

PD-L1 拮抗剂化合物

本申请要求于 2019 年 12 月 26 日提交到中国专利局的发明名称为“PD-L1 拮抗剂化合物”的中国专利申请 201911368320.1 的优先权，其内容通过引用以整体并入本文。

技术领域

本发明涉及一种 PD-L1 拮抗剂化合物，以及使用其治疗/预防免疫相关病症的方法。

背景技术

肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性，在 2013 年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破。肿瘤免疫治疗有望成为继手术、化疗、放疗、靶向治疗后肿瘤治疗领域的一场革新。肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内，协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。肿瘤免疫治疗近来备受关注，是肿瘤治疗领域的焦点。近几年，肿瘤免疫治疗的好消息不断，目前已在一些肿瘤类型如黑色素瘤，非小细胞肺癌等的治疗中展示出了强大的抗肿瘤活性，并已有肿瘤免疫治疗药物获得美国 FDA（Food and Drug Administration, FDA）批准临床应用。

PD-1（程序性死亡受体 1，programmed death 1）为 CD28 超家族成员。以 PD-1 为靶点的免疫调节在抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等方面均有重要的意义。其配体 PD-L1 也可作为靶点，相应的抗体也可以起到相同的作用。PD-L1（程序性死亡受体-配体 1，programmed cell death-Ligand 1）是大小为 40kDa 的第一型跨膜蛋白。正常情形下免疫系统会对聚集在淋巴结或脾脏的外来抗原产生反应，促进具有抗原特异性的 T 细胞增殖。而 PD-1 与 PD-L1 结合，可以传导抑制性的信号，减低 T 细胞的增殖。

肿瘤细胞逃避 T 细胞摧毁的一种途径是通过在它表面产生 PD-L1。当免疫细胞 T 细胞表面的 PD-1 识别 PD-L1 后，可以传导抑制性信号，T 细胞就不能发现

肿瘤细胞和向肿瘤细胞发出攻击信号。PD-1 是通过解除肿瘤细胞逃避免疫系统的新型免疫疗法。PD-1 免疫疗法的作用机制是针对 PD-1 或 PD-L1 设计特定的蛋白质抗体，阻止 PD-1 和 PD-L1 的识别过程，部分恢复 T 细胞功能，从而使 T 细胞可以杀死肿瘤细胞。

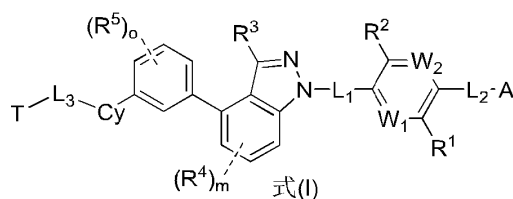
PD-1 表达于活化的 T 细胞，B 细胞及髓系细胞，其有两个配体，即 PD-L1 和 PD-L2。PD-L1/L2 在抗原递呈细胞都表达，PD-L1 在多种组织也有表达。PD-1 与 PD-L1 的结合介导 T 细胞活化的共抑制信号，调节 T 细胞活化和增殖，起到类似于 CTLA-4 的负调节作用。华裔科学家陈列平实验室首先发现 PD-L1 在肿瘤组织高表达，而且调节肿瘤浸润 CD8 T 细胞的功能。因此，以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤有重要的意义。

多个靶向 PD-1 / PD-L1 相互作用的治疗性单克隆抗体(mAbs)已被美国 FDA 批准上市。除了开发相关单克隆抗体之外，寻找方便癌症患者的口服小分子化合物用来靶向抑制免疫检查点也是肿瘤免疫疗法的前沿领域。小分子化合物能够穿过细胞膜作用于细胞内靶点，所以应用范围广泛。其次，小分子经化学修饰后往往具有良好的生物利用度和依从性，有效避免消化肠道中酶类的分解失活。最后，在生产工艺、剂型设计和给药方式等多种层面，小分子的研究也颇为成熟。

大多数单克隆抗体 (mAbs) 的使用途径是高剂量的静脉注射。小分子药物，其更适合口服给药，可以减少严重的免疫相关不良事件。与单克隆抗体相比，小分子药物抑制剂有很多其他好处，例如，制造成本更经济、稳定，且器官和肿瘤的渗透性更好。考虑到小分子药物动力学性质的众多优点，它将会在单一疗法或其它组合方案里体现出剂量上的灵活性。本发明的小分子化合物的可为患者和医生提供一个引人注目的治疗选择。

发明内容

本发明提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药、同位素衍生物、水合物、异构体、溶剂化物、或其代谢产物：



其中, L_1 选自基团: $-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$;

L_2 、 L_3 选自基团: $-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_p$ 、 $-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_p-\text{NR}^{\text{a}}-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_p-\text{O}-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_q-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$;

W_1 、 W_2 各自独立地表示 CR^{L} 或者 N ;

R^1 各自独立地表示氢、卤素、硝基、氰基或 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 或者被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(C_5 - C_{10} 芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(5-10 元杂芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(C_3 - C_6 环烷基)或 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(3-6 元杂环烷基); 其中所述的取代基选自: $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、氰基、氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) OR^{a} 、氰基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_3$ - C_6 环烷基)、卤代(C_1 - C_6 烷基)或者 C_3 - C_6 环烷基;

Cy 表示被 0、1、2 或 3 个 R^6 所取代的苯环或六元杂芳基, 其中所述六元杂芳基可以任选地含有 1 或 2 个氮原子; 其中所述 R^6 表示氢、卤素、硝基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 或 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 或者被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(C_5 - C_{10} 芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(5-10 元杂芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(C_3 - C_6 环烷基)或 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_6 亚烷基)(3-6 元杂环烷基); 其中所述取代基选自: $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、氰基、氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) OR^{a} 、氰基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 或者 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$;

其中, R^{L} 表示: 氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_3$ - C_6 环烷基)、卤素、硝基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、卤代(C_1 - C_6 烷基)或 C_3 - C_6 环烷基;

T、A 各自独立地表示：被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的-(C₁-C₆ 烷基)、-(C₀-C₆ 亚烷基)-(C₃-C₁₂ 环烷基)、-(C₀-C₆ 亚烷基)-(3-12 元杂环)、-(C₀-C₆ 亚烷基)-(C₆-C₁₀ 芳基)或-(C₀-C₆ 亚烷基)-(5-10 元杂芳基)，其中所述取代基选自：氰基、氧代、卤素、C₁-C₆ 烷基、-(C₀-C₆ 亚烷基)OR^a、氰基 C₁-C₆ 烷基、卤代(C₁-C₆ 烷基)、C₃-C₈ 环烷基、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-NR^aSO₂R^b、-C(O)NR^aSO₂R^b 和 -NR^aC(O)R^b；

其中，R^A、R^B 各自独立地表示：氢、C₁-C₆ 烷基、-(C₀-C₃ 亚烷基)(C₃-C₁₂ 环烷基)、-(C₀-C₃ 亚烷基)(3-12 元杂环)、卤代(C₁-C₆ 烷基)或卤素，或者 R^A 与 R^B 连同其共同相连的碳原子一起形成 3-6 元环；

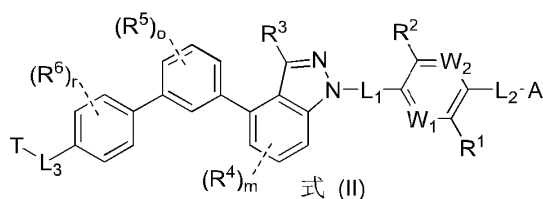
R^C、R^D 各自独立地表示：氢、C₁-C₆ 烷基、-(C₀-C₃ 亚烷基)(C₃-C₁₂ 环烷基)、-(C₀-C₃ 亚烷基)(3-12 元杂环)、卤代(C₁-C₆ 烷基)或卤素，或者 R^C 与 R^D 连同其共同相连的碳原子一起形成 3-6 元环；

R^a、R^b 各自独立地表示：氢、C₁-C₆ 烷基、卤代(C₁-C₆ 烷基)、-(C₀-C₆ 亚烷基)OH、-(C₀-C₃ 亚烷基)(C₃-C₁₂ 环烷基)、-(C₀-C₃ 亚烷基)(3-12 元杂环)、-(C₀-C₃ 亚烷基)(C₆-C₁₀ 元芳环)、-(C₀-C₃ 亚烷基)(5-10 元杂芳环)或卤代(C₁-C₆ 烷基)，或者 R^a 与 R^b 连同其共同相连的原子一起形成 3-6 元环；

其中，m、o 均各自独立地表示 0、1 或 2；

其中，p、q 均各自独立地表示 0、1、2 或 3。

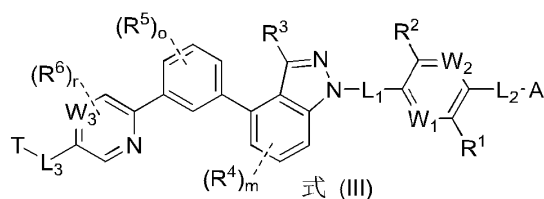
优选地，所述式(I)化合物具有以下式(II)结构：



其中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、L₁、L₂、L₃、T、A、W₁、W₂、m、o 如式(I)所定义；

其中，r 表示 0、1、2 或 3。

优选地，所述式(I)化合物具有以下式(III)结构：



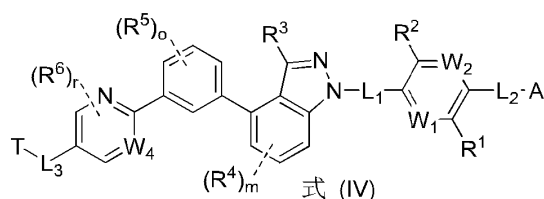
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 T 、 A 、 W_1 、 W_2 、 m 、 o 如式(I)所定义;

其中, W_3 表示 CR^M 或者 N ;

其中, R^M 表示: 氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-O(C_3$ - C_6 环烷基)、卤素、硝基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、卤代(C_1 - C_6 烷基)或 C_3 - C_6 环烷基;

其中, r 表示为 0、1 或 2。

优选地, 所述式(I)化合物具有以下式(IV)结构:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 T 、 A 、 W_1 、 W_2 、 m 、 o 如式(I)所定义;

其中, W_4 表示 CR^N 或者 N ;

其中, R^N 表示: 氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-O(C_3$ - C_6 环烷基)、卤素、硝基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、卤代(C_1 - C_6 烷基)或 C_3 - C_6 环烷基;

其中, r 表示为 0、1 或 2。

在本发明的化合物中, L_1 优选地选自 $-CR^A R^B-$, 其中 R^A 、 R^B 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基和卤代(C_1 - C_6 烷基), 优选为氢。

在本发明的化合物中, L_2 和 L_3 各自优选地独立地选自 $-CR^C R^D-$ 和 $-CR^C R^D-NR^a-(CR^C R^D)_q-$, 其中, q 选自 0、1 或 2, 其中 R^C 、 R^D 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基和卤代(C_1 - C_6 烷基), 优选为氢; R^a 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷

基、卤代(C₁-C₆ 烷基)和-(C₀-C₃ 亚烷基)C₃-C₁₂ 环烷基。

在本发明的化合物中，W₁、W₂ 各自优选地独立地表示 CH 或者 N。

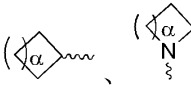
在本发明的化合物中，W₃ 优选地表示 CH 或者 N。

在本发明的化合物中，W₄ 优选地表示 CH 或者 N。

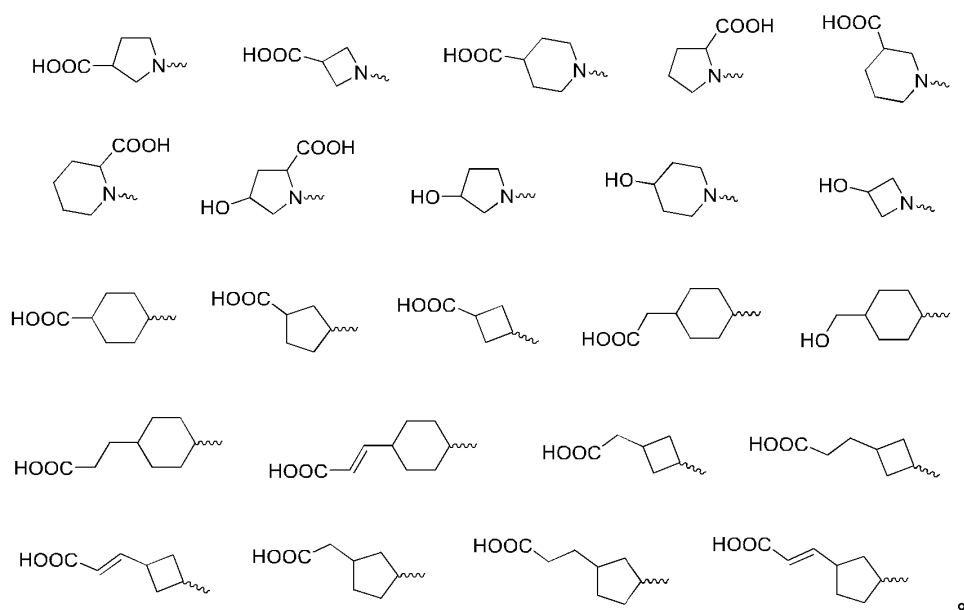
在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的：-(C₁-C₆ 烷基)、-(C₀-C₆ 亚烷基)-(C₃-C₁₂ 环烷基)或-(C₀-C₆ 亚烷基)-(3-12 元杂环)，其中所述取代基选自：氰基、氧代、卤素、C₁-C₆ 烷基、-(C₀-C₆ 亚烷基)OR^a、C₁-C₆ 氰基烷基、卤代(C₁-C₆ 烷基)、C₃-C₈ 环烷基、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亚烯基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-NR^aSO₂R^b、-C(O)NR^aSO₂R^b 和 -NR^aC(O)R^b，其中，R^a 和 R^b 各自独立地表示氢、C₁-C₆ 烷基或者卤代(C₁-C₆ 烷基)。

在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示被 0、1 或 2 个取代基所取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环，其中所述取代基选自：氰基、氧代、-OR^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亚烯基)C(O)OR^a、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b 和 -C(O)NR^aSO₂R^b，其中，R^a 和 R^b 各自独立地表示氢、C₁-C₆ 烷基或者卤代(C₁-C₆ 烷基)。

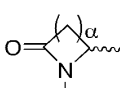
在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示任选地被选自 0、1 或 2

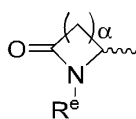
个取代基所取代的以下基团：，其中所述取代基选自：C₁-C₆ 烷基、-OR^a、-(C₀-C₆ 亚烷基)C(O)OR^a 和 -(C₀-C₆ 亚烯基)C(O)OR^a，其中，R^a 表示氢或者 C₁-C₆ 烷基，优选为氢，其中，α 表示 1、2 或 3。

在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示以下基团：

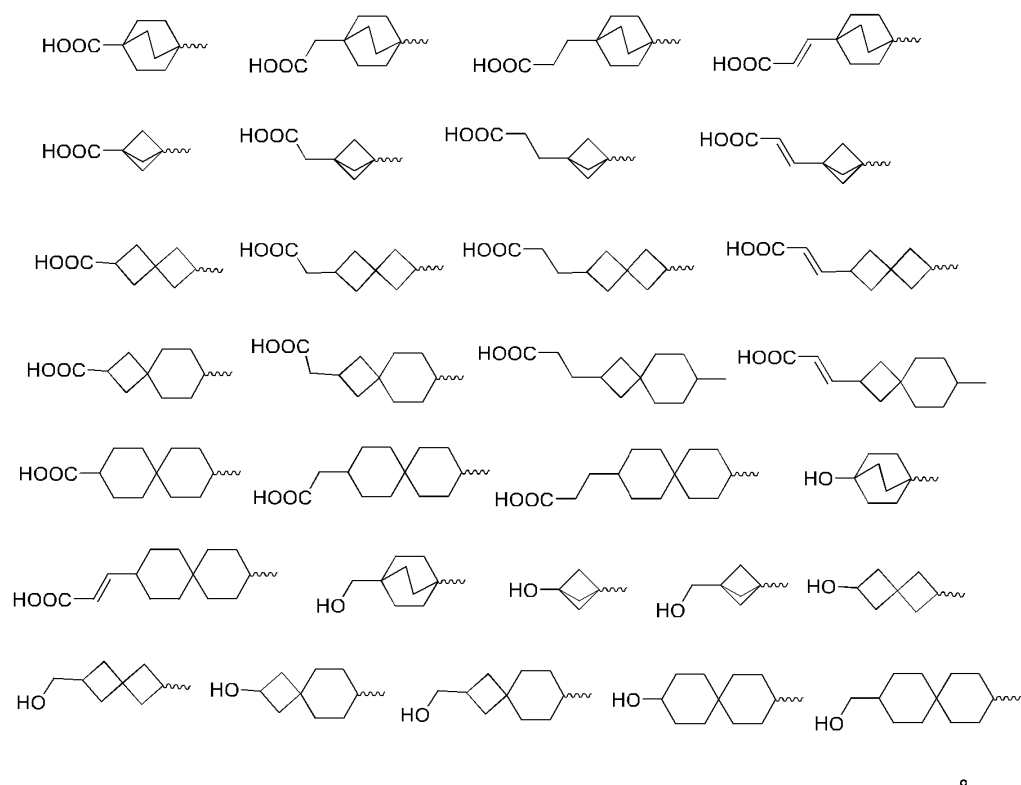


在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示任选地被选自 0、1 或 2

个取代基所取代的以下基团：，其中，所述取代基选自：C₁-C₆ 烷基、-OR^a和卤素，其中，R^e、R^a各自独立地表示氢或者 C₁-C₆ 烷基；其中 α 表示 1、2、3 或 4。

在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示 ，其中，R^e表示氢或者 C₁-C₆ 烷基；其中 α 表示 1、2、3 或 4。

在本发明的化合物中，T、A 各自优选地独立地表示：



在本发明的化合物中, R^1 优选地表示被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(C_5-C_{10} 芳基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(5-10 元杂芳基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(C_3-C_6 环烷基)或 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(3-6 元杂环烷基); 其中所述取代基选自: 氰基、氧代、卤素、氰基 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基。

在本发明的化合物中, R^2 优选地表示氢、卤素、硝基、氰基、 $-SO_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6 烷基)或者 C_3-C_6 环烷基; 其中, R^a 表示氢、 C_1-C_6 烷基或者卤代(C_1-C_6 烷基)。

在本发明的化合物中, R^3 、 R^4 各自优选地独立地表示氢、卤素、硝基或氰基。

在本发明的化合物中, R^5 优选地表示氢、卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6 烷基)或者 C_3-C_6 环烷基。

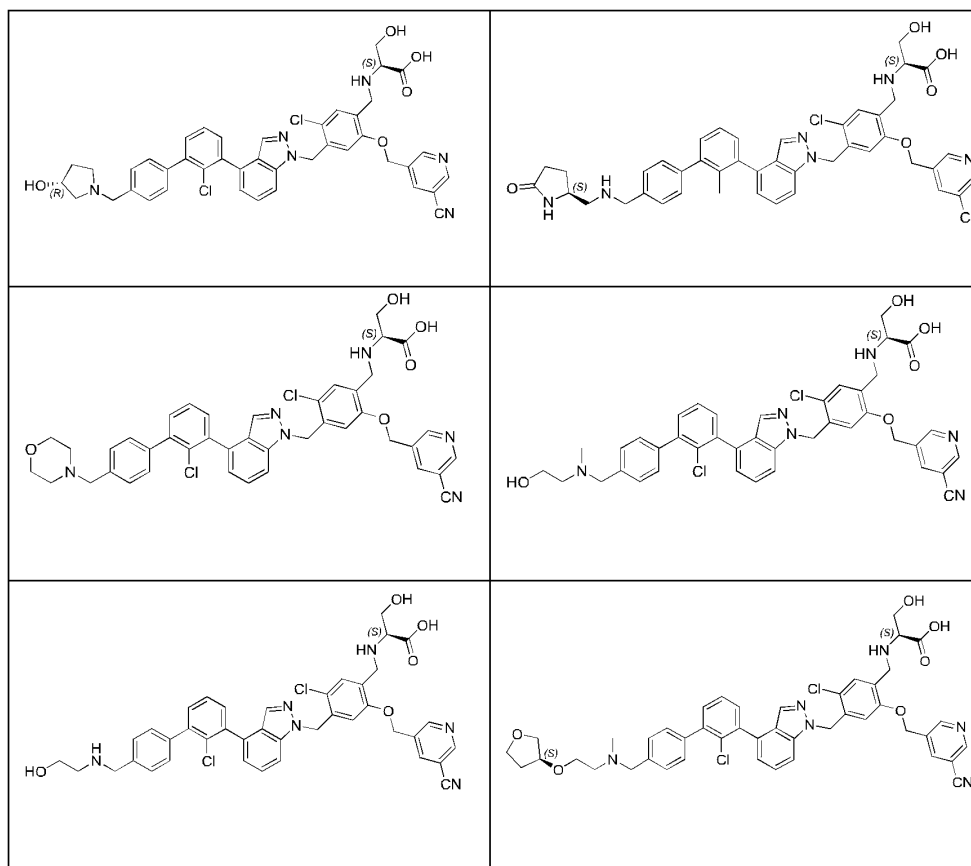
在本发明的化合物中， R^6 优选地表示氢、卤素、硝基、氰基、 $-SO_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6 烷基) 或 C_3-C_6 环烷基或者被 0、1、2 或 3 个取代基所取代的 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(C_3-C_{10} 芳基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(5-10 元杂芳基)、 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(C_3-C_6 环烷基)或 $-O(C_0-C_6$ 亚烷基)(3-6 元杂环烷基); 其中所述取代基选自: 氰基、氧代、卤素、氰基 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基。

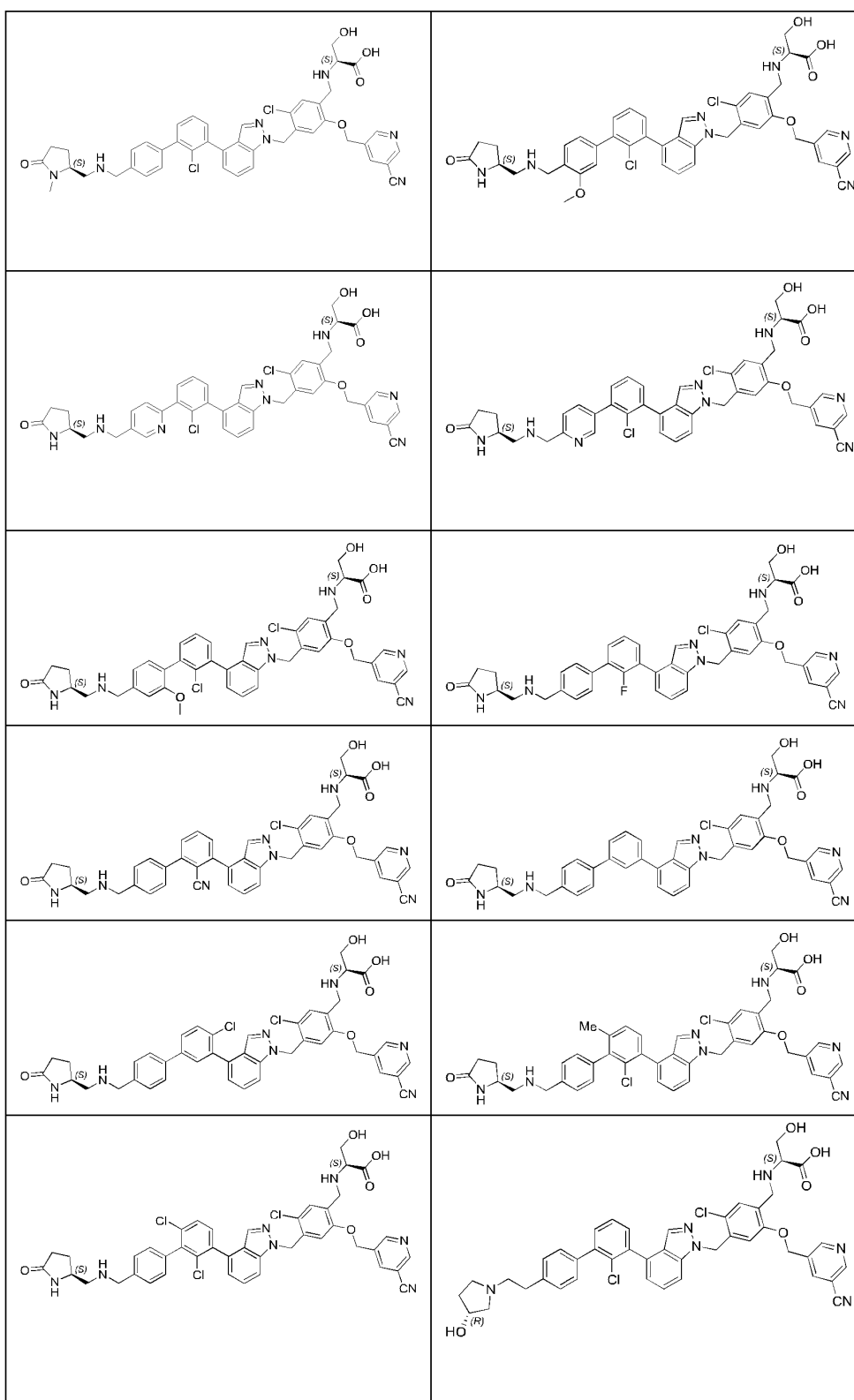
在本发明的化合物中， R^L 优选地表示氢或者卤素。

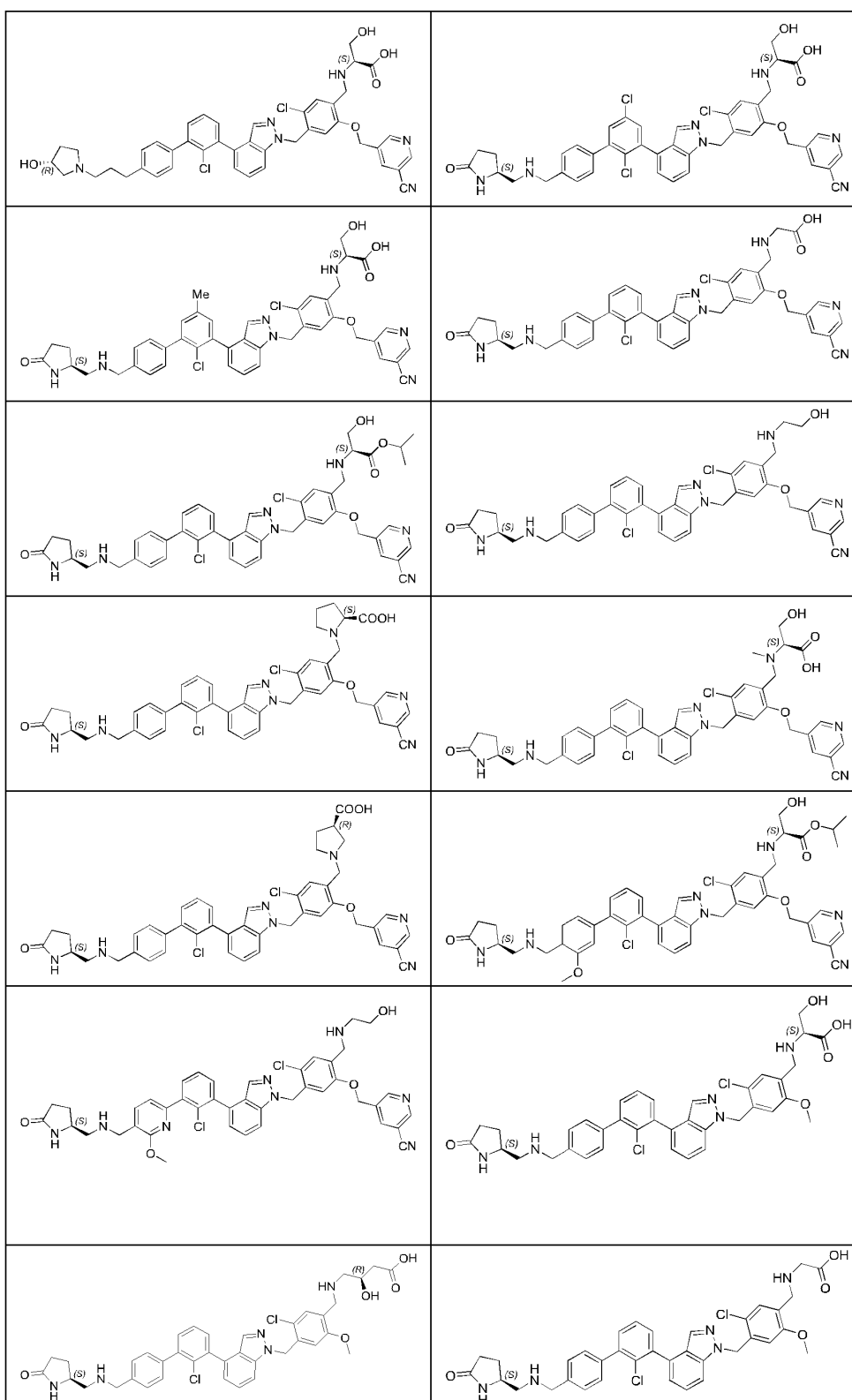
在本发明的化合物中， R^M 、 R^N 各自优选地独立地表示氢。

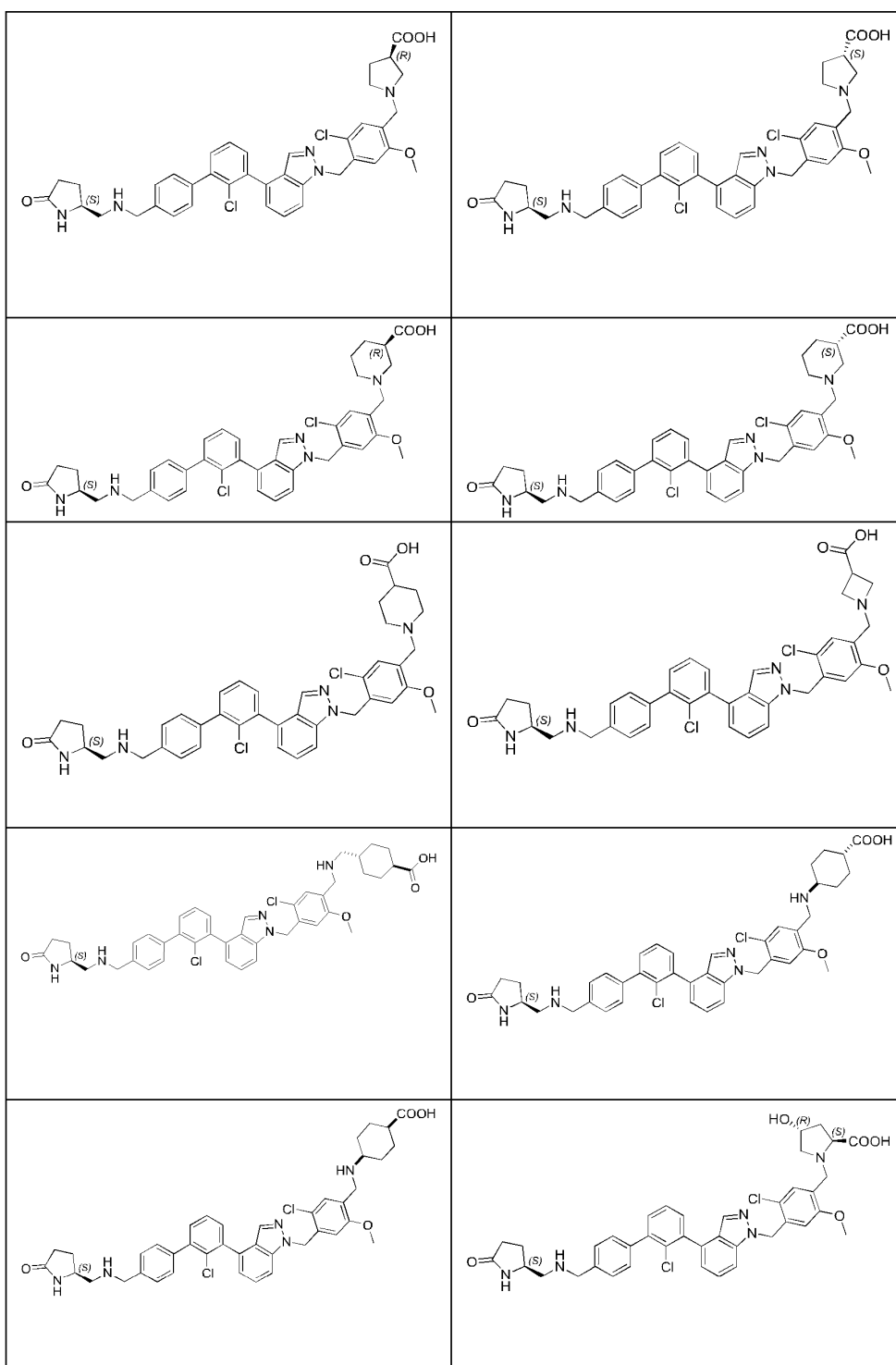
具体实施方式

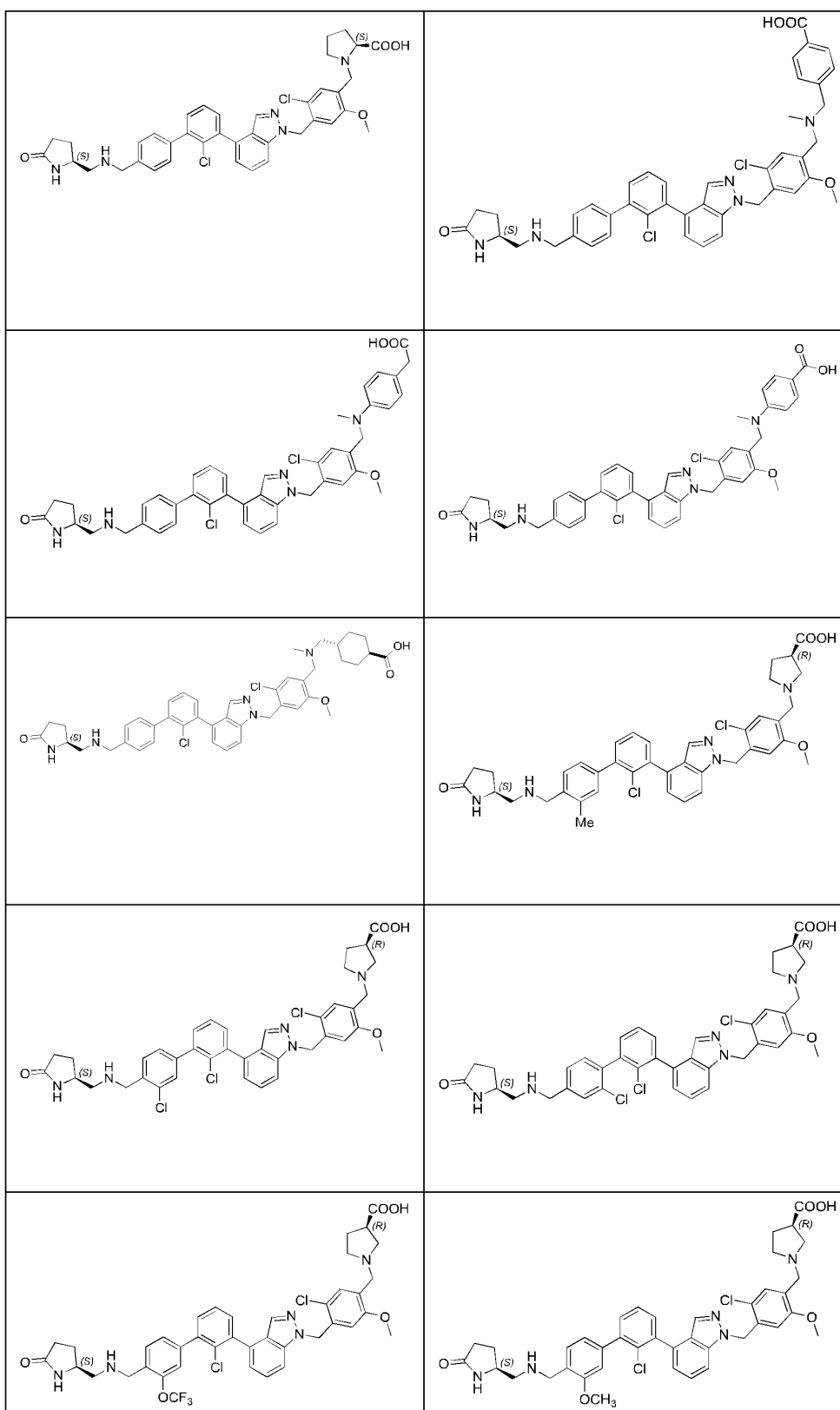
具体地，本发明提供了具有如下结构的化合物:

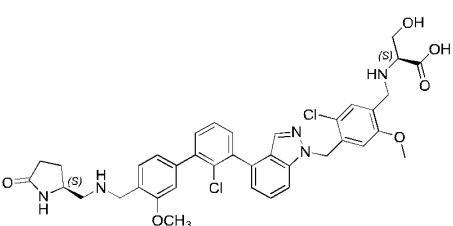
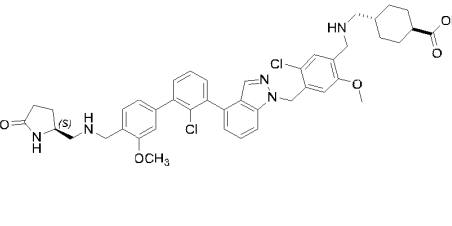
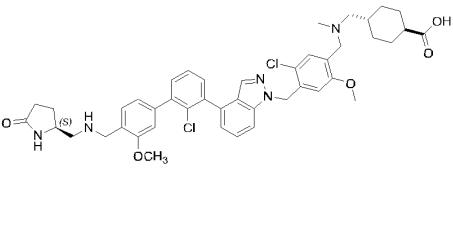
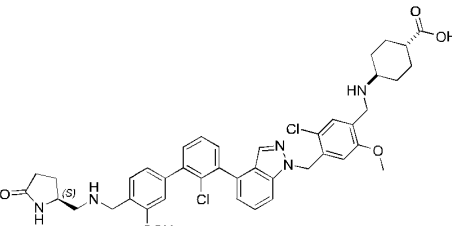
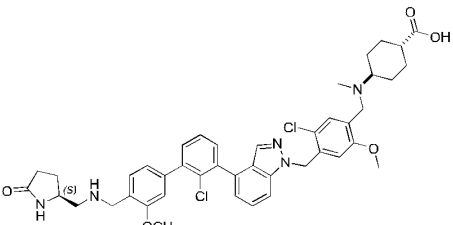
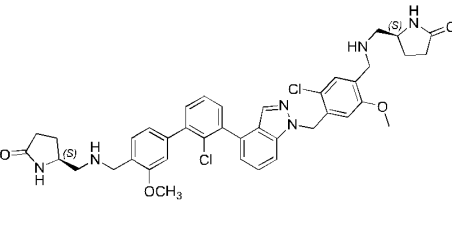
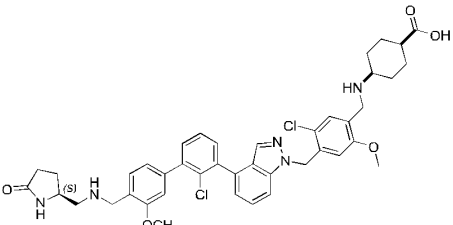
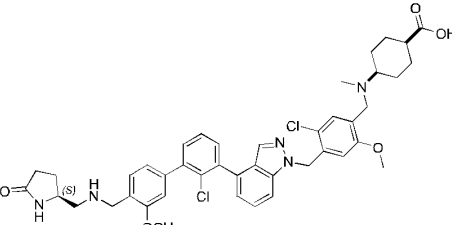
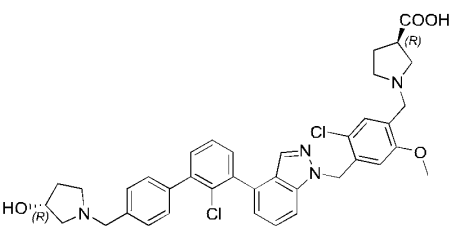
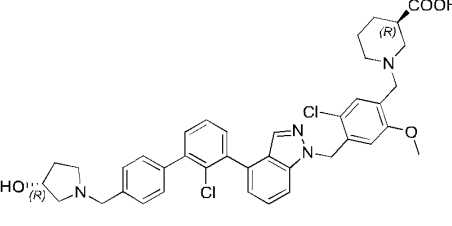


