

稠合酰亚胺类衍生物

相关申请的交叉引用

本申请是分别于 2021 年 11 月 18 日、2021 年 12 月 31 日、2022 年 07 月 13 日、2022 年 10 月 14 日、2022 年 11 月 4 日和 2022 年 11 月 11 日提交的中国专利申请号 202111371514.4、202111667477.1、202210824373.5、202211261799.0、202211378992.2 和 202211413934.9 的国际申请，并要求所述中国专利申请的优先权和权益。在此将所述申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

本申请涉及稠合酰亚胺类衍生物及蛋白降解剂、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗相关疾病（例如癌症）中的用途。

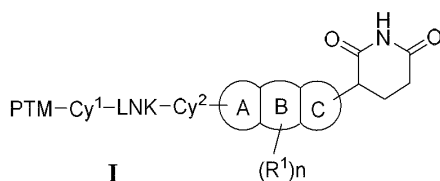
背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）主要在 B 细胞中表达，分布于淋巴系统、造血及血液系统，是非受体型酪氨酸激酶 Tec 家族中一员，该家族成员还包括 TEC、ITK/TSK/EMT、TXK 和 BMX，在结构上具有高度同源性。近年来有关 B 细胞特别是针对 B 细胞非霍奇金性淋巴瘤和类风湿关节炎的研究发现，BTK 往往会出现异常表达。由于主要在 B 细胞和髓细胞中表达，BTK 是一种靶向性和安全性较好的靶点。

Protac（proteolysis targeting chimera）分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够诱导靶蛋白被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶蛋白在细胞中的含量。通过在 Protac 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 Protac 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注。

发明详述

一方面，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 不存在，或者选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯环基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、或卤代 C₁₋₄ 烷基；

n 选自 0、1、2 或 3；

Cy¹ 选自键、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R^a 取代；

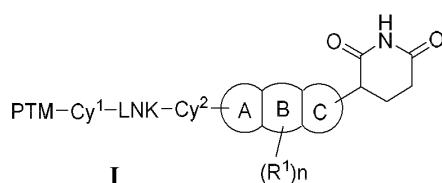
LNK 选自键、C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 杂亚烷基；

Cy² 不存在，或者选自 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代；

每个 R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

PTM 选自结合于靶向蛋白的药物或其衍生物。

在一些实施方案中，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 不存在，或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯环基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、或卤代 C₁₋₄ 烷基；

n 选自 0、1、2 或 3；

Cy¹ 选自键、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R^a 取代；

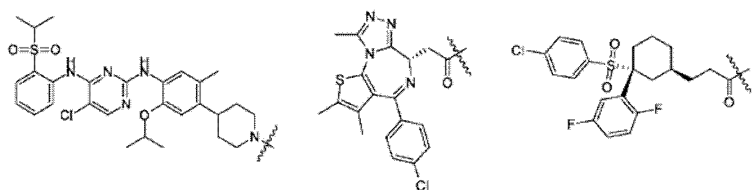
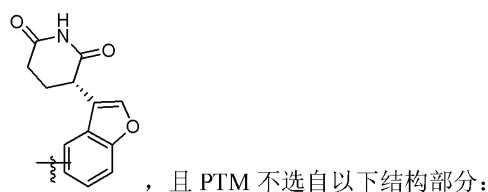
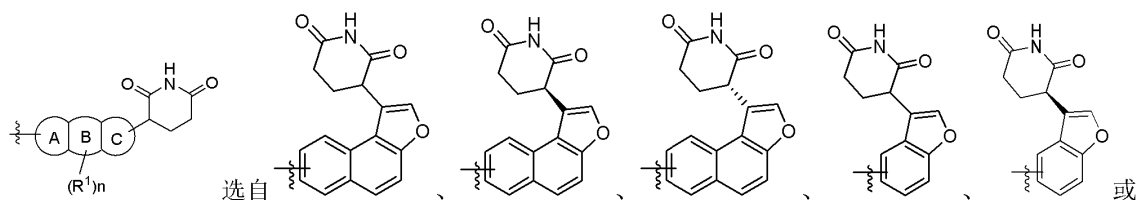
LNK 选自键、C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 杂亚烷基；

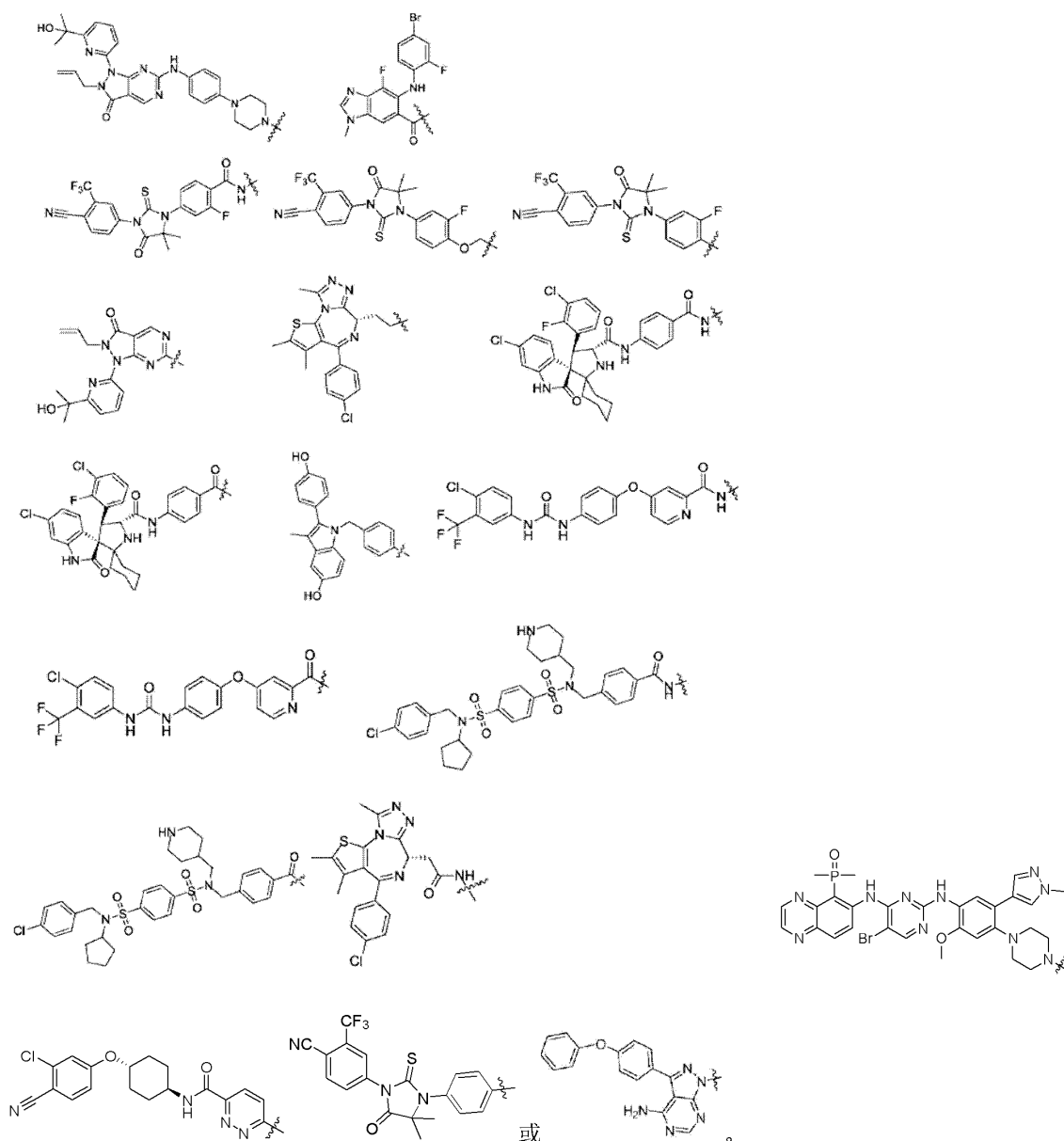
Cy² 不存在，或者选自 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代；

每个 R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

PTM 选自结合于靶向蛋白的药物或其衍生物。

在一些实施方案中，在所述式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，结构部分





在另外一些实施方案中， Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 4-12 元杂环烷基。

在本申请的一些实施方案中，当环 A 存在时， Cy^2 或 LNK (Cy^2 不存在时) 可直接共价连接至环 B；

同样地， 也可直接共价连接至环 B。

在一些实施方案中，本申请所述的 PTM 选自作用于 AR、ER、激酶、磷酸酯酶、MDM2、人 BET 布罗莫结构域的蛋白质、Hsp90、HDAC、人赖氨酸甲基转移酶、RAF 受体、FKBP、血管生长因子、免疫抑制相关的受体或蛋白、芳烃受体、甲状腺激素受体、HIV 蛋白酶、HIV 整合酶、HCV 蛋白酶、HBV 蛋白酶或酰基蛋白质硫酯酶 1 和/或酰基蛋白质硫酯酶 2 的药物或其衍生物。

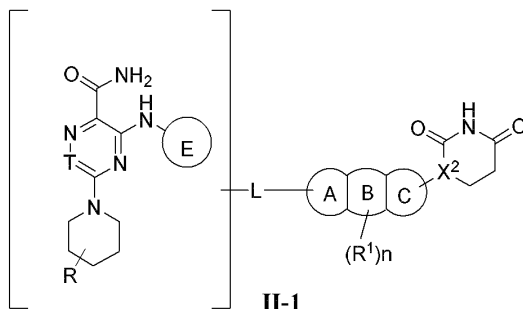
在一些实施方案中，本申请所述的 PTM 选自作用于 ALK、BET、CDK、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、RAS、BTK、VEGFR、JAK、HER2、HDAC、Akt、PI3K、mTOR、AR、ER、PDE δ 、SRC、MDM2、RAF、IRAK4、STAT3 及 c-Myc 的药物或其衍生物。

在一些实施方案中,本申请所述的 PTM 选自作用于 ALK、BRD4、CDK4/6、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、KRAS、EGFR、BTK、AR、ER、PDE δ 、JAK、MDM2 或 RAF 的药物或其衍生物。

在一些实施方案中,本申请所述的 PTM 选自作用于 BTK 或 WEE1 的药物或其衍生物。

在一些实施方案中,本申请所述的 PTM 选自作用于 BTK 的药物或其衍生物。

另一方面,本申请涉及式 II-1 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

T 选自 CH 或 N;

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基,所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代;

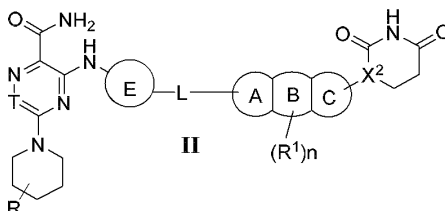
环 E 选自苯基、苯并环烯基(例如苯并 4 至 12 元环烯基、或苯并 4 至 10 元环烯基、或苯并 4 至 8 元环烯基)或苯并杂环烯基(例如苯并 4 至 12 元杂环烯基或苯并 5 至 11 元杂环烯基);

