

作为PARP7抑制剂的哒嗪酮类化合物

技术领域

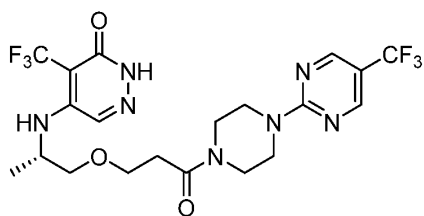
本发明涉及药物化学领域，更具体地，本发明涉及作为PARP7抑制剂的哒嗪酮类化合物，其可用于制备治疗包括肿瘤在内的疾病的药物。

背景技术

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）有17种亚型，在机体中调控多种生理过程，包括基因表达、蛋白降解以及多种细胞应激反应。PARP1是PARP家族中研究最为深入的成员，与DNA损失相关，已经被证明是有效的抗癌药物靶点。PARP家族成员都包含一个约230个氨基酸残基的共同催化结构域，根据催化转移ADP-核糖的数量可以分为poly-PARP、mono-PARP以及PARP13（生物功能未明确）。PARP7属于mono-PARP，仅能转移一个ADP-核糖基团。

芳香烃受体(AHR)是一种配体激活的转录因子，参与调节多种细胞功能，包括炎症反应和肿瘤代谢，是癌症发生发展的重要调控因子。AHR激活会调控下游的PARP7基因表达上调。上调的PARP7可以阻断TBK1依赖的干扰素 β 的释放过程，从而产生免疫抑制的肿瘤微环境，是肿瘤免疫逃逸的重要机制。抑制PARP7可有效抑制癌细胞的生长并恢复干扰素信号传导，有效释放癌症用于躲避免疫系统，抑制先天和适应性免疫机制的“刹车”。PARP7基因位于3号染色体长臂2区5带（3q25）上，常常被发现在各种腺癌中发生扩增。在几种癌症模型中，PARP7抑制剂表现出持久的肿瘤生长抑制作用、有效的抗增殖活性以及干扰素信号传导恢复作用。

Ribon公司开发的PARP7抑制剂RBN-2397目前正处于临床I期其结构已经公布：



然而RBN-2397的药代动力学性质非常差，PARP7靶点仍然存在很大的未满足临床需求。本领域仍然迫切需要研发出能够抑制PARP7蛋白，成药性更好的有效药物。

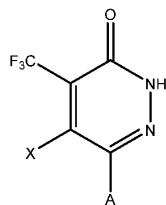
发明内容

本发明的目的在于提供一种哒嗪酮类化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的是提供一种包含所述的哒嗪酮类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

本发明的另一目的是提供所述哒嗪酮类化合物或其药学上可接受的盐或者含有所述螺环类化合物或其药学上可接受的盐的组合物在制备抗肿瘤的药物治疗中的应用。

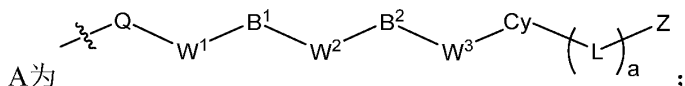
本发明的第一方面，提供一种式I所示的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



I

5 其中，

X选自：氢、卤素或氰基；



其中，

10 Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

15 W¹为不存在、-NR^w-、-O-或-S-，其中，R^w为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；且Q与W¹至多有一个为不存在；

20 W²和W³分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^{w'}-、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{w'}-、-(S=O)-、-(S=O)₂-、-(S=O)₂NR^{w'}-、-(S=O)NR^{w'}-或-NR^{w'}C(=O)NR^{w'}-，其中，每个R^{w'}独立地为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

25 B¹和B²分别独立地为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的C1-C4烷基、任选取代的C2-C4烯基、任选取代的C2-C4炔基；且B¹和B²至多有一个为不存在；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

Cy选自：任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；

5 其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

L为任选取代的C1-C3烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-，其中，每个R^L独立地为H、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

a为0或1；

10 Z选自：氢、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C2-C6炔基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

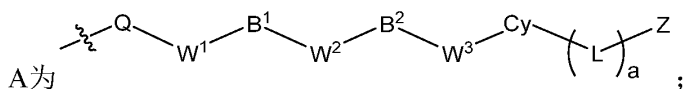
15 各R独立地选自：D、卤素、-OH、氧代、巯基、氰基、-CD₃、-C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、6-10元芳基-C1-C6烷基-、5-10元杂芳基-C1-C6烷基-、C1-C6卤代烷基-、-OC1-C6烷基-、-OC2-C6烯基、C3-C8环烷基O-、4-12元杂环基O-、6-10元芳基O-、5-10元杂芳基O-、-OC1-C6烷基苯基、-C1-C6烷基-OH、-C1-C6烷基-SH、-C1-C6烷基-O-C1-C6烷基、-OC1-C6卤代烷基、-NH₂、-C1-C6烷基-NH₂、-N(C1-C6烷基)₂、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)(C1-C6烷基苯基)、-NH(C1-C6烷基苯基)、-N(C1-C6烷基)(6-10元芳基)、-NH(6-10元芳基)、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC1-C6烷基、-CONRⁱRⁱⁱ、-NHC(O)(C1-C6烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C1-C6烷基)C(O)(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C1-C6烷基、5-10元杂芳基C(O)-、-C(O)C1-C6烷基苯基、-C(O)C1-C6卤代烷基、-OC(O)C1-C6烷基、-S(O)₂-C1-C6烷基、-S(O)-C1-C6烷基、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C1-C6卤代烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C1-C6烷基)、-S(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂(C1-C6烷基)、-NHS(O)₂(苯基)和-NHS(O)₂(C1-C6卤代烷基)；其中，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、芳基、杂环基和杂芳基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素、-OH、氧代(=O)、-NH₂、C3-C8环烷基、3-8元杂环基、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、-OC1-C4烷基、-C1-C4烷基-OH、-C1-C4烷基-O-C1-C4烷基、-OC1-C4卤代烷基、氰基、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC1-C6烷基、-CON(C1-C6烷基)₂、-CONH(C1-C6烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C1-C6烷基)、-NH(C1-C6烷基)C(O)(C1-C6烷基)、-SO₂(C1-C6烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C1-C6卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C1-C6烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C1-C6烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C1-C6卤代烷基)；Rⁱ和Rⁱⁱ各自独立地为H、D或C1-6烷

基。

在另一优选例中， B^1 和 B^2 分别独立地为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个R取代，R的定义如上所述。

在另一优选例中，Cy为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；优选地，Cy为任选取代的饱和或不饱和4-8元杂环基，其中，所述杂环基包含1、2或3个N，所述取代是指被选自下组的一个或多个R取代，R的定义如上所述。

在另一优选例中，X为H或卤素；



其中，

Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

W^1 为不存在、-NR^w-或-O-，其中，R^w为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基，其中，所述取代是指被一个或多个R取代；且Q与 W^1 至多有一个为不存在；

W^2 和 W^3 分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^{w'}-、-(C=O)-、-C(=O)NR^{w'}-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{w'}-、-S(=O)NR^{w'}-或-NR^{w'}C(=O)NR^{w'}-，其中，每个R^{w'}独立地为H、任选取代的C1-C6烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

B^1 和 B^2 分别独立地为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；且 B^1 和 B^2 至多有一个为不存在；

Cy为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；

其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

L为任选取代的C1-C3烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-, 其中, 每个R^L独立地为H、任选取代的C1-C4烷基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

5 a为0或1;

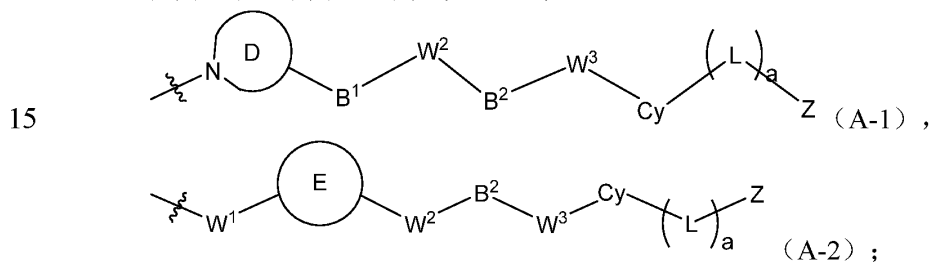
Z为任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

R的定义如上所述。

在另一优选例中, X为H。

10 在另一优选例中, Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和C3-C8环烷基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环基并苯基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环基并5-6元杂芳基; 优选地, Q为任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-10元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代, R的定义如上所述。

在另一优选例中, A为式A-1或式A-2,



其中,

20 D环为任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

25 E环为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

30 B¹为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

W¹为-NR^W-或-O-, 其中, R^W为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元

碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- 5 W^2 和 W^3 分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^W-、-(C=O)-、-C(=O)NR^W-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^W-、-S(=O)NR^W-或-NR^WC(=O)NR^W-，其中，每个R^W独立地为H、任选取代的C1-C6烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- B^2 为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

Cy为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

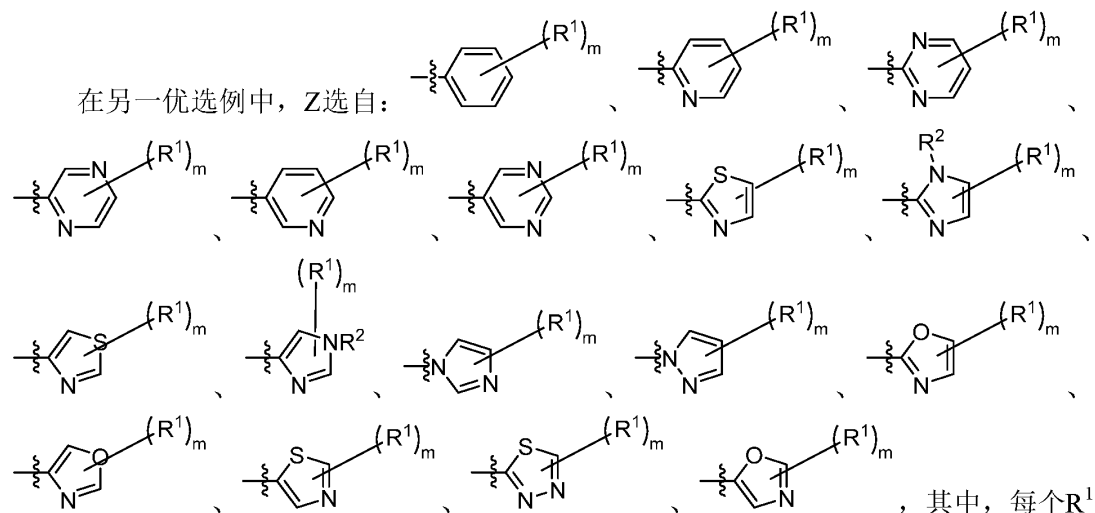
- 15 L为任选取代的C1-C3烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-，其中，每个R^L独立地为H、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

a为0或1；

- 20 Z为任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

R的定义如上所述。

在另一优选例中，Z为任选取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、噻二唑、三唑基、四唑基、𫏓𫏓基、呋喃基、吡咯基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；R的定义如上所述。

- 25 在另一优选例中，Z选自：
- 
- ，其中，每个R¹

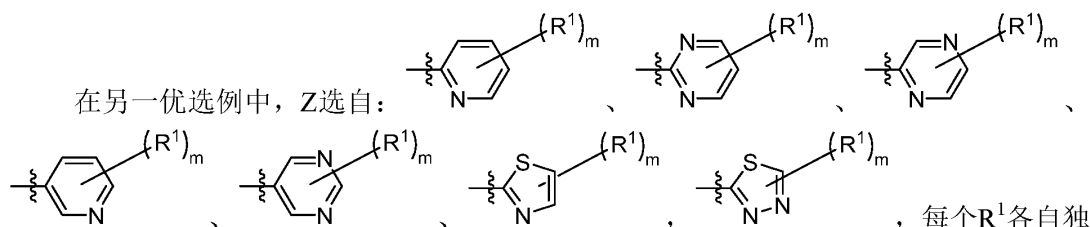
和 R^2 各自独立地选自：卤素、任选取代的C1-C6烷基、氰基、任选取代的C3-C16环烷基、

任选取代的4-16元杂环基、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--NR}'\text{R}''$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--H--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}'}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--R}''$ 、 $\text{--}\text{OR}'$ 、 $\text{--}\text{NR}'\text{R}''$ ；或位于任意相邻环原子的两个 R^1 与其相邻的原子共同形成任选取代的C3-C16碳环基、任选取代的4-16元杂环基；或 R^2 与相邻环原子上的 R^1 共同形成任选取代的4-16元杂环基；其中， R' 和 R'' 各自独立地选自：H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的4-16元杂环基；或 R' 与 R'' 与其相邻的原子共同任选取代的4-16元杂环基，其中， R' 与 R'' 与N原子相连形成的杂环包含1-3个选自N、O、S、P的杂原子；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

10 m 为0、1、2或3；R的定义如上所述。

在另一优选例中， m 为0或1。

在另一优选例中，Z选自：



立地选自：卤素、任选取代的C1-C6烷基、氰基、任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的

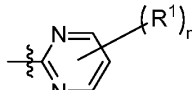
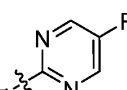
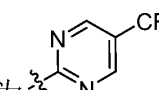
15 4-16元杂环基、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--NR}'\text{R}''$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--H--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}'}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--R}''$ 、 $\text{--}\text{OR}'$ 、 $\text{--}\text{NR}'\text{R}''$ ；其中， R' 、 R'' 各自独立地选自H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的4-16元杂环基、或 R' 与 R'' 相连形成的任选取代的4-16元杂环，其中， R' 与 R'' 相连形成的杂环包含1-3个选自N、O、S、P的杂原子；优选地，每个 R^1 各自独立地选自：卤素、任选取代的C1-C6烷基、氰基、任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元杂环基；最优选地，每个 R^1 各自独立地是卤素、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、氰基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基、环丙基、环戊烷基； m 表示取代基 R^1 的个数， m 为0、1、2或3； m 为0或1； --- 表示基团的连接位置。

在另一优选例中， R^1 和 R^2 各自独立地选自：卤素、任选取代的C1-C6烷基、氰基、

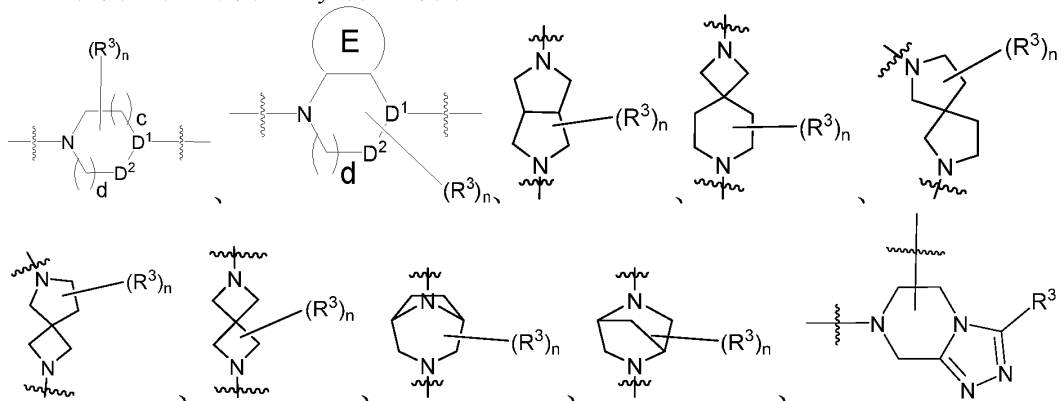
25 任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-6元杂环基、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--NR}'\text{R}''$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--H--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--O--R}'$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}'}{\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}}\text{--R}''$ 、 $\text{--}\text{OR}'$ 、

$\frac{1}{2}\text{NR}^{\text{R}}$ ；或任意相邻的两个 R^1 形成任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-6元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

R 、 R^1 与 R^{R} 的定义如上所述。

在另一优选例中， 为 ，优选地为 。

5 在另一优选例中，Cy部分选自下组：



D^1 为 N 或 CR^{D^1} ，其中， R^{D^1} 为 H 、任选取代的C1-C3烷基、卤素、羟基、任选取代的C1-C3烷氧基或任选取代的氨基；其中，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

10 D^2 为 NR^{D^2} 、任选取代的亚甲基、 O 、 S ，其中， R^{D^2} 为 H 、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

每个 R^3 各自独立地选自： H 、卤素、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元杂环基、 $\frac{1}{2}\text{C}=\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{C}=\text{O}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{S}=\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{S}=\text{O}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{N}=\text{S}=\text{O}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{C}=\text{O}-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\frac{1}{2}\text{N}=\text{C}=\text{O}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{N}=\text{C}=\text{O}-\text{H}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{N}=\text{C}=\text{O}-\text{O}-\text{R}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{R}^5$ 、 $\frac{1}{2}\text{OR}^4$ 、 $\frac{1}{2}\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

15 其中， R^4 、 R^5 各自独立地选自： H 、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的4-16元杂环基；或 R^4 和 R^5 与其相邻的原子共同形成的任选取代的4-16元杂环基，其中， R^4 与 R^5 与 N 原子相连形成的杂环包含1-3个选自 N 、 O 、 S 、 P 的杂原子，表示基团的连接位置；或位于任意相邻环原子的两个 R^3 与其相邻的原子共同形成任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

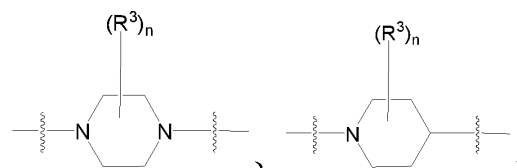
20 E 环为任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

n 表示取代基 R^3 的个数， n 为0、1、2或3；

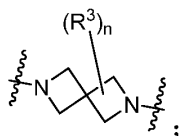
c 和 d 分别独立地为0、1、2或3；

R 的定义如上所述。

25 在另一优选例中， D^1 为 N 或 CH 。



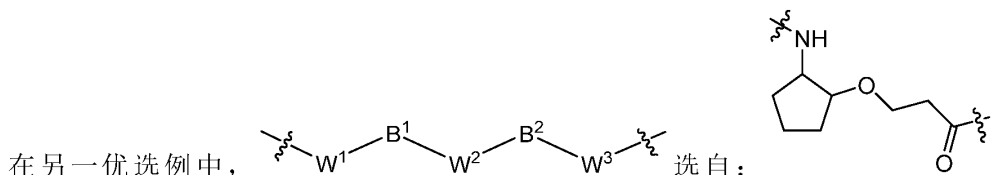
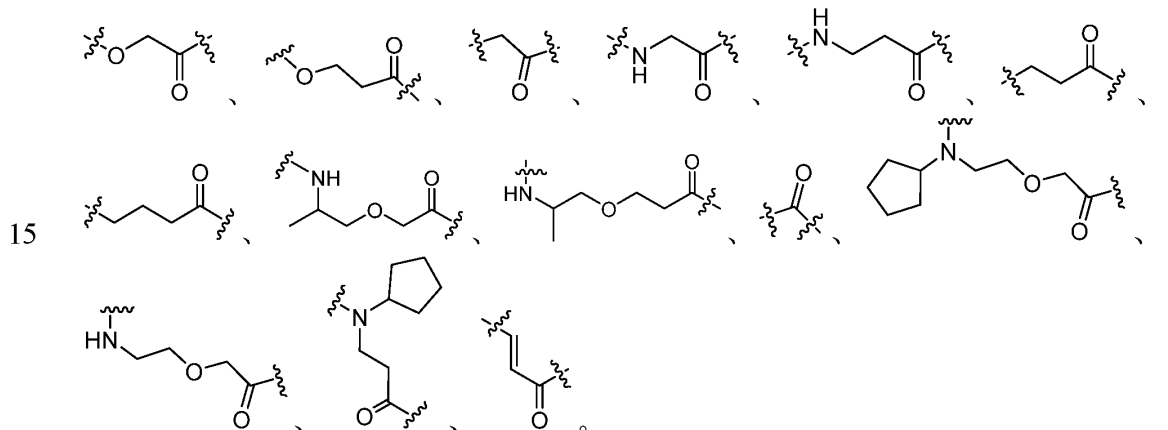
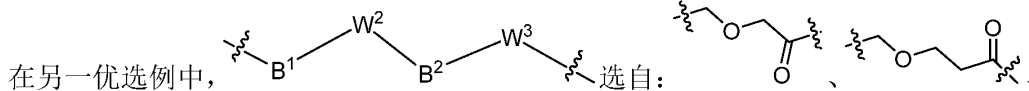
在另一优选例中，Cy部分选自下组：

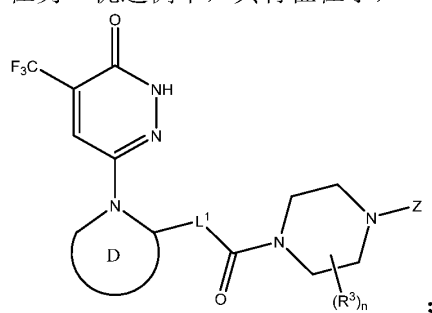
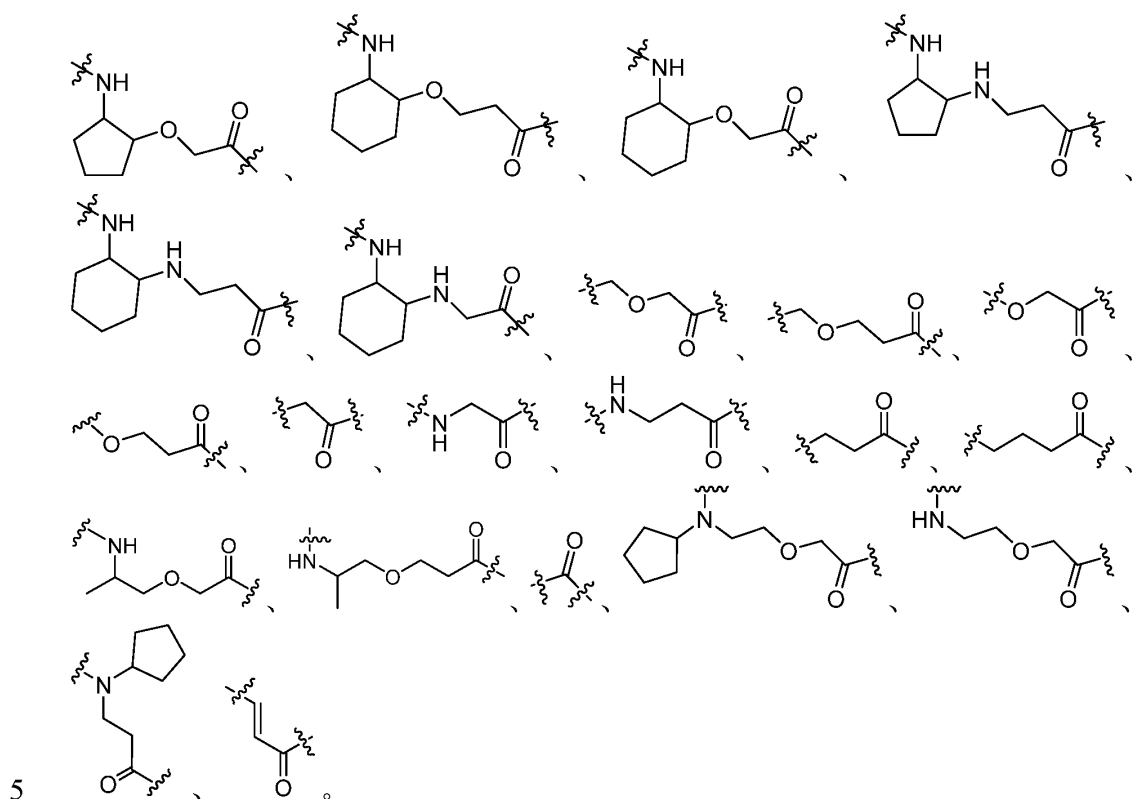


R^3 和 n 的定义如上所述。

在另一优选例中，每个R³各自独立地选自：H、卤素、任选取代的C1-C6烷基、任选

- 5 取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-6元杂环基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^4 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---O---R}^4 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^4 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^4 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---N---S---R}^4 \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---NR}^4\text{R}^5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---N---C---R}^4 \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---N---C---N---R}^4 \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---N---C---O---R}^4 \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^4 \\ || \quad | \\ \text{---O---C---N---R}^5 \end{array}$ 、 ---OR^4 、 $\text{---NR}^4\text{R}^5$ ；其中， R^4 、 R^5 各自独立地选自H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-6元杂环基；或 R^4 和 R^5 与其相邻的原子共同形成任选取代的4-6元杂环基，其中， R^4 与 R^5 与N原子相连形成的杂环包含1-3个选自N、O、S、P的杂原子， --- 表示基团的连接位置；或位于任意相邻环原子的两个 R^3 与其相邻的原子共同形成任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-6元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；R的定义如上所述。



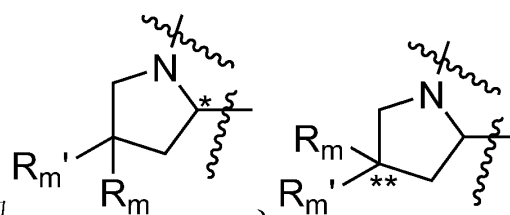


其中， L^1 选自下组：不存在、、、、和；并且 L^1 可任选地被一个或多个R取代；

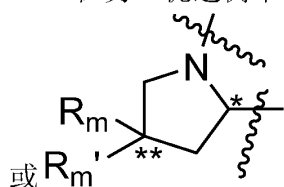
10 D环为任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基；优选地，D环为任选取

代的、、、或；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

Z、 R^3 、n和R的定义如上所述。

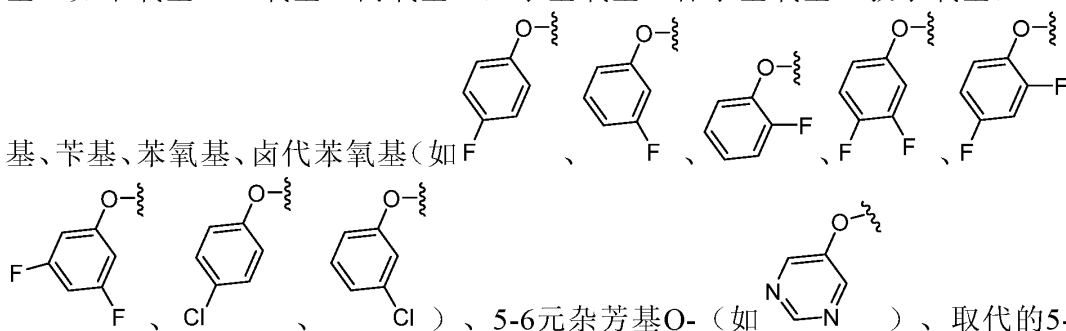


在另一优选例中，Q和D环各自独立地为



或 R_m' ，其中，*和**各自独立地为R或S构型； R_m 和 R_m' 各自独立地选自：H、卤素（如F）、C1-C6烷基（如甲基、乙基、丙基）、C1-C6烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁基氧基、仲丁基氧基、叔丁氧基）、苯

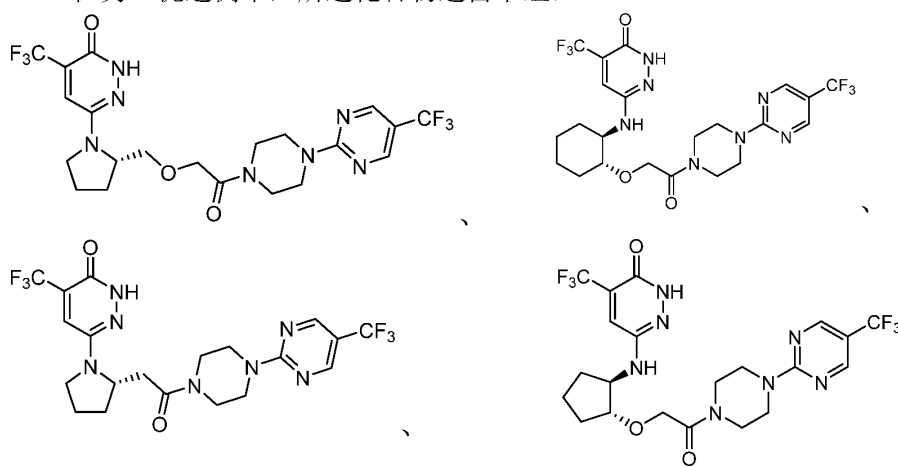
5 基、苄基、苯氧基、卤代苯氧基（如

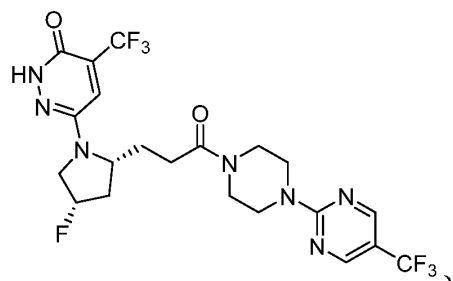
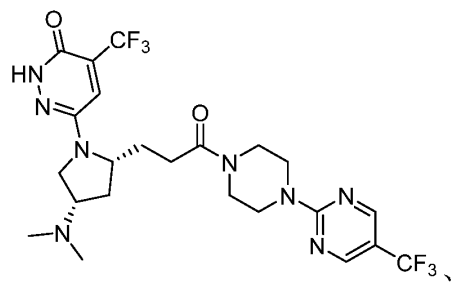
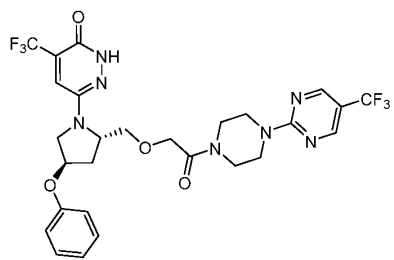
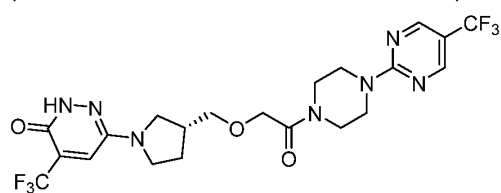
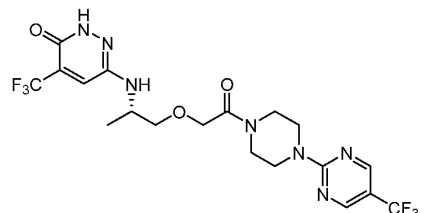
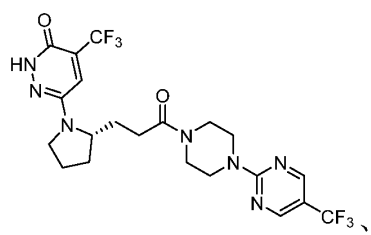
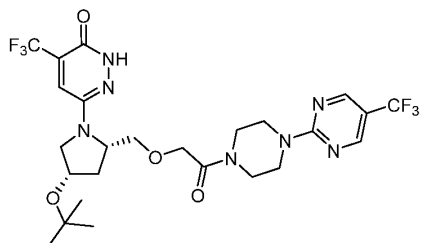
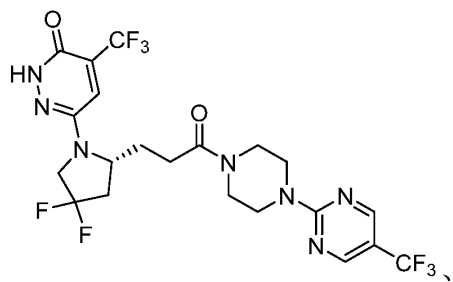
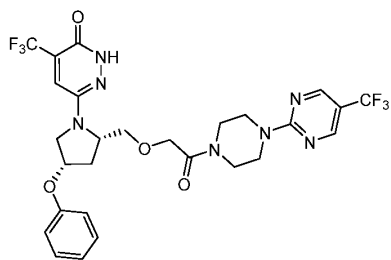
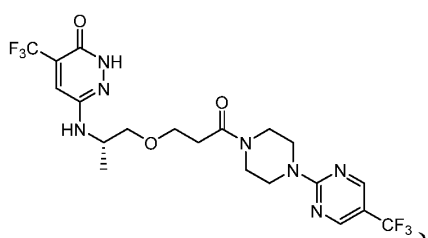
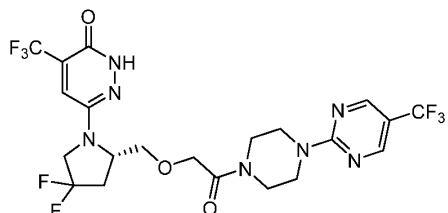
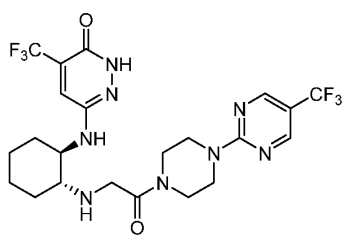


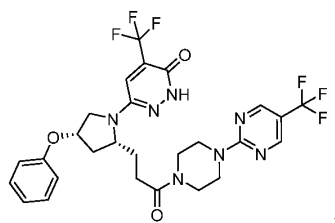
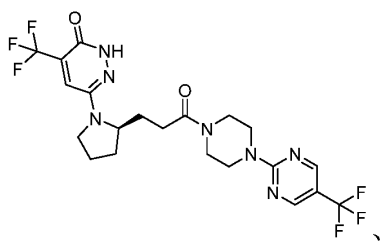
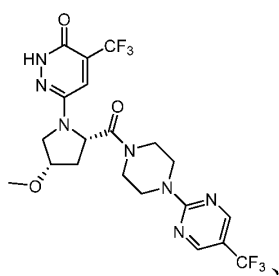
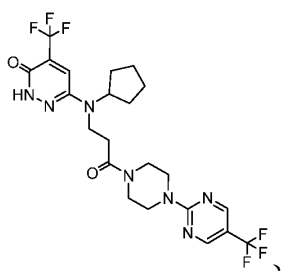
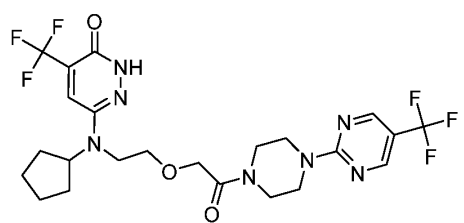
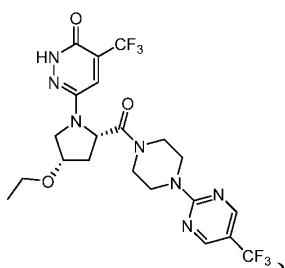
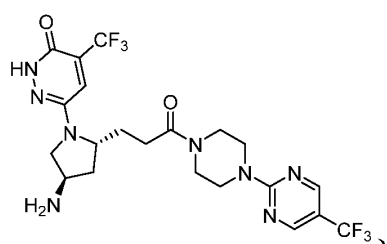
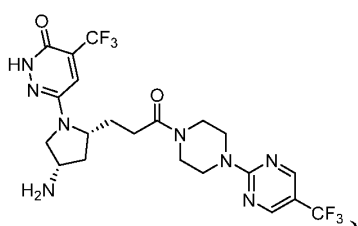
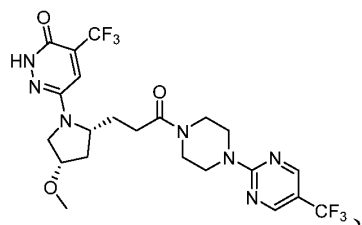
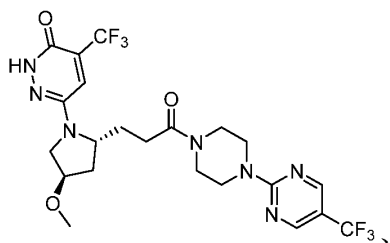
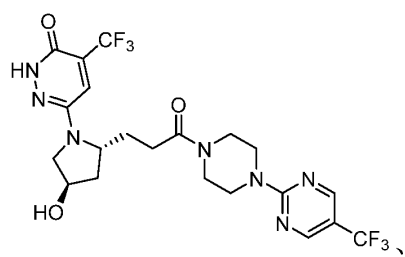
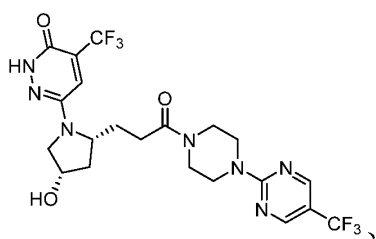
元杂芳基O-（如）、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、3-6元杂环基（如吗啉基、四氢吡咯基）。

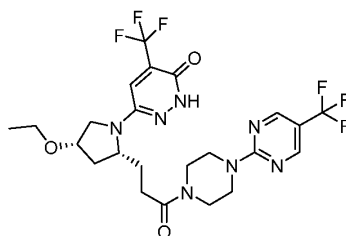
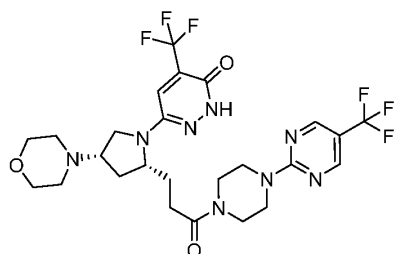
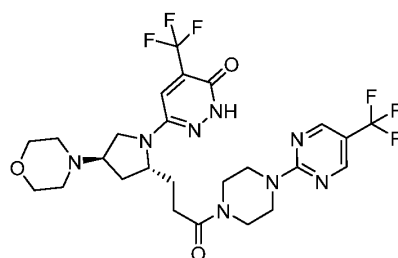
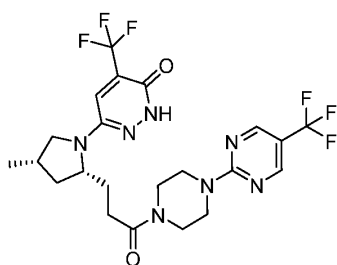
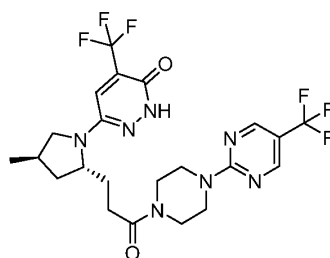
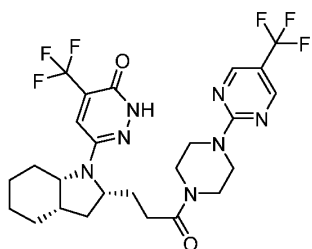
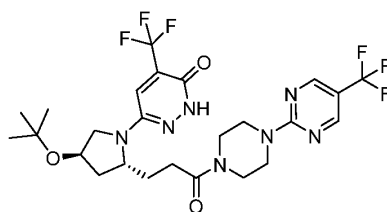
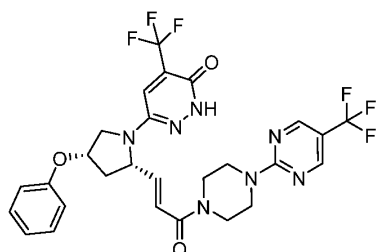
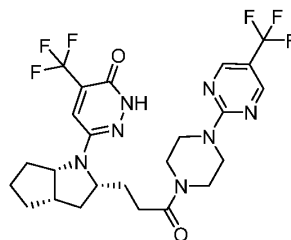
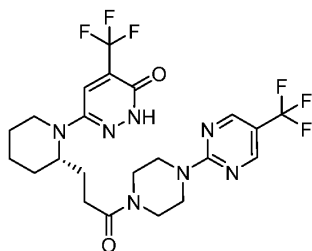
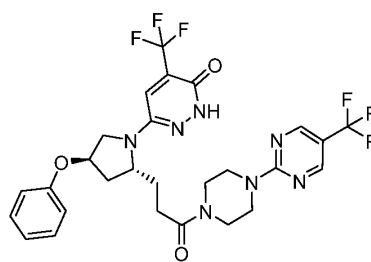
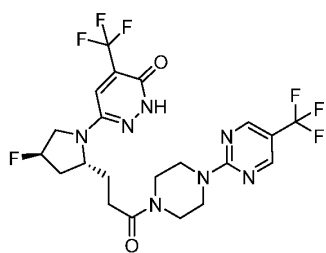
10 在另一优选例中，X、A、Q、W1、W²、W³、B¹、B²、L和Cy为实施例中各具体化合物所对应基团。

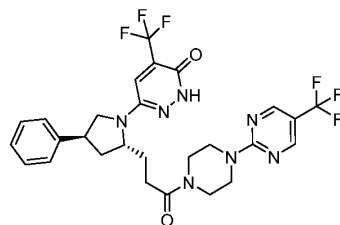
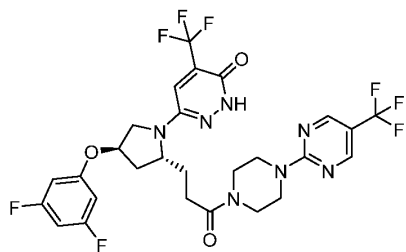
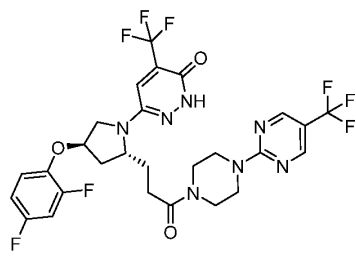
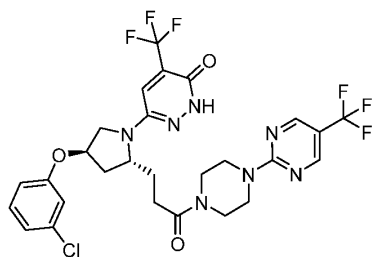
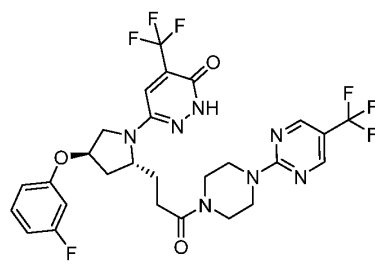
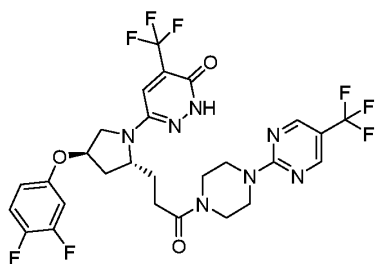
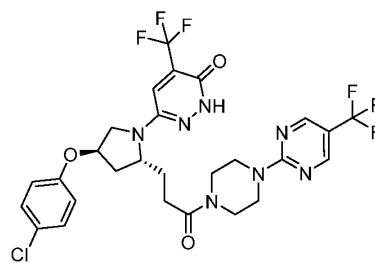
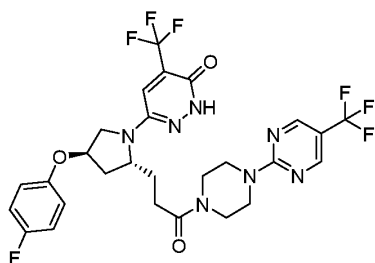
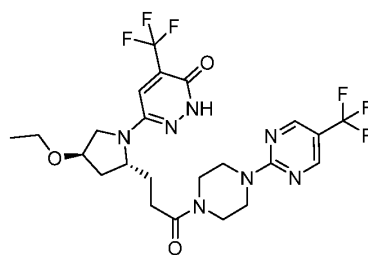
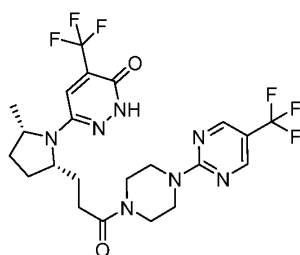
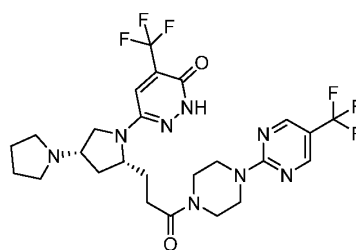
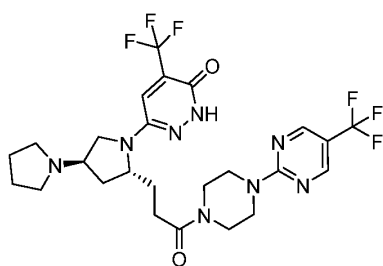
在另一优选例中，所述化合物选自下组：

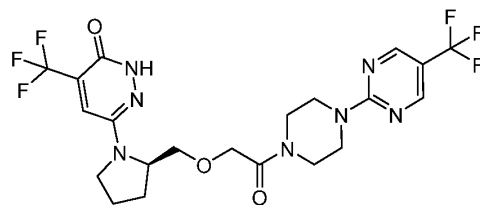
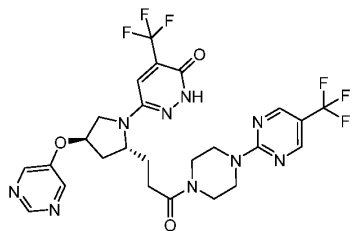
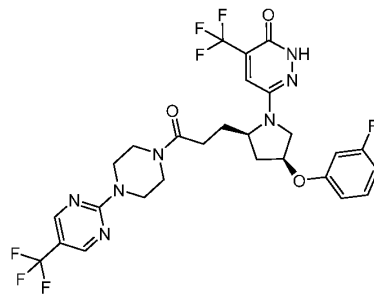
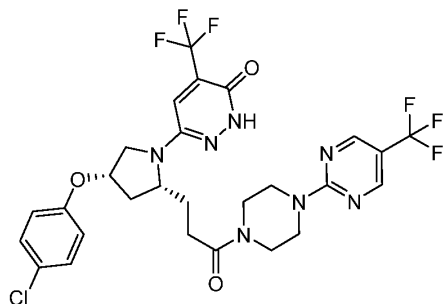
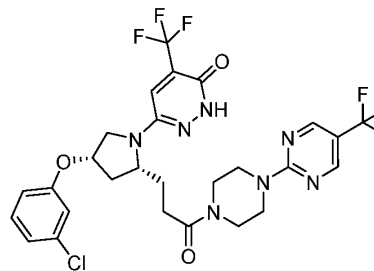
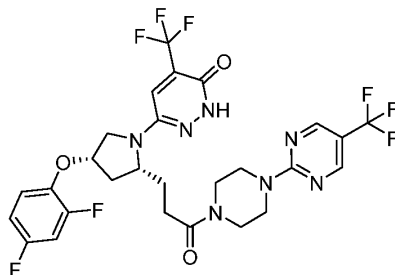
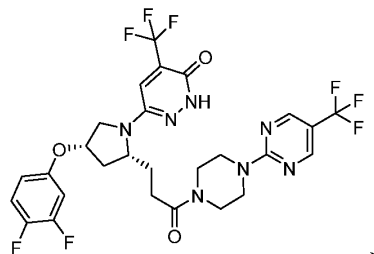
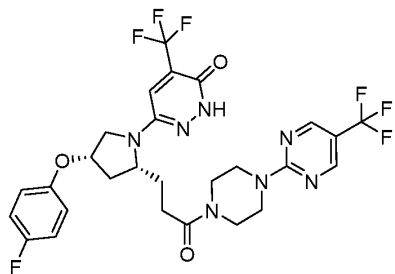
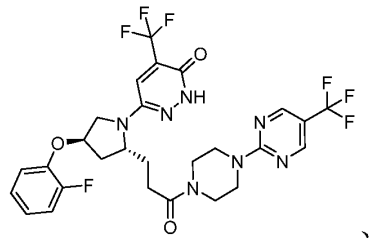
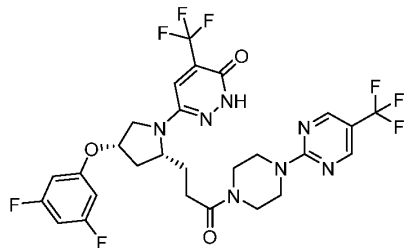
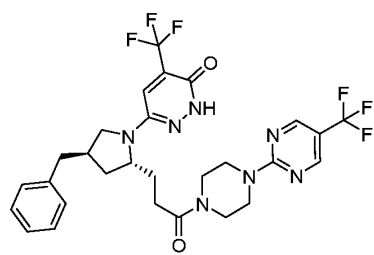
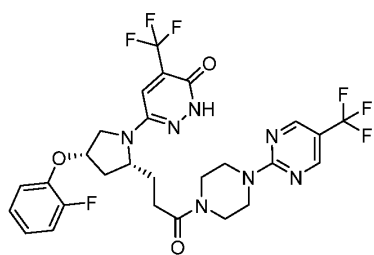


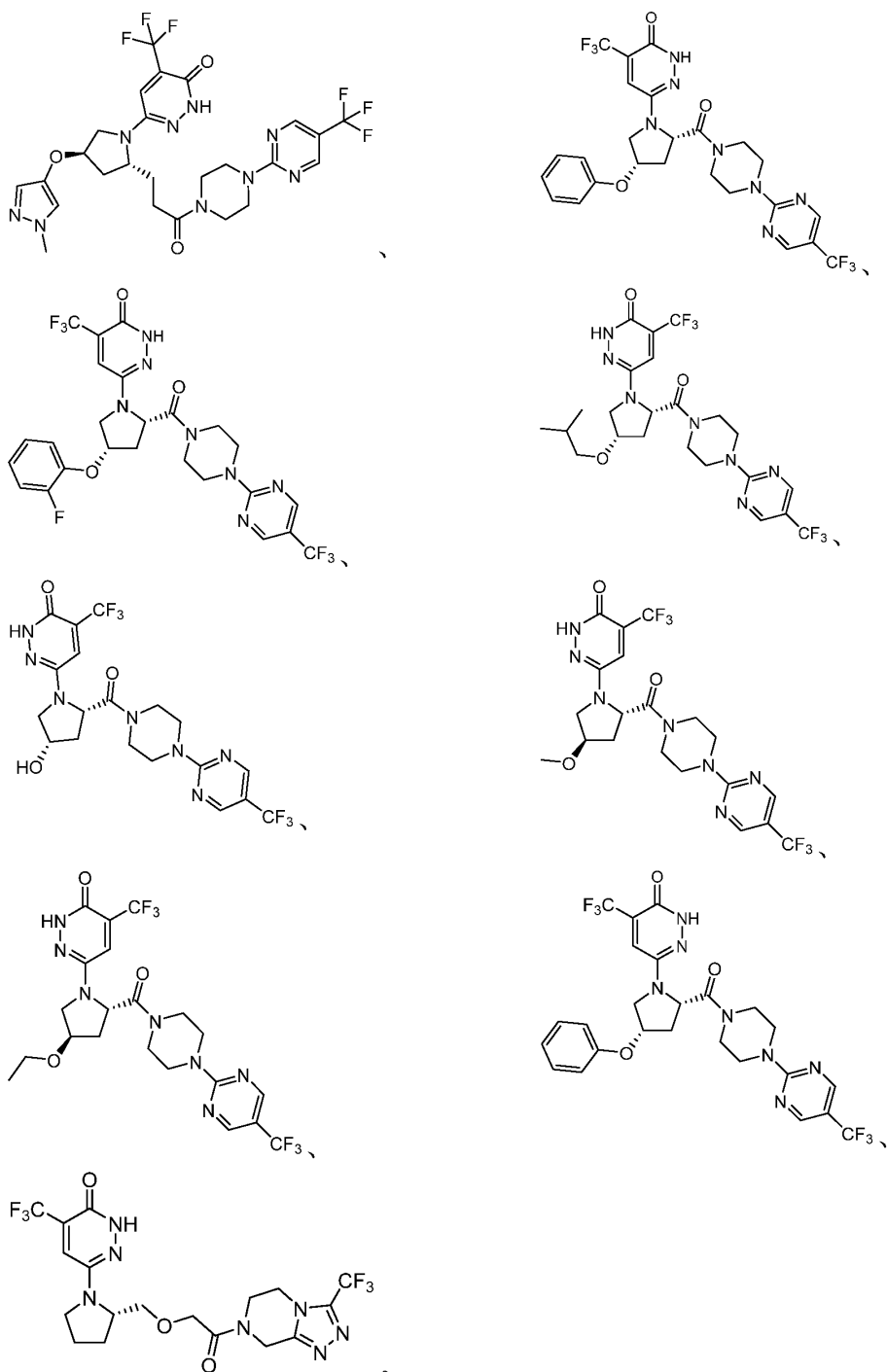






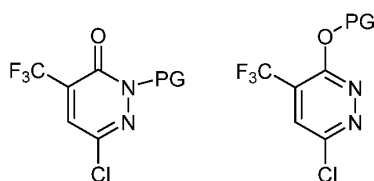






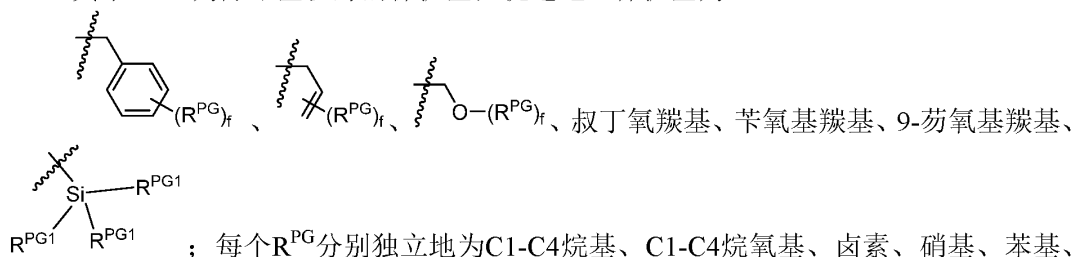
在另一优选例中，所述化合物选自实施例中所示化合物。

本发明第二方面，提供一种如式II-1或II-2所示的化合物，其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、多晶型物、或氘代物，



II-1 或 II-2 ;

其中, PG为除甲基以外的保护基; 优选地, 保护基为



- 5 苄基、对甲氧基苄基、三氟甲基或 ; 每个 R^{PG1} 分别独立地为C1-C4烷基、苯基;

进一步优选地, 保护基为 、
2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基。

- 10 本发明第三方面, 提供一种药物组合物, 其中, 所述药物组合物包括:

(1) 治疗有效量的如第一方面所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物和氘代物中的一种或多种作为活性成分; 和

