吡唑并环化合物及其应用

相关申请的引用

本申请要求于 2021 年 11 月 12 日向中国国家知识产权局提交的第 **202111342790.8** 号中国发明专利申请、以及于 2022 年 11 月 01 日向中国国家知识产权局提交的第 **202211358879.8** 号中国发明专利申请的优先权和权益，所述申请公开的全部内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

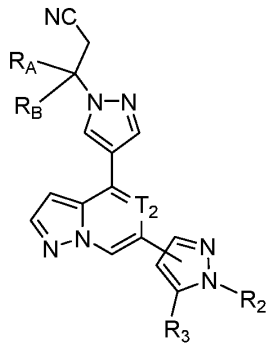
本发明涉及一类吡唑并环化合物及其应用，具体涉及式(IV)所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

Janus激酶(JAKs)是一种胞质酪氨酸激酶，可传递细胞因子信号。从膜受体到STAT转录因子。JAK家庭包含四个成员，JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK-STAT通路将来自多种细胞因子，生长因子和激素的细胞外信号传导到细胞核，并且负责数千个蛋白质编码基因的表达。JAK-STAT途径将胞外信号转化为转录应答涉及几个步骤: 1)当细胞表面的细胞因子受体与其各自的细胞因子配体结合后构型发生变化从而引起受体分子的二聚化，这使得与受体偶联的JAK激酶相互靠近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。2)JAK激活后催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰，继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点”(docking site)，同时含有SH2结构域的STAT蛋白被招募到这个“停泊位点”。3)最后，激酶JAK催化结合在受体上的STAT蛋白发生磷酸化修饰，被激活的STAT蛋白离开受体并组成二聚体后,再转移到细胞核内对特定的基因进行转录调节。JAK-STAT细胞内信号转导服务于干扰素，大多数白介素，以及多种细胞因子和内分泌因子，如EPO，TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF和PRL(Vainchenker W.E T al.(2008)。不同的 JAK 家族成员选择性地结合在不同的细胞因子受体上，赋予信号传导特异性，从而发挥不同的生理学作用，这种选择性的作用方式使得 JAK 抑制剂可以相对特异性地应用于疾病治疗。TYK2 是 JAK 激酶家族成员，是 IL-12、IL-23 和 I 型干扰素等炎性细胞因子信号传导的关键介质。这些细胞因子与银屑病、炎症性肠病(IBD)和系统性红斑狼疮(SLE)等多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关。因此开发对 TYK2 高抑制活性，对 JAK2 及 JAK1 有一定的抑制活性的抑制剂，就可对 TYK2 与 JAK2 及 JAK1 胞内形成杂二聚体进行最大程度抑制，阻断信号传导通路，从而阻断炎性细胞因子 IL-12，IL-23 及 I 型干扰素的信号转导，治疗特定疾病。

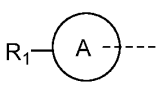
发明内容

本发明提供了式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，

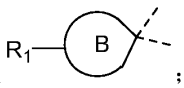


(IV)

其中，

R_A 选自 H，且 R_B 选自 

；

或者，R_A 和 R_B 以及它们共同相连的碳原子形成 ；

环 A 选自 C_{5-8} 环烷基；

环 B 选自 C_{5-12} 环烷基或 5-12 元杂环烷基；

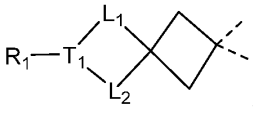
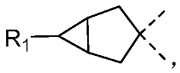
R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_3 选自 H、NH_2、卤素、OH、CN 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

T_2 选自 CH 和 N。

本发明的一些方案中，环 A 选自 。

本发明的一些方案中，环 B 选自  和 ，

其中，L_1 选自-$(CH_2)_m$-，所述-$(CH_2)_m$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

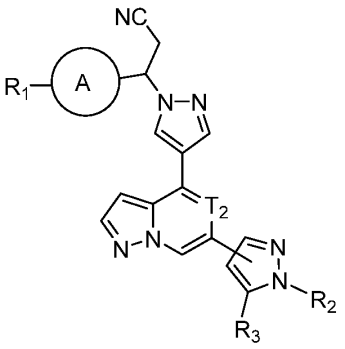
L_2 选自-$(CH_2)_n$-，所述-$(CH_2)_n$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 和 n 分别独立地选自 1、2 和 3；

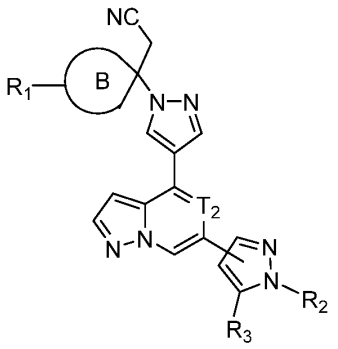
T_1 选自 CH 和 N；

R_1 如式(IV)所定义。

本发明的一些方案中，式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自式（IV-1）和（IV-2）所示的结构，



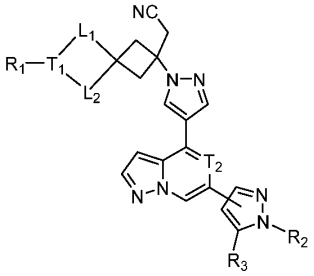
(IV-1)



(IV-2)，

其中，R_1、R_2、R_3、T_2、环 A 和环 B 如式（IV）所定义。

本发明还提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_3 选自 H、NH_2、卤素、OH、CN 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_1 选自-$(CH_2)_m$-，所述-$(CH_2)_m$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_2 选自-$(CH_2)_n$-，所述-$(CH_2)_n$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 和 n 分别独立地选自 1、2 和 3；

T_1 选自 CH 和 N；

T_2 选自 CH 和 N。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、CF_3SO_2-、CN 和-CH_2CN，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H 和 CH_3，其他变量如本发明所定义。

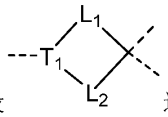
在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H 和 NH_2，其他变量如本发明所定义。

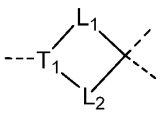
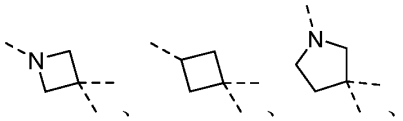
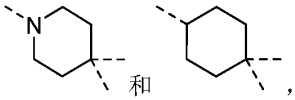
在本发明的一些方案中，上述 L_1 选自-CH_2-和-CH_2CH_2-，所述-CH_2-和-CH_2CH_2-任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 L_1 选自-CH_2-和-CH_2CH_2-，其他变量如本发明所定义。

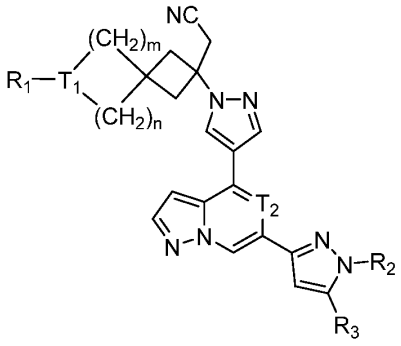
在本发明的一些方案中，上述 L_2 选自-CH_2-和-CH_2CH_2-，所述-CH_2-和-CH_2CH_2-任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 L_2 选自-CH_2-和-CH_2CH_2-，其他变量如本发明所定义。

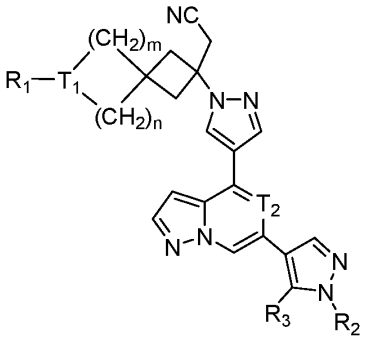
在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自吖啶基、环丁基、四氢吡咯基、哌啶基和环己基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



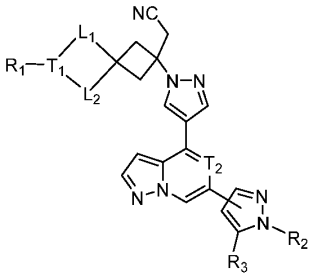
(I-1)



(I-2)

其中，R_1、R_2、R_3、T_1、T_2、m 和 n 如本发明所定义。

本发明还提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_2 选自 H 和 CH_3；

R_3 选自 H 和 NH_2；

L_1 选自-$(CH_2)_m$-，所述-$(CH_2)_m$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_2 选自-$(CH_2)_n$-，所述-$(CH_2)_n$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

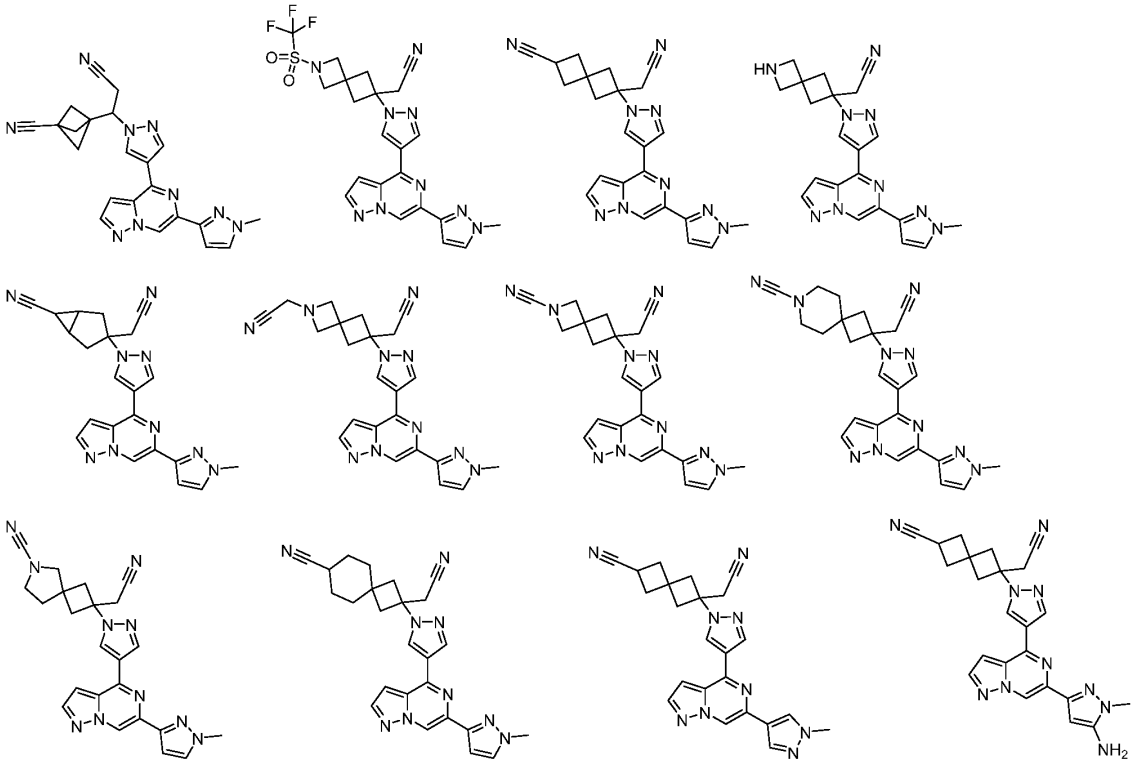
m 和 n 分别独立地选自 1、2 和 3；

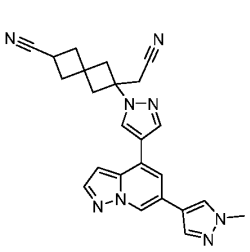
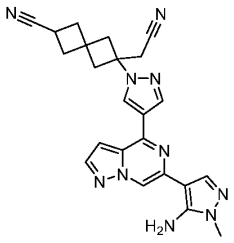
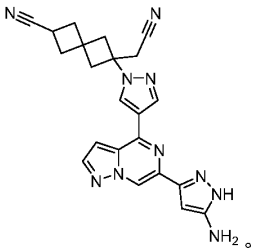
T_1 选自 CH 和 N；

T_2 选自 CH 和 N。

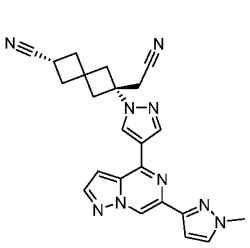
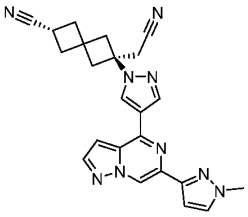
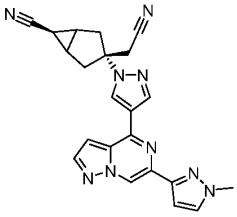
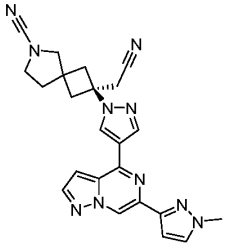
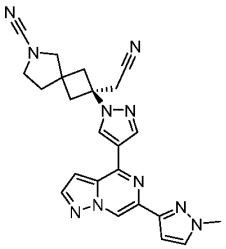
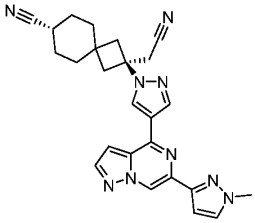
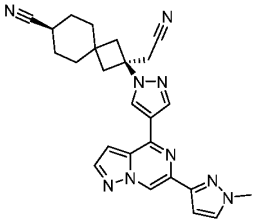
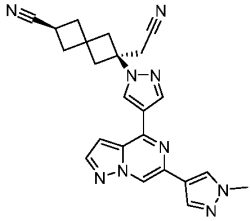
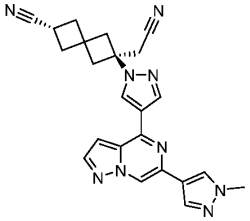
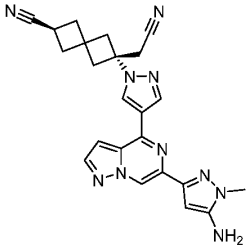
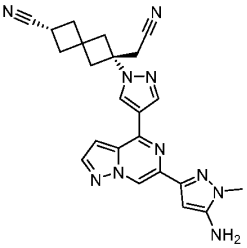
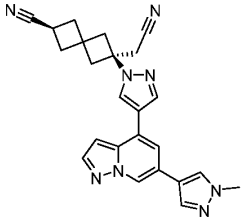
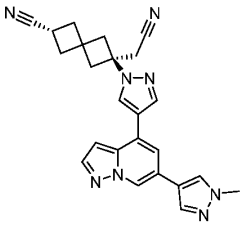
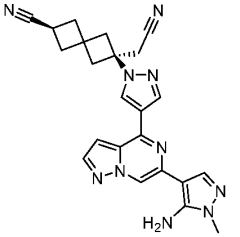
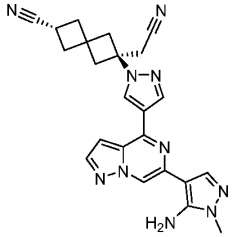
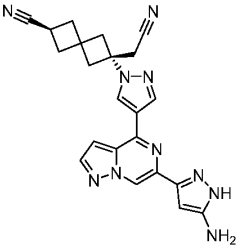
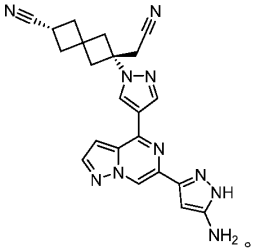
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：



本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。

本发明还提供如下的测试方法：

测试方法 1：对 II 型胶原蛋白致小鼠足趾肿胀模型的抗炎作用测试

实验目的：DBA/1 小鼠尾根部皮下注射 II 型胶原蛋白，建立小鼠关节炎模型；使用该模型考察受试样品对 II 型胶原蛋白致小鼠足趾肿胀模型的抗炎作用。

实验方法

1.1 试剂配制

取 1.43 mL 醋酸，加 500 mL 的超纯水配制成 0.05 mol·L-1 醋酸溶液。

称取适量 II 型胶原蛋白，加入适量体积 0.05 mol·L-1 醋酸溶液至盛有胶原蛋白的玻璃瓶中，上下颠倒使胶原蛋白完全溶解，得浓度 2.0 mg·mL-1 胶原蛋白溶液；取等体积弗氏完全佐剂或弗氏不完全佐剂（第一次免疫使用弗氏完全佐剂，第二次加强免疫时使用弗氏不完全佐剂）于冰上，逐滴加入胶原蛋白溶液且同时用磁力搅拌器缓慢搅拌，得均匀乳液，以乳液滴至水面不扩散为判断标准。

1.2 动物模型制备

实验 D1，用 1 mL 注射器吸取胶原蛋白乳液，注射到小鼠尾根部皮下，每只动物注射 100 μL（1 mg·mL-1），共免疫 170 只（剩余 10 只动物不免疫，作为正常对照组）。免疫三周后（D21）进行加强免疫一次，注射 100 μL/只（1 mg·mL-1）。定期观察动物状态及足趾肿胀诱导情况，当左右后爪的脚掌厚度增加率大于 20%时表示免疫成功。同时对四只足爪肿胀程度进行评分。

足部肿胀情况评分规则如下：

1 分：跗骨或踝关节单个区域轻度红肿；

2 分：跗骨延伸至踝关节区域轻度红肿；

3 分：从踝关节到跖骨区域中度红肿；

4 分：关节，脚掌及脚趾区域重度红肿或肢体僵硬。

单个肢体最高分 4 分，每只小鼠最高积分 16 分。

脚掌厚度测量：使用游标卡尺测量小鼠脚掌或踝关节的厚度，将测定数据导入 excel。

1.3 动物分组及给药

根据动物体重、踝关节厚度、足爪肿胀程度评分等指标和动物整体状况等对模型动物进行筛选，淘汰动物体重、踝关节厚度、足爪肿胀程度评分等指标不合格的动物，挑选状态良好，踝关节厚度增加明显且相近的动物，随机分组，并开始给药，共给予 14 天。设置一组正常组（不进行免疫），不做处理。

1.4 临床观察及指标测定

第 2 次免疫后，每天对动物状态及足趾肿胀情况进行观察（1 次/天），待大部分免疫动物出现明显足趾肿胀后开对动物肢体评分进行监测。给药开始后，每天对动物状态进行观察（1 次/天），每周记录 2 次动物体重，同时对动物肢体进行评分（2 次/周），并测量踝关节厚度（2 次/周）。

技术效果

本发明的化合物在激酶 4 个亚型 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的体外活性测试中展现了对 TYK2 和/或 JAK1 和/或 JAK2 的良好的选择性抑制。在小鼠中都有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效。本发明化合物对 IL-23 诱导 C57BL/6 小鼠耳廓表皮异常增生模型的动物体重无明显影响，能不同程度的抑制小鼠造模侧耳厚度增加，且对降低动物造模侧耳朵重量作用均呈现出良好的量-效关系。口服本发明化合物能显著改善小鼠足掌肿胀程度，改善评分及相对评分，同时对动物体重无明显影响。

附图说明：

图 1 化合物 **1** 的立体结构椭球图；

图 2 化合物 **1** 沿 b 轴方向的晶胞堆积图；

图 3 化合物 **1** 绝对构型图。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

的范围之内。

除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

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

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。 或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

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

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

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

除非另有规定，“C_{5-8} 环烷基”表示由 5 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{5-8} 环烷基包括 C_{3-6}、C_{3-5}、C_{5-8}、C_{5-7}、C_{5-6}、C_5、C_6 或 C_7 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{5-8} 环烷基的实例包括，但不限于，双环[1.1.1]戊基、降冰片烷基等。

除非另有规定，“C_{5-12} 环烷基”表示由 5 至 12 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{5-12} 环烷基包括 C_{5-10}、C_{5-8}、C_{5-6} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{5-12} 环烷基的实例包括，但不限于，双环[1.1.1]戊基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定，术语“5-12 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 12 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中碳原子任选被氧代，氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 $S(O)_p$，p 是 1 或 2)。所述 5-12 元杂环烷基包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-12 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-12 元杂环烷基包括 5-10 元、