X² 选自 CH 或 N;

L 选自连接基团;

环 A、环 B、环 C、R¹ 和 n 的定义如本申请所述。

另一方面,本申请涉及式 II 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

T 选自 CH 或 N;

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基,所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代;

环 E 选自苯基、苯并环烯基或苯并杂环烯基;

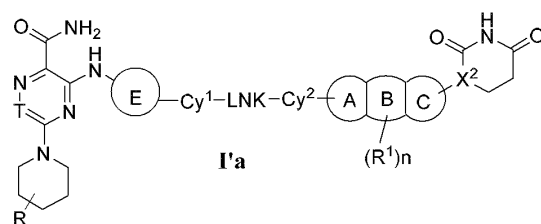
X² 选自 CH 或 N;

L 选自连接基团;

环 A、环 B、环 C、R¹ 和 n 的定义如本申请所述。

在一些实施方案中, L 选自 -Cy¹-LNK-Cy²-LNK-、-Cy¹-LNK-Cy²-或 -Cy¹-Cy²-LNK-, 其中 Cy¹、LNK、Cy² 如本申请所述。在一些实施方案中, L 选自 -Cy¹-LNK-Cy²-, 其中 Cy¹、LNK、Cy² 如本申请所述。

另一方面,本申请涉及式 Ia 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代；

环 E 选自苯基、苯并环烯基或苯并杂环烯基；

X² 选自 CH 或 N；

环 A、环 B、环 C、R¹、n、Cy¹、LNK 及 Cy² 的定义如本申请所述。

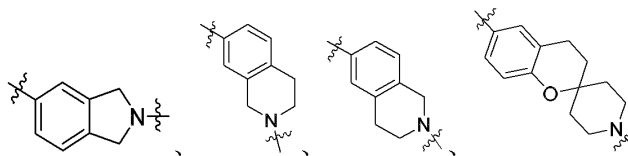
在一些实施方案中，X² 选自 CH；在一些实施方案中，X² 选自 N。

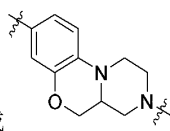
在一些实施方案中，所述环 E 选自苯基、苯并 C₅₋₁₂ 环烯基或苯并 5-12 元杂环烯基。

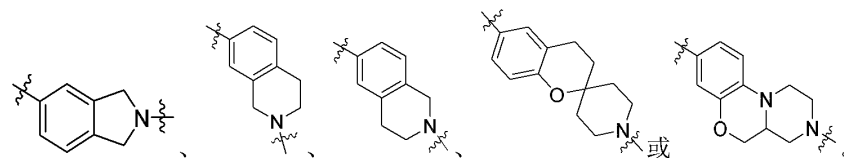
在一些实施方案中，所述环 E 选自苯基、苯并 C₅₋₆ 环烯基或苯并 5-11 元杂环烯基。

在一些实施方案中，所述环 E 选自苯基、苯并 5 元杂环烯基、苯并 6 元杂环烯基、苯并 10 元杂环烯基或苯并 11 元杂环烯基。

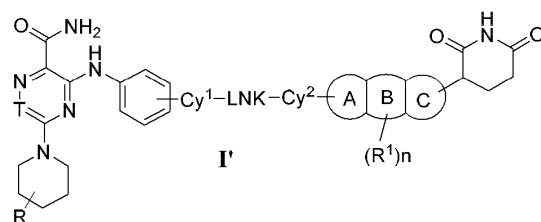
在一些实施方案中，所述环 E 选自苯基、



或 。在一些具体实施方案中，所述环 E 选自苯基。在一些具体实施方案中，所述环 E 选自



另一方面，本申请所述式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 I' 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或者选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₈ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₇ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 5-8 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 5 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 6 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 7 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 8 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自 9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基 (优选 5-8 元杂环烯基、或 5-7 元杂环烯基) 或苯基。在一些优选的实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自选自 C₅₋₆ 环烯基、含有选自 N、O 或 S 的 1-2 个杂原子 (优选含有 1-2 个、例如 1 个 N 原子) 的 5-7 元杂环烯基或苯基。在一些具体实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或苯基。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自环戊烯基或双环己烯基。在一些具体实施方案中, 环 A 选自二氢吡咯基、二氢噁嗪基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₇ 环烯基、5-8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

在另外一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

在另外一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自 C₅ 环烯基、5 元、6 元、7 元或 8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

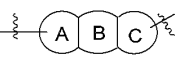
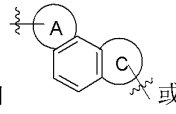
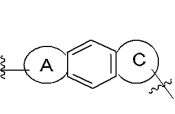
在另外一些实施方案中, 环 A 不存在, 或者选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、氮杂螺环辛烯基、苯基或吡咯基。

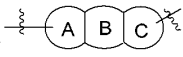
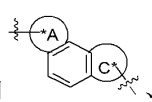
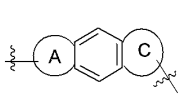
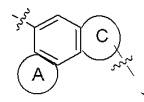
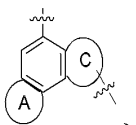
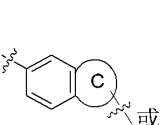
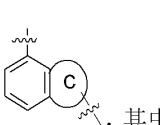
在另外一些实施方案中, 环 A 不存在。

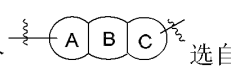
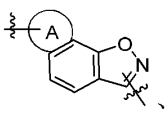
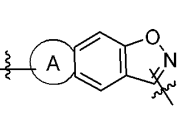
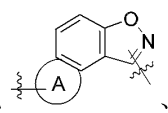
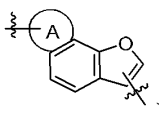
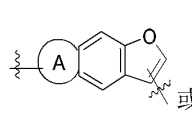
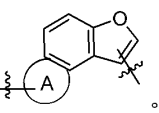
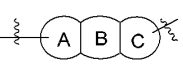
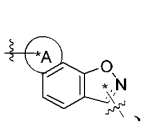
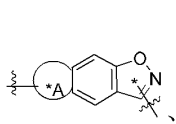
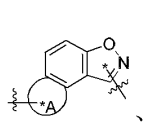
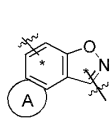
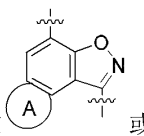
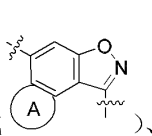
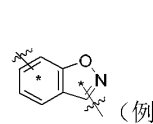
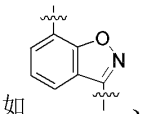
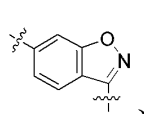
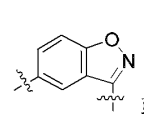
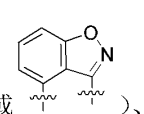
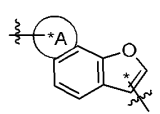
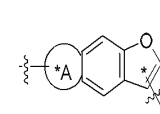
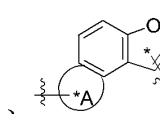
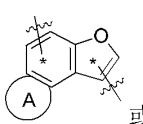
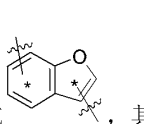
在另外一些实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-8 元杂环烯基。

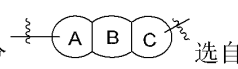
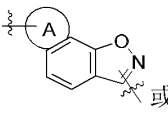
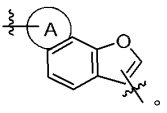
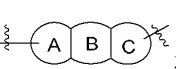
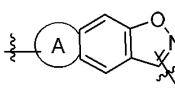
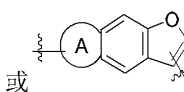
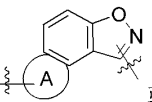
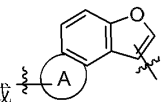
在另外一些实施方案中, 环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或氮杂螺环辛烯基。在另外一些实施方案中, 环 A 选自环戊烯基。在另外一些实施方案中, 环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或氮杂螺环辛烯基。

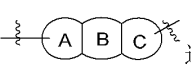
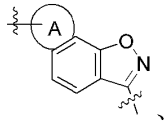
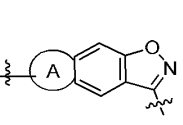
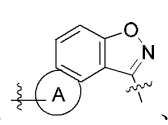
在另外一些实施方案中, 环 A 选自苯基或吡咯基。

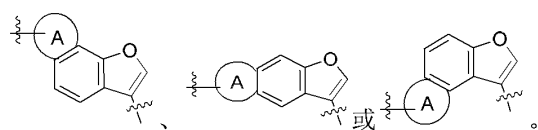
在一些实施方案中, 结构部分 (moiety)  选自  或  或

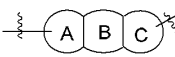
者, 在一些实施方案中, 结构部分  选自 、、、、或，其中, 与环 A 相接的键 中的*表示该键与环 A 上的原子连接; 与环 C 相接的键 中的*表示该键与环 C 上的原子连接 (下文类似位置的*表示意思相同或类似)。

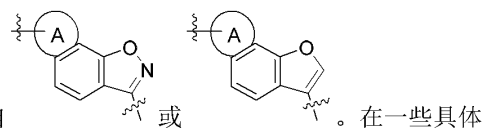
在一些实施方案中, 结构部分  选自 、、、、或。在一些实施方案中, 结构部分  选自 、、、 (例如  或 )、 (例如 、、或)、、、、或，其中*的定义与上文相同或类似。

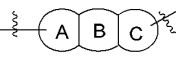
在一些具体实施方案中, 结构部分  选自 或。在一些具体实施方案中, 结构部分  选自 或。在一些具体实施方案中, 结构部分  选自 或。

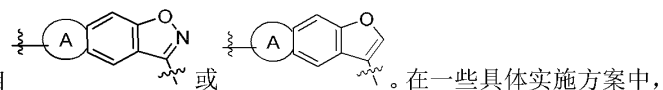
在一些实施方案中, 结构部分  选自 、、、

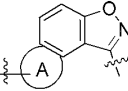
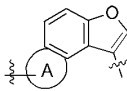


