

IRAK4 降解剂及其应用

本申请要求申请日为 2023 年 3 月 3 日的中国专利申请 2023102043068、申请日为 2023 年 5 月 11 日的中国专利申请 2023105328859、申请日为 2023 年 6 月 15 日的中国专利申请 2023107154349、申请日为 2023 年 8 月 9 日的中国专利申请 2023110041666 和申请日为 2024 年 2 月 22 日的中国专利申请 2024101967699 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于医药领域，具体涉及一种结合白介素-1 受体相关的激酶 4(IRAK4)的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其药物组合物、制备方法以及医药用途。

背景技术

水解靶向蛋白质的嵌合体 (Proteolysis-targeting Chimeras, 简称 PROTACs) 技术是近几年新兴的新药研发技术，与传统小分子的抑制蛋白质作用的原理不同，PROTACs 的作用原理是将这些蛋白送入蛋白酶体进行完全降解，打破了传统药物的定义。其相对传统抑制剂小分子药物，具有多种优势，如使靶点从“不可成药性”变成“可成药性”、不依赖“占位驱动”、解决耐药性问题等。

PROTAC 是双功能联合体分子，包括三部分：一头是靶向目标蛋白的配体结构 (TBM, 可识别靶蛋白的小分子抑制剂或常见官能团)；另一头是可以招募蛋白降解体系，比如 E3 连接酶的配体结构；中间是一个连接这两个配体的连接器 (linker)。PROTAC 分子通过与目的蛋白 (TBM) 结合后将目的蛋白与 E3 连接酶进行拉拢，使得 E3 可以泛素化标记目的蛋白 (通过 E3 连接酶连接的 E2 酶将 TBM 带到足够接近的邻位进行多聚泛素化)，被泛素化的目的蛋白可以通过蛋白酶体途径降解掉。对于 E3 连接酶，人体有超过 600 种，而迄今为止只有大约 10 种已被开发用于蛋白降解剂 (CRBN、VHL、IAP、MDM2、DCAF15、DCAF16 和 RNF114 等)，应用最为广泛的 CRBN 和 VHL，这两种 E3 连接酶的作用域最高，能够灵活高效地降解广泛的靶蛋白，相对广泛的表达实现高水平的系统性降解。

白介素-1 受体相关激酶 4(interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-4) 是细胞内丝氨酸-苏氨酸激酶 IRAK 家族的成员之一，介导 Toll 样受体 (TLR) 和 IL-1 受体 (IL-1R) 激活介导的炎症信号通路，在固有免疫的信号通路中发挥着承上启下的作用。IRAK4 可以通过被 MyD88 招募形成 Myddosome 被激活，从而激活下游 IRAK1/2，导致其随后过度磷酸化、从复合物中解离并与 TRAF6 结合。激活的 TRAF6 复合物引发下游信号通路产生促炎症因子 (NF- κ B, CREB, AP-1, IRF 等)。IRAK4 的抑制可能会在炎症性疾病的发病和进展中发挥着重要作用。目前，针对 IRAK4 的抑制剂尚未获批。因此，利用 PROTAC 技术敲除 IRAK4 可能是治疗 IRAK4 相关疾病的另一种策略。

Kymera 研发的 KT-474 是一种有效的、高选择性的、口服生物可利用的 IRAK4 降解剂，主要通过发挥异双功能分子作用靶向 IRAK4——与 IRAK4 结合，募集 E3 泛素连接酶给 IRAK4 贴“标签”，从而利用蛋白酶体降解系统降解 IRAK4。KT-474 主要用于治疗 IL-1R/TLR 驱动疾病，包括特应性皮炎 (HS) 和化脓性汗腺炎 (AD)，以及类风湿性关节炎 (RA) 和其他炎症性疾病。在临床前研究中，KT-474 具有强大的抗炎活性。I 期临床试验的健康患者的结果表明，单剂量的 KT-474 剂量依赖性地降低

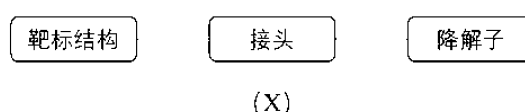
了 IRAK4 和各种促炎细胞因子的水平，具有良好的安全性和耐受性。

尽管目前已有在研 IRAK4 降解剂用于治疗炎症疾病，但距离产品上市仍具有较大的不确定性，临床上仍旧缺乏结构多样性、治疗差异化、安全性好的药物，因此持续开发新型 IRAK4 降解剂，以增加临床样品种类、增加患者可及性仍具有重要的临床意义。

发明内容

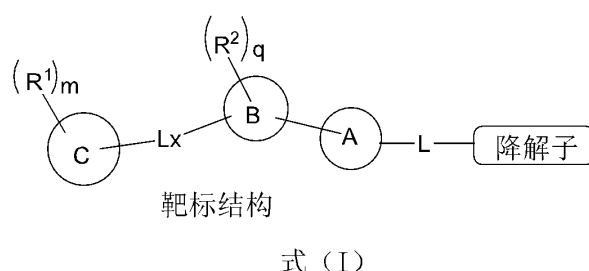
本公开提供一种靶向 IRAK4 的双功能化合物（即靶向 IRAK4 的 PROTAC 分子），其能够有效将 IRAK4 募集到 E3 泛素连接酶以进行降解。

本公开所述的靶向 IRAK4 的双功能化合物，即 IRAK4 降解剂，其为包含靶标结构、接头与降解子的三联体化合物，如式 (X) 所示，



其中，靶标结构可以特异性结合靶蛋白，如 IRAK 蛋白，在三联体化合物中通过共价键与接头相连接；接头为靶标结构与降解子的连接基团，一端与靶标结构共价结合，另一端与降解子共价结合；降解子能够结合泛素连接酶，如 E3 泛素连接酶，与接头共价结合。

具体地，第一个方面，本公开提供如下通式 (I) 所示的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



其中，环 C 为苯基、5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基；

R^1 选自 -CN、-NR^{1a}R^{1b}、-OH、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-、苯基、5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基、杂芳基、稠杂芳基任选被一个或多个 R_x 取代，所述 R_x 选自 -NH₂、-NR^{1a}R^{1b}、-CN、-OH、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；

R^{1a} 、 R^{1b} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基-C₁₋₆ 烷基-；

m 选自 0、1、2、3、4；

环 B 选自 5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基；

R^2 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

q 选自 0、1、2、3、4；

L_x 为 -C(O)-NR^{L_a}-；

R^{L_a} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基；

环 A 选自任选被一个或多个 R_z 取代的二价基团：7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基，所述 R_z 选自卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基；

L 为 -(B¹)_{n₁}- (B²)_{n₂}- (B³)_{n₃}-；

B¹ 为 C₁₋₆ 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换；
n₁ 选自 0、1；

B² 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环：C₃₋₆ 亚环烷基、C₅₋₈ 亚桥环烷基、4-6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基、亚苯基、6-8 元亚杂环烯基，所述 R_y 选自氧代、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；n₂ 选自 0、1；

B³ 选自饱和或不饱和的 C₁₋₆ 亚烃基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换；n₃ 选自 0、1；

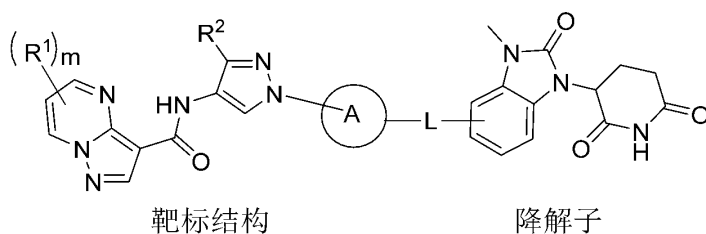
R^a、R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基，且 R^a、R^b 不同时为 H；

或者，同一碳原子上的 R^a、R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6 元环烷基、3-6 元杂环基；

R^c 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

降解子为结合 E3 酶的配体。

在另一优选方案中，所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，具有如下式 (IA) 所示结构，



式 (IA)

其中，R¹ 选自 -CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、5-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个 R_x 取代，所述 R_x 选自 -NH₂、-OH、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基；

m 选自 0、1、2、3、4；

R² 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基；

环 A 选自二价的如下基团：7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基；

L 选自 -(B¹)_{n₁}- (B²)_{n₂}- (B³)_{n₃}-；

B¹ 选自 C₁₋₃ 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换；

n_1 选自 0、1；

B^2 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环： C_{3-6} 亚环烷基、 C_{5-8} 亚桥环烷基、4-6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基、亚苯基、6-8 元亚杂环烯基，所述 R_y 选自氧代、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基； n_2 选自 0、1；

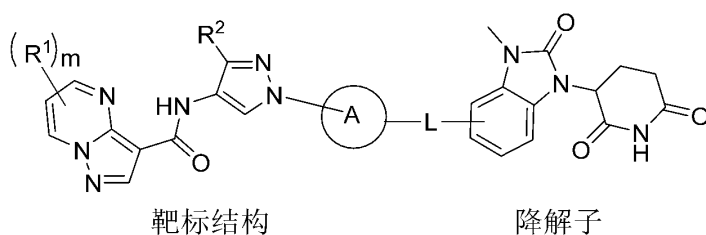
B^3 选自饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烷基链，其中其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换； n_3 选自 0、1；

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基，且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

或者，同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6 元环烷基；

R^c 选自 H、 C_{1-4} 烷基。

在另一优选方案中，所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式 (IA)

其中， R^1 选自 -CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个 R_x 取代，所述 R_x 选自 -NH₂、-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基；

m 选自 0、1、2、3、4；

R^2 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基；

环 A 选自二价的如下基团： C_{7-11} 元亚螺环烷基、 C_{7-11} 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基；

L 选自 -(B^1) n_1 - (B^2) n_2 - (B^3) n_3 -；

B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换； n_1 选自 0、1；

B^2 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环： C_{3-6} 亚环烷基、 C_{6-8} 亚桥环烷基、4-6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基、亚苯基、6-8 元亚杂环烯基，所述 R_y 选自氧代、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基； n_2 选自 0、1；

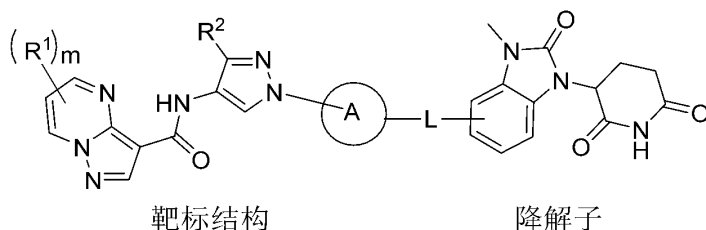
B^3 选自饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烷基链，其中其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换； n_3 选自 0、1；

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基，且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

或者，同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6 元环烷基；

R^c 选自 H、 C_{1-4} 烷基。

在另一优选方案中，所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式 (IA)

其中, R^1 选自-CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-6元杂环基、7-9元桥杂环基、6-10元稠杂环基、3-6元环烷基-NH-, 其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个 R_x 取代, 所述 R_x 选自-NH₂、-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

m 选自 0、1、2、3、4;

R^2 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

环 A 选自二价的如下基团: 7-11元亚螺环烷基、7-11元亚螺杂环基、7-9元亚桥环烷基、7-9元亚桥杂环基;

L 选自 $-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$;

B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链, 其任一亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S-所替换;
 n_1 选自 0、1;

B^2 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环: C_{3-6} 亚环烷基、 C_{6-8} 亚桥环烷基、4-6元亚杂环基、6-8元亚桥杂环基, 所述 R_y 选自氧代、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基; n_2 选自 0、1;

B^3 选自饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烃基链, 其中其任一亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S-所替换; n_3 选自 0、1;

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基, 且 R^a 、 R^b 不同时为 H;

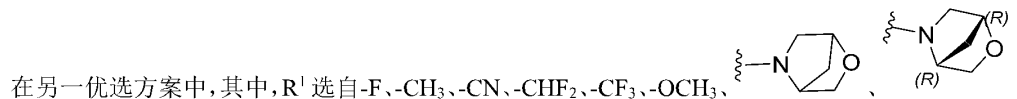
或者, 同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6元环烷基;

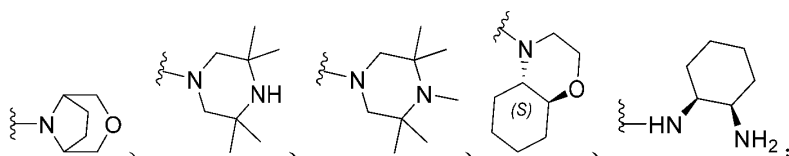
R^c 选自 H、 C_{1-4} 烷基。

在另一优选方案中, 其中, 所述杂环基、桥杂环基、稠杂环基、杂芳基、稠杂芳基、螺杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种, 杂原子个数各自独立地为 1、2、3 或 4 个。

在另一优选方案中, 其中, R^1 选自-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6元杂环基、7-9元桥杂环基、6-10元稠杂环基、3-6元环烷基-NH-。

在另一优选方案中, 其中, R^1 选自 7-9元桥杂环基。





m 选自 1 或 2。

在另一优选方案中, 其中, R^1 选自

在另一优选方案中, 所述 R_x 选自 $-NH_2$ 或 C_{1-6} 烷基。

在另一优选方案中, m 选自 1 或 2, 优选为 1。

在另一优选方案中, 环 B 为 5-6 元杂芳基。

在另一优选方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基, 优选卤代 C_{1-6} 烷基。

在另一优选方案中, 其中, R^2 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 。

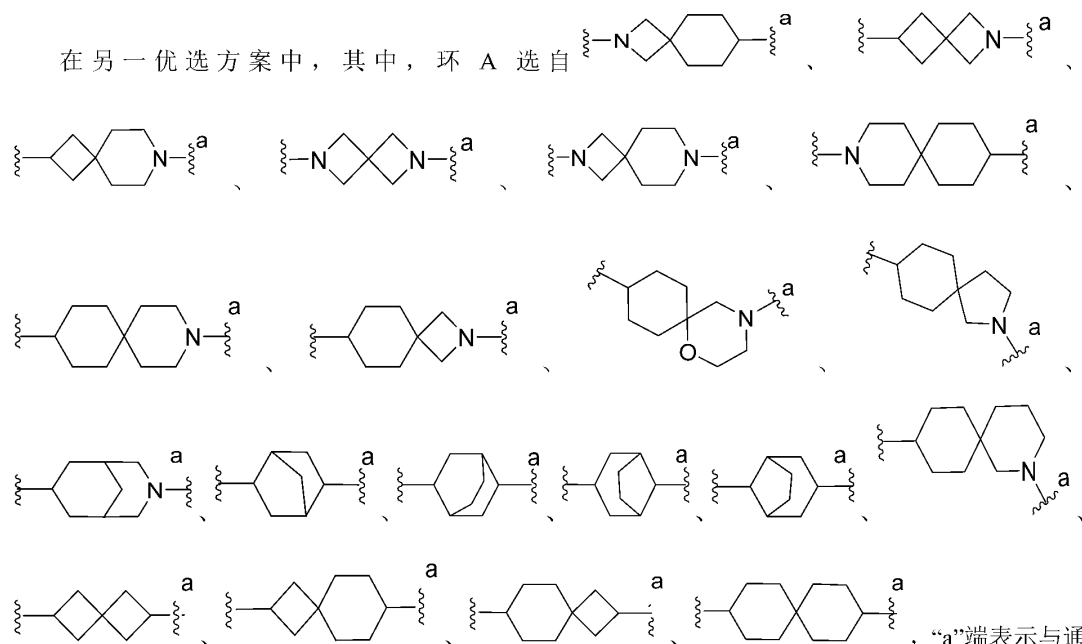
在另一优选方案中, 其中, R^2 选自 $-CHF_2$ 。

在另一优选方案中, q 为 1。

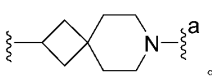
在另一优选方案中, L_x 为 $-C(O)-NR^{La}-*$, 其中*端与环 B 相连。

在另一优选方案中, 环 A 选自未被取代的如下二价基团: 7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基。

在另一优选方案中, 其中, 环 A 为 7-9 元含氮亚螺杂环基。



式 (IA) 中 L 相连接的一端。

在另一优选方案中, 其中, 环 A 选自 .

在另一优选方案中, L 中, $-(B^3)_{n3}$ -端与降解子相连。

在另一优选方案中, 其中, L 选自 $-B^1-B^2-B^3-$, 或 $-B^1-B^3-$, 或 $-B^2-B^3-$; 优选地, $-B^3$ -端与降解子相连。

在另一优选方案中, 其中, L 选自 $-B^1-B^2-B^3-$; 优选地, $-B^3$ -端与降解子相连。

在另一优选方案中, 其中, L 选自 $-B^3-$ 。

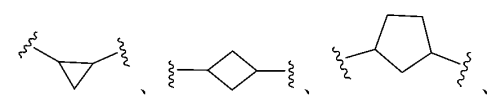
在另一优选方案中, 其中, B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链, 其 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-N(R^c)-$ 所替换; 优选地, 1 个亚甲基单位任选地被 $-C(O)-$ 所替换。

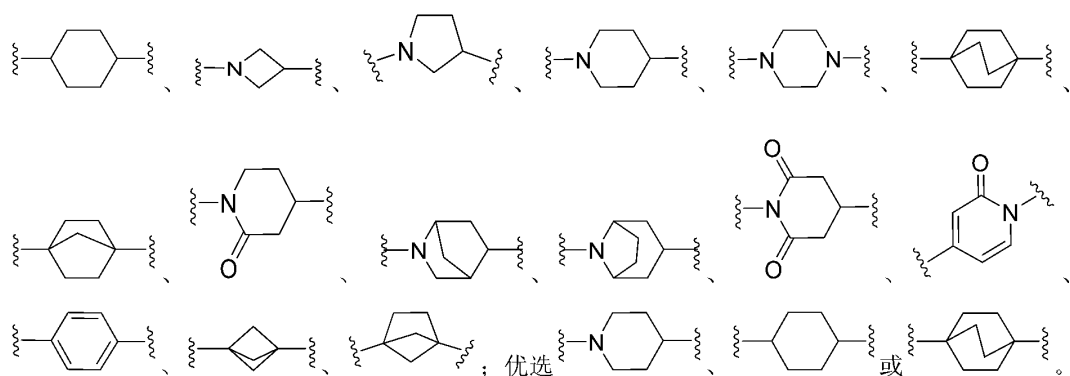
在另一优选方案中, 其中, B^3 选自不饱和的 C_{2-6} 亚烷基链, 其中 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 所替换; 所述亚烷基链通过炔基端与降解子相连; 优选地, 1 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 所替换。

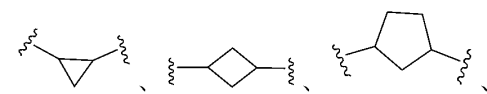
在另一优选方案中, 其中, R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、 $-CH_3$; 且 R^a 、 R^b 不同时为 H;

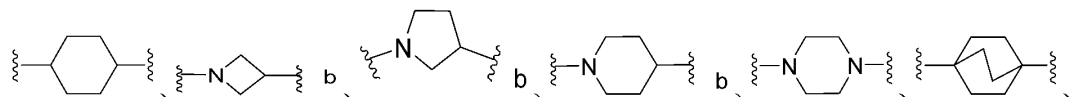
或者, 同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基。

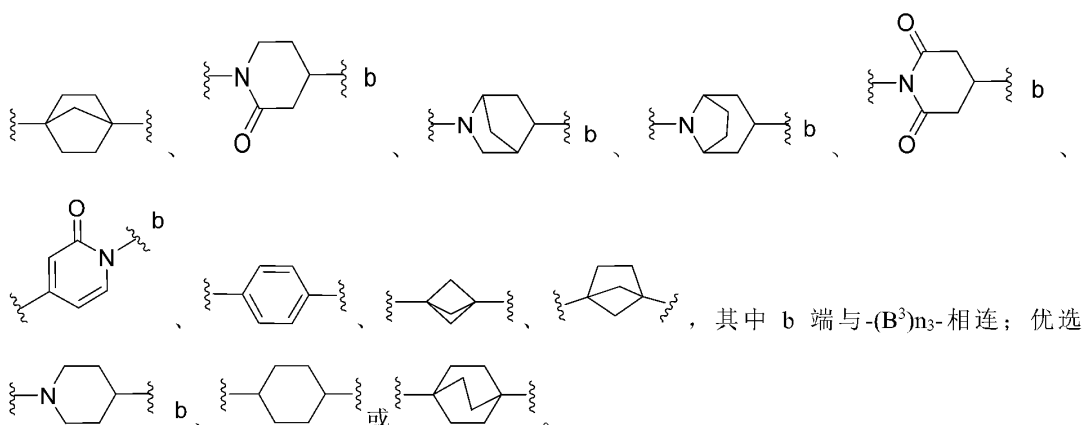
在另一优选方案中, 其中, R^c 选自 H、 $-CH_3$; 优选为 H。

在另一优选方案中, 其中, B^2 选自以下基团: .



在另一优选方案中, 其中, B^2 选自以下基团: .





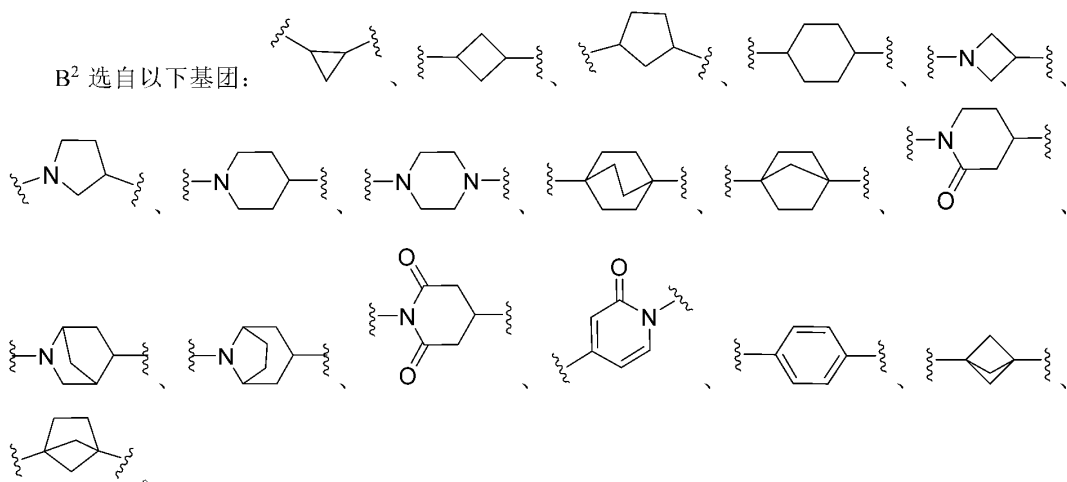
在另一优选方案中，其中， B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链，其 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-N(R^c)-$ 所替换；

B^3 选自不饱和的 C_{2-6} 亚烷基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 所替换；所述亚烷基链通过炔基端与降解子相连；

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、 $-CH_3$ ；且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

或者，同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

R^c 选自 H、 $-CH_3$ ；



在另一优选方案中，其中， B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链，其 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-N(R^c)-$ 所替换；

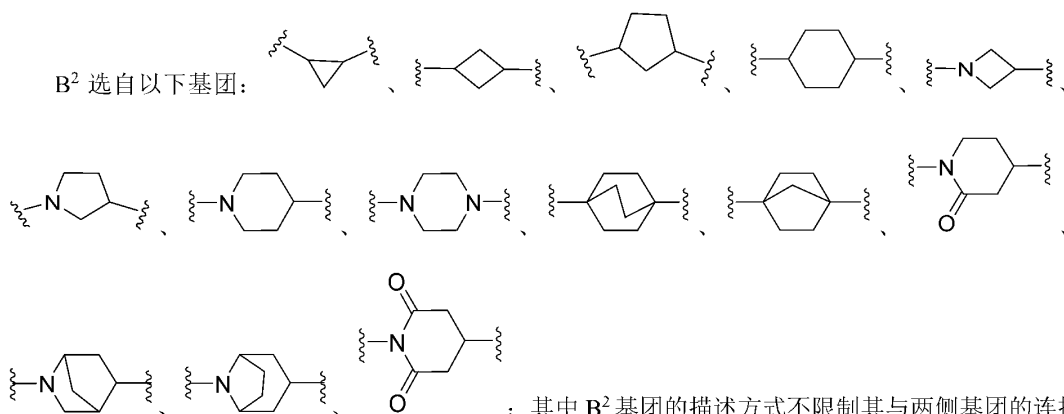
B^3 选自不饱和的 C_{2-6} 亚烷基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 所替换；所述亚烷基链通过炔基端与降解子相连；

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、 $-CH_3$ ；且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

或者，同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

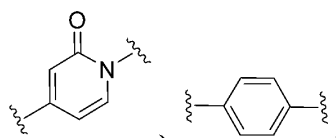
R^c 选自 H、 $-CH_3$ ；

B² 选自以下基团：

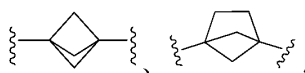


；其中 B² 基团的描述方式不限制其与两侧基团的连接顺序。

在另一优选方案中，其中，B² 选自以下基团：



在另一优选方案中，其中，B² 选自以下基团：



在另一优选方案中，其中，R^a、R^b 分别独立地选自氘。

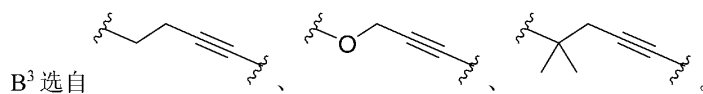
在另一优选方案中，其中 B³ 选自 C₂₋₆ 亚炔基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

在另一优选方案中，其中 B³ 选自仅末端含有一个三键的 C₂₋₆ 亚炔基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

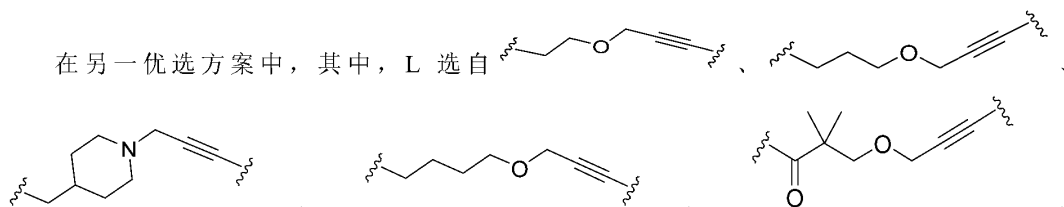
在另一优选方案中，其中 B³ 选自仅末端含有一个三键的 C₂₋₄ 亚炔基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

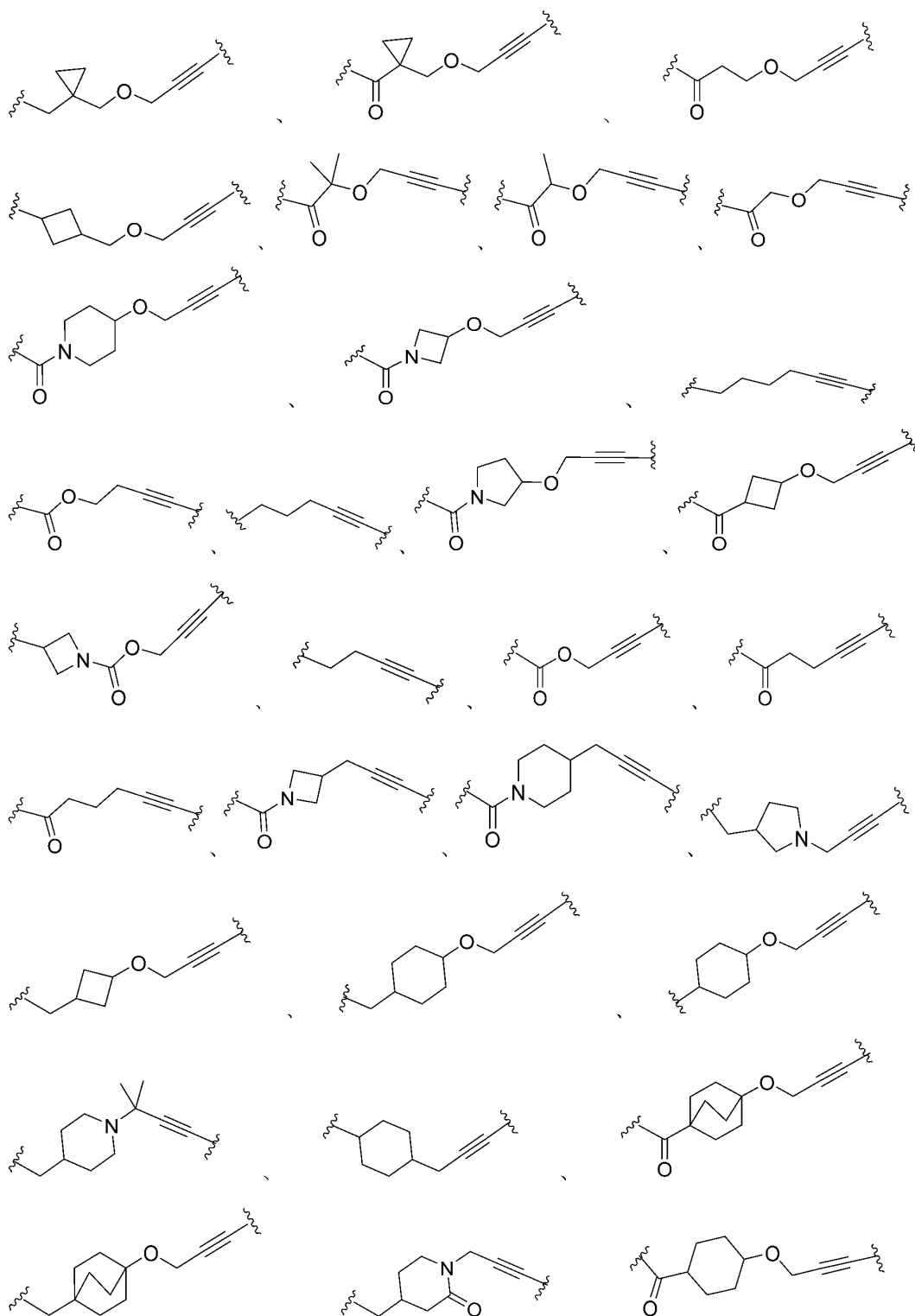
在另一优选方案中，其中，B¹ 选自-CH₂-、-CD₂-、-C(O)-；

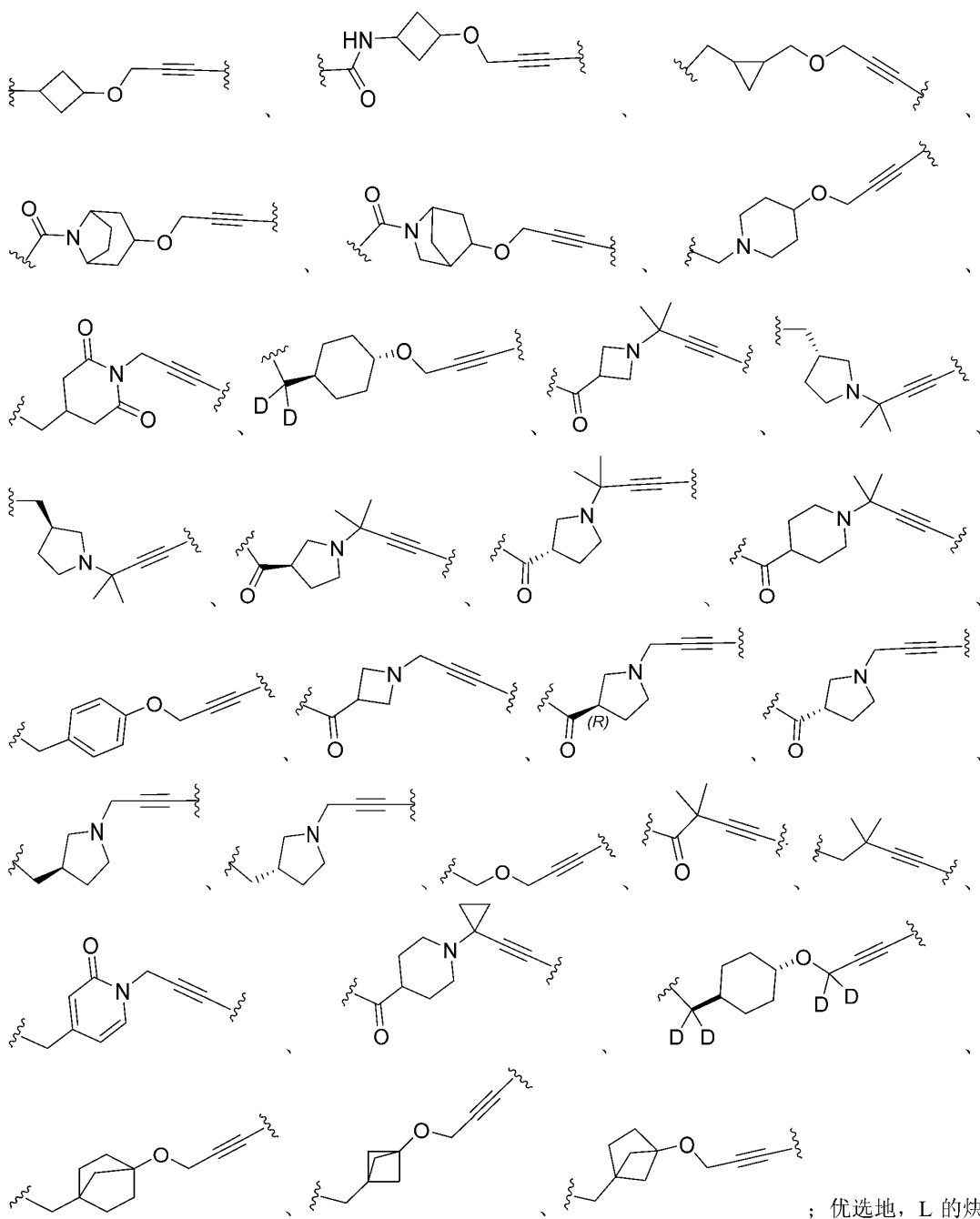
B² 选自以下二价环：C₅₋₆ 亚环烷基、C₆₋₈ 亚桥环烷基、6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基；



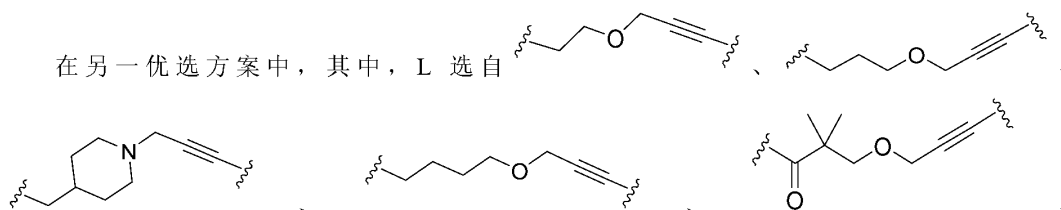
在另一优选方案中，其中，L 选自

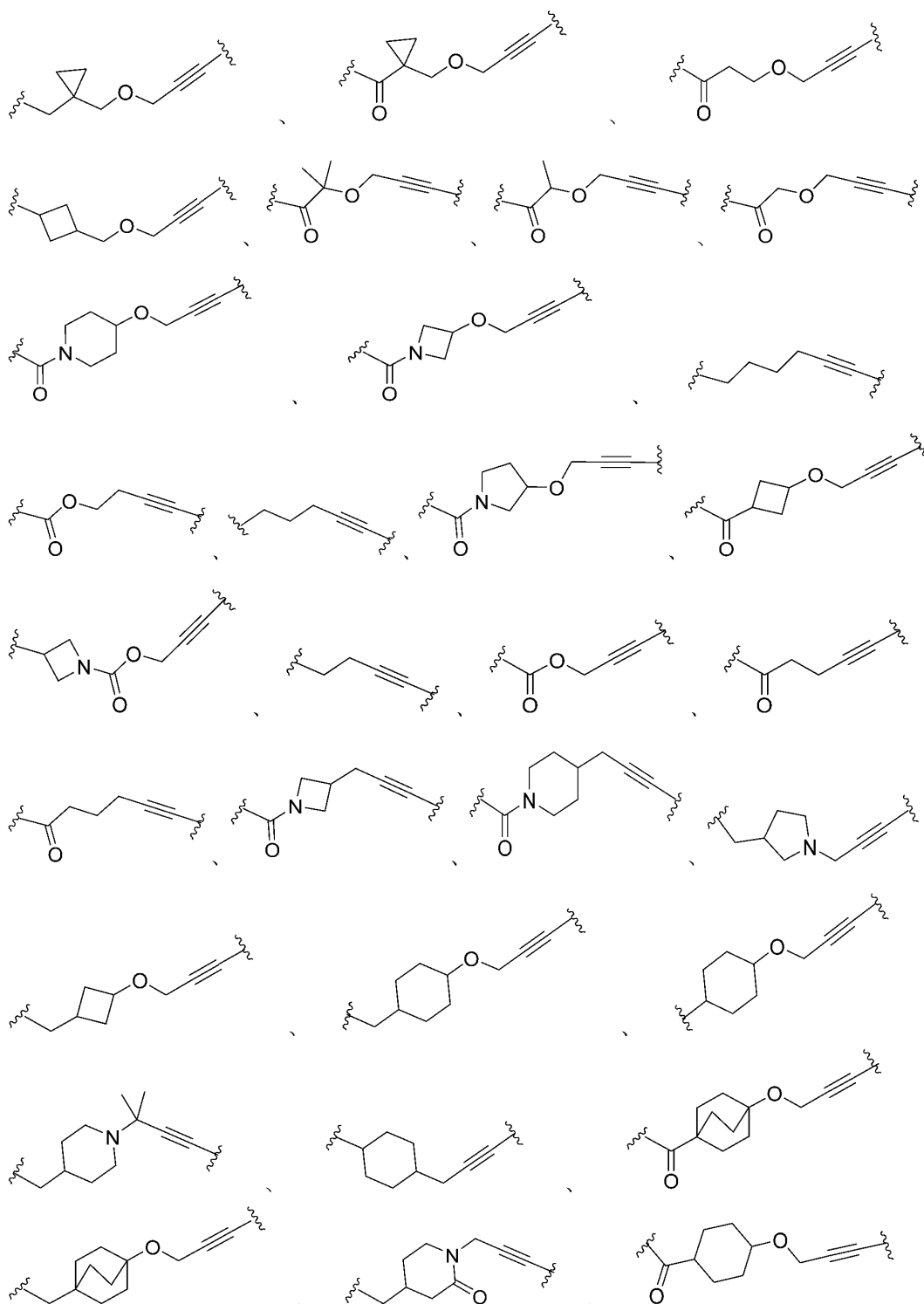


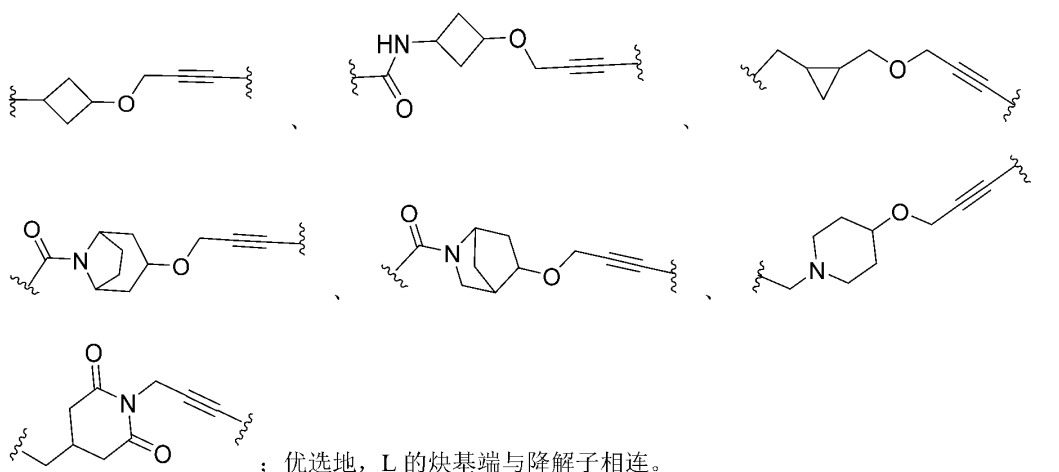




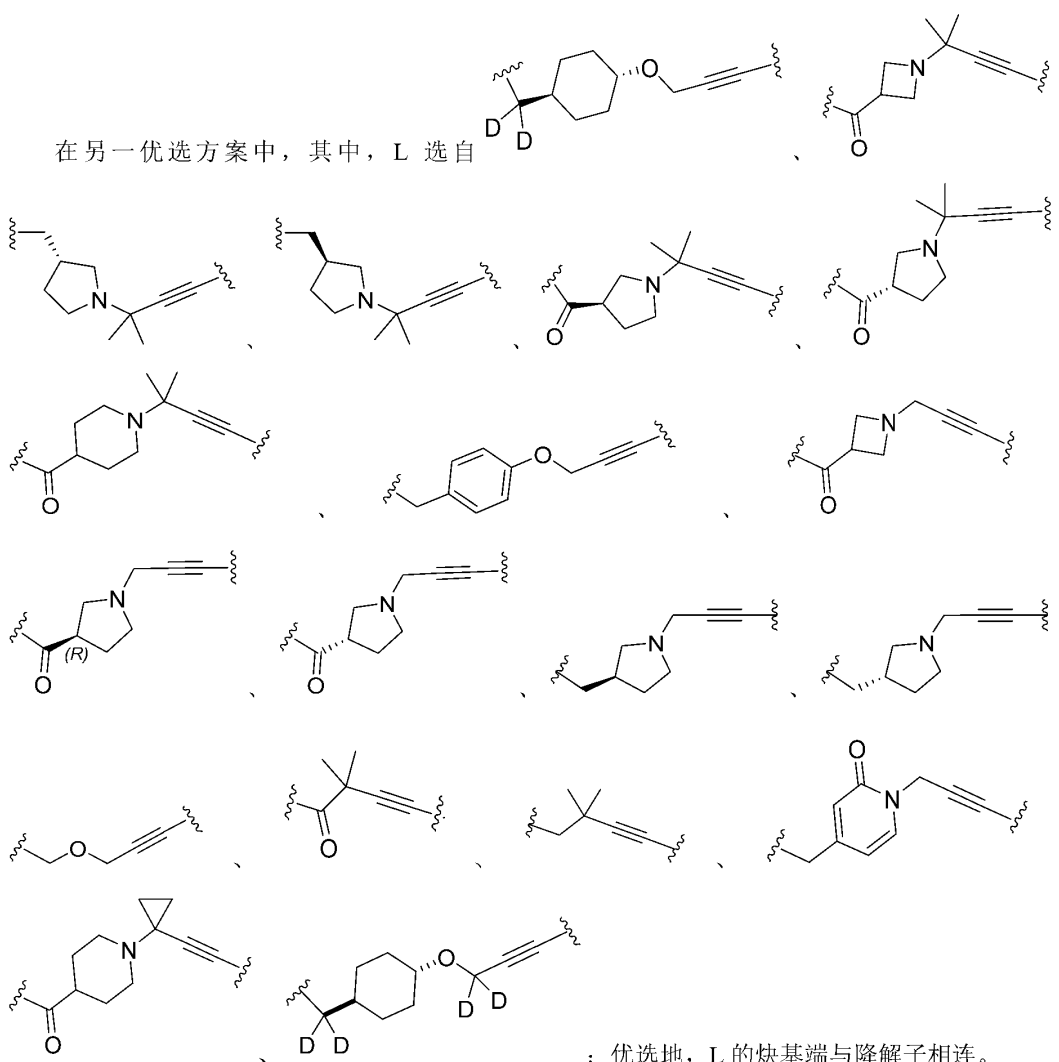
在另一优选方案中，其中，L 选自

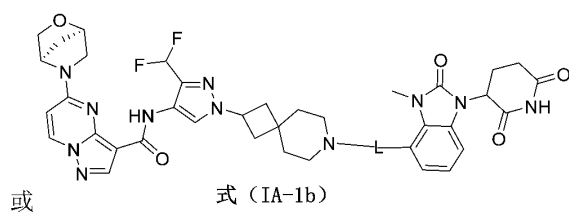






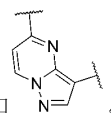
在另一优选方案中，其中，L 选自





环 A、L 如前述任一方案所定义。

在另一优选方案中，每一 9-10 元稠杂芳基为吡唑并嘧啶基，例如

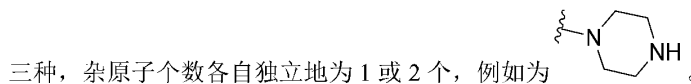


在另一优选方案中，每一卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

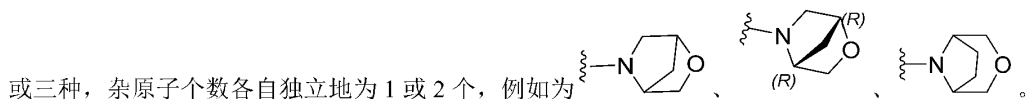
在另一优选方案中，每一 C₁₋₆ 烷基为 C₁₋₄ 烷基，例如甲基。

在另一优选方案中，每一 C₁₋₆ 烷氧基为 C₁₋₄ 烷氧基，例如甲氧基。

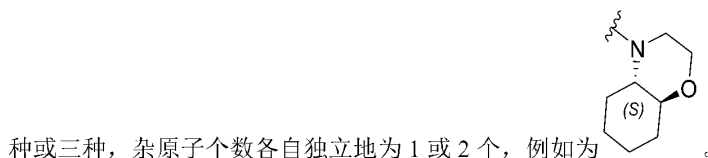
在另一优选方案中，每一 3-6 元杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或



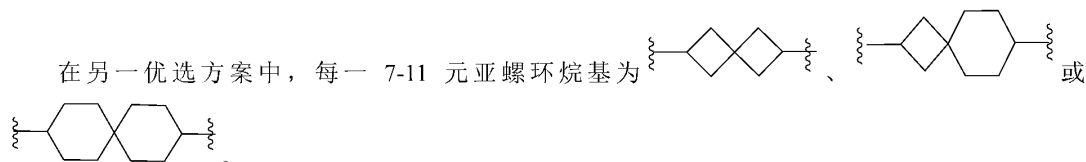
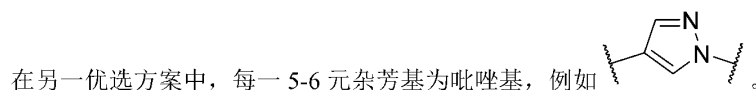
在另一优选方案中，每一 7-9 元桥杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种



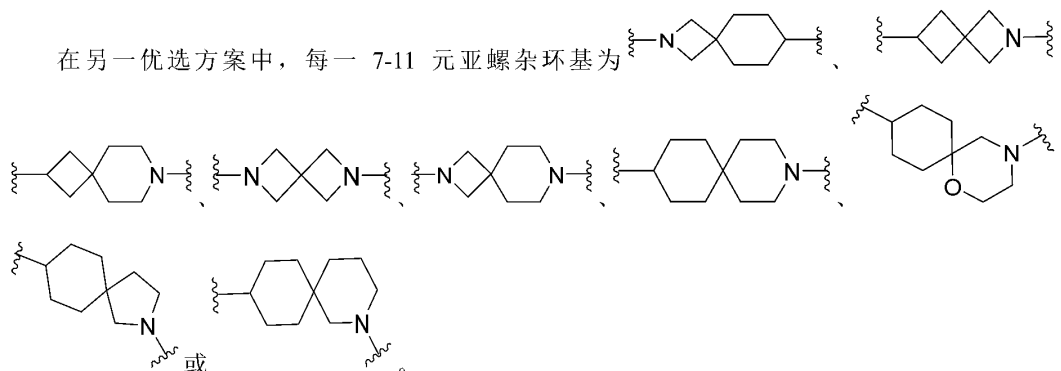
在另一优选方案中，每一 6-10 元稠杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两



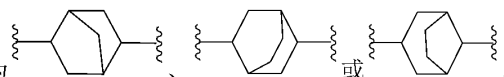
在另一优选方案中，每一 3-6 元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环己基。



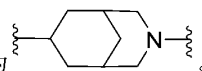
在另一优选方案中，每一 7-11 元亚螺杂环基为



在另一优选方案中，每一 7-9 元亚桥环烷基为

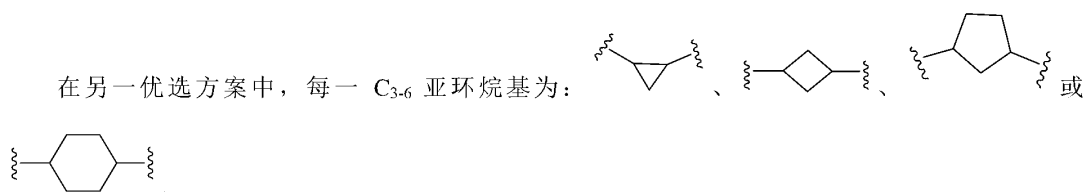


在另一优选方案中，每一 7-9 元亚桥杂环基为

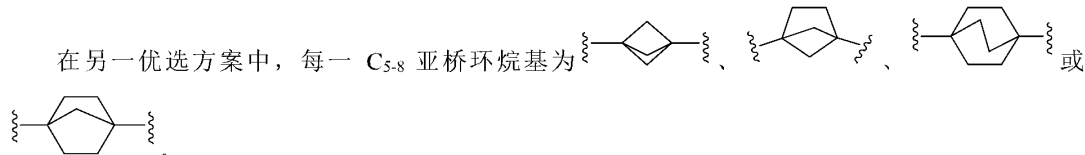


在另一优选方案中，每一 C₁₋₆ 亚烷基链为 C₁₋₄ 亚烷基链，例如亚甲基或亚乙基。

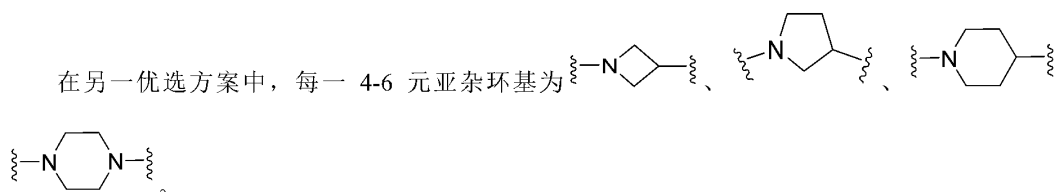
在另一优选方案中，每一 C₃₋₆ 亚环烷基为：



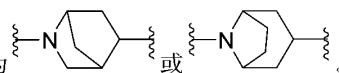
在另一优选方案中，每一 C₅₋₈ 亚桥环烷基为



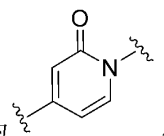
在另一优选方案中，每一 4-6 元亚杂环基为



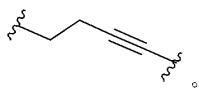
在另一优选方案中，每一 6-8 元亚桥杂环基为



在另一优选方案中，每一 6-8 元亚杂环烯基为



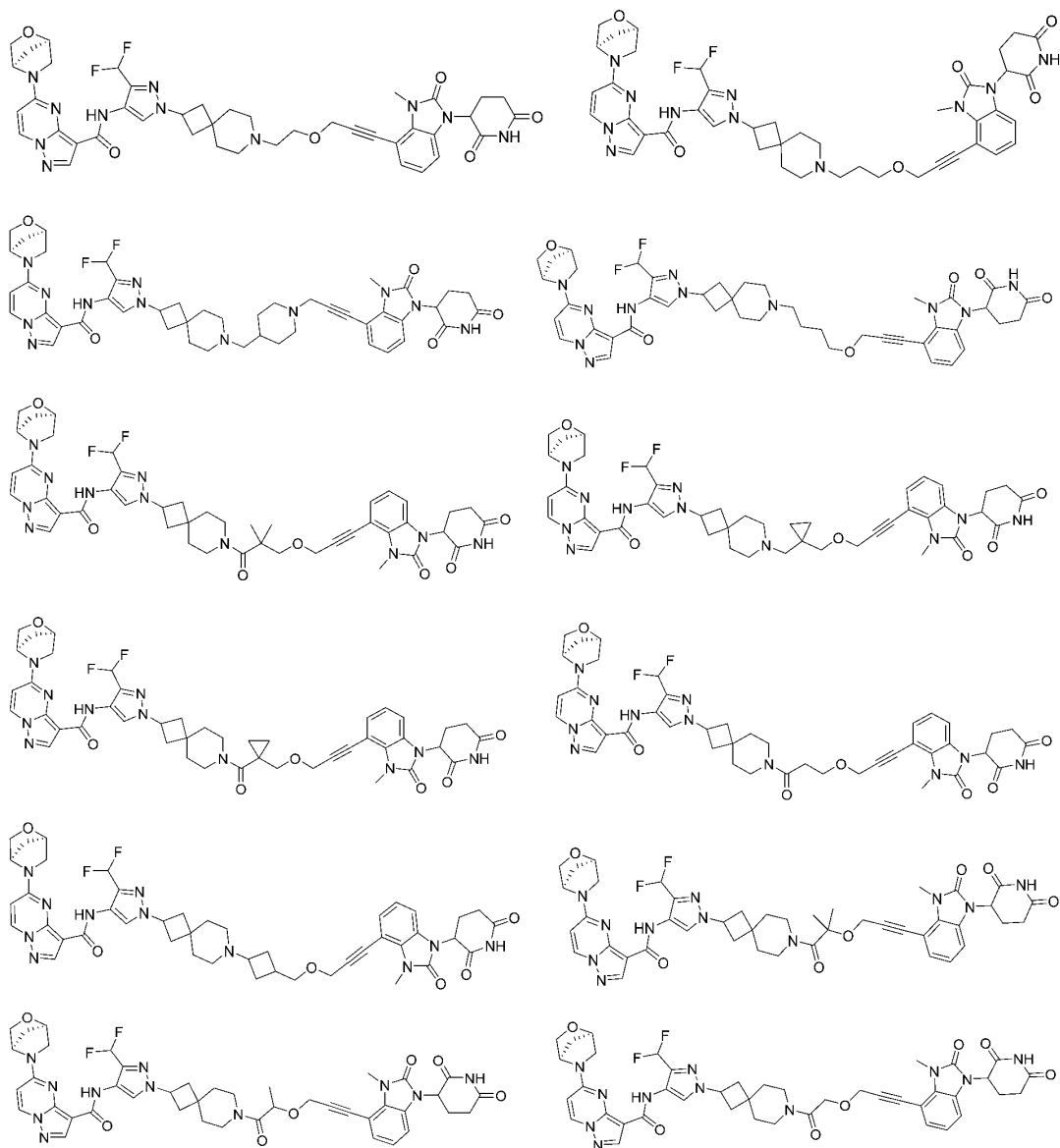
在另一优选方案中, 每一饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烷基链为不饱和的 C_{3-6} 亚炔基链, 例如

