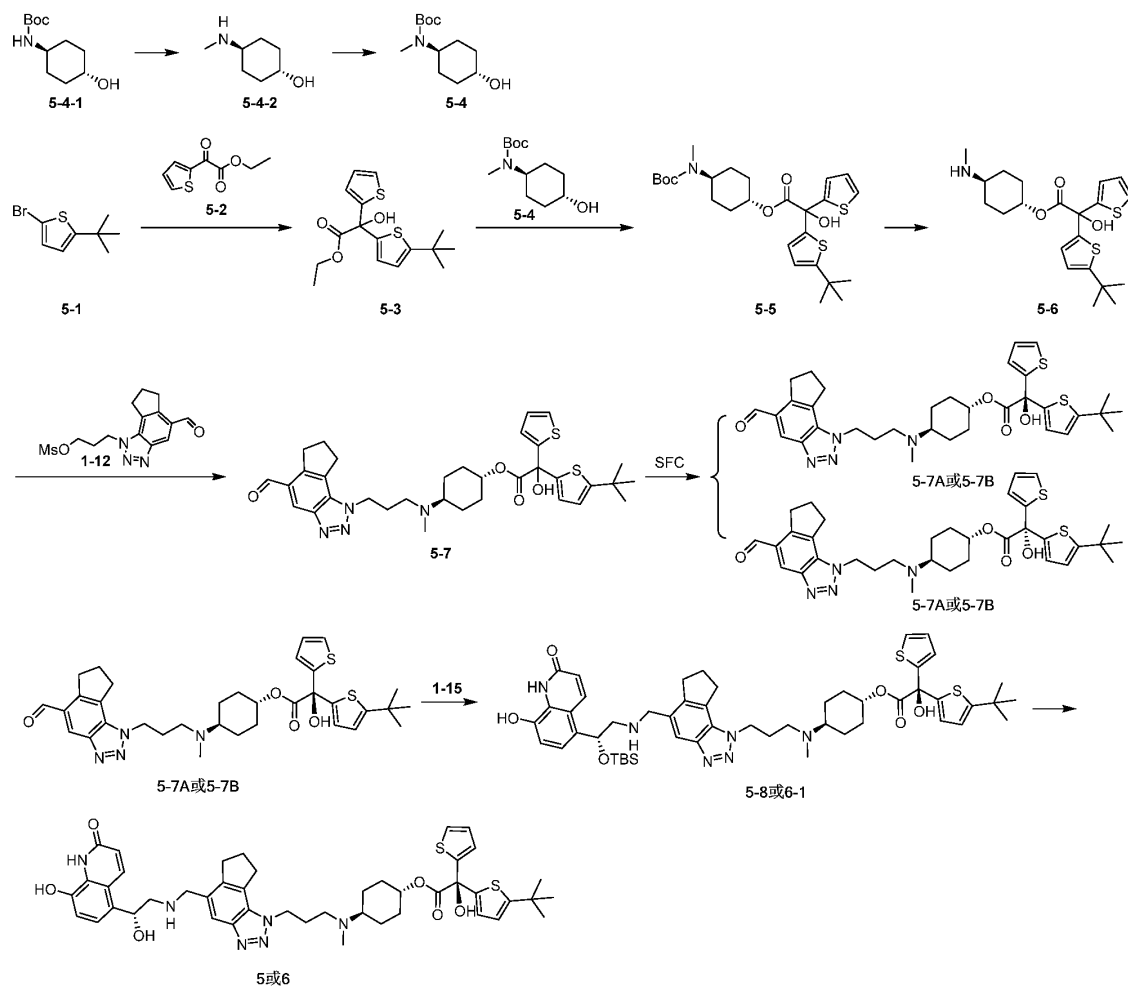
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.30 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.97 (d, *J*=3.2 Hz, 4H), 2.95 - 2.74 (m, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.54 - 1.34 (m, 4H)。

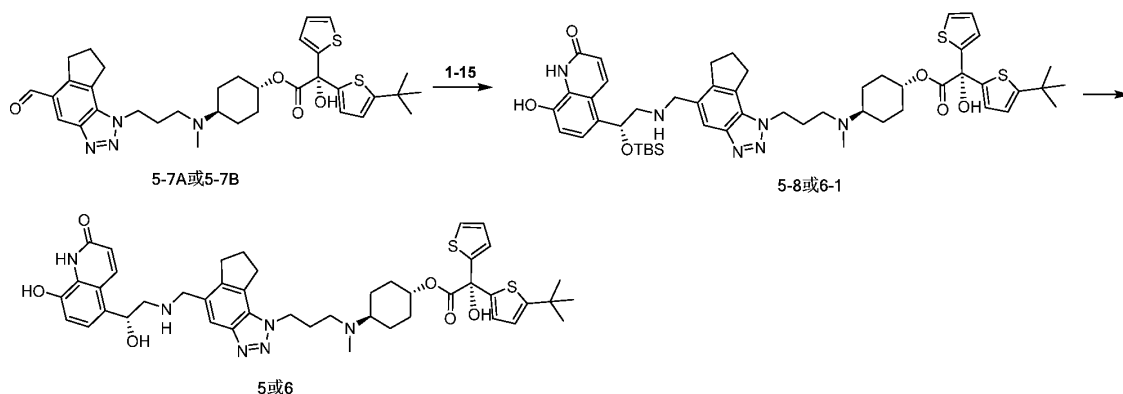
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 795, 实测值 795.5。

实施例 5 和实施例 6



合成路线:





步骤 1: 化合物 5-4-2 的合成

将四氢铝锂 (9.70 g) 溶于四氢呋喃 (500 mL), 在 0°C 条件下, 分批加入化合物 5-4-1 (11.0 g)。将反应液升温至 75°C 下搅拌反应 14 小时。在 0°C 条件下, 向反应液中小心缓慢的逐滴加入水 (10 mL) 淬灭反应, 然后再加入 4N 的氢氧化钠水溶液 (10 mL), 最后再加入水 (20 mL), 过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用石油醚 (80 mL) 室温打浆 20 分钟, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 5-4-2。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.63-3.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 5-4 的合成

将化合物 5-4-2 (4.1 g) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 和异丙醇 (30 mL), 在室温条件下, 加入二碳酸二叔丁酯 (9.70 g), 然后将反应液在室温下搅拌反应 15 小时。反应液加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品化合物 5-4。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.05-3.74 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H)。

步骤 3: 化合物 5-3 的合成

将化合物 5-1 (0.677g) 溶于四氢呋喃 (60 mL), 在零下 70°C 下, 加入正丁基锂 (1.22 mL, 浓度 2.5 M), 然后抽真空充氮气三次, 在零下 70°C 下搅拌 20 分钟。向反应液中加入溶于 6 mL 四氢呋喃的 5-2 (0.569 g), 在零下 70°C 下反应 1h。在零下 70°C 下将反应液用 20 mL 氯化铵淬灭, 然后加入 20 mL 水, 用 60 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。浓缩之后用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1) 得到化合物 5-3。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 306.9, 实测值 306.9。

步骤 4: 化合物 5-5 的合成

将化合物 5-3 (200 mg) 溶于甲苯 (2.5 mL), 然后加入氢化钠 (40.19 mg, 纯度: 60%) 和 5-4 (212

mg) 抽真空充氮气三次, 然后再 120°C 下反应 12 个小时。将反应液用 5 mL 饱和氯化铵淬灭, 然后加入 5 mL 水, 用 30 mL 乙酸乙酯分三次萃取有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。浓缩之后用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1) 得到化合物 **5-5**。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 490, 实测值 490。

步骤 5: 化合物 **5-6** 的合成

将化合物 **5-5** (245 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 抽真空充氮气三次, 在氮气下加入 HCl/二氧六环 (6.45 mL, 浓度: 4M), 然后在 25°C 下反应 1 个小时, 得到粗品产物 **5-6**, 该反应无需纯化, 反应原料通过点板或者质谱确定反应完毕, 反应液中产物超过 85% 则直接投入下一步反应。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 408, 实测值 408。

步骤 6: 化合物 **5-7** 的合成

将化合物 **5-6** (70 mg) 溶于乙腈 (7 mL) 中, 抽真空充氮气三次, 在氮气环境下加入化合物 **1-12** (55 mg), DIPEA (66 mg) 和 KI (42 mg), 然后在 90°C 下搅拌 16 个小时。反应结束后将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-10:1), 得到化合物 **5-7**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 634, 实测值 634。

步骤 7: 化合物 **5-7A** 和 **5-7B** 的制备

将化合物 **5-7** (253 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **5-7A** 和化合物 **5-7B**。

SFC 分离方法 (色谱柱: AS-3 150mm×4.6mm, 3μm; 流动相: A: 二氧化碳; B: 乙醇 (含 0.05% 氨水) 40%~40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40°C)。

化合物 **5-7A** 在高效手性液相柱的保留时间为: 5.656min。

化合物 **5-7B** 在高效手性液相柱的保留时间为: 6.234min。

步骤 8: 化合物 **5-8** 的合成

将化合物 **5-7A** (50 mg) 和化合物 **1-15** (34.5 mg) 溶于无水甲醇 (3 mL) 和无水四氢呋喃 (1.5 mL) 中, 加入 DIEA (22.6 mg) 和 NaBH(OAc)₃ (92 mg), 反应液在 20°C 下反应 12 个小时, 补加 NaBH(OAc)₃ (92 mg) 继续反应 8 个小时, 补加 NaBH(OAc)₃ (92 mg) 继续反应 14 个小时, 向反应液中加入 Na₂CO₃ 水溶液 (5 mL, 浓度: 4%), 然后用乙酸乙酯 (60 mL) 分三次萃取, 将处理后的液体干燥, 浓缩收集, 得到产物 **5-8**, 收集到的产物无需纯化直接应用于下一步反应。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 953, 实测值 953。

步骤 9: 化合物 **5** 的甲酸盐合成

将化合物 **5-8** (67 mg) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸 (80 mg), 然后反应液在 25°C 下反应 16 个小时, 反应液减压浓缩, 加入 1 mL DMSO 和 1 mL 乙腈, 经高效液相色谱 (甲酸方法, 制备

柱型号: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度* 内径: 75*30mm, 3 μ m; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用0.45 μ m滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含0.225%甲酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由15%梯度洗脱至35%, 洗脱时间7分钟)分离, 得到化合物5的甲酸盐。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 839, 实测值 839。

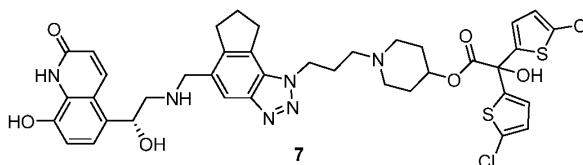
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.32 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 5H), 1.30 (s, 9H)。

化合物6的甲酸盐参考化合物5的甲酸盐的合成路线, 以化合物5-7B为原料经过2步反应制备得到。

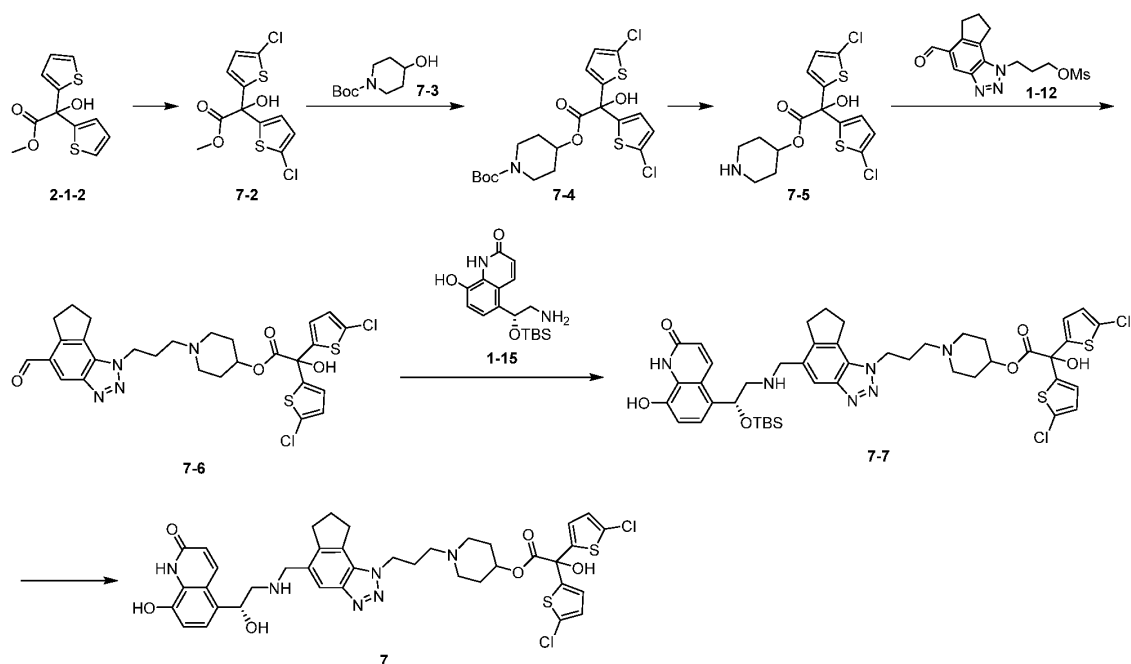
化合物6的甲酸盐: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.42 - 2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 7H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.33 (s, 5H), 1.29 (s, 9H);

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 839, 实测值839。

实施例7



合成路线:



步骤 1: 化合物 7-2 的合成

将化合物 2-1-2 (2.5 g) 溶于二氯甲烷 (7 mL), 抽真空充氮气三次, 在 25°C 下, 加入 NCS (2.36 g)。然后, 在 25°C 下搅拌 12 小时。将反应液减压蒸馏然后使用高效液相色谱制备分离得到化合物 7-2。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 305, 实测值 305。

步骤 2: 化合物 7-4 的合成

将化合物 7-2 (500 mg) 溶于甲苯 (5 mL), 然后加入氢化钠 (61.88 mg, 纯度: 60%) 和 7-3 (311.34 mg) 抽真空充氮气三次, 然后再 120°C 下反应 12 个小时。将反应液用 10 mL 饱和氯化铵淬灭, 然后加入 10 mL 水, 用 600 mL 乙酸乙酯分三次萃取有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。浓缩之后用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1) 得到化合物 7-4。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 474, 实测值 474。

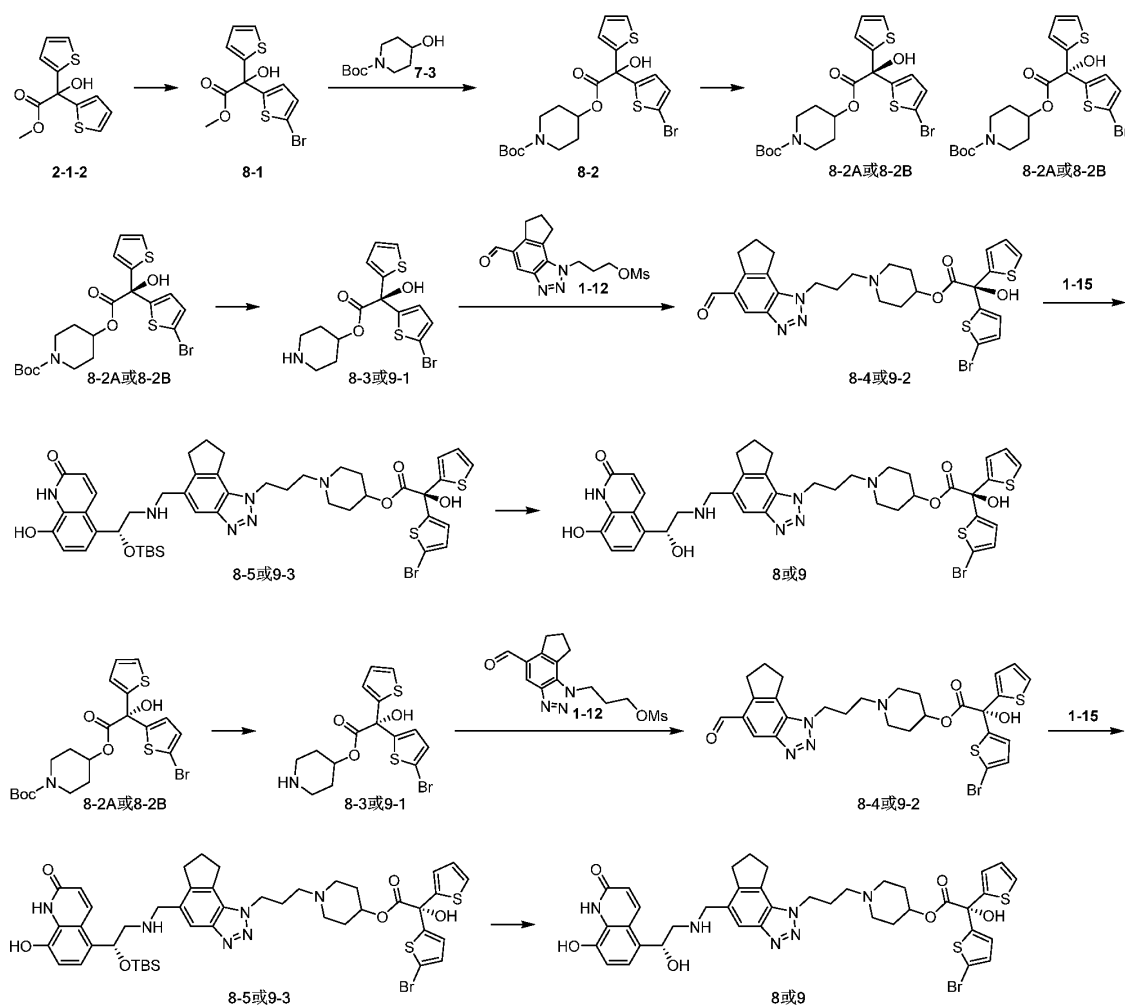
步骤 3: 化合物 7-5 的合成

将化合物 7-4 (0.596 g) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 抽真空充氮气三次, 在氮气下加入 HCl/二氧六环 (18.15 mL, 浓度: 4 M), 然后在 25°C 下反应 1 个小时, 得到粗品产物 7-5, 该反应无需纯化, 反应原料通过点板或者质谱确定反应完毕, 反应液中产物超过 85% 则直接投入下一步反应。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 392.3, 实测值 391.8。

步骤 4: 化合物 7-6 的合成

将化合物 7-5 (200 mg) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 抽真空充氮气三次, 在氮气环境下加入化合物 1-12



步骤 1: 化合物 8-1 的合成

将化合物 2-1-2 (2 g) 溶于无水二氯甲烷 (45 mL), 然后加入 N-溴代丁二酰亚胺 (2.10 g)。反应液在 25°C 下搅拌反应 36 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法分离纯化, 得到化合物 8-1。

MS-ESI 计算值 $[M+H-18]^+$ 314, 316, 实测值 314.6。

步骤 2: 化合物 8-2 的合成

将化合物 8-1 (1.18 g) 和化合物 N-Boc-4-羟基哌啶 (1.32 mg) 溶于无水甲苯 (13 mL), 在室温条件下, 分批加入氢化钠 (141.6 mg, 纯度: 60%), 然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 18 小时。将反应液降温至 0°C, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物 8-2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.31-7.29 (dd, $J=5.02$ Hz, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.99-6.97 (dd, $J=5.02$

Hz, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 5.14-5.10 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.46-3.43 (m, 2 H), 3.39-3.32 (m, 2 H), 1.89-1.85(m, 2 H), 1.74-1.67(m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

MS-ESI计算值[M+H-18]⁺ 484, 486, 实测值485.9。

步骤 3: 化合物 8-2A 和 8-2B 的制备

将化合物8-2 (550 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物8-2A和化合物8-2B。

SFC分离方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm, 10μm), 流动相: A: 二氧化碳; B: 乙醇 (含0.1%氨水): 45%~45%; 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C)。

化合物8-2A保留时间: 3.212min; MS-ESI计算值[M+H]⁺ 484, 486, 实测值485.8。

化合物8-2B保留时间: 3.919min; MS-ESI计算值[M+H]⁺ 484, 486, 实测值485.8。

步骤 4: 化合物 8-3 的合成

将化合物8-2A (180 mg) 溶于二氧六环 (2 mL), 然后加入盐酸/二氧六环溶液 (8 mL, 4 M)。反应液在25°C下搅拌反应2小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液pH调节至8左右, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物8-3。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 402,404, 实测值403.9。

步骤 5: 化合物 8-4 的合成

将化合物8-3 (140 mg) 溶于乙腈 (5 mL), 在室温条件下, 加入化合物1-12 (112 mg), N,N-二异丙基乙胺 (134.9 mg) 和碘化钾 (231 mg)。反应液在90°C下搅拌反应18小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物8-4。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 629,631, 实测值629。

步骤 6: 化合物 8-5 的合成

将化合物8-4 (100 mg) 和化合物1-15 (53.1 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (4 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL), 加入N,N-二异丙基乙胺 (82.1 mg) 和醋酸硼氢化钠 (134.6 mg)。反应液在25°C下搅拌反应24小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (134.6 mg), 继续搅拌反应24小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (134.6 mg), 继续搅拌反应24小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物8-5。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 947, 949, 实测值949.4。

步骤 7: 化合物 8 的三氟乙酸盐的合成

将化合物8-5 (130 mg) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL), 加入三乙胺三氢氟酸盐 (130 mg) 到反应液中, 反应液在室温条件下搅拌18小时。反应液减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法 (柱型: Welch Xtimate C18,

长度*内径: 100*40mm*3 μ m; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用0.45 μ m滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水(含0.75%三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由23%梯度洗脱至53%, 洗脱时间8min)分离纯化, 得到化合物8的三氟乙酸盐。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.52-10.50 (m, 2 H), 9.99-9.86 (m, 1 H), 9.23-9.13 (m, 2 H), 8.15-8.08 (m, 2 H), 7.59-7.48 (m, 2 H), 7.15-7.13 (m, 1 H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 6.99-6.97 (m, 2 H), 6.54-6.52 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.43-5.41 (m, 1 H), 5.13-4.97 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.14-3.07 (m, 8 H), 2.80 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.24-2.22 (m, 3 H), 2.10-1.95 (m, 4 H), 1.79 (s, 2 H)。

MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 833,835, 实测值835。

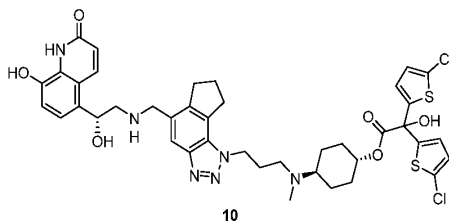
化合物9的三氟乙酸盐参考化合物8的三氟乙酸盐的合成路线: 以化合物8-2B为原料, 经过4步反应制备得到。

化合物9的三氟乙酸盐:

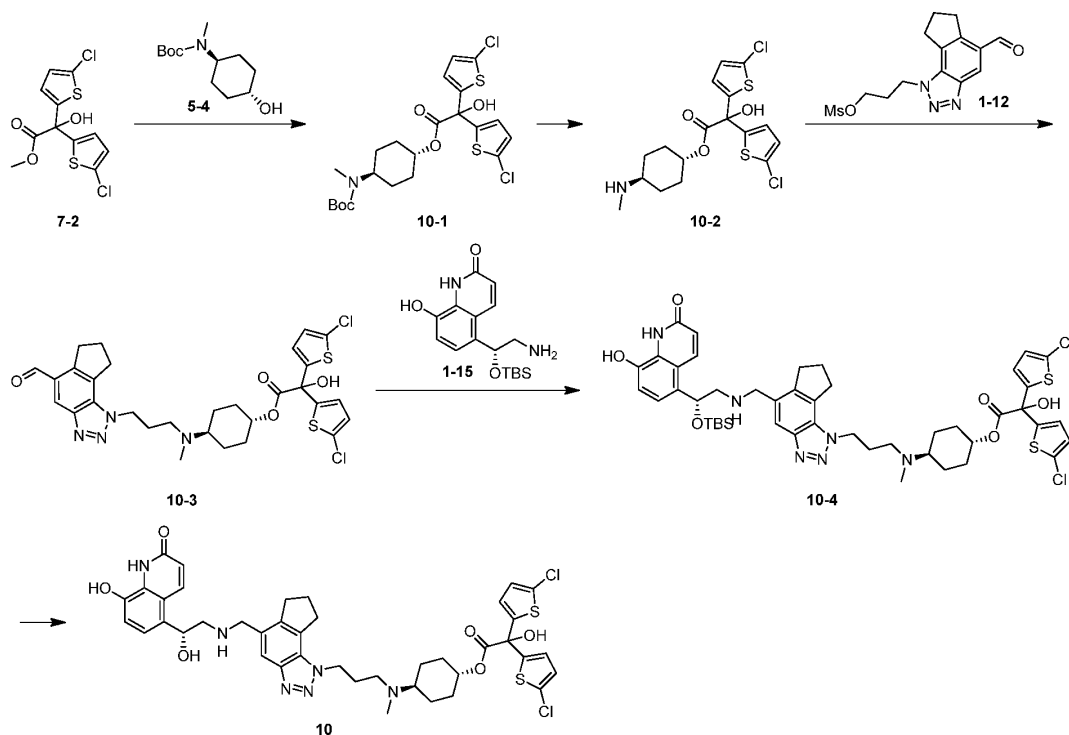
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.50 (s, 2 H), 9.87-9.73 (m, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 8.14-8.08 (m, 2 H), 7.59-7.48 (m, 2 H), 7.15-7.09 (m, 3 H), 6.99-6.91 (m, 3 H), 6.21 (s, 1 H), 5.42-5.40 (m, 1 H), 5.13-4.97 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.38-3.34 (m, 1 H), 3.15-3.07 (m, 8 H), 2.80 (s, 1 H), 2.67-2.56 (m, 1 H), 2.33-2.21 (m, 5 H), 2.11 (m, 1 H), 2.10-1.95 (m, 3 H), 1.77 (s, 1 H);

MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 833, 835, 实测值835。

实施例10



合成路线:



步骤 1: 化合物 10-1 的合成

将化合物 7-2 (474 mg) 和化合物 5-4 (370 mg) 溶于无水甲苯 (5 mL), 在室温条件下, 分批加入氢氧化钠 (58.6 mg, 纯度: 60%), 然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 18 小时。将反应液降温至 0°C, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物 10-1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.93-6.92 (m, 2 H), 6.80-6.78 (m, 2 H), 4.88-4.80 (m, 1 H), 4.79 - 4.69 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 1.77 (s, 2 H), 1.59-1.54 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H)。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 502, 实测值 501.9。

步骤 2: 化合物 10-2 的合成

将化合物 10-1 (286 mg) 溶于无水二氧六环 (1 mL), 然后加入盐酸/二氧六环溶液 (10 mL, 4 M)。反应液在 25°C 下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 10-2。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420, 实测值 419.8。

步骤 3: 化合物 10-3 的合成

将化合物 **10-2** (212 mg) 溶于乙腈 (8 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (163 mg), N,N-二异丙基乙胺 (195 mg) 和碘化钾 (334.8 mg)。反应液在 90°C 下搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **10-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 647, 实测值 646.9。

步骤 4: 化合物 **10-4** 的合成

将化合物 **10-3** (210 mg) 和化合物 **1-15** (108 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (4 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (125 mg) 和醋酸硼氢化钠 (206 mg)。反应液在 25°C 下搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (206 mg), 继续搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (206 mg), 继续搅拌反应 12 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **10-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 965, 实测值 965.2。