(2) 药学上可接受的载体。

- 15 在另一优选例中, 所述药物组合物还可以进一步包括其他药学上可接受的治疗剂或者与其他药学上可接受的治疗剂联用, 特别是其他抗肿瘤药物; 所述治疗剂包括但不限于: 作用于DNA化学结构的药物抗肿瘤药如顺铂; 影响核酸合成的抗肿瘤药物如甲氨蝶呤(MTX)、5-氟尿嘧啶(5FU)等; 影响核酸转录的抗肿瘤药物如阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素等; 作用于微管蛋白合成的抗肿瘤药物如紫杉醇、长春瑞滨等; 芳香化酶抑制剂如氨鲁米特、兰特隆、来曲唑、瑞宁德等; 细胞信号通路抑制剂如表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼(Gefitinib)、埃罗替尼(Erlotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)等、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂如曲美替尼(Trametinib)、考比替尼(Cobimetinib)等、细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)

抑制剂如帕博西尼 (Palbociclib) 等、Src同源酪氨酸磷酸酶(SHP2)抑制剂、SOS1抑制剂;程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 (PD-1/PD-L1) 抑制剂如纳武利尤单抗 (Nivolumab)、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 等。

5 本发明第四方面, 提供一种如第一方面所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物或氘代物或如第二方面所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与PARP7相关的疾病的药物中的用途。

在另一优选例中, 所述疾病选自: 癌症、感染、免疫性疾病、心血管疾病、中枢神经系统疾病和代谢性疾病, 其中, 所述癌症选自: 肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、
10 子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。

应理解, 在本发明范围内中, 本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合, 从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅, 在此不再一一累述。

15

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究, 首次意外地发现一种结构新颖的哒嗪酮类化合物, 其对PARP7激酶具有优异的抑制活性, 并且具有毒副作用低和安全性高等优势。在此基础上完成了本发明。

20

术语说明

除非另外定义, 否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

如本文所用, 术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之, 所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

25

下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

基团定义

30

可在参考文献(包括Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明, 否则采用本领域技术范围内的常规方法, 如质谱、NMR、IR和UV/VIS光谱法和药理学方法。除非提出具体定义, 否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合
35 成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,

可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

- 5 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文,均通过引用方式整体并入本文。

- 10 在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C1-C6烷基是指具有总共1至6个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

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

- 15 在本申请中,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

“羟基烷基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。

“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

- 20 “氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基取代的氨基,例如,单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基氨基。

- 25 “羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

- 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中),术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基,仅由碳原子和氢原子组成、具有例如1至12个(优选为1至8个,更优选为1至6个)碳原子,且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接,例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。就本发明而言,术语“烷基”优选指含有1至6个碳原子的烷基。
- 30

- 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如2至14个(优选为2至10个,更优选为2至6个)碳原子且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,例如
- 35

但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

本文中作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳-碳三键、具有例如2至14个(优选为2至10个，更优选为2至6个)碳原子且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接的直链或支链的炔链基团，例如但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“碳环(基)”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有3至15个碳原子，优选具有3至10个碳原子，更优选具有3至8个碳原子，更优选3至6个碳原子，且其为饱和或不饱和环(即环烷基、环烯基等)并可经由任何适宜的碳原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，碳环基中的碳原子可以任选地被氧化。碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、1H-茚基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茚基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环(基)”意指由2至14个碳原子以及1至6个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的3元至20元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过1个或多个单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至11元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至8元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有6至18个碳

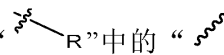
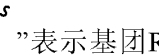
原子(优选具有6至10个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言,芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合,条件是芳基经由芳香环上的原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中,术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂芳基”意指环内具有1至15个碳原子(优选具有1至10个碳原子)和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至16元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合,条件是杂芳基经由杂芳香环上的原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言,杂芳基优选为包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至12元芳香性基团,更优选为包含1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至10元芳香性基团或者包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至6元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘基、喹啉基、蝶啶基、吡啶基、吡啶基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噻吩基、喹啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中,术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中,术语“不存在”是指被上文所定义的基团的两侧直接通过化学键相连。例如,“A-B-C中B是不存在”表示“A-C”。

在本申请中,“R”中的“”表示基团R的连接位置。

在本申请中,除权利要求中特殊说明外,“任选地”、“任选”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生,且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如,“任选取代的芳基”表示芳基上的氢被取代或未被取代,且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。例如,在没有明确列出取代基的情况下,本文所用的术语“任选取代的”、“被取代的”或“被……取代”意指给定的原子或基团上的一个

或多个氢原子独立地被一个或多个、例如1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自：氘(D)、卤素、-OH、氧代(=O)、巯基、氰基、-CD₃、-C₁-C₆烷基(优选-C₁₋₃烷基)、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基(优选C₃-C₈环烷基)、芳基、杂环基(优选3-8元杂环基)、杂芳基、芳基-C₁-C₆烷基-、杂芳基-C₁-C₆烷基-、C₁-C₆卤代烷基-、-OC₁-C₆烷基(优选-OC₁-C₃烷基)、-OC₂-C₆烯基、-O环烷基、-O杂环基、-O芳基、-O杂芳基、-OC₁-C₆烷基苯基、-C₁-C₆烷基-OH (优选-C₁-C₄烷基-OH)、-C₁-C₆烷基-SH、-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆卤代烷基、-NH₂、-C₁-C₆烷基-NH₂ (优选-C₁-C₃烷基-NH₂)、-N(C₁-C₆烷基)₂(优选-N(C₁-C₃烷基)₂)、-NH(C₁-C₆烷基)(优选-NH(C₁-C₃烷基))、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基苯基)、-NH(C₁-C₆烷基苯基)、-N(C₁-C₆烷基)(芳基)、-NH(芳基)、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆烷基(优选-C(O)OC₁-C₃烷基)、-CONRⁱRⁱⁱ (其中Rⁱ和Rⁱⁱ是H、D和C₁₋₆烷基，优选C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₆烷基、-C(O)杂芳基(优选-C(O)-5-7元杂芳基)、-C(O)C₁-C₆烷基苯基、-C(O)C₁-C₆卤代烷基、-OC(O)C₁-C₆烷基(优选-OC(O)C₁-C₃烷基)、-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)-C₁-C₆烷基、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C₁-C₆卤代烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(苯基)和-NHS(O)₂(C₁-C₆卤代烷基)，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、芳基、杂环基和杂芳基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素、-OH、氧代(=O)、-NH₂、环烷基、3-8元杂环基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基-、-OC₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷基-OH、-C₁-C₄烷基-O-C₁-C₄烷基、-OC₁-C₄卤代烷基、氰基、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-CON(C₁-C₆烷基)₂、-CONH(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₆卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₆卤代烷基)。当一个原子或基团被多个取代基取代时，所述取代基可以相同或不同。本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

本发明中“多个”是指2、3或4个。

活性成分

如本文所用，“本发明化合物”或“活性成分”指式I所示的化合物，并且还包含其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包

含E-和Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

5 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

10 制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, **2004**; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, **2010**; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, **1991**, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

20 “药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

30 “药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可

碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

5 药物组合物和施用方法

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

10 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

15 在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”包括但不限于肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌等疾病。

20 本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

- 25 (i)预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；
- (ii)抑制疾病或病症，即遏制其发展；
- (iii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv)减轻该疾病或病症所造成的症状。

30 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

35 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃

肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa中讨论的那些。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中,例如施用三种或更多种活性成分。

本领域技术人员还应当理解,在下文所述的方法中,中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中R”为烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳基烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于Greene, T. W.与P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1999), 4th Ed., Wiley中。保护基还可为聚合物树脂。

25 本发明主要优点:

- (1)本发明的化合物结构新颖且具有优异的PARP7激酶抑制作用;
- (2)本发明化合物具有较高的选择性;
- (3)本发明化合物具有较好的药效学、药代动力学性能。

下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了,所述实施例仅仅是帮助理解本发明,不应视为对本发明的具体限制。

下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

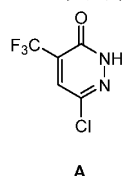
各实施例中,¹H NMR由BRUKER AVANCE NEO 400 MHz型核磁共振仪记录,化学位移以δ (ppm) 表示;液质联用 (LCMS) 由Shimadzu LC-20AD, SIL-20A,

CTO-20AC, SPD-M20A, CBM-20A, LCMS-2020型质谱仪记录; 制备HPLC分离使用 Gilson -281型号液相色谱仪。

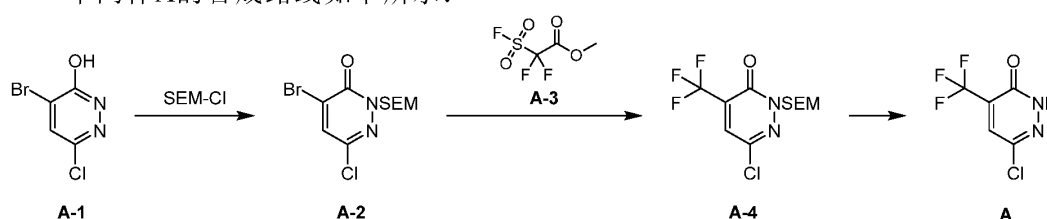
实施例

中间体的制备

5 1、中间体A的制备



中间体A的合成路线如下所示:

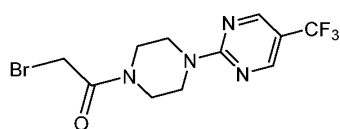


(1) 0℃下, 向化合物**A-1** (2.58 g, 12.3 mmol)的四氢呋喃(40.0 mL)溶液中加入氢化钠(985 mg, 24.6 mmol, 60%), 搅拌30分钟, 随后向反应液中加入2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(3.08 g, 18.5 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌3小时。向反应液中加入水(50.0 mL), 用乙酸乙酯(40.0 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(40.0 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**A-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

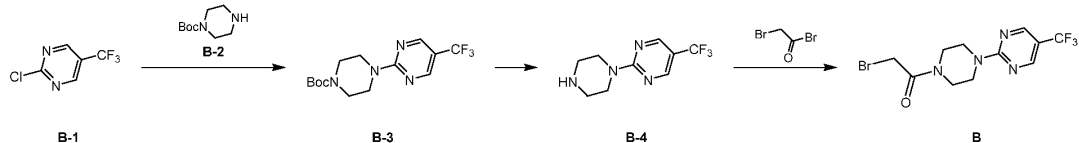
(2) 向化合物**A-2** (1.00 g, 2.94 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(20.0 mL)溶液中加入化合物**A-3** (1.13 g, 5.89 mmol)和碘化亚铜(1.12 mg, 5.89 mmol), 反应液在氮气保护下110℃反应5小时。向反应液中加入水(20.0 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(30.0 mL × 2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**A-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 0.93-1.01 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

(3) 向化合物**A-4** (500 mg, 1.52 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(2.31 g, 20.2 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌1小时。反应液减压浓缩, 加入乙醇(5.0 mL)和碳酸钾(630 mg, 4.56 mmol), 继续搅拌30分钟。反应液减压浓缩, 加入水(30.0 mL), 用乙酸乙酯(30.0 mL × 2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL × 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**A**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)。

2、中间体B的制备

**B**

中间体B合成路线如下所示:

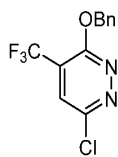
**B-1****B-3****B-4****B**

(1) 向化合物**B-1** (2.00 g, 10.9 mmol)的*N*-甲基吡咯烷酮(15.0 mL)溶液中加入碳酸钾(3.03 g, 21.9 mmol)和化合物**B-2** (2.04 g, 10.9 mmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌1小时。向反应液中加入水(60.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50.0 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**B-3**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值277, 实测值277。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.47-3.55 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

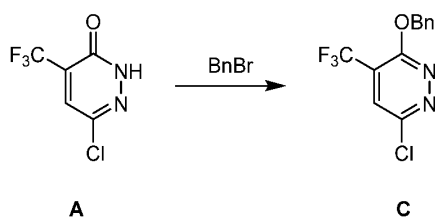
(2) 向化合物**B-3** (3.60 g, 10.8 mmol)的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(12.3 g, 108 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**B-4**的三氟乙酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值233, 实测值233。

(3) 向化合物**B-4**的三氟乙酸盐(3.00 g, 8.66 mmol)的四氢呋喃(30.0 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(5.60 g, 43.3 mmol)和溴乙酰溴(2.10 g, 10.4 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌0.5小时。向反应液中加入水(50.0 mL), 用乙酸乙酯(100 mL × 1)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50.0 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至10 : 1)分离得到中间体**B**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值353, 实测值353。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H)。

3、中间体C的制备

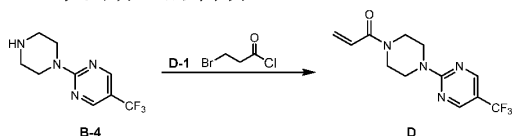
**C**

中间体B合成路线如下所示:



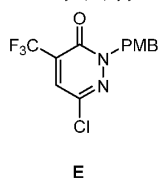
- 向化合物**A** (1.40 g, 7.05 mmol)的甲苯(30.0 mL)溶液中加入碳酸银(3.50 g, 12.7 mmol)和溴化苄(2.42 g, 14.1 mmol), 反应液在氮气保护下50℃搅拌7小时。向反应液中加入水(5.0 mL), 用乙酸乙酯(20.0 mL × 1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至50 : 1)分离得到化合物**C**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值289, 实测值289。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 5.70 (s, 2H)。

4、中间体D的制备

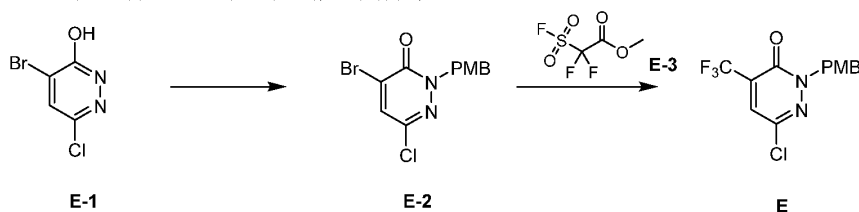


- 0℃下向化合物**B-4**的三氟乙酸盐(500 mg, 1.44 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(933 mg, 7.22 mmol)和3-溴丙酰氯(297 mg, 1.73 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌0.5小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用二氯甲烷(50.0 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1)分离得到中间体**D**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值287, 实测值287。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 2H), 6.76-6.87 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 4.0, 20.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H)。

5、中间体E的制备



中间体E的合成路线如下所示:

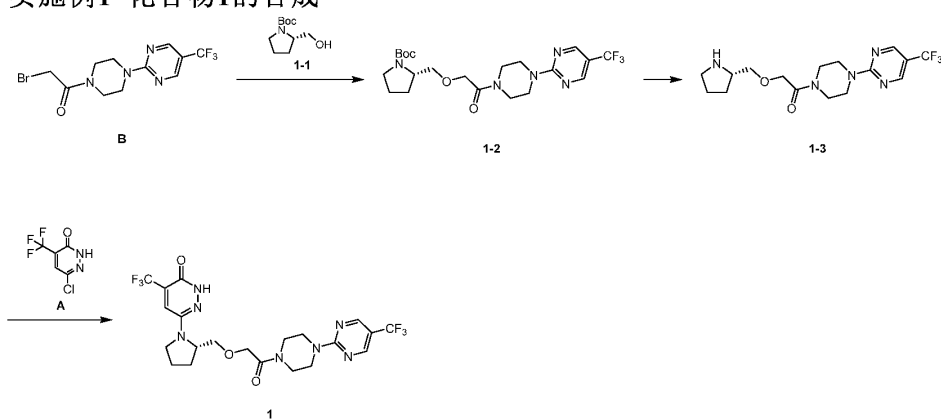


- (1) 0℃下, 向化合物**E-1** (20.0 g, 95.5 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(40.0 mL)溶液中加入碳酸钾(26.4 g, 191 mmol) 和对甲氧基苄基氯(25.4 g, 162 mmol, 22.11 mL), 25℃搅拌2小时。向反应液中加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(400 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(40.0 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶

柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1)分离得到化合物**E-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值331, 实测值331。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.59 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

(2) 向化合物**E-2** (19.7 g, 56.0 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(200 mL)溶液中加入化合物**E-3** (23.0 g, 120 mmol)和碘化亚铜(22.8 g, 120 mmol), 反应液在氮气保护下110℃反应5小时。向反应液中加入水(300 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(200 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1)分离得到化合物**E**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 3H)。

实施例1 化合物1的合成



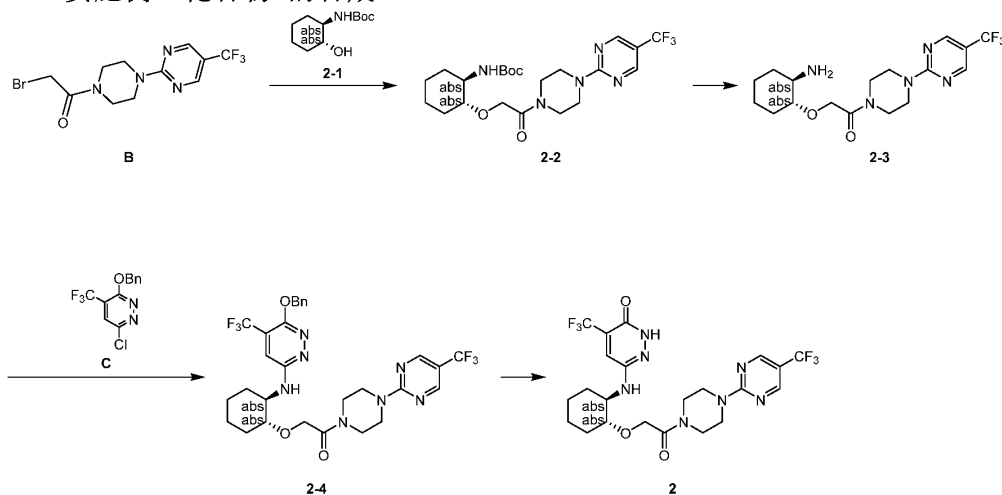
(1) 向中间体**B** (700 mg, 1.98 mmol)的二氯甲烷(6.0 mL)溶液中加入化合物**1-1** (598 mg, 2.97 mmol), 氢氧化钠(50.0 mg, 1.25 mmol)和四丁基硫酸氢铵(336 mg, 2.97 mmol), 反应液在氮气保护下50℃下搅拌10小时。向反应液中加入水(50.0 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL × 2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50.0 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**1-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值474, 实测值474。

20 (2) 向化合物**1-2** (476 mg, 1.01 mmol)的二氯甲烷(6.0 mL)溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**1-3**的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.91-4.04 (m, 4H), 3.66-3.81 (m, 4H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 3H), 1.71-1.79 (m, 1H)。

25 (3) 向化合物**1-3**的三氟乙酸盐(378 mg, 776 μ mol)的二氧六环(5.0 mL)溶液中加入化合物**A** (140 mg, 705 μ mol)、碳酸铯(689 mg, 2.12 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(118 mg, 141 μ mol), 反应液在氮气保护下110℃搅拌3小时。反应液加入水(30.0 mL), 用乙酸乙酯(30.0 mL $\times$ 3)萃取,

用饱和食盐水(30.0 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 45%-65%: 10分钟)分离得到化合物**1**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 4H), 3.49-3.68 (m, 7H), 3.35-3.40 (m, 1H), 1.95-2.16 (m, 4H)。

实施例2 化合物**2**的合成



(1) 向中间体**B** (800 mg, 2.27 mmol)的二氯甲烷(15.0 mL)溶液中加入水(4.0 mL), 化合物**2-1** (728 mg, 3.38 mmol)、氢氧化钠(906 mg, 22.7 mmol)和四丁基硫酸氢铵(385 mg, 1.13 mmol), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌12小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用二氯甲烷(60.0 mL × 1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**2-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值488, 实测值488。

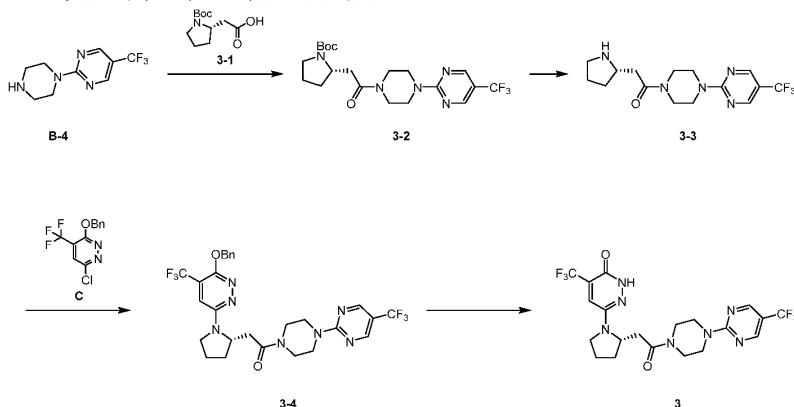
(2) 向化合物**2-2** (300 mg, 615 μmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**2-3**的三氟乙酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值388, 实测值388。

(3) 向化合物**2-3**的三氟乙酸盐(279 mg, 720 μmol)的甲苯(5.0 mL)溶液中加入化合物**C** (160 mg, 554 μmol)、叔丁醇钾(120 mg, 1.07 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(138 mg, 222 μmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(63.7 mg, 111 μmol), 反应液在氮气保护下110℃搅拌2.5小时。反应液加入水(5.0 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL × 1)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**2-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值640, 实测值640。

(4) 向化合物**2-4** (27.0 mg, 42.2 μmol)的四氢呋喃(2.0 mL)溶液中加入10%钯碳(40.0 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算

值550, 实测值550。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.37 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.89-4.02 (m, 4H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.56 (dt, J = 14.0, 5.2 Hz, 2H), 3.48 (td, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 2.34 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.31-1.38 (m, 4H)。

5 实施例3 化合物3的合成



(1) 向中间体B-4的三氟乙酸盐(1.50 g, 4.33 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中加入化合物3-1 (1.49 g, 6.50 mmol)、三乙胺(2.19 g, 21.67 mmol)和丙基磷酸三环酸酐(5.51 g, 8.66 mmol, 纯度50%), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 1)萃取, 有机相用饱和食盐水(50.0 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物3-2。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值444, 实测值444。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.87-4.02 (m, 2H), 3.69 (br d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.28-3.41 (m, 4H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.8 (s, 9H)。

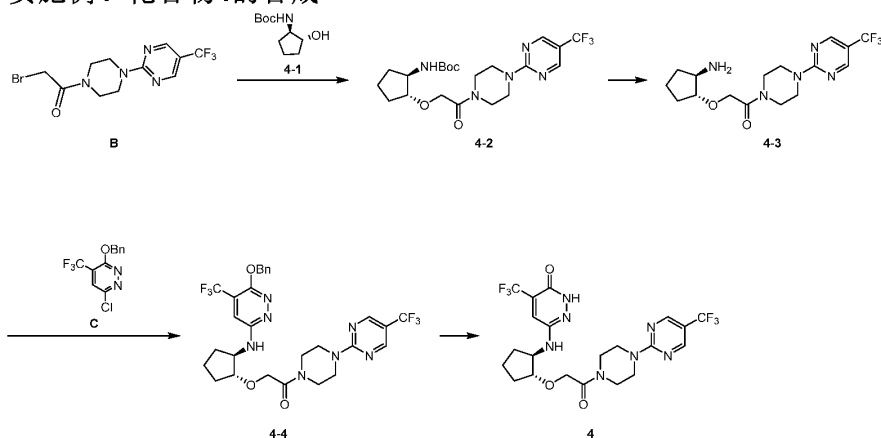
(2) 向化合物3-2 (700 mg, 1.58 mmol)的二氯甲烷(6.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物3-3的三氟乙酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值344, 实测值344。

(3) 向化合物3-3的三氟乙酸盐(460 mg, 1.34 mmol)的甲苯(5.0 mL)溶液中加入化合物C (300 mg, 1.04 μ mol)、叔丁醇钾(233 mg, 2.08 mmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(149 mg, 260 μ mol), 反应液在氮气保护下110℃搅拌3小时。反应液加入水(20.0 mL), 用乙酸乙酯(20.0 mL $\times$ 1)萃取, 有机相用饱和食盐水(30.0 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至3 : 1)分离得到化合物3-4。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值596, 实测值596。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.62 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84-4.06 (m, 4H), 3.72-3.81 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.17 (br dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 4H)。

(4) 向化合物3-4 (140 mg, 235 μ mol)的四氢呋喃(5.0 mL)溶液中加入10%钯碳

(100 mg), 反应液在氢气氛20℃下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法(Phenomenex Luna C18, 100 mm × 30 mm 3 μm, A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 41%-61%: 8分钟) 分离得到化合物**3**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值506, 实测值506。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J = 13.2, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.83 (ddd, $J = 13.6, 7.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 14.4, 9.2$ Hz, 1H), 1.97-2.18 (m, 4H)。

实施例4 化合物4的合成



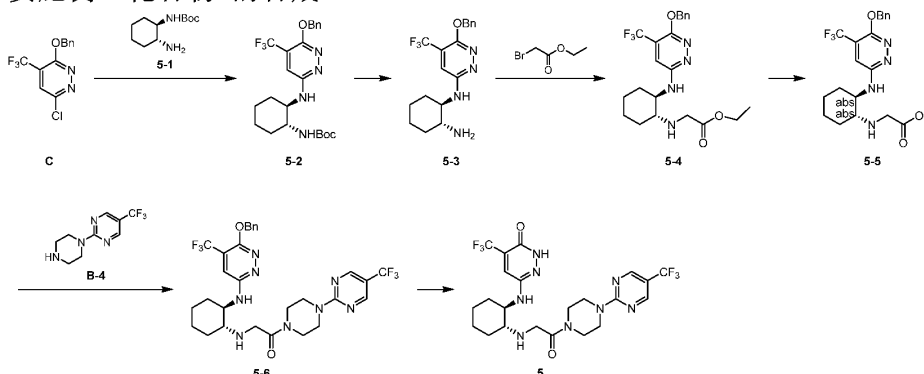
(1) 向中间体**B** (800 mg, 2.27 mmol)的二氯甲烷(8.0 mL)溶液中加入水(2.0 mL), 化合物**4-1** (593 mg, 2.95 mmol)、氢氧化钠(906 mg, 22.7 mmol)和四丁基硫酸氢铵(385 mg, 1.13 mmol), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌12小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用二氯甲烷(20.0 mL × 1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**4-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值474, 实测值474。

(2) 向化合物**4-2** (600 mg, 1.27 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**4-3**的三氟乙酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值374, 实测值374。

(3) 向化合物**4-3**的三氟乙酸盐(437 mg, 1.17 mmol)的甲苯(12.0 mL)溶液中加入化合物**C** (260 mg, 901 μmol)、叔丁醇钾(202 mg, 1.80 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (280 mg, 450 μmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(129 mg, 225 μmol), 反应液在氮气保护下110℃搅拌3小时。反应液加入水 (5.0 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL × 1)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**4-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值626, 实测值626。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.28-7.47 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 4.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.41-2.53 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 3H)。

- (4) 向化合物**4-4** (60.0 mg, 95.9 μmol)的四氢呋喃(5.0 mL)溶液中加入10%钨碳(100 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法(Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 41%-61%: 8分钟)分离得到化合物**4**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值536, 实测值536。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 5H), 3.87 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.61-3.73 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 3H), 1.46-1.56 (m, 1H)。

实施例5 化合物5的合成



- (1) 向化合物**5-1** (742 mg, 3.46 mmol)的甲苯(15.0 mL)溶液中加入化合物**C** (500 mg, 1.73 mmol)、碳酸铯(1.13 g, 3.46 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(539 mg, 866 μmol)和双(二亚苄基丙酮)钨(249 mg, 433 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入水(2.0 mL), 用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 1)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**5-2**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值467, 实测值467。

(2) 向化合物**5-2** (490 mg, 1.05 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。过滤, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**5-3**的三氟乙酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值367, 实测值367。

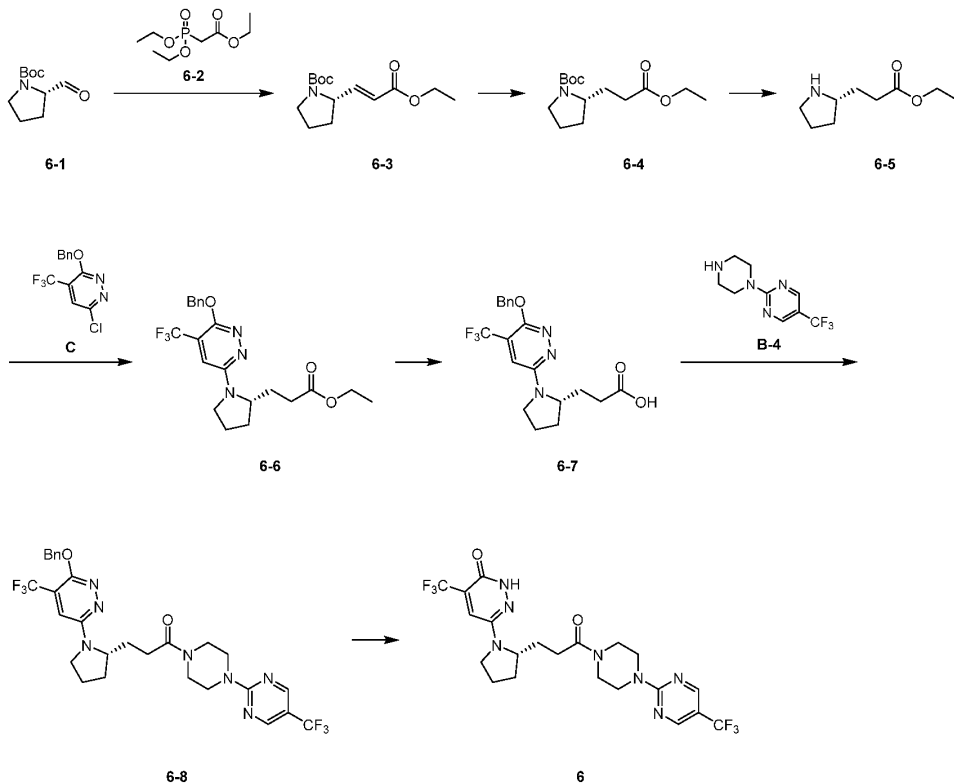
- (3) 向化合物**5-3**的三氟乙酸盐(450 mg, 937 μmol)的乙腈(50.0 mL)溶液中加入2-溴代乙酸乙酯(156 mg, 937 μmol)和碳酸氢钠(630 mg, 7.49 mmol), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌40小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇 = 100 : 1至20 : 1)分离得到化合物**5-4**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值453, 实测值453。

- (4) 向化合物**5-4** (110 mg, 243 μmol)的乙醇(2.0 mL)溶液中加入水(1.0 mL)和一水合氢氧化锂(102 mg, 2.43 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸水溶液(1 mol/L)调节pH值到7, 用二氯甲烷(25.0 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物**5-5**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值425, 实测值425。

(5) 向中间体**5-5** (80.0 mg, 226 μmol)的二氯甲烷(4.0 mL)溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐(78.3 mg, 226 μmol)、二异丙基乙基胺(122 mg, 942 μmol)和丙基磷酸三环酸酐(240 mg, 337 μmol , 纯度50%), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇 = 100 : 1至1 : 1)分离得到化合物**5-6**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值639, 实测值639。

(6) 向化合物**5-6** (70.0 mg, 110 μmol) 的四氢呋喃(3.0 mL)溶液中加入10%钨碳(50.0 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法(Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 20%-50%; 8分钟)分离得到化合物**5**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值549, 实测值549。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 3.91-4.04 (m, 4H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 4H), 3.57 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.73 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 4H)。

实施例6 化合物6的合成



(1) 0℃下向氢化钠(3.91 g, 97.9 mmol, 60%)的四氢呋喃(50.0 mL)溶液中加入化合物**6-2** (20.3 g, 90.3 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**6-1** (15.0 g, 75.3 mmol)的四氢呋喃(200 mL)溶液, 反应液在氮气保护下0℃下搅拌2.5小时。向反应液中加入乙酸乙酯(500 mL), 用饱和氯化铵水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水(500 mL $\times$ 1)和饱和食盐水(400 mL $\times$ 3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至15 : 1)分离得

到化合物**6-3**。MS-ESI $[M-O^tBu+H]^+$, 计算值214, 实测值214。

(2) 向化合物**6-3** (10.0 g, 37.1 μ mol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入10%钨碳(1.00 g), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**6-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值272, 实测值272。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.26-3.50 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.78-2.02 (m, 4H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

(3) 向化合物**6-4** (1.00 g, 3.69 mmol) 的二氯甲烷(8.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(4.62 g, 40.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入二氯甲烷(20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水(20.0 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(20.0 mL $\times$ 1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**6-5**。

(4) 向化合物**6-5** (530 mg, 3.10 mmol)的甲苯(6.0 mL)溶液中加入化合物**C** (447 mg, 3.10 mmol)、碳酸铯(1.01 g, 3.10 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(482 mg, 774 μ mol)和双(二亚苄基丙酮)钨(223 mg, 387 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯(60.0 mL), 用水(50.0 mL $\times$ 1)和饱和食盐水(30.0 mL $\times$ 3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至12 : 1)分离得到化合物**6-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值424, 实测值424。

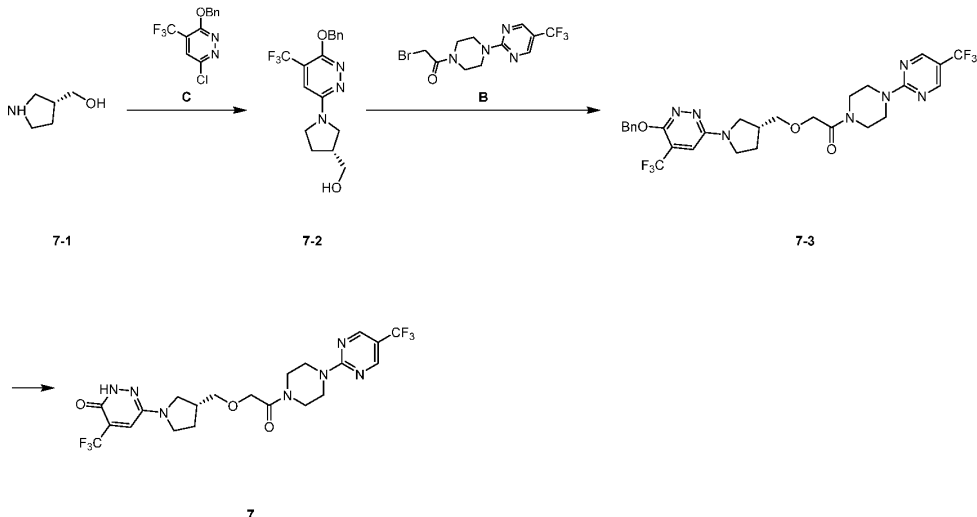
(5) 向化合物**6-6** (344 mg, 812 μ mol)的乙醇(2.0 mL)溶液中加入水(1.0 mL)和一水合氢氧化锂(205 mg, 4.87 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸水溶液(1 mol/L)调节pH值到7, 用二氯甲烷(25.0 mL $\times$ 1)萃取, 有机相用水(20.0 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(20.0 mL $\times$ 1)洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**6-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值396, 实测值396。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 5.52-5.57 (m, 2H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.01-2.11 (m, 4H), 1.69 (s, 2H)。

(6) 向中间体**6-7** (179 mg, 453 μ mol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐(188 mg, 544 μ mol)、二异丙基乙基胺(293 mg, 2.26 mmol)和丙基磷酸三环酸酐溶液(1.15 mg, 1.81 μ mol, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液加入二氯甲烷(60.0 mL), 用水(50.0 mL $\times$ 1)和饱和食盐水(30.0 mL $\times$ 3)洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至8 : 1)分离得到化合物**6-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值610, 实测值610。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.90-3.98 (m, 4H), 3.62-3.74 (m, 3H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.43-2.52 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 4H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H)。

(7) 向化合物**6-8** (160 mg, 262 μ mol) 的四氢呋喃(3.0 mL)溶液中加入10%钨碳

5

实施例7 化合物7的合成



10

20

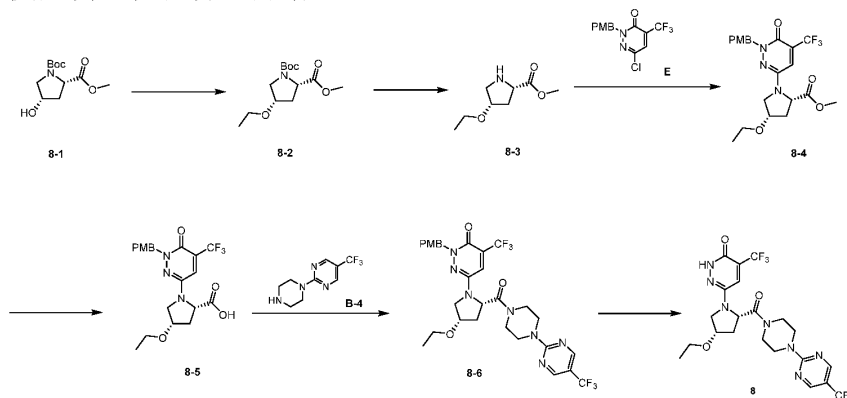
25

高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm × 30 mm 3 μm, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 38%-68%: 7分钟) 分离得到化合物7的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59-8.61 (s, 2H), 7.55-7.57 (s, 1H), 4.56-4.65 (s, 1H),
5 4.28-4.31 (s, 2H), 3.92-3.98 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H)。

实施例8 化合物8的合成



(1) 0°C向化合物**8-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液加入氢化
10 钠 (1.63 g, 40.7 mmol), 0°C下搅拌30分钟, 再加入碘乙烷 (15.9 g, 101 mmol) 于25°C
反应3小时。向反应液加入盐酸 (50.0 mL, 0.5 mol/L), 二氯甲烷(20.0 mL × 3)萃取。有
机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 =
25 : 1) 分离得到化合物**8-2**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值174, 实测值174。

(2) 将化合物**8-2** (2.82 g, 10.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (6.00 mL), 加入三氟乙酸
15 (1.18 g, 10.3 mmol), 25°C下反应1小时, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节
pH=7-8, 二氯甲烷 (5.00 mL × 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化
合物**8-3**。

(3) 向化合物**8-3** (642 mg, 3.71 mmol), 化合物**E** (1.42 g, 4.45 mmol), 碳酸铯
(2.42 g, 3.71 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (339 mg, 370 μmol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双
20 二苯膦 (461 mg, 741 μmol) 的混合物中加入甲苯 (6.00 mL), 氮气保护下80°C搅拌17
小时。反应液减压浓缩, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法
(石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1) 分离得到化合物**8-4**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 5.03-5.18 (m, 2H), 4.38-4.48
(m, 1H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H),
25 3.40-3.56 (m, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.20 (ddd, J = 13.4, 7.2, 5.2 Hz,
1H), 1.18 (dt, J = 15.6, 7.2 Hz, 3H)。

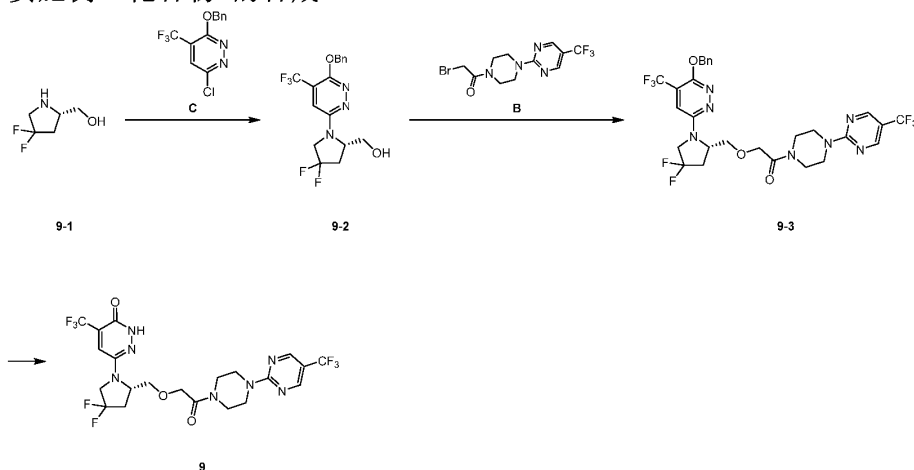
(4) 将化合物**8-4** (376 mg, 825 μmol) 溶于四氢呋喃 (6.00 mL) 和水(2.00 mL),
加入一水合氢氧化锂 (346 mg, 8.26 mmol), 30°C下搅拌16小时。向反应液中加入盐酸

调节pH=3-4, 二氯甲烷 (20.0 mL × 3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化合物**8-5**。

(5) 向中间体**8-5** (341 mg, 772 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (215 mg, 927 μmol), 二异丙基乙基胺 (299 mg, 2.32 mmol), 丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.23 g, 2.33 mmol, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下30°C下搅拌4.5小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 水 (5.00 mL) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**8-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值656, 实测值656。

(6) 将化合物**8-6** (324 mg, 494 μmol) 溶于三氟乙酸 (10.0 mL), 加入三氟甲磺酸 (1.00 mL), 在25°C下搅拌17小时。减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μm; 水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 40%-70%; 15分钟) 分离得到化合物**8**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值536, 实测值536。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 3H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.65 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.53-3.60 (m, 3H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.13 (dt, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.17-1.22 (m, 3H)。

实施例9 化合物9的合成

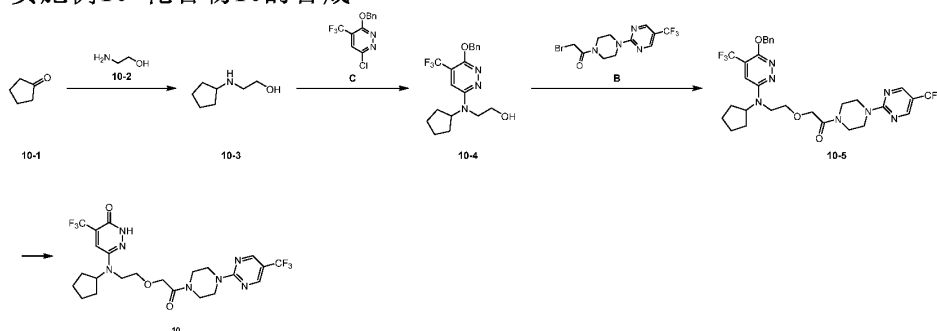


(1) 向化合物**9-1** (280 mg, 2.04 mmol) 的甲苯 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (530 mg, 1.84 mmol), 碳酸铯 (1.33 g, 4.08 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (635 mg, 1.02 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (467.5 mg, 510 μmol), 反应液在氮气保护下80°C搅拌2小时。反应液加入水 (75.0 mL × 2), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**9-2**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值390, 实测值390。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.50 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.80-3.99 (m, 4H), 2.57-2.72 (m, 1H), 2.39-2.52 (m, 1H)。

(2) 向中间体**B** (151 mg, 428 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**9-2** (200 mg, 513 μmol), 氢氧化钠 (375 mg, 9.38 mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (72.6 mg, 214 μmol), 水 (1.5 mL), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。向反应液中加入水(75.0 mL $\times$ 2), 用二氯甲烷 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (75.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**9-3**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值662, 实测值662。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.68-3.82 (m, 3H), 3.64 ($J = 4.4$ Hz, 1H), 3.38-3.55 (m, 2H), 2.58-2.71 (m, 2H)。

(3) 向化合物**9-3** (200 mg, 302 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (50.0 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌3小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 43%-73%: 8分钟) 分离得到化合物**9**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值572, 实测值572。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 4H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 2H), 2.69 ($J = 19.6$ Hz, 1H), 2.39-2.56 (m, 1H)。

实施例10 化合物10的合成



(1) 向化合物**10-1** (16.5 g, 196 mmol) 的乙醇 (150 mL) 溶液中加入**10-2** (10.0 g, 164 mmol), 反应液25℃下搅拌0.5小时, 0℃加入硼氢化钠 (7.1 g, 188 mmol) 搅拌15分钟。反应液加入1 mol/L盐酸调节pH = 7, 减压浓缩, 加入10 mol/L氢氧化钠调节pH = 11, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**10-3**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66-3.73 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.35-1.49 (m, 2H)。

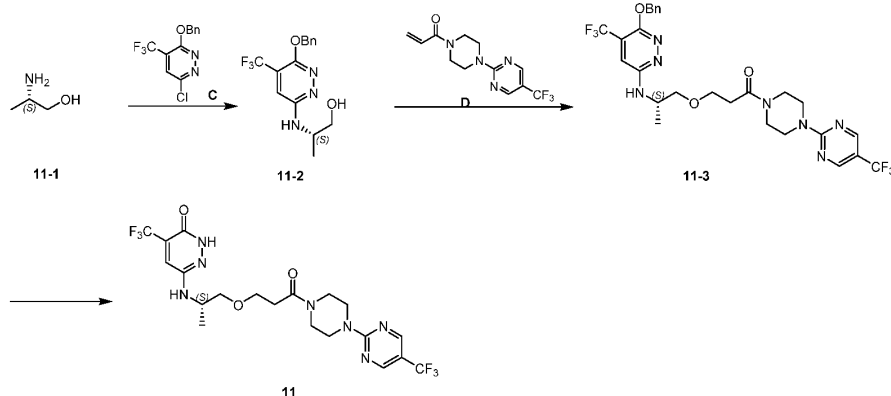
(2) 向化合物**C** (400 mg, 1.39 mmol) 的甲苯 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**10-3** (358 mg, 2.77 mmol), 碳酸铯 (903 mg, 2.77 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (431 mg, 693 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (199 mg, 346 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1 至1 : 1) 分离得

到化合物**10-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值382, 实测值382。

(3) 向中间体**10-4** (80.0 mg, 210 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**B** (111 mg, 315 μ mol), 氢氧化钠 (126 mg, 3.15 mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (35.6 mg, 105 μ mol), 水 (0.5 mL) 反应液在氮气保护下25℃下搅拌12小时。用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1 至 1 : 1) 得到化合物**10-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值654, 实测值654。

(4) 向化合物**10-5** (30.0 mg, 45.9 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (50.0 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 50%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**10**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值564, 实测值564。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 4H), 3.66 (q, J = 5.6 Hz, 4H), 3.51-3.61 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 4H)。

实施例11 化合物11的合成



15

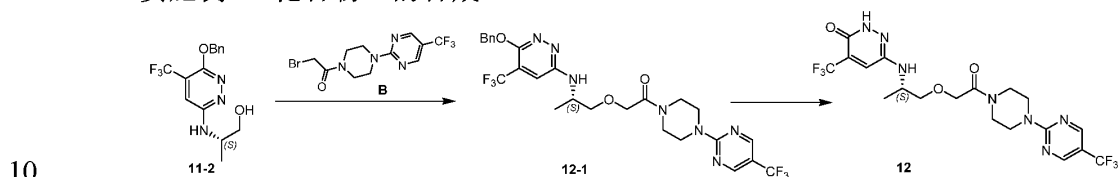
(1) 向化合物**11-1** (195 mg, 2.60 mmol) 的甲苯 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (500 mg, 1.73 mmol), 碳酸铯 (1.69 g, 5.20 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (216 mg, 346 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (159 mg, 173 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌15小时。反应液加入水 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至 1 : 1) 分离得到化合物**11-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值328, 实测值328。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.33-5.49 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 1.31 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

(2) 向化合物**11-2** (82.3 mg, 252 μ mol) 和化合物**D** (60.0 mg, 210 μ mol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (250 mg, 6.25 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (35.6 mg, 105 μ mol) 和水 (1.0 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌15小时。反应液用二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 水洗 (10.0 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**11-3**。MS-ESI

$[M+H]^+$, 计算值614, 实测值614。

- (3) 向化合物**11-3** (110 mg, 179 μmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (80.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌3小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 30 mm $\times$ 30 mm 10 μm 和YMC AQ 100mm $\times$ 30mm 10 μm , A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 30%-70%: 28分钟) 分离得到化合物**11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值524, 实测值524。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 3.86-3.96 (m, 5H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 4H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

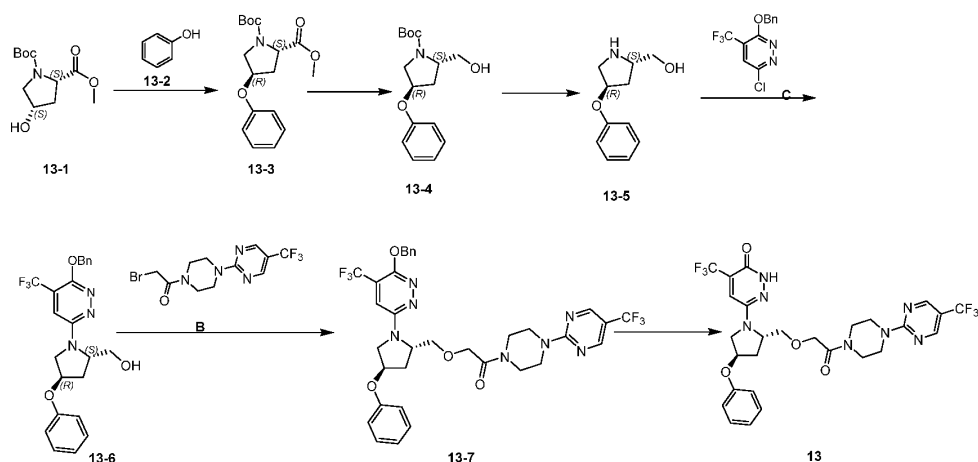
实施例12 化合物12的合成



- (1) 向化合物**11-2** (50.1 mg, 153 μmol) 和化合物**B** (45.0 mg, 127 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (250 mg, 6.25 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (21.6 mg, 63.7 μmol) 和水 (1.0 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌3小时。反应液用二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 水洗(10.0 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**12-1**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值600, 实测值600。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.88-3.99 (m, 4H), 3.54-3.69 (m, 6H), 1.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

- (2) 向化合物**12-1** (40.0 mg, 66.7 μmol) 的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入10%钯碳 (20.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌5小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 40%-70%: 18分钟) 分离得到化合物**12**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值510, 实测值510。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.89-4.01 (m, 5H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 4H), 1.24 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)。

实施例13 化合物13的合成



(1) 将化合物 **13-1** (5.00 g, 20.4 mmol) 和 **13-2** (2.11 g, 22.4 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液冷却至 0℃, 加入三苯基膦 (5.88 g, 22.4 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (4.53 g, 22.4 mmol, 4.36 mL), 于 25℃ 反应 12 小时。向反应液中加入水 (30.0 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (40.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **13-3**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 322, 实测值 322。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 4.86-4.96 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.73-3.76 (m, 3H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.41-1.45 (m, 9H)。

(2) 将化合物 **13-3** (2.50 g, 7.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL), 冷却至 0℃, 加入四氢铝锂 (445 mg, 11.7 mmol)。反应液于 15℃ 下反应 2 小时。向反应液中加入水 (0.5 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (0.5 mL), 水 (1.5 mL) 和硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (40.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **13-4**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 294, 实测值 294。

(3) 向化合物 **13-4** (560 mg, 1.91 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入 4 mol/L 氯化氢的二氧六环溶液 (2.5 mL)。反应液在 25℃ 下反应 1 小时。用饱和氢氧化钠溶液将调节至 pH > 10, 乙酸乙酯 (20.0 mL × 4) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20.0 mL × 4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品 **13-5**, 直接用于下一步反应。

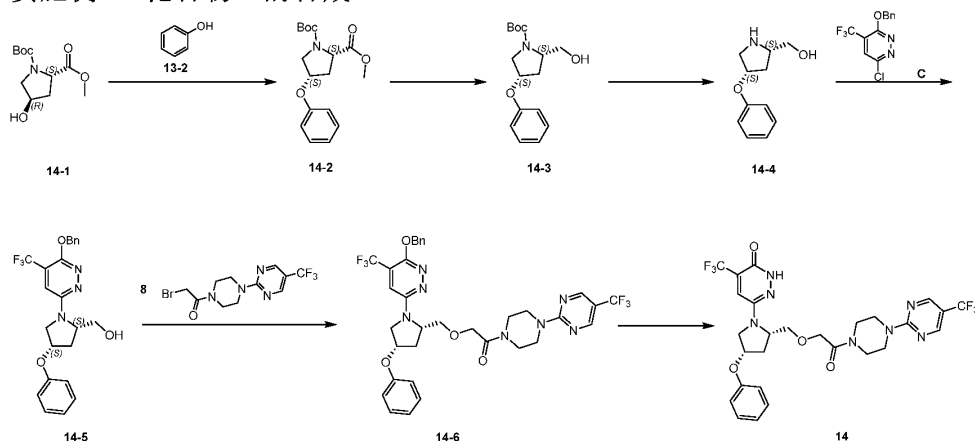
(4) 向化合物 **13-5** (360 mg, 1.86 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **C** (485 mg, 1.68 mmol), 碳酸铯 (1.21 g, 3.73 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (232 mg, 373 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (170 mg, 186 μmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 3 小时。反应液加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (40.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (40.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **13-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 446, 实测值 446。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 6.95-7.04

(m, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.48-4.70 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 2H), 3.58-3.74 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H)。

(5) 向化合物**13-6** (210 mg, 476 μmol) 和化合物**B** (140 mg, 397 μmol) 的二氯甲烷(4.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (250 mg, 6.25 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (67.3 mg, 198 μmol) 和水 (1.0 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液用水 (30.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30.0 mL $\times$ 2), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1) 分离得到化合物**13-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值718, 实测值718。

(6) 向化合物**13-7** (150 mg, 209 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钨碳 (30.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌12小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 40%-70%: 10分钟) 分离得到化合物**13**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值628, 实测值628。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.94-7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89-3.94 (m, 4H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 4H), 3.43-3.53 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 2H)。

实施例14 化合物14的合成



(1) 将化合物**14-1** (5.00 g, 20.3 mmol)和 **13-2** (2.11 g, 22.4 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液冷却至0℃, 加入三苯基膦 (5.88 g, 22.4 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯(4.53 g, 22.4 mmol, 4.36 mL), 于25℃反应12小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (250.0 mL), 依次用水 (250.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (250.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至0:1) 分离得到化合物**14-2**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值322, 实测值322。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.38-4.59 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1.5H), 3.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.64-3.70 (m, 0.5H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 9H)。