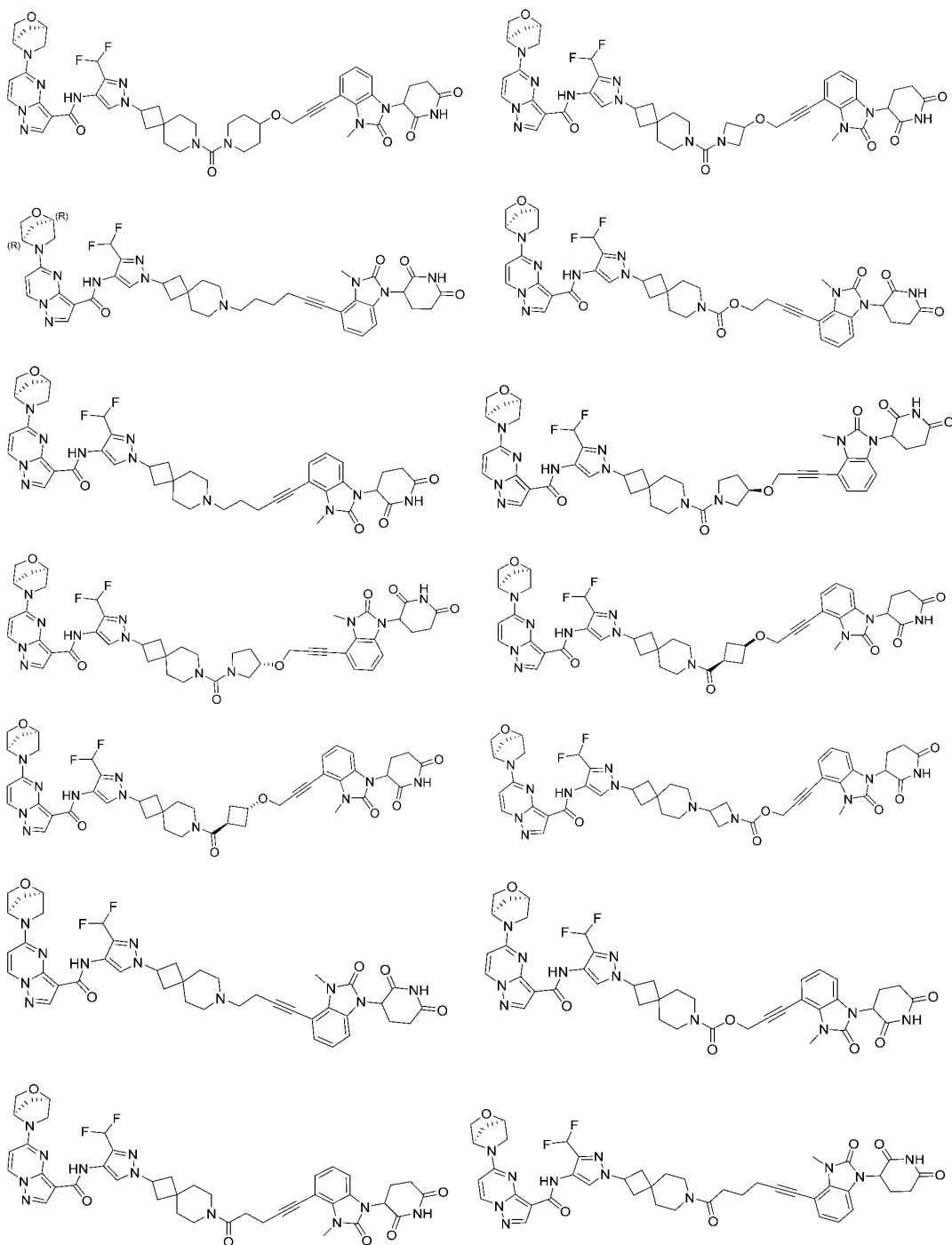


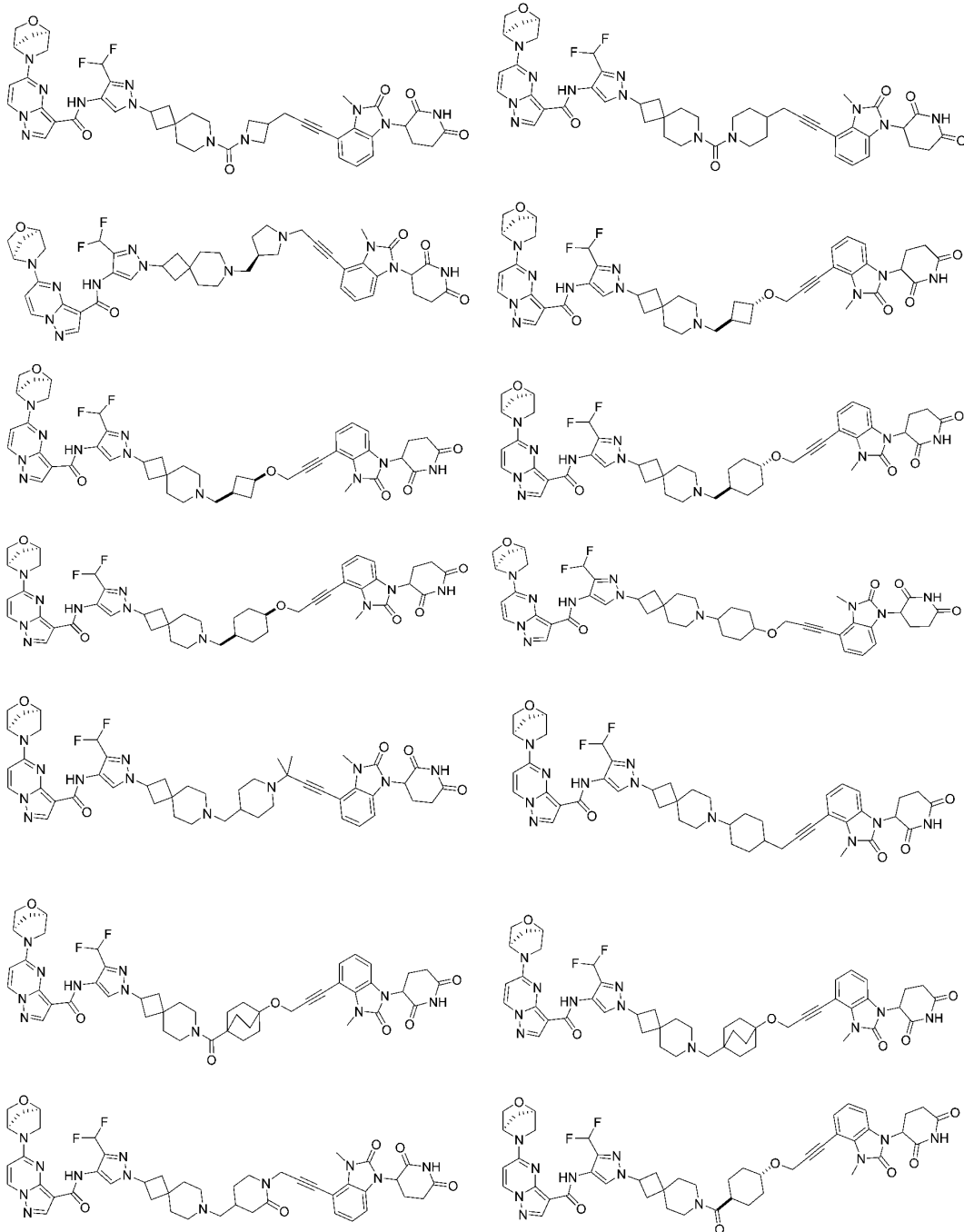
本公开所述技术方案中的任一取代基及其任一可选基团可以相互组合形成新的完整的技术方案，所形成的新的技术方案与本申请记载的方案具有相同或相似的技术效果，均包括在本公开的范围之内。

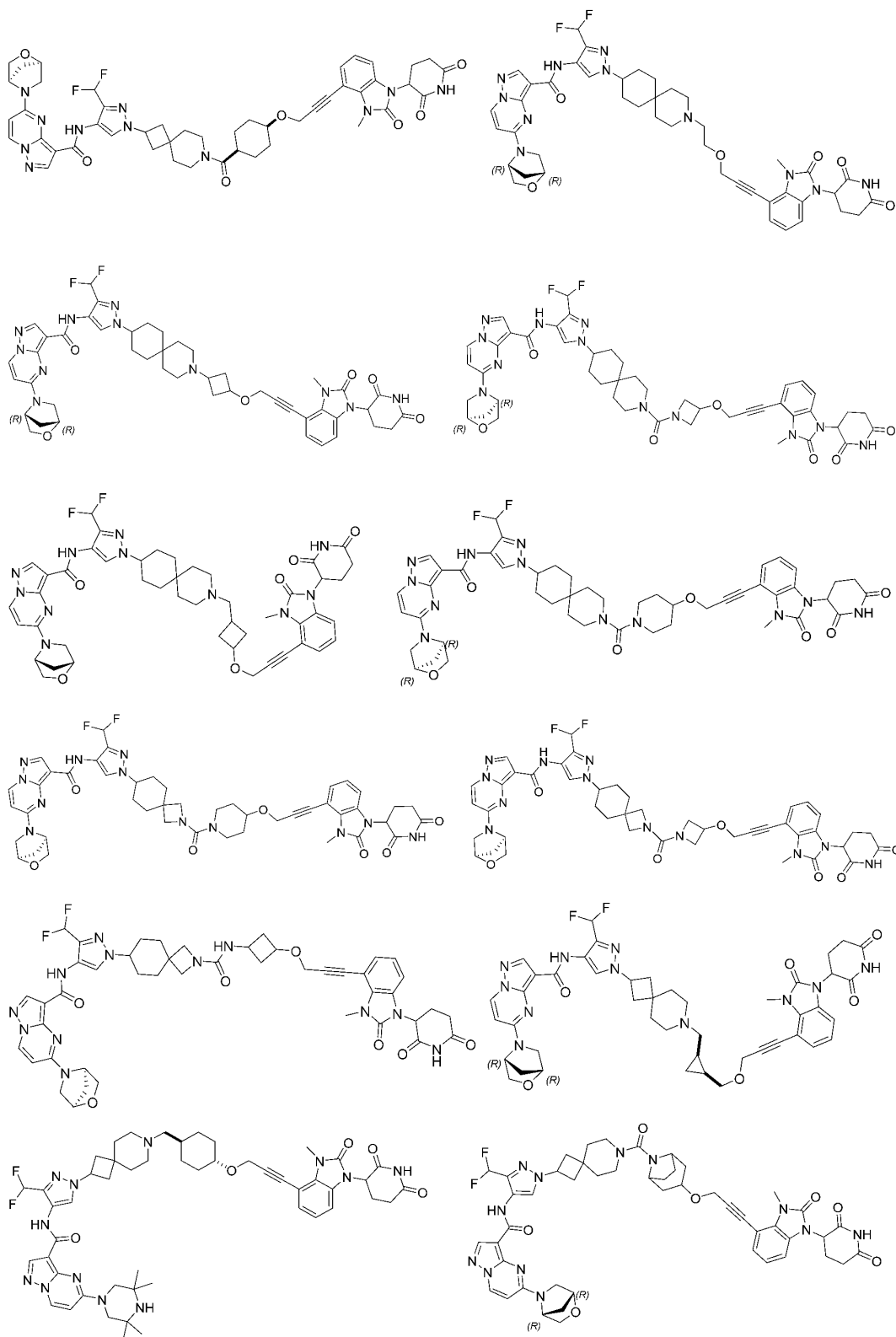
本公开以上技术方案之间可以相互组合进行限定，所形成的新的方案均包括在本公开范围之内。

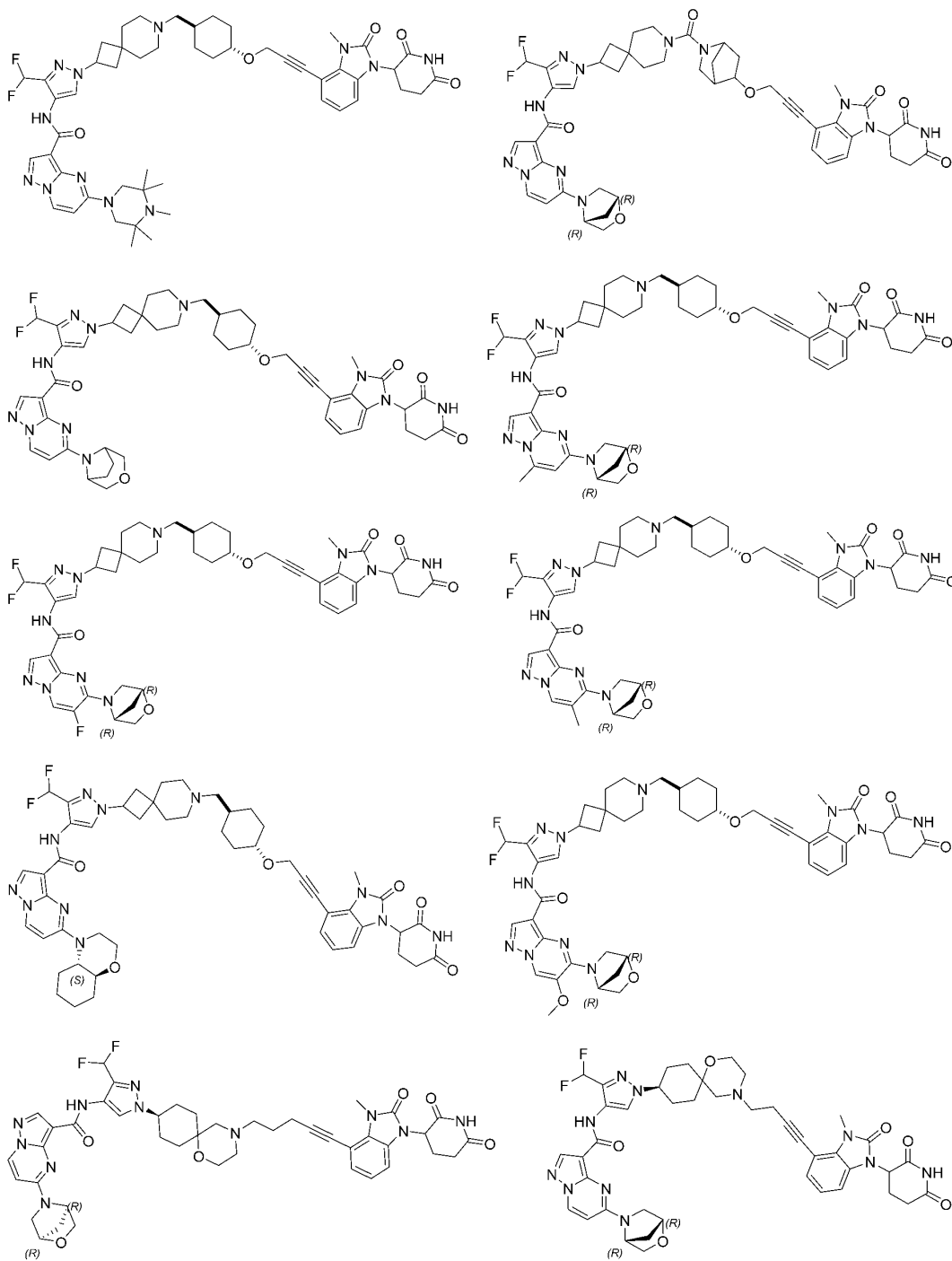
在另一优选方案中,所述双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,选自如下化合物:

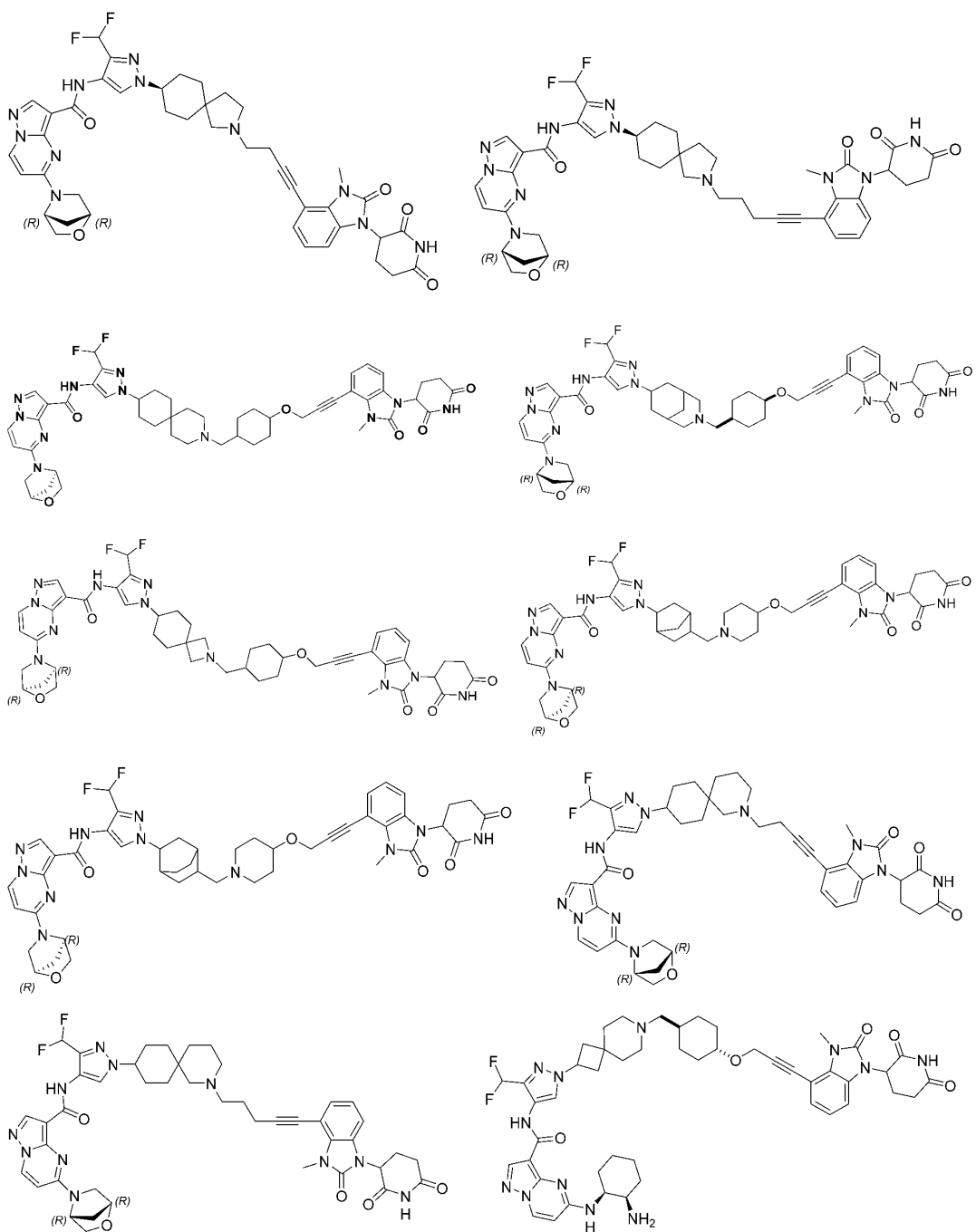


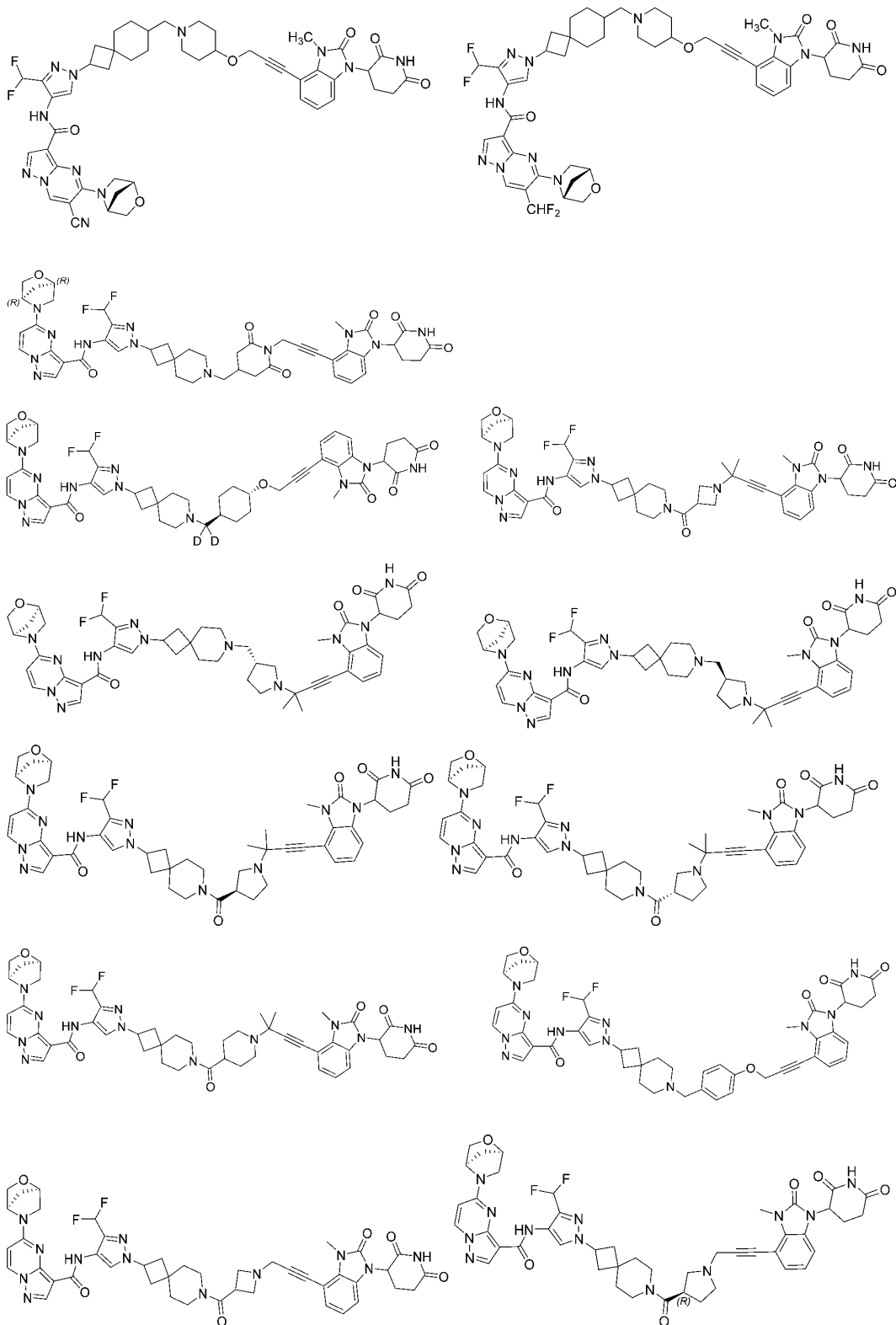


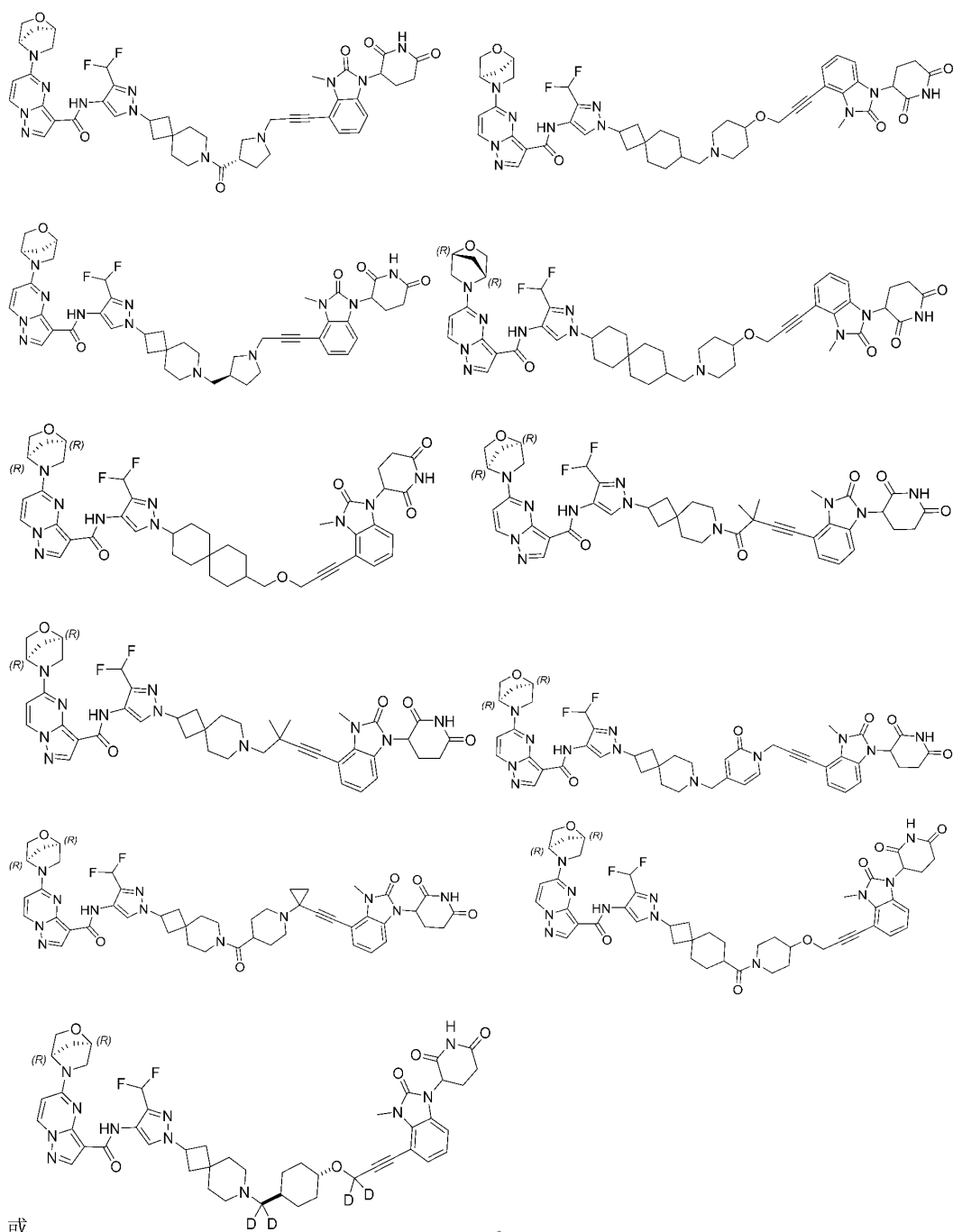




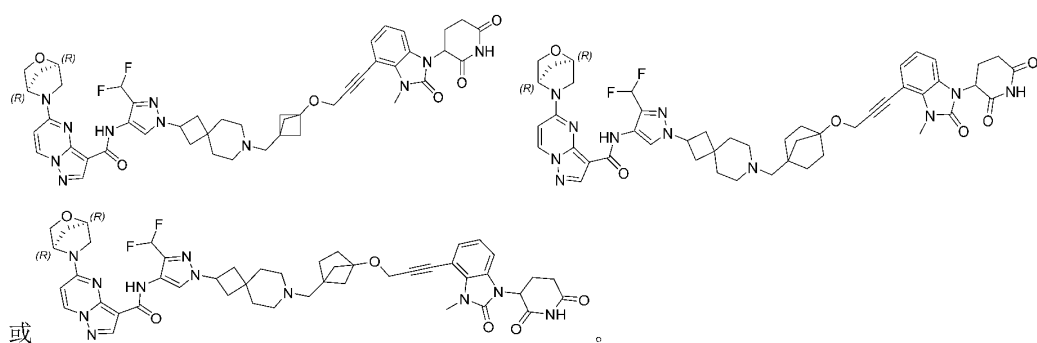




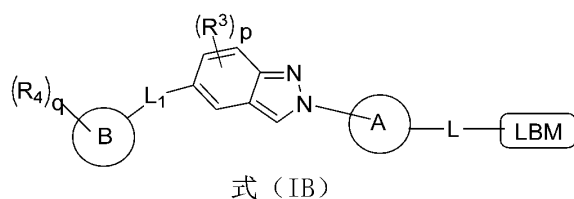




在另一优选方案中，所述双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下化合物：



本公开第二方面, 还提供一种式如下式 (IB) 所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐:



其中, 环 B 选自 8-10 元稠杂芳基;

L₁ 选自 -N(R^d)-C(O)- 或 -C(O)-N(R^d)-;

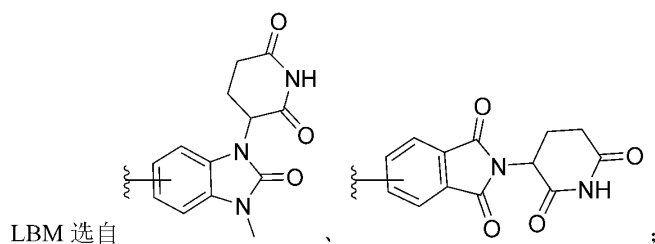
R^d 选自 H、C₁₋₄ 烷基;

R³ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基;

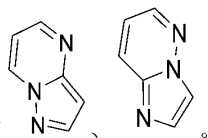
p 选自 0、1、2、3;

R⁴ 选自 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、7-9 元桥杂环基;

q 选自 0、1、2、3、4;



环 A 和 L 如本公开第一方面任一方案所定义。

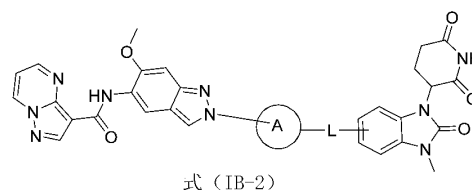
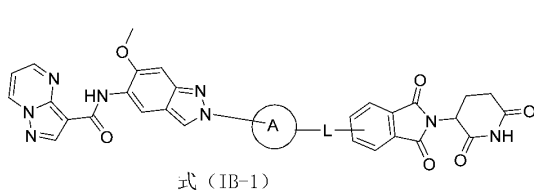


本公开另一方案中, 其中, 环 B 选自

本公开另一方案中, 其中, R³ 选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃; p 选自 0、1、2。

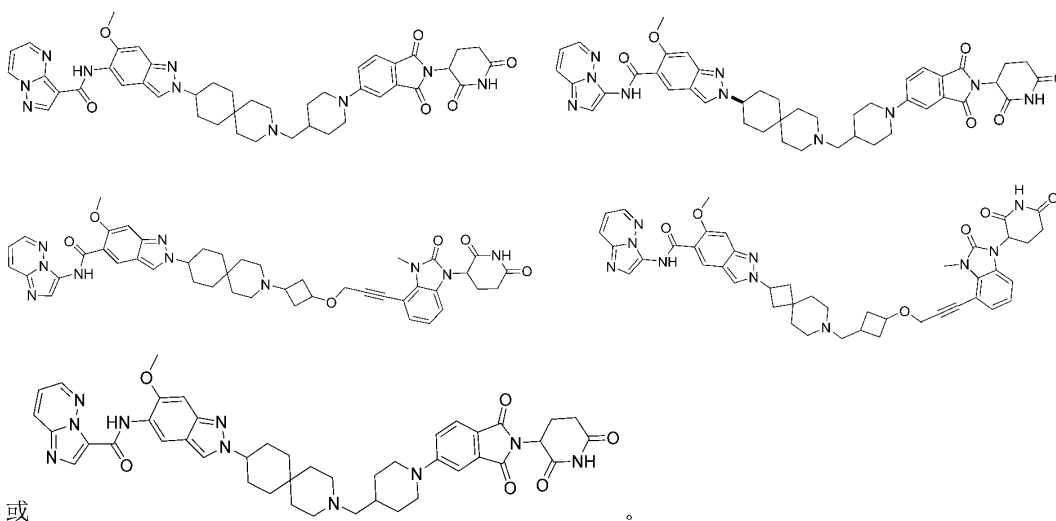
本公开另一方案中, 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 具有如

下所示的结构:



其中环 A、L 如前述任一方案所定义。

本公开另一方案中, 所述式 (IB) 化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 选自



本公开第三方面, 还提供一种药物组合物, 含有本公开第一、二方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂, 所述药物组合物可为药学上可接受的任一剂型。根据本公开, 药学上可接受的赋形剂是无毒性、与活性成分相容且其他方面生物学性质上适用于生物体的物质。特定赋形剂的选择将取决于用于治疗特定患者的给药方式或疾病类型和状态。药学上可接受的赋形剂其实例包括但不限于: 药学领域常规的溶剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、水合剂、乳化加速剂、缓冲剂、吸收剂、着色剂、离子交换剂、脱模剂、涂布剂、矫味剂、抗氧化剂等。必要时, 还可以在药物制剂组合物中加入香味剂、防腐剂和甜味剂等。

在另一优选方案中, 所述的药物组合物中, 所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐的含量为 1%-95%。

在本公开的某些实施方案中, 所述的药物组合物中, 所述的药学上可接受的赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

本公开第四方面, 还提供了含有本公开第一、二方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗由 IRAK4 介导的相关疾病。

在另一优选方案中, 所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自免疫炎性疾病。

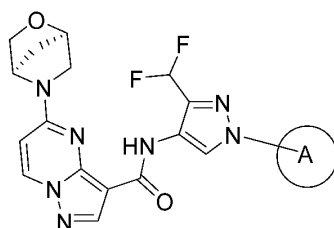
在另一优选方案中,所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

本公开第五方面,还提供一种治疗由 IRAK4 介导的相关疾病的方法,将治疗有效量的本公开第一方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐施用于受试者。所述的受试者主要指人。

在另一优选方案中,所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自免疫炎性疾病。

在另一优选方案中,所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

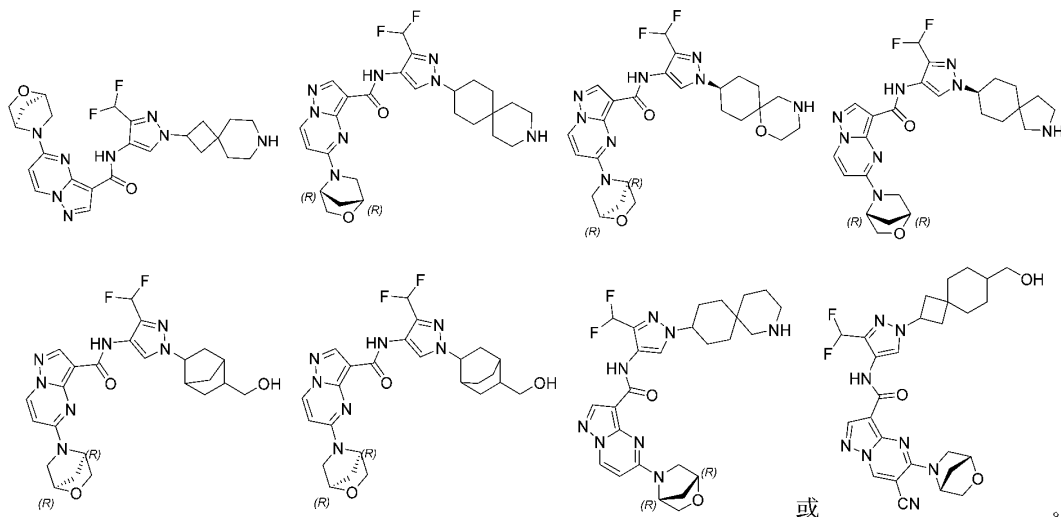
本公开第六方面,提供以下化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐:



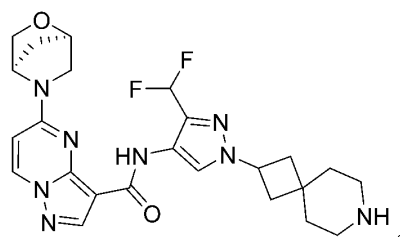
式 (Z)

其中,环 A 如上述任一方案所定义。

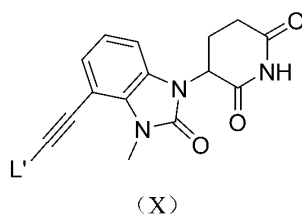
在另一优选方案中,式 (Z) 化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,选自如下结构:



在另一优选方案中,式 (Z) 化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,选自如下结构:



本公开第七方面，提供式 (X) 所示化合物、其异构体、其氙代物或其药学上可接受的盐：



其中，L 为 $B^{1-1}-B^2-B^{3-1}$ ；

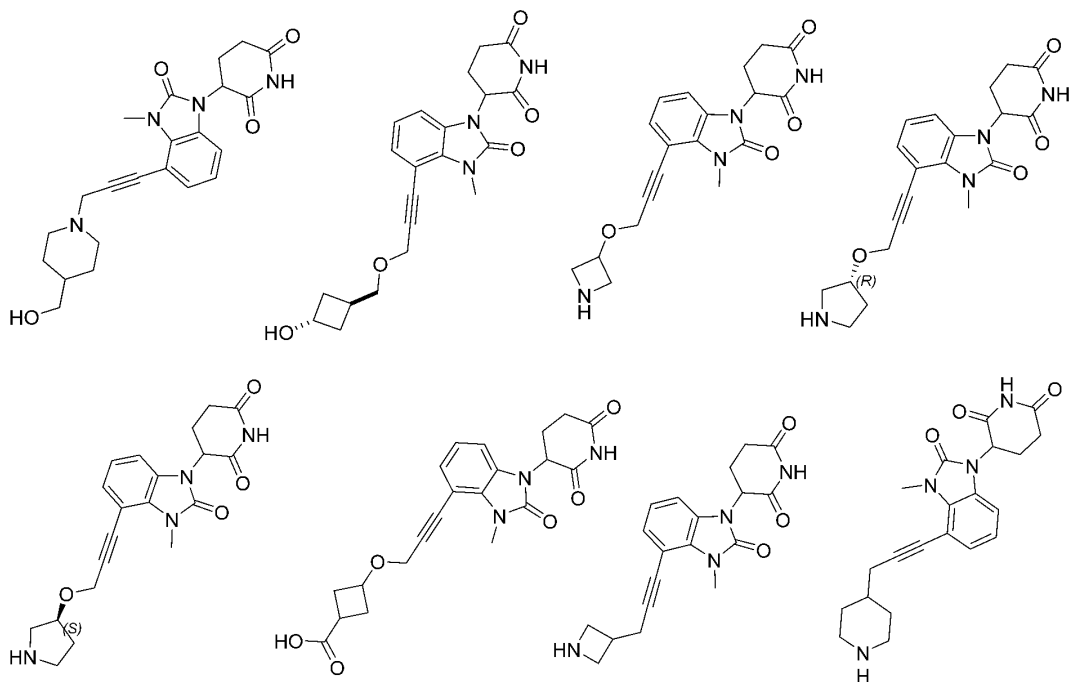
B^{1-1} 为羟基、氨基、羧基或羟基取代的 C_{1-3} 烷基；

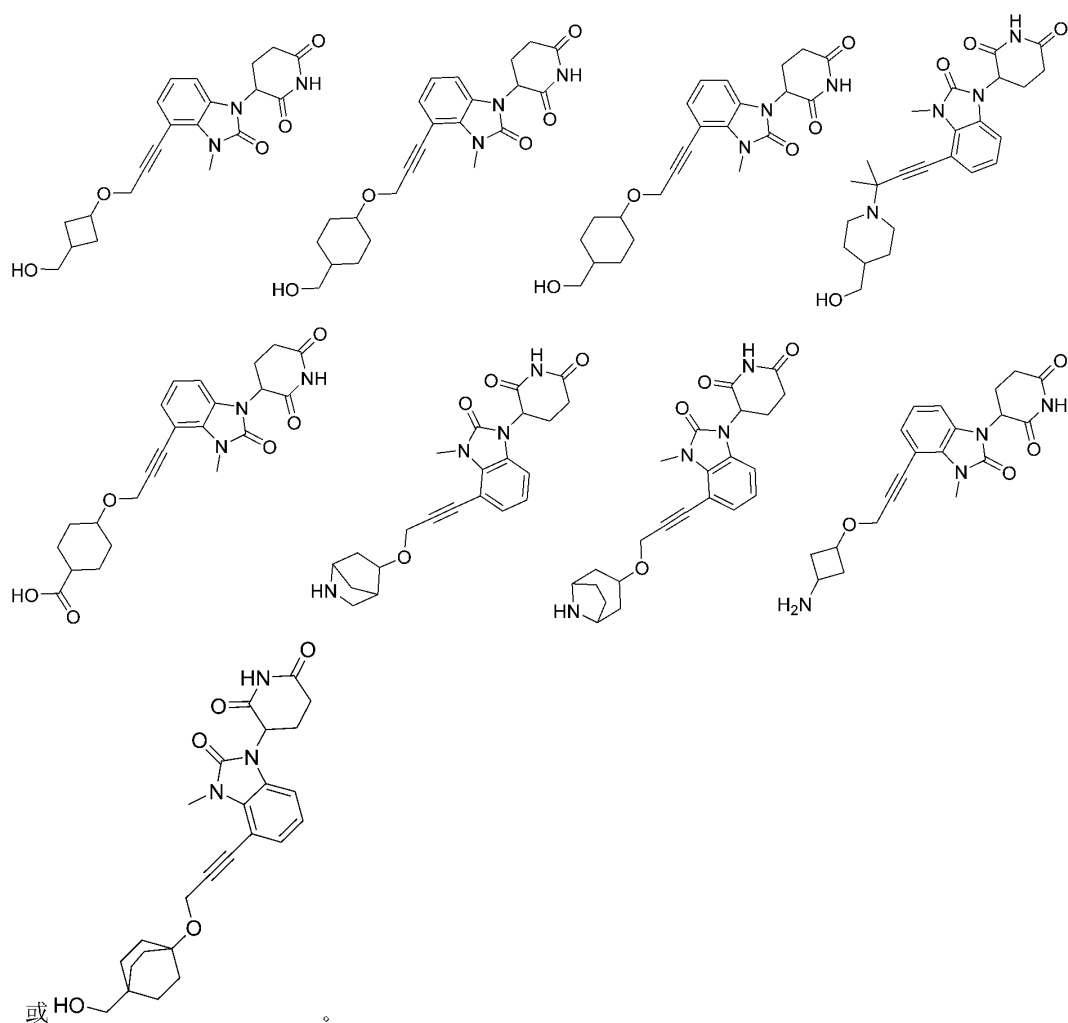
B^{3-1} 为 C_{1-3} 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换；

R^a、R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基，且 R^a、R^b 不同时为 H；

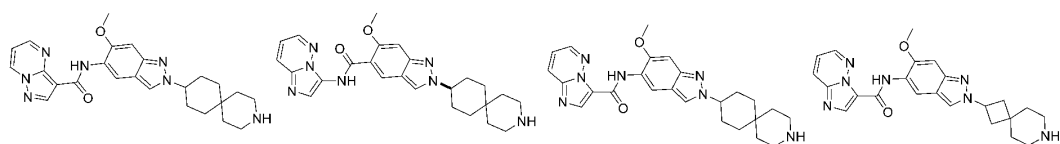
B² 如本公开第一方面所定义。

在另一优选方案中，式 (X) 化合物、其异构体、其氙代物或其药学上可接受的盐，选自如下结构：





本公开第八方面，提供以下化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



本公开第九方面，进一步包括第六方面、第七方面所涉及的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备 IRAK4 降解剂中的用途；优选地，所述 IRAK4 降解剂如本公开第一方面所述。

本公开第十方面，进一步包括第八方面所涉及的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备 IRAK4 降解剂中的用途。

说明和定义

在本公开中，除非另有说明，否则本文中所使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常所理解的含义，然而为了更好的理解本公开，下面提供了部分术语的定义。当本公开提供的术语的定义与本领域技术人员所通常理解的含义不相符时，以本公开所提供的术语的定义和解释为准。

本公开中，所述的“E3 酶”包括现有技术中已公开的、属于 E3 家族的酶种类，例如 CRBN、VHL、MDM2、IAPs、TRIM24、DCAF15、DCAF16 和 RNF114 等。具体的 E3 酶种类的配体如文献 “Jaeseok Lee, et.al, Discovery of E3 Ligase Ligands for Target Protein Degradation *Molecules*, 2022, 27(19):6515.” 中所示结构。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，还涵盖氨基酸的盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。

术语“有效预防或治疗量”是指本公开化合物或其药学上可接受的盐指以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本公开所示化合物或其药学上可接受的盐和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。

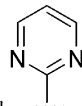
本公开所述的“异构体”包括几何异构体以及立体异构体，例如阻转异构体、顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。术语“互变异构体”是指官能团异构体的一种，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点，例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的不同空间构型。术语“阻转异构体”由于单键旋转受到阻碍或旋转非常缓慢从而能够分离出来的立体异构体。

本公开化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备。例如本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本公开中的光学纯化合物的分离通常是使用制备色谱完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

本公开所述的“氘代物”是指本公开化合物中一个或多个氢被氘元素取代所衍生的化合物。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的，例如，术语“可任选地被一个或多个 R 取代”是指可以被一个

或多个 R 取代,也可以不被 R 取代。当任何变量在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。例如,如果一个基团被 0-2 个 R_a 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R_a 所取代,并且每种情况下的 R_a 都有独立的选项。



当取代基结构中出现 表示该原子为键合原子,例如 表示嘧啶环上的 C 原子为键合原子。取代基结构中出现破折号“-”指示用于取代基的连接点,例如-CH₃通过 C 原子连接。“”和“”表示一个立体中心的绝对构型,即 R 或 S 构型。“”或“”表示顺式(cis)或反式(trans)构型,双实键或双虚键均表示顺式构型,一实一虚表示反式构型。

本公开中 L 选自 $-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$; 当 n_1 或 n_2 或 n_3 为 0 时,表示相应的基团不存在,其左右两侧基团直接通过化学键相连;具体地,如:当仅 n_1 为 0 时, L 为 $-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$; 当仅 n_2 为 0 时 L 为 $-(B^1)n_1-(B^3)n_3-$; 当仅 n_3 为 0 时, L 选自 $-(B^1)n_1-(B^2)n_2-$ 。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如,结构单元 表示取代基 R 可以在苯环上的任意一个位置发生取代。

当列出的取代基未指明该取代基通过哪个原子连接至给定基团或给定结构式时,则该取代基可通过其任一可键合原子来连接。

本公开所述的“烷基”是指具有指定碳原子数的支链或直链饱和脂肪族烷烃去掉一个氢衍生的基团。例如“C₁₋₁₀烷基”是指包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀ 烷基,包括“C₁₋₆烷基”、“C₁₋₄烷基”、“C₁₋₃烷基”;具体实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基等。

本公开所述“卤代烷基”是指烷基中的氢被一个或多个卤素取代所得到的基团,如“氟代甲基”包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基;优选地,本公开所述的“卤代烷基”为“卤代 C₁₋₆烷基”、“卤代 C₁₋₄烷基”。烷基如前文所定义。

本公开所述的“氧代”是指所述基团被“=O”结构取代,如“-CH₂-”被氧代形成“-C(O)-”,“S”被氧代形成“S(O)”或“S(O)₂”。

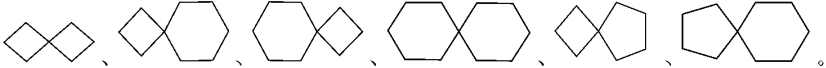
本公开所述的“亚烷基”是指具有指定碳原子数的支链或直链的烷烃、烯烃、炔烃去掉两个氢原子所衍生的基团,包括“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”,所述的亚烷基可进一步被其他基团所取代;其中“亚烯基”、“亚炔基”是分别是指烃基链中至少含有一个双键、三键,为不饱和烃链。本公开所述的“亚烷基”包括“C₁₋₁₅亚烷基”,优选“C₂₋₁₀亚烷基”、“C₄₋₆亚烷基”、“C₂₋₁₀亚烷基”、“C₅₋₇亚烷基”、“C₇₋₁₀亚烷基”、“C₅₋₇亚烯基”、“C₁₋₆亚烷基”、“C₁₋₃亚烷基”、“C₂₋₆亚炔基”等。优选地,本公开所述的“亚烷基”优选为“直链亚烷基”;所述亚烷基链的具体实例包括但不限于:-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₂)CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₂)CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₂)CH₂-、-C(CH₂)(CH₂)CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-等;优选地,本公开所述的“亚甲基单位”指的是-CH₂-。本公开所述的“亚烯基”的具体实例包括但不限于:-CH=CH-、-CH=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH₂CH=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂CH=CHCH₂CH₂-;本公开所述的“亚炔基”的具体实例包括但不限于-C≡C-、-

$C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2CH=CH-$ 等。进一步地, 本公开所述的“任一亚甲基单位任选地被替换”, 如“ $-CH_2CH_2CH_2-$ ”中任一亚甲基单位被 $-C(O)-$ 所替换, 可形成但不限于以下结构 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2C(O)-$ 等。

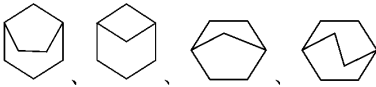
本公开所述的“环”包括但不限于“环烷烃”、“螺环烷烃”、“桥环烷烃”、“杂环”、“杂环烯烃”、“螺杂环”、“桥杂环”、“稠杂环”、“杂芳环”、“稠杂芳环”等, 其衍生的一价环可分别为“环烷基”、“螺环烷基”、“桥环烷基”、“杂环基”、“杂环烯基”、“螺杂环基”、“桥杂环基”、“杂芳基”、“稠杂芳基”; 其衍生的“二价环”是指环系结构去掉两个氢原子所衍生的基团, 其键合位点可分别连接至不同的基团或连接至同一基团的不同位置, 衍生的二价环可分别为“亚环烷基”、“亚桥环烷基”、“亚螺环烷基”、“亚杂环基”、“亚杂环烯基”、“亚螺杂环基”、“亚桥杂环基”、“亚稠杂环基”、“亚杂芳基”等。

本公开所述“环烷烃”是指单环、饱和环状烷烃结构, 所述环烷烃中的碳原子可以被氧代, 即碳原子被 $-C(O)-$ 所替换。其包括“ C_{3-8} 环烷烃”、“ C_{3-6} 环烷烃”、“ C_{3-5} 环烷烃”等, 具体实例包括但不限于: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷。

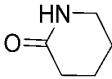
本公开所述“螺环烷烃”指两个或两个以上相邻的环烷烃共用一个环原子所形成的环状结构, 所述环烷烃中的碳原子可以被氧代, 即碳原子被 $-C(O)-$ 所替换。其包括“ C_{7-11} 螺环烷烃”、“ C_{7-9} 螺环烷烃”等, 具

体实例包括但不限于: 。

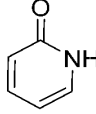
本公开所述“桥环烷烃”是指两个或两个以上相邻的环烷烃共用两个非相邻的环原子所形成的环状结构, 所述环烷烃中的碳原子可以被氧代, 即碳原子被 $-C(O)-$ 所替换。其包括“ C_{6-10} 桥环烷烃”、“ C_{6-8} 桥

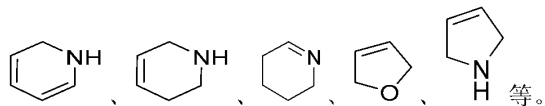
环烷烃”等, 具体实例包括但不限于: 等。

本公开所述“杂环”是指“环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构, 所述的杂原子/杂原子团选自 O 、 NR 、 $N(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$, R 为 H 或任一可存在的取代基团, 所述“环烷烃”如前述定义。所述杂环优选含有1-2个选自 NR 和/或 O 的杂原子, 更优选含1个 NR 和0-1个 NR 或 O 杂原子。所述杂环优选“含氮杂环”, 其是指环原子至少一个为 NR 的杂环。所述杂环包括3-8元杂环、3-6元杂环、4-6元杂环、5-6元杂环、4-6元含氮杂环、5-6元含氮杂环。具体实例包括

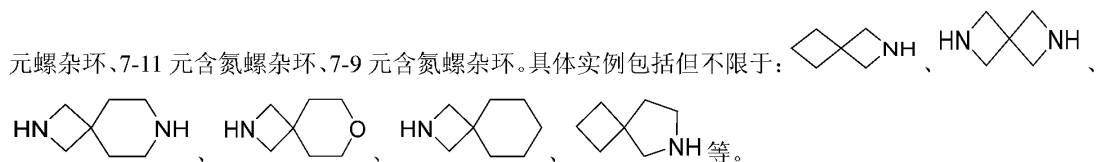
但不限于: 四氢呋喃、四氢吡咯、哌啶、吗啉、哌嗪、等。

本公开所述的“杂环烯烃”是指“杂环”中含有至少一个成环双键、且不具有芳香性的杂环基团。所述杂环烯烃优选含有1-2个选自 NR 和/或 O 的杂原子, 更优选含1个 NR 和0-1个 NR 或 O 杂原子。

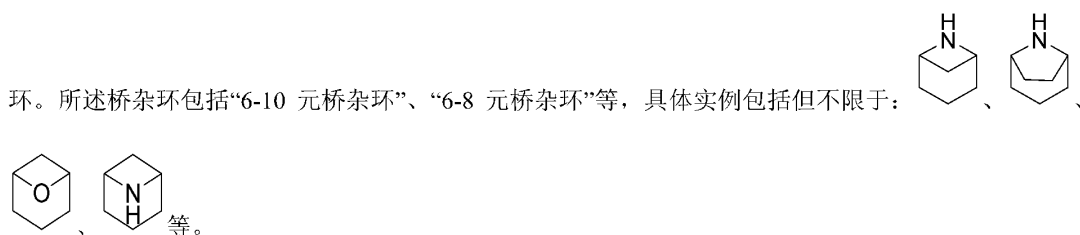
所述“杂环烯炔”包括“5-8 元杂环烯炔”、“6-8 元杂环烯炔”。具体实例包括但不限于：、



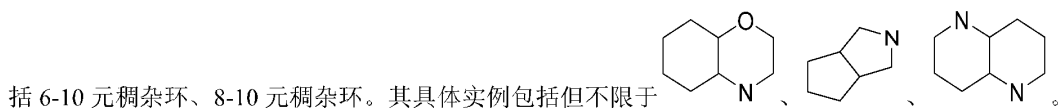
本公开所述“螺杂环”是指“螺环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构，所述的杂原子/杂原子团选自 O、NR、N(O)、S、S(O)、S(O)₂，R 为 H 或任一可存在的取代基团，所述“螺环烷烃”如前述定义。其包括但不限于杂环螺杂环、杂环螺环烷烃形成的环状结构。所述螺杂环优选含有 1-2 个选自 NR 和/或 O 的杂原子，更优选含 1 个 NR 和 0-1 个 NR 或 O 杂原子。所述的螺杂环优选“含氮螺杂环”，其是指环原子至少一个为 NR 的螺杂环。所述螺杂环包括 7-11 元螺杂环、7-9

元螺杂环、7-11 元含氮螺杂环、7-9 元含氮螺杂环。具体实例包括但不限于： 等。

本公开所述的“桥杂环”是指“桥环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构，所述的杂原子/杂原子团选自 O、NR、N(O)、S、S(O)、S(O)₂，R 为 H 或任一可存在的取代基团，所述“桥环烷烃”如前述定义。所述桥杂环优选“含氮桥杂环”，其是指环原子至少一个为 NR 的杂

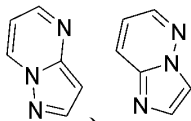
环。所述桥杂环包括“6-10 元桥杂环”、“6-8 元桥杂环”等，具体实例包括但不限于： 等。

本公开所述的“稠杂环”是指两个或两个以上的环之间共用两个相邻的环原子所形成饱和环状结构、且至少一个环为杂环，所述“杂环”如前述定义。其包括但不限于杂环并杂环、杂环并环烷烃形成的结构。所述的稠杂环优选含有 1-2 个选自 NR 和/或 O 的杂原子，更优选含 1 个 NR 和 0-1 个 NR 或 O 杂原子。所述的稠杂环优选“含氮稠杂环”，其是指环原子至少一个为 NR 的稠杂环。所述的稠杂环包