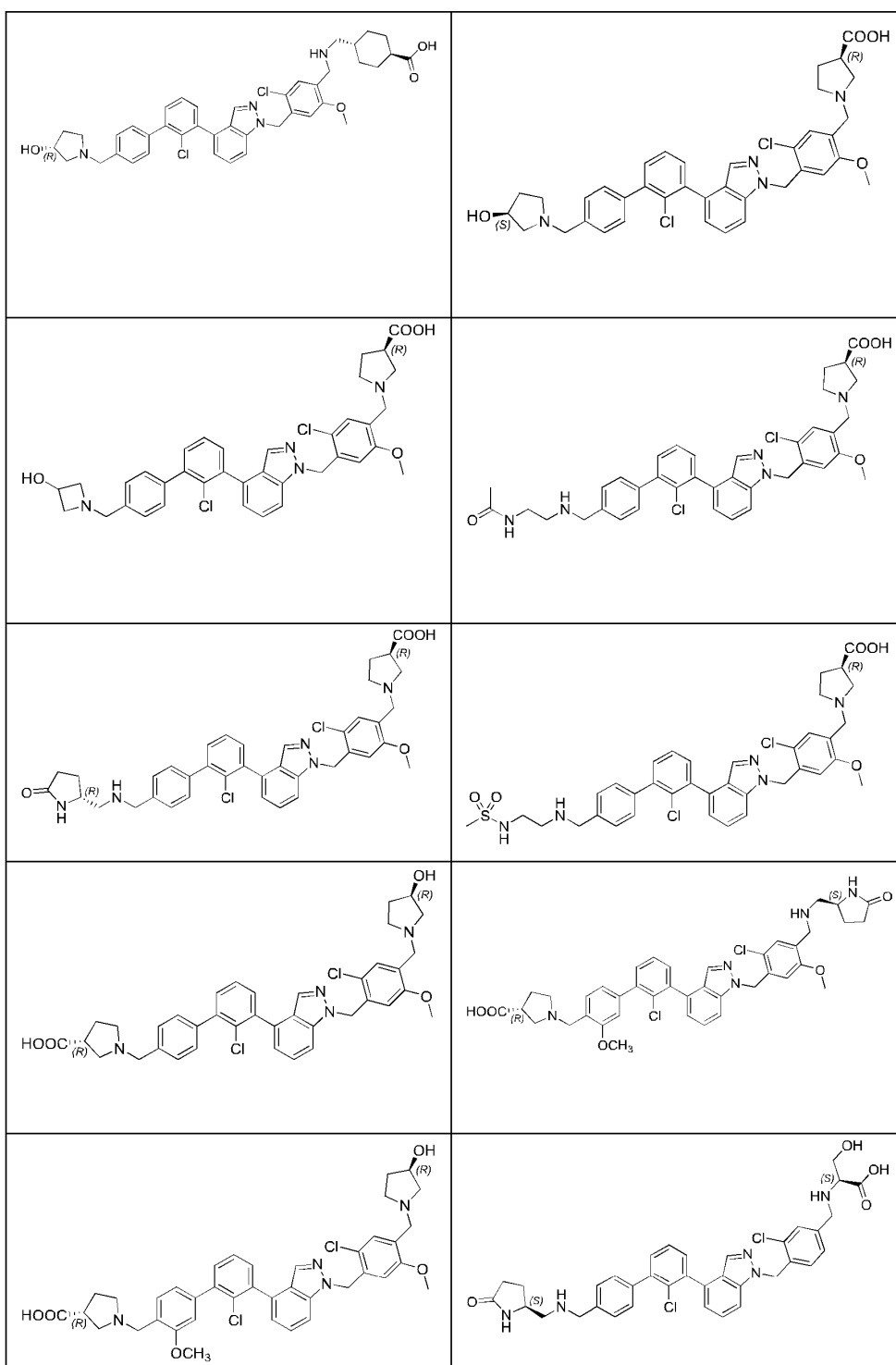


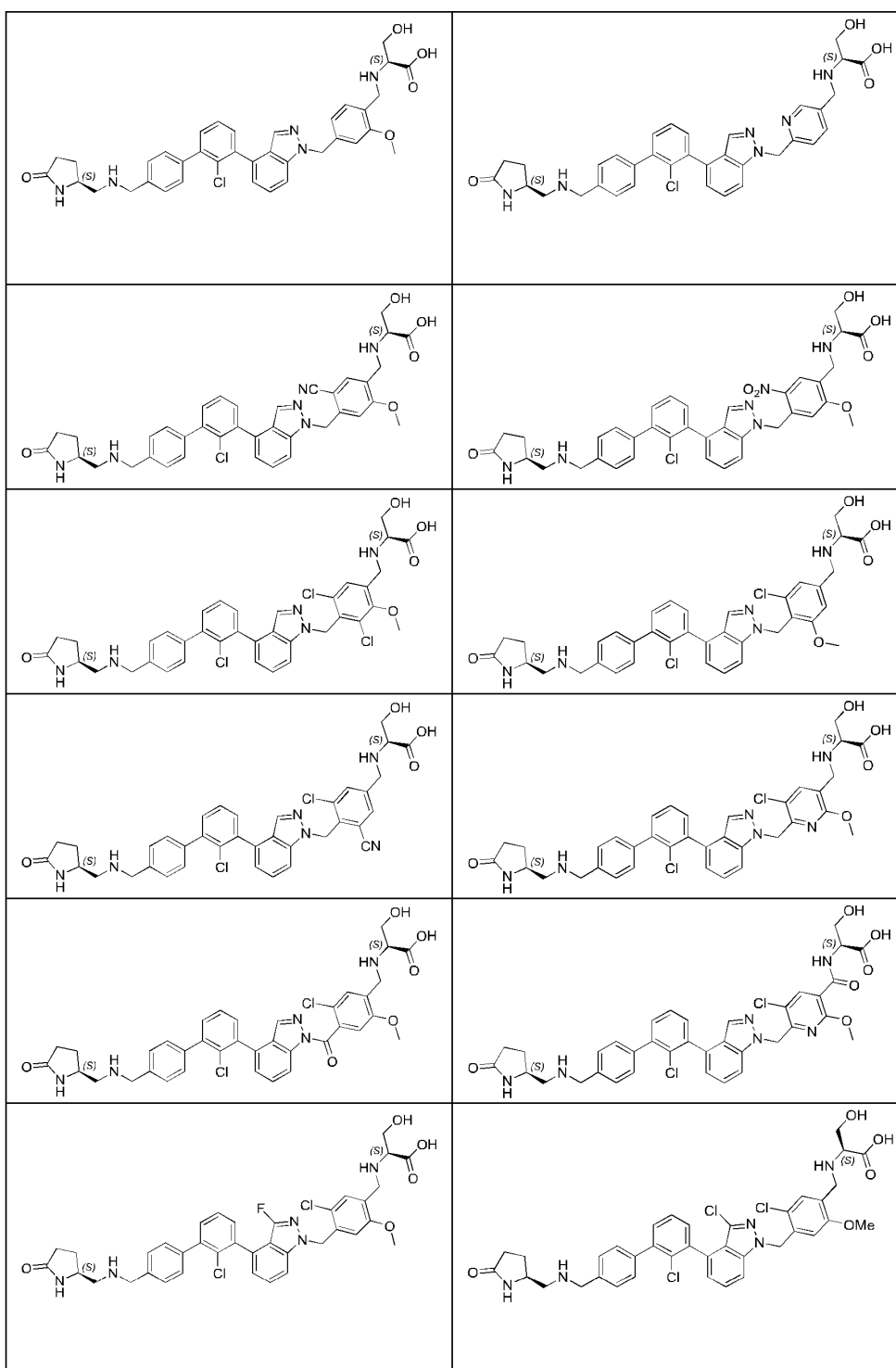


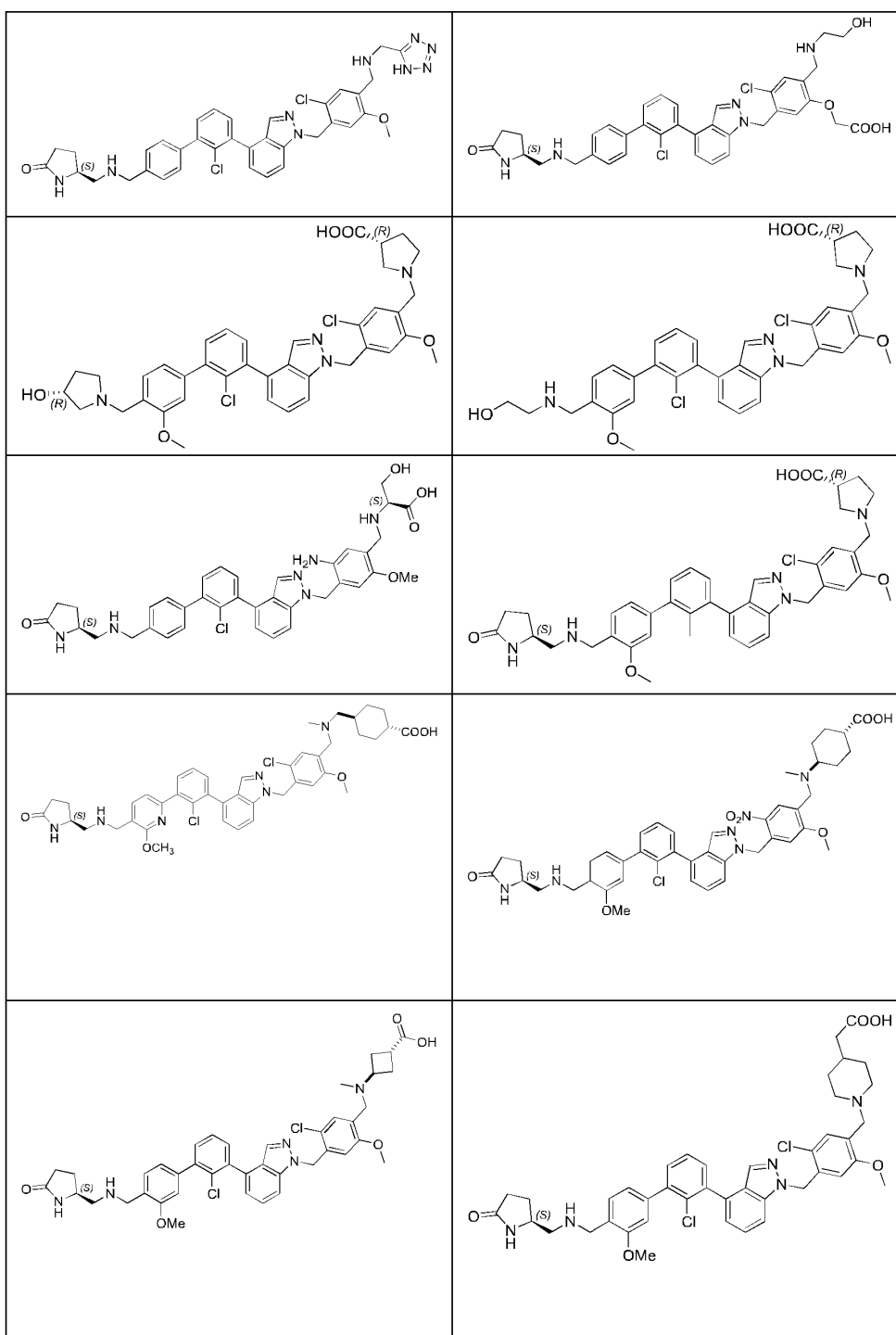


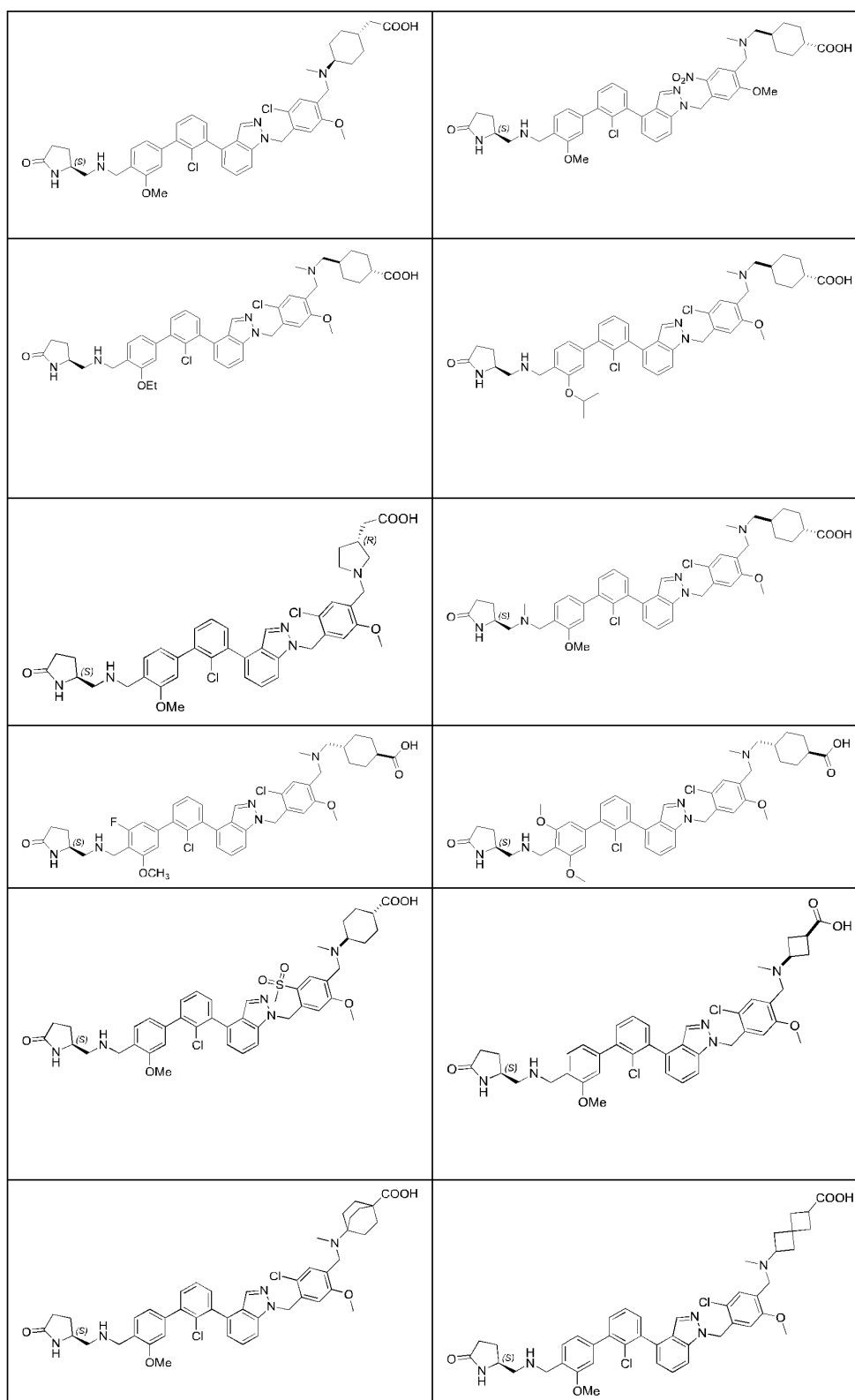


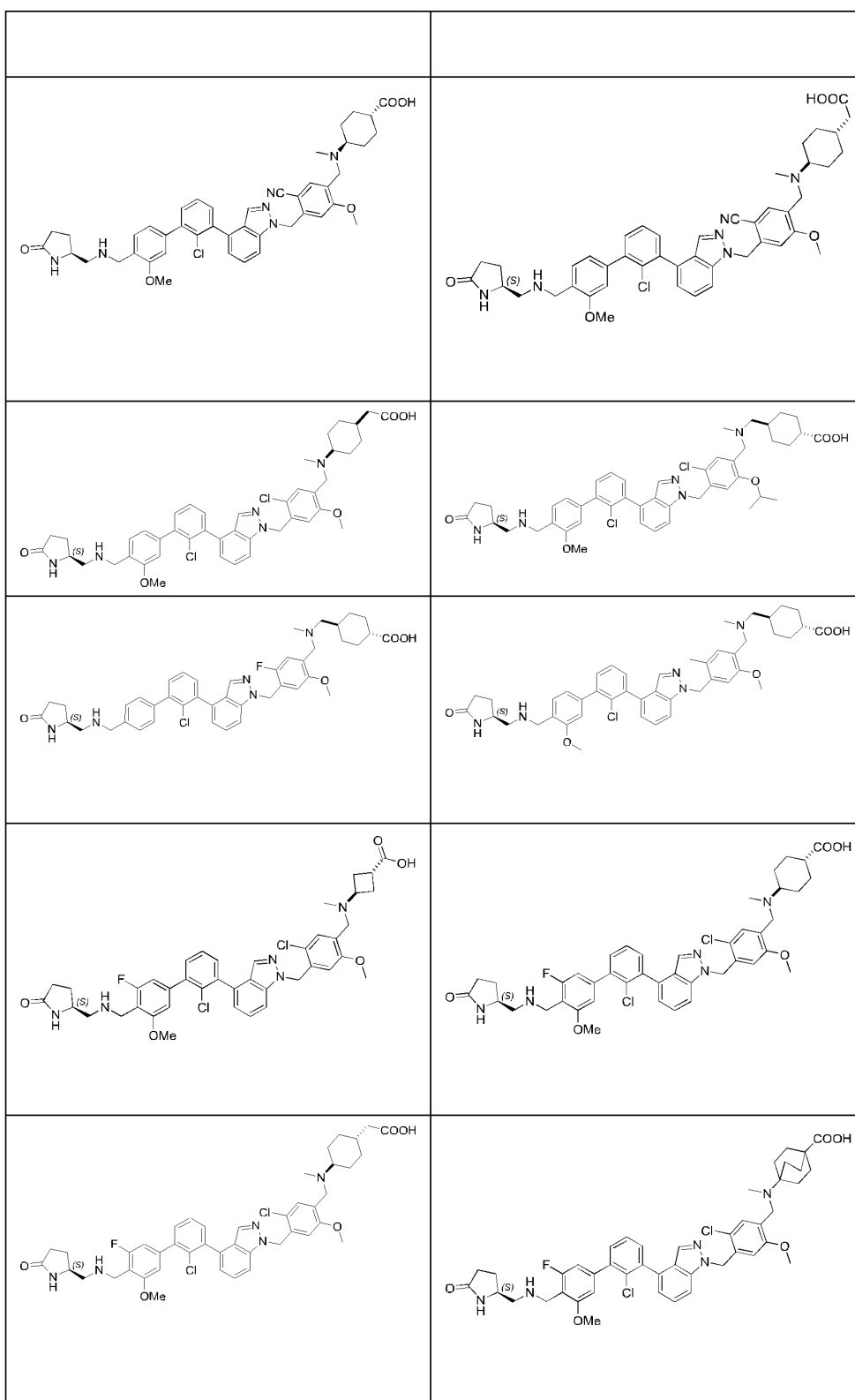
	
	
	
	
	

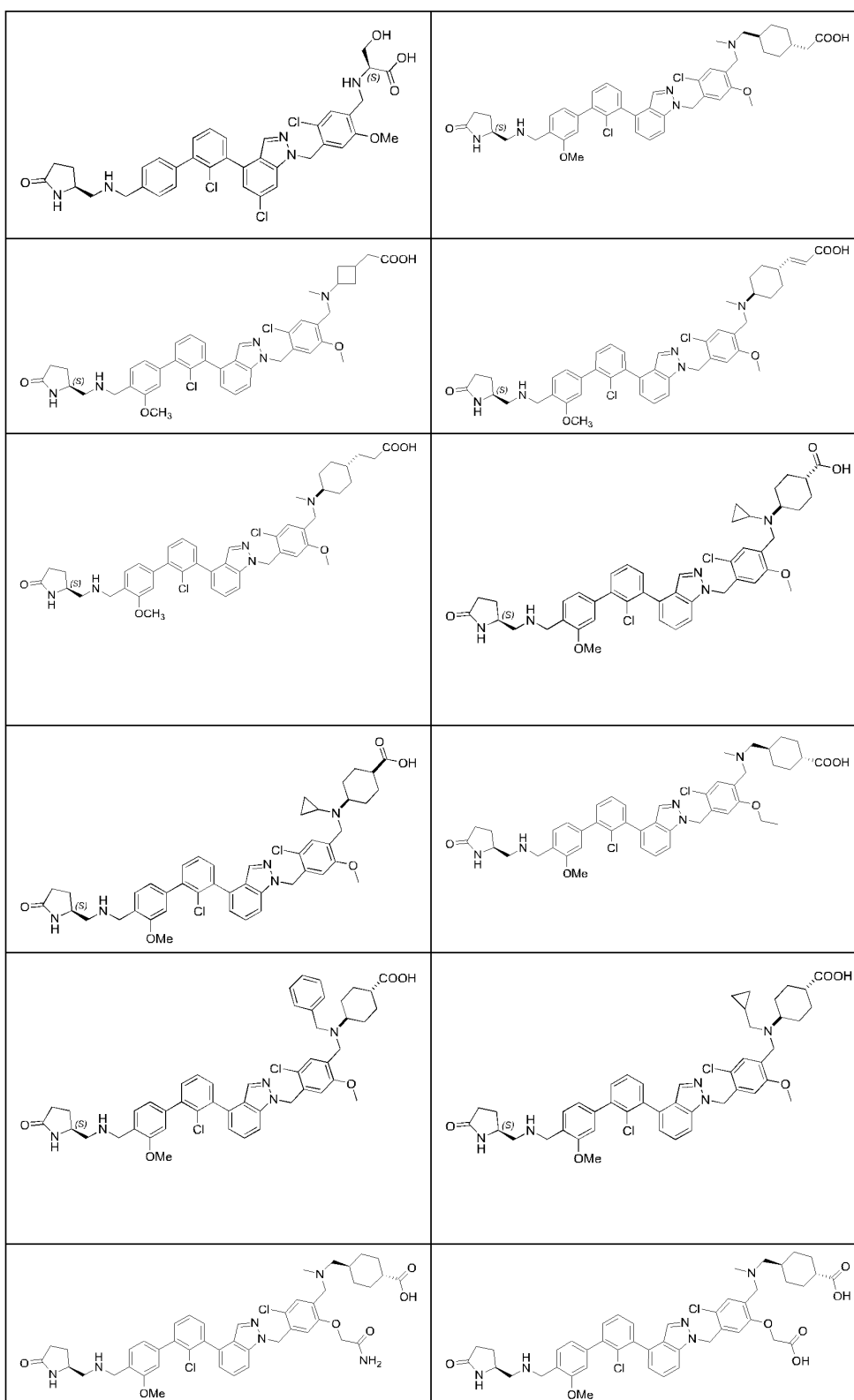


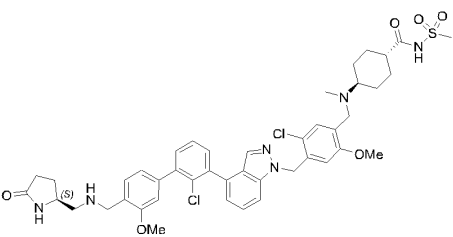
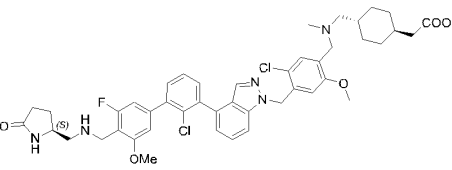
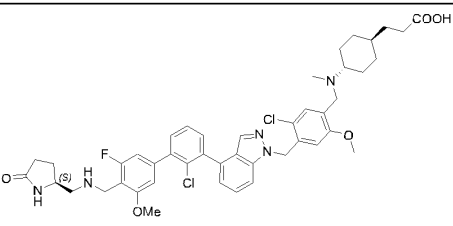
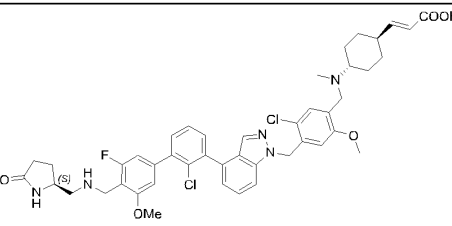
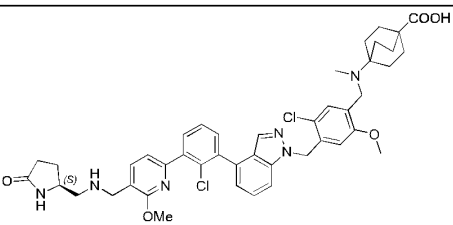
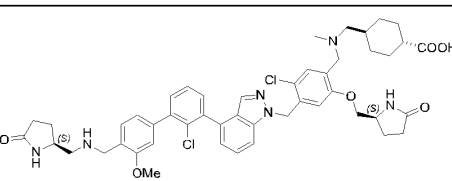
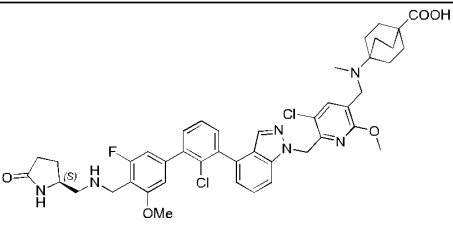
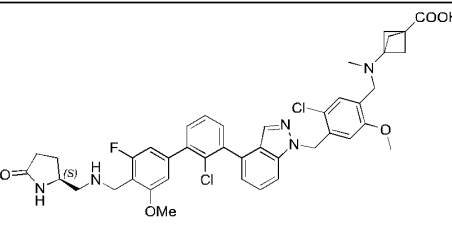
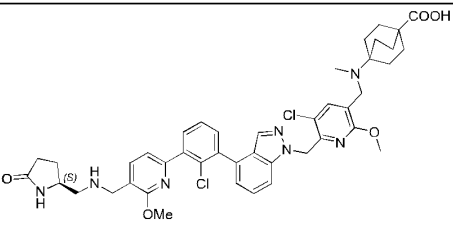
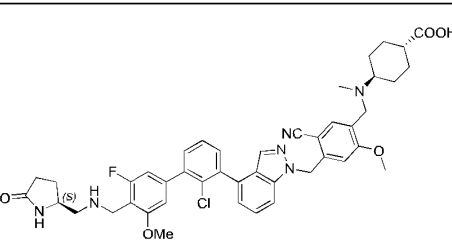


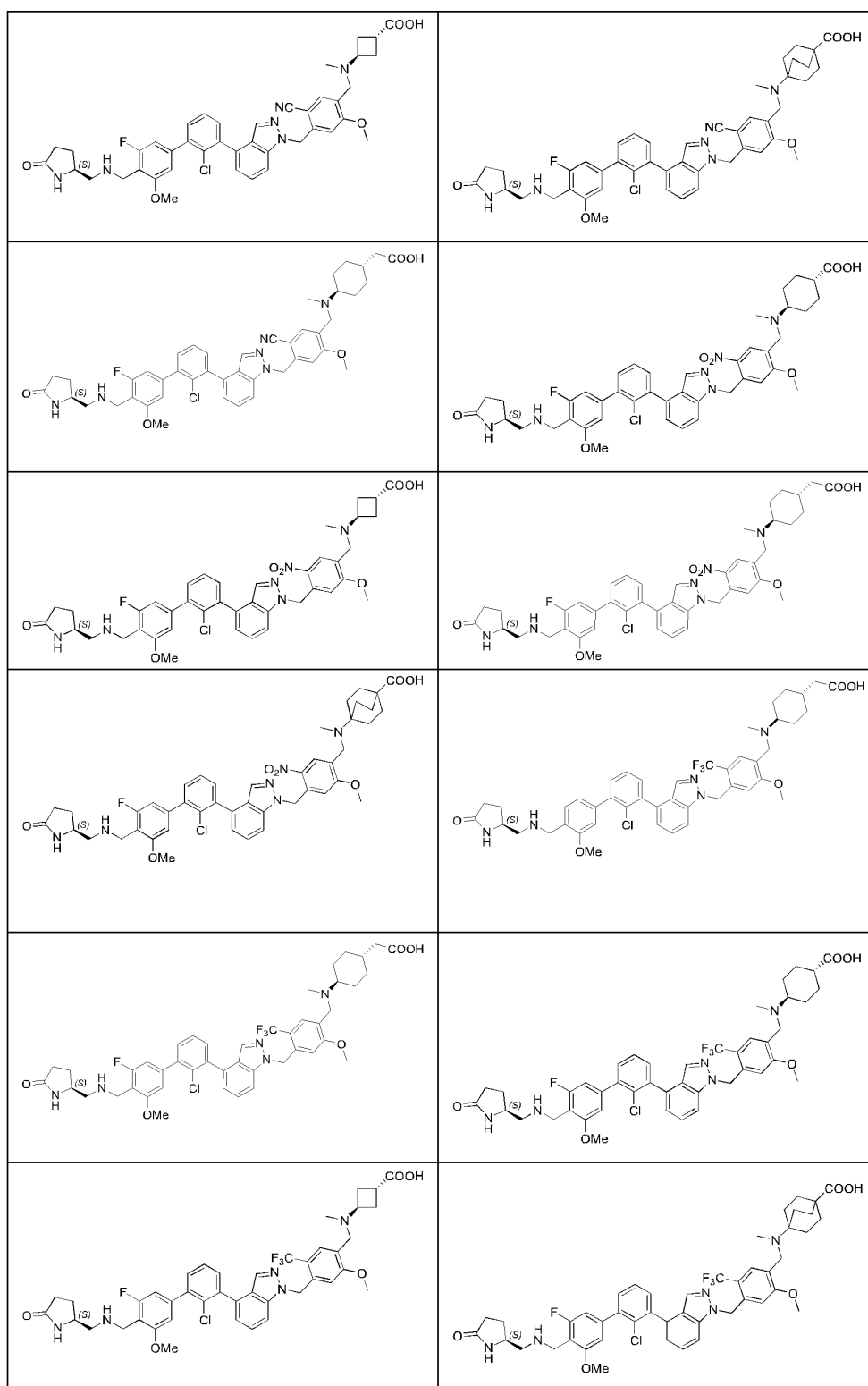


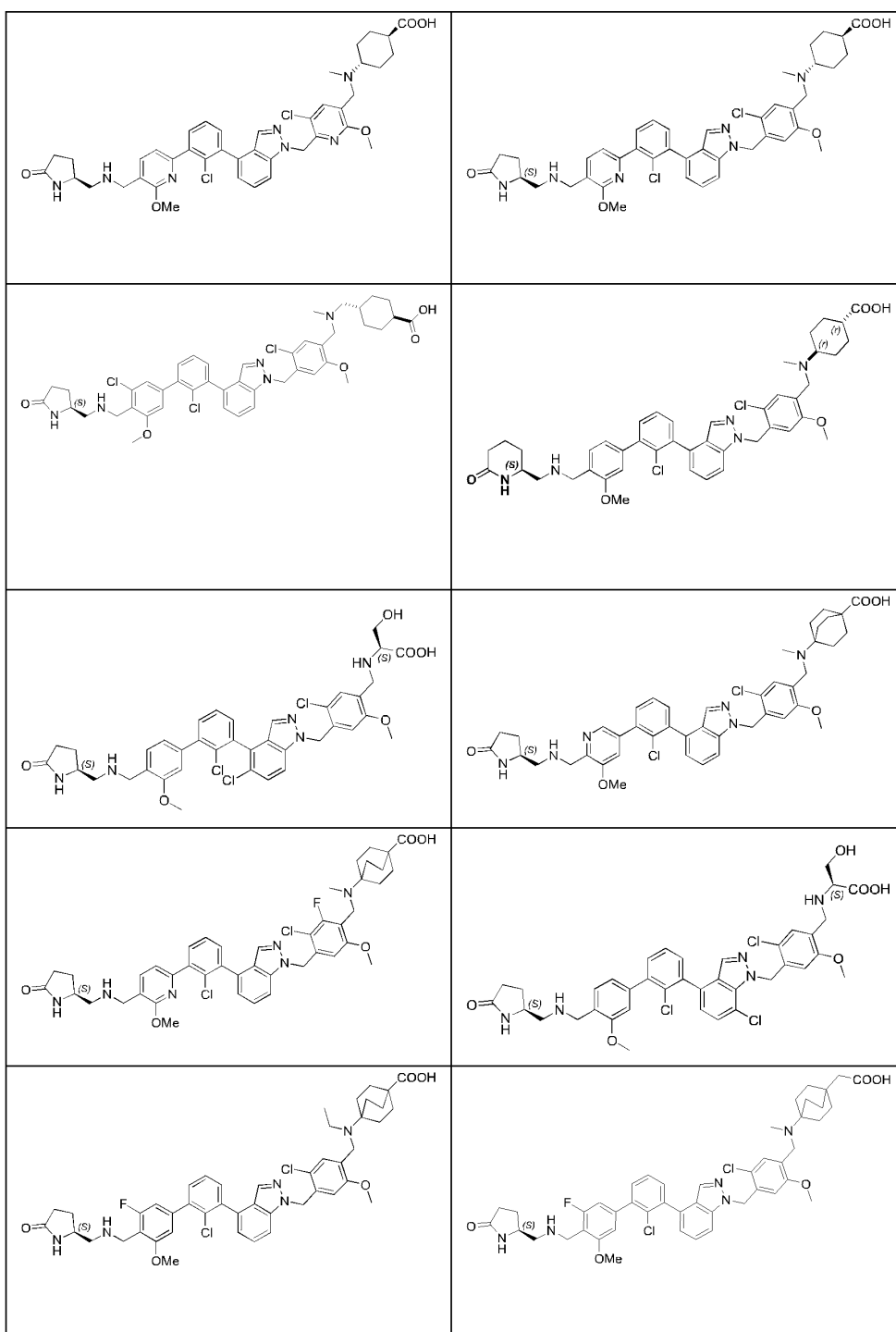


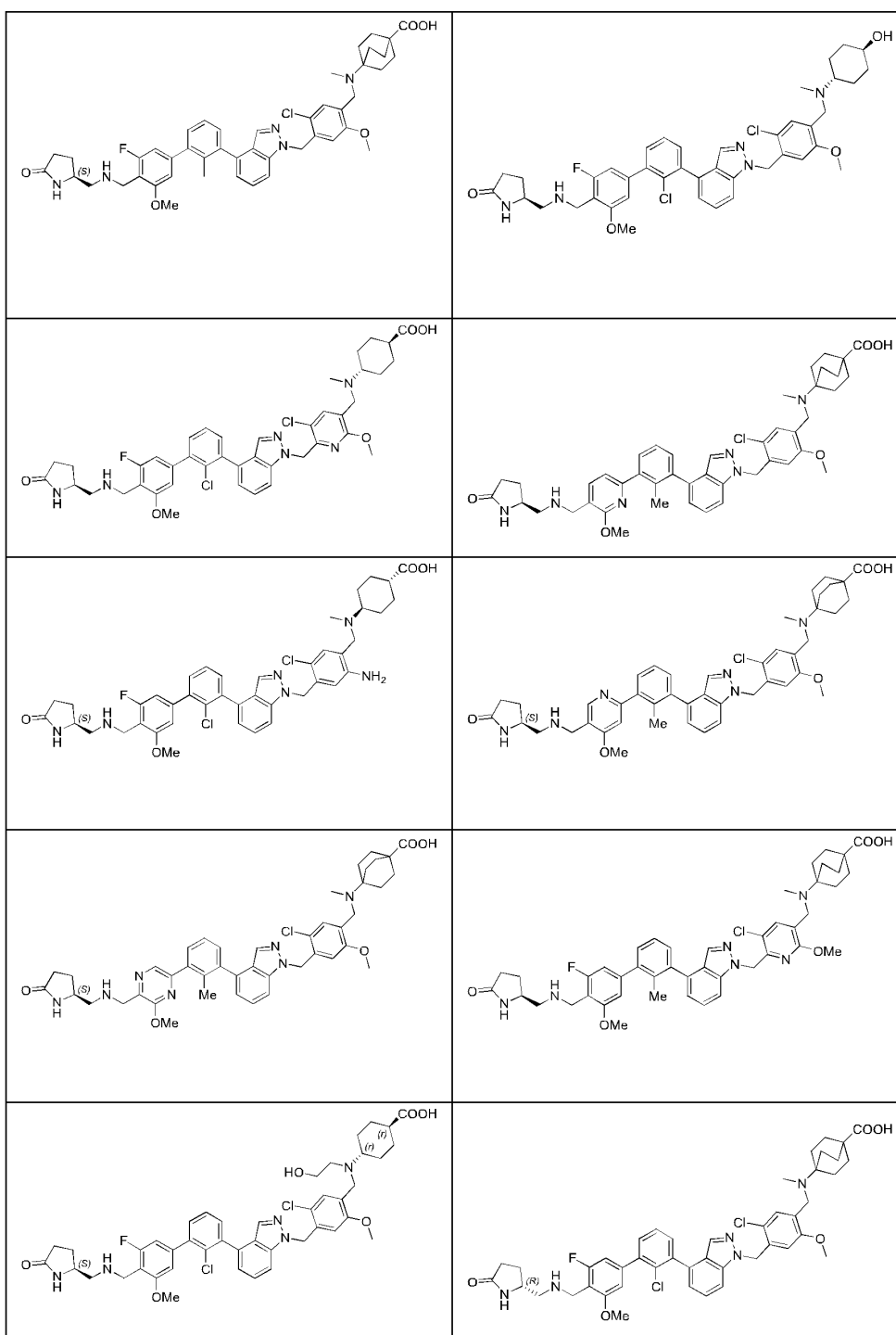


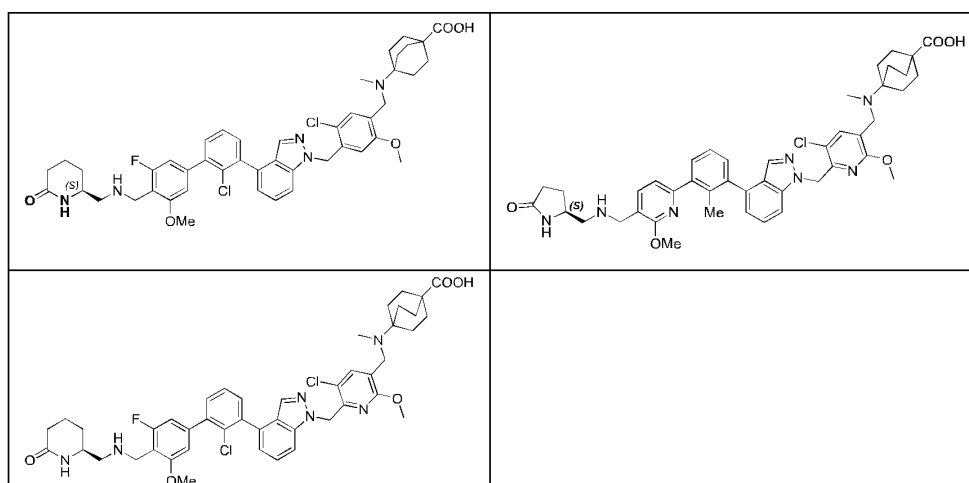










除此之外，本发明还提供了一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物，并且任选地进一步包含另外的治疗剂和/或免疫检查点抑制剂。本发明的药物组合物可以包含可药用载体。

除此之外，本发明还提供了本发明的化合物或者含有本发明化合物的药物组合物在制备用于预防或治疗可通过抑制 PD-L1 与 PD-1 结合来治疗的疾病或病症的药物中的应用。优选地，所述疾病选自肿瘤、癌症、病毒感染、炎症相关疾病和自身免疫性疾病。

本发明还提供了本发明化合物或者含有本发明化合物的药物组合物在制备用于预防或治疗对抑制 PD-L1 与 PD-1 之结合有响应的疾病或病症的药物中的应用。优选地，所述疾病或病症选自肿瘤、癌症、病毒感染、炎症相关疾病和自身免疫性疾病。

除此之外，本发明还提供了一种预防或治疗可通过抑制 PD-L1 与 PD-1 结合来治疗的疾病或病症（优选肿瘤、癌症、病毒感染、炎症相关疾病和自身免疫性疾病）的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明的化合物或者本发明的药物组合物。

本发明还提供了一种预防或治疗对抑制 PD-L1 与 PD-1 之结合有响应的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明的化合物或者本发明的药物组合物。术语“对抑制 PD-L1 与 PD-1 之结合有响应的疾病或病症”意指这样的任何疾病或病症：通过抑制 PD-L1 与 PD-1 之结合可改变疾病进程，或可导致疾病、病症、障碍等的缓和、抑制、消除和改善效果或者可预防这样的疾病或

病症。优选地，所述对抑制 PD-L1 与 PD-1 之结合有响应的疾病或病症选自肿瘤、癌症、病毒感染、炎症相关疾病和自身免疫性疾病。

本发明还提供了一种抑制 PD-L1 和 PD-1 结合的方法，其包括使本发明化合物或者本发明的药物组合物暴露于所述的 PD-L1 和/或 PD-1。

在上述涉及本发明的化合物、药物组合物以及利用本发明化合物或药物组合物的用途和方法的实施方案中，所述的本发明化合物尤其包括其药学上可接受的盐的形式。

炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于，关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮（SLE）、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征（ARDS）、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、炎症肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹（风疹）、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜（ITP）、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎症性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、白血病、淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征（MDS）、骨髓增生性肿瘤（MPN）、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于，皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴

瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗癌症或肿瘤的治疗剂或免疫检查点抑制剂组合施用，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

用于治疗癌症或肿瘤的治疗剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂、苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素 C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 α 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、mometinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivatinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡妥单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、PI3K 抑制剂、CSF1R 抑制剂、A2A 和/或 A2B 受体拮抗剂、IDO 抑制剂、抗 PD-1 抗体、LAG3 抗体、

TIM-3 抗体及抗 CTLA-4 抗体或其任意组合。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂组合施用，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂的代表性实例可包括但不限于，甾体药物（例如，强的松、氢化泼尼松、甲基氢化泼尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松等）、甲氨蝶呤、来氟米特、抗 TNF α 剂（例如，依那西普、英夫利昔单抗、阿达利单抗等）、钙调神经磷酸酶抑制剂（例如，他克莫司、吡美莫司等）和抗组胺药（例如，苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等），并且选自其中的至少一种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

本发明的化合物或其可药用盐可作为活性成分通过口服或肠胃外施用，其有效量的范围为在哺乳动物包括人（体重约 70kg）的情况下 0.1 至 2,000 mg/kg 体重/天、优选 1 至 1,000 mg/kg 体重/天，并且每天以单次或 4 次分次剂量，或者遵循/不遵循预定时间施用。活性成分的剂量可根据多个相关因素（例如待治疗对象的情况、疾病类型和严重性、施用频率和医生意见）进行调整。在某些情况下，小于以上剂量的量可能是合适的。如果不引起有害的副作用则可使用大于以上剂量的量并且该量可以每天以分次剂量施用。