5-8 元、5-6 元、5 元和 6 元杂环烷基等。5-12 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

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

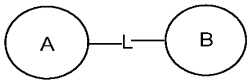
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

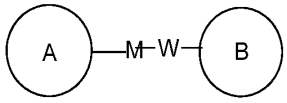
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

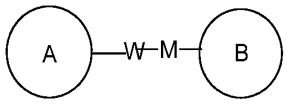
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-$(CRR)_0$-，表示该连接基团为单键。

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

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

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，

中连接基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本发明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发明的实施例。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；eq 代表当量、等量；M 代表 mol/L；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DMF 代表 N，N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；Boc 代表叔丁氧羰基，是一种胺保护基团；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc_2O 代表二叔丁基二碳酸酯；三氟乙酸代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；$SOCl_2$ 代表氯化亚砜；Xphos-Pd-G2 代表氯

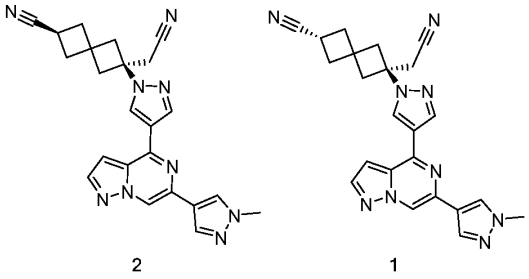
(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)；mp 代表熔点； DBU 代表 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一十一烷-7-烯；BrettPhos Pd G3 代表甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)。

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

具体实施方式

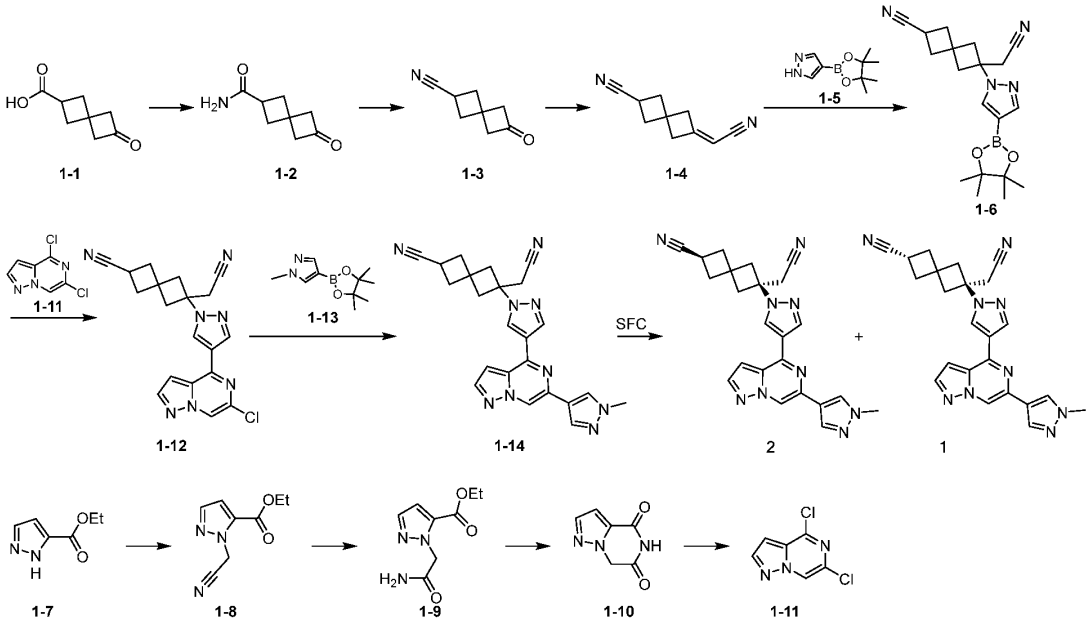
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1 和 2



2 1

合成路线：



步骤 1:化合物 **1-2** 的合成

将化合物**1-1**(10 g, 64.87 mmol)加入到无水DCM(100.00 mL)中，0-5℃下滴加$(COCl)_2$ (12.35 g, 97.30 mmol, 8.52 mL)及DMF (474.13 mg, 6.49 mmol, 499.09 μL)，氮气保护下于0-5℃搅拌1小时。反应完毕后，反应液减压浓缩干，并再次加入无水DCM(120.00 mL)，将所得溶液冷却至0℃，反应体系持续鼓入氨气10分钟，然后升温至25℃搅拌30分钟。反应液减压浓缩干，将残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到化合物**1-2**。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD)δ 3.15-3.25 (m, 3 H), 2.90-3.05 (m, 2 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.25-2.40 (m, 2 H).

步骤 2:化合物 **1-3** 的合成

在 0-5℃氮气保护下，向化合物 **1-2**(6.88 g, 44.92 mmol)的二氯甲烷(140 mL)溶液中依次加入三氟乙酸酐(18.87g, 89.83 mmol，12.49 mL)和三乙胺(22.72 g, 224.58 mmol, 31.26 mL)，然后反应液在 0-5℃继续搅拌 1 小时。反应完毕后加入水(300 mL)，用二氯甲烷(150 mL×2)萃取，合并的萃取液经饱和食盐水(200 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后将残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物 **1-3**。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ 3.05-3.35 (m, 5 H), 2.56-2.75 (m, 4 H).

步骤 3: 化合物 **1-4** 的合成

25℃氮气保护下，向化合物 **1-3**(2.12 g, 15.68 mmol)的四氢呋喃(10.00 mL)溶液加入氰甲基膦酸二乙酯(3.33 g, 18.82 mmol, 3.03 mL)，LiBr (2.04 g, 23.53 mmol, 590.56 μL)和三乙胺(3.17 g, 31.37 mmol, 4.37 mL)的四氢呋喃(20.00 mL)溶液。所得反应液在 25℃下搅拌 16 小时。反应完毕后，将反应物中加入水(100.00 mL)，并用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，合并的萃取液经饱和食盐水(80 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后将残余物硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 到 3:1)得化合物 **1-4**。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 5.13-5.75 (m, 1 H), 2.98-3.10 (m, 3 H), 2.88-2.96 (m, 2 H), 2.40-2.65 (m, 4 H).

步骤 4:化合物 **1-6** 的合成

25℃氮气保护下，向化合物 **1-5**(2.34 g, 12.04 mmol)的乙腈(40.00 mL)溶液依次加入 DBU(4.58 g, 30.10 mmol, 4.54 mL)和化合物 **1-4**(2 g, 12.64 mmol)，25℃搅拌 16 小时。反应完毕后用 1M KH_2PO_4 水溶液(100 mL)淬灭，并用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，合并的萃取液经饱和食盐水(80 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后将残余物硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 到 1:1)得化合物 **1-6**。**^{1}H NMR**(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.32 (s, 12 H).

步骤 5: 化合物 **1-8** 的合成

25℃氮气保护下，将化合物 **1-7**(200 g, 1.43 mol)，2-氯乙腈(118.52 g, 1.57 mol)和碳酸铯(557.99 g, 1.71 mol)依次加入到 DMF(1 L)中，所得反应液 25℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩干，所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物 **1-8**。**^{1}H NMR**(400MHz , $CDCl_3$)δ 7.60(d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 4.40 (q, *J* =7.2 Hz, 2 H), 1.41 (t, *J* =7.2 Hz, 3 H).

步骤 6: 化合物 **1-9** 的合成

20℃氮气保护下，将化合物 **1-8**(65 g, 362.77 mmol)，浓硫酸(177.90 g, 1.81 mol)和三氟乙酸(206.82 g, 1.81 mol, 134.30 mL)的混合物搅拌 16 小时。反应完毕后，减压浓缩除去过量三氟乙酸，剩余物倾倒入冰，所得水溶液用乙酸乙酯(150 mL×6)萃取，合并的萃取液经饱和碳酸氢钠水溶液中和至无气泡冒出，分液，有机相用饱和食盐水(200 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后即得化合物 **1-9**。**^{1}H NMR**(400MHz , $CDCl_3$)δ 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (brs, 1 H), 5.87 (brs, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

步骤 7: 化合物 **1-10** 的合成

氮气保护下，向化合物 **1-9**(36.49 g, 185.05 mmol)的乙醇溶液(600 mL)中加入 t-BuOK (1 M, 370.10 mL)溶液，所得混合物加热至 70℃搅拌 16 小时。反应完毕后，冷却至 20℃，用浓盐酸调 pH 至 6，所得悬浊液减压浓缩干即得粗品化合物 **1-10**。**^{1}H NMR**(400MHz , DMSO-d_6)δ 11.82 (brs, 1H), 7.75 (s, 1 H), 6.95 (s, 1H), 5.16 (s, 2H).

步骤 8:化合物 **1-11** 的合成

氮气保护下，将化合物 **1-10**(28 g, 185.28 mmol)，$POCl_3$(298.30 g, 1.95 mol, 180.79 mL)和吡啶盐酸盐(21.41 g, 185.28 mmol)的混合物加热至 120℃ 搅拌 16 小时。反应完毕后，减压浓缩除去多余 $POCl_3$，所得固体用乙酸乙酯(500 mL)溶解，然后该溶液缓慢倒入 1 M NaH_2PO_4 水溶液(500 mL)中，分离有机相，水相用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(350 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯：二氯甲烷=5:1:1)即得化合物 **1-11**。**^{1}H NMR**(400MHz , $CDCl_3$)δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H).

步骤 9: 化合物 **1-12** 的合成

氮气保护下，向化合物 **1-11**(1 g, 5.32 mmol)，化合物 **1-6**(2.06 g, 5.85 mmol)，双(三特丁基膦)钯(271.82 mg, 531.88 μmol)和 K_3PO_4(3.39 g, 15.96 mmol)的混合物中加入二氧六环(20 mL)和水(4 mL)，所得混合物减压抽真空充氮气三次后，在 25℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液用水(200 mL)稀释后，水相用乙酸乙酯(80 mL×2)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1 到 1:2)得化合物 **1-12**。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{16}ClN_7$ $[M + H]^+$ 378, 实测值 378.

步骤 10: 化合物 **1** 和 **2** 的合成

氮气保护下，向化合物**1-12**(0.3 g, 794.01 μmol)，化合物**1-13**(247.81 mg, 1.19 mmol)，Xphos-Pd-G2(62.47 mg, 79.40 μmol)和Na_2CO_3(252.47 mg, 2.38 mmol)的混合物中加入二氧六环(8 mL)和水(2 mL)，所得混合物减压抽真空充氮气三次后，加热至100℃搅拌16小时。反应完毕后，反应液用水(60 mL)稀释后，水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1到1:5)得化合物**1-14**。化合物**1-14**采用手性拆分(手性柱型号: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm*10μm); 流动相:A: CO_2，B: 0.05%二乙胺/异丙醇，异丙醇 (0.05% 二乙胺) 与超临界流体 CO_2从55%到55%, 流速3 mL/min)，拆分后得到化合物**1**和化合物**2**，保留时间分别为1.086 min和1.241 min（分析方法：柱型 Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 0.05% 二乙胺/异丙醇；梯度：B%=40%；流速3 mL/min；柱温35°C）。化合物**1**的**^{1}H NMR**(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.48 (s, 1 H), 8.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 6.93 (d, *J* =1.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.95-3.19 (m, 5 H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H). MS ESI计算值$C_{23}H_{21}N_9$ $[M + H]^+$ 424, 实测值424。化合物**2**的**^{1} H NMR**(400MHz , $CDCl_3$)δ 8.48 (s, 1 H), 8.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 6.93 (d, *J* =1.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.95-3.18 (m, 5 H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.40-2.56 (m, 2H). MS ESI计算值$C_{23}H_{21}N_9$ $[M + H]^+$ 424, 实测值424.

化合物 **1** 的绝对构型经单晶 X 射线衍射法分析测定：

化合物**1**的晶体由上述实施例所得化合物**1**在甲醇条件下，使用溶剂挥发法，室温经过5天培养获得。晶体属于单斜晶系，空间群为 $P2_1$，晶胞参数：a =16.4650(3) Å，b = 6.85270(10) Å, c = 19.4487(4) Å，$\alpha = \gamma = 90^o$，$\beta = 102.6250(10)^o$，体积 V = 2141.33(7) $Å^3$。

化合物**1**的立体结构椭球图、沿b轴方向的晶胞堆积图以及化合物的绝对构型图见附图1、2和3。化合物**1**的晶体结构数据和参数见表1、2、3、4、5和6。

表 1 晶体结构精修信息表

Identification code	化合物 **1**
Empirical formula	C23 H21 N9
Formula weight	423.49
Temperature	173(2) K
Wavelength	1.54178 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)
Unit cell dimensions	a = 16.4650(3) A alpha = 90 deg. b = 6.85270(10) A beta = 102.6250(10) deg. c = 19.4487(4) A gamma = 90 deg.
Volume	2141.33(7) A^3
Z, Calculated density	4, 1.314 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.680 mm^-1
F(000)	888
Crystal size	0.180 x 0.160 x 0.140 mm
Theta range for data collection	2.328 to 68.308 deg.
Limiting indices	-19<=h<=19, -8<=k<=8, -23<=l<=23

Reflections collected / unique	32705 / 7815 [R(int) = 0.0432]
Completeness to theta= 67.679	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6455
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	7815 / 1 / 579
Goodness-of-fit on F^2	1.045
Final R indices [I>2sigma(I)]	R_1 = 0.0373, wR2 = 0.0954
R indices(all data)	R_1 = 0.0460, wR2 = 0.1009
Absolute structure parameter	0.1(2)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.194 and -0.195 e.A^-3

表 2：晶体的原子坐标($\times 10^4$)和等价各向同性移位参数($Å^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
N(4)	3254(2)	3835(4)	74(1)	30(1)
C(4)	4785(2)	-2118(5)	494(2)	31(1)
N(5)	-1121(2)	4182(5)	-1142(2)	36(1)
C(5)	4266(2)	1212(5)	987(2)	28(1)
N(6)	-389(2)	5067(5)	-1151(1)	28(1)
C(6)	3311(2)	1157(5)	914(2)	25(1)
N(7)	1163(2)	6557(4)	-1080(1)	27(1)
C(7)	3317(2)	-1047(5)	721(2)	31(1)
N(8)	429(2)	12306(5)	-2310(1)	38(1)
C(8)	5790(2)	-4611(6)	1219(2)	41(1)
N(9)	1250(2)	11885(4)	-2103(2)	36(1)
C(9)	3025(2)	1497(5)	1606(2)	31(1)
N(10)	-1353(2)	15203(6)	3741(2)	59(1)
C(10)	3031(2)	3575(7)	1786(2)	34(1)
N(1)	6437(2)	-5286(6)	1324(2)	60(1)
C(1)	4958(2)	-3748(4)	1064(2)	32(1)
N(11)	1961(2)	4389(6)	3083(2)	54(1)
C(11)	2018(2)	2512(5)	116(2)	27(1)
N(12)	1719(2)	5818(4)	4926(2)	32(1)
C(12)	1861(2)	4037(5)	-359(2)	25(1)
N(13)	6094(2)	5412(5)	6130(2)	37(1)
C(13)	2657(2)	4791(5)	-362(2)	29(1)
N(14)	2134(1)	7180(4)	4633(1)	26(1)
C(14)	1084(2)	4899(5)	-755(2)	24(1)
N(15)	5363(2)	4539(5)	6142(1)	28(1)
C(15)	288(2)	4044(5)	-776(2)	26(1)
N(16)	3810(2)	3062(4)	6086(1)	28(1)
C(16)	-40(2)	2403(6)	-516(2)	31(1)
N(17)	3732(2)	-2256(5)	7124(2)	37(1)

C(17)	-898(2)	2563(6)	-756(2)	37(1)
N(18)	4553(2)	-2664(5)	7333(2)	40(1)
C(18)	-314(2)	6803(5)	-1486(2)	29(1)
C(19)	466(2)	7520(5)	-1439(2)	26(1)
C(20)	1389(2)	10158(5)	-1777(2)	32(1)
C(21)	624(2)	9372(5)	-1762(2)	28(1)
C(22)	49(2)	10780(6)	-2099(2)	34(1)
C(23)	1864(2)	13221(6)	-2271(2)	49(1)
C(24)	-462(2)	12034(4)	3830(2)	35(1)
C(25)	248(2)	11877(6)	3418(2)	33(1)
C(26)	746(2)	10735(5)	4059(2)	28(1)
C(27)	206(2)	11704(6)	4512(2)	36(1)
C(28)	1705(2)	10672(5)	4269(2)	33(1)
C(29)	732(2)	8467(5)	4001(2)	27(1)
C(30)	1682(2)	8484(5)	4076(2)	27(1)
C(31)	-962(2)	13824(7)	3773(2)	44(1)
C(32)	1978(2)	8104(6)	3392(2)	34(1)
C(33)	1964(2)	6028(7)	3209(2)	36(1)
C(34)	2963(2)	7071(5)	4881(2)	28(1)
C(35)	3112(2)	5569(5)	5366(2)	25(1)
C(36)	2310(2)	4854(5)	5365(2)	31(1)
C(37)	5867(2)	7032(6)	5743(2)	37(1)
C(38)	5013(2)	7208(6)	5512(2)	32(1)
C(39)	4682(2)	5564(5)	5774(2)	26(1)
C(40)	3885(2)	4718(5)	5761(2)	25(1)
C(41)	4510(2)	2101(5)	6442(2)	27(1)
C(42)	5291(2)	2807(5)	6475(2)	30(1)
C(43)	3594(2)	-529(6)	6786(2)	36(1)
C(44)	4358(2)	257(6)	6769(2)	29(1)
C(45)	4929(2)	-1135(5)	7117(2)	34(1)
C(46)	3125(2)	-3581(6)	7299(2)	51(1)
N(2)	3032(2)	5194(6)	1913(2)	50(1)
C(2)	4724(2)	-2261(5)	1590(2)	29(1)
N(3)	2849(1)	2430(4)	365(1)	24(1)
C(3)	4279(2)	-1029(5)	950(2)	26(1)

表3:成键原子的键长(Å)和键角(°)

N(4)-C(13)	1.323(4)	C(14)-C(15)	1.428(4)
N(4)-N(3)	1.362(4)	N(15)-C(42)	1.369(4)
C(4)-C(3)	1.536(4)	N(15)-C(39)	1.382(4)
C(4)-C(1)	1.555(4)	C(15)-C(16)	1.389(5)
N(5)-C(17)	1.345(5)	N(16)-C(40)	1.317(4)
N(5)-N(6)	1.352(4)	N(16)-C(41)	1.376(4)
C(5)-C(3)	1.538(5)	C(16)-C(17)	1.391(4)