(2) 将化合物**14-2** (2.0 g, 6.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (25.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (354 mg, 9.34 mmol)。反应液于15℃下反应1小时。向反应液中加入水 (0.35 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.35 mL), 水 (10.5 mL) 和硫酸钠, 搅拌10分钟, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (70.0 mL) 萃取。有机相依次用水 (100.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (100.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0: 1) 分离得到化合物**14-3**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值294, 实测值294。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.57-3.80 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

(3) 向化合物**14-3** (690 mg, 2.35 mmol) 的二氯甲烷 (7.0 mL) 溶液中加入4 mol/L 氯化氢的二氧六环溶液 (2.0 mL)。反应液在25℃下反应1小时。用4 mol/L氢氧化钠溶液将pH调节至10, 二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 依次用水 (75.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品**14-4**, 直接用于下一步反应。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值194, 实测值194。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.30 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 4.76-4.94 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H)。

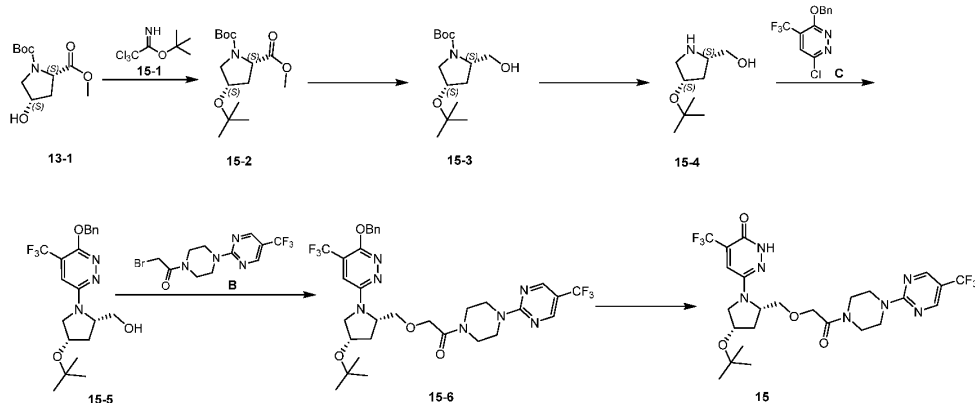
(4) 向化合物**14-4** (280 mg, 1.45 mmol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (376 mg, 1.30 mmol), 碳酸铯 (944 mg, 2.90 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (180 mg, 289 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (132 mg, 144 μmol), 反应液在氮气保护下 80℃搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯 (30.0 mL) 稀释, 依次用水 (75.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**14-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 446, 实测值 446。

(5) 向化合物**14-5** (180 mg, 404 μmol) 和化合物**B** (128.43 mg, 363 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (375 mg, 9.38 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (68.6 mg, 202 μmol) 和水 (1.5 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌3小时。反应液用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 依次用水 (75.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**14-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值718, 实测值718。

(6) 向化合物**14-6** (110 mg, 153 μmol) 的四氢呋喃 (4.0 mL) 溶液中加入10%钨碳 (50.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌3小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm × 30 mm 3 μm, A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 40%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**14**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 628, 实测值628。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz,

1H), 4.21 (q, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.82-3.94 (m, 5H), 3.61-3.79 (m, 5H), 3.36-3.53 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H)。

实施例15 化合物15的合成



5 (1)在化合物 **13-1** (5.00 g, 20.4 mmol) 的氟苯 (50.0 mL) 溶液中, 加入 2,6-二甲基吡啶 (1.09 g, 10.2 mmol) 和双(三氟甲基磺酰基)氨基 (1.43 g, 5.10 mmol), 然后于 20℃ 下滴加 **15-1** (22.3 g, 101 mmol, 18.3 mL)。滴加完毕, 反应液于 20℃ 反应 15 小时。反应液过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **15-2**。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07-4.35 (m, 2H), 3.54-3.76 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H),
 10 2.25-2.42 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.16 (s, 9H)。

(2)将化合物 **15-2** (2.20 g, 7.30 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 冷却至 0℃, 加入四氢铝锂 (305 mg, 8.03 mmol)。反应液于 0℃ 下反应 0.5 小时。向反应液中加入水 (1.0 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (1.0 mL), 水 (3.0 mL) 和硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (40.0 mL $\times$ 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (40.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
 15 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **15-3**。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09-4.17 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.48-3.84 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)。

(3)向化合物 **15-3** (900 mg, 3.29 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入 4 mol/L 氯化氢/二氧六环溶液 (3.0 mL)。反应液在 25℃ 下反应 2 小时。用饱和氢氧化钠溶液将 pH
 20 调节至 10 以上, 二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 4) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品 **15-4**, 直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.16 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 3H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)。

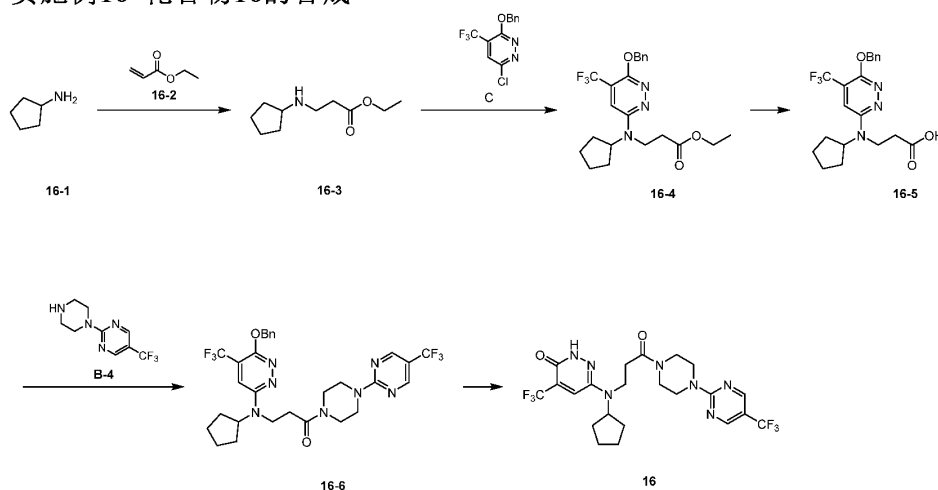
25 (4)向化合物 **15-4** (180 mg, 1.04 mmol) 的甲苯 (8.0 mL) 溶液中加入化合物 C (200 mg, 693 μ mol), 碳酸铯 (452 mg, 1.39 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (86.3 mg, 138 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (63.5 mg, 69.3 μ mol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 3 小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相,

饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**15-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值426, 实测值426。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (m, 2H), 7.35-7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.26 (s, 9H)

(5) 向化合物**15-5** (57.0 mg, 134 μmol) 和化合物**B** (94.6 mg, 268 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (125 mg, 3.13 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (22.7 mg, 67 μmol) 和水 (0.5 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌12小时。反应液用水 (10.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**15-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值698, 实测值698。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.51 (s, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.86-3.97 (m, 5H), 3.73-3.81 (m, 3H), 3.53-3.66 (m, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

(6) 向化合物**15-6** (35.0 mg, 50.1 μmol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (10.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌2小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μm, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-75%: 8分钟) 分离得到化合物**15**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值608, 实测值608。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 4H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.63-3.76 (m, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。

实施例16 化合物16的合成



(1) 化合物**16-1** (500 mg, 5.87 mmol, 579 μL) 的乙醇 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**16-2** (780 mg, 7.79 mmol, 846 μL) 和氧化铜 (467 mg, 5.87 mmol), 反应液在25℃

下搅拌2小时。向反应液中加入次氯酸钠溶液 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (30.0 mL × 3) 萃取, 有机相用水 (30.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**16-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值186, 实测值186。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

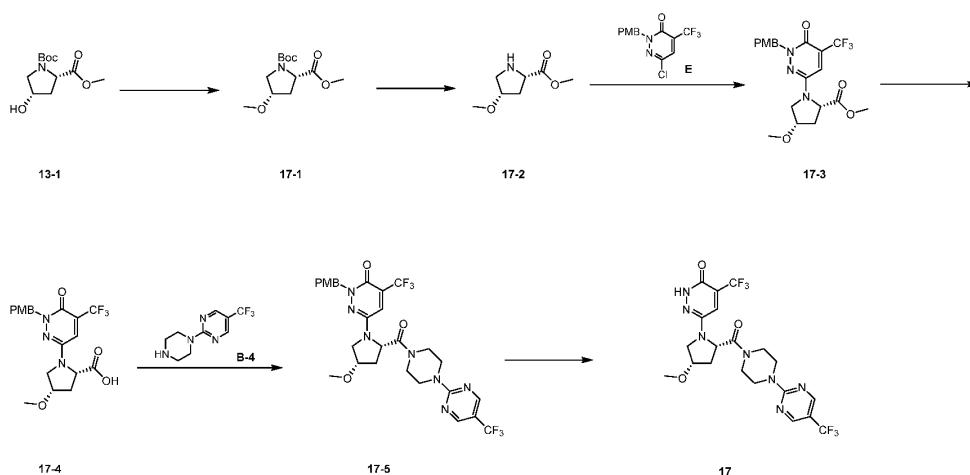
(2) 向化合物**16-3** (154 mg, 831 μ mol) 的二氧六环 (8.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (200 mg, 693 μ mol), 碳酸铯 (451 mg, 1.39 mmol), (2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯基)]钯 (57.9 mg, 69.3 μ mol), 反应液在氮气保护下80 °C搅拌12小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (30.0 mL × 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**16-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值438, 实测值438。

(3) 向化合物**16-4** (78.0 mg, 178 μ mol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (12.8 mg, 534 μ mol), 反应液在25 °C下搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值到6, 用乙酸乙酯 (20.0 mL × 1) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 1) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**16-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值410, 实测值410。

(4) 向中间体**16-5** (70.0 mg, 170 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (47.6 mg, 205 μ mol), 二异丙基乙基胺 (66.3 mg, 513 μ mol, 89.3 μ L) 和2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (78.0 mg, 205 μ mol), 反应液在氮气保护下25 °C下搅拌12小时。反应液加入二氯甲烷 (15.0 mL), 用水 (20.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 3) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**16-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值624, 实测值624。

(5) 向化合物**16-6** (40.0 mg, 64.1 μ mol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(10 mg), 反应液在氢气氛25 °C下搅拌12小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μ m, A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 54%-74%: 8分钟)分离得到化合物**16**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值534, 实测值534。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 2H), 1.94-1.95 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 4H)。

实施例17 化合物17的合成



(1) 0°C向化合物**13-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液加入氢化钠 (1.63 g, 40.7 mmol), 搅拌30分钟, 再加入碘甲烷 (14.4 g, 101 mmol)于25°C反应2.5小时。向反应液加入盐酸 (50.0 mL, 0.5 mol/L), 乙酸乙酯 (100 mL × 2)萃取。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**17-1**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值160, 实测值160。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24-4.45 (m, 1H), 3.88-4.03 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 3H), 3.42-3.68 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 3H), 2.05-2.40 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 9H)。

(2) 将化合物**17-1** (2.00 g, 7.71 mmol) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 加入三氟乙酸 (9.24 g, 81.0 mmol), 25°C下反应2小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH大于8, 加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物**17-2**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值160, 实测值160。

(3) 向化合物**17-2** (200 mg, 1.26 mmol), 化合物**E** (480 mg, 1.51 mmol), 碳酸铯 (1.23 g, 3.77 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (115 mg, 125 μmol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (156 mg, 251 μmol) 的混合物中加入甲苯 (5.00 mL), 氮气保护下80°C搅拌3小时。加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**17-3**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值442, 实测值442。

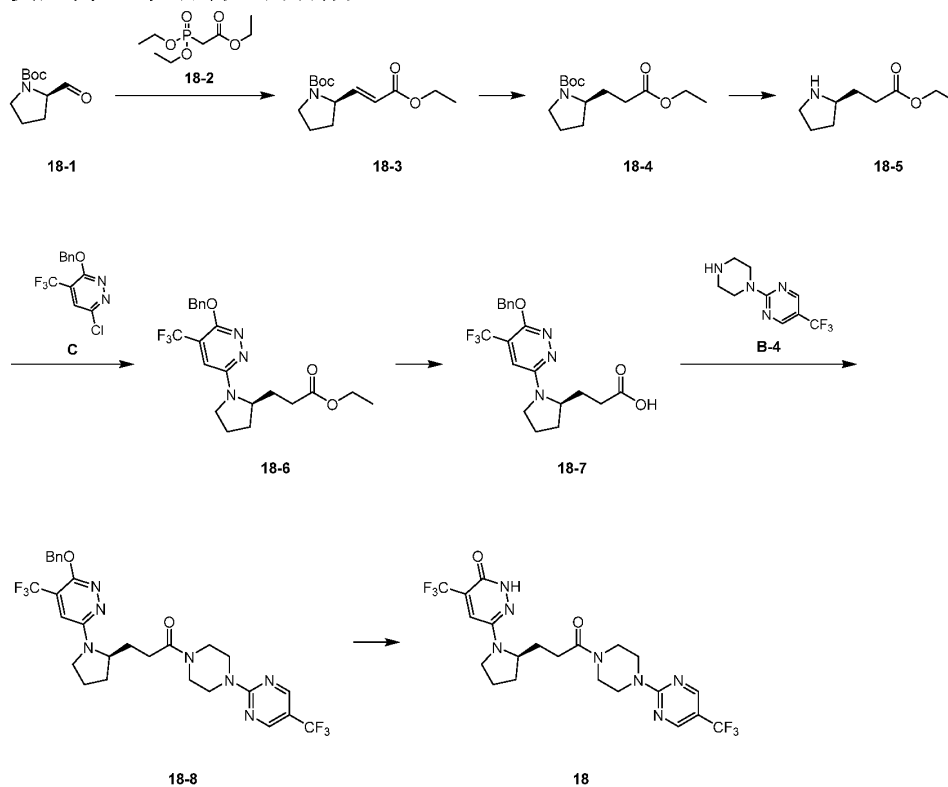
(4) 将化合物**17-3** (40.0 mg, 90.6 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (22.8 mg, 543 μmol), 25°C下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸调节pH小于7, 加入水 (20.0 mL), 乙酸乙酯 (30.0 mL × 2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 分离得到化合物**17-4**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值428, 实测值428。

(5) 向中间体**17-4** (35.0 mg, 81.9 μmol) 的二氯甲烷 (2.00 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (38.0 mg, 163 μmol), 二异丙基乙基胺 (52.9 mg, 409 μmol), 丙基磷酸三环酞醇溶液 (208 mg, 327 μmol, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保

护下25°C下搅拌2小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL × 2), 水 (10.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**17-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值642, 实测值642。

(6) 将化合物**17-5** (30.0 mg, 46.7 μ mol) 溶于三氟乙酸 (1.00 mL), 加入三氟甲磺酸 (170 mg, 1.13 mmol), 在25°C下搅拌1小时。加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH大于8, 乙酸乙酯 (10.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μ m; 水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 10%-65%; 15分钟) 分离得到化合物**17**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值522, 实测值522。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.05-4.22 (m, 4H), 3.90-4.02 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 3H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.57 (br dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 13.2, 7.2, 5.6 Hz, 1H)。

实施例18 化合物18的合成



(1) 0°C下向氢化钠 (261 mg, 6.52 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**18-2** (1.35 g, 6.02 mmol, 1.19 mL), 反应液在0°C下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**18-1** (1.00 g, 5.02 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下0°C下搅拌2.5小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和氯化铵水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (50.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (40.0 mL × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**18-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值270, 实测值270。

(2) 向化合物**18-3** (1.50 g, 5.57 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 钪碳(0.20 g), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**18-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值272, 实测值272。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.27-3.47 (m, 2H), 2.25-2.41 (m, 2H), 1.83-2.02 (m, 4H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 9H), 1.24-1.28 (m, 4H)。

(3) 向化合物**18-4** (1.50 g, 5.53 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (630 mg, 5.53 mmol, 409 μ L), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入二氯甲烷(20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**18-5**。

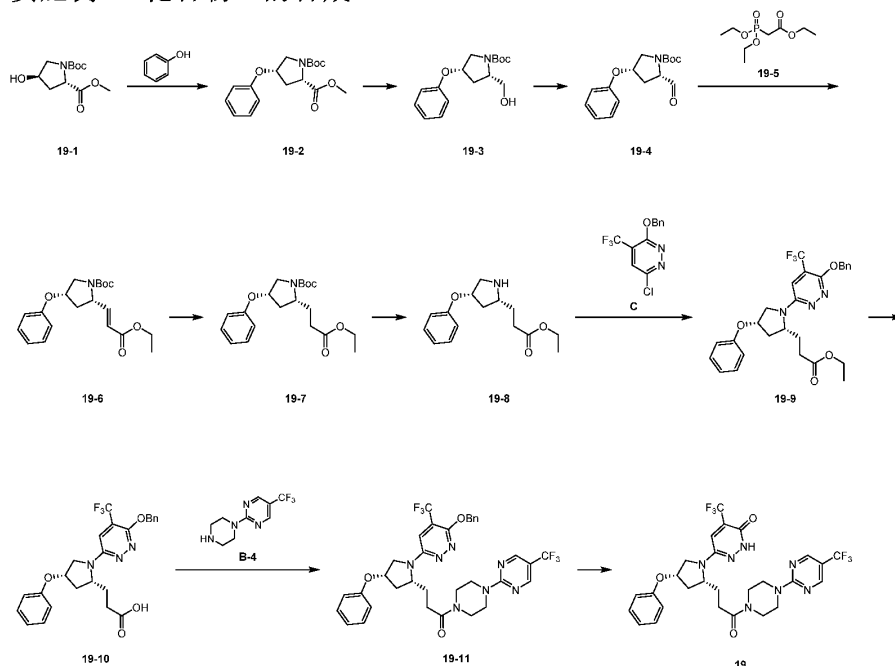
(4) 向化合物**18-5** (356 mg, 2.08 mmol) 的甲苯 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (300 mg, 1.04 mmol), 碳酸铯 (677 mg, 2.08 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (324 mg, 520 μ mol) 和双(二亚苄基丙酮)钪 (149 mg, 260 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯 (60.0 mL), 用水 (50.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至12 : 1) 分离得到化合物**18-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值424, 实测值424。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.02-2.14 (m, 4H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 3H)。

(5) 向化合物**18-6** (290 mg, 685 μ mol) 的乙醇 (2.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (172 mg, 4.11 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值到7, 用二氯甲烷 (25.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**18-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值396, 实测值396。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 5.51-5.59 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.07-2.18 (m, 4H), 1.81-1.95 (m, 2H)。

(6) 向中间体**18-7** (230 mg, 582 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (242 mg, 698 μ mol), 二异丙基乙基胺 (376 mg, 2.91 mmol, 507 μ L) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.48 g, 2.33 mmol, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液加入二氯甲烷 (60.0 mL), 用水 (50.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至8 : 1) 分离得到化合物**18-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值610, 实测值610。

(7) 向化合物**18-8** (300 mg, 492 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钨碳(300 mg), 反应液在氢气气氛25 $^{\circ}$ C下搅拌5小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 150 mm $\times$ 40 mm 10 μ m, A:水 (10 mmol/L碳酸氢铵); B:乙腈, 40%-70%: 10分钟)分离得到化合物**18**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值520, 实测值520。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.88-1.99 (m, 3H), 1.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45-1.53 (m, 1H)。

实施例19 化合物19的合成



10

(1) 0 $^{\circ}$ C下向化合物**19-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入苯酚 (2.11 g, 22.4 mmol), 三苯基膦 (5.88 g, 22.4 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯(4.53 g, 22.4 mmol, 4.36 mL), 反应液在氮气保护25 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。向反应液中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用水 (50.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**19-2**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值266, 实测值266。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.38-4.58 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.38-2.51 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 17.6 Hz, 9H)。

15

(2) 向化合物**19-2** (2.48 g, 7.72 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (322 mg, 8.49 mmol), 反应液氮气保护0 $^{\circ}$ C下搅拌0.5小时。向反应液中加入水 (2.0 mL), 氢氧化钠水溶液 (0.5 mL, 15%), 过滤, 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 2) 洗涤, 合

并有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**19-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值238, 实测值238。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.92 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.57-3.75 (m, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 1.45-1.49 (m, 9H)。

(3) 向草酰氯 (237 mg, 1.87 mmol, 164 μ L) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二甲基亚砜 (266 mg, 3.41 mmol, 266 μ L), 反应液在-78℃氮气保护下搅拌0.5小时。加入化合物**19-3** (500 mg, 1.70 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中, 继续在-78℃下搅拌1小时。向反应液中加入三乙胺 (431 mg, 4.26 mmol, 593 μ L), 随后加入水 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (40.0 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**19-4**。

(4) 0℃下向氢化钠 (41.0 mg, 1.03 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**19-5** (212 mg, 947 μ mol, 187 μ L), 反应液在0℃下搅拌1小时, 随后向反应液中加入化合物**19-4** (230 mg, 789 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下0℃下搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和氯化铵水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**19-6**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值262, 实测值262。

(5) 向化合物**19-6** (180 mg, 498 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (0.05 g), 反应液在氢气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**19-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值364, 实测值364。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 2H), 6.92-7.01 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84-4.91 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.72-4.04 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.21-1.27 (m, 3H)。

(6) 向化合物**19-7** (145 mg, 398 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入盐酸 (4 mol/L的二氧六环溶液, 500 μ L), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**19-8**。

(7) 向化合物**19-8** (86.0 mg, 326 μ mol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入化合物C (75.4 mg, 261 μ mol), 碳酸铯 (212 mg, 653 μ mol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (40.6 mg, 65.3 μ mol) 和双(二亚苄基丙酮)钯 (29.0 mg, 32.6 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用水 (70.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石

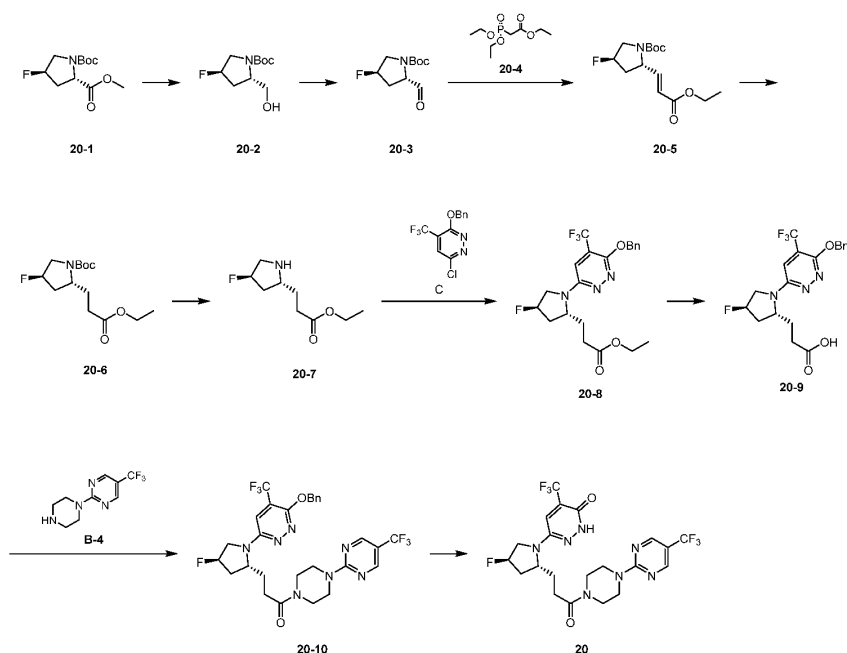
油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**19-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值516, 实测值516。

(8) 向化合物**19-9** (65.0 mg, 126.0 μmol) 的乙醇 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (31.7 mg, 756 μmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液
5 中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值到7, 用二氯甲烷 (25.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**19-10**。MS-ESI $[M-H]^-$, 计算值486, 实测值486。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.51-5.59 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.34 (d, $J =$
10 5.6 Hz, 1H), 3.84-4.01 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 2H)。

(9) 向中间体**19-10** (50.0 mg, 102 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (52.4 mg, 151 μmol), 二异丙基乙基胺 (66.2 mg, 512 μmol , 89.3 μL) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (261 mg, 410 μmol , 244 μL , 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用水 (20.0
15 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**19-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值702, 实测值702。

(10) 向化合物**19-11** (36.0 mg, 51.3 μmol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (20 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 36%-66%: 12分钟) 分离得到化合物**19**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值612, 实测值612。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 3H), 5.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.72-3.81 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.37-2.45 (m,
25 1H), 2.26 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H)。

实施例20 化合物20的合成



(1) 向化合物**20-1** (5.00 g, 20.2 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (844 mg, 22.2 mmol), 反应液氮气保护0℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入水 (4.0 mL), 氢氧化钠水溶液 (0.5 mL, 15%), 过滤, 用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**20-2**。

(2) 向化合物**20-2** (500 mg, 2.28 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (967 mg, 2.28 mmol), 反应液在25℃氮气保护下搅拌1小时。加入硫代硫酸钠溶液 (10.0 mL) 淬灭反应, 随后加入水 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**20-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43-9.58 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.49-3.67 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 9H)。

(3) 0℃下向氢化钠 (59.8 mg, 1.50 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (8.0 mL) 溶液中加入化合物**20-4** (309 mg, 1.38 mmol, 273 μL), 反应液在0℃下搅拌1小时, 随后向反应液中加入化合物**20-3** (250 mg, 1.15 mmol), 反应液在氮气保护下0℃下搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和氯化铵水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至6 : 1) 分离得到化合物**20-5**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值188, 实测值188。

(4) 向化合物**20-5** (260 mg, 904 μmol) 的四氢呋喃 (8.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (0.06 g), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌12小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物

20-6。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值190, 实测值190。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04-5.17 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75-4.05 (m, 2H), 3.25-3.42 (m, 1H), 2.10-2.46 (m, 4H), 1.67-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(5) 向化合物**20-6** (180 mg, 622 μ mol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**20-7**。

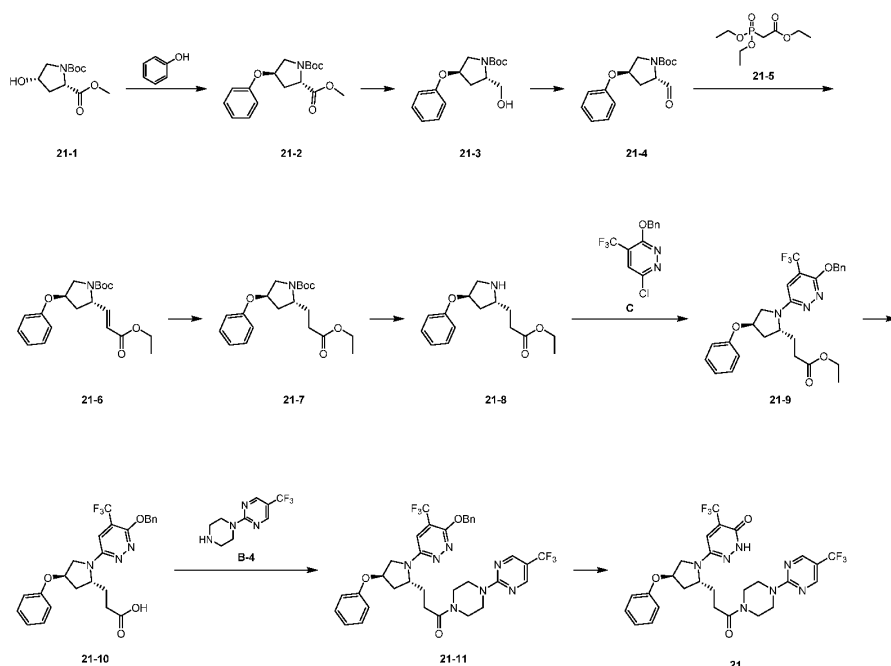
(6) 向化合物**20-7** (36.4 mg, 192 μ mol) 的二氧六环 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (50.0 mg, 173 μ mol), 碳酸铯 (188 mg, 577 μ mol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (23.9 mg, 38.4 μ mol) 和双(二亚苄基丙酮)钯 (17.6 mg, 19.2 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用水 (70.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**20-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值442, 实测值442。

(7) 向化合物**20-8** (77.0 mg, 174 μ mol) 的乙醇 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (21.9 mg, 523 μ mol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值到7, 用二氯甲烷 (25.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**20-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值414, 实测值414。

(8) 向中间体**20-9** (70.0 mg, 169 μ mol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (47.2 mg, 203 μ mol), 二异丙基乙基胺 (65.6 mg, 508 μ mol, 88.4 μ L) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (323 mg, 508 μ mol, 302 μ L, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用水 (20.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**20-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值628, 实测值628。

(9) 向化合物**20-10** (60.0 mg, 95.6 μ mol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (30 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌12小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 50%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**20**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值538, 实测值538。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.23-5.37 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 4H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 5H), 3.46-3.52 (m, 3H), 3.16-3.21 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 1H)。

实施例21 化合物21的合成



(1) 0℃下向化合物**21-1** (5.00 g, 20.3 mmol)的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入苯酚 (2.11 g, 22.4 mmol, 1.97 mL), 三苯基膦 (5.88 g, 22.4 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (4.53 g, 22.4 mmol, 4.36 mL), 反应液在氮气保护25℃下搅拌12小时。向反应液5 中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (50.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**21-2**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值222, 实测值222。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.33 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.41-4.55 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 10 5H), 2.45-2.59 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 9H)。

(2) 向化合物**21-2** (6.00 g, 18.6 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (779 mg, 20.5 mmol), 反应液氮气保护0℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入水 (2.0 mL), 氢氧化钠水溶液 (0.5 mL, 15%), 过滤, 用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到15 化合物**21-3**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值238, 实测值238。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.33 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.84-1.86 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 9H)。

(3) 向化合物**21-3** (500 mg, 1.70 mmol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (722 mg, 1.70 mmol), 反应液在25℃氮气保护下搅拌1小时。加入硫代硫酸钠溶液 (10.0 mL) 淬灭反应, 随后加入水 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 1) 洗涤, 有机相用无水硫

酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**21-4**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值192, 实测值192。

(4) 0℃下向氢化钠 (62.4 mg, 1.56 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (8.0 mL) 溶液中加入化合物**21-5** (323 mg, 1.44 mmol, 286 μ L), 反应液在0℃下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**21-4** (350 mg, 1.20 mmol), 反应液在氮气保护下0℃下搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和氯化铵水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至6 : 1) 分离得到化合物**21-6**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值262, 实测值262。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.31 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 3H), 5.88-5.93 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.54-4.68 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(5) 向化合物**21-6** (350 mg, 968 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钡碳(0.1 g), 反应液在氢气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**21-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值364, 实测值364。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.31 (m, 1.5H), 7.24-7.25 (m, 0.5H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00-4.07 (s, 1H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**21-7** (300 mg, 825 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 分液后有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2)和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**21-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值264, 实测值264。

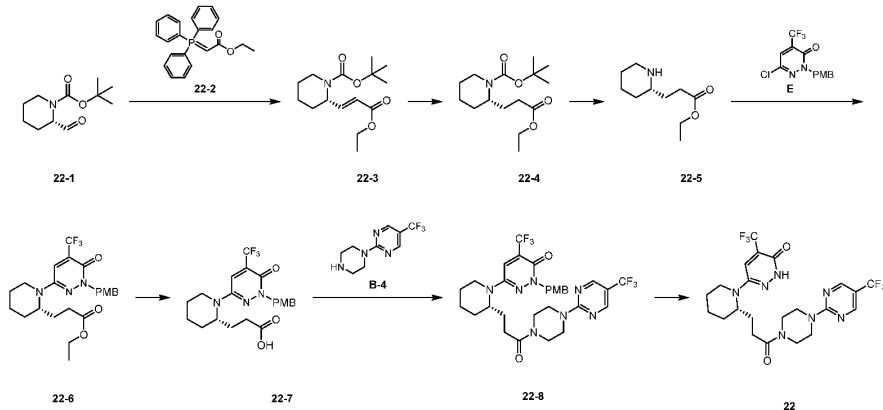
(7) 向化合物**21-8** (70.0 mg, 265 μ mol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (69.0 mg, 239 μ mol), 碳酸铯 (173 mg, 531 μ mol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.3 mg, 26.5 μ mol) 和双(二亚苄基丙酮)钯 (33.1 mg, 53.1 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用水 (70.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**21-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值516, 实测值516。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.48 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 6.96-6.99 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 0.5H), 4.08-4.10 (m, 0.5H), 3.98-4.00 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1 H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(8) 向化合物**21-9** (130 mg, 252 μ mol) 的乙醇 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (52.9 mg, 1.26 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值到7, 用二氯甲烷 (25.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**21-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值488, 实测值488。

(9) 向中间体**21-10** (120 mg, 246 μ mol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (68.6 mg, 295 μ mol), 二异丙基乙基胺 (95.4 mg, 738 μ mol, 129 μ L) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (938 mg, 1.48 mmol, 878 μ L, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用水 (20.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 随后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/甲酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**21-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值702, 实测值702。

(10) 向化合物**21-11** (100 mg, 142 μ mol) 的四氢呋喃 (8.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (30 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 58%-88%: 10分钟) 分离得到化合物**21**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值612, 实测值612。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 3H), 5.09-5.11 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 5H), 3.61-3.70 (m, 5H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H)。

20 实施例22 化合物22的合成



(1) 向化合物**22-1** (2.0 g, 9.38 mmol) 的甲苯 (70.0 mL) 溶液中加入化合物**22-2** (3.59 g, 10.3 mmol), 反应液在50℃下搅拌12小时。向反应液中加入水 (70.0 mL), 用乙酸乙酯 (70.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (70.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 得到化合物**22-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.50-3.06 (m, 2H), 1.58-1.84 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

(2) 向化合物**22-3** (2.43 g, 8.58 μmol) 的四氢呋喃 (25.0 mL) 溶液中加入10%钪碳 (500 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌8小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1: 0至5 : 1) 得到化合物**22-4**。

(3) 向化合物**22-4** (1.95 g, 6.83 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (7.70 g, 67.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。过滤, 减压浓缩, 得到化合物**22-5**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.84 (td, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.04 (dq, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.87-1.95 (m, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.43-1.63 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

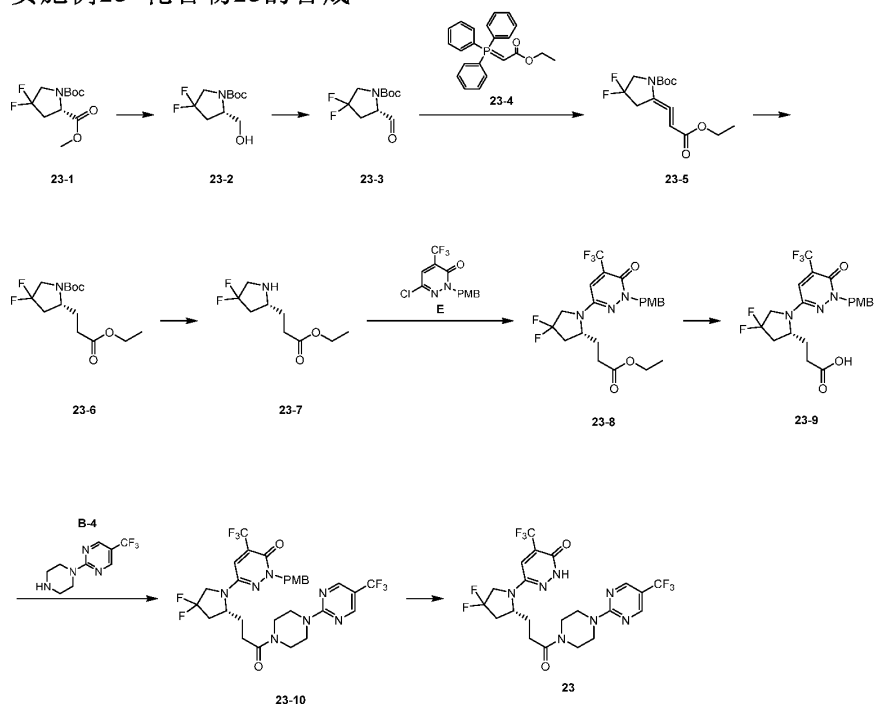
(4) 向化合物**22-5** (104 mg, 564 μmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (150 mg, 470 μmol), 碳酸铯 (460 mg, 1.41 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (58.6 mg, 94.1 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (43.1 mg, 47.1 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌8小时。反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**22-6**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值469, 实测值469。

(5) 向化合物**22-6** (30.0 mg, 64.1 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (13.5 mg, 320 μmol), 反应液在25℃下搅拌8小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于7, 用乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**22-7**。

(6) 向化合物**22-7** (20.0 mg, 45.5 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (21.1 mg, 91.0 μmol), 三乙胺 (4.61 mg, 45.5 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (115 mg, 182 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取, 用饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1) 分离得到化合物**22-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值654, 实测值654。

(7) 向化合物**22-8** (5.0 mg, 7.65 μmol) 的三氟乙酸 (2.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.2 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取, 用饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm , A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 50%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**22**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值534, 实测值534。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48-8.69 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 4H), 3.57-3.70 (m, 4H), 2.97-3.16 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H)。

实施例23 化合物23的合成



(1) 0℃向化合物**23-1** (5.0 g, 18.8 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (786 mg, 20.7 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌0.5小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**23-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15-4.35 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 3H), 2.40-2.57 (m, 1H), 2.07-2.31 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 9H)。

(2) 向化合物**23-2** (3.0 g, 12.6 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (5.36 g, 12.6 mmol), 反应液在25℃下搅拌5小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (50.0 mL), 加入水 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL × 2) 萃取, 碳酸氢钠 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 得到化合物**23-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45-9.69 (m, 1H), 4.24-4.48 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 9H)。

(3) 向化合物**23-3** (1.30 g, 5.53 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**23-4** (2.31 g, 6.63 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 得到化合物**23-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75-6.89 (m, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 4.52-4.79 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.79-3.93 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

(4) 向化合物**23-5** (900 mg, 2.95 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(500 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌6小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到

化合物**23-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70-4.18 (m, 4H), 3.52-3.67 (m, 1H), 2.41-2.59 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 9H), 1.23-1.29 (m, 3H)。

5 (5) 向化合物**23-6** (400 mg, 1.3 mmol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。有机相用碳酸氢钠调节pH > 8, 用水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取, 用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**23-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11-4.19 (m, 2H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

10 (6) 向化合物**23-7** (250 mg, 1.21 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (346 mg, 1.09 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (150 mg, 241 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (110 mg, 120 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌2小时。反应液加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**23-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值490, 实测值490。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.53 (m, 1H), 7.42-7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.83-6.90 (m, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.07-5.25 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 3H), 2.51-2.66 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 3H), 1.25-1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

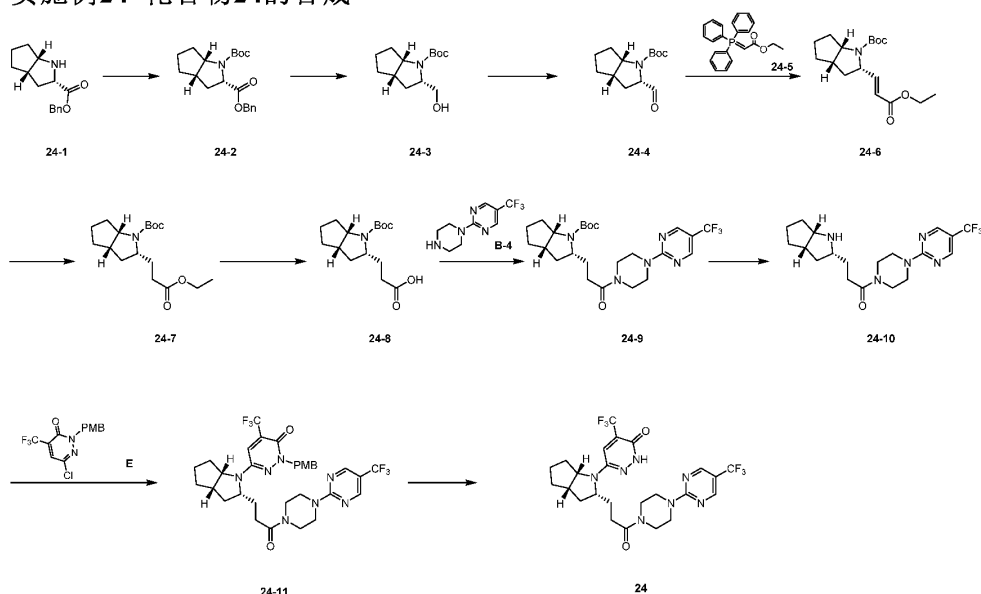
20 (7) 向化合物**23-8** (150 mg, 306 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (77.1 mg, 1.84 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌1小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 用水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**23-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值462, 实测值462。

25 (8) 向化合物**23-9** (70.0 mg, 151 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (105 mg, 303 μmol), 二异丙基乙胺 (98.0 mg, 758 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (386 mg, 606 μmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (50.0 mL), 二氯甲烷 (50.0 mL × 2) 萃取, 用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**23-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值676, 实测值676。

30 (9) 向化合物**23-10** (50.0 mg, 74.0 μmol) 的三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.3 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠 (50.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL × 2) 萃取, 用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm × 10 μm, A:水

(0.225% 甲酸); B:乙腈, 50%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**23**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值556, 实测值556。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56-8.63 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 2H), 2.37-2.68 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H)。

实施例24 化合物24的合成



(1) 向化合物**24-1** (4.5 g, 16.0 mmol) 的二氯甲烷 (72.0 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (5.23 g, 24.0 mmol), 二异丙基乙胺 (5.16 g, 39.9 mmol) 反应液在25℃搅拌2小时, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**24-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值346, 实测值346。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 5H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.29 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 5H), 1.47 (s, 1H), 1.39 (s, 5H), 1.26 (s, 5H)。

(2) 0℃向化合物**24-2** (500 mg, 1.45 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入氢化铝锂 (66.0 mg, 1.74 mmol), 反应液在0℃下搅拌1小时。向反应液中加入水 (0.1 mL), 15%氢氧化钠 (0.1 mL), 水 (0.3 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**24-3**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06-4.21 (m, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.56-3.69 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.54-1.76 (m, 4H), 1.45-1.49 (m, 9H), 1.21-1.30 (m, 1H)。

(3) 向化合物**24-3** (690 mg, 2.86 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.82 g, 4.29 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (15.0 mL), 用乙酸乙酯 (120 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 得到化合物**24-4**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43-9.59 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 2.22 (br dd, $J =$

12.8, 7.2 Hz, 1H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 9H)。

(4) 向化合物**24-4** (410 mg, 1.71 mmol) 的二氯甲烷 (60.0 mL) 溶液中加入化合物**24-5** (657 mg, 1.88 mmol), 反应液在氮气保护25℃下搅拌12小时。反应液加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 得到化合物**24-6**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值210, 实测值210。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (br dd, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.56-2.72 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 10H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

(5) 向化合物**24-6** (300 mg, 970 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10%钨碳(140 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**24-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值312, 实测值312。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.58-1.69 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) 向化合物**24-7** (300 mg, 963 μmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (500 mg, 11.9 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于7, 乙酸乙酯 (90.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**24-8**。

(7) 向化合物**24-8** (270 mg, 953 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (384 mg, 1.43 mmol), 二异丙基乙胺 (616 mg, 4.76 mmol) 和丙基磷酸三环酞酮溶液 (1.82 g, 2.86 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (80.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**24-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值498, 实测值498。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 3.81-3.99 (m, 6H), 3.71 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.61 (tt, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.23 (dt, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

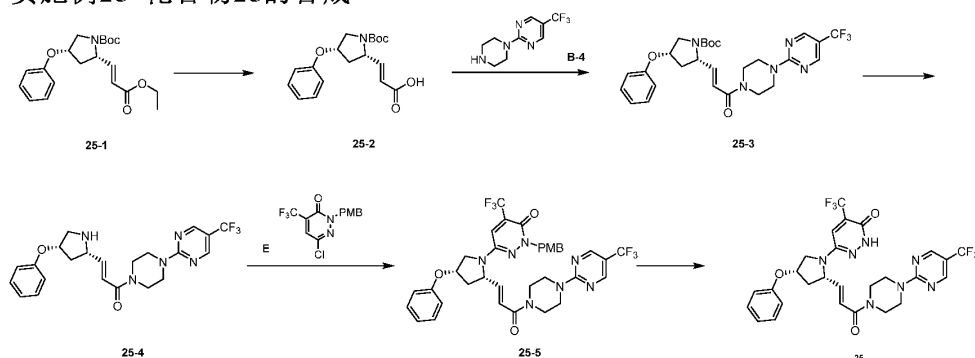
(8) 向化合物**24-9** (460 mg, 925 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节pH = 7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**24-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值398, 实测值398。

(9) 向化合物**24-10** (49.9 mg, 125 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液中加入化合物**E** (40.0 mg, 125 μmol), 碳酸铯(81.8 mg, 251 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(II) (15.8 mg, 18.8 μmol), 反应液在氮

气保护下60℃搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**24-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值680, 实测值680。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14-5.20 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.88-3.96 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.74 (br dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 3H), 1.67 (br dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 3H)。

(10) 向化合物**24-11** (60.0 mg, 88.3 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠调节pH = 7, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 65%-95%: 10分钟)分离得到化合物**24**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值560, 实测值560。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.17 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.93 (br dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 3H), 3.67 (dt, J = 15.2, 5.2 Hz, 4H), 2.72-2.86 (m, 1H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.22 (dtd, J = 13.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.60-1.73 (m, 4H)。

实施例25 化合物25的合成



(1) 向化合物**25-1** (569 mg, 1.57 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (330 mg, 7.87 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于3-4, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取, 加入水(50.0 mL $\times$ 2), 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**25-2**。MS-ESI $[M-^1\text{Bu}+H]^+$, 计算值278, 实测值278。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.97-7.14 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.21-4.34 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 7.3, 4.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.42-1.51 (m, 9H)。

(2) 向化合物**25-2** (142 mg, 425 μ mol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中0℃下加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (247 mg, 1.06 mmol), 三乙胺 (129 mg, 1.28 mmol) 和丙基磷酸三环酞酰溶液 (677 mg, 1.06mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护

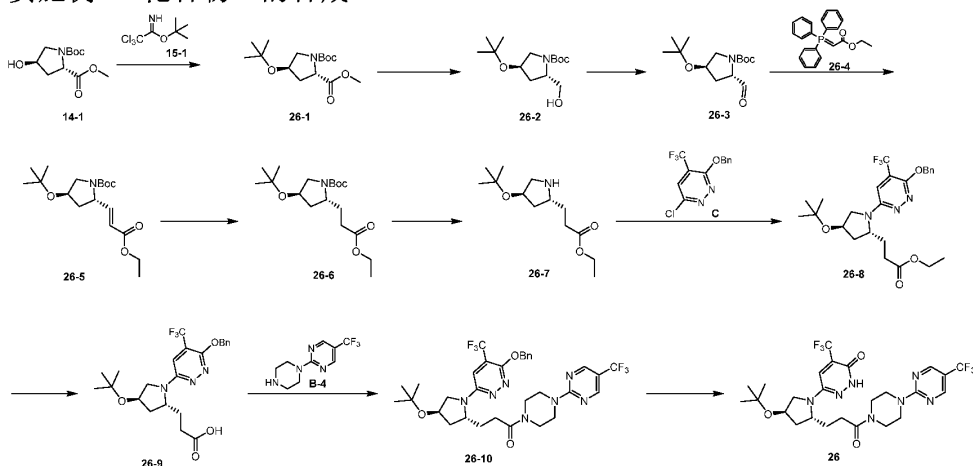
下25℃下搅拌1小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL) 萃取, 用饱和食盐水 (75.0 mL× 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**25-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值548, 实测值548。

(3) 向化合物**25-3** (50.0 mg, 91.3 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸氢钠调节pH = 7-8, 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (25.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**25-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值448, 实测值448。

(4) 向化合物**25-4** (70.0 mg, 156 μ mol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (44.8 mg, 141 μ mol), 碳酸铯 (101 mg, 312 μ mol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (19.4 mg, 31.2 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (14.3 mg, 15.6 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌2小时。反应液加入水 (75.0 mL× 2), 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取, 用饱和食盐水 (75.0 mL× 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化合物**25-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值730, 实测值730。

(5) 向化合物**25-5** (30.0 mg, 41.1 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入碳酸氢钠调节pH = 7-8, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法(Phenomenex C18, 75 mm × 30 mm 3 μ m, A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 35%-65%: 12分钟) 分离得到化合物**25**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值610, 实测值610。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47-8.72 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91-7.01 (m, 3H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.76-4.79 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 4H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H)。

实施例26 化合物26的合成



(1) 在化合物 **14-1** (5.00 g, 20.4 mmol) 的氟苯 (50.0 mL) 溶液中, 加入 2,6-二甲基吡啶 (1.09 g, 10.2 mmol) 和双 (三氟甲基磺酰基) 氨基 (1.43 g, 5.10 mmol), 然后于 20℃ 下滴加 **15-1** (22.3 g, 101 mmol, 18.3 mL)。滴加完毕, 反应液于 25℃ 反应 3 小时。反应液过

滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **26-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20-4.41 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 4H), 3.11-3.28 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (s, 9H)。

5 (2) 将四氢铝锂 (484 mg, 12.7 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液冷却至 0℃, 缓慢加入化合物 **26-1** (3.2 g, 10.6 mmol) 的四氢呋喃 (32.0 mL) 溶液。反应液于 0℃ 下反应 0.5 小时。向反应液中加入水 (1.0 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (1.0 mL), 水 (3.0 mL) 和硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **26-2**。

10 (3) 将化合物 **26-2** (2.59 g, 9.47 mmol) 溶于二氯甲烷 (25.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (4.02 g, 9.47 mmol, 2.93 mL)。反应液在 25℃ 反应 8 小时。将反应液倒入水 (20.0 mL) 中, 搅拌 10 分钟, 乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **26-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38-9.58 (m, 1H), 4.09-4.34 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.16-3.40 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 15 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (m, 6H), 1.16 (s, 9H)。

(4) 向化合物 **26-3** (1.15 g, 4.24 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **26-4** (1.62 g, 4.66 mmol), 25℃ 下反应 12 小时。将反应液倒入冰水 (10.0 mL) 中, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压 20 浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **26-5**。

(5) 向化合物 **26-5** (1.3 g, 3.81 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入 10% 钨碳 (0.5 g), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃ 下搅拌 12 小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物 **26-6**。

25 (6) 向化合物 **26-6** (0.2 g, 582 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (616 mg, 5.40 mmol) 的二氯甲烷 (0.8 mL) 溶液, 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 7, 分液后有机相用水 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **26-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 244, 实测值 244。

30 (7) 向化合物 **26-7** (120 mg, 493 μ mol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物 **C** (121 mg, 419 μ mol), 碳酸铯 (482 mg, 1.48 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (61.4 mg, 98.6 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (45.2 mg, 49.3 μ mol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 12 小时。将反应液倒入水 (10.0 mL) 中, 乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **26-8**。¹H NMR (400 35 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.49 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.10-7.19 (m,

1H), 5.55-5.61 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.25-1.27 (m, 3H), 1.22-1.24 (m, 9H)。

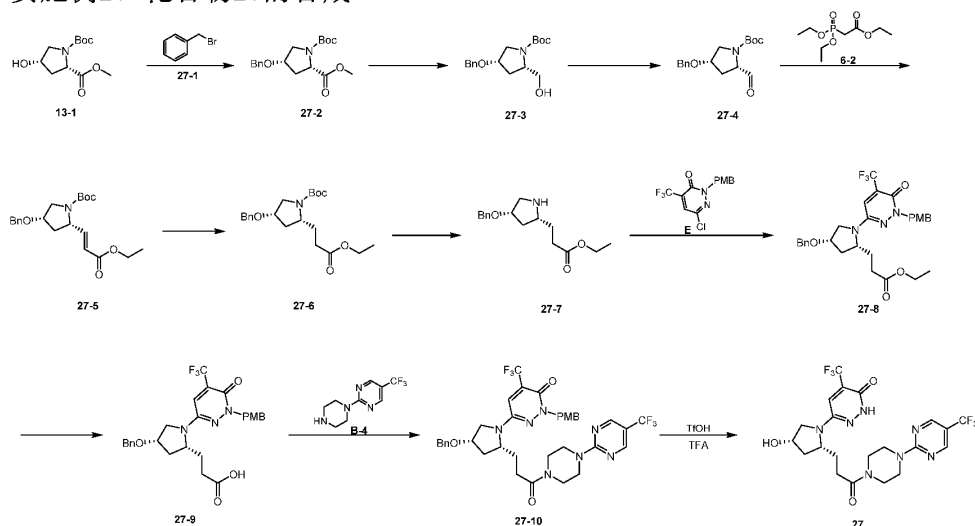
(8) 将化合物**26-8** (50 mg, 100 μ mol) 溶于四氢呋喃 (6.0 mL) 和水 (2.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (21.6 mg, 504 μ mol), 25 $^{\circ}$ C 反应8小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L), 调节pH至8, 搅拌5分钟。乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**26-9**。

(9) 向化合物**26-9** (25 mg, 53.5 μ mol) 和化合物**B-4** (24.8 mg, 106 μ mol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (5.41 mg, 53.5 μ mol, 7.44 μ L), 冷却至0 $^{\circ}$ C, 加入50%丙基磷酸酐 (136 mg, 214 μ mol, 127 μ L)。反应液于25 $^{\circ}$ C反应0.5小时。将反应液倒入水 (10.0 mL) 中, 乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**26-10**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值682, 实测值682。

(10) 向化合物**26-10** (25.0 mg, 36.7 μ mol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (10.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25 $^{\circ}$ C下搅拌8小时。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备反相高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 53%-83%: 8分钟) 分离得到化合物**26**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值592, 实测值592。 1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 4H), 3.68-3.77 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 4H), 1.22 (s, 9H)。