括 6-10 元稠杂环、8-10 元稠杂环。其具体实例包括但不限于： 。

本公开所述的“杂芳环”是指至少一个环原子为杂原子的单环或多环芳烃，所述杂原子选自 N、O、S，当所述杂芳基含 N 原子时，还包括其氮氧化物。所述多环杂芳环即稠杂芳环，其包括但不限于苯并 5-6 元杂芳环、5-6 元杂芳环并 5-6 元杂芳环。所述杂芳环包括 5-6 元杂芳环、7-10 元双环稠杂芳环、8-14 元稠杂芳环。所述杂芳环优选“含氮杂芳环”，是指至少一个环原子为 N 的杂芳环。杂芳环的实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻

唑、吡啶、嘧啶、吡唑、咪唑、异噻啉、喹啉、苯并恶唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并



咪唑、喹啉、喹唑啉、等。

本公开所述的取代基和/或变量的组合应在这些组合产生稳定化合物或可用的合成中间体时才允许。稳定化合物或稳定结构是指足够稳定以经受化学反应、以有用的纯度分离出、可以配制成有效治疗药物的化合物。

如本文所用，术语“降解剂”为可结合到 IRAK4 激酶和 E3 连接酶两者之间，引起 IRAK4 激酶的泛素化和后续降解的双功能化合物。在某些实施例中，降解剂的 DC50 小于约 50 μ M、小于约 1 μ M、小于约 500nM、小于约 100nM、小于约 10nM 或小于约 1nM。

本公开化合物的有益效果：

- (1) 本公开化合物对 IRAK4 靶点具有较好的降解活性，能有效抑制炎症因子的分泌。
- (2) 本公开化合物具有良好药代动力学性质，有较高的暴露量、适宜的清除率等优效性质。
- (3) 本公开化合物具有更佳的安全性，如更低心脏毒性等。

附图说明

图 1 为测试实施例 6 中，口服给予小鼠 15mg/kg、50 mg/kg、150 mg/kg 三个不同剂量水平的 KT-474 和本公开实施例 22 化合物后，小鼠血浆及腹腔灌洗液中炎症因子浓度水平。

图 2 为测试实施例 6 中，口服给予小鼠 15mg/kg、50 mg/kg、150 mg/kg 三个不同剂量水平的 KT-474 和本公开实施例 22 化合物后，小鼠脾脏中 IRAK4 的体内降解水平。

具体实施方式

本公开中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。

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

除非另外说明，本公开的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，其中：(i)温度以摄氏度(°C)表示，操作在室温下进行，所述室温一般指 15-35°C，优选 20-30°C，更优选 20-25°C；(ii)溶剂的去除采用旋转蒸发仪减压蒸发；(iii)反应过程用 LC-MS 或薄层色谱(TLC)跟踪；(iv)终产物具有满意的氢核磁共振光谱(¹H-NMR)和/或质谱(MS)数据。本公开产物纯化所采用的方法包括但不限于：制备型高效液相色谱或薄层色谱或柱层析等方法，所采用的纯化试剂为本领域的常规溶剂，如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、石油醚、乙腈、水等，具体使用的种类及比例可通过本领域常规方法进行确定。

测试仪器：

本公开的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 化学位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定使用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend 400 核磁仪器, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO- d_6)、氘代甲醇 (CD_3OD) 和/或氘代氯仿 ($CDCl_3$), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Shimadzu 2030Plus-LCMS2020 质谱仪、Agilent 1260-6125B single quadrupole 质谱仪或者 Shimadzu LCMS-2020 质谱仪。HPLC 的测定使用 Shimadzu LCMS-2020 或 Agilent 1260 高效液相色谱。

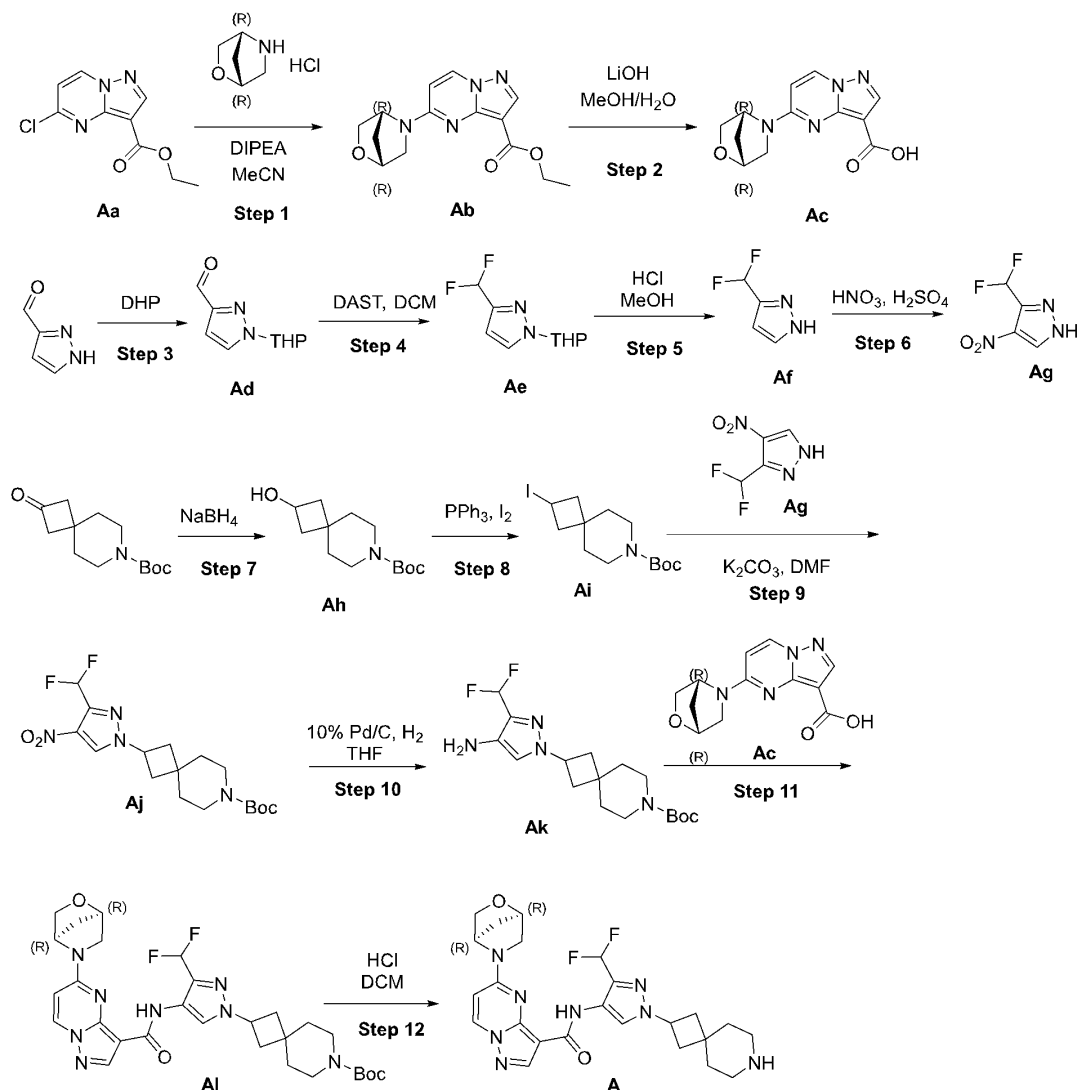
制备高效液相色谱使用 Shimadzu FRC-40 equipped with LC-20AP and PDA-20A (色谱柱: Synergi Max-RP, 150×30 mm, 4 μ m) 或 GILSON Trilution LC (色谱柱为 SunFire Prep C18, 10 μ m, 19×250 mm ; XBridge Prep C18, 10 μ m, 19 × 250 mm)。

本公开中所使用的原料或中间体化合物为市购或自研合成, 自研合成的中间体结构及其制备已记录在本公开中。本公开中手性中间体或手性产物的手性可通过其使用的手性原料进行判断, 当反应位点为非手性位点时, 原料手性通常与产物手性相同。

在本公开中使用的化学缩写形式及其指代的化学名称如下:

化学缩写	化学名称
DHP	邻苯二甲酸二己酯
TEA	三乙醇胺
DCM	二氯甲烷
DAST	二乙氨基三氟化硫(
Dess-Martin	戴斯-马丁试剂, 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
PE	石油醚
EtOAc	乙酸乙酯
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
PMB	对甲氧基苄基

IRAK4 Warhead A 的合成:



步骤 1: 室温并且氩气保护下将 **Aa** (8.32 g, 36.88 mmol) 和 (1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2,2,1]庚烷盐酸盐 (5 g, 36.88 mmol) 溶解于乙腈 (60 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (14.3 g, 110.63 mmol)。反应液随后 60 °C 下搅拌过夜。LC-MS 显示原料消耗完全, 并且有唯一产物 **Ab** 生成。向冷却后的反应液中加水 (100 mL) 后用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **Ab** (10.1 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.20 (m, 2H), 6.12 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 2H), 1.41 - 1.39 (m, 3H)。

步骤 2: 室温下将 **Ab** (10.1 g, 35.03 mmol) 溶解于无水甲醇/水 (100 mL/25 mL) 中, 搅拌下加入氢氧化锂一水合物 (8.82 g, 210.19 mmol)。反应液随后在 60 °C 下搅拌过夜。LC-MS 显示原料有微量剩余, 并且主产物为 **Ac**。向冷却后的反应液中加水 (100 mL) 稀释, 在冰水浴下用稀盐酸 (1 M) 调节 pH 值至 5。所得混合物用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过

滤。滤液减压浓缩，得到 **Ac** (8.7 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 - 8.28 (m, 2H), 6.40 - 6.17 (m, 1H), 5.22, 4.82 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H)。

步骤 3: 1H-吡唑-5-甲醛(58.7 g, 610.89 mmol) 和 TsOH·H₂O 溶于 DCM (580 mL) 中，冷却至 0 °C，缓慢加入 DHP (61.6 g, 733.07 mmol)。撤去冰浴，升至室温反应过夜。向反应液中加入 TEA (23.5 mL)，旋蒸浓缩，残余物经硅胶柱纯化，得到 **Ad** (88 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.45 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H)。

步骤 4: 将 **Ad** (88 g, 488.33 mmol)溶于 DCM (500 mL)，0 °C 下滴 DAST (157 g, 976.65 mmol)，撤去冰浴室温反应过夜。TLC (PE/EtOAc = 10/1)监测并未反应完全。反应液用 NaHCO₃ (3 L) 缓慢淬灭，分出有机相，水相继续用 DCM 萃取(3×1 L)，合并有机相，Na₂SO₄ 干燥、过滤、旋蒸浓缩，残余物经硅胶柱纯化，得到 **Ae** (69.65 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 3H)。

步骤 5: 将 **Ae** (25.7 g, 127.10 mmol) 溶于 MeOH (254 mL)，0 °C 下加入 HCl (4 M in 1,4-二氧六环) (254 mL, 1.016 mol)，撤去冰浴室温反应过夜。TLC 监测反应完全。反应液浓缩后加入饱和 NaHSO₃ (420 mL) 和 EtOAc (420 mL)，室温下搅拌 1 h，EtOAc (3×200 mL)萃取，有机相合并后用 Na₂SO₄ 干燥，旋蒸浓缩后得到 **Af** (16.8 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.63 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 1H)。

步骤 6: 将 **Af** (14.0 g, 118.56 mmol)溶于浓 H₂SO₄ (140 mL)，冰浴至 0 °C，滴加 HNO₃ (65%, 40.23 g, 414.95 mmol)，缓慢升至室温，再逐渐升至 60 °C，115 °C 过夜反应。反应液冷至室温，倒入冰水(1 L)中，并用 EtOAc (3×1L)萃取。有机相合并后经 Na₂SO₄ 干燥、旋蒸浓缩，经纯化得到 **Ag** (7.79 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H)。

步骤 7: 室温下将 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(9.57 g, 39.99 mmol)溶解于无水甲醇 (100 mL)中，冰水浴并且搅拌下缓慢加入硼氢化钠(1.82 g, 47.99 mmol)。反应液缓慢恢复至室温并且搅拌 1 小时。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)后用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到 **Ah** (9.14 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 4H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.80 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 8: 室温下将 **Ah** (9.14 g, 37.87 mmol)溶解于甲苯(90 mL)中，冰水浴并且搅拌下依次加入三苯基磷(14.90 g, 56.81 mmol)，咪唑(5.16 g, 75.75 mmol)和碘(14.42 g, 56.81 mmol)。反应液缓慢恢复至室温并搅拌 1 小时后再加热至 60 °C 并搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料反应完全。向反应液中加水(200 mL)后用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(400 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离得到 **Ai** (7.98 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 9: 室温下将 **Ai** (5 g, 14.24 mmol)和 **Ag** (2.11 g, 12.94 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)

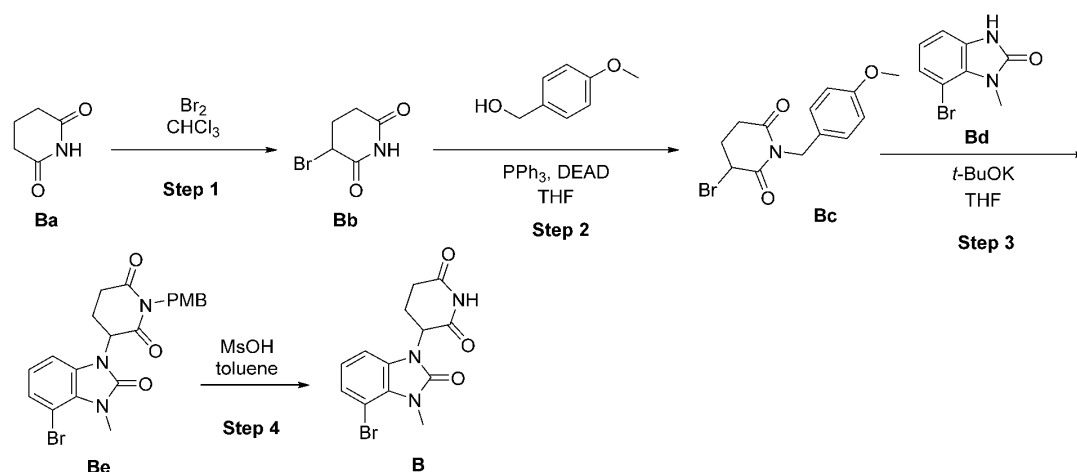
中, 搅拌下加入碳酸钾(3.58 g, 25.88 mmol)。反应液随后在 100 °C 下搅拌过夜。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液冷却至室温后加水(100 mL), 再用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **Aj** (3.8 g, 收率: 76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 53.0 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步骤 10: 室温下将 **Aj** (3.8 g, 9.83 mmol) 溶解于四氢呋喃(60 mL)中, 室温下加入 10% 湿钯炭(1.9 g), 反应液随后在 30 °C 并且氢气球保护下搅拌 3 小时。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。将合并的滤液浓缩, 得到所需产物 **Ak** (3.4 g)。MS (ESI) *M/Z*: 357 [*M*+*H*⁺]

步骤 11: 室温并且氩气保护下将 **Ak** (2.00 g, 5.61 mmol) 和 **Ac** (1.50 g, 5.76 mmol) 溶解于乙腈(40 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入 1-甲基咪唑(1.60 mL, 20.07 mmol)和 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH, 2.40 g, 8.55 mmol), 置换氩气三次, 随后反应液在 50 °C 并且氩气保护下搅拌过夜。LC-MS 显示原料反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(40 mL)后用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离得到所需产物 **Al** (3.40 g)。MS (ESI) *M/Z*: 599.1 [*M*+*H*⁺]

步骤 12: 室温下将 **Al** (3.40 g, 5.68 mmol) 溶解于二氯甲烷(40 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 M, 14 mL, 56 mmol)。反应液随后在室温下搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液浓缩, 得到所需产物粗品 **A** (3.87 g, 盐酸盐)。MS (ESI) *M/Z*: 499.6 [*M*+*H*⁺]¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.45 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.43 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)。

中间体 **B** 的合成:



步骤 1: 室温下将戊二酰亚胺(100 g, 884.0 mmol)置于 500 mL 闷罐中, 加入氯仿(200 mL), 并在

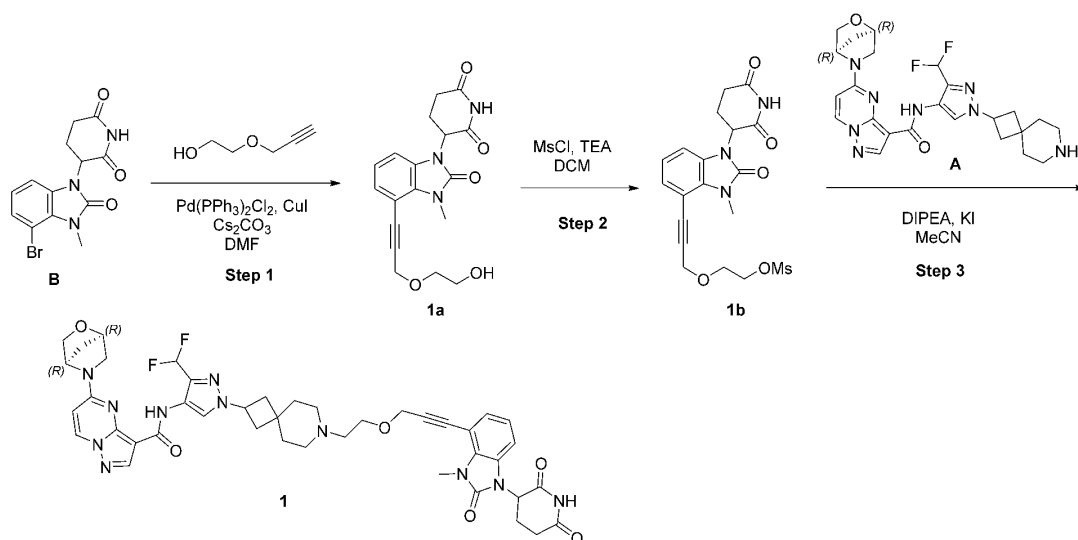
搅拌下缓慢加入液溴(141 g, 884.0 mmol)，密封后反应液在 105 °C 下搅拌过夜。LC-MS 显示原料基本反应完全，且主产物为 **Bb**。将反应液冷却至室温并浓缩，所得残渣用乙酸乙酯(1 L)溶解，经饱和碳酸氢钠水溶液(500 mL)洗涤，饱和食盐水(500 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离得到所需产物 **Bb** (78 g)。MS (ESI) M/Z : 192.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 4.88 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H).

步骤 2: 室温下将对甲氧基苯甲醇(20.6 g, 148.9 mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(500 mL)中，搅拌下加入三苯基膦(39.1 g, 148.9 mmol)和 **Bb** (26 g, 135.4 mmol)，然后将反应液降温至 0 °C，并在氩气保护下缓慢滴加偶氮二甲酸二乙酯(25.9 g, 148.9 mmol)。滴加完毕后反应液自然升温至室温搅拌过夜。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液浓缩，残渣经硅胶柱层析分离纯化，得到所需产物 **Bc** (29.7 g)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 37.9, 13.8 Hz, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H).

步骤 3: 室温下将 **Bd** (19.8 g, 87.4 mmol)分散于干燥的四氢呋喃(400 mL)中，搅拌并降温至 0 °C，在氩气保护下加入叔丁醇钾(16.7 g, 148.5 mmol)，反应液在此温度下继续搅拌 1 小时，随后升温至 45 °C 并在 6 小时内缓慢滴加 **Bc** (30.0 g, 96.1 mmol)的干燥四氢呋喃溶液(300 mL)。滴加完毕后反应液继续在 45 °C 下搅拌 3 小时。LC-MS 显示原料基本反应完全，将反应液冷却至 0 °C，缓慢加入饱和食盐水(300 mL)淬灭并分液，有机相再用饱和食盐水(300 mL)洗涤一次，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物 **Be** (18.3 g)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 5.57 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 14.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.13 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 1H).

步骤 4: 室温下将 **Be** (18.3 g, 19.9 mmol)溶解于甲苯(140 mL)和甲基磺酸(70 mL)中，加热至 120 °C 搅拌 5 小时。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液冷却至室温并浓缩，所得残渣缓慢滴加至冰水(1 L)中，过滤，干燥，即为所需产物 **B** (10.5 g)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H).

实施例 1



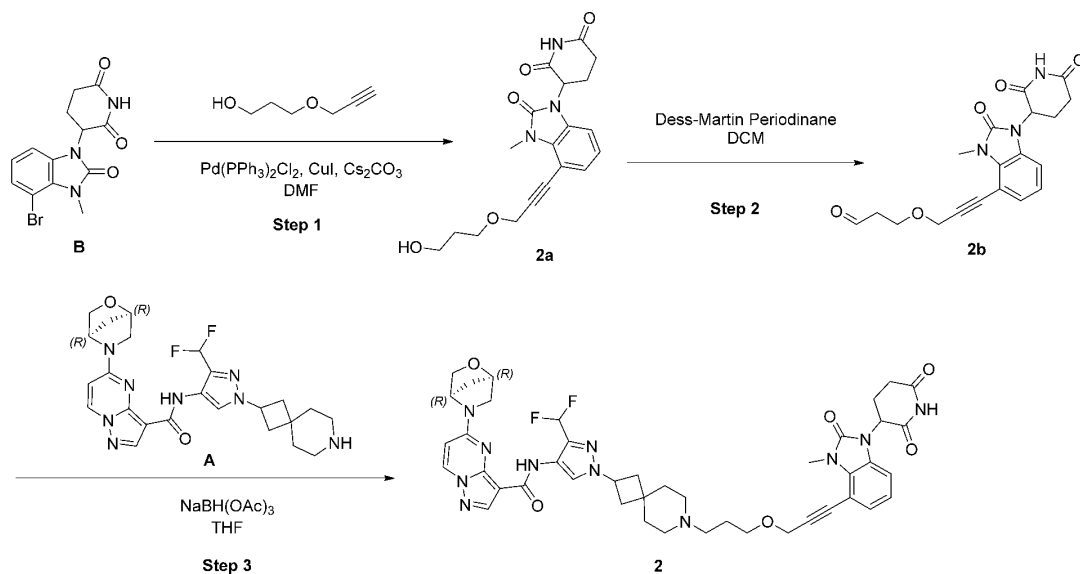
步骤 1: 室温下向干燥的 100 mL 单口烧瓶中加入 **B** (300 mg, 0.89 mmol) 和干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 氩气保护下加入羟乙基炔丙基醚 (179 mg, 1.78 mmol), 二(三苯基膦)二氯化钯 (62 mg, 0.089 mmol), 碘化亚铜 (17 mg, 0.089 mmol) 和碳酸铯 (870 mg, 2.67 mmol)。混合物氩气置换三次, 氩气保护下加热至 80 °C 搅拌 2 小时。LC-MS 显示反应完全。将反应液冷却至室温并且搅拌下加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 所得混合物用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。合并后的有机萃取液经饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到需要的 **1a** (103 mg)。

步骤 2: 室温下将 **1a** (250 mg, 699.56 μmol) 和三乙胺 (155 mg, 1.54 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 冰水浴并且搅拌下加入甲基磺酰氯 (120 mg, 1.05 mmol)。反应液随后加热至 30 °C 并且氩气保护下搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料消失。向冷却后的反应液中加水 (30 mL) 后用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (3×0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱纯化, 得到 **1b** (80 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 436.1 [*M*+*H*⁺]; 434.1 [*M*-*H*⁻]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H)。

步骤 3: 室温并且氩气保护下将 **1b** (30 mg, 68.89 μmol) 和 **A** (粗品盐酸盐, 51 mg, 103.34 μmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 搅拌下加入碘化钾 (14 mg, 82.67 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (44 mg, 344.47 μmol)。反应液随后在 85 °C 并且氩气保护下反应过夜。LC-MS 显示原料少量剩余, 并且主产物为 **1**。将反应液冷却至室温后向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 再用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱纯化, 得到 **1** (7.93 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 838.5 [*M*+*H*⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 6.96 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.84 - 3.57 (m, 8H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.50 - 2.10 (m, 9H), 2.06 -

1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.55 (m, 4H).

实施例 2



步骤 1: 室温下将 **B** (6.0 g, 17.7 mmol) 和 3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙烷-1-醇(4.0 g, 35.5 mmol)溶解于干燥的 *N,N*-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 搅拌并在氩气保护下依次加入碳酸铯(14.4 g, 44.4 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(1.25 g, 1.77 mmol)和碘化亚铜(676 mg, 3.55 mmol), 随后反应液在 80 °C 并且氩气保护下搅拌 5 小时。

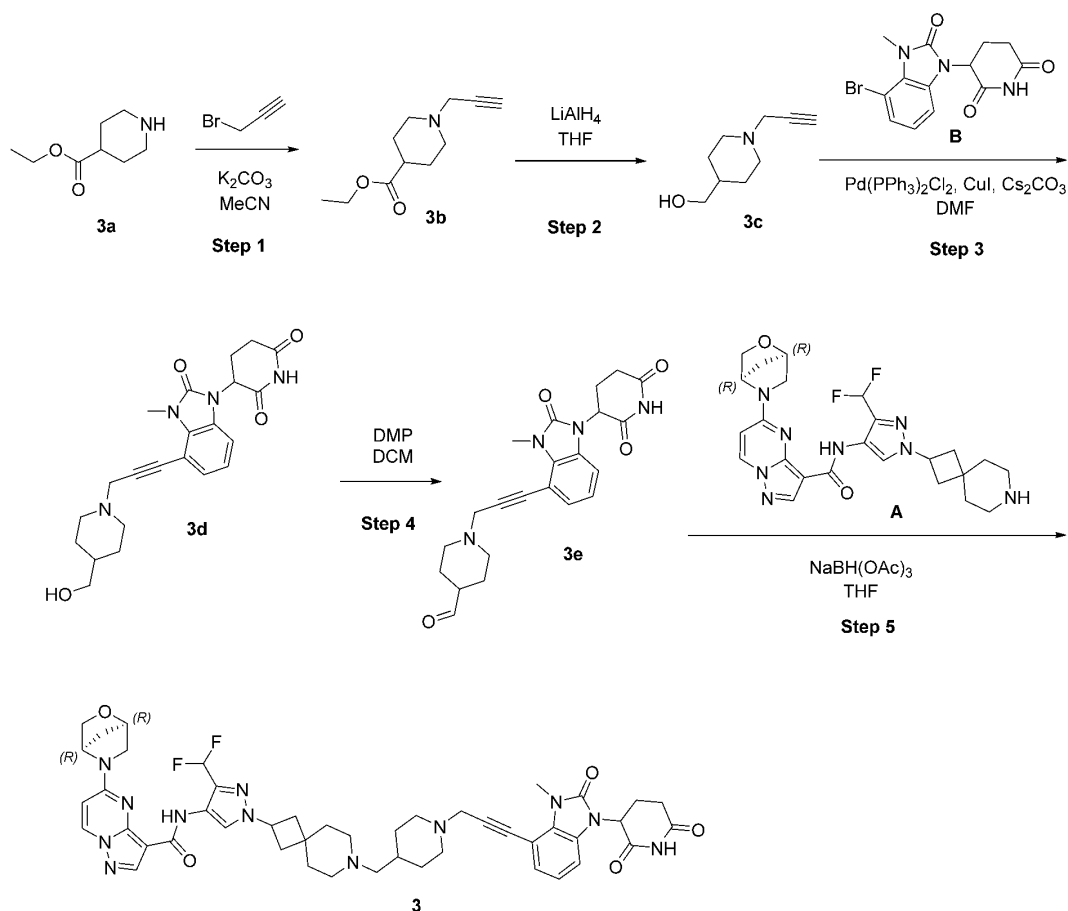
LC-MS 显示原料反应完全。将反应液冷却至室温并过滤。滤液浓缩, 向所得残渣中加入乙酸乙酯(200 mL)和饱和食盐水(100 mL)后分液。有机相再用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到所需产物 **2a** (2.9 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.57 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H)。

步骤 2: 室温下将 **2a** (95.0 mg, 255.8 μmol)溶解于二氯甲烷(4 mL)中, 冰水浴冷却并且搅拌下加入戴斯-马丁氧化剂(162.7 mg, 383.7 μmol)。反应液在室温下搅拌过夜。LC-MS 显示原料消失。将反应液过滤, 向滤液中加入水(20 mL)和二氯甲烷(20 mL)分层, 水相再用二氯甲烷(10 mL×2)萃取。合并后的有机相经饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液浓缩, 所得粗品产物经薄层制备色谱纯化, 得到 **2b** (46 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 370.1 [*M*+*H*⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.67 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 1H)。

步骤 3: 室温下将 **2b** (35 mg, 0.09 mmol)和 **A** (粗品盐酸盐, 47 mg, 0.09 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入三乙酰氧基硼氢化钠(100 mg, 0.47 mmol)。随后反应液在室温下搅拌 2

小时。LC-MS 显示原料反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)后用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,滤液浓缩,所得粗品残渣经薄层制备色谱纯化,得到所需产物 **2** (10.79mg)。MS (ESI) M/Z : 852 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 4H), 6.86 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 - 3.51 (m, 7H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 2.93 - 2.60 (m, 3H), 2.51 - 2.07 (m, 10H), 2.06 - 1.48 (m, 9H).

实施例 3



步骤 1: 室温下将 **3a** (2.0 g, 12.72 mmol) 溶解于乙腈(63 mL)中, 搅拌下加入碳酸钾(4.4 g, 31.8 mmol)。冰水浴冷却至 0 °C 并且搅拌下加入 3-溴丙炔(1.72 g, 13.99 mmol)。反应液随后在室温下搅拌 1 小时。薄层色谱显示原料消耗完全并且有新点生成。将反应液慢慢滴加到水中, 再用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **3b** (2.75 g, 收率: 81%), 为无色液体。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 4H), 2.09 - 1.62 (m, 4H), 1.25 (t, J =

7.1 Hz, 3H).

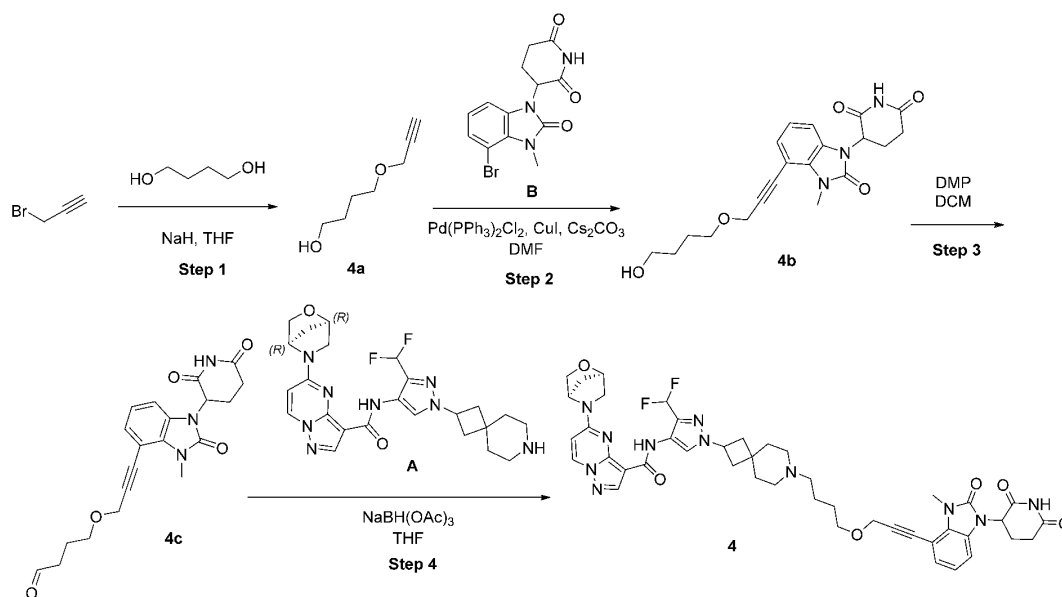
步骤 2: 室温下将 **3b** (2.03 g, 10.40 mmol) 溶解于四氢呋喃(15 mL)中。反应液在 0 °C 并且搅拌下慢慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液(2.5 M, 12.48 mL, 31.2 mmol), 反应液随后在 0 °C 下搅拌 1 小时。薄层色谱显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢滴加到冰水中淬灭, 所得混合物再用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **3c** (1.18 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 2H).

步骤 3: 室温下将 **3c** (159 mg, 1.04 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 氩气保护下加入 **B** (422 mg, 1.25 mmol), 碘化亚铜(39.61 mg, 0.21 mmol)和碳酸铯(1.36 g, 4.16 mmol)。反应液置换氩气三次后加入双三苯基磷二氯化钯(146 mg, 0.21 mmol)。反应液随后氩气保护并于 80 °C 下搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料消耗完全并且有产物生成。向冷却后的反应液中加水稀释, 所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **3d** (178 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 411.2 [*M*+H⁺].

步骤 4: 室温下将 **3d** (100 mg, 0.259 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 冰水浴冷却至 0 °C 并且搅拌下加入 Dess-Martin 氧化剂(165 mg, 0.389 mmol), 反应液随后在室温下搅拌 4 小时。LC-MS 显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢滴加到饱和碳酸氢钠水溶液中, 再用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱分离, 得到 **3e** (48 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 409.2 [*M*+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.50 - 2.20 (m, 5H), 2.05 - 1.95 (m, 3H).

步骤 5: 室温下将 **3e** (24 mg, 0.058 mmol), **A** (粗品盐酸盐, 32 mg, 0.058 mmol) 溶解于四氢呋喃(1 mL)中, 冰水浴下搅拌 20 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(50 mg, 0.235 mmol)。反应液随后室温搅拌过夜。LC-MS 显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢加入水中淬灭, 所得混合物用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱分离, 得到 **3** (13.8 mg, 收率 26%)。MS (ESI) *M/Z*: 891.4 [*M*+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 4H), 6.89 - 6.45 (m, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 4H), 2.98 - 2.65 (m, 7H), 2.33 - 2.20 (m, 7H), 2.20 - 1.98 (m, 5H), 1.71 - 1.64 (m, 7H), 1.24 - 1.15 (m, 3H).

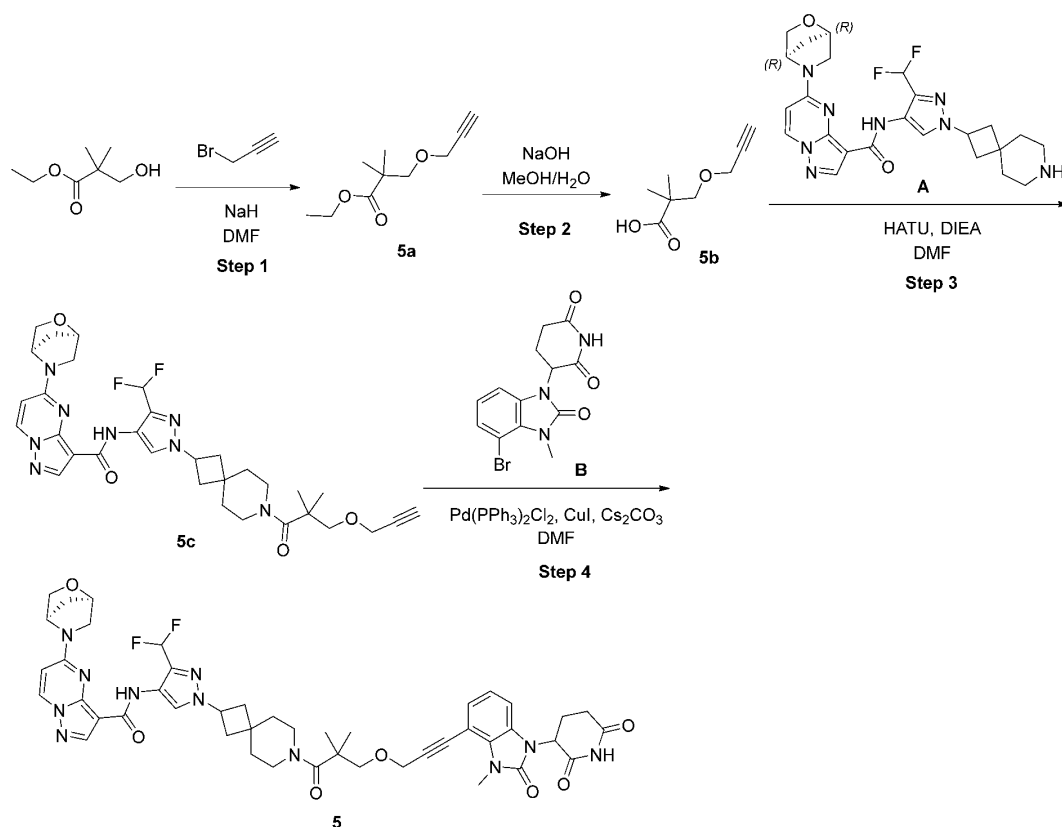
实施例 4



步骤 1: 室温下将 1,4-丁二醇(11.36 g, 126.09 mmol)溶解于四氢呋喃(30 mL)中, 冷却至 0 °C 并且搅拌下加入氢化钠(60%, 2.02 g, 50.44 mmol)。反应液随后室温下搅拌 1 小时。冷却至 0 °C 并且搅拌下缓慢滴加 3-溴丙炔(3.0 g, 25.22 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液。滴加完毕反应液随后室温下搅拌过夜。薄层色谱显示原料消耗完全并且有新点生成。反应液加水稀释后用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **4a** (2.75 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 5H)。

后续反应操作参照实施例 2。得到 **4** (22.06mg, 收率: 42%)。MS (ESI) *M/Z*: 866.5 [*M*+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 4H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.75 - 1.50 (m, 8H)。

实施例 5



步骤 1: 室温下将 2-羟甲基异丁酸乙酯(5.0 g, mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入氢化钠(60%, 2.05 g, 51.3 mmol)。20 分钟后, 向反应溶液中加入 3-溴丙炔(3.25 mL, 4.48 g, 37.62 mmol)。20 分钟后撤去冰水浴, 反应液在氩气保护下室温搅拌过夜。薄层色谱显示原料消失并且有新点生成。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(约 50 mL)。所得物用乙酸乙酯(3×00 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **5a** (2.12 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 - 4.11 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)。

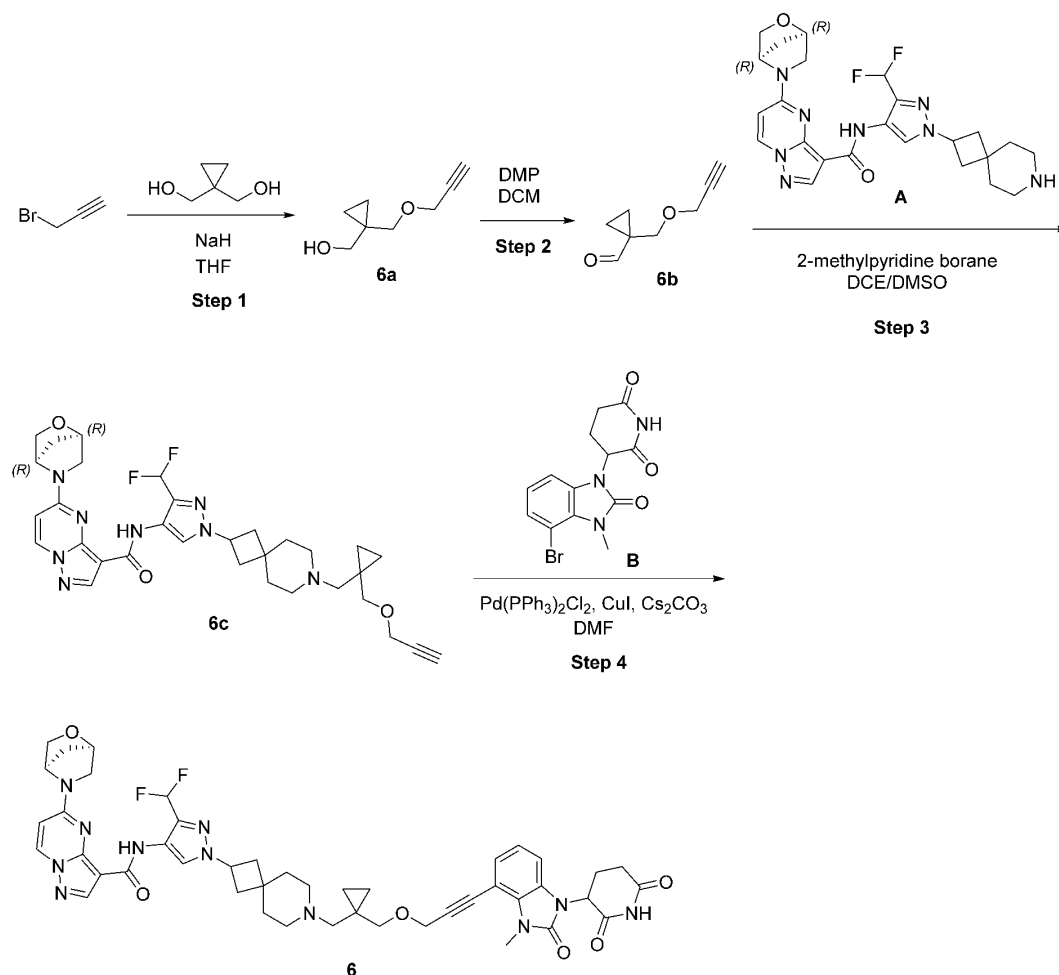
步骤 2: 室温下将 **5a** (1.0 g, 5.43 mmol)溶解于甲醇/水(10 mL/5 mL)中, 加入氢氧化钠(2.17 g, 54.3 mmol)。反应液在 100 °C 下搅拌 2 小时。薄层色谱显示反应完全。用浓盐酸将冷却的反应液 pH 调节至 5, 所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液, 得到粗品 **5b** (772 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H)。

步骤 3: 冰水浴下向 **A** (140 mg, 0.28 mmol)和 **5b** (50 mg, 0.32 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU, 72 mg, 0.56 mmol)。5 分钟后, 加入 N,N-二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.42 mmol)。反应液随后在室温下搅拌 5 小时。LC-MS 显示反应完全。向反应液中加水(约 5 mL)后用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到粗品(106 mg)。粗

品再经薄层制备色谱纯化, 得到 **5c** (58 mg)。MS (ESI) M/Z : 637.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 氩气保护下将 **B** (15 mg, 0.044 mmol) 和 **5c** (58 mg, 0.091 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 再依次加入碳酸铯 (29 mg, 0.090 mmol), 碘化亚铜 (2 mg, 0.0089 mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (3 mg, 0.0046 mmol), 随后反应液在 80 °C 并且氩气保护下搅拌 6 小时。LC-MS 显示反应结束。冷却后的反应溶液经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯 (约 10 mL) 洗涤。滤液加水后用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣薄层制备色谱分离, 得到 **5** (8.81 mg)。MS (ESI) M/Z : 894.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 5H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 2H), 4.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 9H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 4H), 2.14 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.60 - 1.44 (m, 6H)。

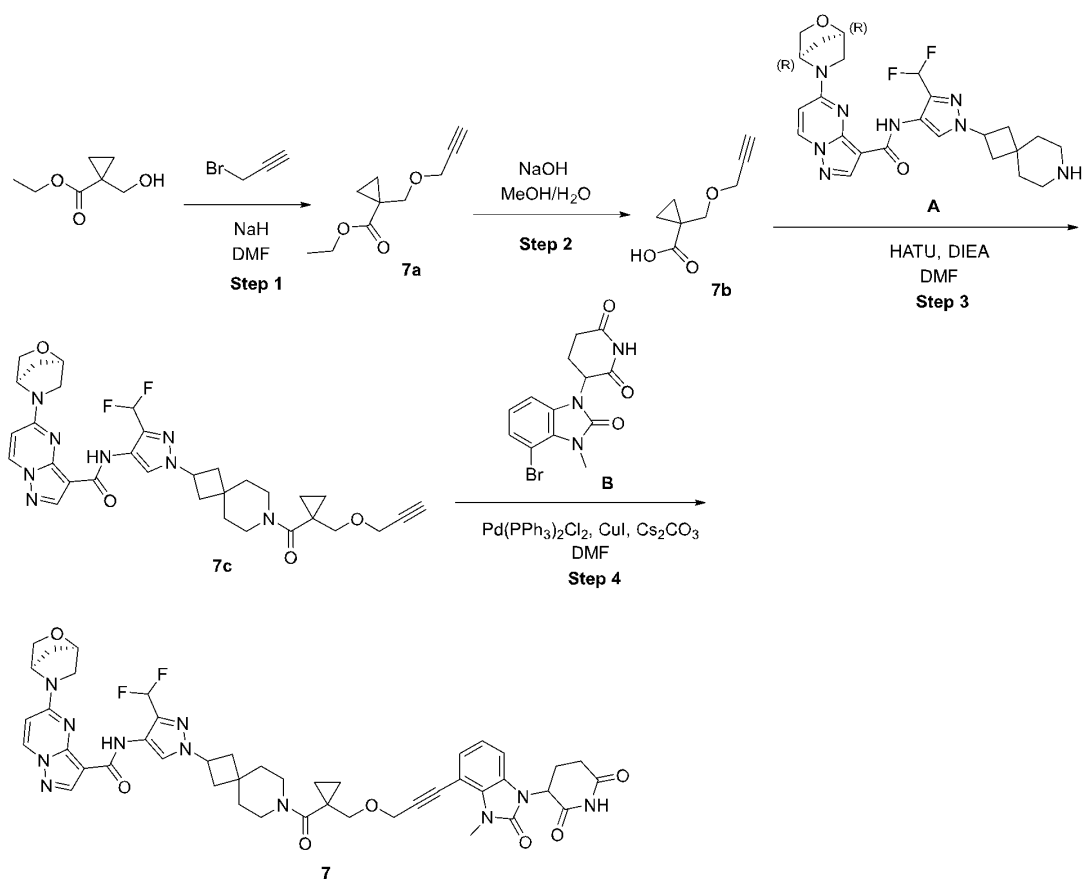
实施例 6



参照实施例 4, 得到所需产物 **6** (11.83 mg)。MS (ESI) M/Z : 877.38 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz,

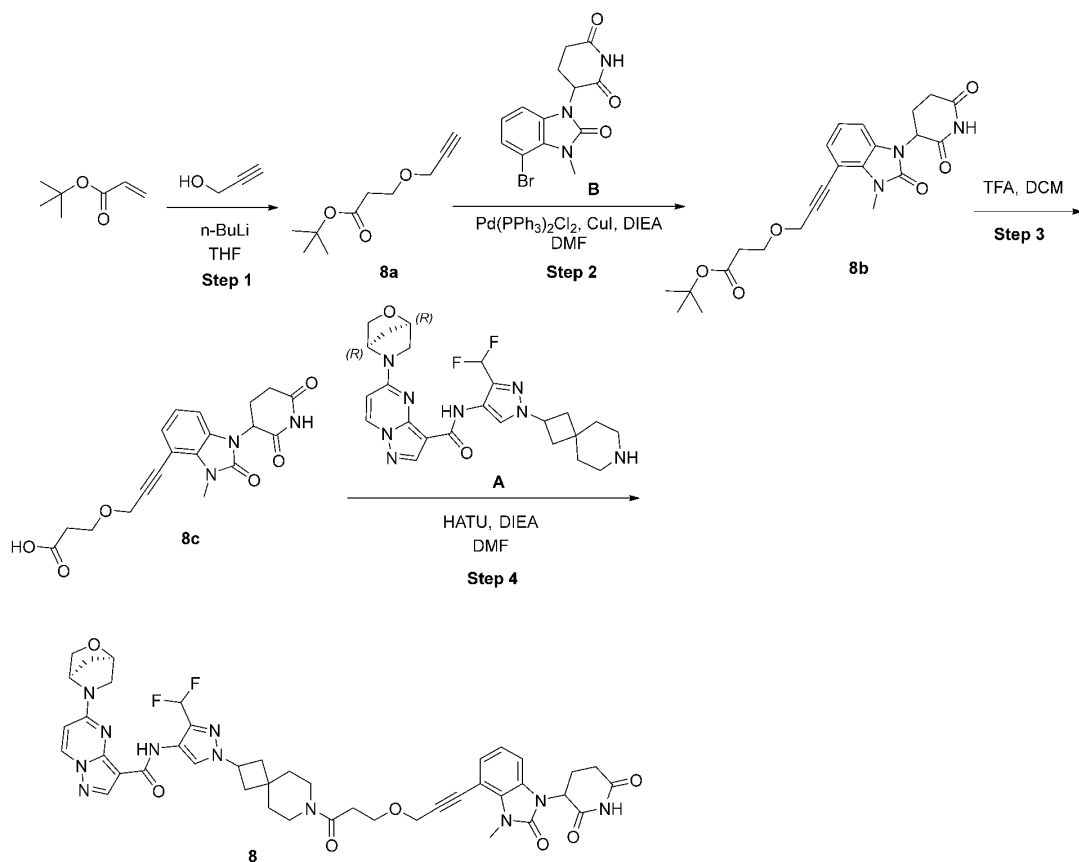
DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 4H), 6.87 - 6.44 (m, 1H), 5.44 - 5.07 (m, 2H), 4.98 - 4.74 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 2.92 - 2.60 (m, 4H), 2.42 - 1.93 (m, 12H), 1.79 - 1.48 (m, 4H), 0.49 - 0.31 (m, 4H).

实施例 7



参照实施例 5, 得到所需产物 7 (5.06 mg)。MS (ESI) M/Z: 892.3 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.30 - 6.44 (m, 5H), 5.42 - 5.07 (m, 2H), 4.96 - 4.75 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.84 - 3.51 (m, 12H), 2.90 - 2.55 (m, 3H), 2.28 - 1.90 (m, 8H), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 0.91 - 0.73 (m, 4H).

实施例 8



步骤 1: 0 °C 并且氩气保护下向搅拌着的丙炔醇(6.4 mL, 110 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入注射器加入正丁基锂(1.6 M in hexanes, 7 mL, 11.2 mmol)。反应液在 0 °C 并且氩气保护下搅拌 10 分钟。0 °C 下用注射器缓慢滴加丙烯酸叔丁酯(14.6 mL, 110 mmol)。反应液缓慢恢复至室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示原料基本消耗完全。向反应液中加入乙酸(1 mL)后搅拌 10 分钟。所得混合物加水(100 mL)后用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **8a** (14 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

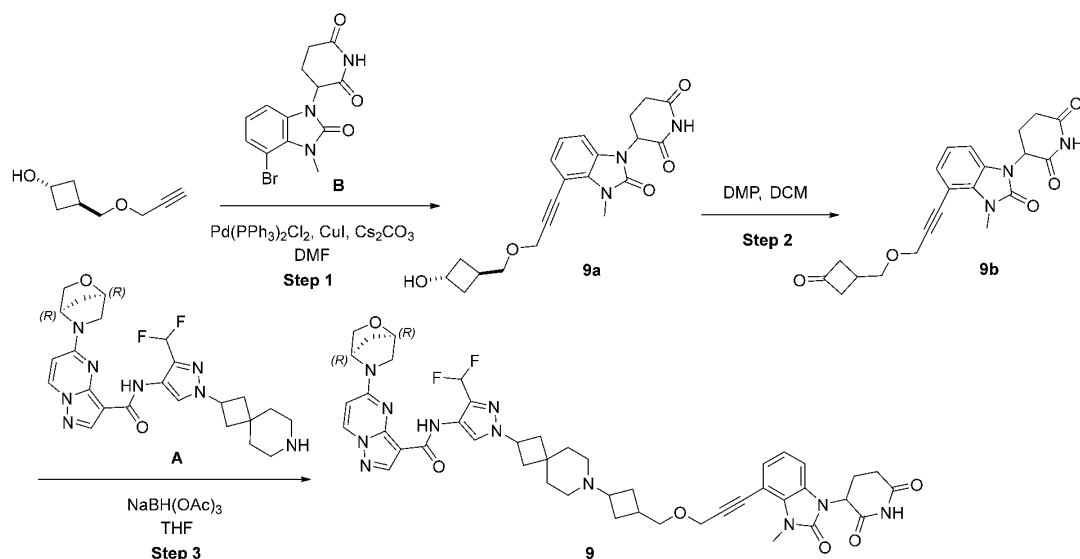
步骤 2: 室温下向干燥的 **B** (200 mg, 0.59 mmol)和 **8a** (220 mg, 1.18 mmol)的干燥 N,N-二甲甲酰胺(8 mL)溶液中一次性加入 N,N-二异丙基乙胺(459 mg, 3.56 mmol), 氩气条件下再加入双三苯基磷二氯化钯(28 mg, 0.04 mmol)和碘化亚铜(24 mg, 0.12 mmol), 反应液在氩气保护下加热至 80 °C 并且搅拌 5 小时。LC-MS 显示原料反应完全并且主产物为 **8b** (40%, 254 nm; [M+H]⁺ = 442, R.T. = 1.57 min)。将冷却后的反应液用乙酸乙酯(30 mL)稀释后经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(30 mL)洗涤。向滤液中加水(50 mL)后用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到纯的 **8b** (146 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 464.1 [M+Na⁺].