C(5)-C(6)	1.547(4)	N(17)-C(43)	1.349(5)
N(6)-C(18)	1.374(4)	N(17)-N(18)	1.354(4)
N(6)-C(15)	1.381(4)	N(17)-C(46)	1.445(4)
C(6)-N(3)	1.458(4)	N(18)-C(45)	1.331(5)
C(6)-C(9)	1.539(5)	C(18)-C(19)	1.360(4)
C(6)-C(7)	1.557(5)	C(19)-C(21)	1.465(5)
N(7)-C(14)	1.320(4)	C(20)-C(21)	1.375(4)
N(7)-C(19)	1.375(4)	C(21)-C(22)	1.409(5)
C(7)-C(3)	1.549(4)	C(24)-C(31)	1.468(5)
N(8)-C(22)	1.328(4)	C(24)-C(27)	1.544(4)
N(8)-N(9)	1.355(4)	C(24)-C(25)	1.559(4)
C(8)-N(1)	1.139(4)	C(25)-C(26)	1.545(5)
C(8)-C(1)	1.461(4)	C(26)-C(27)	1.532(5)
N(9)-C(20)	1.339(4)	C(26)-C(28)	1.542(4)
N(9)-C(23)	1.453(4)	C(26)-C(29)	1.559(5)
C(9)-C(10)	1.466(5)	C(28)-C(30)	1.544(5)
N(10)-C(31)	1.138(5)	C(29)-C(30)	1.538(4)
C(10)-N(2)	1.136(5)	C(30)-C(32)	1.536(5)
C(1)-C(2)	1.552(4)	C(32)-C(33)	1.466(6)
N(11)-C(33)	1.149(6)	C(34)-C(35)	1.381(4)
C(11)-N(3)	1.348(3)	C(35)-C(36)	1.407(4)
C(11)-C(12)	1.381(4)	C(35)-C(40)	1.458(4)
N(12)-C(36)	1.323(4)	C(37)-C(38)	1.384(4)
N(12)-N(14)	1.355(4)	C(38)-C(39)	1.396(5)
C(12)-C(13)	1.410(4)	C(39)-C(40)	1.430(4)
C(12)-C(14)	1.467(4)	C(41)-C(42)	1.362(4)
N(13)-C(37)	1.348(5)	C(41)-C(44)	1.461(5)
N(13)-N(15)	1.350(4)	C(43)-C(44)	1.375(5)
N(14)-C(34)	1.346(3)	C(44)-C(45)	1.405(5)
N(14)-C(30)	1.474(4)	C(2)-C(3)	1.550(4)
C(13)-N(4)-N(3)	104.7(2)	C(20)-C(21)-C(19)	126.7(3)
C(3)-C(4)-C(1)	88.6(2)	C(22)-C(21)-C(19)	128.9(3)
C(17)-N(5)-N(6)	104.0(3)	N(8)-C(22)-C(21)	111.6(3)
C(3)-C(5)-C(6)	89.8(3)	C(31)-C(24)-C(27)	118.0(3)
N(5)-N(6)-C(18)	124.5(3)	C(31)-C(24)-C(25)	119.4(3)
N(5)-N(6)-C(15)	112.6(3)	C(27)-C(24)-C(25)	87.5(2)
C(18)-N(6)-C(15)	123.0(3)	C(26)-C(25)-C(24)	86.9(2)
N(3)-C(6)-C(9)	109.8(3)	C(27)-C(26)-C(28)	123.2(3)
N(3)-C(6)-C(5)	114.2(3)	C(27)-C(26)-C(25)	88.4(2)
C(9)-C(6)-C(5)	114.5(3)	C(28)-C(26)-C(25)	124.0(3)
N(3)-C(6)-C(7)	115.7(3)	C(27)-C(26)-C(29)	118.2(3)
C(9)-C(6)-C(7)	112.1(3)	C(28)-C(26)-C(29)	89.4(3)
C(5)-C(6)-C(7)	89.2(3)	C(25)-C(26)-C(29)	116.8(3)
C(14)-N(7)-C(19)	119.8(3)	C(26)-C(27)-C(24)	87.9(2)

C(3)-C(7)-C(6)	89.0(2)	C(26)-C(28)-C(30)	89.7(3)
C(22)-N(8)-N(9)	104.3(3)	C(30)-C(29)-C(26)	89.3(3)
N(1)-C(8)-C(1)	178.5(4)	N(14)-C(30)-C(32)	109.2(3)
C(20)-N(9)-N(8)	112.7(3)	N(14)-C(30)-C(29)	113.9(3)
C(20)-N(9)-C(23)	127.5(3)	C(32)-C(30)-C(29)	115.1(3)
N(8)-N(9)-C(23)	119.8(3)	N(14)-C(30)-C(28)	115.4(3)
C(10)-C(9)-C(6)	111.7(3)	C(32)-C(30)-C(28)	112.3(3)
N(2)-C(10)-C(9)	178.7(5)	C(29)-C(30)-C(28)	90.0(3)
C(8)-C(1)-C(2)	119.1(3)	N(10)-C(31)-C(24)	178.7(4)
C(8)-C(1)-C(4)	117.1(3)	C(33)-C(32)-C(30)	112.6(3)
C(2)-C(1)-C(4)	88.0(2)	N(11)-C(33)-C(32)	178.3(5)
N(3)-C(11)-C(12)	107.4(3)	N(14)-C(34)-C(35)	107.5(3)
C(36)-N(12)-N(14)	104.3(2)	C(34)-C(35)-C(36)	103.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)	104.0(3)	C(34)-C(35)-C(40)	131.5(3)
C(11)-C(12)-C(14)	132.1(3)	C(36)-C(35)-C(40)	124.9(3)
C(13)-C(12)-C(14)	123.7(3)	N(12)-C(36)-C(35)	112.6(3)
C(37)-N(13)-N(15)	103.6(3)	N(13)-C(37)-C(38)	113.0(3)
N(4)-C(13)-C(12)	112.1(3)	C(37)-C(38)-C(39)	105.2(3)
C(34)-N(14)-N(12)	112.1(3)	N(15)-C(39)-C(38)	105.2(3)
C(34)-N(14)-C(30)	127.4(3)	N(15)-C(39)-C(40)	116.1(3)
N(12)-N(14)-C(30)	120.4(2)	C(38)-C(39)-C(40)	138.7(3)
N(7)-C(14)-C(15)	121.7(3)	N(16)-C(40)-C(39)	121.5(3)
N(7)-C(14)-C(12)	115.5(3)	N(16)-C(40)-C(35)	115.7(3)
C(15)-C(14)-C(12)	122.7(3)	C(39)-C(40)-C(35)	122.7(3)
N(13)-N(15)-C(42)	124.2(3)	C(42)-C(41)-N(16)	122.1(3)
N(13)-N(15)-C(39)	113.0(3)	C(42)-C(41)-C(44)	122.5(3)
C(42)-N(15)-C(39)	122.8(3)	N(16)-C(41)-C(44)	115.4(3)
N(6)-C(15)-C(16)	105.7(3)	C(41)-C(42)-N(15)	117.6(3)
N(6)-C(15)-C(14)	115.8(3)	N(17)-C(43)-C(44)	107.4(3)
C(16)-C(15)-C(14)	138.5(3)	C(43)-C(44)-C(45)	104.0(3)
C(40)-N(16)-C(41)	119.8(3)	C(43)-C(44)-C(41)	126.4(3)
C(15)-C(16)-C(17)	105.1(3)	C(45)-C(44)-C(41)	129.6(3)
C(43)-N(17)-N(18)	112.2(3)	N(18)-C(45)-C(44)	112.2(3)
C(43)-N(17)-C(46)	128.0(3)	C(3)-C(2)-C(1)	88.2(2)
N(18)-N(17)-C(46)	119.8(3)	C(11)-N(3)-N(4)	111.8(3)
N(5)-C(17)-C(16)	112.7(3)	C(11)-N(3)-C(6)	127.9(3)
C(45)-N(18)-N(17)	104.2(3)	N(4)-N(3)-C(6)	120.2(2)
C(19)-C(18)-N(6)	117.5(3)	C(4)-C(3)-C(5)	121.8(3)
C(18)-C(19)-N(7)	122.1(3)	C(4)-C(3)-C(7)	118.6(3)
C(18)-C(19)-C(21)	122.6(3)	C(5)-C(3)-C(7)	89.8(3)
N(7)-C(19)-C(21)	115.2(3)	C(4)-C(3)-C(2)	88.8(2)
N(9)-C(20)-C(21)	107.1(3)	C(5)-C(3)-C(2)	121.0(3)
C(20)-C(21)-C(22)	104.3(3)	C(7)-C(3)-C(2)	120.0(3)

表4：原子间扭角值(°)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(4)	28(1)	28(2)	34(2)	5(1)	4(1)	-4(1)
C(4)	32(2)	26(2)	36(2)	-1(2)	9(2)	5(2)
N(5)	25(1)	35(2)	49(2)	9(2)	10(1)	-1(2)
C(5)	24(2)	23(2)	37(2)	1(2)	6(2)	2(2)
N(6)	22(1)	30(2)	31(2)	3(1)	5(1)	3(1)
C(6)	23(2)	22(2)	30(2)	3(2)	5(1)	0(2)
N(7)	29(1)	24(2)	27(2)	2(1)	3(1)	1(1)
C(7)	25(2)	22(2)	42(2)	2(2)	1(2)	0(2)
N(8)	52(2)	28(2)	31(2)	7(2)	0(1)	0(2)
C(8)	38(2)	33(2)	49(2)	2(2)	6(2)	7(2)
N(9)	46(2)	29(2)	33(2)	4(1)	6(1)	-9(2)
C(9)	25(2)	35(2)	32(2)	5(2)	6(2)	2(2)
N(10)	48(2)	60(2)	66(2)	4(2)	8(2)	23(2)
C(10)	28(2)	45(3)	33(2)	1(2)	12(2)	0(2)
N(1)	38(2)	62(2)	79(2)	11(2)	9(2)	22(2)
C(1)	28(1)	23(1)	42(2)	1(1)	2(1)	1(1)
N(11)	59(2)	52(2)	58(2)	-3(2)	31(2)	4(2)
C(11)	21(1)	28(2)	32(2)	3(2)	5(1)	0(2)
N(12)	26(1)	32(2)	37(2)	9(1)	6(1)	-2(1)
C(12)	25(2)	23(2)	26(2)	-2(1)	6(1)	-1(2)
N(13)	24(1)	40(2)	46(2)	7(2)	9(1)	-2(2)
C(13)	28(2)	27(2)	30(2)	7(2)	2(1)	-1(2)
N(14)	22(1)	26(2)	29(2)	4(1)	5(1)	1(1)
C(14)	24(2)	23(2)	23(2)	-1(2)	3(1)	2(2)
N(15)	23(1)	28(2)	32(2)	3(1)	7(1)	0(1)
C(15)	27(2)	27(2)	23(2)	1(2)	6(1)	2(2)
N(16)	30(1)	26(2)	26(2)	3(1)	3(1)	2(1)
C(16)	29(2)	31(2)	33(2)	7(2)	7(1)	2(2)
N(17)	46(2)	29(2)	34(2)	7(1)	4(1)	-5(2)
C(17)	30(2)	34(2)	48(2)	7(2)	13(2)	-3(2)
N(18)	51(2)	30(2)	36(2)	6(2)	0(1)	0(2)
C(18)	28(2)	28(2)	31(2)	6(2)	4(1)	4(2)
C(19)	28(2)	24(2)	24(2)	1(2)	4(1)	3(2)
C(20)	36(2)	26(2)	30(2)	5(2)	2(2)	-3(2)
C(21)	33(2)	23(2)	26(2)	-1(2)	3(1)	0(2)
C(22)	39(2)	31(2)	29(2)	4(2)	-1(2)	4(2)
C(23)	65(2)	36(2)	48(2)	4(2)	20(2)	-14(2)
C(24)	27(1)	34(2)	43(2)	1(1)	7(1)	3(1)
C(25)	30(2)	37(2)	33(2)	7(2)	9(1)	4(2)
C(26)	28(2)	24(2)	31(2)	4(1)	5(2)	2(2)
C(27)	39(2)	39(2)	28(2)	4(2)	7(2)	9(2)
C(28)	29(2)	28(2)	41(2)	4(2)	3(2)	1(2)

C(29)	20(2)	29(2)	31(2)	4(2)	3(1)	0(2)
C(30)	21(2)	29(2)	30(2)	7(2)	1(1)	3(2)
C(31)	33(2)	50(2)	48(2)	3(2)	5(2)	12(2)
C(32)	27(2)	43(2)	31(2)	10(2)	6(2)	3(2)
C(33)	27(2)	51(3)	34(2)	4(2)	12(2)	5(2)
C(34)	22(1)	28(2)	32(2)	5(2)	5(1)	0(2)
C(35)	25(2)	24(2)	25(2)	-1(1)	3(1)	2(2)
C(36)	29(2)	27(2)	34(2)	8(2)	4(1)	-2(2)
C(37)	32(2)	36(2)	42(2)	9(2)	10(2)	-3(2)
C(38)	32(2)	28(2)	35(2)	5(2)	9(1)	-1(2)
C(39)	25(2)	25(2)	25(2)	1(2)	4(1)	5(2)
C(40)	29(2)	24(2)	22(2)	-2(2)	7(1)	0(2)
C(41)	30(2)	26(2)	24(2)	1(2)	2(1)	0(2)
C(42)	28(2)	26(2)	33(2)	5(2)	5(1)	6(2)
C(43)	37(2)	32(2)	36(2)	5(2)	5(2)	0(2)
C(44)	34(2)	27(2)	24(2)	3(2)	1(1)	0(2)
C(45)	38(2)	26(2)	35(2)	4(2)	0(2)	-3(2)
C(46)	63(2)	40(2)	48(2)	7(2)	12(2)	-18(2)
N(2)	58(2)	42(2)	58(2)	-4(2)	31(2)	0(2)
C(2)	29(2)	24(2)	32(2)	5(2)	2(1)	4(2)
N(3)	22(1)	22(1)	28(2)	3(1)	4(1)	0(1)
C(3)	24(2)	23(2)	29(2)	2(1)	3(1)	1(2)

表 5:氢键列表

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	5290	-1413	435	37
H(4B)	4450	-2558	34	37
H(5A)	4440	1860	588	34
H(5B)	4573	1747	1443	34
H(7A)	3044	-1897	1015	37
H(7B)	3105	-1320	214	37
H(9A)	2455	974	1559	37
H(9B)	3397	780	1992	37
H(1)	4525	-4792	951	38
H(11)	1615	1675	244	33
H(13)	2753	5861	-645	35
H(16)	257	1391	-234	37
H(17)	-1284	1629	-659	44
H(18)	-790	7476	-1740	35
H(20)	1916	9583	-1590	38
H(22)	-538	10653	-2167	41
H(23A)	2414	12905	-1983	73
H(23B)	1716	14563	-2173	73
H(23C)	1874	13097	-2771	73

H(24)	-835	10869	3730	42
H(25A)	101	11100	2980	40
H(25B)	499	13144	3335	40
H(27A)	445	12923	4745	43
H(27B)	30	10810	4852	43
H(28A)	1932	10935	4775	40
H(28B)	1980	11498	3970	40
H(29A)	550	7805	4394	33
H(29B)	421	7972	3540	33
H(32A)	1616	8830	3002	41
H(32B)	2552	8607	3446	41
H(34)	3371	7879	4747	33
H(36)	2206	3795	5649	37
H(37)	6252	7958	5639	44
H(38)	4717	8228	5235	38
H(42)	5769	2122	6720	36
H(43)	3067	40	6595	43
H(45)	5516	-1001	7189	41
H(46A)	2568	-3010	7156	76
H(46B)	3253	-3812	7809	76
H(46C)	3143	-4822	7052	76
H(2A)	4345	-2792	1876	35
H(2B)	5209	-1602	1892	35

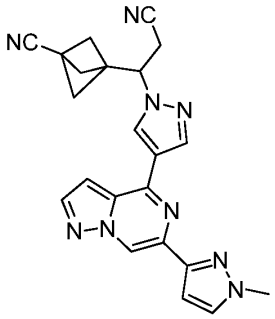
表 6:扭角列表

C(17)-N(5)-N(6)-C(18)	-179.6(3)	C(34)-N(14)-C(30)-C(29)	-170.8(3)
C(17)-N(5)-N(6)-C(15)	-0.3(4)	N(12)-N(14)-C(30)-C(29)	13.5(4)
C(3)-C(5)-C(6)-N(3)	-129.1(3)	C(34)-N(14)-C(30)-C(28)	-68.6(4)
C(3)-C(5)-C(6)-C(9)	103.0(3)	N(12)-N(14)-C(30)-C(28)	115.7(3)
C(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-11.1(3)	C(26)-C(29)-C(30)-N(14)	127.8(3)
N(3)-C(6)-C(7)-C(3)	127.7(3)	C(26)-C(29)-C(30)-C(32)	-105.0(4)
C(9)-C(6)-C(7)-C(3)	-105.3(3)	C(26)-C(29)-C(30)-C(28)	9.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(3)	11.0(3)	C(26)-C(28)-C(30)-N(14)	-126.6(3)
C(22)-N(8)-N(9)-C(20)	0.3(4)	C(26)-C(28)-C(30)-C(32)	107.4(3)
C(22)-N(8)-N(9)-C(23)	177.6(3)	C(26)-C(28)-C(30)-C(29)	-9.9(3)
N(3)-C(6)-C(9)-C(10)	-50.5(4)	N(14)-C(30)-C(32)-C(33)	50.2(4)
C(5)-C(6)-C(9)-C(10)	79.6(4)	C(29)-C(30)-C(32)-C(33)	-79.3(4)
C(7)-C(6)-C(9)-C(10)	179.3(3)	C(28)-C(30)-C(32)-C(33)	179.5(3)
C(3)-C(4)-C(1)-C(8)	-140.9(3)	N(12)-N(14)-C(34)-C(35)	-0.2(4)
C(3)-C(4)-C(1)-C(2)	-18.9(2)	C(30)-N(14)-C(34)-C(35)	-176.2(3)
N(3)-C(11)-C(12)-C(13)	0.4(3)	N(14)-C(34)-C(35)-C(36)	0.3(4)
N(3)-C(11)-C(12)-C(14)	-175.3(3)	N(14)-C(34)-C(35)-C(40)	175.4(3)
N(3)-N(4)-C(13)-C(12)	0.4(4)	N(14)-N(12)-C(36)-C(35)	0.2(4)
C(11)-C(12)-C(13)-N(4)	-0.5(4)	C(34)-C(35)-C(36)-N(12)	-0.3(4)