实施例27 化合物27的合成



(1) 0 $^{\circ}$ C下, 在化合物**13-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中, 加入60%氢化钠 (978 mg, 24.4 mmol), 搅拌10分钟。0 $^{\circ}$ C下, 向反应液中加入化合物**27-1** (3.84

g, 22.4 mmol, 2.66 mL) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液, 然后于 25℃ 反应 1 小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 有机层依次用水 (375 mL × 2) 和饱和氯化钠 (375 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **27-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 336, 实测值 336。

(2) 将化合物 **27-2** (500 mg, 1.49 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液冷却至 0℃, 缓慢加入四氢铝锂 (84.8 mg, 2.24 mmol)。反应液于 0℃ 下反应 1.5 小时。向反应液中加入水 (0.1 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (0.1 mL), 水 (0.3 mL) 和硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (30.0 mL) 稀释, 依次用水 (50.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **27-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值 252, 实测值 252。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.39 (m, 5H), 4.46-4.56 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.66-3.82 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

(3) 将化合物 **27-3** (3.00 g, 9.76 mmol) 溶于二氯甲烷 (70.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (6.21 g, 14.6 mmol, 4.53 mL)。反应液在 25℃ 反应 1 小时。将反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液 (50.0 mL) 中, 搅拌 10 分钟, 乙酸乙酯 (150.0 mL) 萃取。有机相依次用水 (150 mL × 2) 和饱和食盐水 (150 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **27-4**。

(4) 0℃ 下, 向 60% 氢化钠 (30.6 mg, 766 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **6-2** (158 mg, 707 μmol, 140 μL), 0℃ 下搅拌 30 分钟, 再加入化合物 **27-4** (180 mg, 589 μmol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液, 0℃ 下继续反应 30 分钟。将反应液倒入冷水 (10.0 mL) 中, 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取。有机相依次用水 (75.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **27-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.40 (m, 5H), 6.85-7.09 (m, 1H), 5.77-5.96 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.05-4.26 (m, 3H), 3.56-3.63 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.94-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.40-1.46 (m, 9H), 1.23-1.30 (m, 3H)。

(5) 向化合物 **27-5** (120 mg, 319 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (30.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃ 下搅拌 2 小时。反应液过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **27-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 378, 实测值 378。

(6) 向化合物 **27-6** (500 mg, 1.32 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 7 以上, 二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 依次用水 (75.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **26-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值278, 实测值278。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.40 (m, 5H), 4.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.32 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.93-2.13 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

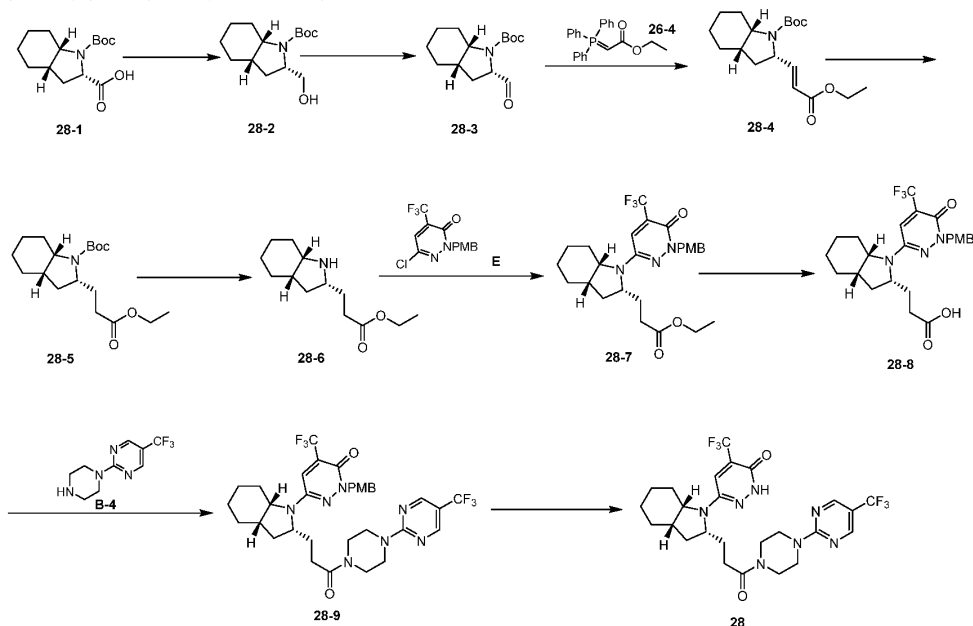
- 5 (7) 向化合物**26-7** (150 mg, 540 μ mol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (155 mg, 486 μ mol), 碳酸铯 (352 mg, 1.08 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (67.3 mg, 108 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (49.5 mg, 54.0 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌2小时。反应液过滤, 减压浓缩。反应残留物溶于乙酸乙酯 (30.0 mL), 依次用水 (75.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。
- 10 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**27-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值560, 实测值560。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.28-7.39 (m, 5H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.06-5.21 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 3H), 1.90-2.01 (m,
- 15 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- (8) 将化合物**27-8** (70.0 mg, 125 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (2.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (15.7 mg, 375 μ mol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至7左右。再加入二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 用水 (75.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**27-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值532,
- 20 实测值532。

- (9) 向化合物**27-9** (92.0 mg, 173 μ mol) 和化合物**B-4** (80.3 mg, 346 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (67.1 mg, 519 μ mol, 90.4 μ L), 冷却至0℃, 加入50%丙基磷酸酐 (330 mg, 519 μ mol, 308 μ L)。反应液于25℃反应1小时。将反应液用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 依次用水 (75.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (75.0 mL $\times$ 2)
- 25 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**27-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值746, 实测值746。

- (10) 向化合物**27-10** (14.0 mg, 18.7 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.13 mmol, 0.1 mL), 在25℃下搅拌30分钟。反应液用饱和碳酸氢钠调节pH至7-8, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取。有机相依次用水 (30.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 10%-70%: 15分钟) 分离得到化合物**27**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 2H),
- 30 2.21-2.30 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H)。
- 35

实施例28 化合物28的合成



(1) 将化合物**28-1** (4.00 g, 14.9 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液冷却至0℃, 缓慢加入1 mol/L 硼烷四氢呋喃溶液 (44.6 mL), 于25℃下反应2小时。反应完毕, 将反应液冷却至0℃, 用甲醇 (50.0 mL) 淬灭, 加入水 (50.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**28-2**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值256, 实测值256。

(2) 将化合物**28-2** (3.30 g, 11.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (40.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (7.40 g, 17.5 mmol) 和碳酸氢钠 (2.93 g, 34.9 mmol)。反应液在25℃反应12小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (5.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (15.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20 : 1至2 : 1) 分离得到化合物**28-3**。

(3) 向化合物**28-3** (1.00 g, 3.95 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (1.51 g, 4.34 mmol), 25℃下反应12小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 二氯甲烷 (15.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20 : 1至2 : 1) 分离得到化合物**28-4**。

(4) 向化合物**28-4** (580 mg, 1.79 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (100 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**28-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值326, 实测值326。

(5) 向化合物**28-5** (300 mg, 963 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.75 mL, 10.1 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值到7, 二氯甲烷 (15.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20 : 1至2 : 1) 分离得到化合物

28-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02-3.22 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 4H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H)。

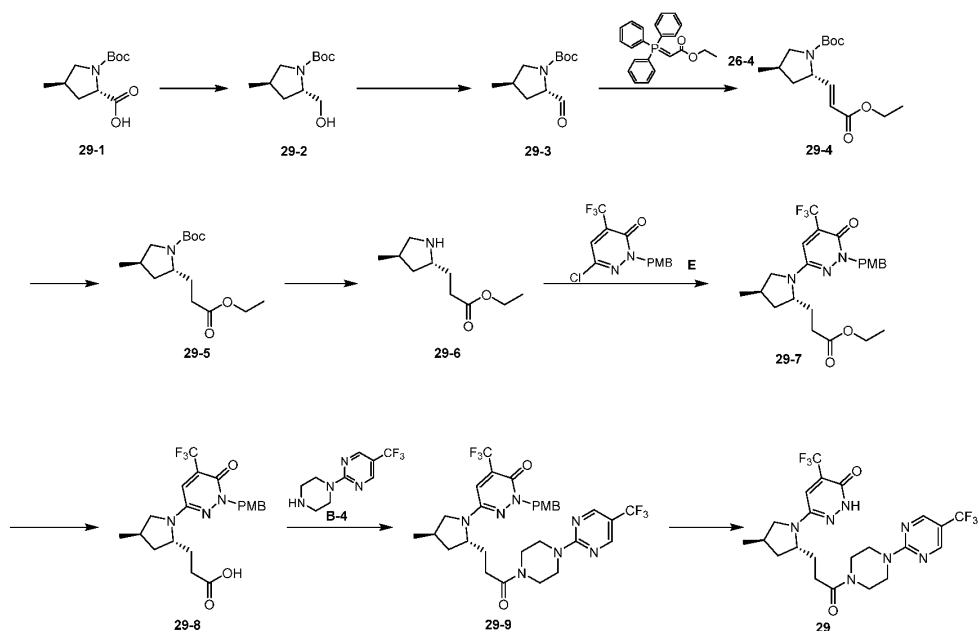
(6) 向化合物**E** (70.7 mg, 222 μmol), **28-6** (50.0 mg, 222 μmol), 碳酸铯 (145 mg, 444 μmol) 和 (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)] 钨(II)甲磺酸 (37.1 mg, 44.4 μmol) 的混合物中加入二氧六环 (1.5 mL), 在氮气保护, 100℃搅拌12小时。反应液过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至47 : 3) 分离得到化合物**28-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值508, 实测值508。

(7) 将化合物**28-7** (30.0 mg, 59.1 μmol) 溶于四氢呋喃 (0.6 mL) 和水 (0.2 mL), 加入一水合氢氧化锂 (50.0 mg, 1.19 mmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至6, 二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**28-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值480, 实测值480。

(8) 向化合物**28-8** (20.0 mg, 41.7 μmol) 和化合物**B-4** (13.0 mg, 55.9 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.03 mL, 172 μmol), 冷却至0℃, 加入50%丙基磷酸酐 (0.03 mL, 50.4 μmol)。反应液于25℃反应2小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至67 : 33) 分离得到化合物**28-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值694, 实测值694。

(9) 向化合物**28-9** (15.0 mg, 21.6 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.13 mmol, 0.1 mL), 在25℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 60%-90%: 10分钟)分离得到化合物**28**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值574, 实测值574。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 3.87-4.05 (m, 5H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.39-1.56 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 2H)。

实施例29 化合物29的合成



(1) 将化合物**29-1** (1.00 g, 4.36 mmol) 的四氢呋喃 (15.0 mL) 溶液冷却至0℃, 缓慢加入1 mol/L硼烷四氢呋喃溶液 (19.6 mL), 于25℃下反应5小时。反应完毕, 将反应液冷却至0℃, 用甲醇 (25.0 mL) 淬灭, 加入水 (50.0 mL), 二氯甲烷 (300.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**29-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00-4.08 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.58-1.81 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

(2) 将化合物**29-2** (938 mg, 4.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (2.22 g, 5.23 mmol)。反应液在25℃反应12小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (30.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至9 : 1) 分离得到化合物**29-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51-9.64 (m, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.02-1.10 (m, 3H)。

(3) 向化合物**29-3** (620 mg, 2.91 mmol) 的二氯甲烷 (12.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (1.22 g, 3.49 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至9 : 1) 分离得到化合物**29-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.82 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.34-4.57 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

(4) 向化合物**29-4** (630 mg, 2.22 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (200 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压

浓缩, 得到化合物**29-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.27-2.36 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00-1.05 (m, 3H)。

5 (5) 向化合物**29-5** (620 mg, 2.17 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2.0 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液减压浓缩, 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到10, 二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**29-6**。

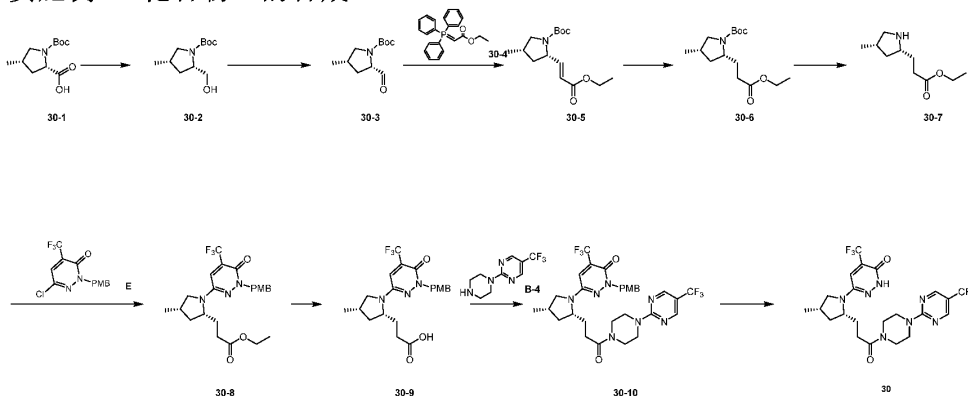
(6) 向化合物**E** (250 mg, 785 μ mol)和**29-6** (132 mg, 713 μ mol) 的甲苯 (4.0 mL) 10 溶液中加入碳酸铯 (465 mg, 1.43 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (88.8 mg, 143 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (65.3 mg, 71.3 μ mol), 在氮气保护, 80℃搅拌4小时。反应液过滤, 减压浓缩。所得残留物溶于乙酸乙酯 (50.0 mL), 水洗涤 (50.0 mL)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至7 : 3) 分离得到化合物**29-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值468, 实测值468。¹H NMR (400 15 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.50 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.23-1.30 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(7) 将化合物**29-7** (50.0 mg, 107 μ mol) 溶于四氢呋喃 (2.0 mL) 和水 (0.5 mL), 20 加入一水合氢氧化锂 (25.0 mg, 1.04 mmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至5, 二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**29-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值440, 实测值440。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.47 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.34-2.53 (m, 3H), 1.89 (br dd, 25 $J = 12.8, 6.0$ Hz, 2H), 1.57-1.71 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(8) 向化合物**29-8** (45.0 mg, 102 μ mol) 和化合物**B-4** (33.0 mg, 123 μ mol) 的二氯 甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (66.2 mg, 512 μ mol) 和50%丙基磷酸酐 (196 mg, 307 μ mol, 183 μ L)。反应液于25℃反应2小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅 30 胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至7 : 3) 分离得到化合物**29-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值654, 实测值654。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 5.12-5.19 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 5H), 3.77-3.79 (m, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.61 (dd, $J = 10.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 35 1H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(9) 向化合物**29-9** (38.0 mg, 58.1 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.13 mmol, 0.1 mL), 在25℃下搅拌1小时。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH至7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 58%-78%: 10分钟) 分离得到化合物**29**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值534, 实测值534。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 3.89-4.03 (m, 5H), 3.61-3.72 (m, 5H), 2.88 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.46-2.58 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例30 化合物30的合成



10

(1) 向化合物**30-1** (500 mg, 2.18 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物 (10.9 mL, 1 mol/L), 反应液25℃下搅拌12小时, 反应液0℃加入甲醇 (10.0 mL), 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至3 : 1) 分离得到化合物**30-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89-3.99 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.77 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

(2) 向化合物**30-2** (520 mg, 2.42 mmol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.23 g, 2.90 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 得到化合物**30-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值158, 实测值158。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37-9.52 (m, 1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 3.66-3.82 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.47-1.48 (m, 3H), 1.43 (s, 7H), 1.05-1.10 (m, 3H)。

(3) 向化合物**30-3** (350 mg, 1.64 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**30-4** (629 mg, 1.81 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。反应液中加入水 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 得到化合物**30-5**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值228, 实测值228。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.85 (br d, J =

15.2 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68-3.83 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.12-2.30 (m, 2H), 1.42 (br s, 11H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(4) 向化合物**30-5** (340 mg, 1.20 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钪碳(100 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到
5 化合物**30-6**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71-3.81 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.43 (m, 1H), 1.23-1.26 (m, 3H), 1.06-1.20 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(5) 向化合物**30-6** (320 mg, 1.12 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.45 g, 12.7 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节pH等于
10 10, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**30-7**。

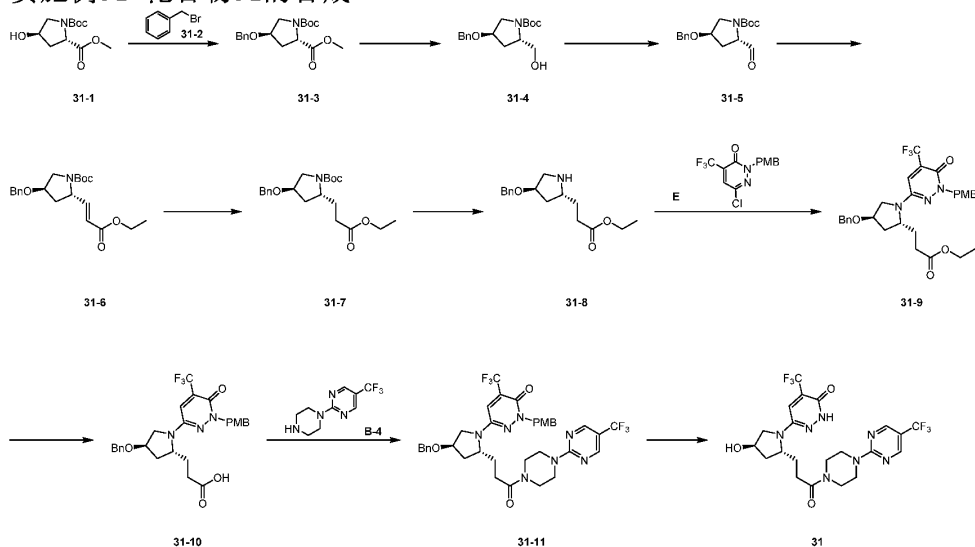
(6) 向化合物**30-7** (100 mg, 540 μmol) 的甲苯 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (190 mg, 594 μmol), 碳酸铯 (352 mg, 1.08 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (67.2 mg, 108 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钼 (49.4 mg, 54.0 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅
15 拌5小时。反应液加入水 (20.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1)分离得到
化合物**30-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值469, 实测值469。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.47 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.27-2.38 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H),
20 1.32-1.41 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

(7)向化合物**30-8** (59.0 mg, 126 μmol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液中加入水 (0.4 mL) 和一水合氢氧化锂 (53.0 mg, 1.26 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌3小时。向
反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 用乙酸乙酯 (60.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**30-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值440, 实
25 测值440。

(8)向化合物**30-9** (70.0 mg, 159 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物
B-4的三氟乙酸盐 (59.9 mg, 223 μmol), 二异丙基乙胺 (103 mg, 796 μmol) 和丙基磷
酸三环酸酐溶液 (304 mg, 478 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下
25℃下搅拌4小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于7, 二氯甲烷
30 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/
乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**30-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值654, 实测
值654。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 6.81-6.87 (m, 2H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 1H), 3.92 (br s, 5H), 3.77-3.79 (m, 3H), 3.66-3.75 (m,
2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.32-2.41 (m, 3H),
35 2.17-2.28 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(9) 向化合物**30-10**的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.10 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠调节pH等于7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 50%-80%: 10分钟)分离得到化合物**30**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值534, 实测值534。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 3.85-3.99 (m, 5H), 3.59-3.69 (m, 5H), 3.07 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 2H), 1.74 (br dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.45 (dt, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

实施例31 化合物31的合成



10

(1) 0℃化合物**31-1** (20.0 g, 81.5 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液中加入氢化钠 (3.91 g, 97.9 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时。再加入化合物**31-2** (16.7 g, 97.9 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下25℃下搅拌15.5小时。加入乙酸乙酯 (500 mL), 饱和氯化铵调节pH小于7, 用水 (500 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (400 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至6 : 1) 分离得到化合物**31-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值236, 实测值236。

(2) 0℃向化合物**31-3** (6.0 g, 17.9 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入氢化铝锂 (747 mg, 19.7 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时。0℃下向反应液中加入水 (1.0 mL), 15%氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至15 : 1) 分离得到化合物**31-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值252, 实测值252。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.39 (m, 5H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

(3) 向化合物**31-4** (5.1 g, 16.6 mmol) 的二氯甲烷 (50.0 mL) 溶液中加入戴斯-

马丁试剂 (10.6 g, 24.9 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入硫代硫酸钠 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL), 水 (100 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至13 : 1) 得到化合物**31-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42-9.57 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 4.47-4.58 (m, 2H), 4.21-4.40 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 3.52-3.82 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 9H)。

(4) 0℃下向氢化钠 (235 mg, 5.87 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (12.0 mL) 溶液中加入膦酰基乙酸三乙酯 (1.22 g, 5.42 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**31-5** (1.38 g, 4.52 mmol) 的四氢呋喃 (13.0 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下0℃下搅拌1.5小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (500 mL), 饱和氯化铵调节pH小于7, 有机相用水 (50.0 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (40.0 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**31-6**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值276, 实测值276。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 9H), 1.28-1.32 (m, 3H)。

(5) 向化合物**31-6** (1.68 g, 4.47 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(150 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌3小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**31-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值378, 实测值378。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28-7.39 (m, 5H), 4.47-4.58 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.78-4.03 (m, 1H), 3.32-3.77 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.78 (td, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 1.42-1.55 (m, 9H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

(6) 向化合物**31-7** (1.8 g, 4.77 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (7.66 g, 67.2 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。有机相用碳酸氢钠 (20.0 mL×2), 用乙酸乙酯 (20.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (20.0 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**31-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值278, 实测值278。

(7) 向化合物**E** (689 mg, 2.16 mmol) 的甲苯 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**31-8** (1.20 g, 4.33 mmol), 碳酸铯 (1.41 g, 4.33 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (674 mg, 1.08 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (311 mg, 541 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (30.0 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至9 : 1) 分离得到化合物**31-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 5.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.21-2.36 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.74-2.02 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.30 (t, *J* =

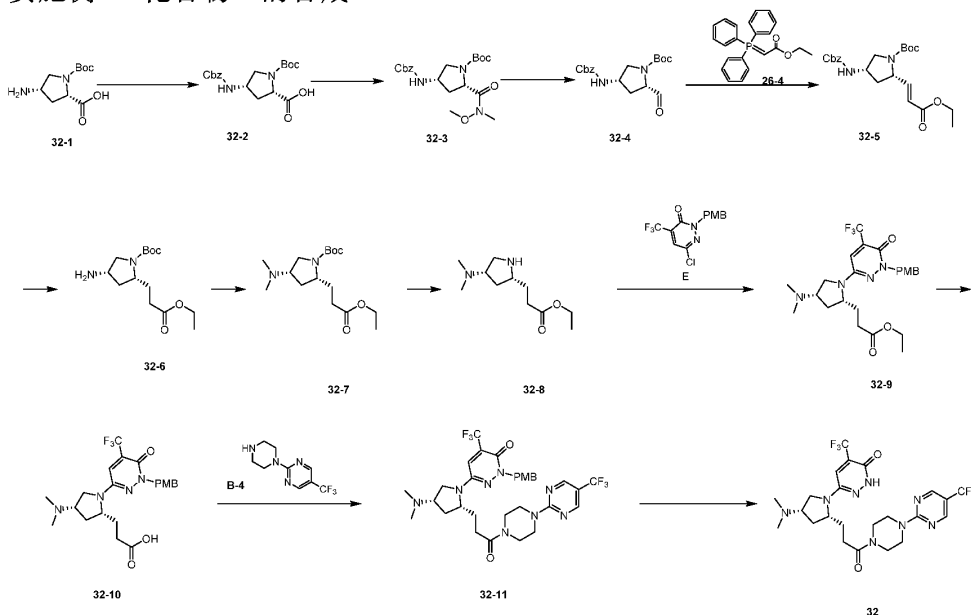
7.2 Hz, 3H)。

(8) 向化合物**31-9** (500 mg, 894 μmol) 的四氢呋喃 (8.0 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (225 mg, 5.36 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌3小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**31-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值532, 实测值532。

(9) 向化合物**31-10** (377 mg, 709 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (247 mg, 1.06 mmol), 二异丙基乙胺 (458 mg, 3.55 mmol) 和丙基磷酸三环酞酮溶液 (1.81 g, 2.84 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌3小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至19 : 1) 分离得到化合物**31-11**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值746, 实测值746。

(10) 向化合物**31-11** (54.0 mg, 72.4 μmol) 的三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (432 μL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 23%-53%: 11分钟) 分离得到化合物**31**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值536, 实测值536。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 3H), 3.38 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H)。

实施例32 化合物32的合成



(1) 向化合物**32-1** (4.25 g, 18.5 mmol) 的水 (55.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠

(0.37g, 9.25 mmol) 和N-苄氧羰基丁二酰亚胺 (3.46 g, 20.3 mmol, 2.90 mL), 25℃下反应6小时。反应完毕, 加入水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**32-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.43 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.25-4.42 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.23-3.43 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.40(s, 6H)。

(2) 将化合物**32-2** (4.40 g, 12.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (40.0 mL), 冷却至0℃。加入硼烷-四氢呋喃 (1 mol/L, 30.2 mL)。反应液于25℃下反应2小时。向反应液中加入甲醇 (25.0 mL), 于25℃下继续反应2小时。加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**32-3**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值351, 实测值351。

(3) 将化合物**32-3** (3.10 g, 8.85 mmol) 溶于二氯甲烷 (40.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (7.50 g, 17.7 mmol)。反应液在25℃下反应5小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (20.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**32-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.62 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.86 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.72 (br dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.26-3.48 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42(s, 6H)。

(4) 向化合物**32-4** (330 mg, 947 μ mol) 的四氢呋喃 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (363 mg, 1.04 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**32-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.32 (m, 5H), 6.79 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.85 (br d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.28 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.20 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.16-3.39 (m, 1H), 2.04-2.0.8 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.27-1.34 (m, 3H)。

(5) 向化合物**32-5** (295 mg, 705 μ mol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10%钨碳 (30 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**32-6**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值287, 实测值287。

(6) 向化合物**32-6** (150 mg, 524 μ mol) 的乙醇 (5.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (157 mg, 5.24 mmol) 和氰基硼氢化钠 (198 mg, 3.14 mmol), 25℃下反应12小时。反应完毕, 加入水(30.0 mL), 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 100 : 1至20 : 1) 分离得到化合物**32-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值315, 实测值315。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78-4.03 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz,

3H)。

(7) 向化合物**32-7** (60.0 mg, 191 μmol) 的二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (790 mg, 6.95 mmol, 514 μmol)，反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到9，乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，
5 减压浓缩得到化合物**32-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值215，实测值215。

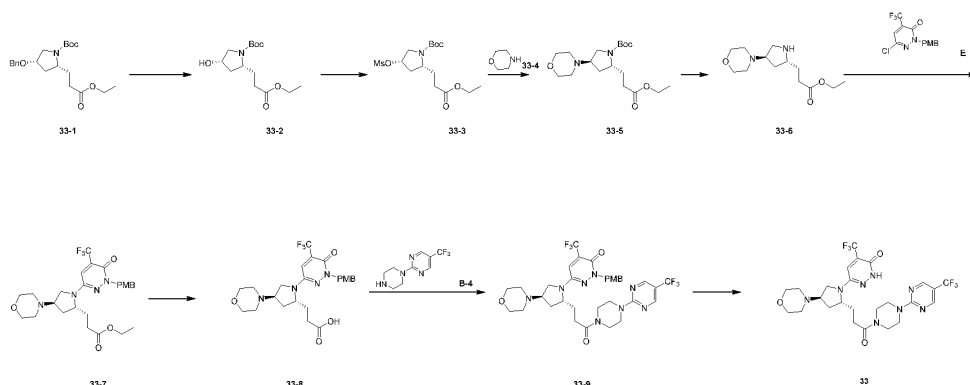
(8) 向化合物**E** (40.2 mg, 126 μmol)，和**32-8** (30.0 mg, 140 μmol) 的二氧六环 (1.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (91.2 mg, 280 μmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (23.4 mg, 28.0 μmol)，在氮气保护，
10 60℃搅拌5小时。反应液过滤，减压浓缩。所得残留物溶于二氯甲烷 (50.0 mL)，水洗 (30.0 mL)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 100 : 1至10 : 1) 分离得到化合物**32-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值497，实测值497。

(9) 将化合物**32-9** (50.0 mg, 101 μmol) 溶于四氢呋喃 (0.9 mL) 和水 (0.3 mL)，加入一水合氢氧化锂 (21.1 mg, 504 μmol)，55℃反应8小时。向反应液中加入1 mol/L
15 盐酸溶液，调节pH<7，乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物**32-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值469，实测值469。

(10) 向化合物**32-10** (30.0 mg, 64.0 μmol)，和**B-4** (9.3 mg, 71.9 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (33.1 mg, 256 μmol) 和50%丙基磷酸酐 (48.9 mg, 76.9 μmol)。反应液于25℃反应4小时。向反应液中加入水 (5.0 mL)，用乙酸乙酯
20 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**32-11**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值683，实测值683。

(11) 向化合物**32-11** (20.0 mg, 29.3 μmol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (340 mg, 2.27 mmol, 200 μL) 在25℃下搅拌30分钟。将反应液用饱和碳酸钠溶液调节至pH>7，乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，
25 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 25%-65%: 14分钟) 分离得到化合物**32**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值563，实测值563。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60-3.72 (m, 5H),
30 3.50-3.56 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H)。

实施例33 化合物33的合成



(1) 向化合物**33-1** (1.30 g, 3.44 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (500 mg), 反应液在氢气氛40℃下搅拌14小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**33-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.96 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(2) 0℃向化合物**33-2** (600 mg, 2.09 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (1.27 g, 12.5 mmol), 甲基磺酰氯 (1.22 g, 10.7 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌12小时, 加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**33-3**。

(3) 向化合物**33-3** (300 mg, 821 μmol) 的乙腈 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**33-4** (1.14 g, 13.1 mmol), 反应液在80℃下搅拌24小时, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**33-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值357, 实测值357。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88-4.05 (m, 1H), 3.79 (br s, 4H), 3.57 (br dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 3.30-3.44 (m, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.44-2.64 (m, 3H), 2.26-2.41 (m, 2H), 1.90 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.58-1.77 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(4) 向化合物**33-5** (150 mg, 421 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节pH = 12, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**33-6**。

(5) 向化合物**E** (54.7 mg, 172 μmol) 的甲苯 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**33-6** (40.0 mg, 156 μmol), 碳酸铯 (102 mg, 312 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (19.4 mg, 31.2 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (14.3 mg, 15.6 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液加入水 (5.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 0 : 1) 分离得到化合物**33-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值539, 实测值539。

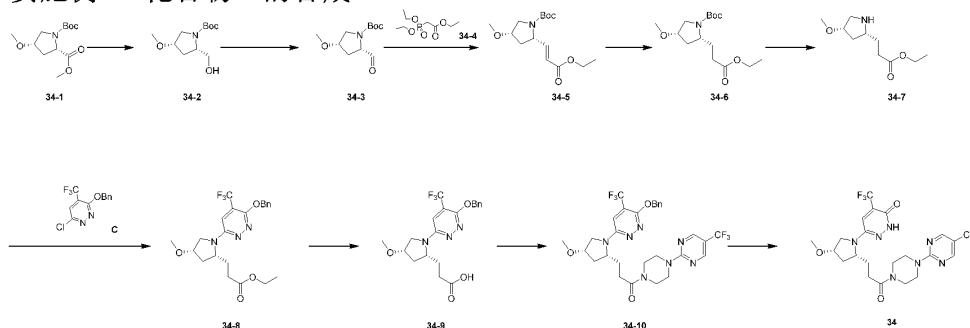
(6) 向化合物**33-7** (38.0 mg, 70.6 μmol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液中加入水 (0.4 mL) 和一水合氢氧化锂 (29.6 mg, 706 μmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌8小时。

向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**33-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值511, 实测值511。

(7) 向化合物**33-8** (30.0 mg, 58.8 μ mol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (15.0 mg, 64.7 μ mol), 二异丙基乙胺 (38.0 mg, 294 μ mol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (112 mg, 176 μ mol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (10.0 mL), 加入二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 =2 : 1) 分离得到化合物**33-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值725, 实测值725。

(8) 向化合物**33-9** (11.0 mg, 15.2 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 碳酸氢钠调节pH值等于7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 20%-50%: 10分钟) 分离得到化合物**33**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值606, 实测值606。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 4.15-4.32 (m, 3H), 4.11 (br dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 3.87-4.06 (m, 7H), 3.70 (q, J = 5.2 Hz, 3H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.58 (br dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H)。

实施例34 化合物34的合成



20

(1) 0℃向化合物**34-1** (1.50 g, 5.78 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入氢化铝锂 (500 mg, 13.2 mmol), 反应液在0℃下搅拌1小时。0℃下向反应液中加入水 (0.5 mL), 15%氢氧化钠 (0.5 mL), 水 (1.5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**34-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 3H), 2.20 (br s, 1H), 1.62-1.85 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

25

(2) 向化合物**34-2** (1.0 g, 4.32 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.2 g, 5.19 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经

硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1 至 1 : 1) 得到化合物**34-3**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值174, 实测值174。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47-9.60 (m, 1H), 4.08 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 9H)。

5 (3) 0°C 下向氢化钠 (45.4 mg, 1.13 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**34-4** (254 mg, 1.13 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**34-3** (200 mg, 872 μmol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下 0°C 下搅拌0.5小时。向反应液中加入冰水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1 至 1 : 1) 分离得到化合物**34-5**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值200, 实测值200。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (br dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.82 (br d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.31-4.57 (m, 1H), 4.20 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.94 (tt, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.47-3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.17-2.32 (m, 1H), 1.96 (br dd, $J = 13.6, 0.9$ Hz, 1H), 1.40-1.46 (m, 9H), 1.25-1.30 (m, 3H)。

15 (4) 向化合物**34-5** (250 mg, 835 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钨碳 (50.0 mg), 反应液在氢气气氛 25°C 下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**34-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值302, 实测值302。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.82-3.94 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 (5) 向化合物**34-6** (200 mg, 664 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节 $\text{pH} = 11$, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**34-7**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27-3.30 (m, 3H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.46 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 5H), 1.92 (qd, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 1H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 3H)。

25 (6) 向化合物**34-7** (65.0 mg, 323 μmol) 的甲苯 (2.0 mL) 溶液中加入化合物C (103 mg, 355 μmol), 碳酸铯 (210 mg, 646 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (40.2 mg, 64.6 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (29.6 mg, 32.3 μmol), 反应液在氮气保护下 80°C 搅拌5小时。反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1) 分离得到化合物**34-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值454, 实测值454。

30 (7) 向化合物**34-8** (89.0 mg, 196 μmol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液中加入水 (0.4 mL) 和一水合氢氧化锂 (82.4 mg, 1.96 mmol), 反应液氮气保护下 25°C 搅拌24小时。
35 向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节 pH 值等于6, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取,

无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**34-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值426, 实测值426。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.48 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.89 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H)。

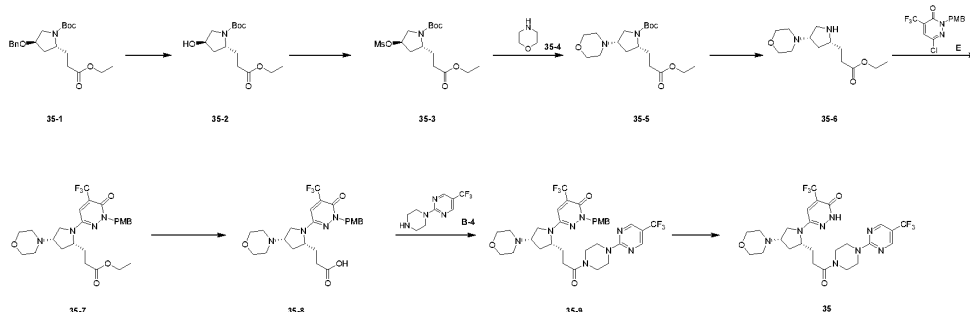
5 (8) 向化合物**34-9** (60.0 mg, 141 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (39.3 mg, 169 μmol), 二异丙基乙胺 (91.1 mg, 705 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (269 mg, 423 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物

10 **34-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值640, 实测值640。

(9) 向化合物**34-10** (50.0 mg, 78.2 μmol) 的四氢呋喃 (1.0 mL) 溶液中加入10%钯碳(70.0 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌4小时。过滤, 反应液减压浓缩, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 42%-72%, 10分钟) 分离得到化合物**34**的甲

15 酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值550, 实测值550。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.09 (br t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H)。

实施例35 化合物35的合成



20

(1) 向化合物**35-1** (1.0 g, 2.65 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (500 mg), 反应液在氢气氛40℃下搅拌12小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**35-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.39-4.47 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.83-4.03 (m, 1H), 3.63-3.77 (m, 1H), 3.24-3.43 (m, 1H), 1.81-2.44 (m, 6H), 1.45-1.49 (m, 9H),

25 1.24-1.29 (m, 3H)。

(2) 0℃向化合物**35-2** (300 mg, 1.04 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (211 mg, 2.09 mmol), 甲基磺酰氯 (179 mg, 1.57 mmol), 反应液在氮气保护下25℃搅拌2小时, 有机相加入碳酸氢钠溶液 (2.0 mL), 用二氯甲烷 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取, 加入饱和食盐水 (5.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**35-3**。

30 MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值266, 实测值266。

(3) 向化合物**35-3** (275 mg, 752 μmol) 的乙腈 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**35-4** (1.05 g, 12.0 mmol), 反应液在80℃下搅拌48小时, 反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取, 加入饱和食盐水 (5.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**35-5**。

5 MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值357, 实测值357。

(4) 向化合物**35-5** (70.0 mg, 196 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (462 mg, 4.05 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。有机相用碳酸氢钠调节pH = 7-8, 加入水 (0.50 mL), 用二氯甲烷 (1.50 mL $\times$ 4) 萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**35-6**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值257, 实测值257。

10 (5) 向化合物**35-6** (35.0 mg, 136 μmol) 的二氧六环 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (43.5 mg, 136 μmol), 碳酸铯 (89.0 mg, 273 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (22.8 mg, 27.3 μmol), 反应液在氮气保护下60℃搅拌。加入水 (6.0 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取, 加入饱和食盐水 (5.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 20 : 1) 分离得到化合物**35-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值539, 实测值539。

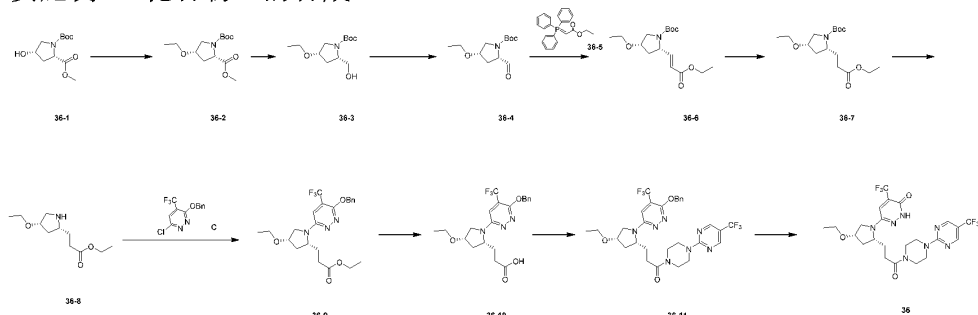
15 (6) 向化合物**35-7** (33.0 mg, 61.3 μmol) 的四氢呋喃 (1.0 mL) 溶液中加入水 (0.25 mL) 和一水合氢氧化锂 (12.9 mg, 306 μmol), 反应液氮气保护下30℃搅拌12小时。向反应液中加入柠檬酸水溶液 (20%) 调节pH值6-7, 二氯甲烷 (3.0 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**35-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值511, 实测值511。

(7) 向化合物**35-8** (30.0 mg, 58.8 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (15.8 mg, 58.8 μmol), 二异丙基乙胺 (30.4 mg, 235 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (44.9 mg, 70.5 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液加入水 (3.0 mL $\times$ 2), 加入二氯甲烷 (5.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 20 : 1) 分离得到化合物**35-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值725, 实测值725。

25 (8) 向化合物**35-9** (23.0 mg, 31.74 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (170.0 mg, 1.13 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠 (1.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (2.0 mL $\times$ 3) 萃取, 加入饱和食盐水 (2.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm , A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 25%-65%: 14分钟)分离得到化合物**35**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值605, 实测值605。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.93 (s, 0.7H), 7.75 (s, 0.3H), 4.02-4.14 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 4H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 8H), 3.10-3.24 (m, 2H), 2.48-2.63 (m, 6H), 2.18 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 1.82-2.07 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H)。

35

实施例36 化合物36的合成



(1) 0℃向化合物**36-1** (10.0 g, 40.8 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 溶液中加入氢化钠 (3.26 g, 81.5 mmol), 25℃搅拌0.5小时, 再加入碘乙烷 (12.7 g, 81.5 mmol) 反应液在25℃搅拌2小时, 0℃向反应液中加入盐酸水溶液 (0.5 mol/L, 100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 加入饱和食盐水 (100 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**36-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值274, 实测值274。

(2) 0℃氮气保护下向化合物**36-2** (9.5 g, 34.8 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入氢化铝锂 (2.5 g, 65.9 mmol), 反应液在0℃下搅拌1小时。向反应液中加入水 (2.5 mL), 15%氢氧化钠 (2.5 mL), 水 (7.5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**36-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91-4.09 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.36-3.58 (m, 5H), 2.16-2.32 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.15-1.22 (m, 3H)。

(3) 0℃向化合物**36-3** (1.0 g, 4.08 mmol) 的二氯甲烷 (40.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.25 g, 5.30 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**36-4**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值188, 实测值188。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49-9.61 (m, 1H), 3.98-4.21 (m, 2H), 3.53-3.71 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 3H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.02-2.21 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 9H), 1.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

(4) 向化合物**36-4** (400 mg, 1.64 mmol) 的二氯甲烷 (7.0 mL) 溶液中加入化合物**36-5** (687 mg, 1.97 mmol), 反应液在氮气保护25℃下搅拌12小时。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**36-6**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值214, 实测值214。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88-7.02 (m, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 4.29-4.53 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.42-3.53 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 9H), 1.23-1.34 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

(5) 向化合物**36-6** (340 mg, 1.08 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(100 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到

化合物**36-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值316, 实测值316。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.56-3.77 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.88 (dq, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**36-7** (300 mg, 951 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节pH = 10, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**36-8**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.08-3.21 (m, 2H), 2.90 (br dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 3H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(7) 向化合物**36-8** (98.5 mg, 457 μmol) 的甲苯 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**C** (120 mg, 416 μmol), 碳酸铯 (271 mg, 831 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (51.8 mg, 83.1 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (38.1 mg, 41.6 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**36-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值468, 实测值468。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 4H), 3.69-3.87 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 2H), 2.31-2.50 (m, 2H), 1.95-2.24 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

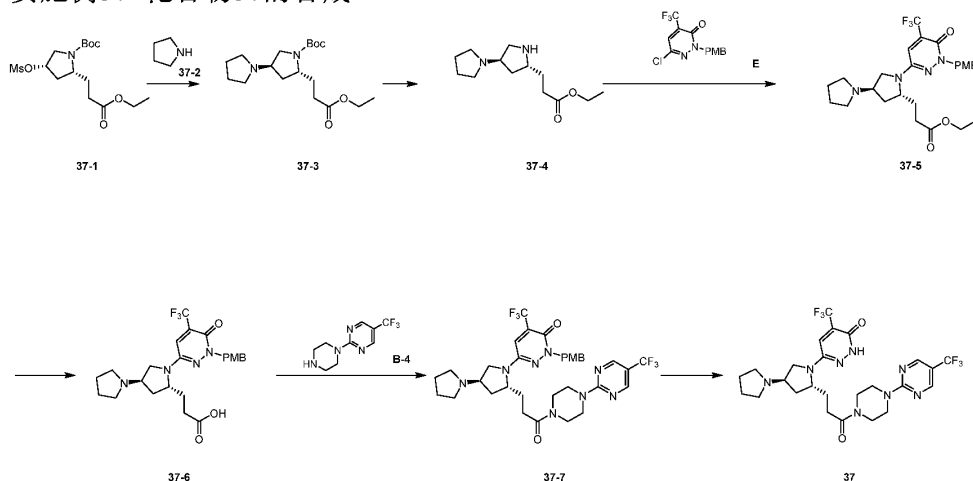
(8) 向化合物**36-9** (74.0 mg, 158 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (90.0 mg, 3.76 mmol), 反应液氮气保护下30℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值等于6, 二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**36-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值440, 实测值440。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.50 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.84 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.48-3.57 (m, 3H), 2.48-2.56 (m, 3H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.19-1.22 (m, 3H)。

(9) 向化合物**36-10** (68.0 mg, 155 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (62.4 mg, 269 μmol), 二异丙基乙胺 (111 mg, 861 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (214 mg, 336 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (20.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**36-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值654, 实测值654。

(10) 向化合物**36-11** (70.0 mg, 107 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(50.0 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌3小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制

备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 50%-80%, 10分钟) 分离得到化合物**36**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值564, 实测值564。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 3H), 3.93 (t, 2H), 3.63-3.74 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 2H),
5 2.16-2.25 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例37 化合物37的合成



(1) 向化合物**37-1** (450 mg, 1.23 mmol) 的乙腈 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**37-2** (876 mg, 12.3 mmol), 反应液在80℃下搅拌12小时, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**37-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (dt, $J = 16.4, 6.8$ Hz, 4H), 2.89-3.06 (m, 1H), 2.31 (br d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.81-1.90 (m, 7H), 1.71 (br dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(2) 向化合物**37-3** (240 mg, 705 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸氢钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**37-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40-3.47 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.84-3.05 (m, 3H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(3) 向化合物**37-4** (198.15 mg, 621.8 μmol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (110.0 mg, 518.16 μmol), 碳酸铯 (337.66 mg, 1.04 mmol), 三(二亚苄基丙酮)铯 (47.45 mg, 51.82 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (64.53 mg, 103.63 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**37-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值523, 实测值523。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (br d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.82-6.89 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 3H), 4.04 (br d, $J =$
25

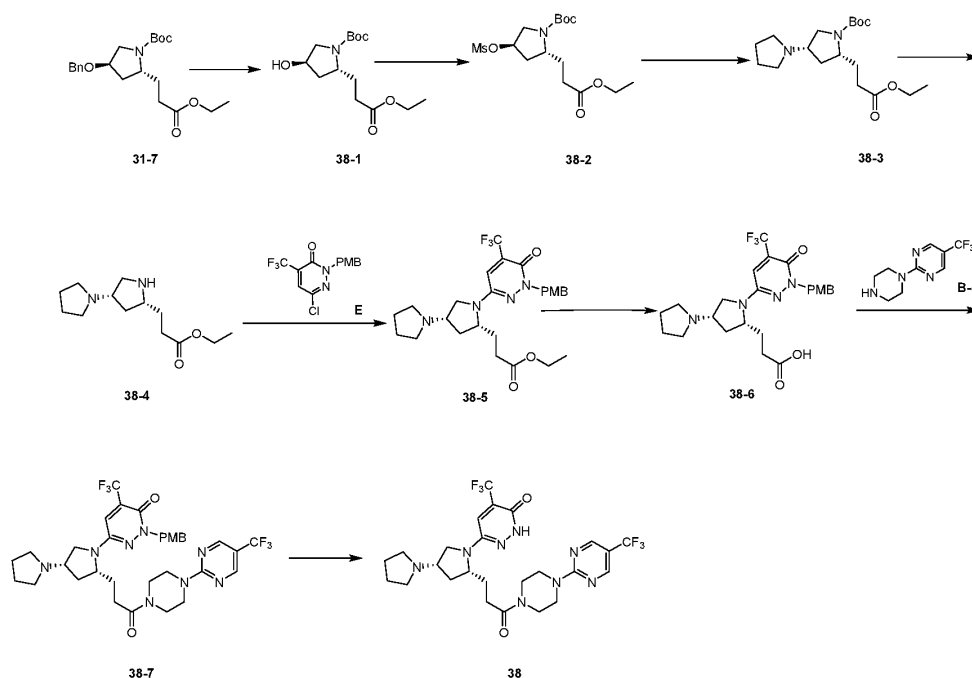
3.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (dt, $J = 16.4, 6.8$ Hz, 5H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 5H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.27-1.29 (m, 1H), 1.20-1.26 (m, 3H)。

5 (4) 向化合物**37-5** (125 mg, 239 μmol) 的四氢呋喃 (1.5 mL) 溶液中加入水 (0.50 mL) 和一水合氢氧化锂 (100 mg, 2.39 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**37-6**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值495, 实测值495。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.46 (m, 3H), 6.86 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.77-80 (m, 3H), 3.43-3.51 (m, 4H), 2.36 (br s, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 3H), 1.94 (br dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 5H), 1.46 (br s, 4H), 0.89 (br s, 2H)。

10 (5) 向化合物**37-6** (100 mg, 202 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (51.7 mg, 222 μmol), 二异丙基乙胺 (131 mg, 1.01 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (386.0 mg, 607 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水(5.0 mL), 加入乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 =100 : 1至90 : 1) 分离得到化合物**37-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值709, 实测值709。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48-8.54 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.10-5.20 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.85 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.77-3.80 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.32-3.47 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.66-2.79 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 4H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.50 (br d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 1.11-1.37 (m, 3H)。

20 (6) 向化合物**37-7** (100 mg, 141 μmol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入水 (3.0 mL), 碳酸氢钠调节pH值等于7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 22%-42%, 10分钟) 分离得到化合物**37**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值589, 实测值589。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.93 (br dd, $J = 6.4, 4.1$ Hz, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.74-2.83 (m, 3H), 2.52 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.91 (br s, 4H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.29 (br s, 1H)。

30 实施例38 化合物**38**的合成



(1) 向化合物**31-7** (1 g, 2.65 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (1 g), 反应液在氢气氛 (50 psi) 40℃下搅拌12小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**38-1**。MS-ESI $[M+Na]^+$, 计算值310, 实测值310。

5 (2) 将化合物**38-1** (300 mg, 1.04 mmol) 和三乙胺 (317 mg, 3.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (3.0 mL), 冷却至0℃, 加入甲基磺酰氯 (179 mg, 1.57 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液。反应液在25℃下反应2小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (2.0 mL) 溶液淬灭, 二氯甲烷 (5.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (5.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**38-2**。MS-ESI $[M+Na]^+$, 计算值388, 实测值388。

10 (3) 向化合物**38-2** (300 mg, 821 μmol) 的乙腈 (3.0 mL) 溶液中加入吡咯烷 (876 mg, 12.3 mmol), 80℃下反应12小时。反应完毕, 向反应液中加入水 (6.0 mL), 二氯甲烷 (3.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (5.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (5.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1) 分离得到化合物**38-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值341, 实测值341。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.19 (m, 2H), 3.81-4.04 (m, 1H), 3.37-3.65 (m, 2H), 3.01-3.25 (m, 1H), 2.53-2.93 (m, 3H), 2.24-2.43 (m, 2H), 1.83-2.05 (m, 5H), 1.53-1.78 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 (4) 向化合物**38-3** (100 mg, 293 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (462 mg, 4.05 mmol, 300 μL), 反应液在25℃下搅拌2小时。反应液减压浓缩。所得残留物溶于水 (0.5 mL), 用碳酸钠调节pH值到7-8, 二氯甲烷 (1.5 mL × 4) 萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**38-4**。

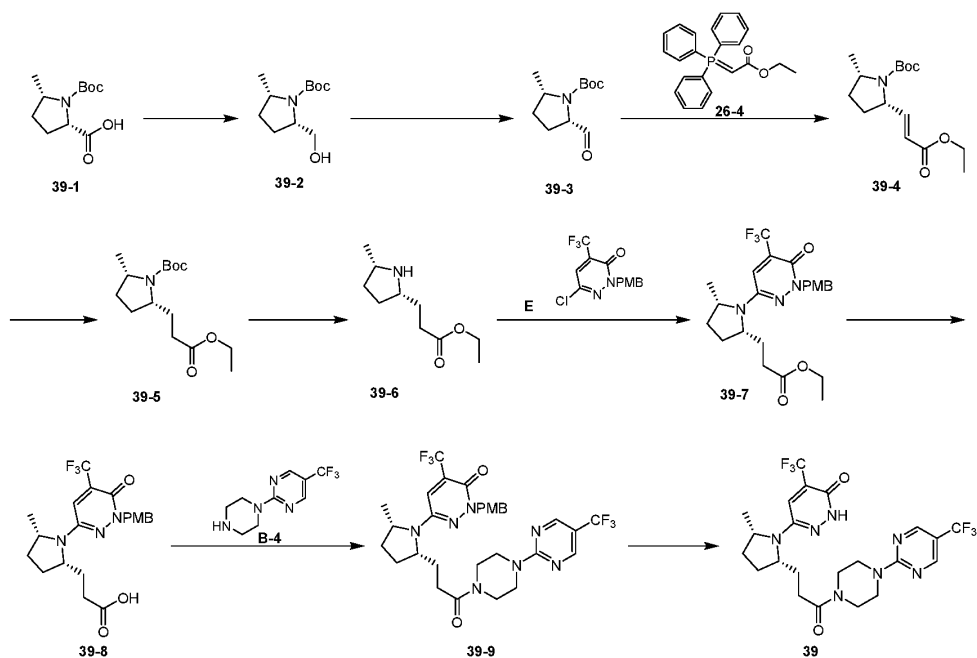
(5) 向化合物E (53.0 mg, 166 μmol), **38-4** (40.0 mg, 166 μmol)和碳酸铯(108 mg, 333 μmol) 的二氧六环 (1.0 mL) 溶液中加入 (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸 (27.8 mg, 33.3 μmol), 在氮气保护, 60℃搅拌3小时。反应完毕, 向反应液中加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (5.0 mL $\times$ 4) 萃取。合并有机相, 依次用水 (5.0 mL) 和饱和食盐水 (5.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 20 : 1) 分离得到化合物**38-5**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值523, 实测值523。