除此之外，本发明还提供了一种抑制 PD-L1 的方法，其包含使本发明的所述的化合物、其药学上可接受的盐或者本发明所述的药物组合暴露于所述的 PD-L1。

术语定义

特别注意的是，在本文中，当提及具有特定结构式的“化合物”时，一般地还涵盖其立体异构体、非对映异构体、对映异构体、外消旋混合物和同位素衍生物，以及作为其替代性存在形式的可药用盐、溶剂合物、水合物等形式。本领域技术人员公知，一种化合物的盐、溶剂合物、水合物是化合物的替代性存在形式，

它们都可以在一定条件下转化为所述化合物，因此，特别注意的是在本文中当提到一种化合物时，一般地还包括它的可药用盐，进而还包括其溶剂合物和水合物。

相似地，在本文中当提到一种化合物时，一般地还包括其前药、代谢产物和氮氧化物。

本发明所述的可药用盐或药学上可接受的盐可使用无机酸或有机酸而形成，所述的“可药用盐”或“药学上可接受的盐”是指这样的盐：在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和较低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐，如下概述。例如，游离碱可以与合适的酸反应。此外，当本发明的化合物带有酸性部分时，其合适的可药用盐可包括金属盐，例如碱金属盐（如钠盐或钾盐）和碱土金属盐（如钙盐或镁盐）。可药用的无毒酸加成盐的示例是氨基与无机酸（例如，盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸）或有机酸（例如，醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）形成的盐，或通过使用现有技术中的其他方法如离子交换形成的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、海藻酸钠、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他可药用盐包括（适当时）无毒铵盐、季铵盐和用反离子形成的铵阳离子，例如，卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

本发明的可药用盐可通过常规方法制备，例如通过将本发明的化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂（例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈）中，向其中添加过量

的有机酸或无机酸水溶液，以使得盐从所得混合物中沉淀，从中除去溶剂和剩余的游离酸，然后分离所沉淀的盐。

本发明所述的前体或代谢物可以为本领域公知的前体或代谢物，只要所述的前体或代谢物通过体内代谢转化形成化合物即可。例如“前药”是指本发明化合物的那些前药，在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和更低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比并且对其预期用途有效。术语“前药”是指在体内迅速经转化产生上述式的母体化合物的化合物，例如通过在体内代谢，或本发明化合物的N-去甲基化。

本发明所述的“溶剂合物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂合物将能够被分离。溶剂合物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

本发明所述的“立体异构”分为构象异构和构型异构，构型异构还可分为顺反异构和旋光异构(即光学异构)。构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳、碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现的椅式构象和船式构象。“立体异构体”是指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物可以有不对称中心，每个不对称中心会产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。所有式(I)化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消

旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等，均包括在本发明范围内。

本发明的“同位素衍生物”是指在本专利中化合物被同位素标记的分子。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{11}C , ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是氘 ^2H 和碳 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢 (^2H)，的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术象合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。

可根据常规方法中的任何一种将本发明化合物或药物组合物配制成用于口服施用或肠胃外施用（包括肌内、静脉内和皮下途径、瘤内注射）的剂型，例如片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、乳剂、微乳剂、溶液或混悬液。

用于口服施用的本发明药物组合物可通过将活性成分与例如以下的载体混合来制备：纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、助悬剂、乳化剂和稀释剂。在本发明的注射组合物中采用的载体的实例是水、盐溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖样溶液（glucose-like solution）、醇、二醇、醚（例如，聚乙二醇 400）、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂和乳化剂。

本发明描述示例性实施方案的过程中，本发明的其它特征将变得显而易见，给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制，以下实施例使用本发明所公开的方法制备、分离和表征。

如果无另外说明，用于本发明申请（包括说明书和权利要求书）中的术语定义如下。必须注意，在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”包括复数意义。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

在说明书和权利要求书中,给定化学式或名称应涵盖所有立体和光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在 C=C 双键、C=N 双键、环系统等的许多几何异构体,且所有上述稳定异构体均涵盖于本发明内。本发明描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或 E-和 Z-)几何异构体,且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法(例如通过色谱或分段结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如果需要的话,则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本发明异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置到分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是,可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

除非另有定义,本发明的取代基的定义是各自独立而非互相关联的,例如对于取代基中 R^a (或者 R^b) 而言,其在不同的取代基的定义中是各自独立的。具体而言,对于 R^a (或者 R^b) 在一种取代基中选择一种定义时,并不意味着该 R^a (或者 R^b) 在其他取代基中都具有该相同的定义。更具体而言,例如(仅列举非穷举)对于 NR^aR^b 中,当 R^a (或者 R^b) 的定义选自氢时,其并不意味着在 $-C(O)-NR^aR^b$ 中, R^a (或者 R^b) 必然为氢。

除非另有定义,否则当取代基被标注为“任选取代的”时,所述取代基选自例如以下取代基,诸如烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺基团(其中两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基例如 $-SO_2NH_2$ 、取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如 $-CONH_2$ 、取代的氨基甲

酰基例如-CONH 烷基、-CONH 芳基、-CONH 芳基烷基或在氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基，例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基团。例如，“C1-C6 烷基”表示具有 1 个至 6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基。

术语“烯基”表示含一个或更多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C2-C6 烯基”含有两个至六个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

术语“炔基”表示含一个或更多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C2-C6 炔基”含有两个至六个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C1-C6 烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基；例如甲基-S-和乙基-S-。

术语“羰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团(C=O)。

术语“芳基”，单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分，是指具有总计 5 至 12 个环成员的单环、二环或三环的环系统，其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。例从环系统中画出的虚线表明键可连接至任意合适的环原子。

术语“环烷基”是指单环或二环的环状烷基。单环的环状烷基指非支化或者支

化的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降莰烷基、1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基。二环的环状烷基包括桥环、螺环或融合环的环烷基。

术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指非支化或者支化的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降莰烯基、1-甲基环丙烯基和 2-甲基环丙烯基。二环的环状烯基包括桥环、螺环或稠合环的环状烯基。

“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。例如，“C1-C6 卤代烷氧基”意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

本公开内容中，当提到一些取代基团时使用 C_{x1}-C_{x2} 的表述，这表示所述取代基团中的碳原子数可以是 x₁ 至 x₂ 个。例如，C0-C8 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C1-C8 表示所述基团含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C2-C8 表示所述基团含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C3-C8 表示所述基团含有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C4-C8 表示所述基团含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子，C0-C6 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C1-C6 表示所述基团含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C2-C6 表示所述基团含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，C3-C6 表示所述基团含有 3、4、5 或 6 个碳原子。

本公开内容中，当提到环状基团（例如芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基）时使用“x₁-x₂ 元环”的表述，这表示该基团的环原子数可以是 x₁ 至 x₂ 个。例如，

所述 3-12 元环状基团可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；3-6 元环表示该环状基团可以是 3、4、5 或 6 元环，其环原子数可以是 3、4、5 或 6 个；3-8 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7 或 8 个；3-9 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 个；4-7 元环表示该环状基团可以是 4、5、6 或 7 元环，其环原子数可以是 4、5、6 或 7 个；5-8 元环表示该环状基团可以是 5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 5、6、7 或 8 个；5-12 元环表示该环状基团可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；6-12 元环表示该环状基团可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 个。所述环原子可以是碳原子或杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。当所述环是杂环时，所述杂环可以含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多个环杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。

本发明内容中，一个或更多个卤素可以各自独立地选自氟、氯、溴和碘。

术语“杂芳基”意指稳定的 3 元、4 元、5 元、6 元、或 7 元芳香单环或芳香二环或 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元芳香多环杂环，其为完全不饱和的、部分不饱和的，且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；且包括任何以下多环基团，其中上文所定义的任意杂环与苯环稠合。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 为 H 或如果被定义，则为另一取代基)。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地，当杂环中 S 和 O 原子的总数超过 1 时，则这些杂原子彼此不相邻。优选地，杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。当使用术语“杂环”时，其意欲包括杂芳基。芳杂基的实施例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪

基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二嗪基、1,2,4-噻二嗪基、1,2,5-噻二嗪基、1,3,4-噻二嗪基、噻噻基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和 1,2,3,4-四氢-喹啉基。术语“杂芳基”还可以包括由上述所定义的“芳基”与单环“杂芳基”所形成的联芳基结构，例如但不限于“-苯基联吡啶基-”、“-苯基联嘧啶基-”、“-吡啶基联苯基-”、“-吡啶基联嘧啶基-”、“-嘧啶基联苯基-”；其中本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

本文使用的术语“杂环烷基”或“杂环”指的是一个单环杂环烷基体系，或为一个二环杂环烷基体系，同时还包括螺杂环或桥杂环烷基。单环的杂环烷基指的是至少含一个选自 O、N、S、P 的杂原子的饱和或不饱和但不为芳香性的环状烷基体系。二环杂环烷基体系指的是一个杂环烷基与一个苯基、或一个环烷基、或一个环烯基、或一个杂环烷基、或一个杂芳基稠合。优选地，所述“杂环烷基”或“杂环”中包含至少一个或两个选自 O、N、S 的杂原子。

本文使用的术语“桥环烷基”指的是共用两个或两个以上碳原子的多环化合物。可分为二环桥环烃及多环桥环烃。前者由两个脂环共用两个以上碳原子所构成；后者是由三个以上的环组成的桥环烃。

本文使用的术语“螺环烷基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烃。

本文使用的术语“桥环杂基”指的是共用两个或两个以上碳原子的多环化合物，该环中至少含一个选自 O、N、S 原子。可分为二环桥环杂环及多环桥环杂环。

本文使用的术语“杂螺环基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烃，该环中至少含一个选自 O、N、S 的杂原子。

本文中所用的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代，条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 C=C、C=N 或 N=N)。

在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下，可通过使用氧化剂(例如 mCPBA 和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成 N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此，所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其 N-氧化物以获得本发明衍生物。

当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此，例如如果显示基团取代有 0-3 个 R，则所述基团可任选地取代有至多三个 R 基团，且在每次出现时 R 独立地选自 R 的定义。此外，取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿/猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选是指人类。

本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外，术语“治疗有效量”意指这样的量：与未接受上述量的相应受试者相比，所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低在疾病或病症的进展速度。有效量可以一个或更多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特

定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

本文使用的术语“治疗”包括其广义上的含义，涵盖对对象的治疗性处理和/或预防性处理。具体而言，所述“治疗”包括导致病症、疾病、障碍等的缓和、抑制、消除和改善和/或预防的任何处理，例如减轻、减少、调节、改善、消除、预防、防止或改善其症状。所述治疗性处理包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善潜在代谢综合征；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或治疗由疾病或症状引起的征兆。所述预防性处理包括事先处理以防止、阻断或延迟、减缓疾病或病症的发生或发展或者减弱疾病或病症的严重程度。

同样，“治疗剂”也包括对对象具有治疗性处理和/或预防性处理的药剂或试剂。

术语“药用”或“药学上可接受的”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型：在合理医学判断的范围内，其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症，并与合理的益处/风险比相称。

特定药学及医学术语

术语“癌症”，如本文所用，指一种不能控制的细胞的异常生长，并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于，实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

术语“联合给药”或其类似术语，如本文所用，指将几种所选的治疗药物给一个病人用药，以相同或不同的给药方式在相同或不同的时间给药。

术语“增强”或“能增强”，如本文所用，指预期的结果能够在效价或是持续时间方面都有增加或延长。因此，在增强药物的治疗效果方面，术语“能增强”指药物在系统中有提高或延长效价或持续时间的能力。本文所用的“增效值”，指在理想的系统中，能够最大限度地的增强另外一个治疗药物的能力。

术语“免疫性疾病”指对内源性或外源性抗原产生的不良或有害反应的疾病或症状。结果通常会造成细胞的功能障碍、或因此而破坏并造成机能障碍、或破坏可能产生免疫症状的器官或组织。

术语“试剂盒”与“产品包装”是同义词。

术语“对象”、“受试者”或“病人”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于，哺乳类：人、非人灵长类如猩猩、猿及猴类；农业动物如牛、马、山羊、绵羊、猪；家畜如兔、狗；实验动物包括啮齿类，如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于，鸟、鱼等。在一优选例中，所选哺乳动物是人。

如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或断续给药，可以归因于或与给药有关的情况。

给药途径

适合的给药途径包括但不限于，口服、静脉注射、直肠、气雾剂、非肠道给药、眼部给药、肺部给药、经皮给药、阴道给药、耳道给药、鼻腔给药及局部给药。此外，仅作举例说明，肠道外给药，包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射、心室注射、腹膜内注射、淋巴管内注射、及鼻内注射。

本发明化合物给药方式可以是局部的给药方式。在特定的具体实施例中，长效制剂通过植入给药(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射。此外，在另一具体化实施例中，药物通过靶向药物给药系统来给药。例如，由器官特异性抗体包裹的脂质体。在这种具体实施例中，所述脂质体被选择性的导向特定器官并吸收。

药物组合物和剂量

本文使用的短语“可药用载体”意指药用物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质，其涉及将主题化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与任选的其它可药用载体的组合物。“可药用载体”是指本领域中通常接受用于将生物活性剂递送至动物(具体为哺乳动物)的介质,包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。

本发明的药用组合物可包含治疗有效量的与任选的一种或多种可药用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一种或多种本发明的化合物,以及任选的一种或多种其它治疗剂。可通过任意合适方式给予本发明化合物以用于任意上述用途,例如口服,诸如片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酹剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散液)、糖浆和乳液;经舌下;含服;经肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻,包括向鼻膜给药,诸如通过吸入喷雾;局部,诸如以乳膏剂或软膏剂形式;或经直肠,诸如以栓剂形式;或经瘤内注射。它们可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准药学实践选择的药物载体给药。

根据本领域技术人员认识范围内的诸多因素来调配可药用载体。这些因素包括,但不限于:所调配活性剂的类型和性质;含有活性剂的组合物所要给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。

上述载体可包括除活性剂外的诸多不同成分和添加剂,上述其它成分出于本领域技术人员公知的各种原因包括于制剂中,例如稳定活性剂、粘合剂等。关于合适的药用载体和载体选择中所涉及的因素的描述可参见多个容易获得的来源,例如 Allen L.V.Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press。

当然,本发明化合物的剂量方案取决于已知因素而有所变化,诸如具体药剂的药效学特性及其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状和重量;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径;患者的肾和肝功能及期望效应。根据一般指导,当用于指定效应时,各活性成分的日口服剂量应为约 0.001mg/天至约 10-5000mg/天,优选地为约 0.01mg/天至约

1000mg/天，且最优选地为约 0.1mg/天至约 250mg/天。在恒速输注期间，静脉内最优选剂量应为约 0.01mg/kg/分钟至约 10mg/kg/分钟。本发明化合物可以单一日剂量给药，或可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药总日剂量。

所述化合物通常以与根据预期给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酞剂和糖浆剂)适当地选择且与常规药学实践相符合的合适药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

适于给药的剂型(药物组合物)可含有约 1 毫克至约 2000 毫克活性成分/剂量单位。在这些医药组合物中，以组合物的总重量计，活性成分通常将以约 0.1-95 重量%的量存在。

用于口服给药的典型胶囊剂含有至少一种本发明化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使该混合物穿过 60 目网筛，并包装成 1 号明胶胶囊。

典型的可注射制剂可如下制备：以无菌方式将至少一种本发明化合物(250mg)置于瓶中、以无菌方式冻干并密封。为进行使用，将瓶内容物与 2mL 生理盐水混合，以产生可注射制剂。

本发明范围包括(单独或与可药物载体组合)包含治疗有效量的至少一种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。任选地，本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一种或多种其它治疗剂(例如抗癌剂或其它药学活性物质)组合使用。

不考虑所选择的给药路径，通过本领域技术人员已知的常规方法来将本发明的化合物(其可以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药用剂量形式。

可改变活性成分在本发明的药物组合物中的实际剂量水平，从而获得对于实现特定患者的期望的治疗响应、组成和给药模式有效的而对患者无毒的活性分量。

选定的剂量水平会取决于多种因素，包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性；给药路径；给药时间；所用的特定化合物的排泄速率；吸收速率和程度；治疗的持续时间；与所用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质；所治疗的患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康和先前的医学史等医学领域公知的因素。

具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定并开出有效量的所需药物组合物。例如，为了达到所期望的治疗效果，医师或兽医可在低于所需的水平开始药物组合物中所用的本发明化合物的较量，并逐步增加剂量直至实现所期望的效果。通常，合适日剂量的本发明化合物将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此种有效剂量通常取决于上述因素。通常，口服、静脉内、脑室内和皮下剂量的用于患者的本发明化合物的范围为约 0.01 至约 50mg/kg 体重/天。如果需要的话，有效日剂量的活性化合物可以两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天当中的适当的间隔分别给药，任选地呈单位剂型形式。在本发明的某些方面中，服药为每天一次给药。

虽然本发明化合物可单独给药，但优选以药物制剂(组合物)形式给予化合物。

试剂盒/产品包装

为了用于上述适应症的治疗，试剂盒/产品包装也在此进行描述。这些试剂盒可以由输送器、药包或容器盒组成，容器盒可被划分成多格，以容纳一种或多种容器，如管形瓶、试管及类似物等，每个容器中包含所述方法中的单独一种成分。合适的容器包括瓶子，管形瓶，注射器和试管等。容器由可接受的玻璃或塑料等材料制作而成。

举例来讲，容器可装有一种或多种在此所述的化合物，化合物可能以药物组分形式存在，也可能与在本文中所述的其它成分组成混合物存在。容器可有一个无菌输出口(例如容器可为静脉输液包或瓶，瓶塞可被皮下注射器针头刺破)。这样的试剂盒可带有一种化合物，及本文中所述的使用方法的说明、标签或操作说明。

一个典型的试剂盒可包括一种或多种容器，为适应商业推广和使用者对化合物使用的需求，每个容器装有一种或多种材料(如试剂，也可以是浓缩的母液，和/或器械)。这些材料包括但不限于缓冲液，稀释液，滤器，针头，注射器，输送器，包，容器，瓶和/或试管，附有内容清单和/或使用说明书，内置包装也附有说明书。整套的说明都要包括在内。

标签可显示在容器上或与容器紧密相关。标签出现在容器上即指标签字母、数字或其它特征被粘贴、铸模、刻在容器上；标签也可出现在装有多种容器的容

器盒或运输盒内，如在产品插页中。一个标签可用来提示内容物的某种特定治疗用途。标签也可标示内容物使用说明，诸如在上述方法中描述的。

在本说明书中被描述的所有特征(包括任何所述的权利要求、摘要),和/或任何方法或过程中涉及的所有步骤，均有可能以任意一种组合存在，除非某些特征或步骤在同一组合中是相互排斥的。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

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不适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，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指在 100 毫升的溶液中溶质的重量。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

具体实施例

当未提及制备途径时，相关中间体是市售的(例如来自 Sigma Aldrich, Alfa)。

通用过程

使用市售试剂而不需进一步纯化。¹H-NMR 谱在 Bruker 仪器上于 500MHz 记录。化学位移值以百万分率表示，即 δ 值。以下简写用于 NMR 信号的多重性：s=单峰，brs=宽峰，d=二重峰，t=三重峰，m=多重峰。耦合常数以 J 值列出，以 Hz 测量。NMR 和质谱结果根据背景峰校正。色谱是指使用 100 筛目硅胶进行并在氮气压力（快速色谱）条件下完成的柱色谱。用于监测反应的 TLC 指使用特定流动相和来自 Merck 的硅胶 F254 作为固定相进行的 TLC。

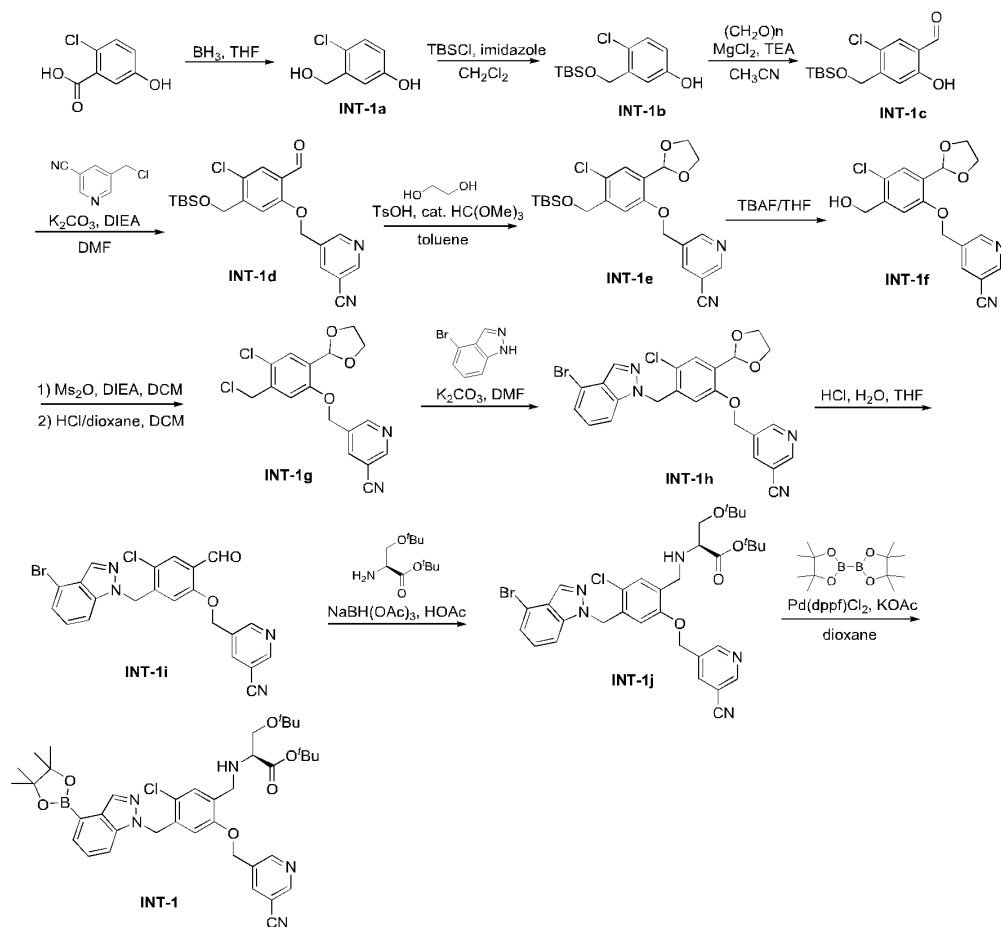
LC-MS 实验在以下条件下测量:

仪器: Thermo U3000, ALLtech ELSD, MSQ, UV 检测器结合 ELSD 和 MSD (流出比为 4 : 1)。柱: Waters X-Bridge C-18, 3.5 μ m, 4.6x50mm; 柱温: 30°C。梯度【时间 (min) /溶剂 B 在 A 中 (%)】: 0.00/5.0, 0.70/95, 1.40/95, 1.41/5, 1.50/5。(溶剂 A=0.01%三氟乙酸在水中; 溶剂 B=0.01%三氟乙酸在乙腈中)。UV 检测: 214/254/280/300nm; DAD 检测: 200-400nm; 流速: 4mL/min; MS: ESI, 100-1500 m/z

制备型 HPLC 通常使用碱性方法 (乙腈和水的梯度, 水中含有 10 mM 碳酸氢铵); 用 Thermo U3000 AFC-3000; 柱: Globalsil C-18 12 nm, 250 x 20 mm, 10 μ m, 或相当; 流速: 20 mL/min, 进行分离。

中间体的合成

化合物 INT-1 的制备:



将 2-氯-5-羟基苯甲酸 (29.0 g, 168 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 在氮气氛围和冰浴下滴加硼烷 (1.0 M 的四氢呋喃溶液, 336 mL)。滴加完毕, 反应液升至室温搅拌 16 小时。TLC 检测原料消耗完全, 冰浴下向反应液中滴加甲醇淬灭反应, 直至不再有气泡冒出。浓缩溶剂得到淡黄色固体 **INT-1a** (26.6 g, 收率: 99.8%)。

将化合物 **INT-1a** (26.6 g, 168 mmol) 和咪唑 (11.5 g, 169 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中, 在 0°C 条件下分批加入预先溶于二氯甲烷 (100 mL) 溶液中的叔丁基二甲基氯硅烷 (25.5 g, 169 mmol)。混合物升温至 30°C 搅拌 16 小时, 用水 (100 mL) 淬灭反应, 水相用二氯甲烷萃取 (100 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到淡黄色液体 **INT-1b** (33.4 g, 收率: 73%)。

将化合物 **INT-1b** (8.0 g, 29.3 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 相继加入三乙胺 (14.8 g, 147 mmol), 氯化镁 (5.58 g, 58.6 mmol) 和多聚甲醛 (8.80 g, 293 mmol)。混合物在氮气氛围下加热至 90°C, 剧烈搅拌 20 小时。向反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用饱和柠檬酸水溶液调节 pH=3-4, 然后用乙酸乙酯萃取 (200 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **INT-1c** (5.0 g, 收率: 56.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

将 5-氯甲基-3-氰基吡啶盐酸盐 (3.20 g, 17.0 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在冰浴下加入 N,N-二异丙基乙胺 (5.48 g, 42.4 mmol) 和碳酸钾 (5.86 g, 42.4 mmol)。搅拌 10 分钟后, 在上述反应液中加入 **INT-1c** (4.25 g, 14.1 mmol) 和碘化钾 (234 mg, 1.41 mmol)。反应液在冰浴下搅拌 30 分钟, 然后升至 50°C 搅拌 16 小时。将反应液在冰浴下冷却, 加入 100 mL 水后有固体析出, 过滤固体, 用水洗涤, 干燥, 然后固体粗品用硅胶柱层析分离得到白色固体 **INT-1d** (5.00 g, 收率: 84.9%)。MS (ESI): m/z 417.2 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-1d** (5.0 g, 12.0 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入乙二醇 (14.9 g, 240 mmol) 和对甲苯磺酸 (228 mg, 1.20 mmol), 然后滴加原甲酸三甲酯 (2.55 g, 24.0 mmol)。混合物在氮气氛围下加热至 80°C 搅拌 16 小时。反应液在冰浴下冷却, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **INT-1e** (5.50 g, 收率: 99.5%)。MS (ESI): m/z 461.2 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-1e** (2.20 g, 4.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1 M, 7.16 mL), 反应液在 30°C 条件下搅拌半小时。用水 (30 mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用乙酸乙酯和石油醚混合液 (v/v = 3/100, 20 mL) 打浆, 过滤得到淡黄色固体 **INT-1f** (1.58 g, 收率: 95.5%)。MS (ESI): m/z 347.2 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-1f** (1.50 g, 4.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入 N,N-

二异丙基乙胺 (1.68 g, 13.0 mmol), 在 0°C 和氮气氛围下加入甲磺酸酐 (1.51 g, 8.65 mmol)。然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.68 g, 13.0 mmol) 和盐酸二氧六环 (4 M, 1.62 mL) 的二氯甲烷 (10 mL) 混合液。反应液在 25°C 条件下搅拌 16 小时。用水 (30 mL) 淬灭反应, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到淡黄色固体 **INT-1g** (1.40 g, 收率: 88.6%)。MS (ESI): m/z 365.2 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-1g** (1.36 g, 3.72 mmol), 4-溴-1H-吡唑 (734 mg, 3.72 mmol) 和碳酸钾 (1.03 g, 7.45 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。混合物在 50°C 下搅拌 16 小时。反应液在冰浴下冷却, 加入 100 mL 水有固体析出, 过滤, 用水洗涤, 干燥; 所得固体粗品再用硅胶柱层析分离得到淡黄色固体 **INT-1h** (1.08 g, 收率: 55.2%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H); MS (ESI): m/z 525.0 (M+H)⁺。

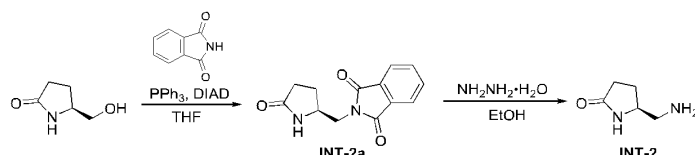
将化合物 **INT-1h** (1.00 g, 1.90 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入盐酸 (4.0 M 的水溶液, 5.0 mL)。反应液在 30°C 条件下搅拌 1 小时。然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到淡黄色固体 **INT-1i** (900 mg, 收率: 98.2%)。MS (ESI): m/z 481.0 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-1i** (840 mg, 1.74 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 *O*-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯 (418 mg, 1.92 mmol) 和乙酸 (209 mg, 3.48 mmol), 反应液在 30°C 下搅拌 1 小时。然后向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.48 g, 6.96 mmol), 反应在 30°C 下搅拌 1 小时。然后加入水 (50 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到淡黄色固体 **INT-1j** (720 mg, 收率: 60.5%)。MS (ESI): m/z 682.1 (M+H)⁺。

将中间体 **INT-1j** (1.00 g, 1.46 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (558 mg, 2.20 mmol), 醋酸钾 (431 mg, 4.39 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (107 mg, 0.15 mmol) 混合于二氧六环 (15 mL) 中。反应液在氮气氛围下加热至 90°C 搅拌过夜。待反应液冷却至室

温，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，硅藻土过滤，再用 100 mL 乙酸乙酯洗涤，所得滤液浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 20/1) 得到淡黄色固体 **INT-1** (600 mg, 收率: 56.1%)。MS (ESI): m/z 730.7 (M+H)⁺。

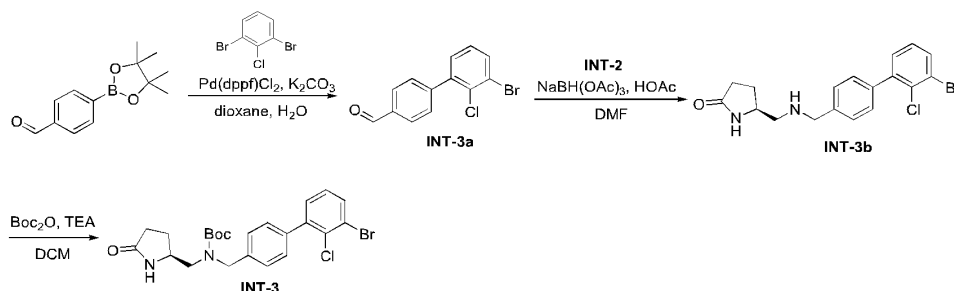
化合物 **INT-2** 的制备:



将(*S*)-5-羟甲基-2-吡咯烷酮 (10.0 g, 86.9 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (200 mL) 中，加入邻苯二甲酰亚胺 (12.8 g, 86.9 mmol) 和三苯基膦 (34.2 g, 130 mmol)。在冰浴条件和氮气氛围下向反应液中缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (26.4 g, 130 mmol)。反应液升至室温搅拌过夜，过滤所产生的沉淀，干燥得到白色固体 **INT-2a** (11.4 g, 收率: 53.7%)。MS (ESI): m/z 245.1 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-2a** (1.0 g, 4.09 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中，加入 80%水合肼 (512 mg, 8.19 mmol)。反应液加热至 85°C 搅拌 2 小时，待反应冷却至室温，过滤除去所产生的沉淀。滤液浓缩后加入二氯甲烷 (50 mL)，过滤所得滤液进一步真空浓缩后得到黄色油状液体 **INT-2** (430 mg, 收率: 92.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (s, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 2H)。

化合物 **INT-3** 的制备:



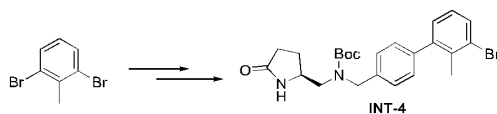
将 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯 (4.50 g, 19.4 mmol) 和 1,3-二溴-2-氯苯 (10.5 g, 38.8 mmol) 溶于二氧六环和水 (60 mL, v/v=5/1) 的混合溶剂中，加入碳酸钾

(8.04 g, 58.2 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (1.42 g, 1.94 mmol)。反应液在氮气氛围下加热至 80°C 搅拌 3 小时。用水 (100 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (200 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 4/1) 得到白色固体 **INT-3a** (3.7 g, 收率: 64.6%)。

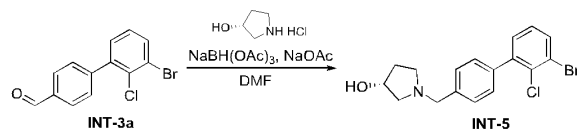
将化合物 **INT-3a** (1.00 g, 3.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入化合物 **INT-2** (541 mg, 4.74 mmol) 和醋酸 (203 mg, 3.38 mmol)。所得反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.87 g, 13.5 mmol)。所得反应液进一步在室温下搅拌过夜, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3)。合并有机相, 依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色固体 **INT-3b** (1.41 g, 收率: 99.5%)。MS (ESI): m/z 393.3 (M+H)⁺。

将化合物 **INT-3b** (1.41 g, 3.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 依次加入三乙胺 (725 mg, 7.16 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (860 mg, 3.94 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 接着用 200 mL 二氯甲烷稀释; 所得有机相依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 20/1) 得到白色固体 **INT-3** (1.55 g, 收率: 87.6%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 6H), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI): m/z 493.3 (M+H)⁺。

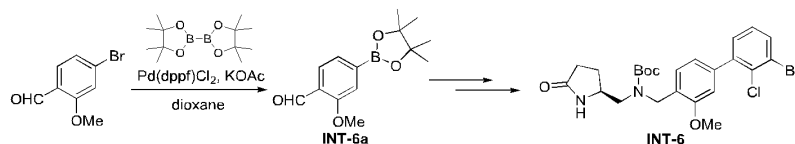
化合物 **INT-4** 的制备:



从 1,3-二溴-2-甲苯起, 参照化合物 **INT-3** 的合成方法, 可以得到白色固体 **INT-4**。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 7H), 4.53 (s, 2H), 4.05 – 3.67 (m, 1H), 3.42 – 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI): m/z 473.4 (M+H)⁺。

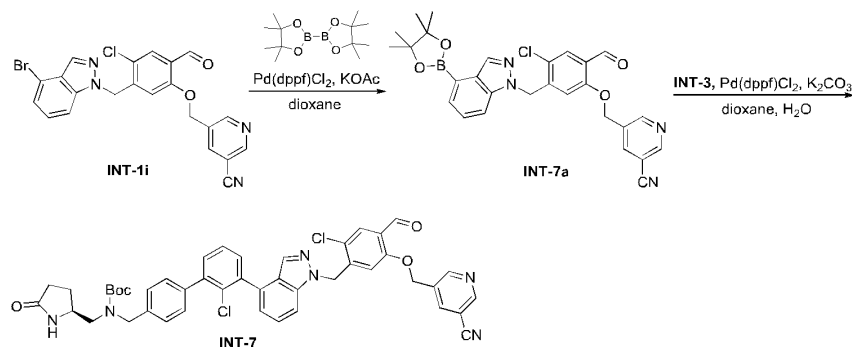
化合物 INT-5 的制备:

将化合物 **INT-3a** (1.50 g, 5.08 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 依次加入 (*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐 (1.88 g, 15.2 mmol) 和无水醋酸钠 (1.25 g, 15.2 mmol)。反应液在室温下搅拌过夜。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.31 g, 20.3 mmol), 反应液在室温下进一步继续搅拌 2 小时; 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 20/1) 得到淡黄色固体 **INT-5** (1.60 g, 收率: 80.6%)。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 366.1 (M+H)⁺.

化合物 INT-6 的制备:

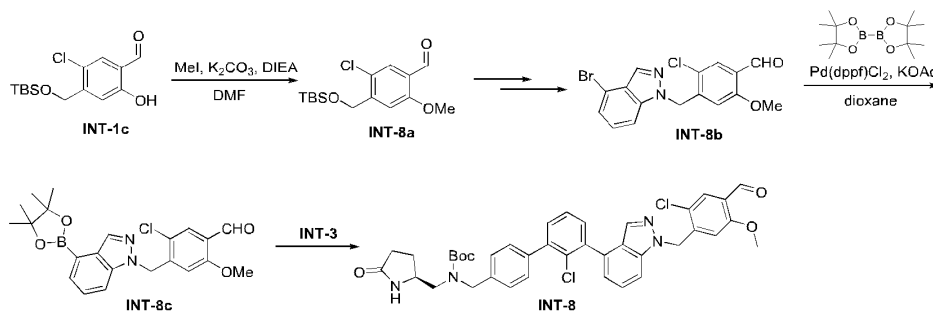
从 4-溴-2-甲氧基苯甲醛起, 参照化合物 **INT-1** 的最后一步 Suzuki 硼酯化反应得到化合物 **INT-6a**。

从化合物 **INT-6a** 起, 参照化合物 **INT-3** 的合成方法, 可以得到化合物 **INT-6**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.47 – 1.26 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 523.2 (M+H)⁺.

化合物 INT-7 的制备:

将中间体 **INT-1i** (1.00 g, 2.08 mmol), 联硼酸频那醇酯 (635 mg, 2.50 mmol), 醋酸钾 (612 mg, 6.24 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (152 mg, 0.21 mmol) 混合于二氧六环(20 mL) 溶液中, 反应液在氮气氛围下加热至 90 °C 搅拌过夜。待反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤饼再用乙酸乙酯 (100 mL) 进一步洗涤; 所得滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 1/1) 得到淡黄色固体 **INT-7a** (940 mg, 收率: 85.5%)。MS (ESI): m/z 529.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

将化合物 **INT-7a** (96.4 mg, 0.18 mmol) 和化合物 **INT-3** (75.0 mg, 0.15 mmol) 溶于二氧六环和水 (11 mL, v/v=10/1) 的混合溶剂中, 加入碳酸钾 (63.0 mg, 0.46 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (11.1 mg, 0.015 mmol), 混合物在氮气氛围下加热至 80°C 搅拌 3 小时。然后用水 (50 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用制备薄层层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 95/5) 得到淡黄色固体 **INT-7** (120 mg, 收率: 96.9%)。MS (ESI): m/z 815.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 INT-8 的制备:

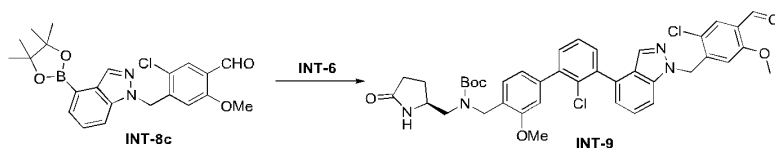
从化合物 **INT-1c** 和碘甲烷起, 参照 **INT-1i** 的合成得到化合物 **INT-8b**。MS (ESI): m/z 379.1 ($M+H$)⁺。

从化合物 **INT-8b** 起, 参照化合物 **INT-7** 的合成得到化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-8**。它们的谱图信息如下:

INT-8c: ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.31 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.42 (s, 12H); MS (ESI): m/z 427.3 ($M+H$)⁺。

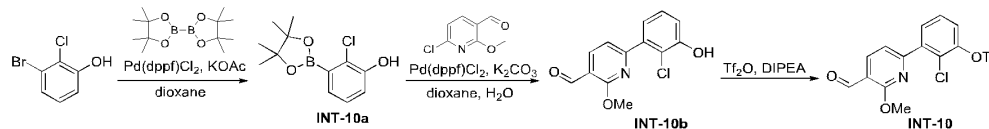
INT-8: MS (ESI): m/z 713.5 ($M+H$)⁺。

化合物 **INT-9** 的制备:



从化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-6** 起, 参照化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **INT-9**。MS (ESI): m/z 743.6 ($M+H$)⁺。

化合物 **INT-10** 的制备:



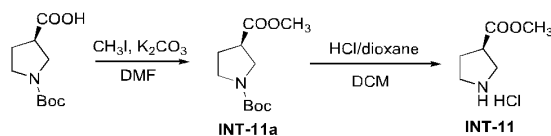
从 3-溴-2-氯苯酚起, 参照化合物 **INT-7a** 的合成方法得到化合物 **INT-10a**。MS (ESI): m/z 253.3 ($M-H$)⁻。

从化合物 **INT-10a** 和 6-氯-2-甲氧基-3-吡啶甲醛起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成方法得到化合物 **INT-10b**。MS (ESI): m/z 262.0 ($M-H$)⁻。

将化合物 **INT-10b** (500 mg, 1.90 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (490 mg, 3.80 mmol), 冰浴冷却至 0°C, 随后慢慢滴加三氟甲磺酸酐 (804 mg, 2.85 mmol)。反应液逐渐升至室温, 继续搅拌 2 小时。用 50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 2)。合并有

机相，用 50 mL 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到桔黄色油状物 **INT-10** (482 mg, 收率: 64.2%)。MS (ESI): m/z 396.2 ($M+H$)⁺。

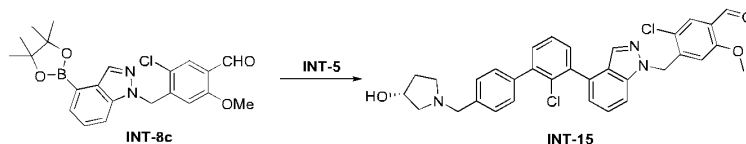
化合物 **INT-11** 的制备:



在 25°C 条件下，将溶有 (*R*)-1-Boc-3-羧基吡咯烷 (1.00 g, 4.65 mmol)，碘甲烷 (1.00 g, 7.05 mmol) 和碳酸钾 (2.00 g, 14.5 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 反应液搅拌 3 小时。随后加入水 (50 mL) 稀释，并用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)；合并有机相，用 50 mL 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到黄色油状物 **INT-11a** (1.00 g, 收率: 93.9%)。

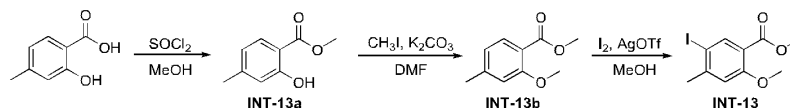
在溶有化合物 **INT-11a** (1.00 g, 4.36 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M 的 1,4-二氧六环溶液，5 mL)；反应液在 25°C 条件下搅拌 3 小时。所得反应液浓缩后得到黄色固体 **INT-11** (700 mg, 收率: 96.9%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H)。

化合物 **INT-12** 的制备:



从化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-5** 起，参照化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **INT-12**。MS (ESI): m/z 586.4 ($M+H$)⁺。

化合物 **INT-13** 的制备:

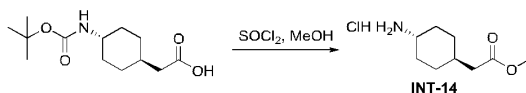


在冰浴条件下, 将二氯亚砷 (11.7 g, 98.6 mmol) 加到溶有 2-羟基-4-甲基苯甲酸 (5.0 g, 32.9 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液; 反应液在 65°C 条件下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物中加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL); 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状物 **INT-13a** (5.25 g, 收率: 96.1%)。

在溶有化合物 **INT-13a** (5.25 g, 31.6 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中加入碘甲烷 (5.83 g, 41.1 mmol) 和碳酸钾 (8.73 g, 63.2 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 6 小时。反应液浓缩, 残余物中加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL); 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状物 **INT-13b** (5.6 g, 收率: 98.4%)。

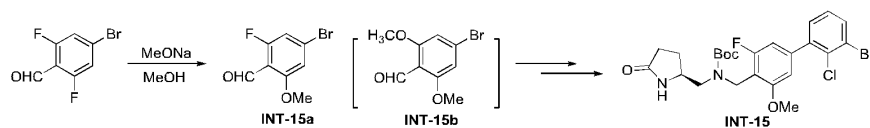
在溶有化合物 **INT-13b** (1.0 g, 5.55 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸银 (1.57 g, 6.10 mmol) 和碘 (1.55 g, 6.10 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。随后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 并用亚硫酸钠水溶液 (5% w/w, 50 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到橘色固体 **INT-13** (1.6 g, 收率: 94.2%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS (ESI): m/z 306.9 (M+H)⁺。

化合物 INT-14 的制备:



将二氯亚砷 (185 mg, 1.55 mol) 加入至溶有反式-(N-Boc-4-氨基环己基)乙酸 (100 mg, 0.39 mmol) 的甲醇 (3 mL) 溶液; 反应液在 70°C 条件下搅拌 3 小时。反应液浓缩后得到白色固体 **INT-14** (70 mg, 收率: 86.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 – 7.92 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 2H), 1.06 – 0.95 (m, 2H)。

化合物 INT-15 的制备:



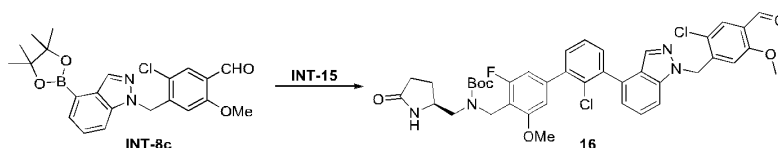
在冰浴条件下, 在溶有 4-溴-2, 6-二氟苯甲醛 (1.10 g, 4.98 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中逐滴加入甲醇钠 (5.4 M 的甲醇溶液, 1.11 mL); 反应液在相同条件下搅拌 3 小时。反应液用盐酸 (1 M 的水溶液, 12 mL) 淬灭并搅拌 10 分钟; 所得溶液进一步用水 (100 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 10/1) 纯化得到白色固体 **INT-15a** (660 mg, 收率: 56.9%) 和白色固体 **INT-15b** (204 mg, 收率: 16.7%)。

化合物 **INT-15a**: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.36 (s, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

化合物 **INT-15b**: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.42 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.90 (s, 6H).