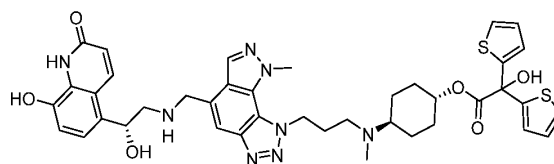
步骤 5: 化合物 **10** 的三氟乙酸盐合成

将化合物 **10-4** (210 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 加入三乙胺三氢氟酸盐 (203.9 mg) 到反应液中, 反应液在室温条件下搅拌 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.075% 三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 30% 梯度洗脱至 60%, 洗脱时间 8 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **10** 的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.57-10.50 (m, 2 H), 9.90 (s, 1 H), 9.29-9.17 (m, 2 H), 8.16-8.13 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 7.01-6.97 (m, 3 H), 6.95-6.94 (m, 2 H), 6.54-6.51 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.44-5.41 (m, 1 H), 4.80-4.73 (m, 3 H), 4.38 (s, 1 H), 3.38-3.34 (m, 4 H), 3.20-3.07 (m, 5 H), 2.71-2.70 (m, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.35-2.20 (m, 4 H), 2.00 (s, 4 H), 1.68-1.60 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 2 H)。

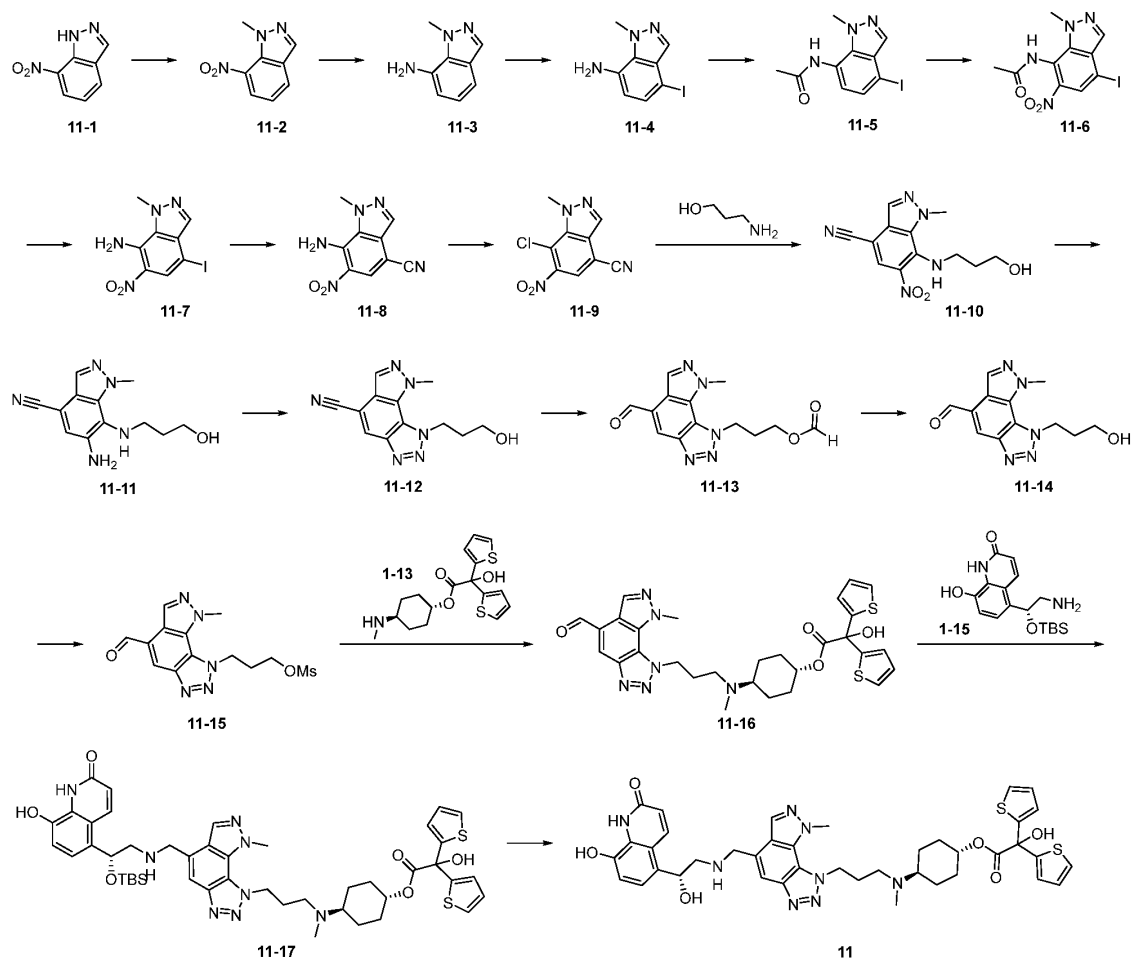
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 851, 实测值 851.2。

实施例 11



11

合成路线:



步骤 1: 化合物 11-2 的合成

将化合物 11-1 (14 g) 溶于丙酮 (150 mL), 0°C 下加入氢氧化钾 (7.22 g) 和碘化钾 (12.18 g)。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液中加入 200 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 减压浓缩去除大部分丙酮。剩余物室温下搅拌 0.5 小时。过滤收集固体, 用 500 mL 水洗涤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~50%), 得到化合物 11-2。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.27 (s, 3H)

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178, 实测值 178.0。

步骤 2: 化合物 11-3 的合成

将化合物 11-2 (9.33 g) 溶于甲醇、四氢呋喃和水 (300 mL, 体积比: 1/1/1) 的混合溶液中, 加入还原铁粉 (17.65 g) 和氯化铵 (14.09 g), 反应液加热至 70°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0-60%), 得到化合物 11-3。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 148, 实测值 147.9。

步骤 3: 化合物 11-4 的合成

将化合物 11-3 (1 g) 溶解于乙酸 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 搅拌状态下加入过硼酸钠 (1.05 g)。反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加碘化钾 (1.13 g) 水 (10 mL) 溶液。反应液升温至室温 (25°C) 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用 100 mL 水洗涤。收集固体, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0-40%), 得到化合物 11-4。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 274, 实测值 273.8。

步骤 4: 化合物 11-5 的合成

将化合物 11-4 (7.8 g) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 加入乙酸酐 (4.37 g) 和二异丙基乙基胺 (4.52 g)。反应液加热至 45°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 加入 50 mL 石油醚打浆搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集固体, 减压浓缩干, 得到化合物 11-5, 直接用于下一步。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 316, 实测值 315.9。

步骤 5: 化合物 11-6 的合成

向化合物 11-5 (4.25 g) 的乙酸 (75 mL) 混悬液中加入浓硝酸 (1.96 g, 65% 纯度)。反应液在 45°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液浓缩至 10 mL, 过滤, 收集固体, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-3%), 得到化合物 11-6。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 361, 实测值 361.0。

步骤 6: 化合物 11-7 的合成

将化合物 11-6 (3.24 g) 溶于乙醇 (120 mL) 中, 加入盐酸溶液 (6 M, 29.99 mL), 反应液加热至 85°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 减压除去大部分乙醇, 过滤收集析出的固体, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0-30%), 得到化合物 11-7。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 319, 实测值 319.0。

步骤 7: 化合物 11-8 的合成

将化合物 11-7 (1.23 g) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (25 mL), 氮气保护下加入三二亚苄基丙酮二钯 (177.06 mg), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (184.35 mg) 和氰化锌 (544.93 mg)。反应液在氮气氛围下加热至 80°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 500 mL 水中, 用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (500 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~30%), 得到化合物 11-8。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.36 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.44 (s, 3H)

步骤 8: 化合物 11-9 的合成

将氯化亚铜 (1.80 g) 和乙腈 (250 mL) 的混合物加热至 65°C, 一次性加入亚硝酸叔丁酯 (1.72 g), 分批加入化合物 11-8 (1.45 g)。反应液于 65°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩干, 剩余物中加入乙酸乙酯 (500 mL) 和盐酸溶液 (6M, 100 mL), 分液。有机相经饱和食盐水 (250 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 11-9, 直接用于下一步。

步骤 9: 化合物 11-10 的合成

将化合物 11-9 (1.6 g) 溶于四氢呋喃 (150 mL) 中, 加入三乙胺 (1.71 g) 和 3-氨基丙醇 (1.52 g), 反应液加热至 65°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 150 mL 水中, 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水 (150 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~50%), 得到化合物 11-10。

MS-ESI 计算值[M+H] $^+$ 276, 实测值 276.0。

步骤 10: 化合物 11-11 的合成

将化合物 11-10 (1.15 g) 溶于乙醇 (100 mL), 加入湿钨碳 (5 mg, 纯度: 10%), 反应液在氢气 (15 psi) 氛围下, 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用 50 mL 乙醇洗涤, 收集滤液, 减压浓缩干, 得到化合物 11-11。

MS-ESI 计算值[M+H] $^+$ 246, 实测值 246.2。

步骤 11: 化合物 11-12 的合成

将化合物 11-11 (1 g) 分散在盐酸溶液 (6 M, 6.79 mL) 中, 将体系降温至 0°C。在 0°C 缓慢滴加亚硝酸钠 (421.97 mg) 的水 (6 mL) 溶液。反应液于 0-25°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 11-12, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H] $^+$ 257, 实测值 257.2。

步骤 12: 化合物 11-13 的合成

将化合物 11-12 (745.00 mg) 溶于甲酸溶液 (100 mL, 75%纯度) 中, 加入镍铝合金 (1.25 g)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 得到化合物 11-13, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H] $^+$ 288, 实测值 288.1。

步骤 13: 化合物 11-14 的合成

将化合物 11-13 (835 mg) 溶于 60 mL 乙醇, 搅拌下加入氢氧化钠 (1 M, 14.53 mL) 水溶液。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液冰浴下冷却, 加入 2 N 盐酸溶液调节 pH 至 6-7, 减压去除大部

分甲醇，用乙酸乙酯（100 mL×2）萃取。有机相经饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到化合物 **11-14**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 260，实测值 259.9。

步骤 14：化合物 **11-15** 的合成

将化合物 **11-14**（450 mg）溶于二氯甲烷（25 mL）中，加入三乙胺（878.17 mg）和甲烷磺酰氯（409.00 mg）。反应液于 25℃搅拌 0.5 小时。反应平行设置两锅。反应结束后，反应液在二氯甲烷（250 mL）和水（250 mL）中分液。有机相经饱和食盐水（250 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-10%），得到化合物 **11-15**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 338，实测值 338.1。

步骤 15：化合物 **11-16** 的合成

将化合物 **1-13**（100 mg）溶于乙腈（10 mL）中，加入二异丙基乙基胺（110.31 mg），碘化钾（141.69 mg）和化合物 **11-15**（95.98 mg）。反应液加热至 90℃搅拌 16 小时。反应结束后，反应液倒入 50 mL 水中，用二氯甲烷（50 mL×2）萃取，分液，有机相经饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-10%），得到化合物 **11-16**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 593，实测值 593.2。

步骤 16：化合物 **11-17** 的合成

将化合物 **11-16**（107 mg）和化合物 **1-15**（60.38 mg）溶于甲醇（5 mL）和四氢呋喃（4 mL）中。加入三乙酰基硼氢化钠（191.30 mg），反应液于 25℃搅拌 40 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠（191.30 mg），反应液于 25℃搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠（595.09 mg），反应液于 25℃搅拌 3 小时。将反应液浓缩干，加入 50 mL 水，用二氯甲烷（50 mL×2）萃取。有机相经饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-10%），得到化合物 **11-17**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 911，实测值 911.5。

步骤 17：化合物 **11** 的合成

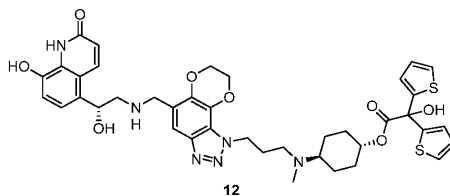
将化合物 **11-17**（110 mg）溶于四氢呋喃（5 mL）中，加入三乙胺三氢氟酸盐（97.30 mg），反应液于 25℃搅拌 16 小时。反应结束后，静置，上清液舍弃，固体用 10 mL 四氢呋喃洗涤，加入 5 mL 乙腈于 25℃搅拌 0.5 小时。过滤，滤饼减压浓缩干，得到化合物 **11**。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 4H), 7.00 - 6.95 (m, 3H), 6.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.05 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.77 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.20

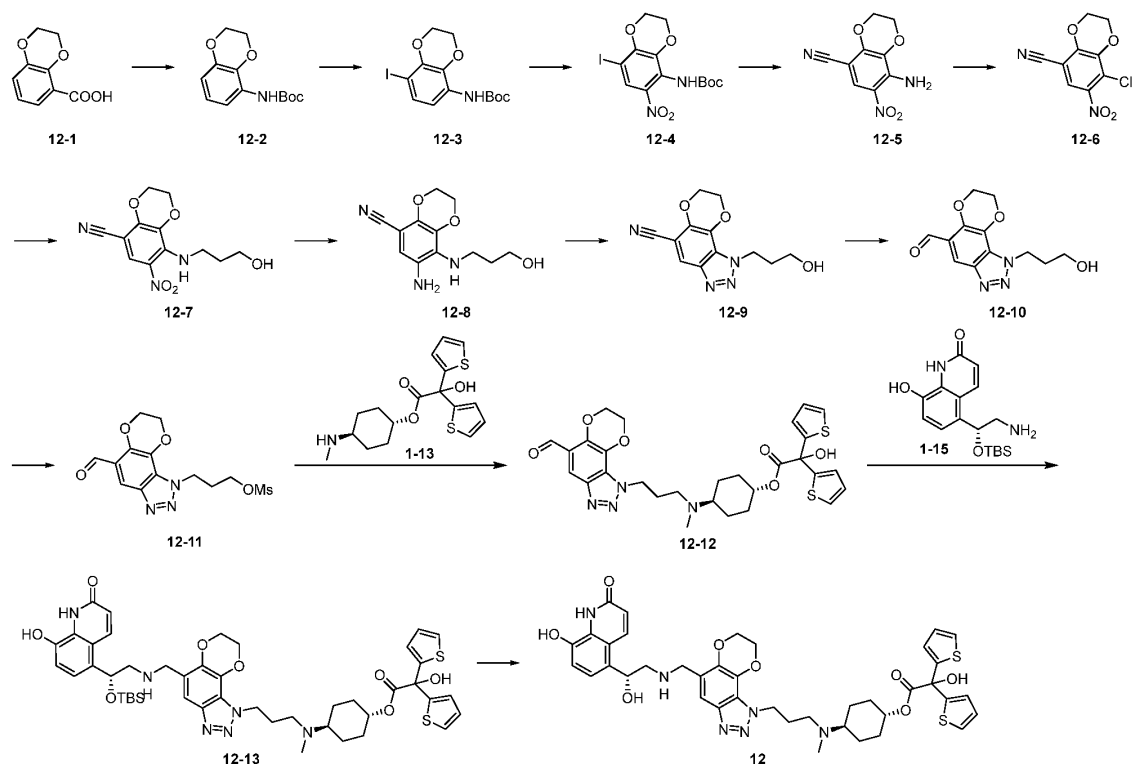
- 4.15 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 4H)。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 797.0, 实测值 797.7。

实施例 12



合成路线:



步骤 1: 化合物 12-2 的合成

将化合物 **12-1** (10 g) 溶于叔丁醇 (60 mL) 中。加入三乙胺 (11.23 g), 反应液加热至回流。缓慢滴加叠氮磷酸二苯酯 (15.28 g), 反应液于 90°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液浓缩干, 加入 500 mL 乙酸乙酯溶解, 加入 500 mL 2M 的氢氧化钠溶液洗涤。分液, 有机相减压浓缩干, 加入 600 mL 石油醚/乙酸乙酯 (v/v=5:1) 混合溶剂室温打浆。过滤, 收集滤液, 减压浓缩干得到化合物 **12-2**。

MS-ESI 计算值[M+H-100]⁺ 152, 实测值 151.8; MS-ESI 计算值[M+H-56]⁺ 196, 实测值 195.9。

步骤 2: 化合物 12-3 的合成

将化合物 **12-2** (5.40 g) 溶于乙醇 (150 mL), 然后加入碘化钠 (6.45 g) 和双(三氟乙酰氧)碘代苯 (13.86 g)。在空气氛围下, 反应液在 50°C 下搅拌反应 14 小时。用饱和硫代硫酸钠水溶液 (120 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-10:1), 得到化合物 **12-3**。

MS-ESI 计算值[M+H-100]⁺ 278, 实测值 278。

步骤 3: 化合物 **12-4** 的合成

将乙酸 (200 mL) 置于反应瓶中, 在 -78°C 下, 缓慢加入浓硝酸 (3.86g, 含量:65%)。然后将化合物 **12-3** (10.0 g) 溶于乙酸 (100 mL) 中, 在 -78°C 下缓慢滴加到反应瓶中, 滴加完后, 将反应液升温至 0°C 下搅拌反应 1 小时。将反应液缓慢倒入正在搅拌状态的冰水 (3 L) 中, 搅拌 30 分钟。然后过滤, 将滤饼用水 (500 mL) 洗涤三次, 将固体用乙酸乙酯 (600 mL) 溶解, 用水 (500 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物加入乙酸乙酯 (50 mL), 在 50°C 下溶解后, 降温至室温, 有固体析出, 然后再向反应瓶中, 加入石油醚 (200 mL), 打浆搅拌 30 分钟, 过滤, 收集固体, 得到化合物 **12-4**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 **12-5** 的合成

将化合物 **12-4** (6.00 g) 溶于二甲基亚砜 (90 mL), 然后加入氧化亚铜 (508 mg) 和丙酮腈 (2.45 g)。在氮气氛围下, 反应液在 130°C 下搅拌反应 14 小时。向反应液中加入水 (150 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (300 mL×3) 洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **12-5**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 2H)。

步骤 5: 化合物 **12-6** 的合成

将氯化铜 (2.43 g) 和乙腈 (40 mL) 的混合物加热至 60°C, 一次性加入亚硝酸叔丁酯 (2.33g), 分批加入化合物 **12-5** (2.00 g)。反应液于 60°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到的粗品化合物再用乙酸乙酯 (20 mL) 和石油醚 (10 mL) 室温打浆搅拌五分钟, 过滤, 收集滤饼, 得到化合物 **12-6**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 4H)

步骤 6: 化合物 **12-7** 的合成

将化合物 **12-6** (1.2 g) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入三乙胺 (1.51g) 和 3-氨基丙醇 (1.12 g), 反应液加热至 60°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到

粗品化合物 **12-7**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 280, 实测值 280。

步骤 7: 化合物 **12-8** 的合成

将化合物 **12-7** (1.25 g) 溶于乙醇 (40 mL), 加入湿钨碳 (1 g, 纯度: 10%), 反应液在氢气 (15 psi) 氛围下, 室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用乙醇洗涤, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **12-8**。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 6.56 (s, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H)

步骤 8: 化合物 **12-9** 的合成

将化合物 **12-8** (1.1g) 溶于盐酸水溶液 (6 M, 20 mL) 中, 在 0°C 条件下, 缓慢滴加亚硝酸钠 (456.74 mg) 的水 (10 mL) 溶液。反应液于 15°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液在二氯甲烷 (20 mL) 和水 (20 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 **12-9**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 261, 实测值 261。

步骤 9: 化合物 **12-10** 的合成

将化合物 **12-9** (760 mg) 溶于甲酸溶液 (40 mL, 75% 纯度) 中, 加入镍铝合金 (1.25 g)。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。再补加入镍铝合金 (1.25 g)。反应液加热至 90°C 搅拌 20 小时。反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 浓缩物加入乙醇 (10 mL) 和氢氧化钠水溶液 (4M, 10 mL)。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液用二氯甲烷 (40 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **12-10**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 264, 实测值 264。

步骤 10: 化合物 **12-11** 的合成

将化合物 **12-10** (50 mg) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入三乙胺 (96.10 mg) 和甲烷磺酰氯 (43.51 mg)。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液在二氯甲烷 (10 mL) 和水 (10 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **12-11**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 342, 实测值 342。

步骤 11: 化合物 **12-12** 的合成

将化合物 **12-11** (52 mg) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (59.07 mg), 碘化钾 (126.44

mg) 和化合物 **1-13** (53.55 mg)。反应液加热至 90℃ 搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **12-12**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 597, 实测值 597。

步骤 12: 化合物 12-13 的合成

将化合物 **1-15** (50 mg, 醋酸盐) 和化合物 **12-12** (74.87 mg) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入二异丙基乙基胺 (32.76 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (134.30 mg), 反应液于 20°C 搅拌 12 小时。再补加入三乙酰基硼氢化钠 (134.30 mg), 反应液于 20°C 继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 5% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **12-13**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 915, 实测值 915。

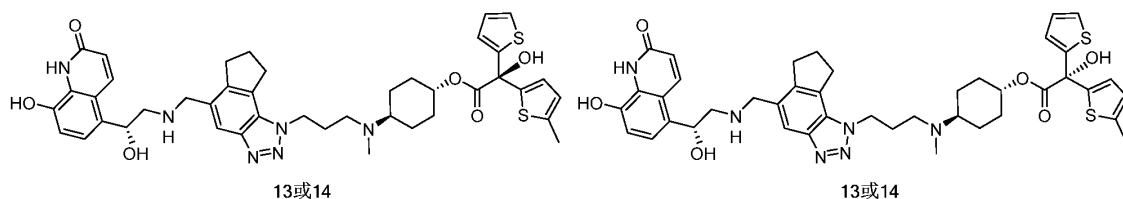
步骤 13: 化合物 12 的甲酸盐的合成

将化合物 **12-13** (90 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (79.27 mg), 反应液于 15℃ 搅拌 14 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 固体用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 剩余物用经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 **12** 的甲酸盐。

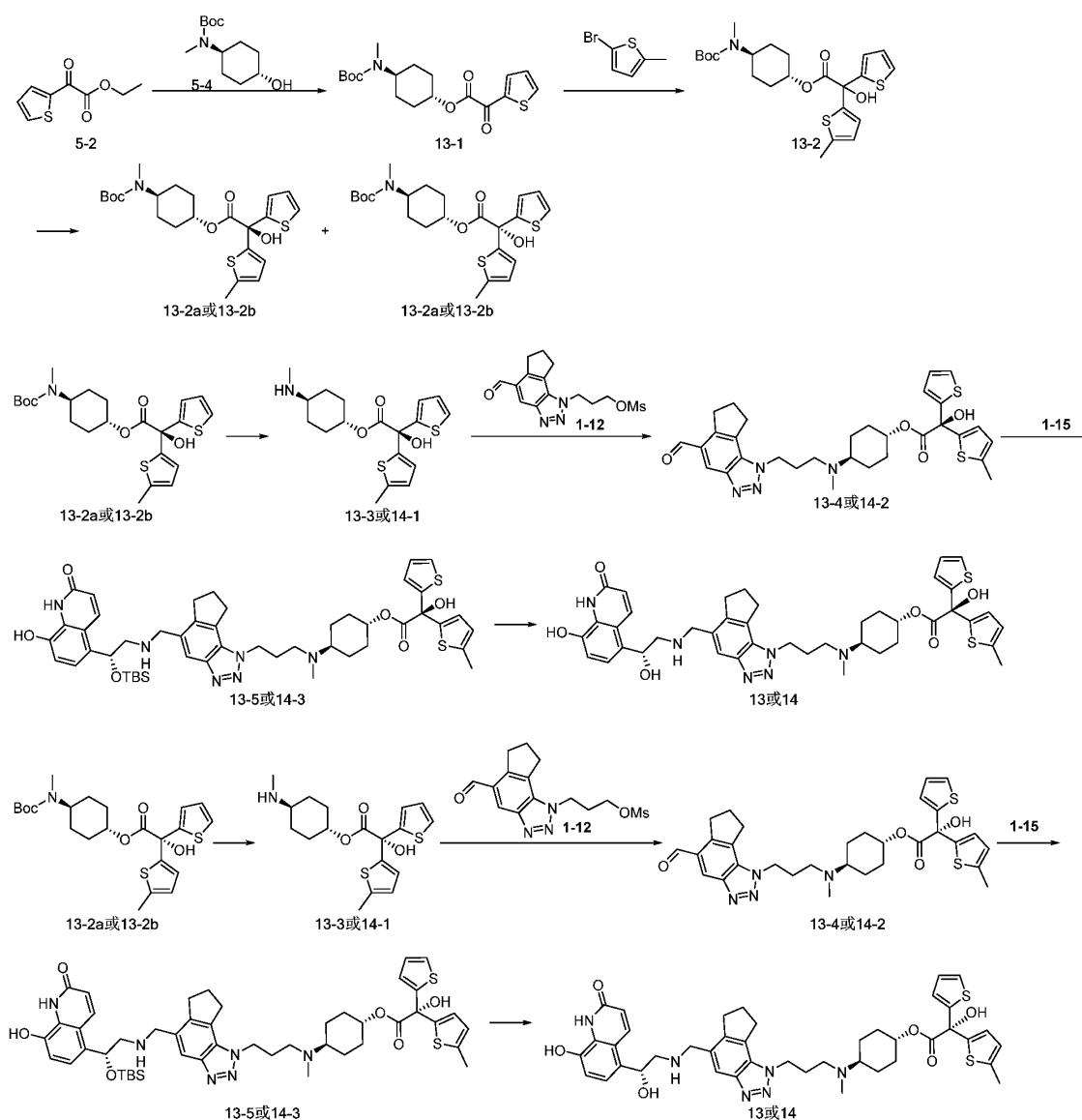
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.28 (s, 2H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 3H), 4.42-4.34 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.81-2.62 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 5H).