(6) 将化合物**38-5** (50.0 mg, 95.7 μmol) 溶于四氢呋喃 (1.0 mL) 和水 (0.25 mL), 加入一水合氢氧化锂 (20.1 mg, 478 μmol), 25℃反应12小时。反应液减压浓缩除去四氢呋喃, 加入水 (0.5 mL)。用20%柠檬酸溶液调节pH至6-7, 二氯甲烷 (3.0 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**38-6**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值495, 实测值495。

(7) 向化合物**B-4** (14.1 mg, 60.6 μmol) 和二异丙基乙基胺 (31.4 mg, 243 μmol , 42 μL) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**38-6** (30.0 mg, 60.6 μmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液和50%丙基磷酸酐 (46.3 mg, 72.8 μmol , 43.3 μL)。反应液于25℃反应2小时。反应液用二氯甲烷 (5.0 mL) 稀释, 依次用水 (3.0 mL) 和饱和食盐水 (3.0 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至7 : 3) 分离得到化合物**38-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值709, 实测值709。

(8) 向化合物**38-7** (27.0 mg, 38.1 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.13 mmol, 0.1 mL), 在25℃下搅拌1小时。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH至7, 二氯甲烷 (2.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (2.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 30%-70%: 11分钟)分离得到化合物**38**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值589, 实测值589。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.92 (s, 0.8H), 4.03-4.11 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 19.2, 5.2 Hz, 4H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.72 (ddd, J = 13.6, 9.2, 6.4 Hz, 1H)。

实施例39 化合物39的合成



(1) 将化合物**39-1** (4.50 g, 19.6 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液冷却至 5℃, 缓慢加入 1 mol/L 硼烷四氢呋喃溶液 (39.5 mL), 于 25℃ 下反应 2 小时。反应完毕, 将反应液冷却至 5℃, 滴加甲醇 (50.0 mL)。滴加完毕, 25℃ 搅拌 30 分钟。将淬灭后的反应液减压浓缩得到化合物**39-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89-4.00 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 2.8, 11.2 Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

(2) 将化合物**39-2** (4.50 g, 20.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (60.0 mL), 加入碳酸氢钠 (7.02 g, 83.6 mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (17.7 g, 41.8 mmol)。反应液在 25℃ 反应 3 小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (20.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20.0 mL × 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**39-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31-9.57 (m, 1H), 3.89-4.09 (m, 1H), 1.87-2.11 (m, 3H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.37-1.53 (m, 9H), 1.20-1.28 (m, 3H)。

(3) 向化合物**39-3** (3.00 g, 14.1 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (4.90 g, 14.1 mmol), 25℃ 下反应 12 小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 17 : 3) 分离得到化合物**39-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.29-4.57 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (brs, 1H), 1.94-2.09 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.24-1.32 (m, 6H)。

(4) 向化合物**39-4** (2.00 g, 7.06 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (200 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃ 下搅拌 16 小时, 再加入 10% 钯碳 (850 mg), 在氢气氛 (15 psi) 25℃ 下继续搅拌 3 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**39-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (brs, 2H),

2.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.94-2.08 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.18-1.28 (m, 6H)。

(5) 向化合物**39-5** (1.00 g, 3.50 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入4 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液 (5.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液减压浓缩, 溶于水 (20.0 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到10, 二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**39-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**E** (173 mg, 543 μ mol) 和**39-6** (100 mg, 540 μ mol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (352 mg, 1.08 mmol) 和(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钼(II)甲磺酸 (46.0 mg, 55.0 μ mol), 在氮气保护, 80℃搅拌3小时。反应液过滤, 减压浓缩。所得残留物溶于乙酸乙酯 (20.0 mL), 饱和食盐水洗涤 (10.0 mL $\times$ 3)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至9 : 1) 分离得到化合物**39-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值468, 实测值468。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 5.09-5.20 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.24-2.43 (m, 2H), 1.92-2.15 (m, 3H), 1.62-1.82 (m, 3H), 1.22-1.29 (m, 6H)。

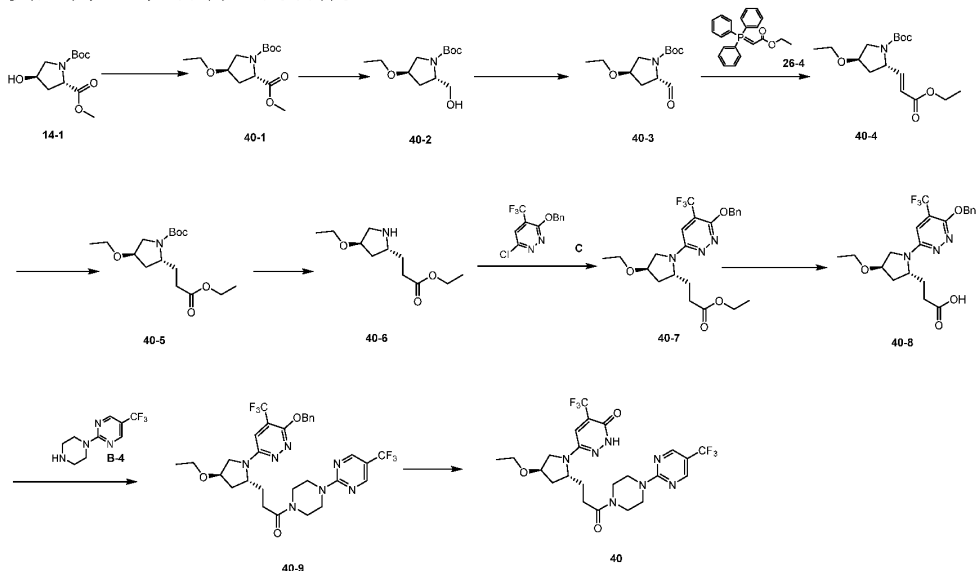
(7) 将化合物**39-7** (110 mg, 235 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (50.0 mg, 1.19 mmol), 25℃反应16小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至6, 二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**39-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值440, 实测值440。

(8) 向化合物**B-4** (70.0 mg, 261 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.12 mL, 689 μ mol), 化合物**39-8** (90.0 mg, 205 μ mol) 和50%丙基磷酸酐 (0.15 mL, 252 μ mol)。反应液于25℃反应3小时。向反应液中加入水(10.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至63 : 37) 分离得到化合物**39-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值654, 实测值654。

(9) 向化合物**39-9** (50.0 mg, 76.5 μ mol) 的二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.70 mmol, 0.15 mL), 在25℃下搅拌30分钟。将反应液用饱和碳酸钠溶液调节至pH至7, 二氯甲烷 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μ m, A:水(0.225%甲酸); B:乙腈, 52%-82%: 15分钟)分离得到化合物**39**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值534, 实测值534。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 3.87-3.98 (m, 5H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 2.33-2.51

(m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 4H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

实施例40 化合物40的合成



5 (1) 将化合物**14-1** (1.00 g, 4.08 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入60%氢化钠 (326 mg, 8.16 mmol), 于25℃反应1小时。将反应液冷却至0℃。将加入碘乙烷(1.27 g, 8.16 mmol), 于25℃反应2小时。将反应液冷却至0℃。将滴加1mol/L 盐酸 (100.0 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (200.0 mL) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/ 10 乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1)分离得到化合物**40-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29-4.58 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 1H), 3.39-3.80 (m, 6H), 2.09-2.52 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 9H), 1.17-1.29 (m, 3H)。

(2) 将化合物**40-1** (800 mg, 2.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL), 冷却至0℃。加入四氢铝锂 (211 mg, 5.57 mmol)。反应液于0℃下反应1小时。向反应液中加入水 15 (2.5 mL), 15%氢氧化钠溶液 (7.5 mL) 和硫酸钠, 搅拌10分钟, 过滤, 浓缩得到化合物**40-2**。

(3) 将化合物**40-2** (690 mg, 2.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 冷却至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (1.55 g, 3.66 mmol)。反应液在25℃下反应12小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液 (30.0 mL), 搅拌10分钟, 二氯甲烷 (100.0 mL) 萃取。有机相 20 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**40-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39-9.62 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 4H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 1H), 1.42-1.46 (m, 9H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(4) 向化合物**40-3** (200 mg, 822 μ mol)的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物

26-4 (315 mg, 904 μmol)。25℃下反应10小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**40-4**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$, 计算值214, 实测值214。

5 (5) 向化合物**40-4** (190 mg, 606 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钪碳 (100 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌10小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**40-5**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值316, 实测值316。

(6) 向化合物**40-5** (170 mg, 539 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (61.5 mg, 539 μmol)。反应液在25℃下搅拌1小时。反应液减压浓缩得到化合物**40-6**。

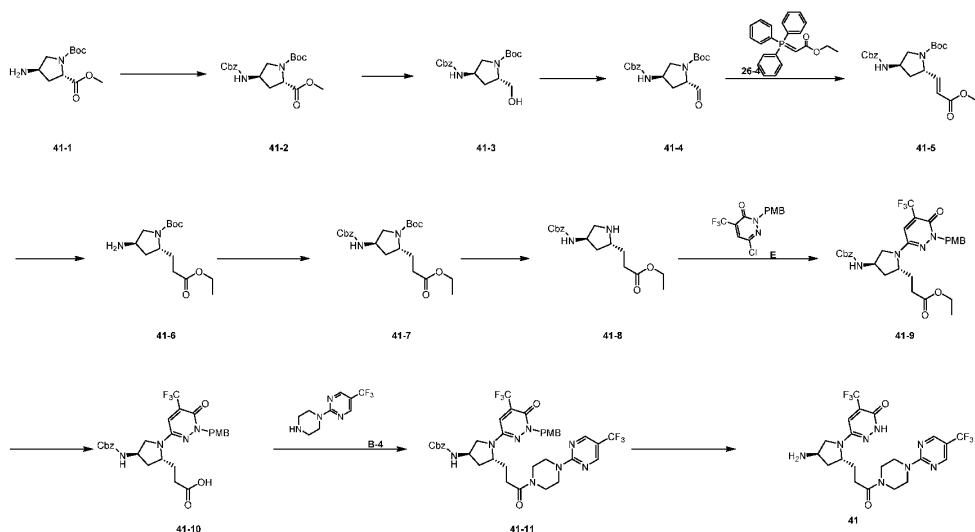
10 (7) 向化合物**C** (118 mg, 409 μmol) 和**40-6** (80.0 mg, 372 μmol) 的甲苯 (2.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (242 mg, 743 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(68.1 mg, 74.3 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钪(46.3 mg, 74.3 μmol) 在氮气保护下80℃搅拌2小时。将反应液用水 (30.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**40-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值468, 实测值468。

15 (8) 将化合物**40-7** (40.0 mg, 85.6 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (17.9 mg, 428 μmol), 25℃反应2小时。将反应液减压浓缩。所得残留物溶于水(50.0 mL), 乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 2) 萃取。水相用1 mol/L盐酸溶液调节pH至5, 乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 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**40-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值440, 实测值440。

20 (9) 向化合物**40-8** (30.0 mg, 68.3 μmol) 和**B-4** (15.9 mg, 68.3 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (61.8 mg, 478 μmol) 和50%丙基磷酸酐 (109 mg, 171 μmol), 25℃反应1小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液水(30.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**40-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值654, 实测值654。

25 (10) 向化合物**40-9** (25.0 mg, 38.3 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钪碳 (50.0 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Welch Xtimate C18, 150 mm $\times$ 30 mm 5 μm , A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B: 乙腈, 25%-70%: 12分钟) 分离得到化合物**40**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值564, 实测值564。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.24 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.88-4.02 (m, 4H), 3.62-3.73 (m, 4H), 3.43-3.58 (m, 4H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99-2.28 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30 实施例41 化合物41的合成



- (1) 向化合物**41-1** (500 mg, 2.05 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸钠 (868 mg, 8.19 mmol) 和*N*-苄氧羰基丁二酰亚胺 (1.02 g, 4.09 mmol), 25℃下反应6小时。反应完毕, 加入水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (200.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**41-2**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值279, 实测值279。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.43 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.25-4.42 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.23-3.43 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.40(s, 6H)。
- (2) 将化合物**41-2** (750 mg, 1.98 mmol) 溶于四氢呋喃 (8.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (150 mg, 3.96 mmol)。反应液于0℃下反应2小时。向反应液中加入水 (0.15 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.15 mL), 水 (0.45 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**41-3**。MS-ESI [M+Na]⁺, 计算值373, 实测值373。
- (3) 将化合物**41-3** (420 mg, 1.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (610 mg, 1.44 mmol, 445 μL)。反应液在25℃反应5小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (20.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**41-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.62 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.86 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.72 (br dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.26-3.48 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42(s, 6H)。
- (4) 向化合物**41-4** (299 mg, 858 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (329 mg, 944 μmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**41-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.41 (m, 5H), 6.79 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.85 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.11

(s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.28 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.20 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.16-3.39 (m, 1H), 2.04-2.0.8 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.27-1.34 (m, 3H)。

5 (5) 向化合物**41-5** (260 mg, 629 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10%钪碳 (50 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**41-6**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$, 计算值287, 实测值287。

10 (6) 向化合物**41-6** (160 mg, 559 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (3.0 mL) 溶液中加入碳酸钠 (237 mg, 2.23 mmol) 和*N*-苄氧羰基丁二酰亚胺 (278 mg, 1.12 mmol), 25℃下反应6小时。反应完毕, 加入水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (200.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1至1 : 1) 分离得到化合物**41-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值421, 实测值421。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 2H), 7.35-7.37 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.30 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.57 (br dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.23-3.42 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.30 (br t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.94 (br s, 2H), 1.75
15 (br dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23-1.28 (m, 3H)。

(7) 向化合物**41-7** (190 mg, 452 μmol) 的二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (770 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到9, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**41-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值321, 实测值321。

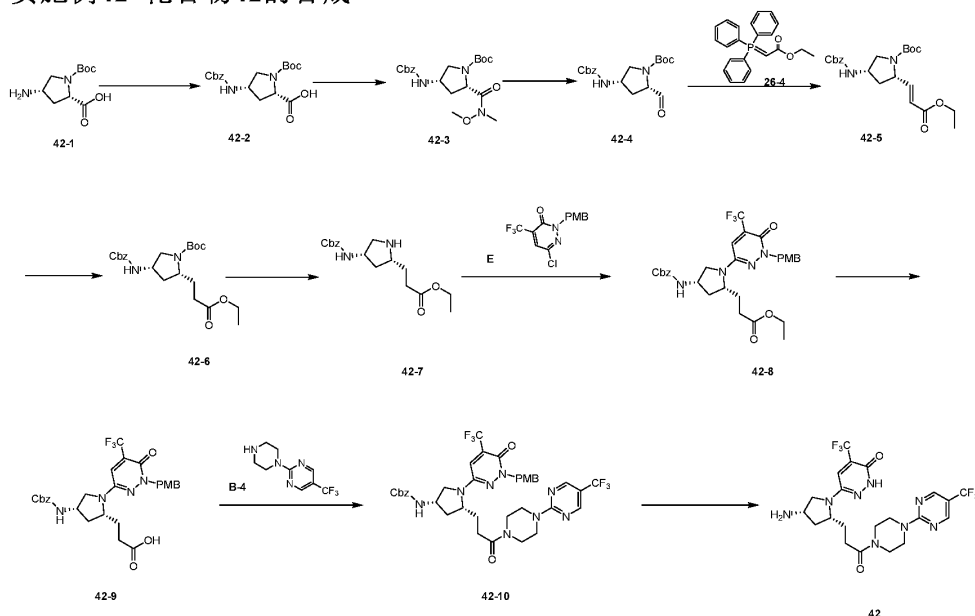
20 (8) 向化合物**E** (199 mg, 624 μmol) 和**41-8** (100 mg, 312 μmol) 的甲苯 (2.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (203 mg, 624 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (38.9 mg, 62.4 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (28.6 mg, 31.2 μmol), 在氮气保护, 80℃搅拌5小时。反应液过滤, 减压浓缩。所得残留物溶于乙酸乙酯 (50.0 mL), 水洗涤 (30.0 mL)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 1
25 至1 : 1) 分离得到化合物**41-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值603, 实测值603。

(9) 将化合物**41-9** (24.0 mg, 39.8 μmol) 溶于四氢呋喃 (0.9 mL) 和水 (0.3mL), 加入一水合氢氧化锂 (16.7 mg, 398 μmol), 25℃反应8小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH<7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**41-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值575, 实测值575。

30 (10) 向化合物**41-10** (20.0 mg, 34.8 μmol) 和**B-4** (12.1 mg, 52.2 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (22.5 mg, 174 μmol , 30.3 μL) 和50%丙基磷酸酐 (66.5 mg, 104 μmol , 62.1 μL)。反应液于25℃反应4小时。向反应液中加入水 (5.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**41-11**。MS-ESI
35 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值789, 实测值789。

(11) 向化合物**41-11** (20.0 mg, 25.4 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (340 mg, 2.27 mmol, 200 μ L), 在25℃下搅拌30分钟。将反应液用饱和碳酸钠溶液调节至pH>7, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 24%-54%: 14分钟) 分离得到化合物**41**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值535, 实测值535。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 4H), 3.61-3.74 (m, 6H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H)。

实施例42 化合物42的合成



10

(1) 向化合物**42-1** (2.00 g, 8.69 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 和水 (20.0 mL) 溶液中加入碳酸钠 (3.68 g, 34.7 mmol) 和*N*-苄氧羰基丁二酰亚胺 (4.33 g, 17.3 mmol), 25℃下反应12小时。反应完毕, 加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**42-2**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值265, 实测值265。

(2) 将化合物**42-2** (2.90 g, 7.96 mmol), *N*-甲氧基甲胺盐酸盐 (1.55 g, 15.9 mmol), 50%丙基磷酸酐 (10.1 g, 15.9 mmol, 9.47 mL) 和二异丙基乙基胺 (5.14 g, 39.7 mmol, 6.93 mL) 溶于二氯甲烷 (30.0 mL), 氮气保护下25℃反应1小时。向反应液中加入水 (100 mL), 二氯甲烷 (200 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物**42-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值408, 实测值408。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.40 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.70-4.86 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.49-3.83 (m,

5H), 3.21 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 1H), 1.86 (br t, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 14.8$ Hz, 9H)。

(3) 将化合物**42-3** (1.50 g, 3.68 mmol) 溶于二氯甲烷 (30.0 mL), 氮气保护, 冷却至 -78°C , 滴加1 mol/L二异丁基氢化铝 (11.0 mL)。反应液于 -78°C 下反应2小时。反应完毕, 缓慢滴加甲醇 (10.0 mL) 淬灭反应。加入1 mol/L 盐酸调节pH至6, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**42-4**。

(4) 向化合物**42-4** (1.28 g, 3.67 mmol) 的二氯甲烷 (50.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (1.54 g, 4.41 mmol), 25°C 下反应2小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**42-5**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^{+}$, 计算值319, 实测值319。

(5) 向化合物**42-5** (800 mg, 1.91 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (100 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25°C 下搅拌6小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**42-6**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^{+}$, 计算值421, 实测值421。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.40 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.85 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.06-2.42 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**42-6** (370 mg, 879 μmol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值 >8 , 二氯甲烷 (30.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**42-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 计算值321, 实测值321。

(7) 向化合物**E** (179 mg, 561 μmol) 和**42-7** (150 mg, 468 μmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (457 mg, 1.40 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (58.3 mg, 93.6 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (42.8 mg, 46.8 μmol), 在氮气保护, 80°C 搅拌6小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**42-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 计算值603, 实测值603。

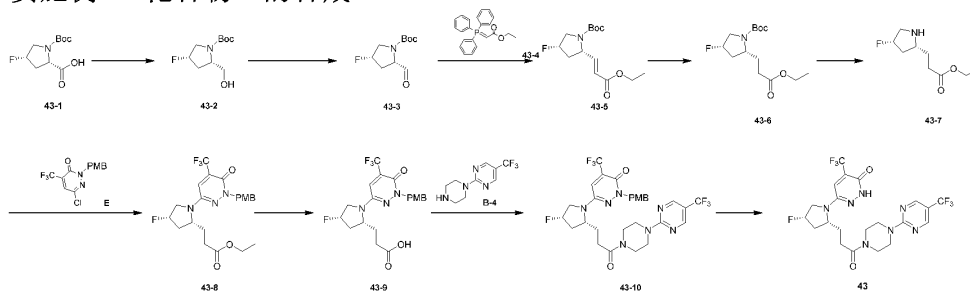
(8) 将化合物**42-8** (10.0 mg, 16.5 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (4.18 mg, 99.5 μmol), 25°C 反应2小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH <7 , 水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**42-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 计算值575, 实测值575。

(9) 向化合物**42-9** (9.00 mg, 15.6 μmol) 和**B-4** (7.27 mg, 31.3 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (10.1 mg, 78.3 μmol) 和50%丙基磷酸酐 (39.8 mg, 62.6 μmol)。反应液于 25°C 反应1小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用二氯甲烷

(50.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 1至10 : 1) 分离得到化合物**42-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值789, 实测值789。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.55 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 5H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.13-5.14 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.65-3.77 (m, 6H), 3.38-3.48 (m, 4H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H)。

(10) 向化合物**42-10** (6.00 mg, 7.61 μ mol) 的三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中加入三氟甲基磺酸 (1.14 mg, 7.61 μ mol), 在25℃下搅拌1小时。将反应液用饱和碳酸钠溶液调节至pH>7, 乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Welch Xtimate C18, 150 mm × 30 mm 5 μ m, A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 25%-65%: 12分钟)分离得到化合物**42**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值535, 实测值535。

实施例43 化合物43的合成



(1) 向化合物**43-1** (2.0 g, 8.58 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入0℃加入硼烷四氢呋喃络合物 (25.7 mL, 1 mol/L), 反应液0℃下搅拌1小时, 反应液0℃加入甲醇 (100 mL), 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**43-2**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值164, 实测值164。

(2) 向化合物**43-2** (1.16 g, 5.29 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.69 g, 6.35 mmol), 反应液在25℃下搅拌8小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 得到化合物**43-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值162, 实测值162。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56-9.65 (m, 1H), 5.13-5.33 (m, 1H), 4.17-4.36 (m, 1H), 3.77-3.99 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 1H), 2.26-2.50 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 9H)。

(3) 向化合物**43-3** (400 mg, 1.84 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**43-4** (770 mg, 2.21 mmol), 反应液在25℃下搅拌10小时。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 得到化合物**43-5**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值188, 实测值188。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81-7.00 (m, 1H), 5.82-5.97 (m, 1H), 5.14-5.34 (m, 1H), 4.41-4.68 (m, 1H), 4.21 (br d, J = 6.4 Hz, 2H),

3.53-3.88 (m, 2H), 2.15-2.4 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 9H), 1.30 (br t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(4) 向化合物**43-5** (410 mg, 1.43 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钨碳(120 mg), 反应液在氢气氛40℃下搅拌6小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**43-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值290, 实测值290。

5 (5) 向化合物**43-6** (400 mg, 1.38 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**43-7**。
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.33 (ddd, $J = 19.6, 13.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 1H), 2.45 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 2.15-2.38 (m, 2H), 1.92 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.57-1.74 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

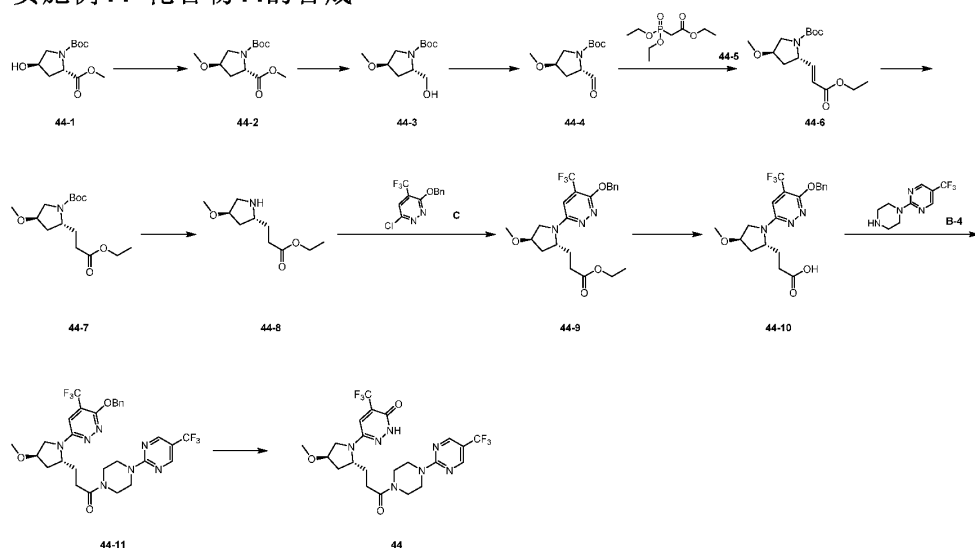
(6) 向化合物**43-7** (200 mg, 1.06 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (505 mg, 1.59 mmol), 碳酸铯 (689 mg, 2.11 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (132 mg, 211 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钨 (96.8 mg, 106 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌6小时。反应液加入水 (5.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1) 分离得到化合物**43-8**。
15 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值472, 实测值472。

(7) 向化合物**43-8** (340 mg, 721 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (454 mg, 10.8 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**43-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值444, 实测值444。
20

(8) 向化合物**43-9** (300 mg, 677 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (189 mg, 812 μmol), 二异丙基乙胺 (437 mg, 3.38 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.29 g, 2.03 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液中加入水 (15.0 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化合物**43-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值658, 实测值658。
25

(9) 向化合物**43-10** (120 mg, 182 μmol) 的三氟乙酸 (2.0 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.2 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入碳酸钠调节pH大于7, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 40%-70%; 15分钟) 分离得到化合物**43**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值538, 实测值538。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 5.27-5.47 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 5H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H)。
30
35

实施例44 化合物44的合成



(1) 0℃化合物**44-1** (5.0 g, 20.3 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (50.0 mL) 溶液中加入氢化钠 (1.63 g, 40.7 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。再加入碘甲烷 (14.4 g, 101 mmol), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。加入盐酸 (50.0 mL, 0.5 mol/L), 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 饱和食盐水 (500 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**44-2**。MS-ESI [M-^tBu+H]⁺, 计算值204, 实测值204。

(2) 0℃向化合物**44-2** (3.6 g, 13.8 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液中加入氯化铝锂 (1.0 g, 26.3 mmol), 反应液在0℃下搅拌1小时。0℃下向反应液中加入水 (1.0 mL), 15%氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 加入水 (50.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (50.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**44-3**。MS-ESI [M-^tBu+H]⁺, 计算值176, 实测值176。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-4.09 (m, 1H), 3.66-3.86 (m, 2H), 3.44-3.63 (m, 2H), 3.26-3.39 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 0.5H), 1.54-1.65 (m, 0.5H), 1.46 (s, 9H)。

(3) 向化合物**44-3** (1.02 g, 4.41 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.81 g, 6.62 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (30.0 mL), 二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (50.0 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1至0 : 1) 得到化合物**44-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44-9.64 (m, 1H), 4.02-4.23 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.55-3.74 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 3H), 2.24-2.41 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 9H)

(4) 0℃下向氢化钠 (104 mg, 2.62 mmol, 60%) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入**44-5** (469 mg, 2.09 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时, 随后向反应液中加入化合物**44-4** (400 g, 1.74 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液, 反应液在氮气保护下0℃下搅

拌0.5小时。向反应液中加入冰水 (20.0 mL), 乙酸乙酯 (30.0 mL), 水 (75.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (75.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **44-6**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值276, 实测值276。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66-7.07 (m, 1H), 5.69-5.98 (m, 1H), 4.27-4.61 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.41-3.75 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.82-2.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.22-1.33 (m, 3H)。

(5) 向化合物**44-6** (300 mg, 1.0 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入10%钨碳(150 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**44-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值302, 实测值302。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76-3.96 (m, 2H), 3.50-3.76 (m, 1H), 3.50-3.76 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) 向化合物**44-7** (300 g, 995 μmol) 的二氯甲烷 (8.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2.31 g, 20.2 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。有机相用碳酸氢钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 水 (40.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**44-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值202, 实测值202。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13-4.17 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 3H), 2.05-2.22 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 3H)。

(7) 向化合物**44-8** (344 mg, 1.19 mmol)的甲苯(3.0 mL)溶液中加入化合物**C** (344 mg, 1.19 mmol), 碳酸铯 (647 mg, 1.99 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (123 mg, 198 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钨 (91.0 mg, 99.3 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 水 (25.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (50.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**44-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值454, 实测值454。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 5.51-5.61 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.65-3.93 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.24-1.29 (m, 3H)。

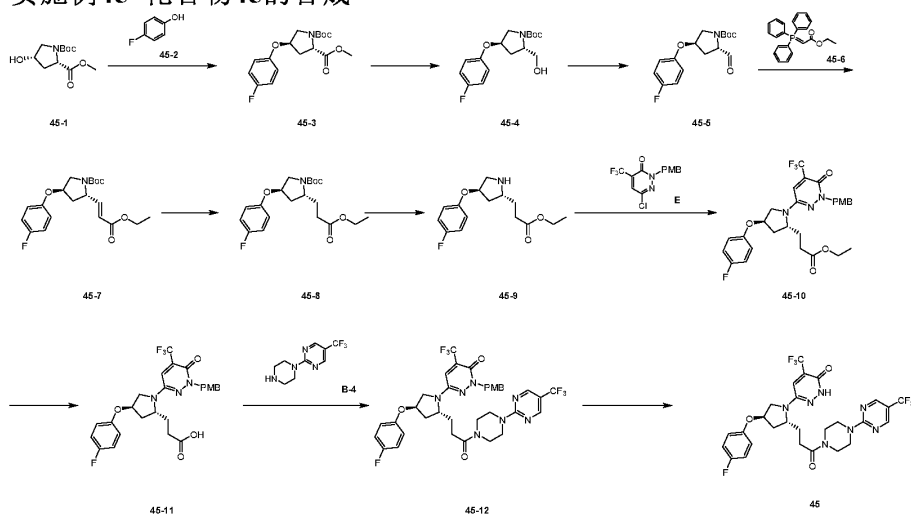
(8) 向化合物**44-9** (145 mg, 319 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (201 mg, 4.80 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌24小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值大于7, 乙酸乙酯 (10.0 mL), 水 (15.0 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**44-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值426, 实测值426。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.41 (m, 4H), 5.48-5.61 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.63-3.73 (m,

1H), 3.35 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 2.38-2.59 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 2H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H)。

(9) 向化合物**44-10** (60.0 mg, 141 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (42.5 mg, 183 μ mol), 二异丙基乙胺 (54.6 mg, 423 μ mol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (269 mg, 423 μ mol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 水 (25.0 mL $\times$ 2) 萃取, 饱和食盐水 (25.0 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至 5 : 1) 分离得到化合物**44-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值640, 实测值640。

(10) 向化合物**44-11** (70.0 mg, 109 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(20.0 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌12小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A:水 (10 mmol/L 碳酸氢胺); B:乙腈, 31%-62.5%: 11分钟) 分离得到化合物**44**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值550, 实测值550。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 5H), 3.50 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H)。

实施例45 化合物45的合成



(1) 0℃向化合物**45-1** (5.0 g, 20.4 mmol) 的四氢呋喃 (75.0 mL) 溶液中加入化合物**45-2** (2.29 g, 20.4 mmol), 三苯基膦 (5.88 g, 22.2 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.12 g, 20.4 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 加入水 (50.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**45-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值284, 实测值284。

(2) 0℃向化合物**45-3** (3.6 g, 10.6 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (805 mg, 21.2 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0

mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**45-4**。MS-ESI $[M-^1\text{Bu}+\text{H}]^+$, 计算值256, 实测值256。

(3) 向化合物**45-4** (1.5 g, 4.82 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.45 g, 5.78 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (80.0 mL), 用二氯甲烷 (300 mL) 稀释, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 得到化合物**45-5**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 计算值210, 实测值210。

(4) 向化合物**45-5** (1.05 g, 3.39 mmol) 的二氯甲烷 (12.0 mL) 溶液中加入化合物**45-6** (1.3 g, 3.73 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**45-7**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 计算值280, 实测值280。

(5) 向化合物**45-7** (1.08 g, 2.85 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(300 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**45-8**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 计算值282, 实测值282。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85-6.95 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 2H), 3.97 (br dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.20-2.29 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16-1.20 (m, 3H)。

(6) 向化合物**45-8** (1.04 g, 2.73 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.62 g, 40.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相加入碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**45-9**。MS-ESI $[M+\text{H}]^+$, 计算值282, 实测值282。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96-7.02 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 4.95 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.38 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.09 (br dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.95 (ddd, $J = 13.6, 11.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

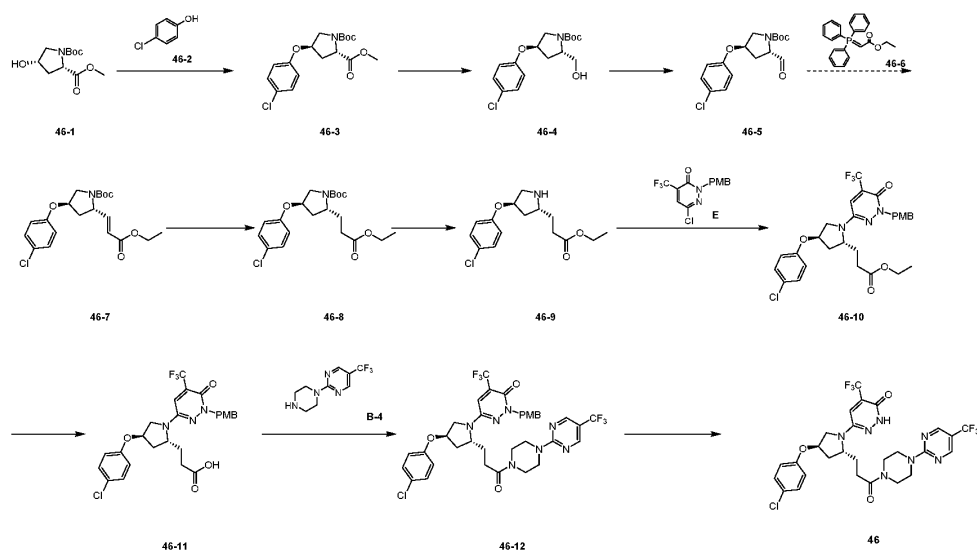
(7) 向化合物**45-9** (900 mg, 3.20 mmol) 的甲苯 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (1.22 g, 3.84 mmol), 碳酸铯 (2.09 g, 6.40 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (399 mg, 640 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (293 mg, 320 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌10小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**45-10**。MS-ESI $[M+\text{H}]^+$, 计算值564, 实测值564。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 2H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.90 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.12 (qd, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.61 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.72 (dq, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(8) 向化合物**45-10** (950 mg, 1.69 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (707 mg, 16.9 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**45-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.46 (m, 3H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.76-6.86 (m, 4H), 5.22-5.35 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.91 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 4H), 3.61 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.06 (s, 2H)。

(9) 向化合物**45-11** (910 mg, 1.70 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (474 mg, 2.04 mmol), 二异丙基乙胺 (1.10 g, 8.50 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (3.24 g, 5.10 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (30.0 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**45-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值750, 实测值750。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.77-6.85 (m, 4H), 5.05-5.24 (m, 2H), 4.93 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.63-3.74 (m, 3H), 3.46 (br s, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H)。

(10) 将化合物**45-12** (350 mg, 467 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**45**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值630, 实测值630。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.02-5.07 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.93 (dt, $J = 18.4, 5.2$ Hz, 4H), 3.85 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.60-3.69 (m, 5H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H)。

实施例46 化合物46的合成



(1) 0℃向化合物**46-1** (5.0 g, 20.4 mmol) 的四氢呋喃 (75.0 mL) 溶液中加入化合物**46-2** (2.62 g, 20.4 mmol), 三苯基膦 (5.88 g, 22.4 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.12 g, 20.4 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (300 mL), 加入水 (50.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**46-3**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值256, 实测值256。

(2) 0℃向化合物**46-3** (6.5 g, 18.3 mmol) 的四氢呋喃 (70.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (1.39 g, 36.5 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水(2.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (2.0 mL), 水 (6.0 mL), 加入乙酸乙酯 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**46-4**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值272, 实测值272。

(3) 向化合物**46-4** (3.0 g, 9.15 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (4.66 g, 11.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (80.0 mL), 用二氯甲烷 (500 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 得到化合物**45-5**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值226, 实测值226。

(4) 向化合物**46-5** (1.71 g, 5.25 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**46-6** (2.01 g, 5.77 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 得到化合物**46-7**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值296, 实测值296。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.27 (m, 2H), 6.76-6.90 (m, 3H), 5.91 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.44-4.73 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.68-3.89 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 13.2, 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.33 (m, 3H)。

(5) 向化合物**46-7** (1.0 g, 2.53 mmol) 的甲醇 (10.0 mL) 溶液中加入三(三苯基膦)合氯化铑 (70.1 mg, 75.8 μmol), 反应液在氢气气氛65℃下搅拌4小时。过滤, 反应液减

压浓缩, 分离得到化合物**46-8**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值298, 实测值298。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.26 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 2H), 4.74-4.81 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.49 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.28-2.35 (m, 3H), 2.14 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.24-1.28 (m, 3H)。

5 (6) 向化合物**46-8** (1.25 g, 3.14 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液加入二氯甲烷 (50.0 mL), 碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**46-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值300, 实测值300。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.26 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 2H), 4.81 (br t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27-3.46 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 12.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.17 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J = 13.6, 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

15 (7) 向化合物**46-9** (720 mg, 2.42 mmol) 的甲苯 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (1.0 g, 3.14 mmol), 碳酸铯 (1.58 g, 4.84 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (301 mg, 484 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (221 mg, 242 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌10小时。反应液中加入水 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**46-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值580, 实测值580。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 6.75-6.86 (m, 4H), 5.19-5.25 (m, 1H), 20 5.04-5.11 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 4.12 (qd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 3H), 3.75-3.81 (m, 4H), 3.61 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

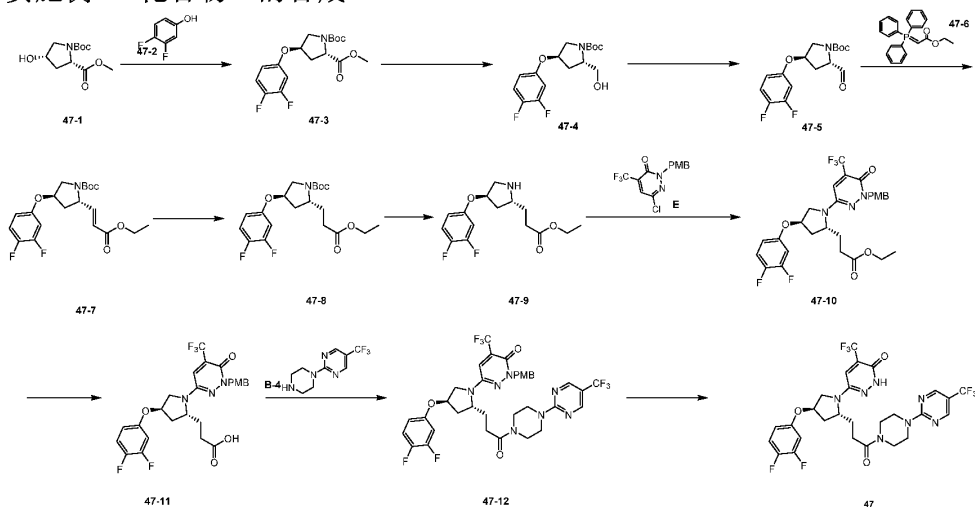
25 (8) 向化合物**46-10** (860 mg, 1.48 mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (622 mg, 14.8 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**46-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值552, 实测值552。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.76-6.86 (m, 4H), 5.24 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 4H), 3.61 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 30 2.06 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 1H)。

(9) 向化合物**46-11** (825 mg, 1.49 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (416 mg, 1.79 mmol), 二异丙基乙胺 (965 mg, 7.47 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (2.85 g, 4.48 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分

离得到化合物**46-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值766, 实测值766。

(10) 将化合物**46-12** (600 mg, 783 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌3小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**46**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值646, 实测值646。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 2H), 5.08 (br s, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 5H), 3.61-3.69 (m, 5H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 1H)。

实施例47 化合物47的合成



10

(1) 0℃向化合物**47-1** (5.66 g, 23.0 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入化合物**47-2** (3.00 g, 23.0 mmol), 三苯基膦 (18.1 g, 69.1 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.66 g, 23.0 mmol, 4.48 mL), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 加入水 (50.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**47-3**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值258, 实测值258。

(2) 0℃向化合物**47-3** (5.70 g, 15.9 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (1.21 g, 31.9 mmol), 反应液在氮气保护下应搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15%氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**47-4**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值274, 实测值274。

(3) 向化合物**47-4** (500 mg, 1.52 mmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (643 mg, 1.52 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (80.0 mL), 用二氯甲烷(30.0 mL)稀释, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**47-5**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值228, 实测值228。

25 (4) 向化合物**47-5** (480 mg, 1.47 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**47-6** (613 mg, 1.76 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减

压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**47-7**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值298, 实测值298。

5 (5) 向化合物**47-7** (300 mg, 754 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10%钪碳(300 mg), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**47-8**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值300, 实测值300。

(6) 向化合物**47-8**(380 mg, 951 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相加入碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**47-9**。

10 (7) 向化合物**47-9** (165 mg, 551 μmol) 的甲苯 (4.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (210 mg, 661 μmol), 碳酸铯 (359 mg, 1.10 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (68.6 mg, 110 μmol), 和三(二亚苄基丙酮)钪 (50.4 mg, 55.1 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌10小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**47-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值582, 实测值582。

15 (8) 向化合物**47-10** (390 mg, 670 μmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (281 mg, 6.71 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**47-11**。

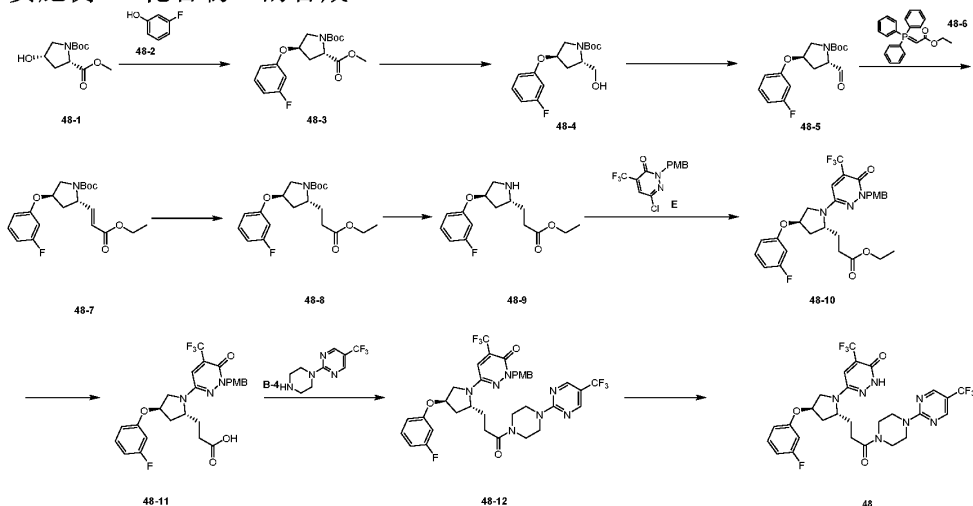
20 (9) 向化合物**47-11** (226 mg, 408 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (113 mg, 489 μmol), 二异丙基乙胺 (158 mg, 1.22 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (779 mg, 1.22 mmol, 728 μL , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (30.0 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**47-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值768, 实测值768。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (ddd, $J = 12.4, 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.07 (br dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.77-3.87 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 5H), 2.41 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H)。

30 (10) 将化合物**47-12** (150 mg, 195 μmol) 溶于三氟乙酸 (10.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 52%-82%: 15分钟) 分离得到化合物**47**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值648, 实测值648。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.11-7.21 (m, 1H), 6.89 (ddd, $J = 12.3, 6.4, 3.0$ Hz, 1H),

35

6.68-6.73 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.62-3.69 (m, 5H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H)。

实施例48 化合物48的合成



5

(1) 0℃向化合物**48-1** (2.19 g, 8.92 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**48-2** (1.0 g, 8.92 mmol), 三苯基膦 (2.57 g, 9.81 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (1.8 g, 8.92 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 加入水 (100 mL), 加入饱和食盐水 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**48-3**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值284, 实测值284。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.26 (m, 1H), 6.52-6.74 (m, 3H), 4.89 (br s, 1H), 4.36-4.57 (m, 1H), 3.61-3.90 (m, 5H), 2.45-2.61 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.42-1.48 (m, 9H)。

(2) 0℃向化合物**48-3** (1.8 g, 5.3 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (402 mg, 10.6 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (0.4 mL), 加入15% 氢氧化钠 (0.4 mL), 水 (1.2 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1)分离得到化合物**48-4**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值256, 实测值256。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.26 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 6.58 (dt, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.04-4.25 (m, 1H), 3.44-3.87 (m, 4H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

(3) 向化合物**48-4** (200 mg, 642 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (272 mg, 642 μmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入硫代硫酸钠 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 水 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**48-5**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值210, 实测值210。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 9.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.4H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.54-6.75 (m,

25

3H), 4.88 (br s, 1H), 4.25-4.50 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 9H)。

(4) 向化合物**48-5** (117 mg, 378 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**48-6** (158 mg, 453 μmol)，反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法得到化合物**48-7**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$ ，计算值280，实测值280。

(5) 向化合物**48-7** (1.7 g, 4.47 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入10%钯碳 (500 mg)，反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤，反应液减压浓缩，分离得到化合物**48-8**。MS-ESI $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$ ，计算值282，实测值282。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.26 (m, 1H), 6.52-6.72 (m, 3H), 4.73-4.83 (m, 1H), 3.96-4.23 (m, 3H), 3.82 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.25-2.41 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.75-1.98 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22-1.29 (m, 3H)。

(6) 向化合物**48-8** (1.1 g, 2.88 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.34 g, 38.1 mmol)，反应液在25℃下搅拌1小时。加水 (10.0 mL) 稀释，有机相加入碳酸氢钠 (30.0 mL)，用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物**48-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值282，实测值282。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.26 (m, 1H), 6.52-6.72 (m, 3H), 4.75-4.91 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.31-3.48 (m, 2H), 3.07-3.24 (m, 1H), 2.33-2.53 (m, 3H), 2.20 (br dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.84 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 3H)。

(7) 向化合物**48-9** (700 mg, 2.49 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (951 mg, 2.99 mmol)，碳酸铯 (1.62 g, 4.98 mmol)，1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (309 mg, 497 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (227 mg, 248 μmol)，反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入水 (10.0 mL)，用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**48-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值564，实测值564。

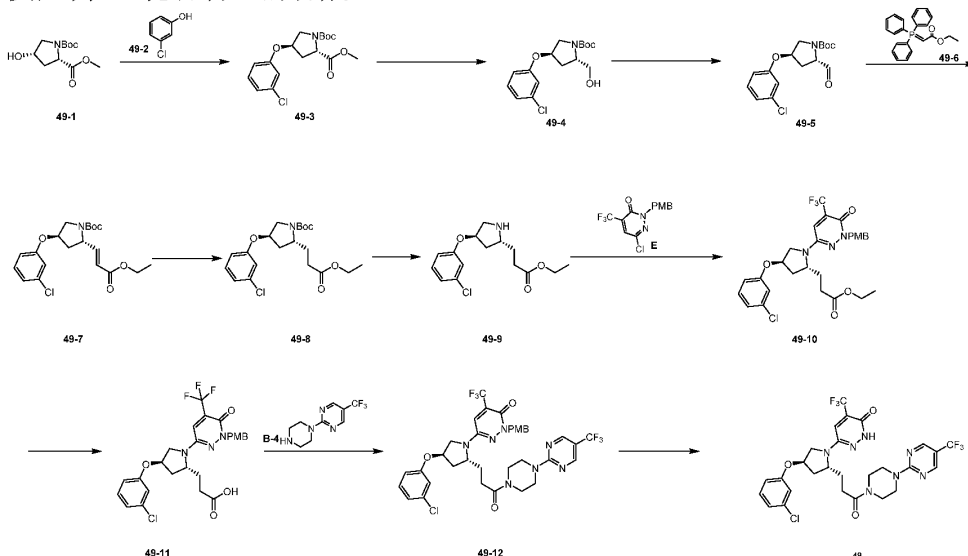
(8) 向化合物**48-10** (1.06 g, 1.87 mmol) 的四氢呋喃 (9.0 mL) 溶液中加入水 (3.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (448 mg, 18.7 mmol)，反应液氮气保护下25℃搅拌3小时。向反应液中加入水 (10.0 mL) 稀释，加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值5-6，乙酸乙酯 (15.0 mL $\times$ 2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物**48-11**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值536，实测值536。

(9) 向化合物**48-11** (700 mg, 1.31 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (364 mg, 1.57 mmol)，二异丙基乙胺 (844 mg, 6.54 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (2.5 g, 3.92 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液)，反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (10.0 mL)，二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1)

分离得到化合物**48-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值750, 实测值750。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 6.55-6.74 (m, 3H), 5.16-5.23 (m, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 3H), 3.38-3.51 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H)。

(10) 将化合物**48-12** (416 mg, 555 μ mol) 溶于三氟乙酸 (5.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌3小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 52%-82%: 15分钟) 分离得到化合物**48**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值630, 实测值630。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.63-6.76 (m, 3H), 5.07-5.12 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1H), 3.82-4.00 (m, 5H), 3.59-3.72 (m, 5H), 2.39-2.54 (m, 3H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 1H)。

实施例49 化合物49的合成



(1) 0℃向化合物**49-1** (5.72 g, 23.3 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**49-2** (3.0 g, 23.3 mmol), 三苯基膦 (6.73 g, 25.6 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.72 g, 23.3 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 水 (20.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至5:1) 分离得到化合物**49-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值256, 实测值256。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.25 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.89 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.37-4.55 (m, 1H), 3.56-3.84 (m, 5H), 2.46-2.63 (m, 1H), 2.24 (ddd, $J = 13.6, 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.38-1.49 (m, 9H)。

(2) 0℃向化合物**49-3** (1.71 g, 4.81 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (365 mg, 9.61 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (0.4 mL), 加入15% 氢氧化钠 (0.4 mL), 水 (1.2 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩,

粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**49-4**。MS-ESI $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值272, 实测值272。 ${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.02-4.24 (m, 2H), 3.79 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H),
5 2.00-2.09 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

(3) 向化合物**49-4** (300 mg, 915 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (465 mg, 1.1 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入硫代硫酸钠 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 水 (10.0 mL $\times$ 3) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油
10 醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 得到化合物**49-5**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值226, 实测值226。 ${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 9.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.4H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.54-6.75 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 4.25-4.50 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 9H)。

(4) 向化合物**49-5** (2.0 g, 6.14 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入化合物
15 **49-6** (2.57 g, 7.37 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**49-7**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值296, 实测值296。 ${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.25 (m, 1H), 6.97 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.91 (br d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.73-4.93 (m, 1H), 4.47-4.71 (m, 1H), 4.21 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.59-3.91 (m, 2H),
20 2.34-2.48 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.33 (m, 3H)。

(5) 向化合物**49-7** (1.0 g, 2.53 mmol) 的甲醇 (20.0 mL) 溶液中加入三(三苯基膦)合氯化铑 (100 mg, 108 μmol), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**49-8**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值298, 实测值298。

(6) 向化合物**49-8** (1.55 g, 3.90 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙
25 酸 (4.62 g, 40.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。加入水 (10.0 mL), 有机相加入碳酸氢钠 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**49-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值298, 实测值298。 ${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.86 (br t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H),
30 3.90-4.06 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 2H), 3.19 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.33-2.52 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.87 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73 (ddd, $J = 13.6, 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(7) 向化合物**49-9** (1.0 g, 3.36 mmol) 的甲苯 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (1.28 g, 4.03 mmol), 碳酸铯 (2.19 g, 6.72 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (418 mg, 671 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铱 (307 mg, 335 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅
35

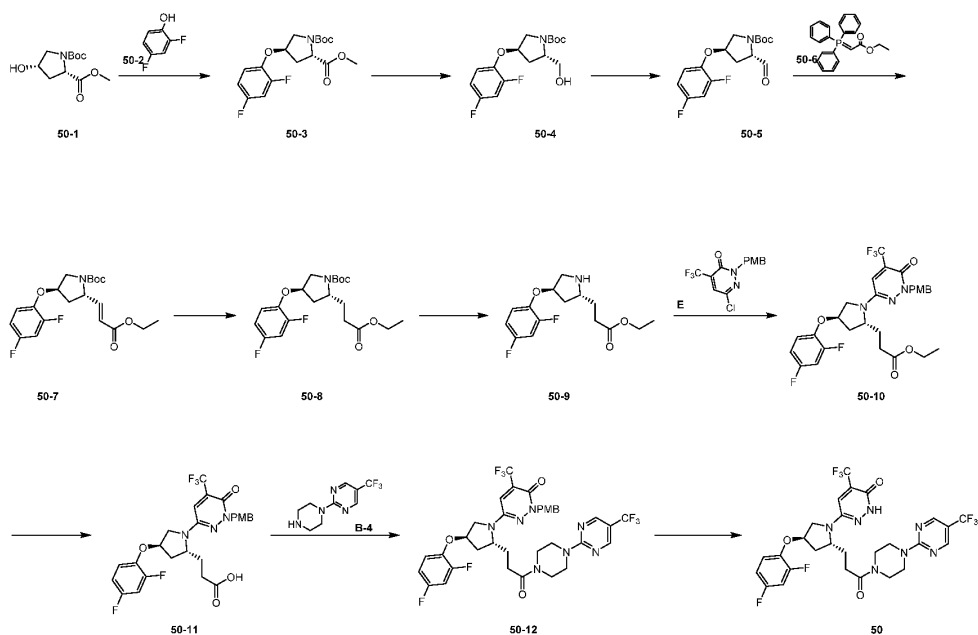
拌3小时。反应液加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**49-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值580, 实测值580。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 4.13 (qd, J = 7.2, 2.8 Hz, 3H), 3.76-3.83 (m, 4H), 3.62 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.73 (dq, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 1.21-1.27 (m, 3H)。