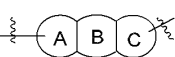
在一些具体实施方案中，结构部分  选自

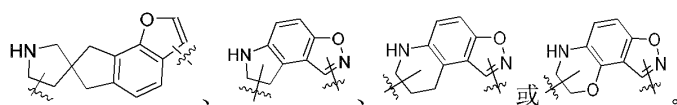
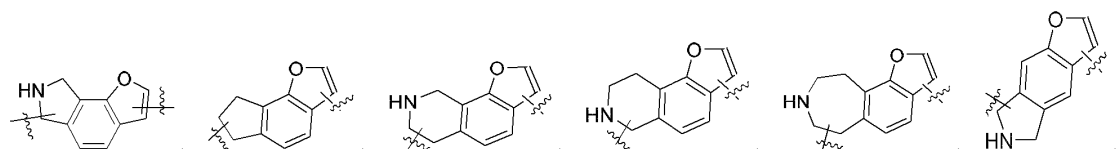
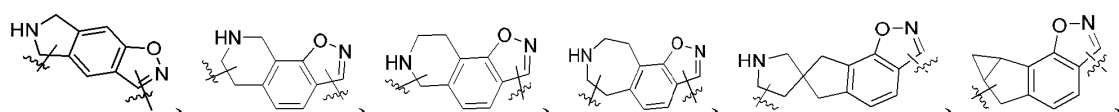
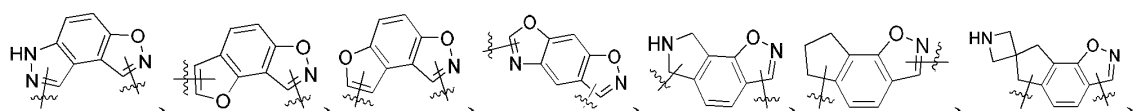
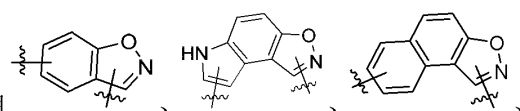


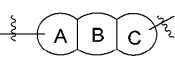
实施方案中，结构部分  选自

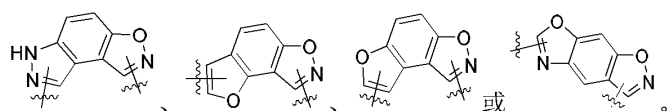
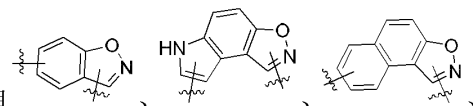


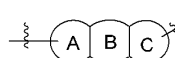
结构部分  选自  或 .

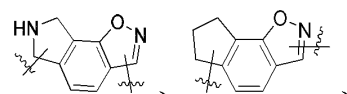
在一些实施方案中，结构部分  选自

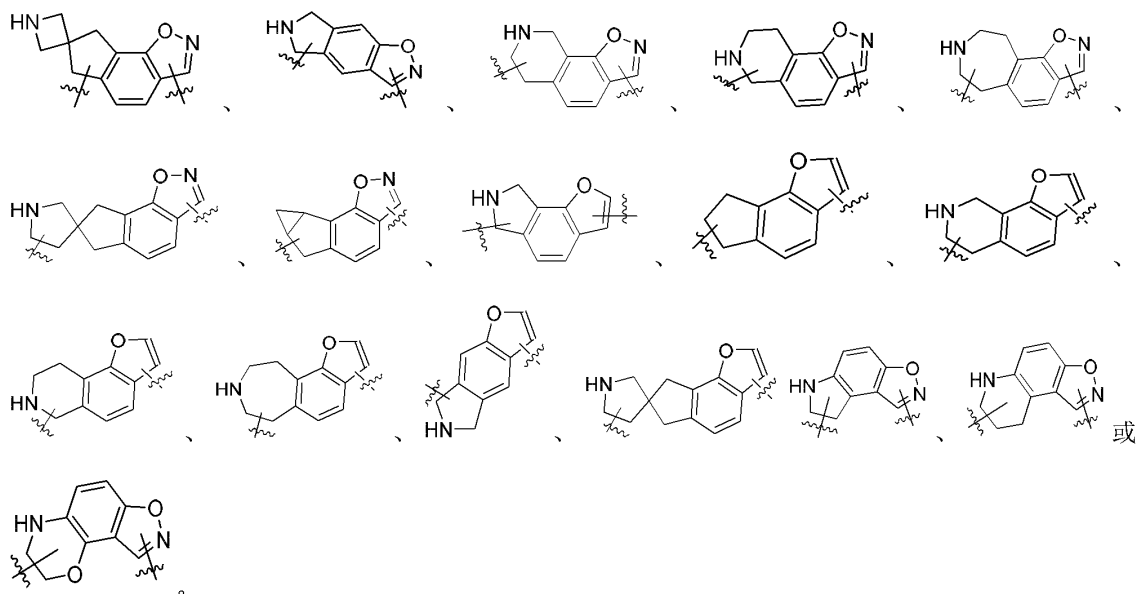


在一些具体实施方案中，结构部分  选自

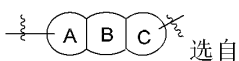


在一些具体实施方案中，结构部分  选自

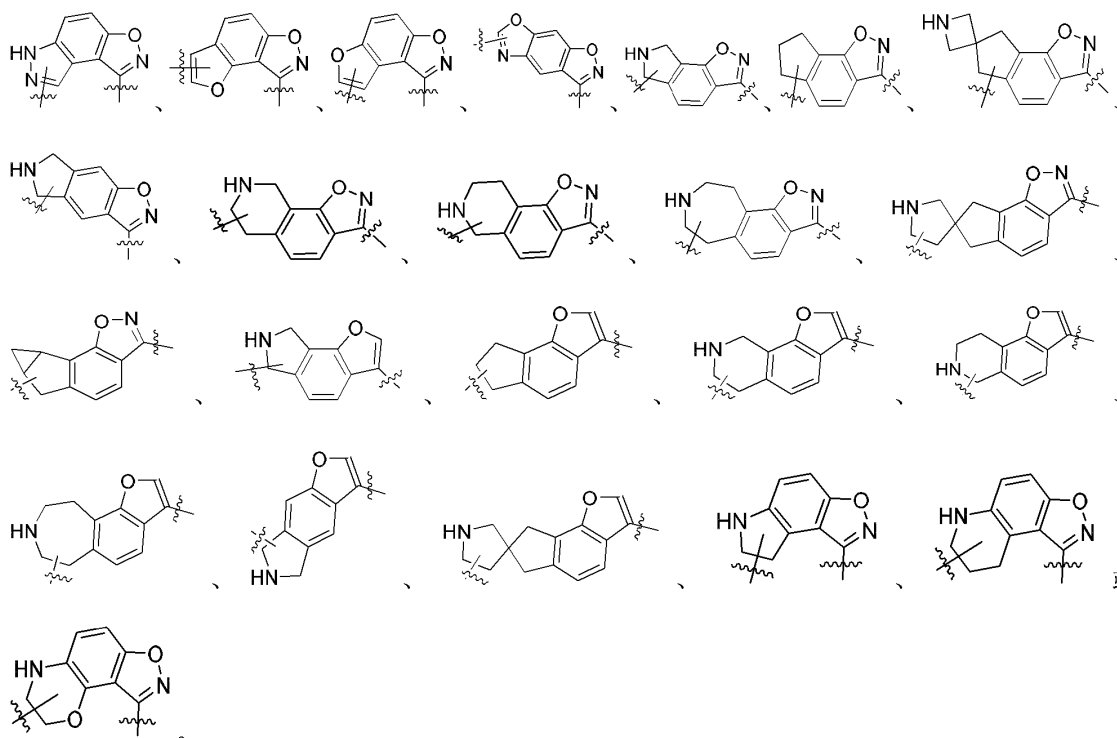
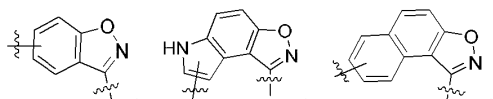