C(14)-C(12)-C(13)-N(4)	175.6(3)	C(40)-C(35)-C(36)-N(12)	-175.8(3)
C(36)-N(12)-N(14)-C(34)	0.0(4)	N(15)-N(13)-C(37)-C(38)	0.2(4)
C(36)-N(12)-N(14)-C(30)	176.4(3)	N(13)-C(37)-C(38)-C(39)	-0.2(4)
C(19)-N(7)-C(14)-C(15)	1.2(5)	N(13)-N(15)-C(39)-C(38)	-0.1(4)
C(19)-N(7)-C(14)-C(12)	-177.2(3)	C(42)-N(15)-C(39)-C(38)	-179.4(3)
C(11)-C(12)-C(14)-N(7)	169.5(3)	N(13)-N(15)-C(39)-C(40)	179.6(3)
C(13)-C(12)-C(14)-N(7)	-5.4(5)	C(42)-N(15)-C(39)-C(40)	0.4(5)
C(11)-C(12)-C(14)-C(15)	-8.8(6)	C(37)-C(38)-C(39)-N(15)	0.2(4)
C(13)-C(12)-C(14)-C(15)	176.3(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-179.5(4)
C(37)-N(13)-N(15)-C(42)	179.2(3)	C(41)-N(16)-C(40)-C(39)	-0.6(5)
C(37)-N(13)-N(15)-C(39)	0.0(4)	C(41)-N(16)-C(40)-C(35)	176.7(3)
N(5)-N(6)-C(15)-C(16)	0.2(4)	N(15)-C(39)-C(40)-N(16)	0.3(5)
C(18)-N(6)-C(15)-C(16)	179.5(3)	C(38)-C(39)-C(40)-N(16)	180.0(4)
N(5)-N(6)-C(15)-C(14)	-179.5(3)	N(15)-C(39)-C(40)-C(35)	-176.8(3)
C(18)-N(6)-C(15)-C(14)	-0.1(5)	C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	2.9(6)
N(7)-C(14)-C(15)-N(6)	-0.5(5)	C(34)-C(35)-C(40)-N(16)	-168.0(3)
C(12)-C(14)-C(15)-N(6)	177.7(3)	C(36)-C(35)-C(40)-N(16)	6.2(5)
N(7)-C(14)-C(15)-C(16)	-179.9(4)	C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	9.3(5)
C(12)-C(14)-C(15)-C(16)	-1.7(6)	C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	-176.5(3)
N(6)-C(15)-C(16)-C(17)	0.0(4)	C(40)-N(16)-C(41)-C(42)	0.1(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	179.5(4)	C(40)-N(16)-C(41)-C(44)	-178.6(3)
N(6)-N(5)-C(17)-C(16)	0.3(4)	N(16)-C(41)-C(42)-N(15)	0.6(5)
C(15)-C(16)-C(17)-N(5)	-0.2(4)	C(44)-C(41)-C(42)-N(15)	179.2(3)
C(43)-N(17)-N(18)-C(45)	0.2(4)	N(13)-N(15)-C(42)-C(41)	-180.0(3)
C(46)-N(17)-N(18)-C(45)	-177.3(3)	C(39)-N(15)-C(42)-C(41)	-0.8(5)
N(5)-N(6)-C(18)-C(19)	179.3(3)	N(18)-N(17)-C(43)-C(44)	-0.2(4)
C(15)-N(6)-C(18)-C(19)	0.0(5)	C(46)-N(17)-C(43)-C(44)	177.1(3)
N(6)-C(18)-C(19)-N(7)	0.7(5)	N(17)-C(43)-C(44)-C(45)	0.1(4)
N(6)-C(18)-C(19)-C(21)	-178.8(3)	N(17)-C(43)-C(44)-C(41)	178.7(3)
C(14)-N(7)-C(19)-C(18)	-1.3(5)	C(42)-C(41)-C(44)-C(43)	177.4(4)
C(14)-N(7)-C(19)-C(21)	178.3(3)	N(16)-C(41)-C(44)-C(43)	-3.9(5)
N(8)-N(9)-C(20)-C(21)	0.0(4)	C(42)-C(41)-C(44)-C(45)	-4.4(6)
C(23)-N(9)-C(20)-C(21)	-177.1(3)	N(16)-C(41)-C(44)-C(45)	174.3(3)
N(9)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.2(4)	N(17)-N(18)-C(45)-C(44)	-0.1(4)
N(9)-C(20)-C(21)-C(19)	-178.0(3)	C(43)-C(44)-C(45)-N(18)	0.0(4)
C(18)-C(19)-C(21)-C(20)	-176.1(3)	C(41)-C(44)-C(45)-N(18)	-178.5(3)
N(7)-C(19)-C(21)-C(20)	4.3(5)	C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	138.9(3)
C(18)-C(19)-C(21)-C(22)	6.6(5)	C(4)-C(1)-C(2)-C(3)	18.7(2)
N(7)-C(19)-C(21)-C(22)	-172.9(3)	C(12)-C(11)-N(3)-N(4)	-0.2(4)
N(9)-N(8)-C(22)-C(21)	-0.4(4)	C(12)-C(11)-N(3)-C(6)	175.3(3)
C(20)-C(21)-C(22)-N(8)	0.4(4)	C(13)-N(4)-N(3)-C(11)	-0.1(4)
C(19)-C(21)-C(22)-N(8)	178.2(3)	C(13)-N(4)-N(3)-C(6)	-176.0(3)
C(31)-C(24)-C(25)-C(26)	143.5(3)	C(9)-C(6)-N(3)-C(11)	-59.1(4)
C(27)-C(24)-C(25)-C(26)	22.5(3)	C(5)-C(6)-N(3)-C(11)	170.7(3)

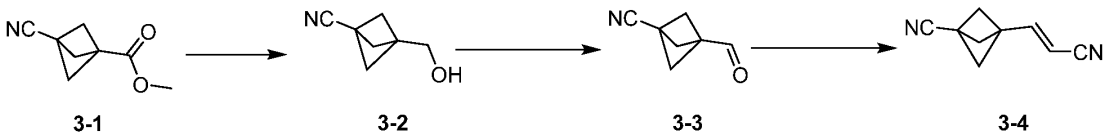
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-22.7(3)	C(7)-C(6)-N(3)-C(11)	69.1(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(28)	-152.7(3)	C(9)-C(6)-N(3)-N(4)	116.0(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(29)	98.4(3)	C(5)-C(6)-N(3)-N(4)	-14.2(4)
C(28)-C(26)-C(27)-C(24)	153.5(3)	C(7)-C(6)-N(3)-N(4)	-115.7(3)
C(25)-C(26)-C(27)-C(24)	22.9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(5)	145.4(3)
C(29)-C(26)-C(27)-C(24)	-96.9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(7)	-105.0(3)
C(31)-C(24)-C(27)-C(26)	-144.9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(2)	18.9(2)
C(25)-C(24)-C(27)-C(26)	-22.7(3)	C(6)-C(5)-C(3)-C(4)	135.4(3)
C(27)-C(26)-C(28)-C(30)	133.7(4)	C(6)-C(5)-C(3)-C(7)	11.2(3)
C(25)-C(26)-C(28)-C(30)	-112.6(4)	C(6)-C(5)-C(3)-C(2)	-114.4(3)
C(29)-C(26)-C(28)-C(30)	9.8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(4)	-137.9(3)
C(27)-C(26)-C(29)-C(30)	-137.8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(5)	-11.1(3)
C(28)-C(26)-C(29)-C(30)	-9.8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(2)	115.3(3)
C(25)-C(26)-C(29)-C(30)	118.6(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-19.0(2)
C(34)-N(14)-C(30)-C(32)	59.0(4)	C(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-146.1(3)
N(12)-N(14)-C(30)-C(32)	-116.8(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	103.8(3)

实施例 3

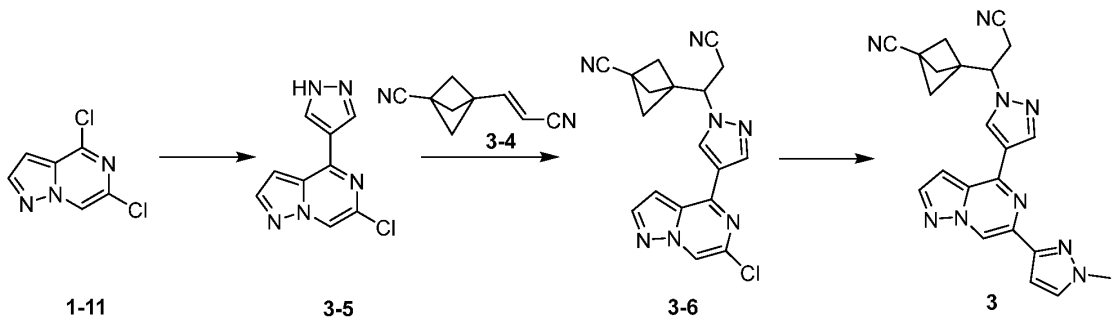


3

合成路线：



3-1 3-2 3-3 3-4



1-11 3-5 3-4 3-6 3

步骤 1:化合物 **3-2** 的合成

化合物**3-1**(1.03 g，6.81 mmol)溶于THF(25 mL)中，0℃滴加硼氢化锂四氢呋喃溶液(2 M，3.41 mL)， 然后15℃下搅拌16小时。反应混合物通过加入1M 盐酸10 mL淬灭，然后在减压下除去四氢呋喃，残余物用30 mL H_2O稀释，并用乙酸乙酯40 mL(20 mL×2)萃取，合并的有机层用20 mL盐水(20mL)洗涤，干燥，过滤并减压浓缩，通过柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到化合物**3-2**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60 (s, 2H), 2.20 (s, 6H).

步骤 2:化合物 **3-3** 的合成

50 mL的圆底烧瓶中加入在10 mL DCM和草酰氯(896.66 mg，7.06 mmol，618.39 μL)，冷却至-65℃。-65℃的情况下，在10分钟内滴加二甲基亚砜(1.10 g，14.13 mmol，1.10 mL)，搅拌10分钟，化合物**3-2**(580 mg，4.71 mmol)溶于5 ml二氯甲烷中，-65℃滴加到反应体系。反应将混合物在相同温度下搅拌1小时，在-65℃下于10分钟内加入TEA(2.38 g，23.55 mmol，3.28 mL)。反应混合物用水稀释，并用二氯甲烷萃取，合并的有机层用1M盐酸水溶液和盐水荡洗，干燥浓缩，得到化合物**3-3**。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 2.52 (s, 6H).

步骤 3:化合物 **3-4** 的合成

氰甲基磷酸二乙酯(754.56 mg，4.26 mmol，685.96 μL)，溴化锂(462.44 mg，5.32 mmol，133.65 μL)和三乙胺(718.39 mg，7.10 mmol，988.16 μL)加入到 THF(6 mL)中，化合物 **3-3**(430 mg，3.55 mmol)溶于 THF(4 mL)中，将后者加入到前者体系中， 15℃搅拌 16 小时。混合物用水稀释并用乙酸乙酯(20mL×1)萃取，合并的有机层用 20mL 盐水(20 mL×1)洗涤，干燥浓缩，通过柱色谱法纯化(石油醚：乙酸乙酯=3:1)，得到化合物 **3-4**。 ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H).

步骤 4:化合物 **3-5** 的合成

化合物 **1-11**(5.5 g，29.25 mmol)，4-吡唑硼酸噸哪醇酯(6.81 g，35.10 mmol)，$Pd(PPh_3)_4$(3.38 g，2.93 mmol)，碳酸钠(6.20 g，58.51 mmol)加入到二氧六环(60 mL)和水(15mL)，在氮气氛围下 50℃下搅拌 16 小时。用水稀释，用 EA 120 mL(60 mL×2)萃取母液，合并的有机层用 60mL 盐水(60mL×1)洗涤，干燥浓缩，通过柱色谱法纯化(石油醚：乙酸乙酯=0:1)，得到化合物 **3-5**。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H).

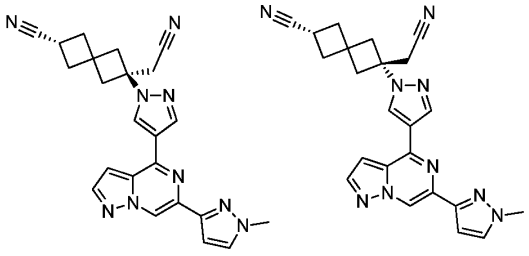
步骤 5:化合物 **3-6** 的合成

将 **3-5**(150 mg，682.97 μmol)溶于乙腈(4 mL)中，加入 DBU(103.97 mg ，682.97 μmol)和 **3-4**(108.31 mg，751.27 μmol)，15℃搅拌 1 小时。减压浓缩，通过柱色谱法纯化(石油醚：乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **3-6**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 6H).

步骤 6:化合物 **3** 的三氟乙酸盐的合成

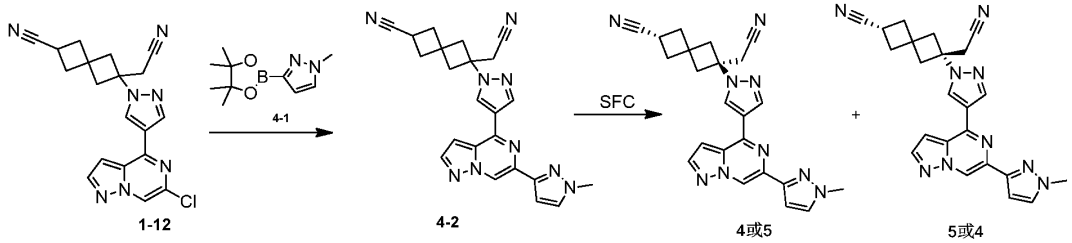
化合物 **3-6**(180 mg，494.77 μmol)，1-甲基吡唑-3-噸哪醇硼酸酯(113.24 mg，544.25 μmol)，Xphos-Pd-G2(77.86 mg，98.95 μmol)和碳酸钠(157.32 mg，1.48 mmol)，加入到将水(1mL)和二氧六环(4 mL)中，在氮气下在 100℃下搅拌 16 小时。反应混合物在减压下浓缩干，用 20 mL 水稀释，并用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取，合并的有机层盐水(20 mL)洗涤，干燥浓缩，通过柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯=0:1)和高效液相色谱法纯化(柱型：Phenomenex Synergi C18 150mm*25mm*10μm; 流动相: [水(0.1 %三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 38%-58%, 10 分钟)，得到化合物 **3**。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 6H). MS ESI 计算值 $C_{22}H_{19}N_9$ $[M+H]^+$ 410, 实测值 410.

实施例 4 和 5



4或5 5或4

合成路线：



1-12 4-1 4-2 SFC 4或5 5或4

步骤 1: 化合物 **4-2** 的合成

25 ℃氮气保护下，将化合物 **1-12**(0.36 g, 952.81 μmol)，化合物 **4-1**(218.07 mg, 1.05 mmol)，BrettPhos Pd G3(149.93 mg, 190.56 μmol)和 Na_2CO_3(302.96 mg, 2.86 mmol)的混合物中加入二氧六环(8 mL)和水(2 mL)，所得混合物减压抽真空充氮气三次后，加热至 100 ℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液用水(5 mL)稀释后，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1 到 2:1)得化合物 **4-2**。MS ESI 计算值 $C_{23}H_{21}N_9$ $[M+H]^+$ 424, 实测值 424.

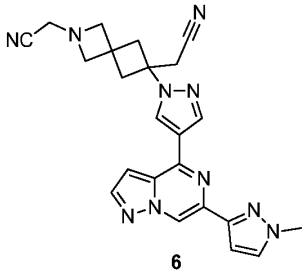
步骤 2: 化合物化合物 **4** 和 **5** 的合成

化合物 **4-2** 采用手性拆分(手性柱型号: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm*10 μm); 流动相:A: 二氧化碳，B: 0.1%氨水/甲醇，0.1%氨水/甲醇与超临界流体二氧化碳从 60%到 60%, 流速 70mL/min)，拆分后得到化合物 **4** 和化合物 **5**，（分析方法：柱型 Amycoat 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 甲醇+乙腈(0.05%二乙胺)；梯度：60% 甲醇+乙腈(0.05% 二乙胺)；流速 3 mL/min；柱温 35℃）。保留时间分别为 1.045 min，1.375 min。

化合物 **4**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 4H), 2.79 (dt, J = 2.3, 13.8 Hz, 2H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{21}N_9$ $[M+H]^+$ 424, 实测值 424.

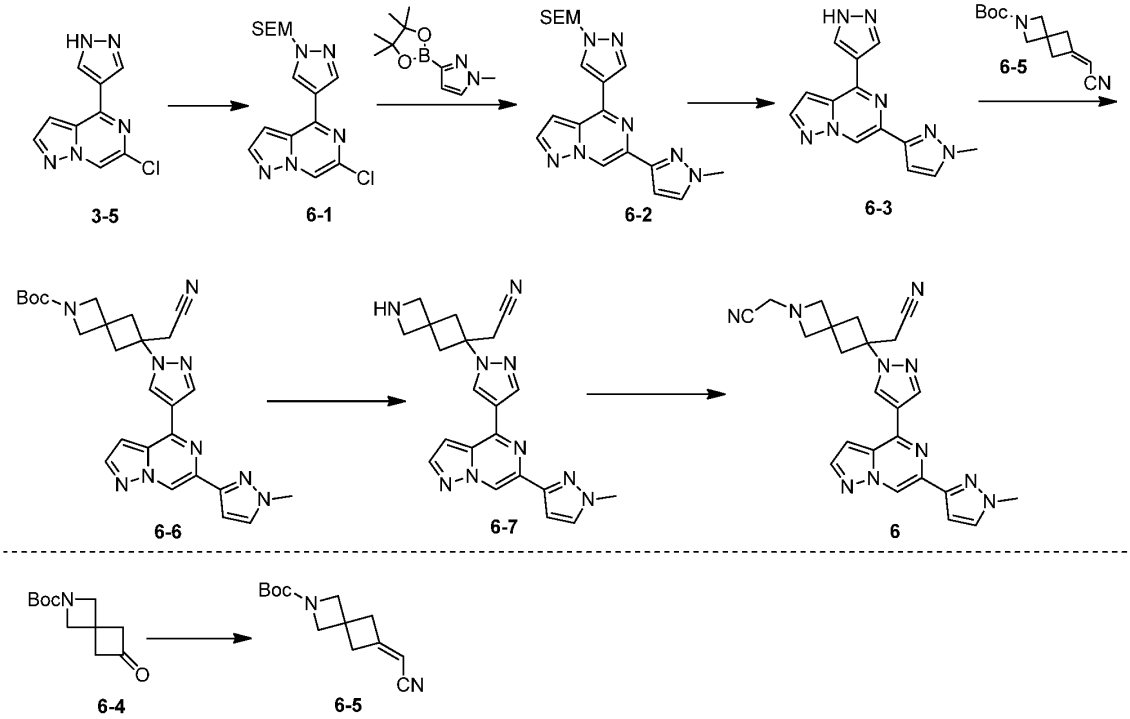
化合物 **5**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 4H), 2.79 (dt, J = 2.2, 13.7 Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{21}N_9$ $[M+H]^+$ 424, 实测值 424.

实施例 6



6

合成路线：



步骤 1: 化合物 **6-1** 的合成

化合物 **3-5**(1.19 g，5.42 mmol)溶于无水 THF(18 mL)中，0℃分批加入氢化钠(325.06 mg，8.13 mmol，60%纯度)，0℃下搅拌 0.5 小时。0℃下逐滴加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯(993.66 mg，5.96mmol)，升温至 20℃并搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 60 mL 水稀释，并用乙酸乙酯(30mL×2)萃取，合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)纯化，得化合物 **6-1**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-8.11 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.96 (s, 2H), 0.03 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 **6-2** 的合成

化合物 **6-1**(1.65 g，4.72 mmol)，1-甲基吡唑-3-嘧啶醇硼酸酯(1.08 g，5.19 mmol)，X-Phos Pd G2(742.08 mg，943.15 μmol)和碳酸钠(1.50 g，14.15 mmol)加入到 H_2O(6 mL)和将二氧六环(25 mL)中，氮气氛围下 100℃下反应 16 小时。反应液用水 80mL 稀释并过滤，母液用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，合并有机层用盐水(60mL×1)洗涤，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝1:2)纯化，得到化合物 **6-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步骤 3:化合物 **6-3** 的合成

化合物 **6-2**(1.76 g，4.45 mmol)溶于盐酸甲醇(4M，25 mL)中，50℃反应 16 小时，减压浓缩，用甲基叔丁基醚(20 mL)稀释，在 15℃下搅拌 30min，过滤，真空干燥，得到化合物 **6-3**。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{11}N_7$ $[M+H]^+$ 266, 实测值 266.

步骤 4: 化合物 **6-5** 的合成

化合物 **6-4**(0.5 g，2.37 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，加入氰甲基膦酸二乙酯(503.09 mg，2.84 mmol)，溴化锂(308.31 mg，3.55 mmol)和三乙胺(478.99 mg，4.73 mmol，658.86 μL)的四氢呋喃(10 mL)溶液，15℃反应 2 小时。反应液用 50 mL 水稀释，并用乙酸乙酯萃取(30mL×2)，合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤，

硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化，得到化合物 **6-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13-5.27 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 4H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

步骤 5: 化合物 **6-6** 的合成

化合物 **6-3**(0.3 g，994.25 μmol)溶于乙腈(6 mL)中，加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯(454.10 mg，2.98 mmol，449.60 μL)和化合物 **6-5**(256.24 mg，1.09 mmol)，在 15℃下反应 16 小时。减压浓缩干，通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/3)纯化，得到化合物 **6-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

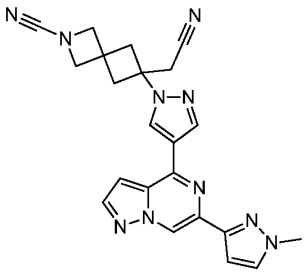
步骤 6:化合物 **6-7** 的合成

化合物 **6-6** 溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(308.00 mg，2.70 mmol，0.2 mL)，15℃反应 0.5 小时。用 25%氨水将反应液的 pH 调节至 7，并减压浓缩干，通过高效液相色谱法(柱：Waters Xbridge 150×25mm×5μm；流动相：[水(10mM 碳酸氢钠)-乙腈]; B(乙腈)%：8%-38%，10 分钟)纯化，得到化合物 **6-7**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.06-3.20 (m, 2H), 2.73-2.96 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{21}H_{21}N_9$ [M + H]$^+$ 400, 实测值 400.