(8) 向化合物**49-10** (617 mg, 1.06 mmol) 的四氢呋喃 (9.0 mL) 溶液中加入水 (3.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (254 mg, 10.6 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌3小时。向反应液中加入水 (10.0 mL) 稀释, 加入柠檬酸水溶液调节pH值5-6, 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**49-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值552, 实测值552。

(9) 向化合物**49-11** (557 mg, 1.01 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (281 mg, 1.21 mmol), 二异丙基乙胺 (782 mg, 6.05 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.93 g, 3.03 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下35℃下搅拌3小时。反应液加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**49-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值766, 实测值766。

(10) 将化合物**49-12** (300 mg, 392 μ mol) 溶于三氟乙酸 (10.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-85%: 15分钟) 分离得到化合物**49**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值646, 实测值646。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 5H), 3.60-3.74 (m, 5H), 2.39-2.55 (m, 3H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 1H)。

实施例50 化合物50的合成



(1) 0℃向化合物**50-1** (2.0 g, 8.15 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**50-2** (1.06 g, 8.15 mmol), 三苯基膦 (6.42 g, 24.5 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (1.65 g, 8.15 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (20.0 mL × 3), 加入水 (20.0 mL), 加入饱和食盐水 (20.0 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**50-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值358, 实测值358。

(2) 0℃向化合物**50-3** (1.75 g, 4.90 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (372 mg, 9.79 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯=2 : 1) 分离得到化合物**50-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值330, 实测值330。

(3) 向化合物**50-4** (800 mg, 2.43 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.24 g, 2.91 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入硫代硫酸钠 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 水 (10.0 mL × 3) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**50-5**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值228, 实测值228。

(4) 向化合物**50-5** (200 mg, 611 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**50-6** (426 mg, 1.22 mmol), 反应液在25℃下搅拌8小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**50-7**。

(5) 向化合物**50-7** (200 g, 503 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入钯/碳 (50.0 mg, 10%), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到

化合物**50-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值400, 实测值400。

(6) 向化合物**50-8** (200 mg, 500 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。加入水 (10.0 mL), 有机相加入碳酸氢钠 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**50-9**。

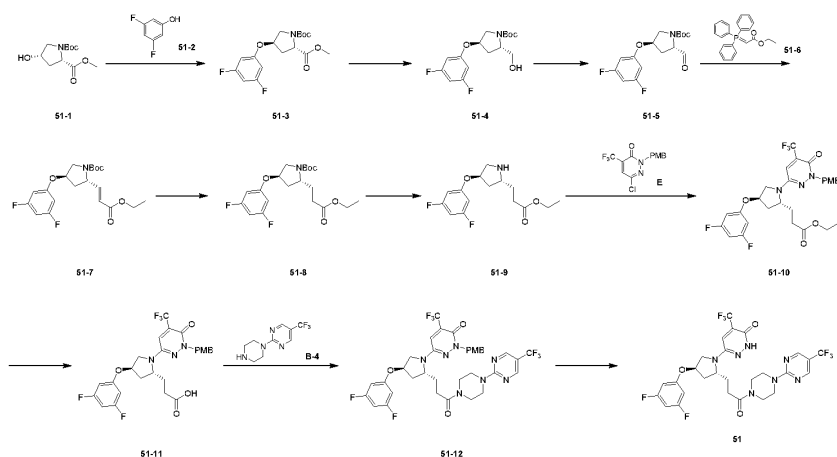
(7) 向化合物**50-9** (80.0 mg, 267 μmol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (127 mg, 400 μmol), 碳酸铯 (174 mg, 534 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (33.3 mg, 53.4 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (24.4 mg, 26.7 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液加入水 (10.0 mL $\times$ 2), 用乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯=1:0至1:1) 分离得到化合物**50-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值582, 实测值582。

(8) 向化合物**50-10** (300 mg, 515 μmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (37.1 mg, 1.55 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入水 (10.0 mL) 稀释, 加入柠檬酸水溶液调节pH值5-6, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**50-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值554, 实测值554。

(9) 向化合物**50-11** (177 mg, 319 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (89.1 mg, 383 μmol), 二异丙基乙胺 (247 mg, 1.92 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (610 mg, 959 μmol , 50%纯度), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1:0至10:1) 分离得到化合物**50-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值768, 实测值768。

(10) 将化合物**50-12** (45.0 mg, 58.6 μmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。反应液加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 60%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**50**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值648, 实测值648。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 5.11-5.12 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 5H), 3.56-3.58 (m, 5H), 2.40-2.41 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H)。

实施例51 化合物**51**的合成



(1) 0℃向化合物**51-1** (4.0 g, 16.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入化合物**51-2** (2.33 g, 17.9 mmol), 三苯基膦 (4.71 g, 17.9 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (3.3 g, 16.3 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入水 (30.0 mL), 加入乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**51-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值258, 实测值258。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33-6.49 (m, 3H), 4.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.36-4.51 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 5H), 2.48-2.61 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, 9H)。

(2) 0℃向化合物**51-3** (1.45 g, 4.06 mmol) 的四氢呋喃 (15.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (169 mg, 4.46 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (0.2 mL), 加入15% 氢氧化钠 (0.2 mL), 水 (0.6 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**51-4**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值274, 实测值274。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33-6.49 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

(3) 向化合物**51-4** (1.0 g, 3.04 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.55 g, 3.64 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入二氯甲烷 (10.0 mL), 亚硫酸钠 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (25.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 得到化合物**51-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43-9.67 (m, 1H), 6.34-6.50 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.24-4.48 (m, 1H), 3.72-3.90 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.31-2.48 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 9H)。

(4) 向化合物**51-5** (430 mg, 1.31 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**51-6** (549 mg, 1.58 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入二氯甲烷 (10.0 mL), 用水 (25.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**51-7**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值298, 实测值298。

(5) 向化合物**51-7** (450 mg, 1.13 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入钨/碳 (100 mg, 10%), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**51-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值400, 实测值400。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.32-6.47 (m, 3H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.69-3.95 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**51-8** (410 mg, 1.03 mmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。加入碳酸氢钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**51-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值300, 实测值300。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (tt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.36-6.43 (m, 2H), 5.00 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80-3.97 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (dd, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.20-1.25 (m, 3H)。

(7) 向化合物**51-9** (250 mg, 835 μ mol) 的甲苯 (8.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (266 mg, 835 μ mol), 碳酸铯 (544 mg, 1.67 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (104 mg, 167 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)钨 (76.4 mg, 83.5 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌4小时。反应液加入水 (75.0 mL $\times$ 2), 用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**51-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值582, 实测值582。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.45 (tt, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.33-6.41 (m, 2H), 5.17-5.24 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 4H), 3.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 1.71 ($J = 15.6, 6.8$ Hz, 2H), 1.22-1.26 (m, 3H)。

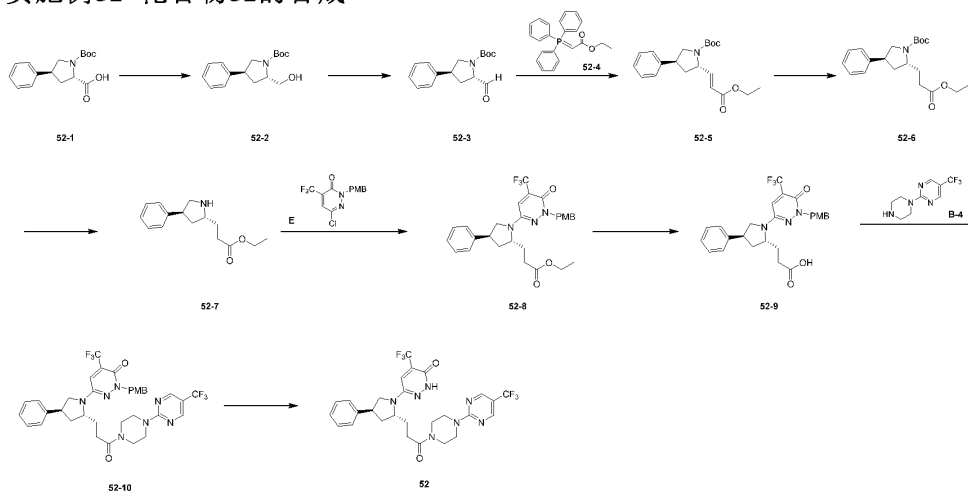
(8) 向化合物**51-10** (190 mg, 326 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (137 mg, 3.27 mmol), 反应液氮气保护下30℃搅拌12小时。加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 乙酸乙酯 (15.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**51-11**。MS-ESI $[M-H]^-$, 计算值552, 实测值552。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.46 (tt, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.31-6.41 (m, 2H), 5.19-5.27 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 4H), 3.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.30-2.49 (m, 3H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H)。

(9) 向化合物**51-11** (160 mg, 289 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (87.2 mg, 375 μ mol), 二异丙基乙胺 (112 mg, 867 μ mol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (551 mg, 867 μ mol, 50%纯度), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (25.0 mL $\times$ 2), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 加入饱和食盐水

(25.0 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**51-12**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值768, 实测值768。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.33-6.50 (m, 3H), 5.15-5.24 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 2.29-2.46 (m, 3H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 3H)。

(10) 将化合物**51-12** (75.0 mg, 97.7 μmol) 溶于三氟乙酸 (2.25 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌4小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm × 30 mm × 3 μm, A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 44%-74%: 10分钟) 分离得到化合物**51**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值648, 实测值648。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 6.45-6.63 (m, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 3H), 3.59-3.73 (m, 5H), 2.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 1H)。

实施例52 化合物52的合成



15

(1) 向化合物**52-1** (200 mg, 687 μmol) 的四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液中0℃加入硼烷四氢呋喃络合物 (1.37 mL, 1 mol/L), 反应液0℃下搅拌2小时, 反应液加入甲醇 (10.0 mL), 水 (100 mL), 乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**52-2**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值222, 实测值222。

(2) 向化合物**52-2** (700 mg, 2.52 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.28 g, 3.03 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 得到化合物**52-3**。

(3) 向化合物**52-3** (600 mg, 2.18 mmol) 的二氯甲烷 (7.0 mL) 溶液中加入化合物**52-4** (835 mg, 2.40 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层

析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 得到化合物**52-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值346, 实测值346。

(4) 向化合物**52-5** (500 mg, 1.45 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(100 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到
5 化合物**52-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值348, 实测值348。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.36 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90-4.09 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.27-3.54 (m, 2H), 2.34-2.45 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 3H), 1.81 (m, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(5) 向化合物**52-6** (400 mg, 1.15 mmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟
10 乙酸 (1.31 g, 11.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。减压浓缩得到化合物**52-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值248, 实测值248。

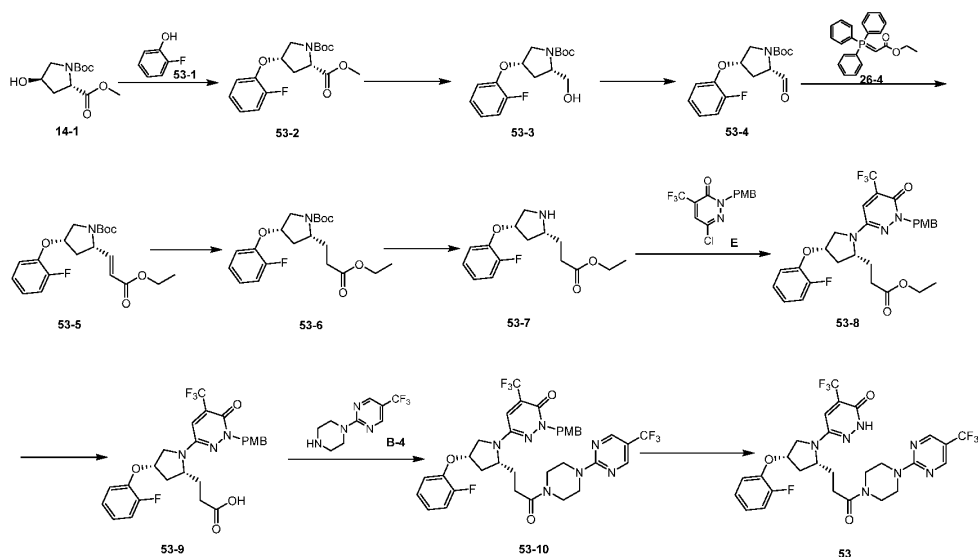
(6) 向化合物**52-7** (110 mg, 445 μ mol) 的甲苯 (2.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (156 mg, 489 μ mol), 碳酸铯 (290 mg, 889 μ mol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (55.4 mg, 88.5 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (81.5 mg, 88.9 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅
15 拌2小时。反应液加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**52-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值530, 实测值530。

(7) 向化合物**52-8** (110 mg, 208 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL), 甲醇 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (43.6 mg, 1.04 mmol), 反应液氮气保护下25
20 ℃搅拌1小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**52-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值502, 实测值502。

(8) 向化合物**52-9** (70.0 mg, 140 μ mol) 的二氯甲烷(3.0 mL)溶液中加入化合物
B-4的三氟乙酸盐(35.7 mg, 154 μ mol), 二异丙基乙胺(126 mg, 977 μ mol) 和丙基磷酸
25 三环酸酐溶液(222 mg, 349 μ mol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃
下搅拌1小时。向反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸
钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分
离得到化合物**52-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值716, 实测值716。

(9) 向化合物**52-10** (60.0 mg, 83.8 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟
甲磺酸 (340 mg, 2.27 mmol), 反应液在25液下搅拌1小时。反应液减压浓缩, 粗品经制
30 备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙
腈, 55%-85%: 10分钟)分离得到化合物**52**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值596, 实
测值596。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H),
7.21-7.26 (m, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.91-4.02 (m, 5H), 3.63-3.77 (m, 5H), 3.34-3.42 (m,
1H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H)。

35 实施例53 化合物53的合成



(1) 将化合物**14-1** (3.00 g, 12.2 mmol) 和**53-1** (1.51g, 13.4 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入三苯基膦 (3.53 g, 13.4 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (2.47 g, 12.2 mmol), 于25℃反应12小时。向反应液中加入水 (500 mL), 乙酸乙酯 (500 mL × 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (200.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**53-2**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值240, 实测值240。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.12 (m, 2H), 6.85-6.99 (m, 2H), 4.98 (dq, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 3H), 4.42-4.60 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.39-2.57 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 9H)。

(2) 将化合物**53-2** (1.40 g, 4.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (172 mg, 4.54 mmol)。反应液于0℃下反应1小时。向反应液中加入水 (1.0 mL), 15%氢氧化钠溶液 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 搅拌10分钟, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**53-3**。MS-ESI [M-^tBu+H]⁺, 计算值256, 实测值256。

(3) 将化合物**53-3** (1.11 g, 3.57 mmol) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (1.51 g, 3.57 mmol)。反应液在25℃反应3小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠 (50.0 mL), 搅拌10分钟, 水 (30.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (50.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**53-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63-9.81 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 4.94 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 1H), 3.77-3.97 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.28-2.53 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 9H)。

(4) 向化合物**53-4** (760 mg, 2.46 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (1.03 g, 2.95 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**53-5**。MS-ESI [M+Na]⁺, 计算

值402, 实测值402。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92-7.05 (m, 3H), 6.81-6.90 (m, 2H), 5.73-5.92 (m, 1H), 4.91 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34-4.61 (m, 1H), 4.14 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 1H), 2.14 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.37 (br s, 9H), 1.23 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

5 (5) 向化合物**53-5** (800 mg, 2.11 mmol) 的四氢呋喃 (15.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (200 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**53-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值382, 实测值382。

(6) 向化合物**53-6** (400 mg, 1.05 mmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液
10 调节pH值>8, 水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**53-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值282, 实测值282。

(7) 向化合物**E** (203 mg, 639 μmol) 和**53-7** (150 mg, 533 μmol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (521 mg, 1.60 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (66.4 mg, 106 μmol)
15 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (48.3 mg, 53.3 μmol), 在氮气保护, 80℃搅拌3小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**53-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值564, 实测值564。

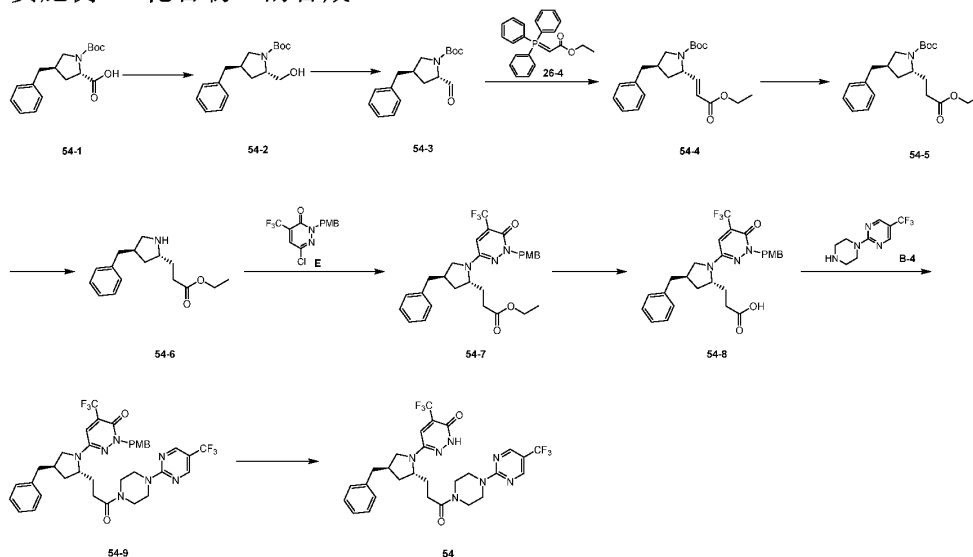
(8) 将化合物**53-8** (100 mg, 177 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL),
20 加入一水合氢氧化锂 (44.7 mg, 1.06 mmol), 25℃反应6小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH<7, 水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**53-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值536, 实测值536。

(9) 向化合物**53-9** (45.0 mg, 84.0 μmol) 和**B-4** (39.0 mg, 168 μmol) 的二氯甲烷
25 (1.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (54.3 mg, 420 μmol) 和50%丙基磷酸酐 (213 mg, 336 μmol)。反应液于25℃反应1小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**53-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值750, 实测值750。

(10) 将化合物**53-10** (30.0 mg, 40.2 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL), 在70℃下搅
30 拌3小时。将反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH>8, 乙酸乙酯 (10.0 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-85%: 10分钟) 分离得到化合物**53**的甲酸盐。MS-ESI
35 [M+H]⁺, 计算值630, 实测值630。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.96 (s,

1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 6.92-7.00 (m, 1H), 5.18 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 4H), 3.79-3.81 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H)。

实施例54 化合物54的合成



5

(1) 将化合物**54-1** (1.80 g, 5.89 mmol) 的四氢呋喃 (18.0 mL) 溶液冷却至0-5℃, 缓慢加入1 mol/L 硼烷四氢呋喃溶液 (11.8 mL), 于20℃下反应2小时。反应完毕, 将反应液冷却至5℃, 用甲醇 (4.5 mL) 淬灭, 加入水 (90.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲烷 = 20 : 1) 分离得到化合物**54-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值292, 实测值292。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.34 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 4.01-4.12 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

15

(2) 将化合物**54-2** (800 mg, 2.75 mmol) 溶于二氯甲烷 (8.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (1.40 g, 3.29 mmol)。反应液在20℃反应12小时。反应液用饱和亚硫酸钠溶液 (30.0 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (10.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 0至15 : 1) 分离得到化合物**54-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值190, 实测值190。

20

(3) 向化合物**54-3** (580 mg, 2.00 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (768 mg, 2.20 mmol), 20℃下反应12小时。向反应液中加入水 (20.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (10.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**54-4**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值304, 实测值304。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.34 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 6.74-6.86 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 15.2, 8.0$

25

Hz, 1H), 4.37-4.61 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 2H), 3.44-3.61 (m, 1H), 3.01-3.20 (m, 1H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.39-2.54 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 18.4$ Hz, 9H), 1.24-1.32 (m, 3H)。

(4) 向化合物**54-4** (610 mg, 1.70 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入10% 5 钡碳 (120 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**54-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值362, 实测值362。

(5) 向化合物**54-5** (500 mg, 1.38 mmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL, 6.75 mmol), 反应液在25℃下搅拌3小时。将反应液减压浓缩, 加入水 (5.0 mL), 用碳酸钠固体调节pH值到9-10, 二氯甲烷 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 10 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**54-6**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值262, 实测值262。

(6) 向化合物**E** (488 mg, 1.53 mmol), **54-6** (400 mg, 1.53 mmol), 碳酸钡 (997 mg, 3.06 mmol) 和 (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钡(II)甲磺酸 (256 mg, 306 μ mol) 的混合物中加入二氧六环 (4.0 mL), 在氮气保 15 护, 60℃搅拌6小时。向反应液中加入水 (40.0 mL), 乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 100 : 0至50 : 1) 分离得到化合物**54-7**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值544, 实测值544。

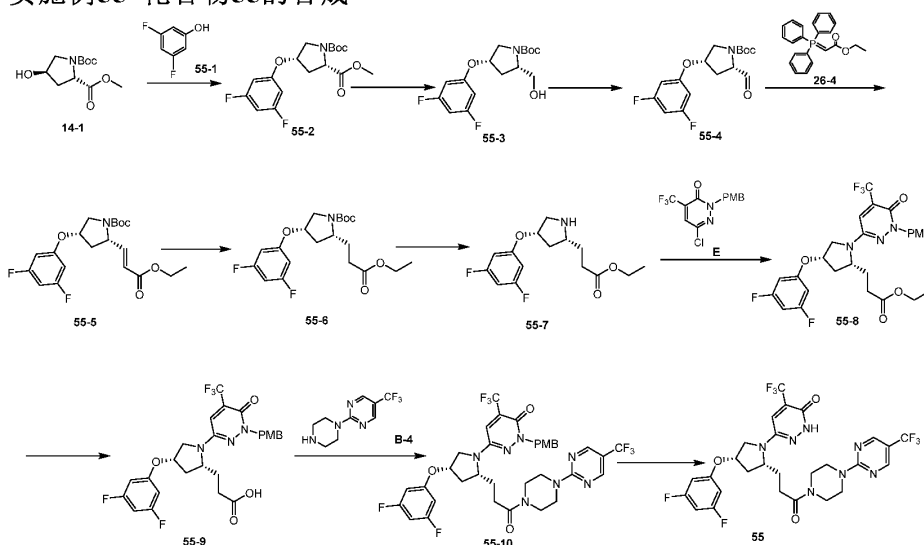
(7) 将化合物**54-7** (600 mg, 1.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 和水 (2.5 mL), 20 加入一水合氢氧化锂 (463 mg, 11.0 mmol), 35℃反应12小时。向反应液中加入水 (15.0 mL), 甲基叔丁基醚 (10.0 mL) 萃取。水相用1 mol/L盐酸溶液调节pH至7-8, 乙酸乙酯 (15.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**54-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值516, 实测值516。

(8) 向化合物**54-8** (500 mg, 970 μ mol) 和化合物**B-4** (261 mg, 970 μ mol) 的二氯 25 甲烷 (7.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (627 mg, 4.85 mmol, 845 μ L) 和50%丙基磷酸酐 (926 mg, 1.45 mmol, 865 μ L)。反应液于25℃反应12小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取。有机相依次用水 (10.0 mL) 和饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 100 : 0至50 : 1) 分离得到化合物**54-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值730, 实测值 30 730。

(9) 向化合物**54-9** (460 mg, 630.38 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三氟 35 甲基磺酸 (4.53 mmol, 0.4 mL), 在25℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩。所得残留物溶于二氯甲烷 (30.0 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液调节pH值至8-9, 依次用水 (10.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 加压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Boston Green ODS, 150 mm $\times$ 30 mm 5 μ m, A:水(10 mmol/L 碳

酸氢铵); B:甲醇, 20%-80%: 35分钟)分离得到化合物**54**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值610, 实测值610。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 3.81-4.07 (m, 5H), 3.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.67-2.81 (m, 3H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.61-1.86 (m, 2H)。

实施例55 化合物55的合成



(1) 将化合物**14-1** (4.00 g, 16.3 mmol), 三苯基膦 (4.71 g, 17.9 mmol) 和**55-1** (2.33 g, 17.9 mmol) 的四氢呋喃 (60.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (3.30 g, 16.3 mmol, 3.17 mL), 于25℃反应12小时。反应液用乙酸乙酯 (20.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**55-2**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值258, 实测值258。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.41-6.52 (m, 1H), 6.32 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.41-4.59 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 2H), 1.44-1.50 (m, 9H)。

(2) 将化合物**55-2** (2.00 g, 5.60 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (234 mg, 6.16 mmol)。反应液于0℃下反应1小时。向反应液中加入水 (0.3 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.3 mL), 水 (0.9 mL) 和硫酸钠, 搅拌10分钟, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**55-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值274, 实测值274。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.46 (tt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H), 4.75-4.86 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.62 (br t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

(3) 将化合物**55-3** (1.50 g, 4.55 mmol) 溶于二氯甲烷 (25.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (2.32 g, 5.47 mmol)。反应液在25℃反应6小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠

(20.0 mL), 搅拌10分钟, 乙酸乙酯(20.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**55-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58-9.69 (m, 1H), 6.46 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30-6.37 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.18-4.38 (m, 1H), 3.68-3.90 (m, 2H), 2.37-2.52 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 9H)。

(4) 向化合物**55-4** (1.21 g, 3.70 mmol) 的二氯甲烷 (18.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (1.55 g, 4.44 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**55-5**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值298, 实测值298。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (br dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.33-6.39 (m, 2H), 5.80-5.95 (m, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.46-4.69 (m, 1H), 4.22 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67-3.84 (m, 2H), 2.43 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.45 (br s, 9H), 1.31 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(5) 向化合物**55-5** (1.20 g, 3.02 mmol) 的四氢呋喃 (12.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (1.20 g), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**55-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值400, 实测值400。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35-6.48 (m, 3H), 4.82 (tt, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 4.13 (qd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 3.83-4.06 (m, 2H), 3.53 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.27-2.39 (m, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 9H), 1.23-1.28 (m, 3H)。

(6) 向化合物**55-6** (1.20 g, 3.00 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.62 g, 40.5 mmol, 3.0mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液减压浓缩得到化合物**55-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值300, 实测值300。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.46-6.50 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 3H), 2.37 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.26-1.28 (m, 3H)。

(7) 向化合物**55-7** (450 mg, 1.50 mmol) 的甲苯 (9.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (187 mg, 301 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (125 mg, 200 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (138 mg, 150 μmol), 在氮气保护, 80℃搅拌6小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**55-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值582, 实测值582。

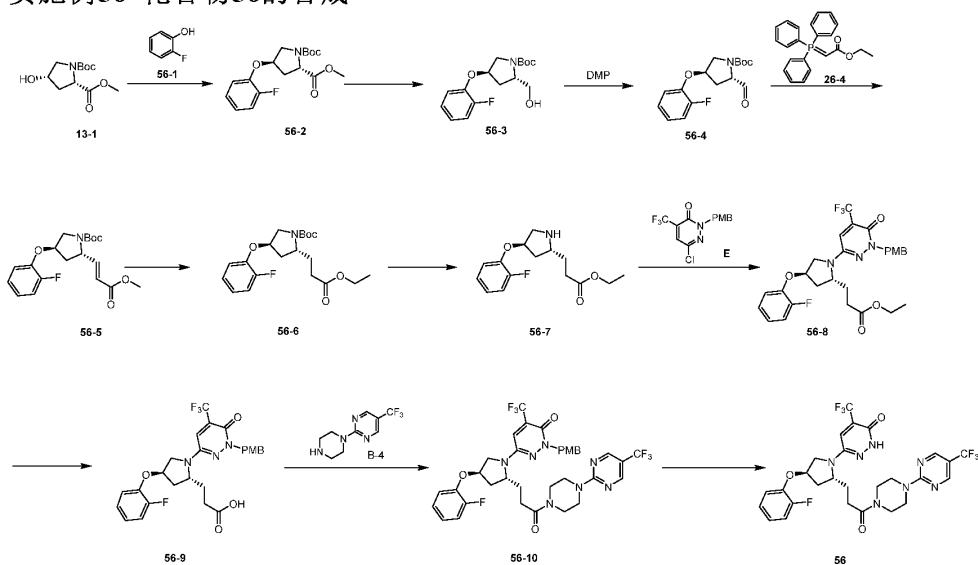
(8) 将化合物**55-8** (100 mg, 172 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (72.2 mg, 1.72 mmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至5, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**55-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值554, 实测值554。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.58 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.46-6.51 (m, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.09-5.23 (m, 2H), 4.98 (br s, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.74 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H)。

(9) 向化合物**55-9** (70.0 mg, 126 μ mol) 和**B-4** (35.2 mg, 152 μ mol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (81.7 mg, 632 μ mol, 110 μ L) 和50%丙基磷酸酐 (241 mg, 379 μ mol, 226 μ L), 于25 $^{\circ}$ C反应5小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**55-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值768, 实测值768。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.38-6.45 (m, 3H), 5.16 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (br d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.49 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.29 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H)。

(10) 将化合物**55-10** (80.0 mg, 104 μ mol) 溶于三氟乙酸 (5.0 mL), 在70 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。将反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH>8, 乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-85%: 8分钟)分离得到化合物**55**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值648, 实测值648。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 12.6 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.75-6.83 (m, 3H), 5.17 (br t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.99 (br t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 (br dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 5H), 2.32-2.44 (m, 3H), 2.11 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H)。

实施例56 化合物56的合成



(1) 将化合物**13-1** (3.00 g, 12.2 mmol), 三苯基膦(3.53 g, 13.5 mmol) 和**56-1** (1.51

g, 13.5 mmol, 1.25 mL) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (2.72 g, 13.5 mmol, 2.62 mL), 于25℃反应12小时。反应液用乙酸乙酯 (30.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (30.0 mL × 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**56-2**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值240, 实测值240。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01-7.14 (m, 2H), 6.89-7.01 (m, 2H), 4.91 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 3.73-3.87 (m, 5H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.41-1.47 (m, 9H)。

(2) 将化合物**56-2** (1.69 g, 4.98 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (2.21 g, 5.48 mmol)。反应液于0℃下反应1小时。向反应液中加入水 (0.25 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.25 mL), 水 (0.75 mL) 和硫酸钠, 搅拌10分钟, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**56-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02-7.13 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (ddt, *J* = 13.6, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 1.75-1.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

(3) 将化合物**56-3** (1.03 g, 3.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (15.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (1.62 g, 3.81 mmol, 1.18 mL)。反应液在25℃反应3小时。向反应液中加入二氯甲烷 (10.0 mL) 和饱和亚硫酸钠 (20.0 mL), 搅拌10分钟, 二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**56-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44-9.64 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.30-4.54 (m, 1H), 3.75-3.97 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.31-2.49 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 9H)。

(4) 向化合物**56-4** (700 mg, 2.26 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (946 mg, 2.72 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**56-5**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值280, 实测值280。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02-7.15 (m, 2H), 6.91-7.01 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 5.92 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 4.56-4.76 (m, 1H), 4.21 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.96 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.48 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28-1.32 (m, 3H)。

(5) 向化合物**56-5** (1.00 g, 2.64 mmol) 的四氢呋喃 (12.0 mL) 溶液中加入10%钯碳 (0.5 g), 反应液在氢气氛 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**56-6**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值282, 实测值282。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03-7.11 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.09-4.19 (m, 3H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.45 (br dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.28-2.38 (m, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

(6) 向化合物**56-6** (800 mg, 2.10 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**56-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.15 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.00 (br dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.58 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.21-1.29 (m, 3H)。

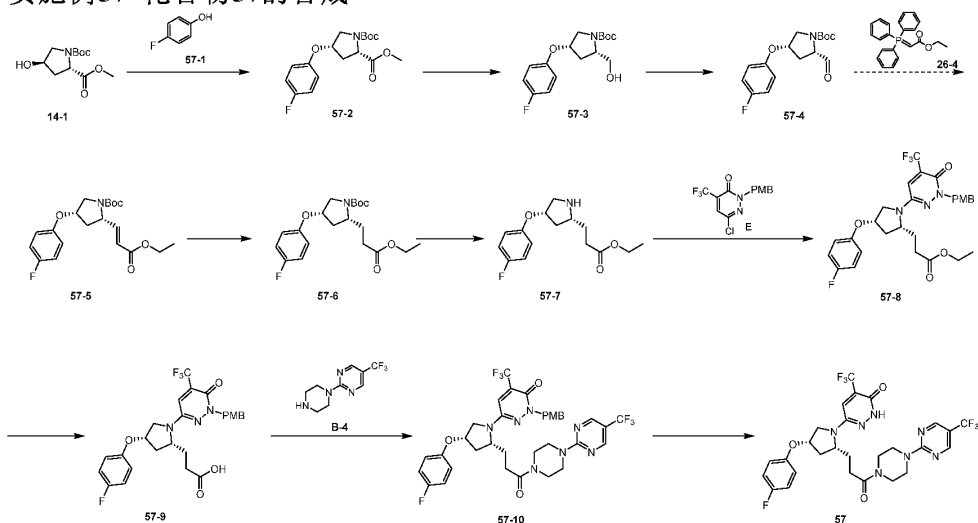
(7) 向化合物**E** (408 mg, 1.28 mmol) 和**56-7** (300 mg, 1.07 mmol) 的甲苯 (6.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (695 mg, 2.13 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (133 mg, 213 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (97.7 mg, 107 μmol), 在氮气保护, 80℃搅拌6小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**56-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值564, 实测值564。

(8) 将化合物**56-8** (100 mg, 177 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (74.5 mg, 1.77 mmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至5, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**56-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值536, 实测值536。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.99-5.11 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.46-1.48 (m, 1H)。

(9) 向化合物**56-9** (70.0 mg, 131 μmol) 和**B-4** (36.4 mg, 157 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (84.5 mg, 654 μmol, 114 μL) 和50%丙基磷酸酐 (125 mg, 392 μmol, 117 μL), 于25℃反应5小时。反应液用二氯甲烷 (10.0 mL) 稀释, 依次用水 (5.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (5.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**56-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值750, 实测值750。

(10) 将化合物**56-10** (30.0 mg, 40.0 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL), 在70℃下搅拌4小时。将反应液减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μm, A: 水(0.225% 甲酸); B: 乙腈, 55%-85%: 8分钟) 分离得到化合物**56**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值630, 实测值630。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 12.62 (br s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.10 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.88 (m, 5H), 3.56 (br d, *J* = 3.6 Hz, 5H), 2.42 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.00 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H)。

实施例57 化合物57的合成



(1) 将化合物**14-1** (3.00 g, 12.2 mmol), 三苯基膦 (3.53 g, 13.5 mmol) 和**57-1** (1.51 g, 13.5 mmol, 1.25 mL) 的四氢呋喃 (80.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (2.47 g, 12.2 mmol, 2.38 mL), 于25℃反应12小时。向反应液加水 (50.0 mL), 乙酸乙酯 (400.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**57-2**。MS-ESI $[M-O^tBu+H]^+$, 计算值284, 实测值284。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93-7.03 (m, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 4.84 (br dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 4.40-4.59 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 5H), 2.37-2.50 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 9H)。

(2) 将化合物**57-2** (2.00 g, 5.89 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 冷却至0℃, 加入四氢铝锂 (447 mg, 11.8 mmol)。反应液于0℃下反应1小时。向反应液中加入水 (0.5 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.5 mL), 水 (1.5 mL) 和硫酸钠, 搅拌10分钟, 过滤, 浓缩得到化合物**57-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值256, 实测值256。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95-7.03 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.90 (br dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.56-3.75 (m, 3H), 2.36 (ddd, J = 14.4, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

(3) 将化合物**57-3** (1.65 g, 5.30 mmol) 溶于二氯甲烷 (18.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (2.70 g, 6.36 mmol)。反应液在25℃反应12小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠 (80.0 mL), 搅拌10分钟, 二氯甲烷 (300 mL) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至78 : 22) 分离得到化合物**57-4**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值254, 实测值254。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62-9.71 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.72-6.81 (m, 2H), 4.84 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.36 (m, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 9H)。

(4) 向化合物**57-4** (1.56 g, 5.04 mmol) 的二氯甲烷 (12.0 mL) 溶液中加入化合物**26-4** (2.11 g, 6.05 mmol), 25℃下反应12小时。将反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**57-5**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值280, 实测值280。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92-7.06 (m, 3H), 6.74-6.86 (m, 2H), 5.80-5.97 (m, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 4.44-4.71 (m, 1H), 4.22 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.60-3.84 (m, 2H), 2.41 (br s, 1H), 2.16 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.45 (br s, 9H), 1.27-1.35 (m, 3H)。

(5) 向化合物**57-5** (1.58 g, 4.16 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳 (0.20 g), 反应液在氢气氛围 (15 psi) 25℃下搅拌1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**57-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值382, 实测值382。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77-6.84 (m, 2H), 4.76-4.86 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73-4.04 (m, 2H), 3.53 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.17-2.40 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) 向化合物**57-6** (1.50 g, 3.93 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (7.70 g, 67.5 mmol, 5.0 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液用饱和碳酸钠溶液调节pH至>7, 二氯甲烷 (200.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**57-7**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值282, 实测值282。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98-7.08 (m, 2H), 6.77-6.90 (m, 2H), 5.01 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.13-4.23 (m, 2H), 4.04 (br dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(7) 向化合物**E** (1.70 g, 5.33 mmol) 和**57-7** (1.00 g, 3.55 mmol) 的甲苯 (20.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (326 mg, 355 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (443 mg, 711 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (326 mg, 355 μmol), 在氮气保护下80℃搅拌5小时。反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至4 : 1) 分离得到化合物**57-8**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值564, 实测值564。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.90 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 3H), 5.09-5.21 (m, 2H), 4.97 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.75 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 3H)。

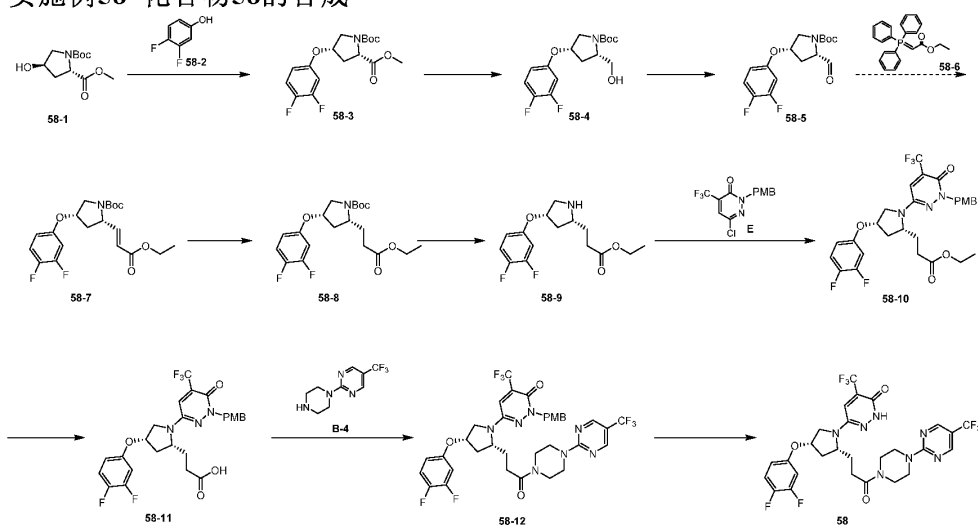
(8) 将化合物**57-8** (490 mg, 870 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (292 mg, 6.96 mmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH<7, 二氯甲烷 (100.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**57-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值536, 实测值536。

(9) 向化合物**57-9** (350 mg, 654 μmol) 和**B-4** (182 mg, 784 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (422 mg, 3.27 mmol, 569 μL) 和50%丙基磷酸

酐 (624 mg, 1.96 mmol, 583 μ L), 于25 $^{\circ}$ C反应4小时。反应液用水 (20.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至7 : 3) 分离得到化合物**57-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值750, 实测值750。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 4H), 5.10-5.21 (m, 2H), 4.98 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.88-3.94 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (br s, 4H), 3.45-3.51 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.02 (br d, J = 2.4 Hz, 1H)。

(10) 将化合物**57-10** (200 mg, 267 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL), 在70 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应液冷却至室温, 用饱和碳酸钠调节pH>7, 二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 60%-90%: 10分钟) 分离得到化合物**57**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值630, 实测值630。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.67 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H)。

实施例58 化合物58的合成



(1) 0 $^{\circ}$ C向化合物**58-1** (5.66 g, 23.0 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**58-2** (3.00 g, 23.0 mmol), 三苯基膦 (18.1 g, 69.1 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.66 g, 23.0 mmol, 4.48 mL), 反应液在25 $^{\circ}$ C搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 加入水 (50.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至10 : 1) 分离得到化合物**58-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值258, 实测值258。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (qd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H),

6.47-6.54 (m, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 0.5H), 4.43 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Hz, 0.5H), 3.66-3.81 (m, 5H), 2.40-2.52 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 9H)。

(2) 0℃向化合物**58-3** (8.00 g, 22.4 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (1.70 g, 44.7 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**58-4**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值230, 实测值230。

(3) 向化合物**58-4** (3.50 g, 10.6 mmol) 的二氯甲烷 (70.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (4.51 g, 10.6 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (80.0 mL), 用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 得到化合物**58-5**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值272, 实测值272。

(4) 向化合物**58-5** (1.15 g, 3.51 mmol) 的二氯甲烷 (12.0 mL) 溶液中加入化合物**58-6** (1.47 g, 4.22 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至7 : 1) 得到化合物**58-7**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值298, 实测值298。

(5) 向化合物**58-7** (1.14 g, 2.87 mmol) 的四氢呋喃 (11.0 mL) 溶液中加入10% 钪碳 (1.14 g), 反应液在氢气气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**58-8**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值300, 实测值300。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 11.6, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.71-3.90 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.32 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.00 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

(6) 向化合物**58-8** (900 mg, 2.25 mmol) 的二氯甲烷 (12.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.86 g, 42.6 mmol, 3.16 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相加入碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**58-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值300, 实测值300。

(7) 向化合物**58-9** (447 mg, 1.40 mmol) 的甲苯 (7.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (210 mg, 661 μ mol), 碳酸铯 (761 mg, 2.34 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (145 mg, 233 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)钪 (107 mg, 116.3 μ mol) 反应液在氮气保护下80℃搅拌10小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 1) 分离得到化合物**58-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值582, 实测值582。

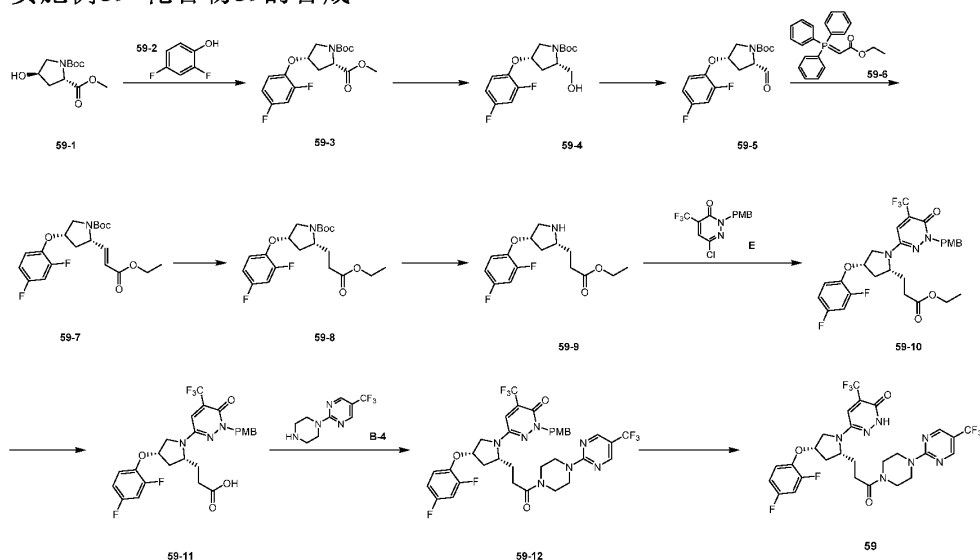
(8) 向化合物**58-10** (188 mg, 323 μ mol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (135 mg, 3.23 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**58-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值554,

实测值554。

(9) 向化合物**58-11** (85.5 mg, 368 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (170 mg, 307 μmol) 二异丙基胺 (119 mg, 921 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (586 mg, 921 μmol , 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (30.0 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**58-12**。

(10) 将化合物**58-12** (64.0 mg, 83.3 μmol) 溶于三氟乙酸 (10.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm , A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 52%-82%: 15分钟) 分离得到化合物**58**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值648, 实测值648。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 1H), 6.92 (ddd, $J = 12.4, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 5.09 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.92 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 4H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.51 (td, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 2H), 2.41 (ddd, $J = 14.0, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.24 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H)。

实施例59 化合物59的合成



(1) 0℃向化合物**59-1** (5.0 g, 20.4 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入化合物**59-2** (2.65 g, 20.4 mmol), 三苯基膦 (8.02 g, 30.6 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (4.12 g, 20.4 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 3), 水 (20.0 mL) 萃取, 饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 5 : 1) 分离得到化合物**59-3**。MS-ESI $[\text{M}-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$, 计算值302, 实测值302。

(2) 0℃向化合物**59-3** (2.5 g, 7.0 mmol) 的四氢呋喃 (25.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (531 mg, 14.0 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1) 分离得到化合物**59-4**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值330, 实测值330。

(3) 向化合物**59-4** (2.3 g, 6.98 mmol) 的二氯甲烷 (60.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (3.55 g, 8.38 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入水 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取, 饱和氯化钠 (30.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**59-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值272, 实测值272。

(4) 向化合物**59-5** (2.7 g, 8.25 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入化合物**59-6** (3.45 g, 9.90 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至6 : 1) 得到化合物**59-7**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值298, 实测值298。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (dd, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.75-6.82 (m, 1H), 5.87 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.91 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.43-4.65 (m, 1H), 4.21 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62-3.81 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 1H), 2.20 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.44 (br s, 9H), 1.24-1.34 (m, 3H)。

(5) 向化合物**59-7** (2.81 g, 7.07 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入钯/碳 (500 mg, 7.07 mmol), 反应液在氢气氛25℃下搅拌2小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**59-8**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值300, 实测值300。

(6) 向化合物**59-8** (2.60 g, 6.51 mmol) 的二氯甲烷 (18.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (8.93 g, 78.3 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液碳酸氢钠调节pH等于9, 加入水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**59-9**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值300, 实测值300。

(7) 向化合物**59-9** (60.0 mg, 200 μmol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (76.6 mg, 240 μmol), 碳酸铯 (130 mg, 400 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (24.9 mg, 40.1 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (18.4 mg, 20.1 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌3小时。反应液中加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**59-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值582, 实测值582。

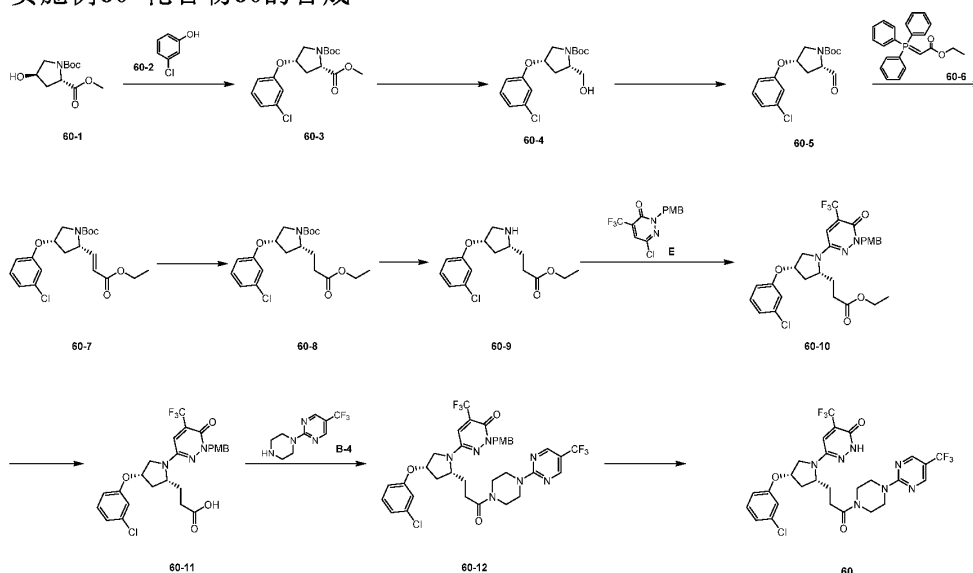
(8) 向化合物**59-10** (83.0 mg, 142 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (34.1 mg, 1.43 mmol), 反应液氮气保护下35℃搅拌12小时。向反应液中加入柠檬酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值5-6, 加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**59-11**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值554, 实测值554。

(9) 向化合物**59-11** (120 mg, 216 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入化合

物**B-4**的三氟乙酸盐 (60.4 mg, 260 μ mol), 二异丙基乙胺 (140 mg, 1.08 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (344 mg, 650 μ mol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**59-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值768, 实测值768。

(10) 将化合物**59-12** (37.0 mg, 48.2 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 53%-83%: 8分钟) 分离得到化合物**59**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值648, 实测值648。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (td, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 11.2, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.15 (td, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 11.6, 5.6 Hz, 4H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 4H), 2.36-2.62 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.01-2.22 (m, 2H)。

实施例60 化合物60的合成



15

(1) 0℃向化合物**60-1** (3.98 g, 16.2 mmol) 的四氢呋喃 (40.0 mL) 溶液中加入化合物**60-2** (2.00 g, 15.6 mmol), 三苯基膦 (4.49 g, 17.1 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯 (2.71 g, 15.6 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 加入水 (20.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至5 : 1) 分离得到化合物**60-3**。MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值256, 实测值256。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.23 (m, 1H), 6.96 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.68 (br dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 0.5H), 4.44 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 0.5H), 3.64-3.83 (m, 5H), 2.32-2.55 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 9H)。

20

(2) 0℃向化合物**60-3** (3.85 g, 10.8 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (821 mg, 21.6 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (0.8 mL), 加入15% 氢氧化钠 (0.8 mL), 水 (2.4 mL), 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**60-4**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值272, 实测值272。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.11-4.23 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.55-3.78 (m, 3H), 2.39 (ddd, $J = 14.4, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.88-2.08 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

(3) 向化合物**60-4** (3.02 g, 9.21 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (3.91 g, 9.21 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入硫代硫酸钠 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL), 水 (30.0 mL) 萃取, 饱和氯化钠 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**60-5**。MS-ESI $[M-^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值270, 实测值270。

(4) 向化合物**60-5** (2.90 g, 8.90 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入化合物**60-6** (3.72 g, 10.6 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法得到化合物**60-7**。MS-ESI $[M-\text{Boc}+H]^+$, 计算值296, 实测值296。

(5) 向化合物**60-7** (1.80 g, 4.55 mmol) 的甲醇 (10.0 mL) 溶液中加入三(三苯基膦)合氯化铯 (900 mg, 972 μmol), 反应液在氢气氛65℃下搅拌4小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到化合物**60-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值398, 实测值398。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.24 (m, 1H), 6.95 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.86 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.66-4.28 (m, 4H), 3.53 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.13-2.41 (m, 4H), 1.86-2.07 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) 向化合物**60-8** (2.00 g, 5.03 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (573 mg, 5.03 mmol), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液碳酸氢钠 (30.0 mL), 加入水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**60-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值298, 实测值298。

(7) 向化合物**60-9** (1.00 g, 3.36 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (1.28 g, 4.03 mmol), 碳酸铯 (2.19 g, 6.72 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (418 mg, 671 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (307 mg, 335 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌12小时。反应液中加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**60-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值580, 实测值580。

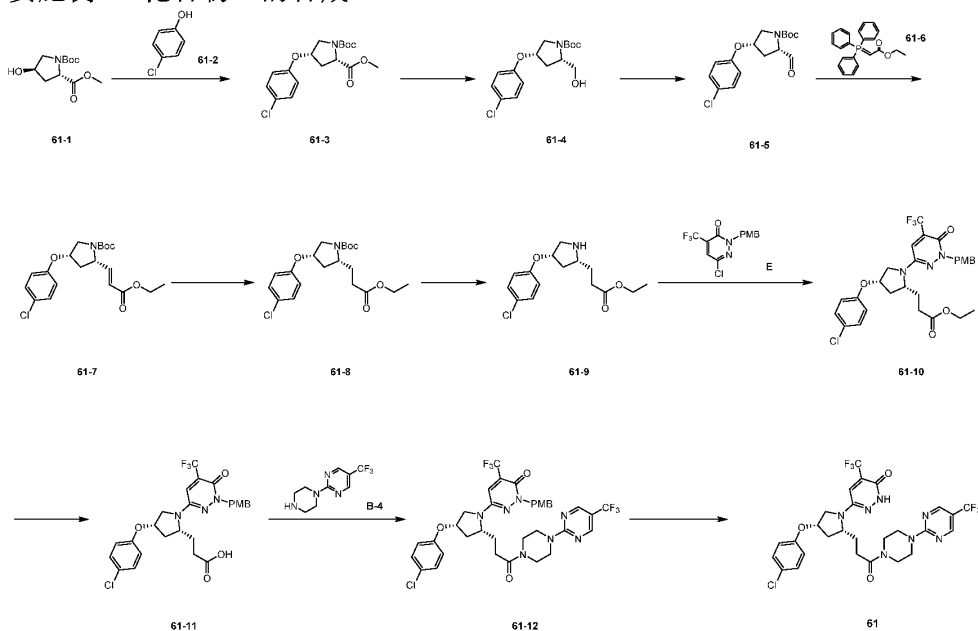
(8) 向化合物**60-10** (790 mg, 1.36mmol) 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (326 mg, 13.6 mmol), 反应液氮气保护下35℃搅拌12小时。向反应液中加入柠檬酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值5-6, 加入水 (10.0 mL), 用乙