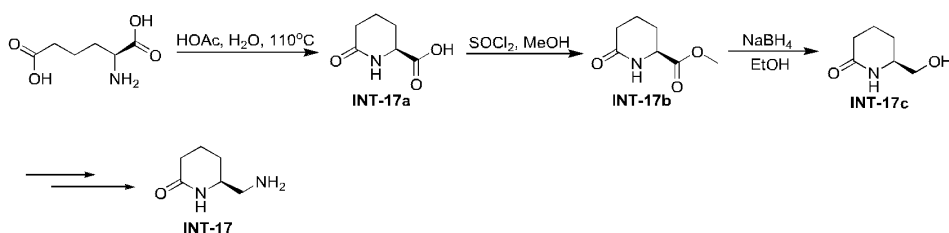
从化合物 **INT-15a** 起, 参照化合物 **INT-6** 的合成方法, 可以得到化合物 **INT-15**。
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.54 – 4.50 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 – 3.73 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 9H); MS (ESI): m/z 541.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 **INT-16** 的制备:



从化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-15** 起, 参照化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **INT-16**。MS (ESI): m/z 761.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 **INT-17** 的制备:



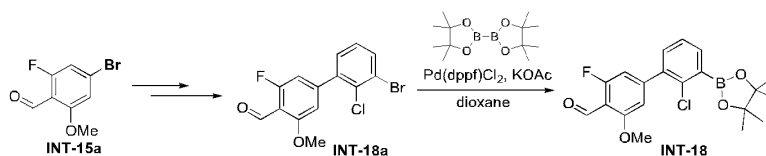
在 110°C 条件下, 将溶有 S-2-氨基己二酸 (5 g, 31 mmol) 的醋酸和水 (25 mL, v/v = 1/4) 的溶液搅拌 16 小时。反应液浓缩后所得残余物用乙醇溶解; 其中没有反应完的起始原料不会被乙醇所溶解。乙醇滤液浓缩后得到白色固体 **INT-17a** (3 g, 收率: 67.6%)。MS (ESI): m/z 142.1 (M-H)⁻

从化合物 **INT-17a** 起, 参照化合物 **INT-13a** 的合成方法, 可以得到无色油状物 **INT-17b**。

在 0°C 条件下, 将硼氢化钠 (433 mg, 11.5 mmol) 加入溶有化合物 **INT-17b** (450 mg, 2.9 mmol) 的乙醇 (10 mL) 溶液中; 所得混合液在室温下搅拌 16 小时。少量醋酸加入去淬灭反应, 所得反应液浓缩后所得残余物用二氯甲烷溶解。有机相用少量饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到无色油状物 **INT-17c** (369 mg, 收率: 99.8%)。MS (ESI): m/z 130.2 (M+H)⁺。

从化合物 **INT-17c** 起, 参考化合物 **INT-2** 的合成方法, 可以得到淡黄色油状物 **INT-17**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (s, 1H), 3.22 – 3.06 (m, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 2H), 2.18 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (brs, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.37 – 1.18 (m, 2H)。

化合物 **INT-18** 的制备:

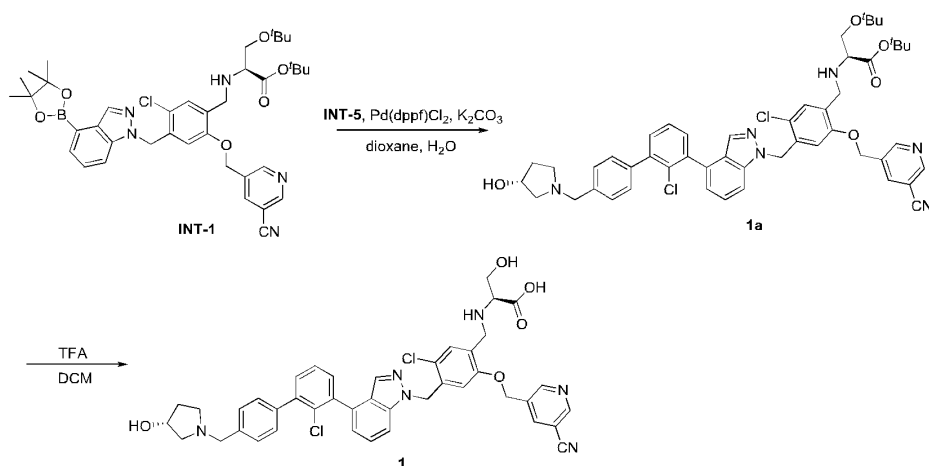


从化合物 **INT-15a** 起, 参照化合物 **INT-1** 的最后一步 Suzuki 硼酯化反应和化合物 **INT-3a** 的合成方法, 可以得到化合物 **INT-18a**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。

从化合物 **INT-18a** 起, 参照化合物 **INT-1** 的最后一步 Suzuki 硼酯化反应得到化合物 **INT-18**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.31 (s, 12H); MS (ESI): *m/z* 391.7 (M+H)⁺.

实施例化合物的合成

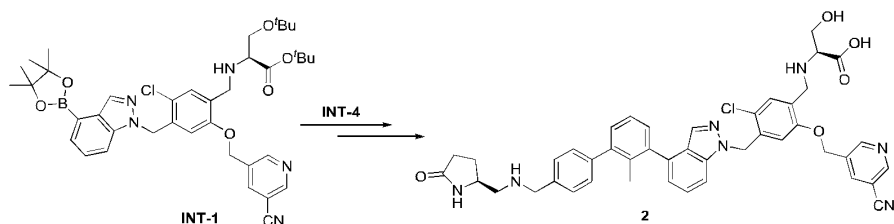
实施例 1:



从化合物 **INT-1** 和化合物 **INT-5** 起, 参照化合物 **INT-7** 的合成, 得到化合物 **1a**。MS (ESI): *m/z* 889.9 (M+H)⁺.

将化合物 **1a** (20 mg, 0.022 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 并加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在 25°C 条件下搅拌 6 小时。反应液浓缩后, 残余物用经制备高效液相色谱柱层析纯化得到白色固体 **1** (6.5 mg, 收率: 37.4%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 7H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 2H), 5.11 – 5.05 (m, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 777.8 (M+H)⁺.

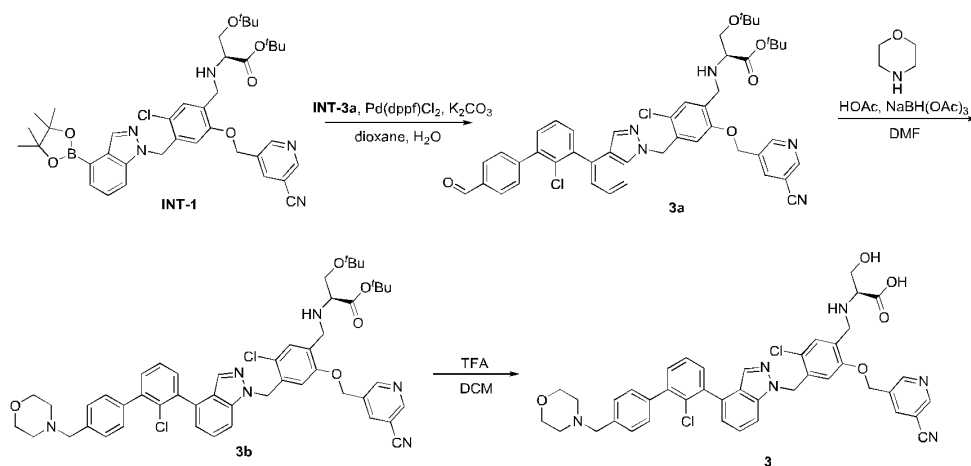
实施例 2:



从化合物 **INT-1** 和化合物 **INT-4** 起，参照化合物 **1** 的合成，得到化合物 **2**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.14 – 5.08 (m, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 3H), 3.13 – 3.09 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 784.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 3:



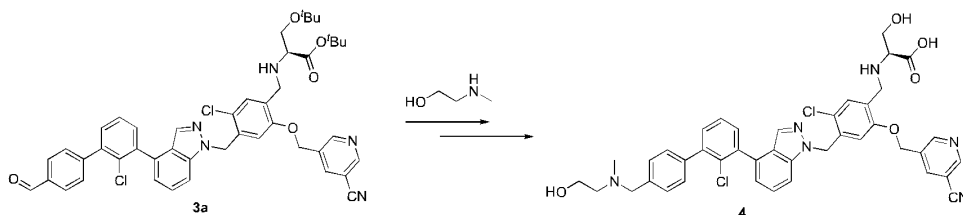
从化合物 **INT-1** 和化合物 **INT-3a** 起，参照化合物 **INT-7** 的合成，得到化合物 **3a**。MS (ESI): m/z 818.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

从化合物 **3a** 和吗啡啉起，参照化合物 **INT-3b** 合成过程中的还原胺化步骤，得到化合物 **3b**。MS (ESI): m/z 889.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

从化合物 **3b** 起，参照化合物 **1** 合成中的最后一步脱 Boc 保护步骤，得到化合物 **3**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 7H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (d,

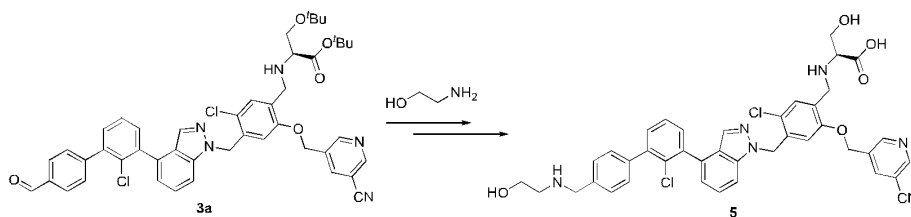
$J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 4H); MS (ESI): m/z 777.6 (M+H)⁺.

实施例 4:



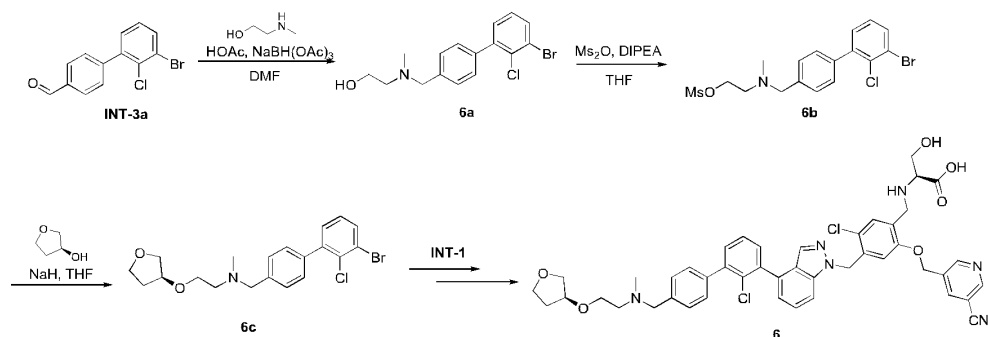
从化合物 **3a** 和 *N*-甲基乙醇胺起, 参照化合物 **3** 的合成, 得到化合物 **4**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI): m/z 765.7 (M+H)⁺.

实施例 5:



从化合物 **3a** 和乙醇胺起, 参照化合物 **3** 的合成, 得到化合物 **5**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 3H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); MS (ESI): m/z 751.4 (M+H)⁺.

实施例 6:



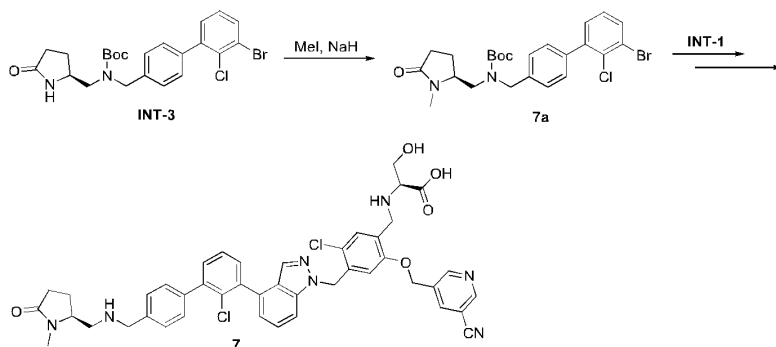
从化合物 **INT-3a** 和 *N*-甲基乙醇胺起, 参照化合物 **INT-3b** 合成中的还原胺化步骤, 得到化合物 **6a**。MS (ESI): m/z 354.2 ($M+H$)⁺。

在冰浴条件下, 在溶有化合物 **6a** (207 mg, 0.58 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (226 mg, 1.75 mmol) 和甲基磺酸酐 (203 mg, 1.17 mmol)。反应液在冰浴条件下搅拌半小时后升温至 25°C, 并在相同温度下继续搅拌 2 小时。反应液中加入水 (20 mL) 稀释, 水相用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **6b**。在冰浴条件和氮气氛围下, 在溶有 (*R*)-(-)-3-羟基四氢呋喃 (103 mg, 1.17 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 中加入钠氢 (60% w/w 在煤油中, 46.8 mg); 反应液在冰浴条件下搅拌半小时, 然后加入上述得到的化合物 **6b**。所得反应液升温至 50°C 搅拌过夜; 冷却至室温后, 反应液用水 (20 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取; 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用制备薄层层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 15/1) 得到黄色油状物 **6c** (110 mg, 收率: 44.4%)。MS (ESI): m/z 424.3 ($M+H$)⁺。

从化合物 **INT-1** 和化合物 **6c** 起, 参照化合物 **1** 的合成, 得到化合物 **6**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 7H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 4H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H),

1.94 – 1.83 (m, 2H); MS (ESI): m/z 835.7 (M+H)⁺.

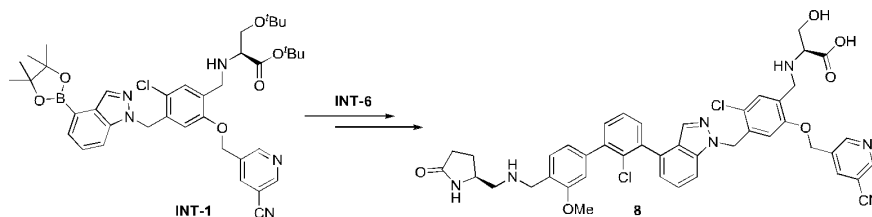
实施例 7:



在冰浴条件下, 在溶有化合物 **INT-3** (200 mg, 0.40 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 中加入钠氢 (60% w/w 在煤油中, 32.4 mg), 反应液在冰浴条件下继续搅拌半小时。随后在室温条件下, 将反应液中加入碘甲烷 (86 mg, 0.61 mmol); 所得反应液在室温条件下搅拌过夜。反应液用水 (20 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取; 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 10/1) 得到黄色油状物 **7a** (200 mg, 收率: 97%)。MS (ESI): m/z 507.4 (M+H)⁺.

从化合物 **INT-1** 和化合物 **7a** 起, 参照化合物 **1** 的合成, 得到化合物 **7**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 – 8.90 (m, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 9H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.68 – 3.52 (m, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 5H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H); MS (ESI): m/z 818.6 (M+H)⁺.

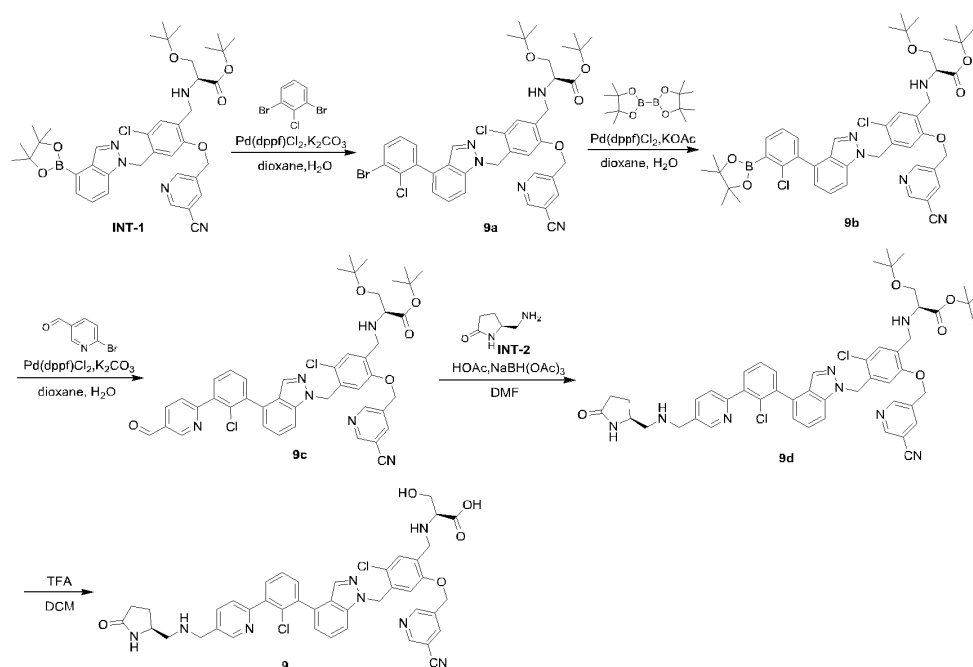
实施例 8:



从化合物 **INT-1** 和化合物 **INT-6** 起, 参照化合物 **1** 的合成, 得到化合物 **8**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.15 – 3.11 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 834.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 9:



从化合物 **INT-1** 和 1,3-二溴-2-氯苯起, 参照化合物 **INT-7** 合成中的最后一步 Suzuki 反应, 得到化合物 **9a**。MS (ESI): m/z 792.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

从化合物 **9a** 起, 参照化合物 **INT-7a** 的合成, 得到化合物 **9b**。MS (ESI): m/z 840.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

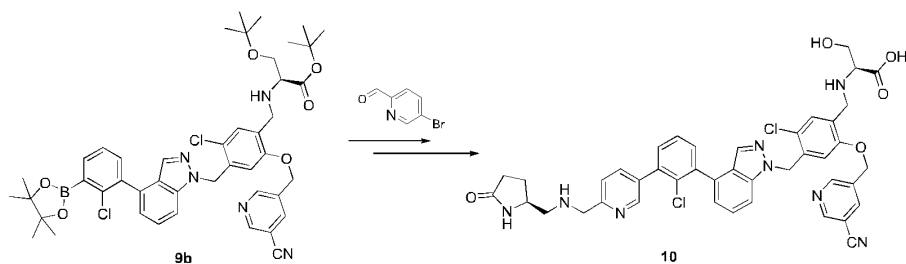
从化合物 **9b** 和 2-溴-5-醛基吡啶起, 参照化合物 **INT-7** 合成中的最后一步

Suzuki 反应, 得到化合物 **9c**。MS (ESI): m/z 819.4 ($M+H$)⁺。

从化合物 **9c** 和化合物 **INT-2** 起, 参照化合物 **INT-3b** 合成中的还原胺化步骤, 得到化合物 **9d**。MS (ESI): m/z 917.8 ($M+H$)⁺。

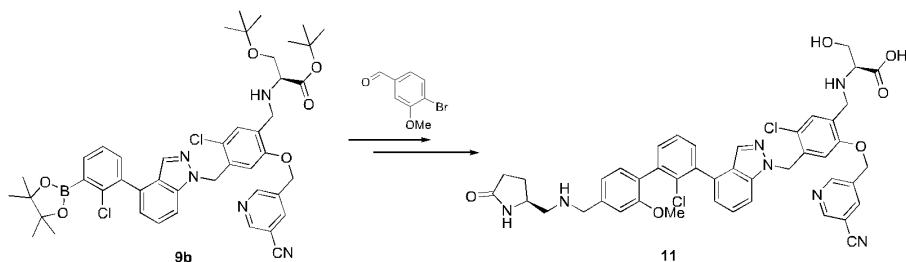
从化合物 **9d** 起, 参照化合物 **1** 合成中的最后一步脱 Boc 步骤, 得到化合物 **9**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 3.99 – 3.73 (m, 4H), 3.69 – 3.55 (m, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 805.8 ($M+H$)⁺。

实施例 10:



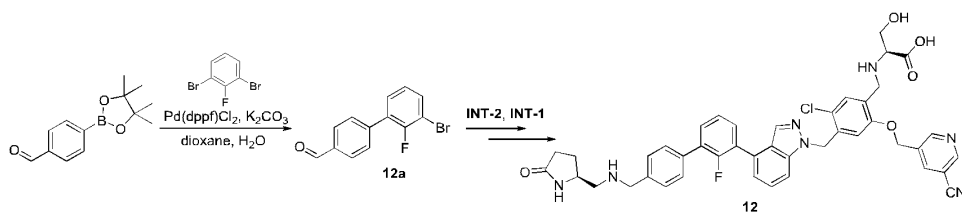
从化合物 **9b** 和 5-溴-2-吡啶甲醛起, 参照化合物 **9** 的合成, 得到化合物 **10**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.44 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.14 – 5.05 (m, 2H), 3.93 – 3.73 (m, 4H), 3.68 – 3.50 (m, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 805.3 ($M+H$)⁺。

实施例 11:



从化合物 **9b** 和 4-溴-3-甲氧基苯甲醛起，参照化合物 **9** 的合成，得到化合物 **11**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 – 8.25 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.06 – 5.00 (m, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 6H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.50 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.51 – 2.47 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H); MS (ESI): m/z 834.7 (M+H)⁺.

实施例 12:

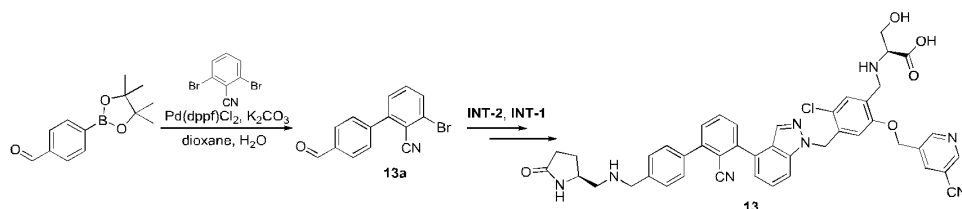


从 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯和 1,3-二溴-2-氟苯起，参照化合物 **INT-3a** 的合成，得到化合物 **12a**。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.08 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

从化合物 **12a**，化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-1** 起，参照化合物 **INT-3** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **12**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 3H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.07 –

2.99 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 788.3 (M+H)⁺.

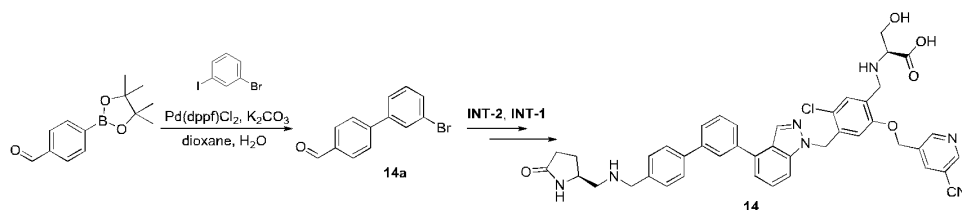
实施例 13:



从 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯和 2,6-二溴-苯腈起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成, 得到化合物 **13a**。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

从化合物 **13a**, 化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-1** 起, 参照化合物 **INT-3** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **13**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.29 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 2H), 5.06 – 4.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 3H), 3.71 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 795.7 (M+H)⁺.

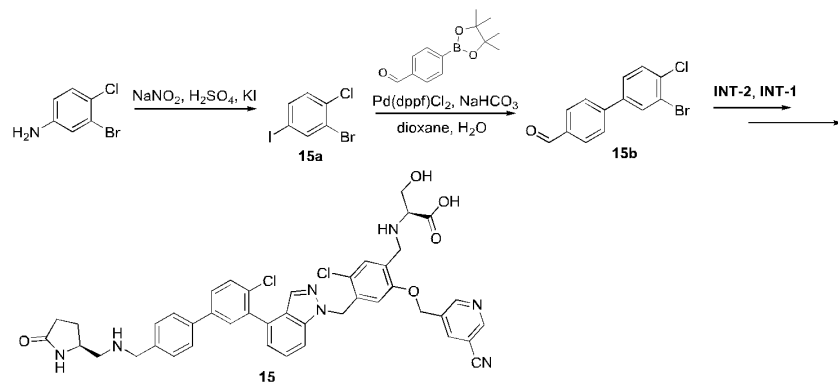
实施例 14:



从 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯和 1-溴-3-碘苯起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成, 得到化合物 **14a**。

从化合物 **14a**、化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-1** 起，参照化合物 **INT-3** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **14**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.30 (m, 1H), 8.21 – 8.18 (m, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 4H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 2H), 5.16 – 5.08 (m, 2H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.15 – 3.12 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 770.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

实施例 15:



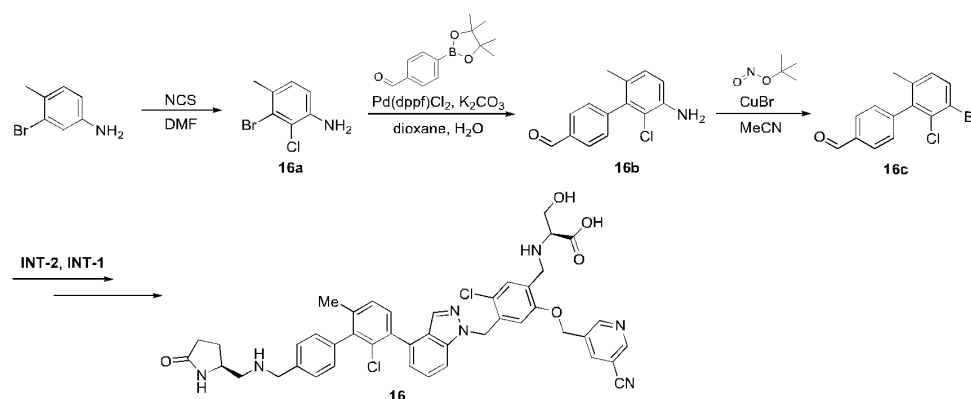
在室温条件下，将 3-溴-4-氯苯胺 (2.06 g, 9.98 mmol) 溶于硫酸 (25% w/w 的水溶液, 40 mL)，并且搅拌半小时；随后将反应液冷却至 -5°C，将预先溶有亚硝酸钠 (826 mg, 12.0 mmol) 的水 (10 mL) 溶液慢慢滴入。滴加完成后，反应液在 -5°C 的条件下进一步搅拌一小时；随后将预先溶有碘化钾 (3.31 g, 20.0 mmol) 的乙酸乙酯和水的混合溶液 (50 mL, v/v = 3/2)，在滴加过程中保证反应内温在 -5°C 以下。水相进一步用乙酸乙酯 (50 mL x 2) 萃取，合并有机相依次用饱和硫代硫酸钠溶液 (100 mL x 2) 和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物硅胶柱层析分离得到淡黄色固体 **15a** (2.05g, 收率: 64.7%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

将 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯 (439 mg, 1.89 mmol) 和化合物 **15a** (500 mg,

1.58 mmol) 溶于二氧六环和水 (10 mL, v/v=4/1) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (397 mg, 4.73 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0.079 mmol)。反应液在氮气氛围下加热至 80°C 搅拌 3 小时。用水 (50 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 10/1) 得到黄色油状物 **15b** (271 mg, 收率: 58.2%)。

从化合物 **15b**, 化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-1** 起, 参照化合物 **INT-3** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **15**. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 5H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.13 – 5.04 (m, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.57 – 2.55 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 3H), 1.70 – 1.63 (m, 1H); MS (ESI): m/z 804.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 16:



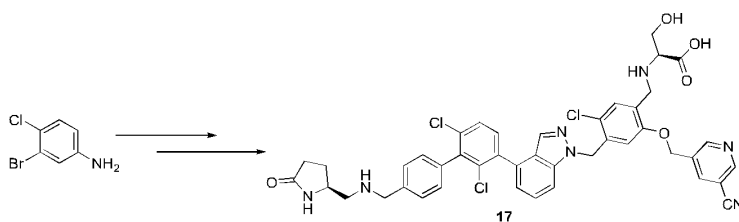
在室温条件下,在溶有 3-溴-4-甲基苯胺 (584 mg, 3.14 mmol) 的 N, N-二甲苯甲酰胺 (3 mL) 溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (419 mg, 3.14 mmol); 反应液升温至 80°C, 并且在该温度下搅拌 1 小时。用水 (50 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 10/1) 得到白色固体 **16a** (292 mg, 收率: 42.2%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

从 4-甲酰基苯硼酸频哪醇酯和化合物 **16a** 起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成, 得到化合物 **16b**。

在室温条件下, 在溶有化合物 **16b** (100 mg, 0.41 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液中加入亚硝酸叔丁酯 (50 mg, 0.49 mmol) 和溴化亚铜 (91 mg, 0.63 mmol); 反应液升温至 60°C, 并且在该温度下搅拌一小时。用水 (20 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 10/1) 得到白色固体 **16c** (28 mg, 收率: 22.2%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.09 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H)。

从化合物 **16c**, 化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-1** 起, 参照化合物 **INT-3** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **16**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 – 8.88 (m, 1H), 8.85 – 8.77 (m, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 818.5 (M+H)⁺。

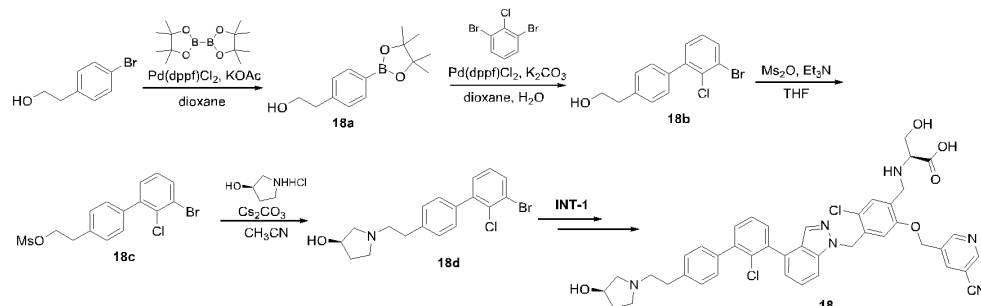
实施例 17:



从 3-溴-4-氯苯胺起, 参照化合物 **16** 的合成, 得到化合物 **17**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 – 8.88 (m, 1H), 8.85 – 8.76 (m, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m,

2H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 1.70 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 838.2 (M+H)⁺.

实施例 18:



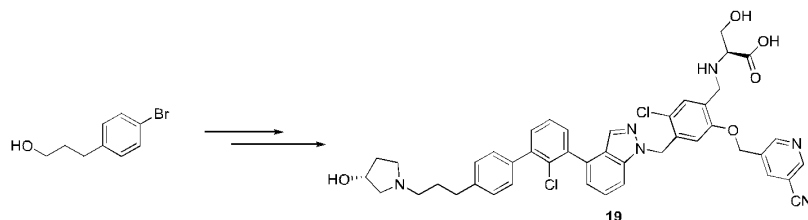
从 4-溴苯乙醇起, 参照化合物 **INT-7a** 的合成得到化合物 **18a**。MS (ESI): m/z 249.1 (M+H)⁺。

从化合物 **18a** 和 1,3-二溴-2-甲苯起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成, 得到化合物 **18b**。MS (ESI): m/z 311.0 (M+H)⁺。

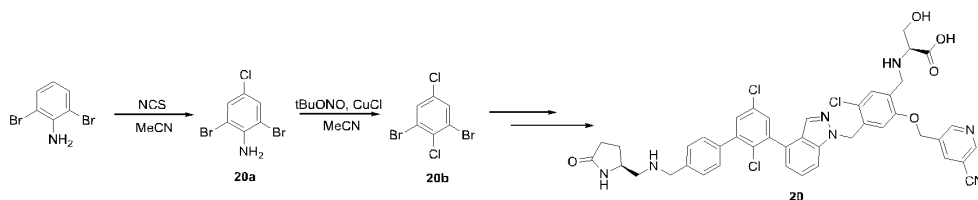
从化合物 **18b** 起, 参照化合物 **6b** 的合成得到化合物 **18c**。MS (ESI): m/z 389.0 (M+H)⁺。

在 50°C 条件下, 将混有化合物 **18c** (290 mg, 0.74 mmol), (*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐 (138 mg, 1.12 mmol) 和碳酸铯 (727 mg, 2.23 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液搅拌 16 小时。用水 (30 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 10/1) 得到黄色油状物 **18d** (140 mg, 收率: 49.0%)。MS (ESI): m/z 380.2 (M+H)⁺。

从化合物 **18d** 和化合物 **INT-1** 起, 参照化合物 **1** 的合成得到化合物 **18**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.08 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.53 – 3.51 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 4H), 2.68 – 2.63 (m, 4H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.57 – 1.53 (m, 1H); MS (ESI): m/z 791.5 (M+H)⁺。

实施例 19:

从 4-溴苯丙醇起, 参照化合物 **18** 的合成, 得到化合物 **19**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 – 8.33 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 3H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 805.7 (M+H)⁺.

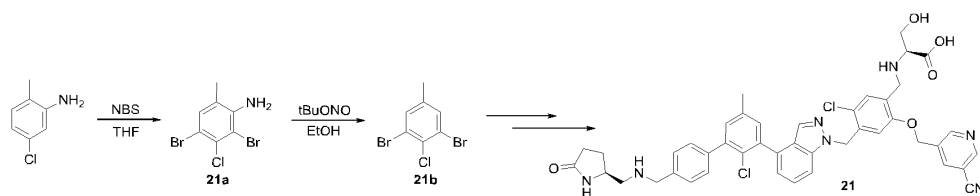
实施例 20:

在 25°C 条件下, 将 N-氯代丁二酰亚胺 (639 mg, 4.78 mmol) 分批加入至溶有 2, 6-二溴苯胺 (1.00 g, 3.99 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中; 所得反应液在相同温度下搅拌 16 小时。反应液中加水, 有固体析出; 所得到的固体进一步用水洗涤, 干燥后得到白色固体 **20a** (1.10 g, 收率: 96.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (s, 2H), 5.48 (s, 2H).

从化合物 **20a** 起, 参照化合物 **16c** 的合成, 其中将溴化亚铜换成氯化亚铜, 得到化合物 **20b**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 2H).

从化合物 **20b** 起, 参照化合物 **12** 的合成, 得到化合物 **20**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 – 8.88 (m, 1H), 8.83 – 8.76 (m, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 7H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.79 – 6.66 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.13 – 5.01 (m, 2H), 3.83 – 3.70 (m, 4H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 1H); MS (ESI): m/z 838.3 (M+H)⁺.

实施例 21:



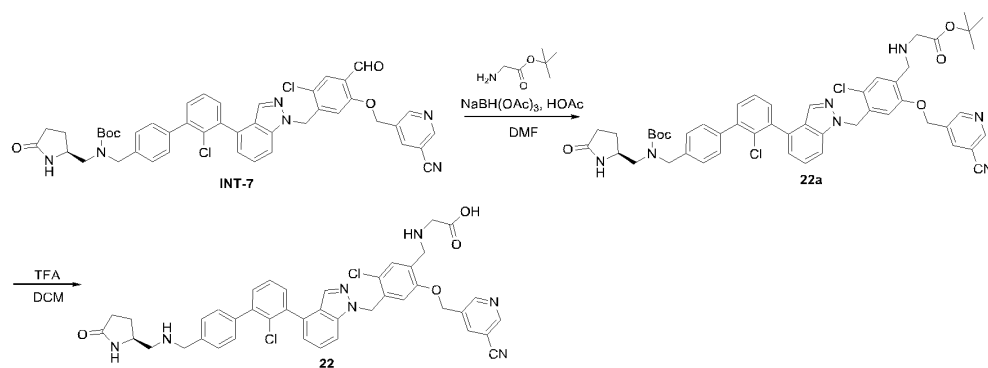
在 25°C 条件下, 将 N-溴代丁二酰亚胺 (6.28 g, 35.3 mmol) 分批加入至溶有 5-氯-2-甲基苯胺 (2.00 g, 14.1 mmol) 的乙腈 (30 mL) 溶液中; 所得反应液在相同温度下搅拌 16 小时。用水 (100 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到深红色固体 **21a** (4.00 g, 收率: 94.6%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.27 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

在 25°C 条件和氮气氛围下, 将亚硝酸叔丁酯 (3.91 g, 33.4 mmol) 缓慢滴加至溶有化合物 **21a** (4.00 g, 13.4 mmol) 的乙醇 (30 mL) 溶液; 反应液在 50 度条件下搅拌 2 小时。反应液冷却后浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **21b** (2.1 g, 收率: 55.3%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

从化合物 **21b** 起, 参照化合物 **12** 的合成, 得到化合物 **21**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.29 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 5H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 3.93 (d,

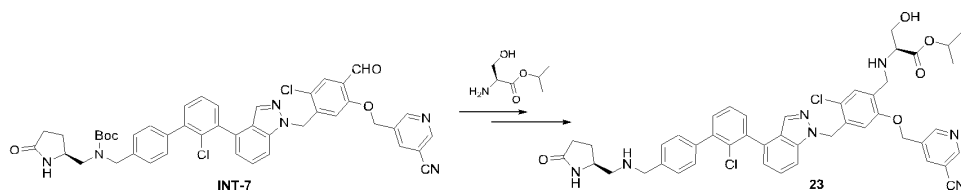
$J = 14.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 3H), 3.14 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.54 – 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 818.8 ($M+H$)⁺.

实施例 22:



从化合物 **INT-7** 和甘氨酸叔丁酯起, 参照化合物 **INT-1j** 合成中的还原胺化以及化合物 **1** 合成中的脱 Boc 保护基步骤得到化合物 **22**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 9H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 1H); MS (ESI): m/z 774.7 ($M+H$)⁺.

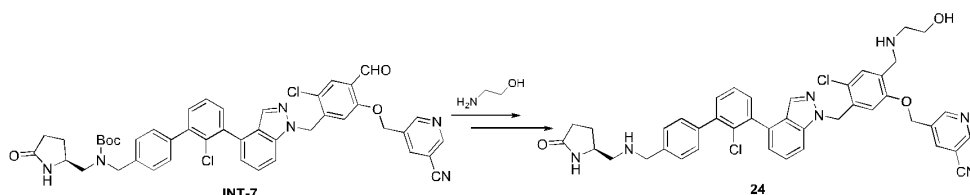
实施例 23:



从化合物 **INT-7** 和丝氨酸异丙酯起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **23**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 9H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 3.81

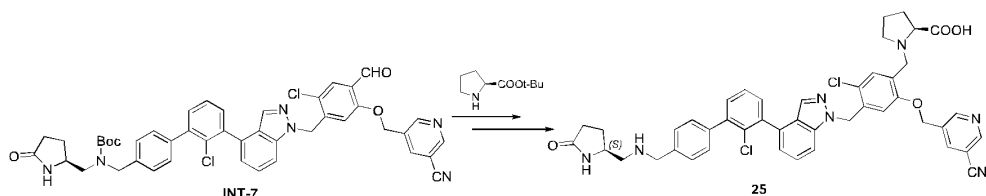
– 3.72 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.56 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 846.7 ($M+H$)⁺.