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 801, 实测值 801。

实施例 13和实施例 14



合成路线:



步骤 1: 化合物 13-1 的合成

将化合物 5-2 (2 g) 和化合物 5-4 (2.24 g) 溶于无水二甲苯 (30 mL), 然后加入 4-甲基氨基吡啶 (1.99 g)。反应液在 140°C 下搅拌反应 14 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0.3:1), 得到化合物 13-1。

MS-ESI 计算值 $[M+H+23]^+$ 390, 实测值 389.8

步骤 2: 化合物 13-2 的合成

将化合物 2 溴-5-甲基噻吩 (250.6 mg) 溶于无水四氢呋喃 (2.7 mL), 在 -78°C 条件下缓慢滴加正丁基锂溶液 (2.5 M, 0.57 mL) 然后在此温度下搅拌 1 小时。将化合物 13-1 (0.4 g) 溶于无水四氢呋喃 (2.7

mL), 在-78°C条件下, 将其滴加入反应溶液中并搅拌反应 1 小时。

在 0°C下, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物 **13-2**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.69-6.59 (m, 1 H), 6.58-6.57 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.38-6.33 (m, 1 H), 6.03-6.02 (m, 1 H), 4.23-4.16 (m, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.51-1.49 (m, 2 H), 1.17-1.16(m, 2 H), 1.04-0.91 (m, 4 H), 0.88 (s, 9 H)。

MS-ESI 计算值[M+H+23]⁺ 488, 实测值 488.2。

步骤 3: 化合物 **13-2a** 和 **13-2b** 的制备

将化合物 **13-2** (520 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **13-2a** 和化合物 **13-2b**。

SFC 分离方法: 色谱柱 (DAICEL CHIRALCEL IC (250mm×30mm, 10μm)); 流动相: A: 二氧化碳; B: 40% ~40%乙醇 (含 0.1%氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物 **13-2a** 保留时间: 5.757 min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 448, 实测值 448.4。

化合物 **13-2b** 保留时间: 6.484 min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 448, 实测值 448.3。

步骤 4: 化合物 **13-3** 的合成

将化合物 **13-2a** (130 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 然后加入盐酸水溶液 (69.8 μL, 4 M)。反应液在 25°C下搅拌反应 18 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **13-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 366, 实测值 365.9。

步骤 5: 化合物 **13-4** 的合成

将化合物 **13-3** (85 mg) 溶于乙腈 (4 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (75.2 mg), N,N-二异丙基乙胺 (120 mg) 和碘化钾 (154 mg)。反应液在 90°C下搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **13-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 593, 实测值 593.1。

步骤 6: 化合物 **13-5** 的合成

将化合物 **13-4** (86 mg) 和化合物 **1-15** (48.5 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (4 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (75 mg) 和醋酸硼氢化钠 (92.2 mg)。反应液在 25°C下搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (92.2 mg), 继续搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (92.2 mg), 继续搅拌反应 24 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30

mL×3) 萃取。合并有机相, 食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **13-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 912, 实测值 911.6。

步骤 7: 化合物 **13** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **13-5** (120 mg) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL), 加入三乙胺三氢氟酸盐 (120 mg) 到反应液中, 反应液在室温条件下搅拌 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法分离纯化 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.075% 三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 20% 梯度洗脱至 50%, 洗脱时间 8 分钟)。得到化合物 **13** 的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53-10.49 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H), 9.22-9.16 (m, 2 H), 8.15-8.08 (m, 2 H), 7.47-7.46 (m, 1 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.07-7.06 (m, 1 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.83-6.82 (m, 1 H), 6.65-6.64 (m, 1 H), 6.55-6.53 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.43-5.41 (m, 1 H), 4.81-4.71 (m, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 3.38-3.34 (m, 4 H), 3.18-3.08 (m, 4 H), 2.72-2.70 (m, 3 H), 2.55 (s, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32-2.21 (m, 1 H), 2.00 (s, 4 H), 1.68-1.60 (m, 2 H), 1.48-1.45 (m, 2 H)。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 797, 实测值 797.2。

化合物 **14** 的三氟乙酸盐的合成参考化合物 **13** 的三氟乙酸盐的合成路线: 以化合物 **13-2b** 为原料, 经过 4 步反应制备得到, 具体见步骤 8-11。

步骤 8: 化合物 **14-1** 的合成

将化合物 **13-2b** (140 mg, 300.7 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL), 然后加入盐酸水溶液 (1 mL, 4.0 mmol, 4 M)。反应液在 25°C 下搅拌反应 18 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **14-1**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 366, 实测值 365.9。

步骤 9: 化合物 **14-2** 的合成

将化合物 **14-1** (52.5 mg, 143.6 μmol) 溶于乙腈 (6 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (46.4 mg, 143.6 μmol), N,N-二异丙基乙胺 (74.2 mg, 574.5 μmol) 和碘化钾 (95.3 mg, 574.5 μmol)。反应液在 90°C 下搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **14-2**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 593, 实测值 593。

步骤 10: 化合物 **14-3** 的合成

将化合物**14-2** (90 mg, 151.8 μmol) 和化合物**1-15** (50 mg, 149 μmol , 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (3 mL) 和无水四氢呋喃 (1.5 mL), 加入N,N-二异丙基乙胺 (78.4 mg, 607 μmol) 和醋酸硼氢化钠 (96.5 mg, 455.5 μmol)。反应液在25℃下搅拌反应24小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (96.5 mg, 455.5 μmol) , 继续搅拌反应24小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (96.5 mg, 455.5 μmol) , 继续搅拌反应24小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物**14-3**。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 912, 实测值911.4。

步骤11：化合物14的三氟乙酸盐的合成

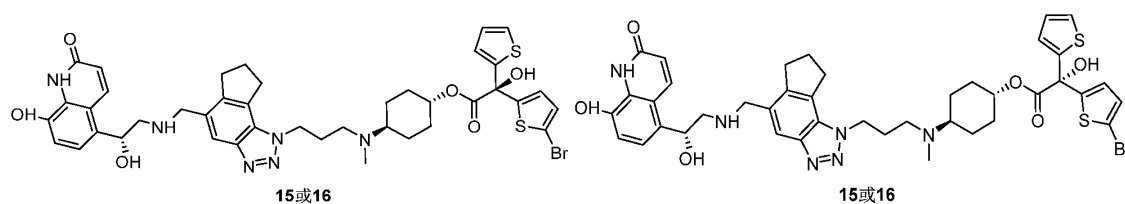
将化合物**14-3**(75 mg, 61.7 μmol)溶于无水四氢呋喃(4 mL),加入三乙胺三氢氟酸盐(56 mg, 348 μmol)到反应液中,反应液在室温条件下搅拌18小时。反应液减压浓缩,剩余物用高效液相色谱法分离纯化(柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3 μm ; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解,并用0.45 μm 滤膜过滤,制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水(含0.075%三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由22%梯度洗脱至52%,洗脱时间8 分钟)得到化合物**14**的三氟乙酸盐。

化合物 **14** 的三氟乙酸盐:

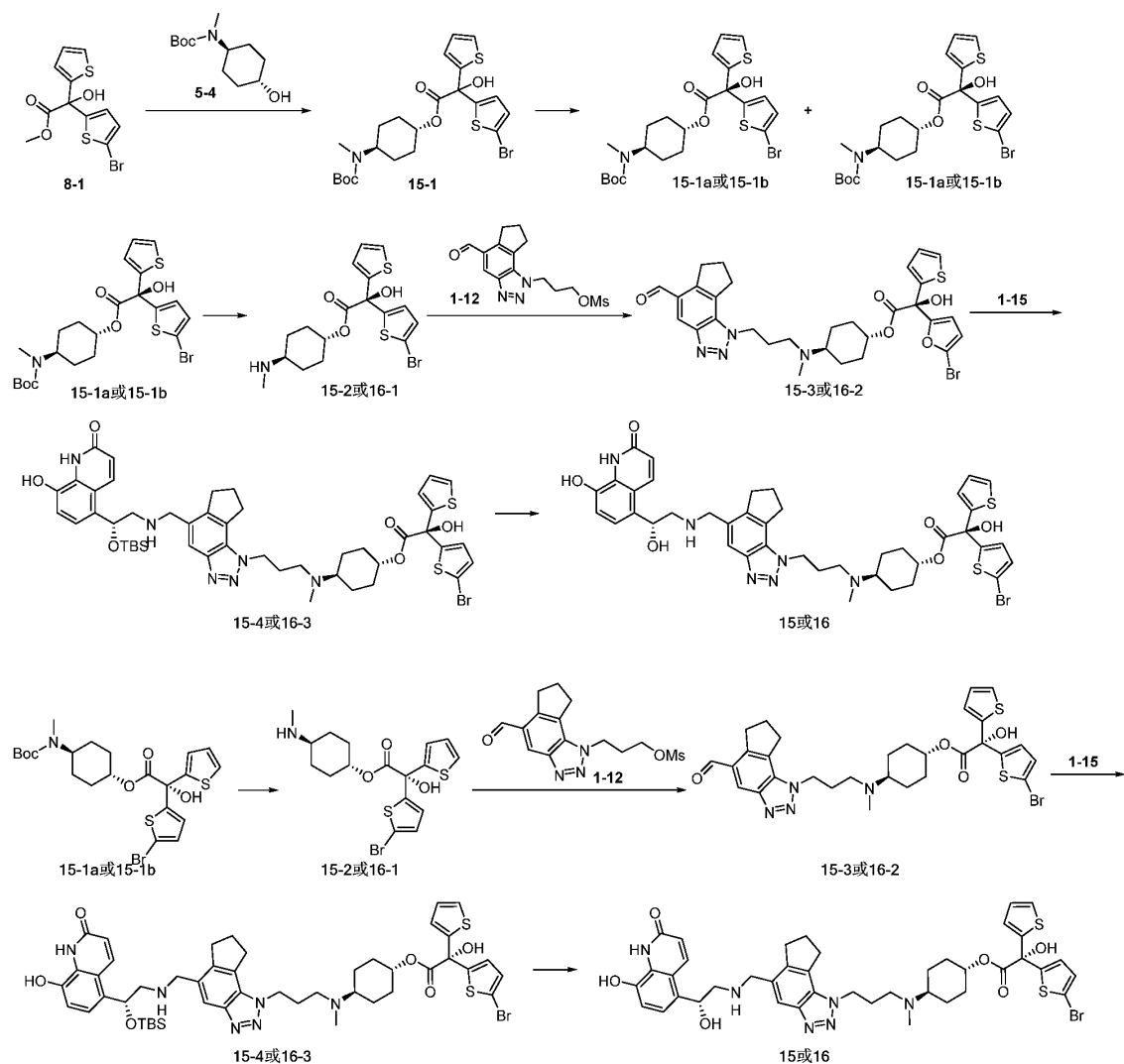
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.5(s, 2 H), 9.53 (s, 1 H), 9.11 (s, 2 H), 8.14-8.08 (m, 2 H), 7.47-7.46 (m, 1 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.07-7.06 (m, 1 H), 6.99-6.96 (m, 2 H), 6.65-6.64 (m, 1 H), 6.56-6.53 (m, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.42-5.40 (m, 1 H), 4.79-4.74 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.19-3.08 (m, 4 H), 2.72-2.66 (m, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.33-2.22 (m, 6 H), 1.99 (s, 5 H), 1.68-1.60 (m, 2 H), 1.48-1.45 (m, 2 H);

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 797, 实测值 797.1。

实施例 15和实施例 16



合成路线:



步骤 1: 化合物 **15-1** 的合成

将化合物 **8-1** (726 mg) 和化合物 **5-4** (500 mg) 溶于无水甲苯 (6 mL), 然后加入氢氧化钠 (87.2 mg, 60%纯度)。反应液在 120°C 下搅拌反应 4 小时。将反应液降温至 0°C, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0.5:1), 得到化合物 **15-1**。

MS-ESI 计算值 $[M+H-18]^+$ 514, 实测值 513.9。

步骤 2: 化合物 **15-1a** 和 **15-1b** 的制备

将化合物 **15-1** (243 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **15-1a** 和化合物 **15-1b**。

SFC 分离方法: 色谱柱 (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm)); 流动相: A: 二氧化碳; B: 55%~55%乙醇 (含 0.1%氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物 **15-1a** 保留时间: 0.688min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 514, 实测值 513.9。

化合物 **15-1b** 保留时间: 1.345min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 514, 实测值 513.8。

步骤 3: 化合物 **15-2** 的制备

将化合物 **15-1a** (120 mg) 溶于无水二氧六环 (2 mL), 然后加入盐酸二氧六环溶液 (4 mL, 4 M)。反应液在 25°C 下搅拌反应 4 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **15-2**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 430, 实测值 429.8。

步骤 4: 化合物 **15-3** 的制备

将化合物 **15-2** (79 mg) 溶于乙腈 (4 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (59.3 mg), N,N-二异丙基乙胺 (94.8 mg) 和碘化钾 (121 mg)。反应液在 90°C 下搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **15-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 657 和 659, 实测值 659。

步骤 5: 化合物 **15-4** 的制备

将化合物 **15-3** (46 mg) 和化合物 **1-15** (23.4 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (3 mL) 和无水四氢呋喃 (1.5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (27.1 mg) 和醋酸硼氢化钠 (44.4 mg)。反应液在 25°C 下搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (44.4 mg), 继续搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (44.4 mg), 继续搅拌反应 24 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **15-4**。

MS-ESI 计算值[M+H-42]⁺ 933, 实测值 933.4。

步骤 6: 化合物 **15** 的三氟乙酸盐的制备

将化合物 **15-4** (102 mg) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL), 加入三乙胺三氢氟酸盐 (100 mg) 到反应液中, 反应液在室温条件下搅拌 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.075% 三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱至 55%, 洗脱时间 8 分钟) 分离得到化合物 **15** 的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.50 (s, 2 H), 9.68 (s, 1 H), 9.16 (s, 2 H), 8.15-8.08 (m, 2 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.17-7.14 (m, 1 H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.94-6.90 (m, 1 H), 6.55-6.53 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.43-5.41 (m, 1 H), 4.79-4.77 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.37 (s, 4 H), 3.19-3.10 (m, 4 H), 2.72-2.67 (m, 3 H),

2.33 (s, 3 H), 2.25-2.21 (m, 3 H), 2.01-1.99 (m, 4 H), 1.65-1.63 (m, 2 H), 1.49-1.46 (m, 2 H)。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 861, 实测值 861.2。

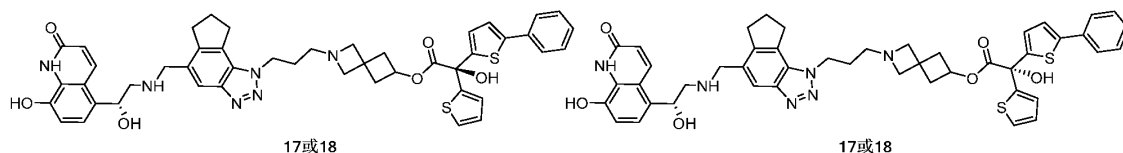
化合物 **16** 的三氟乙酸盐的合成参考化合物 **15** 的三氟乙酸盐的合成路线: 以化合物 **15-1b** 为原料, 经过 4 步反应制备得到。

化合物 **16** 的三氟乙酸盐:

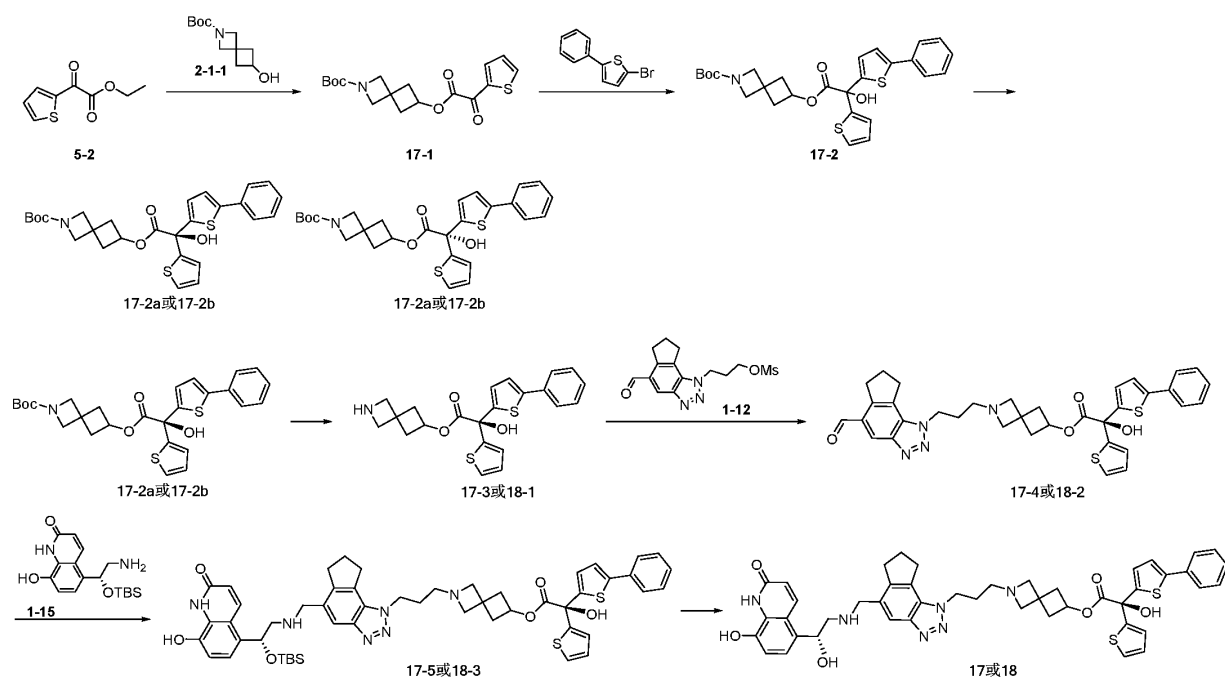
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.54-10.50 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H), 9.21-9.15 (m, 2 H), 8.15-8.07 (m, 2 H), 7.51-7.50 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 7.08-7.07 (m, 1 H), 7.00-6.97 (m, 3 H), 6.93-6.92 (m, 1 H), 6.55-6.52 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.43-5.40 (m, 1 H), 4.78-4.77 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.38-3.36 (m, 4 H), 3.18-3.07 (m, 4 H), 2.71-2.67 (m, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.32-2.20 (m, 4 H), 2.00 (s, 4 H), 1.68-1.57 (m, 2 H), 1.52-1.46 (m, 2 H);

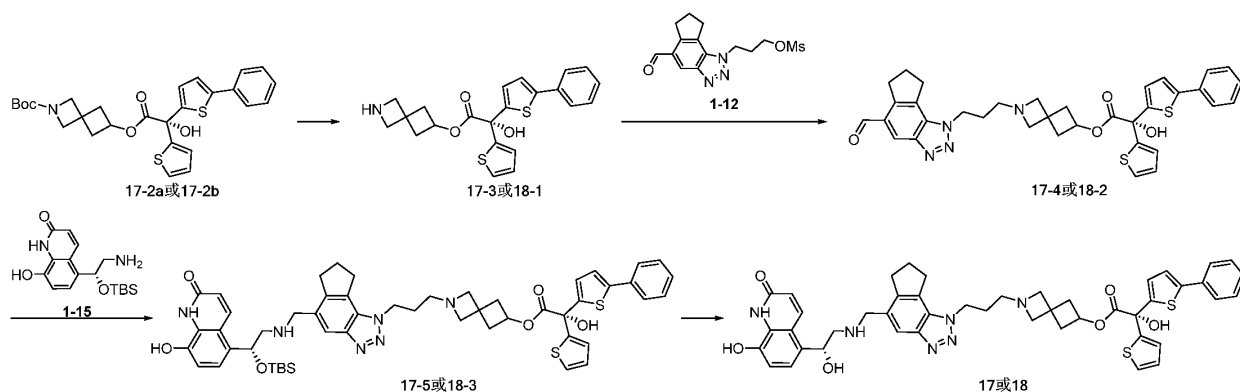
MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 861, 实测值 861。

实施例 17 和实施例 18



合成路线:





步骤 1: 化合物 17-1 的合成

将化合物 5-2 (1.3 g) 和化合物 2-1-1 (1.00 g) 溶于无水甲苯 (40 mL), 在室温条件下, 加入 4-二甲氨基吡啶 (859 mg), 然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 14 小时。反应结束后, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~25%), 得到化合物 17-1。

MS-ESI 计算值[M+H-56]⁺ 296, 实测值 295.9。

步骤 2: 化合物 17-2 的合成

将化合物 2-溴-5-苯基噻吩 (204 mg) 溶于四氢呋喃 (8 mL), 在氮气保护下, -60°C 时缓慢滴加正丁基锂溶液 (2.5 M 四氢呋喃溶液, 0.34 mL)。反应液在 -60°C 下搅拌反应 0.5 小时。将化合物 17-1 (200 mg) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 -60°C 缓慢滴加到反应液中。滴加完毕, 在 -50°C 条件下, 继续搅拌 1 小时。反应液升温至 0°C, 用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~25%), 得到化合物 17-2。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 494, 实测值 494.4。

步骤 3: 手性拆分得到化合物 17-2a, 17-2b

将化合物 17-2 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 17-2a 和化合物 17-2b。

SFC 分离方法: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD 250mm×30mm, 10μm; 流动相: A: 二氧化碳; B: 乙醇 (含 0.1% 氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物 17-2a 保留时间: 0.889min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 494, 实测值 494.4。

化合物 17-2b 保留时间: 1.302min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 494, 实测值 494.4。

步骤 4: 化合物 17-3 的合成

将化合物 17-2a (250.0 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 然后加入盐酸水溶液 (10 mL, 4M)。反应液

在室温下搅拌反应 14 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **17-3**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 412，实测值 411.9。

步骤 5：化合物 **17-4** 的合成

将化合物 **17-3**（100 mg）溶于乙腈（10 mL），在室温条件下，加入化合物 **1-12**（78.5 mg），碘化钾（161 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（94.2 mg）。反应液在 90℃下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **17-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 639，实测值 639.1。

步骤 6：化合物 **17-5** 的合成

将化合物 **17-4**（77.7 mg）和化合物 **1-15**（40.0 mg，醋酸盐）溶于无水甲醇（4 mL）和无水四氢呋喃（2 mL），加入醋酸硼氢化钠（107 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（26.2 mg）。反应液在 25℃下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（107 mg），继续搅拌反应 5 小时。加入 4%的碳酸氢钠水溶液（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（10 mL）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **17-5**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 957，实测值 957.2。

步骤 7：化合物 **17** 的甲酸盐的合成

将化合物 **17-5**（35 mg）溶于四氢呋喃（3 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（29.5 mg）到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，上层清液丢弃，将底部析出的固体减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（柱型：Phenomenex Gemini-NX C18，长度*内径：75mm*30mm，3μm；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45μm 滤膜过滤，制备成样品液；流动相体系：乙腈/水（含 0.225%甲酸）；梯度洗脱方法：乙腈由 0%梯度洗脱至 30%，洗脱时间 7 分钟）分离得到化合物 **17** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.36 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 4H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 5H), 1.82 - 1.78 (m, 2H).

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 843，实测值 843.2。

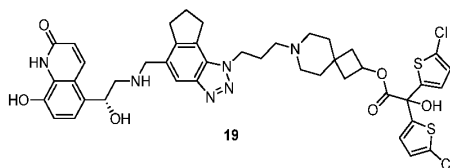
化合物 **18** 的甲酸盐的合成参考化合物 **17** 的甲酸盐的合成路线：以化合物 **17-2b** 为原料，经过 4 步反应制备得到。

化合物 **18** 的甲酸盐：

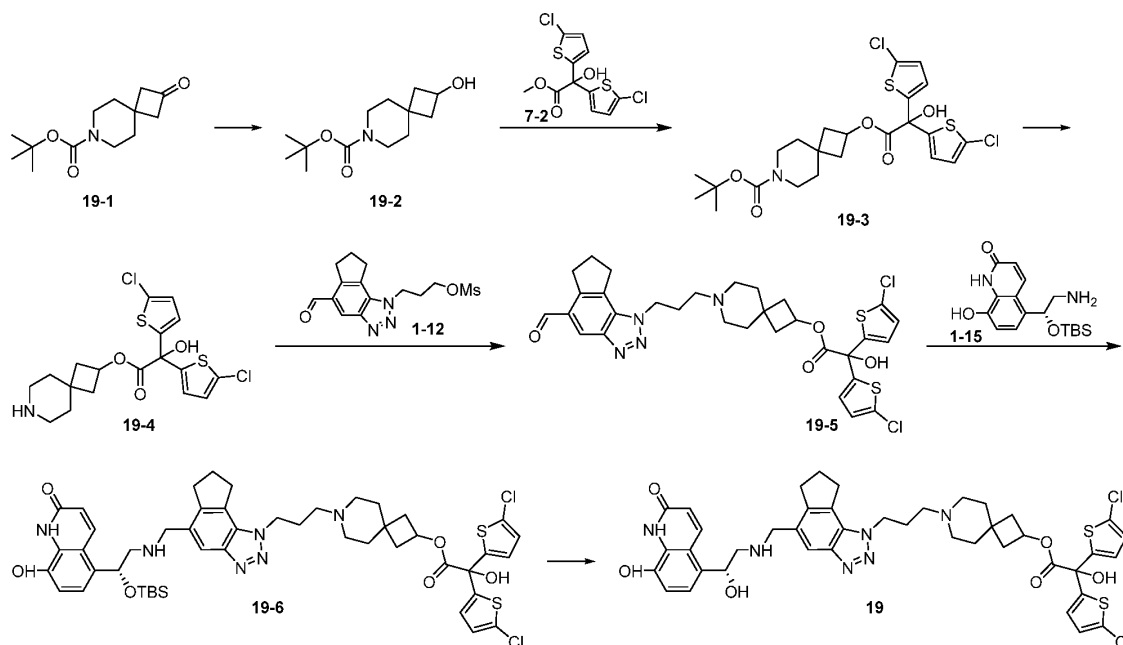
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.17 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 6H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 5H), 1.85 - 1.80 (m, 2H);

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 843, 实测值 843.2。

实施例 19



合成路线:



步骤 1: 化合物 19-2 的合成

将化合物 19-1 (500 mg) 溶于甲醇 (10 mL), 在 0°C 条件下, 加入硼氢化钠 (158 mg)。反应液在 0°C 下搅拌反应 0.5 小时。加入水 (15 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 19-2, 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.37-4.29 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 2.32-2.257(m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 19-3 的合成

将化合物 **7-2** (300.0 mg) 和化合物 **19-2** (224 mg) 溶于无水甲苯 (10 mL)，在室温条件下，分批加入氢化钠 (18.5 mg，纯度：60%)，然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 2 小时。平行投 3 批，反应结束后，将反应液降温至室温，在冰浴条件下，将反应液缓慢加入到正在搅拌的饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 中淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚，0~25%)，得到化合物 **19-3**。

MS-ESI 计算值[M+H-18-56]⁺ 458，实测值 457.8。

步骤 3：化合物 **19-4** 的合成

将化合物 **19-3** (360.0 mg) 溶于二氧六环 (2 mL)，然后加入盐酸/二氧六环溶液 (10 mL，4M)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **19-4**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 432，实测值 431.9。

步骤 4：化合物 **19-5** 的合成

将化合物 **19-4** (120.0 mg) 溶于乙腈 (15 mL)，在室温条件下，加入化合物 **1-12** (98.7 mg)，碘化钾 (230 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (107.6 mg)。反应液在 90°C 下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%)，得到化合物 **19-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 659，实测值 659。

步骤 5：化合物 **19-6** 的合成

将化合物 **19-5** (83.6 mg) 和化合物 **1-15** (50.0 mg，醋酸盐) 溶于无水甲醇 (4 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (32.7 mg) 和醋酸硼氢化钠 (134 mg)。反应液在 25°C 下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (134 mg)，继续搅拌反应 5 小时。加入 4% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **19-6**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 977，实测值 977。

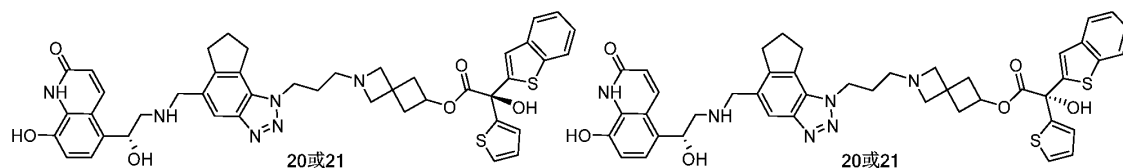
步骤 6：化合物 **19** 的甲酸盐的合成

将化合物 **19-6** (100 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL)，加入三乙胺三氢氟酸盐 (82.4 mg) 到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，上层清液丢弃，将底部析出的固体减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (柱型：Phenomenex Gemini-NX C18，长度*内径：75mm*30mm，3μm；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45μm 滤膜过滤，制备成样品液；流动相体系：乙腈/水 (含 0.225% 甲酸)；梯度洗脱方法：乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%，洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 **19** 的甲酸盐。

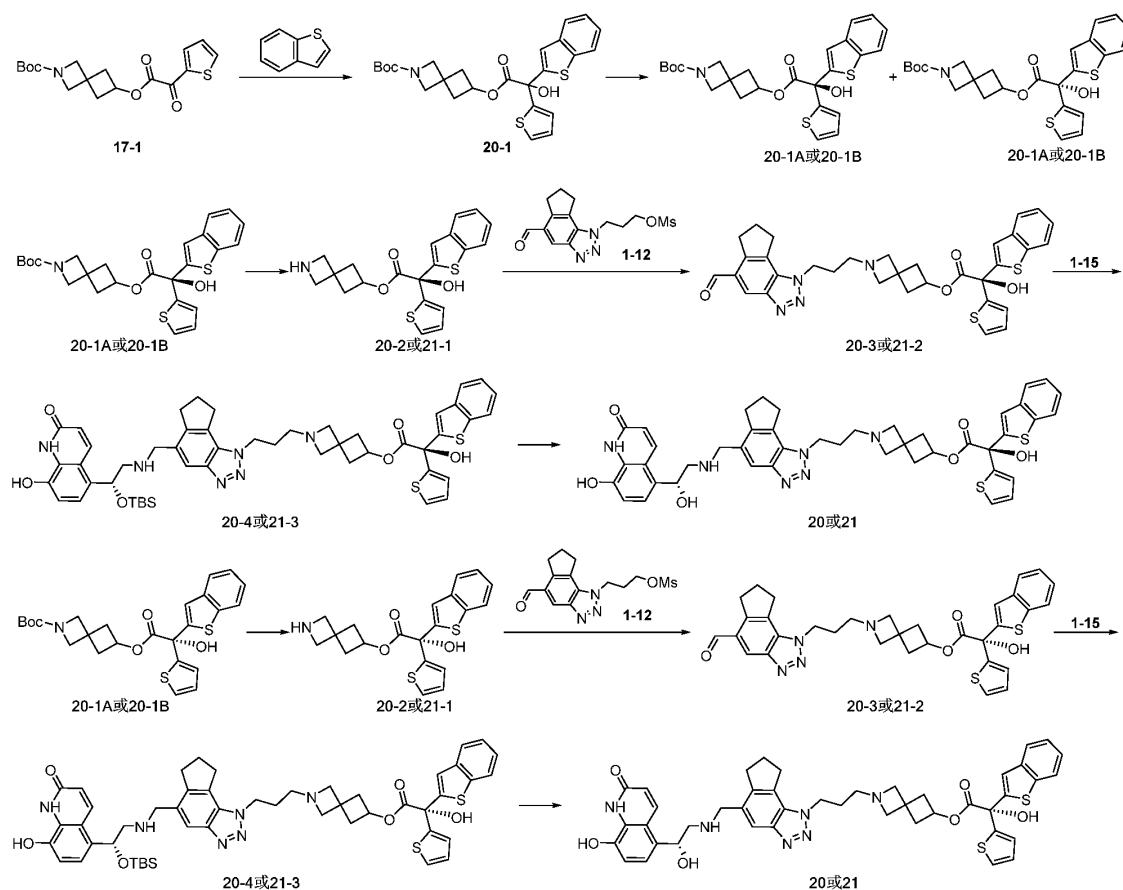
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.19 (s, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 10H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 4H).