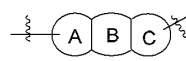
在一些实施方案中，结构部分



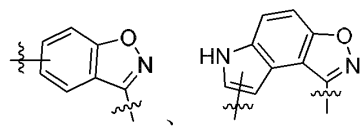
选自

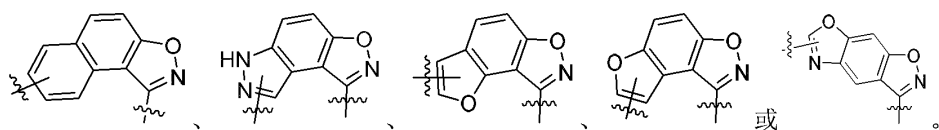


在一些具体实施方案中，结构部分

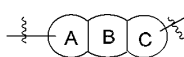


选自

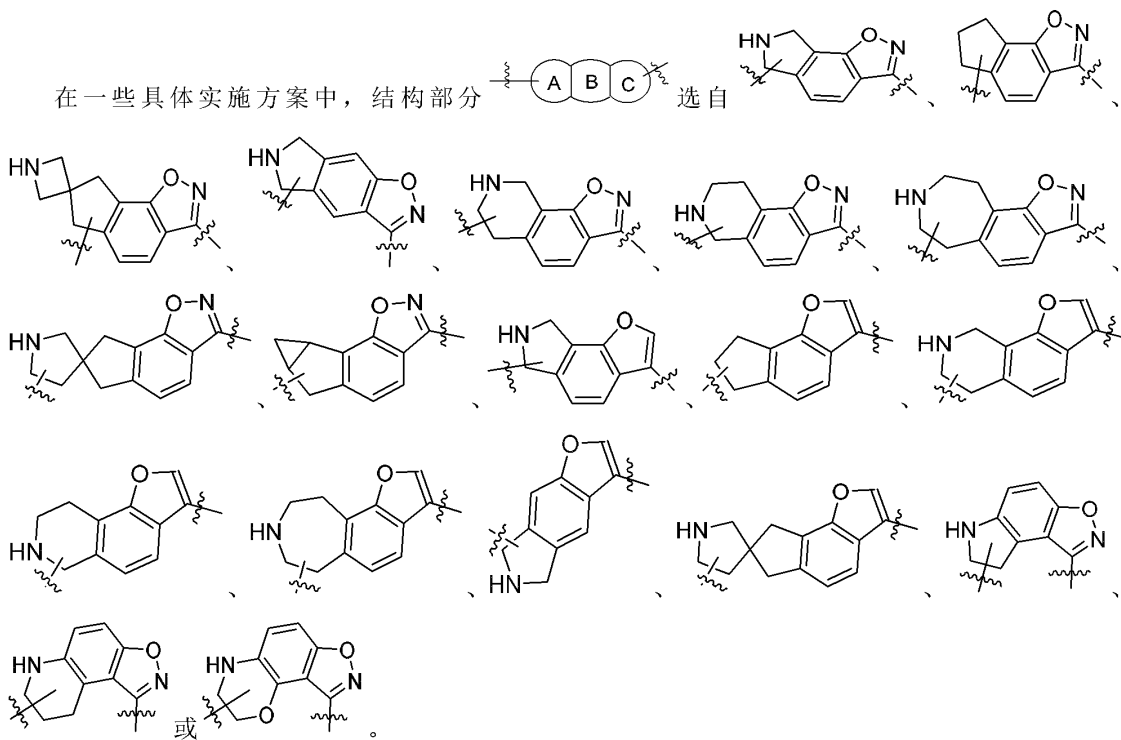




在一些具体实施方案中, 结构部分



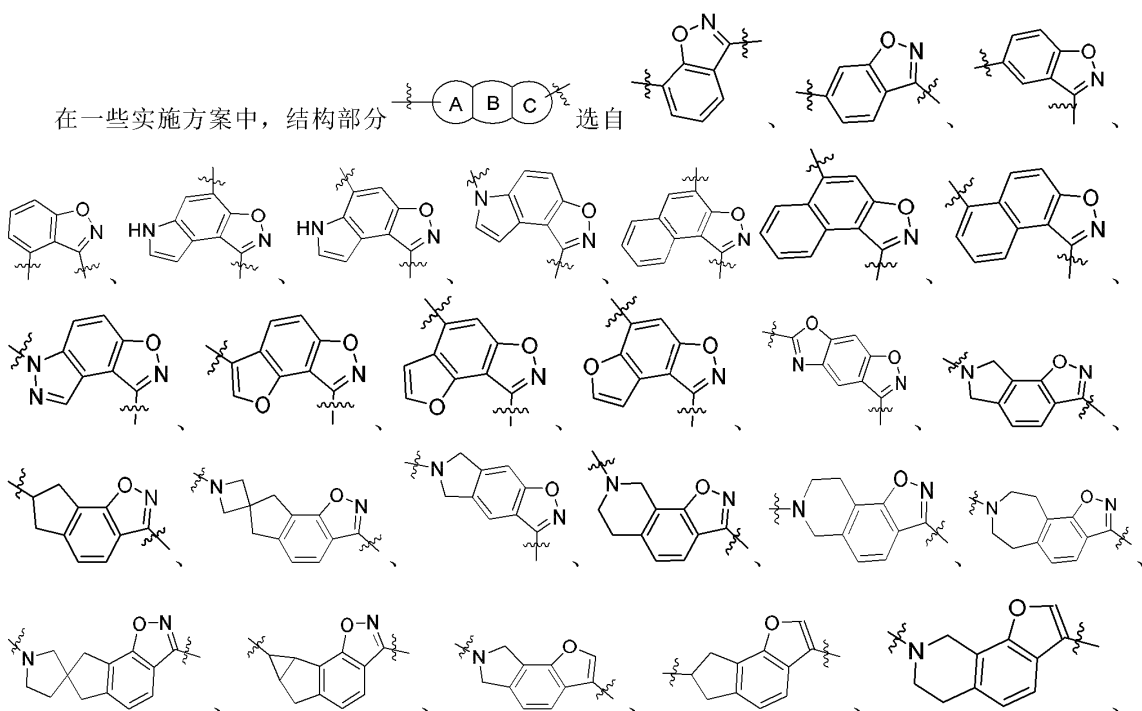
选自

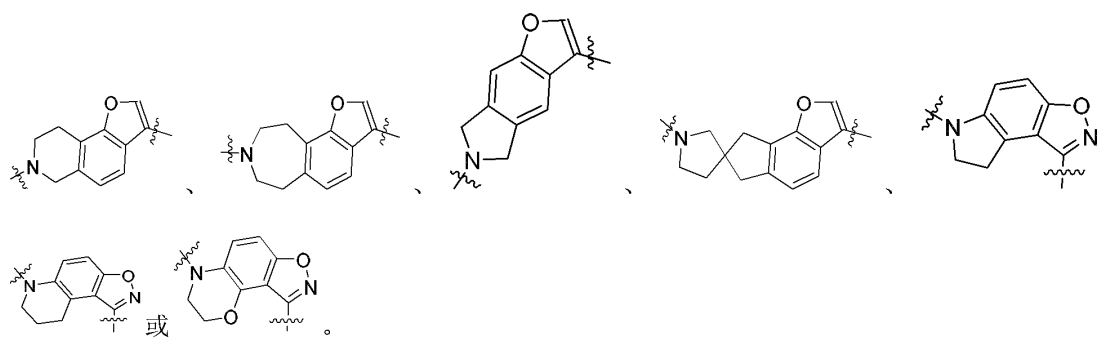


在一些实施方案中, 结构部分



选自

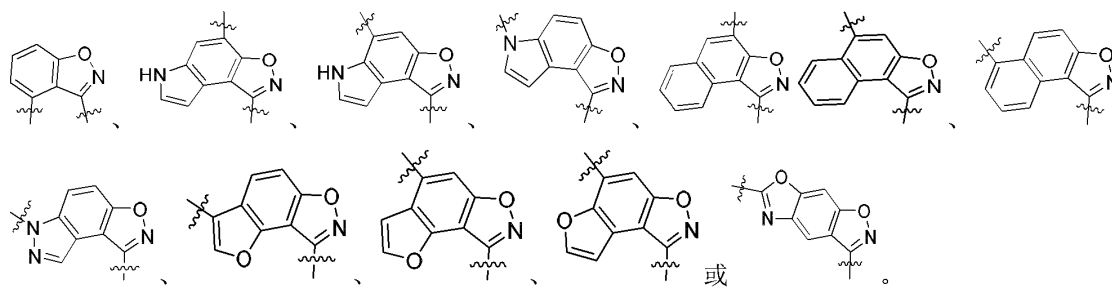
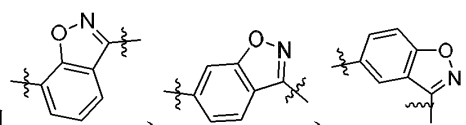




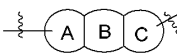
在一些具体实施方案中, 结构部分



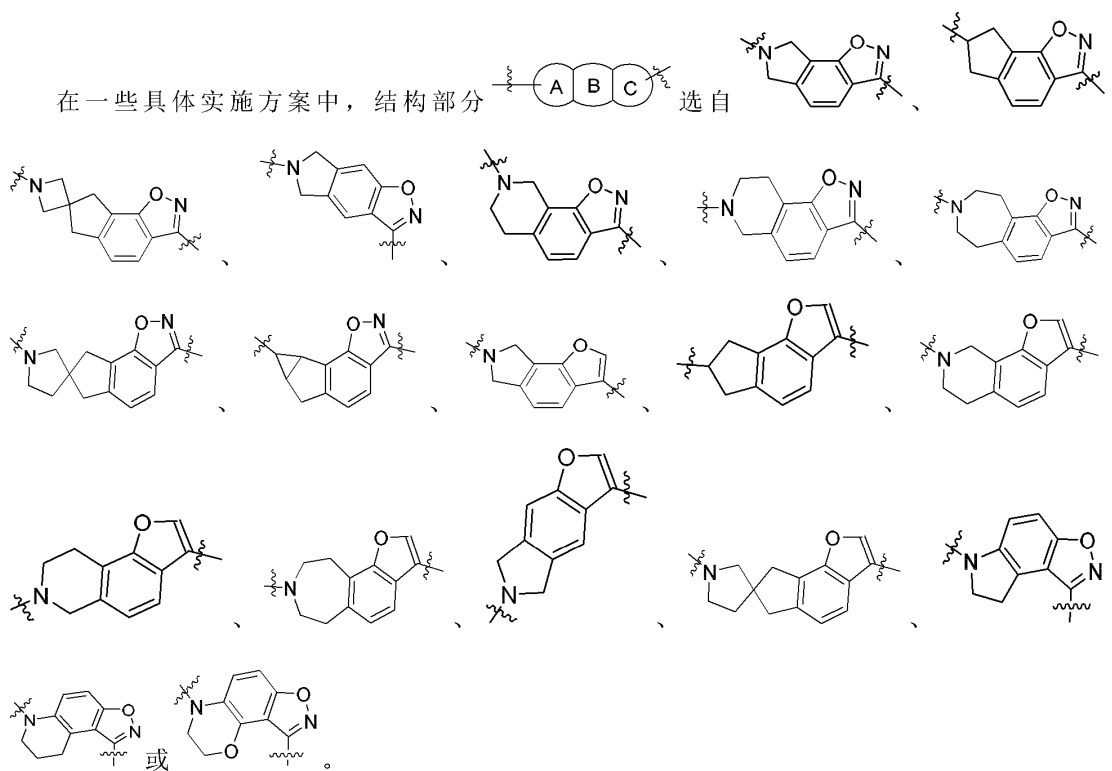
选自

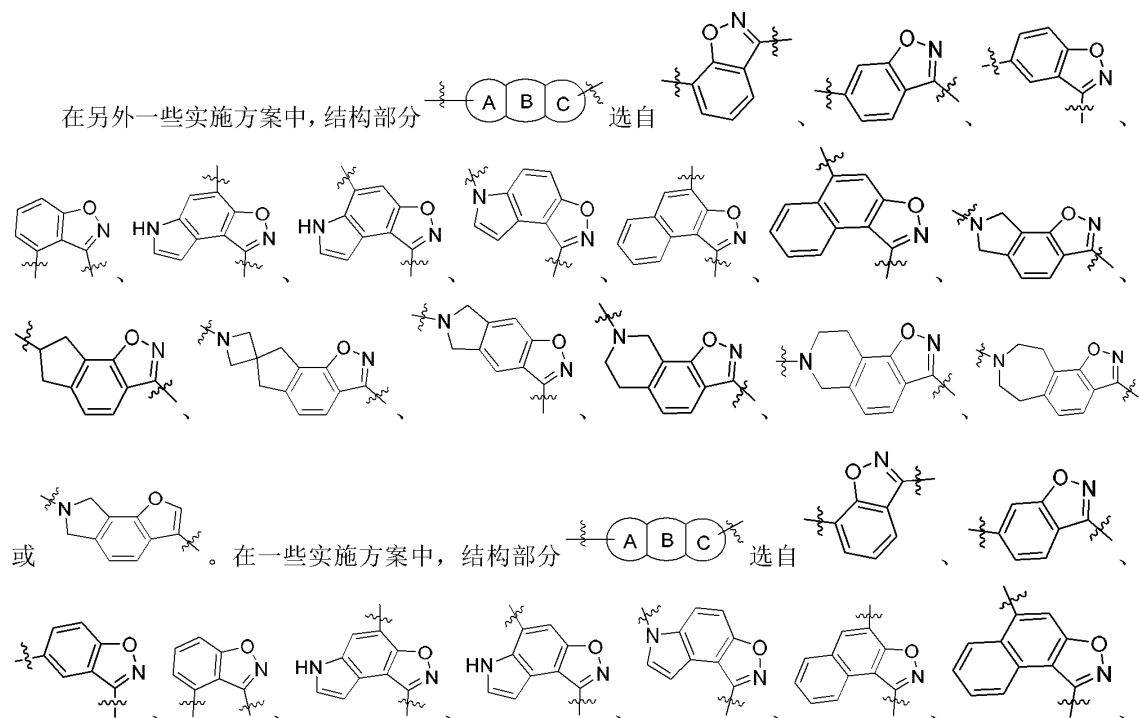
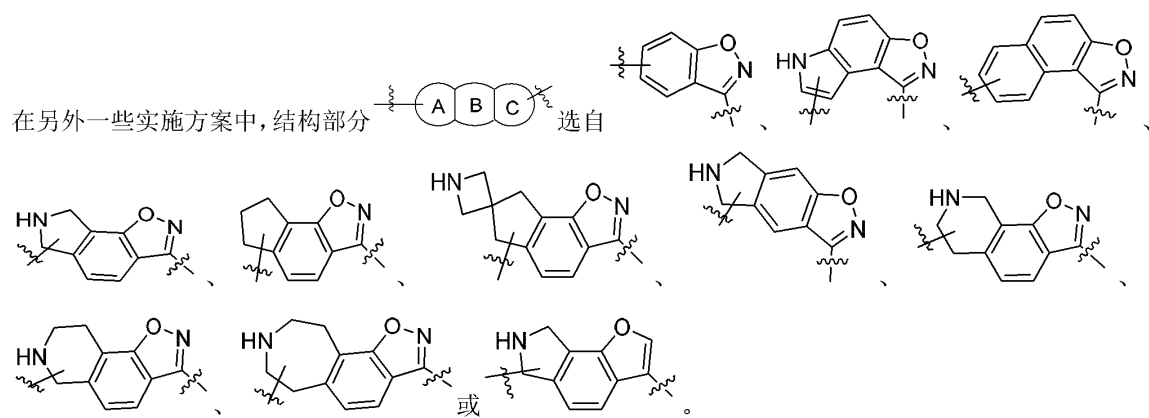
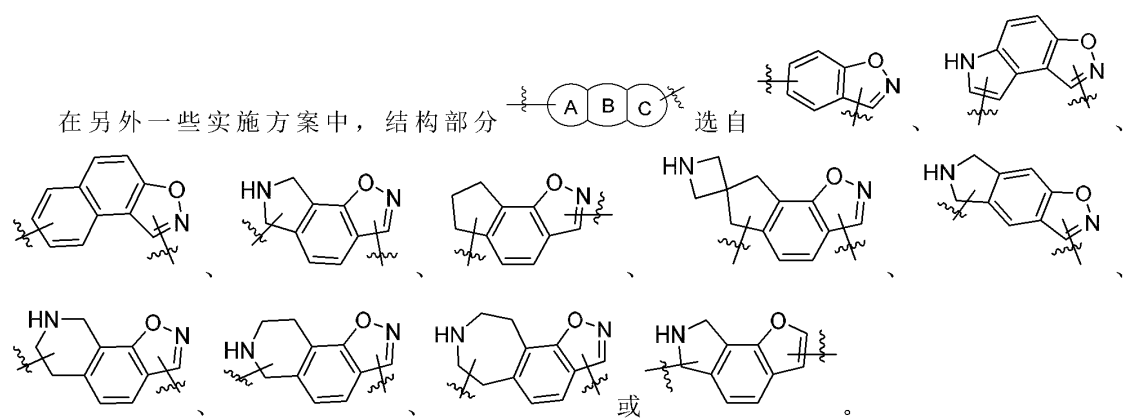