实施例 24:



从化合物 **INT-7** 和乙醇胺起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **24**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 8H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.77 – 3.73 (m, 3H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 760.6 ($M+H$)⁺.

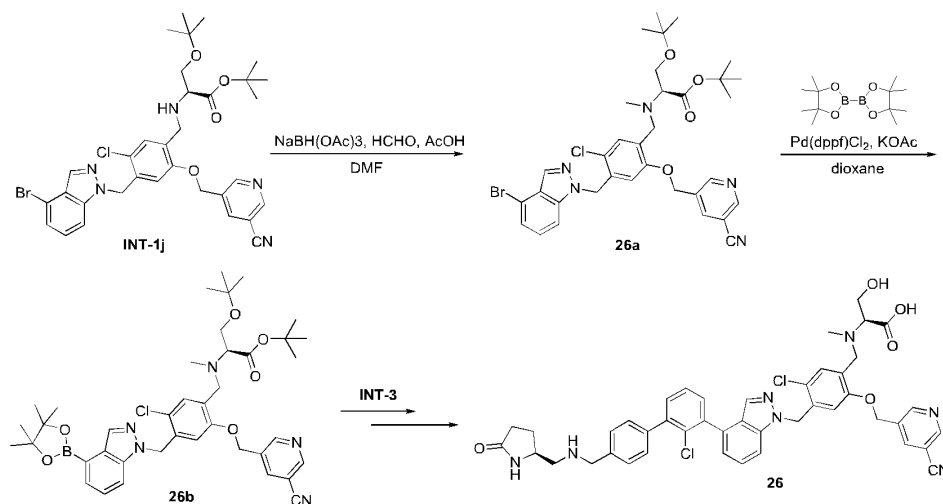
实施例 25:



从化合物 **INT-7** 和脯氨酸叔丁酯起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **25**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.35 – 8.33 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 9H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 3.05 –

3.02 (m, 1H), 2.56 – 2.54 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 5H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 4H); MS (ESI): m/z 814.8 (M+H)⁺.

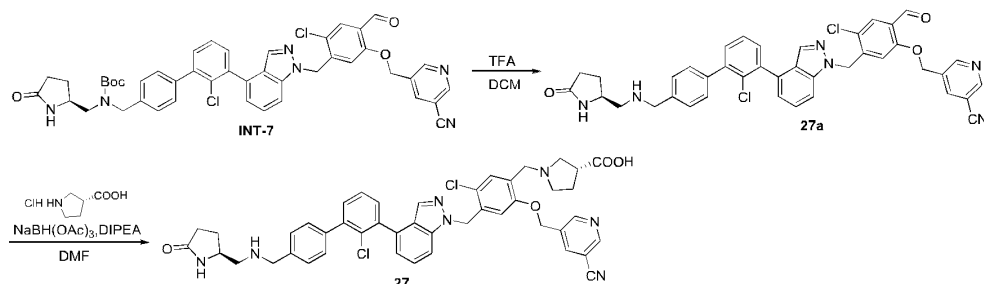
实施例 26:



从化合物 **INT-1j** 起, 参照化合物 **INT-1j** 合成中的还原胺化以及化合物 **INT-1** 合成中硼酯化步骤得到化合物 **26b**。MS (ESI): m/z 744.6 (M+H)⁺.

从化合物 **26b** 和化合物 **INT-3** 起, 参照化合物 **1** 的合成得到化合物 **26**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 9H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 6H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 818.8 (M+H)⁺.

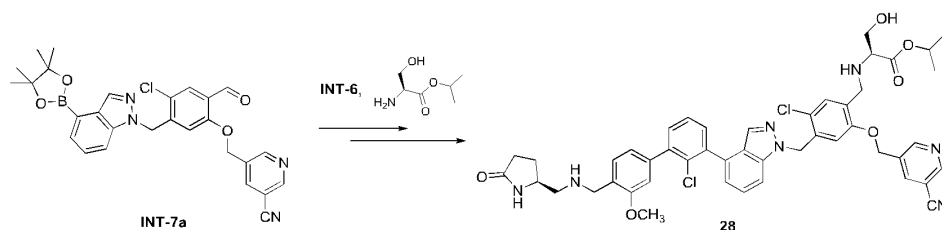
实施例 27:



从化合物 **INT-7** 起, 参照化合物 **1** 合成过程中的脱 Boc 保护基步骤得到化合物 **27a**。MS (ESI): m/z 715.5 ($M+H$)⁺。

在 25°C 条件下, 在溶有化合物 **27a** (45 mg, 0.054 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中加入 (*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐 (21 mg, 0.14 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (70 mg, 0.54 mmol); 所得反应液在相同温度下搅拌一小时。随后加入三醋酸硼氢化钠 (58 mg, 0.27 mmol), 反应液进一步在 25°C 条件下搅拌 16 小时。反应液中加入水 (20 mL); 并用乙酸乙酯 (15 mL x 2) 萃取。有机相浓缩, 残余物用经制备高效液相色谱柱层析纯化得到白色固体 **27** (10 mg, 收率: 22.6%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 – 8.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 9H), 7.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 3H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 4H), 2.11 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 814.8 ($M+H$)⁺。

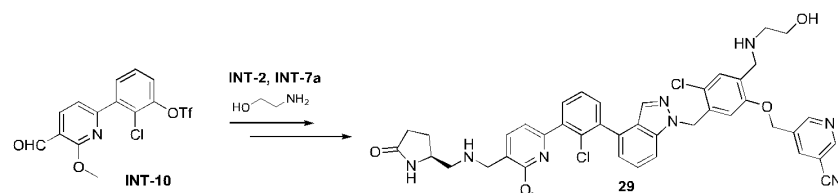
实施例 28:



从化合物 **INT-7a**, 化合物 **INT-6** 和丝氨酸异丙酯起, 参照化合物 **INT-7** 和化合物 **23** 的合成得到化合物 **28**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.78 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.19 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (m,

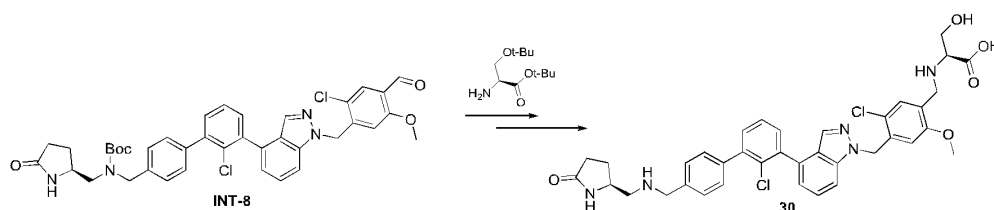
3H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 876.2 (M+H)⁺.

实施例 29:



从化合物 **INT-10**，化合物 **INT-2**，化合物 **INT-7a** 和乙醇胺起，参照化合物 **INT-3**，化合物 **INT-7** 和化合物 **23** 的合成得到化合物 **29**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 791.6 (M+H)⁺.

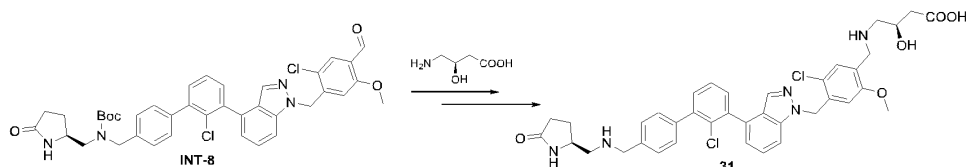
实施例 30:



从化合物 **INT-8** 和 *O*-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯起，参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **30**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 9H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60

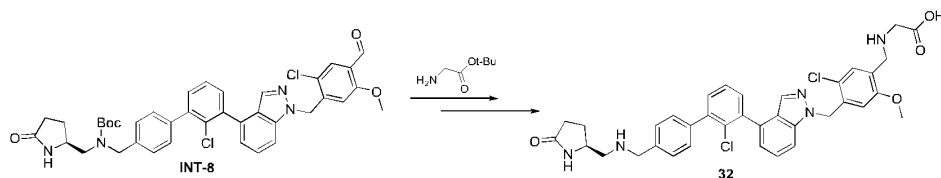
– 3.57 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 702.5 (M+H)⁺.

实施例 31:



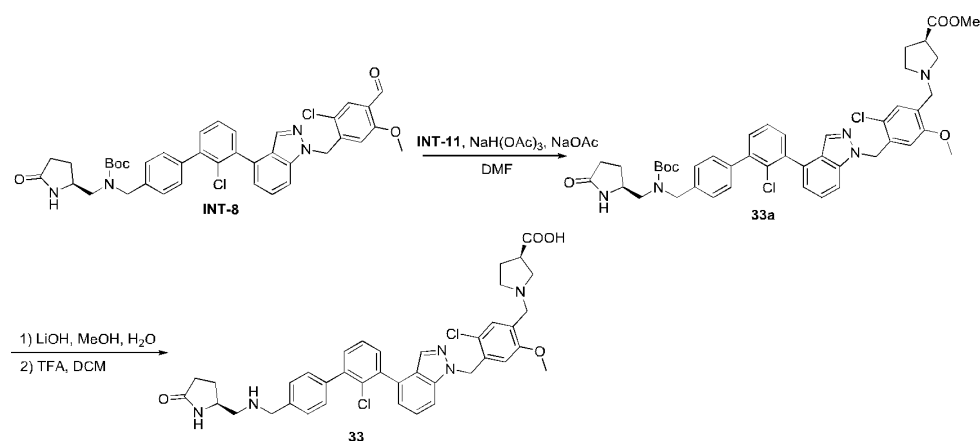
从化合物 **INT-8** 和 (*R*)-(-)-4-氨基-3-羟基丁酸起, 参照化合物 **27** 的合成得到化合物 **31**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 2H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 4H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 3H), 1.75 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 716.7 (M+H)⁺.

实施例 32:



从化合物 **INT-8** 和甘氨酸叔丁酯起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **32**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 4H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 672.6 (M+H)⁺.

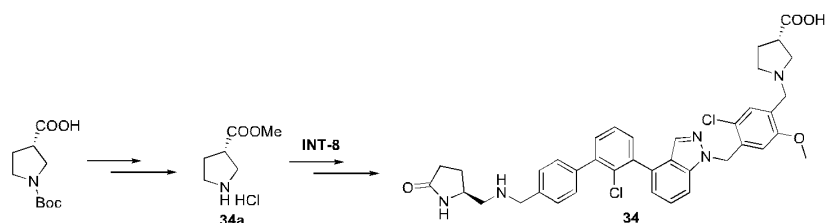
实施例 33:



从化合物 **INT-8** 和化合物 **INT-11** 起，参照化合物 **INT-5** 的合成得到化合物 **33a**。MS (ESI): m/z 826.7 ($M+H$)⁺。

在 25°C 条件下，在溶有化合物 **33a** (90 mg, 0.11 mmol) 的甲醇和水 (9 mL, $v/v=8/1$) 的混合溶液中加入氢氧化锂 (10 mg, 0.42 mmol)；反应液在相同温度下搅拌一小时。反应液浓缩后加饱和氯化铵稀释，水相用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取；合并有机相浓缩。残余物溶于二氯甲烷和三氟乙酸的混合溶液 (4 mL, $v/v=3/1$)，在 25°C 条件下进一步反应 2 小时。反应液浓缩后，残余物用经制备高效液相色谱柱层析纯化得到白色固体 **33** (10.3 mg, 收率: 23.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.49–7.43 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83–3.74 (m, 2H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56–3.48 (m, 2H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.68–2.64 (m, 2H), 2.59–2.54 (m, 2H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 3H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 712.7 ($M+H$)⁺。

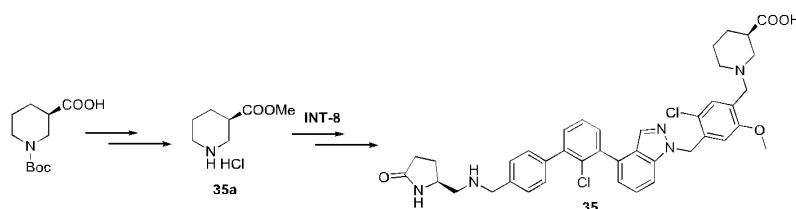
实施例 34:



从(R)-1-Boc-3-羧基吡咯烷起，参照化合物 INT-11 的合成得到化合物 34a。

从化合物 34a 和化合物 INT-8 起，参照化合物 33 的合成得到化合物 34。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 8H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 712.7 (M+H)⁺.

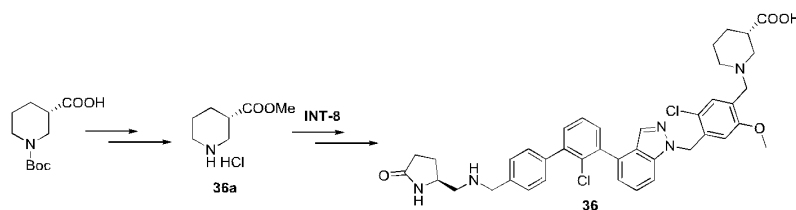
实施例 35:



从 N-Boc-(R)-3-甲酸哌啶，参照化合物 INT-11 的合成得到化合物 35a。

从化合物 35a 和化合物 INT-8 起，参照化合物 33 的合成得到化合物 35。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 8H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 3H), 2.44 – 2.40 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 4H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 726.7 (M+H)⁺.

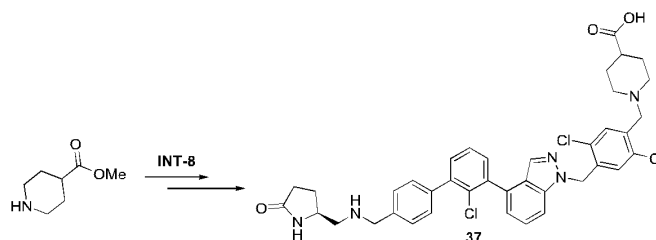
实施例 36:



从 N-Boc-(S)-3-甲酸哌啶，参照化合物 INT-11 的合成得到化合物 36a。

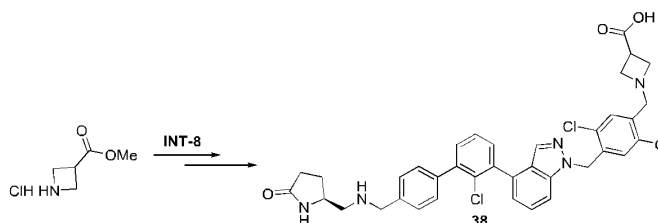
从化合物 **36a** 和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **36**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.66 – 3.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.77 – 2.73 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 4H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 726.7 (M+H)⁺.

实施例 37:



从 4-哌啶甲酸甲酯和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **37**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.74 – 2.70 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 2.08 (m, 3H), 2.02 – 1.98 (m, 4H), 1.78 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.56 – 1.52 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 726.7 (M+H)⁺.

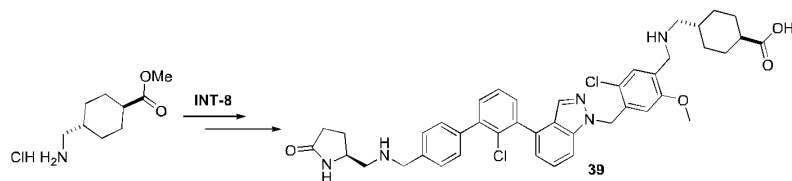
实施例 38:



从 3-甲酸甲酯氮杂环丁烷盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **38**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz,

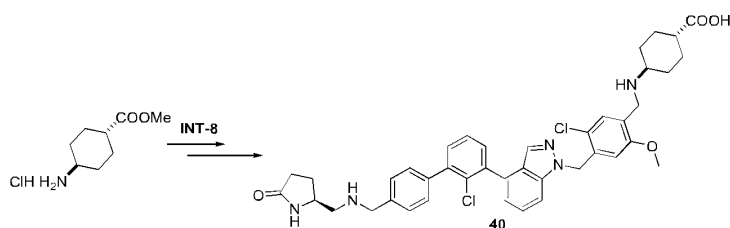
1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 8H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 3H), 2.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 698.7 (M+H)⁺.

实施例 39:

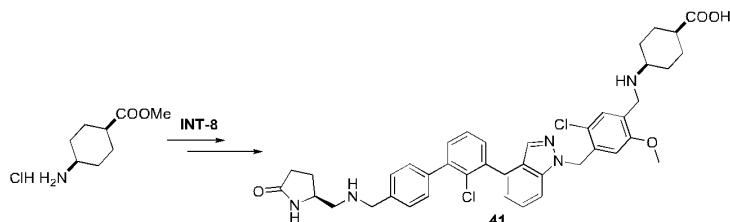


从止血环酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **39**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 4H), 1.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.43 – 1.37 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.94 – 0.84 (m, 2H); MS (ESI): m/z 754.8 (M+H)⁺.

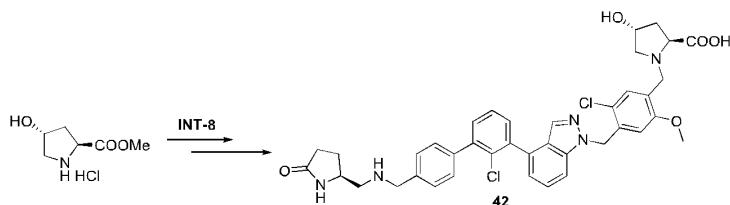
实施例 40:



从反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **40**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 4H), 2.04 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.37 – 1.22 (m, 4H); MS (ESI): m/z 740.7 (M+H)⁺.

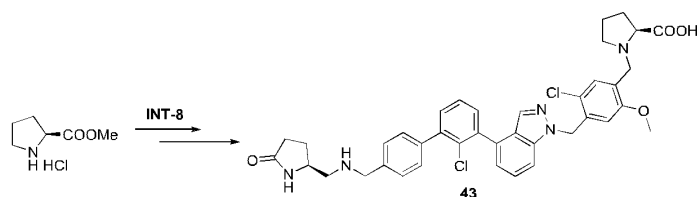
实施例 41:

从顺式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **41**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 4H), 3.69 – 3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 3H), 1.53 – 1.44 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 740.7 (M+H)⁺.

实施例 42:

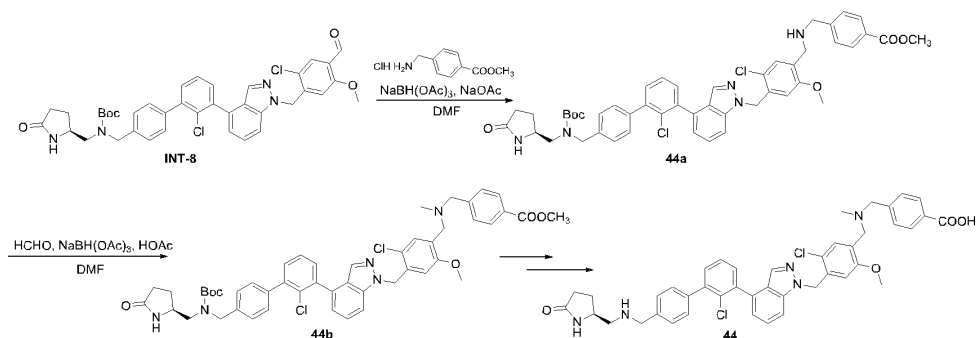
从反式-4-羟基-L-脯氨酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **42**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 7H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 3H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 728.7 (M+H)⁺.

实施例 43:



从 L-脯氨酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-8** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **43**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 10H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 3H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 2H); MS (ESI): m/z 712.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

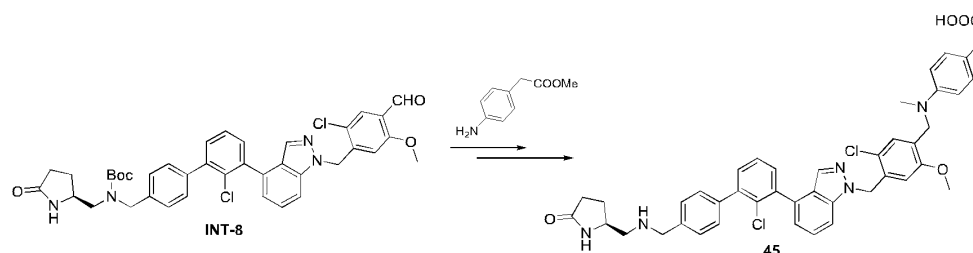
实施例 44:



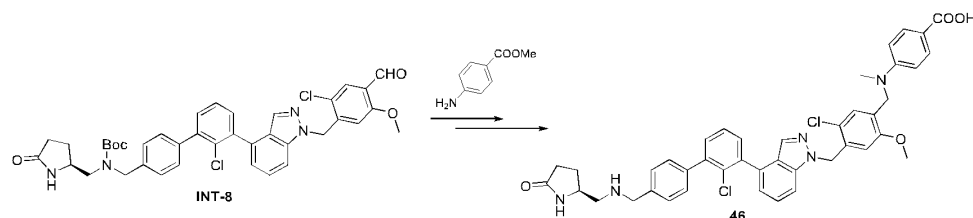
从化合物 **INT-8** 和 4-氨基苯甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **INT-5** 的合成得到化合物 **44a**。MS (ESI): m/z 862.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

从化合物 **44a** 起, 参照化合物 **INT-1j** 合成中的还原胺化步骤得到化合物 **44b**。MS (ESI): m/z 876.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

从化合物 **44b** 起, 参照化合物 **33** 合成中的最后两步得到化合物 **44**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 7H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 6H), 1.72 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 762.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

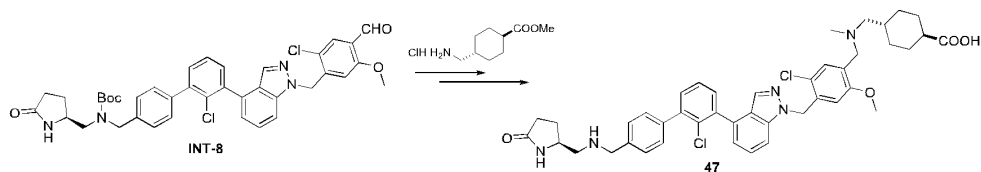
实施例 45:

从化合物 **INT-8** 和对氨基苯乙酸甲酯起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **45**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 762.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 46:

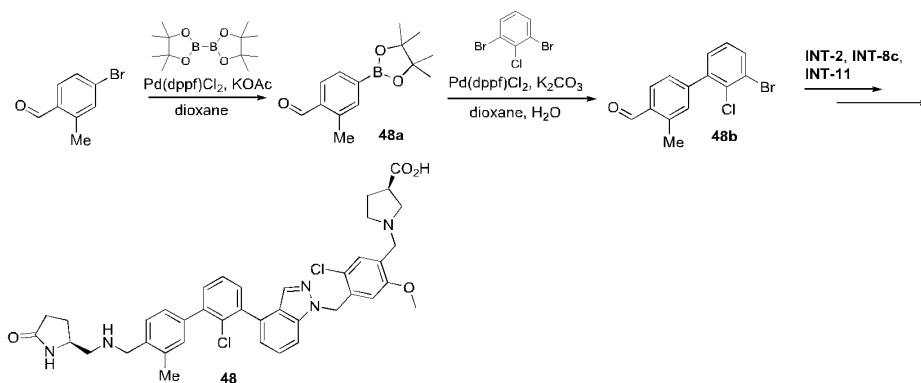
从化合物 **INT-8** 和对氨基苯甲酸甲酯起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **46**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 5H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 1H); MS (ESI): m/z 748.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 47:



从化合物 **INT-8** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **47**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 8H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 4H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 3H), 0.82 – 0.73 (m, 2H); MS (ESI): m/z 768.4 (M+H) $^+$.

实施例 48:



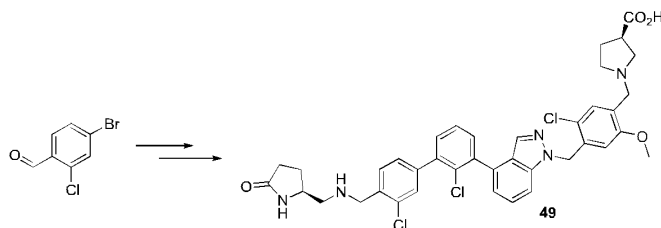
从 4-溴-2-甲基苯甲醛起，参照化合物 **INT-7a** 的硼酯化合成步骤得到化合物 **48a**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.26 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

从化合物 **48a** 和 1,3-二溴-2-氯苯起, 参照化合物 **INT-3a** 的合成得到化合物 **48b**. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).

从化合物 **48b**, 化合物 **INT-2**, 化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **INT-3**, 化合物 **INT-8** 和化合物 **33** 的合成得到化合物 **48**. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 5H).

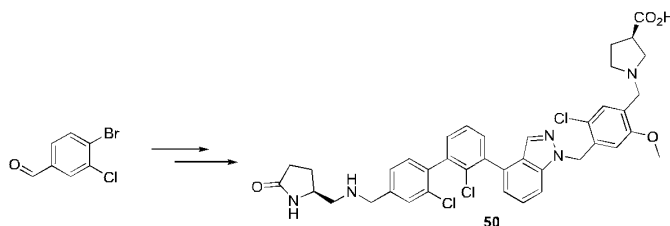
7.35 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.61 (m, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 726.2 (M+H)⁺.

实施例 49:



从 4-溴-2-氯苯甲醛起，参照化合物 **48** 的合成得到化合物 **49**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 746.6 (M+H)⁺.

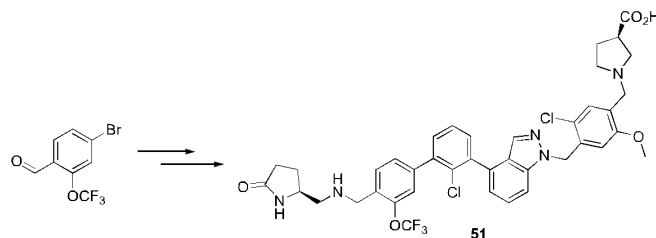
实施例 50:



从 4-溴-3-氯苯甲醛起，参照化合物 **48** 的合成得到化合物 **50**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.39 – 7.38 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 2H), 2.14 –

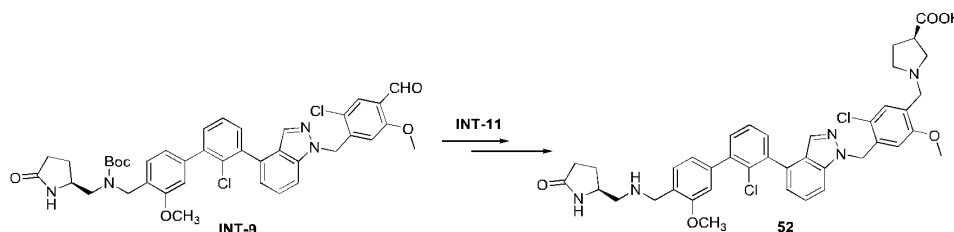
2.03 (m, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H); MS (ESI): m/z 746.5 (M+H)⁺.

实施例 51:



从 4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛起，参照化合物 **48** 的合成得到化合物 **51**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 3H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 796.7 (M+H)⁺.

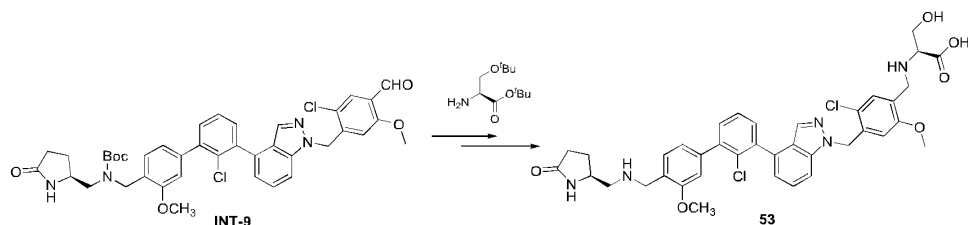
实施例 52:



从化合物 **INT-9** 和化合物 **INT-11** 起，参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **52**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.17 –

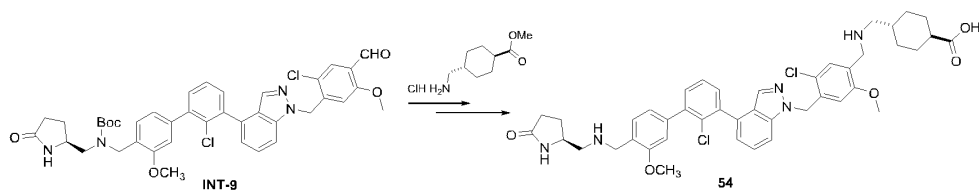
2.04 (m, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 742.2 (M+H)⁺.

实施例 53:



从化合物 **INT-9** 和 O-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **53**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 5H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 – 3.57 (m, 1H), 3.14 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 732.6 (M+H)⁺.

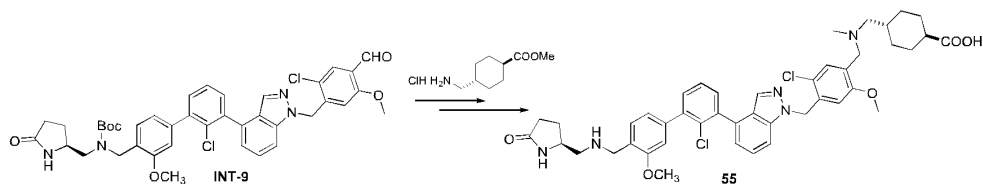
实施例 54:



从化合物 **INT-9** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **54**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 5H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 4H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.68 (m,

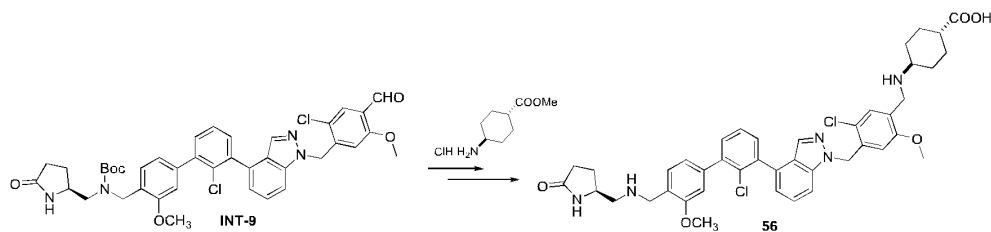
1H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 2H); MS (ESI): m/z 784.7 (M+H)⁺.

实施例 55:



从化合物 **INT-9** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **55**. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 9H), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 2H); MS (ESI): m/z 798.7 (M+H) $^+$.

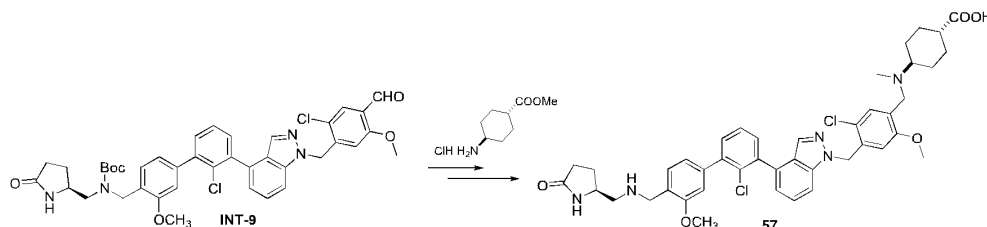
实施例 56:



从反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **56**. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 2H),

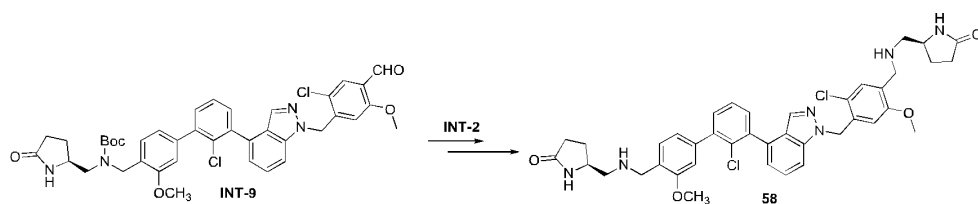
2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.30 – 1.18 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H); MS (ESI): m/z 770.7 (M+H)⁺.

实施例 57:



从反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-9** 起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **57**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 7H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 784.8 (M+H)⁺.

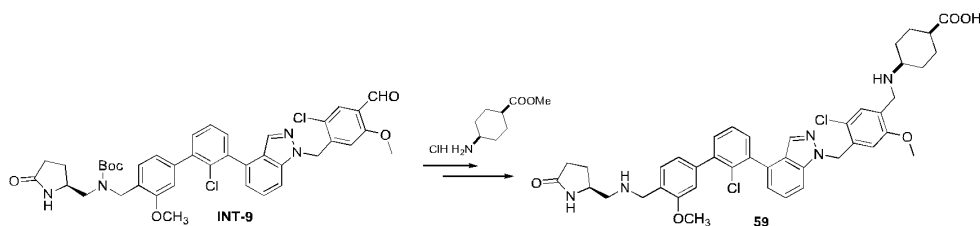
实施例 58:



从化合物 **INT-9** 和化合物 **INT-2** 起，参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **58**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s,

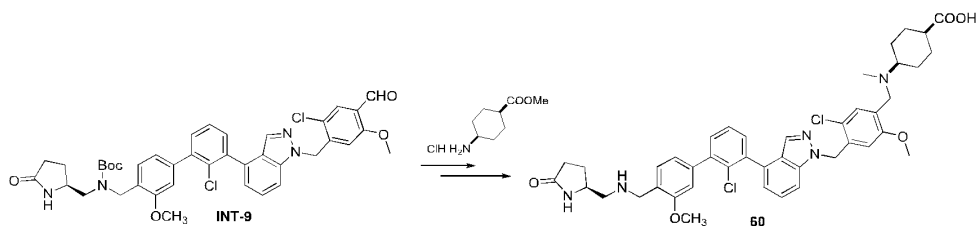
3H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 6H), 1.70 – 1.60 (m, 2H); MS (ESI): m/z 741.8 (M+H)⁺.

实施例 59:



从顺式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **59**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.60 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.55 – 2.52 (m, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 4H); MS (ESI): m/z 770.7 (M+H)⁺.

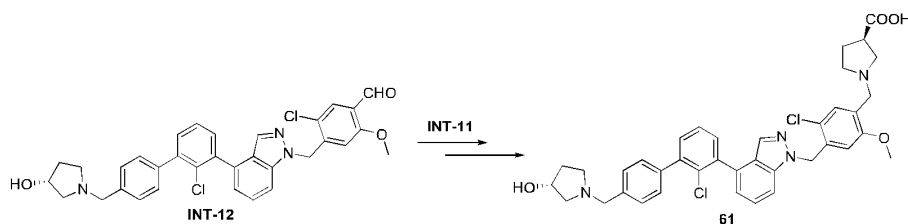
实施例 60:



从顺式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **60**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H),

3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 4H); MS (ESI): m/z 784.7 (M+H)⁺.

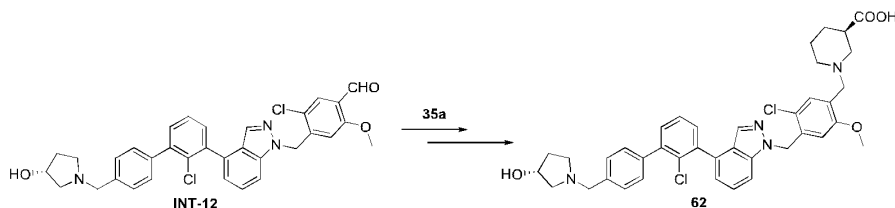
实施例 61:



从化合物 **INT-11** 和化合物 **INT-12** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **61**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.70 – 3.45 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 3H), 2.45 – 2.40 (m, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 1H); MS (ESI): m/z 685.8 (M+H)⁺.

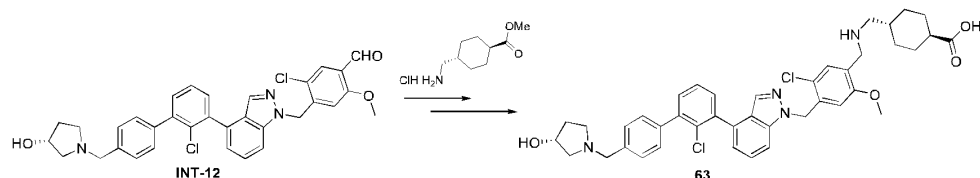
实施例 62:



从化合物 **INT-12** 和化合物 **35a** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **62**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.37 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.80 –

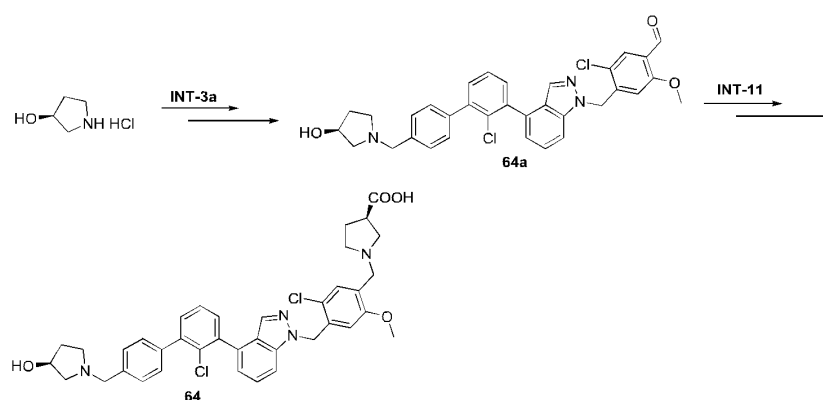
1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 1H); MS (ESI): m/z 699.7 (M+H)⁺.

实施例 63:



从化合物 **INT-12** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **63**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.64 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 6H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.34 (m, 1H), 2.31 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H); MS (ESI): m/z 727.5 (M+H)⁺.

实施例 64:

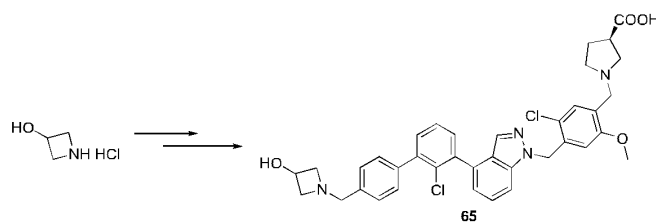


从(S)-3-羟基吡咯烷盐酸盐和化合物 **INT-3a** 起，参照化合物 **INT-5** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **64a**。MS (ESI): m/z 586.4 (M+H)⁺.

从化合物 **64a** 和化合物 **INT-11** 起，参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **64**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m,

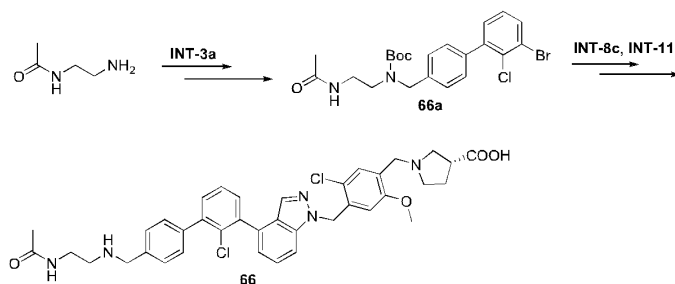
2H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 3H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H); MS (ESI): m/z 685.5 ($M+H$)⁺.

实施例 65:



从 3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐起, 参照化合物 **64** 的合成得到化合物 **65**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56 – 3.46 (m, 6H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H); MS (ESI): m/z 671.6 ($M+H$)⁺.

实施例 66:

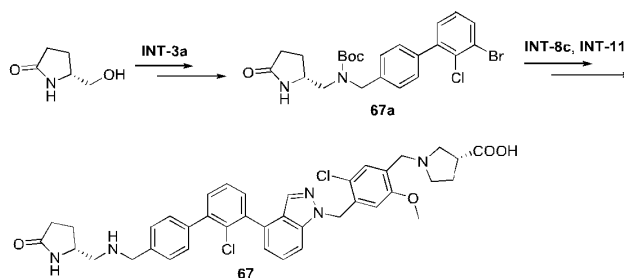


从 N-乙酰基乙二胺和化合物 **INT-3a** 起, 参照化合物 **INT-3** 的合成得到化合物 **66a**。MS (ESI): m/z 481.2 ($M+H$)⁺.

从化合物 **66a**, 化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **33** 的合成得到化合物 **66**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 6H),

7.35 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.16 – 3.12 (m, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.45 – 2.42 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.77 (s, 3H); MS (ESI): m/z 700.2 (M+H)⁺.

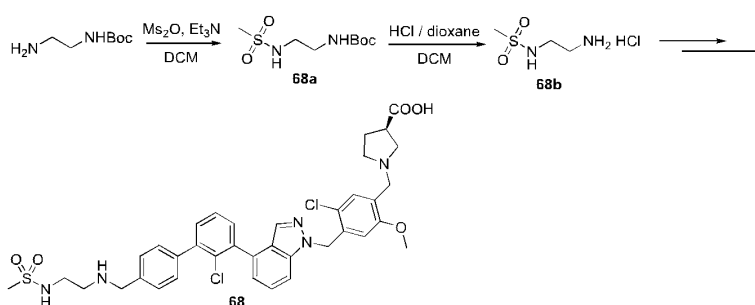
实施例 67:



从(*R*)-5-羟甲基-2-吡咯烷酮和化合物 **INT-3a** 起, 参照化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-3** 的合成得到化合物 **67a**。MS (ESI): m/z 493.2 (M+H)⁺.