步骤 3: 冰水浴下向搅拌着的 **8b** (146 mg, 0.33 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中滴加三氟乙酸(2 mL)。反应液随后缓慢恢复至室温并且搅拌 2 小时。LC-MS 显示主产物为 **8c**, 原料已消耗完全。将反

应液旋蒸除去二氯甲烷和三氟乙酸。向所得粗品残渣中加入纯净水(30 mL)后经冷冻干燥过夜,得到粗品 **8c** (58 mg)。MS (ESI) M/Z : 386.1 $[M+H]^+$ 。

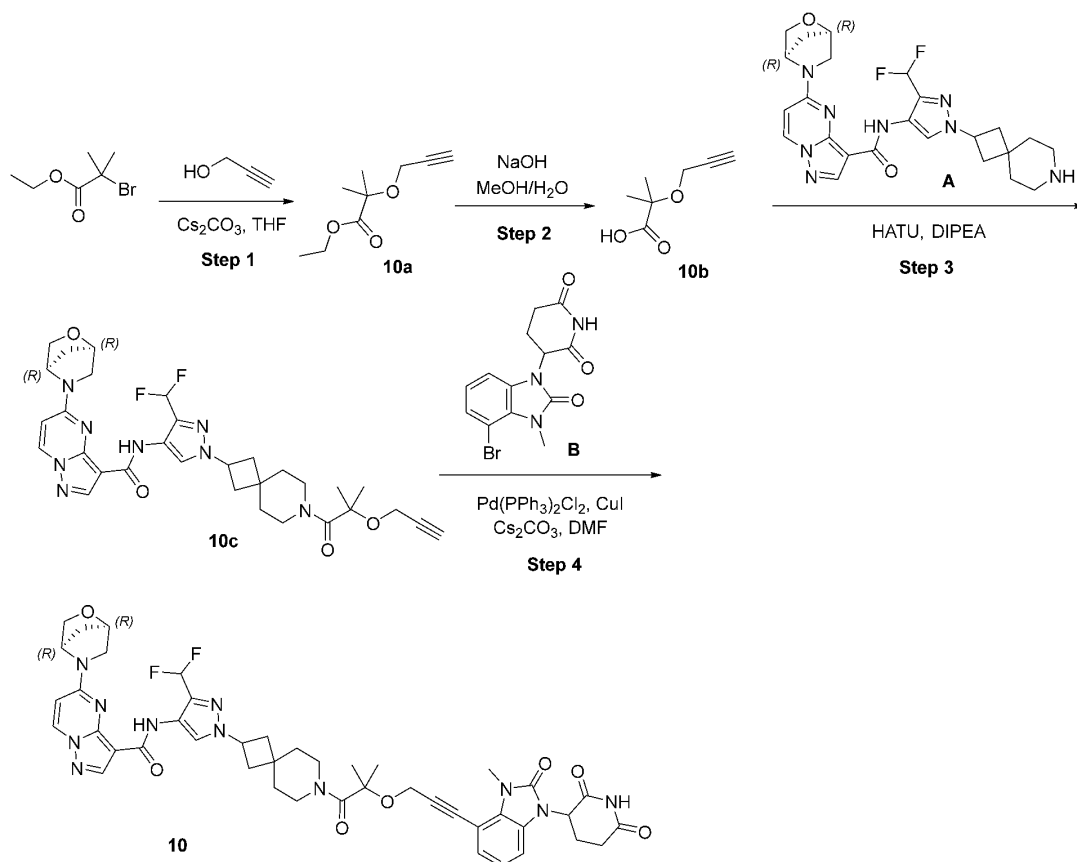
步骤 4: 室温并且氩气保护下向搅拌着的 **A** (50 mg, 0.1 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中依次加入 **8c** (57.9 mg, 0.15 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(64.5 mg, 0.5 mmol)。反应液缓慢恢复室温并且氩气保护下搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料反应完全并且主产物为 **8** (34%)。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)后用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱分离, 得到纯的 **8** (2.07 mg + 16.31 mg, 收率: 22%)。MS (ESI) M/Z : 866.55 $[M+H]^+$; 864.30 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 4H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 4H)。

实施例 9



参照实施例 2, 得到所需产物 **9** (2.83mg)。MS (ESI) M/Z : 878.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.35 - 5.17 (m, 2H), 4.84 - 4.60 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.67 (m, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 8H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H)。

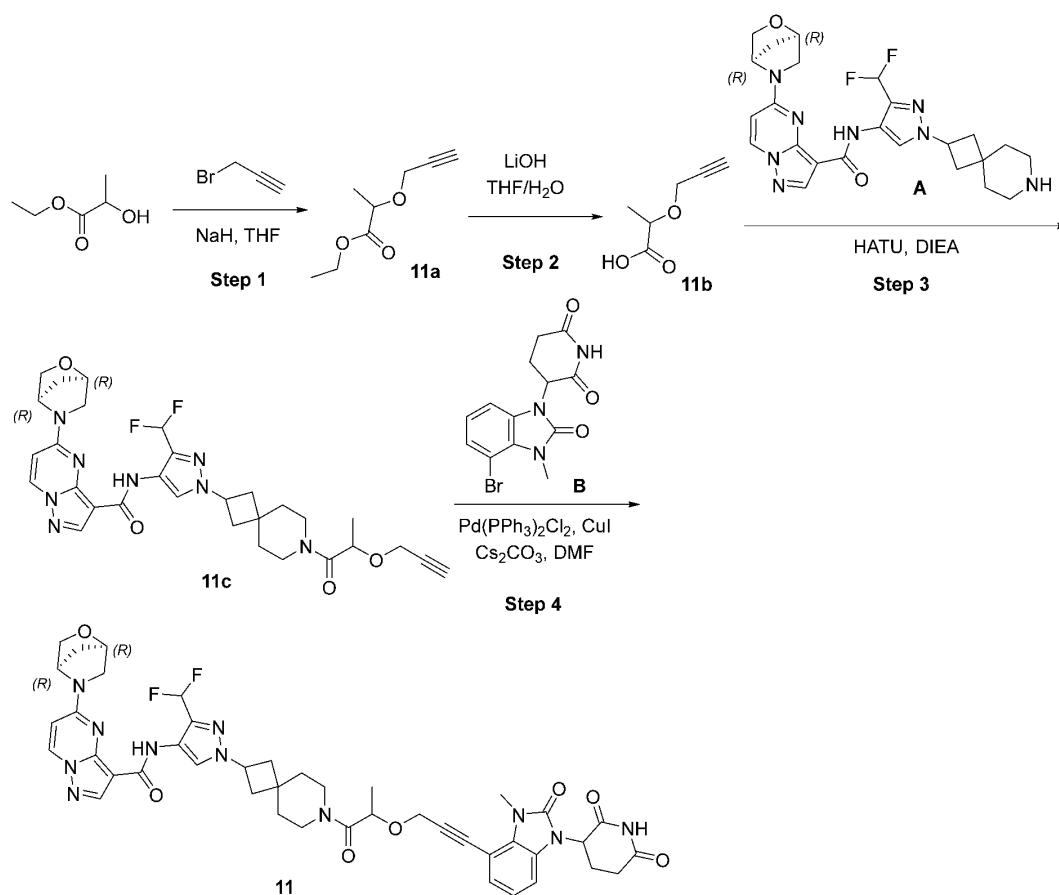
实施例 10



步骤 1: 室温下将 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(1.0 g, 5.13 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入碳酸铯(3.34 g, 10.26 mmol)。20 分钟后缓慢加入丙炔醇(0.30 mL, 5.13 mmol)。20 分钟后将反应液恢复至室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示溴代物原料消耗完全并且有新点生成。冰水浴并且搅拌下向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(约 20 mL)。所得混合物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱纯化, 得到 **10a** (200 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 - 4.15 (m, 4H), 2.42 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.33 - 1.24 (m, 3H)。

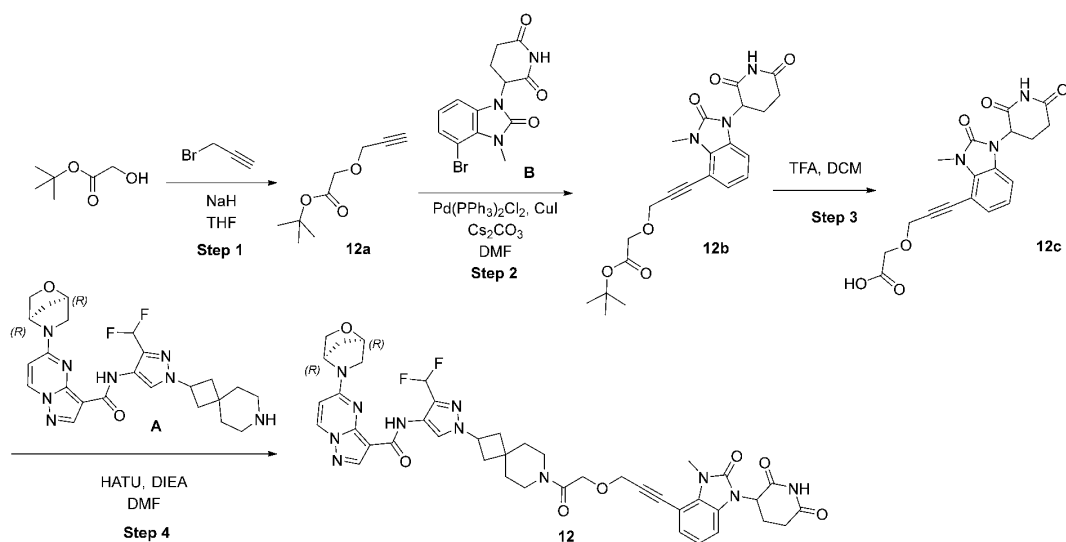
后续操作参照实施例 5, 得到所需产物 **10** (4.6 mg)。MS (ESI) M/Z : 880.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.08 (m, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 5H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.80 - 1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。

实施例 11



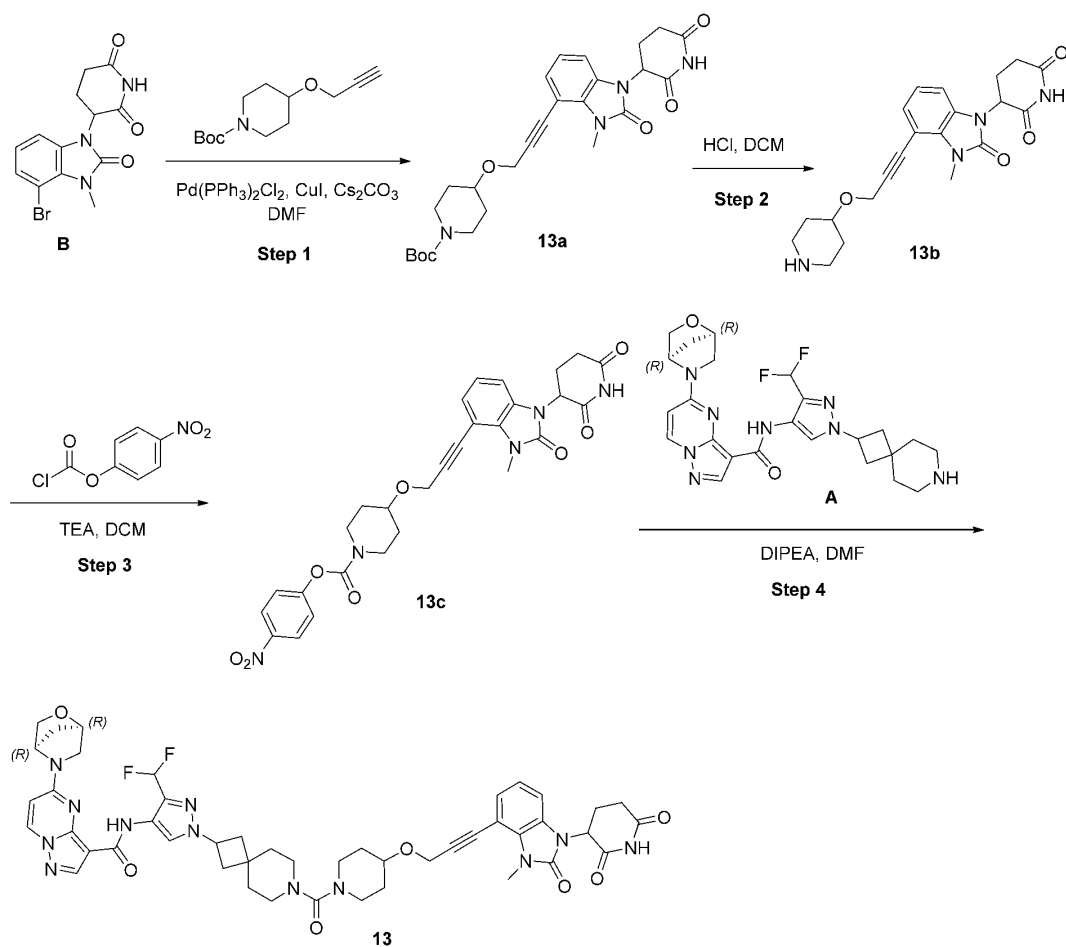
参照实施例 5，得到所需产物 **11** (3.1mg)。MS (ESI) M/Z : 866.4 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.00 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.38 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.49 - 2.15 (m, 4H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 4H), 1.29 - 1.27 (m, 2H).

实施例 12



参照实施例 5，得到所需产物 **12** (36.29 mg)。MS (ESI) M/Z : 852.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 4H), 6.88 - 6.45 (m, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.30 (m, 1H), 2.95 - 2.55 (m, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H).

实施例 13



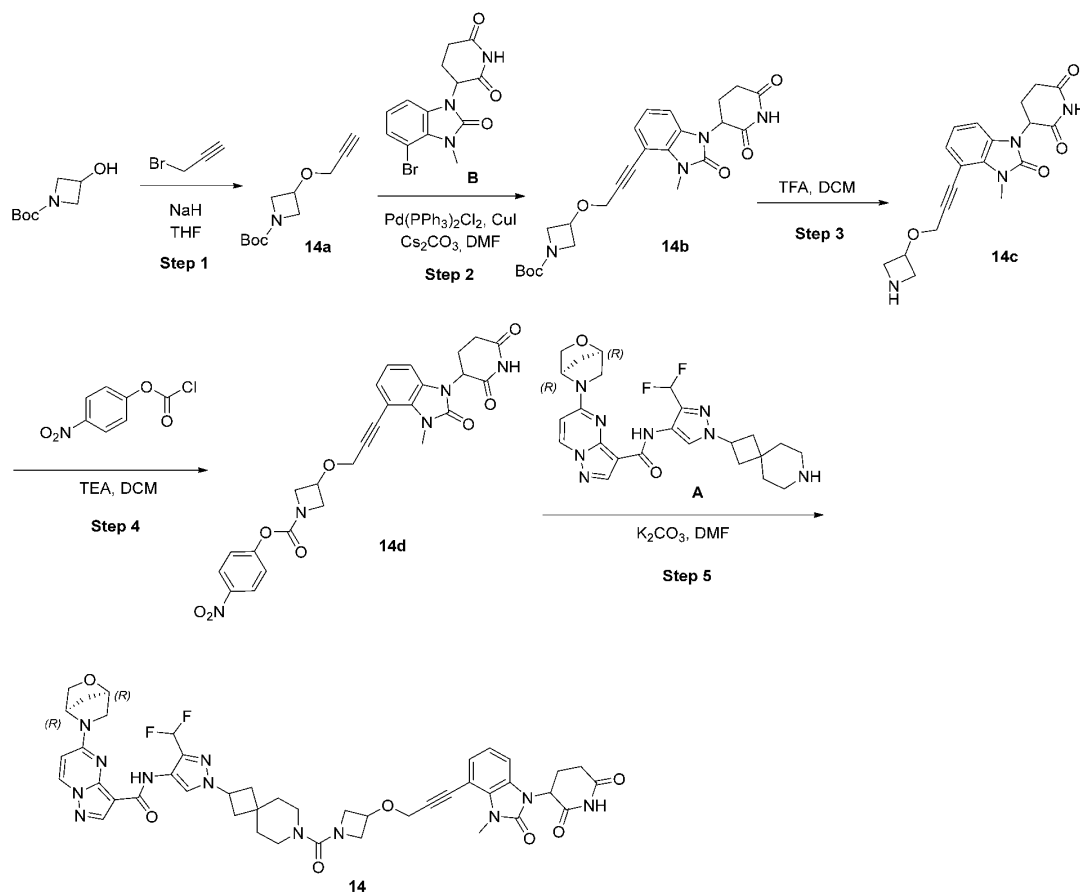
步骤 1: 室温并且氩气保护下将 **B** (1.0 g, 2.96 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入 4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.42 g, 5.91 mmol), 碳酸铯(1.93 g, 5.91 mmol), 碘化亚铜(112 mg, 591.43 μmol)和双三苯基磷二氯化钯(207 mg, 295.72 μmol)。反应液 80 °C 并且氩气保护下搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料 **B** 有少量剩余, 并且主产物为 **13a**。将反应液冷却至室温后加水(100 mL), 再用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离, 得到 **13a** (1.03 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 6H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.66 (m, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 2: 冰水浴下将 **13a** (300 mg, 604.15 μmol) 溶解于二氯甲烷(3 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(1.17 g, 12.08 mmol)。反应液缓慢恢复室温并且搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料消耗完全并且 **13b** 为主产物。将反应液减压浓缩, 得到 **13b** (236 mg, 三氟乙酸盐)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 - 7.00 (m, 3H), 5.40 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H)。

步骤 3: 将 **13b** (100 mg, 252.24 μmol) 和对硝基苯基氯甲酸酯 (76 mg, 378.36 μmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 0 °C 并且搅拌下加入三乙胺 (76 mg, 756.72 μmol)。反应液室温并且氩气保护下搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料消失。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 后用二氯甲烷 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱纯化得到 **13c** (77 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 3.00 - 2.66 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H)。

步骤 4: 室温并且氩气保护下将 **13c** (57 mg, 101.50 μmol) 和 **A** (61 mg, 121.81 μmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 搅拌下加入碳酸钾 (42 mg, 304.51 μmol)。反应液随后在 80 °C 并且氩气保护下反应过夜。LC-MS 显示原料少量剩余, 并且主产物为 **13**。将反应液冷却至室温后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 所得混合物用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经薄层制备色谱分离, 得到 **13** (26.78 mg)。MS (ESI) M/Z : 921.4 [$M+H^+$]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 5H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 2H)。

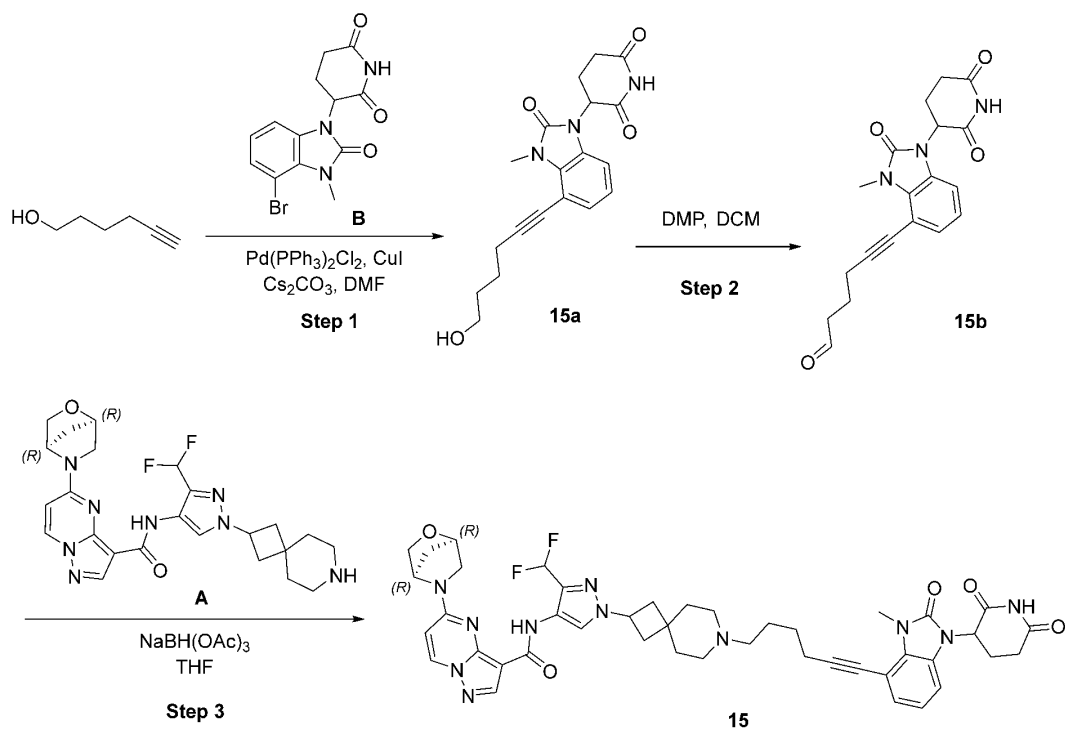
实施例 14



步骤 1: 冰水浴下向搅拌着的 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷(10.1 g, 58.31 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入氢化钠(60%, 2.80 g, 69.97 mmol)。冰水浴下搅拌 0.5 小时后将反应液恢复至室温并搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 3-溴丙炔(8.32 g, 69.97 mmol, 6.03 mL)。随后反应液于 60 °C 并且氩气保护下搅拌过夜。LC-MS 显示反应完全。将反应液冷却后在冰水浴并且搅拌下加入饱和氯化铵水溶液(约 100 mL)淬灭, 所得混合物用水约 100 mL 稀释后用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到所需产物 **14a** (11.60 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)。

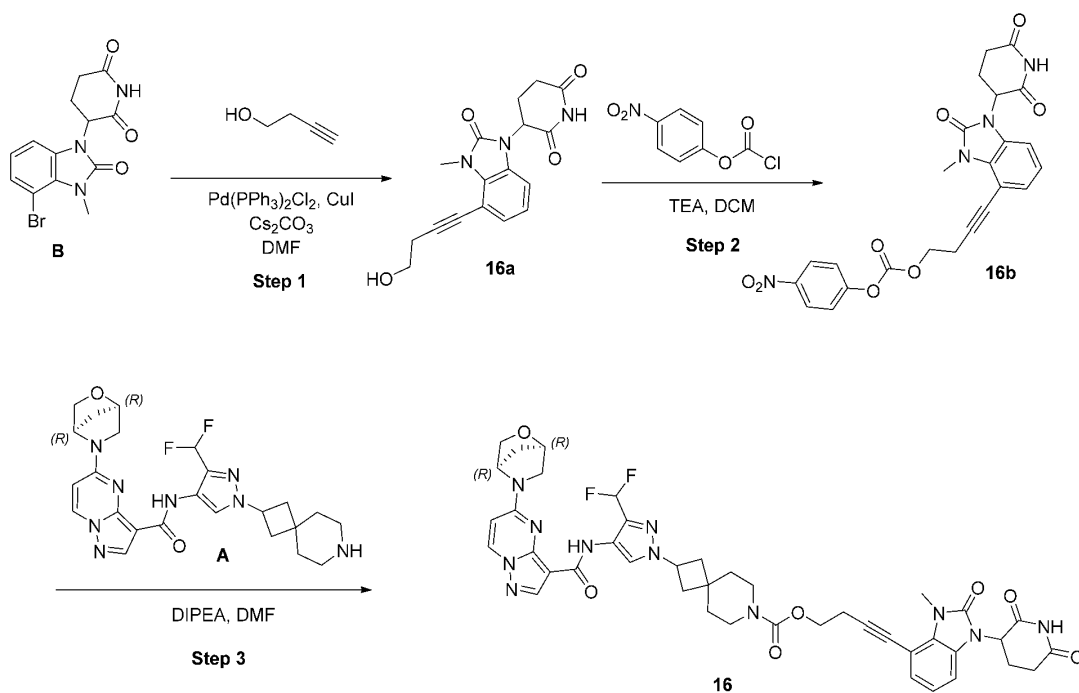
后续反应参照实施例 13, 得到所需产物 **14** (25.4 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 893.2 [*M*+*H*⁺]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.83 (br, 1H), 8.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.64 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 3H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 4H)。

实施例 15



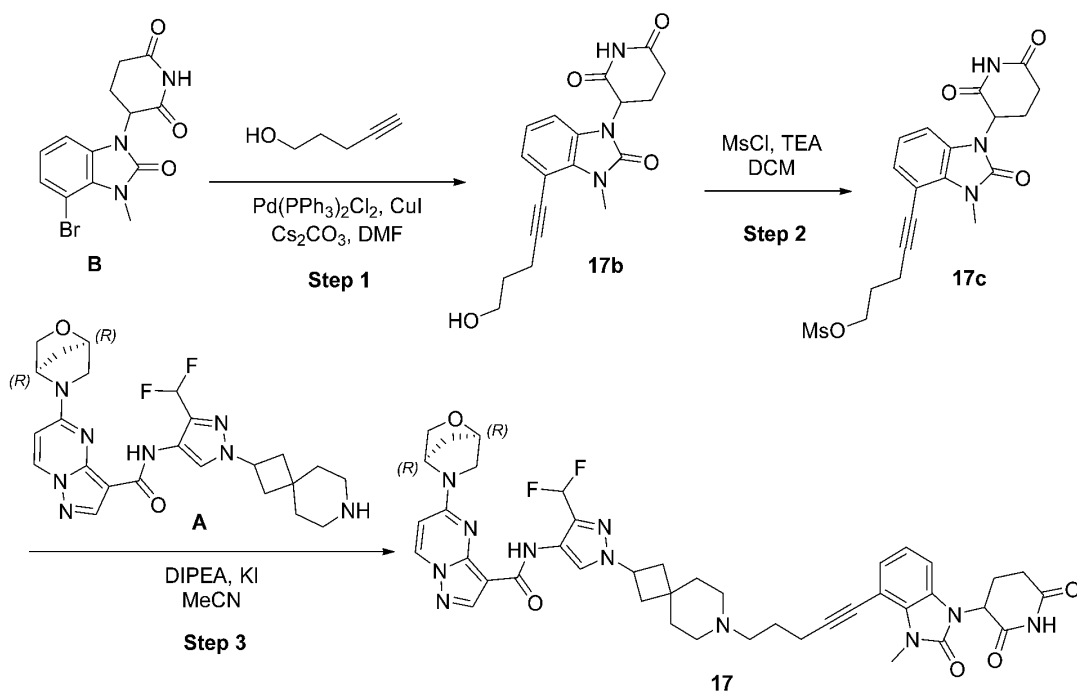
参照实施例 2，得到所需产物 **15** (9.02 mg)。MS (ESI) M/Z : 836.5 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 6.97 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.39 - 2.13 (m, 9H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.84 - 1.44 (m, 8H).

实施例 16



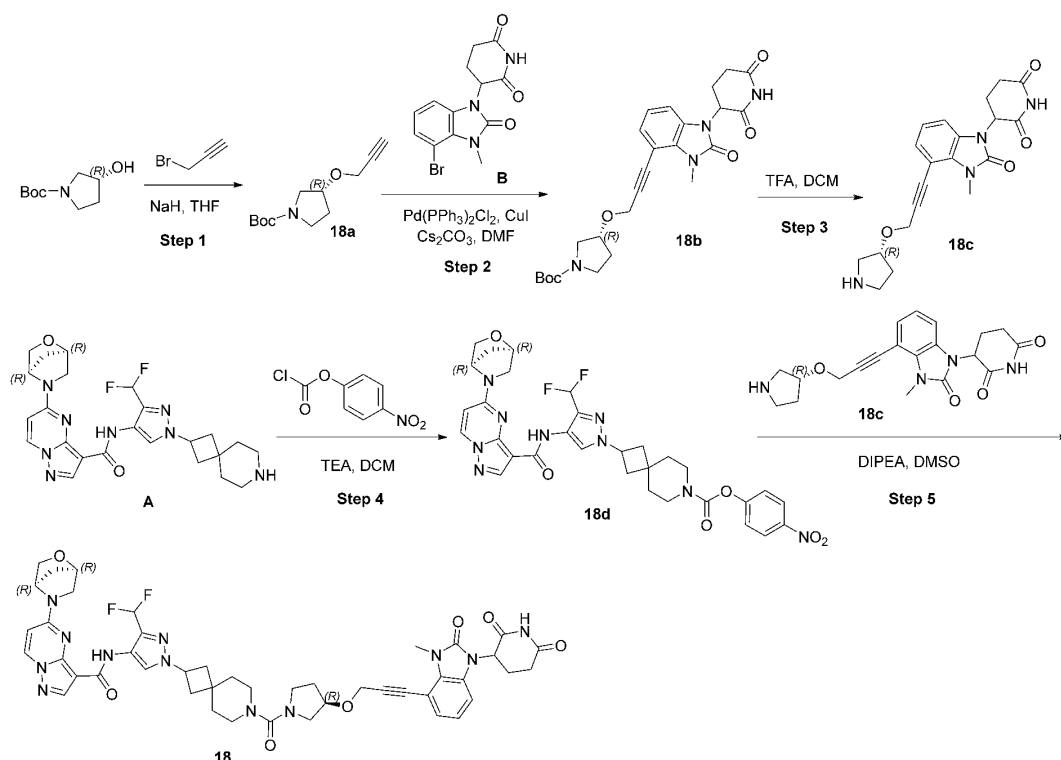
参照实施例 13，得到所需产物 **16** (134.24mg)。MS (ESI) M/Z : 852.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 6.98 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 5H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 2H).

实施例 17



参照实施例 1, 得到所需产物 **17** (72.51 mg)。MS (ESI) M/Z : 822.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 6.98 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 7H), 2.44 - 2.13 (m, 6H), 2.07 - 1.52 (m, 9H).

实施例 18



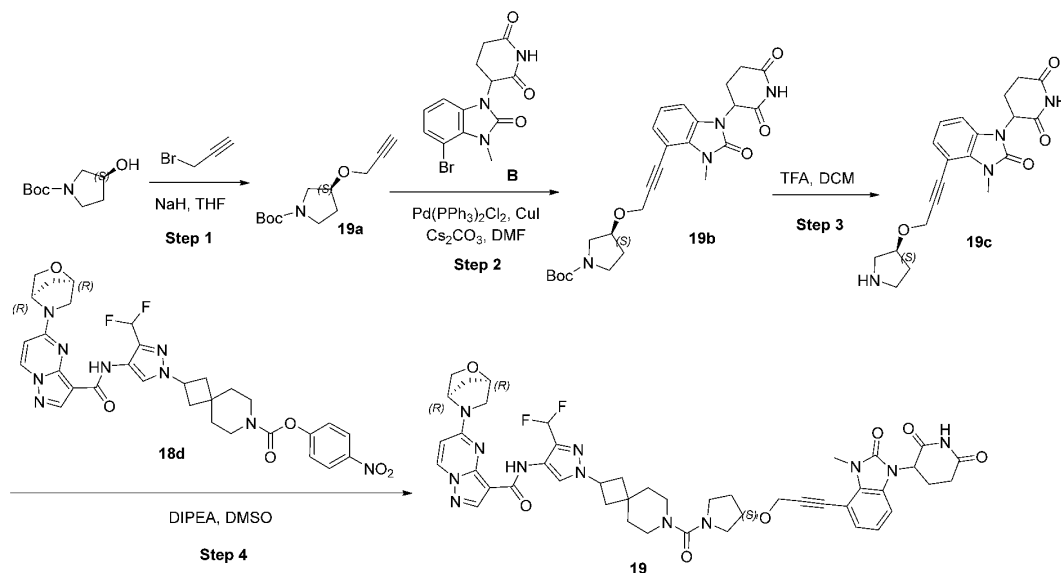
参照实施例 14，得到所需中间体 **18c** (5.8 g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 4H), 2.44 (t, $J = 2.4$ Hz 1H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 4: 冰水浴并且搅拌下将 **A** (100 mg, 200.59 μmol) 和对硝基苯基氯甲酸酯 (61 mg, 300.88 μmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中，冰水浴并且搅拌下加入三乙胺 (61 mg, 601.76 μmol)。反应液随后升温至室温并且氩气保护下搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料消失。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 后用二氯甲烷 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到 **18d** (85 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.79 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 6H), 2.54 - 2.37 (m, 4H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 4H)。

步骤 5: 室温并且氩气保护下将 **18d** (70 mg, 105.48 μmol) 和 **18c** (61 mg, 158.22 μmol) 溶解于二甲基亚砜 (1 mL) 中，搅拌下加入 N,N -二异丙基乙胺 (136 mg, 1.05 mmol)。反应液随后在 100 $^\circ\text{C}$ 并且氩气保护下搅拌过夜。LC-MS 显示主产物为 **18**。将反应液冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 后用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到 **18** (5.11 mg)。MS (ESI) M/Z : 907.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.85 -

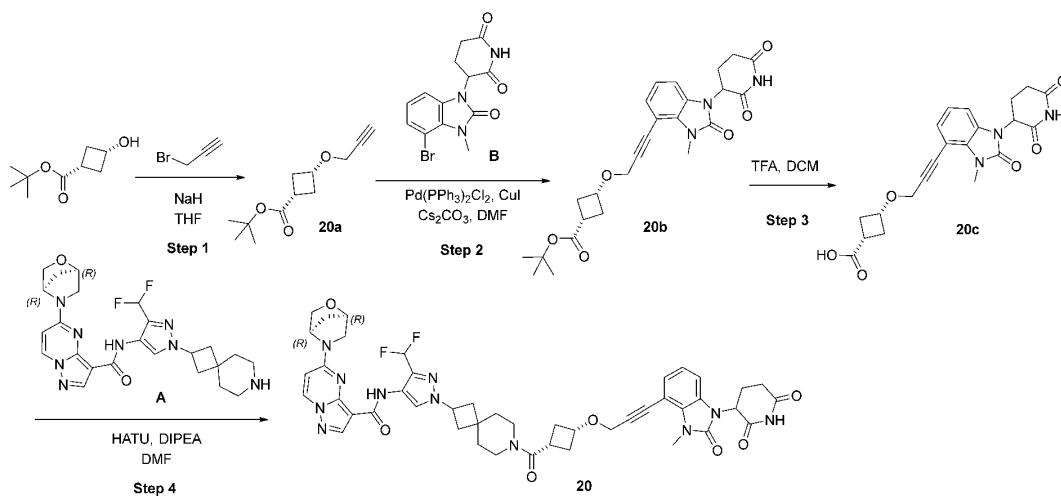
3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 5H), 3.47 - 3.21 (m, 4H), 3.18 - 2.81 (m, 5H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 5H), 1.68 - 1.42 (m, 4H).

实施例 19



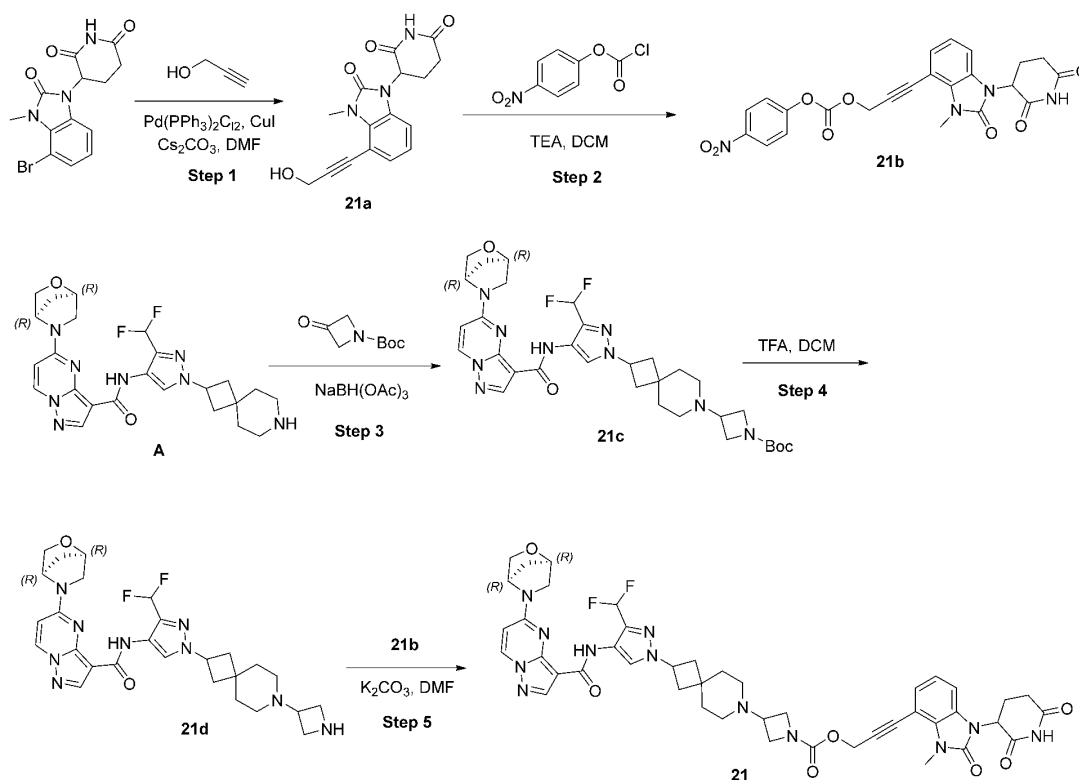
参照实施例 18, 得到所需产物 **19** (12.02 mg)。MS (ESI) M/Z : 907.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 - 9.20 (m, 2H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.91 - 6.63 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.66 - 3.40 (m, 6H), 3.22 - 2.69 (m, 8H), 2.34 - 2.2 (m, 4H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.53 - 1.47 (m, 3H).

实施例 20



参照实施例 12, 得到所需产物 **20** (1.96 mg)。MS (ESI) M/Z : 892.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 - 7.29 (m, 4H), 6.40 - 6.90 (m, 1H), 5.35 - 5.45 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 1H), 4.75 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.10 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.85 - 2.95 (m, 4H), 2.65 - 2.72 (m, 4H), 2.32 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 2.29 (m, 3H), 2.00 - 2.10 (m, 3H), 1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.19 - 1.63 (m, 4H).

实施例 21



步骤 1: 室温并且氩气保护下将 **B** (300 mg, 891.84 μmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 依次加入炔丙醇 (100 mg, 1.78 mmol), 碳酸铯 (581 mg, 1.78 mmol), 碘化亚铜 (34 mg, 1.78 μmol) 和双三苯基膦二氯化钯 (62 mg, 89.18 μmol)。反应液 $80^\circ C$ 并且氩气保护下搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料 **B** 有少量剩余, 并且主产物为 **21a**。将反应液冷却至室温后加水 (50 mL), 再用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得残渣经硅胶柱层析分离得到 **21a** (81 mg, 收率: 29%), 为黄色固体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 2H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

步骤 2: 冰水浴并且搅拌下向 **21a** (80 mg, 0.26 mmol) 和 4-硝基氯甲酸苯酯 (105 mg, 0.52 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.11 mL, 0.78 mmol)。反应液于 10 分钟后恢复至室温并且在氩气

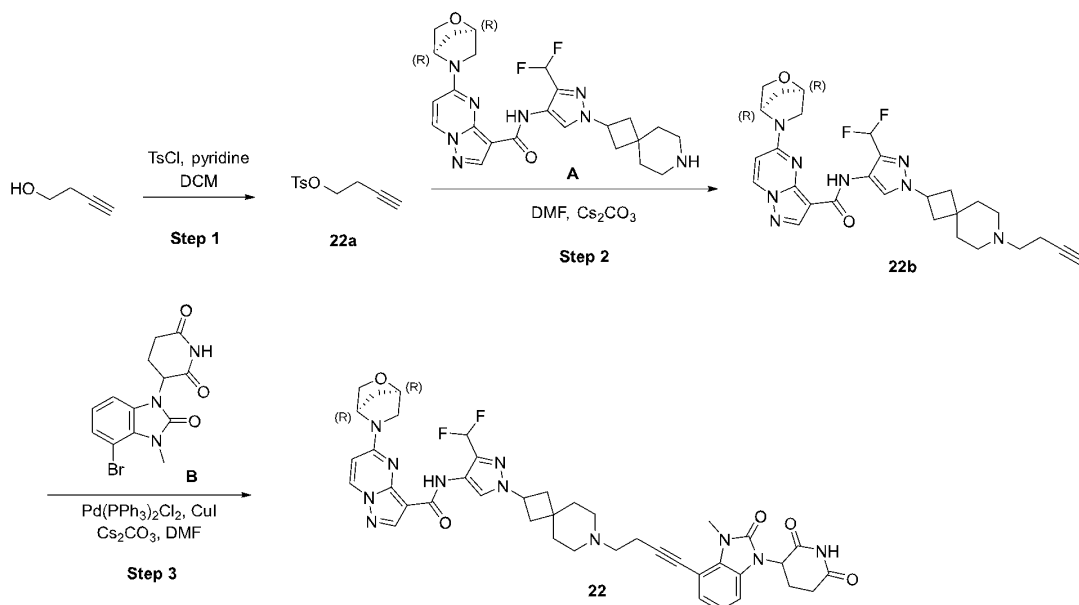
保护下搅拌 2 小时。LC-MS 显示反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)后用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩,所得残渣经硅胶柱层析分离和薄层制备色谱分离,得到 **21b** (38 mg)。MS (ESI) M/Z: 479.1 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.29 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 1H).

步骤 3: 冰水浴下将 **A** (300 mg, 601.76 μmol) 和 1-Boc-3-氮杂环丁酮(515 mg, 3.01 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴并且搅拌下加入三乙酰氧基硼氢化钠(510 mg, 2.41 mmol)。反应液随后室温搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料消耗完全,并且有 **21c** 生成。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)后用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3 × 30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩,所得残渣经薄层制备色谱纯化,得到 **21c** (240 mg)。MS (ESI) M/Z: 654.5 [M+H⁺].

步骤 4: 冰水浴下将 **21c** (240 mg, 367.12 μmol)溶解于二氯甲烷(4 mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(418 mg, 3.67 mmol)。反应液缓慢恢复室温并且搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料消耗完全并且 **21d** 为主产物。将反应液减压浓缩,得到 **21d** (80 mg, 粗品三氟乙酸盐)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.30 - 9.08 (m, 3H), 8.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.45 (m, 1H), 5.27 - 5.08 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 3H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.87 - 3.44 (m, 5H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 3H), 2.08 - 1.64 (m, 7H).

步骤 5: 室温下将 **21d** (60 mg, 108.69 μmol), **21b** (40 mg, 83.61 μmol)和碳酸钾(35 mg, 250.83 μmol)分散在 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中。反应液随后加热至 60 °C 并搅拌 3 小时。LC-MS 显示原料有少量剩余并且有产物生成。将反应液冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)后用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(6 × 10 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩,所得残渣经薄层制备色谱分离,得到 **21** (17.52mg)。MS (ESI) M/Z: 893.4 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 4H), 6.87 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.38 (m, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 3H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.43 (m, 5H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 8H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 4H).

实施例 22



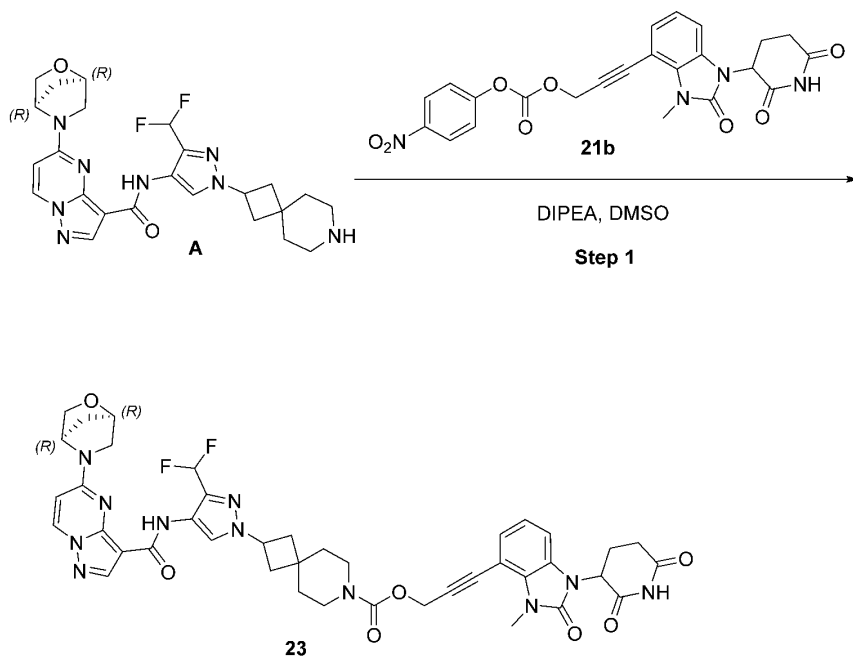
步骤 1: 室温下将 3-丁炔-1-醇(0.5 g, 7.13 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)中, 冰水浴并且搅拌下依次加入对甲苯磺酰氯(1.63 g, 8.56 mmol)和吡啶(850 mg, 10.70 mmol)。反应液随后在室温下搅拌 16 小时。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)后用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到所需产物 **22a** (860 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H)。

步骤 2: 室温下将 **22a** (201.8 mg, 0.90 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 搅拌下加入 **A** (300 mg, 0.60 mmol)和碳酸铯(586.5 mg, 1.80 mmol)。反应液随后在 60°C 下搅拌过夜。LC-MS 显示原料反应完全。向冷却后的反应液中加入水(30 mL)后用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和碳酸氢钠水溶液(2×30 mL)洗涤, 饱和食盐水(2×30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到所需产物 **22b** (123 mg)。MS (ESI) M/Z : 551.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 8H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 5H)。

步骤 3: 室温并且氩气保护下将 **22b** (123 mg, 0.22 mmol)和 **B** (50 mg, 0.15 mmol)溶解于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 氩气保护下依次加入碳酸铯(122.2 mg, 0.38 mmol), 双三苯基磷二氯化钯(16 mg, 0.022 mmol)和碘化亚铜(9.0 mg, 0.045 mmol)。随后反应在 80°C 并且氩气保护下搅拌 5 小时。LC-MS 显示有产物 **22** 生成。将冷却后的反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯(20 mL)洗涤。向滤液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)后用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合并后的有机相经饱和氯化钠水溶液(5×20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经薄层制备色谱分离, 得到所需产物 **22** (6.9 mg)。MS (ESI) M/Z : 808.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 10.8$ Hz,

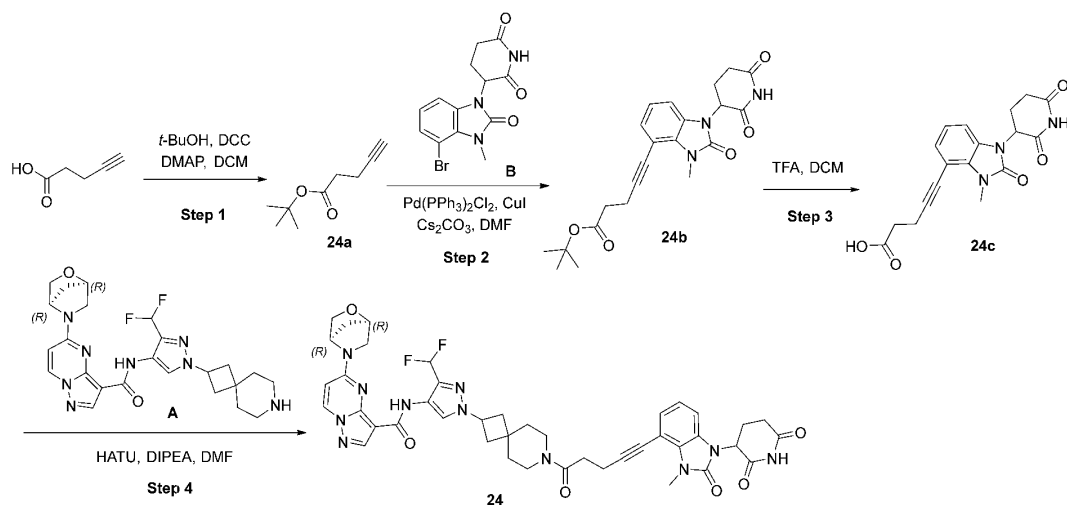
2H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.78 (t, $J = 54.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.50 - 2.35 (m, 11H), 1.75 (s, 4H).

实施例 23



参照实施例 16, 得到所需产物 **23** (20.25 mg)。MS (ESI) M/Z : 838.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 3H), 4.77 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 4H).

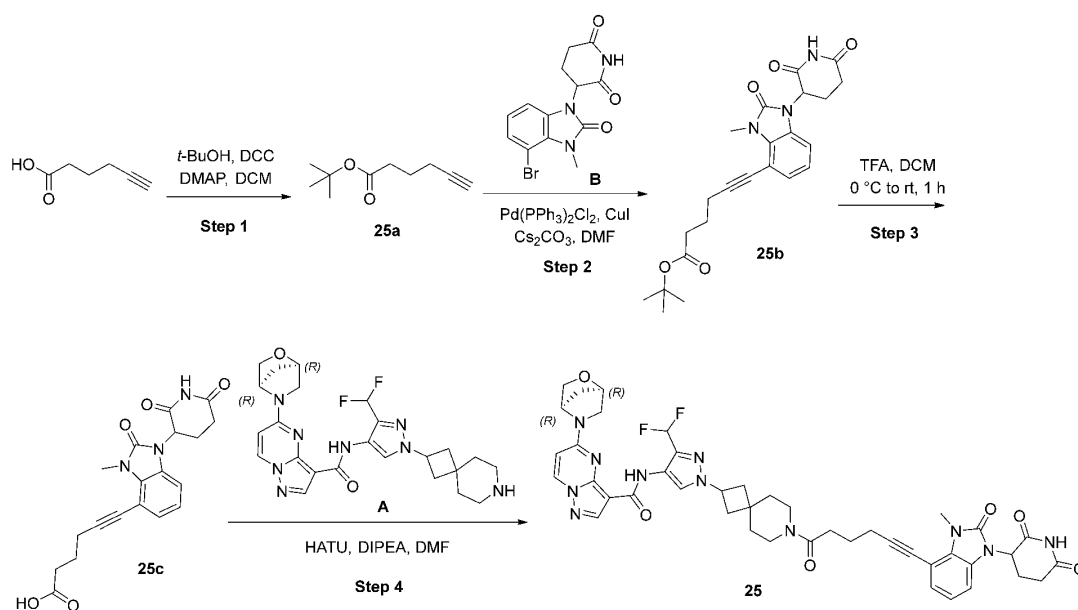
实施例 24



步骤 1: 室温下将 4-戊炔酸(2 g, 19.04 mmol)和叔丁醇(21.16 g, 285.46 mmol)溶解于二氯甲烷(40 mL)中, 冰水浴并且搅拌下加入二环己基碳二亚胺(DCC, 6.31 g, 30.59 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP, 0.5 g, 4.08 mmol)。反应液随后在室温下搅拌过夜。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加入稀盐酸(0.5 M, 50 mL)后用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩, 所得粗品残渣经硅胶柱层析分离, 得到所需产物 **24a** (1.27 g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

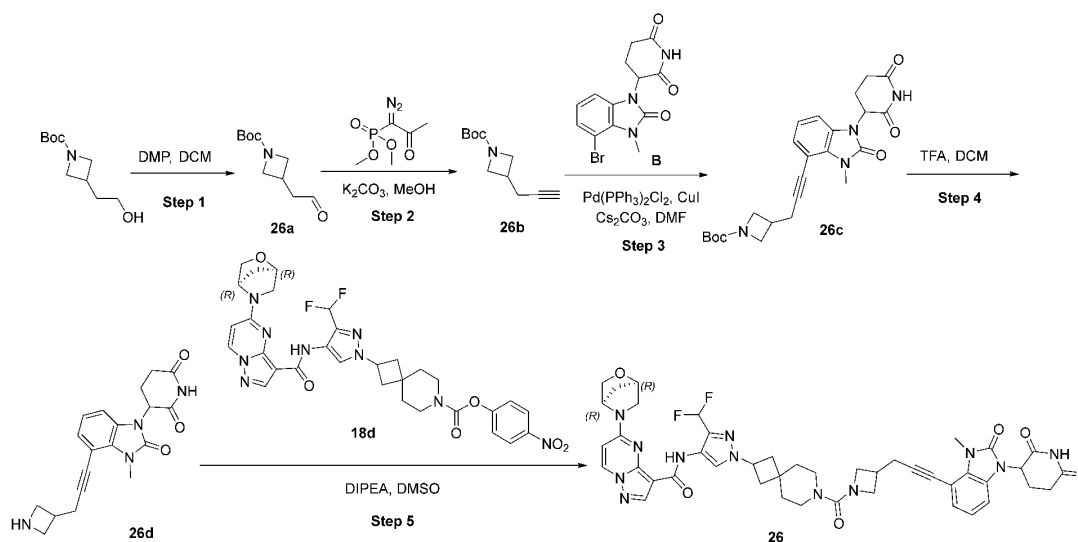
后续步骤参照实施例 8, 得到所需产物 **24** (17.05 mg)。MS (ESI) M/Z : 836.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.29 - 6.95 (m, 4H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 7H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 4H)。

实施例 25



参照实施例 24, 得到所需产物 **25** (2.25 mg)。MS (ESI) M/Z : 850.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.28 - 6.97 (m, 4H), 6.89 - 6.45 (m, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 3.47 - 3.33 (m, 5H), 2.92 - 2.60 (m, 6H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (s, 4H).

实施例 26



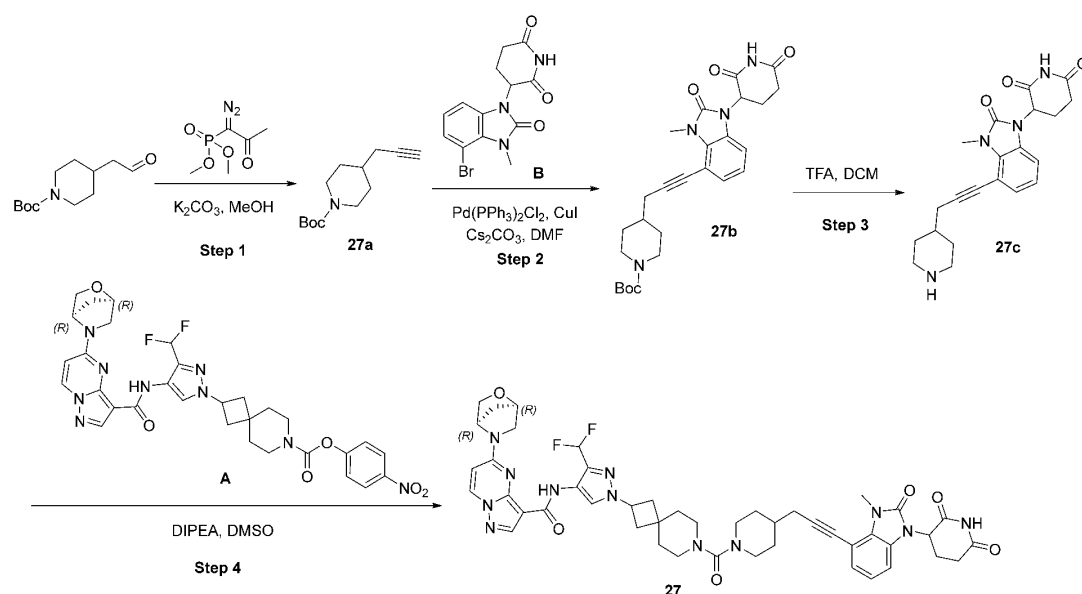
步骤 1: 冰水浴下向搅拌着的 3-(2-羟基乙基)氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 4.97 mmol)的二氯甲烷 (20 mL)溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂(4.22 g, 9.94 mmol)。反应液于 10 分钟后恢复至室温并且氩气

保护下继续搅拌 1 小时。薄层色谱显示反应完全。反应液经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(30 mL)洗涤,合并后的滤液加水后用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩,所得残渣经硅胶柱层析分离,得到 **26a** (567 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 2: 室温下向搅拌着的 **26a** (630 mg, 3.23 mmol) 的甲醇(10 mL)溶液中加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦二甲酯(682 mg, 3.55 mmol)和碳酸钾(670 mg, 4.85 mmol)。反应液在室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加水(30 mL)后用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩,得到 **26b** (600 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.89 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 2.85 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

后续步骤参照实施例 18, 得到所需产物 **26** (14.70mg)。MS (ESI) *M/Z*: 877.3 [*M*+*H*⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 - 6.98 (m, 4H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 5H), 3.63 - 3.59 (m, 5H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 2.77 - 2.72 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 5H)。

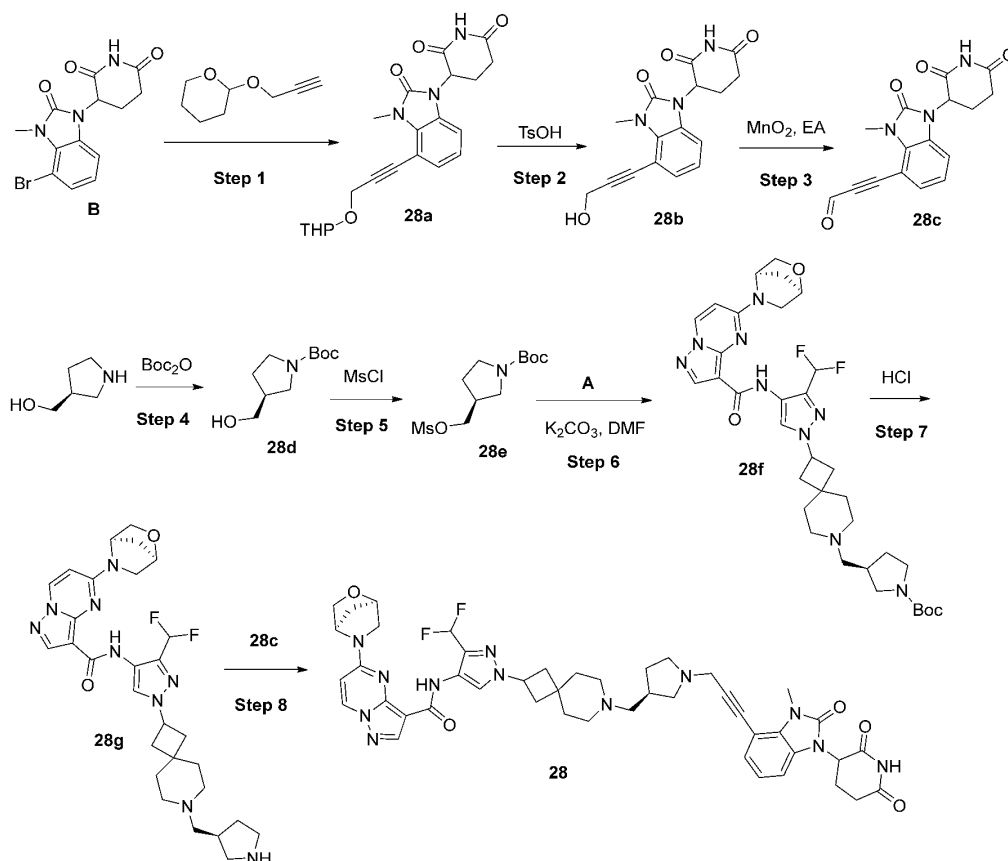
实施例 27



参照实施例 26, 得到所需产物 **27** (6.33 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 905.4 [*M*+*H*⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 - 6.97 (m, 4H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.43 (m, 7H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.95 - 2.84

(m, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.79 - 1.58 (m, 7H), 1.38 - 1.25 (m, 3H).