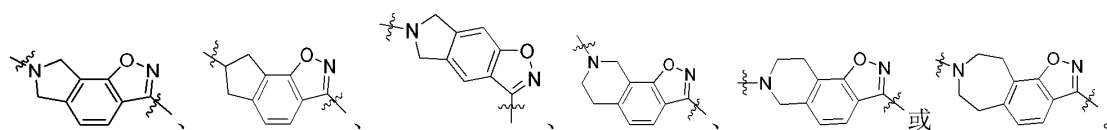
在一些具体实施方案中, 结构部分



选自





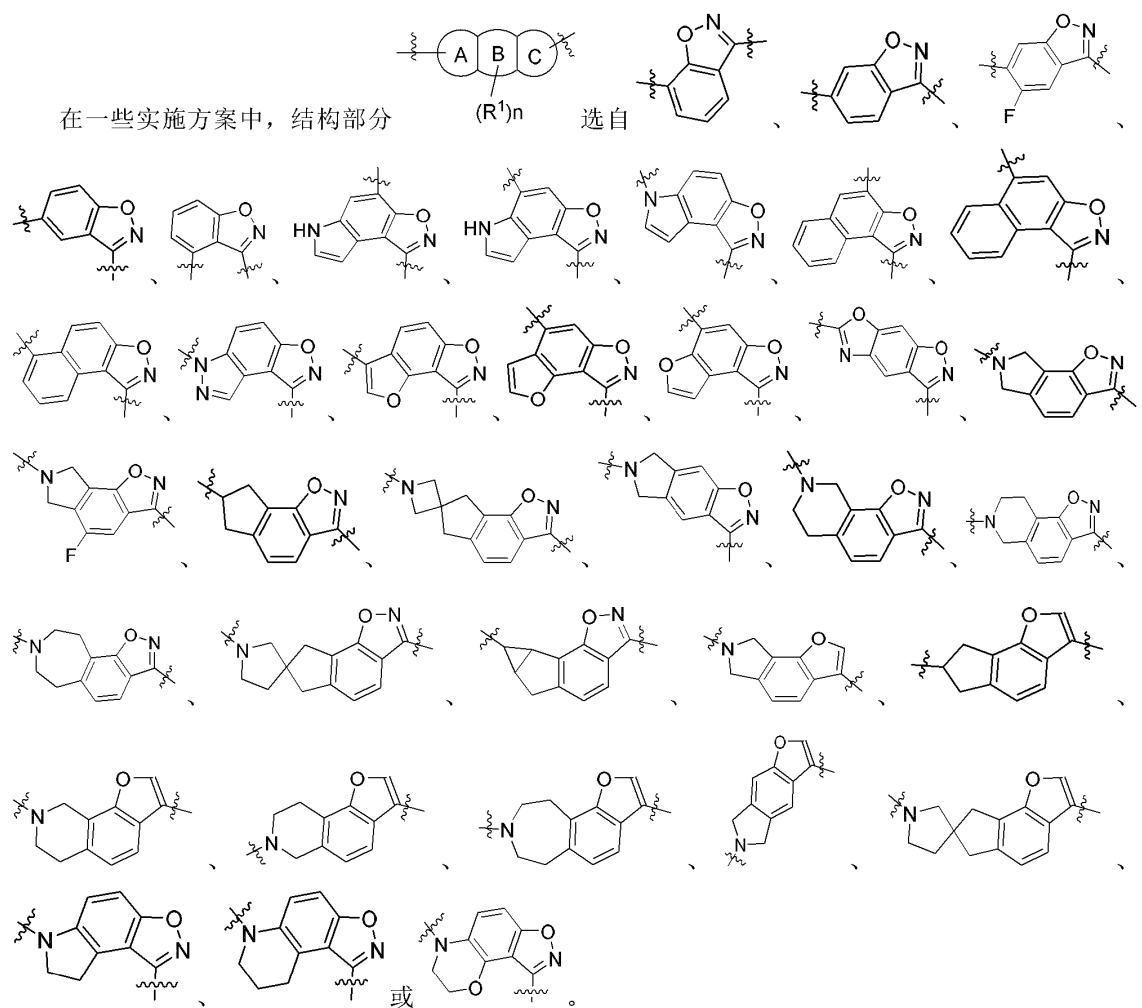


在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、或卤代 C₁₋₃ 烷基。

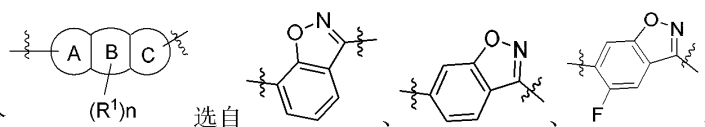
在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂ 或 -CN。在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自氟、氯或溴。

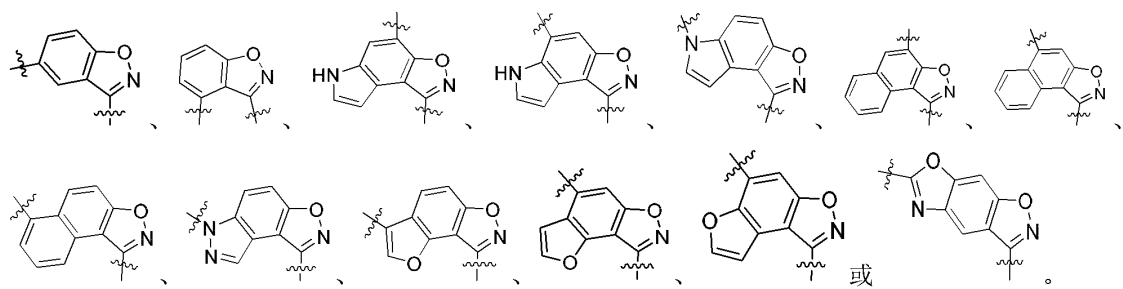
在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自氟。