步骤 7:化合物 **6** 的合成

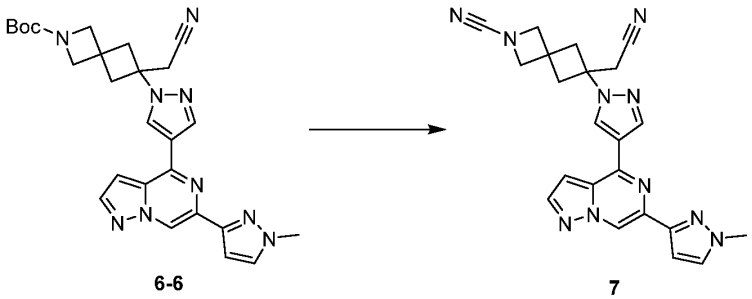
化合物 **6-7**(70 mg，140.12 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(299.44 mg，2.63 mmol，194.44 μL)，15℃下搅拌 0.5 小时。然后加入三乙胺(318.06 mg，3.14 mmol，437.50 μL)和溴乙腈(25.21 mg，210.18 μmol)，反应液在 15℃下搅拌 16 小时。减压浓缩干，通过高效液相色谱法纯化两次，第一次(柱型：Xtimate C18 150*40mm*10μm；流动相：[水(0.05%氨水 v/v)-ACN]；B(ACN)%：20%-50%，10 分钟)，第二次(柱型：WatersXbridge 150*25mm*5μm；流动相：[水(10mM 碳酸氢钠)-ACN]；B(ACN)%:14%-44%,10 分钟)，得到化合物 **6**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1 H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07-8.18 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.80 (s, 1H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}$ [M + H]$^+$ 439, 实测值 439.

实施例 7



7

合成路线：

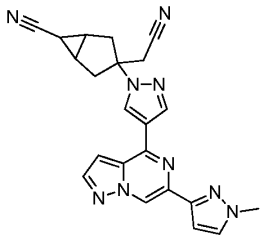


6-6 **7**

化合物 **7** 的合成

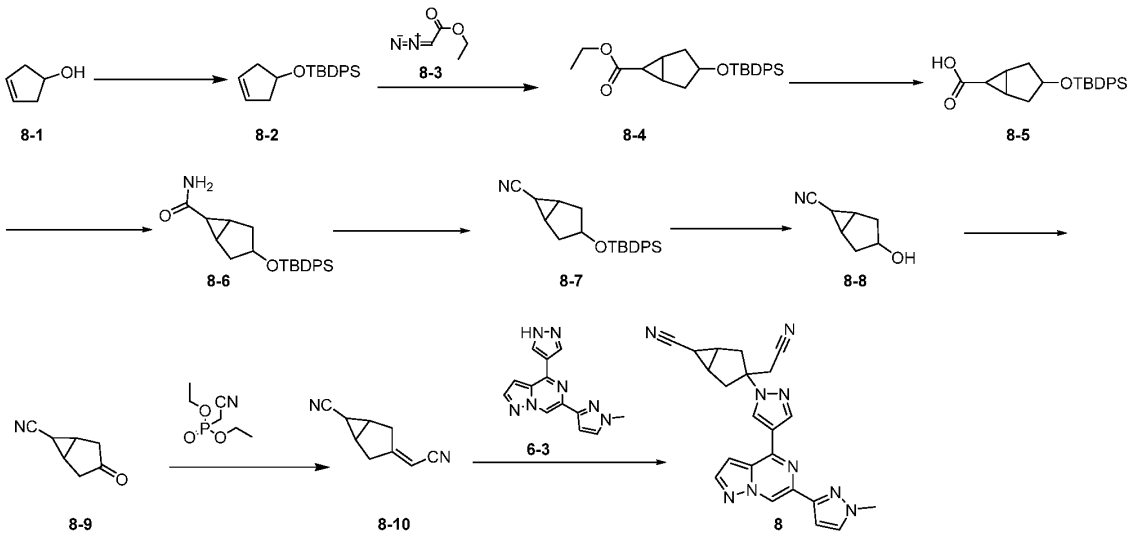
化合物 **6-6**(100 mg，200.17 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(308.00 mg，2.70 mmol，0.2 mL)，15℃下搅拌 0.5 小时。然后加入三乙胺(324.09 mg，3.20 mmol，445.79 μL)，冷却至 0℃，加入溴化腈(0.32 g，3.02 mmol)，在 0℃下搅拌 0.5 小时。反应液用 30 mL 水稀释，并用二氯甲烷 40 mL(20 mL ×2)萃取，合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过高效液相色谱法纯化(柱：Waters Xbridge 150×25mm×5μm；流动相：[水(10mM 碳酸氢钠)-乙腈]；B(ACN)%：14%-44%，10 分钟)，得到化合物 **7**。^{1}HNMR (400 MHz , CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.0, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{22}H_{20}N_{10}$ $[M + H]^+$ 425，实测值 425.

实施例 8



8

合成路线：



步骤 1:化合物 **8-2** 的合成

将化合物 **8-1**(20 g, 237.77 mmol)和咪唑(32.37g, 475.53 mmol)加入到无水二氯甲烷(300 mL)中，0 ℃下滴加叔丁基二苯基氯硅烷(68.62 g, 249.65 mmol, 64.13 mL)，氮气保护下于 20 ℃搅拌 16 小时。反应完毕后，向反应液中加入水(200mL)，用二氯甲烷(100mL×3)萃取，合并的萃取液，用水(200mL ×2)，盐水(200mL×1)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0)得到化合物 **8-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.72 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 5.63 (s, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 4H), 1.07 (s, 9H).

步骤 2:化合物 **8-4** 的合成

将化合物 **8-2**(66 g, 204.64 mmol)和醋酸铑(904.48 mg, 4.09 mmol)加入到无水二氯甲烷(600 mL)中，再滴加化合物 **8-3**(28.02 g, 245.57 mmol, 25.71 mL)的二氯甲烷(200 mL)溶液，约滴加 5 小时。氮气保护下于 20 ℃搅拌 15 小时。反应完毕后，反应液通过硅藻土过滤，滤液浓缩，所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0 到 20:1)得到化合物 **8-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.71 (m, 4H), 7.34-7.47 (m, 6H), 4.19-4.59 (m, 1H), 3.84-4.18 (m, 2H), 2.12-2.49 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 4H), 1.17-1.55 (m, 3H), 1.09-1.15 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 9H).

步骤 3:化合物 **8-5** 的合成

将化合物 **8-4**(55 g, 134.60 mmol)加入到无水乙醇(200 mL)中，再滴加氢氧化钠(16.15 g,403.81 mmol)的水(50 mL)溶液，于 20 ℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液浓缩除去乙醇，用 1M 的盐酸调节 pH 到 3~4，乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并萃取液，浓缩，所得粗品加入到石油醚(450 mL)中，于 20 ℃搅拌 1 小时。过滤得到滤饼，干燥后得到化合物 **8-5**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22-12.70 (brs, 1H), 7.52-7.60 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 6H), 3.87-4.33 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.04 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 0.85-0.98 (m, 9H).

步骤 4:化合物 **8-6** 的合成

将化合物 **8-5**(30 g, 78.83 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中，于 15 ℃依次加入加 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(44.96 g,118.25 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(30.57 g, 236.50 mmol)，25 ℃搅拌 0.5 小时。然后于 15 ℃分批加入氯化铵(12.65 g, 236.50 mmol)，25 ℃搅拌 1 小时。反应完毕后，反应液加入水(200 mL)稀释，乙酸乙酯(300 mL×3)萃取，萃取液合并用盐水(500 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。到化合物 **8-6**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.62 (m, 4H), 7.41-7.51 (m, 6H), 7.21 (brs, 1H), 6.55-6.70 (m, 1H), 3.75-4.20 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.05-1.10 (m, 1H), 0.85-1.04 (m, 9H).

步骤 5:化合物 **8-7** 的合成

将化合物 **8-6**(25.00 g, 65.86 mmol)和三乙胺(33.32 g, 329.32 mmol,45.84 mL)加入到无水二氯甲烷(200 mL)中，于 0 ℃滴加三氟乙酸酐(44.96 g,118.25 mmol)，0℃搅拌 1 小时。反应完毕后，反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)淬灭，二氯甲烷(50 mL×3)萃取，萃取液合并用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1 到 10:1)得到化合物 **8-7**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54-7.60 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 6H), 3.92-4.06 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.39 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H).

步骤 6:化合物 **8-8** 的合成

将化合物 **8-7**(22.00 g, 60.85 mmol)加入到四氢呋喃(200 mL)中，于 15℃滴加入四丁基氟化铵(1 M THF 溶液，91.27 mL)，25 ℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液加入饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭，乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，萃取液合并用盐水(200 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 到 1:2)得到化合物 **8-8**。

步骤 7:化合物 **8-9** 的合成

将化合物 **8-8**(5.5 g,44.66 mmol)加入到二氯甲烷(200 mL)中，于 0℃滴加入戴斯-马丁氧化剂 (28.41 g，66.99 mmol)，25 ℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液加入饱和硫代硫酸钠水溶液(200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)淬灭，20℃搅拌 10 分钟，二氯甲烷(200 mL×3)萃取，萃取液合并用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 到 2:1)得到化合物 **8-9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63-2.73 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 4H), 0.95-1.05 (m, 1H).

步骤 8:化合物 **8-10** 的合成

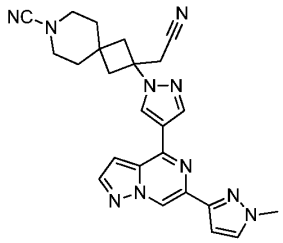
将化合物 **8-9**(7.72 g, 43.59 mmol)，LiBr(5.16 g, 59.44 mmol)和 TEA(8.02 g, 79.25 mmol, 11.03 mL)加入到无水四氢呋喃(50 mL)中，于 25℃滴加氰甲基磷酸二乙酯 (4.80 g，39.62 mmol)的无水四氢呋喃(50 mL)溶液中，25℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，萃取液合并，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 到 3:1)得到化合物

8-10。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33 (s, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 1H).

步骤 9:化合物 **8** 的合成

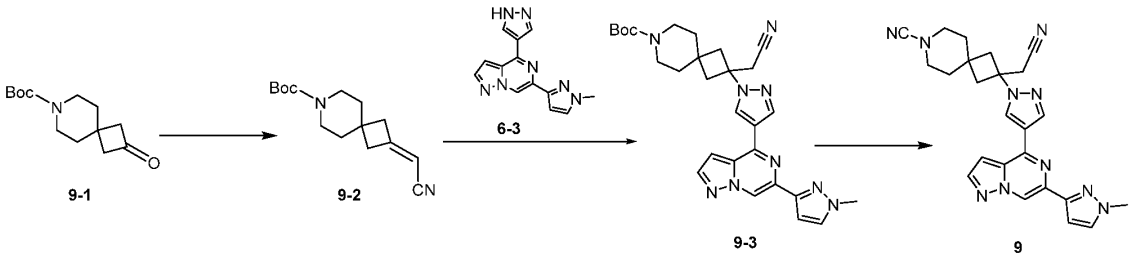
将化合物 **8-10**(0.60 g,1.99 mmol)和碳酸钾(824.47 mg,5.95 mmol)加入到水(12 mL)中，于 20 ℃滴加入化合物 **6-3** (430.03 mg，2.98 mmol)的二氧六环(8 mL) 溶液，80 ℃搅拌 4 小时。反应完毕后，反应液加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，萃取液合并，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品经制备薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=0:1)和制备高效液相色谱纯化(柱型号: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B(ACN)%: 25%-55%,7min)得到化合物 **8**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.33 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 1H), 6.80-6.89 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.09-6.15 (m, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.35-1.65 (m, 3H), 0.66-1.17 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{22}H_{19}N_9$ $[M+H]^+$ 410, 实测值 410.

实施例 9



9

合成路线：



步骤 1:化合物 **9-2** 的合成

氮气氛围下，叔丁醇钾(1 M，4.60 mL)加入到四氢呋喃(5 mL)中，0℃向上述溶液中加入氰甲基膦酸二乙酯(814.22 mg，4.60 mmol，740.20 μL)，并在 0℃下搅拌 20 分钟。**9-1**(1g，4.18 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，加入到上述溶液中，在 20℃下搅拌 2 小时。反应混合物倒入水(100 mL)中，用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取，盐水(80 mL)洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩至干，通过硅胶柱纯化(石油醚：乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **9-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.20-5.30 (m, 1 H), 3.20-3.45 (m, 4 H), 2.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 2.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 1.50-1.65 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H).

步骤 2:化合物 **9-3** 的合成

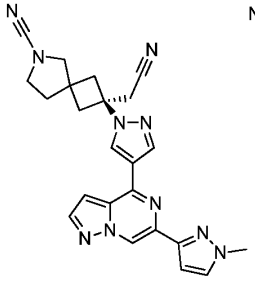
将 **6-3**(0.3 g，994.25 μmol)溶于乙腈(4mL)中，加入 1，8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯(454.10 mg，2.98 mmol，449.60 μL)和化合物 **9-2**(286.92 mg，1.09 mmol)，在 15℃下搅拌 16 小时。 减压浓缩混合物，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝10:1 至 1:3)，得到化合物 **9-3**。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{33}N_9O_2$ $[M+H]^+$ 528, 实测值 528.

步骤 3: 化合物 **9** 的合成

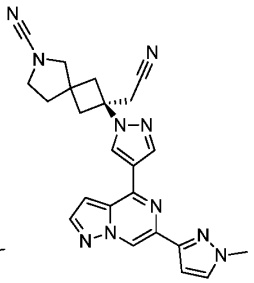
化合物 **9-3**(70 mg，125.51 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(291.37 mg，2.56 mmol，189.20 μL)，在 15℃下搅拌持续 0.5 小时。然后加入三乙胺(317.50 mg，3.14 mmol，436.73 μL)，将混合物冷却至

0℃，并加入溴化腈(15.95 mg，150.61 μmol)，0℃下搅拌 0.5 小时。加入 30 mL 水，并用二氯甲烷 40 mL(20 mL ×2)萃取，合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩干，通过高效液相色谱法纯化(柱型号：WatersXbridge 150*25mm*5μm；流动相：[水(0.1%碳酸氢铵)-乙腈]；B(乙腈)%：16%-46%，10 分钟)，得到化合物 **9**。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{24}H_{24}N_{10}$ $[M+H]^+$ 453，实测值 453.

实施例 10 和 11

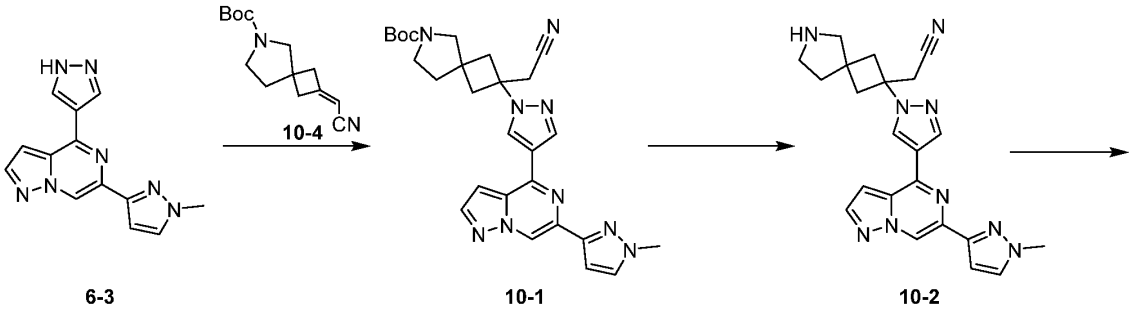


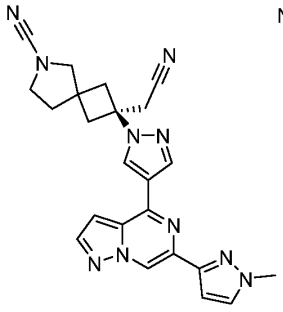
10或11



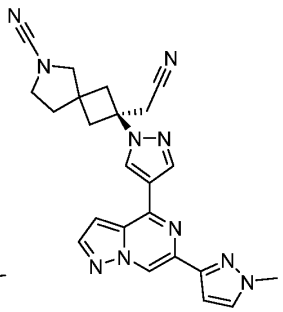
11或10

合成路线：

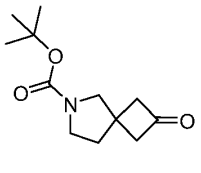




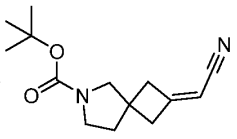
10或11



11或10



10-3



10-4

步骤 1:化合物 **10-1** 的合成

向 **6-3**(0.2 g，662.84 μmol)的乙腈(3 mL)中，加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯(302.72 mg，1.99 mmol，299.73 μL)和 **10-4**(181.05 mg，729.12 μmol), 在 25℃下反应 16 小时。减压浓缩，通过硅胶层析柱(石油醚:乙酸乙酯＝2:1)纯化，得到化合物 **10-1**。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{31}N_9O_2$ $[M+H]^+$ 514, 实测值 514。

步骤 2:化合物 **10-2** 的合成

化合物 **10-1**(330 mg，642.53 μmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中，加入三氟乙酸(1.85 g，16.21 mmol，1.2 mL)，25℃反应 1 小时。减压浓缩干，得到化合物 **10-2**。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{23}N_9$ $[M+H]^+$ 414, 实测值 414。

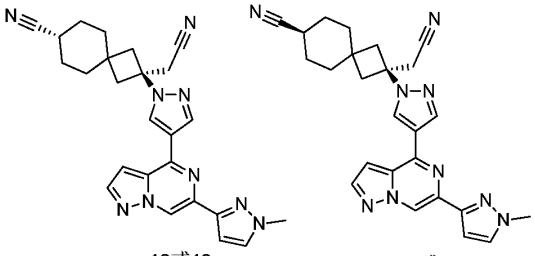
步骤 3:化合物 **10-4** 的合成

向化合物 **10-3**(1 g，4.44 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液，加入氰甲基膦酸二乙酯(943.56 mg，5.33 mmol，857.78 μL)，无水溴化锂(578.27 mg，6.66 mmol)和三乙胺(898.33 mg，8.88 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液，25℃反应 16 小时。反应液用 100 mL 水稀释，用 120 mL 乙酸乙酯萃取(60 mL×2)，合并有机层用 80 mL 盐水洗涤，用硫酸钠干燥，减压浓缩，通过硅胶层析柱(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化，得到化合物 **10-4**。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 5.17-5.31 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 4H), 2.73-3.02 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤 4: 化合物 **10** 和 **11** 的合成

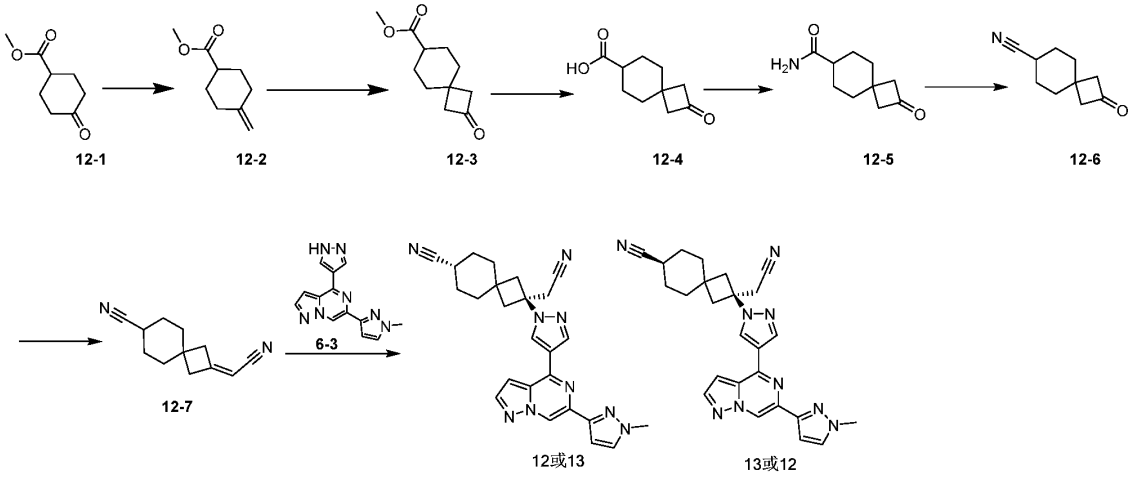
化合物 **10-2**(0.34 g，644.55 μmol)溶于二氯甲烷 8 mL 中，加入溴化腈(136.54 mg，1.29 mmol，94.82 μL)和三乙胺(326.11 mg，3.22 mmol，448.57 μL)，25℃下反应 2 小时。用 100 mL 水稀释，并用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合并的有机层用盐水 50 mL 洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯＝1/2)纯化，然后手性拆分(手性柱型号：DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm*10μm)；流动相：[0.1%氨水/乙醇]；B(乙醇)%：60%-60%，4.1 分钟)，拆分后得到化合物 **10** 和化合物 **11**，(分析方法：柱型 Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 乙醇(0.05%二乙胺)；梯度：B 相 40%；流速 3 mL/min；柱温 35℃)。保留时间分别为 1.288 min 和 2.367 min。化合物 **10** 的 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H) , 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.97 (d, J = 14 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 14 Hz, 2H) , 1.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}$ $[M+H]^+$ 439, 实测值 439。化合物 **11** 的 ^{1}HNMR(400 MHz，DMSO-d_6)δ 8.86 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.01 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}$ $[M+H]^+$ 439, 实测值 439.