酸乙酯 (30.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**60-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值552, 实测值552。

(9) 向化合物**60-11** (603 mg, 1.09 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (304 mg, 1.31 mmol), 二异丙基乙胺 (706 mg, 5.46 mmol) 和
5 丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.74 g, 3.28 mmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**60-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值766, 实测值766。

(10) 将化合物**60-12** (280 mg, 366 μ mol) 溶于三氟乙酸 (5.0 mL) 溶液中, 反应
10 液在70℃下搅拌3小时。过滤, 减压浓缩, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 57%-87%: 8分钟) 分离得到化合物**60**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值646, 实测值646。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86-7.01 (m, 3H), 5.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.61-3.68 (m,
15 2H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.37-2.53 (m, 3H), 2.24 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H)

实施例61 化合物61的合成



(1) 0℃向化合物**61-1** (3.0 g, 12.2 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入化
20 合物**61-2** (1.73 g, 13.4 mmol), 三苯基膦 (3.53 g, 13.4 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (2.47 g, 12.4 mmol), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (1000 mL), 加入水 (500 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**61-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值300, 实测值300。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (br dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 6.74 (br dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 2H), 4.99 (dt, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 2H), 4.86 (br dd, $J = 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.36-4.62 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 3H), 2.40-2.51 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 18.4$ Hz, 9H)。

(2) 0°C 向化合物**61-3** (2.1 g, 5.90 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (264 mg, 6.49 mmol), 反应液在氮气保护下 0°C 搅拌1小时, 0°C 加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**61-4**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值328, 实测值328。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.27 (m, 2H), 6.76-6.82 (m, 2H), 4.76-4.87 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.89 (br dd, $J = 10.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.57-3.78 (m, 3H), 2.93 (br s, 1H), 2.37 (ddd, $J = 14.4, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

(3) 向化合物**61-4** (1.9 g, 5.80 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2.70 g, 6.38 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌3小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取, 碳酸氢钠 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 得到化合物**61-5**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61-9.69 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.15-4.36 (m, 1H), 3.61-3.91 (m, 2H), 2.26-2.50 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 9H)。

(4) 向化合物**61-5** (1.20 g, 3.68 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入化合物**61-6** (1.54 g, 4.42 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌12小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 得到化合物**61-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值296, 实测值296。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 5.77-5.97 (m, 1H), 4.90 (br t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.42-4.70 (m, 1H), 4.11-4.29 (m, 2H), 3.61-3.84 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 1H), 2.15 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.44 (br s, 9H), 1.30 (br t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(5) 向化合物**61-7** (600 mg, 1.52 mmol) 的乙醇 (8.0 mL) 溶液中加入三(三苯基膦)合氯化铯 (60.0 mg, 64.8 μmol), 反应液在氢气氛 65°C 下搅拌4小时。过滤, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 得到化合物**61-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值398, 实测值398。

(6) 向化合物**61-8** (330 mg, 829 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌2小时。反应液碳酸氢钠调节pH大于8, 加入水 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (30.0 mL $\times$ 2) 萃取, 饱和食盐水 (30.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**61-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值298, 实测值298。

(7) 向化合物**61-9** (250 mg, 839 μmol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (321 mg, 1.01 mmol), 碳酸铯 (820 mg, 2.52 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (104 mg, 167 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)铯 (76.8 mg, 83.9 μmol), 反应液在氮气保护下 80°C 搅

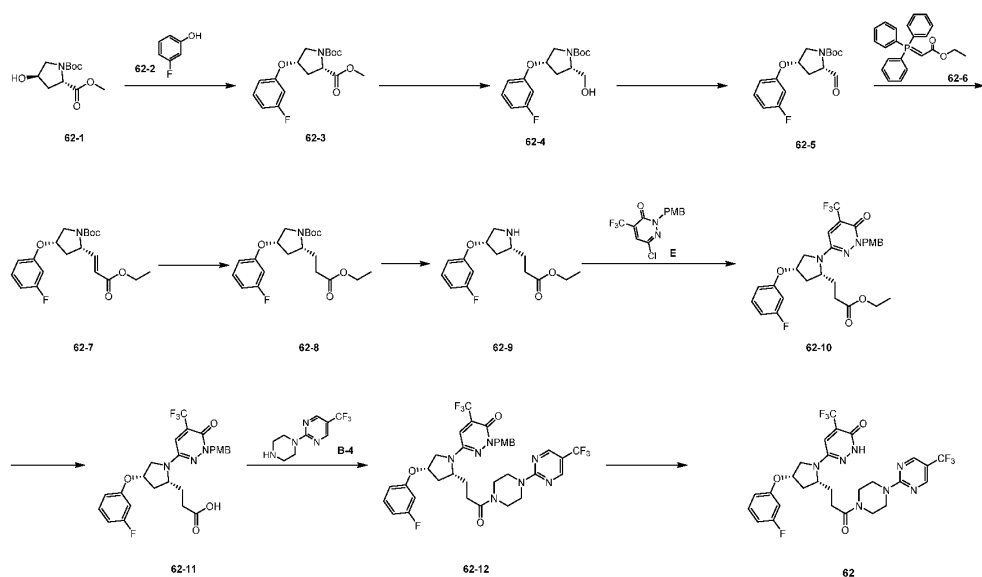
拌3小时。反应液中加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**61-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值580, 实测值580。

5 (8) 向化合物**61-10** (50.0 mg, 86.2 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入水 (1.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (21.7 mg, 517 μmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌6小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 加入水 (20.0 mL), 用二氯甲烷 (30.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**61-11**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值552, 实测值552。

10 (9) 向化合物**61-11** (20.0 mg, 36.2 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (16.8 mg, 72.4 μmol), 二异丙基乙胺 (23.4 mg, 181 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (92.2 mg, 144 μmol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (20.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**61-12**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值766, 实测值766。

20 (10) 将化合物**61-12** (25.0 mg, 32.6 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌3小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于8, 用乙酸乙酯 (10.0 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm × 30 mm 10 μm, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-85%: 10分钟) 分离得到化合物**61**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值646, 实测值646。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 5.11 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 4H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.66 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 2.50 (td, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.25 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H)。

25 实施例62 化合物**62**的合成



(1) 0℃向化合物**62-1** (3.00 g, 12.2 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入化合物**62-2** (1.65 g, 14.7 mmol, 1.35 mL), 三苯基膦 (3.53 g, 13.5 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (2.47 g, 12.2 mmol, 2.38 mL), 反应液在25℃搅拌12小时, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 加入水 (50.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**62-3**。MS-ESI $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值284, 实测值284。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.20 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 5H), 2.32-2.44 (m, 2H), 1.20-1.42 (m, 9H)。

(2) 0℃化合物**62-3** (2.50 g, 7.37 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (336 mg, 8.85 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (1.0 mL), 加入15% 氢氧化钠 (1.0 mL), 水 (3.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 分离得到化合物**62-4**。MS-ESI $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值256, 实测值256。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.26 (m, 1H), 6.61-6.71 (m, 2H), 6.54-6.59 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 3H), 2.31-2.46 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

(3) 向化合物**62-4** (1.00 g, 3.21 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.63 g, 3.85 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (80.0 mL), 用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**62-5**。MS-ESI $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值254, 实测值254。

(4) 向化合物**62-5** (970 mg, 3.14 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**62-6** (1.31 g, 3.76 mmol), 反应液在25℃下搅拌12小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 得到化合物**62-7**。

MS-ESI $[M-Boc+H]^+$, 计算值280, 实测值280。

(5) 向化合物**62-7** (1.07 g, 2.82 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入10% 钯碳(400 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌1小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到化合物**62-8**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值382, 实测值382。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.26 (m, 1H), 6.55-6.68 (m, 3H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.72-4.05 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 2.13-2.39 (m, 4H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 9H), 1.22-1.26 (m, 3H)。

(6) 向化合物**62-8** (500 mg, 1.31 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸(1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。有机相加入碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**62-9**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值282, 实测值282。

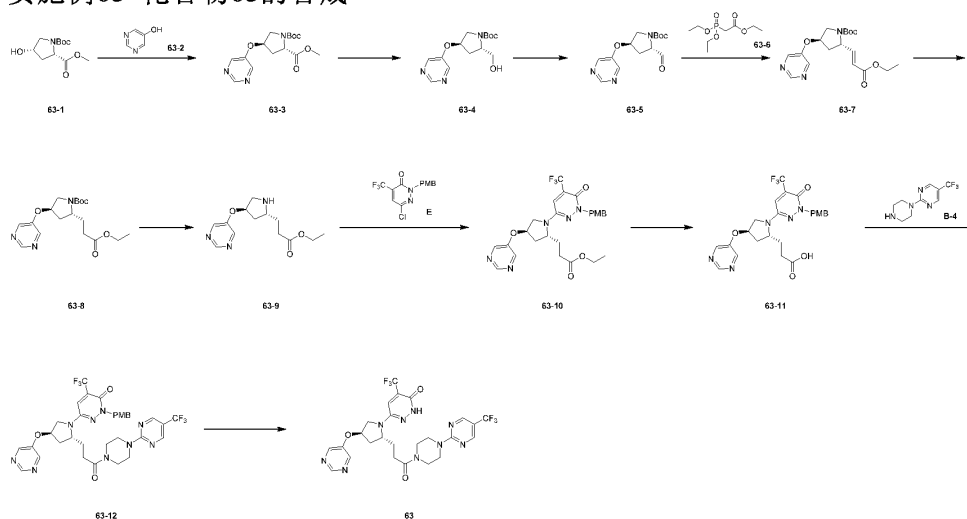
(7) 向化合物**62-9** (400 mg, 1.42 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**E** (543 mg, 1.71 mmol), 碳酸铯 (926 mg, 2.84 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (177 mg, 284 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (130 mg, 142 μ mol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌10小时。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**62-10**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值564, 实测值564。

(8) 向化合物**62-10** (130 mg, 230 μ mol), 的四氢呋喃 (6.0 mL) 溶液中加入水 (2.0 mL) 和一水合氢氧化锂 (29.0 mg, 692 mmol), 反应液氮气保护下25℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液 (1 mol/L) 调节pH值小于7, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**62-11**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。

(9) 向化合物**62-11** (160 mg, 298 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (83.2 mg, 358 μ mol), 二异丙基乙胺(115 mg, 896 μ mol) 和丙基磷酸三环酞酮溶液 (570 mg, 896 μ mol, 50%纯度乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌4小时。反应液加入水 (30.0 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**62-12**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值750, 实测值750。

(10) 将化合物**62-12** (70 mg, 93.4 μ mol) 溶于三氟乙酸 (5.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌2小时。过滤, 减压浓缩, 用碳酸钠调节pH大于7, 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水 (0.225% 甲酸); B:乙腈, 52%-82%: 15分钟)分离得到化合物**62**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值630, 实测值630。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.11-7.49 (m, 2H), 6.67-6.80 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H)。

实施例63 化合物63的合成



(1) 0℃向化合物**63-1** (7.0 g, 28.5 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入化合物**63-2** (3.02 g, 31.3 mmol), 三苯基膦 (8.23 g, 31.3 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (6.35 g, 36.4 mmol), 反应液在25℃搅拌4小时, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 加入水 (125 mL), 加入饱和食盐水 (150 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化合物**63-3**。MS-ESI $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+$, 计算值268, 实测值268。

(2) 0℃向化合物**63-3** (5.0 g, 15.4 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (645 mg, 17.0 mmol), 反应液在氮气保护下0℃搅拌1小时, 0℃加入水 (0.7 mL), 加入15% 氢氧化钠 (0.7 mL), 水 (3.5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 5 : 1) 分离得到化合物**63-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.79 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.45-1.48 (m, 9H)。

(3) 向化合物**63-4** (1.0 g, 3.55 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.81 g, 4.27 mmol), 反应液在25℃下搅拌3小时。过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (四氢呋喃/乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到化合物**63-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47-9.64 (m, 1H), 8.85-8.92 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.28-4.50 (m, 1H), 3.73-3.97 (m, 2H), 2.35-2.51 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 9H)。

(4) 向化合物氢化钠 (122 mg, 3.07 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**63-6** (550 mg, 2.45 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时。再加入化合物**63-5** (600 mg, 2.05 mmol), 反应液在0℃下搅拌0.5小时。反应液加入冰水 (20.0 mL), 加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 加入水 (30.0 mL), 萃取, 加入饱和食盐水 (30.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (四氢呋喃/乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到化合物**63-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84-8.96 (m, 1H), 8.31-8.47 (m, 2H), 6.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82-5.02 (m, 1H), 4.48-4.79 (m, 1H),

4.16-4.26 (m, 2H), 3.70-3.98 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 9H), 1.23-1.31 (m, 3H)。

(5) 向化合物**63-7** (370 mg, 1.02 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10% 钨碳(100 mg), 反应液在氢气氛25℃下搅拌6小时。过滤, 反应液减压浓缩, 分离得到
5 化合物**63-8**。MS-ESI [M-Boc+H]⁺, 计算值266, 实测值266。

(6) 向化合物**63-8** (250 mg, 684 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.93 g, 16.8 mmol), 反应液在25℃下搅拌2小时。有机相加入碳酸氢钠调节pH大于7, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm × 30 mm 3 μm, A:水 (10 mmol/L碳酸氢铵); B:乙腈, 0%-30%: 10分钟) 分离得到化合物**63-9**。MS-ESI [M+H]⁺,
10 计算值266, 实测值266。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82-8.92 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.15-3.29 (m, 1H), 2.78 (dt, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.21 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.22-1.30 (m, 3H)。

(7) 向化合物**63-9** (30.0 mg, 113 μmol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液中加入化合物**E**
15 (36.0 mg, 113 μmol), 碳酸钡 (92.1 mg, 282 μmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (14.0 mg, 22.6 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)钨(10.3 mg, 11.3 μmol), 反应液在氮气保护下80℃搅拌6小时。反应液加入水 (15.0 mL), 用乙酸乙酯 (5.00 mL) 萃取, 合并有机相, 加入饱和食盐水 (15.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化合物**63-10**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值548,
20 实测值548。

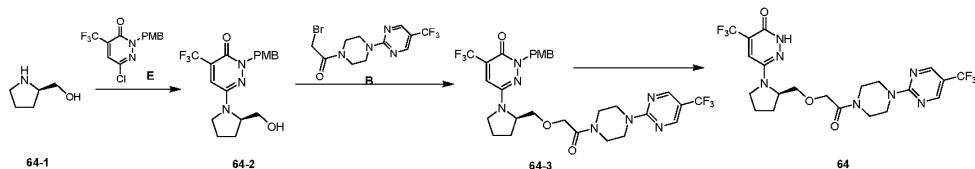
(8) 向化合物**63-10** (20.0 mg, 36.5 μmol) 的四氢呋喃 (1.50 mL) 溶液中加入水 (0.50 mL) 和一水合氢氧化锂 (15.3 mg, 365 μmol), 反应液氮气保护下30℃搅拌12小时。向反应液中加入盐酸水溶液(1 mol/L)调节pH值小于7, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**63-11**。

(9) 向化合物**63-11** (18.0 mg, 34.6 μmol) 的二氯甲烷 (2.00 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (10.4 mg, 45.0 μmol) 二异丙基乙胺 (13.4 mg, 103 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (66.1 mg, 103 μmol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在氮气保护下25℃下搅拌1小时。反应液加入水 (5.00 mL), 二氯甲烷 (3.00 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 分离得到化
30 合物**63-12**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值734, 实测值734。

(10) 将化合物**63-12** (10.0 mg, 13.6 μmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL) 溶液中, 反应液在70℃下搅拌4小时。加入饱和碳酸氢钠调节pH大于7, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm × 30 mm 3 μm 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 23%-53%: 10分钟)分离得到化合物**63**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值614, 实测值614。¹H NMR (400
35 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.4 Hz,

1H), 3.88-4.00 (m, 6H), 3.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.62-3.69 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H)。

实施例64 化合物64的合成

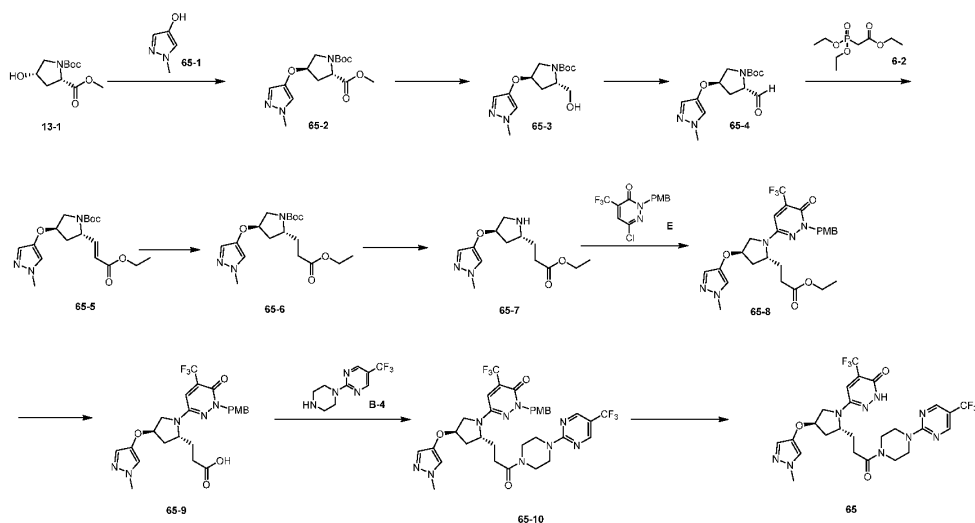


- 5 (1) 向化合物**64-1** (1 g, 9.89 mmol) 和**E** (3.78 g, 11.86 mmol) 的甲苯 (40.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (6.44 g, 19.77 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (1.23 g, 1.98 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (905.34 mg, 988 μ mol) 在氮气保护下80℃搅拌6小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20.0 mL) 洗涤。滤液用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至2 : 1) 分离得到化合物**64-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值384, 实测值384。

- 10 (2) 向化合物**64-2** (250 mg, 652 μ mol) 和化合物**B** (191.91 mg, 543 μ mol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (250 mg, 6.25 mmol), 四丁基硫酸氢铵 (92 mg, 271 μ mol) 和水 (0.5 mL)。反应液在氮气保护下25℃下搅拌2小时。反应液用二氯甲烷 (5.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (5.0 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至20 : 1) 分离得到化合物**64-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值656, 实测值656。

- 20 (3) 将化合物**64-3** (100 mg, 152 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL), 在70℃搅拌3小时。反应液减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, 水(10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 24%-64%: 36分钟)分离得到化合物**64**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.19-4.32 (m, 3H), 3.87-3.97 (m, 4H), 3.65 (br t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 5H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 4H)。

实施例65 化合物65的合成



(1) 将化合物**13-1** (2.50 g, 10.1 mmol) 和**65-1** (1.00 g, 10.1 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液冷却至0℃, 加入三苯基膦 (2.94 g, 11.2 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯 (1.78 g, 10.1 mmol, 1.85 mL), 于25℃反应12小时。向反应液加水(20.0 mL), 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0至49 : 1) 分离得到化合物**65-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值326, 实测值326。

(2) 将化合物**65-2** (2.50 g, 7.68 mmol) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL), 冷却至0℃。加入四氢铝锂 (583 mg, 15.3 mmol), 于0℃下反应1小时。0℃下, 向反应液中加入水 (0.6 mL), 15%氢氧化钠溶液 (0.6 mL) 和水 (1.8 mL), 搅拌30分钟, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 0 : 1至1 : 0) 分离得到化合物**65-3**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值242, 实测值242。

(3) 将化合物**65-3** (597 mg, 2.01 mmol) 溶于二氯甲烷 (3.0 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂 (851 mg, 2.01 mmol, 621 μ L)。反应液在25℃反应12小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠 (20.0 mL), 搅拌10分钟, 二氯甲烷 (30.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 0 : 1至1 : 4) 分离得到化合物**65-4**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H), 2.21-2.34 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 9H)。

(4) 0℃下, 向60%氢化钠 (30.47 mg, 761.85 μ mol), 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入化合物**6-2** (136 mg, 609 μ mol, 120 μ L), 0℃下搅拌30分钟, 再滴加化合物**65-4** (150 mg, 507.90 μ mol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液, 0℃下继续反应1小时。0℃下, 向反应液中缓慢加入水 (15.0 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/石油醚 = 0 : 1至1 : 4) 分离得到化合物**65-5**。MS-ESI $[M-^tBu+H]^+$, 计算值310, 实测值310。

(5) 向化合物**65-5** (100 mg, 273 μmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中加入10%钡碳 (100 mg), 反应液在氢气氛 (15 psi) 中于25℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物**65-6**。MS-ESI $[\text{M}-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$, 计算值268, 实测值268。

5 (6) 向化合物**65-6** (100 mg, 272.0 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol, 1.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至>7, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**65-7**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值268, 实测值268。

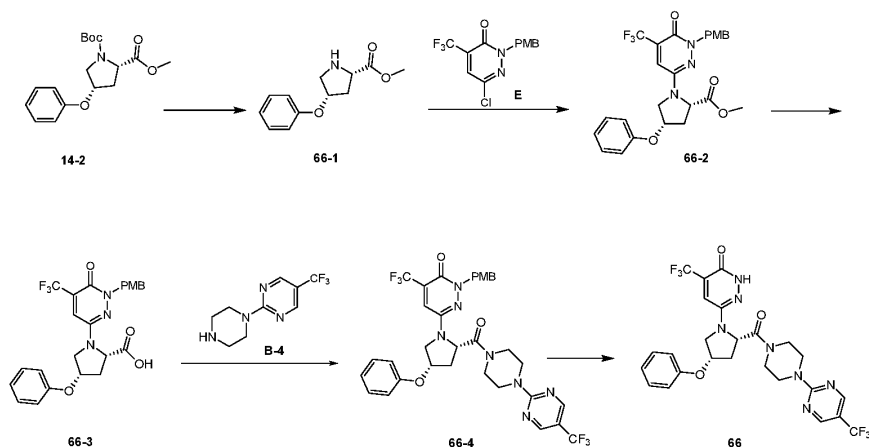
10 (7) 向化合物**65-7** (80 mg, 299 μmol), **E** (95.3 mg, 299 μmol), 碳酸铯 (195 mg, 598.99 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (27.4 mg, 29.9 μmol) 和1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (37.2 mg, 59.8 μmol) 的混合物中加入甲苯 (3.0 mL), 氮气保护下80℃搅拌10小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1) 分离得到化合物**65-8**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值550, 实测值550。

15 (8) 将化合物**65-8** (38 mg, 69.1 μmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (29.0 mg, 69.1 μmol), 25℃反应12小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用饱和柠檬酸溶液调节pH至5-6, 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**65-9**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值522, 实测值522。

20 (9) 向化合物**65-9** (55 mg, 105 μmol) 和**B-4** (24 mg, 105 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (68 mg, 527 μmol) 和50%丙基磷酸酐 (201 mg, 316 μmol) 于25℃反应2小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 0:1至3:7) 分离得到化合物**65-10**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值736, 实测值736。

25 (10) 将化合物**65-10** (20 mg, 27.1 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL), 在70℃搅拌2小时。反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠调节pH>7, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μm ; 水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 10%-70%: 15分钟) 分离得到化合物**65**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值616, 实测值616。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.80 (br t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.10 (br t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89-3.99 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 3H), 3.59-3.64 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H)。

实施例66 化合物66的合成



(1) 向化合物**14-2** (1.29 g, 4.00 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.62 g, 40.5 mmol, 3.0 mL), 反应液在25℃下搅拌0.5小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用饱和碳酸钠溶液 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**66-1**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值222, 实测值222。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.13-7.35 (m, 2H), 6.76-6.98 (m, 3H), 4.79-4.89 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.99-3.09 (m, 2H), 2.63-2.98 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H)。

(2) 向化合物**E** (433 mg, 1.36 mmol) 和**66-1** (300 mg, 1.36 mmol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (886 mg, 2.72 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (169 mg, 272 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (125 mg, 136 μ mol), 在氮气保护下80℃搅拌4小时。反应液减压浓缩。残留物溶于乙酸乙酯 (40.0 mL), 水 (40.0 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 2) 分离得到化合物**66-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值504, 实测值504。

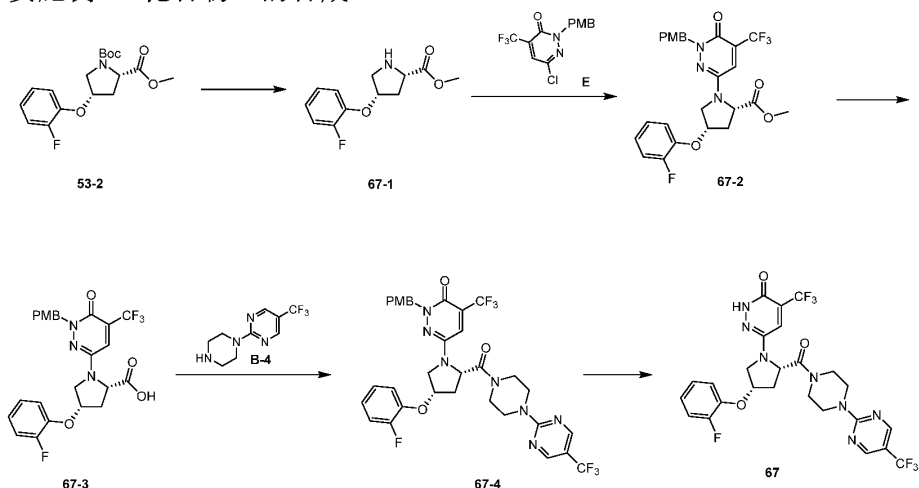
(3) 将化合物**66-2** (565 mg, 1.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (9.0 mL) 和水 (3.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (471 mg, 11.2 mmol), 35℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至1, 乙酸乙酯 (45.0 mL) 萃取。有机层用水 (45.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**66-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值490, 实测值490。

(4) 向化合物**66-3** (333 mg, 680 μ mol) 和**B-4** (158 mg, 680 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (439 mg, 3.40 mmol, 592 μ L) 和50%丙基磷酸酐 (1.30 g, 2.04 mmol, 1.21 mL), 于25℃反应2小时。反应液用水 (35.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (35.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至0 : 1) 分离得到化合物**66-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值704, 实测值704。

(5) 将化合物**66-4** (91 mg, 129 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.9 mL) 和三氟甲磺酸 (390 μ L), 在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸钠调节pH至11, 二氯甲烷 (30.0 mL)

萃取。有机相用水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μm, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 45%-75%: 15分钟) 分离得到化合物**66**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值584, 实测值584。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 3H), 5.17 (tt, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.02 (br dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (br dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 4H), 3.59-3.75 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 1H), 2.32 (dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H)。

实施例67 化合物67的合成



(1) 向化合物**53-2** (3.31 g, 9.75 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (15.40 g, 135.06 mmol, 10.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (15.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**67-1**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值240, 实测值240。

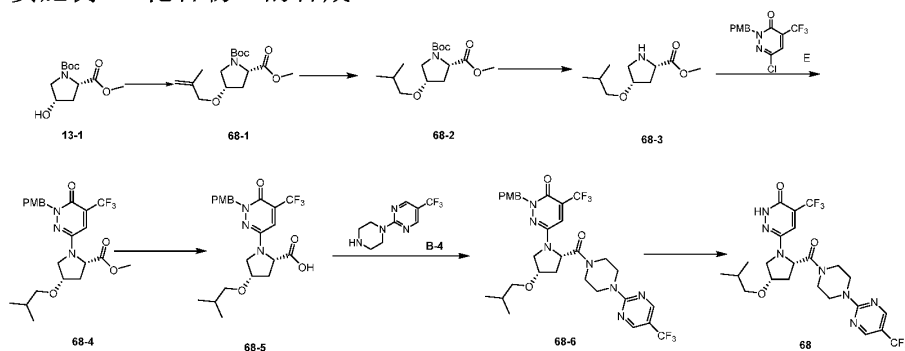
(2) 向化合物**E** (1.60 g, 5.02 mmol) 和**67-1** (1.00 g, 4.18 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (2.72 g, 8.36 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 ((520 mg, 835 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (382 mg, 417 μmol), 在氮气保护下70℃搅拌4小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 水 (10.0 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至3 : 2) 分离得到化合物**67-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值522, 实测值522。

(3) 将化合物**67-2** (560 mg, 1.07 mmol) 溶于四氢呋喃 (9.0 mL) 和水 (3.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (450 mg, 10.7 mmol), 35℃反应12小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 饱和柠檬酸溶液调节pH至5-6, 乙酸乙酯 (15.0 mL × 2) 萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**67-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值508, 实测值508。

(4) 向化合物**67-3** (300 mg, 591 μmol) 和**B-4** (164 mg, 709 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (382 mg, 2.96 mmol, 514 μL) 和50%丙基磷酸酐 (1.13 g, 1.77 mmol, 1.05 mL), 于25 $^{\circ}\text{C}$ 反应2小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**67-4**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值722, 实测值722。

(5) 将化合物**67-4** (60 mg, 83.1 μmol) 溶于三氟乙酸 (3.0 mL)和三氟甲磺酸 (0.3 mL), 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机相用饱和碳酸氢钠 (15.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm $\times$ 30 mm 5 μm , A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 55%-85%: 15分钟) 分离得到化合物**67**的甲酸盐。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值602, 实测值602。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.92-7.00 (m, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.03 (br dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 2H), 3.84-3.96 (m, 4H), 3.62-3.81 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.33 (dt, $J = 13.8, 3$ Hz, 1H)。

实施例68 化合物68的合成



(1) 0 $^{\circ}\text{C}$ 向化合物**13-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液加入氢化钠 (1.63 g, 40.7 mmol, 60%纯度), 0 $^{\circ}\text{C}$ 氮气保护下搅拌1小时, 滴加2-甲基-3-溴丙烯 (8.26 g, 61.1 mmol, 6.16 mL), 于25 $^{\circ}\text{C}$ 反应4小时。将反应液缓慢倒入冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 的0.5 mol/L的盐酸溶液 (50.0 mL)中, 用二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至21 : 4) 分离得到化合物**68-1**。MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值300, 实测值300。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.82-4.95 (m, 2H), 4.25-4.43 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.46-3.64 (m, 2H), 1.99-2.35 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 3H), 1.37-1.45 (m, 9H)。

(2) 将化合物**68-1** (1.0 g, 3.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL), 加入10%钯碳 (300 mg), 在氢气氛围下 (15 psi) 于25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌10小时。过滤, 减压浓缩得到化合物**68-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25-4.48 (m, 1H), 3.91-4.10 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.40-3.68

(m, 2H), 3.02-3.26 (m, 2H), 1.95-2.38 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 9H), 0.83-0.91 (m, 6H)。

(3) 向化合物**68-2** (906 mg, 3.01 mmol) 的二氯甲烷 (9.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.62 g, 40.5 mmol, 3.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (15.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**68-3**。

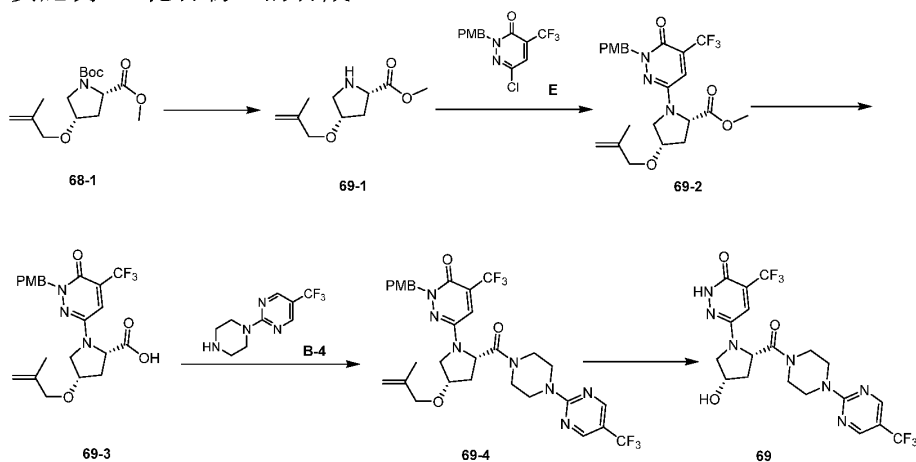
(4) 向化合物**E** (653 mg, 2.05 mmol) 和**68-3** (413 mg, 2.05 mmol) 的甲苯 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (1.34 g, 4.10 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (255 mg, 410 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (187 mg, 205 μmol), 在氮气保护下70℃搅拌4小时。反应液用乙酸乙酯 (20.0 mL) 稀释, 水 (10.0 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**68-4**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值484, 实测值484。

(5) 将化合物**68-4** (323 mg, 668.07 μmol) 溶于四氢呋喃 (9.0 mL) 和水 (3.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (280 mg, 6.68 mmol), 35℃反应10小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 用柠檬酸调节pH至5-6, 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**68-5**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值470, 实测值470。

(6) 向化合物**68-5** (244 mg, 519 μmol) 和**B-4** (120 mg, 519 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (335mg, 2.60 mmol, 452 μL) 和50%丙基磷酸酐 (992 mg, 1.56 mmol, 927 μL), 于25℃反应1小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**68-6**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值684, 实测值684。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.41-8.50 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.66-6.72 (m, 2H), 4.94-5.04 (m, 2H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 3H), 3.42-3.64 (m, 5H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 6H)

(7) 将化合物**68-6** (60 mg, 87.7 μmol) 溶于三氟乙酸 (2.0 mL) 和三氟甲磺酸 (200 μL), 在25℃下搅拌1小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机相用饱和碳酸氢钠 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (C18-6, 100 mm × 30 mm 5 μm, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 15%-85%: 15分钟) 分离得到化合物**68**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值564, 实测值564。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.99 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 3H), 3.72 (ddd, *J* = 13.2, 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 13.2, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 1.71-1.91 (m, 1H), 0.91 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 6H)。

实施例69 化合物69的合成



(1) 向化合物**68-1** (2.70 g, 9.02 mmol) 的二氯甲烷 (48.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (18.4 g, 162 mmol, 12.0 mL), 反应液在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸钠溶液调节pH至7-8, 二氯甲烷 (20.0 mL × 3) 萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**69-1**。

(2) 向化合物**E** (1.25 g, 3.91 mmol) 和**69-1** (649 mg, 3.26 mmol) 的甲苯 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (2.12 g, 6.51 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (405 mg, 651 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (298 mg, 325 μmol), 在氮气保护下80℃搅拌15小时。反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至11 : 9) 分离得到化合物**69-2**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值482, 实测值482。

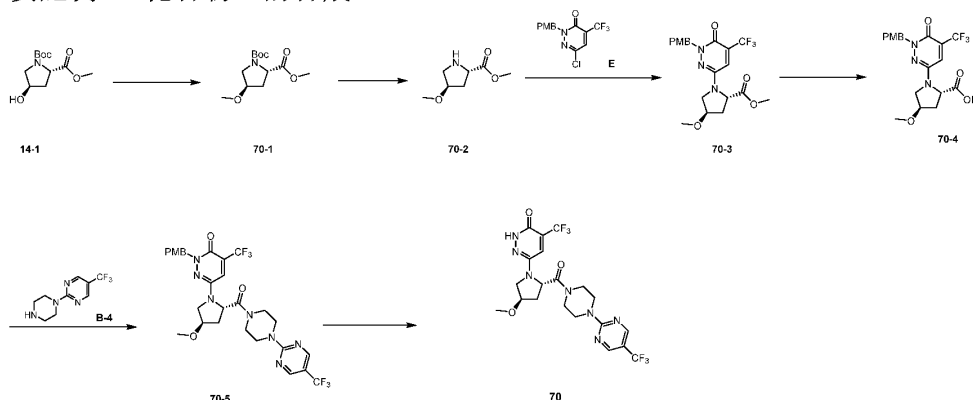
(3) 将化合物**69-2** (380 mg, 789 μmol) 溶于四氢呋喃 (18.0 mL) 和水 (6.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (331 mg, 7.89 mmol), 30℃反应17小时。反应液用1 mol/L 盐酸溶液调节pH至3-4, 二氯甲烷 (20.0 mL × 3) 萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**69-3**。

(4) 向化合物**69-3** (360 mg, 770 μmol) 和**B-4** (214 mg, 924 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (298 mg, 2.31 mmol, 402 μL) 和50%丙基磷酸酐 (1.47 g, 2.31 mmol, 1.37 mL), 于30℃反应2小时。反应液用水 (5.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**69-4**。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值682, 实测值682。

(5) 将化合物**69-4** (120 mg, 176 μmol) 溶于三氟乙酸 (10.0 mL) 和三氟甲磺酸 (6.0 mL), 在70℃下搅拌1小时。反应液减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Welch Xtimate C18, 150 mm × 30 mm 5 μm, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 0%-90%: 36分钟) 分离得到化合物**69**的甲酸盐。MS-ESI [M+H]⁺, 计算值508, 实测值508。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.03-4.19 (m, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.84 (br dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 3H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.58 (dt, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H),

2.34-2.41 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.2, 7.8, 5.2$ Hz, 1H)。

实施例70 化合物70的合成



(1) 0°C向化合物**14-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液加入氢化钠 (1.63 g, 40.7 mmol, 60%纯度), 0°C氮气保护下搅拌1小时, 滴加碘甲烷 (14.4 g, 101 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液, 于25°C反应1小时。向反应液加入水 (15.0 mL), 用乙酸乙酯 (20.0 mL), 水 (20.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1) 分离得到化合物**70-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26-4.47 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 3H), 3.45-3.68 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 3H), 2.19-2.43 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 13.2, 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.40-1.49 (m, 9H)。

(2) 将化合物**70-1** (3.50 g, 13.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (30.0 mL), 加入三氟乙酸 (15.4 g, 135 mmol), 25°C下反应1小时, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (15.0 mL), 水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**70-2**。

(3) 向化合物**70-2** (830 mg, 5.21 mmol), 化合物**E** (1.66 g, 5.21 mmol), 碳酸铯 (3.40 g, 10.4 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (477 mg, 521 μ mol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (649 mg, 1.04 mmol) 的混合物中加入甲苯 (20.0 mL), 氮气保护下80°C搅拌12小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL), 水 (10.0 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1) 分离得到化合物**70-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值442, 实测值442。

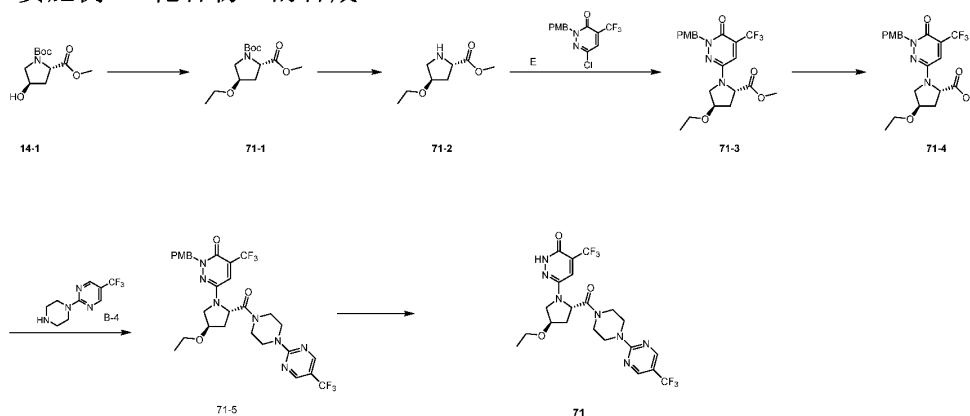
(4) 将化合物**70-3** (680 mg, 1.54 mmol) 溶于四氢呋喃 (9.00 mL) 和水 (3.0 mL), 加入一水合氢氧化锂 (646 mg, 15.4 mmol), 35°C下搅拌12小时。向反应液中加入水 (10.0 mL), 柠檬酸溶液调节pH=5-6, 乙酸乙酯 (15.0 mL $\times$ 2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**70-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值428, 实测值428。

(5) 向中间体**70-4** (292 mg, 683 μ mol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (158 mg, 683 μ mol), 二异丙基乙基胺 (441 mg, 3.42 mmol), 丙基磷酸三环酞酐溶液 (1.30 g, 2.05 mmol, 纯度50%), 反应液在氮气保护下25°C下搅

拌2小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 水 (10.0 mL) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 分离得到化合物**70-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值642, 实测值642。

(6) 将化合物**70-5** (150 mg, 233 μ mol) 溶于三氟乙酸 (5.00 mL), 加入三氟甲磺酸 (0.50 mL), 在25°C下搅拌2小时。反应液加入饱和碳酸氢钠溶液 (30.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL), 水 (10.0 mL) 萃取, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Waters Xbridge BEH C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m; 水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 14%-54%; 30分钟) 分离得到化合物**70**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值522, 实测值522。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.06-4.22 (m, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 13.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.78-3.87 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.6 Hz, 1H)。

实施例71 化合物71的合成



(1) 0°C向化合物**14-1** (5.00 g, 20.3 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液加入氢化钠 (1.63 g, 40.7 mmol), 0°C下搅拌1小时, 再加入碘乙烷 (15.9 g, 101 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液于25°C反应1小时。向反应液加入水 (15.0 mL), 用乙酸乙酯 (20.0 mL), 水 (20.0 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 7 : 1) 分离得到化合物**71-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27-4.35 (m, 1H), 4.07 (dt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 3H), 3.38-3.52 (m, 4H), 2.19-2.38 (m, 2H), 1.41 (br d, J = 4.8 Hz, 9H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

(2) 将化合物**71-1** (4.00 g, 14.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (40.0 mL), 加入三氟乙酸 (15.4 g, 135 mmol), 25°C下反应1小时, 向反应液加入饱和碳酸氢钠溶液 (30.0 mL), 水 (10.0 mL), 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物**71-2**。

(3) 向化合物**71-2** (1.20 g, 6.93 mmol), 化合物**E** (2.21 g, 6.93 mmol), 碳酸铯 (4.51 g, 13.8 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (634 mg, 692 μ mol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (862 mg, 1.39 mmol) 的混合物中加入甲苯 (10.0 mL), 氮气保护下80°C搅

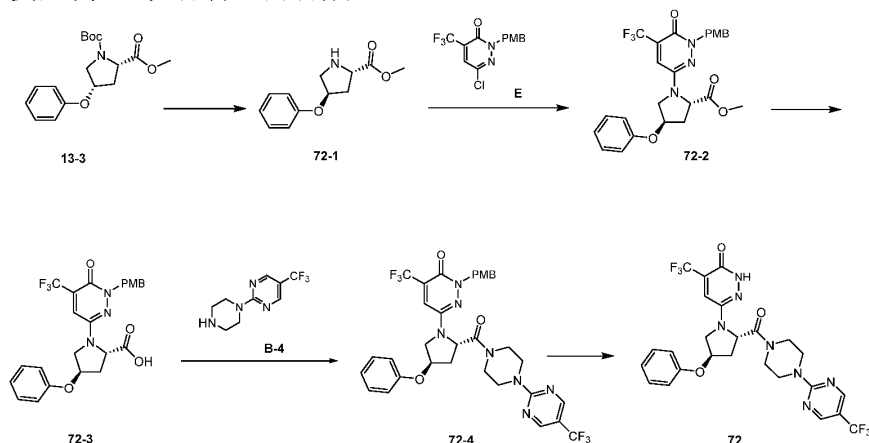
拌12小时。加入水 (20.0 mL), 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1) 分离得到化合物**71-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值456, 实测值456。

(4) 将化合物**71-3** (1.43 g, 3.14 mmol) 溶于四氢呋喃 (9.00 mL) 和水(3.00mL), 加入一水合氢氧化锂 (1.32 g, 31.4 mmol), 35°C下搅拌12小时。向反应液中加入柠檬酸溶液调节pH=5-6, 加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (30.0 mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 分离得到化合物**71-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值442, 实测值442。

(5) 向中间体**71-4** (1.10 g, 2.49 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中加入化合物**B-4**的三氟乙酸盐 (578 mg, 2.49 mmol), 二异丙基乙基胺 (1.61 g, 12.4 mmol), 丙基磷酸三环酸酐溶液 (4.76 g, 7.48 mmol, 纯度50%乙酸乙酯溶液), 反应液在25°C下搅拌2小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 水 (10.0 mL) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**71-5**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值656, 实测值656。

(6) 将化合物**71-5** (200 mg, 305 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.00 mL), 加入三氟甲磺酸 (510 mg, 3.40 mmol), 在25°C下搅拌2小时。反应液加入饱和碳酸氢钠溶液 (30.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL), 水 (10.0 mL) 萃取, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m; 水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 50%-80%: 10分钟) 分离得到化合物**71**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值536, 实测值536。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58-8.65 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 3H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 3H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 13.2, 7.2, 5.6 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例72 化合物72的合成



(1) 向化合物**13-3** (4.40 g, 13.7 mmol) 的二氯甲烷 (40.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (15.4 g, 135 mmol, 10.0 mL), 反应液在25°C下搅拌0.5小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取。有机层用饱和碳酸钠溶液 (30.0 mL) 洗涤, 无

水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**72-1**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值222, 实测值222。

(2) 向化合物**E** (2.16 g, 6.78 mmol) 和**72-1** (1.50 g, 6.78 mmol) 的甲苯 (30.0 mL) 溶液中加入碳酸铯 (4.42 g, 13.6 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (844 mg, 1.36 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (621 mg, 678 μ mol), 在氮气保护下80℃搅拌4小时。反应液减压浓缩。残留物溶于乙酸乙酯 (40.0 mL), 水 (40.0 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 2) 分离得到化合物**72-2**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值504, 实测值504。

(3) 将化合物**72-2** (1.40 g, 2.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (27.0 mL) 和水 (9.0mL), 加入一水合氢氧化锂 (1.17 g, 27.8 mmol), 35℃反应12小时。向反应液中加入1 mol/L 盐酸溶液, 调节pH至1, 乙酸乙酯 (45.0 mL) 萃取。有机层用水 (45.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**72-3**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值490, 实测值490。

(4) 向化合物**72-3** (500 mg, 1.02 mmol) 和**B-4** (356 mg, 1.53 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (660 mg, 5.11 mmol, 890 μ L) 和2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯 (1.17 g, 3.06 mmol), 于25℃反应2小时。反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0至1 : 1) 分离得到化合物**72-4**。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值704, 实测值704。

(5) 将化合物**72-4** (122 mg, 173 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3.4 mL) 和三氟甲磺酸 (343 μ L), 在25℃下搅拌1小时。反应液用饱和碳酸钠调节pH至11, 二氯甲烷 (30.0 mL) 萃取。有机相用水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A:水(0.225% 甲酸); B:乙腈, 65%-95%: 10分钟) 分离得到化合物**72**的甲酸盐。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值584, 实测值584。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H), 6.89-7.05 (m, 3H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.96-4.05 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 13.2, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.76-3.88 (m, 3H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.35 (ddd, J = 13.2, 7.6, 5.2 Hz, 1H)。

试验例1

30 化合物对NCI-H1373细胞的增殖抑制作用

1. 试验原理: NCI-H1373细胞为一种过表达PARP7的肺腺癌细胞株。本发明所涉及的化合物通过抑制PARP7, 抑制NCI-H1373细胞增殖。

2. 试验材料: NCI-H1373细胞购自南京科佰生物科技有限公司; CellTiter-GloR (细胞活率化学发光检测试剂)购自Promega (货号为G7571); RPMI-1640购自ATCC (货号为30-2001); RPMI-1640培养基, 盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特, 胎牛血清购自

Biosera。Nivo多标记分析仪采购自PerkinElmer。

3.试验方法：将H1373细胞种于白色96孔板中，80 μL细胞悬液每孔，其中包含3000个H1373细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进5倍稀释至第9个浓度，即从2 mmol/L稀释至5.12 nmol/L，
5 设置双复孔实验。向中间板中加入78 μL培养基，再按照对应位置，转移2 μL每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移20 μL每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是10 μmol/L至0.0256 nmol/L。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养6天。另准备一块细胞板，在加药当天读取信号值作为最大值(下面方程式中Max值) 参与数据分析。向此细胞板每孔加入25 μL细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育10分钟使
10 发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

给药6天后向细胞板中加入每孔25 μL的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育10分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

利用方程式 $(\text{Sample-Min})/(\text{Max-Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀的值即可通过四参数进行曲线拟合得出(GraphPad Prism中"log(inhibitor) vs. response --
15 Variable slope"模式得出)。

具体测试结果如表1所示。

表1

化合物	H1373 IC ₅₀ (nM)
1的甲酸盐	38
6的甲酸盐	10
20的甲酸盐	12.4
21的甲酸盐	73.6
51	69.2
52的甲酸盐	95.9
63	12.4
70的甲酸盐	58.2
71的甲酸盐	44.6

结论：由表1测试数据可知，本发明所述式I所示化合物对NCI-H1373细胞的生长具有较佳的抑制作用，具有用于制备治疗和预防与PARP7相关疾病的药物的潜力。

20 试验例2

化合物对PARP1/7酶活性的抑制作用

1.试验原理：用酶联免疫吸附法（ELISA）测定受试物对PARP1/7酶活性的抑制作用。

2.试验方法

25 （1）预包被：向96孔板的每个孔中加入组蛋白（20 μg/mL），用100 μL PBS缓

- 冲液（10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4）稀释，在4℃下培养过夜；（2）每孔中加入30 μL反应缓冲液（50 mM Tris, 2 mM MgCl₂, pH 8.0）稀释的100 μM NAD⁺, 25 μM生物素化NAD⁺和200 nM siDNA；（3）加入5 μL不同浓度下的受试物或溶剂；（4）加入20 μL PARP1或PARP7（50 ng/孔），30℃反应1小时；
- 5 （5）向反应液中加入50 μl链霉亲和素结合HRP，30℃下孵育30分钟；（6）最后，加入100 μL H₂O₂和luminol的柠檬酸盐缓冲液（0.1 M, pH 5.4），并使用酶标仪（Molecular Devices SpectraMax M5 microplate reader）测量发光信号；（7）PARP1或PARP7的酶活性的抑制率计算为（对照组-处理组/对照组）×100%。使用Prism GraphPad软件进行标准化剂量反应的拟合，采用非线性回归法计算PARP1或PARP7酶活性50%抑制所需的浓度（IC₅₀）。
- 10

具体测试结果如表2所示。

表2

化合物	PARP7 IC ₅₀ (nM)	PARP1 IC ₅₀ (nM)	PARP1 IC ₅₀ 与 PARP7 IC ₅₀ 的比值
1的甲酸盐	4	293	73.25
6的甲酸盐	2.9	1.3	0.45
18	2.2	2.5	1.14
19	4.4	2015	457.95
20的甲酸盐	3.2	49	15.31
21的甲酸盐	3.4	816	240.00
22的甲酸盐	4.6	31.6	6.87
23的甲酸盐	3.2	9.7	3.03
24的甲酸盐	2.1	4.1	1.95
27的甲酸盐	4.4	12.5	2.84
29的甲酸盐	25.6	18.3	0.71
30的甲酸盐	5.1	7.6	1.49
31	4.4	25.9	5.89
32	10.1	14.6	1.45
33的甲酸盐	22.2	46.4	2.09
34的甲酸盐	3.3	13.6	4.12
35	4.3	47.0	10.93
36的甲酸盐	3.8	14.4	3.79
37的甲酸盐	7	49	7.00
38	5	36	7.20
39的甲酸盐	8	60	7.50
40	4	7	1.75
41	4	4	1.00

42	37	6	0.16
43的甲酸盐	4	4	1.00
44	7	18	2.57
49的甲酸盐	26	79	3.04
50的甲酸盐	13	15	1.15
55的甲酸盐	82	15558	189.73
58的甲酸盐	54	3187	59.02
63	3	179	59.67
66的甲酸盐	4	427	106.75
67的甲酸盐	43	11994	278.93
RBN-2397	4.6	122.5	26.63

实验结果表明：本发明部分化合物为高活性的PARP7选择性抑制剂，选择性显著高于RBN-2397；部分化合物为高活性的PARP1/7双重抑制剂，其中PARP1的活性显著优于RBN-2397。

试验例3 化合物的肝微粒体稳定性测定

- 5 1.试验目的：本研究旨在通过LC-MS/MS法测定本发明部分实施例化合物在人、犬、猴、大鼠和小鼠肝微粒体中的稳定性。
- 2.试验材料：试验药品为自制的本发明实施例化合物；阳性化合物RBN2397采购自上海翰香生物科技有限公司；肝微粒体购自Xenotech。
- 3.试验方法：
- 10 每个孵育体系总体积为45 μ L，介质为100 mM磷酸缓冲液（PBS, pH 7.4），包括终浓度为0.5 mg/mL 的肝微粒体蛋白、1.00 μ M化合物和2.00 mM的NADPH，采用37°C 培养箱孵育，分别在反应0、5、15、30 和45分钟后加入150 μ L冰冷乙腈终止反应。将96孔板在600 rpm下振摇10分钟，然后在6000 rpm下离心15分钟。将80 μ L上清液与140 μ L 纯水混合，采用LC-MS/MS 方法检测化合物的剩余量，按照如下公式计算固有清除率： $Cl_{int} = k/\text{肝微粒体蛋白浓度}$ ，k为log化合物剩余百分量-孵育时间的线性回归斜率。
- 15

具体测试结果如表3所示。

表3

化合物	固有清除率， Cl_{int} (mL/min/kg)		
	人	犬	大鼠
RBN2397	87.98	40.80	144.14
6的甲酸盐	64.59	31.64	136.71
20的甲酸盐	46.61	28.68	74.41

实验结果表明：本发明部分化合物对肝微粒体具有较好的稳定性。

试验例4 化合物的大鼠药代动力学性质测定

1.试验目的：本研究旨在通过LC-MS/MS法测定单次静脉注射（IV）和口服给药（PO）后本发明部分实施例化合物在SD大鼠体内的药代动力学特征。

2.试验材料：试验药品为自制的本发明实施例化合物；阳性化合物RBN2397采购自上海翰香生物科技有限公司；SD雄性大鼠，来源于上海市计划生育科学研究所实验动物经营部。