实施例 28



步骤 1: 在室温下, 将 2-(丙-2-烯-1-氧基)四氢-2H-吡喃 (312 mg, 2.22 mmol), **B** (300 mg, 0.9 mmol), 碳酸铯 (876.6 mg, 2.7 mmol), 碘化亚铜 (618 mg, 0.09 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (60 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下搅拌 3 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **28a** (140 mg)。MS (ESI) M/Z: 398.1 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 9H).

步骤 2: 将 **28a** (140 mg, 0.352 mmol) 和对甲苯磺酸 (72 mg, 0.704 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)。将反应体系置换氮气并将在 25 °C 搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释反应液, 反应液用水洗 (30 mL × 3) 三遍, 萃取有机相, 有机相用饱和食盐水 (300 mL × 3 次)

洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 **28b** (70 mg)。MS (ESI) M/Z: 314.1 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.17 (s, 1H).

步骤 3: 将 **28b** (70 mg, 0.22 mmol) 溶于的乙酸乙酯(5 mL) 将反应体系置换氮气并往反应液中缓慢加入二氧化锰 (350 mg, 2.2 mmol)，在室温搅拌过夜。TLC 监测显示原料消失后，先往反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释反应液，然后过滤得到滤液，有机相先用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **28c** (55 mg)。MS (ESI) M/Z: 312.1 [M+H⁺].

步骤 4: 在室温下，将 (S)-吡咯烷-3-基甲醇(1.5g, 14.5mmol)，二碳酸二叔丁酯(4.6g, 22mmol)，4-二甲氨基吡啶 (180 mg, 1.45mmol)，和三乙胺(3.0g, 29mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 25 度油浴下搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30 mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **28d** (1.8 g)。

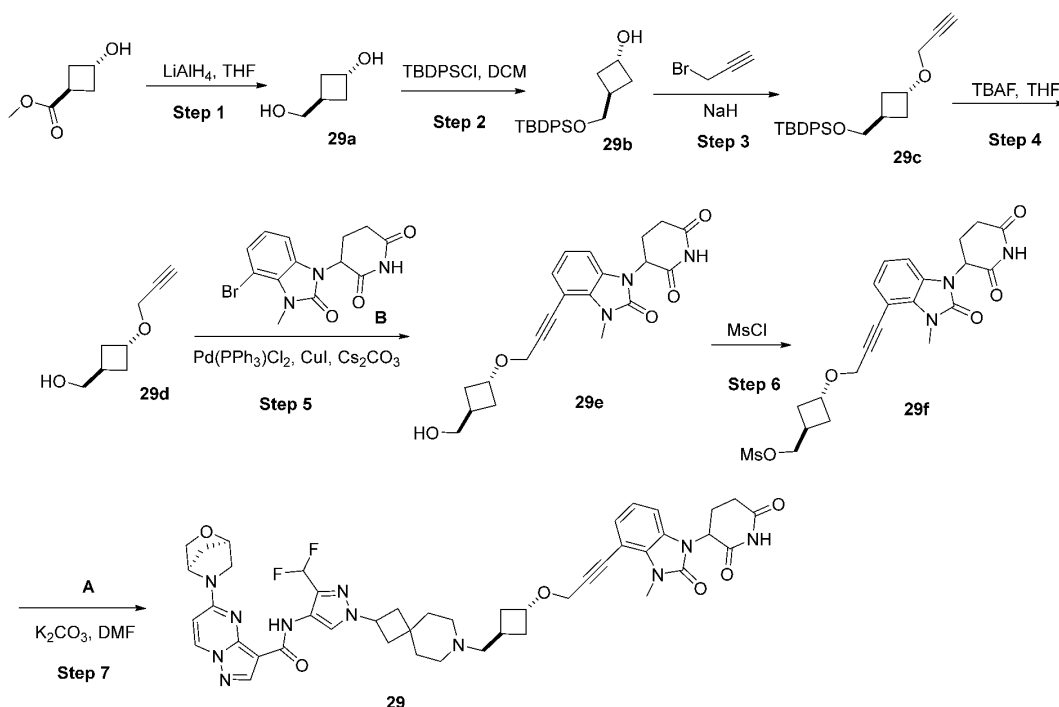
步骤 5: 在室温下，将 **28d** (300 mg, 1.5mmol)和三乙胺(450 mg, 4.5mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。反应体系冷却至零度缓慢滴加甲基磺酰氯(258 mg, 2.25mmol)，然后抽真空换氮气多次。反应液在 25 度油浴下搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30 mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(15mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(10 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到 **28e** (340 mg)。

步骤 6: 在室温下，将 **28e** (309mg, 0.99mmol)，A (450 mg, 0.9 mmol)，碘化钾(372 mg, 2.7mmol)和碳酸钾(150 mg, 0.9mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 90 度油浴下搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30 mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **28f** (270mg)。MS (ESI) M/Z: 583.1 [M+H⁺].

步骤 7: 在室温下，将 **28f** (270 mg, 0.39mmol)溶于二氧六环 (3 mL)中，随后在零度下滴加盐酸二氧六环 (3 mL)。反应液在 25 度油浴下搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料消失后，减压浓缩后调节 PH 值到 7-8，随后通过反相制备 得到 **28g** (170 mg)。MS (ESI) M/Z: 583.1 [M+H⁺].

步骤 8: 在室温下，将 **28g** (300mg, 0.9mmol)，碳酸铯 (876.6 mg, 2.7 mmol)，碘化亚铜 (618 mg, 0.09 mmol) 和双 (三苯基膦) 二氯化钯(60mg, 0.09mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30 mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **28** (140 mg)。MS (ESI) M/Z: 398.1 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 9H).

实施例 29



步骤 1: 将 (1R, 3R)-3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(5.0g,38.4mmol)溶于干燥的四氢呋喃(32mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0°C ，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝 (2.5M, 30.7 mL)，反应在 0°C 搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后，先往反应液中加入四氢呋喃 (300 mL) 稀释反应液，然后缓慢加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 **29a** (2.7 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H)。

步骤 2: 将 **29a** (2.5g,24.5mmol)和咪唑(5.0g,73.5mmol)溶于二氯甲烷(30mL)。将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0°C ，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加叔丁基二苯基氯硅烷 (8.1g, 29.4mmol)，反应在 25°C 搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后，先往反应液中加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释反应液，反应液用水洗 (30mL $\times$ 3) 三遍，萃取有机相，有机相用饱和食盐水 (300 mL $\times$ 3 次)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 **29b** (2.7g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 – 7.54 (m, 5H), 7.54 – 7.36 (m, 5H), 4.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

步骤 3: 将 **29b** (220mg,0.65mmol)溶于干燥的四氢呋喃(3.5mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0°C ，在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠 (52mg,1.30mmol)。待反应在 0°C 搅拌 1 小时后，将溴丙炔 (153.4mg,1.29mmol) 缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温并

搅拌过夜。TLC 监测显示原料消失后，先往反应液中加入饱和氯化铵水溶液（30 mL）淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯（30 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **29c**（190 mg）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74–7.52 (m, 4H), 7.52–7.37 (m, 6H), 4.27–4.13 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.41–2.29 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).

步骤 4: 在室温下，将 **29c**（190mg, 0.50mmol）溶于四氢呋喃（3 mL）中，然后将四丁基氟化铵（1.0M, 1.0mL）缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液（15 mL）淬灭，混合液用乙酸乙酯（15 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **29d**（70 mg）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.56 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.15–4.10 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.42–3.34 (m, 3H), 2.28–2.14 (m, 1H), 2.04–1.88 (m, 4H).

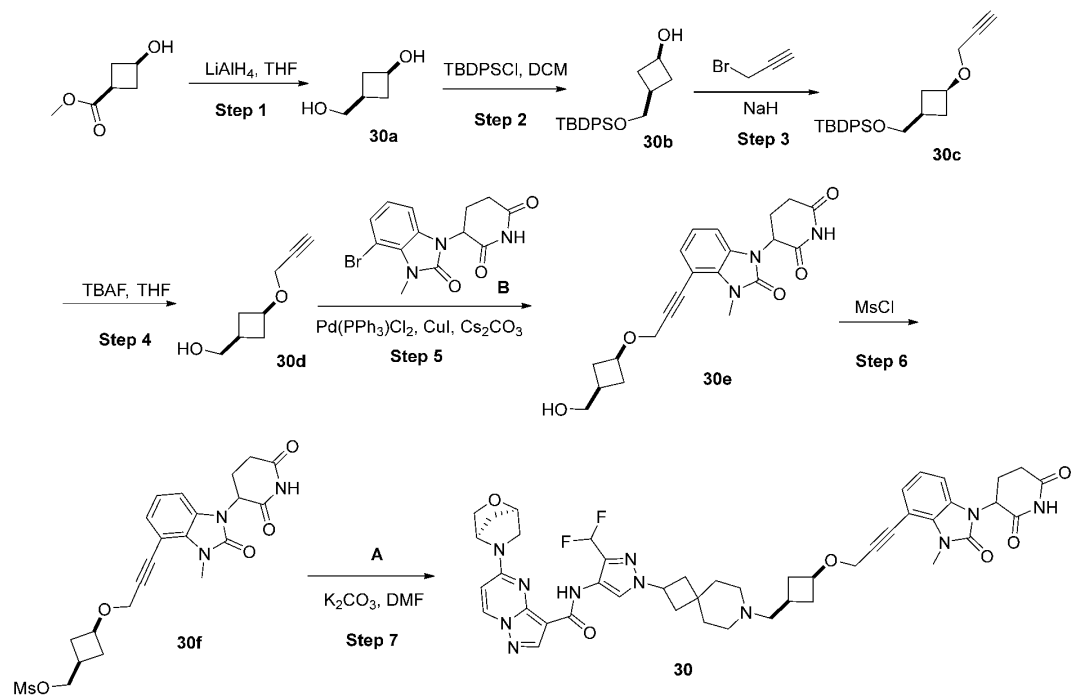
步骤 5: 在室温下，将 **29d**（31.1mg, 0.22mmol），3-（4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）哌啶-2,6-二酮（50.0mg, 0.15mmol），碳酸铯（344.3 mg, 0.75 mmol），碘化亚铜（2.8 mg, 0.015 mmol）和双（三苯基膦）二氯化钯（10.5mg, 0.015mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 mL）中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下封管搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（30 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **29e**（12 mg）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14–7.09 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 0.3H), 4.33 (s, 1.7H), 4.28–4.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 6.5, 5.5 Hz, 2H), 2.96–2.82 (m, 1H), 2.77–2.59 (m, 2H), 2.28–2.18 (m, 1H), 2.08–1.97 (m, 5H).

步骤 6: 在室温下，将 **29e**（110 mg, 0.28 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中。在 0 °C 时加入三乙胺（85 mg, 0.84 mmol），对甲基磺酰氯（47.8 mg, 0.42 mmol），反应液在室温搅拌两小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（30 mL）淬灭。混合液用二氯甲烷（30 mL×3）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **29f**（100 mg）。MS (ESI) M/Z: 476.2 [M+H⁺].

步骤 7: 在室温下，**29f**（100 mg, 0.21 mmol），**A**（115.0 mg, 0.23 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 mL）中。然后加入碳酸钾（86.9 mg, 0.63 mmol）。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 50 °C 下搅拌 18 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（30 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物 **29**（8.8 mg）。MS (ESI) M/Z: 878.3 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31–6.97 (m, 4H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.4 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.98–4.87 (m, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.31–4.21 (m, 1H), 3.82 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H),

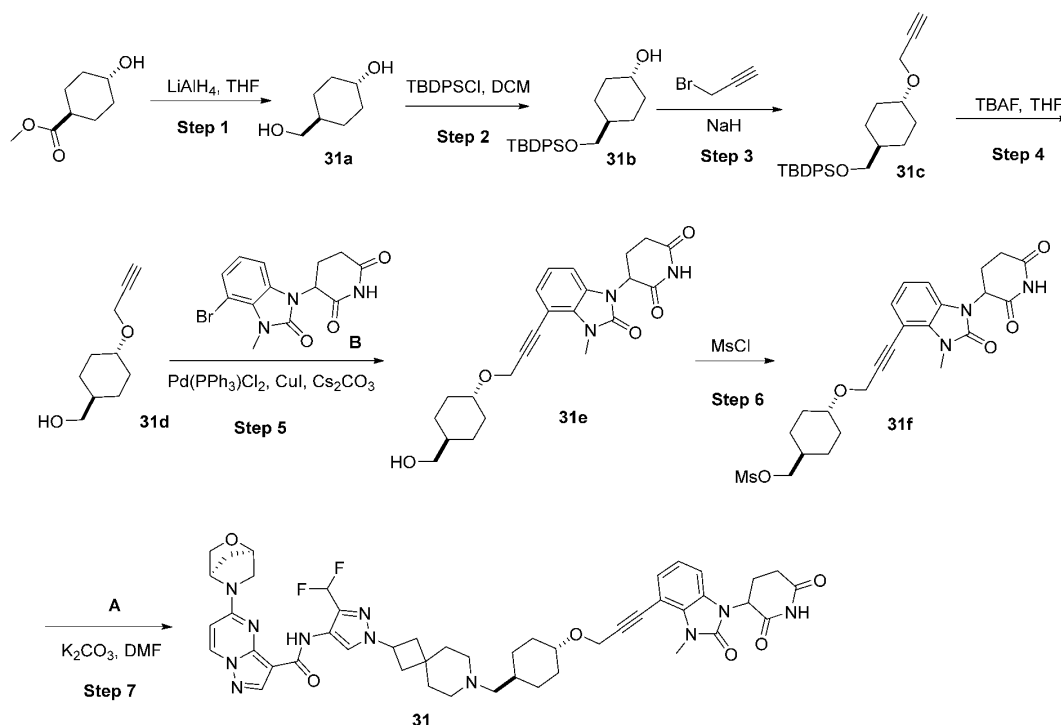
3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 6H), 2.23 – 2.11 (m, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 7H), 1.58 (dd, $J = 16.5, 12.2$ Hz, 4H).

实施例 30



参照实施例 29, 得到所需产物 **30** (8.5mg)。MS (ESI) M/Z : 878.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 – 6.97 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.5H), 3.33 (s, 0.5H), 2.88 (m, $J = 20.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.31 (m, $J = 12.5, 5.1$ Hz, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 6H), 1.79 (m, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.46 (m, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.25 – 1.18 (m, 2H).

实施例 31



步骤 1: 将 (1r, 4r) -4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(5.0g, 31.6 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(50mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0℃, 在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝 (2.5M, 25.2 mL), 反应在 0℃ 搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入四氢呋喃 (300 mL) 稀释反应液, 然后缓慢加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 **31a** (2.6 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 1H), 1.15 – 0.98 (m, 2H), 0.94 – 0.76 (m, 2H)。

步骤 2: 将 **31a** (2.3g, 17.7 mmol)和咪唑(3.6g, 53.1 mmol)溶于二氯甲烷(40mL)。将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0℃, 在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加叔丁基二苯基氯硅烷 (5.8g, 21.2 mmol), 反应在 25℃ 搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释反应液, 反应液用水洗 (50mL×3) 三遍, 萃取有机相, 有机相用饱和食盐水 (300 mL×3 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 **31b** (3.8g)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 – 7.58 (m, 4H), 7.47 – 7.32 (m, 6H), 3.52 – 3.38 (m, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 1.11 – 0.94 (m, 11H)。

步骤 3: 将 **31b** (3.5g, 9.5 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(3.5mL) 将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0℃, 在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠 (1.1g, 28.4 mmol)。待反应在 0℃ 搅拌 1 小时后, 将溴丙炔 (3.4g, 28.4 mmol) 缓慢滴加到反应体系中, 反应慢慢回到室温并搅拌过夜。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应液, 混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 然后

用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **31c** (2.0g)。

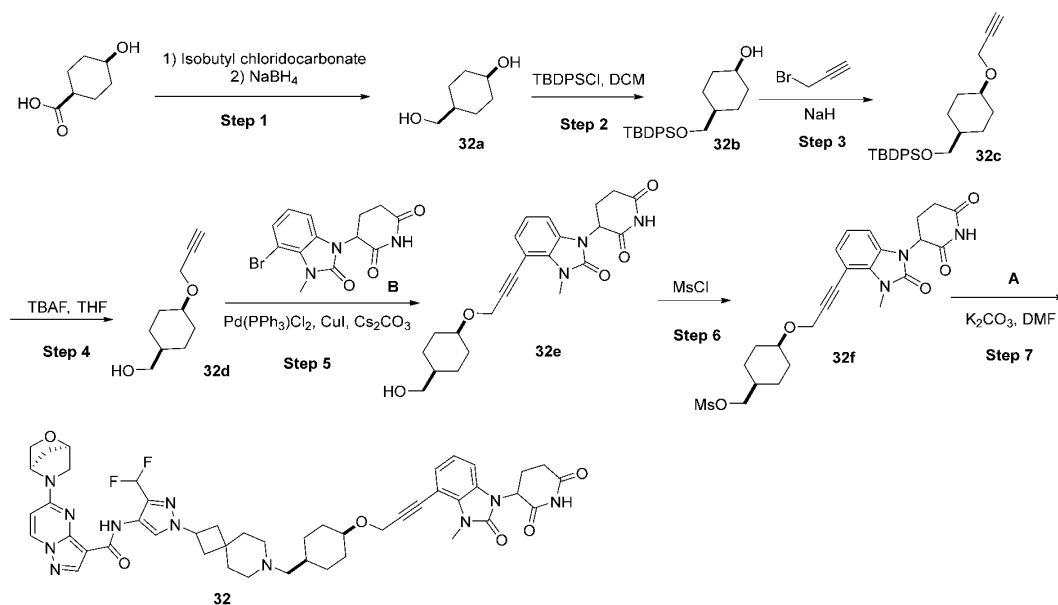
步骤 4: 在室温下，将 **31c** (1.8g, 4.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中，然后将四丁基氟化铵 (1.0M, 8.8mL) 缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭，混合液用乙酸乙酯 (20 mL×3 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **31d** (670 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 2H), 0.96 – 0.80 (m, 2H)。

步骤 5: 在室温下，将 **31d** (364.9 mg, 2.25 mmol), **B** (500.0 mg, 1.5 mmol), 碳酸铯 (2.4g, 7.5 mmol), 碘化亚铜 (28.5 mg, 0.15 mmol) 和双 (三苯基膦) 二氯化钯 (105.1 mg, 0.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下封管搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水 (200 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **31e** (300 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 3H), 1.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 0.99 – 0.77 (m, 2H)。

步骤 6: 在室温下，将 **31e** (270 mg, 0.63 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中。在 0 °C 时加入三乙胺 (318.8 mg, 3.1 mmol), 对甲基磺酰氯 (291.9 mg, 2.5 mmol), 反应液在室温搅拌两小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭。混合液用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **31f** (160 mg)。MS (ESI) M/Z : 504.0 [$M+H^+$]。

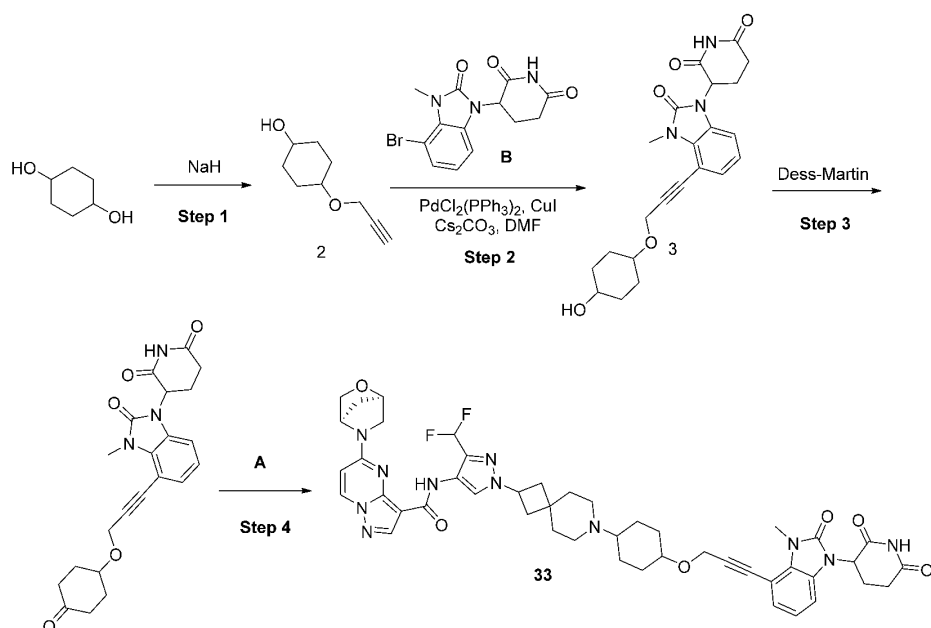
步骤 7: 在室温下，**31f** (160 mg, 0.32 mmol), **A** (207.2 mg, 0.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。然后加入碳酸钾 (176.6 mg, 1.28 mmol)。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 50 °C 下搅拌 18 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物 **31** (18.9 mg)。MS (ESI) M/Z : 906.8 [$M+H^+$]。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.41 – 6.92 (m, 4H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 6.45 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 5.00 – 4.86 (m, 1H), 4.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 – 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 2.37 – 2.10 (m, 8H), 2.05 – 1.93 (m, 7H), 1.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 22.8 Hz, 4H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.76 (m, 2H)。

实施例 32



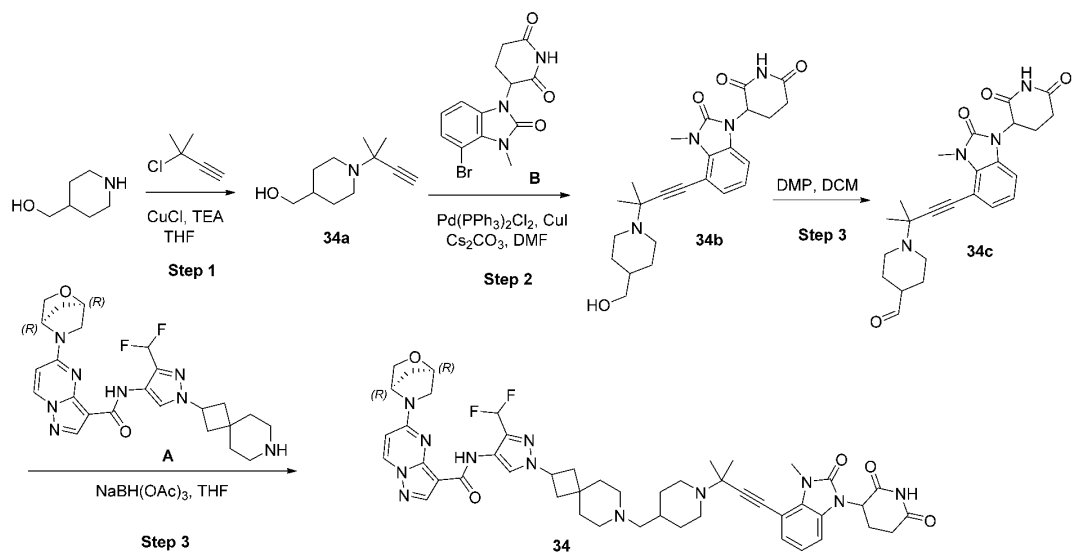
参照实施例 31, 得到所需产物 **32** (12.39 mg)。MS (ESI) M/Z : 906.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.29 – 6.97 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.5H), 3.33 (s, 0.5H), 2.88 (m, $J = 20.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.31 (m, $J = 12.5, 5.1$ Hz, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 6H), 1.79 (m, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.46 (m, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.25 – 1.18 (m, 2H)。

实施例 33



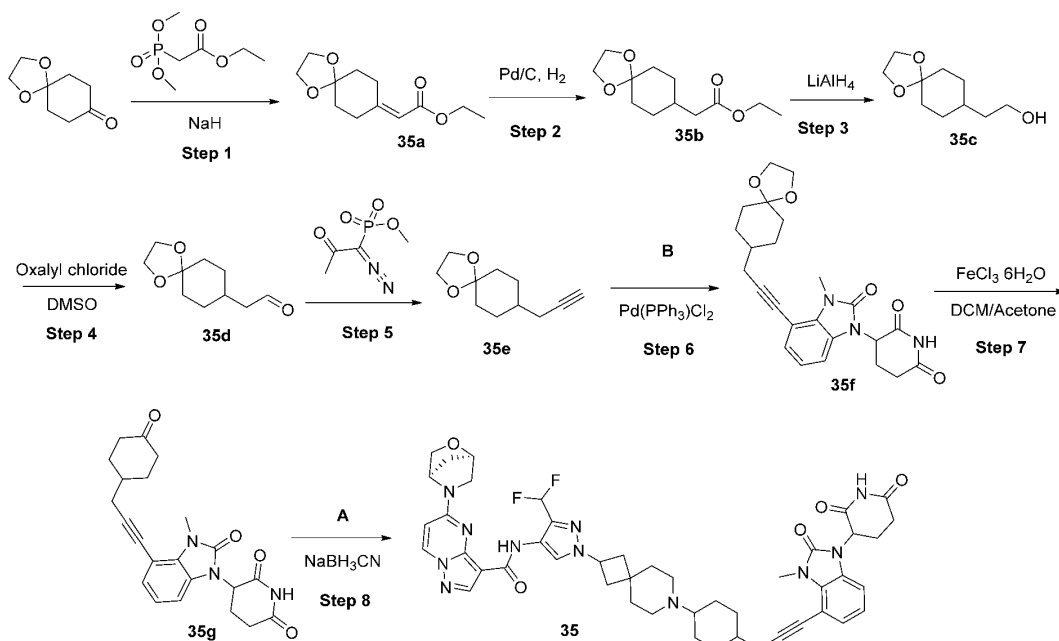
参照实施例 4，得到所需产物 **33** (2.4 mg)。MS (ESI) M/Z : 892.4 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2.5H), 7.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1.4H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.49H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.53H), 5.40 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 9.9$ Hz, 1.4H), 3.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 3.64H), 3.59 (s, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 5H), 2.07 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.75 (d, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 3H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 1H).

实施例 34



参照实施例 3，得到所需产物 **34** (13.58 mg)。MS (ESI) M/Z : 919.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 – 6.96 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.39 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.77 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 5H), 2.17 (t, J = 10.3 Hz, 6H), 2.09 – 1.86 (m, 4H), 1.79 – 1.58 (m, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.18 – 1.03 (m, 2H).

实施例 35



步骤 1: 将氢化钠 (8.6g, 38.4 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃(50mL) 将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0 摄氏度, 在氮气氛围下往反应液中缓慢加 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (5.0g, 32.0 mmol 溶于 10 mL 四氢呋喃)。待反应在 0 摄氏度搅拌 1 小时后, 将反应液冷却至-20 摄氏度, 将 2-(二甲氧基磷酰基) 乙酸乙酯 (8.6g, 38.4mmol 溶于 8 mL 四氢呋喃) 缓慢滴加到反应体系中, 反应慢慢回到室温并搅拌 2.5 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入水 (500 mL) 淬灭反应液, 混合液用乙酸乙酯 (500 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **35a** (4.4g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.45 – 5.32 (m, 1H), 4.05 (dt, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 4H), 1.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 2: 将 **35a** (4.0g, 17.6 mmol) 和钯碳(4.0g, 17.6 mmol)溶于乙醇(25mL), 室温中反应体系在氢气氛围搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入乙醇 (100 mL) 稀释反应液, 将黑色固体通过布氏漏斗过滤, 滤饼用乙醇冲洗两遍, 滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 **35b** (2.2 g)。MS (ESI) M/Z : 229.1 [$M+H^+$]。

步骤 3: 将 **35b** (2.2g, 9.6 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(30mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0 摄氏度, 在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝 (2.5M, 7.7 mL), 反应在 0 摄氏度搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入四氢呋喃 (300 mL) 稀释反应液, 然后缓慢加入 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到用减压蒸馏悬干得到 **35c** (1.45 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 1.63 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 1.47 – 1.28 (m, 5H), 1.18 – 1.04 (m, 2H)。

步骤 4: 将草酰氯 (0.2 mL, 2.42 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷(3mL) 将反应体系置换氮气并将其

置于干冰丙酮浴中。待反应体系冷却至-78 摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢加二甲基亚砜（0.35mL, 4.84 mmol 溶于 3 mL 二氯甲烷）。待反应在-78 搅拌 0.5 小时后，将 **35c**（300mg，1.61 mmol 溶于 3 mL 二氯甲烷）缓慢滴加到反应体系中，反应在-78 继续搅拌 1 小时。TLC 监测显示原料消失后，往反应液中加入三乙胺（12 mL）并在室温下搅拌 0.5 小时后，再往反应液中加入水（50 mL），混合液用二氯甲烷（50 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **35d**（250mg，收率 84.4%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.33 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 2H).

步骤 5: 在室温下，**35d**（250mg，1.36 mmol）和碳酸钾（563.1 mg，4.08 mmol）溶于甲醇（5 mL）中。然后加入（1-重氮-2-氧代-丙醇）-磷酸二甲酯（313.0 mg，4.08 mmol），反应液在室温下搅拌 18 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，减压浓缩反应液，向残留物中加入水（30 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **35e**（220mg，收率 89.8%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.83 (s, 4H), 2.77 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 4H), 1.50 – 1.38 (m, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 2H).

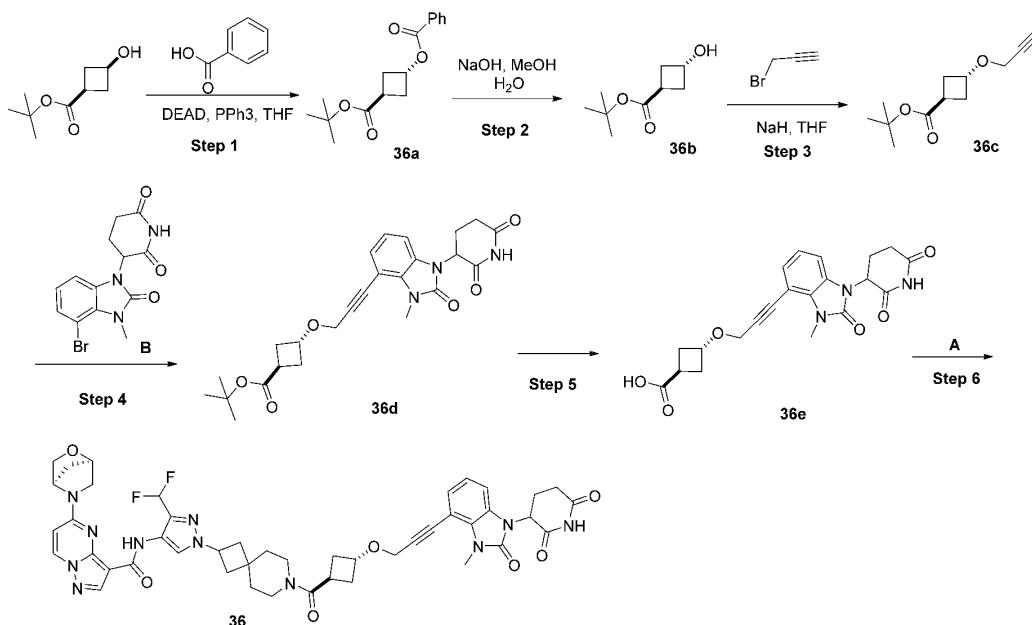
步骤 6: 在室温下，将 **35e**（167.1 mg，0.93 mmol），**B**（200.0 mg，0.62 mmol），碳酸铯（1.0g，3.1 mmol），碘化亚铜（11.8 mg，0.062 mmol）和双（三苯基膦）二氯化钯（43.5 mg，0.062mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（16 mL）中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下封管搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（200 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（200 mL×3）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **35f**（100 mg）。MS (ESI) M/Z: 438.3 [M+H⁺].

步骤 7: 在室温下，将 **35f**（100mg, 0.23 mmol）溶于二氯甲烷/丙酮（4 mL/1 mL）中，然后将三氯化铁(III) 六水合物（216.5mg, 0.8 mmol）缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌过夜。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入碳酸氢钠水溶液（20 mL）淬灭，混合液用二氯甲烷（20 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 **35g**（62mg）。MS (ESI) M/Z: 394.0 [M+H⁺].

步骤 8: 在室温下，**35g**（60 mg, 0.15 mmol）溶于四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺的混合溶液中（0.8 mL/0.4 mL）随后在反应液中加入 **A**（83.4 mg，0.17mmol）和醋酸钾（16.2 mg，0.17mmol），反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。中，然后将氰基硼氢化钠（18.9 mg, 0.30 mmol）缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液（30 mL）淬灭，混合液用乙酸乙酯（50 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物 **35**（12.0 mg）。MS (ESI) M/Z: 876.5 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20 – 6.92 (m, 4H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.38 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 5.00 – 4.85 (m, 1H), 4.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H),

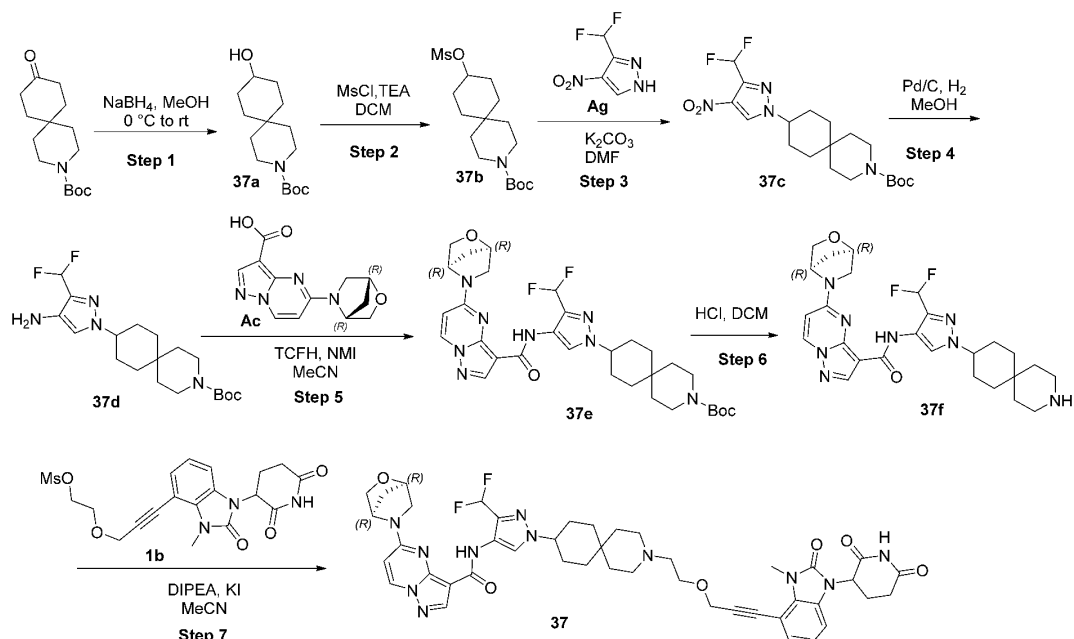
3.66 – 3.57 (m, 4.5H), 3.48 – 3.41 (m, 0.5H), 3.29 (s, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 6H), 2.21 – 2.10 (m, 3H), 2.08 – 1.74 (m, 6H), 1.74 – 1.41 (m, 10H).

实施例 36



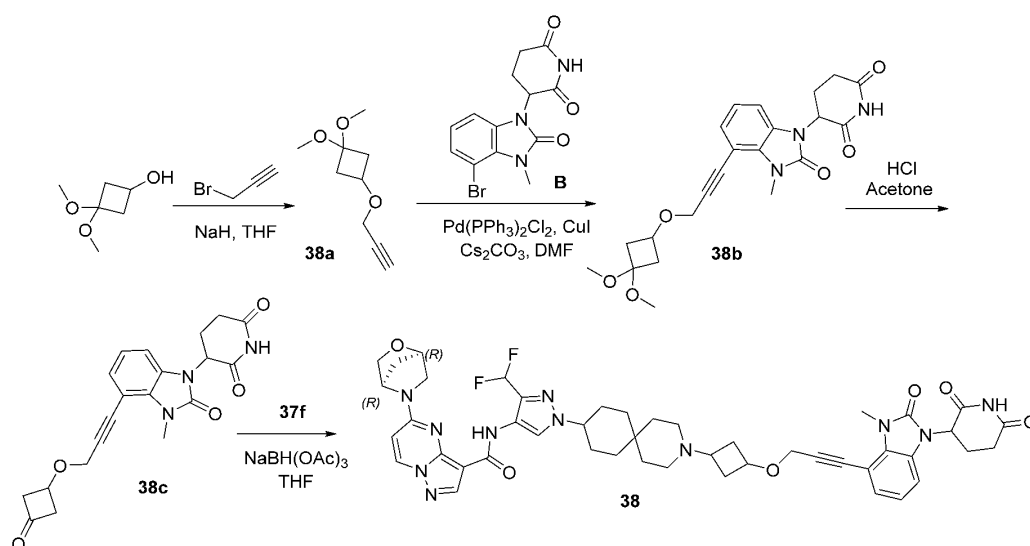
参照实施例 20, 得到所需产物 **36** (11.4 mg)。MS (ESI) M/Z : 892.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.35 – 6.94 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.6$, 5.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 5.03 – 4.91 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.63 – 3.57 (m, 1.5H), 3.52 – 3.37 (m, 2.5H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 4H), 2.26 – 2.18 (m, 5H), 2.06 – 1.91 (m, 4H), 1.65 – 1.50 (m, 4H)

实施例 37



参照实施例 1, 得到所需产物 **37** (2.44 mg)。MS (ESI) M/Z : 866.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 - 8.27 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 - 6.61 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49 - 5.18 (m, 2H), 4.80 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 3.54 (dd, $J = 36.4, 9.4$ Hz, 2H), 3.02 - 2.57 (m, 7H), 2.25 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.01 - 1.59 (m, 12H), 1.30 - 1.20 (m, 4H)。

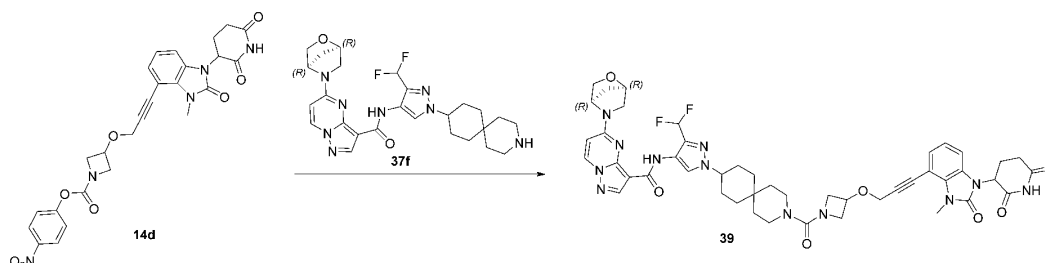
实施例 38



参考前述实施例, 得到所需产物 **38** (1.96 mg)。MS (ESI) M/Z : 892.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

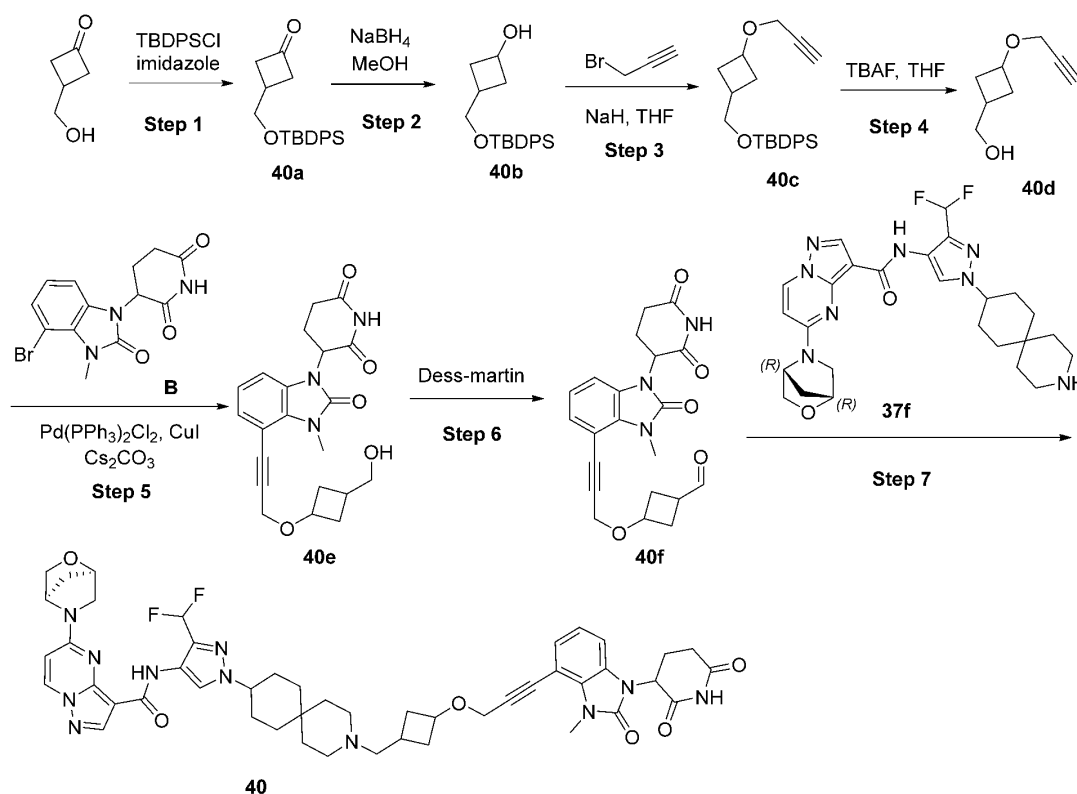
DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.20 - 6.99 (m, 5H), 6.88 - 6.47 (m, 1H), 5.50 - 5.05 (m, 2H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.88 - 3.55 (m, 5H), 2.89 - 2.66 (m, 8H), 2.23 - 2.10 (m, 5H), 2.03 - 1.88 (m, 10H), 1.55 - 1.40 (m, 5H).

实施例 39



参考前述实施例, 得到所需产物 39 (1.22 mg)。MS (ESI) M/Z : 921.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.74 (s, 1H), 8.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.43 - 8.23 (m, 3H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.12 (m, 4H), 7.11 - 6.68 (m, 2H), 6.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 2H), 4.73 - 4.45 (m, 3H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 3H), 3.83 - 3.63 (m, 6H), 2.95 - 2.75 (m, 6H), 2.23 - 1.85 (m, 11H).

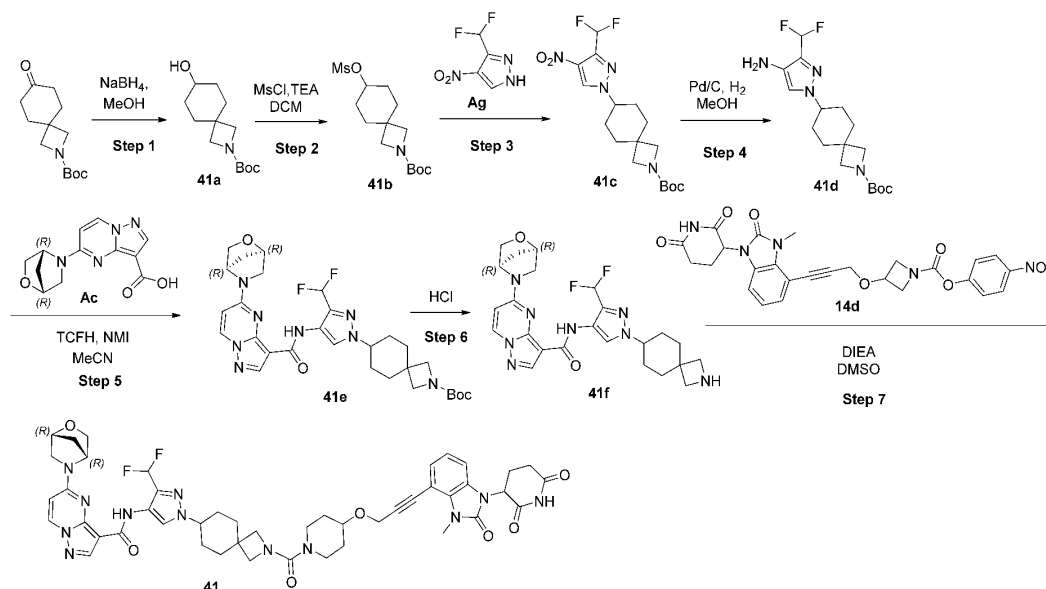
实施例 40



参考前述实施例, 得到所需产物 40 (1.52 mg) MS (ESI) M/Z : 906.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.87 (d,

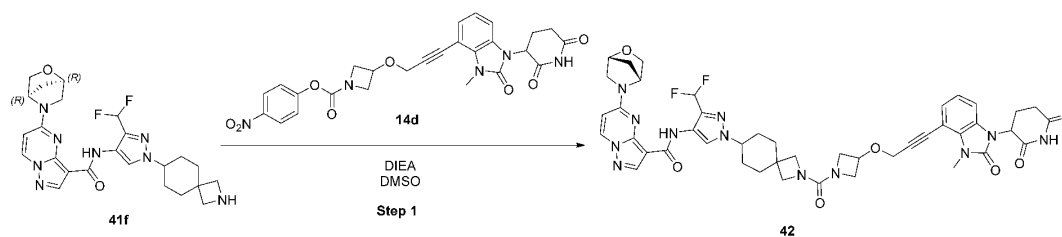
$J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 8H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 3H), 2.07 (d, $J = 18.9$ Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 5H), 1.56 (s, 3H).

实施例 41



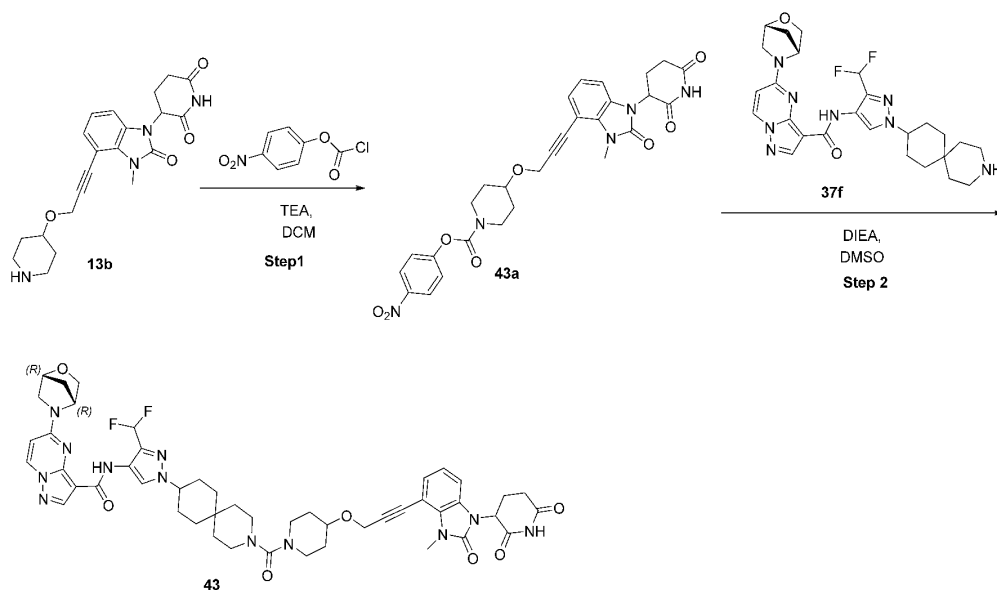
参考前述实施例, 得到所需产物 **41** (2.38 mg)。MS (ESI) M/Z : 921.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.27 - 7.02 (m, 4H), 6.88 - 6.43 (m, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.06 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.82 - 3.51 (m, 14H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 3H), 2.08 - 1.89 (m, 8H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H).

实施例 42



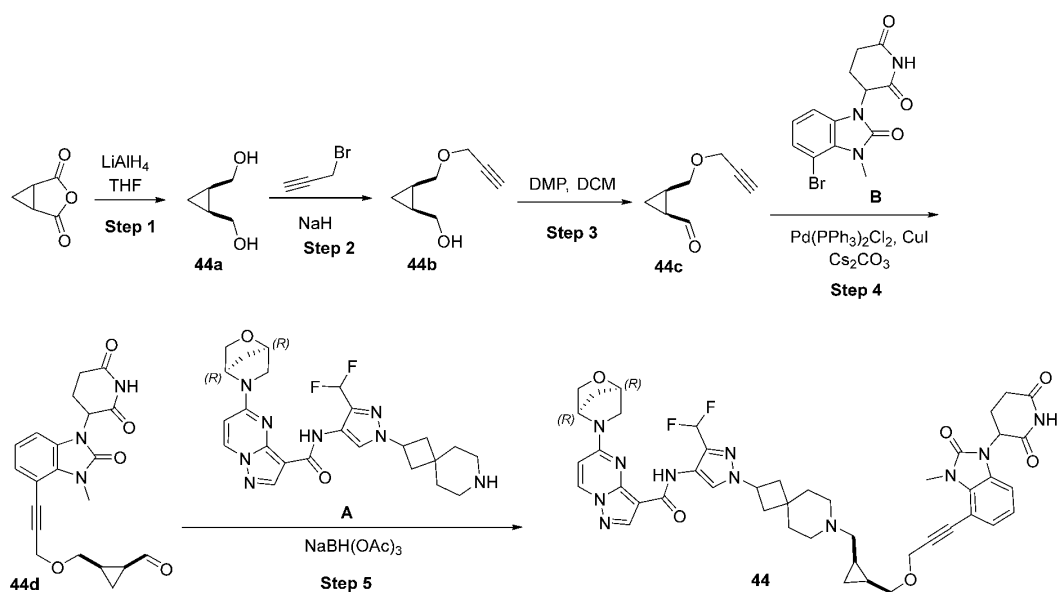
参考前述实施例, 得到所需产物 **42** (24.29 mg, 甲酸盐)。MS (ESI) M/Z : 893.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.56 - 9.44 (m, 1H), 8.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.27 - 7.02 (m, 4H), 6.89 - 6.43 (m, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.53 (m, 8H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 3H), 2.08 - 1.84 (m, 8H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H).

实施例 43



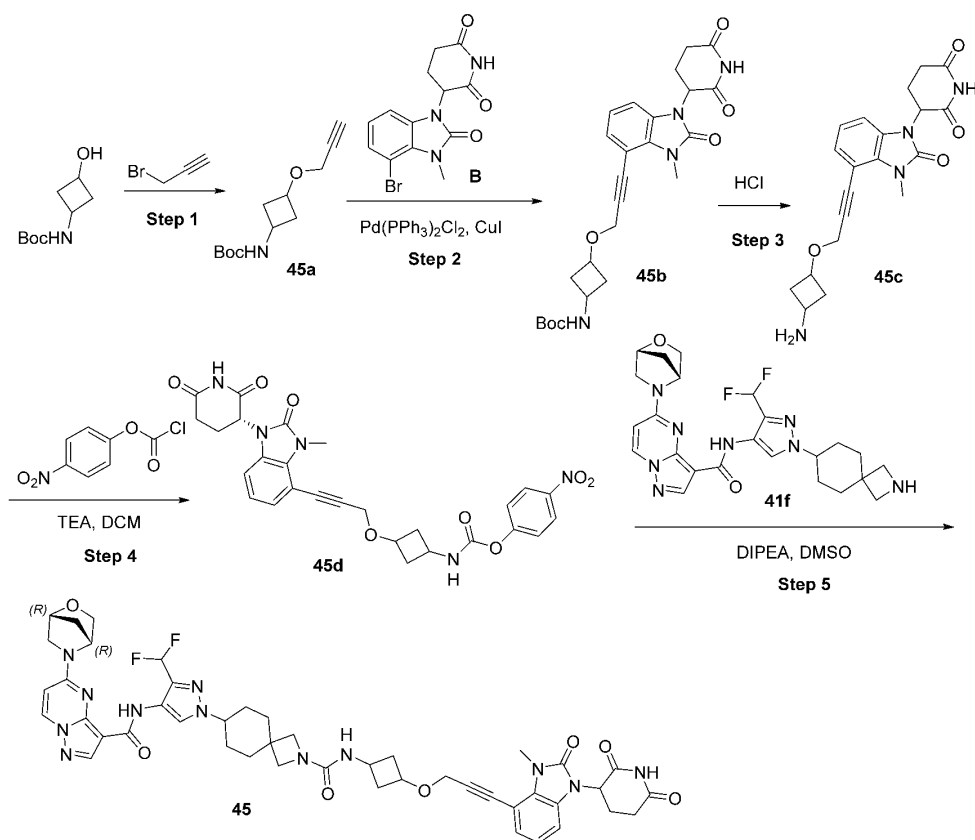
参考前述实施例，得到所需产物 **43** (4.1 mg)。MS (ESI) M/Z : 949.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.25 - 7.00 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.93 - 2.86 (m, 3H), 2.80 - 2.58 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.75 (m, 8H), 1.65 - 1.20 (m, 6H).