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 863, 实测值 863.1。

实施例 20 和实施例 21



合成路线:



步骤 1: 化合物 20-1 的合成

将化合物苯并噻吩 (198 mg) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 在氮气保护下, -60°C 时缓慢滴加二异丙基氨基锂溶液 (2.0 M 四氢呋喃溶液, 0.8 mL)。反应液在 -60°C 下搅拌反应 0.5 小时。将化合物 17-1 (400 mg) 溶

解在四氢呋喃（5 mL）中，在-60℃缓慢滴加到反应液中。滴加完毕，在-50℃条件下，继续搅拌 1 小时。反应液升温至 0℃，用饱和氯化铵水溶液（10 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（15 mL×2）萃取，饱和食盐水（30 mL）洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚，0~25%），得到化合物 **20-1**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 430，实测值 429.8。

步骤 2：化合物 **20-1A**, **20-1B** 的制备

将化合物 **20-1** 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **20-1A** 和化合物 **20-1B**。

SFC 分离方法：色谱柱(DAICEL CHIRALPAK OJ 250mm×30mm, 10μm)；流动相：A：二氧化碳；B：乙醇（含 0.1% 氨水）；流速：80 mL/min；柱温：40℃。

化合物 **20-1A** 保留时间：5.680min；MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 430，实测值 429.8。

化合物 **20-1B** 保留时间：6.705min；MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 430，实测值 429.8。

步骤 3：化合物 **20-2** 的合成

将化合物 **20-1A**（200.0 mg）溶于四氢呋喃（10 mL），然后加入盐酸水溶液（10 mL，4M）。反应液在室温下搅拌反应 14 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **20-2**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 386，实测值 385.9。

步骤 4：化合物 **20-3** 的合成

将化合物 **20-2**（83.9 mg）溶于乙腈（20 mL），在室温条件下，加入化合物 **1-12**（100 mg），碘化钾（215 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（100 mg）。反应液在 90℃下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **20-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 613，实测值 613。

步骤 5：化合物 **20-4** 的合成

将化合物 **20-3**（102.5 mg）和化合物 **1-15**（60.0 mg，醋酸盐）溶于无水甲醇（4 mL）和无水四氢呋喃（2 mL），加入醋酸硼氢化钠（161 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（39.3 mg）。反应液在 25℃下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（161 mg），继续搅拌反应 5 小时。加入 4%的碳酸氢钠水溶液（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（8 mL×2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **20-4**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 931，实测值 931.3。

步骤 7：化合物 **20** 的甲酸盐的合成

将化合物 **20-4**（125 mg）溶于四氢呋喃（5 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（108 mg）到反应液中，反

应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后, 上层清液丢弃, 将底部析出的固体减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3 μ m; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 **20** 的甲酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.20 (s, 2H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.32 - 3.11 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 4H), 2.44-2.38 (m, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 5H), 1.87 - 1.80 (m, 2H)

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 817, 实测值 817.2。

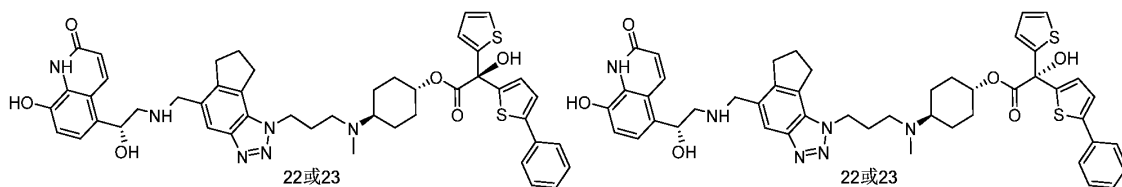
化合物 **21** 的甲酸盐的合成参考化合物 **20** 的甲酸盐的合成路线: 以化合物 **20-1B** 为原料, 经过 4 步反应制备得到。

化合物 **21** 的甲酸盐:

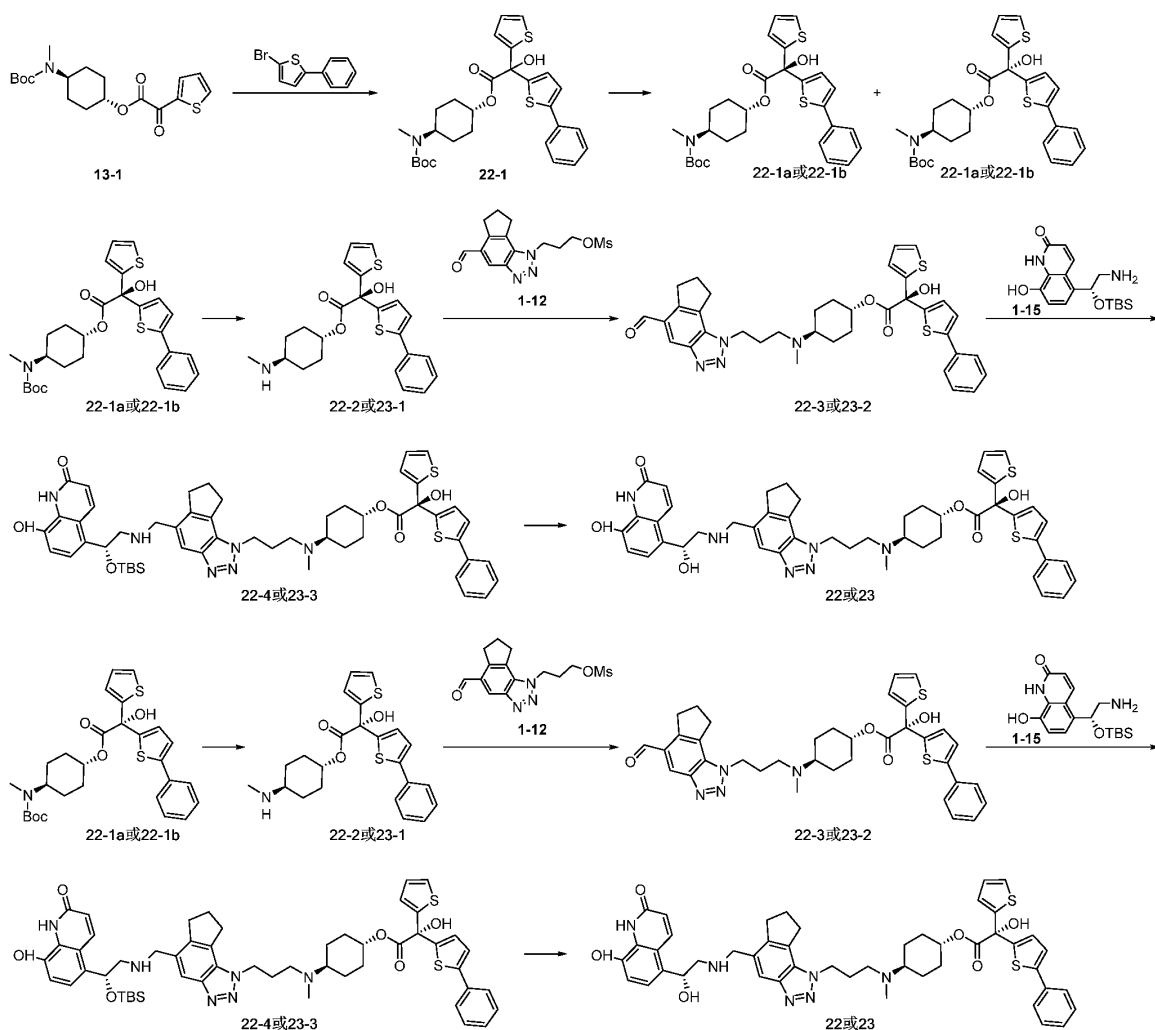
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.20 (s, 2H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.32 - 3.11 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 4H), 2.44-2.38 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 5H), 1.87 - 1.80 (m, 2H);

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 817, 实测值 817.2。

实施例 22 和实施例 23



合成路线:



步骤 1: 化合物 **22-1** 的合成

将化合物 2-溴-5-苯基噻吩 (273 mg) 溶于四氢呋喃 (15 mL), 在氮气保护下, -60°C 时缓慢滴加正丁基锂溶液 (2.5 M 四氢呋喃溶液, 0.49 mL)。反应液在 -60°C 下搅拌反应 0.5 小时。将化合物 **13-1** (300 mg) 溶解在四氢呋喃 (4 mL) 中, 在 -60°C 缓慢滴加到反应液中。滴加完毕, 在 -50°C 条件下, 继续搅拌 1 小时。反应液升温至 0°C , 用饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~25%), 得到化合物 **22-1**。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 510, 实测值 510.3。

步骤 2: 化合物 **22-1a** 和 **22-1b** 的制备

将化合物 **22-1** 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **22-1a** 和化合物 **22-1b**。

SFC 分离方法：色谱柱（DAICEL CHIRALPAK AD 250mm×30mm, 10 μ m）；流动相：A：二氧化碳；B：乙醇（含 0.1% 氨水）；流速：50 mL/min；柱温：40°C。

化合物 **22-1a** 保留时间：2.290min；MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 510，实测值 509.9。

化合物 **22-1b** 保留时间：2.724min；MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 510，实测值 509.9。

步骤 3：化合物 **22-2** 的合成

将化合物 **22-1a**（260.0 mg）溶于二氧六环（2 mL），然后加入盐酸/二氧六环溶液（10 mL，4M）。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **22-2**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 428，实测值 428。

步骤 4：化合物 **22-3** 的合成

将化合物 **22-2**（99.2 mg）溶于乙腈（15 mL），在室温条件下，加入化合物 **1-12**（75 mg），碘化钾（192 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（89.9 mg）。反应液在 90°C 下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **22-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 655，实测值 655.1。

步骤 5：化合物 **22-4** 的合成

将化合物 **22-3**（89.6 mg）和化合物 **1-15**（45.0 mg，醋酸盐）溶于无水甲醇（4 mL）和无水四氢呋喃（2 mL），加入醋酸硼氢化钠（36 mg）。反应液在 25°C 下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（121 mg），继续搅拌反应 5 小时。加入 4% 的碳酸氢钠水溶液（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（10 mL×2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **22-4**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 973，实测值 973.2。

步骤 6：化合物 **22** 的甲酸盐的合成

将化合物 **22-4**（85 mg）溶于四氢呋喃（5 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（70.4 mg）到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，上层清液丢弃，将底部析出的固体减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（柱型：Phenomenex Gemini-NX C18，长度*内径：75mm*30mm，3 μ m；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液；流动相体系：乙腈/水（含 0.225% 甲酸）；梯度洗脱方法：乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%，洗脱时间 7 分钟）分离得到化合物 **22** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.19 (s, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 5H), 2.21 - 2.11 (m, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 4H).

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 859, 实测值 859.2。

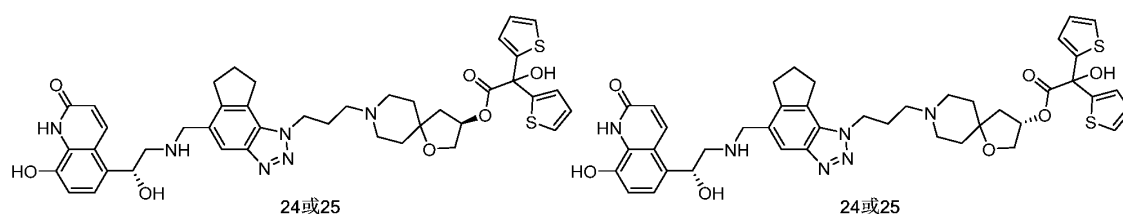
化合物 **23** 的甲酸盐的合成参考化合物 **22** 的甲酸盐的合成路线：以化合物 **22-1b** 为原料，经过 4 步反应应制备得到。

化合物 **23** 的甲酸盐：

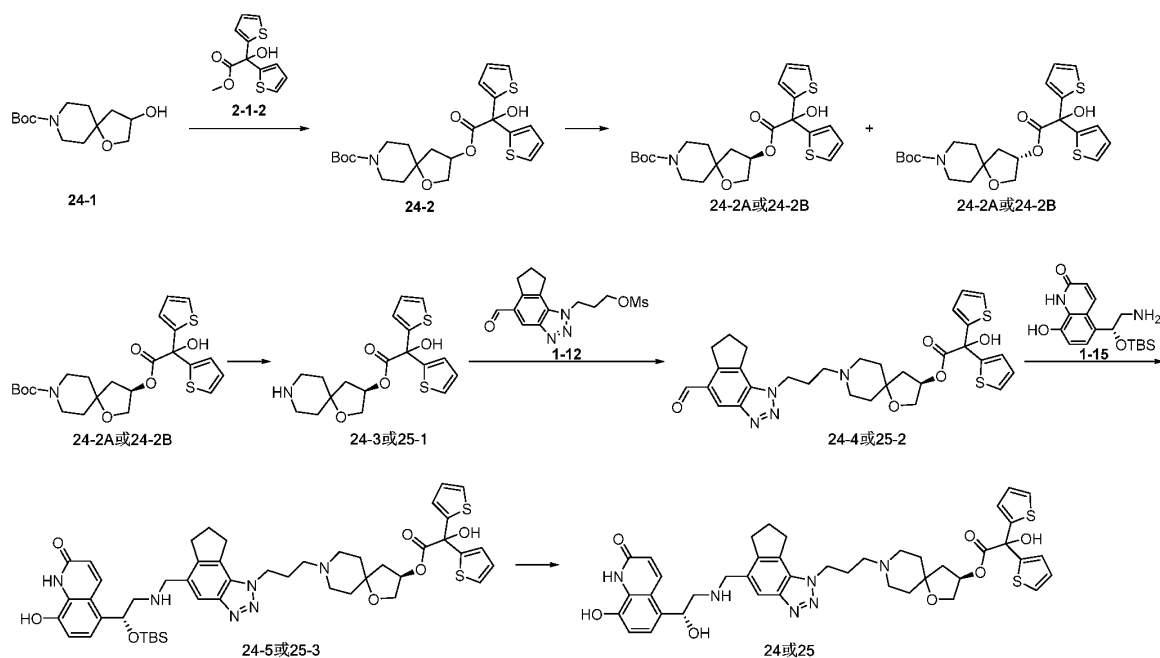
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.19 (s, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.21 - 2.11 (m, 6H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 4H);

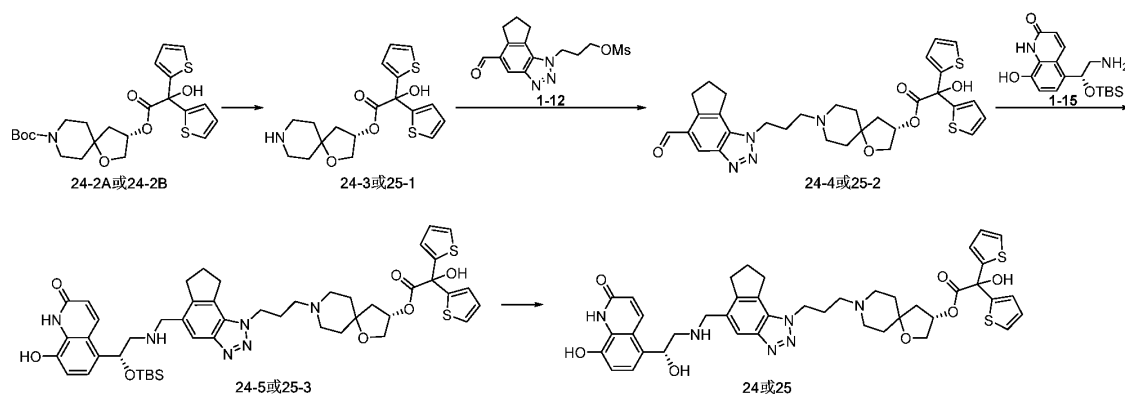
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 859, 实测值 859.2。

实施例 24 和实施例 25



合成路线：





步骤 1: 化合物 **24-2** 的合成

将化合物 **2-1-2** (200.0 mg) 和化合物 **24-1** (202 mg) 溶于无水甲苯 (5 mL), 在室温条件下, 分批加入氢化钠 (15.7 mg, 纯度: 60%), 然后将反应液升温至 120°C 下搅拌反应 2 小时。平行投 3 批, 反应结束后, 将反应液降温至室温, 在冰浴条件下, 将反应液缓慢加入到正在搅拌的饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 中淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~25%), 得到化合物 **24-2**。

MS-ESI 计算值 $[M+H-18-56]^+$ 406, 实测值 405.8。

步骤 2: 化合物 **24-2A**, **24-2B** 的制备

将化合物 **24-2** 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **24-2A** 和化合物 **24-2B**。

SFC 分离方法: 色谱柱 (DAICEL CHIRALPAK AD 250mm×30mm, 10 μ m); 流动相: A: 二氧化碳; B: 乙醇 (含 0.1% 氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物 **24-2A** 保留时间: 3.843min; MS-ESI 计算值 $[M+H-18-56]^+$ 406, 实测值 405.8。

化合物 **24-2B** 保留时间: 4.425min; MS-ESI 计算值 $[M+H-18-56]^+$ 406, 实测值 405.8。

步骤 3: 化合物 **24-3** 的合成

将化合物 **24-2A** (240.0 mg) 溶于二氧六环 (3 mL), 然后加入盐酸/二氧六环溶液 (6 mL, 4M)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **24-3**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 380, 实测值 380。

步骤 4: 化合物 **24-4** 的合成

将化合物 **24-3** (60.0 mg) 溶于乙腈 (15 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (59.85 mg), 碘化钾 (154 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (71.94 mg)。反应液在 90°C 下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 剩

余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **24-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 607，实测值 607。

步骤 5：化合物 **24-5** 的合成

将化合物 **24-4**（89.5 mg）和化合物 **1-15**（60.0 mg，醋酸盐）溶于无水甲醇（6 mL）和无水四氢呋喃（3 mL），加入 N,N-二异丙基乙胺（39.3 mg）和醋酸硼氢化钠（161 mg）。反应液在 25°C 下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（161 mg），继续搅拌反应 5 小时。加入 4% 的碳酸氢钠水溶液（20 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（20 mL×2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **24-5**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 925，实测值 925。

步骤 6：化合物 **24** 的的甲酸盐的合成

将化合物 **24-5**（120 mg）溶于四氢呋喃（6 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（104.5 mg）到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，上层清液丢弃，将底部析出的固体减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（柱型：Phenomenex Gemini-NX C18，长度*内径：75mm*30mm，3μm；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45μm 滤膜过滤，制备成样品液；流动相体系：乙腈/水（含 0.225% 甲酸）；梯度洗脱方法：乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%，洗脱时间 7 分钟）分离得到化合物 **24** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.23 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.12 - 6.90 (m, 6H), 6.46 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.43-2.29 (m, 5H), 2.24 - 1.91 (m, 6H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.53 - 1.30 (m, 4H).

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 811，实测值 811。

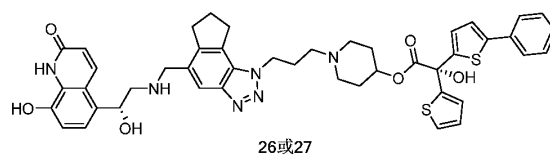
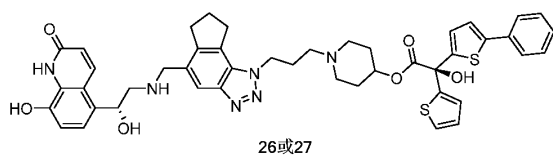
化合物 **25** 的甲酸盐的合成参考化合物 **24** 的甲酸盐的合成路线：以化合物 **24-2B** 为原料，经过 4 步反应制备得到。

化合物 **25** 的甲酸盐：

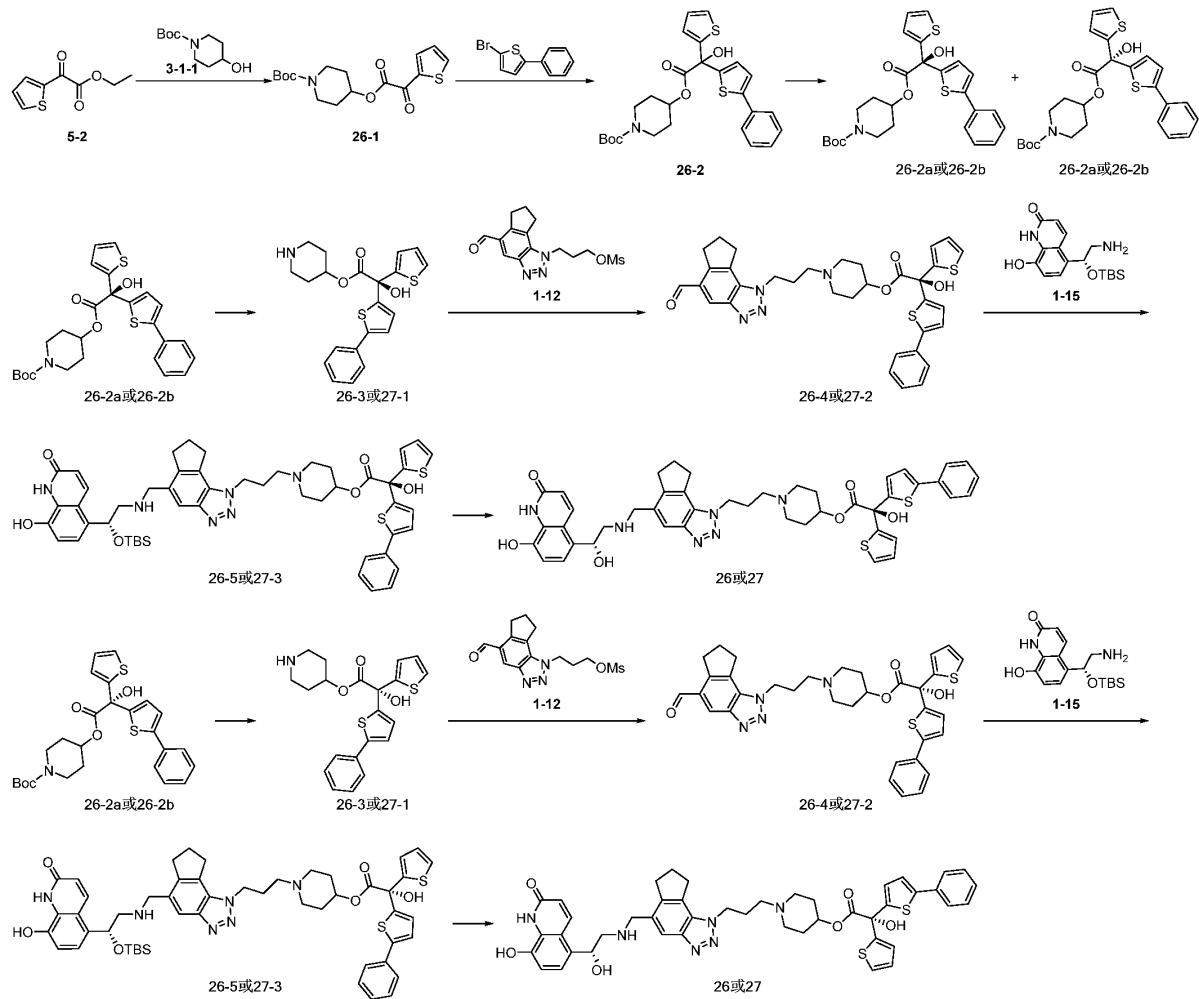
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.18 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.11 - 6.90 (m, 6H), 6.44 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.00- 2.83 (m, 4H), 2.38-2.26 (m, 5H), 2.21 - 1.94 (m, 6H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.50 - 1.28 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 811，实测值 811。

实施例 26 和实施例 27



合成路线:



步骤 1: 化合物 26-1 的合成

将化合物**5-2** (3 g) 和化合物**3-1-1** (2.98 g) 溶于无水甲苯 (30 mL), 然后加入4-甲基氨基吡啶 (2.62 g)。反应液在120℃下搅拌反应18小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物**26-1**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.11-8.10 (m, 1 H), 7.89-7.83 (m, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 5.23-5.17 (m, 1 H), 3.83-3.77 (m, 2 H), 3.33-3.26 (m, 2 H), 2.02-1.98 (m, 2 H), 1.84-1.77 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)。

步骤 2: 化合物 26-2 的合成

将化合物2-溴-5-苯基噻吩 (986 mg) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL), 在-78°C条件下缓慢滴加正丁基锂溶液 (2.5 M, 1.65 mL) 然后在此温度下搅拌0.5小时。将化合物**26-1** (1 g) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL), 在-50°C条件下, 将其滴加入反应溶液中并搅拌反应1小时。在-50°C下, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 并用水 (10 mL) 稀释后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-4:1), 得到化合物**26-2**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.59-7.57 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 2 H), 7.31-7.29 (m, 2 H), 7.25-7.24 (m, 1 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 7.02-6.99 (m, 1 H), 5.19-5.13 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 3.49-3.35 (m, 4 H), 1.91-1.85 (m, 2 H), 1.76-1.69 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H);

MS-ESI计算值[M+H-18]⁺ 482, 实测值481.9。

步骤 3: 化合物 26-2a 和 26-2b 的制备

将化合物**26-2** (520 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物**26-2a**和化合物**26-2b**。

SFC分离方法: 色谱柱 (DAICEL CHIRALCEL IC (250mm×30mm, 10μm)); 流动相: A: 二氧化碳; B: 40%~40%乙醇 (含0.1%氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物**26-2a**保留时间: 1.240min; MS-ESI计算值[M+H]⁺ 482, 实测值481.9。

化合物**26-2b**保留时间: 1.501min; MS-ESI计算值[M+H]⁺ 482, 实测值481.9。

步骤 4: 化合物 26-3 的制备

将化合物**26-2a** (210 mg) 溶于无水二氧六环 (2 mL), 然后加入盐酸/二氧六环溶液 (5.7 mL, 4 M)。反应液在25°C下搅拌反应3小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液pH调节至8左右, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物**26-3**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 400, 实测值400。

步骤 5: 化合物 26-4 的制备

将化合物**26-3** (160 mg) 溶于乙腈 (4 mL), 在室温条件下, 加入化合物**1-12** (129.4 mg), N,N-二异丙基乙胺 (155.2 mg) 和碘化钾 (264 mg)。反应液在90°C下搅拌反应18小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物**26-4**。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 627, 实测值627.1。

步骤 6: 化合物 26-5 的制备

将化合物**26-4** (210 mg) 和化合物**1-15** (112 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (4 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL), 加入N,N-二异丙基乙胺 (82.1 mg) 和醋酸硼氢化钠 (129 mg)。反应液在25°C下搅拌反应24小时。