从化合物 **67a**, 化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **33** 的合成得到化合物 **67**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 712.6 (M+H)⁺.

实施例 68:



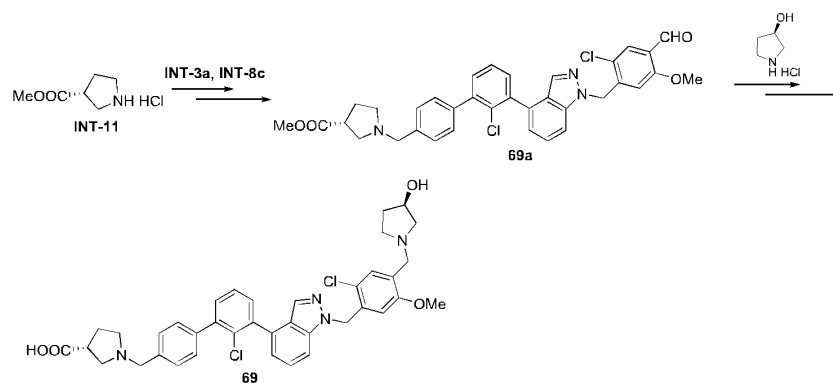
在冰浴条件下, 在溶有 N-叔丁氧羰基-1,2-乙二胺 (99 mg, 0.62 mmol) 的二氯

甲烷 (3 mL) 中依次加入甲磺酸酐 (135 mg, 0.77 mmol) 和三乙胺 (102 mg, 1.01 mmol); 反应液在相同条件下搅拌一小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 并用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥; 滤液浓缩后得到白色固体 **68a** (160 mg, 收率: 86.6%)。

在溶有化合物 **68a** (160 mg, 0.67 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M 的 1,4-二氧六环溶液, 1.7 mL); 反应液在 20°C 条件下搅拌 16 小时。反应液浓缩得到黄色油状物 **68b** (90 mg, 收率: 76.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 3H), 7.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 2H).

从化合物 **68b** 起, 参照化合物 **64** 的合成得到化合物 **68**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.54 – 3.52 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 2.47 – 2.45 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 736.9 (M+H)⁺.

实施例 69:

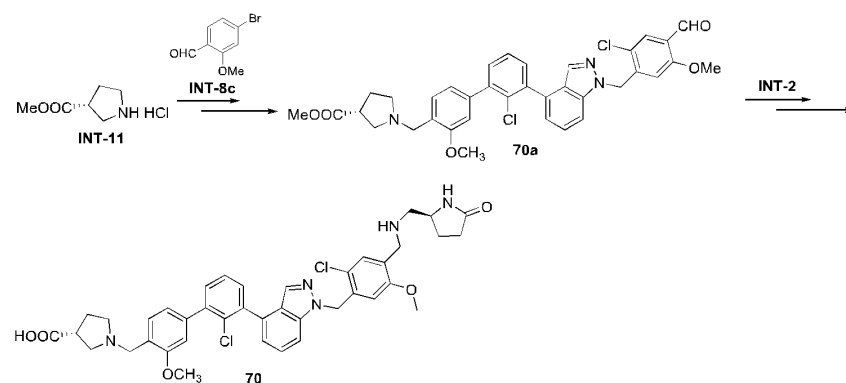


从化合物 **INT-11**, 化合物 **INT-3a** 和化合物 **INT-8c** 起, 参照化合物 **INT-5** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **69a**。MS (ESI): *m/z* 628.5 (M+H)⁺.

从化合物 **69a** 和 (*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **69**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, *J* =

7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.66 – 2.62 (m, 2H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 4H), 2.01 – 1.94 (m, 3H), 1.56 – 1.49 (m, 1H); MS (ESI): m/z 685.3 ($M+H$)⁺.

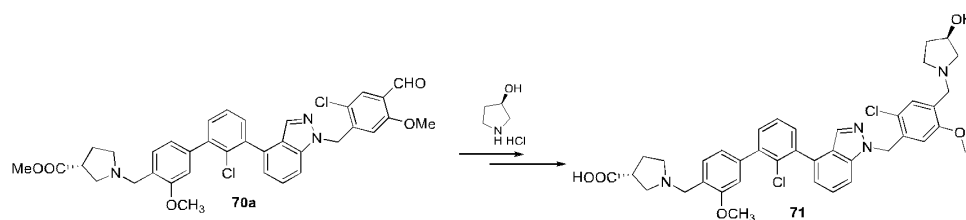
实施例 70:



从化合物 **INT-11**、4-溴-2-甲氧基苯甲醛和化合物 **INT-8c** 起，参照化合物 **INT-5** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **70a**。MS (ESI): m/z 658.4 ($M+H$)⁺.

从化合物 **70a** 和化合物 **INT-2** 起，参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **70**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 – 3.59 (m, 4H), 3.58 – 3.56 (m, 4H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 3H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 742.7 ($M+H$)⁺.

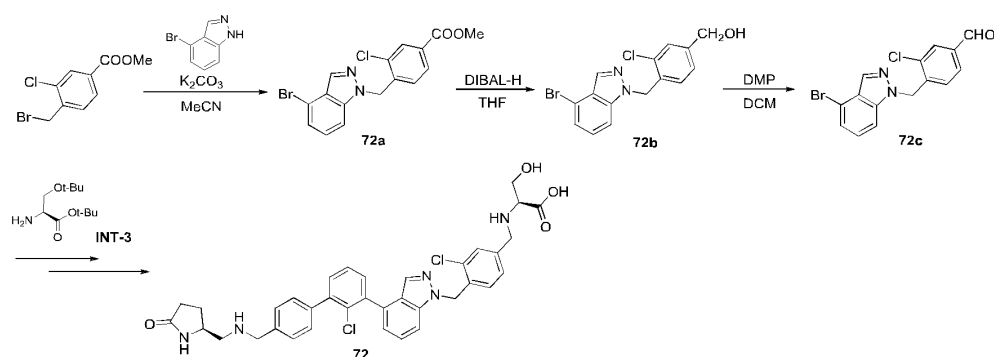
实施例 71:



从化合物 **70a** 和(*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐起，参照化合物 **33** 的合成得到化合

物 **71**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 – 3.59 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 4H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 1H); MS (ESI): m/z 715.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 72:



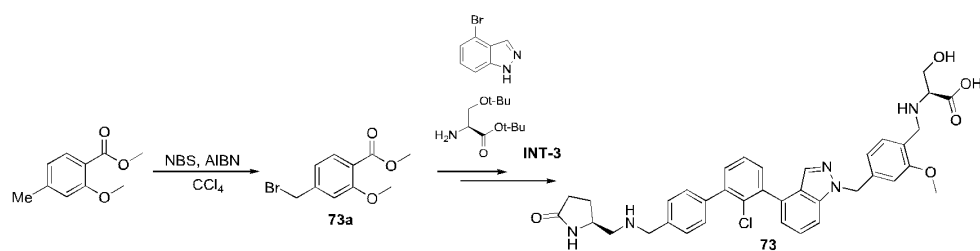
在溶有 4-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.76 mmol) 和 4-溴吲唑 (150 mg, 0.76 mmol) 的乙腈 (6 mL) 溶液中加入碳酸钾 (231 mg, 1.67 mmol); 反应液在 65°C 条件下搅拌 10 小时。反应液冷却至室温后, 滤液浓缩后所得残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, $v/v = 100/0 - 100/30$) 得到白色固体 **72a** (150 mg, 收率: 52.1%)。MS (ESI): m/z 379.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

在 -65°C 条件下, 在溶有化合物 **72a** (150 mg, 0.40 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中缓慢滴加二异丁基氢化铝 (1.5 M 的甲苯溶液, 0.79 mL); 所得反应液在相同温度下搅拌半小时。反应液随后用甲醇 (2 mL) 淬灭, 并升至室温; 加入酒石酸钾钠 (10% w/w 水溶液, 10 mL) 后剧烈搅拌 2 小时。所得混合液中再加入二氯甲烷 (20 mL); 有机相进一步用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩后得到无色油状物 **72b** (130 mg, 收率: 93.6%)。MS (ESI): m/z 351.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

在溶有化合物 **72b** (130 mg, 0.37 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (157 mg, 0.37 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌一小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和二氯甲烷 (20 mL), 所得有机相进一步用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/30) 得到无色油状物 **72c** (120 mg, 收率: 92.8%)。MS (ESI): m/z 349.1 (M+H)⁺。

从化合物 **72c**, O-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯和化合物 **INT-3** 起, 参照化合物 **INT-1** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **72**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 8H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 3H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 672.5 (M+H)⁺。

实施例 73:

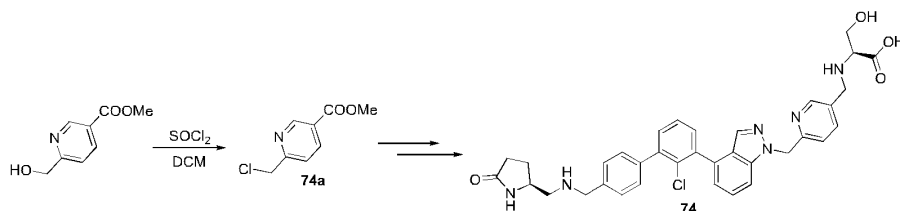


在溶有 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯 (250 mg, 1.39 mmol) 和 *N*-溴代丁二酰亚胺 (296 mg, 1.66 mmol) 的四氯化碳 (8 mL) 溶液中加入偶氮二异丁腈 (9.4 mg, 0.17 mmol); 反应液在 80°C 条件下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/25) 得到白色固体 **73a** (204 mg, 收率: 34.0%)。

从化合物 **73a**, 4-溴吲唑, O-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯和化合物 **INT-3** 起, 参照化合物 **INT-1** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **73**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 – 8.16 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 668.7 (M+H)⁺.

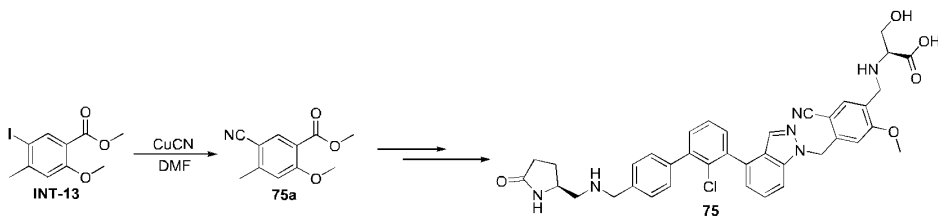
实施例 74:



在溶有 6-羟甲基烟酸甲酯 (470 mg, 2.81 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入二氯亚砷 (1.67 g, 14.1 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 3 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0/100 – 40/100) 得到白色固体 **74a** (420 mg, 收率: 80.5%)。MS (ESI): m/z 186.0 (M+H)⁺.

从化合物 **74a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **74**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 1H); MS (ESI): m/z 639.5 (M+H)⁺.

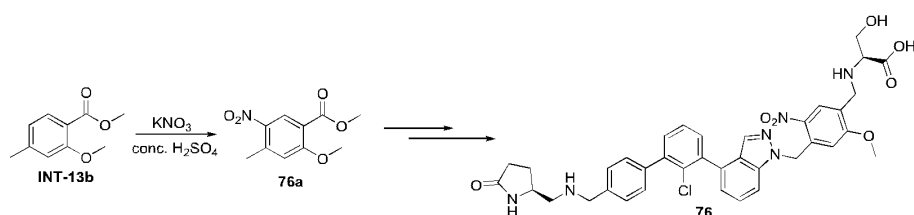
实施例 75:



在溶有化合物 **INT-13** (550 mg, 1.80 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入氰化亚铜 (322 mg, 3.59 mmol); 反应液在 120°C 和氮气氛围下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/30) 得到白色固体 **75a** (210 mg, 收率: 57.0%)。

从化合物 **75a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **75**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 6H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.55 – 2.54 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 3H), 1.71 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 693.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

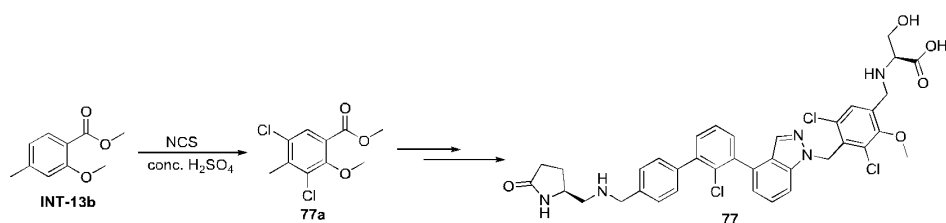
实施例 76:



在冰浴条件下, 在溶有化合物 **INT-13b** (100 mg, 0.55 mmol) 的浓硫酸 (2 mL) 中滴加预先溶有硝酸钾 (56.1 mg, 0.55 mmol) 的浓硫酸 (0.5 mL) 溶液; 反应液在相同条件下继续搅拌半小时。反应液中加入大量冰水, 析出固体经用冰水洗后, 干燥得到白色固体 **76a** (115 mg, 收率: 92.0%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

从化合物 **76a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **76**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.87 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 3H), 3.67 – 3.57 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15 – 3.12 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 713.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

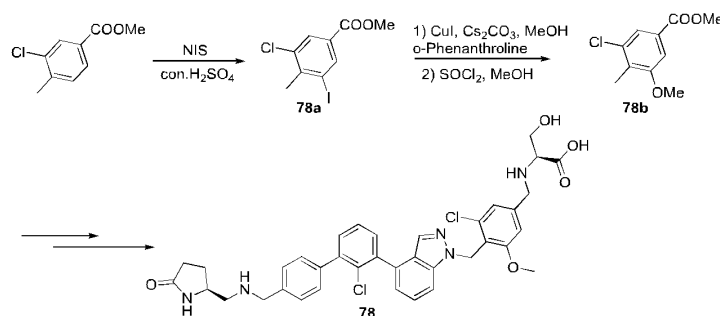
实施例 77:



在溶有化合物 **INT-13b** (300 mg, 1.66 mmol) 的浓硫酸 (3 mL) 中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (467 mg, 3.50 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。反应液中加入冰水 (25 mL) 和乙酸乙酯 (25 mL); 有机相进一步用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩得到黄色固体 **77a** (360 mg, 收率: 86.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS (ESI): m/z 249.7 (M+H)⁺。

从化合物 **77a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **77**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.95 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.82–3.79 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 3H), 3.20 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.57 – 2.58 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.74–1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 736.7 (M+H)⁺。

实施例 78:



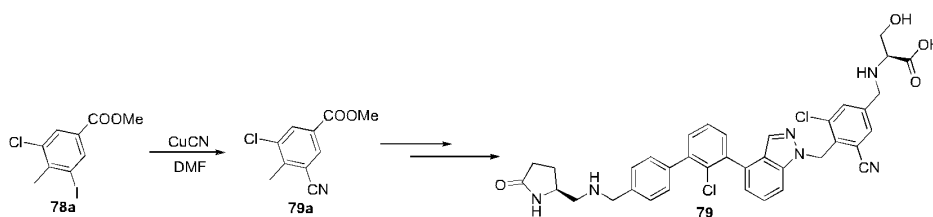
在冰浴条件下, 在溶有 3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯 (500 mg, 2.71 mmol) 的浓硫酸 (2 mL) 中加入 N-碘代丁二酰亚胺 (731 mg, 3.25 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。反应液中加入冰水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL); 有机相进一步用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 – 100/15) 分离得到白色固体 **78a** (820 mg, 收率: 97.5%)。

在氮气氛围和 100°C 条件下, 将混有化合物 **78a** (1.00 g, 3.22 mmol), 碘化亚铜 (61.3 mg, 0.32 mmol), 1,10-菲罗啉 (116 mg, 0.64 mmol) 和碳酸铯 (2.10 g, 6.44 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液搅拌 24 小时。反应液过滤后, 滤液浓缩; 残余

物用甲醇 (5 mL) 溶解, 然后加入二氯亚砷 (1.4 mL); 所得到反应液在 60°C 条件下搅拌 2 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL); 有机相进一步用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/5) 分离得到白色固体 **78b** (480 mg, 收率: 69.4%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

从化合物 **78b** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **78**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 5H), 7.14 – 7.11 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 3.94 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 – 3.61 (m, 4H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.57 – 2.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 702.7 (M+H)⁺。

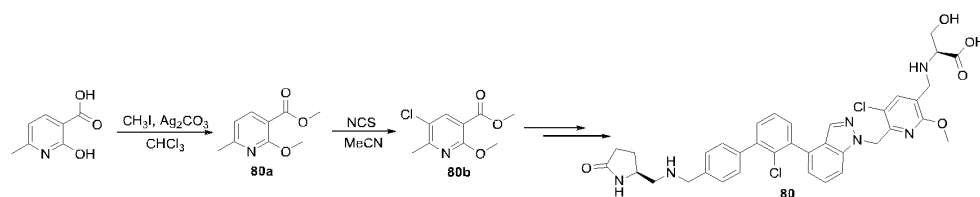
实施例 79:



从化合物 **78a** 起, 参照化合物 **75a** 的合成方法得到化合物 **79a**。

从化合物 **79a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **79**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.95 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 3H), 3.65–3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 3.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 697.5 (M+H)⁺。

实施例 80:

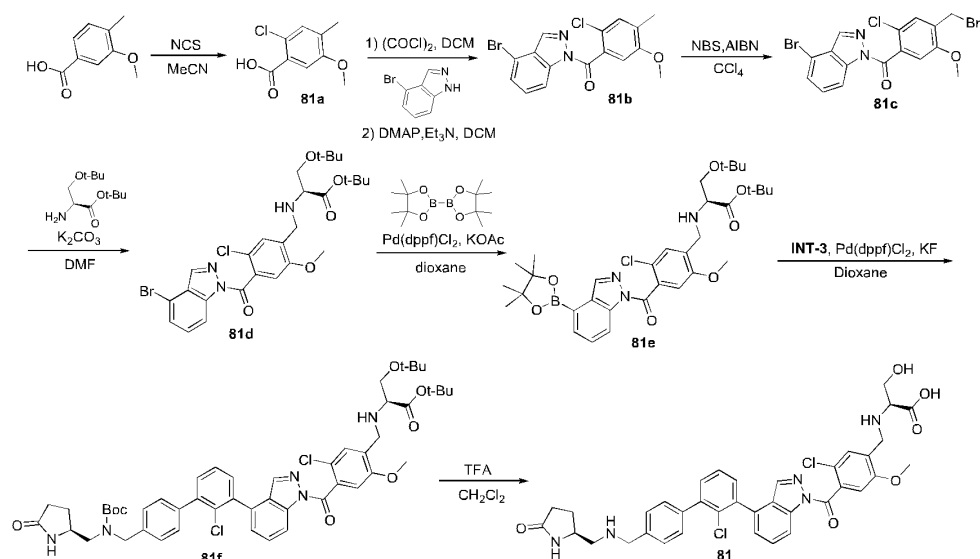


在溶有 2-羟基-6-甲基烟酸 (1.00 g, 6.53 mmol) 的氯仿 (35 mL) 溶液中加入碘甲烷 (3.24 g, 22.9 mmol) 和碳酸银 (1.81 g, 6.55 mmol); 反应液在 65°C 条件下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得到无色油状物 **80a** (390 mg, 收率: 33.0%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI): m/z 182.0 (M+H)⁺.

在溶有化合物 **80a** (363 mg, 2.00 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (321 mg, 2.40 mmol); 反应液在 70°C 条件下搅拌 10 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/20) 分离得到无色油状物 **80b** (420 mg, 收率: 97.2%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

从化合物 **80b** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **80**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 7H), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.79 – 3.76 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 703.2 (M+H)⁺.

实施例 81:



从 3-甲氧基-4-甲基苯甲酸起, 参照化合物 **80b** 的合成得到化合物 **81a**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

在溶有化合物 **81a** (300 mg, 1.50 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中加入草酰氯 (345 mg, 2.72 mmol) 和 1 滴 N, N-二甲基甲酰胺; 反应液在 25°C 条件下搅拌 3 小时, 随后反应液浓缩。所得残余物用二氯甲烷 (3 mL) 再次溶解后加入到溶有 4-溴吡唑 (265 mg, 1.35 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (18.3 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺 (302 mg, 2.99 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液; 反应液在 25°C 条件下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 100/0 – 100/20) 分离得到白色固体 **81b** (410 mg, 收率: 72.2%)。

从化合物 **81b** 起, 参照化合物 **73a** 的合成得到化合物 **81c**。

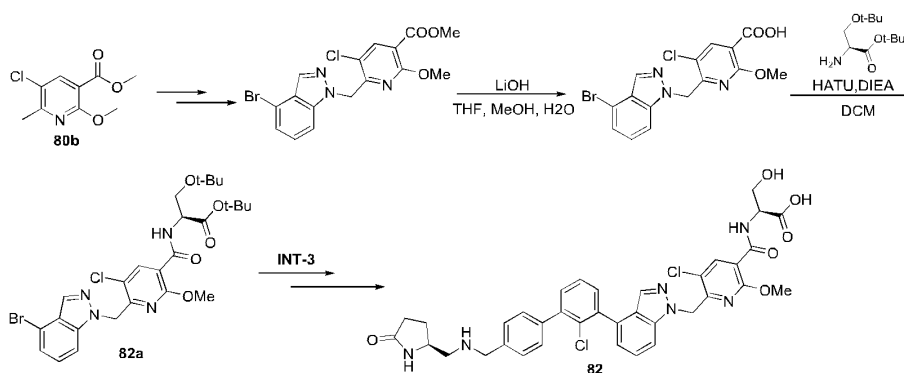
在溶有化合物 **81c** (120 mg, 0.26 mmol) 和 O-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯 (171 mg, 0.78 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中加入碳酸钾 (72 mg, 0.52 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌一小时。反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL); 有机相进一步用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。残余物用硅胶薄层层析板 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 4/1) 分离得到白色固体 **81d** (70 mg, 收率: 45.0%)。MS (ESI): m/z 594.4 (M+H)⁺。

从化合物 **81d** 起, 参照 **INT-1** 合成过程中的硼酯化步骤得到化合物 **81e**。MS (ESI): m/z 642.8 ($M+H$)⁺。

在 90°C 条件和氮气氛围下, 将混有化合物 **81e** (35 mg, 0.038 mmol), 化合物 **INT-3** (18.9 mg, 0.038 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.8 mg, 0.0038 mmol) 和氟化钾 (6.7 mg, 0.11 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶薄层层析板 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 20/1) 分离得到无色油状物 **81f** (20 mg, 收率: 36.7%)。MS (ESI): m/z 928.2 ($M+H$)⁺。

从化合物 **81f** 起, 参照化合物 **1** 合成的最后一步脱 Boc 保护基步骤得到化合物 **81**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.76 – 3.74 (m, 2H), 3.62 – 3.59 (m, 3H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 3.12 – 3.11 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 1.69 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 716.0 ($M+H$)⁺。

实施例 82:

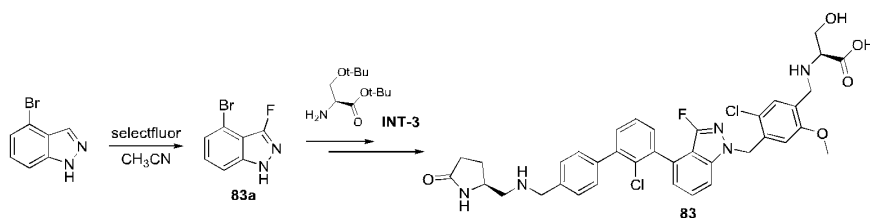


从化合物 **80b** 起, 依次参照化合物 **73a** 的溴代步骤, 化合物 **72a** 的取代步骤和化合物 **INT-11d** 合成过程中的酯水解和酸胺缩合步骤得到化合物 **82a**。MS (ESI): m/z 595.4 ($M+H$)⁺。

从化合物 **82a** 和化合物 **INT-3** 起, 参照化合物 **81** 合成过程中的最后两步得到化合物 **82**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 7H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.28 – 4.26 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 3H), 3.67 – 3.60 (m,

2H), 3.39 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 1H);
MS (ESI): m/z 717.2 (M+H)⁺.

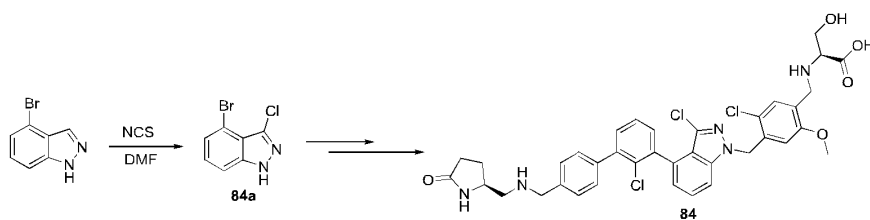
实施例 83:



在 80°C 条件下, 溶有 4-溴吲唑 (500 mg, 2.54 mmol) 和 1-氟-4-甲基-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷四氟硼酸盐 (4.49 g, 12.7 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液搅拌 15 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL), 随后用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。残余物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **83a** (231 mg, 收率: 42.3%)。MS (ESI): m/z 215.1 (M+H)⁺.

从化合物 **83a**, O-叔丁基-L-丝氨酸叔丁酯和化合物 **INT-3** 起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **1** 的合成得到化合物 **83**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 8H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 3H), 3.17 – 3.15 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 720.6 (M+H)⁺.

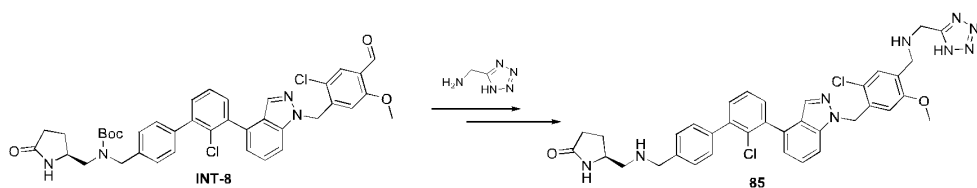
实施例 84:



在 25°C 条件下, 溶有 4-溴吲唑 (200 mg, 1.02 mmol), N-氯代丁二酰亚胺 (149 mg, 1.12 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 的溶液搅拌 15 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50 mL), 随后用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。残余物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **84a** (122 mg, 收率: 51.9%)。MS (ESI): m/z 231.3 (M+H)⁺.

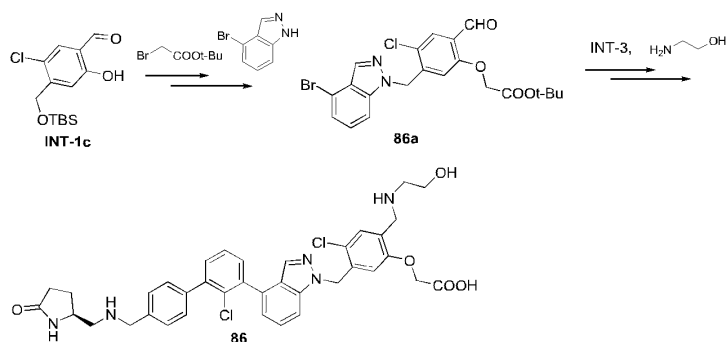
从化合物 **84a** 起, 参照化合物 **83** 的合成得到化合物 **84**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 6H), 7.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.75 – 5.68 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62 – 3.59 (m, 3H), 3.14 – 3.12 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 1.70 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 736.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 85:



从化合物 **INT-8** 和 5-氨基苯并三唑起, 参照化合物 **22** 的合成得到化合物 **85**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 9H), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.95 – 3.91 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 1H); MS (ESI): m/z 696.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 86:

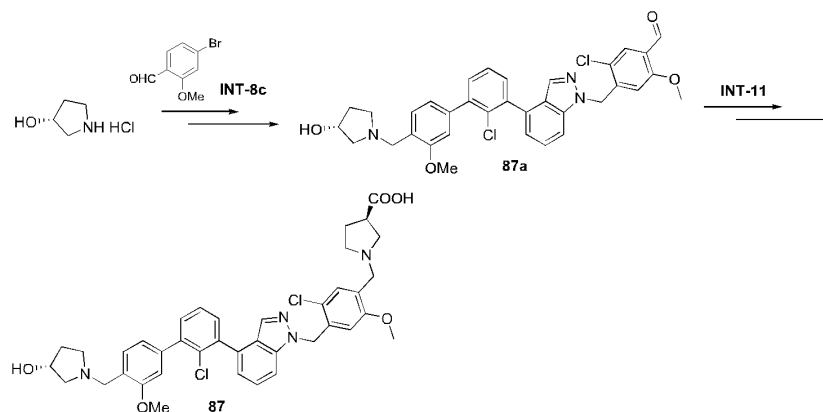


从化合物 **INT-1c**, 溴乙酸叔丁酯, 4-溴吡啶起, 参照化合物 **INT-1i** 的合成得到化合物 **86a**。MS (ESI): m/z 479.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

从化合物 **86a**, 化合物 **INT-3** 和乙醇胺起, 参照化合物 **INT-7** 和化合物 **22**

的合成得到化合物 **86**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 9H), 7.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 3H), 2.86 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 702.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

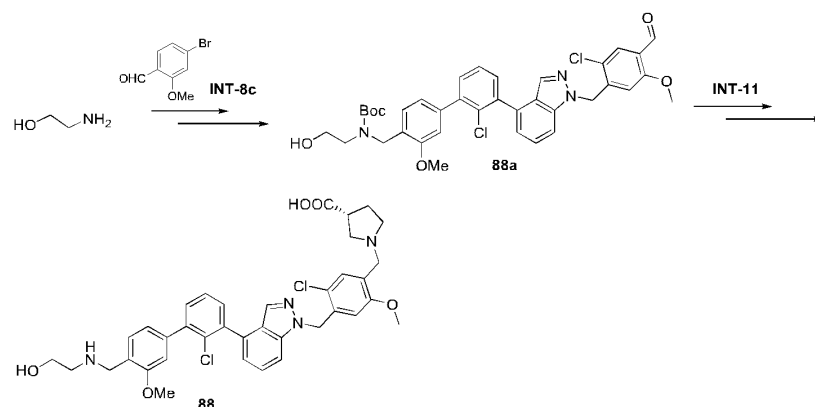
实施例 87:



从(*R*)-3-羟基吡咯烷盐酸盐, 4-溴-2-甲氧基苯甲醛和化合物 **INT-8c** 起, 参照化合物 **INT-5** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **87a**。MS (ESI): m/z 616.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

从化合物 **87a** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **87**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 5H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 3H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 1H); MS (ESI): m/z 715.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

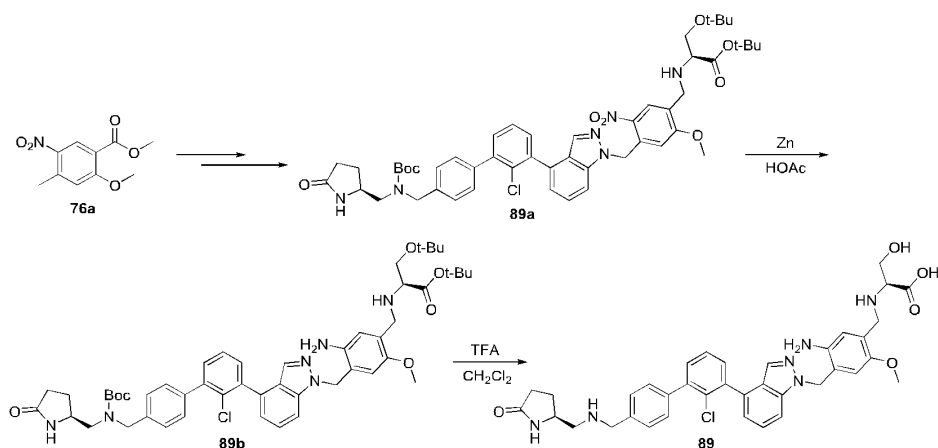
实施例 88:



从乙醇胺, 4-溴-2-甲氧基苯甲醛和化合物 **INT-8c** 起, 参照化合物 **INT-3** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **88a**。MS (ESI): m/z 690.4 ($M+H$)⁺。

从化合物 **88a** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **88**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 4H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 4H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 1.96 – 1.90 (m, 2H); MS (ESI): m/z 689.6 ($M+H$)⁺。

实施例 89:



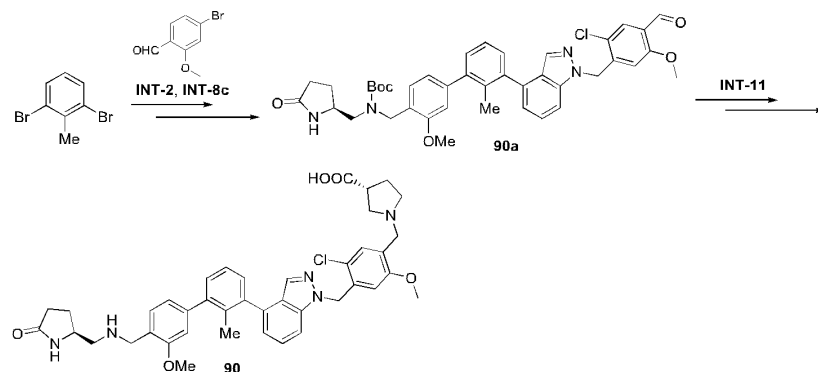
从化合物 **76a** 起, 参照化合物 **73** 的合成得到化合物 **89a**。MS (ESI): m/z 925.5 ($M+H$)⁺。

在溶有化合物 **89a** (150 mg, 0.16 mmol) 的醋酸 (3 mL) 溶液加入锌粉 (32

mg, 0.49 mmol); 反应液在 70°C 条件下搅拌半小时。反应液浓缩, 残余物用制备薄层层析 (二氯甲烷/甲醇, v/v = 20/1) 得到黄色油状物 **89b** (30 mg, 收率: 20.7%)。MS (ESI): m/z 895.9 (M+H)⁺。

从化合物 **89b** 起, 参照化合物 **1** 合成过程中最后一步脱 Boc 保护基步骤得到化合物 **89**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 8H), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.60 – 3.51 (m, 3H), 3.04 – 3.02 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 683.1 (M+H)⁺。

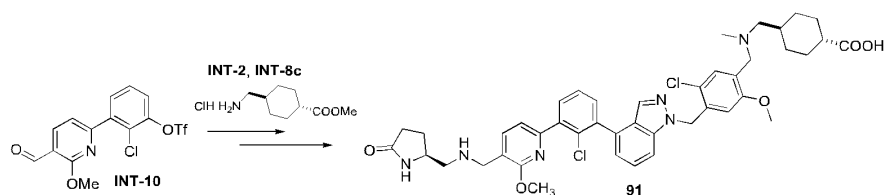
实施例 90:



从 1,3-二溴-2-甲苯, 4-溴-2-甲氧基苯甲醛, 化合物 **INT-2** 和化合物 **INT-8c** 起, 参照化合物 **INT-3** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **90a**。MS (ESI): m/z 723.5 (M+H)⁺。

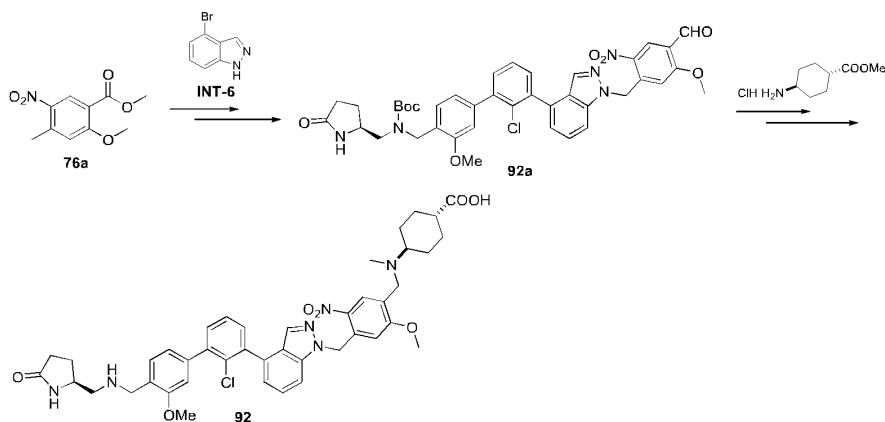
从化合物 **90a** 和化合物 **INT-11** 起, 参照化合物 **33** 的合成得到化合物 **90**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 4H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 1H); MS (ESI): m/z 722.3 (M+H)⁺。

实施例 91:



从化合物 **INT-10**, 化合物 **INT-2**, 化合物 **INT-8c** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **INT-3**, 化合物 **INT-8** 和化合物 **44** 的合成得到化合物 **91**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 – 3.77 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.19 – 2.01 (m, 9H), 1.91 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 799.7 (M+H)⁺.

实施例 92:

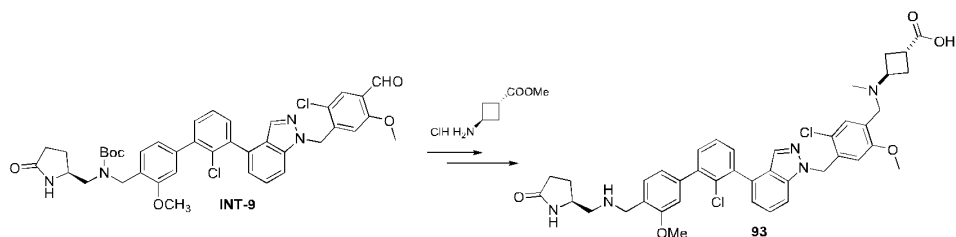


从化合物 **76a**, 4-溴吲唑, 化合物 **INT-6** 起, 参照化合物 **73a**, 化合物 **82a** 和化合物 **INT-8** 的合成得到化合物 **92a**。MS (ESI): *m/z* 754.5 (M+H)⁺.

从化合物 **92a** 和反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **92**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.11 – 6.08 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 3.48 (s,

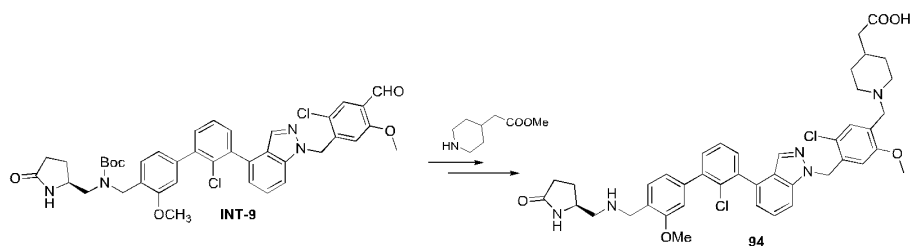
3H), 2.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.77 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 4H); MS (ESI): m/z 795.7 (M+H)⁺.

实施例 93:



从反式-4-氨基环丁甲酸甲酯盐酸盐和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **93**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.70 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): m/z 756.6 (M+H)⁺.

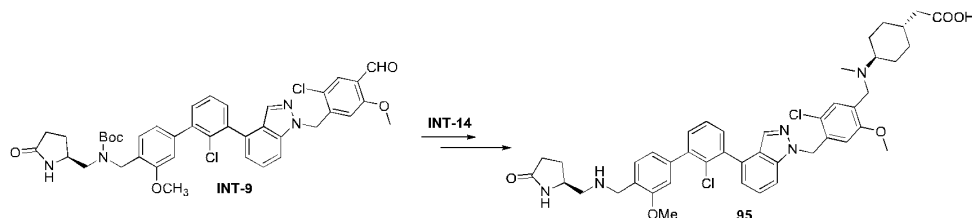
实施例 94:



从(4-哌啶)乙酸甲酯和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **94**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m,

2H), 2.14 – 2.03 (m, 5H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H); MS (ESI): m/z 770.6 (M+H)⁺.

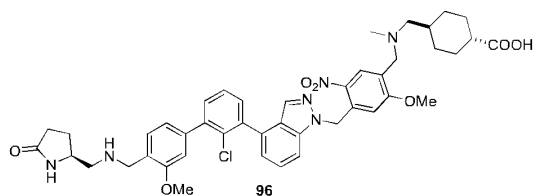
实施例 95:



从化合物 **INT-9** 和化合物 **INT-14** 起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **95**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 2.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 2.05 (m, 1H), 2.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z 798.7 (M+H)⁺.

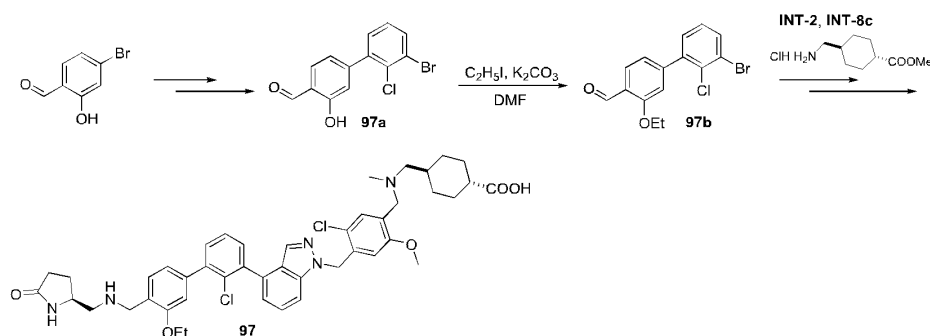
实施例 96:



参照化合物 **92** 的合成，将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐替换成止血环酸甲酯盐酸盐得到化合物 **96**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.44 – 7.43 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 6.13 – 6.11 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80–3.79 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 4H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.50 – 1.45 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 0.88 – 0.80

(m, 2H); MS (ESI): m/z 809.8 (M+H).