实施例 44



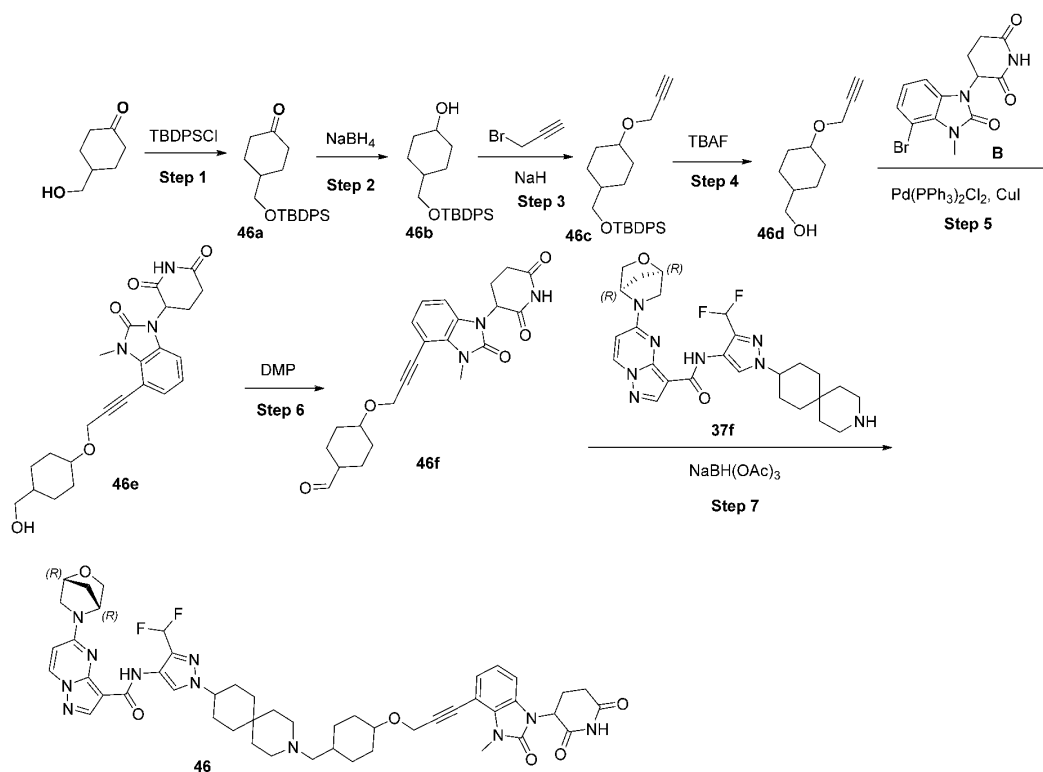
参考前述实施例, 得到所需产物 **44** (11.14 mg)。MS (ESI) M/Z : 878.60 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 9.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 2H), 8.33 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 - 6.62 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.40 - 2.16 (m, 8H), 2.11 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 3H), 1.07 - 0.84 (m, 2H)。

实施例 45



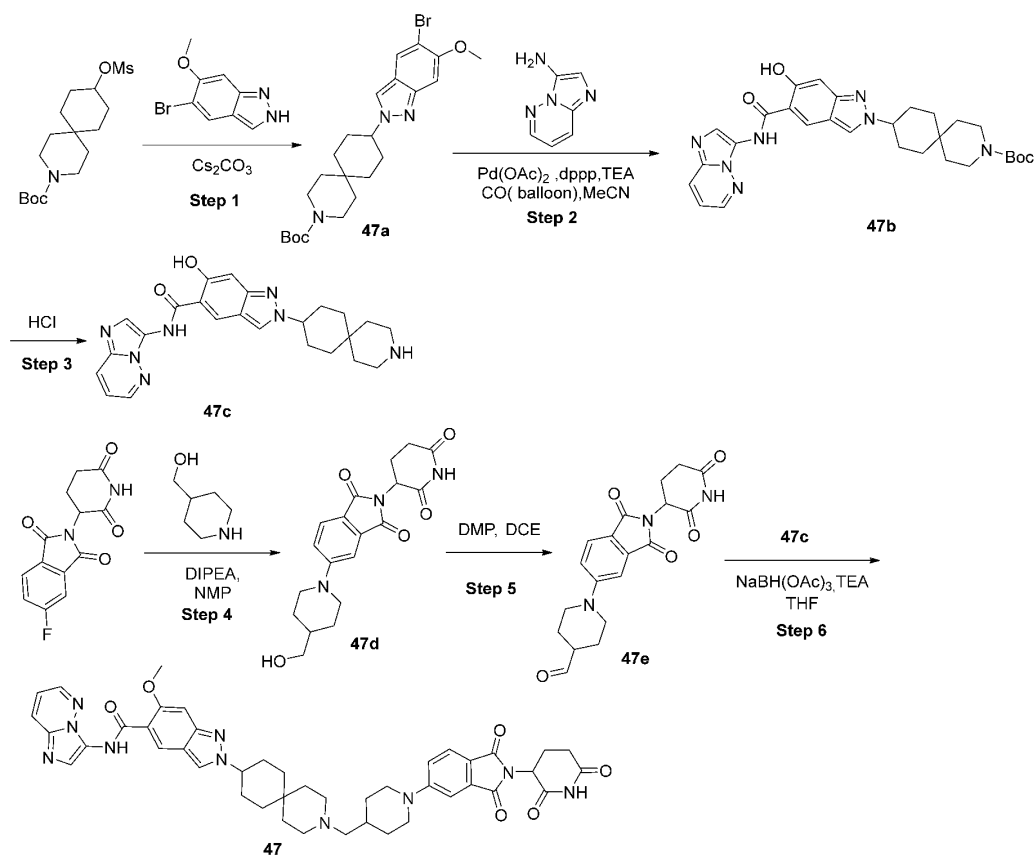
参考前述实施例, 得到所需产物 **45** (2.19 mg, 甲酸盐)。MS (ESI) M/Z : 907.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 - 6.57 (m, 2H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.65 - 3.45 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 7H), 1.85 - 1.15 (m, 6H)。

实施例 46



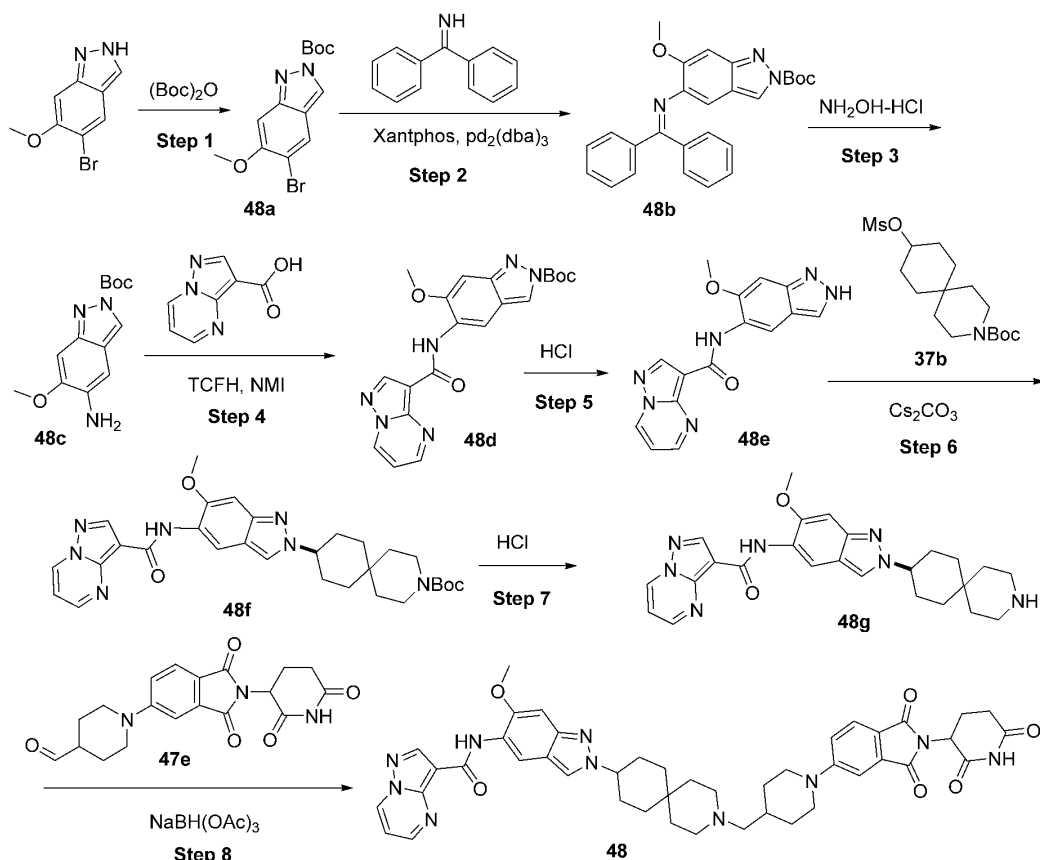
参考前述实施例，得到所需产物 **46** (14.13 mg)。MS (ESI) M/Z : 934.3 [$M+H^+$]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 3H), 2.05 - 1.80 (m, 16H), 1.57 - 1.10 (m, 9H).

实施例 47



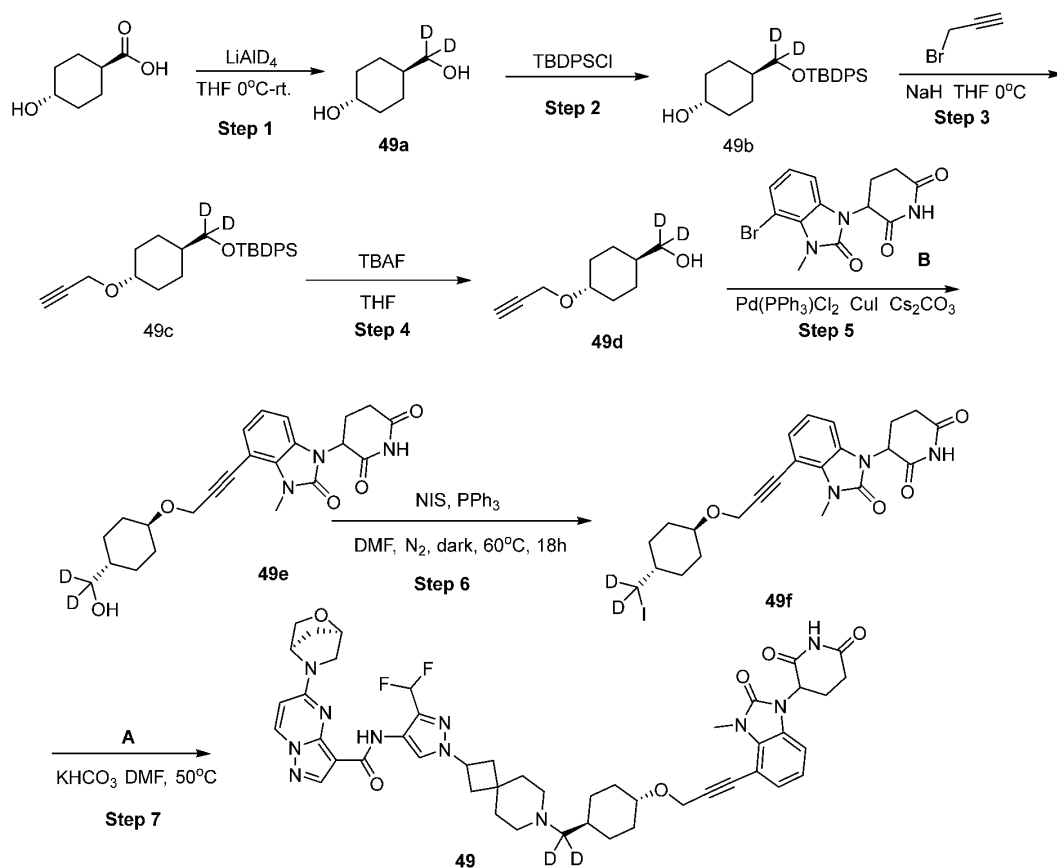
参考前述实施例，得到所需产物 **47** (2.06 mg)。MS (ESI) M/Z : 813.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 7H), 2.98 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 5H), 1.90 - 1.82 (m, 3H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 3H).

实施例 48



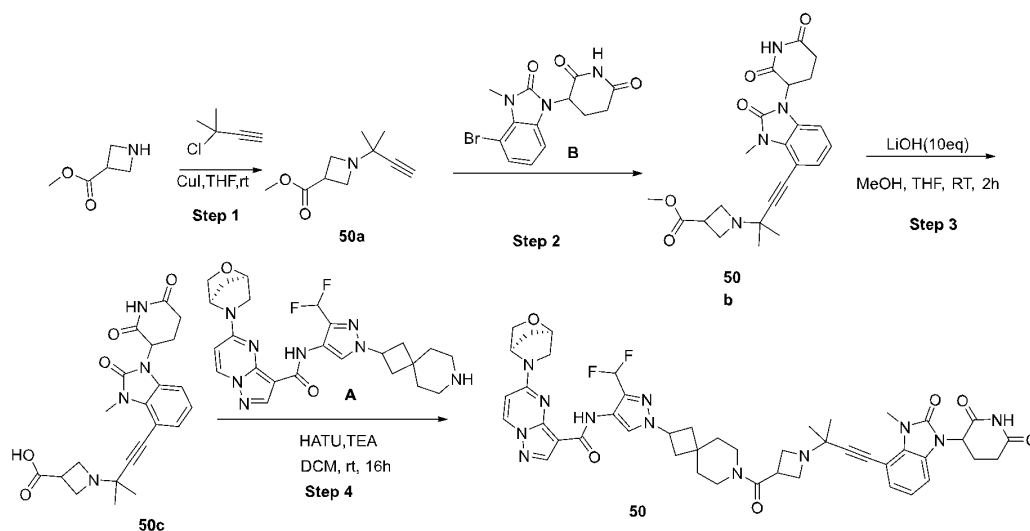
参考前述实施例，得到所需产物 **48** (2.07 mg)。MS (ESI) M/Z : 813.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.33 (s, 5H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 11H), 1.66 - 1.30 (m, 6H), 1.25 - 1.16 (m, 4H).

实施例 49



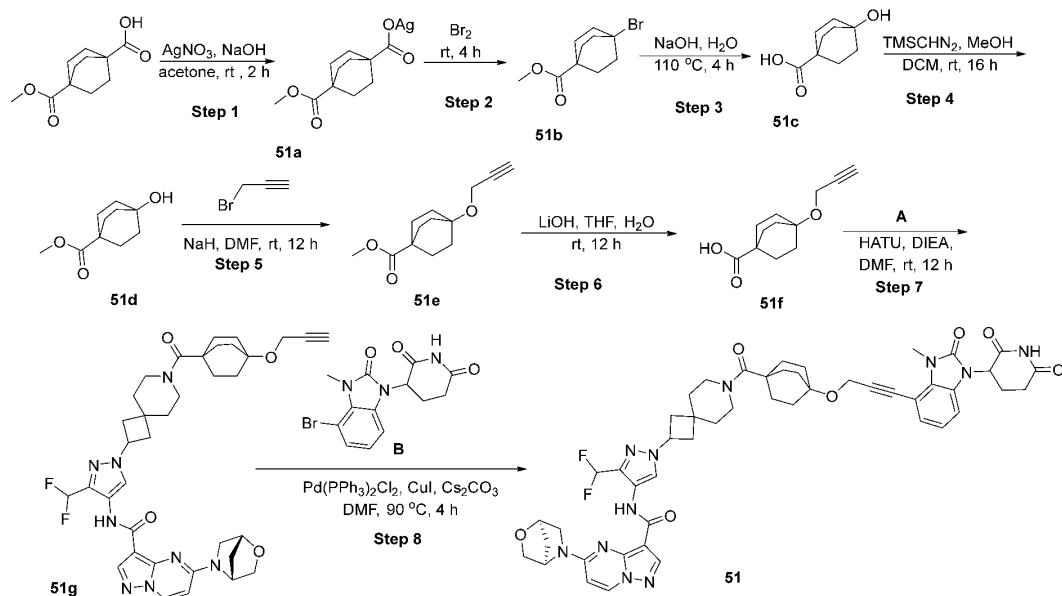
参考实施例 31, 得到所需产物 **49** (23 mg)。MS (ESI) M/Z : 908.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.31 – 6.96 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5H), 6.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 4.96 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1.5H), 3.49 – 3.41 (m, 1.5H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 4H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 7H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.81 – 0.68 (m, 2H).

实施例 50



参考前述实施例，得到所需产物 **50** (6 mg)。MS (ESI) M/Z : 905.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.45 (d, $J=6$, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$, 1H), 8.41 (d, $J=2.8$, 1H), 8.26 (d, $J=5.2$, 1H), 7.14 (t, $J=6.6$, 3H), 7.04-6.86 (m, 2H), 6.46 (d, $J=8$, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 5H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 3H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.22 (s, 9H).

实施例 51



步骤 1: 反应瓶中加入 4-(甲氧羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸 (1.22 g, 5.75 mmol), 丙酮 (10 mL), 搅拌, 在室温下滴加 1M 氢氧化钠溶液 (5.8 mL, 5.8 mmol), 形成清澈溶液后加入 4M 硝酸银水溶液 (1.5 mL, 6.0 mmol), 室温搅拌 2h。过滤, 滤渣用水, 甲基叔丁醚, 丙酮洗涤, 抽干溶剂, 得到 **51a**

(1.82 g)。

步骤 2: 反应瓶中加入 **51a** (1.82 g, 5.75 mmol), 抽换 N₂, 加入正己烷 (12 mL), 滴加液溴 (920 mg, 5.75 mmol), 搅拌 4 小时。过滤取滤液, 滤渣用甲基叔丁醚 (15 mL x 3) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **51b** (909 mg)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.63 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 6H), 2.00 - 1.93 (m, 6H)。

步骤 3: 反应瓶中加入 **51b** (13.3 g, 53.8 mmol), 氢氧化钠 (12.9 g, 323 mmol), 水 (300 mL)。110 °C 反应 24 h。反应结束后加入 4M 盐酸溶液调节 pH 至 3-4, 加入 EA (50 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 **51c** (4.5 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 6H), 1.55 - 1.44 (m, 6H)。

步骤 4: 反应瓶中加入 **51c** (4.5 g, 26.5 mmol), 抽换氮气, 加入无水二氯甲烷 (10 mL) 与无水甲醇 (10 mL) 至溶液澄清, 氮气氛下滴加三甲基硅基重氮甲烷 (2M, 53 mmol, 26.5 mL), 室温反应过夜。反应结束通过柱层析分离得到 **51d** (2.0 g)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.63 (s, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 6H), 1.70 - 1.62 (m, 6H)。

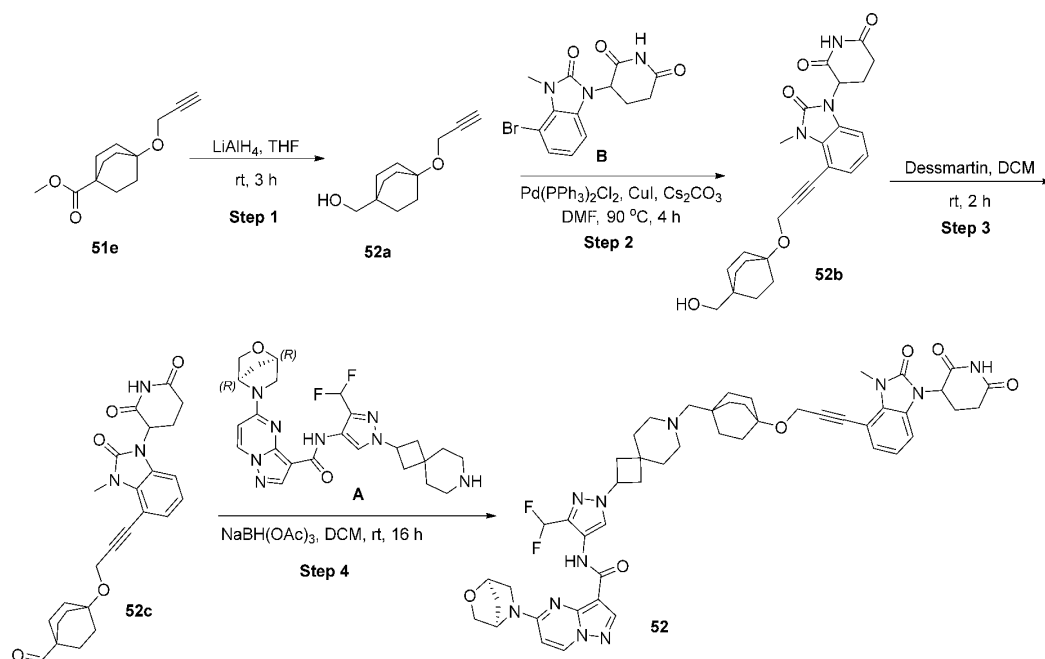
步骤 5: 反应瓶中加入 **51d** (2.0 g, 10.9 mmol), 抽换氮气, 加入无水 DMF (10 mL), 氢化钠 (60%wt, 872 mg, 21.8 mmol) 室温反应 30 min。之后加入炔丙基溴 (2.59 g, 21.8 mmol), 室温反应过夜。反应完成后, 加入水 (30 mL) 淬灭, EA (30 mL x 4) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 通过柱层析分离得到 **51e** (720 mg)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.31 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 6H)。

步骤 6: 反应瓶中加入 **51e** (100 mg, 0.45 mmol), LiOH (54 mg, 2.25 mmol), THF (2 mL), 水 (0.4 mL), 室温反应过夜。反应结束后, 加入 1M 稀盐酸水溶液调 pH 至 3-4, 加入 EA (10 mL x 3) 萃取, 有机相用食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **51f** (85 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (s, 1H), 4.01 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 6H)。

步骤 7: 反应瓶中加入 **51f** (20 mg, 0.096 mmol), 抽换氮气, 加入无水 DMF (2 mL), HATU (40 mg, 0.106 mmol), 室温反应 30 min。加入 **A** (48 mg, 0.096 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加入水 (10 mL), EA (10 mL x 3) 萃取水相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL x 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **51g** (38 mg)。[M+H]⁺ = 689.5

步骤 8: 室温下将 **B** (110 mg, 0.32 mmol), **51g** (450 mg, 0.65 mmol), 碳酸铯 (212 mg, 0.65 mmol), CuI (12 mg, 0.06 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (46 mg, 0.06 mmol), 溶解于超干 DMF (3 mL) 中, 充分置换 N₂, 在 90 °C 搅拌 12 小时。LC-MS 监控。加水淬灭 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL x 3 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 通过制备 TLC 分离纯化, 得到所需产物 **51** (4.5 mg)。MS (ESI) M/Z: 946.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.1 (s, 1H), 9.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 4H), 6.87 - 6.46 (m, 1H), 5.41 - 5.37 (m, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.92 - 2.60 (m, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.92 - 1.88 (m, 6H), 1.73 - 1.71 (m, 6H), 1.59 - 1.53 (m, 4H)。

实施例 52



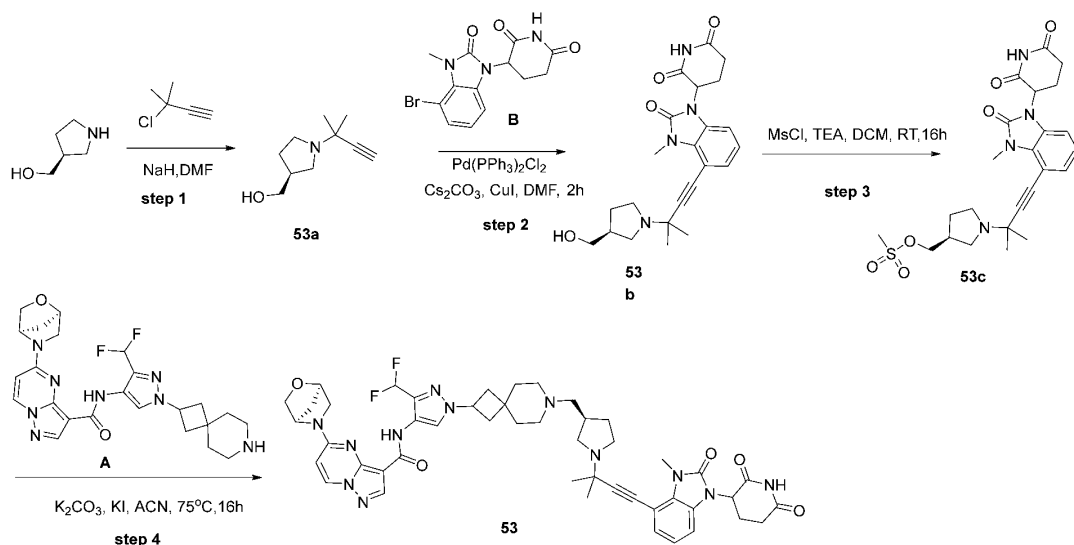
步骤 1: 室温下将 **51e** (260 mg, 1.17 mmol) 溶于超干 THF (4 mL), 在 0 °C 下缓慢加入氢化铝锂 (1.75 mL, 1.75 mmol), 升回室温搅拌 3 h。反应完成后, 加水淬灭, EA (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 得到 **52a** 170 mg (74.9%)。

步骤 2: 室温下将 **52a** (170 mg, 0.87 mmol), **B** (300 mg, 0.62 mmol), 碳酸铯 (395 mg, 1.24 mmol), CuI (24 mg, 0.12 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (89 mg, 0.12 mmol), 溶解于超干 DMF (5 mL) 中, 充分置换 N_2 , 在 90 °C 搅拌 4 小时。LC-MS 监控。加水淬灭 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 通过制备 TLC 分离纯化, 得到 **52b** 120 mg。MS (ESI) M/Z : 452.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 室温下将 **52b** (120 mg, 0.26 mmol), 溶于 DCM (3 mL), 加入 Dessmartin 氧化剂 (戴斯-马丁试剂, 124 mg, 0.29 mmol), 在室温下搅拌 2 h。LCMS 监控, 反应完成后, 加水淬灭, DCM (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 通过制备 TLC 分离纯化得到 **52c** 90 mg (75.6%)。MS (ESI) M/Z : 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

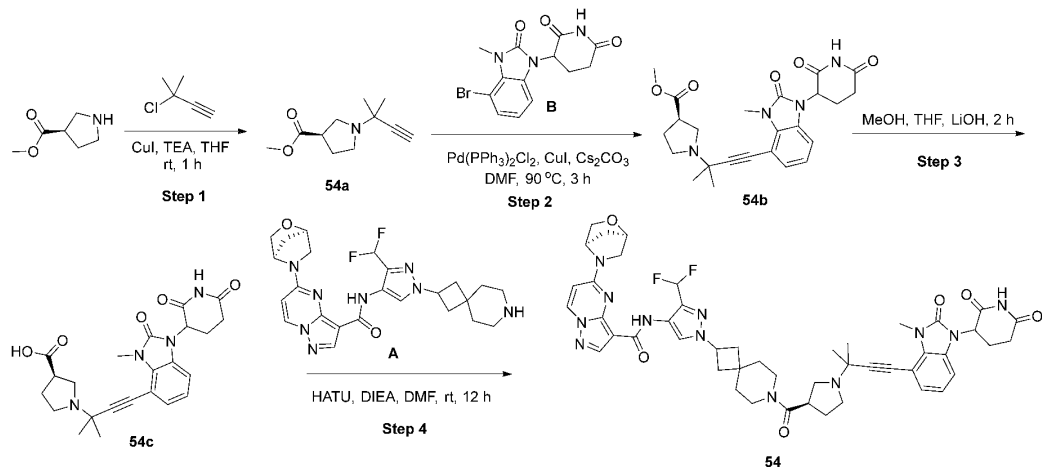
步骤 4: 室温下将 **52c** (32 mg, 0.07 mmol), **A** (32 mg, 0.07 mmol), 溶于 DCM (3 mL), 加入 NaBH(OAc)_3 (18 mg, 0.08 mmol), 在室温下搅拌 16 h。LC-MS 监控。加水淬灭 (5 mL), DCM (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 通过制备 TLC 分离纯化得到粗品 (30 mg), 随后采用高压制备液相进一步分离纯化得到所需产物 **52** (13.8 mg)。MS (ESI) M/Z : 932.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 9.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.06 (m, 4H), 6.92 - 6.49 (m, 1H), 5.47 - 5.43 (m, 1H), 5.33 - 5.12 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 5H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 6H), 2.23 - 1.93 (m, 8H), 1.72 - 1.64 (m, 7H), 1.59 - 1.47 (m, 7H)。

实施例 53



参考前述实施例，得到所需产物 **53** (6.4 mg)。MS (ESI) M/Z : 905.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.20 (d, J = 40.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.70 (m, 4H), 3.54 (dd, J = 33.2, 14.8 Hz, 2H), 3.18 – 2.57 (m, 8H), 2.53 – 1.89 (m, 17H), 1.64 (s, 6H).

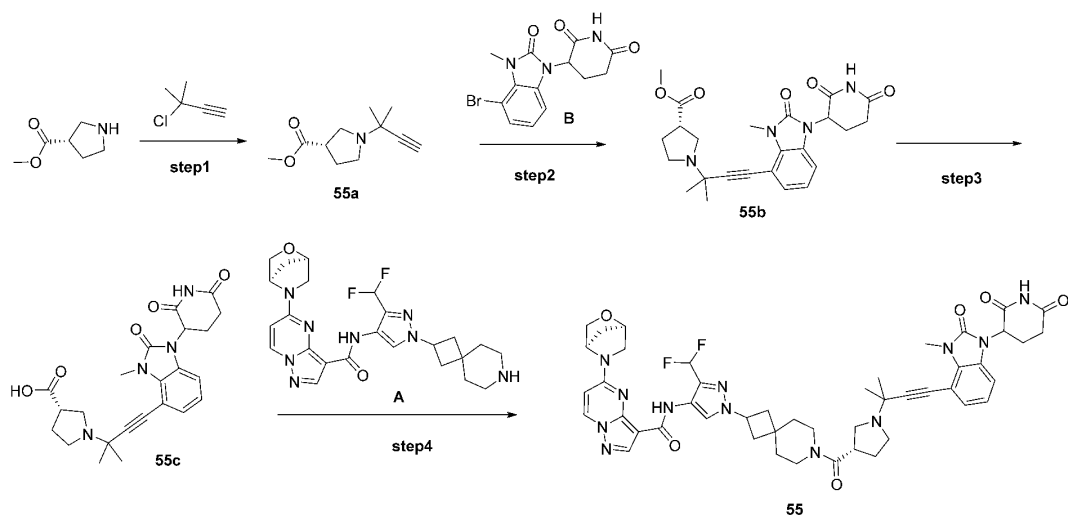
实施例 54



参考前述实施例，得到所需产物 **54** (2.5 mg)。MS (ESI) M/Z : 919.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.46 (s, 1H), 8.53 – 8.41 (m, 2H), 8.35 – 8.24 (m, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 6.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m,

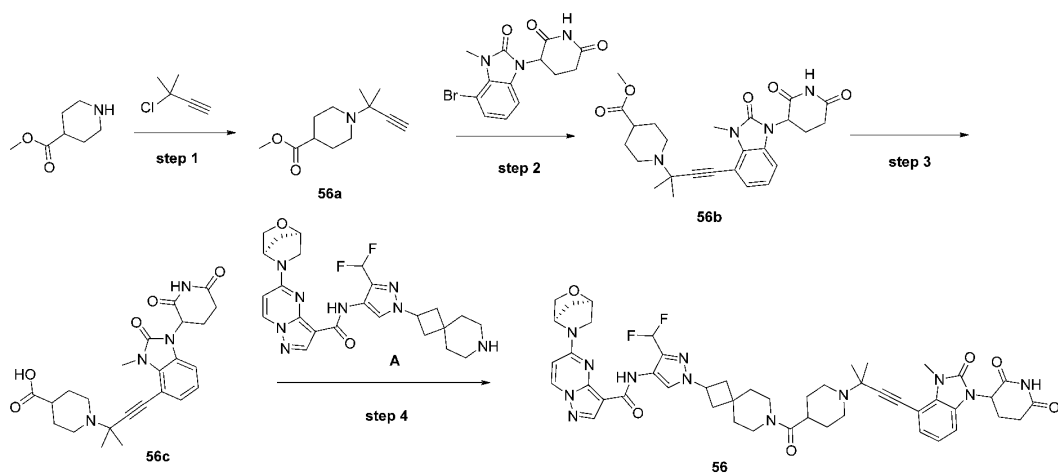
2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.04 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 5H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 2.45 - 2.15 (m, 7H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.47 - 1.42 (m, 6H).

实施例 55



参考前述实施例, 得到所需产物 **55** (16.1 mg)。MS (ESI) M/Z : 919.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.56 (s, 1H), 8.57 - 8.35 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 40.4$ Hz, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 6H), 3.00 - 2.72 (m, 6H), 2.44 - 1.88 (m, 11H), 1.45 (s, 6H).

实施例 56



步骤 1: 室温下将 4-哌啶甲酸甲酯 (0.5 g, 3.49 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入 3-氯-3-甲基-1-丁炔 (0.53 g, 5.2 mmol), TEA (881 mg, 8.73 mmol), 然后搅拌 10 分钟。将 CuI (66 mg, 0.349 mmol)

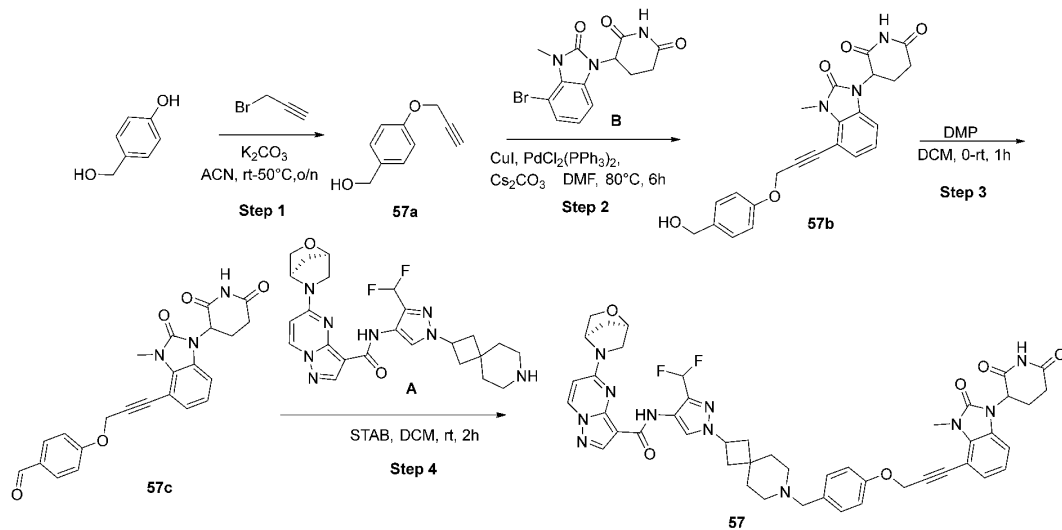
加入体系中, 搅拌 0.5 h。然后加入 40 mL 水与 80 mL 乙酸乙酯萃取三次后取有机相, 加入无水硫酸钠干燥。旋干后得到产品 **56a** (470 mg)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.61 (s, 3H), 2.99 (dt, J = 11.7, 3.6 Hz, 2H), 2.28 – 2.07 (m, 4H), 1.68 (qd, J = 11.6, 3.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H)。

步骤 2: 室温下取 **56a** (100 mg, 0.48 mmol), **B** (100 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), 碳酸铯 (360 mg, 1.1 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 在 90 °C 搅拌 1 小时。反应完成后, 硅藻土过滤得到粗产品, 通过制备 TLC 纯化得到产品 **56b** (90 mg)。MS (ESI) M/Z : 467.2 [M+H⁺]。

步骤 3: 室温下将 **56b** (47 mg, 0.1 mmol) 溶解于 THF / MeOH = 1 / 1 (6 mL) 混合溶剂中, 加入 LiOH (36 mg, 1.5 mmol), 反应液在 40 °C 下搅拌 1 h, 后加入 40 mL 二氯甲烷, 过滤掉多余的盐后, 用制备 TLC 纯化得到 **56c** (25 mg)。MS (ESI) M/Z : 453.3 [M+H⁺]。

步骤 4: 室温下将 **56c** (20 mg, 0.044 mmol), HATU (18.5 mg, 0.048 mmol) 加入 0.5 mL 二氯甲烷后室温搅拌 5 分钟, 后将 **A** (22 mg, 0.044 mmol), TEA (13 mg, 0.13 mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 加入到反应体系 40 °C 搅拌 2 小时。反应完成后, 用制备 TLC 纯化得到所需产物 **56** (13.3 mg)。MS (ESI) M/Z : 933.6 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.69 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (d, J = 38.1 Hz, 4H), 3.27 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.76 (d, J = 69.2 Hz, 4H), 2.34 (d, J = 37.0 Hz, 8H), 1.83 (d, J = 80.8 Hz, 10H), 1.43 (s, 6H)。

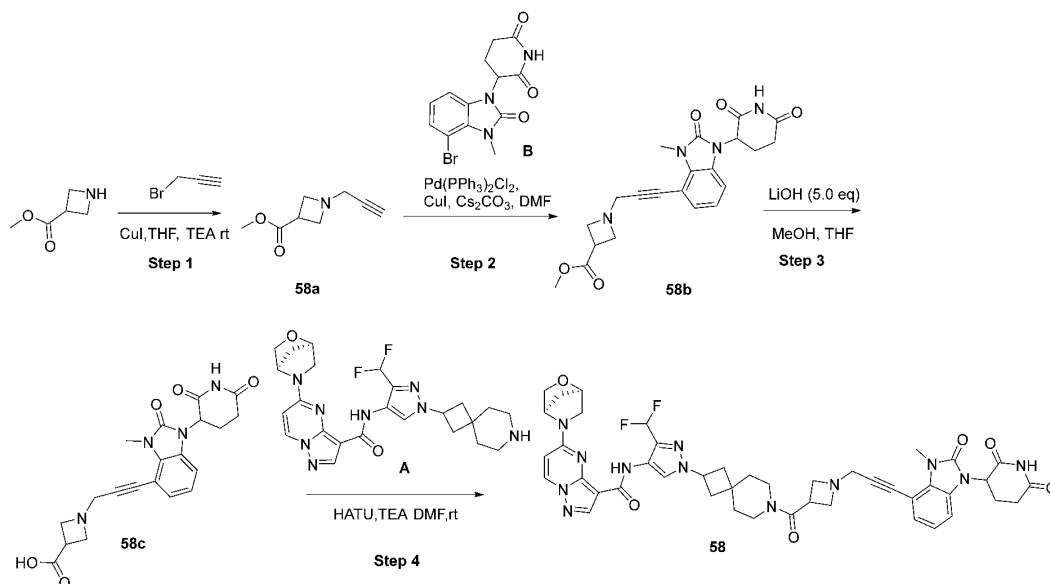
实施例 57



参考前述实施例, 得到所需产物 **57** (2.5 mg)。MS (ESI) M/Z : 900.5 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 26.4, 7.8 Hz, 2H), 7.02 (dt, J = 7.6, 3.6 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.77 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 2.87 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.59

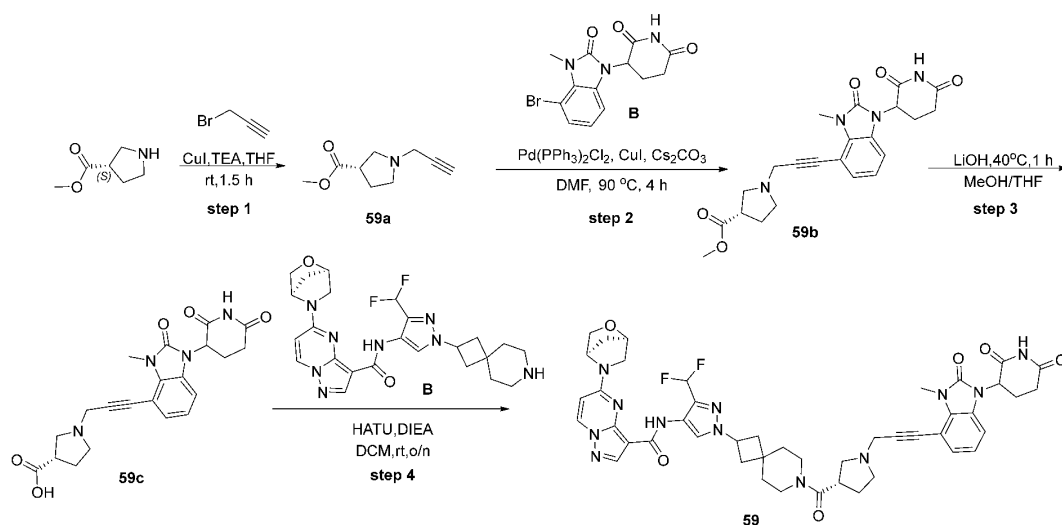
(m, 2H), 2.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 2.16 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 1.99 (dd, $J = 20.8, 10.3$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 23.2$ Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

实施例 58

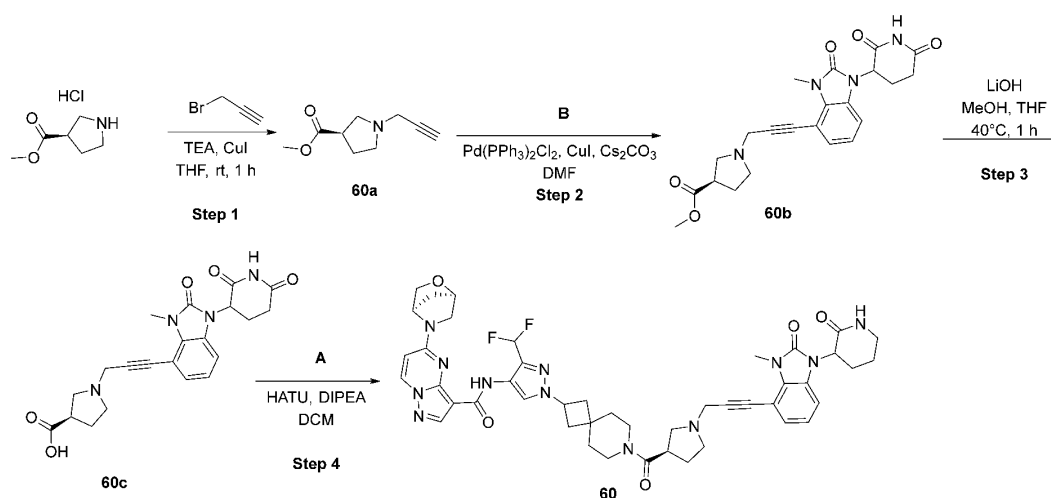


参考前述实施例，得到所需产物 **58** (1.8 mg)。MS (ESI) M/Z : 877.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (d, $J = 19.2$ Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.39 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.22 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.00 (dd, $J = 19.6, 10.1$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.25 (d, $J = 10.7$ Hz, 6H), 0.86 (s, 1H).

实施例 59

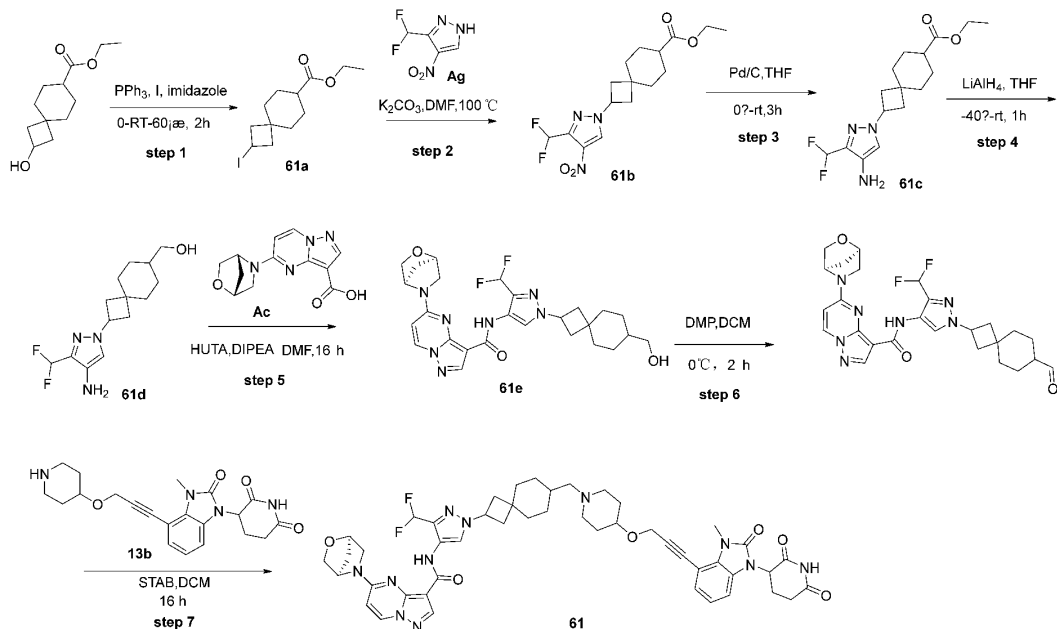


实施例 60



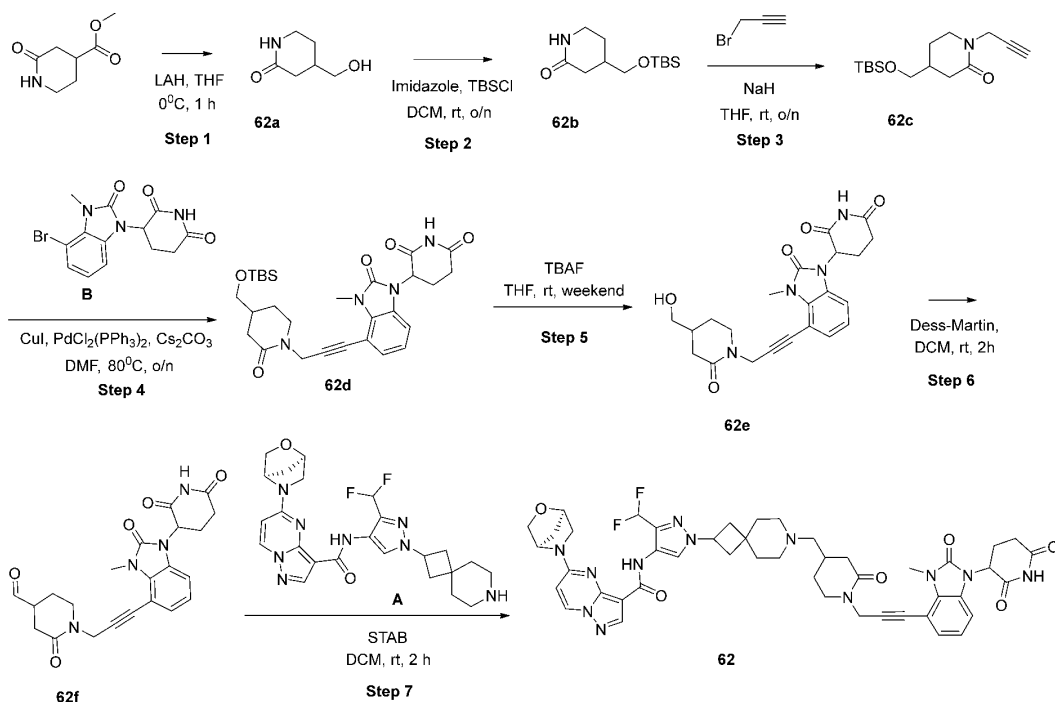
(m, 4H), 1.72 – 1.50 (m, 4H).

实施例 61



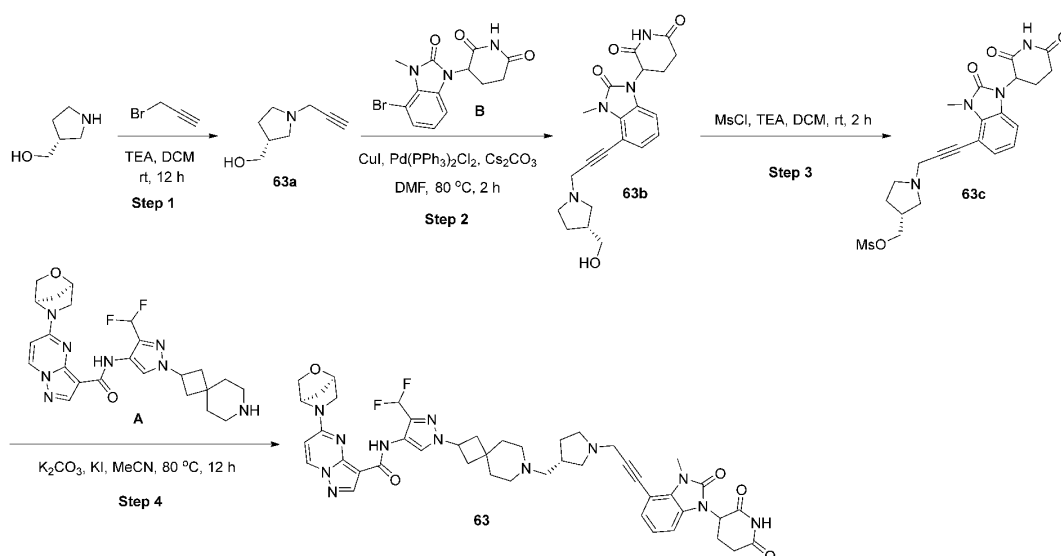
参考前述实施例，得到所需产物 **61** (2.1 mg)。MS (ESI) M/Z : 906.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.60 (s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.68 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.89 – 3.01 (m, 3H), 2.89 – 2.68 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.36 – 2.45 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 5H), 1.78 – 1.86 (m, 4H), 1.58 – 1.73 (m, 4H), 1.36 – 1.47 (m, 2H), 1.21 – 1.30 (m, 1H), 0.95 – 1.15 (m, 2H).

实施例 62



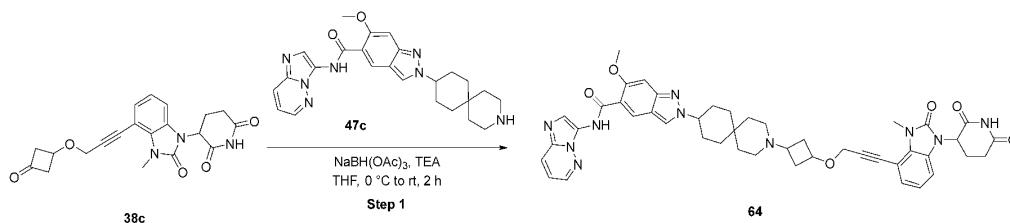
参考前述实施例，得到所需产物 **62** (63.1 mg)。MS (ESI) M/Z : 905.7 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 0.3H), 7.19 – 7.06 (m, 2.6H), 7.05 – 6.99 (m, 1.3H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 4H), 3.50 – 3.39 (m, 3H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.43 – 2.20 (m, 7H), 2.20 – 2.10 (m, 4H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 4H), 1.52 – 1.38 (m, 1H).

实施例 63



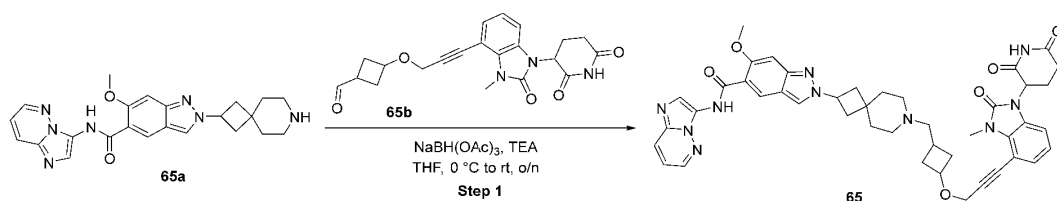
参考前述实施例，得到所需产物 **63** (1.93 mg)。MS (ESI) M/Z : 877.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.13 - 3.12 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 6H), 2.53 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 7H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 1H).

实施例 64



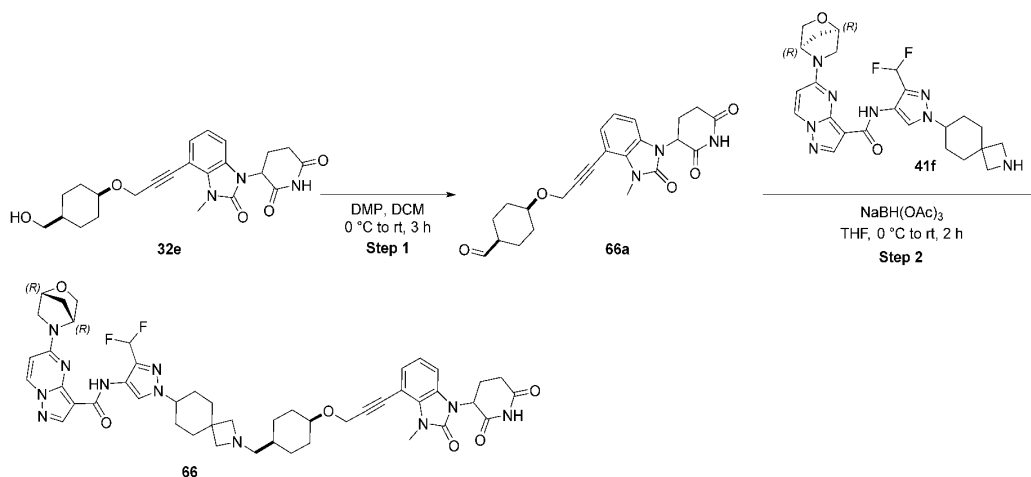
参考前述实施例，得到所需产物 **64** (4.4 mg)。MS (ESI) M/Z : 825.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.06 - 2.64 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 5H), 2.00 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 2H).

实施例 65



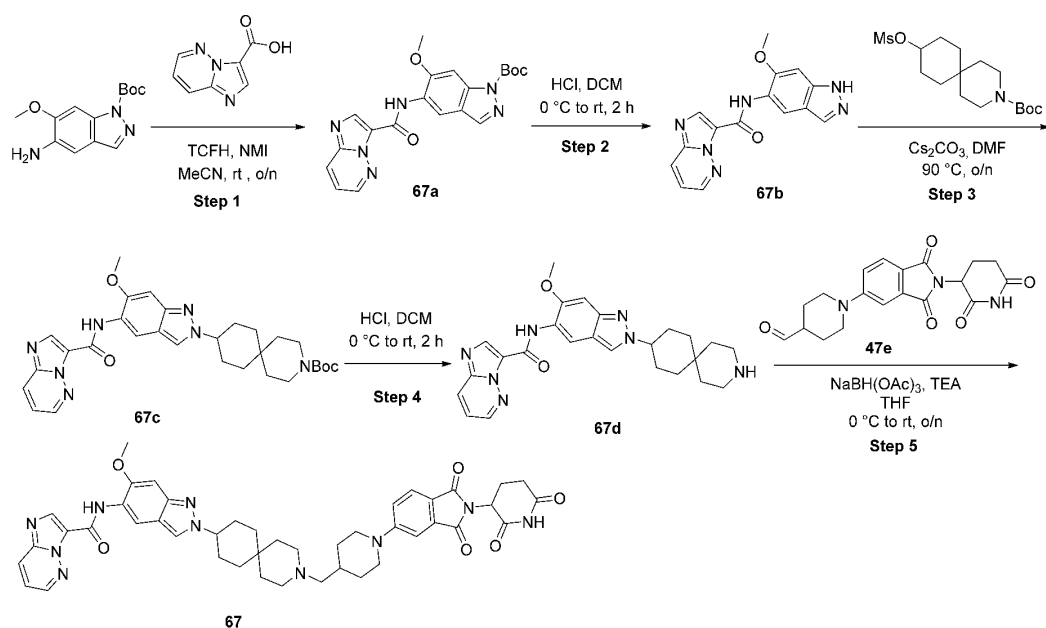
参考前述实施例，得到所需产物 **65** (6.7 mg)。MS (ESI) M/Z : 811.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.71 (brs, 1H), 8.99 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.38 - 3.17 (m, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 6H), 1.82 - 1.68 (m, 2H).