然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (129 mg)，继续搅拌反应24小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠 (129 mg)，继续搅拌反应24小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相，水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品化合物**26-5**。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 946，实测值946.3。

步骤 7：化合物 **26** 的三氟乙酸盐的制备

将化合物**26-5** (249 mg) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL)，加入三乙胺三氢氟酸盐 (300 mg) 到反应液中，反应液在室温条件下搅拌18小时。反应液减压浓缩，剩余物用高效液相色谱法 (柱型: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用0.45μm滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含0.075%三氟乙酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由24%梯度洗脱至54%, 洗脱时间8分钟。得到化合物**26**的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.54-10.49 (m, 2 H), 10.30-10.17(m, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 9.17 (m, 1 H), 8.18-8.16 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.16-7.13 (m, 3 H), 7.00-6.98 (m, 2 H), 6.54-6.51 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.47-5.44 (m, 1 H), 5.15-4.98 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.18 (s, 2 H), 3.11-3.08 (m, 5 H), 2.54 (s, 2 H), 2.33(s, 2 H), 2.23-2.20 (m, 2 H), 2.11 (s, 1 H), 1.97 (s, 1 H) 1.87-1.81 (m, 1 H);

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 831，实测值831。

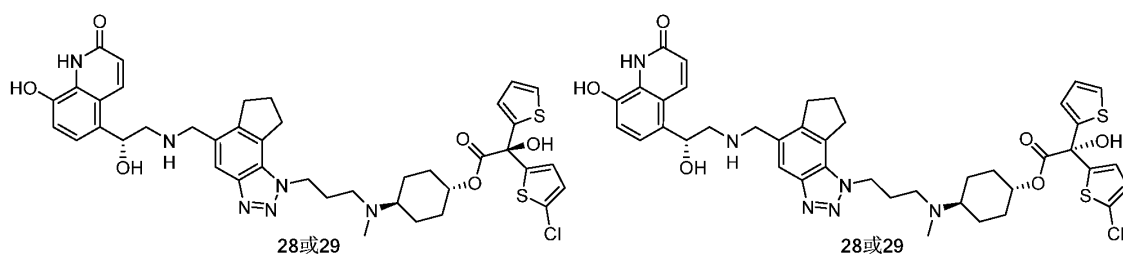
化合物 **27** 的三氟乙酸盐的合成参考化合物 **26** 的三氟乙酸盐的合成路线：以化合物 **26-2b** 为原料，经过 4 步反应制备得到。

化合物**27**的三氟乙酸盐：

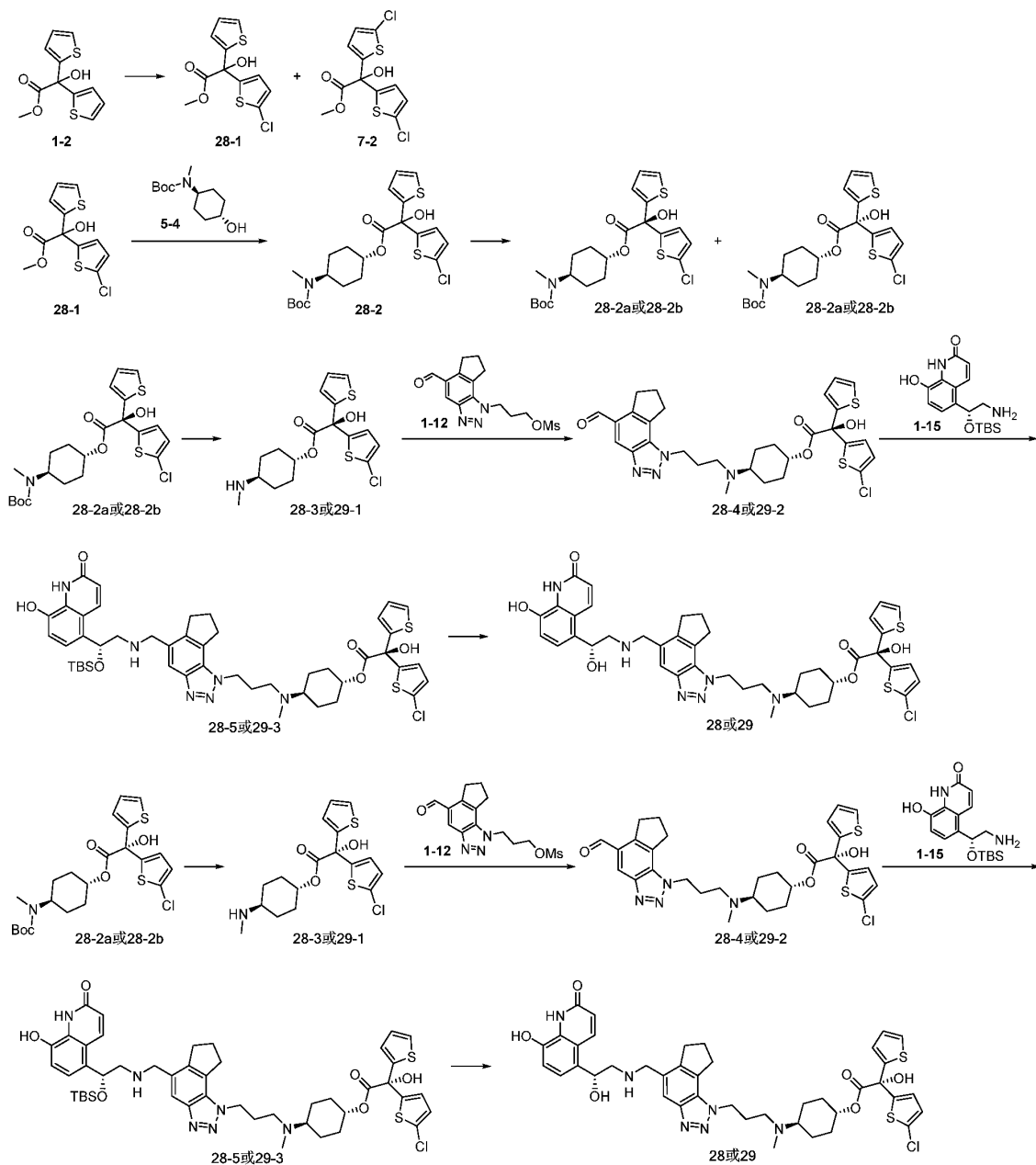
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.51 (s, 2 H), 9.75-9.62 (m, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 8.14-8.09 (m, 2 H), 7.63-7.61 (m, 2 H), 7.50-7.48 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 3 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 7.18-7.08 (m, 3 H), 6.99-6.97 (m, 2 H), 6.56-6.53 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.42-5.40 (m, 1 H), 5.16-4.99 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.19-3.08 (m, 7 H), 2.82 (s, 1 H), 2.33-2.20 (m, 3 H), 2.25-2.21 (m, 2 H), 2.15 (s, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 1.78 (s, 1 H);

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 831，实测值831。

实施例 28和实施例 29



合成路线:



步骤 1: 化合物 28-1 的合成

将化合物 **1-2** (3 g) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL), 然后加入 N-氯代丁二酰亚胺 (2.84 g)。然后将反应液升温至 60°C 下搅拌反应 18 小时。将反应液降温至室温, 减压浓缩, 剩余物用高效液相色谱法分离纯化, 得到化合物 **28-1** 和化合物 **7-2**。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 271, 实测值 270.2

步骤 2: 化合物 **28-2** 的合成

将化合物 **28-1** (630 mg) 和化合物 **5-4** (500 mg) 溶于无水二甲苯 (6 mL), 然后加入氢化钠 (87.2 mg, 60% 纯度)。反应液在 120°C 下搅拌反应 4 小时。将反应液降温至 0°C, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1:0-5:1), 得到化合物 **28-2**。

MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 468, 实测值 467.9。

步骤 3: 化合物 **28-2a** 和 **28-2b** 的制备

将化合物 **28-2** (453 mg) 经手性液相色谱法分离纯化得到化合物 **28-2a** 和化合物 **28-2b**。

SFC 分离方法: 色谱柱 (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm)); 流动相: A: 二氧化碳; B: 50%~50% 乙醇 (含 0.1% 氨水); 流速: 70 mL/min; 柱温: 40°C。

化合物 **28-2a** 保留时间: 1.803min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 468, 实测值 468。

化合物 **28-2b** 保留时间: 1.345min; MS-ESI 计算值[M+H-18]⁺ 468, 实测值 467.9。

步骤 4: 化合物 **28-3** 的合成

将化合物 **28-2a** (130 mg) 溶于无水二氧六环 (3 mL), 然后加入盐酸二氧六环溶液 (4 mL, 4 M)。反应液在 25°C 下搅拌反应 4 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8 左右, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **28-3**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 386, 实测值 385.8。

步骤 5: 化合物 **28-4** 的合成

将化合物 **28-3** (90 mg) 溶于乙腈 (5 mL), 在室温条件下, 加入化合物 **1-12** (75.4 mg), N,N-二异丙基乙胺 (120.4 mg) 和碘化钾 (154.8 mg)。反应液在 90°C 下搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 1:0-20:1), 得到化合物 **28-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 613, 实测值 613。

步骤 6: 化合物 **28-5** 的合成

将化合物 **28-4** (110 mg) 和化合物 **1-15** (60 mg, 醋酸盐) 溶于无水甲醇 (3 mL) 和无水四氢呋喃 (1.5

mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺（2.7 mg）和醋酸硼氢化钠（114.1 mg）。反应液在 25°C 下搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（114.1 mg），继续搅拌反应 24 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（114.1 mg），继续搅拌反应 24 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液（30 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取。合并有机相，食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品化合物 **28-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 931，实测值 931.4。

步骤 7：化合物 **28** 的三氟乙酸盐合成

将化合物 **28-5**（120 mg）溶于无水四氢呋喃（2 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（120.4 mg）到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 18 小时。反应液减压浓缩，剩余物用高效液相色谱法（柱型：Welch Xtimate C18，长度*内径：100mm*40mm，3μm；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水（含 0.075% 三氟乙酸）；梯度洗脱方法：乙腈由 22% 梯度洗脱至 52%，洗脱时间 8 分钟）分离得到化合物 **28** 的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.51 (s, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 8.14-8.07 (m, 2 H), 7.51-7.50 (m, 2 H), 7.17-7.08 (m, 2 H), 7.00-6.97 (m, 3 H), 6.93-6.92 (m, 1 H), 6.55-6.52 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.42-5.40 (m, 1 H), 4.78-4.77 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.38-3.36 (m, 3 H), 3.18-3.09 (m, 5 H), 2.72-2.67 (m, 3 H), 2.33-2.21 (m, 5 H), 2.07-1.94 (m, 4 H), 1.68-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.46 (m, 2 H);

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 817，实测值 817.3。

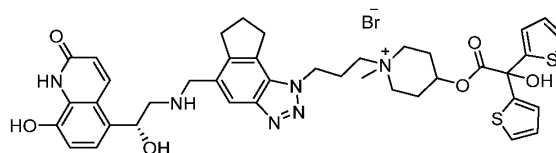
化合物 **29** 的三氟乙酸盐的合成参考化合物 **28** 的三氟乙酸盐的合成路线：以化合物 **28-2b** 为原料，经过 4 步反应制备得到。

化合物 **29** 的三氟乙酸盐：

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53-10.50 (m, 2 H), 9.56 (s, 1 H), 9.15 (s, 2 H), 8.15-8.08 (m, 2 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.17-7.09 (m, 1 H), 7.08-7.07 (m, 1 H), 7.00-6.98 (m, 3 H), 6.97-6.92 (m, 1 H), 6.55-6.52 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.43-5.40 (m, 1 H), 4.81-4.77 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.19-3.08 (m, 6 H), 2.72-2.71 (m, 3 H), 2.33-2.22 (m, 5 H), 2.01-1.97 (m, 5 H), 1.68-1.44 (m, 5 H);

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 817，实测值 817.4。

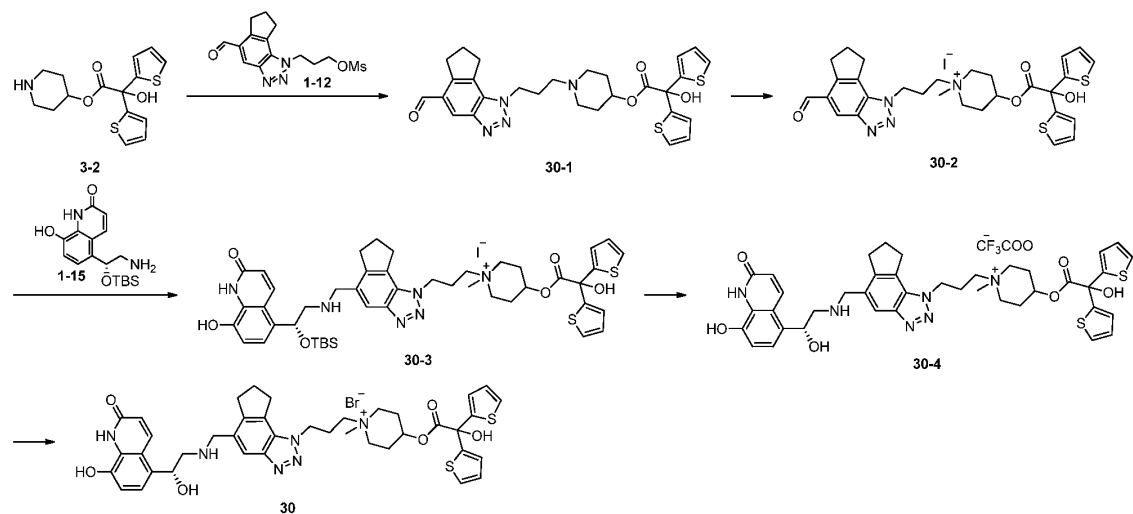
实施例 30



30

73

合成路线:



步骤 1: 化合物 30-1 的合成

将化合物 3-2 (100 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (119.88 mg), 碘化钾 (128.31 mg) 和化合物 1-12 (99.98 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液倒入 30 mL 水中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 分液, 有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经硅胶制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到化合物 30-1。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 551, 实测值 551.2。

步骤 2: 化合物 30-2 的合成

将化合物 30-1 (79 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 的混合溶液中, 加入碘甲烷 (101.81 mg), 反应液加热至 40°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 得到化合物 30-2 粗品。

MS-ESI 计算值 $[M-127+H]^+$ 565, 实测值 565.2。

步骤 3: 化合物 30-3 的合成

将化合物 30-2 (99 mg) 和化合物 1-15 (47.81 mg) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 中。加入三乙酰基硼氢化钠 (151.47 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。再次加入三乙酰基硼氢化钠 (151.47 mg), 反应液于 25°C 搅拌 72 小时。将反应液浓缩干, 得到化合物 30-3 粗品。

MS-ESI 计算值 $[M-127+H]^+$ 883, 实测值 883.4。

步骤 4: 化合物 30-4 的合成

将化合物 30-3 (144 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (229.59 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法分离纯化 (三氟乙酸方法, 制备柱型号: Welch Xtimate C18, 长度*内径: 100mm*40mm, 3 μ m)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m

滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水（含 0.075% 三氟乙酸）。梯度洗脱方法：乙腈由 15% 梯度洗脱至 45%，洗脱时间 9 分钟。得到化合物 **30-4**。

MS-ESI 计算值 $[M - 114 + H]^+$ 769，实测值 769.1。

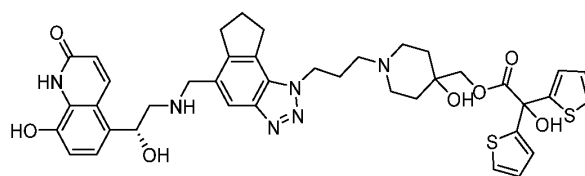
步骤 5：化合物 **30** 的氢溴酸盐的合成

将化合物 **30-4**（14.5 mg）溶于水（1 mL）中，加入氢溴酸水溶液（16.61 mg，40% 纯度），反应液于 25°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后，反应液直接冷冻干燥得到化合物 **30** 的氢溴酸盐。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.51 (s, 2H), 9.39 - 9.01 (m, 2H), 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.81 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.05 - 6.95 (m, 3H), 6.59 - 6.48 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.90 - 4.75 (m, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 2H);

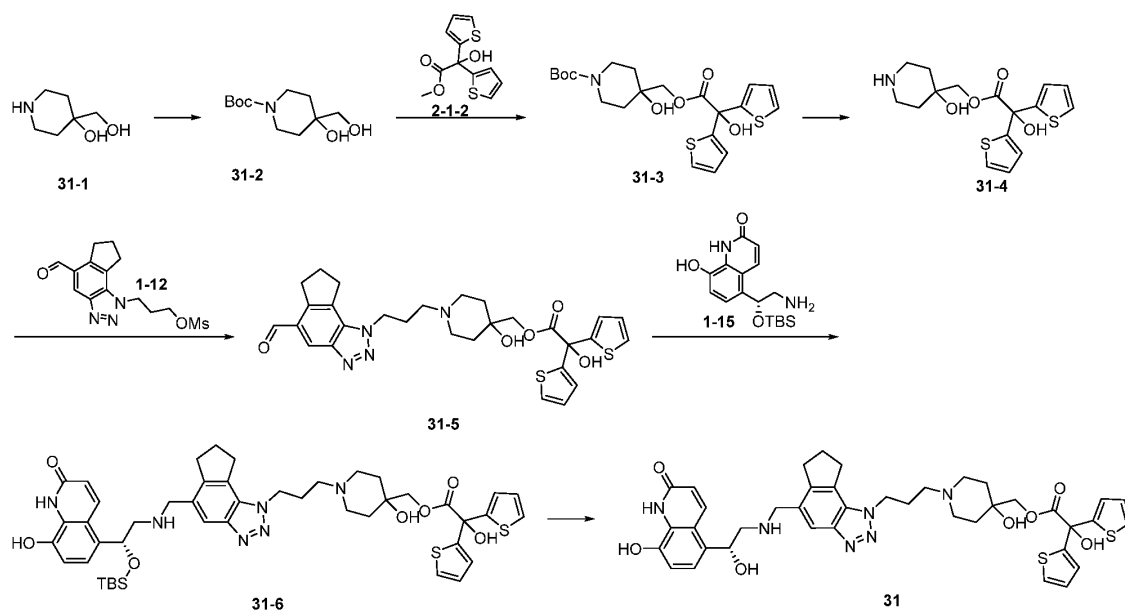
MS-ESI 计算值 $[M - 79 + H]^+$ 769，实测值 769.2。

实施例 31



31

合成路线：



步骤 1: 化合物 31-2 的合成

将化合物 31-1 (1.07 g) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入碳酸钠 (2.59 g) 和 BOC 酸酐 (2.13 g)。反应液在 20°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 将反应液, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干。另外, 水相用二氯甲烷/异丙醇混合溶剂 (25 mL×4, v/v=3/1) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 加入 20 mL 甲苯, 再次减压浓缩干。合并剩余物得到化合物 31-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 31-3 的合成

将化合物 31-2 (250 mg) 和化合物 2-1-2 (274.9 mg) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入氰化钠 (21.62 mg, 60%纯度)。反应液加热至 120°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 冷的饱和氯化铵水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~40%), 得到化合物 31-3。

MS-ESI 计算值[M-100+H]⁺ 354, 实测值 353.8。

步骤 3: 化合物 31-4 的合成

将化合物 31-3 (260 mg) 溶于二氧六环 (2 mL) 中。加入氯化氢/二氧六环溶液 (4M, 7.17 mL), 反应液于 25°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 11-12, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 31-4。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 354, 实测值 353.8。

步骤 4: 化合物 31-5 的合成

将化合物 31-4 (85.48 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (93.76 mg), 碘化钾 (120.43 mg) 和化合物 1-12 (77.96 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液倒入 50 mL 水中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 分液, 有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经硅胶制备层析板分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/10), 得到化合物 31-5。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 581, 实测值 580.9。

步骤 5: 化合物 31-6 的合成

将化合物 31-5 (81 mg) 和化合物 1-15 (46.65 mg) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 中。加入三乙酰基硼氢化钠 (147.81 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。将反应液倒入 50 mL 水中, 用二氯甲烷 (50

mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-10%), 得到化合物 **31-6**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 899, 实测值 899.2。

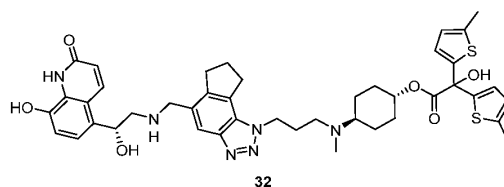
步骤 6: 化合物 **31** 的甲酸盐的合成

将化合物 **31-6** (60 mg) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (53.78 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 经高效液相色谱法分离纯化 (甲酸方法, 制备柱型号: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225%甲酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟。得到化合物 **31** 的甲酸盐。

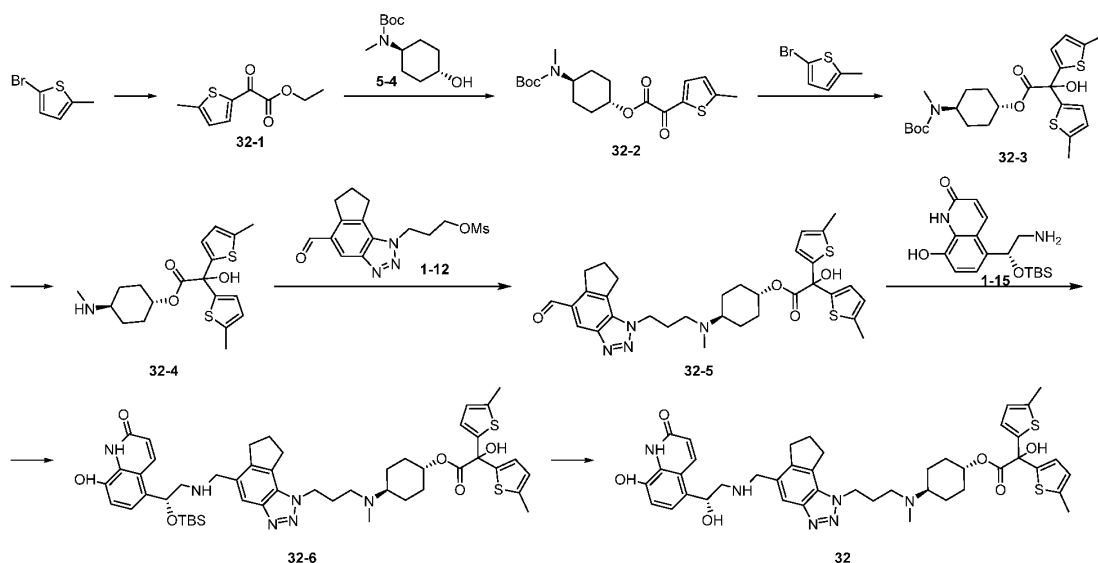
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.36 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.17 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.71 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 6H), 3.30 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 785, 实测值 785.4。

实施例 32



合成路线:



步骤 1: 化合物 32-1 的合成

将化合物 2-溴-5-甲基噻吩 (2.0 g) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 在氮气保护下, 在 0°C 条件下, 缓慢滴加异丙基氯化镁氯化锂络合物 (1.3 M 四氢呋喃溶液, 9.6 mL)。反应液在 20°C 下搅拌反应 3 小时。将反应液降温至 -78°C, 将草酸二乙酯 (1.82 g) 溶解在四氢呋喃 (4 mL) 中, 在 -78°C 缓慢滴加到反应液中。滴加完毕, 在 -78°C 条件下, 继续搅拌 1 小时。反应液升温至 0°C, 用饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~10%), 浓缩后再用油泵在水浴 70°C 下蒸出多余的草酸二乙酯, 得到化合物 32-1。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97-7.95 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.42 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.43 (t, $J=8.0$ Hz, 3H)

步骤 2: 化合物 32-2 的合成

将化合物 32-1 (0.2 g) 和化合物 5-4 (462 mg) 溶于二甲苯 (5 mL), 在室温条件下, 加入 4-二甲氨基吡啶 (184 mg), 然后将反应液升温至 140°C 下搅拌反应 14 小时。反应结束后, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~25%), 得到化合物 32-2。

MS-ESI 计算值 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 404, 实测值 403.9。

步骤 3: 化合物 32-3 的合成

将化合物 2-溴-5-甲基噻吩 (169 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 在氮气保护下, -60°C 时缓慢滴加正丁基锂溶液 (2.5 M 四氢呋喃溶液, 0.41 mL)。反应液在 -60°C 下搅拌反应 0.5 小时。将化合物 32-2 (280 mg) 溶解在四氢呋喃 (4 mL) 中, 在 -60°C 缓慢滴加到反应液中。滴加完毕, 在 -50°C 条件下, 继续搅拌 2 小时。

反应液升温至 0°C，用饱和氯化铵水溶液（20 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（30 mL x 2）萃取，饱和食盐水（50 mL）洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚，0~25%），得到化合物 **32-3**。

MS-ESI 计算值[M + H-18]⁺ 462，实测值 462。

步骤 4：化合物 **32-4** 的合成

将化合物 **32-3**（70.0 mg）溶于四氢呋喃（5 mL），然后加入盐酸水溶液（5 mL，4M）。反应液在室温下搅拌反应 14 小时。用饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 9 左右，用乙酸乙酯（20 mL x 3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **32-4**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 380，实测值 380。

步骤 5：化合物 **32-5** 的合成

将化合物 **32-4**（45.8 mg）溶于乙腈（20 mL），在室温条件下，加入化合物 **1-12**（39 mg），碘化钾（100 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（46.7 mg）。反应液在 90°C 下搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **32-5**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 607，实测值 607。

步骤 6：化合物 **32-6** 的合成

将化合物 **32-5**（36.9 mg）和化合物 **1-15**（24.0 mg，醋酸盐）溶于无水甲醇（4 mL）和无水四氢呋喃（2 mL），加入醋酸硼氢化钠（64.5 mg）和二异丙基乙基胺（15.7 mg）。反应液在 25°C 下搅拌反应 12 小时。然后再向反应液中补加醋酸硼氢化钠（64.5 mg），继续搅拌反应 5 小时。加入 4% 的碳酸氢钠水溶液（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（10 mL x 2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **32-6**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 925，实测值 925。

步骤 7：化合物 **32** 的甲酸盐的合成

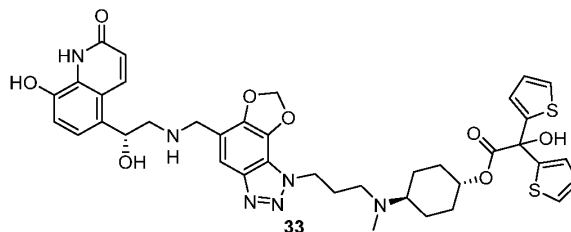
将化合物 **32-6**（52 mg）溶于四氢呋喃（4 mL），加入三乙胺三氢氟酸盐（45.3 mg）到反应液中，反应液在室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，上层清液丢弃，将底部析出的固体减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（柱型：Phenomenex Gemini-NX C18，长度*内径：75mm*30mm，3μm；制备方法：粗品用二甲亚砜溶解，并用 0.45μm 滤膜过滤，制备成样品液；流动相体系：乙腈/水（含 0.225% 甲酸）；梯度洗脱方法：乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%，洗脱时间 7 分钟）分离得到化合物 **32** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.19 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 2H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.82-2.63 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 9H), 2.18-2.12 (m, 5H), 2.01-1.95 (m, 2H),