实施例 97:

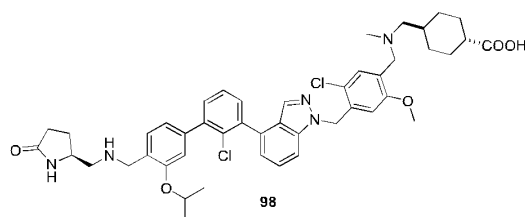


从化合物 4-溴-2-羟基苯甲醛起，参照化合物 **INT-7a** 的硼酯化和化合物 **INT-3a** 的合成得到化合物 **97a**。

从化合物 **97a** 起，参照化合物 **INT-8a** 的烷基化反应步骤得到化合物 **97b**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

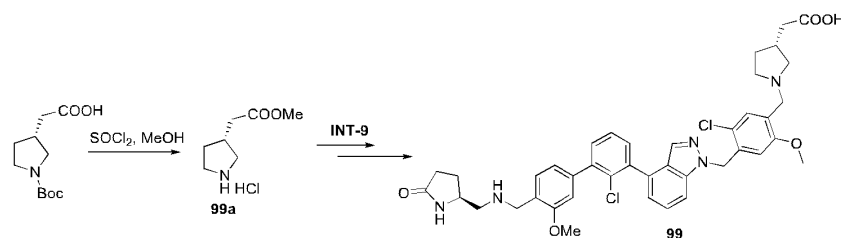
从化合物 **97b**，化合物 **INT-2**，化合物 **INT-8c** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **48** 的合成得到化合物 **97**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 9H), 1.86 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.46 – 1.40 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.84 – 0.75 (m, 2H); MS (ESI): m/z 812.8 (M+H).

实施例 98:



参照化合物 **97** 的合成, 将碘乙烷替换成 2-碘代丙烷, 得到化合物 **98**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 9H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.29 – 1.26 (m, 6H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 0.86 – 0.74 (m, 2H); MS (ESI): m/z 826.7 (M+H).

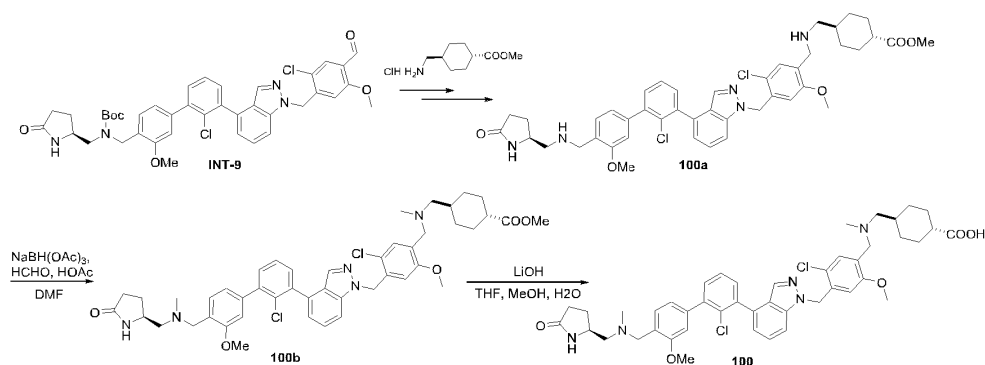
实施例 99:



从(R)-N-Boc-3-四氢吡咯乙酸起, 参照化合物 **INT-14** 的合成得到化合物 **99a**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 – 8.91 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 1H).

从化合物 **99a** 和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **99**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H); MS (ESI): m/z 756.7 (M+H).

实施例 100:

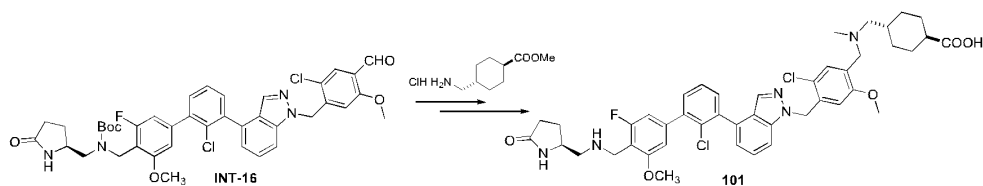


从化合物 **INT-9** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **INT-5** 的合成以及化合物 **1** 的合成中最后一步脱 Boc 保护基的步骤得到化合物 **100a**。MS (ESI): m/z 798.7 (M+H).

在溶有化合物 **100a** (40 mg, 0.050 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中加入甲醛 (34%水溶液, 0.10 mL), 醋酸 (6.0 mg, 0.10 mmol) 和三醋酸硼氢化钠 (42 mg, 0.20 mmol); 反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 并用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到棕色油状物 **100b** (35 mg, 收率: 84.5%)。MS (ESI): m/z 826.7 (M+H).

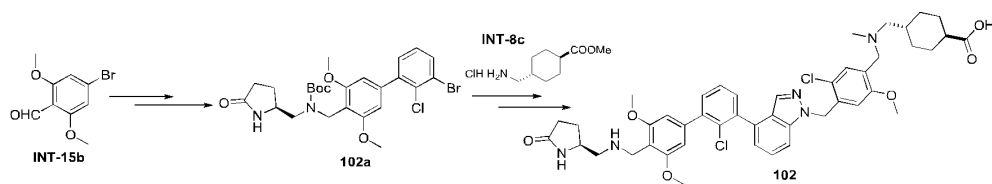
从化合物 **100b** 起, 参照化合物 **33** 合成过程中的酯水解步骤得到化合物 **100**。
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 9H), 1.87 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 2H); MS (ESI): m/z 812.7 (M+H).

实施例 101:



从化合物 **INT-16** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **101**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.61 – 3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H); MS (ESI): m/z 816.3 (M+H).

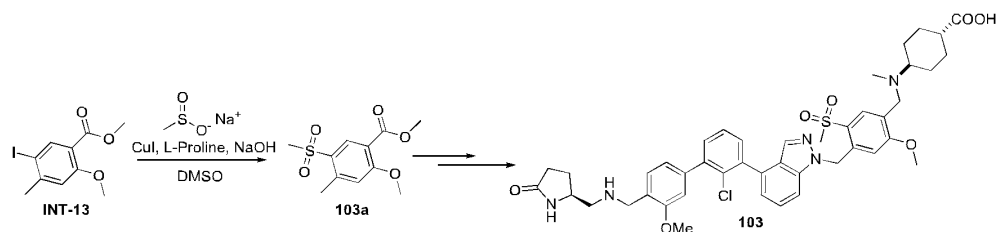
实施例 102:



从化合物 **INT-15b** 起，参照化合物 **INT-3** 的合成得到化合物 **102a**。MS (ESI): m/z 553.6 (M+H).

从化合物 **102a**，化合物 **INT-8c** 和止血环酸甲酯盐酸盐起，参照化合物 **INT-8** 和化合物 **44** 的合成得到化合物 **102**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.56 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 9H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.87 – 0.77 (m, 2H); MS (ESI): m/z 828.5 (M+H).

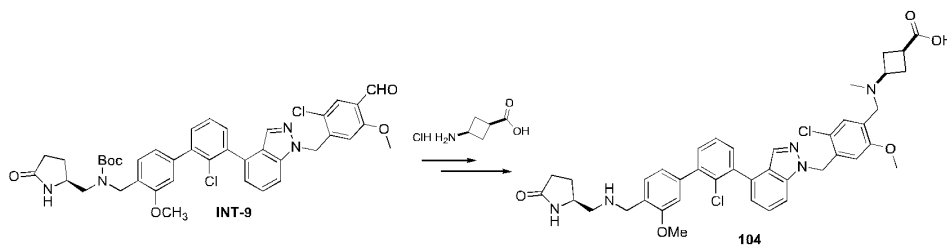
实施例 103:



在 25°C 条件下, 将溶有 L-脯氨酸 (132 mg, 1.14 mmol), 氢氧化钠 (46 mg, 1.14 mmol) 的二甲亚砜 (5 mL) 溶液搅拌 1 小时; 随后加入化合物 **INT-13** (350 mg, 1.14 mmol), 甲烷亚磺酸钠 (1.17 g, 11.4 mmol) 和碘化亚铜 (218 mg, 1.14 mmol); 所得反应液用氮气置换 3 次, 并在氮气氛围和 120°C 条件下搅拌 2 小时。反应液用水 (50 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2); 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 1/1) 分离得到白色固体 **103a** (232 mg, 收率: 94.5%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.48 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 259.1 (M+H).

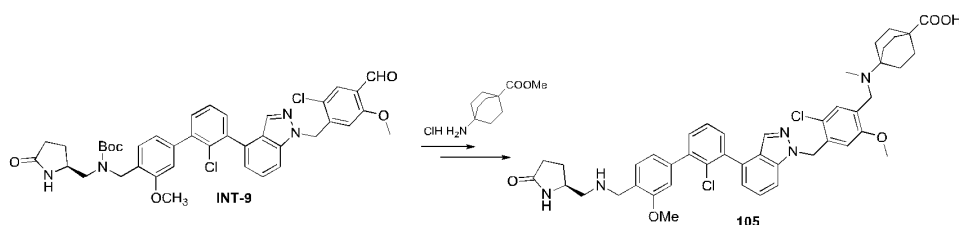
从化合物 **103a** 起, 参照化合物 **92** 的合成得到化合物 **103**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 828.2 (M+H).

实施例 104:



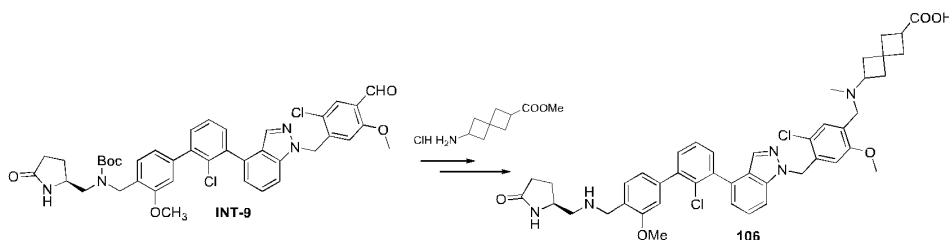
从化合物 **INT-9** 和顺式-3-氨基环丁烷羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **104**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.71 – 1.64 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 755.9 (M+H).

实施例 105:



从化合物 **INT-9** 和 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **105**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 7H), 1.60 – 1.49 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 810.2 (M+H).

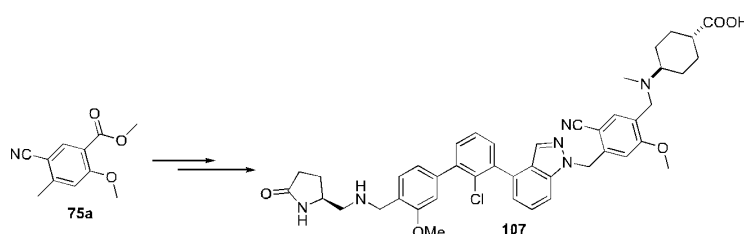
实施例 106:



从化合物 **INT-9** 和 6-氨基螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44**

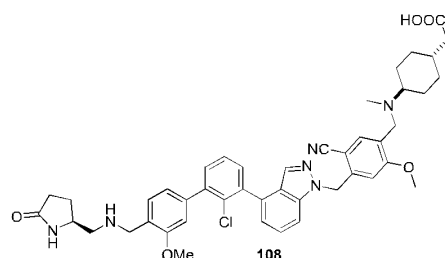
的合成得到化合物 **106**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.20 – 1.98 (m, 9H), 1.88 (s, 3H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 2H); MS (ESI): m/z 796.2 (M+H).

实施例 107:



从化合物 **75a** 起, 参照化合物 **92** 的合成得到化合物 **107**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.39 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 4H); MS (ESI): m/z 775.3 (M+H).

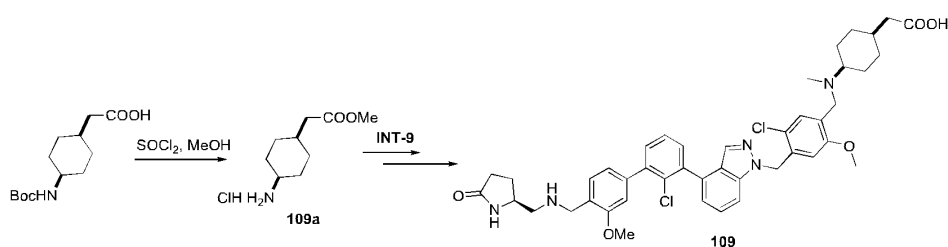
实施例 108:



参照化合物 **107** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐替换成化合物

INT-14, 得到化合物 **108**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 8H), 1.78 – 1.68 (m, 5H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 2H); MS (ESI): m/z 789.1 (M+H).

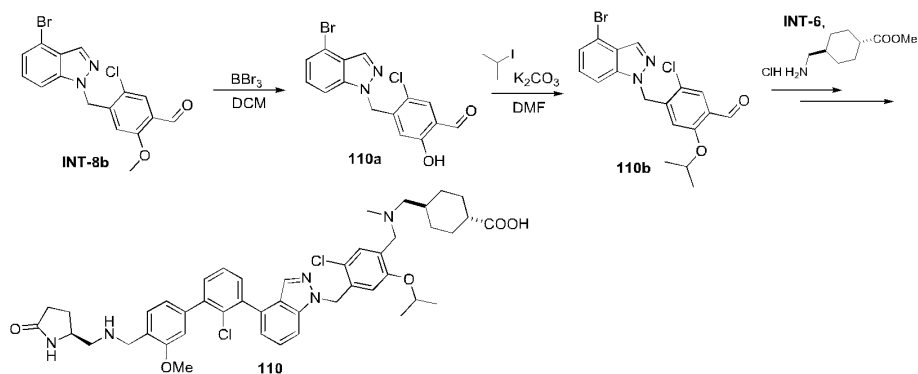
实施例 109:



从顺式-(N-BOC-4-氨基环己基)乙酸起, 参照化合物 **INT-14** 的合成得到化合物 **109a**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.95 (brs, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 4H), 1.54 – 1.38 (m, 4H).

从化合物 **109a** 和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **109**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 6H); MS (ESI): m/z 798.3 (M+H).

实施例 110:

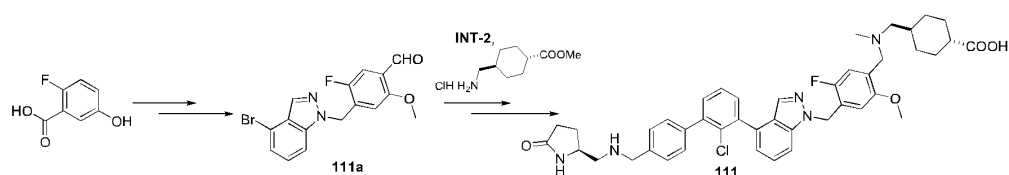


在冰浴条件下，在溶有化合物 **INT-8b** (500 mg, 1.32 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液, 3.95 mL); 反应液在相同条件下搅拌 1 小时。反应液中加入冰水 (30 mL) 淬灭, 所得混合液进一步搅拌半小时; 水相后二氯甲烷萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱层析得到白色固体 **110a** (370 mg, 收率: 76.8%)。MS (ESI): m/z 365.2 (M+H).

从化合物 **110a** 起, 参照化合物 **INT-8a** 的烷基化反应步骤得到化合物 **110b**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.55 – 4.32 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

从化合物 **110b**, 化合物 **INT-6** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **44** 的合成得到化合物 **110**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 9H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.68 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.86 – 0.76 (m, 2H); MS (ESI): m/z 826.3 (M+H).

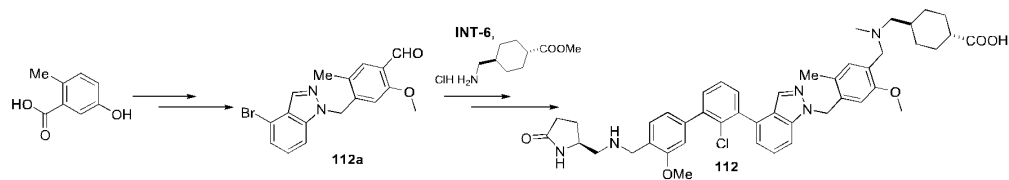
实施例 111:



从 2-氟-5-羟基苯甲酸起, 参照化合物 **INT-1c** 和化合物 **INT-8b** 的合成得到化合物 **111a**。MS (ESI): m/z 363.1 (M+H).

从化合物 **111a**, 化合物 **INT-2** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **44** 的合成得到化合物 **111**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 6H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 0.85 – 0.76 (m, 2H); MS (ESI): m/z 752.3 (M+H).

实施例 112:

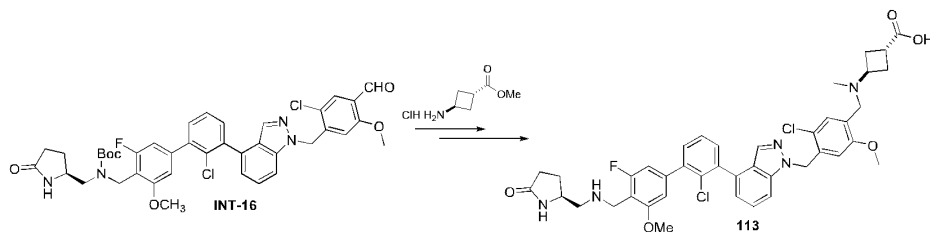


从 5-羟基-2-甲基苯甲酸起, 参照化合物 **INT-1c** 和化合物 **INT-8b** 的合成得到化合物 **112a**。MS (ESI): m/z 359.2 (M+H).

从化合物 **112a**, 化合物 **INT-6** 和止血环酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **44** 的合成得到化合物 **112**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 9H), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.86 – 0.75 (m,

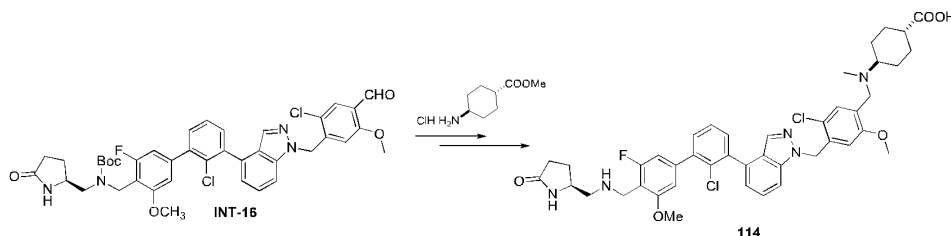
2H); MS (ESI): m/z 778.4 (M+H).

实施例 113:

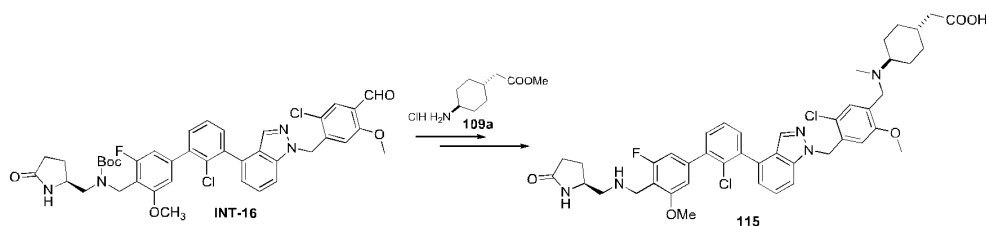


从化合物 **INT-16** 和反式-4-氨基环丁甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **113**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 – 3.25 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 1.99 (m, 5H), 1.92 (s, 3H), 1.69 – 1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 774.2 (M+H).

实施例 114:

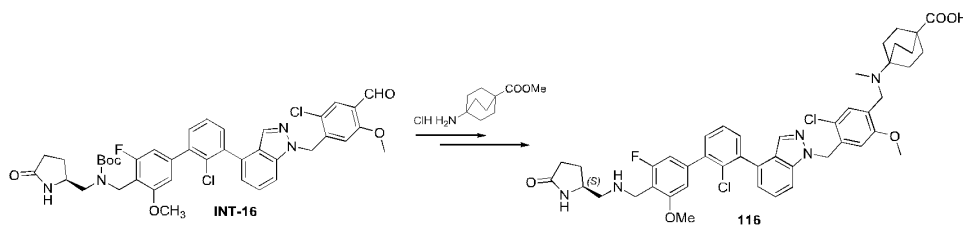


从化合物 **INT-16** 和反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **114**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (brs, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.40 – 2.35 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 7H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 802.2 (M+H).

实施例 115:

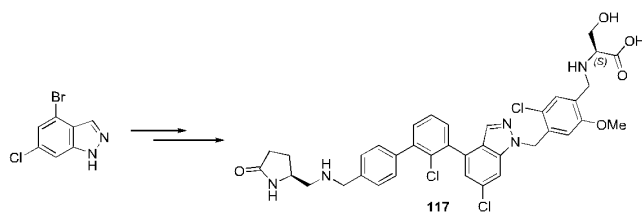
从化合物 **INT-16** 和化合物 **109a** 起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **115**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.60 – 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 2.02 (m, 5H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 2H), 0.98 – 0.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z 816.2 ($\text{M}+\text{H}$).

实施例 116:

从化合物 **INT-16** 和 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **116**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 6H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 6H); MS (ESI): m/z 828.1 ($\text{M}+\text{H}$).

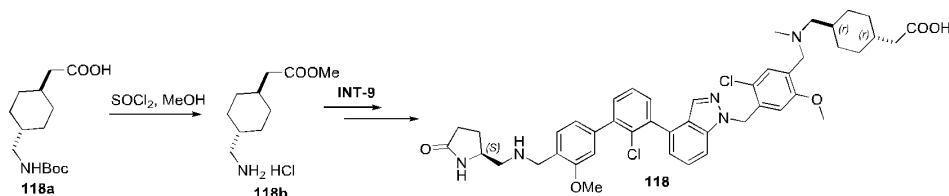
实施例 117:



从 4-溴-6-氯吡唑起, 参照化合物 **INT-8** 和化合物 **30** 的合成得到化合物 **117**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 8H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.74 (brs, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 7H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.57 – 2.55 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 736.0 (M+H).

实施例 118:

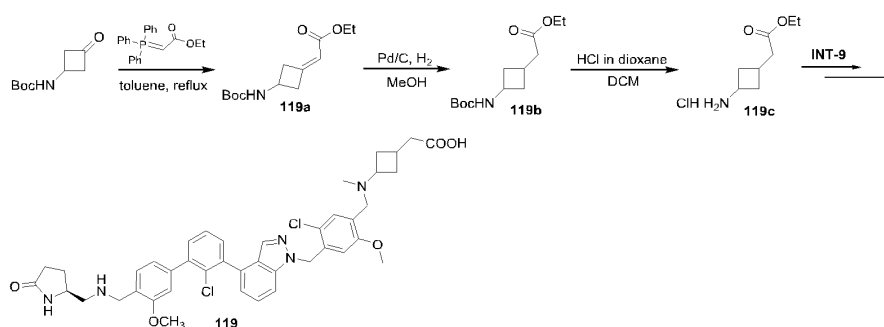


从化合物 **118a** 起, 参照化合物 **INT-14** 的合成得到化合物 **118b**。

从化合物 **118b** 和化合物 **INT-9** 起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **118**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 10H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 3H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 0.97 – 0.86 (m, 2H), 0.83 – 0.75 (m, 2H); MS (ESI): m/z 812.2 (M+H).

实施例 119:



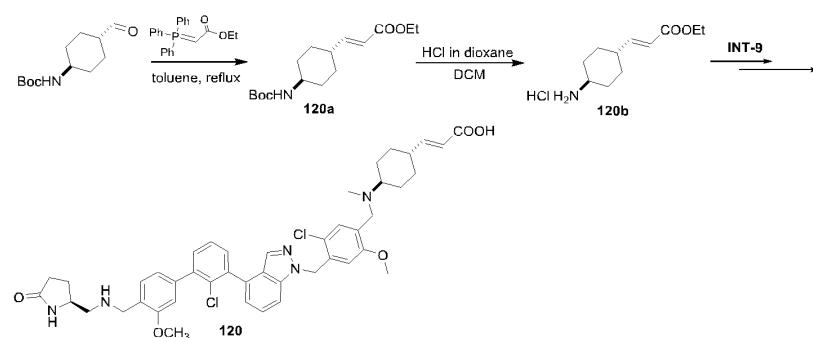
在氮气气氛下，将溶有 3-氧代环丁基氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g, 5.4 mmol) 和乙氧甲酰基亚甲基三苯基膦 (2.1 g, 5.9 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液在 110°C 条件下搅拌 6 小时。反应液中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)；水相进一步用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。残余物用硅胶柱层析得到白色固体 **119a** (1.1 g, 收率: 79.8%)。MS (ESI): m/z 256.3 (M+H)。

在氢气气氛下，将混有化合物 **119a** (1.1 g, 4.3 mmol)，钯 (10% w/w 吸附在活性炭，150 mg) 的甲醇 (15 mL) 溶液在 25°C 条件下搅拌过夜。反应液过滤，滤液浓缩得到白色固体 **119b** (1.1 g, 收率: 99.8%)。MS (ESI): m/z 258.3 (M+H)。

在溶有化合物 **119b** (1.1 g, 4.3 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中加入盐酸 (4M 在 1, 4-二氧六环中, 5.4 mL)；所得反应液在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩后得到无色油状物 **119c** (0.83 g, 收率: 99.5%)。

从化合物 **119c** 和化合物 **INT-9** 起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **119** (从核磁判断，该化合物应该为顺反异构体的混合物，比例为 6 : 4)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 0.4H), 2.74 – 2.69 (m, 0.6H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.27 (m, 1.2H), 2.23 – 2.06 (m, 5H), 2.04 – 1.97 (m, 0.8H), 1.91 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 0.8H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1.2H); MS (ESI): m/z 770.0 (M+H)。

实施例 120:

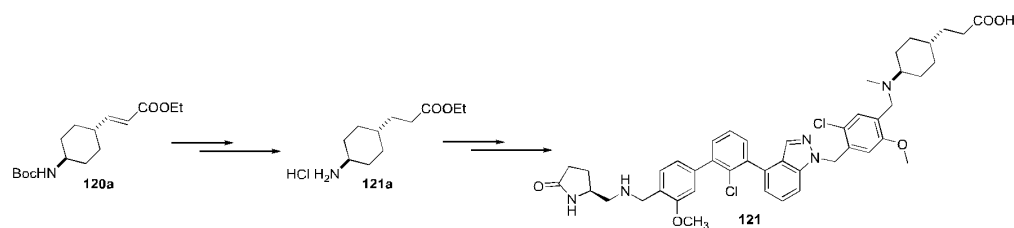


从反式-4-(Boc-氨基)环己基甲醛起，参照化合物 **119a** 和化合物 **119c** 的合成得到化合物 **120b**。MS (ESI): m/z 198.6 (M+H)。

从化合物 **120b** 和化合物 **INT-9** 起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **120**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 7H), 1.86 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI): m/z 810.2 (M+H)。

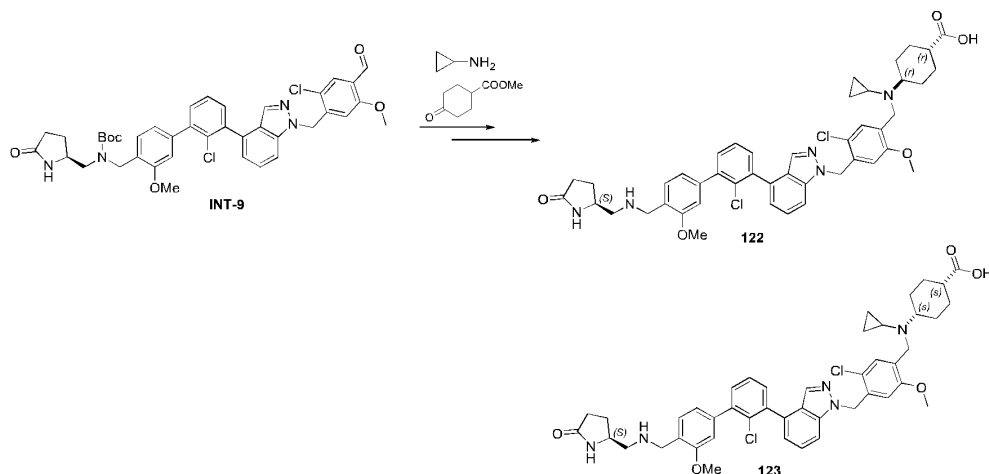
实施例 121:



从化合物 **120a** 起，参照化合物 **119** 的合成得到化合物 **121**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (brs, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m,

1H), 2.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 6H), 1.81 – 1.65 (m, 5H), 1.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.29 – 1.17 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 1H), 0.92 – 0.82 (m, 2H); MS (ESI): m/z 812.2 (M+H)。

实施例 122 和 123:



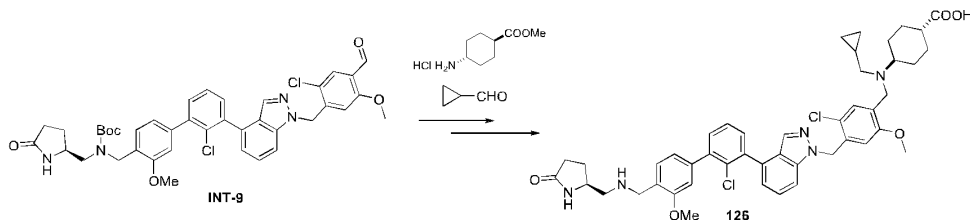
从化合物 **INT-9**, 环丙胺和 4-氧代环己甲酸甲酯起, 参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **122** 和化合物 **123**。

化合物 **122**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 – 3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 5H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); MS (ESI): m/z 810.2 (M+H)。

化合物 **123**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 – 3.70 (m, 2H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 5H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.60 –

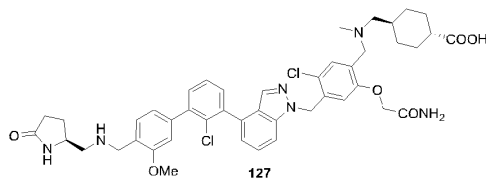
1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H); MS (ESI): m/z 860.1 (M+H)。

实施例 126:



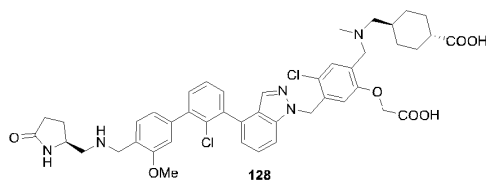
从化合物 **INT-9**，反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和环丙甲醛起，参照化合物 **44** 的合成得到化合物 **126**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 7.68 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 4H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 5H), 0.75 – 0.69 (m, 1H), 0.37 – 0.31 (m, 2H), 0.03 – 0.00 (m, 2H); MS (ESI): m/z 824.1 (M+H)。

实施例 127:



参照化合物 **110** 的合成，将异丙基碘换成 2-溴乙酰胺，得到化合物 **127**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 2H), 2.15 – 2.09 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.83 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.66 (m, 1H), 1.46 – 1.43 (m, 1H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 0.83 – 0.78 (m, 2H); MS (ESI): m/z 841.2 (M+H)。

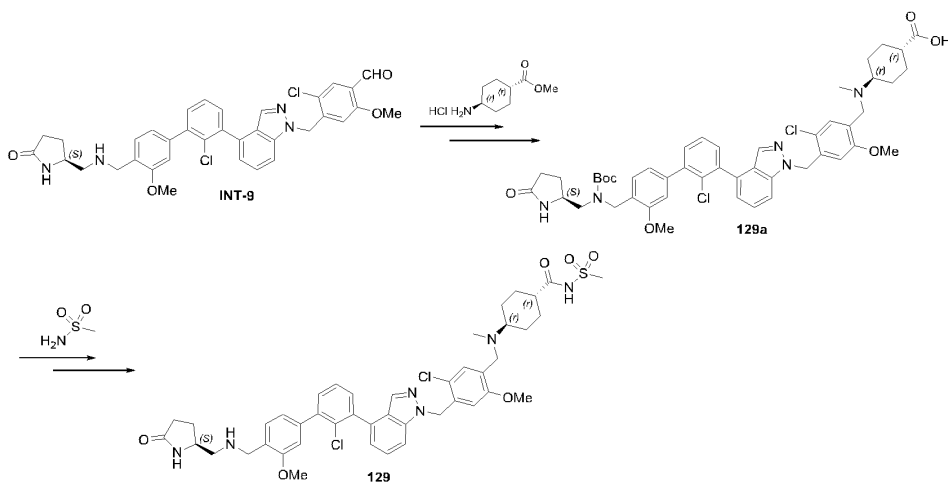
实施例 128:



参照化合物 **110** 的合成, 将异丙基碘换成 2-溴乙酸叔丁酯, 得到化合物 **128**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 5H), 1.86 – 1.80 (m, 4H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 2H); MS (ESI): m/z 843.2 (M+H)。

实施例 129:

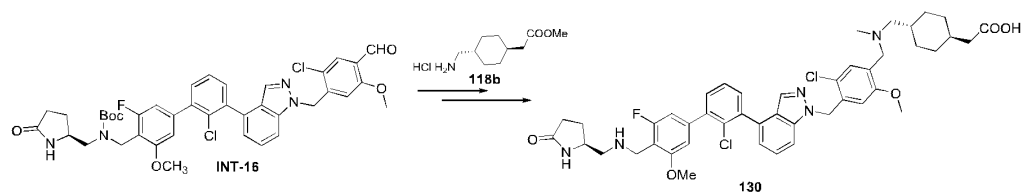


从化合物 **INT-9** 和反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **44** 的合成 (不包括最后一步脱 Boc) 得到化合物 **129a**。MS (ESI): m/z 883.6 (M+H)。

从化合物 **129a** 和甲磺酰胺起, 参照化合物 **82a** 合成中酸胺缩合条件和化合物 **1** 的最后一步脱 Boc 条件得到化合物 **129**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70

(s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 4H); MS (ESI): m/z 861.3 (M+H)。

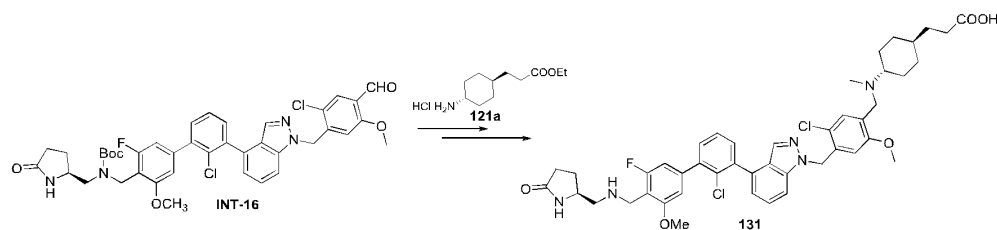
实施例 130:



从化合物 **INT-16** 和化合物 **118b** 起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **130**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 10H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H); MS (ESI): m/z 830.1 (M+H)。

实施例 131:

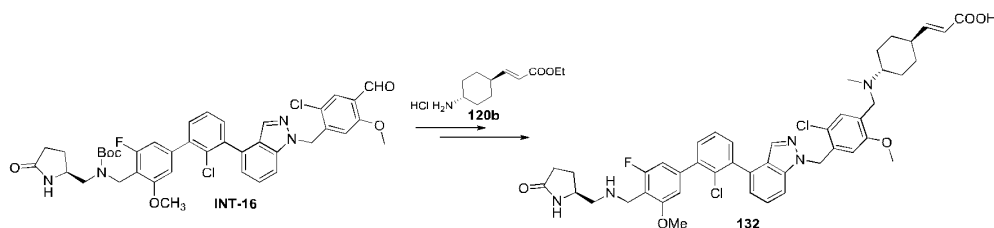


从化合物 **INT-16** 和化合物 **121a** 起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **131**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (s,

3H), 3.44 (s, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 2.02 (m, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 4H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 1H), 0.89 – 0.82 (m, 2H); MS (ESI): m/z 830.1 (M+H)。

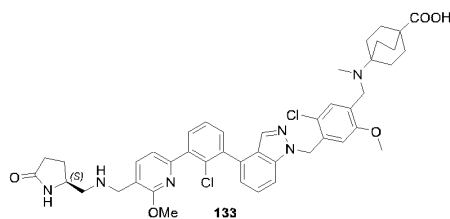
实施例 132:



从化合物 **INT-16** 和化合物 **120b** 起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **132**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.76 – 6.69 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 8H), 1.84 – 1.74 (m, 4H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI): m/z 828.1 (M+H)。

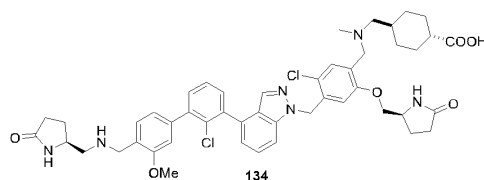
实施例 133:



参考化合物 **91** 的合成, 将止血环酸甲酯盐酸盐换成 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **133**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (s,

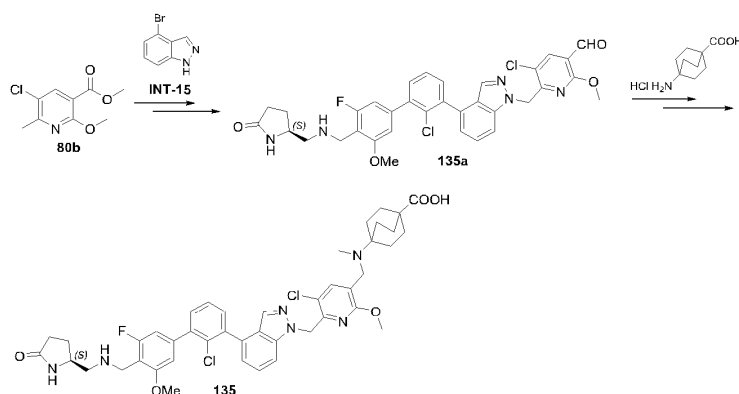
2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 7H), 1.61 – 1.54 (m, 6H); MS (ESI): m/z 811.1 (M+H)。

实施例 134:



参照化合物 **110** 的合成，将异丙基碘换成(S)-5-溴甲基-2-吡咯烷酮，得到化合物 **134**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.70 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.08 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 5H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 2H); MS (ESI): m/z 881.2 (M+H)。

实施例 135:

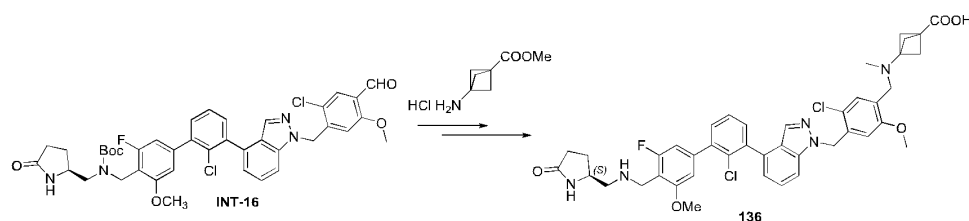


从化合物 **80b**, 4-溴吡啶和化合物 **INT-15** 起，参照化合物 **73a** 和化合物 **INT-16** 的合成得到化合物 **135a**。MS (ESI): m/z 661.4 (M+H)。

从化合物 **135a** 和 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐起，参照化合物

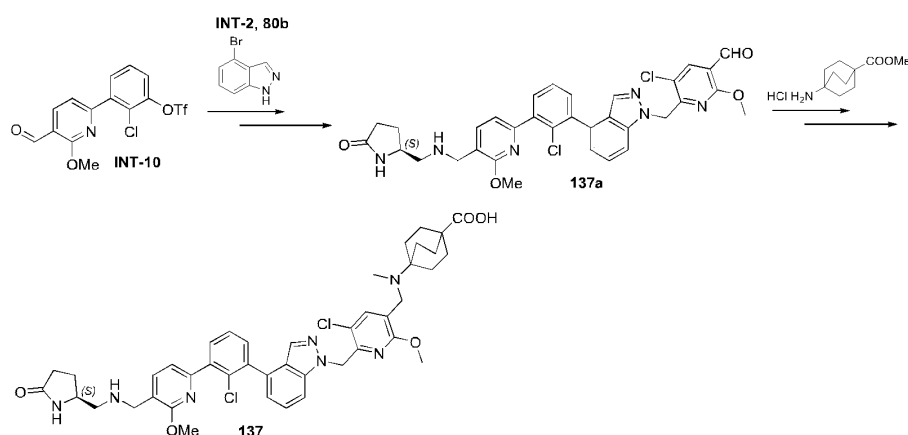
101 的合成得到化合物 **135**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 – 3.73 (m, 2H), 3.58 – 3.56 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.51–2.50 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.70 – 1.67 (m, 6H), 1.64 – 1.62 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 6H); MS (ESI): m/z 829.2 (M+H)。

实施例 136:



从化合物 **INT-16** 和 3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **136**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 6H), 1.89 (s, 6H), 1.68 – 1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 786.0 (M+H)。

实施例 137:

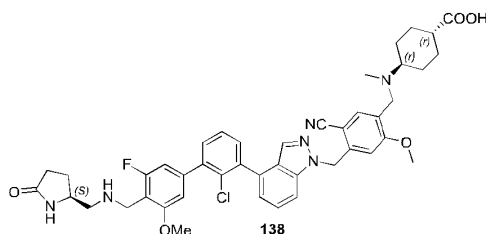


从化合物 **INT-10**, 化合物 **INT-2**, 化合物 **80b** 和 4-溴吡啶起, 参照化合物 **INT-3**,

化合物 **73a** 和化合物 **16** 的合成得到化合物 **137a**。MS (ESI): m/z 644.3 (M+H)。

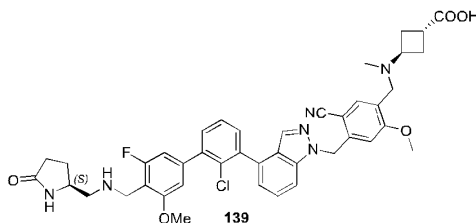
从化合物 **137a** 和 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **137**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.80 (m, 3H), 7.70 – 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 – 3.71 (m, 2H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (brs, 2H), 2.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 7H), 1.56-1.52 (m, 6H); MS (ESI): m/z 812.1 (M+H)。

实施例 138:



参照化合物 **107** 的合成, 将化合物 **INT-6** 换成化合物 **INT-15**, 得到化合物 **138**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.97 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 3H), 1.94 – 1.92 (m, 2H), 1.81 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 5H); MS (ESI): m/z 793.0 (M+H)。

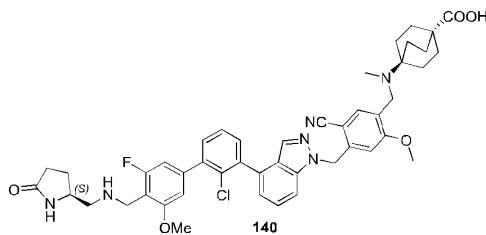
实施例 139:



参照化合物 **138** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成反式-4-氨基环丁甲酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **139**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s,

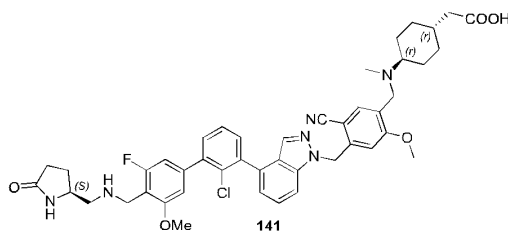
1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.26 (brs, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 5H), 1.92 (s, 3H), 1.66 – 1.62 (m, 1H); MS (ESI): m/z 765.1 (M+H).