实施例 66



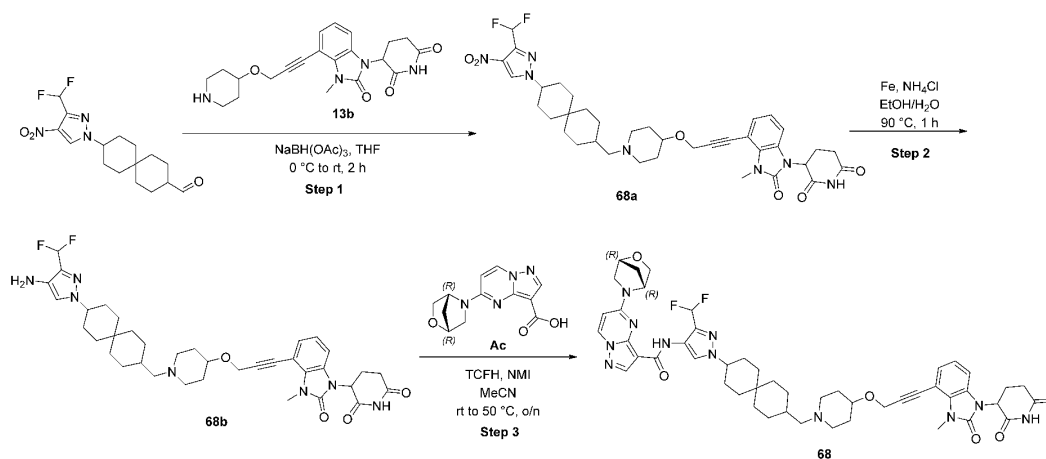
参考前述实施例，得到所需产物 **66** (19 mg)。MS (ESI) M/Z : 904.4 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 - 6.58 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.72 (m, 5H), 3.68 - 3.45 (m, 5H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 4H).

实施例 67



参考前述实施例, 得到所需产物 **67** (5.3 mg)。MS (ESI) M/Z: 813.4 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.08 - 2.76 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 4H), 2.21 - 1.93 (m, 8H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 4H).

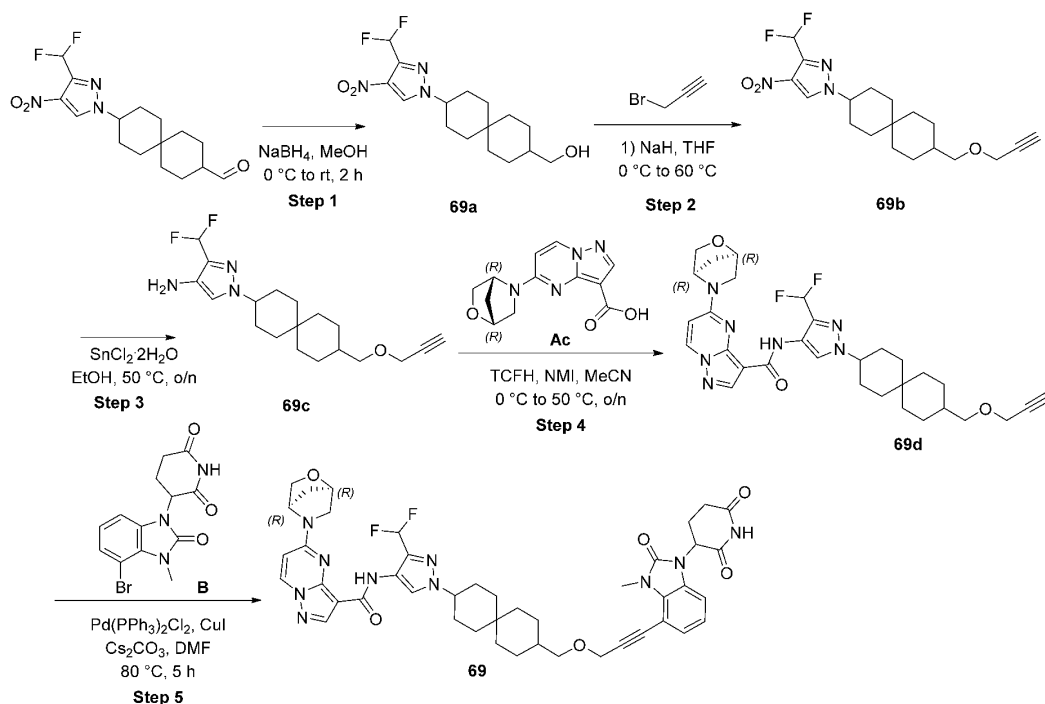
实施例 68



参考前述实施例, 得到所需产物 **68** (40 mg)。MS (ESI) M/Z: 934.3 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25

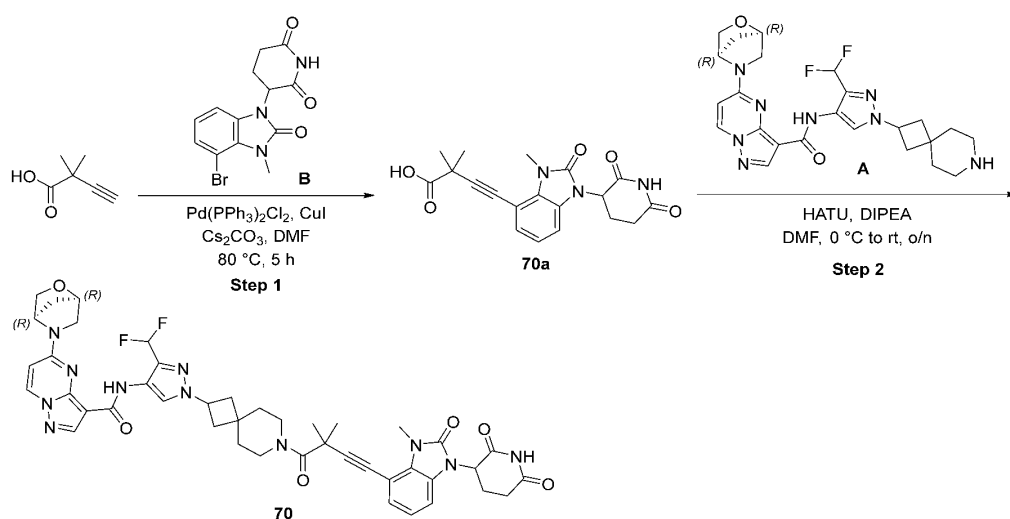
(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.26 - 6.98 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 80.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 5H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.33 - 1.75 (m, 14H), 1.66 - 1.49 (m, 4H), 1.44 - 1.20 (m, 6H), 1.14 - 0.93 (m, 4H).

实施例 69



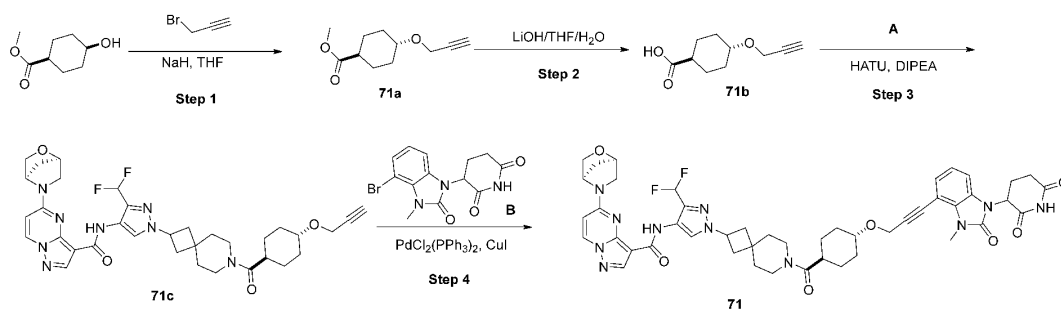
参考前述实施例, 得到所需产物 **69** (1mg)。MS (ESI) M/Z : 851.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 - 6.63 (m, 2H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.36 - 5.33 (m, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 - 2.71 (m, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 8H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 4H), 1.12 - 0.98 (m, 4H).

实施例 70



参考前述实施例，得到所需产物 70 (19mg)。MS (ESI) M/Z : 850.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).

实施例 71



步骤 1: 将甲基 (1s, 4s) -4-羟基环己烷-1-甲酸酯(4.3 g, 27.2 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(40 mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至 0 摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠 (1.3 g, 32.6 mmol)。待反应在 0 摄氏度搅拌 1 小时后，将溴丙炔 (3.88 g, 32.6 mmol) 缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料消失后，先往反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 P₁ (71a) (140 mg) 和 P₂ (72a) (200 mg)。

P₁ 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 - 2.32

(m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 2H).

P₂ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (tt, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (tt, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 2H).

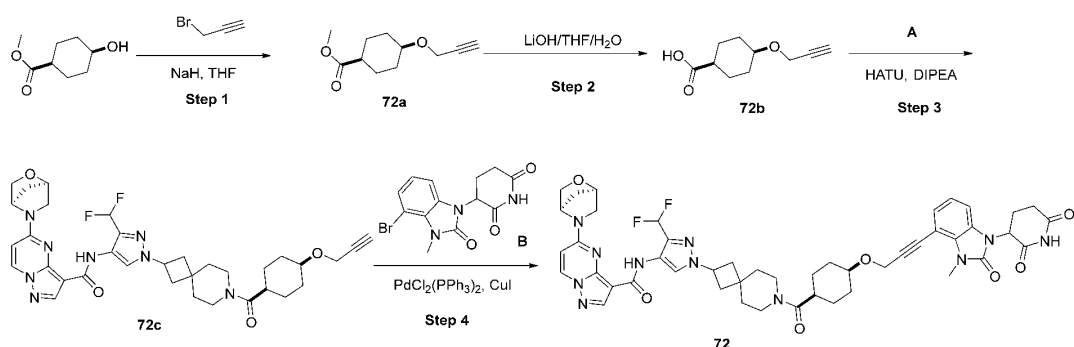
步骤 2: 在室温下, 将 **71a** (200 mg, 1.1 mmol) 溶于四氢呋喃/水=4mL/0.8mL 中, 加入氢氧化锂 (230 mg, 5.49mmol), 反应体系在 50 摄氏度下搅拌过夜。LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 水相用 1M 的盐酸调 PH 至 3-4 后用乙酸乙酯 (30 mL×2)萃取得到中间体 **71b**。(160 mg, 淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.35 (m, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.15 (tt, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 2H).

步骤 3: 将 **71b** (101 mg, 0.554mmol), 中间体 **A** (230 mg, 0.462mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (263 mg, 0.693mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (150 mg, 1.155mmol), 反应体系放置于室温搅拌一小时。

TLC 监测显示原料消失后, 先往反应液中加入乙酸乙酯 30 mL, 混合液用水 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 **71c** (150 mg)。MS (ESI) *M/Z*: 663.3[M+H⁺].

步骤 4: 在室温下, 将 **71c** (150mg, 0.226mmol), 中间体 **B** (92 mg, 0.271mmol), 碳酸铯 (220mg, 0.679 mmol), 碘化亚铜 (5mg, 0.0226mmol) 和双 (三苯基膦) 二氯化钯(16mg, 0.0226mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在 85 度油浴下搅拌 3 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水(30 mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化, 收集产品, 得到最终产物 **71** (5.6mg)。MS (ESI) *M/Z*: 920.1 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.09 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.5H), 6.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 5.40 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 4.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 16.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1.5H), 3.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 3.5H), 3.37 (s, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.23 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.40 (dd, *J* = 25.0, 11.6 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H).

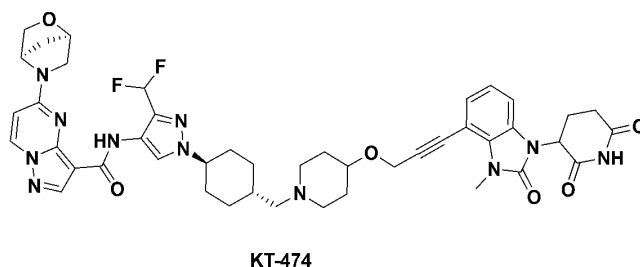
实施例 72



参考实施例 71, 得到所需产物 72 (6.9 mg)。MS (ESI) M/Z : 920.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.19–7.00 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 5.40 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 11.3$ Hz, 1.5H), 3.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.88 (dd, $J = 20.6, 9.4$ Hz, 1H), 2.75–2.62 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.08–1.85 (m, 6H), 1.66 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.41 (s, 2H)。

生物活性测试实施例

本测试例中采用的对照分子为 KT-474, 其制备参考专利 WO2020113233A1 中化合物 I-417 的制备方法, 其结构如下:



测试实施例 1: 化合物对 SU-DHL-2 和 OCI-LY3 细胞中 IRAK4 的降解

(1) 实验目的

流式细胞术检测化合物对 SU-DHL-2 细胞株 IRAK4 蛋白的降解水平。

(2) 实验材料

Fix Buffer I, BD Phosflow™, 557870

Perm III buffer, BD Phosflow™, 558050

LIVE/DEAD™ Fixable Violet Dead Cell Stain Kit, Thermo Fisher, L34966

Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Clone L29-525 (RUO), BD Phosflow™, 560315

(3) 实验仪器

流式细胞仪, BD, 型号: BD LSRFortessa

(4) 实验方法

步骤一：SU-DHL-2 细胞株在 RPMI 1640 培养基中培养，培养基中添加 10%胎牛血清和 1% 双抗。

步骤二：在第 1 天，将细胞以每孔 2×10^5 的数量接种 100 μ L 在 96 孔板中。化合物使用 DMSO 溶解至终浓度为 10mM，用培养基以 1:5 的浓度梯度稀释 10 个浓度，加入至细胞中，使得最高终浓度为 2 μ M。并以加入 0.1%DMSO 的细胞孔为阳性对照。在 37℃，含 5% CO₂ 的培养箱中培养 24 小时。

步骤三：离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。使用 LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit，对细胞进行死活染色区分，使用 PE Mouse Anti-Human CD14，对单核细胞进行表面染色标记，4℃孵育 30 分钟。

步骤四：离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。加入与培养细胞体积相等的 Fix buffer I，37℃固定细胞十分钟。

步骤五：离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。加入 150 μ L Perm III 试剂，4℃孵育 30 分钟，进行细胞破膜。离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。

步骤六：使用 Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Antibody 对细胞进行染色，4℃孵育 1 小时。使用流式细胞仪进行流式分析。

(5) 数据处理

流式数据使用 Flowjo 软件进行分析。数据显示和 DC₅₀（半数最大降解浓度）计算使用 Prism 8.0.2 (GraphPad)。

(6) 实验结果

本公开实施例化合物对 IRAK4 的降解活性结果参见表 1。

本公开实施例化合物对 SU-DHL-2 和 OCI-LY3 细胞的 Dmax 基本均在 50%以上，最高可达 90%左右。

结果表明本公开实施例化合物在 SU-DHL-2 和 OCI-LY3 细胞中对 IRAK4 靶点具有较好的降解活性。

表 1. SU-DHL-2 和 OCI-LY3 细胞中 IRAK4 的降解结果。

化合物编号	SU-DHL-2 DC ₅₀ (nM)	OCI-LY3 DC ₅₀ (nM)
实施例 1	1.4	0.4
实施例 2	1.1	0.4
实施例 3	11	8
实施例 4	8	5
实施例 5	27	28
实施例 6	10	4
实施例 7	12	10
实施例 8	4	2

实施例 9	2.7	2.3
实施例 10	17	13
实施例 11	3	4
实施例 12	5	5
实施例 13	5.7	5
实施例 14	4.6	4.4
实施例 15	5	1.5
实施例 16	5	5
实施例 17	1	1
实施例 18	6	4
实施例 19	7	6
实施例 20	4	4
实施例 21	3	4
实施例 22	1.4	1.3
实施例 24	4	3
实施例 25	6	4
实施例 26	2.9	3.5
实施例 27	22	32
实施例 28	4	2
实施例 29	3	1
实施例 30	3	1
实施例 31	3.3	2.8
实施例 32	3.4	2.7
实施例 33	6.5	
实施例 34	21	
实施例 35	5	
实施例 36	5.6	
实施例 37	24	
实施例 38	68	
实施例 39	17	
实施例 40	33	
实施例 43	61	
实施例 44	5.4	
实施例 46	13	
实施例 47	0.5	
实施例 48	1	
实施例 49	4	

实施例 50	4	
实施例 51	7	
实施例 52	3	
实施例 53	6	
实施例 54	17	
实施例 55	7	
实施例 56	5	
实施例 57	22	
实施例 58	5	
实施例 59	3	
实施例 60	2.5	
实施例 61	4	
实施例 62	1.2	
实施例 63	6.5	
实施例 64	1	
实施例 65	2.8	
实施例 66	13	
实施例 67	45	
实施例 68	24	
实施例 70	16	
实施例 71	5	
实施例 72	4	

测试实施例 2：化合物对人 PBMC 中 IRAK4 的降解

(1) 实验目的

流式细胞术检测化合物对人外周血单个核细胞（hPBMC）中单核细胞（monocyte）IRAK4 的降解水平。

(2) 实验材料

Fix Buffer I, BD Phosflow™, 557870
Perm III buffer, BD Phosflow™, 558050
LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit, for UV excitation, Thermo Fisher, L34962
PE Mouse Anti-Human CD14, BD Pharmingen™, 555398
Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Clone L29-525 (RUO), BD Phosflow™, 560315

(3) 实验仪器

流式细胞仪, BD, 型号: BD LSRFortessa

(4) 实验方法

冻存的 hPBMC 解冻后在 RPMI 1640 培养基中培养,培养基中添加 10%胎牛血清和 1% Pen+Strep, 在 37℃ 复苏 1 小时。

在第 1 天，将细胞以每孔 2*10⁵ 的数量接种 100μL 在 96 孔板中。

化合物使用 DMSO 溶解至终浓度为 10mM，用培养基以 1:5 的浓度梯度稀释 10 个浓度，加入至细胞中，使得最高终浓度为 2μM。并以加入 0.1%DMSO 的细胞孔为阳性对照。

在 37℃，含 5% CO₂ 的培养箱中培养 24 小时。

离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。

使用 LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit，对细胞进行死活染色区分，使用 PE Mouse Anti-Human CD14，对单核细胞进行表面染色标记，4℃ 孵育 30 分钟。

离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。

加入与培养细胞体积相等的 Fix buffer I，37℃ 固定细胞十分钟。

离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。

加入 150ul Perm III 试剂，4℃ 孵育 30 分钟，进行细胞破膜。

离心后，使用 FACS buffer 洗涤细胞。

使用 Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Antibody 对细胞进行染色，4℃ 孵育 1 小时。

使用流式细胞仪进行流式分析。

（5）数据处理方式

流式数据使用 Flowjo 软件进行分析。数据显示和 DC₅₀ 计算使用 Prism 8.0.2 (GraphPad)。

（6）实验结果

本公开实施例化合物对 IRAK4 的降解活性结果参见表 2。

结果表明本公开实施例化合物在人 PBMC 细胞中对 IRAK4 靶点具有较好的降解活性。

表 2.人 PBMC 细胞中 IRAK4 的降解结果

化合物编号	DC ₅₀ in PBMC (nM)
实施例 13	2.22
实施例 22	0.13
实施例 31	0.3
实施例 36	0.8
实施例 49	0.5
实施例 52	0.65
实施例 56	1.1
KT-474	0.6

测试实施例 3：化合物对诱导人 PBMC 炎症因子分泌的抑制

（1）实验目的

基于 CBA（微量样本多指标流式蛋白定量技术）方法检测 PROTAC 小分子对 TLR 及 IL-1 诱导的 IRAK4 下游 PBMC 细胞炎症因子的影响

（2）实验材料

名称	厂家	Cat NO.
----	----	---------

1640	GIBCO	11875093
FBS	GIBCO	10091-148
human PBMC	Allcells	FPB004F-C
3799 plate	Corsta	3799
IL-6 CBA kit	BD	558276
TNFα CBA kit	BD	558273
CBA buffer	BD	558264
IL-1β	novoprotein	GMP-CG93
R848	Invivogen	tlrl-r848
LPS	Invivogen	tlrl-b5lps

(3) 实验仪器

流式细胞仪，BD，型号：BD LSRFortessa

(4) 实验方法

步骤一：Human PBMC 复苏

步骤二：将 PBMC 细胞密度调整为 1 E6/mL，用 1640 个完整的培养基 150 μL PBMC 接种于 96 孔板，37℃静置 1h。

步骤三：将 50μL 连续稀释小分子(工作浓度:10000 nM, 1:3 稀释)药物在 37℃培养箱中接种至平板 8 小时。

步骤四：分别加入 10 μL 刺激剂，LPS 终浓度 100 ng/mL， R848 终浓度 1 μg/mL， IL-1 β 终浓度 100 ng/mL。

步骤五：CBA 检测。使用 Hu IL-6 CBA Flex Set A7 和 Hu TNF- CBA Flex Set D9 测定细胞培养上清中 IL6 和 TNF-α 的浓度。

步骤六： 配置标准品：2500 pg/mL, 1250 pg/mL, ...0. 1:2 梯度稀释, 10 个浓度 。

步骤七：将混合的捕获珠重悬在捕获珠稀释剂中(1:50)，加入 细胞培养上清液(50 μL)室温孵育 10 分钟。

步骤八：加入检测稀释液配置的检测试剂，室温避光孵育 3 h。 孵育结束时，用洗涤缓冲液清洗一次，重悬检测。

(5) 数据处理

使用标准曲线法计算 IL-6 和 TNFa 浓度。数据显示和 IC₅₀ 计算采用 Prism 8.0.2

(6) 实验结果

本公开实施例化合物对诱导人 PBMC 炎症因子分泌的抑制结果参见表 3 和表 4。
结果表明本公开实施例化合物能够有效抑制炎症因子的分泌，具有治疗炎症疾病的潜在价值。

表 3-1. LPS、R848、IL-1β 诱导人 PBMC 细胞 TNFα 分泌

化合物编号	IC ₅₀ (nM)		
	LPS	R848	IL-1β

实施例 13	22.3	20	13
实施例 22	1.2	1.4	0.16
实施例 31	7.7	8.2	2.1
KT474	31	52	13

表 3-2. LPS、R848、IL-1β 诱导人 PBMC 细胞 TNFα 分泌

化合物编号	IC ₅₀ (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 52	8.5	21.5	13.9

表 4-1. LPS、R848、IL-1β 诱导人 PBMC 细胞 IL-6 分泌

化合物编号	化合物对诱导分泌的 IC ₅₀ (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 13	19.7	10	13.2
实施例 22	0.5	0.16	1
实施例 31	4.6	0.9	9.3
KT-474	41	14	18

表 4-2. LPS、R848、IL-1β 诱导人 PBMC 细胞 IL-6 分泌

化合物编号	化合物对诱导分泌的 IC ₅₀ (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 52	8.4	20.3	8.9

测试实施例 4：化合物对 hERG 钾通道的抑制

(1) 实验目的

使用电生理全细胞手动电压钳方法测试化合物对 hERG 钾通道 (human *Ether-a-go-go* Related Gene potassium channel) 电流的影响。

(2) 实验材料

氯化钠 (NaCl) Sigma S7653、氯化钾 (KCl) Sigma P9333、氯化镁 (MgCl₂) Sigma M1028

氯化钙 (CaCl₂) Sigma 21115、葡萄糖 (Glucose) Sigma G7528、HEPES Sigma H3375、EGTA Sigma E3889、氢氧化钠 (NaOH) 国药 10019718、氢氧化钾 (KOH) 国药 10017018；

CHO-hERG 细胞系 (Chinese Hamster Ovary)：稳定表达 hERG 通道的中国仓鼠卵巢细胞

细胞外液配方 (mM)：140 NaCl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1.25 MgCl₂, 10 HEPES 和 10 Glucose，用 NaOH 调节 pH 至 7.4。

细胞内液配方 (mM)：140 KCl, 1 MgCl₂, 1 CaCl₂, 10 EGTA 和 10 HEPES，用 KOH 调节 pH 至 7.2。

(3) 实验仪器

膜片钳放大器 (Multiclamp 700B, Axon, 美国)

数模转换器 (DigiData 1440A, Axon, 美国)

倒置显微镜 (IX71, Olympus, 日本)

快速给药系统 (RSC-200, Bio-Logic, 法国)

微操作器 (MX7600R, Syskiyou, 美国)

电极拉制仪 (P-97, Sutter, 美国)

玻璃电极 (BF150-86-10, Sutter, 美国)

防震台与屏蔽网 (63-534, TMC, 美国)

数据采集与分析软件 (pClamp, Axon, 美国)

二氧化碳培养箱 (HERAccl 150i, Thermo, 美国)

生物安全柜 (MODEL 1384, Thermo, 美国)

纯水仪 (Milli Q, Millipore, 美国)

(4) 实验方法

(4.1) 细胞培养和处理

稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于直径 35 mm 的细胞培养皿中, 置于 37°C, 5% CO₂ 的培养箱培养, 每 48 小时按 1:5 比例进行传代, 培养基配方: 90% F12 (Invitrogen), 10% 胎牛血清 (Gibco), 100 g/mL G418 (Invitrogen) 和 100 g/mL Hygromycin B (Invitrogen)。试验当天, 吸走细胞培养液, 用细胞外液淋洗一遍后加入 0.25% Trypsin-EDTA (Invitrogen) 溶液, 在室温下消化 3-5 分钟。吸走消化液, 用细胞外液重悬后将细胞转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

(4.2) 化合物准备

测试当天, 将化合物用 DMSO 配制成 10 mM 母液, 再用 DMSO 稀释成 1 mM, 然后用细胞外液 1000 倍稀释得到需要测试的最终浓度。阳性对照化合物 cisapride 准备: 取 150 μM 的 cisapride DMSO 母液 10 μL, 加入到 4990 L 细胞外液中, 500 倍稀释得到需要测试的最终浓度 300 nM。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%, 此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。

(4.3) 电生理记录过程

稳定表达 hERG 钾通道的 CHO 细胞, 在室温下用全细胞电压钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10, Sutter) 经拉制仪拉制而成, 灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右, 将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 软件通过电脑控制和记录, 采样频率为 10 kHz, 滤波频率为 2 kHz。在得到全细胞记录后, 细胞钳制在 -100 mV, 诱发 hERG 钾电流 (I_{hERG}) 的步阶电压从 -100 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到 +20 mV, 再复极化到 -50 mV, 持续 1 s 后回到 -100 mV。每 5 s 给予此电压刺激, 确定 hERG 钾电流稳定后 (1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟至作用稳态或最长 3 分钟, 每个浓度至少测试 2 个细胞 ($n \geq 2$)。

(5) 数据处理

数据分析处理采用 pClamp, GraphPad Prism 8 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算:

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对hERG 钾电流的抑制百分率，*I* 和*I*₀ 分别表示在加药后和加药前hERG 钾电流的幅度。

(6) 实验结果

表5. hERG钾通道的抑制结果

化合物	hERG (inhibition%)
实施例22	36% @ 1uM
实施例52	16% @ 1uM
KT-474	47% @ 1uM

注释：@ 1uM是指测试化合物的浓度。

实验结果表明本公开实施例化合物在hERG上无明显抑制活性，表明本公开化合物具有较好的安全性。

测试实施例5：化合物体内药代动力学测定

实验一：

以C57BL/6小鼠为受试动物，研究本公开化合物在100 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

1. 试验方案

1.1 试验药品：

本公开实施例13、22、31。

1.2 试验动物

C57BL/6，雄性，动物转移自实验机构动物储备库（999M-018）。

1.3 给药：

C57BL/6小鼠3只，雄性；给药前一天动物禁食过夜（10~14小时），自由饮水。给药后4 h喂食。PO给药的剂量是100 mg/kg，给药体积20 mL/kg。

1.4 实验器材

离心机(5810 R) 购自Eppendorf 公司，移液器购自Eppendorf公司，涡旋仪购自Scientific Industries 公司

1.5 样品采集

小鼠在给药后，在0.083、0.25、0.5 、1、2 、4 、8 和24小时，采用静脉采血0.03 mL，置于EDTA-K2 试管中，2-8℃ 6800 rpm 离心5 min，分离血浆，于-80 °C保存。

1.6 样品处理

- 1) 血浆样品10μL 加入200μL 甲醇沉淀，混合后18000g 离心10分钟。
- 2) 取处理后上清溶液，进行LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

1.7 液相分析

液相条件：Shimadzu LC-30AD 泵

质谱条件：AB Sciex API 5500 质谱仪
色谱柱：Phenomenex Kinetex 2.6 μm C18 50 3.0 mm
移动相：A 液为0.1%甲酸水溶液，B 液为0.1%甲酸乙腈
流速： 0.6 mL/min
洗脱时间：梯度洗脱 0-1.6 分钟。

2. 实验结果与分析

药代动力学主要参数用WinNonlin 8.0 计算得到。
实验结果表明，本公开实施例化合物具有较好的药代动力学性质。

表6. 小鼠口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	MRT _{Inf} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{Inf} (hr*ng/mL)
实施例13	100	7.6	1	2158	10.9	16306	19243
实施例22	100	5.4	1.7	1396	8	17628	18423
实施例31	100	7.3	3.3	364	10.4	4892	5463

实验二：

1.1 试验药品：

本公开实施例52。

1.2 试验动物

C57BL/6J, 雄性，购自 JH Laboratory Animal Co. LTD. Qualification No.: SCXK (SH) 2022-0009
20220009007223

1.3 给药：

C57BL/6小鼠2只，雄性；自由喂食饮水。PO给药的剂量是100 mg/kg，给药体积10 mL/kg.

1.4 实验器材

离心机(5810 R) 购自Eppendorf 公司，移液器购自Eppendorf公司，涡旋仪购自Scientific
Industries 公司。

1.5 样品采集

小鼠在给药后，在0.083、0.25、0.5 、1、2 、4 、8 和24小时，采用静脉采血0.025 mL，置于
EDTA-K2 试管中，4℃ 2000g 离心5 min，分离血浆，于-70 °C保存。

1.6 样品处理

- 1) 血浆样品5μL 加入100μL 乙腈沉淀，混合后5800rpm 离心10分钟。
- 2) 取处理后上清溶液，进行LCMS/MS 分析待测化合物的浓度。

1.7 液相分析

液质仪器：LCMS/MS-45 (Triple Quad 6500+)
色谱柱：Waters BEH C18 (2.1×50 mm, 1.7 μm)
移动相：A 液为H₂O-0.025%FA-1mM NH₄OAc，B 液为MeOH-0.025%FA-1mM NH₄OAc

流速： 0.6 mL/min
洗脱时间：梯度洗脱 0-2.5 分钟。

2. 实验结果与分析

药代动力学主要参数用WinNonlin 8.2 计算得到，小鼠口服药物的药代动力学参数参见如下表7，实验结果表明，本公开化合物52具有较好的药代动力学性质。

表7. 小鼠口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	MRT _{Inf} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)
实施例52	100	NA	8	2205	NA	40075

实验三:

1.1 试验药品:

本公开实施例13、22、31和52。

1.2 试验动物

健康Beagle犬，雄性，体重约8-10kg，3只/组。

1.3 实验方案:

Beagle犬3只/组，灌胃给予2.5mg/kg的化合物，给药体积为5mL/kg，以10% DMSO+50%PEG400+40% Water（w/v）配制。不禁食，自由饮水。
灌胃给药后15min、30min、1h、2h、4h、8h、24h取静脉血0.5-0.8mL，置K2EDTA试管中，4℃离心分离血浆，以液相色谱-串联质谱法测定血浆中化合物的浓度。

1.4 实验结果:

药代动力学主要参数用WinNonlin 计算得到，犬口服药物的药代动力学参数参见如下表8，实验结果表明，本公开实施例化合物具有较好的药代动力学性质。

表8. 犬口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	MRT _{Inf} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)
实施例13	2.5	2.1	102	4.5	521
实施例22	2.5	7.6	100	11.2	1194
实施例31	2.5	8	15	12	198
实施例52	2.5	13.4	78	20.2	1156
KT-474	2.5	6.7	31	10.3	380

测试实施例 6：化合物对 IL-33 诱导的小鼠急性炎症的功效评估

（1）实验目的

IL-33 是 IL-1 细胞因子家族的成员，是 IL-1 受体样 1 或 ST2 的配体。IL-33 转基因小鼠在角质形

成细胞中特异性表达 IL-33, 可自发产生 AD (特应性皮炎) 样湿疹, 提示 IL-33 通路在 AD 中发挥关键作用。使用 IL-33 腹腔注射诱导小鼠急性炎症模型探究化合物对 IL-1R 信号通路炎症的作用效果。

(2) 实验材料及方法

实验动物: SPF 级 6-8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠。

化合物配置: 10%DMSO+50%PEG400+40%灭菌注射用水。通过将化合物溶解在 DMSO 中, 随后添加 PEG400 和灭菌注射用水来制备, 以 6N 的盐酸调节溶液至澄清。

IL-33 诱导剂配置: 将小鼠重组 IL-33 粉末配置为 1μg/μL 母液, 使用时将 40 μL 1μg/μL 的 IL-33 溶液中加入 3960 μL 的 PBS, 颠倒混匀, 得到 4mL 浓度为 1μg/100 μL 的 IL-33 溶液, 现配现用。

化合物给药及 IL-33 炎症诱导: 根据小鼠体重随机分组, 使用 15mg/kg、50mg/kg、150 mg/kg 最终剂量化合物对小鼠进行口服给药, 每日两次。在化合物末次给药后 4 小时, 向小鼠腹腔注射 IL-33 1 ug/100 ul PBS 进行炎症诱导。

终止、样本收集和检测: 采集血浆, 腹腔灌洗液和脾脏, 进行后续样本指标检测。

在末次给药 8 h 后终止实验, 麻醉小鼠进行心脏取血, 血样经 EDTA-K2 抗凝后, 3500rpm 离心 15min 取上层血浆。安乐死小鼠于无菌超净台内以 75%酒精浸泡消毒 3min, 腹腔注射 2.5mL 4℃预冷的 PBS, 按摩小鼠腹部 5min, 以无菌剪和无菌镊剪开小鼠腹部皮肤, 显露腹膜, 以无菌镊提起剑突处胸骨, 在剑突处腹膜剪开 1mm² 的小口, 用移液器伸入腹腔轻轻吹打后吸取 2mL 的灌洗液, 分装至 1.5mL 离心管-80℃保存。采用 ELISA 检测小鼠血浆及腹腔灌洗液炎症因子表达水平, 采用 LC-MS 检测小鼠脾脏 IRAK4 蛋白表达水平。

(3) 实验结果及分析

表 9. 终点血浆及组织药物浓度

C _{8hr}	KT474			实施例 22		
剂量(mpk)	15	50	150	15	50	150
血浆(ng/mL)	100	262	578	54	517	1392
脾脏(ng/mL)	896	1740	7262	369	6135	16257

表 9 结果表明实施例 22 在 50mpk 剂量下, 在血浆和脾脏中的浓度, 与 KT-474 在 150mpk 下达到了相同的水平, 表明实施例 22 具有更低的用药剂量。

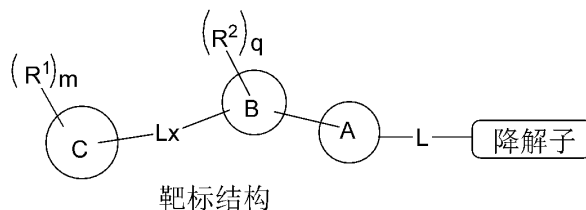
图 1 表示三个 PO 剂量的实施例 22 后小鼠血浆及腹腔灌洗液中炎症因子浓度依赖性降低。在血浆药物浓度相当的情况下, 实施例 22 抗炎效果优于 KT474

图 2 表示在三个 PO 剂量实施例 22 后小鼠脾脏中 IRAK4 的体内降解。在脾脏药物浓度相当的情况下, 实施例 22 在 50 mpk 降解效果优于 KT-474 150 mpk 2-3 倍。

以上所述仅为本申请的较佳实施例, 并不用以限制本申请, 凡在本申请的精神和原则之内, 所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本申请保护的范围之内。

权利要求

1. 通式 (I) 所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式 (I)

其中，环 C 为苯基、5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基；

R^1 选自 -CN、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、-OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-、苯基、5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基、杂芳基、稠杂芳基任选被一个或多个 R_x 取代，所述 R_x 选自 -NH₂、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、-CN、-OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

R^{1a} 、 R^{1b} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基- C_{1-6} 烷基-、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基- C_{1-6} 烷基-；

m 选自 0、1、2、3、4；

环 B 选自 5-6 元杂芳基、9-10 元稠杂芳基；

R^2 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

q 选自 0、1、2、3、4；

L_x 为 -C(O)- NR^{1a} -；

R^{1a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基；

环 A 选自任选被一个或多个 R_z 取代的二价基团：7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基，所述 R_z 选自卤素、-OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基；

L 为 $-(B^1)_{n_1}-(B^2)_{n_2}-(B^3)_{n_3}-$ ；

B^1 为 C_{1-6} 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换； n_1 选自 0、1；

B^2 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环： C_{3-6} 亚环烷基、 C_{5-8} 亚桥环烷基、4-6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基、亚苯基、6-8 元亚杂环烯基，所述 R_y 选自氧代、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基； n_2 选自 0、1；

B^3 选自饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换； n_3 选自 0、1；

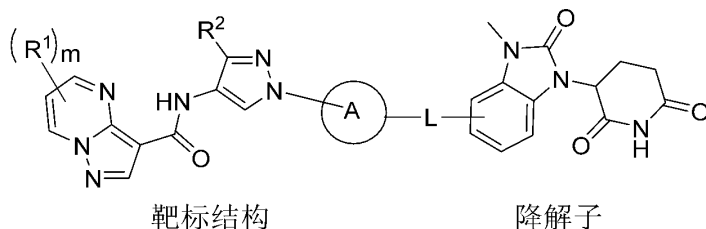
R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基，且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

或者, 同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6 元环烷基、3-6 元杂环基;

R^c 选自 H、 C_{1-6} 烷基;

降解子为结合 E3 酶的配体。

2. 如权利要求 1 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述双功能化合物如下式 (IA) 所示,



式 (IA)

其中, R^1 选自 -CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-, 其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个 R_x 取代, 所述 R_x 选自 -NH₂、-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

m 选自 0、1、2、3、4;

R^2 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

环 A 选自二价的如下基团: 7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基;

L 选自 $-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$;

B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链, 其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换; n_1 选自 0、1;

B^2 选自以下任选被一个或多个 R_y 取代的二价环: C_{3-6} 亚环烷基、 C_{5-8} 亚桥环烷基、4-6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基、亚苯基、6-8 元亚杂环烯基, 所述 R_y 选自氧代、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基; n_2 选自 0、1;

B^3 选自饱和或不饱和的 C_{1-6} 亚烷基链, 其中其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换; n_3 选自 0、1;

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基, 且 R^a 、 R^b 不同时为 H;

或者, 同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成 3-6 元环烷基;

R^c 选自 H、 C_{1-4} 烷基。

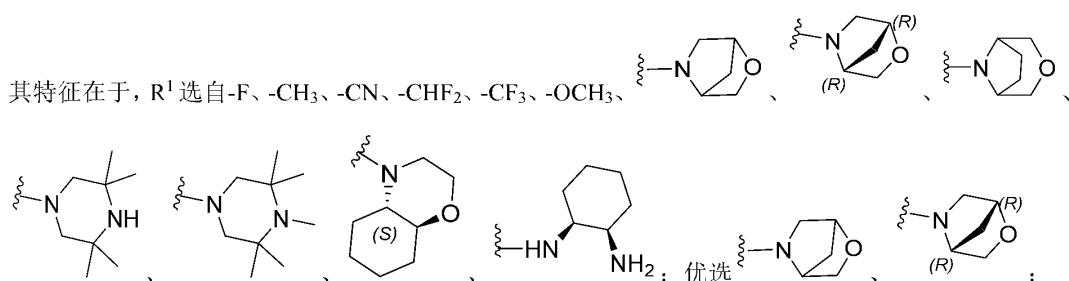
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

- (1) 所述杂环基、桥杂环基、稠杂环基、杂芳基、稠杂芳基、螺杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种, 杂原子个数各自独立地为 1、2、3 或 4 个;
- (2) R^1 选自 -CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环基、7-9 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基、3-6 元环烷基-NH-;

- (3) R_x 选自 $-NH_2$ 或 C_{1-6} 烷基;
- (4) m 选自 1 或 2, 优选为 1;
- (5) 环 B 为 5-6 元杂芳基;
- (6) R^2 为 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基, 优选卤代 C_{1-6} 烷基;
- (7) q 为 1;
- (8) L_x 为 $-C(O)-NR^{La}-$, 其中*端与环 B 相连;
- (9) L 中, $-(B^3)_{n3}$ -端与降解子相连;
- (10) 环 A 选自未被取代的如下二价基团: 7-11 元亚螺环烷基、7-11 元亚螺杂环基、7-9 元亚桥环烷基、7-9 元亚桥杂环基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^1 选自 7-9 元桥杂环基。

5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,

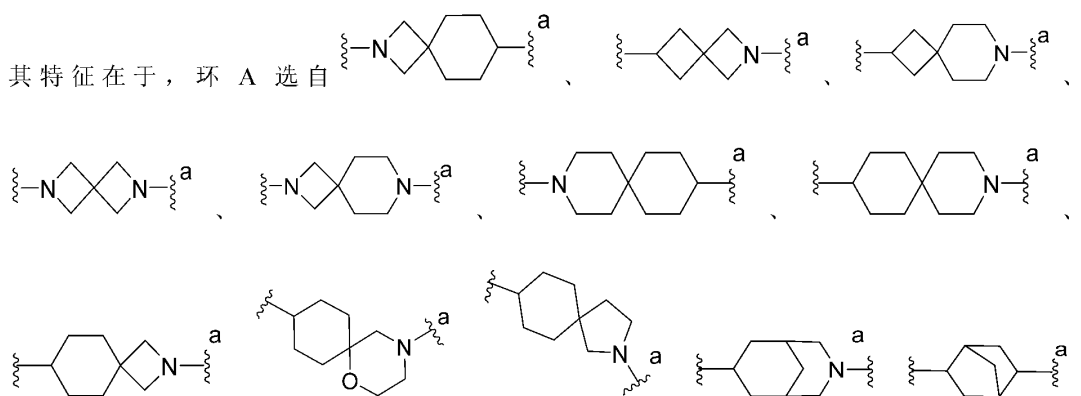


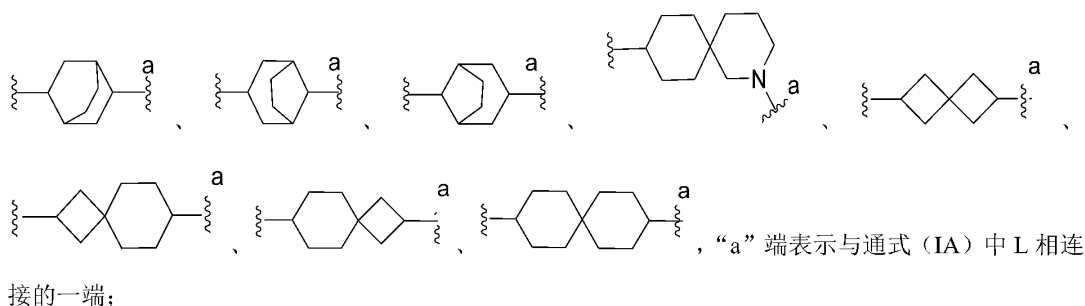
m 选自 1 或 2。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^2 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$; 优选 $-CHF_2$ 。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 环 A 选自 7-9 元含氮亚螺杂环基。

8. 根据权利要求 1-6 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,





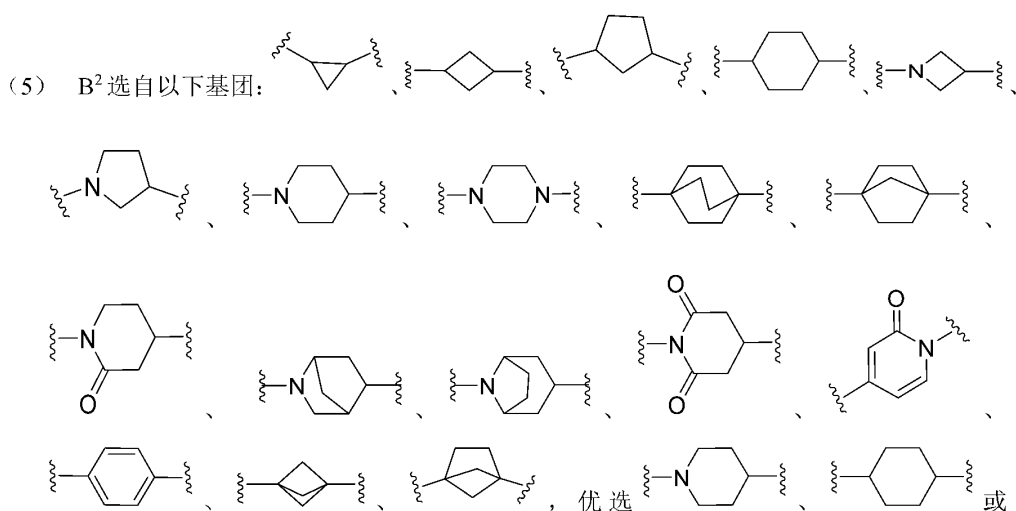
优选地, 环A选自 。

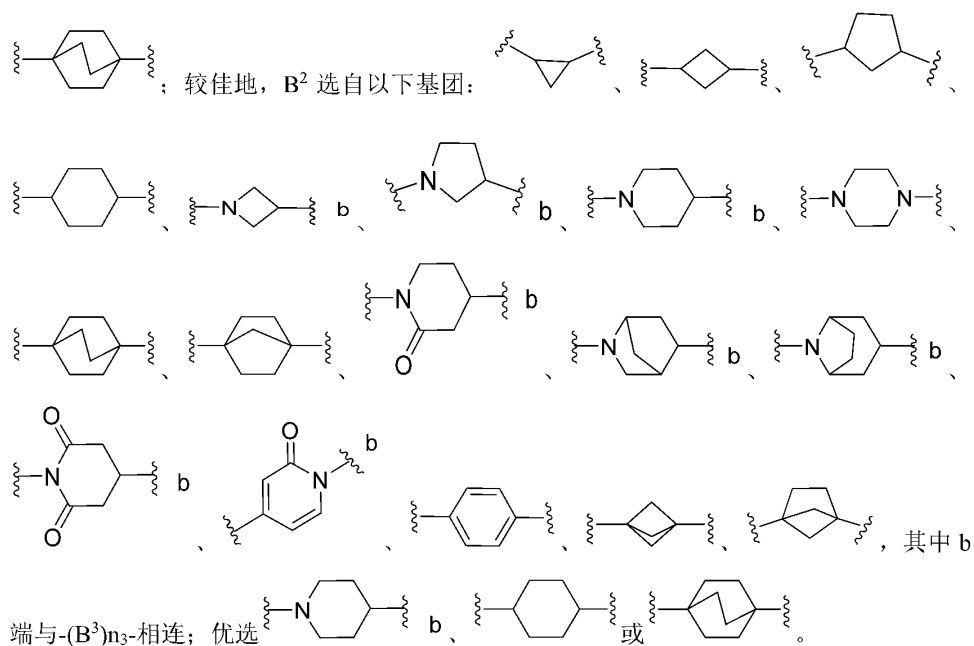
9. 根据权利要求1-8任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, L选自-B¹-B²-B³-, 或-B¹-B³-, 或-B²-B³-; 优选地, L选自-B¹-B²-B³-; 更优选地, -B³-端与降解子相连;

或者, L选自-B³-。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

- (1) B¹选自C₁₋₃亚烷基链, 其1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-所替换; 优选地, 1个亚甲基单位任选地被-C(O)-所替换;
- (2) B³选自不饱和的C₂₋₆亚烷基链, 其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-所替换; 所述亚烷基链通过炔基端与降解子相连; 优选地, 1个亚甲基单位任选地被-O-所替换;
- (3) R^a、R^b分别独立地选自H、氘、-CH₃; 且R^a、R^b不同时为H; 或者, 同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基;
- (4) R^c选自H、-CH₃; 优选为H;



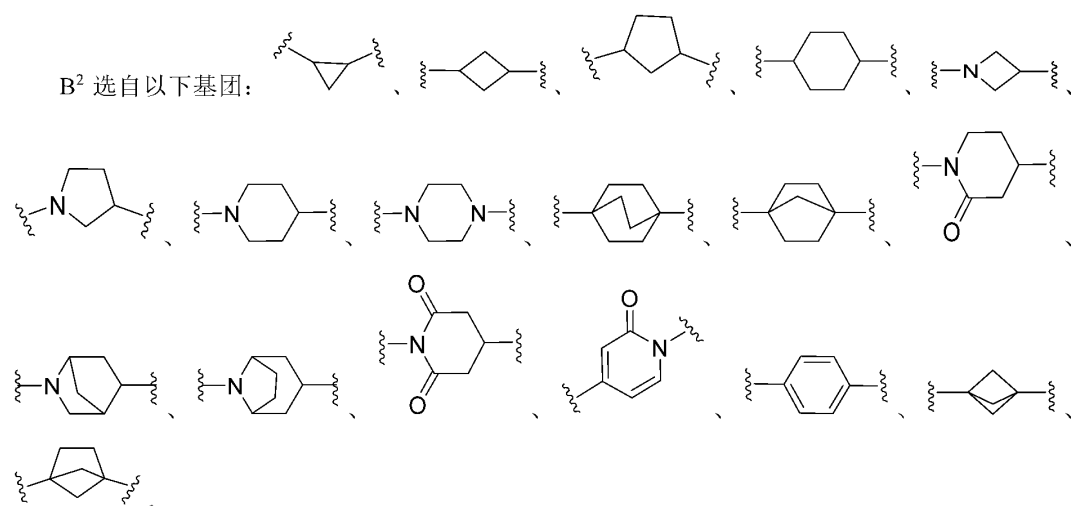


11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, B^1 选自 C_{1-3} 亚烷基链, 其 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-N(R^c)-$ 所替换;

B^3 选自不饱和的 C_{2-6} 亚烷基链, 其中 1-2 个亚甲基单位任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-$ 所替换; 所述亚烷基链通过炔基端与降解子相连;

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H 、氘、 $-CH_3$; 且 R^a 、 R^b 不同时为 H ; 或者, 同一碳原子上的 R^a 、 R^b 与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基;

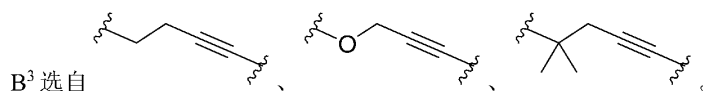
R^c 选自 H 、 $-CH_3$;



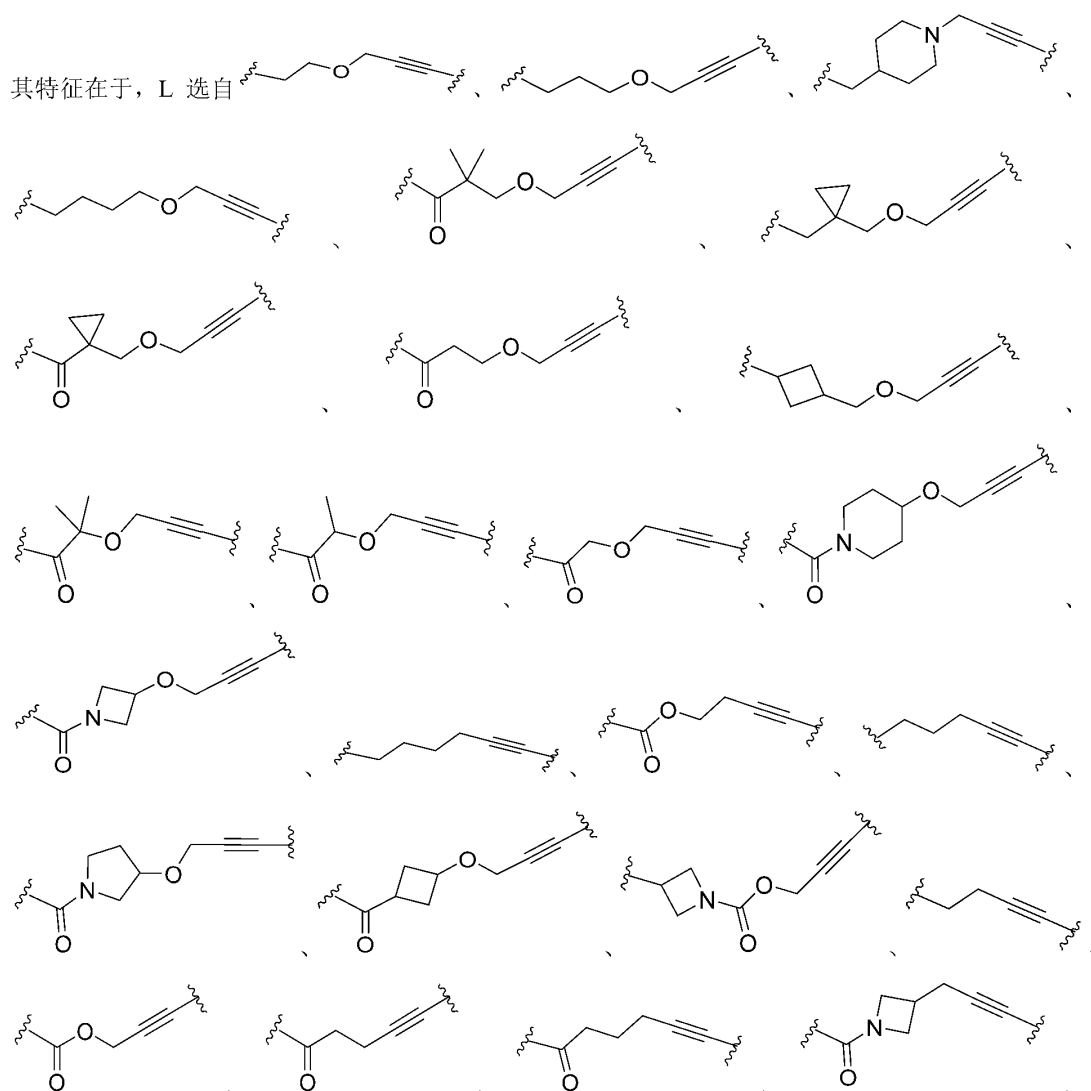
12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于， B^3 选自 C_{2-6} 亚炔基链，其中 1-2 个亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)- 所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连；优选地， B^3 选自仅末端含有一个三键的 C_{2-6} 亚炔基链；更优选地， B^3 选自仅末端含有一个三键的 C_{2-4} 亚炔基链。