实施例 12 和 13



12或13　　13或12

合成路线：



步骤 1:化合物 **12-2** 的合成

在-10 ℃氮气保护下，向甲基三苯基溴化膦(17.15 g, 48.02 mmol)的四氢呋喃(50 mL)混浊液中缓慢滴加正丁基锂(2.5 M, 17.93 mL)，滴加完成后在该温度下继续搅拌 1 小时。将化合物 **12-1**(5 g, 32.01 mmol)加入到上述悬浊液中，将反应体系升温至 20 ℃搅拌 3 小时。反应完毕后加入丙酮(100 mL)淬灭反应并减压浓缩。将残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物 **12-2**。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.65 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.40-2.55 (m, 1 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 1.90-2.10 (m, 4 H), 1.45-1,65 (m, 4 H).

步骤 2:化合物 **12-3** 的合成

在 0 ℃氮气保护下，向化合物 **12-2**(2 g, 12.97 mmol)和锌铜试剂(5.02 g, 38.91 mmol)的乙醚(30 mL)混浊液中缓慢滴加 2,2,2-三氯乙酰氯(2.83 g, 15.56 mmol, 1.74 mL)，在滴加过程中反应放热非常剧烈，温度迅速升高后应严格控制内温在 0 ℃左右开始再次滴加。滴加完成后，将反应缓慢升温至 20 ℃， 然后在此温度下搅拌 1 小时。然后将反应降温至-5 ℃，加入甲醇(10 mL)，然后分批次在 1 小时内加入锌粉(2.54 g, 38.91 mmol)。 加完后，缓慢升温至 20 ℃， 然后加入硅藻土， 所得混合物经硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯润洗(50 mL×3)，所得滤液饱和食盐水(80 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后将残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=0:1 到 3:1)得化合物 **12-3**。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 3.61 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-1.95 (m, 2 H), 1.65-1.75 (m, 2 H), 1.40-1.60 (m, 4 H).

步骤 3: 化合物 **12-4** 的合成

将化合物 **12-3** (0.4 g, 2.04 mmol)和氢氧化钠(163.05 mg, 4.08 mmol)的水(10 mL)及甲醇(50 mL)溶液加热至 65 ℃下搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应物冷却至 0 ℃，并用 2 M 盐酸调 pH 至 6，并用乙酸乙酯(10 mL ×3)萃取，合并的萃取液经饱和食盐水(15 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得化合物 **12-4**。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-D_6)δ 2.72 (s, 4 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 1.15-1.90 (m, 8 H).

步骤 4:化合物 **12-5** 的合成

0℃氮气保护下，向化合物 **12-4**(0.3 g, 1.65 mmol)的四氢呋喃(40.00 mL)和 DMF(0.05 mL)溶液中滴加草酰氯(313.46 mg, 2.47 mmol, 216.18 μL)，滴加完成后继续在 0℃搅拌 1 小时。减压浓缩，残物重新溶解于二氯甲烷(10 mL)溶液中，向该溶液中加入过量液氨，并在 20℃搅拌 1 小时。反应完毕后，减压浓缩，将残余物用水(2 mL×2)润洗，固体真空减压干燥即得化合物 **12-5**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ 182, 实测值 182.

步骤 5: 化合物 **12-6** 的合成

0 ℃氮气保护下，将化合物 **12-5**(0.18 g, 993.21 μmol)和三乙胺(502.51 mg, 4.97 mmol, 691.21 μL)的二氯甲烷(5 mL)溶液中滴加三氟乙酸酐(417.21 mg, 1.99 mmol, 276.30 μL)，滴加完成后在 0 ℃搅拌半小时。反应完毕后，向反应液中加入饱和碳酸氢钠(30 mL)，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并的有机相经饱和食盐水

(20 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得化合物 **12-6**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{13}NO$ $[M + H]^+$ 164, 实测值 164.

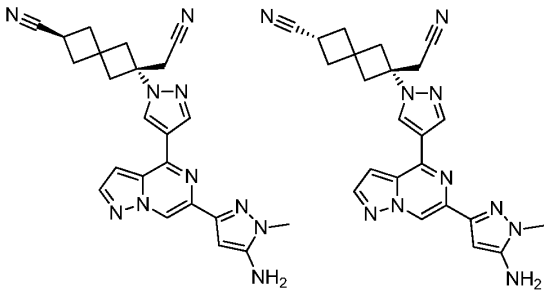
步骤 6: 化合物 **12-7** 的合成

0 ℃氮气保护下，向 1 M 叔丁醇钾(1 M, 673.95 μL)四氢呋喃溶液中滴加氰甲基膦酸二乙酯(119.38 mg, 673.95 μmol, 108.53 μL)的四氢呋喃(6 mL)溶液，滴加完成后升温至 20 ℃搅拌 20 分钟，再次降温至 0 ℃，向该溶液中滴加化合物 **12-6**(0.1 g, 612.69 μmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液，滴加完成后升温至 20 ℃搅拌 1 小时。反应完毕后，反应物倾倒入水(50 mL)，所得水溶液用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并的萃取液用饱和食盐水(10 mL)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)得即得化合物 **12-7**。**^{1}H NMR**(400MHz , $CDCl_3$)δ 5.15-5.20 (m, 1 H), 2.90 (s, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 2.50-2.75 (m, 4 H), 1.75-1.90 (m, 4 H).

步骤 7: 化合物 **12** 和 **13** 的合成

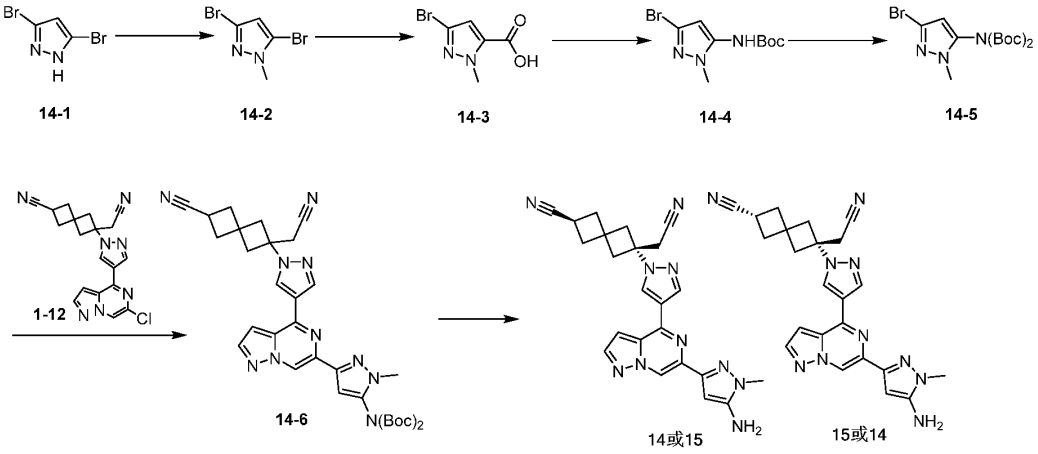
氮气保护下，将化合物 **12-7**(80 mg, 429.52 μmol)，化合物 **6-3**(113.94 mg, 429.52 μmol)和 DBU(98.08 mg, 644.29 μmol, 97.11 μL)的乙腈(3 mL)溶液加热至 66 ℃搅拌 6 小时。反应完毕后，浓缩反应物，残余物经制备 HPLC 分离(分离柱型号: Welch×timate C18 150*30mm*5μm；流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 40%-50%, 8min)得消旋体。该消旋体采用手性拆分(手性柱型号: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm); 流动相：A: CO_2，B: 0.1%氨水 乙醇，乙醇 (0.1%氨水) 与超临界流体 CO_2 从 50% 到 50%, 流速 4 mL/min)，拆分后得到化合物 **12** 和化合物 **13**，(分析方法：柱型 Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 乙醇(0.05%二乙胺)；梯度：在 2 分钟内 B 相从 5%到 40%，然后保持 40%持续 1.2 分钟，最后 5% 持续 0.8 分钟；流速 4 mL/min；柱温 35℃)。保留时间分别为 2.282 min，2.566 min。化合物 **12** 的 **^{1}H NMR**(400MHz, CD_3OD)δ 8.88 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 2,70-2.90 (m, 3 H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.40-2.00 (m, 8H). MS ESI 计算值 $C_{25}H_{25}N_9$ $[M + H]^+$ 452, 实测值 452。化合物 **13** 的 **^{1} H NMR**(400MHz , CD_3OD)δ 8.88 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* =2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 2,70-2.90 (m, 3 H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.40-2.00 (m, 8H). MS ESI 计算值 $C_{25}H_{25}N_9$ $[M + H]^+$ 452, 实测值 452.

实施例 14 和 15



14或15　　15或14

合成路线：



步骤 1:化合物 **14-2** 的合成

化合物 **14-1**(5 g，22.14 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)中，0℃分批添加氢化钠(1.33 g，33.21 mmol，60%纯度)，在该温度下搅拌 30 min，然后 0℃下逐滴加入碘甲烷(4.08 g，28.78 mmol，1.79 mL)，20℃下反应 2 小时。加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭反应，100 mL 水稀释，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合并的有机层用盐水 100 mL 洗涤，硫酸钠干燥，过滤减压浓缩，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝10:1)，得到化合物 **14-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

步骤 2:化合物 **14-3** 的合成

-65℃下，向 **14-2**(4.34 g，18.09 mmol)的四氢呋喃(80 mL)溶液中滴加正丁基锂(2.5 M，8.68 mL)，加完后，在该温度下反应 0.5 小时，然后在-65℃下添加干冰(20 g)，在-65℃下反应 30 分钟。 加入 1M 盐酸水溶液淬灭反应混合物至 pH = 4，然后用 200 mL 水稀释，并用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合并的有机层用盐水 100 mL 洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝10:1 至 1:1)，得到化合物 **14-3**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (brs, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.19 (s, 3 H).

步骤 3:化合物 **14-4** 的合成

化合物 **14-3**(2.47 g，12.05 mmol)溶于叔丁醇(40 mL)中，添加叠氮膦酸二苯酯(3.98 g，14.46 mmol，3.13 mL)和二异丙基乙基胺(3.11 g，24.10 mmol，4.20 mL)，在 45℃搅拌 0.5 小时，然后加热 100℃反应 16 小时。反应混合物用 200 mL 水稀释，并用 200 mL 乙酸乙酯萃取，合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL×2)和盐水 100 mL 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝30:1 至 10:1)，得到化合物 **14-4**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.55 (brs, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H).

步骤 4:化合物 **14-5** 的合成

14-4(2.5 g，9.05 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中，加 4-二甲氨基吡啶(221.22 mg，1.81 mmol)，二碳酸二叔丁酯(3.95 g，18.11 mmol，4.16 mL)和三乙胺(2.75g，27.16 mmol，3.78 mL)，20℃反应 16 小时。 反应混合物用 200 mL 水稀释，用二氯甲烷(100mL×2)萃取，合并的有机层用盐水 100 mL 洗涤，硫酸钠干燥，过滤减压浓缩，通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯＝1/0 至 10/1)纯化，得到化合物 **14-5**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.14 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 1.45 (s, 18 H).

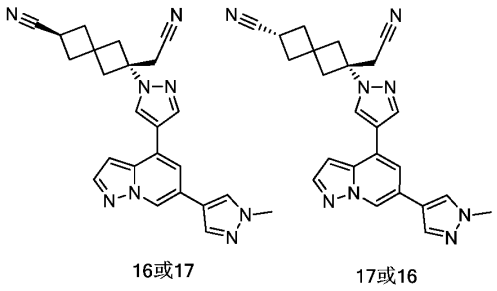
步骤 5:化合物 **14-6** 的合成

14-5(597.48 mg，1.59 mmol)，双联噻哪醇硼酸酯(604.89 mg，2.38 mmol)，Xphos-Pd-G2(124.95 mg，158.80μmol)和醋酸钾(389.62 mg，3.97 mmol)加入到二氧六环(15 mL)中，氮气吹扫 3 次，氮气气氛下 65℃搅拌 4 小时。然后冷却至 20℃并加入 Xphos-Pd-G2(124.95 mg，158.80 μmol)，磷酸钾(842.72 mg，3.97 mmol)，**1-12**(0.3 g，794.01 μmol)，水(2 mL)，氮气氛围下 90℃下反应 3 小时。反应混合物用 80 mL 水稀释，并用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，合并的有机层用 60 mL 盐水洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1 至 1:1)，得到化合物 **14-6**。 MS ESI 计算值 $C_{33}H_{38}N_{10}O_4$ $[M+H]^+$ 639, 实测值 639.

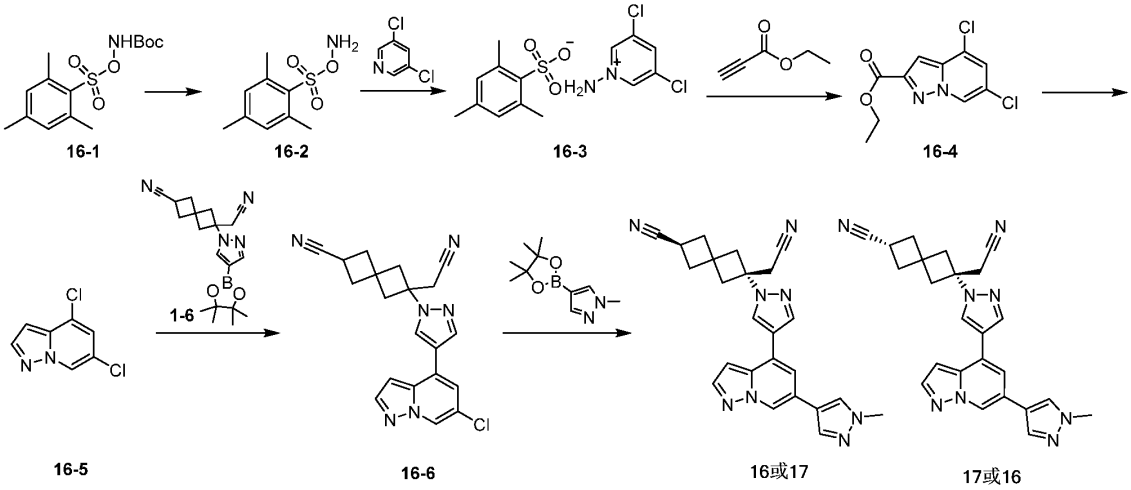
步骤 6:化合物 **14** 和 **15** 的合成

14-6(0.22 g，308.96 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，加入三氟乙酸(13.51 mmol，1mL)，20℃下搅拌 3 小时。减压浓缩反应物，通过高效液相色谱法纯化(柱型号：Shim-pack C18 150×25×10μm；流动相：[水(0.225%甲酸)-乙腈]；B(乙腈)%：23%-43%，9 分钟)及手性拆分(手性柱型号：DAICELCHIRALPAK IG(250mm*30mm*10μm)；流动相：[0.1%氨水/甲醇]；B(甲醇)%：50%-50%，9.7; 110 分钟)，拆分后分别得到化合物 **14** 和 **15**，(分析方法：柱型 Chiralpak IG-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 甲醇+乙腈(0.05%二乙胺)；梯度：B 相 60%甲醇+乙腈(0.05%二乙胺)；流速 3 mL/min；柱温 35℃)。保留时间分别是 2.453 min 和 3.274 min。化合物 **14**：^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 3H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}$ [M + H]+ 439，实测值 439. 化合物 **15**：^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}$ [M + H]+ 439，实测值 439.

实施例 16 和 17



合成路线：



步骤 1:化合物 **16-2** 的合成

在 0℃下，向三氟乙酸(61.60 g，540.24 mmol，40.00 mL)中加入 **16-1**(20 g，63.41 mmol)，0℃下反应 2 小时。将反应液倒入冰水(200 mL)中，滤出所得白色沉淀物，然后用水(100 mL)洗涤，得到化合物 **16-2**。

步骤 2:化合物 **16-3** 的合成

在 0℃下，**16-2**(13.09 g，60.81 mmol)溶于二氯甲烷(80 mL)中，添加 3,5-二氯吡啶(6 g，40.54 mmol)，在 15℃下搅拌 16 小时。析出白色固体并过滤，滤饼经真空干燥，得到化合物 **16-3**。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.56 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 2.61 (s, 6 H), 2.24 (s, 3H).

步骤 3:化合物 **16-4** 的合成

化合物 **16-3**(10.56 g，29.07 mmol)溶于二甲基甲酰胺(120 mL)中，添加碳酸银(8.02 g，29.07 mmol)和丙炔酸乙酯(2.85 g，29.07 mmol，2.85 mL)，在 30-40℃搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝50:1 至 0:1)，得到化合物 **16-4**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤 4:化合物 **16-5** 的合成

化合物 **16-4**(2.05 g，7.91 mmol)加入到氢溴酸水溶液(45.82 g，226.51 mmol，30.75 mL，40%纯度)，100℃下反应 16 小时。冷却至室温后，加入 60 mL 水，沉淀析出并过滤，滤饼干燥后通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝20:1 至 0:1)，得到化合物 **16-5**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

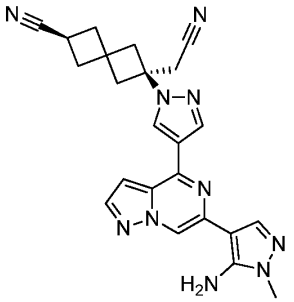
步骤 5:化合物 **16-6** 的合成

化合物 **16-5**(0.1 g，534.69 μmol)，化合物 **1-6**(207.17 mg，588.15 μmol)，磷酸钾(340.49 mg，1.60mmol)，三叔丁基膦钯(27.33 mg，53.47 μmol)，加入到二氧六环(3 mL)和水(0.8 mL)中，用氮气置换 3 次，氮气氛围下 30-40℃反应 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液(3 mL)淬灭反应，然后用水 20 mL 稀释，乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝10:1 至 2:1)，得到化合物 **16-6**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H).