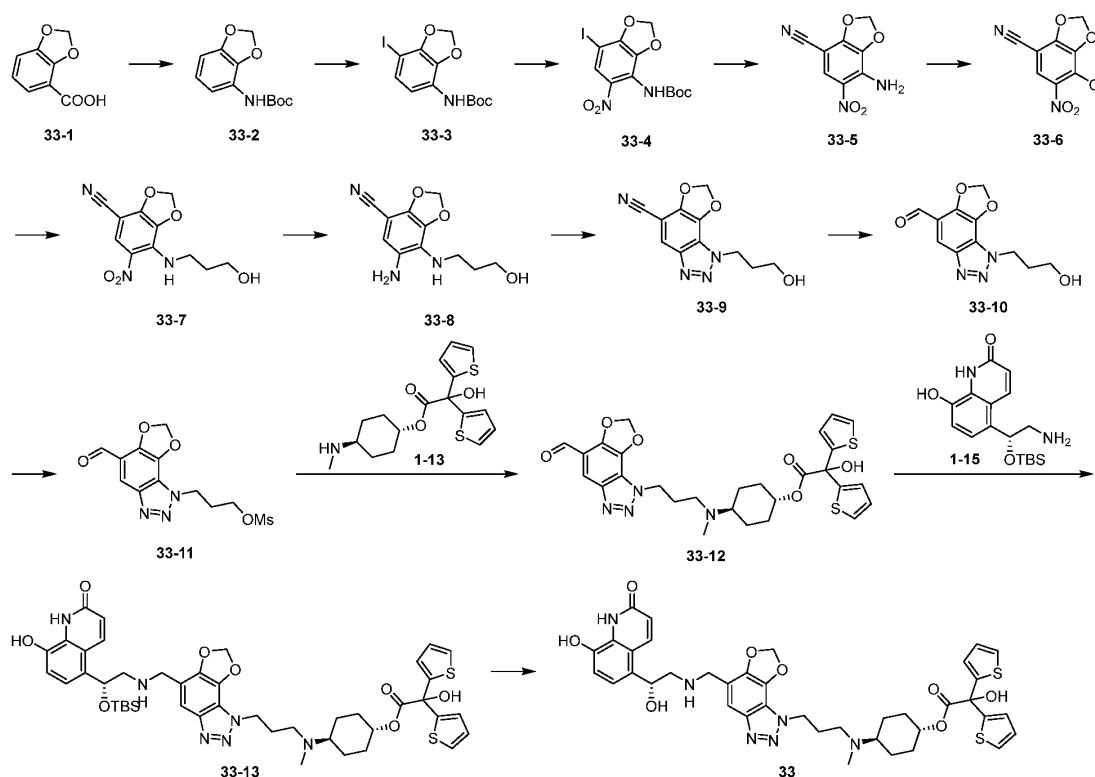
1.93-1.86 (m, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 1.87-1.29 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 811, 实测值 811。

实施例 33



合成路线:



步骤 1: 化合物 33-2 的合成

将化合物 **33-1** (2.50 g) 溶于无水叔丁醇 (5 mL), 在室温条件下, 加入三乙胺 (3.05 g), 然后将反应液升温至 90°C。再将叠氮磷酸二苯酯 (4.14 g) 分批加入正在搅拌的反应液中。反应液在 90°C 条件下, 搅拌反应 14 小时。反应结束后, 趁热过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~10%), 得到化合物 **33-2**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 5.94(s,

2H), 1.52 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 33-3 的合成

将化合物 **33-2** (250 mg) 溶于乙醇 (10 mL), 然后加入碘化钠 (315 mg) 和双 (三氟乙酰氧) 碘代苯 (679 mg)。在空气氛围下, 反应液在 50°C 下搅拌反应 14 小时。用饱和硫代硫酸钠水溶液 (15 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~10%), 得到化合物 **33-3**。

MS-ESI 计算值 $[M + H - 56]^+$ 308, 实测值 307.8。

步骤 3: 化合物 33-4 的合成

将乙酸酐 (8 mL) 置于反应瓶中, 在 -78°C 下, 缓慢加入浓硝酸 (200 mg, 浓度: 65%)。然后将化合物 **33-3** (500 mg) 溶于乙酸酐 (5 mL) 中, 在 -78°C 下缓慢滴加到反应瓶中, 滴加完后, 将反应液升温至 0°C 下搅拌反应 1 小时。将反应液缓慢倒入正在搅拌状态的冰水 (100 mL) 中, 搅拌 10 分钟。然后过滤, 将固体用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 用水 (50 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~30%), 得到化合物 **33-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 33-5 的合成

将化合物 **33-4** (0.2 g) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL), 然后加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (44.8 mg) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (23.3 mg) 和氧化锌 (115 mg)。在氮气氛围下, 反应液在 100°C 下搅拌反应 14 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 3) 洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~50%), 得到化合物 **33-5**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.34 (s, 2H)。

步骤 5: 化合物 33-6 的合成

将氯化铜 (90.8 mg) 和乙腈 (5 mL) 的混合物加热至 60°C, 一次性加入亚硝酸叔丁酯 (87.1 mg)。再将化合物 **33-5** (70 mg) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 分批加入到反应液中。反应液于 60°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~30%), 得到化合物 **33-6**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.31 (s, 1H), 6.51 (s, 2H)。

步骤 6: 化合物 33-7 的合成

将化合物 **33-6** (760 mg) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入三乙胺 (1.02 g) 和 3-氨基丙醇 (756 mg),

反应液加热至 60°C 搅拌 14 小时。反应结束后，将反应液冷却至室温，向反应液中加入水（30 mL），用乙酸乙酯（35 mL × 2）萃取。有机相经饱和食盐水（50 mL × 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **33-7**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 266，实测值 266。

步骤 7：化合物 **33-8** 的合成

将化合物 **33-7**（330 mg）溶于乙醇（10 mL），加入湿钯碳（300 mg，纯度：10%），反应液在氢气（15 psi）氛围下，室温条件下搅拌 14 小时。反应结束后，反应液过滤，滤饼用乙醇洗涤，收集滤液，减压浓缩，得到化合物 **33-8**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 236，实测值 235.9。

步骤 8：化合物 **33-9** 的合成

将化合物 **33-8**（260 mg）溶于盐酸水溶液（6 M，10 mL）中，在 0°C 条件下，缓慢滴加亚硝酸钠（114 mg）的水（4 mL）溶液。反应液于 15°C 搅拌 2 小时。反应结束后，反应液在二氯甲烷（20 mL）和水（15 mL）中分液。有机相经饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到化合物 **33-9**，直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 247，实测值 246.8。

步骤 9：化合物 **33-10** 的合成

将化合物 **33-9**（250 mg）溶于甲酸溶液（20 mL，75% 纯度）中，加入镍铝合金（434 mg）。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。反应液过滤，收集滤液，减压浓缩干，浓缩物加入乙醇（8 mL）和氢氧化钠水溶液（4 M，8 mL）。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后，反应液用二氯甲烷（30 mL × 2）萃取。有机相经饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **33-10**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 250，实测值 249.9。

步骤 10：化合物 **33-11** 的合成

将化合物 **31-10**（110 mg）溶于二氯甲烷（6 mL）中，加入三乙胺（223 mg）和甲烷磺酰氯（101 mg）。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后，反应液在二氯甲烷（15 mL）和水（10 mL）中分液。有机相经饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0~5%），得到化合物 **33-11**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 328，实测值 327.9。

步骤 11：化合物 **33-12** 的合成

将化合物 **33-11**（50 mg）溶于乙腈（20 mL）中，加入二异丙基乙基胺（59.2 mg），碘化钾（126 mg）

和化合物 **1-13** (53.7 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化(洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0~5%), 得到化合物 **33-12**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 583, 实测值 583。

步骤 12: 化合物 **33-13** 的合成

将化合物 **1-15** (44 mg, 醋酸盐) 和化合物 **33-12** (64.9 mg) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入二异丙基乙基胺 (28.8 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (118.2 mg), 反应液于 20°C 搅拌 12 小时。再补加入三乙酰基硼氢化钠 (118.2 mg), 反应液于 20°C 继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 5% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **33-13**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 901, 实测值 901。

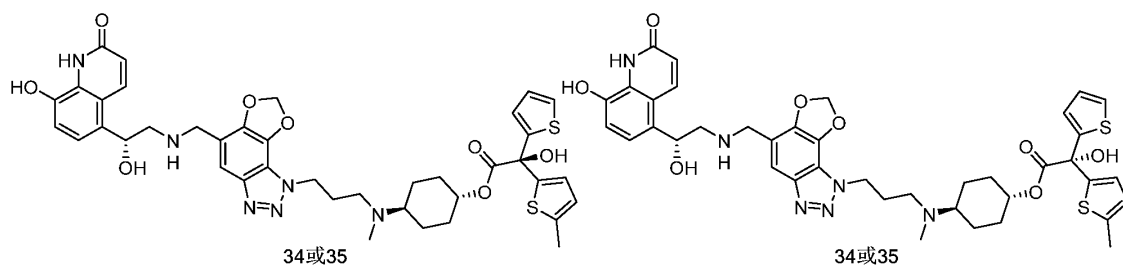
步骤 13: 化合物 **33** 的甲酸盐的合成

将化合物 **33-13** (62 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (55.4 mg), 反应液于 15°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 固体用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 剩余物经高效液相色谱法(柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水(含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 **33** 的甲酸盐。

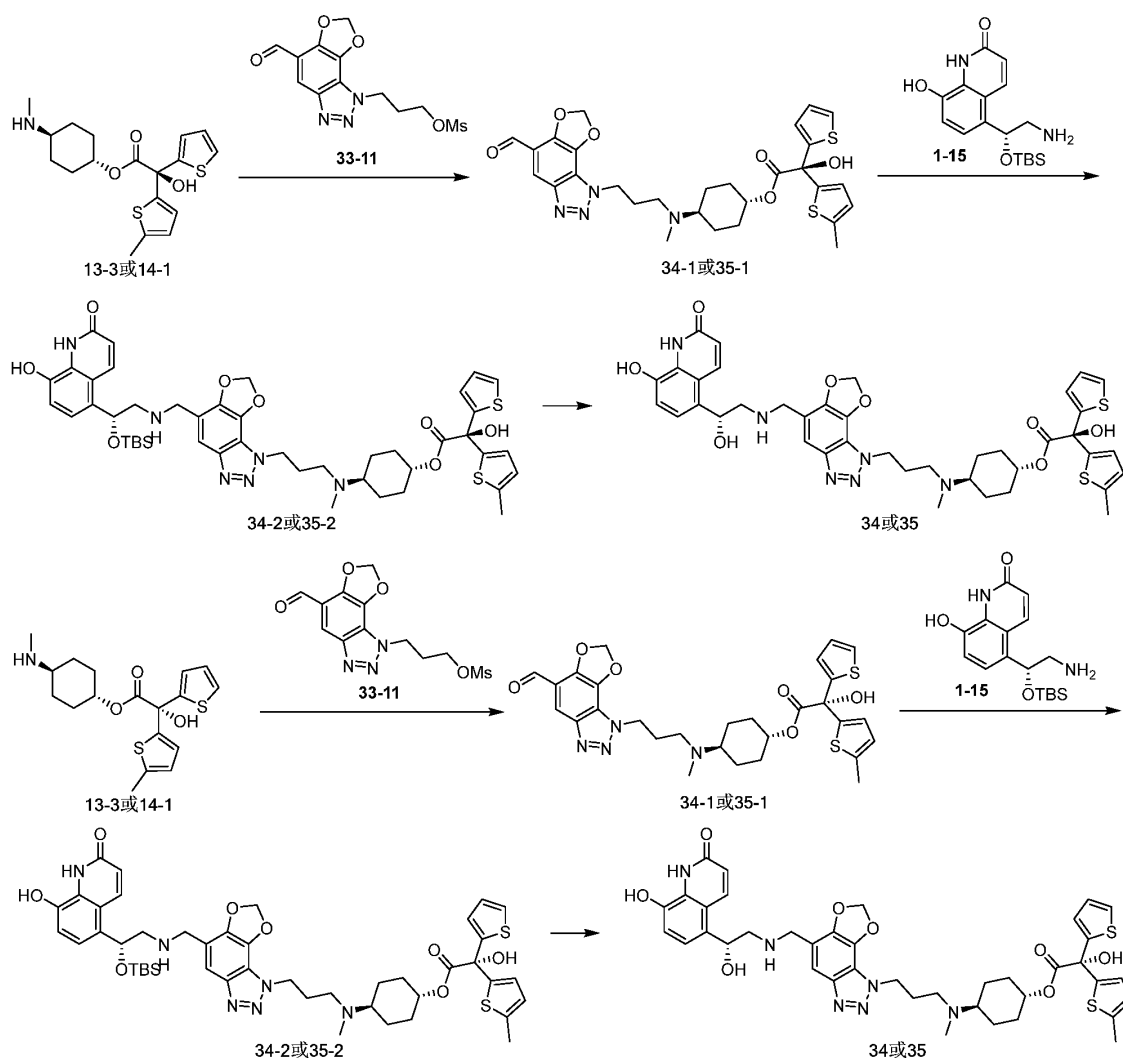
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.17 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 787, 实测值 787.2。

实施例 34 和实施例 35



合成路线:



步骤 1: 化合物 **34-1** 的合成

将化合物 **33-11** (31 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (36.7 mg), 碘化钾 (78.6 mg) 和化合物 **13-3** (34.6 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0~5%), 得到化合物 **34-1**。

MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 597, 实测值 597。

步骤 2: 化合物 **34-2** 的合成

将化合物 **1-15** (30 mg, 醋酸盐) 和化合物 **34-1** (45.3 mg) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入二异丙基乙基胺 (19.6 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (80.5 mg), 反应液于 20°C 搅拌 12 小时。再补加入三乙酰基硼氢化钠 (80.5 mg), 反应液于 20°C 继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 5% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压

浓缩, 得到化合物 **34-2**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 915, 实测值 915。

步骤 3: 化合物 **34** 的甲酸盐的合成

将化合物 **34-2** (60 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (52.8mg), 反应液于 15°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 固体用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 剩余物经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225%甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 **34** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.18 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 801, 实测值 801。

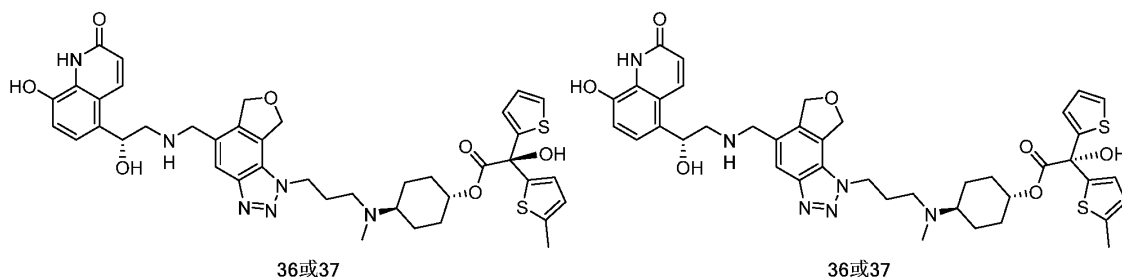
化合物 **35** 的甲酸盐的合成参考化合物 **34** 的甲酸盐的合成路线: 以化合物 **33-11** 和 **14-1** 为原料, 经过 3 步反应制备得到。

化合物 **35** 的甲酸盐:

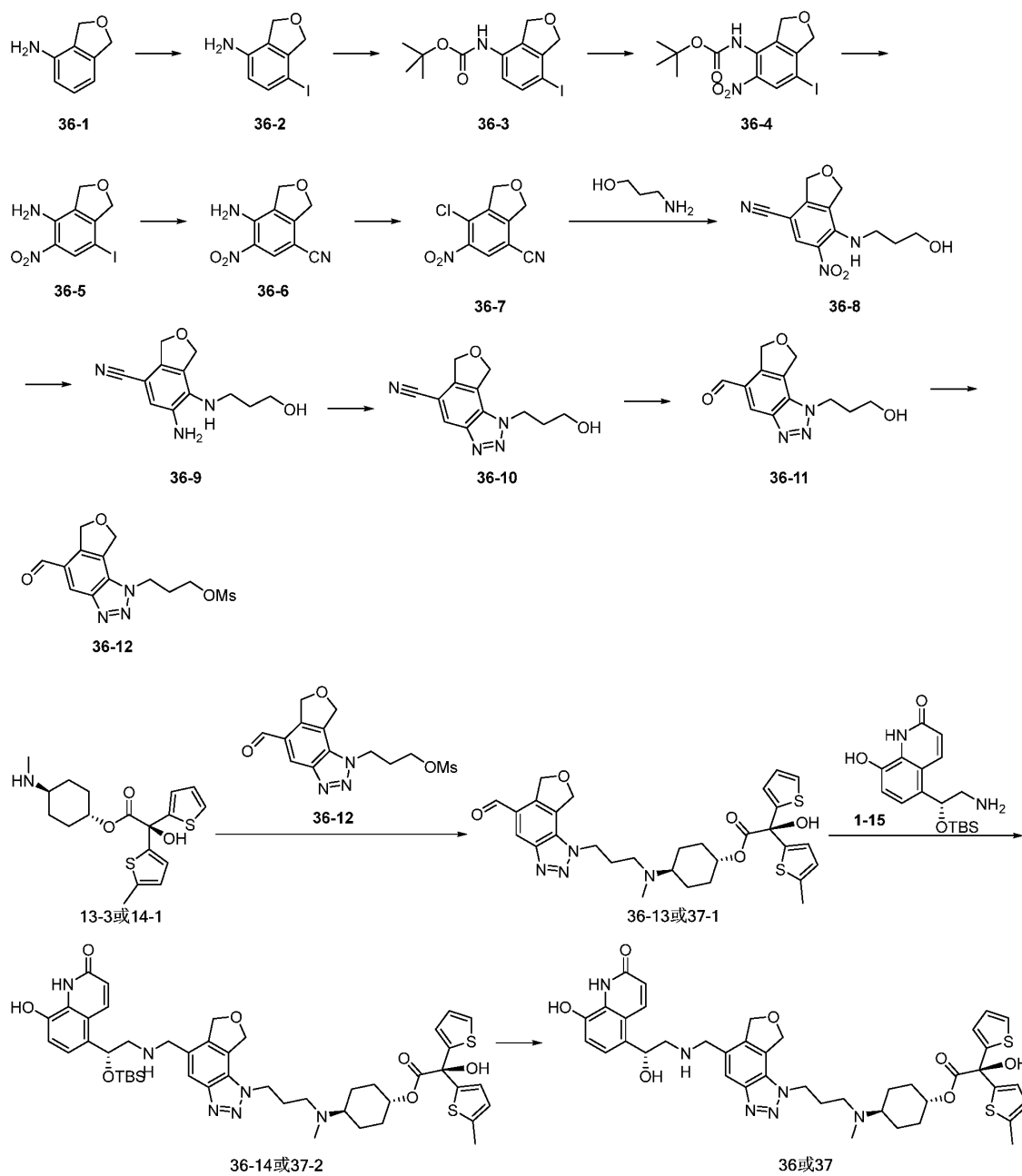
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.17 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 4H);

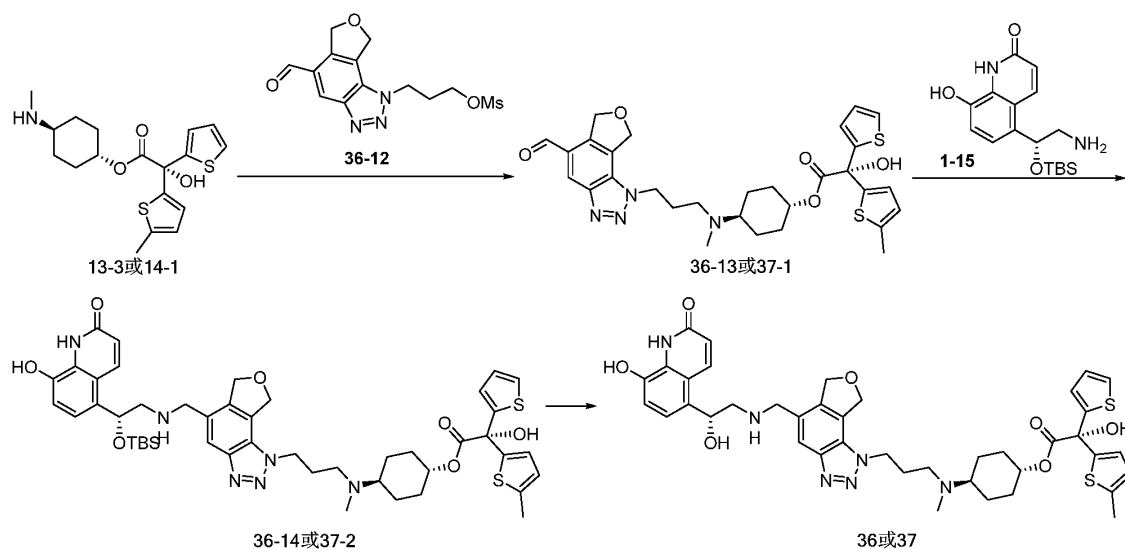
MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 801, 实测值 801。

实施例 36 和实施例 37



合成路线:





步骤 1: 化合物 36-2 的合成

将化合物 **36-1** (1 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 0°C 下加入 N-碘代丁二酰亚胺 (7.22 g)。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液中加入 200 mL 水中, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~20%), 得到化合物 **36-2**。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ: 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 5.00 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H)

步骤 2: 化合物 36-3 的合成

将化合物 **36-2** (3.25 g) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 加入三乙胺 (3.15 g) 和 BOC 酸酐 (4.75 g)。反应液在 70°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液, 倒入 500 mL 水中, 用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (500 mL×1) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~20%), 得到化合物 **36-3**。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.04 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)

步骤 3: 化合物 36-4 的合成

将化合物 **36-3** (1 g) 溶于乙酸酐 (15 mL), 冷却至 -78°C, 在此温度下加入浓硝酸 (402.60 mg, 65% 纯度)。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。平行设置 10 个反应。反应结束后, 反应液倒入 2000 mL, 用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (500 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~5%), 得到化合物 **36-4**。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 36-5 的合成

将化合物 36-4 (1.02 g) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 加入盐酸/乙酸乙酯溶液 (4M, 31.39 mL), 反应液于 20°C 搅拌 4 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩干, 剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 36-5, 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.23 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.11 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J=2.8$ Hz, 2H)

步骤 5: 化合物 36-6 的合成

将化合物 36-5 (1.12 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (25 mL), 氮气保护下加入三二亚苄基丙酮二钯 (167.85 mg), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (174.77 mg) 和氧化锌 (516.60 mg)。反应液在氮气氛围下加热至 80 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 250 mL 水中, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (200 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 0~50%), 得到化合物 36-6。

步骤 6: 化合物 36-7 的合成

将氯化亚铜 (897.78 mg) 和乙腈 (50 mL) 的混合物加热至 65°C, 一次性加入亚硝酸叔丁酯 (860.72 mg), 分批加入化合物 36-6 (685 mg)。反应液于 65°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩干, 剩余物中加入乙酸乙酯 (75 mL) 和盐酸溶液 (6M, 30 mL), 分液。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得到化合物 36-7, 直接用于下一步。

步骤 7: 化合物 36-8 的合成

将化合物 36-7 (750 mg) 溶于四氢呋喃 (45 mL) 中, 加入三乙胺 (844.75 mg) 和 3-氨基丙醇 (752.43 mg), 反应液加热至 65°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯 (75 mL $\times$ 2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 36-8, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 264, 实测值 263.9。

步骤 8: 化合物 36-9 的合成

将化合物 36-8 (747 mg) 溶于乙醇 (75 mL), 加入湿钯碳 (75 mg, 纯度: 10%), 反应液在氢气 (15 psi) 氛围下, 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用 100 mL 乙醇洗涤, 收集滤液, 减压浓缩干, 得到化合物 36-9。

MS-ESI 计算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 234, 实测值 233.9。

步骤 9: 化合物 36-10 的合成

将化合物 **36-9** (660 mg) 分散在盐酸溶液 (6 M, 4.72 mL) 中, 将体系降温至 0°C。在 0°C 缓慢滴加亚硝酸钠 (292.84 mg) 的水 (6 mL) 溶液。反应液于 0-25°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液在二氯甲烷 (500 mL) 和水 (50 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 **36-10**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 245, 实测值 244.9。

步骤 10: 化合物 **36-11** 的合成

将化合物 **36-10** (645.00 mg) 溶于甲酸溶液 (40 mL, 75%纯度) 中, 加入镍铝合金 (1.13 g)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩干, 溶于 30 mL 乙醇, 搅拌下加入氢氧化钠 (1 M, 13.22 mL) 水溶液。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 减压去除大部分甲醇, 用乙酸乙酯 (250 mL×2) 萃取。有机相减压浓缩干, 得到化合物 **36-11**, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 248, 实测值 247.9。

步骤 11: 化合物 **36-12** 的合成

将化合物 **36-11** (650 mg) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入三乙胺 (1.33 g) 和甲烷磺酰氯 (619.48 mg)。反应液于 25°C 搅拌 0.5 小时。反应结束后, 反应液在二氯甲烷 (100 mL) 和水 (50 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 **36-12**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 326, 实测值 325.8。

步骤 12: 化合物 **36-13** 的合成

将化合物 **13-3** (60 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (50.92 mg), 碘化钾 (65.40 mg) 和化合物 **36-12** (47.00 mg)。反应液加热至 90 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液倒入 50 mL 水中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 分液, 有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 **36-13**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 595, 实测值 595.1。

步骤 13: 化合物 **36-14** 的合成

将化合物 **36-13** (50.5 mg) 和化合物 **1-15** (28.40 mg, 醋酸盐) 溶于甲醇 (3 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入三乙酰基硼氢化钠 (89.98 mg), 反应液于 25 °C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (89.98 mg), 反应液于 25 °C 搅拌 24 小时。将反应液加入 50 mL 水, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 经快速硅胶层析柱分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0-5%), 得到化合物 **36-14**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 913, 实测值 913.4。

步骤 14: 化合物 36 的甲酸盐的合成

将化合物 36-14 (30 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (26.48 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 固体用 10 mL 四氢呋喃洗涤, 经高效液相色谱法分离纯化 (甲酸方法, 制备柱型号: Phenomenex C18, 长度*内径: 150mm*40mm, 5 μ m)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含甲酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 1% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 10 分钟。冷冻干燥得到化合物 36 的甲酸盐。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 - 7.48 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H);

MS-ESI 计算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 799, 实测值 799.6。

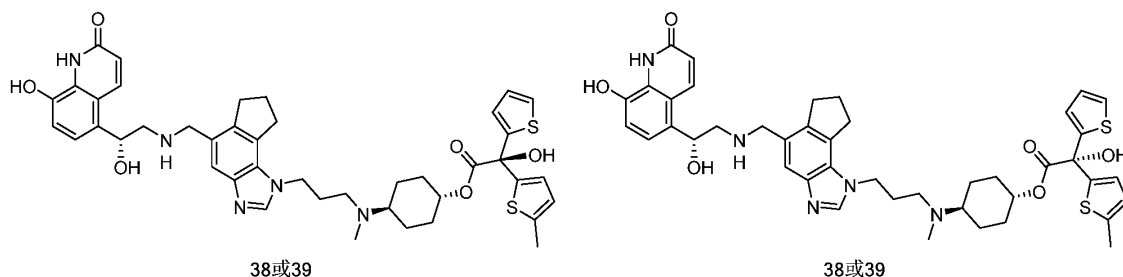
化合物 37 的甲酸盐的合成参考化合物 36 的甲酸盐的合成路线: 以化合物 36-12 和 14-1 为原料, 经过 3 步反应制备得到。

化合物 37 的甲酸盐:

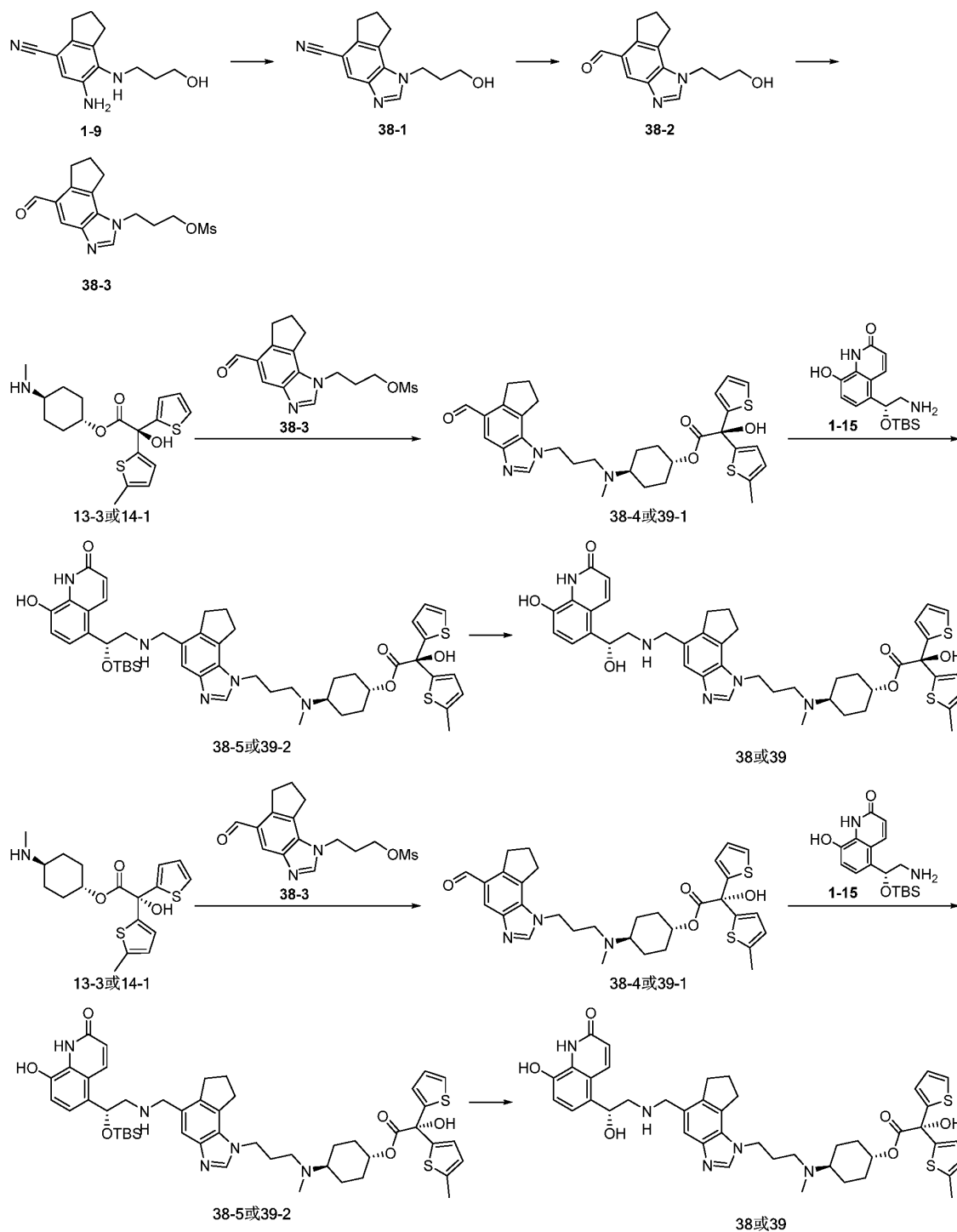
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H);

MS-ESI 计算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 799, 实测值 799.3。

实施例 38 和实施例 39



合成路线:



步骤 1: 化合物 **38-1** 的合成

将化合物 **1-9** (698 mg) 溶于甲苯 (25 mL) 中, 加入原甲酸三甲酯 (480.38 mg) 和对甲苯磺酸 (77.95

mg)。反应液于 120°C 搅拌 16 小时。反应结束后，反应液减压浓缩干，加入 50 mL 乙腈溶解，固体滤除。有机相减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-5%），得到化合物 **38-1**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 242，实测值 241.9。

步骤 2：化合物 **38-2** 的合成

将化合物 **38-1** (304 mg) 溶于甲酸溶液 (50 mL, 75%纯度) 中，加入镍铝合金 (539.71 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 16 小时。反应液过滤，收集滤液，减压浓缩干，溶于 30 mL 乙醇，搅拌下加入氢氧化钠 (1 M, 6.24 mL) 水溶液。反应液于 15°C 搅拌 1 小时。反应结束后，反应液减压浓缩干，加入 100 mL 甲醇溶解，固体滤除。有机相减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-5%），得到化合物 **38-2**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 245，实测值 244.9。

步骤 3：化合物 **38-3** 的合成

将化合物 **38-2** (138 mg) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中，加入三乙胺 (285.81 mg) 和甲烷磺酰氯 (133.11 mg)。反应液于 25 °C 搅拌 0.5 小时。反应结束后，反应液在二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL) 中分液。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-5%），得到化合物 **38-3**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 323，实测值 322.9。

步骤 4：化合物 **38-4** 的合成

将化合物 **13-3** (60 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中，加入二异丙基乙基胺 (50.92 mg)，碘化钾 (65.40 mg) 和化合物 **38-3** (46.57 mg)。反应液加热至 90 °C 搅拌 16 小时。反应结束后，反应液倒入 50 mL 水中，用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，分液，有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-5%），得到化合物 **38-4**。

MS-ESI 计算值[M + Na]⁺ 614，实测值 614.1。

步骤 5：化合物 **38-5** 的合成

将化合物 **38-4** (46.9 mg) 和化合物 **1-15** (26.51 mg, 醋酸盐) 溶于甲醇 (3 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入三乙酰基硼氢化钠 (83.98 mg)，反应液于 25 °C 搅拌 16 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (83.98 mg)，反应液于 25 °C 搅拌 24 小时。将反应液加入 50 mL 水，用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，经快速硅胶层析柱分离纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷，0-5%），得到化合物 **38-5**。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 910，实测值 910.5。

步骤 6：化合物 **38** 的甲酸盐的合成

将化合物 **38-5** (33.5 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (29.66 mg), 反应液于 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 固体用 10 mL 四氢呋喃洗涤, 经高效液相色谱法分离纯化 (甲酸方法, 制备柱型号: Phenomenex C18, 长度*内径: 150mm*40mm, 5 μ m)。制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含甲酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 1% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 10 分钟。冷冻干燥得到化合物 **38** 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.39 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.09 (d, J =10.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J =1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.91 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J =3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.26 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.24 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 4H)

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 796, 实测值 796.5。

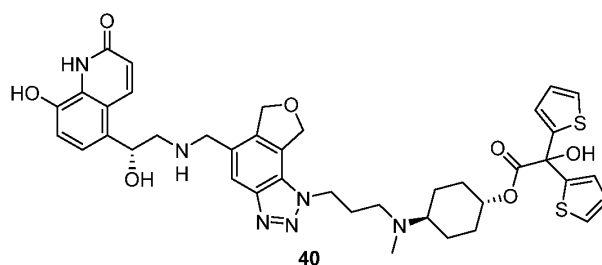
化合物 **39** 的甲酸盐的合成参考化合物 **38** 的甲酸盐的合成路线: 以化合物 **38-3** 和 **14-1** 为原料, 经过 3 步反应制备得到。

化合物 **39** 的甲酸盐:

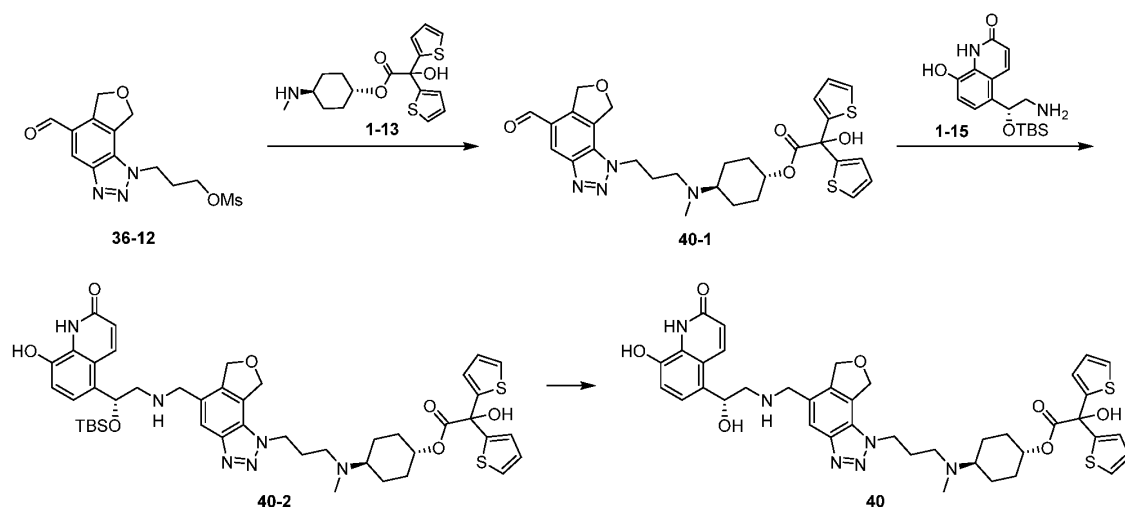
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J =10.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (dd, J =3.6, 5.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J =3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J =10.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.90 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 796, 实测值 796.4。

实施例 40



合成路线:



步骤 1: 化合物 40-1 的合成

将化合物 36-12 (40 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (47.7 mg), 碘化钾 (102 mg) 和化合物 1-13 (43.2 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0~5%), 得到化合物 40-1。

MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 581, 实测值 581。

步骤 2: 化合物 40-2 的合成

将化合物 1-15 (27 mg, 醋酸盐) 和化合物 40-1 (39.7 mg) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入二异丙基乙基胺 (17.7 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (72.5 mg), 反应液于 20°C 搅拌 12 小时。再补加入三乙酰基硼氢化钠 (72.5 mg), 反应液于 20°C 继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 5% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 40-2, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 899, 实测值 899。

步骤 3: 化合物 40 的甲酸盐的合成

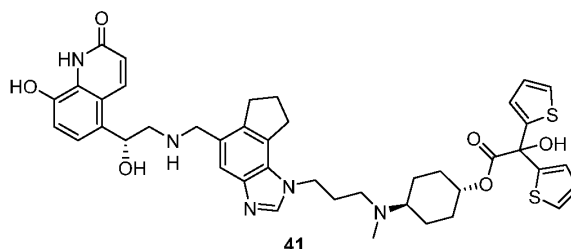
将化合物 40-2 (60 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (53.8 mg), 反应液于 15°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 将底部析出的固体用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3 μ m; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0% 梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 40 的甲酸盐。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.18 (s, 2H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 2H), 5.16 - 5.05 (m, 3H),

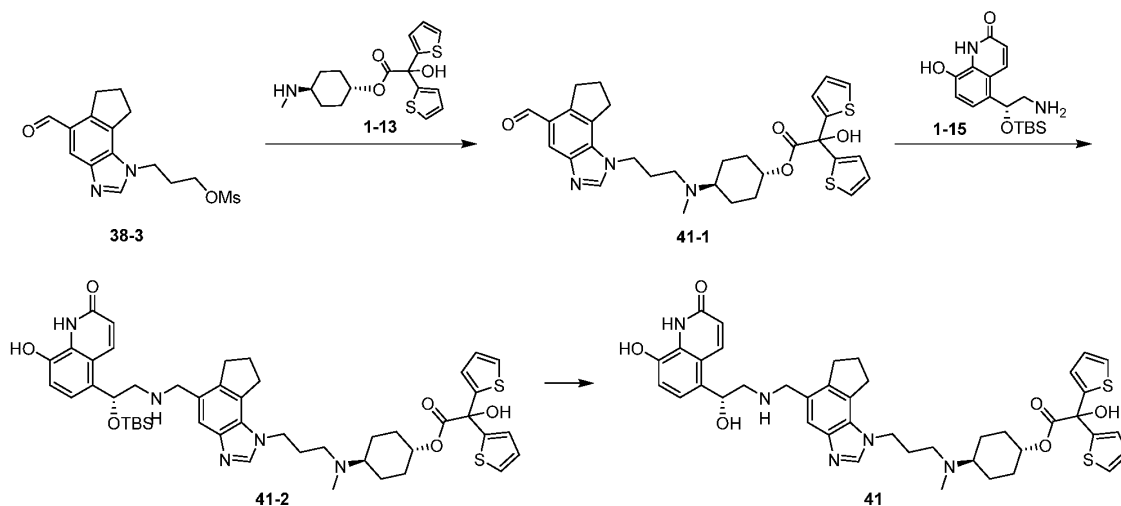
4.68 - 4.56 (m, 3H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 1.37-1.28 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 785, 实测值 785。

实施例 41



合成路线:



步骤 1: 化合物 41-1 的合成

将化合物 38-3 (40 mg) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (48.1 mg), 碘化钾 (103 mg) 和化合物 1-13 (43.6 mg)。反应液加热至 90°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷, 0~5%), 得到化合物 41-1。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 578, 实测值 578。

步骤 2: 化合物 41-2 的合成

将化合物 1-15 (30 mg, 醋酸盐) 和化合物 41-1 (43.9 mg) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中。加入二异丙基乙基胺 (19.6 mg), 三乙酰基硼氢化钠 (80.6 mg), 反应液于 20°C 搅拌 12 小时。再补加入三乙酰基硼氢化钠 (80.6 mg), 反应液于 20°C 继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 5% 的碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相经饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 41-2, 直接用于下一步。

MS-ESI 计算值[M + H]⁺896, 实测值 896。

步骤 3: 化合物 41 的甲酸盐的合成

将化合物 41-2 (65 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (58.5mg), 反应液于 15°C 搅拌 14 小时。反应结束后, 静置, 上清液舍弃, 将底部析出的固体用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (柱型: Phenomenex Gemini-NX C18, 长度*内径: 75mm*30mm, 3μm; 制备方法: 粗品用二甲亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液; 流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225%甲酸); 梯度洗脱方法: 乙腈由 0%梯度洗脱至 30%, 洗脱时间 7 分钟) 分离得到化合物 41 的甲酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.24 (s, 2H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 5.20-5.15(m, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.42-1.31 (m, 4H);

MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 782, 实测值 782。

生物活性测试

试验例 1: HTRF cAMP 方法测定化合物对 β1 受体的激动作用

实验目的:

β1 受体属于 G 蛋白偶联受体, 主要与 Gs 蛋白偶联, 当其与配体结合激活后, 可以通过 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶活性, 从而升高细胞内 cAMP 的水平。本实验通过 cAMP 试剂盒检测化合物对体外 β1 受体的激动活性。

实验方法:

北京爱思益普生物科技股份有限公司的 β1 细胞 (表达人的 ADRB1 基因) 在标准条件下生长, 收集细胞并用 1×Stimulation Buffer 稀释, 取 9 微升细胞稀释液加入到白色低体积 384 孔板中, 每孔接种 4000 个细胞。化合物在 DMSO 里 5 倍梯度稀释, 连续稀释 10 个浓度。测试前将在 DMSO 中已连续稀释的化合物用 1×Stimulation Buffer 进行 100 倍稀释, 获得化合物工作液。溶媒 DMSO 浓度为 0.1%。将 Eu-cAMP 及 ULightTM-anti-cAMP 用 Detection buffer 稀释至工作浓度, 依次取 5 微升加入至相应实验孔中, 室温孵育 1 小时后, 利用 Biotek 酶标仪检测波长 330 nm 激发下, 665 nm 和 620 nm 读值。化合物的活性, 是通过 Ratio (665/620) 与化合物浓度作图, 用 GraphPad Prism 7 软件非线性回归方法进行曲线拟合及 EC₅₀ 计算。

实验结果如表 1 所示。

表 1 本申请化合物对体外 β1 受体的激动活性

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	化合物编号	EC ₅₀ (nM)
-------	-----------------------	-------	-----------------------

化合物 1 的三氟乙酸盐	84.54	化合物 24 的甲酸盐	155.1
化合物 2 的甲酸盐	157.1	化合物 25 的甲酸盐	193.3
化合物 4 的甲酸盐	303.9	化合物 28 的三氟乙酸盐	253.2
化合物 5 的甲酸盐	231.2	化合物 29 的三氟乙酸盐	432.2
化合物 6 的甲酸盐	277.6	化合物 30 的氢溴酸盐	94.9
化合物 8 的三氟乙酸盐	394.9	化合物 32 的甲酸盐	145.2
化合物 9 的三氟乙酸盐	696.3	化合物 33 的甲酸盐	53.13
化合物 10 的三氟乙酸盐	269.0	化合物 34 的甲酸盐	37.31
化合物 11	33.7	化合物 35 的甲酸盐	55.58
化合物 12 的甲酸盐	127.2	化合物 36 的甲酸盐	50.49
化合物 13 的三氟乙酸盐	141.7	化合物 37 的甲酸盐	48.02
化合物 14 的三氟乙酸盐	127.2	化合物 38 的甲酸盐	337.6
化合物 15 的三氟乙酸盐	381.5	化合物 39 的甲酸盐	299.5
化合物 16 的三氟乙酸盐	276.1	化合物 40 的甲酸盐	56.67
化合物 19 的甲酸盐	1436	化合物 41 的甲酸盐	228.9
化合物 21 的甲酸盐	275.8		

结论：本申请化合物对 $\beta 1$ 受体有一定的激动作用。

试验例 2: HTRF cAMP 方法测定化合物对 $\beta 2$ 受体的激动作用

实验目的：

$\beta 2$ 受体属于 G 蛋白偶联受体，主要与 Gs 蛋白偶联，当其与配体结合激活后，可以通过 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶活性，从而升高细胞内 cAMP 的水平。本实验通过 cAMP 试剂盒检测化合物对体外 $\beta 2$ 受体的激动活性。

实验方法：

北京爱思益普生物科技股份有限公司的 $\beta 2$ 细胞（表达人的 ADRB2 基因）在标准条件下生长，收集细胞并用 1×Stimulation Buffer 稀释，取 9 微升细胞稀释液加入到白色低体积 384 孔板中，每孔接种 1000 个细胞。化合物在 DMSO 里 5 倍梯度稀释，连续稀释 10 个浓度。测试前将在 DMSO 中已连续稀释的化合物用 1×Stimulation Buffer 进行 100 倍稀释，获得化合物工作液。溶媒 DMSO 浓度为 0.1%。将 Eu-cAMP 及

ULight™-anti-cAMP 用 Detection buffer 稀释至工作浓度，依次取 5 微升加入至相应实验孔中，室温孵育 1 小时后，利用 Biotek 酶标仪检测波长 330 nm 激发下，665 nm 和 620 nm 读值。化合物的活性，是通过 Ratio (665/620)与化合物浓度作图，用 GraphPad Prism 7 软件非线性回归方法进行曲线拟合及 EC₅₀ 计算。

实验结果如表 2 所示。

表 2 本申请化合物对体外 β_2 受体的激动活性

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	化合物编号	EC ₅₀ (nM)
化合物 1 的三氟乙酸盐	3.472	化合物 23 的甲酸盐	16.77
化合物 2 的甲酸盐	0.8889	化合物 24 的甲酸盐	157.6
化合物 4 的甲酸盐	2.148	化合物 25 的甲酸盐	0.3881
化合物 5 的甲酸盐	2.635	化合物 28 的三氟乙酸盐	1.411
化合物 6 的甲酸盐	0.6244	化合物 29 的三氟乙酸盐	2.73
化合物 8 的三氟乙酸盐	1.618	化合物 30 的氢溴酸盐	1.714
化合物 9 的三氟乙酸盐	6.736	化合物 32 的甲酸盐	1.571
化合物 10 的三氟乙酸盐	1.357	化合物 33 的甲酸盐	0.7418
化合物 11	1.122	化合物 34 的甲酸盐	0.4045
化合物 12 的甲酸盐	2.038	化合物 35 的甲酸盐	0.6714
化合物 13 的三氟乙酸盐	1.726	化合物 36 的甲酸盐	2.452
化合物 14 的三氟乙酸盐	1.397	化合物 37 的甲酸盐	1.933
化合物 15 的三氟乙酸盐	1.892	化合物 38 的甲酸盐	13.52
化合物 16 的三氟乙酸盐	2.161	化合物 39 的甲酸盐	21.9
化合物 19 的甲酸盐	5.139	化合物 40 的甲酸盐	2.802
化合物 21 的甲酸盐	2.113	化合物 41 的甲酸盐	13.76
化合物 22 的甲酸盐	20.82		

结论：本申请化合物对 β_2 受体有较强或很强的激动作用。

试验例 3: M3 受体亲和力测试

实验目的：

M3 受体属于 G 蛋白偶联受体，本实验通过放射性同位素标记的 NMS 和非同位素标记的待测化合物竞争 M3 结合位点，检测待测化合物对体外 M3 受体的活性。

实验方法:

本实验通过放射性同位素亲和力检测方法完成。M3 受体膜蛋白由药明康德生物部制备, 配制为 10 μ g/mL, 化合物在 DMSO 里进行 2.5 倍连续梯度稀释, 共 10 个浓度。放射性同位素 3H-NMS 用实验缓冲液 (10mM HEPES, 1mM MgCl₂, pH 7.40) 配制为 0.2nM。正式测试时, 实验体系为 1 μ L 待测化合物, 100 μ L M3 受体膜蛋白, 100 μ L 放射性同位素, 置于室温摇床 300RPM 反应 2 小时。0.3% PEI 预泡处理 GF/C 板 (Perkin Elmer, 货号 6055690), 将反应液中的膜蛋白通过过滤收集到 GF/C 板上。通过 Perkin Elmer Microbeta2 仪器读取信号值, 各浓度点的抑制率用百分比显示。

实验结果如表 3 所示。

表 3 本申请化合物对体外 M3 受体的活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的三氟乙酸盐	0.384	化合物 21 的甲酸盐	1.529
化合物 2 的甲酸盐	0.347	化合物 24 的甲酸盐	0.22
化合物 3 的甲酸盐	1.113	化合物 25 的甲酸盐	0.1787
化合物 4 的甲酸盐	0.3426	化合物 28 的三氟乙酸盐	0.136
化合物 5 的甲酸盐	13.78	化合物 29 的三氟乙酸盐	0.324
化合物 6 的甲酸盐	3.861	化合物 30 的氢溴酸盐	1.102
化合物 7 的三氟乙酸盐	5.572	化合物 31 的甲酸盐	0.6547
化合物 8 的三氟乙酸盐	2.77	化合物 32 的甲酸盐	1.197
化合物 9 的三氟乙酸盐	4.162	化合物 33 的甲酸盐	0.4938
化合物 10 的三氟乙酸盐	1.267	化合物 34 的甲酸盐	0.6572
化合物 11	0.6384	化合物 35 的甲酸盐	0.2126
化合物 13 的三氟乙酸盐	0.6873	化合物 36 的甲酸盐	0.7921
化合物 14 的三氟乙酸盐	0.6606	化合物 37 的甲酸盐	0.8714
化合物 15 的三氟乙酸盐	0.1977	化合物 38 的甲酸盐	0.5552
化合物 16 的三氟乙酸盐	0.255	化合物 39 的甲酸盐	0.5333
化合物 18 的甲酸盐	9.361	化合物 40 的甲酸盐	0.3627
化合物 19 的甲酸盐	0.281	化合物 41 的甲酸盐	0.2013
化合物 20 的甲酸盐	31.07		

结论: 本申请化合物对 M3 受体有较强或很强的结合作用。

试验例 4: M2 受体亲和力测试

实验目的:

M2 受体属于 G 蛋白偶联受体, 本实验通过放射性同位素标记的 NMS 和非同位素标记的待测化合物竞争 M2 结合位点, 检测待测化合物对体外 M2 受体的活性。

实验方法:

M2 受体膜蛋白由药明康德生物部制备, 配制为 100 μ g/mL, 化合物在 DMSO 里进行 2.5 倍连续梯度稀释, 共 10 个浓度。放射性同位素 3H-NMS 用实验缓冲液 (10mM HEPES, 1mM MgCl₂, pH 7.40) 配制为 0.2nM。正式测试时, 实验体系为 1 μ L 待测化合物, 100 μ L M2 受体膜蛋白, 100 μ L 放射性同位素, 置于室温摇床 300RPM 反应 2 小时。0.3%PEI 预泡处理 GF/C 板 (Perkin Elmer, 货号 6055690), 将反应液中的膜蛋白通过过滤收集到 GF/C 板上。通过 Perkin Elmer Microbeta2 仪器读取信号值, 各浓度点的抑制率用百分比显示。

实验结果如表 4 所示。

表 4 本申请化合物对体外 M2 受体的活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的三氟乙酸盐	0.06196	化合物 33 的甲酸盐	0.1535
化合物 13 的三氟乙酸盐	0.2403	化合物 34 的甲酸盐	0.2481
化合物 14 的三氟乙酸盐	0.3754	化合物 35 的甲酸盐	0.5879
化合物 15 的三氟乙酸盐	0.1303	化合物 36 的甲酸盐	1.742
化合物 16 的三氟乙酸盐	0.104	化合物 37 的甲酸盐	2.012
化合物 24 的甲酸盐	0.014	化合物 38 的甲酸盐	0.8423
化合物 25 的甲酸盐	0.03	化合物 39 的甲酸盐	1.245
化合物 28 的三氟乙酸盐	0.0825	化合物 40 的甲酸盐	0.2282
化合物 29 的三氟乙酸盐	0.146	化合物 41 的甲酸盐	0.2676
化合物 32 的甲酸盐	0.8137		

结论: 本申请化合物对 M2 受体有较强的结合作用。

试验例 5: 化合物药代动力学评价

实验目的:

测试化合物在SD大鼠体内药代动力学

实验材料:

SD大鼠 (雄性, 200-250 g, 7~9周龄, 北京维通利华实验动物技术有限公司)

实验操作:

静脉注射给药(2mpk)以含有10%HP β CD水溶液为溶媒的制剂, 雾化针气管给药(5 mpk)以含10%HP β CD水溶液为溶媒的制剂。动物实验前, 所有动物均正常喂食; 所有动物可以自由饮水。采血时间点, 静脉注射给药组: 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8以及24小时; 雾化针给药组: 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8以及24小时。

通过颈静脉在规定的时间采集(或其他合适的采血位点)全血样品(0.25 mL), 所有血样均加入含K2-EDTA抗凝剂并标记好的塑料离心管中。血样采集后, 离心分离血浆, 迅速放置干冰中, 样品低温保存。所有样品的浓度均使用LC-MS/MS进行分析, 最低检测限为4 nM。采用WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件的非房室模型处理血浆均值浓度, 使用线性对数梯形法计算药动学参数。

实验结果如表5所示:

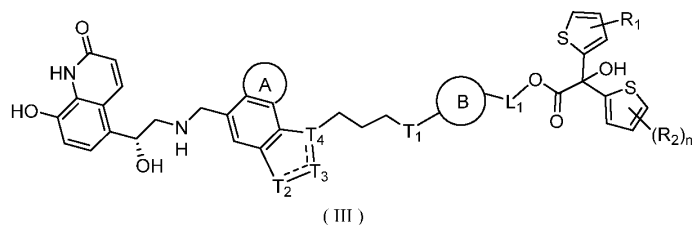
表5. 药代动力学测试结果

供试品(各实施例所制得的化合物)	静脉注射给药清除率 (mL/min/kg)	静脉注射给药浓度积分 AUC (nM.hr)	雾化针气管给药半衰期 $T_{1/2}$ (h)	雾化针气管给药浓度积分 AUC (nM.hr)	雾化针气管给药生物利用度 F (%)
AZD8871的氢氟酸盐	35	1271	0.515	2437	76.7
化合物1的三氟乙酸盐	62.8	681	1.38	2611	153

结论: 本申请化合物可以显著提高小鼠药代动力学单项或部分指标。

权 利 要 求 书

1. 式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、或苯基;

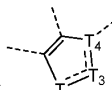
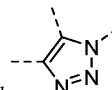
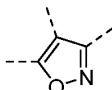
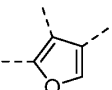
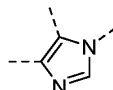
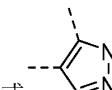
各 R_2 分别独立地选自 H、卤素、或 C_{1-4} 烷基;