在一些实施方案中, n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中, n 选自 0 或 1。

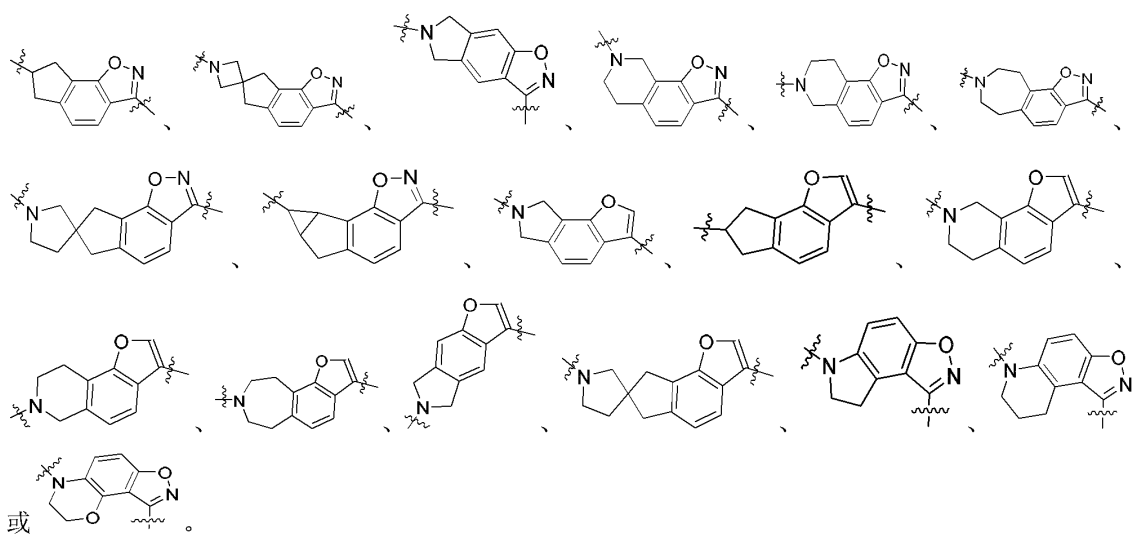


在一些具体实施方案中, 结构部分

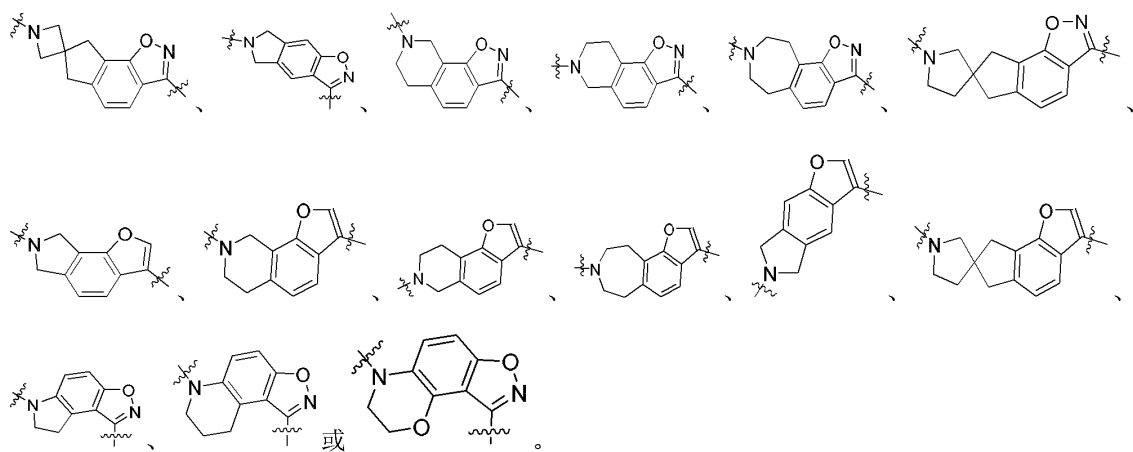




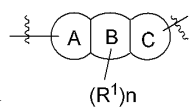
在一些具体实施方案中，结构部分 $(R^1)_n$ 选自



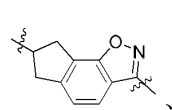
在一些具体实施方案中，结构部分 $(R^1)_n$ 选自



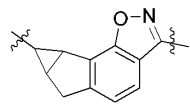
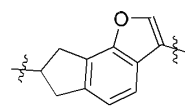
在一些具体实施方案中, 结构部分



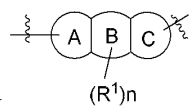
选自



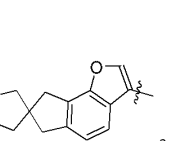
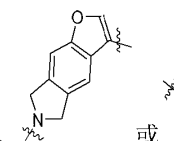
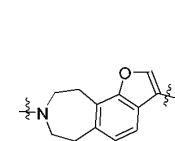
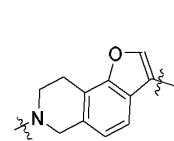
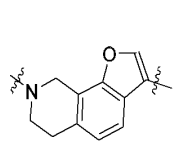
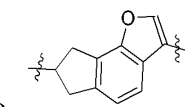
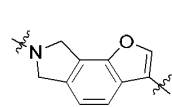
或



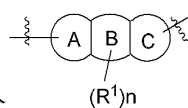
在一些具体实施方案中, 结构部分



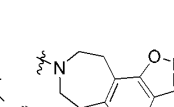
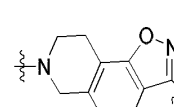
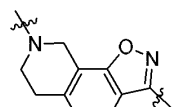
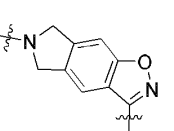
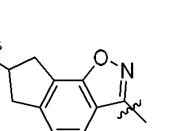
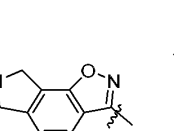
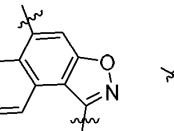
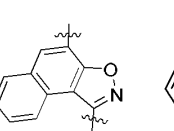
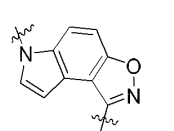
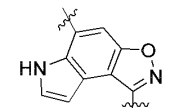
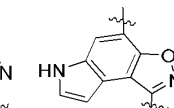
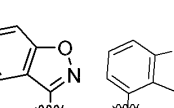
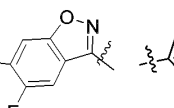
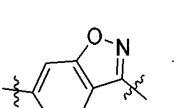
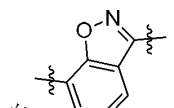
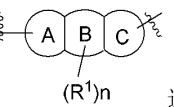
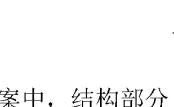
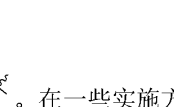
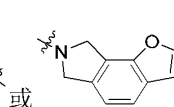
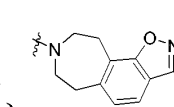
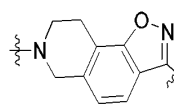
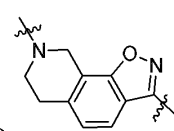
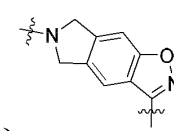
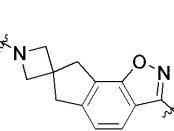
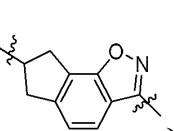
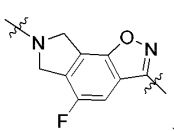
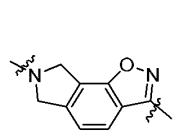
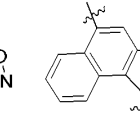
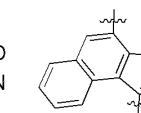
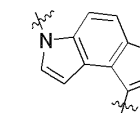
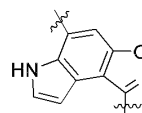
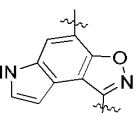
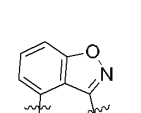
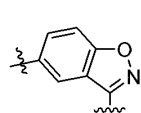
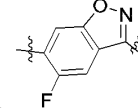
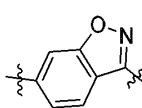
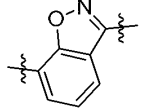
选自

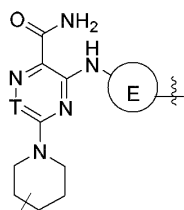


在另外一些实施方案中, 结构部分



选自





在一些实施方案中，PTM 为 R¹，其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代；

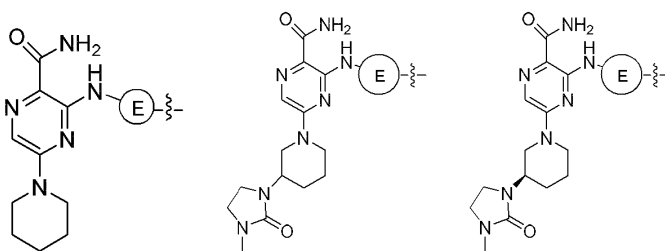
环 E 选自苯基、苯并环烯基或苯并杂环烯基。

在一些具体的实施方案中，T 选自 CH。

在一些具体的实施方案中，R 选自氢、咪唑啉酮基或 C₁₋₄ 烷基取代的咪唑啉酮基；优选地，R 选自氢、咪唑啉酮基、1-甲基-咪唑啉酮基、1-乙基-咪唑啉酮基或 1-丙基-咪唑啉酮基。

在一些具体的实施方案中，环 E 选自苯基、苯并哌啶基、苯并二氢吡咯基、螺[苯并吡喃-哌啶]或苯并二氢噁嗪并哌啶。在一些具体的实施方案中，环 E 选自苯基。

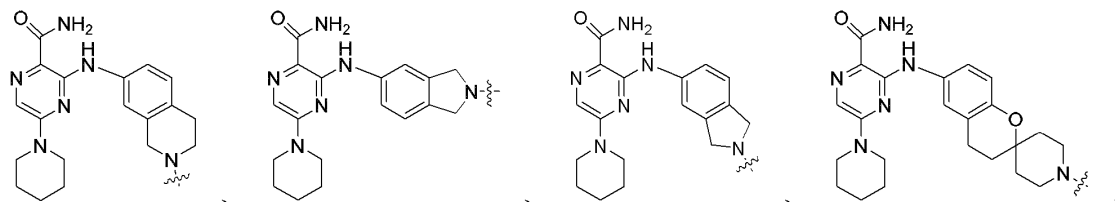
在一些具体实施方案中，环 E 选自苯基，L 选自-Cy¹-LNK-Cy²，X² 选自 CH，其中 Cy¹、LNK、Cy² 如本申请所述。