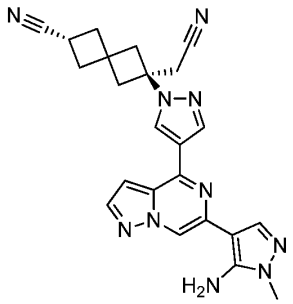
步骤 6:化合物 **16** 和 **17** 的合成

化合物 **16-6**(0.15 g，398.05 μmol)，1-甲基-4-吡唑硼酸噢哪醇酯(99.38 mg，477.65 μmol)，Xphos-Pd-G2(36.08 mg，39.80 μmol)，磷酸钾(253.47 mg，1.19 mmol)加入到二氧六环(4 mL)和水(0.8 mL)中，用氮气置换 3 次，氮气氛围下在 100℃下搅拌 16 小时。反应混合物用 60 mL 水稀释，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，合并的有机层用 30 mL 盐水洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯＝5:1 至 0:1)，然后通过手性拆分(柱型号：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm*10μm)；流动相：[0.1%氨水/乙醇]；B(乙醇)%：40%-40%，3.8 分钟；60 分钟)，拆分后得到化合物 **16** 和化合物 **17**，(分析方法：柱型 Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 乙醇(0.05%二乙胺)；梯度：B 相 40%乙醇(0.05%二乙胺)；流速 3 mL/min；柱温 35℃)。保留时间分别为 2.270 min，2.754 min。 化合物 **16** 的 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.51-2.67 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{24}H_{22}N_8$ $[M+H]^+$ 423, 实测值 423. 化合物 **17** 的 ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 3H), 2.84-3.01 (m, 2H), 2.51-2.69 (m, 4H), 2.29-2.43 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{24}H_{22}N_8$ $[M+H]^+$ 423, 实测值 423.

实施例 18 和 19

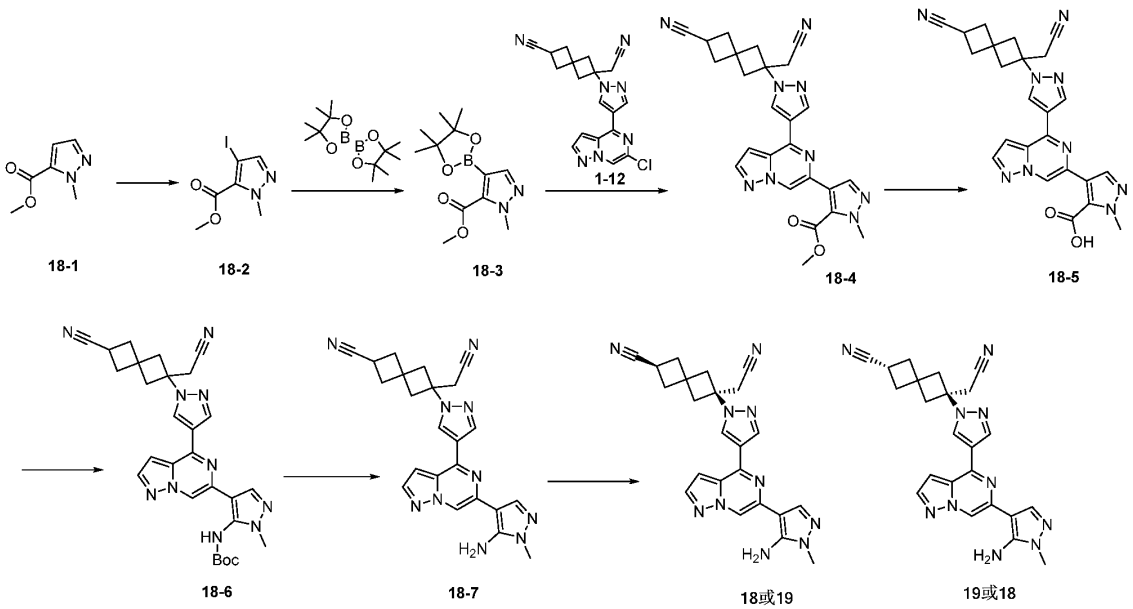


18或19



19或18

合成路线：



步骤 1:化合物 **18-2** 的合成

将化合物 **18-1**(2.0 g,14.27 mmol)加入到乙腈(20 mL)中，加入 N-碘琥珀酰亚胺(3.53 g, 15.70 mmol)和三氟乙酸(488.18 mg, 4.28 mmol, 317.00 μL)，80℃搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液浓缩得到残渣，加入乙酸乙酯(100 mL)稀释，盐水(100 mL×3)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0 到 50:1)得到化合物 **18-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

步骤 2:化合物 **18-3** 的合成

将化合物 **18-2**(2.0 g, 7.52mmol)，化合物双联噸哪醇硼酸酯(3.82 g, 15.04 mmol)，1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(550.08 mg, 751.78 μmol,) and 乙酸钾 (2.21 g, 22.55 mmol) 加入到二甲基亚砜(30 mL)中，氮气保护下 100 ℃搅拌 1 小时。反应完毕后，反应液加入乙酸乙酯(100 mL)稀释，盐水(50 mL×3)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1 到 5:1)得到化合物 **18-3**，MS ESI 计算值 $C_{12}H_{19}BN_2O_4$[M + H]$^+$ 267, 实测值 267.

步骤 3:化合物 **18-4** 的合成

将化合物 **18-3**(704.29 g, 2.65 mmol)，化合物 **1-12**(0.50 g, 1.32 mmol)，Xphos-Pd-G2(104.12 mg, 132.33 μmol)和磷酸钾(842.71 mg, 3.97 mmol)的混合物中加入二氧六环(8 mL)和水(2 mL)，氮气保护下 100℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液加入乙酸乙酯(50 mL)稀释，盐水(50 mL×3)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1 到 1:3)得到化合物 **18-4**，MS ESI 计算值 $C_{25}H_{23}N_9O_2$[M + H]$^+$ 482, 实测值 482.

步骤 4:化合物 **18-5** 的合成

将化合物 **18-4**(0.4 g, 797.49 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中滴加氢氧化锂(38.20 g, 1.59 mmol)的水(0.5 mL)溶液，20℃搅拌 16 小时。反应完毕后，反应液用 0.5 M 的盐酸调节 pH 为 3~4，浓缩得到残渣，加入二氯甲烷(10 mL)和甲醇(1 mL)稀释，过滤，滤液浓缩得到化合物 **18-5**，MS ESI 计算值 $C_{24}H_{21}N_9O_2$[M + H]$^+$ 468, 实测值 468.

步骤 5:化合物 **18-6** 的合成

将化合物 **18-5**(0.4 g, 658.85 mmol)，叠氮磷酸二苯酯(271.97 mg, 998.27 μmol，214.15 μL)和 N,N-二异丙基乙胺(127.73 mg, 998.27 μmol，172.14 μL)的叔丁醇(10 mL)溶液，氮气保护下 60℃搅拌 0.5 小时然后

100℃搅拌 1.5 小时。反应完毕后，反应液加入乙酸乙酯(10 mL)稀释，饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL×3)荡洗，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。所得粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1 到 1:3)得到化合物 **18-6**，MS ESI 计算值 $C_{28}H_{30}N_{10}O_2[M+H]^+$ 539，实测值 539.

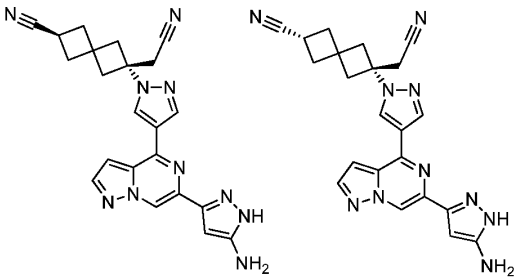
步骤 6:化合物 **18-7** 的合成

将化合物 **18-6**(0.3 g, 537.50 mmol)加入到无水二氯甲烷(10 mL)中，再加入三氟乙酸(4.62 g, 40.52 mmol, 3 mL), 30℃搅拌 1 小时。反应完毕后，反应液浓缩反应液加入乙酸乙酯(10 mL)稀释，加入氨水(30%纯度, 1 mL)，浓缩得到残渣，prep-HPLC(柱型号: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [H_2O(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; ACN %: 18%-48%,9min)得到化合物 **18-7**。MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}[M+H]^+$ 439，实测值 439.

步骤 7: 化合物化合物 **18** 和 **19** 的合成

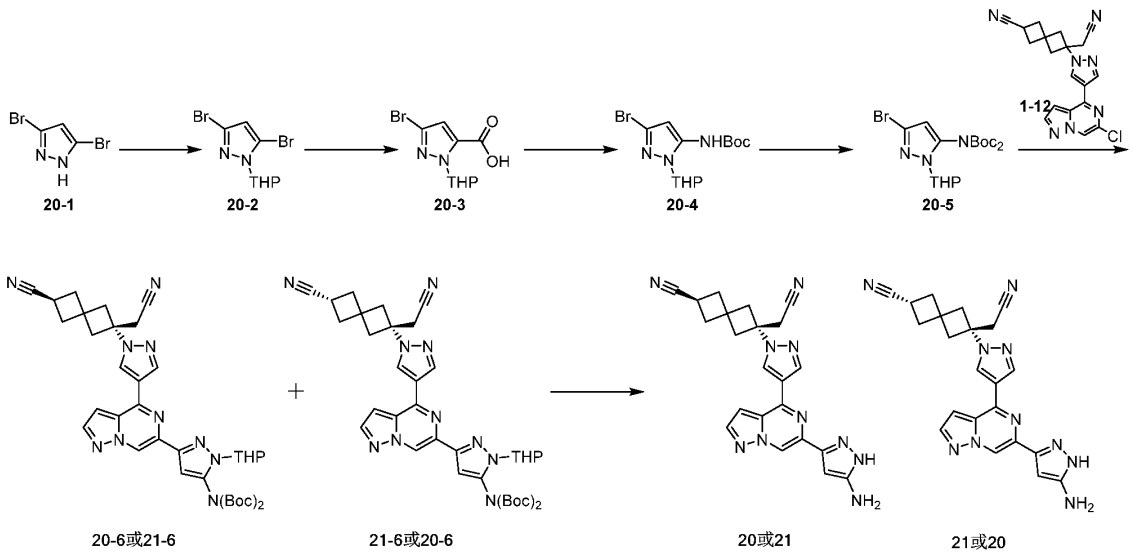
化合物 **18-7** 采用手性拆分(手性柱型号: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm*10μm); 流动相: [0.1%NH_3H_2O IPA];B(IPA)%: 40%-40%,4.5 min;70 min，拆分后得到化合物 **18** 和化合物 **19**，(分析方法：柱型 Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: CO_2，B: 异丙醇(0.05%二乙胺)；梯度：B 相 40%异丙醇(0.05%二乙胺)；流速 3 mL/min；柱温 35℃)。保留时间分别为 1.099 min，1.422 min。化合物 **18**，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.30-2.41 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}[M+H]^+$ 439，实测值 439。化合物 **19**，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.30-2.43 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{23}H_{22}N_{10}[M+H]^+$ 439，实测值 439.

实施例 20 和 21



20或21　　21或20

合成路线：



步骤 1:化合物 **20-2** 的合成

化合物 **20-1**(10 g，44.27 mmol)和 3,4-二氢-2H-吡喃(14.90 g，177.09 mmol，16.19 mL)中加入三氟乙酸(50.48 mg， 442.73 μmol，32.78 μL)，混合物在 100℃搅拌 16 小时。用正庚烷 60 mL 稀释反应， 20℃下搅拌 0.5 小时，过滤，真空干燥，得到化合物 **20-2**。^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.36 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.96-4.13 (m, 1H), 3.67 (td, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 3H).

步骤 2:化合物 **20-3** 的合成

化合物 **20-2**(5.68 g，18.32 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，-65℃滴加正丁基锂(2.5 M，8.80 mL)，加完后，该温度下搅拌 0.5 小时，然后在-65℃下添加干冰(20 g)，搅拌 30 分钟。加入 1M 盐酸水溶液淬灭反应，调至 pH＝4，然后用 200 mL 水稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并的有机层用盐水 100 mL(100mL×1)洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯＝10:1 至 1:1)纯化，得到化合物 **20-3**。^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 13.84 (brs, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.16 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 1.46-1.56 (m, 2H).

步骤 3:化合物 **20-4** 的合成

化合物 **20-3**(3.4 g，12.36 mmol)溶于叔丁醇(40 mL)中，加入叠氮膦酸二苯酯(6.80 g，24.72 mmol， 5.36 mL)和三乙胺(3.19 g，24.72 mmol，4.31 mL)，在 45℃搅拌 0.5hr，然后加热至 100℃反应 16 小时。将反应混合物用 200 mL 水稀释，并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL×2)和盐水 100 mL 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯＝30:1 至 10:1)纯化，得到化合物 **20-4**。 ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.41 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.35 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

步骤 4:化合物 **20-5** 的合成

化合物 **20-4**(5.78 g，9.18 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中，加入 4-二甲氨基吡啶(224.35 mg ，1.84 mmol)，二碳酸二叔丁酯(4.01 g，18.36 mmol，4.22 mL)和三乙胺(2.79 g，27.55 mmol，3.83 mL)。将混合物在 20℃搅拌 16 小时。将反应混合物用 200 mL 水稀释，并用二氯甲烷(100 mL×2)萃取，合并的有机层用盐水 100mL 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯＝1:0 至 10:1)纯化，得到化合物 **20-5**。^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.16 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 3H), 1.41 (s, 18H).

步骤 5:化合物 **20-6** 和 **21-6** 的合成

化合物 **20-5**(472.53 mg，1.06 mmol)，双联噻哪醇硼酸酯(403.26 mg，1.59 mmol)， Xphos-Pd-G2(83.30 mg，105.87 μmol)和醋酸钾(259.75 mg，2.65 mmol)加入到二氧六环(10 mL)中，氮气氛围下于 65℃搅拌 3 小时，然后冷却至 20℃。加入 Xphos-Pd-G2(83.30 mg，105.87 μmol)，磷酸钾(561.81 mg，2.65 mmol)，**1-12**(0.2 g，529.34 μmol)和水(2 mL)，氮气氛围下 90℃搅拌 16 小时。反应液加入 80 mL 水，用乙酸乙酯(60mL×2)萃取，合并的有机层用盐水(60mL×1)洗涤，硫酸钠干燥，通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯＝5:1 至 1:1)和高效液相色谱法纯化(柱型号：Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm；流动相：[水(0.225%甲酸)-乙腈]；乙腈%：56%-86%，11 分钟)纯化，然后通过 SFC(柱型号：DAICEL CHIRALPAKIE(250mm×30mm，10μm)；流动相：[0.1%氨水/乙醇]；[0.1%氨水/乙醇]%：50%-50%，11.0 分钟；77 分钟)，得到化合物 **20-6** 和 **21-6**，（分析方法：柱型 Chiralpak ID-3 100×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A: 正庚烷(0.05%二乙胺)，B: 乙醇(0.05%二乙胺)；梯度：B 相 40%；流速 1 mL/min；柱温 35℃）。保留时间分别为 4.703 min 和 6.547 min。化合物 **20-6** 的 MS ESI 计算值 $C_{37}H_{44}N_{10}O_5$ $[M+H]^+$ 709, 实测值 709. 化合物 **21-6** 的 MS ESI 计算值 $C_{37}H_{44}N_{10}O_5$ $[M+H]^+$ 709, 实测值 709.

步骤 6:化合物 **20** 的合成

化合物 **20-6**(60 mg，84.65 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(1.54 g，13.51 mmol，1 mL)，在 25℃搅拌 0.5 小时。减压浓缩反应混合物，通过高效液相色谱法纯化(柱型号：Waters Xbridge 150×25mm×5μm；流动相：[0.01%碳酸氢铵水溶液-乙腈]；乙腈%：11%-41%，10 分钟)，得到化合物 **20**。^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1.2H), 7.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.23-3.33 (m, 3H), 2.88-3.04 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{22}H_{20}N_{10}$ $[M+H]^+$ 425, 实测值 425.

步骤 7:化合物 **21** 合成

化合物 **21-6**(70 mg，98.76 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(1.54g，13.51mmol，1mL)，在 25℃下搅拌 0.5 小时。减压浓缩反应混合物，通过高效液相色谱法纯化(柱：Waters Xbridge 150×25mm×5μm；流动相：[0.01%碳酸氢铵水溶液-乙腈]；乙腈%：11%-41%，10 分钟)，得到化合物 **21**。^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ: 12.10 (brs, 1H), 8.86-9.17 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.58-4.99 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 3H), 2.97 (td, J = 14.6, 1.6 Hz, 2H), 2.58-2.69 (m, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H). MS ESI 计算值 $C_{22}H_{20}N_{10}$ $[M+H]^+$ 425, 实测值 425.

生物活性测试

实验例1：Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2 激酶体外活性测试

实验材料

重组人源JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2蛋白酶、主要仪器及试剂均由英国的Eurofins公司提供

实验方法

JAK2, JAK3和TYK2稀释：20 mM 3-(N-吗啉)丙磺酸(MOPS), 1 mM EDTA, 0.01% Brij-35.5%甘油, 0.1% β-巯基乙醇, 1 mg/mL BSA；JAK1稀释：20 mM TRIS, 0.2 mM EDTA, 0.1% β-巯基乙醇, 0.01% Brij-35.5%甘油。将所有化合物制备成100%的DMSO溶液并达到最终测定浓度50倍。测试化合物进行3倍浓度梯度稀释，终浓度为10 μM到0.001μM共9个浓度，DMSO在检测反应中的含量为2%。将该化合物的工作储备液作为反应的第一组分添加到测定孔中，然后按照下面测定详述的方案加入其余组分。

JAK1(h)酶反应

JAK1(h)与20mM Tris / HCl pH7.5, 0.2mM EDTA，500μM MGEEPLYWSFPAKKK，10mM乙酸镁和[γ-^{33}P] -ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10μL反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

JAK2(h)酶反应

JAK2(h) 与 8 mM MOPS pH 7.0 ， 0.2 mM EDTA, 100 μM

KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC, 10 mM乙酸镁和[γ-^{33}P] -ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应， 在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。 然后将10μL反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

JAK3(h)酶反应

JAK3(h)与8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 500 μM GGEEEEYFELVKKKK, 10 mM乙酸镁和[γ-^{33}P] -ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应， 在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。 然后将10μL反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

TYK2(h)酶反应

TYK2(h)与8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 μM GGMEDIYFEFMGGKKK, 10 mM乙酸镁和[γ-^{33}P] -ATP(根据需要制定活性和浓度)一起孵育。添加Mg/ATP混合物开始反应，在室温下孵育40分钟后，加入0.5%浓度的磷酸终止反应。然后将10μL反应物点在P30滤垫上并于4分钟内用0.425%磷酸洗涤三次和甲醇洗涤一次，干燥、闪烁计数。

数据分析

IC_{50}结果由IDBS公司的XLFIT5(205公式)进行分析得到，具体见表7。

表7. 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物编号	**JAK1** (IC_{50}, nM)	**JAK2** (IC_{50}, nM)	**JAK3** (IC_{50}, nM)	**TYK2** (IC_{50}, nM)
1	10	4	189	0.9
2	123	21	480	2
3	1166	387	10000	177
4	606	82	10000	20
5	78	40	2256	9
6	3130	未检测	未检测	177
7	2910	未检测	未检测	228
8	13.7	1.13	22.8	6.43
9	128	5.16	209	2.81
10	281	33	10000	30
12	122	138	7743	6
13	233	103	1076	10
14	51	6	296	0.8
15	124	9	>1000	2
16	42	6	67	2
17	229	28	>1000	2
18	12	3	93	2
19	42	6	670	2
20	14	5	480	1
21	5	3	99	0.7

结论：本发明的化合物在激酶 4 个亚型 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的体外活性测试中展现了对 TYK2 和/或 JAK1 和/或 JAK2 的良好的选择性抑制。