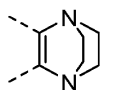
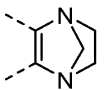
或者, 两个 R_2 及相连的噻吩环形成苯并噻吩;

n 选自 1 或 2;

T_1 选自单键、-NH-、或-N(CH₃)-;

L_1 选自单键或-CH₂-;

结构单元  选自 、、、、或 ;

环 A 选自任选被 1 或 2 个 R_b 取代的如下基团: C_{4-6} 环烯基、4~6 元杂环烯基、5~6 元杂芳基、、、或苯基;

各 R_b 分别独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、或-CH₂CH₃;

环 B 选自环戊基、环己基、或 6~10 元杂环烷基, 所述 6~10 元杂环烷基任选被 1 个 R_a 取代;

R_a 选自 -F、-Cl、甲基、-OH、或-CN;

所述“6-10 元杂环烷基”之“杂”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、NH 和 N 的杂原子或杂原子团, 其中氮原子任选地被卤代甲烷季铵化。

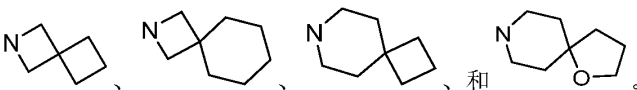
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、-Cl、-Br、甲基、叔丁基、或苯基。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_2 分别独立地选自 H、-Cl、-Br、甲基或叔丁基。

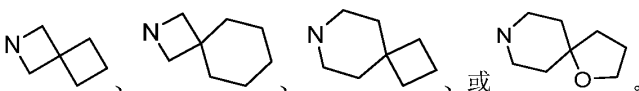
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, T_1 选自单键或-N(CH₃)-。

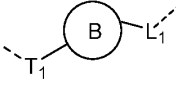
5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自环己基、或 6~10 元杂环烷基, 所述 6~10 元杂环烷基任选被 1 个 R_a 取代。

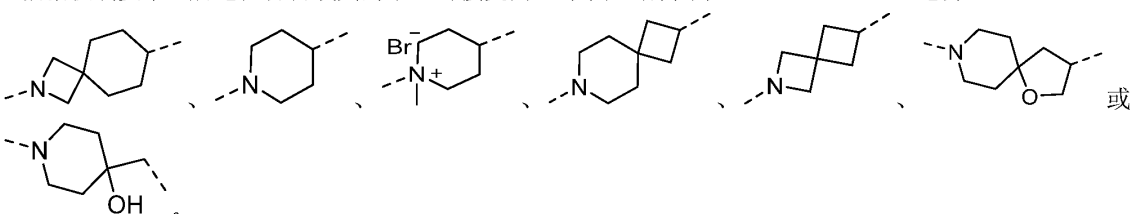
6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自环己基、或任选被 1 个 R_a 取代的如下基团: 哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二噁烷基、二噻烷基、四氢噁嗪基、四氢噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌

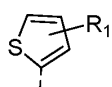
嗪基、高哌啶基、二氧杂环庚烷基、和

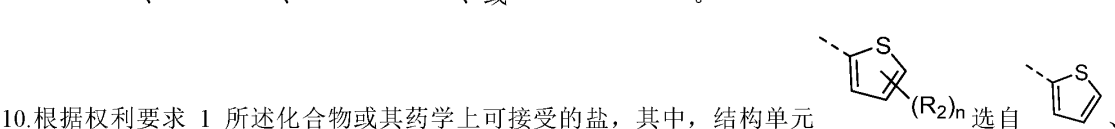
7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自环己基、或任选被 1 个 R_a 取代的

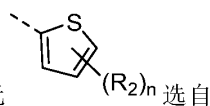
如下基团: 哌啶基、哌嗪基、。

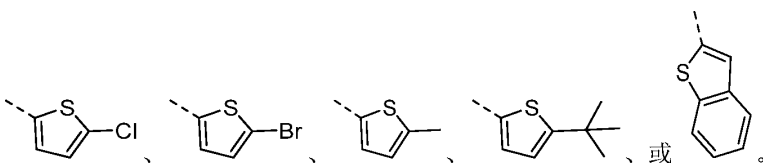
8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自

或

9. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自

或

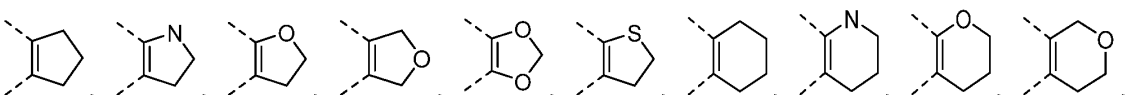
10. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自

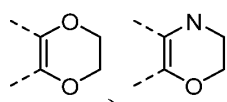
或

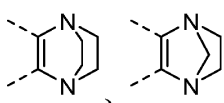
11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_a 选自 -F、-CH₃、-OH、或 -CN。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_b 分别独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、或 -CH₃。

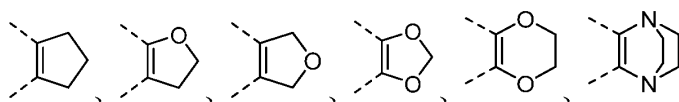
13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环 A 选自任选被 1 或 2 个 R_b 取代的如下基团:



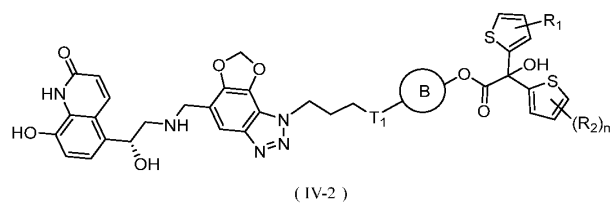
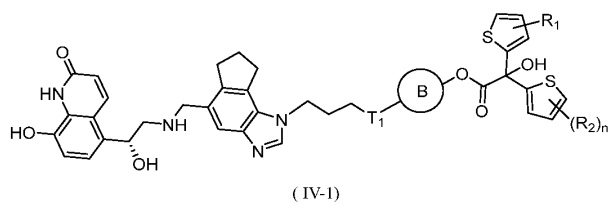
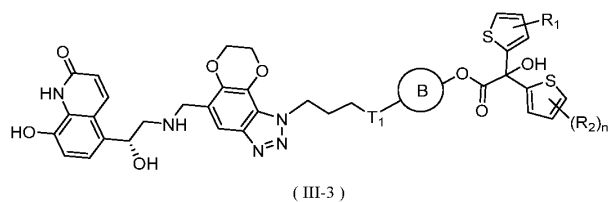
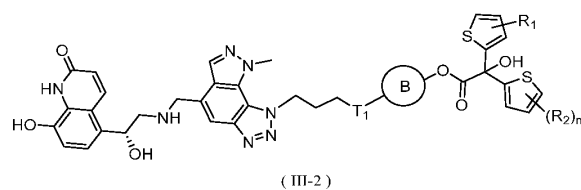
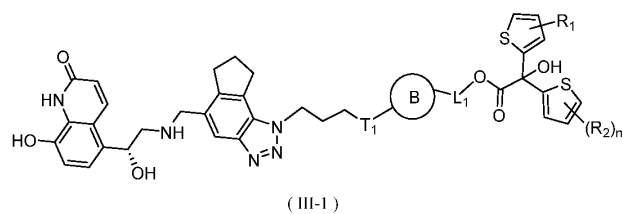


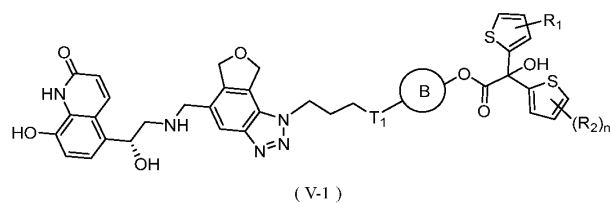
、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、、或苯基。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，环 A 选自任选被 1 或 2 个 R_b 取代的如下基团：



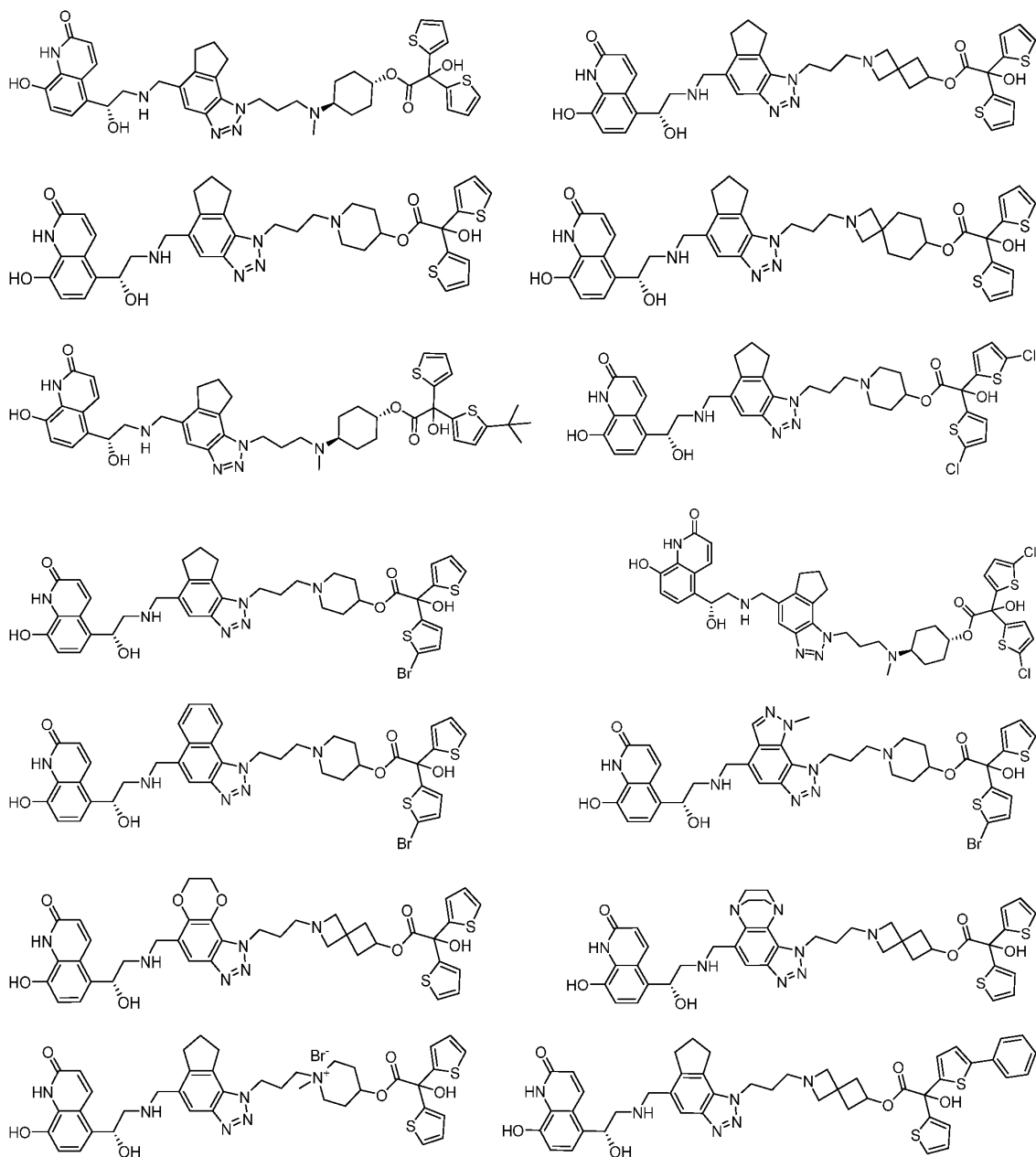
15. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(IV-1)、(IV-2) 和 (V-1) 所示的结构，

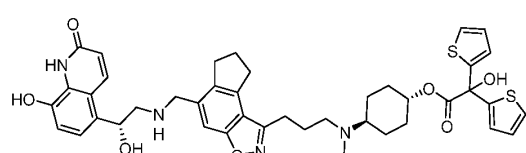
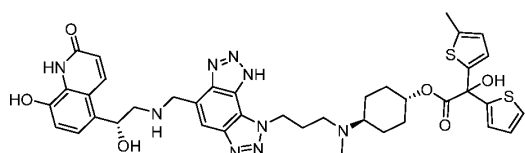
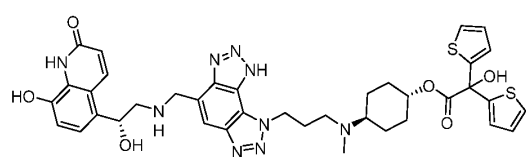
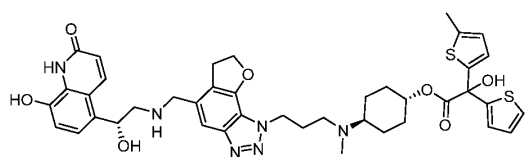
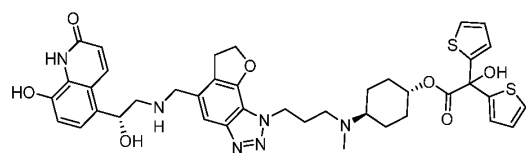
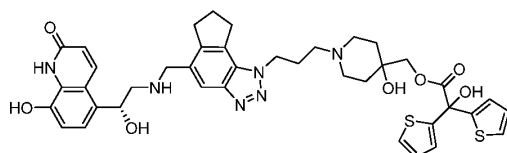
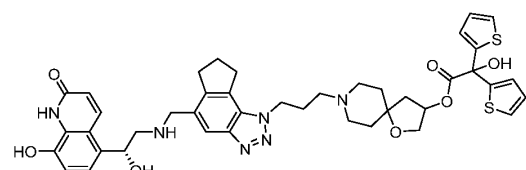
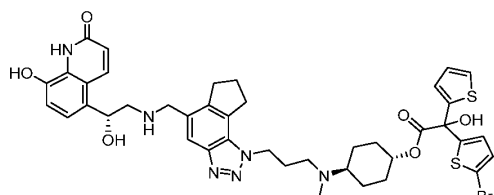
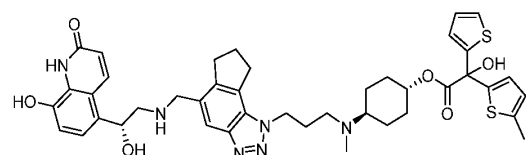
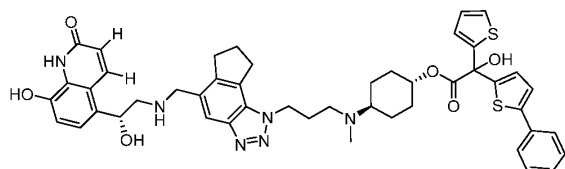
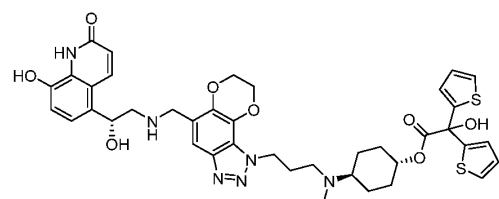
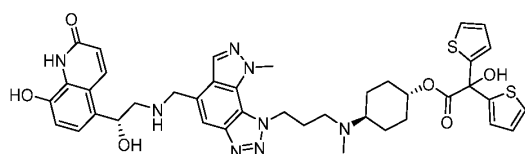
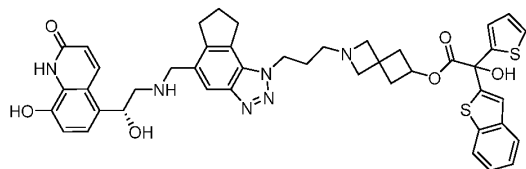
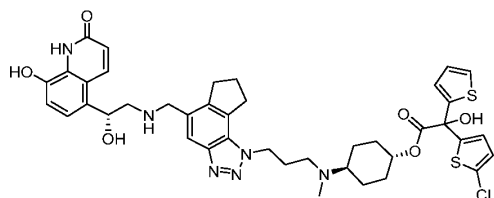
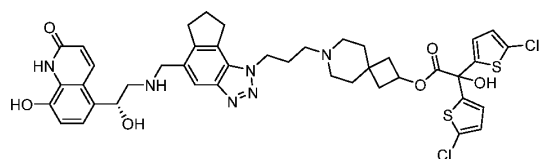
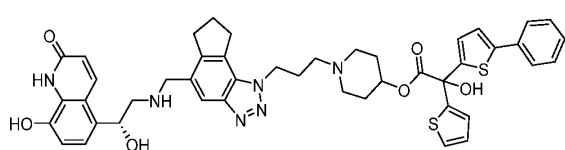


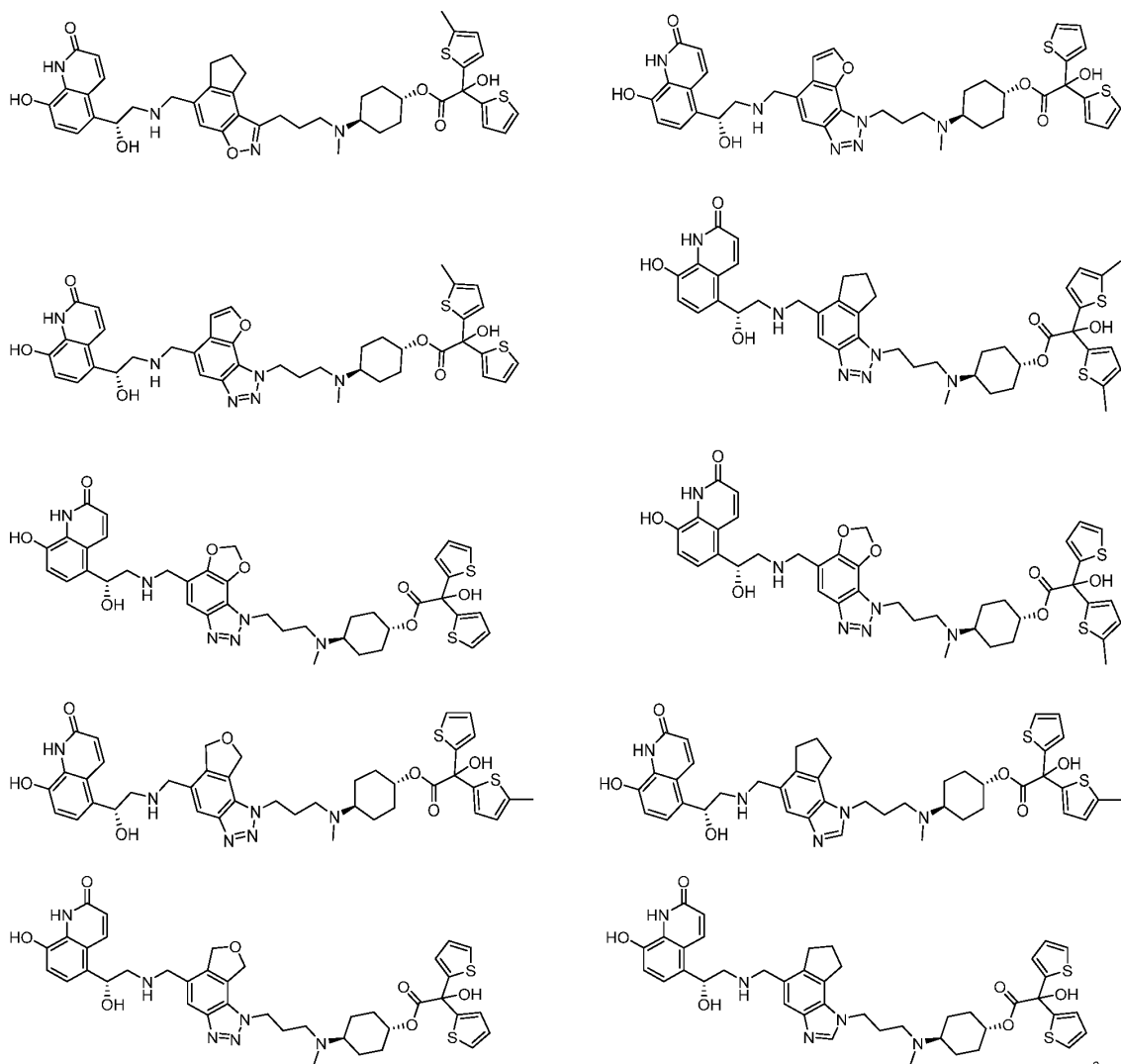


其中, R_1 、 R_2 、 T_1 、 n 、 L_1 和环 B 如权利要求 1-11 任意一项所定义。

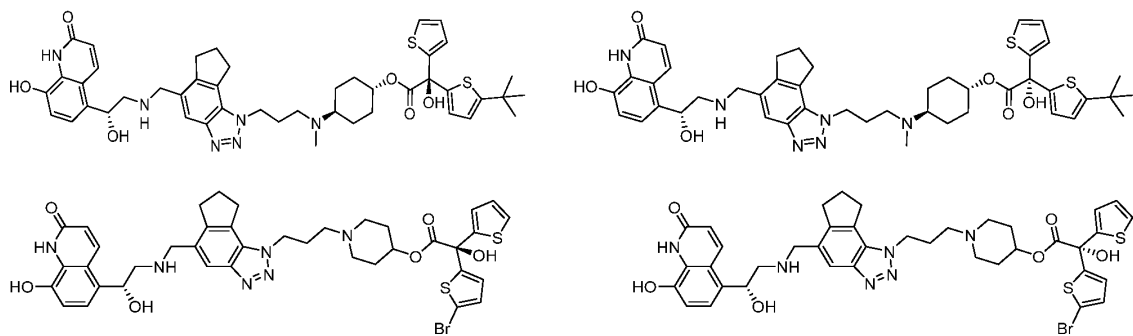
16. 下列化合物或其药学上可接受的盐,

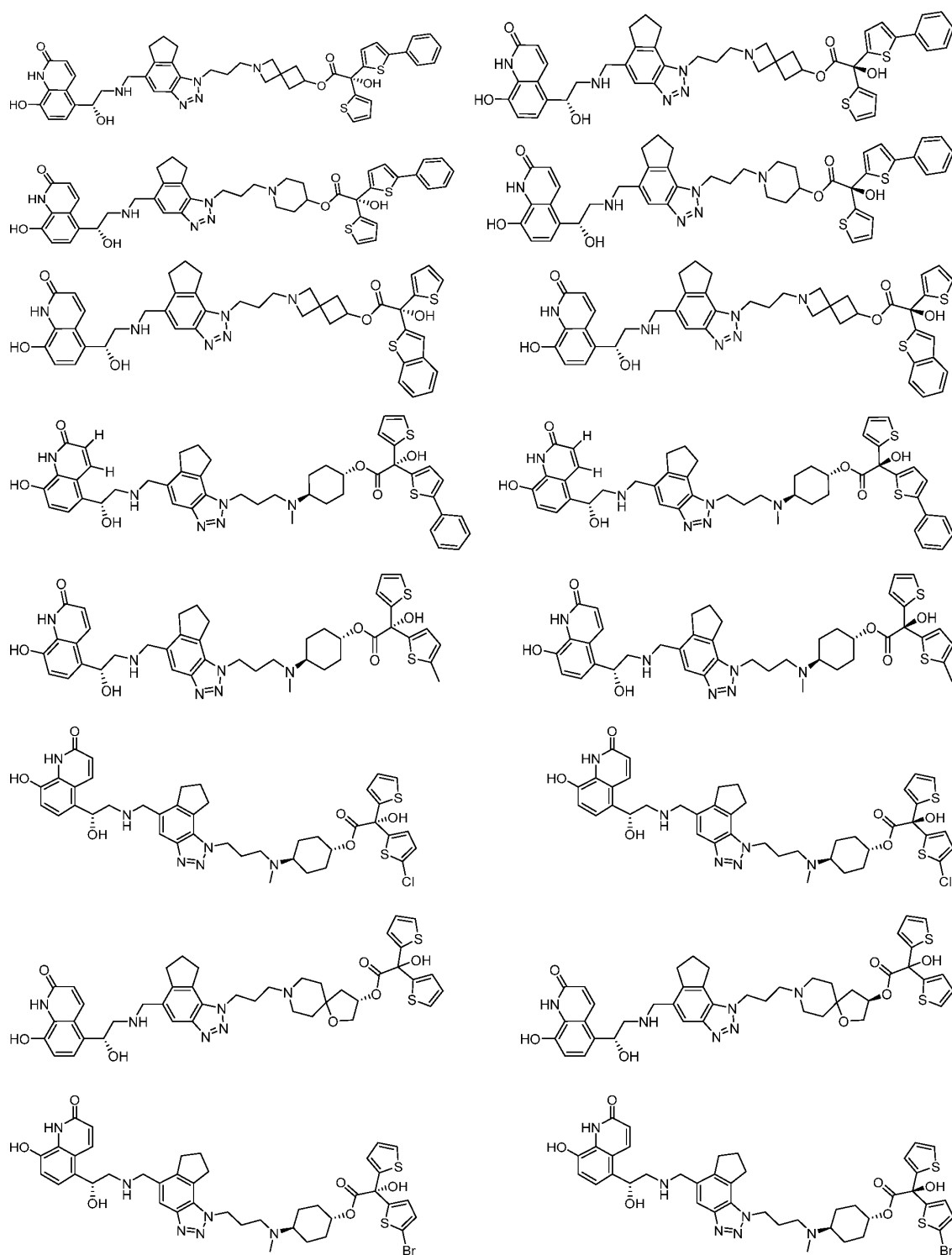


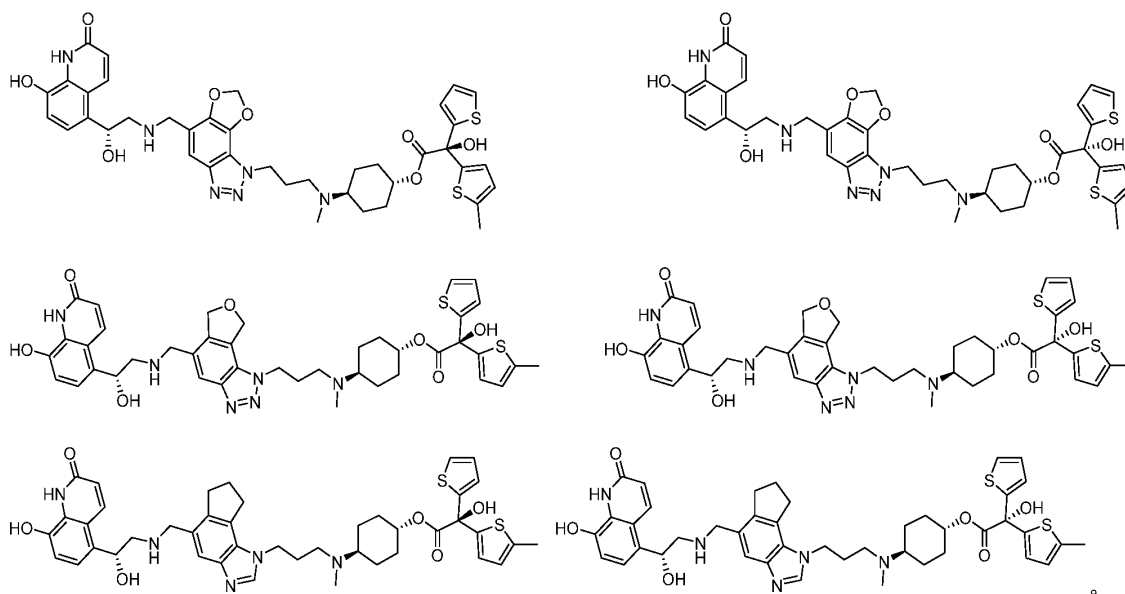




17. 根据权利要求 16 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：







18. 一种药物组合物，其包含权利要求 1~17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；进一步地，所述药物组合物还可以包含药学上可接受的辅料。

19. 根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 18 所述的药物组合物在制备治疗慢性阻塞性肺疾病的药物上的应用。