3.试验方法：

0.5%甲基纤维素的配制：称取5g甲基纤维素，溶于1000 mL纯净水。

口服处方的配制：称取所需量的待测化合物，溶于0.5%甲基纤维素溶液，得到0.5 mg/mL或1.0 mg/mL的混悬液或溶液。

静脉注射处方的配制：称取所需量的待测化合物，溶于0.5 mL二甲亚砜，配制成4 mg/mL的溶液。取0.25 mL的上述溶液，加入0.5 mL聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(solutol) 和4.25 mL生理盐水，得到0.2 mg/mL的溶液。

给药：SD雄性大鼠禁食一夜后，口服给药（PO），给药后4小时进食。单次静脉注射（IV）组无需禁食。

样品采集：通过颈静脉或其他合适的静脉采集血液，每个时间点采集0.2 mL。样本将置于含有乙二胺四乙酸二钾盐的试管中，离心前保存在冰上。采集血液后1小时内，将血液样本在2-8℃及6800 g条件下离心6分钟，于-80℃保存。静脉给药采血时间点为给药后0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8和24小时；口服给药采血时间点为给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8和24小时。具体测试结果如表4所示。

表4

化合物	静脉注射				口服给药		
	t _{1/2} , h	C _{max} , ng/mL	AUC _(0-∞) , h*ng/mL	CL, mL/min/kg	C _{max} , ng/mL	AUC _(0-∞) , h*ng/mL	F, %
RBN2397	0.34	633.57	288.23	58.11	5.55	11.49	3.76
1的甲酸盐	0.58	719.56	359.55	46.90	53.52	89.23	21.97
6的甲酸盐	1.43	1946.95	1383.54	12.22	30.39	248.05	18.1
19	0.68	476.53	396.98	42.17	15.14	60.67	14.34
20的甲酸盐	0.82	733.64	522.7	32.00	14.99	94.41	15.53
21的甲酸盐	0.51	1210.32	481.84	36.89	40.21	110.69	21.18

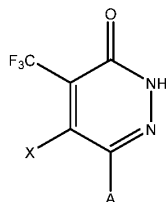
静脉注射剂量为1 mg/kg，口服给药的药代动力学参数为标准化1 mg/kg剂量的参数。表4中数据显示，本发明部分实施例化合物与阳性化合物RBN-2397相比，具有优异的大鼠药代动力学性质，尤其是在暴露量和口服利用度方面，具有显著的优势。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术

人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

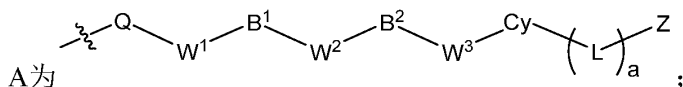
1. 一种式I所示的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变
5 异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



I

其中，

X选自：氢、卤素或氰基；



A为

10

其中，

- Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12
元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和
3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代
的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂
15 芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- W¹为不存在、-NR^w-、-O-或-S-，其中，R^w为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代
的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和
或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、
任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并
20 5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指
被一个或多个R取代；且Q与W¹至多有一个为不存在；

- W²和W³分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^{w'}-、-(C=O)-、
-C(=O)O-、-C(=O)NR^{w'}-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{w'}-、-S(=O)NR^{w'}-或-NR^{w'}C(=O)NR^{w'}-，
其中，每个R^{w'}独立地为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环
25 基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

B¹和B²分别独立地为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱
和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的
饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳
基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取

代的5-10元杂芳基、任选取代的C1-C4烷基、任选取代的C2-C4烯基、任选取代的C2-C4炔基；且B¹和B²至多有一个为不存在；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

Cy选自：任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

L为任选取代的C1-C3烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-，其中，每个R^L独立地为H、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

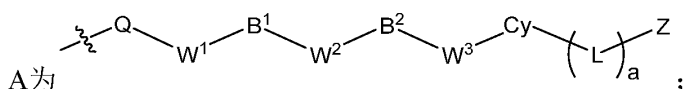
a为0或1；

Z选自：氢、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C2-C6炔基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

各R独立地选自：D、卤素、-OH、氧代、巯基、氰基、-CD₃、-C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、6-10元芳基-C1-C6烷基-、5-10元杂芳基-C1-C6烷基-、C1-C6卤代烷基-、-OC1-C6烷基-、-OC2-C6烯基、C3-C8环烷基O-、4-12元杂环基O-、6-10元芳基O-、5-10元杂芳基O-、-OC1-C6烷基苯基、-C1-C6烷基-OH、-C1-C6烷基-SH、-C1-C6烷基-O-C1-C6烷基、-OC1-C6卤代烷基、-NH₂、-C1-C6烷基-NH₂、-N(C1-C6烷基)₂、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)(C1-C6烷基苯基)、-NH(C1-C6烷基苯基)、-N(C1-C6烷基)(6-10元芳基)、-NH(6-10元芳基)、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC1-C6烷基、-CONRⁱRⁱⁱ、-NHC(O)(C1-C6烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C1-C6烷基)C(O)(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C1-C6烷基、5-10元杂芳基C(O)-、-C(O)C1-C6烷基苯基、-C(O)C1-C6卤代烷基、-OC(O)C1-C6烷基、-S(O)₂-C1-C6烷基、-S(O)-C1-C6烷基、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C1-C6卤代烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C1-C6烷基)、-S(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂(C1-C6烷基)、-NHS(O)₂(苯基)和-NHS(O)₂(C1-C6卤代烷基)；其中，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、芳基、杂环基和杂芳基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素、-OH、氧代(=O)、-NH₂、C3-C8环烷基、3-8元杂环基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基-、-OC₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷基-OH、-C₁-C₄烷基-O-C₁-C₄烷基、-OC₁-C₄卤代烷基、氰基、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-CON(C₁-C₆烷基)₂、-CONH(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂(苯基)、

-SO₂(C₁-C₆卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₆卤代烷基); Rⁱ和Rⁱⁱ各自独立地为H、D或C₁-6烷基。

2. 如权利要求1中所述的化合物, 其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合, 其特征在于,
- 5 X为H或卤素;



其中,

- Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

- W¹为不存在、-NR^w-或-O-, 其中, R^w为H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基, 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代; 且Q与W¹至多有一个为不存在;

- W²和W³分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^{w'}-、-(C=O)-、-C(=O)NR^{w'}-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{w'}-、-S(=O)NR^{w'}-或-NR^{w'}C(=O)NR^{w'}-, 其中, 每个R^{w'}独立地为H、任选取代的C₁-C₆烷基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

- B¹和B²分别独立地为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C₁-C₂烷基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代; 且B¹和B²至多有一个为不存在;

- Cy为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

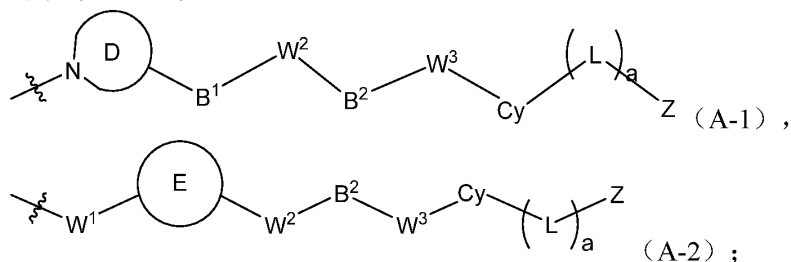
L为任选取代的C₁-C₃烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-, 其中, 每个R^L独立地为H、任选取代的C₁-C₄烷基; 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代;

a为0或1;

Z为任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

R的定义如权利要求1所述。

3. 如权利要求1或2所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，
5 A为式A-1或式A-2，



其中，

- 10 D环为任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- E环为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- B¹为不存在、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- W¹为-NR^w-或-O-，其中，R^w为H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的饱和或不饱和和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-10元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-10元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-10元杂芳基、任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- W²和W³分别独立地为不存在、任选取代的亚甲基、-O-、-S-、-NR^{w'}-、-(C=O)-、-C(=O)NR^{w'}-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{w'}-、-S(=O)NR^{w'}-或-NR^{w'}C(=O)NR^{w'}-，其中，
30 每个R^{w'}独立地为H、任选取代的C1-C6烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

B²为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、

任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环并5-8元杂芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并6-8元芳基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环并5-8元杂芳基、任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基、任选取代的C1-C2烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- 5 Cy为任选取代的饱和或不饱和3-8元碳环基、任选取代的饱和或不饱和4-12元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

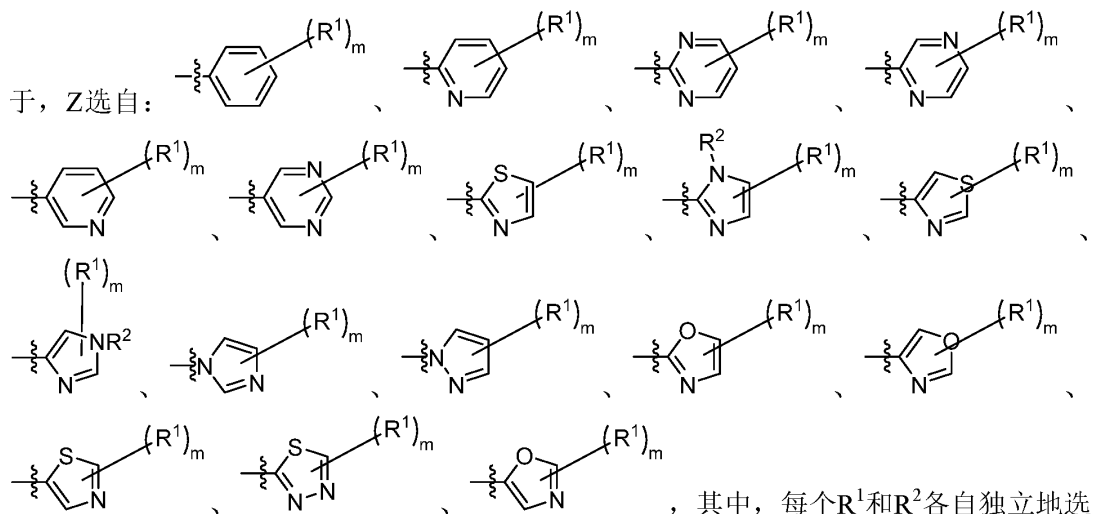
L为任选取代的C1-C3烷基、-O-、-S-、-NR^L-、-(C=O)-、-C(=O)NR^L-、-(S=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^L-、-S(=O)NR^L-或-NR^LC(=O)NR^L-，其中，每个R^L独立地为H、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

- 10 a为0或1；

Z为任选取代的6-10元芳基或任选取代的5-10元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

R的定义如权利要求1所述。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在



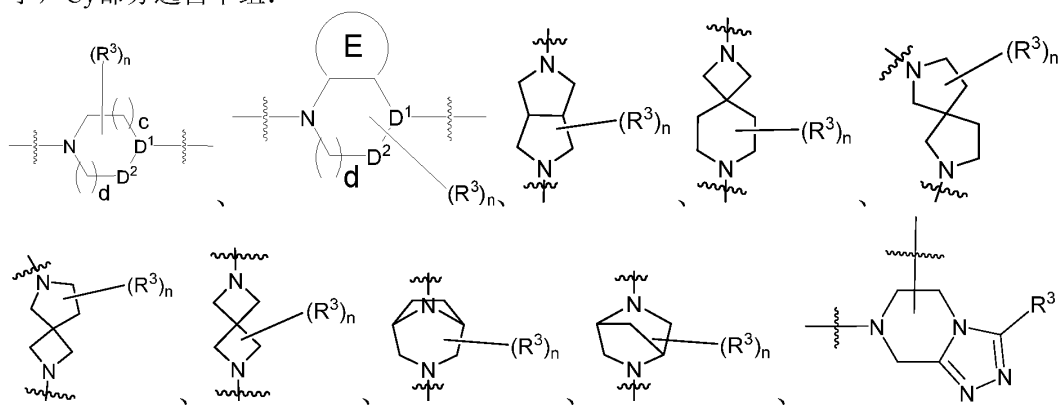
- 20 自：卤素、任选取代的C1-C6烷基、氰基、任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元

杂环基、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--O--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NR'R''}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NH--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{R}''}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--O--R'}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NH--R'}$ 、 $\text{--}\text{OR'}$ 、 $\text{--}\text{NR'R''}$ ；或位于任意相邻环原子的两个R¹与其相邻的原子共同形成任选取代的C3-C16碳环基、任选取代的4-16元杂环基；或R²与相邻环原子上的R¹共同形成任选取代的4-16元杂环基；其中，R'和R''各自独立地选自：H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的4-16元杂环基；或R'与R''与其相邻的原子共同任选取代的4-16元杂环基，其中，R'与R''与N原子相连形成的杂

环包含1-3个选自N、O、S、P的杂原子；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

m为0、1、2或3；R的定义如权利要求1所述。

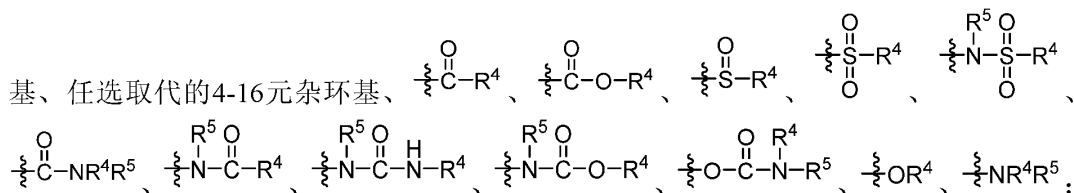
5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，Cy部分选自下组：



D¹为N或CR^{D1}，其中，R^{D1}为H、任选取代的C1-C3烷基、卤素、羟基、任选取代的C1-C3烷氧基或任选取代的氨基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

10 D²为NR^{D2}、任选取代的亚甲基、O、S，其中，R^{D2}为H、任选取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

每个R³各自独立地选自：H、卤素、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元杂环基、



15 其中，R⁴、R⁵各自独立地选自：H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的4-16元杂环基；或R⁴和R⁵与其相邻的原子共同形成的任选取代的4-16元杂环基，其中，R⁴与R⁵与N原子相连形成的杂环包含1-3个选自N、O、S、P的杂原子，表示基团的连接位置；或位于任意相邻环原子的两个R³与其相邻的原子共同形成任选取代的C3-C16环烷基、任选取代的4-16元杂环基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

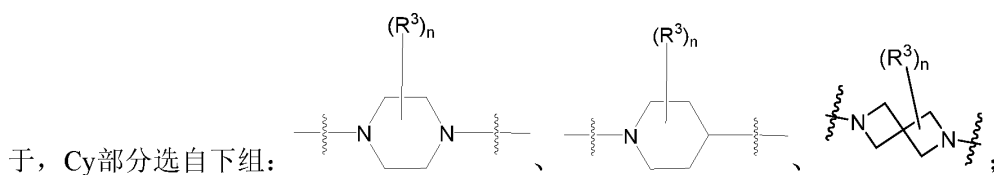
20 E环为任选取代的6-8元芳基或任选取代的5-8元杂芳基；其中，所述取代是指被一个或多个R取代；

n表示取代基R³的个数，n为0、1、2或3；

c和d分别独立地为0、1、2或3；

R的定义如权利要求1所述。

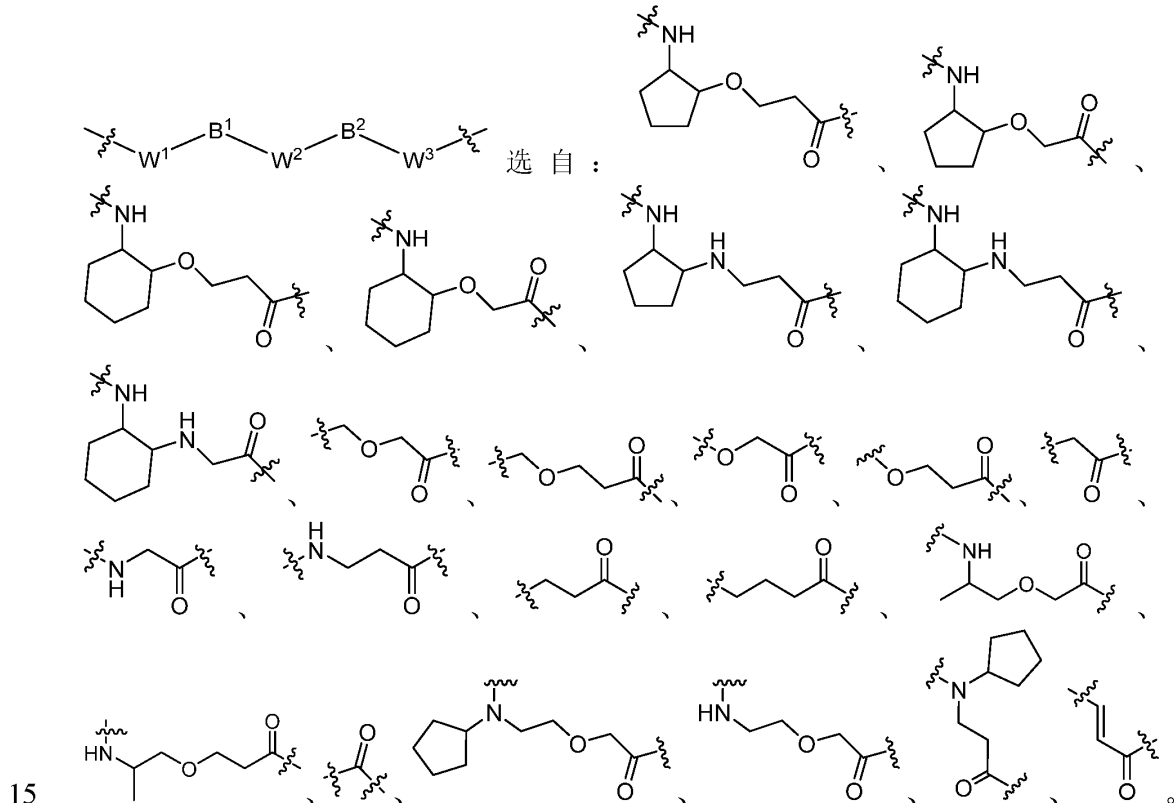
25 6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在



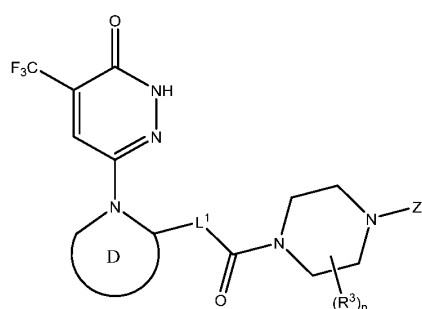
R^3 和 n 的定义如权利要求5所述。

7. 如权利要求1所述的化合物, 其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合, 其特征在于, Q为不存在、任选取代的饱和或不饱和C3-C8环烷基、任选取代的饱和或不饱和4-10元杂环基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环基并苯基、任选取代的饱和或不饱和3-8元杂环基并5-6元杂芳基; 优选地, Q为任选取代的C3-C6环烷基、任选取代的4-10元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个R取代, R的定义如权利要求1所述。

8. 如权利要求1所述的化合物, 其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合, 其特征在于,

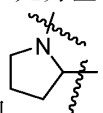
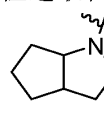
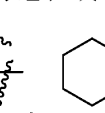
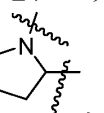
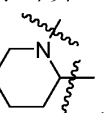
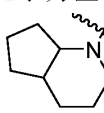


9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物, 其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合, 其特征在于,



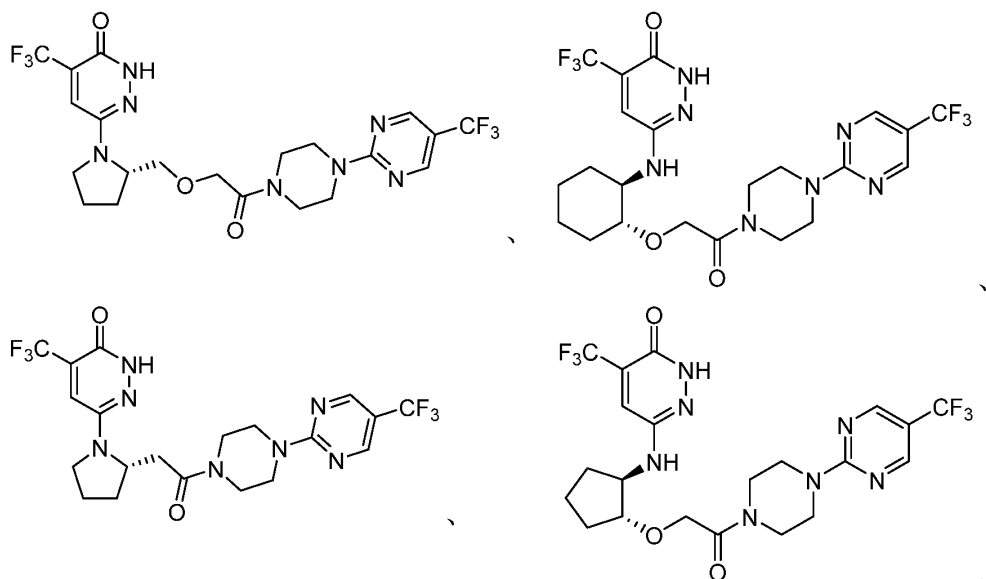
其中, L^1 选自下组: 不存在、、、、 和  ;
并且 L^1 可任选地被一个或多个 R 取代;

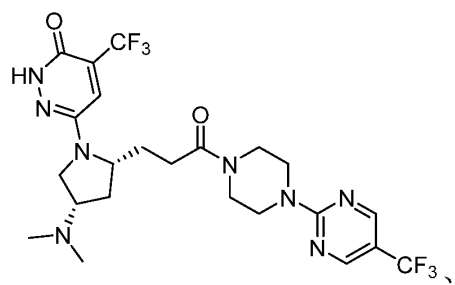
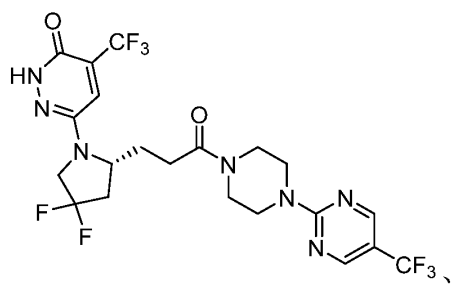
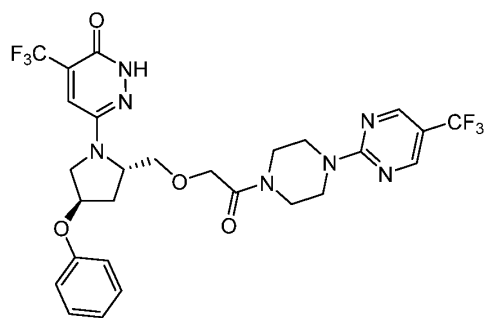
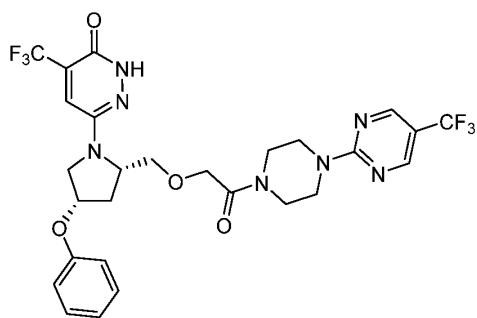
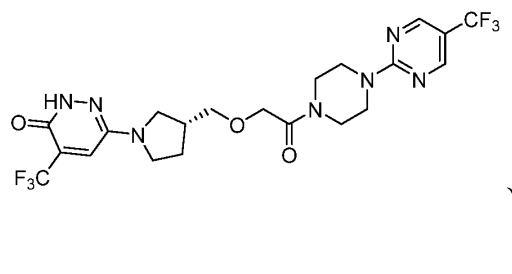
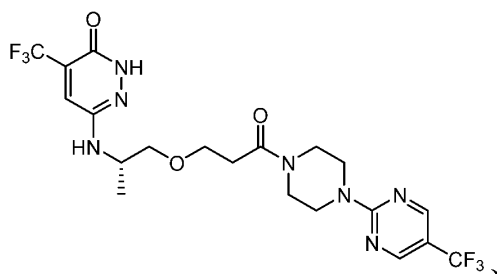
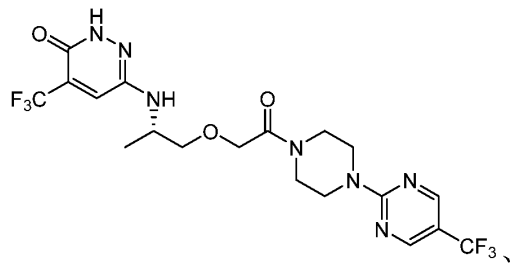
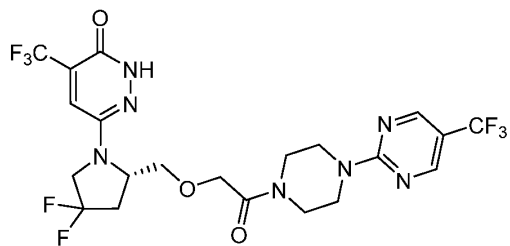
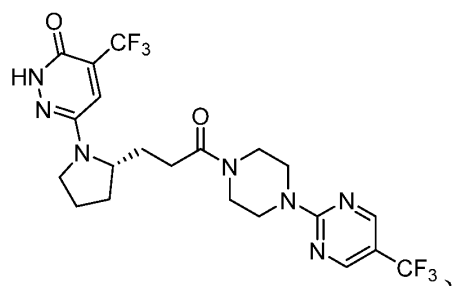
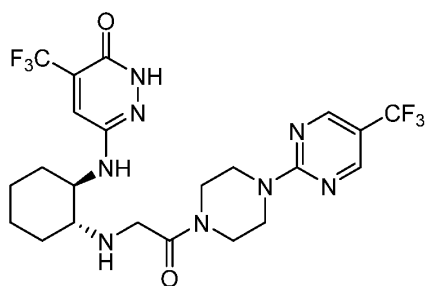
D 环为任选取代的饱和或不饱和 4-10 元杂环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 6-8 元芳基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 5-8 元杂芳基; 优选地, D 环为任选取

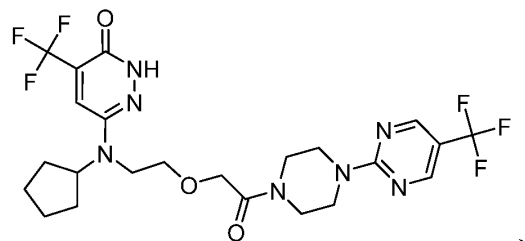
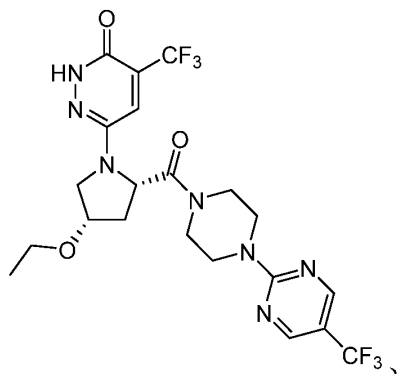
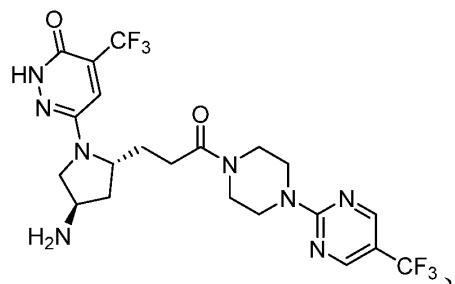
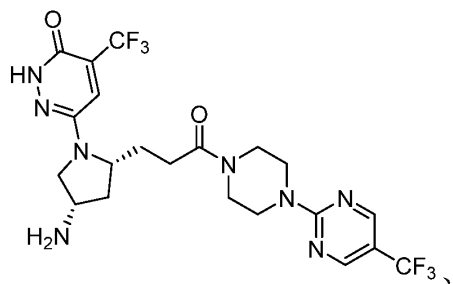
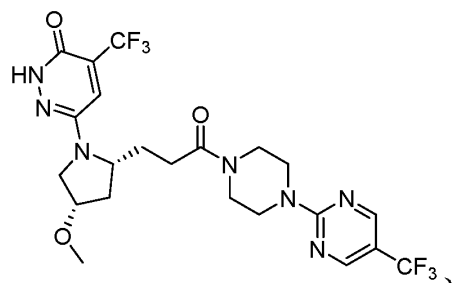
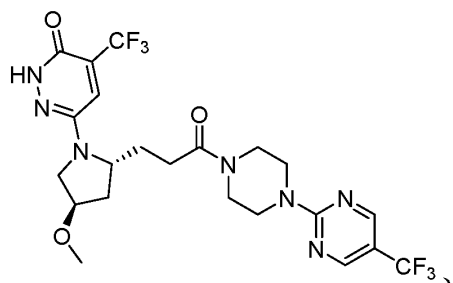
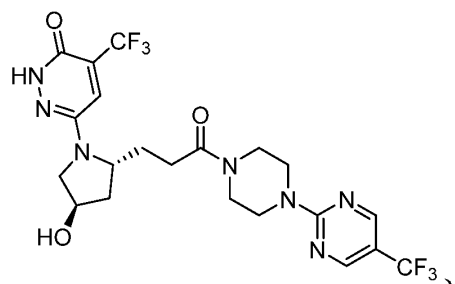
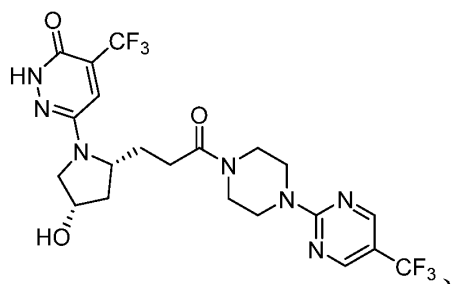
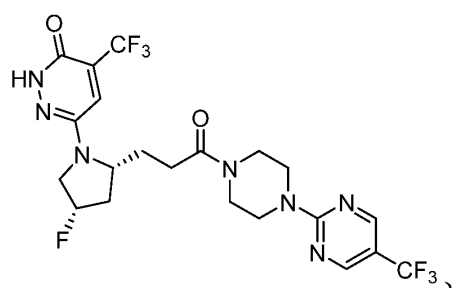
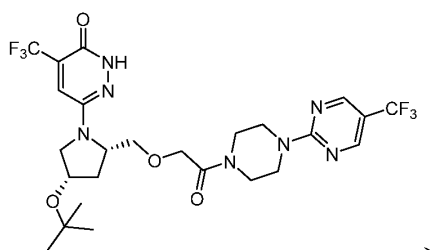
代的 、、、、 或  ; 其中, 所述取代是指被一个或多个 R 取代;

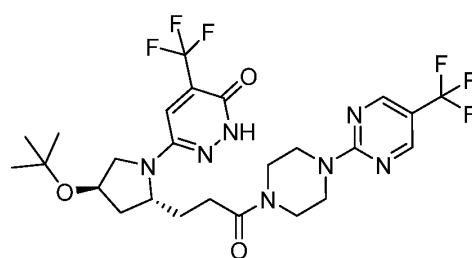
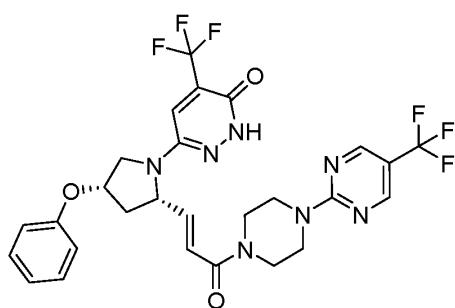
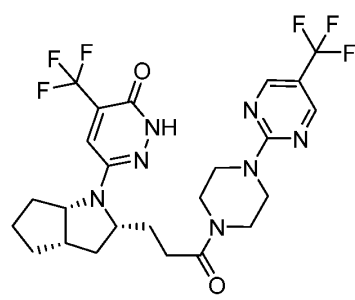
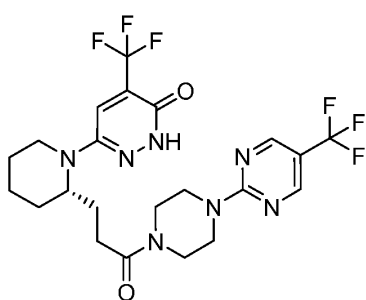
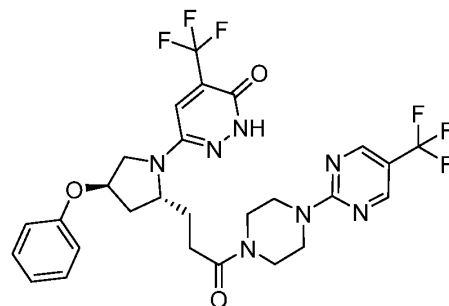
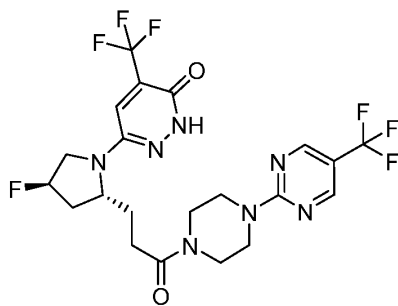
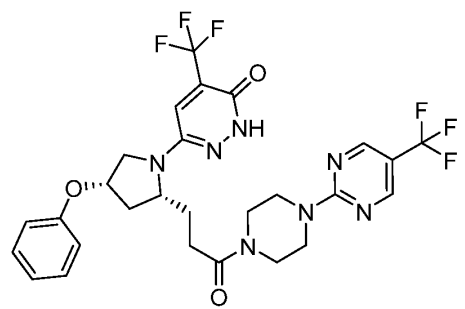
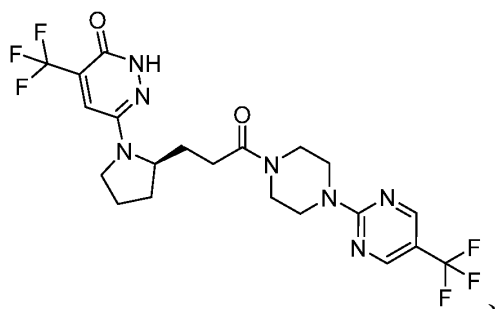
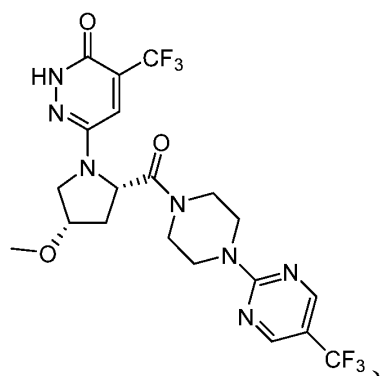
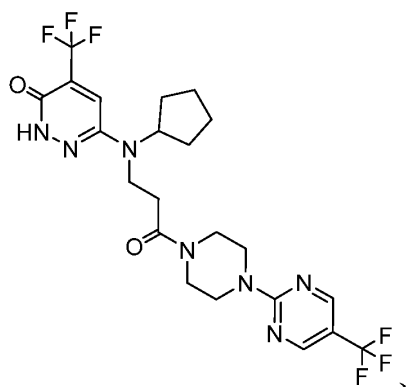
Z 、 R^3 、 n 和 R 的定义如前所述。

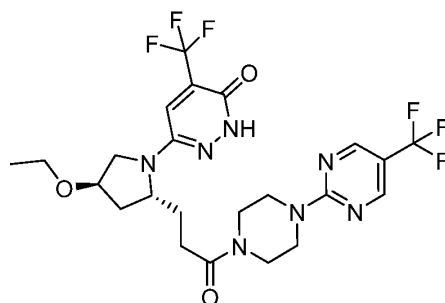
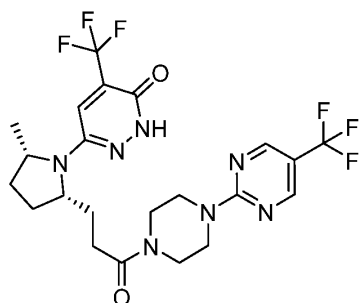
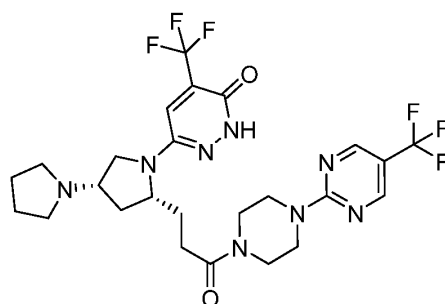
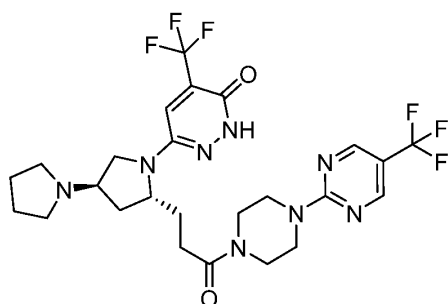
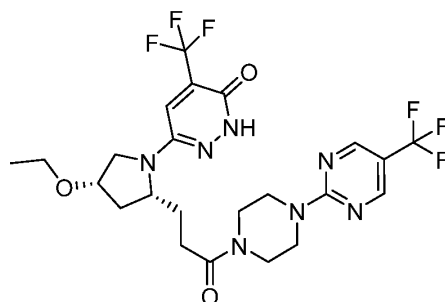
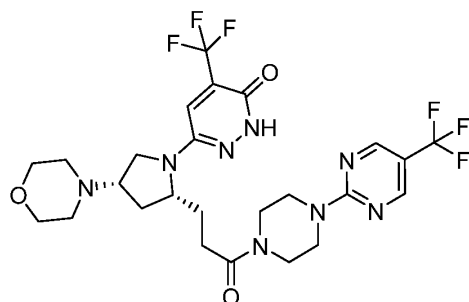
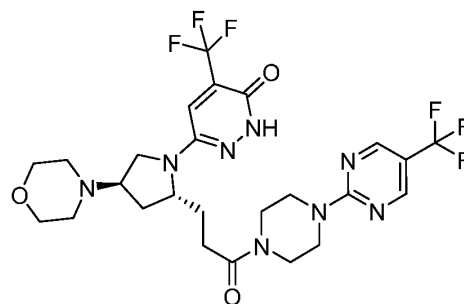
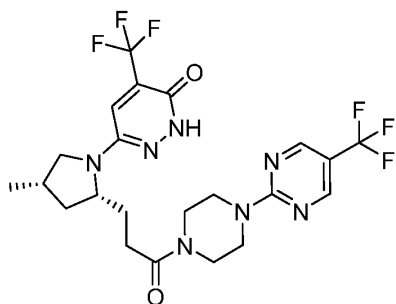
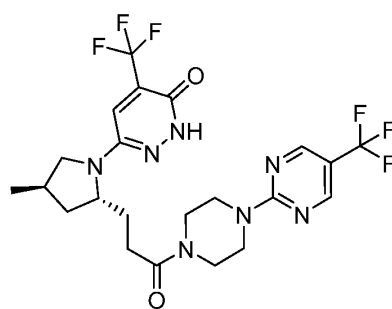
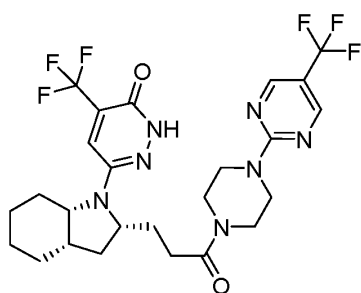
10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合, 其特征在于, 所述化合物选自下组:

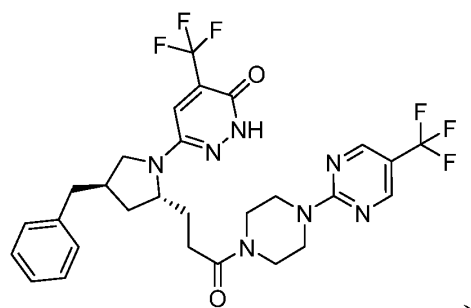
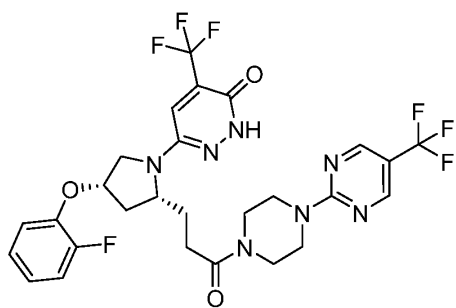
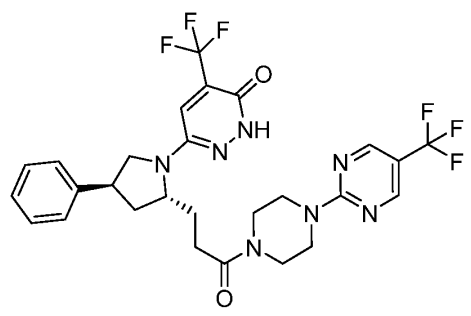
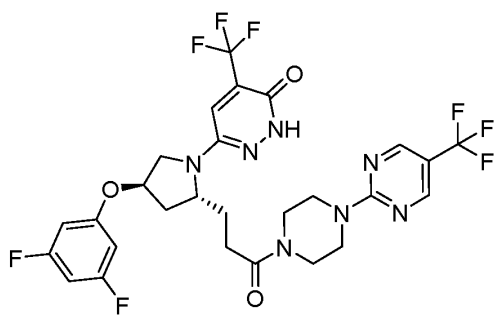
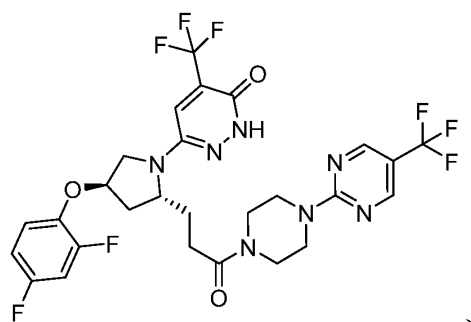
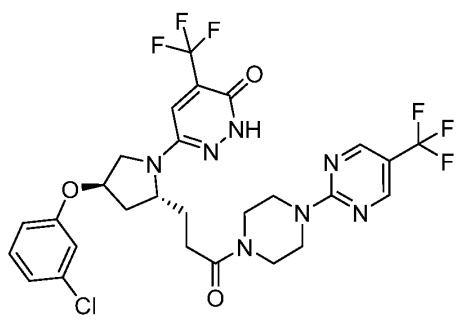
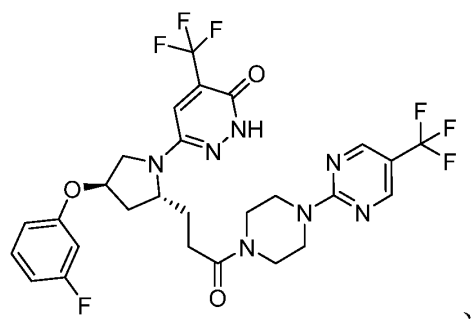
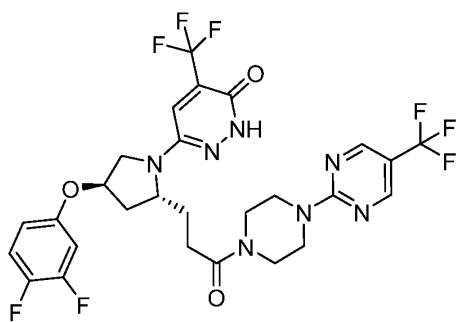
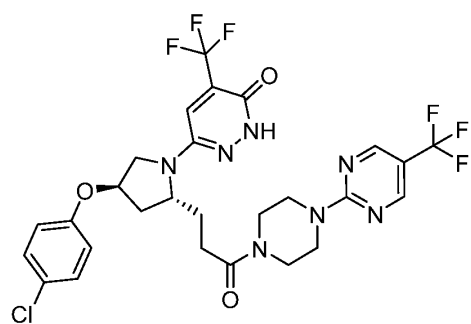
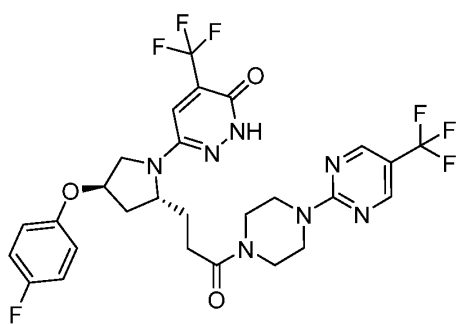


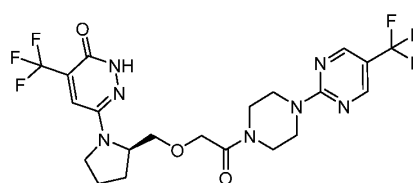
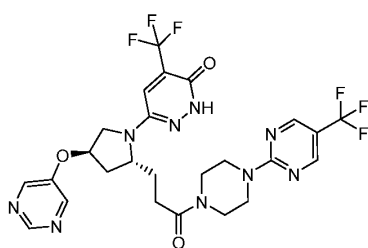
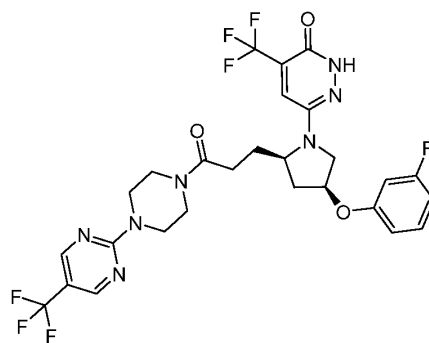
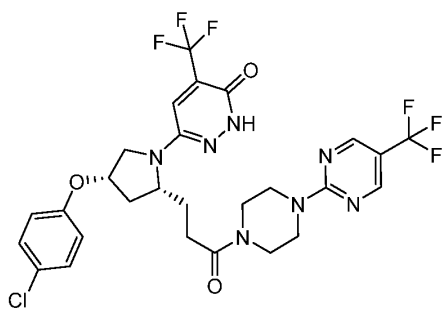
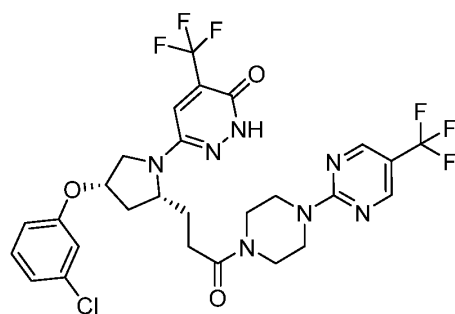
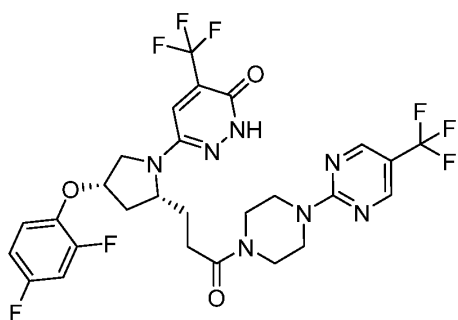
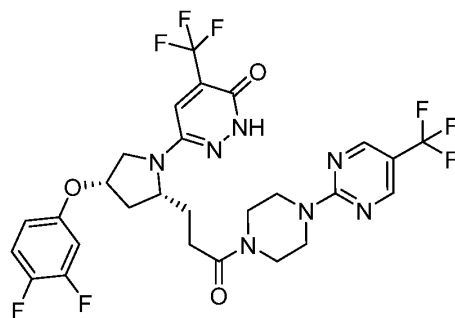
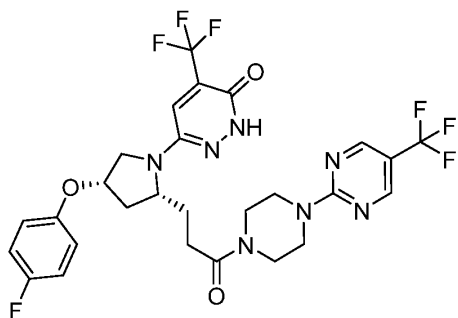
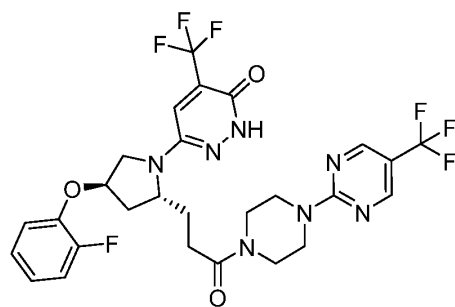
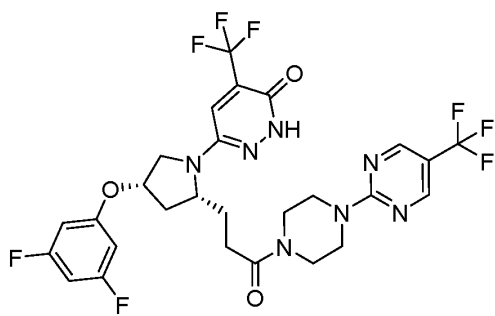


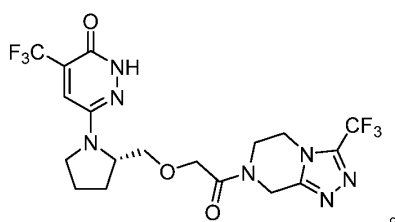
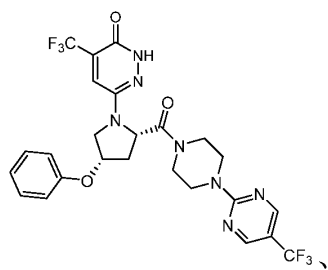
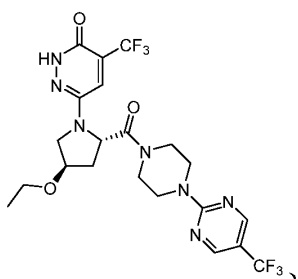
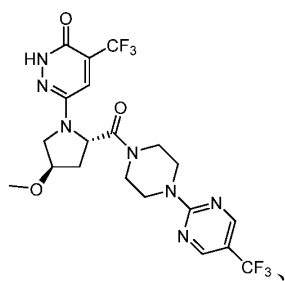
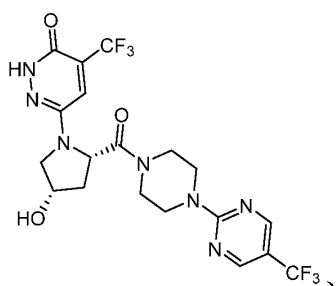
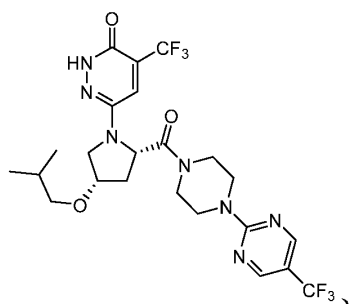
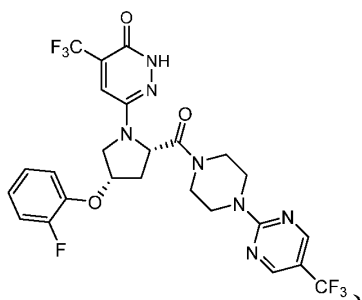
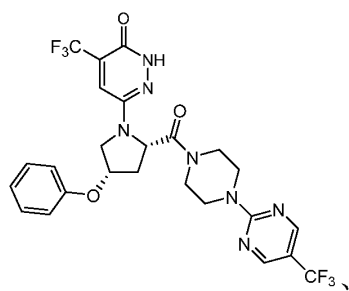
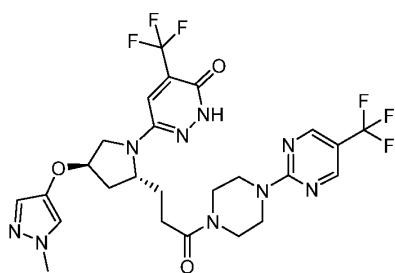




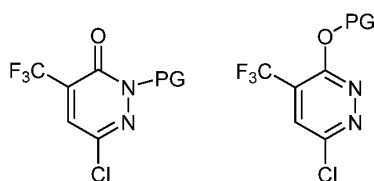






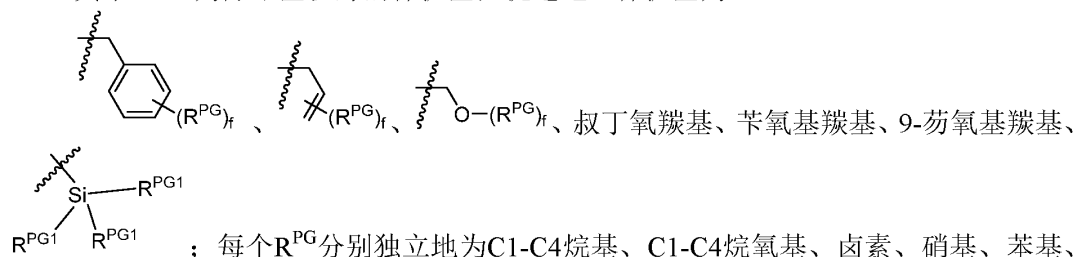


11. 一种如式II-1或II-2所示的化合物，其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、多晶型物、或氘代物，



II-1 或 II-2 ;

其中, PG为除甲基以外的保护基; 优选地, 保护基为



- 5 苄基、对甲氧基苄基、三氟甲基或 ; 每个 R^{PG1} 分别独立地为C1-C4烷基、苯基;

进一步优选地, 保护基为 、甲氧基甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基。

12. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包括:

- 10 (1) 治疗有效量的如权利要求1-10中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物和氘代物中的一种或多种作为活性成分; 和
- (2) 药学上可接受的载体。

13. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物或氘代物或如权利要求12
- 15 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与PARP7相关的疾病的药物中的用途。

14. 如权利要求13所述的用途, 其特征在于, 所述疾病选自: 癌症、感染、免疫性疾病、心血管疾病、中枢神经系统疾病和代谢性疾病。

15. 如权利要求14所述的用途, 其特征在于, 所述癌症选自: 肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。