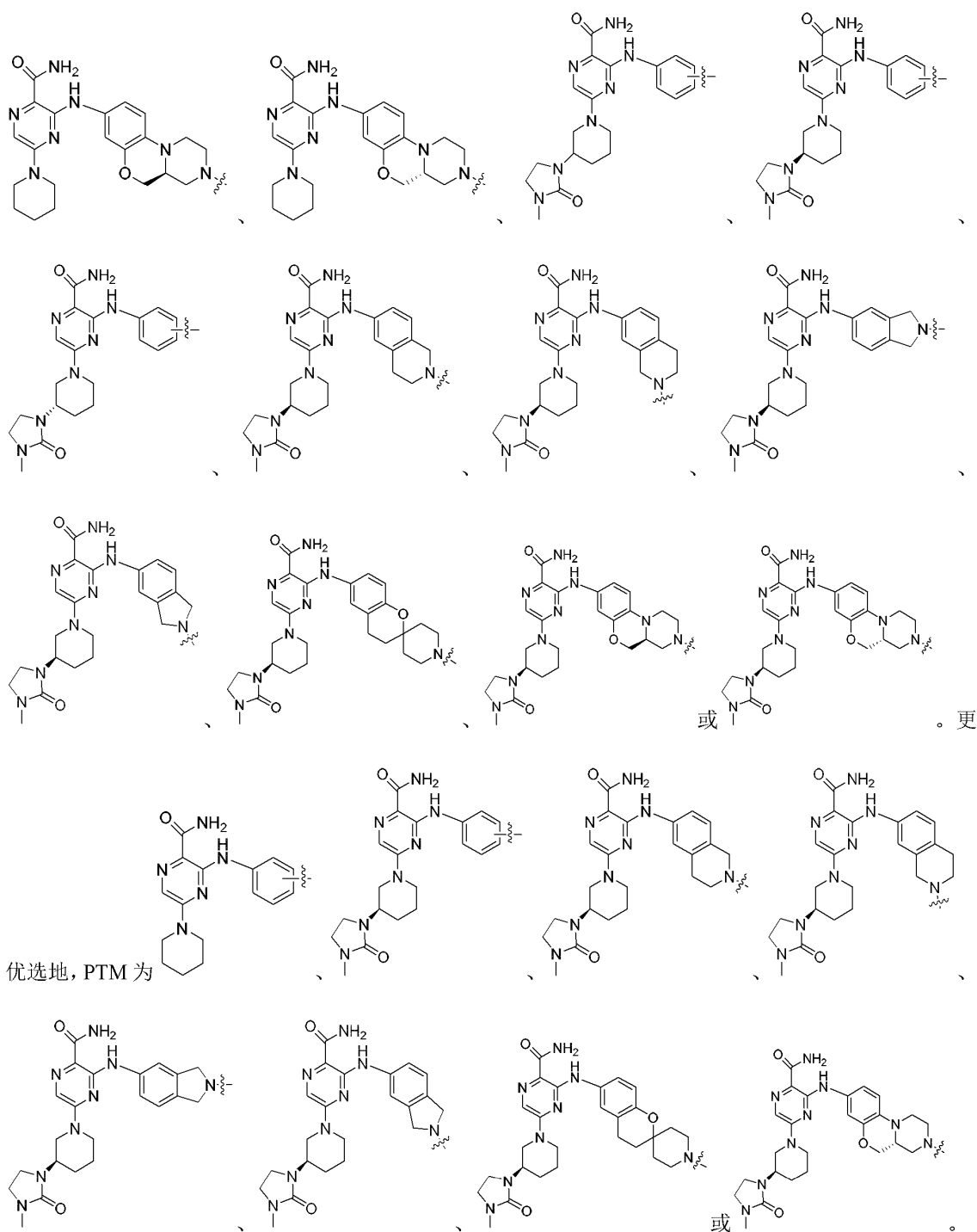


在一些实施方案中，PTM 为



，环 E 如上文所定义。优选地，PTM 为





在一些实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-、-Cy¹-LNK-、-Cy¹-Cy²-、-Cy¹-LNK-Cy²-、-Cy²-、-LNK-Cy²-。在一些实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-、-Cy¹-Cy²-或-Cy²-。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-LNK-、-Cy¹-LNK-Cy²-或-LNK-Cy²-。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-LNK-。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-LNK-Cy²-。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-LNK-Cy²-。

在另外一些实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-、-Cy¹-LNK-、-Cy¹-Cy²-或-Cy¹-LNK-Cy²-。

在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_{4-11} 环烷基或 4-11 元杂环烷基。

在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_{6-9} 环烷基或 4-11 元杂环烷基。在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_{6-9} 环烷基 (例如 C_6 环烷基、 C_9 环烷基)、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子 (例如 1-3 个、或 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子) 的 5-11 元杂环烷基。

在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_6 环烷基、 C_9 环烷基、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元杂环烷基。

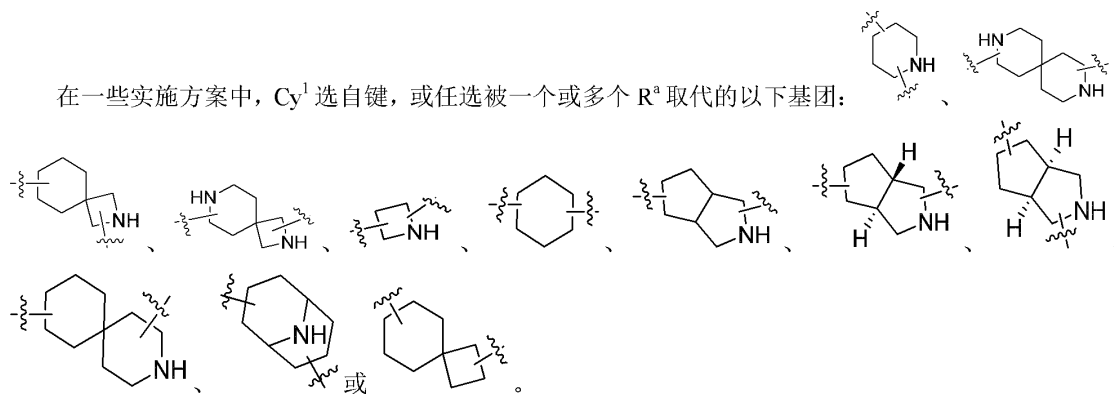
在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_6 环烷基、 C_9 环烷基、4 元、6 元、或 8-11 元杂环烷基。

在一些具体实施方案中, Cy^1 选自键。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自 C_6 环烷基或 C_9 环烷基, 所述环烷基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自 4 元、6 元、或 8-11 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自 4 元或 6 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自 8-11 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自 8 元、9 元、10 元或 11 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^a 取代。

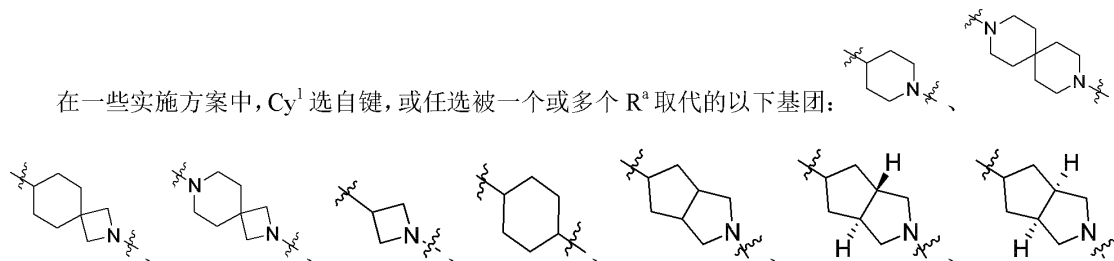
在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: 环己基、螺壬烷基、氮杂环丁烷基、八氢环戊基并吡咯基、哌啶基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、氮杂双环壬烷基 (例如一氮杂双环壬烷基)、一氮杂螺十一烷基或二氮杂螺十一烷基。

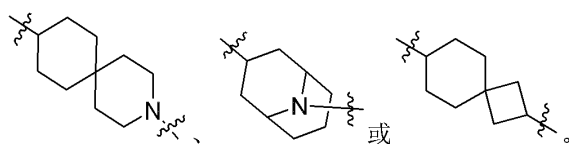
在一些具体实施方案中, Cy^1 选自环己基或螺壬烷基。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自氮杂环丁基或哌啶基。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自八氢环戊基并吡咯基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、氮杂双环壬烷基、一氮杂螺十一烷基或二氮杂螺十一烷基。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自键、哌啶基、环己基、螺壬烷基、一氮杂螺壬烷基、八氢环戊基并吡咯基、一氮杂螺十一烷基、一氧杂一氮杂螺十一烷基或氮杂双环壬烷基。

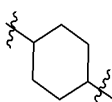
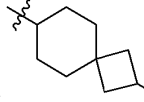
在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选被一个或多个 R^a 取代的以下基团:

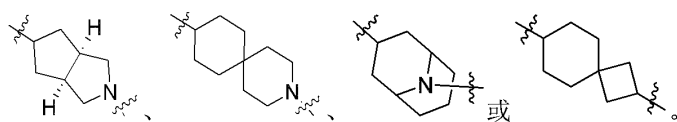
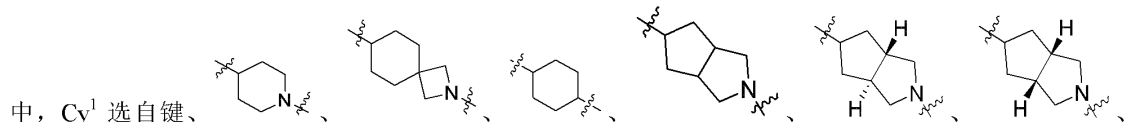
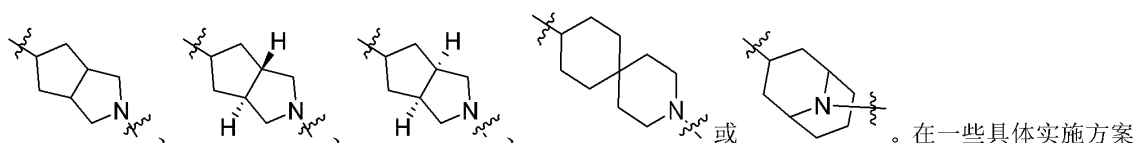
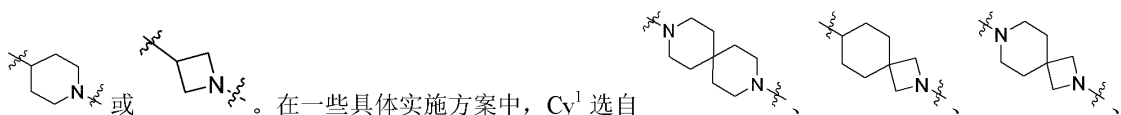


在一些实施方案中, Cy^1 选自键, 或任选被一个或多个 R^a 取代的以下基团:





在一些具体实施方案中, Cy^1 选自  或 。在一些具体实施方案中, Cy^1 选自



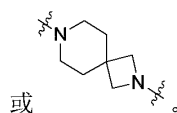
在另外一些实施方案中, Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 4-11 元杂环烷基。

在另外一些实施方案中, Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元杂环烷基。

在另外一些实施方案中, Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 6 元、或 9-11 元杂环烷基。

在另外一些实施方案中, Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 6 元、9 元或 11 元杂环烷基。

在另外一些实施方案中, Cy^1 选自任选被一个或多个 R^a 取代的哌啶基、一氮杂螺壬烷、二氮杂螺壬烷或二氮杂螺十一烷。

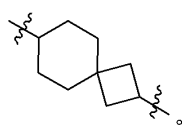


在一些实施方案中, LNK 选自键、 C_{1-6} 亚烷基或 C_{1-6} 杂亚烷基。

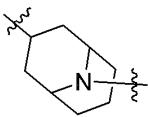
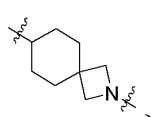
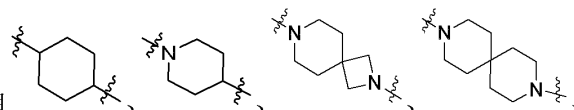
在一些实施方案中, LNK 选自键或 C_{1-4} 亚烷基。

在一些实施方案中, LNK 选自键或 C_{1-3} 亚烷基。

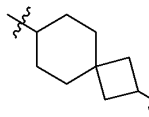
在一些实施方案中, LNK 选自键或 $-CH_2-$ 。在一些具体实施方案中, LNK 选自键。在一些具体实施方案中, LNK 选自 $-CH_2-$ 。



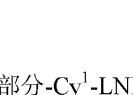
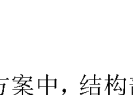
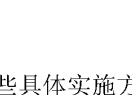
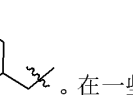
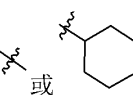
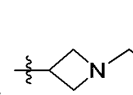
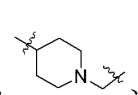
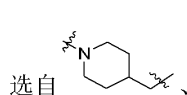
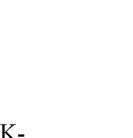
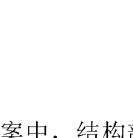
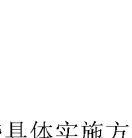
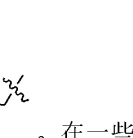
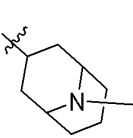
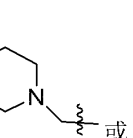
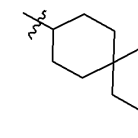
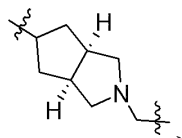
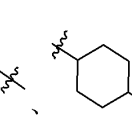
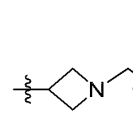
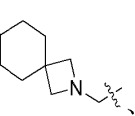
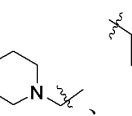
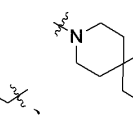
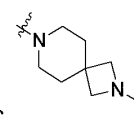
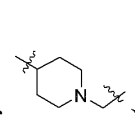
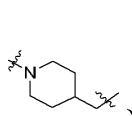
在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-选自