实施例 140:



参照化合物 **138** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成 4-氨基双环 [2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **140**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 6H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 6H); MS (ESI): m/z 819.0 (M+H)。

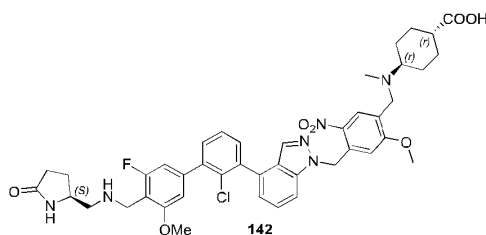
实施例 141:



参照化合物 **138** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成化合物 **INT-14**, 得到化合物 **141**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.95 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (d, J = 4.1 Hz, 2H),

3.69 (s, 3H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 2H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 5H), 1.77 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H); MS (ESI): m/z 807.1 (M+H)。

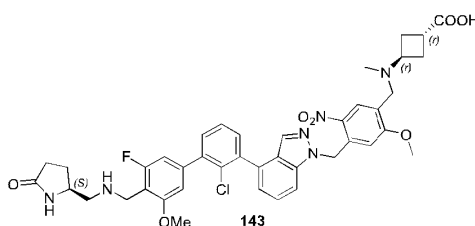
实施例 142:



参照化合物 **92** 的合成, 将化合物 **INT-6** 换成化合物 **INT-15**, 得到化合物 **142**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 813.3 (M+H)。

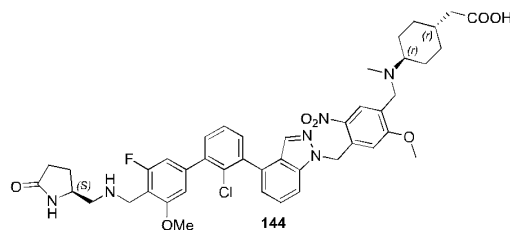
实施例 143:



参照化合物 **142** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成反式-4-氨基环丁甲酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **143**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m,

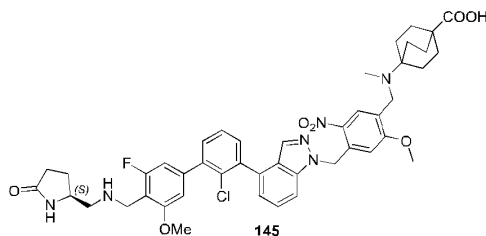
5H), 1.95 (s, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 785.3 (M+H)。

实施例 144:

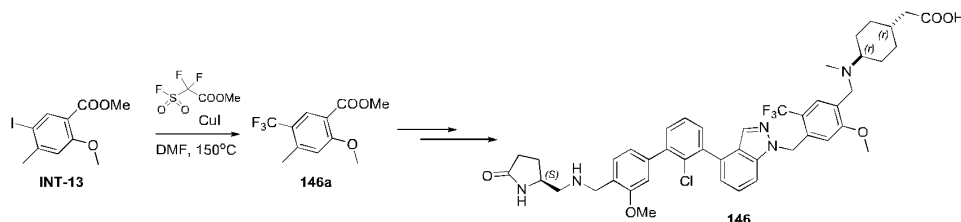


参照化合物 **142** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成化合物 **INT-14**, 得到化合物 **144**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.36 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 5H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 2H); MS (ESI): m/z 827.1 (M+H)。

实施例 145:

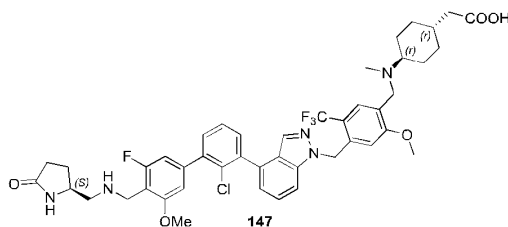


参照化合物 **142** 的合成, 将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成 4-氨基双环 [2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **145**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 6H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (s, 6H); MS (ESI): m/z 839.1 (M+H)。

实施例 146:

在混有化合物 **INT-13** (50 mg, 0.16 mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (314 mg, 1.6 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (156 mg, 0.82 mmol); 所得混合液在 150 度条件下搅拌 4 小时。反应液过滤后, 滤液中加入乙酸乙酯和水的混合液 (100 mL, *v/v*=1/1)。所得有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱层析得到白色固体 **146a** (40 mg, 收率: 98.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 249.0 (M+H)。

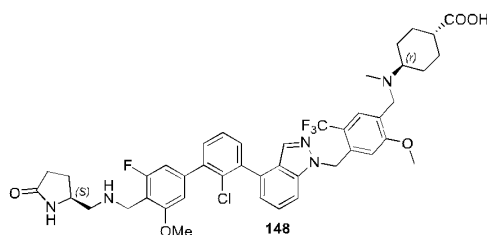
从化合物 **146a** 起, 参照化合物 **92** 的合成, 其中将反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐换成化合物 **INT-14**, 得到化合物 **146**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 6H), 2.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 5H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.97 – 0.87 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 832.2 (M+H)。

实施例 147:

参照化合物 **146** 的合成, 将化合物 **INT-6** 换成化合物 **INT-15**, 得到化合物

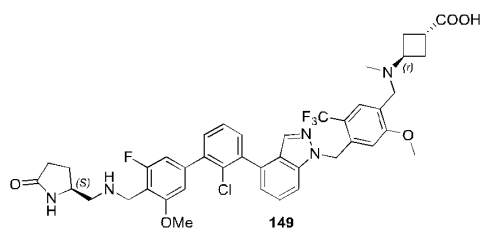
147. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 5H), 1.77 – 1.69 (m, 4H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H); MS (ESI): m/z 850.1 (M+H).

实施例 148:



参照化合物 **147** 的合成，将化合物 **INT-14** 换成反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐，得到化合物 **148**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 4H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 4H); MS (ESI): m/z 836.1 (M+H).

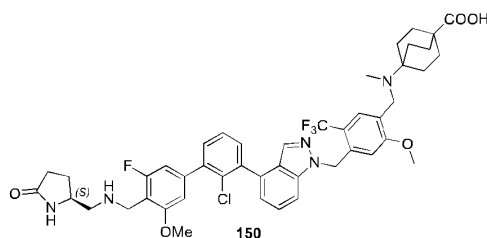
实施例 149:



参照化合物 **147** 的合成，将化合物 **INT-14** 换成反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐，得到化合物 **149**。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.34 (s,

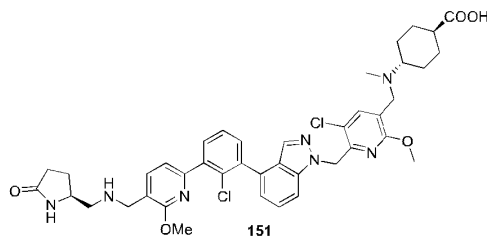
1H), 5.83 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.68 – 1.61 (m, 1H); MS (ESI): m/z 808.1 (M+H)。

实施例 150:



参照化合物 **147** 的合成，将化合物 **INT-14** 换成 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐，得到化合物 **150**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 – 1.68 (m, 6H), 1.66 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 6H); MS (ESI): m/z 862.1 (M+H)。

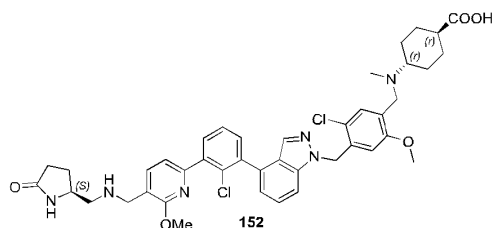
实施例 151:



参照化合物 **137** 的合成，将 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐换成反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐，得到化合物 **151**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.78 (m, 3H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.55 – 2.53 (m,

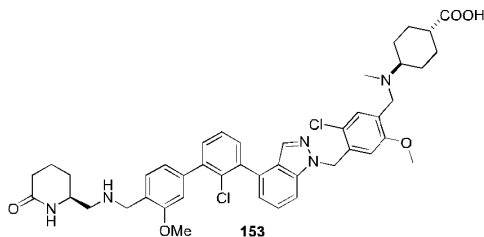
2H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 786.0 (M+H)₀.

实施例 152:



参考化合物 **91** 的合成, 将止血环酸甲酯盐酸盐换成反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐, 得到化合物 **152**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.56 – 2.55 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.34 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): m/z 784.8 (M+H)。

实施例 153:

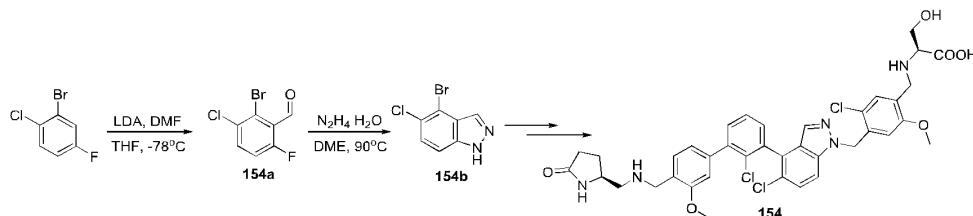


参考化合物 **57** 的合成, 将化合物 **INT-2** 换成化合物 **INT-17**, 得到化合物 **153**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (brs, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 3H),

2.13 (s, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 6H); MS (ESI): m/z 799.1 (M+H)。

实施例 154:

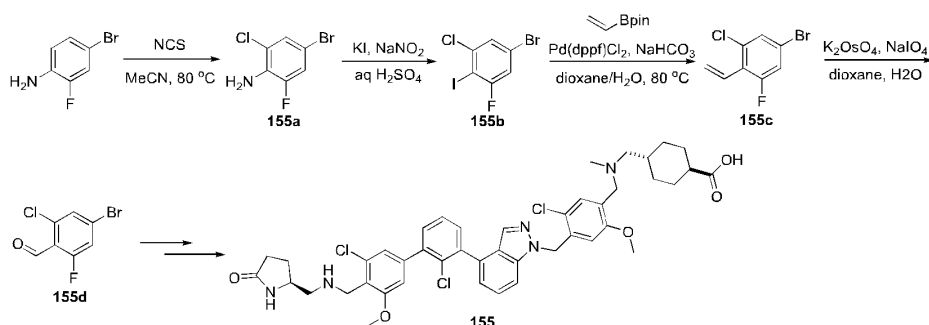


在-78°C条件下,将二异丙基氨基锂(2.0 M的四氢呋喃溶液, 2.6 mL)加入至溶有1-氯-2-溴-4-氟苯(1.0 g, 4.8 mmol)的四氢呋喃(6 mL)溶液中;所得反应液在相同温度下搅拌1小时。随后N,N-二甲基甲酰胺(1.7 g, 24 mmol)加入至反应液中,所得混合液进一步在-78°C条件下搅拌1小时。反应液用氯化铵水溶液(40 mL, 5% w/w)淬灭,水相用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3)。合并有机相,用饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物用硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 10/1)分离得到白色固体**154a**(830 mg, 收率: 73.2%)。MS (ESI): m/z 237.1 (M+H)。

在90°C条件下,将混有化合物**154a**(830 mg, 3.5 mmol),水合肼(2.0 mL, 85%分析纯度)的乙二醇二甲醚(5 mL)搅拌3小时。待反应冷却后,乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)加入至反应液;有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物用硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 10/1)分离得到淡黄色固体**154b**(725 mg, 收率: 89.6%)。MS (ESI): m/z 231.0 (M+H)。

从化合物**154b**起,参照化合物INT-9和化合物**30**的合成得到化合物**154**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 – 3.73 (m, 3H), 3.65 – 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.13 – 3.11 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 765.9 (M+H)。

实施例 155:



在溶有 4-溴-2-氟苯胺 (1.0 g, 5.3 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (843 mg, 6.3 mmol); 反应液在回流条件下搅拌 2 小时。待反应液冷却后加入 5% 碳酸钾水溶液 (50 mL); 所得水相用二氯甲烷萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚作为洗脱剂) 分离得到白色固体 **155a** (1.0 g, 收率: 84.6%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.04 (brs, 2H)。

在室温条件下, 将溶有化合物 **155a** (1.0 g, 4.5 mmol) 的硫酸水溶液 (25% w/w) 搅拌半小时; 随后冷却至 -5°C 后缓慢滴加溶有亚硝酸钠 (369 mg, 5.4 mmol) 的水 (5 mL) 溶液。反应液在 -5°C 条件下进一步搅拌 1 小时; 并在相同温度下缓慢滴加溶有碘化钾 (1.5 g, 8.9 mmol) 的乙酸乙酯和水的混合溶液 (50 mL, v/v = 3/2)。所得反应液在室温条件下反应 1 小时。反应液经分层后, 水相进一步用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 2); 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚作为洗脱剂) 分离得到无色油状物 **155b** (800 mg, 收率: 53.6%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H)。

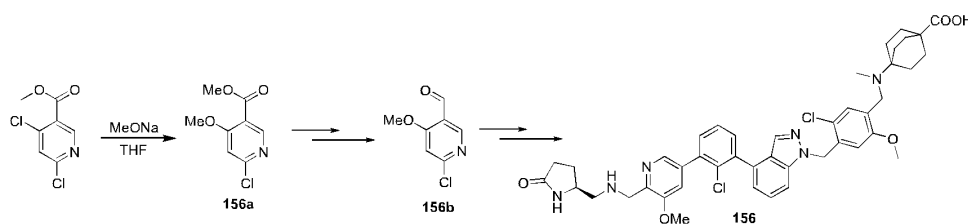
在氮气氛围和 80°C 条件下, 将混有化合物 **155b** (1.0 g, 3.0 mmol), 乙烯基硼酸频哪醇酯 (1.4 g, 9.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (109 mg, 0.15 mmol) 和碳酸氢钠 (504 mg, 6.0 mmol) 的 1,4-二氧六环和水的混合溶液 (11 mL, v/v = 10/1) 搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚作为洗脱剂) 分离得到无色油状物 **155c** (550 mg, 收率: 58.7%)。

在室温条件下, 将混有化合物 **155c** (520 mg, 2.2 mmol) 的 1,4-二氧六环和水

的混合溶液 (6 mL, v/v = 1/1) 中加入二水合钼酸钾 (8.1 mg, 0.02 mmol) 和高碘酸钠 (1.4 g, 6.6 mmol); 反应液在相同温度下搅拌 2 小时。反应液中加入水 (30 mL), 并用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, v/v = 10/1) 分离得到无色油状物 **155d** (400 mg, 收率: 76.3%)。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.40 (brs, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H)。

从化合物 **155d** 起, 参照化合物 **INT-16** 和化合物 **101** 的合成得到化合物 **155**。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 – 3.83 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 8H), 1.86 – 1.77 (m, 4H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 3H), 0.85 – 0.75 (m, 2H); MS (ESI): m/z 832.2 (M+H)。

实施例 156:



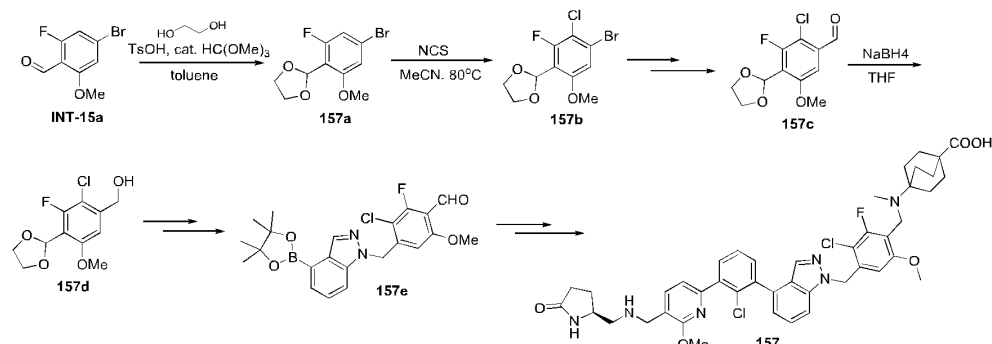
将甲醇钠 (1.8 g, 33.5 mmol) 加入至溶有 4,6-二氯烟酸甲酯 (4.6 g, 22.3 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液; 所得反应液在 50°C 条件下搅拌 16 小时。反应液中 加入水 (100 mL); 并用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **156a** (2.8 g, 收率: 62.2%)。MS (ESI): m/z 202.1 (M+H)。

从化合物 **156a** 起, 参照化合物 **72c** 的合成得到化合物 **156b**。MS (ESI): m/z 172.1 (M+H)。

从化合物 **156b** 起, 参照化合物 **INT-10** 和化合物 **133** 的合成得到化合物 **156**。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H),

6.68 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.77 – 1.67 (m, 7H), 1.61 – 1.52 (m, 6H); MS (ESI): m/z 811.1 (M+H)。

实施例 157:



从化合物 **INT-15a** 起, 参照化合物 **INT-1e** 的合成得到化合物 **157a**。MS (ESI): m/z 276.8 (M+H)。

从化合物 **157a** 起, 参照 **155c** 的合成得到化合物 **157c**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

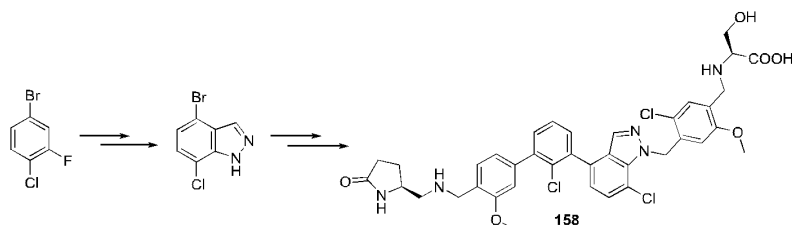
在 0°C 条件下, 将硼氢化钠 (29 mg, 0.77 mmol) 加入至溶有化合物 **157c** (400 mg, 1.53 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液; 反应液随后在室温条件下搅拌半小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠 (20 mL) 溶液, 并用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色固体 **157d** (400 mg, 收率: 99.2%)。MS (ESI): m/z 263.3 (M+H)。

从化合物 **157d** 起, 参照化合物 **INT-8c** 和化合物 **INT-1i** 的合成得到化合物 **157e**。MS (ESI): m/z 445.5 (M+H)。

从化合物 **157e** 起, 参照化合物 **133** 的合成得到化合物 **157**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H), 1.89 (s, 3H),

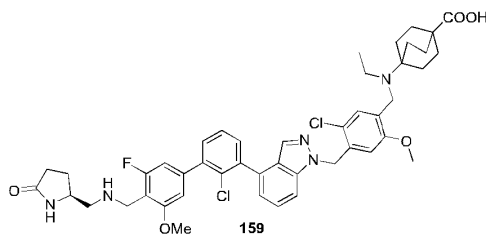
1.74 – 1.69 (m, 6H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 6H); MS (ESI): m/z 829.3 (M+H)。

实施例 158:



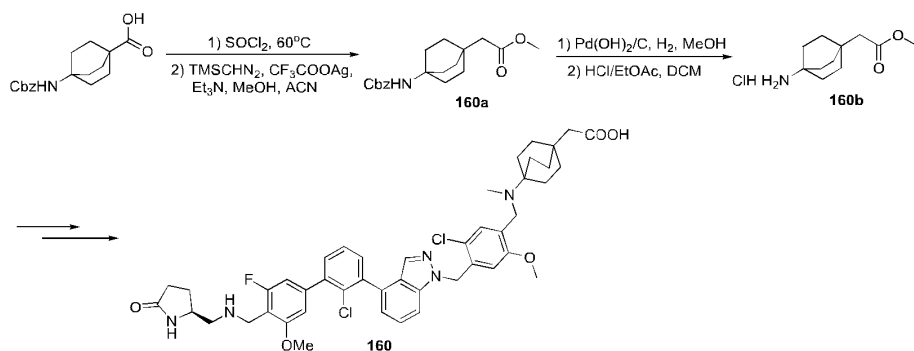
从 1-氯-2-氟-4-溴苯起, 参照化合物 **154** 的合成得到化合物 **158**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.04 – 6.00 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 1H); MS (ESI): m/z 766.0 (M+H)。

实施例 159:



参照化合物 **116** 的合成, 将还原胺化步骤中用的甲醛换成乙醛得到化合物 **159**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 4H), 2.10 – 2.03 (m, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.51 (m, 6H), 0.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 842.1 (M+H)。

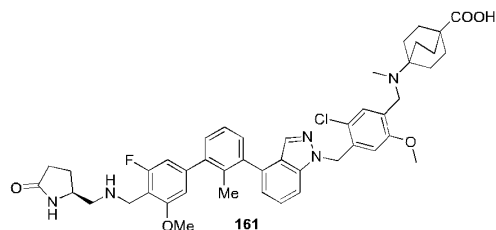
实施例 160:



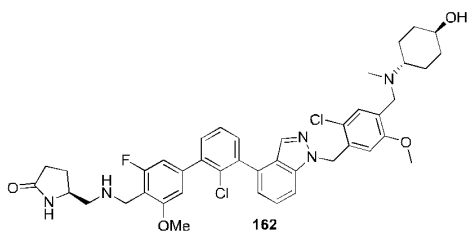
在 60°C 条件下, 将溶有 4-((苄氧基)羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸 (150 mg, 0.49 mmol) 的二氯亚砷 (2 mL) 溶液搅拌 2 小时。反应液浓缩后, 残余物用乙腈 (3 mL) 溶解, 并加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (2 M 在正己烷中, 0.24 mL); 所得反应液在室温条件下搅拌 2 小时。随后在 0°C 条件下, 在上述溶液中加入三乙胺 (0.13 mL), 三氟乙酸银 (154 mg, 0.70 mmol) 和甲醇 (1 mL); 所得反应液在室温条件下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液浓缩; 残留物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **160a** (50 mg, 收率: 32.4%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 – 7.26 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 6H), 1.55 – 1.42 (m, 6H); MS (ESI): m/z 332.4 (M+H)。

在室温条件和氢气氛围下, 将溶有化合物 **160a** (100 mg, 0.30 mmol) 和氢氧化钯 (10% w/w 在活性炭, 20 mg) 的甲醇 (3 mL) 溶液搅拌 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后残余物用二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 并且滴加盐酸 (4 M 在乙酸乙酯, 0.15 mL); 所得反应液在室温搅拌半小时。反应液浓缩后得到固体残余物, 用乙酸乙酯洗涤得到白色固体 **160b** (60 mg, 收率: 85.1%)。MS (ESI): m/z 198.5 (M+H)。

从化合物 **INT-16** 和化合物 **160b** 起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **160**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 12H); MS (ESI): m/z 842.3 (M+H)。

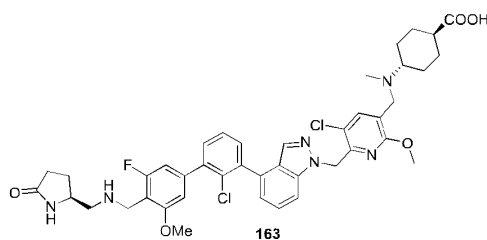
实施例 161:

参照化合物 **116** 的合成, 将 2-氯-1,3-二溴苯换成 2-甲基-1,3-二溴苯, 得到化合物 **161**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 6H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 808.1 (M+H)。

实施例 162:

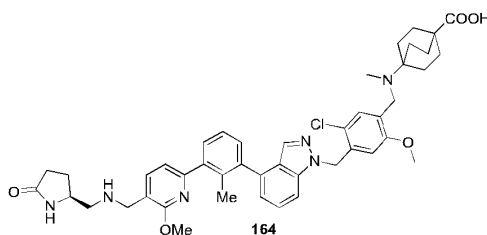
从化合物 **INT-16** 和反式-4-氨基环己醇起, 参照化合物 **101** 的合成得到化合物 **162**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.33 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 6H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 1.14 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 774.1 (M+H)。

实施例 163:



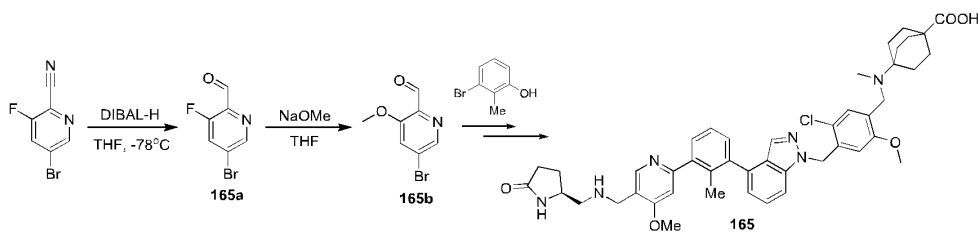
参照化合物 **135** 的合成，将 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯盐酸盐换成反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐，得到化合物 **163**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 5.83 – 5.76 (m, 2H), 3.88 – 3.83 (m, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.40 – 3.38 (m, 2H), 3.37 – 3.36 (m, 3H), 2.51 – 2.50 (m, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 6H), 1.90 – 1.81 (m, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.24 – 1.16 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 803.1 (M+H)。

实施例 164:



参照化合物 **133** 的合成，将 2-氯-1,3-二溴苯换成 2-甲基-1,3-二溴苯，得到化合物 **164**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 6H), 1.69 – 1.65 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 791.0 (M+H)。

实施例 165:

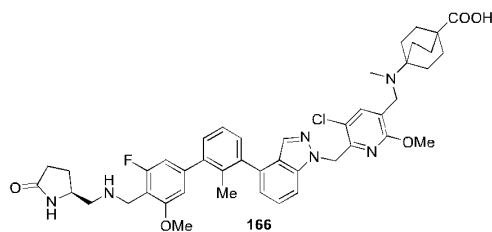


在-78°C条件和氮气氛围下，将二异丁基氢化铝（1 M在甲苯中，30.6 mL）缓慢滴加至溶有5-溴-3-氟-2-吡啶甲腈（4.1 g，20.4 mmol）的四氢呋喃（40 mL）溶液中；反应液随后在相同温度下搅拌2小时。随后反应液中加入水（50 mL），并用硅藻土过滤；所得滤液用乙酸乙酯萃取（50 mL x 2）。合并有机相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到白色固体 **165a**（2.7 g，收率：64.9%）。MS (ESI): m/z 204.0 (M+H)。

从化合物 **165a** 起，参照化合物 **156a** 的合成得到化合物 **165b**。MS (ESI): m/z 216.3 (M+H)。

从化合物 **165b** 和 3-溴-2-甲基苯酚起，参照化合物 **INT-10** 和化合物 **133** 的合成得到化合物 **165**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 – 1.71 (m, 6H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 6H); MS (ESI): m/z 791.0 (M+H)。

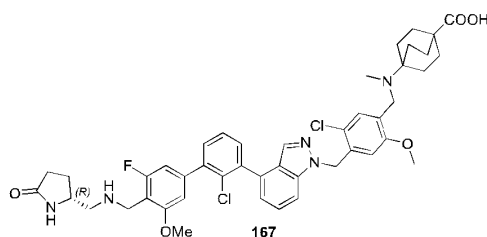
实施例 166:



参照化合物 **135** 的合成，将 2-氯-1,3-二溴苯换成 2-甲基-1,3-二溴苯，得到化

合物 **166**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.76 – 1.70 (m, 6H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 6H); MS (ESI): m/z 809.1 (M+H)。

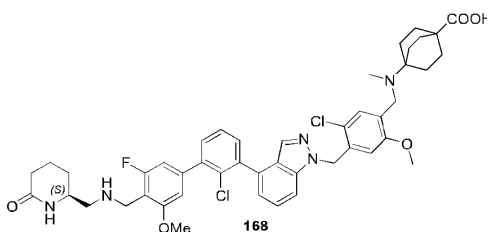
实施例 167:



参照化合物 **133** 的合成, 将化合物 **INT-2** 换成化合物 **67a**, 得到化合物 **167**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.54 – 2.53 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 – 1.70 (m, 6H), 1.67 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.54 (m, 6H); MS (ESI): m/z 828.1 (M+H)。

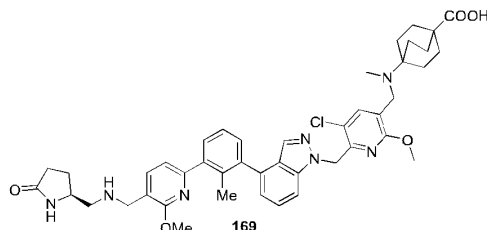
实施例 168:



参照化合物 **133** 的合成, 将化合物 **INT-2** 换成化合物 **INT-18**, 得到化合物 **168**。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.36 – 3.35

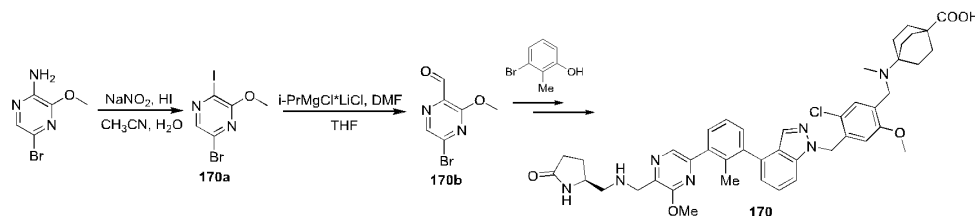
(m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 8H), 1.58 – 1.54 (m, 7H), 1.34 – 1.27 (m, 1H); MS (ESI): m/z 842.1 (M+H)。

实施例 169:



参照化合物 **137** 的合成, 将 2-氯-1,3-二溴苯换成 2-甲基-1,3-二溴苯, 得到化合物 **169**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 7H), 1.61 – 1.44 (m, 6H); MS (ESI): m/z 792.2 (M+H)。

实施例 170:



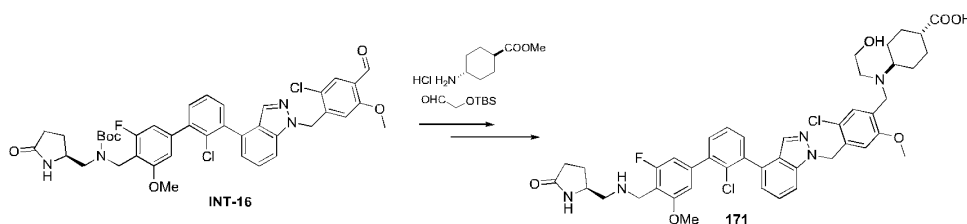
在 0°C 条件下, 将溶有亚硝酸钠 (10 g, 147 mmol) 的水 (50 mL) 溶液缓慢滴入预先溶有 2-氨基-5-溴-3-甲氧基吡嗪 (2 g, 9.8 mmol) 和氢碘酸 (57% w/w, 50 mL) 的乙腈和水的混合溶液 (250 mL, v/v = 3/2)。反应液在搅拌条件下升至 50°C, 并且在该条件下反应 16 小时。反应液用 20% 氢氧化钠水溶液中和, 并用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2)。合并有机相用饱和硫代硫酸钠溶液和饱和食盐水 (各 150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到棕色固体 **170a** (1.55 g, 收率: 50.2%)。

在氮气氛围和 -40°C 条件下, 将异丙基氯化镁-氯化锂 (1.3 M 的四氢呋喃溶

液, 1.83 mL) 缓慢滴至预先溶有化合物 **170a** (500 mg, 1.6 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中。反应液在相同条件下进一步搅拌半小时, 随后升至 15°C 后缓慢加入 N, N-二甲基甲酰胺 (1.2 mL); 所得反应液在 15°C 条件下进一步搅拌 2 小时。反应液用柠檬酸中和, 并用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析分离得到淡黄色固体 **170b** (300 mg, 收率: 87.1%)。MS (ESI): m/z 217.0 (M+H)。

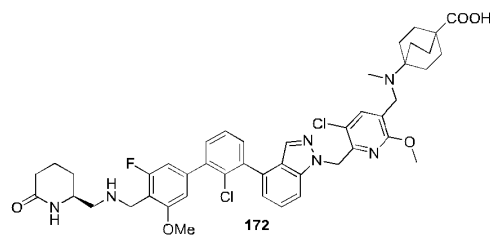
从化合物 **165b** 和 3-溴-2-甲基苯酚起, 参照化合物 **INT-10** 和化合物 **133** 的合成得到化合物 **170**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 7H), 1.58 – 1.53 (m, 6H); MS (ESI): m/z 792.1 (M+H)。

实施例 171:



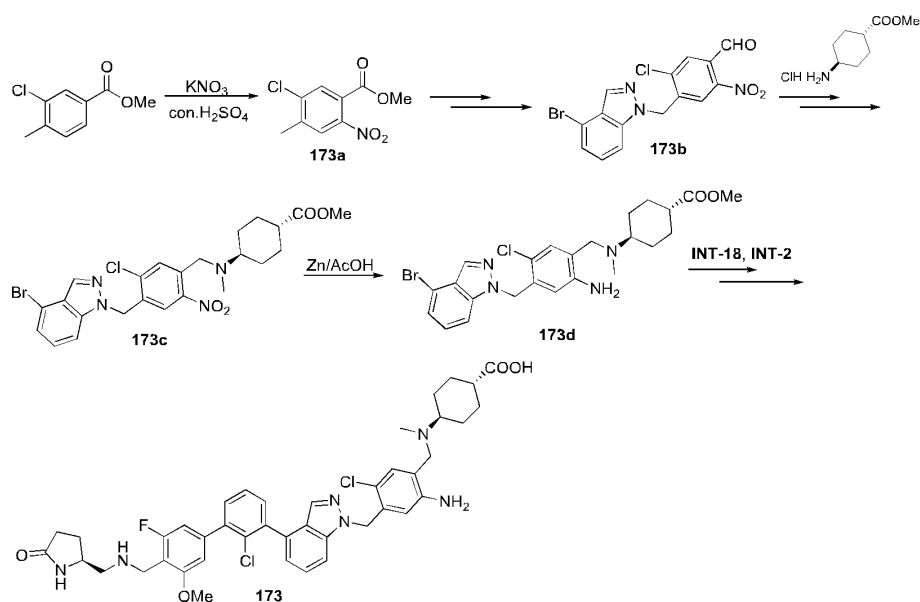
从化合物 **INT-16**, 反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐和叔丁基二甲基硅氧烷基乙醛起, 参照化合物 **125** 的合成得到化合物 **171**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (m, 2H), 3.78 – 3.47 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 5H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 4H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 4H); MS (ESI): m/z 832.0 (M+H)。

实施例 172:



参照化合物 **135** 的合成, 将化合物 **INT-2** 换成化合物 **INT-18**, 得到化合物 **172**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 – 3.29 (m, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 8H), 1.60 – 1.52 (m, 7H), 1.35 – 1.28 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 843.1 (M+H)。

实施例 173:



在 0°C 条件下, 将溶有硝酸钾 (55 mg, 0.54 mmol) 的浓硫酸 (1 mL) 滴加至预先溶有 3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.54 mmol) 的浓硫酸 (2 mL)。反应液在相同条件下搅拌半小时; 随后将反应液倒至冰水中, 并用乙酸乙酯萃取 (15 mL x 2)。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1, v/v) 分离得到无色油状物 **173a**

(100 mg, 收率: 80.4%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

从化合物 **173a** 和反式-4-氨基环己甲酸甲酯盐酸盐起, 参照化合物 **72c** 的合成和化合物 **44** 的还原胺化得到化合物 **173c**。MS (ESI): *m/z* 549.0 (M+H)。

将锌粉 (44 mg, 0.67 mmol) 加至溶有化合物 **173c** (74 mg, 0.13 mmol) 的醋酸 (4 mL) 溶液; 所得反应液在 60°C 条件下加热搅拌 2 小时。反应液浓缩后加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL); 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物 **173d**。MS (ESI): *m/z* 519.0 (M+H)。

从化合物 **173d**, 化合物 **INT-18** 和化合物 **INT-2** 起, 依次参照化合物 **INT-7** 的 Suzuki 反应, 化合物 **INT-3b** 的还原胺化反应以及化合物 **33** 的酯水解反应得到化合物 **173**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 2H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.23 (brs, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 787.8 (M+H)。

测试实施例

细胞水平 PD-1/PD-L1 信号抑制的生物活性检测

本检测方法用于本发明所述化合物的细胞水平生物学活性评价。

实验原理

本检测方法采用荧光素酶报告基因法检测化合物对细胞水平 PD-1/PD-L1 信号抑制的生物活性。PD-1 / NFAT - Reporter - Jurkat 细胞稳定表达 PD-1, 且表达由 NFAT 元件调控的荧光素酶报告基因; TCR activator / PD-L1 - CHO 细胞稳定表达 PD-L1 和 TCR 激活元件。当两株细胞共培养时, PD-1/ PD-L1 的结合会抑制 TCR 信号通路, 从而抑制下游 NFAT 控制的荧光素酶报告基因表达。当加入 PD-1/ PD-L1 抗体或者抑制剂, 这种抑制作用被反转, 荧光素酶表达, 从而可以检测 PD-1/PD-L1 抑制剂对荧光素酶活性影响。

实验材料与设备

PD-1 / NFAT - Reporter - Jurkat 细胞(货号 60535)以及 TCR activator / PD-L1 - CHO 细胞(货号 60536)购自 BPS Bioscience 公司; PD-L1 抗体(Atezolizumab, 货号 A2004)购自 Selleck 公司; 荧光素酶检测试剂(ONE-Glo™ Luciferase Assay System, 货号 E6120)购自 Promega 公司; 多功能微孔板检测仪(型号 SpectraMax i3x) 购自 Molecular Devices 公司。

实验主要过程

按常规细胞培养实验操作流程培养 PD-1 / NFAT - Reporter - Jurkat 细胞和 TCR activator / PD-L1 - CHO 细胞。

收集 TCR activator / PD-L1 - CHO 细胞并按照 35000 个/每孔, 接种到 96 孔培养板中, 培养基体积为 100 微升, 37°C 孵育过夜。第二天, 弃去培养基, 加入化合物孵育 30 分钟, 同时设置溶剂对照(二甲基亚砜, DMSO, 终浓度 0.1%) 和 PD-L1 抗体(Atezolizumab, 终浓度约 10 nM) 阳性对照。再加入 PD-1/NFAT-reporter-Jurkat 细胞。继续培养 6 小时后, 按荧光素酶检测试剂说明书检测荧光素酶活性。

以 PD-L1 抗体作为阳性对照, 计算测试化合物的 PD-1/PD-L1 结合抑制率(%)

$$= (\text{化合物处理孔化学发光值} / \text{溶剂对照孔化学发光值平均值} - 1) / (\text{PD-L1 抗体孔化学发光值平均值} / \text{溶剂对照孔化学发光值平均值} - 1) \times 100\%$$

根据上述检测方法, 对本发明所述化合物进行细胞水平生物学活性评价, 活性结果见下表。

化合物编号	EC50 NFAT Luciferase (nM)	化合物编号	EC50 NFAT Luciferase (nM)
1	83	2	85
3	395	4	206
5	58	6	228
7	161	8	31
9	591	10	82
11	112	12	255

13	116	14	339
18	562	19	510
22	89	23	512
24	54	25	128
26	86	27	133
28	110	29	66
30	82	31	82
32	244	33	511
34	488	35	859
36	459	37	977
38	809	39	298
40	213	41	295
42	348	43	537
47	499	48	654
49	850	51	692
52	92	53	24
54	38	55	66
56	50	57	38
58	69	59	37
60	33	63	950
69	805	70	222
71	693	75	142
76	49	80	302
83	92	85	469
86	395	87	692
88	80	89	1110
90	150	91	92
92	15	93	21
94	142	95	15

96	45	97	273
98	520	99	62
100	745	101	87
102	735	103	208
104	46	105	20
106	43	107	20
108	63	109	44
110	495	111	1043
112	185	113	15
114	14	115	16
116	16	117	537
118	53	119	152
120	32	121	34
122	320	123	520
124	91	125	680
126	103	127	160
128	391	129	29
130	134	131	40
132	23	133	81
134	68	135	25
136	240	137	41
138	15	139	15
140	25	141	40
142	37	143	31
144	40	145	51
146	28	147	32
148	34	149	28
150	30	151	63
152	56	153	94

154	393	155	145
156	133	157	90
158	1011	159	37
160	46	161	75
162	44	163	26
164	105	165	98
166	49	167	53
168	69	169	59
170	265	171	40
172	32	173	222
参比化合物 ¹	85		

¹. 参比化合物 来自专利 US20180057455 的实例 40260；内部合成得到

由上述结果可见，本发明的化合物可有效抑制 PD-1/PD-L1，具有良好的 PD-1/PD-L1 抑制活性。