实验例 2：药代动力学(PK)试验

将试验化合物溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃给予雄性小鼠(balb/c)。给予受试化合物后，静脉注射组(1 mg/kg)在 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时，灌胃组(3 mg/kg)在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8

和 24 小时，分别从下颌静脉采血并离心后获得血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。测试结果如表 8：

表 8 化合物 **1** 在小鼠中的 PK 测试结果

PK 参数	结果
Cl (mL/Kg/min)	15.6
Vd (L/kg)	1.59
$T_{1/2}$ (hr)	2.39
C_{max} (nM)	3040
AUC_{0-inf} (nM.hr)	7673
Bioavailability (%)[a]	88.7

注：$T_{1/2}$：半衰期；C_{max}：达峰浓度；Cl：清除率；Vd：分布容积；AUC_{0-inf}：从0时间到外推至无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积；Bioavailability：生物利用度。

结论：本发明的化合物在小鼠中都有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效。

实验例 3：小鼠体内银屑病模型药效试验

目的：本实验目的是通过小鼠耳廓皮内注射 IL-23 诱发银屑病样皮损模型，评价受试物对 IL-23 诱导的小鼠银屑病样皮损的防治作用。

方法：实验动物适应期过后，将 50 只小鼠根据 Excel 完全随机分组法分成 5 组，每组 10 只，分别为：溶媒（0.5%MC&0.5%Tween 80）对照组、造模组、化合物 1（10、20、50 mg/kg）组。除溶媒对照组外，其余各组动物右耳连续 8 天（D1~D8）皮内注射 IL-23 (3 μg/10 μL/mouse/day, QD)，Control 组动物右耳连续 8 天（D1~D8）皮内注射等体积的生理盐水溶液(10 μL/mouse/day, QD)。造模同时口服给予溶媒、受试药物，一天两次（Bid），间隔时间为 6 h，连续 8 天（D1~D8）。给药期间，每两天监测一次动物体重。在 D1、D3、D5、D7（均为 IL-23 注射前）、D9 对小鼠右耳进行厚度测量和耳廓外观观察评分。实验结束时（Day10），摘取其造模侧耳朵，用 8 mm 打孔器沿耳廓边缘打一耳片并称其重量，打下的右耳片用福尔马林固定后，进行组织病理学检查（H&E）染色。

实验结果见表 9-12。

表 9. 每天 2 次连续 8 天经口灌胃给予受试物对 IL-23 诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠体重的影响

组别和给药剂量	体重(g)/天				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	19.78±0.60	19.88±0.89	20.36±0.64	20.06±0.78	20.23±0.57
造模组	19.76±0.56	19.76±0.65	19.73±0.70	19.51±0.87	19.90±0.72
化合物 1 10mg/kg	19.77±0.59	19.69±0.57	20.02±0.77	19.69±0.63	20.04±0.72
化合物 1 20mg/kg	19.77±0.54	19.85±0.78	20.13±0.78	19.80±0.92	20.27±0.90
化合物 1 50mg/kg	19.78±0.53	19.85±0.68	20.41±0.70	20.15±0.56	20.28±0.76

表10. 每天2次连续8天经口灌胃给予受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠耳厚度的影响

组别和给药剂量	耳厚 (mm)/天				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	0.193±0.005	0.218±0.009	0.216±0.012	0.230±0.017	0.227±0.015
造模组	0.188±0.007	0.303±0.029$^{\#\#}$	0.338±0.027$^{\#\#}$	0.474±0.068$^{\#\#}$	0.520±0.078$^{\#\#}$

化合物 1 10mg/kg	0.189±0.006	0.287±0.018	0.311±0.013*	0.373±0.030**	0.430±0.048*
化合物 1 20mg/kg	0.190±0.009	0.289±0.028	0.306±0.018**	0.350±0.025**	0.381±0.032**
化合物 1 50mg/kg	0.193±0.006	0.279±0.024*	0.289±0.025**	0.338±0.023**	0.352±0.032**

##P<0.01 vs. Control
*P<0.05, **P<0.01 vs. Model

表11. 受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生模型小鼠耳朵重量的影响

组别和给药剂量	耳重（mg）
溶媒对照组	12.94±0.75
造模组	22.80±3.01##
化合物 1 10mg/kg	19.16±1.56**
化合物 1 20mg/kg	18.76±1.62**
化合物 1 50mg/kg	17.63±1.47**

##P<0.01 vs. Control
**P<0.01 vs. Model

表12. 每天2次连续8天经口灌胃给予受试物对IL-23诱导小鼠耳廓表皮异常增生总评分的影响

组别和给药剂量	耳部综合评分/天				
	1	3	5	7	9
溶媒对照组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
造模组	0.00±0.00	0.20±0.42	1.70±0.95##	5.60±1.43##	6.40±1.58##
化合物 1 10mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.60±0.52**	1.70±1.06**	2.60±1.43**
化合物 1 20mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.60±0.70**	1.40±0.52**	1.50±0.71**
化合物 1 50mg/kg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.10±0.32**	1.40±0.70**	1.00±0.47**

##P<0.01 vs. Control
**P<0.01 vs. Model
注：IL-23：白细胞介素-23。

结论：

①. 在 IL-23 诱导 C57BL/6 小鼠耳廓表皮异常增生模型中，每天 2 次连续 8 天经口灌胃给予本发明化合物（10、20、50 mg/kg）对 IL-23 诱导 C57BL/6 小鼠耳廓表皮异常增生模型的动物体重无明显影响。

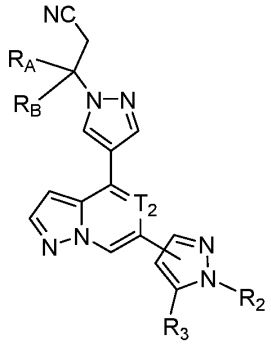
②. 对动物造模侧耳厚度的影响：10、20 mg/kg 的化合物 1 可使小鼠造模侧耳厚度从第 5 天开始显著降低，本发明化合物在 50 mg/kg 剂量下动物造模侧耳厚度从 D3 开始即可显著降低，且 3 个剂量组呈现出良好的量-效关系。表明本发明化合物（10、20、50 mg/kg）各组别均能不同程度的抑制小鼠造模侧耳厚度增加。

③. 对动物造模侧耳朵重量的影响：本发明化合物（10、20、50 mg/kg）每天 2 次连续 8 天经口灌胃给药均可显著降低动物造模侧耳朵重量，且 3 个剂量组对降低动物造模侧耳朵重量作用均呈现出良好的量-效关系。

④. 对动物造模侧耳朵总评分的影响：本发明化合物（10、20、50 mg/kg）每天 2 次连续 8 天经口灌胃给药均可使小鼠患耳的总评分在 D5~D9 显著降低，表现出良好的药效，且呈现出良好的量-效关系。

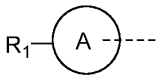
权 利 要 求

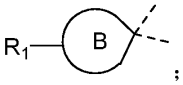
1.式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(IV)

其中，

R_A选自 H，且R_B选自；

或者，R_A和R_B以及它们共同相连的碳原子形成；

环 A 选自C_{5-8}环烷基；

环 B 选自C_{5-10}环烷基或 5-10 元杂环烷基；

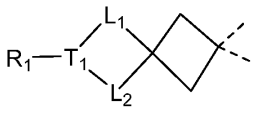
R_1选自 H、C_{1-3}烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述C_{1-3}烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

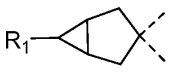
R_2选自 H 和C_{1-3}烷基，所述C_{1-3}烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_3选自 H、NH_2、卤素、OH、CN 和C_{1-3}烷基，所述C_{1-3}烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

T_2选自 CH 和 N。

2. 根据权利要求 1 所述式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自。

3. 根据权利要求 1 所述式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 B 选自

和；

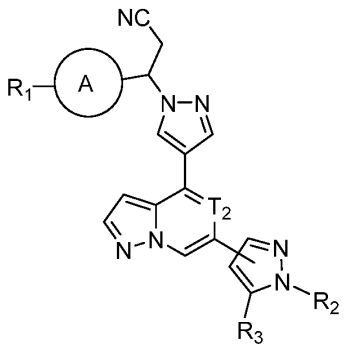
L_1选自-$(CH_2)_m$-，所述-$(CH_2)_m$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_2选自-$(CH_2)_n$-，所述-$(CH_2)_n$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

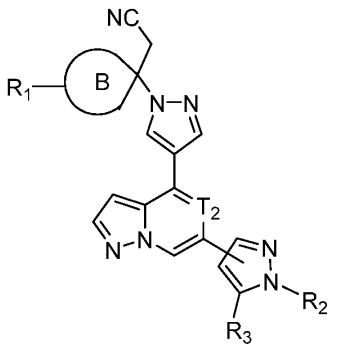
m 和 n 分别独立地选自 1、2 和 3；

T_1选自 CH 和 N。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自式（IV-1）和（IV-2）所示的结构，



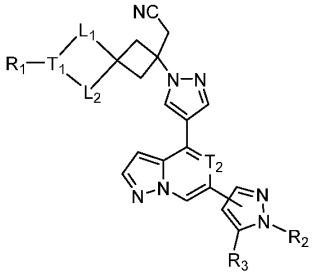
(IV-1)



(IV-2) ,

其中，R_1、R_2、R_3、T_2、环 A 和环 B 如权利要求 1-3 任意一项所定义。

5. 根据权利要求 1 所述式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自式(I)所示的结构，



(I)

其中，

R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_3 选自 H、NH_2、卤素、OH、CN 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_1 选自-$(CH_2)_m$-，所述-$(CH_2)_m$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

L_2 选自-$(CH_2)_n$-，所述-$(CH_2)_n$-任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 和 n 分别独立地选自 1、2 和 3；

T_1 选自 CH 和 N；

T_2 选自 CH 和 N。

6.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_1 选自 H、C_{1-3} 烷基-SO_2-、CN 和-CH_2CN，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

7.根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_1 选自 H、CF_3SO_2-、CN 和-CH_2CN。

8.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_2 选自 H 和 CH_3。

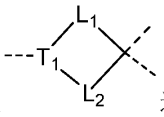
9.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_3 选自 H 和 NH_2。

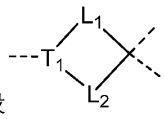
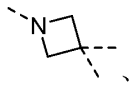
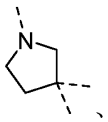
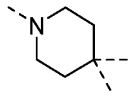
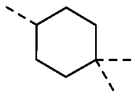
10.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L_1 选自-CH_2-和- CH_2CH_2-，所述-CH_2-和-CH_2CH_2-任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

11.根据权利要求 10 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L_1 选自-CH_2-和- CH_2CH_2-。

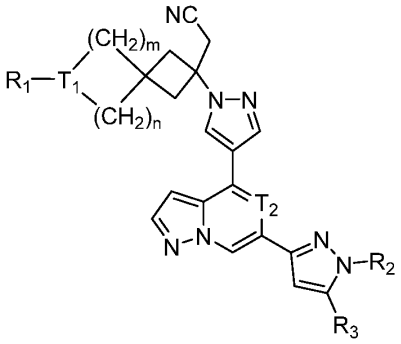
12.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L_2 选自-CH_2-和- CH_2CH_2-，所述-CH_2-和-CH_2CH_2-任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

13.根据权利要求 12 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L_2 选自-CH_2-和- CH_2CH_2-。

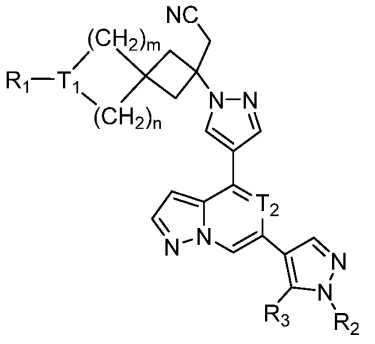
14.根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构片段  选自吖啶基、环丁基、四氢吡咯基、哌啶基和环己基。

15.根据权利要求 14 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构片段  选自 、、、和。

16.根据权利要求 5-15 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自式（I-1）和（I-2）所述的结构，



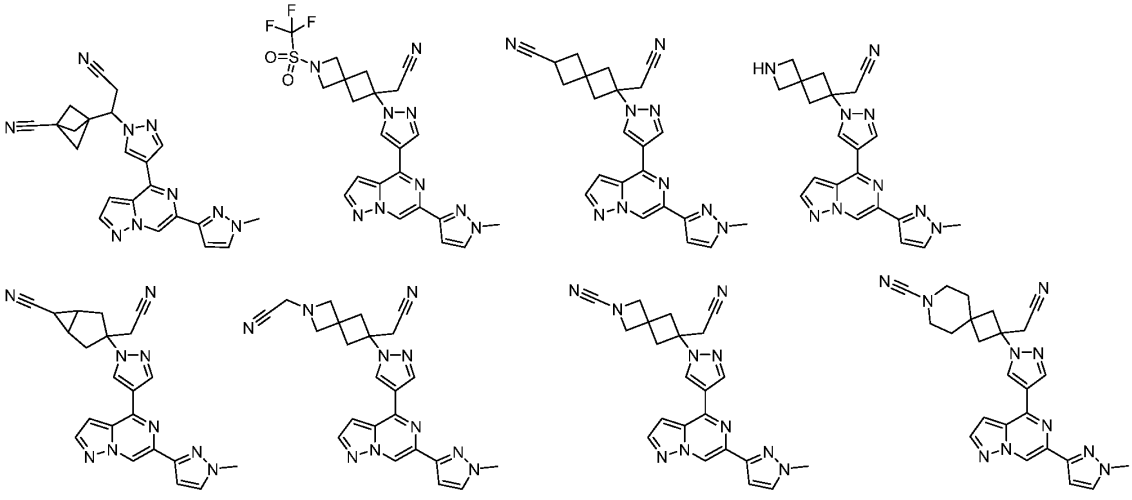
(I-1)

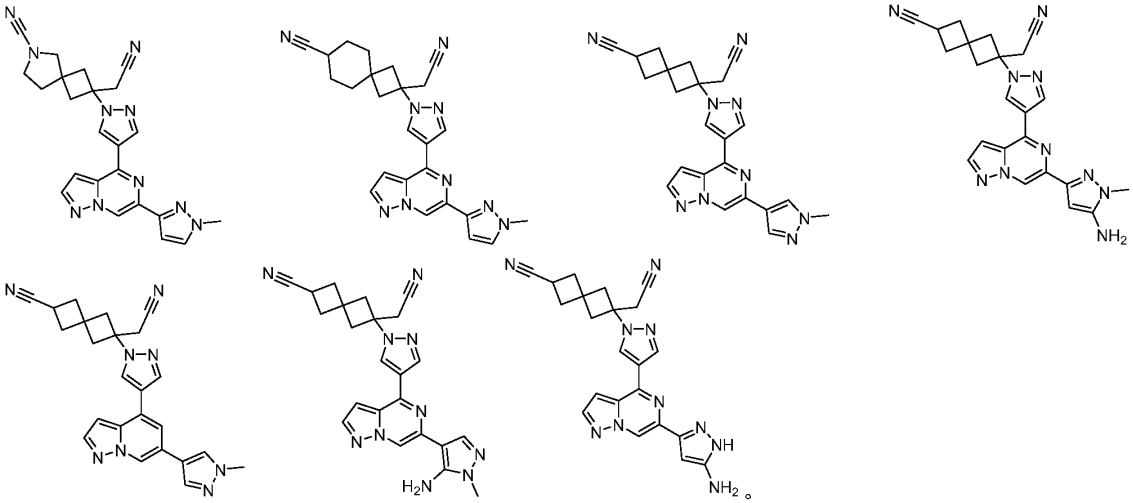


(I-2)，

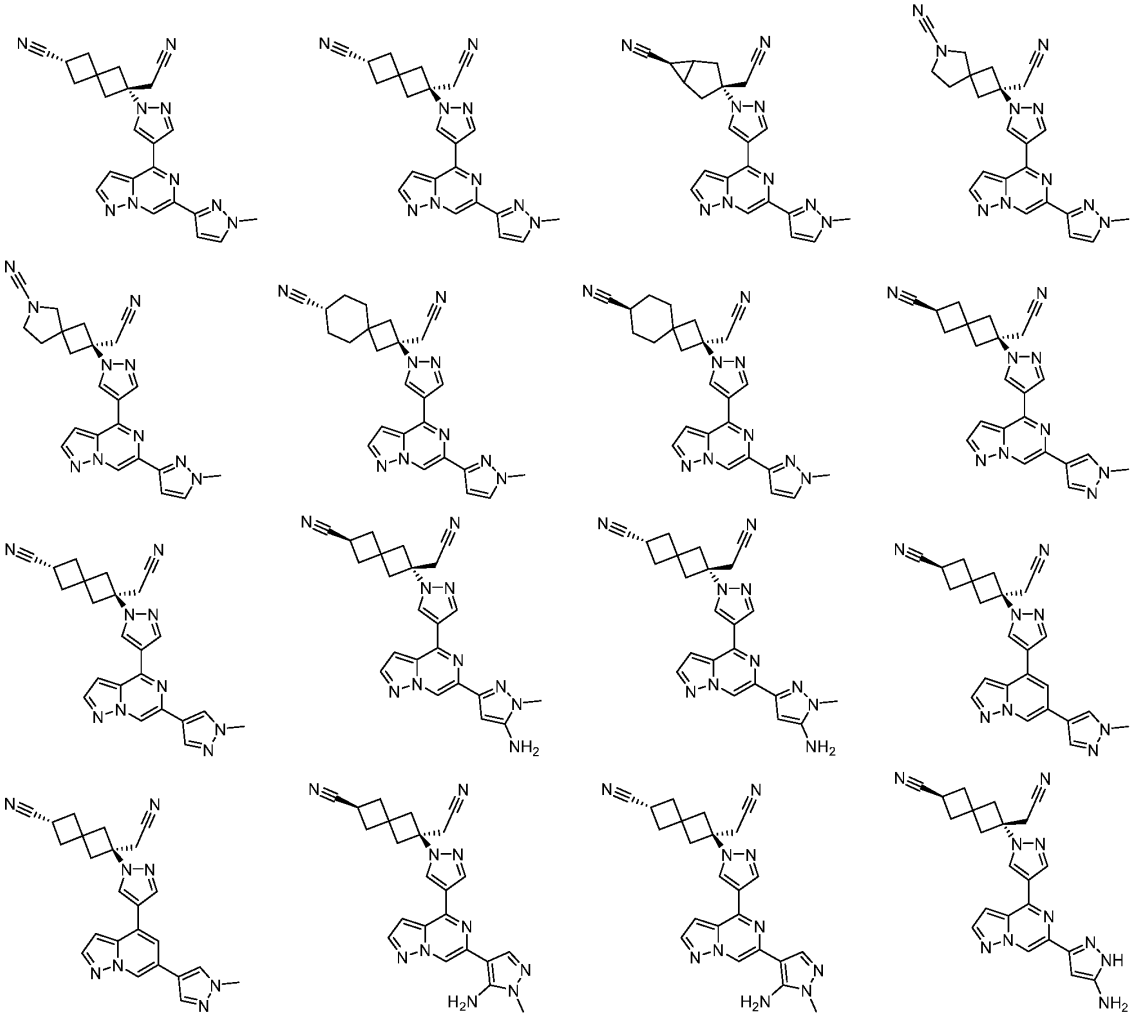
其中，R_1、R_2、R_3、T_1、T_2、m 和 n 如权利要求 5-15 任意一项所定义。

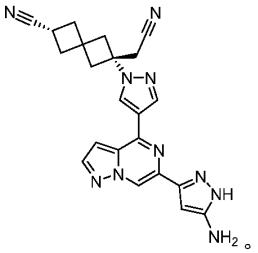
17.下式化合物或其药学上可接受的盐：





18.根据权利要求 17 所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：





19.权利要求 1-18 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗银屑病和/或炎性肠病的药物中的应用。