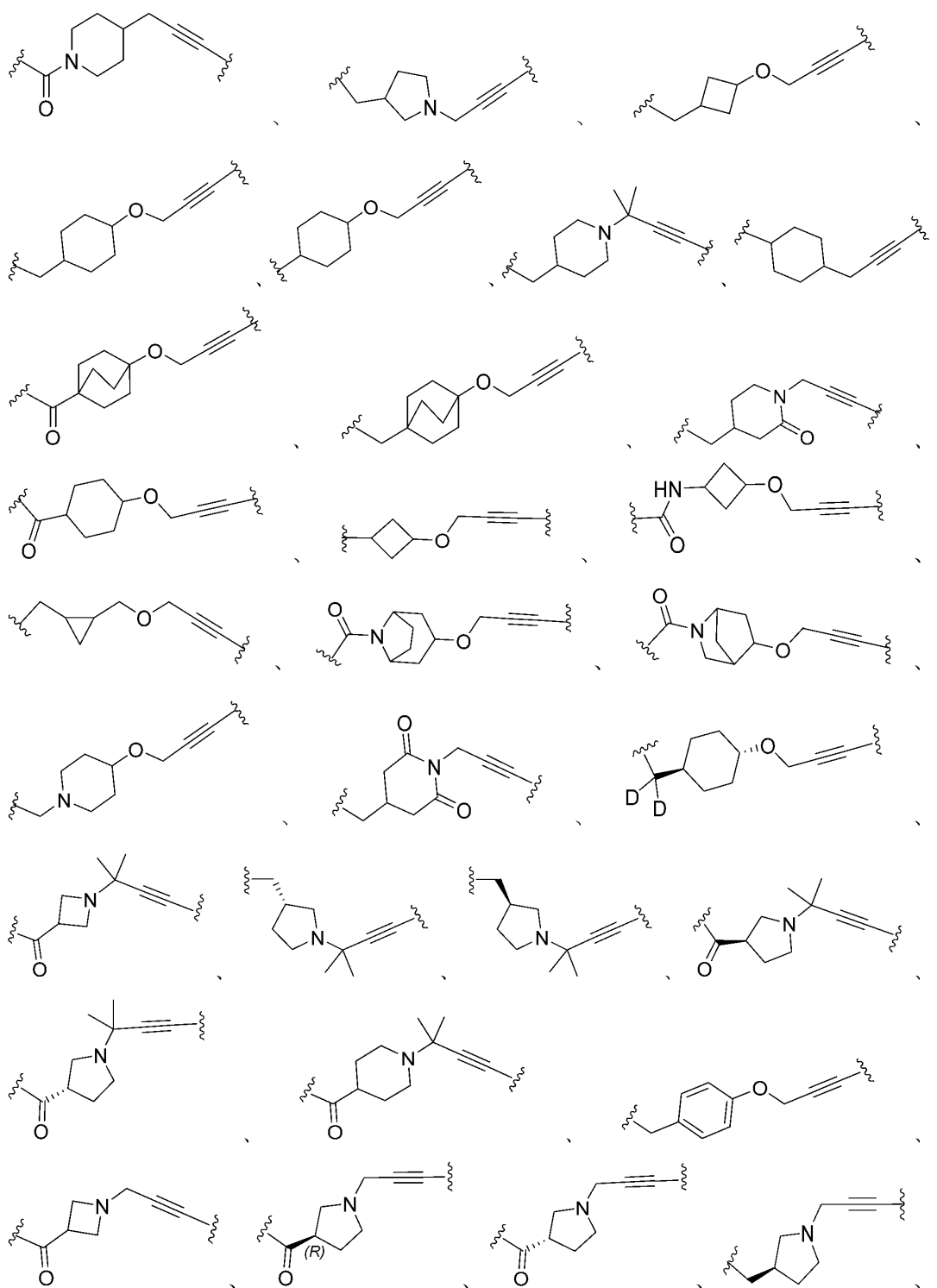
13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于， B^1 选自 -CH₂-、-CD₂-、-C(O)-；

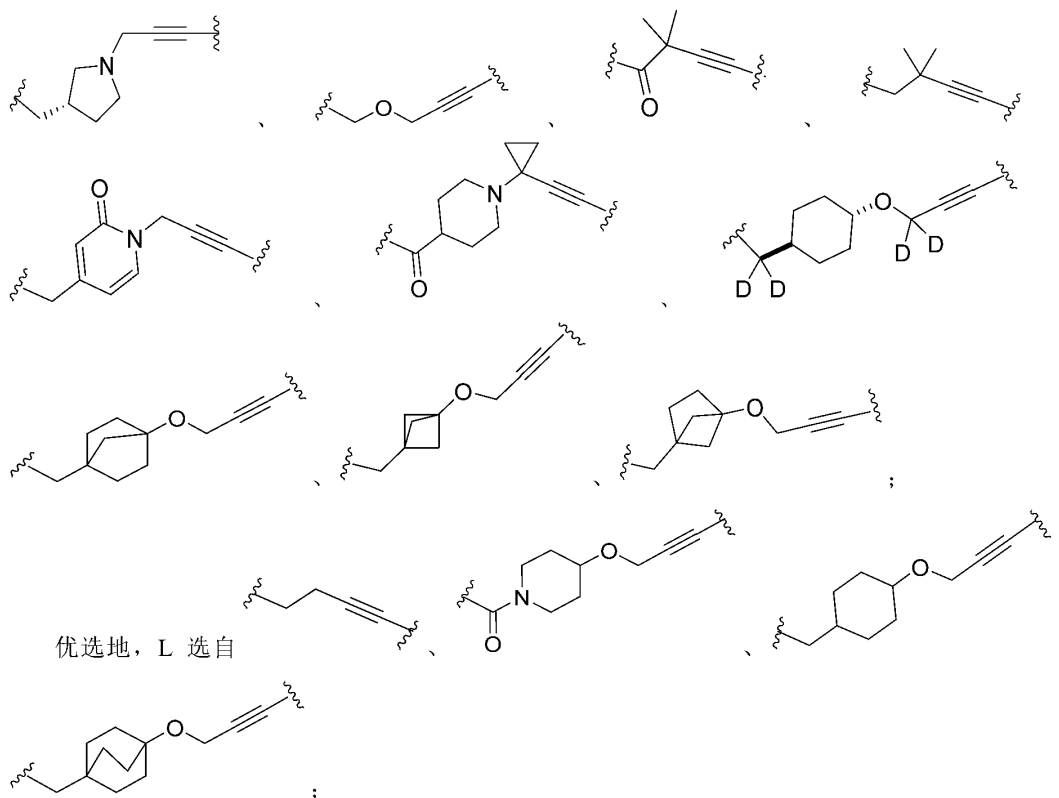
B^2 选自以下二价环：C₅₋₆ 亚环烷基、C₆₋₈ 亚桥环烷基、6 元亚杂环基、6-8 元亚桥杂环基；



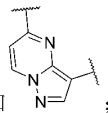
14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



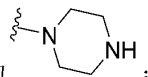




15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

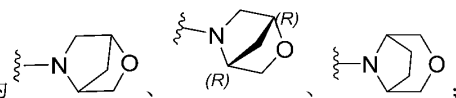
- (1) 每一 9-10 元稠杂芳基为吡唑并嘧啶基，例如 ；
- (2) 每一卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；
- (3) 每一 C₁₋₆ 烷基为 C₁₋₄ 烷基，例如甲基；
- (4) 每一 C₁₋₆ 烷氧基为 C₁₋₄ 烷氧基，例如甲氧基；
- (5) 每一 3-6 元杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原

子个数各自独立地为 1 或 2 个，例如为

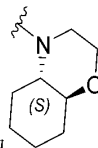


- (6) 每一 7-9 元桥杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂

原子个数各自独立地为 1 或 2 个，例如为



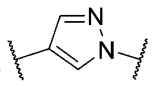
- (7) 每一 6-10 元稠杂环基中的杂原子各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，



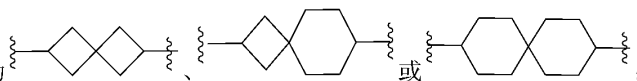
杂原子个数各自独立地为 1 或 2 个，例如为

- (8) 每一 3-6 元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环己基；

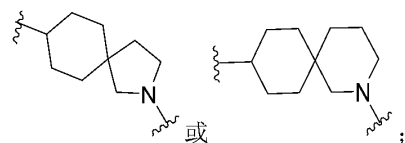
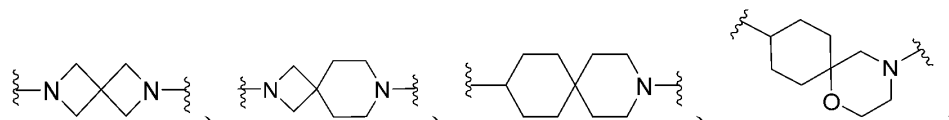
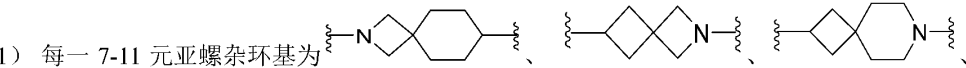
- (9) 每一 5-6 元杂芳基为吡唑基，例如



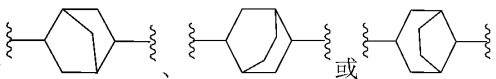
- (10) 每一 7-11 元亚螺环烷基为



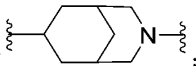
- (11) 每一 7-11 元亚螺杂环基为



- (12) 每一 7-9 元亚桥环烷基为

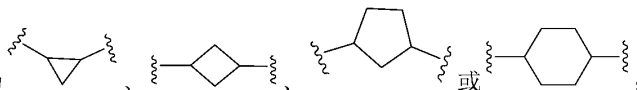


- (13) 每一 7-9 元亚桥杂环基为

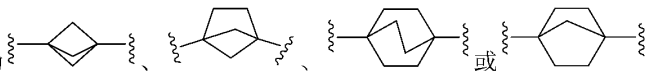


- (14) 每一 C_{1-6} 亚烷基链为 C_{1-4} 亚烷基链，例如亚甲基或亚乙基；

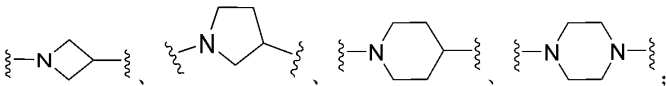
- (15) 每一 C_{3-6} 亚环烷基为



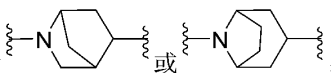
- (16) 每一 C_{5-8} 亚桥环烷基为

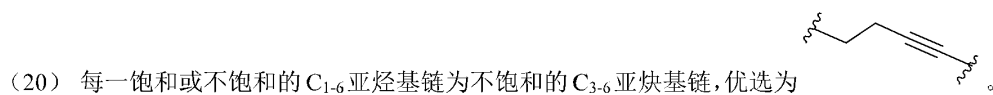
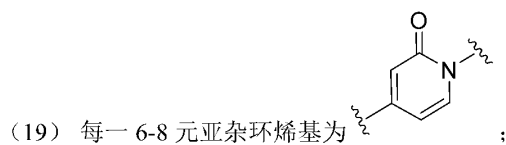


- (17) 每一 4-6 元亚杂环基为

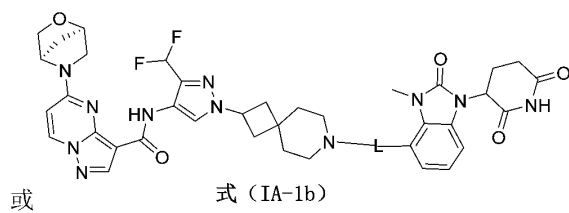
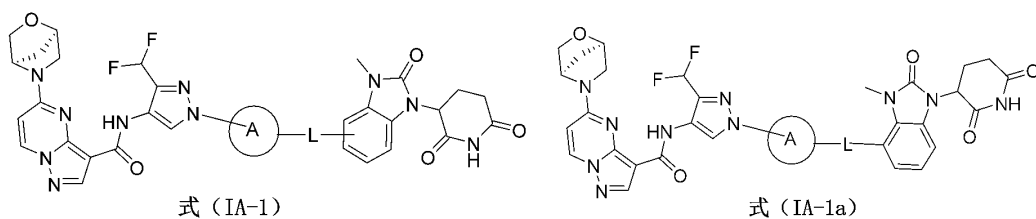


- (18) 每一 6-8 元亚桥杂环基为



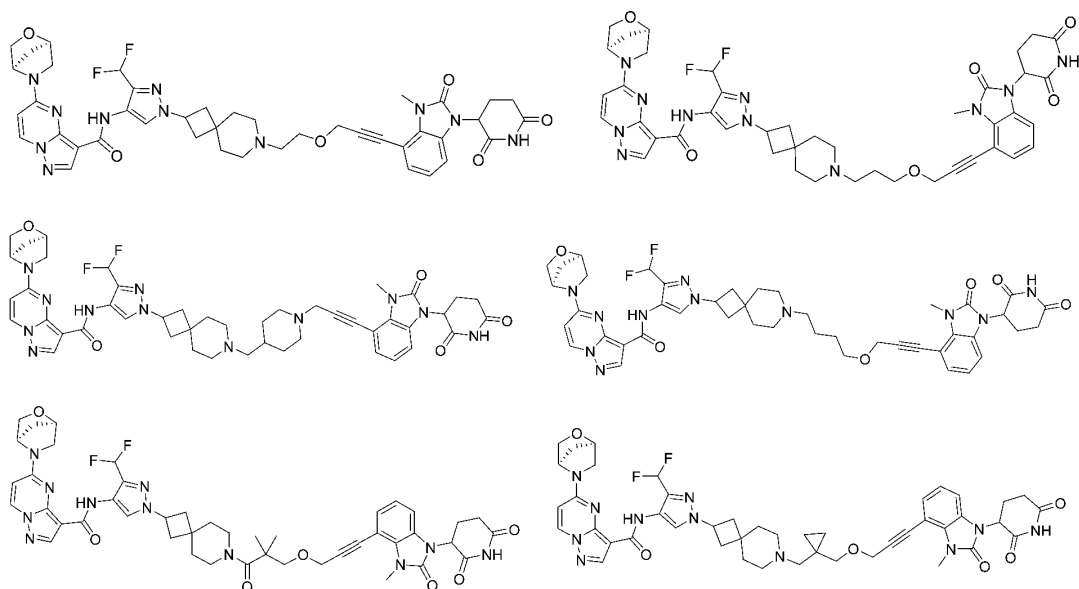


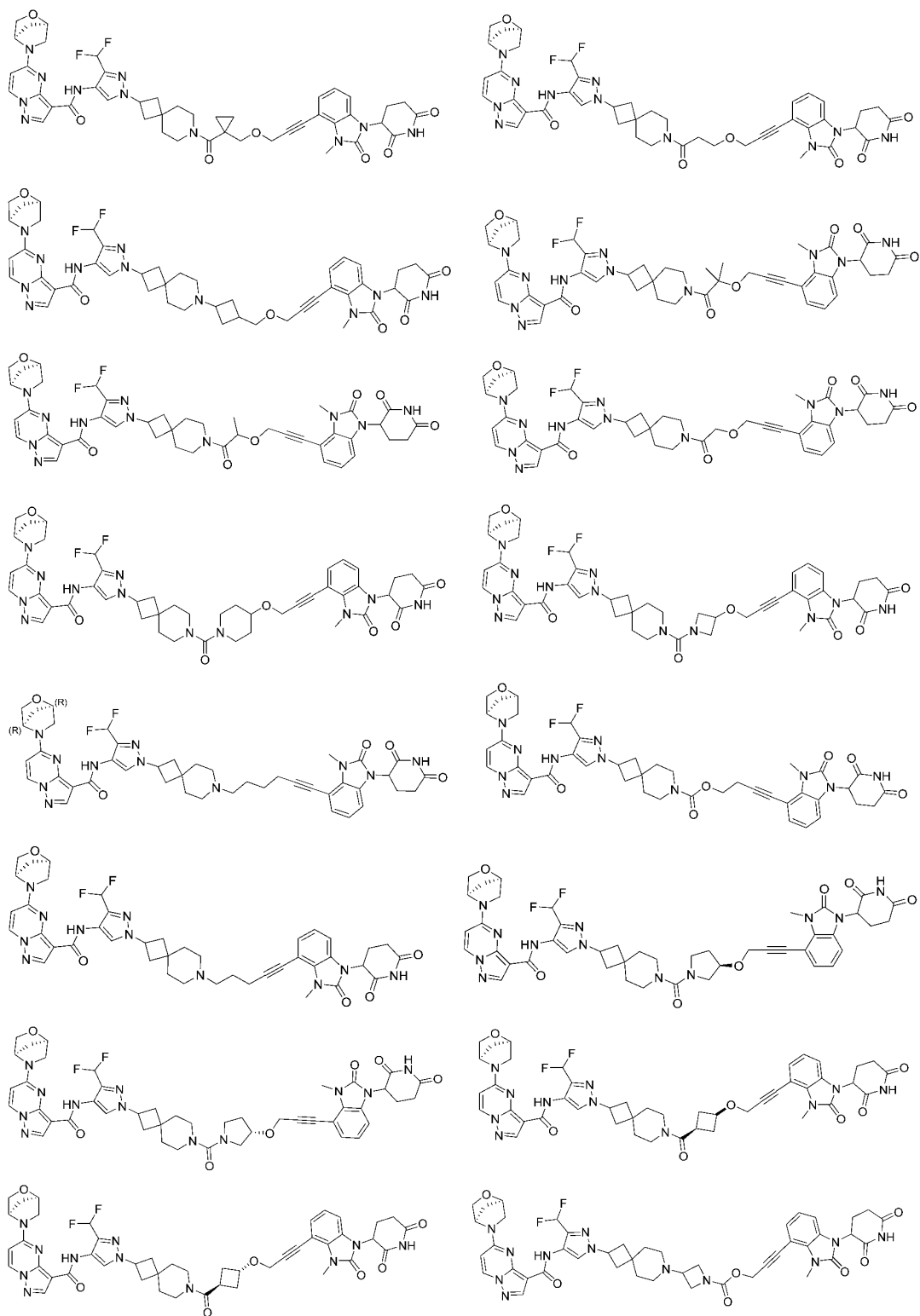
16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的双功能化合物具有如下通式所示的结构:

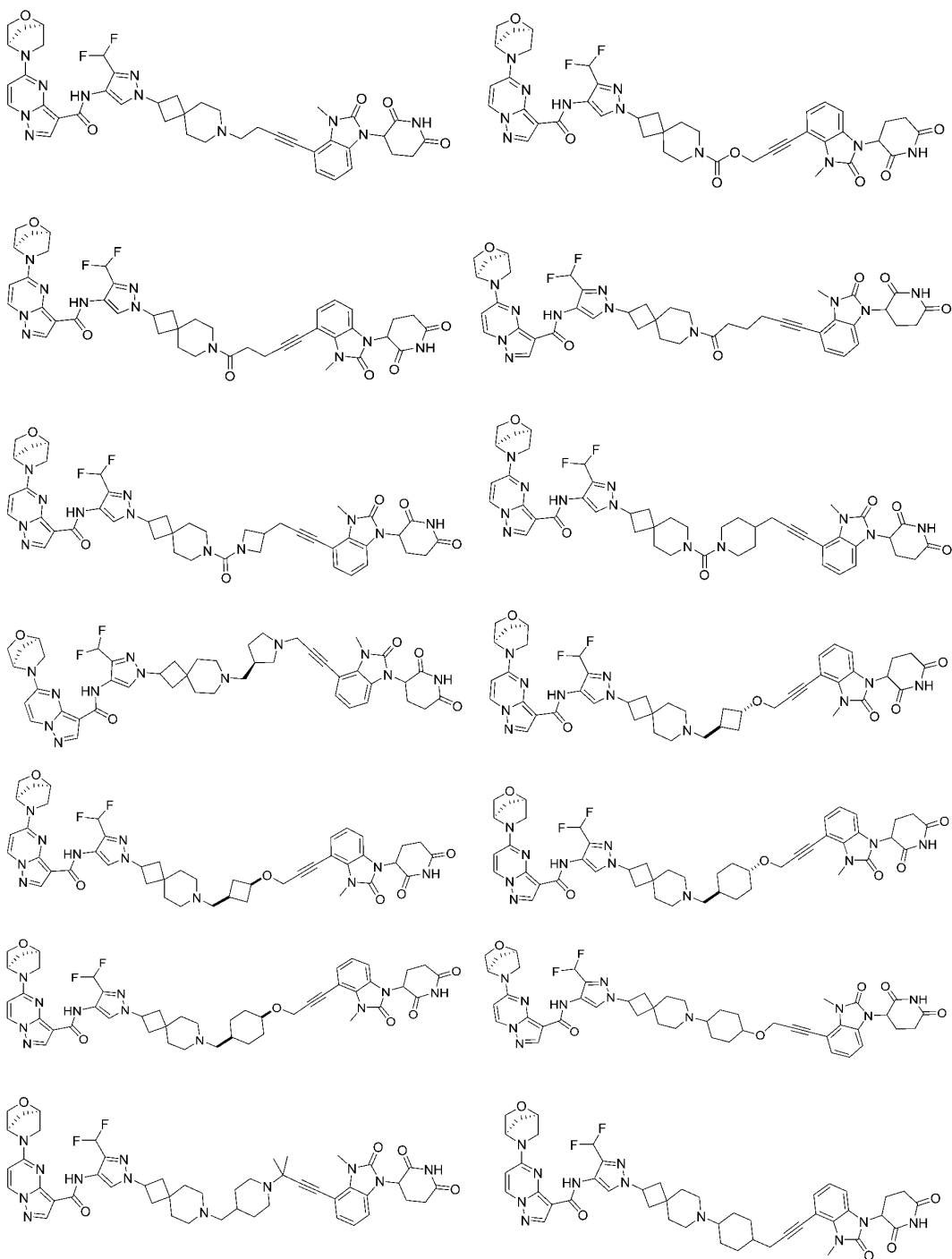


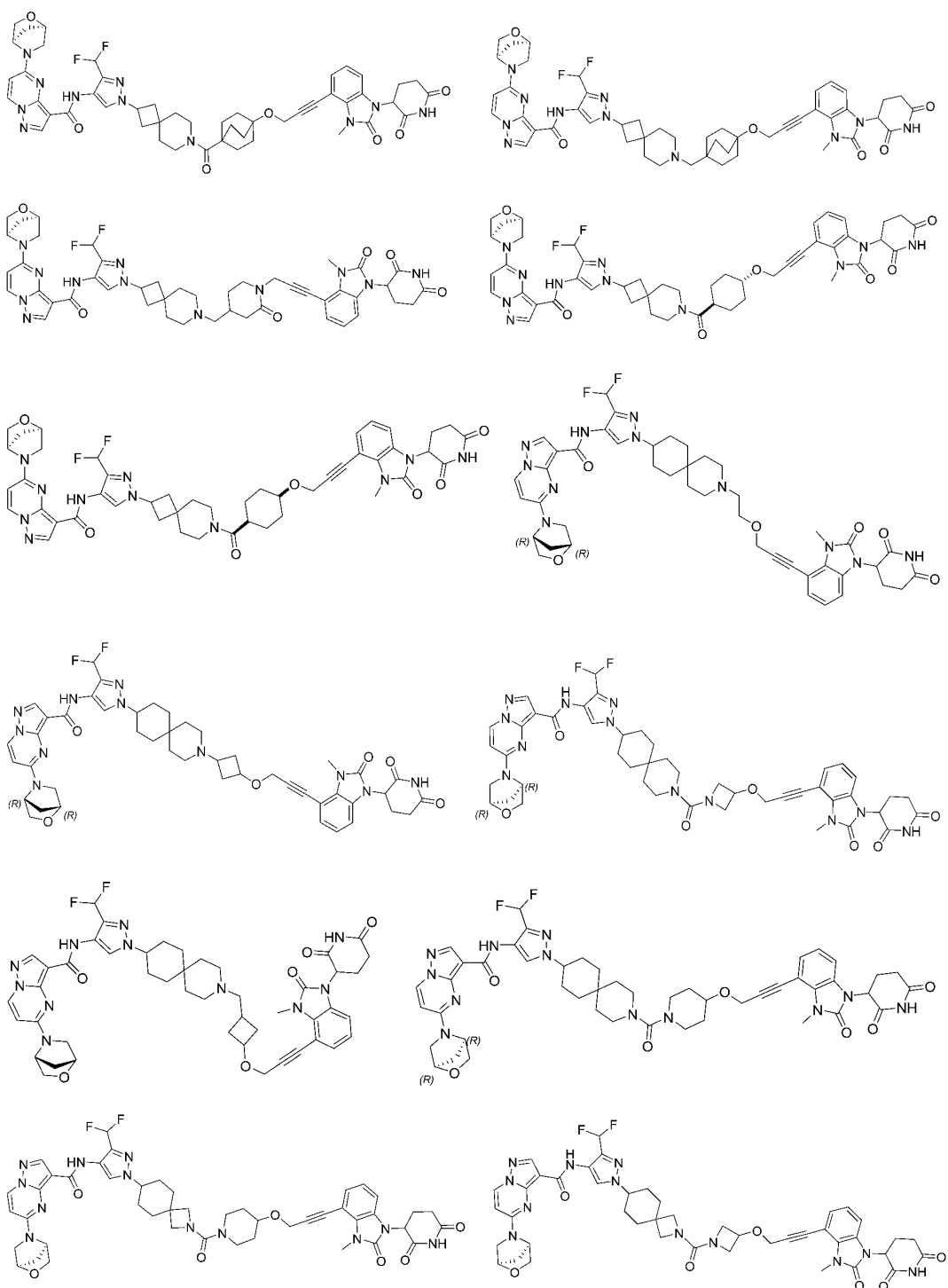
环 A、L 如权利要求 1-15 任一项所定义。

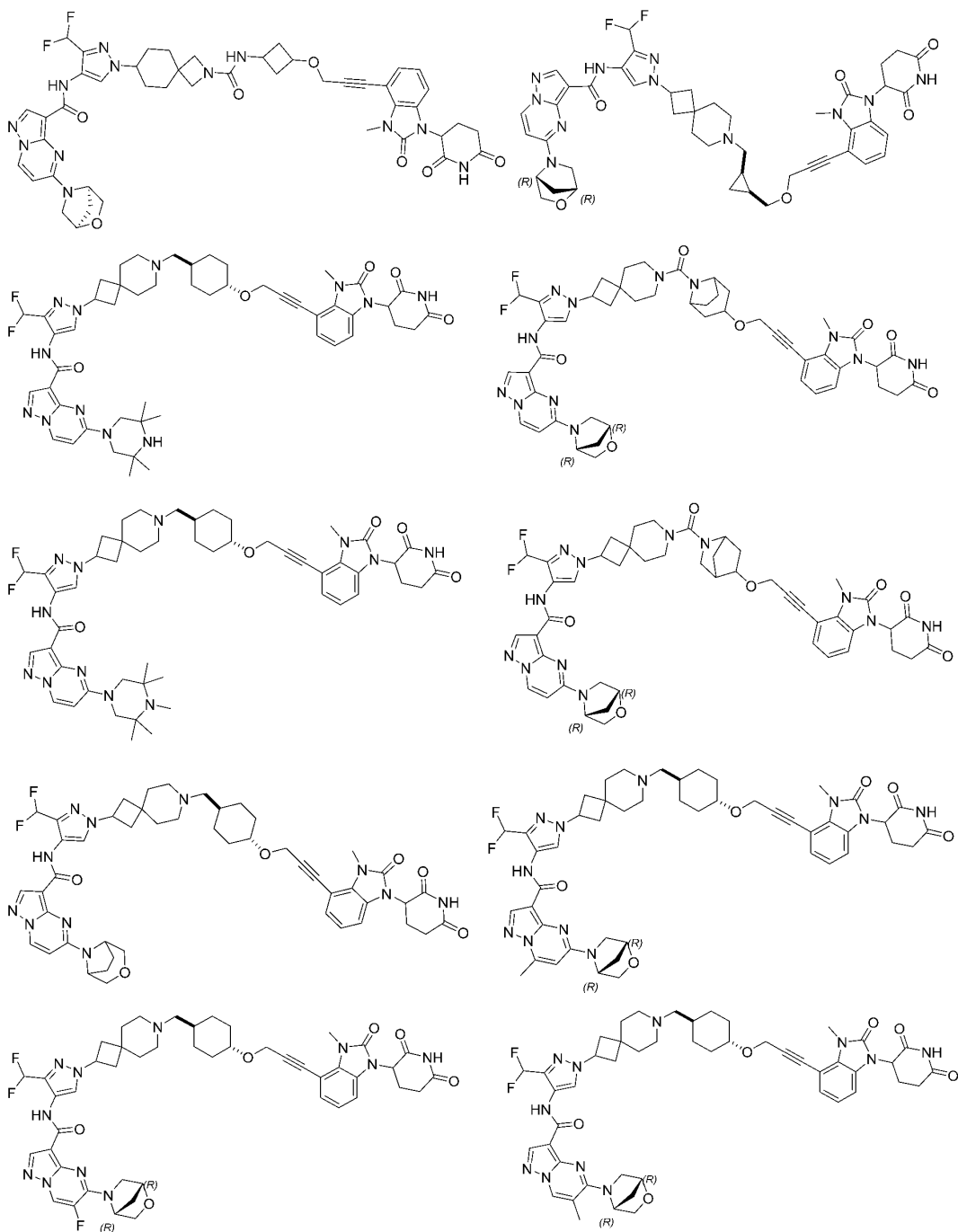
17. 如下所示的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐:

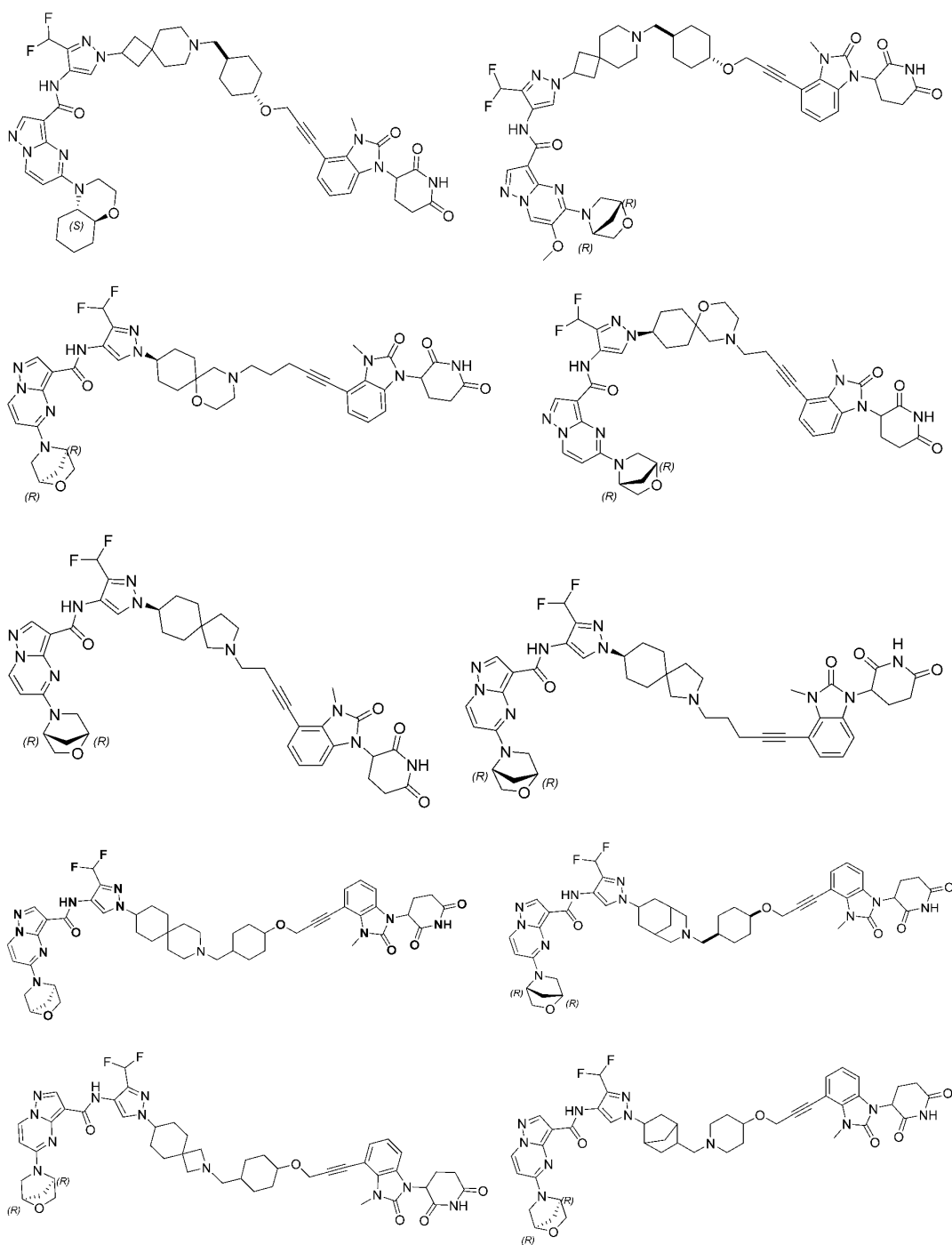


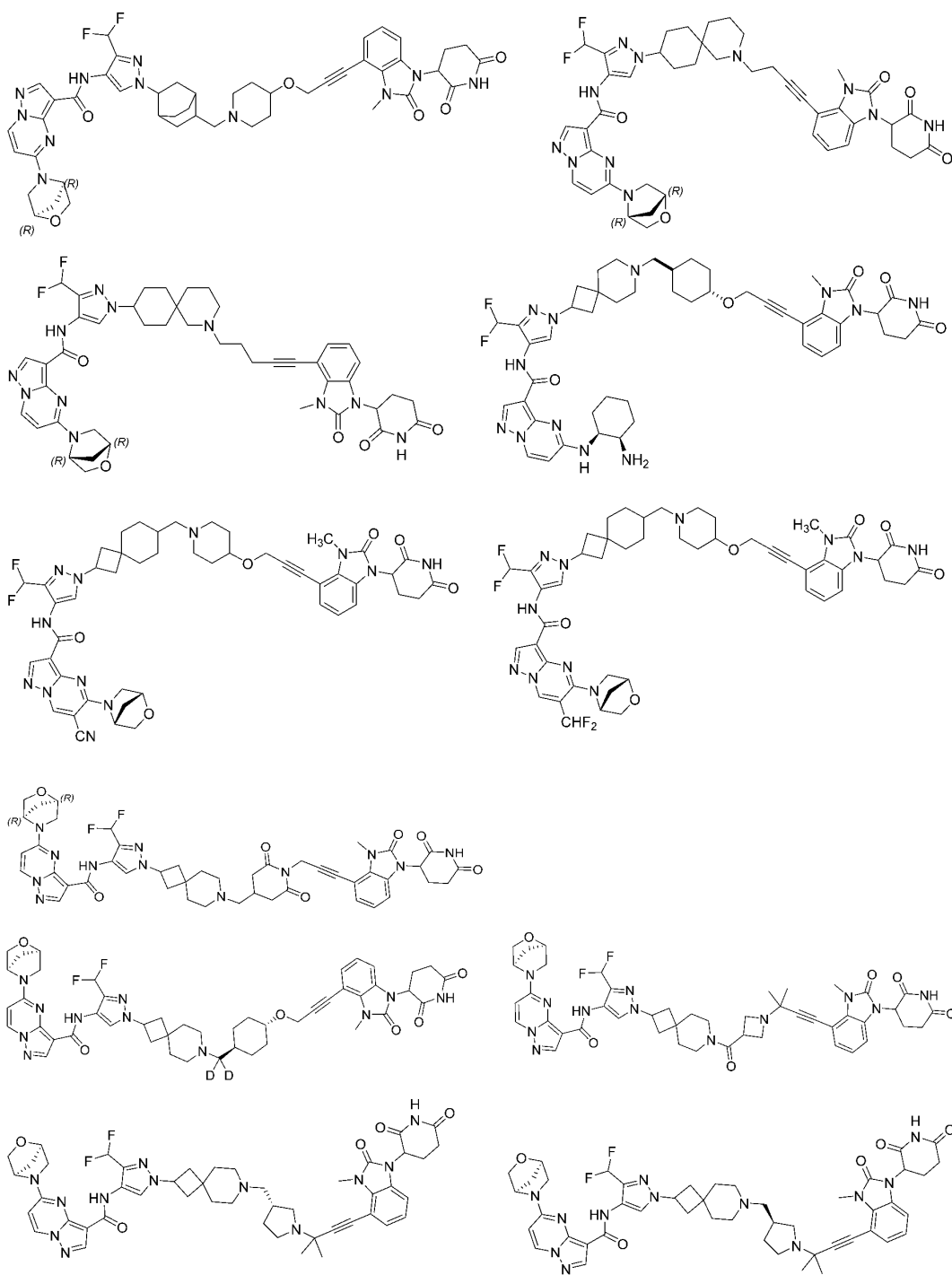


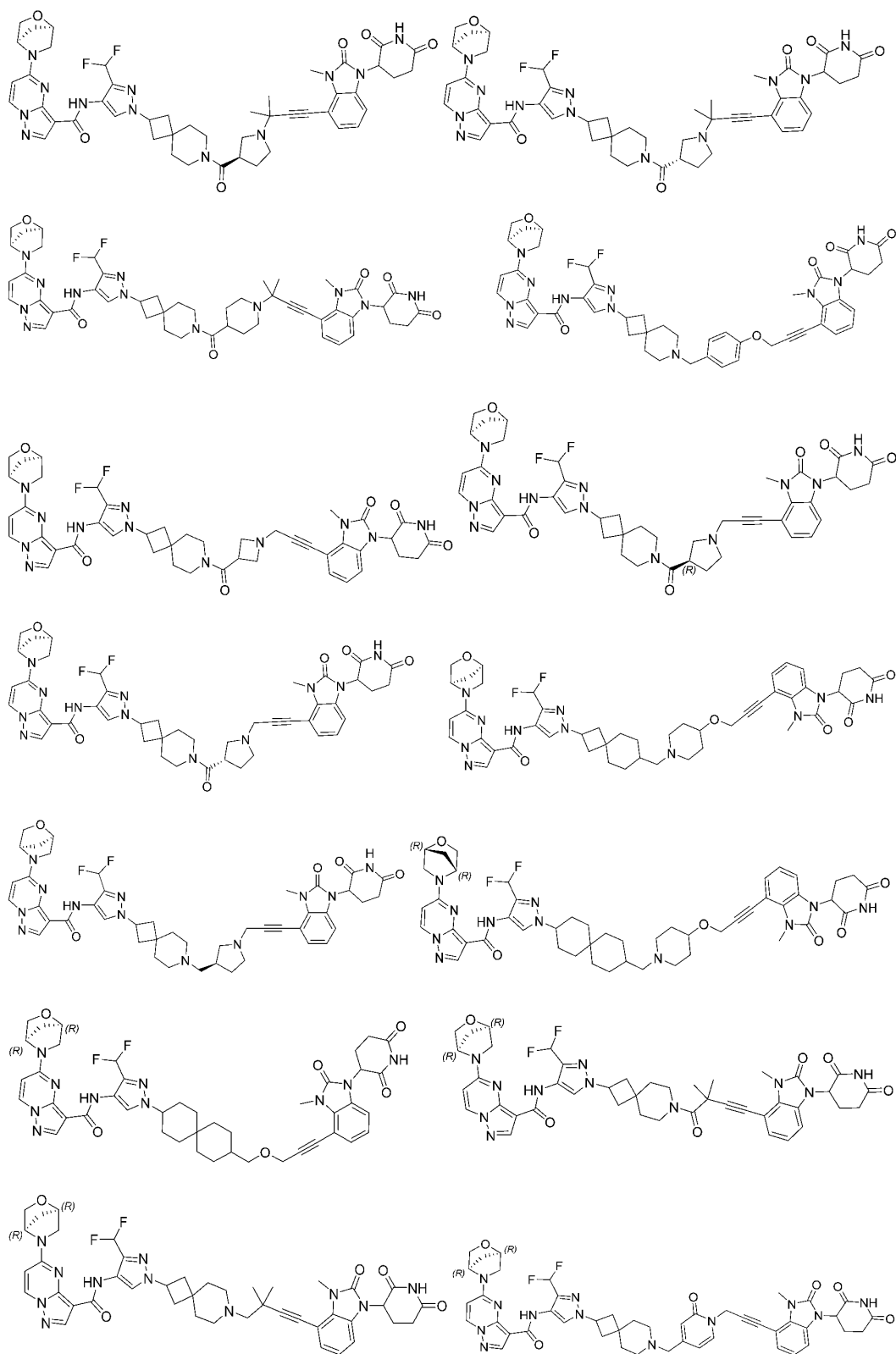


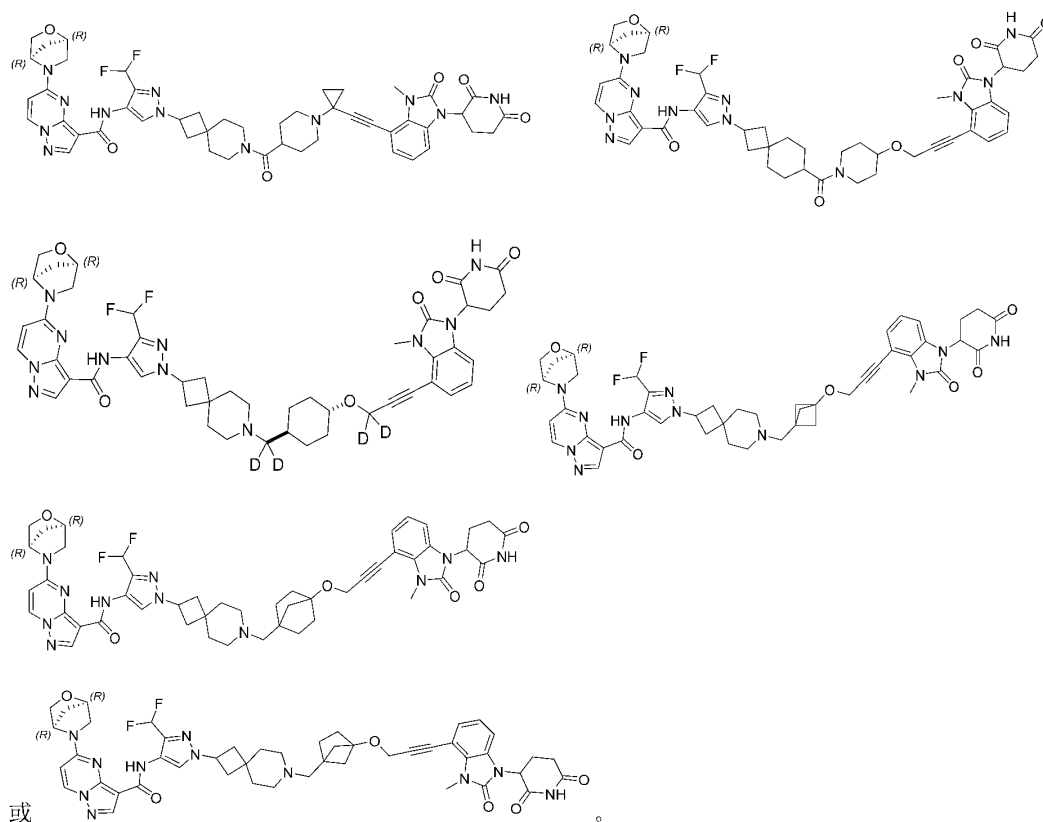




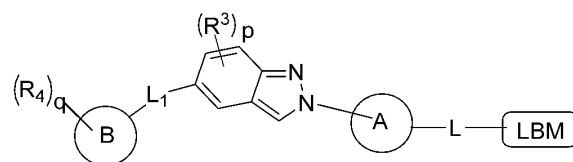








18. 如下式 (IB) 所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐,



式 (IB)

其中, 环 A、L 如权利要求 1-15 任一项所定义;

环 B 选自 8-10 元稠杂芳基;

L_1 选自 $-N(R^d)-C(O)-$ 或 $-C(O)-N(R^d)-$;

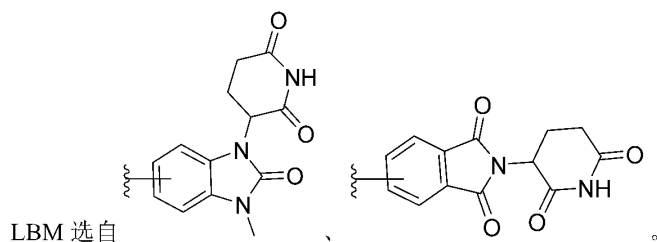
R^d 选自 H、 C_{1-4} 烷基;

R^3 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基;

p 选自 0、1、2、3;

R^4 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、7-9 元桥杂环基;

q 选自 0、1、2、3、4;

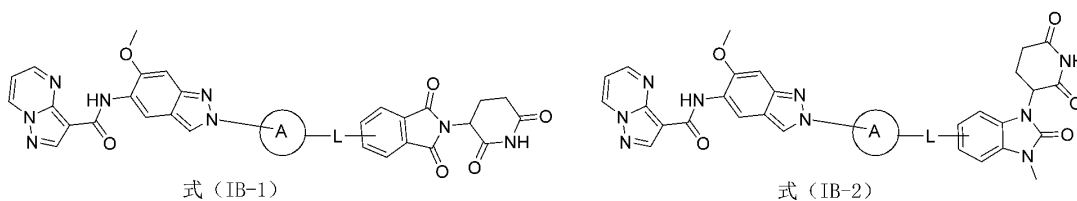


19. 根据权利要求 18 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特



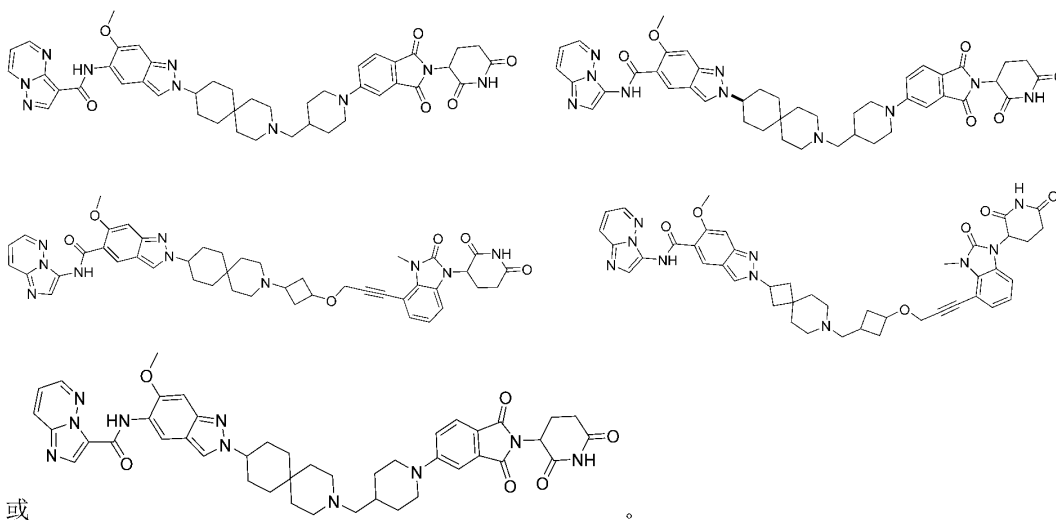
20. 根据权利要求 18 或 19 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R^3 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ ；p 选自 0、1、2。

21. 根据权利要求 18-20 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的双功能化合物具有如下所示的结构：



其中环 A、L 如权利要求 1-15 任一项所定义。

22. 根据权利要求 18-21 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的双功能化合物具有如下所示的结构：



23. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-22 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或

其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂；

优选地，所述的药物组合物中，所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐的含量为 1%-95%；

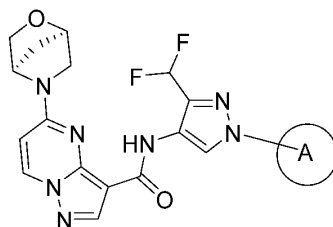
优选地，所述的药物组合物中，所述的药学上可接受的赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

24. 权利要求 1-22 任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，或权利要求 23 所述的组合物在制备药物中的用途，所述的药物用于预防和/或治疗由 IRAK4 介导的相关疾病；

优选地，所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自免疫炎性疾病；

优选地，所述的 IRAK4 介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

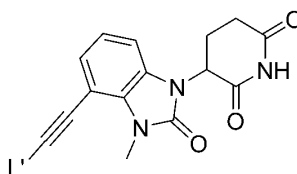
25. 式 (Z) 所示化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



式 (Z)

其中，环 A 如权利要求 1-15 任一项所定义。

26. 式 (X) 所示化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



(X)

其中，L 为 $B^{1-1}-B^2-B^{3-1}$ ；

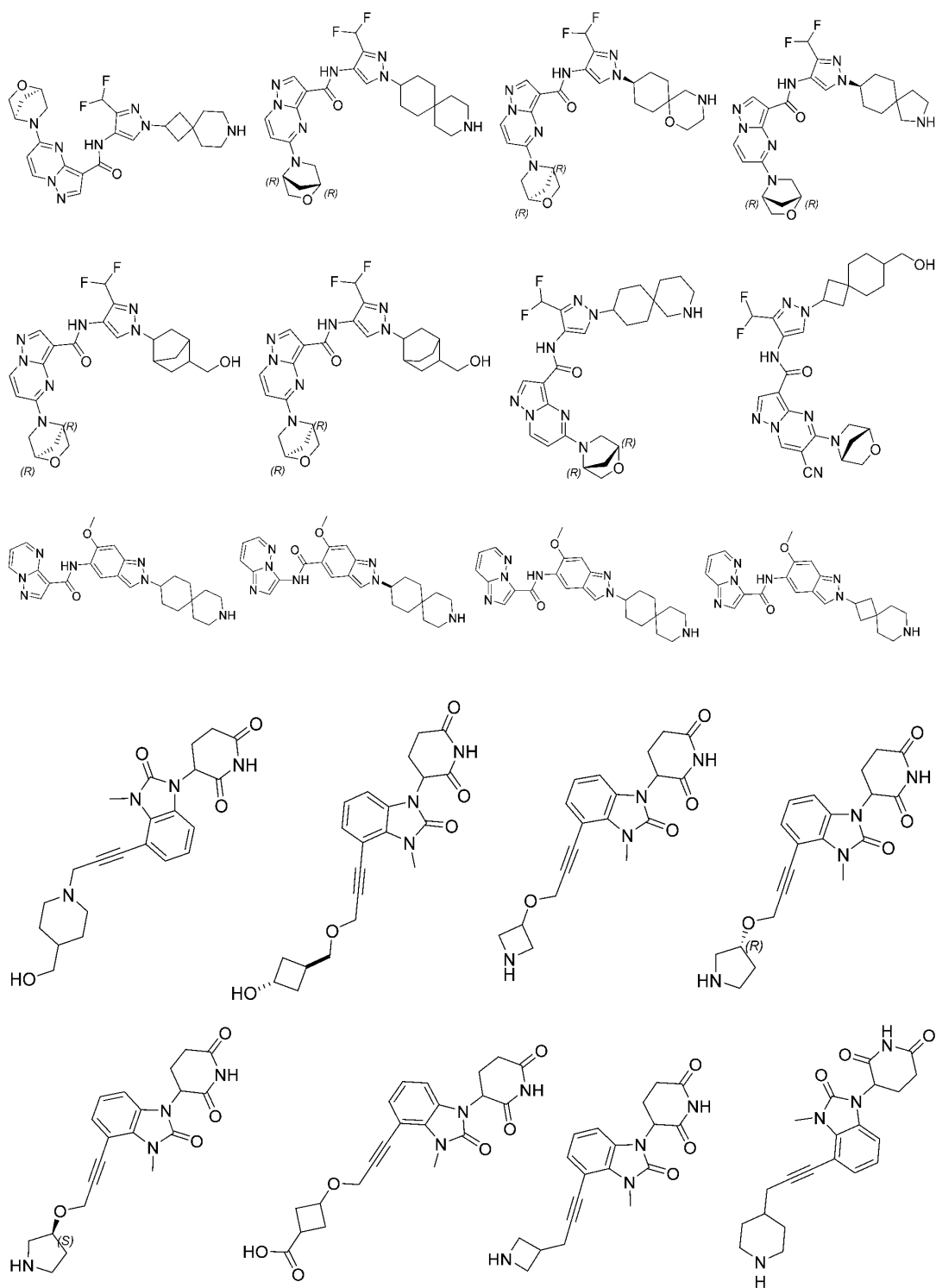
B^{1-1} 为羟基、氨基、羧基或羟基取代的 C_{1-3} 烷基；

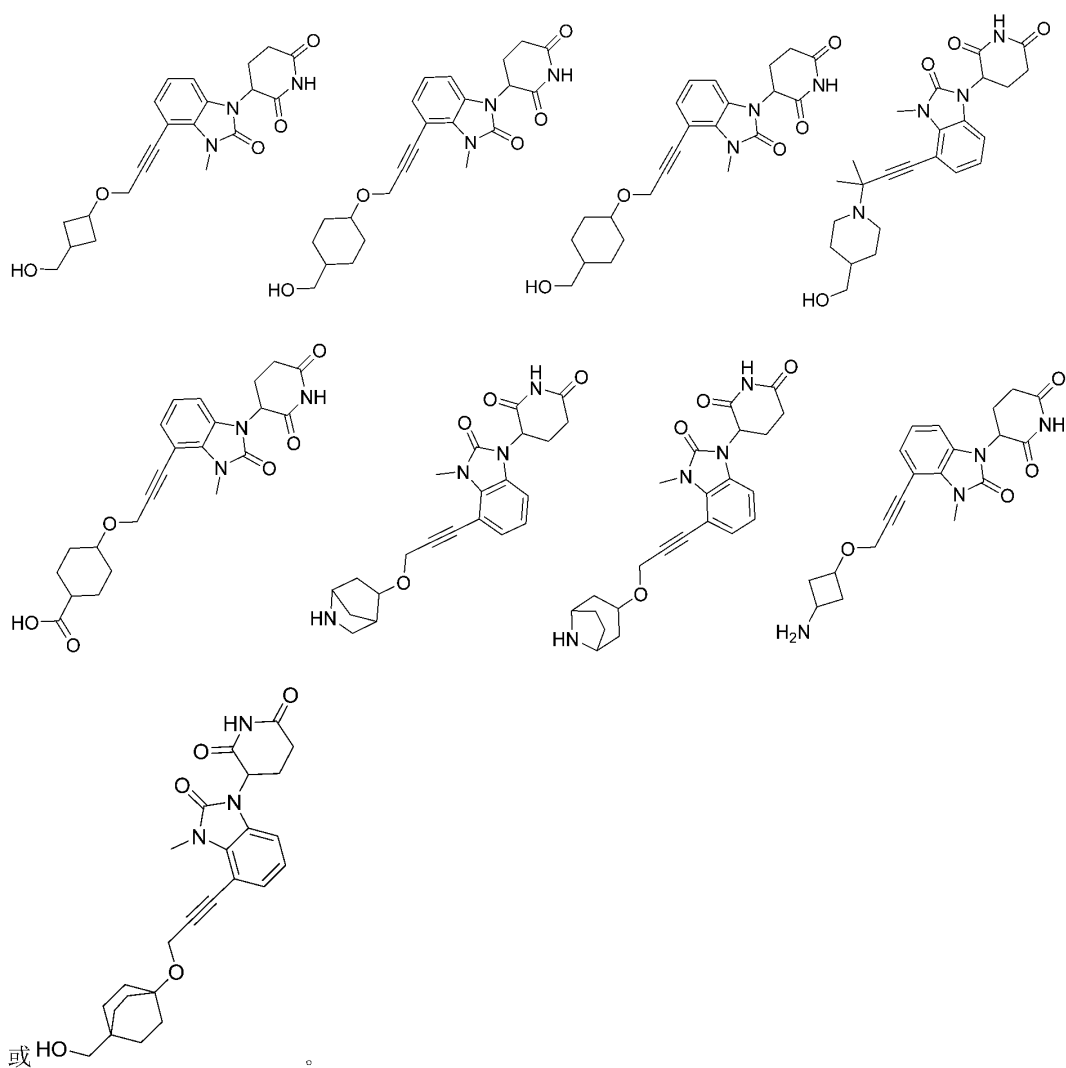
B^{3-1} 为 C_{1-3} 亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被 -O-、-C(O)-、-C(R^a)(R^b)-、-N(R^c)-、-S- 所替换；

R^a 、 R^b 分别独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基，且 R^a 、 R^b 不同时为 H；

B^2 如权利要求 1-15 任一项所定义。

27. 如下所示的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：





28. 权利要求 25 或 26 所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备 IRAK4 降解剂中的用途；优选地，所述 IRAK4 降解剂为权利要求 1 所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐。

29. 权利要求 27 所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备 IRAK4 降解剂中的用途。