或



。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-选自



选自

或

。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-

选自

或

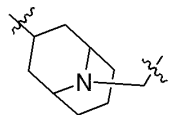
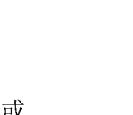
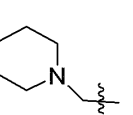
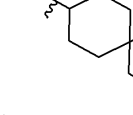
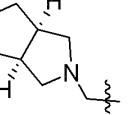
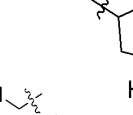
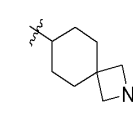
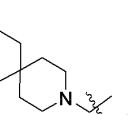
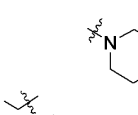
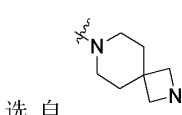
。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-

选自

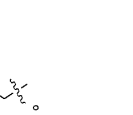
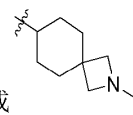
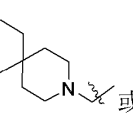
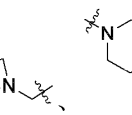
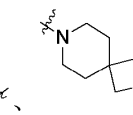
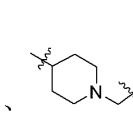
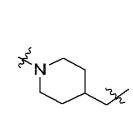
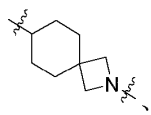
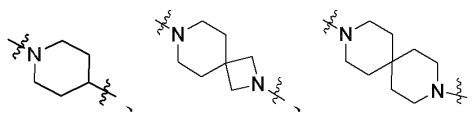
或

。在一些具体实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-

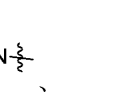
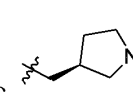
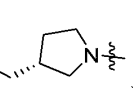
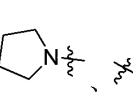
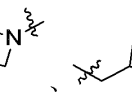
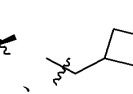
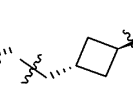
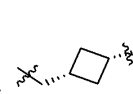
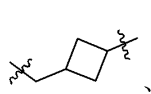
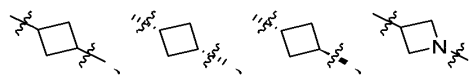
选自

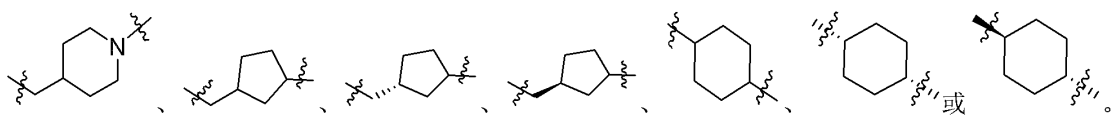


在另外一些实施方案中, 结构部分-Cy¹-LNK-选自

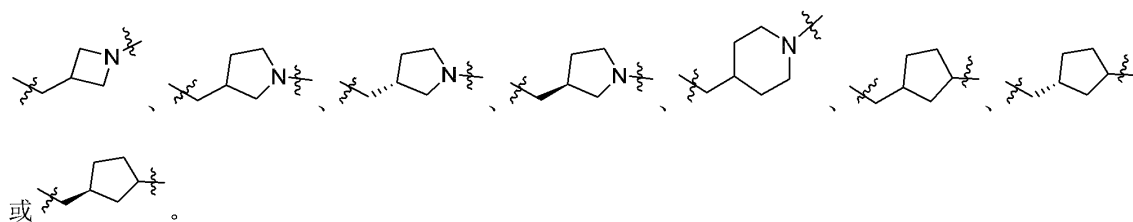


在一些实施方案中, 结构部分-LNK-Cy²-选自键、-CH₂-、

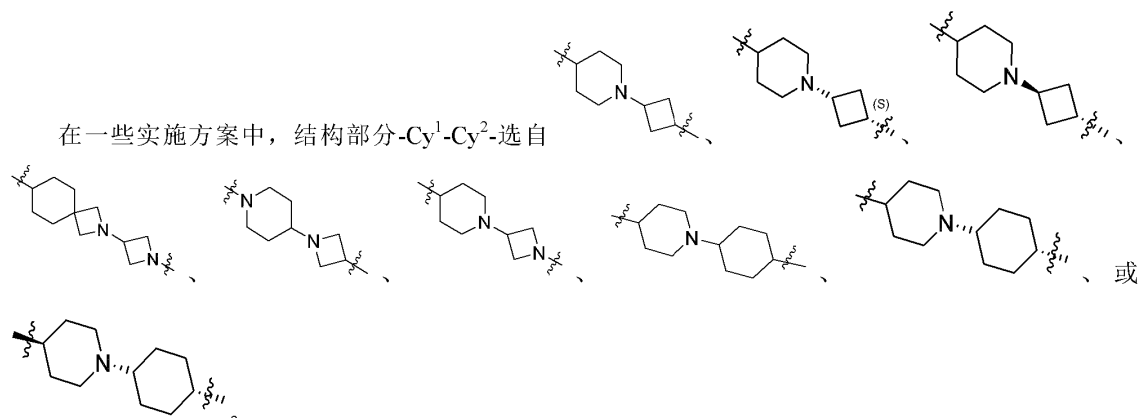




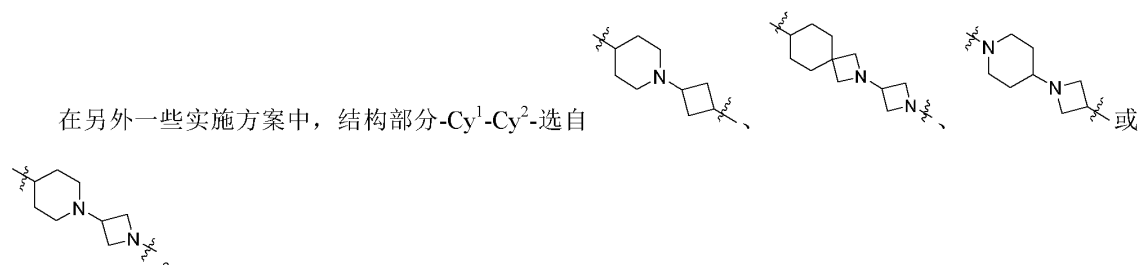
在另外一些实施方案中，结构部分-LNK-Cy²-选自键、-CH₂-、



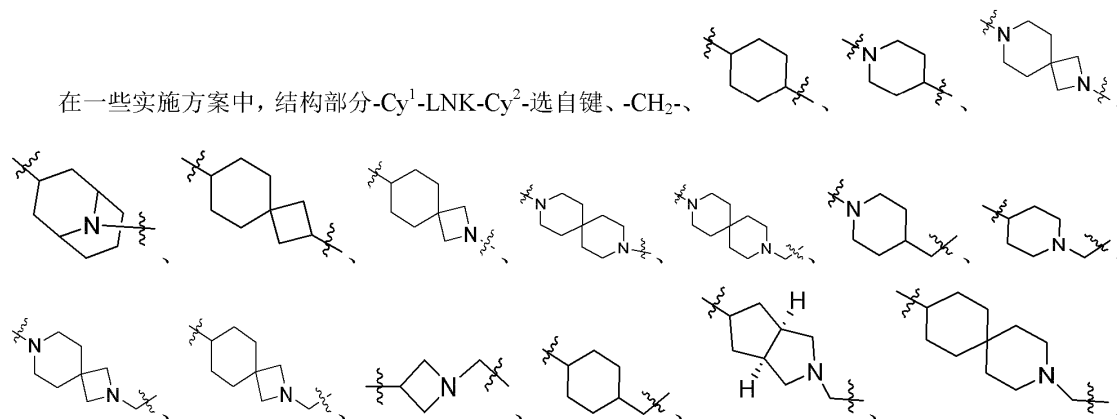
在一些实施方案中，结构部分-Cy¹-Cy²-选自

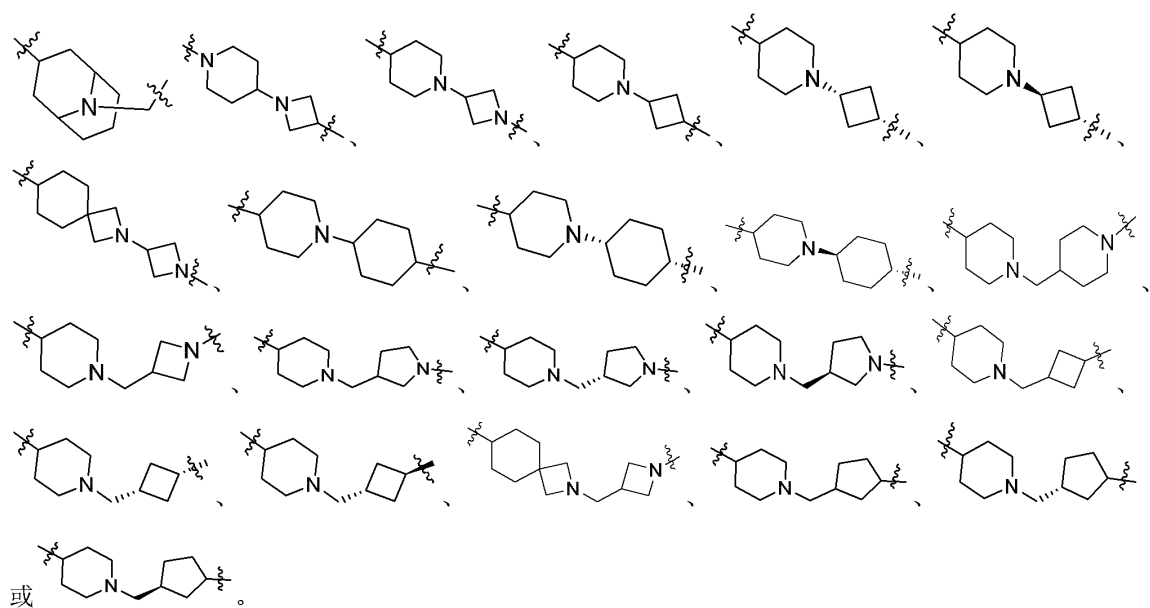


在另外一些实施方案中，结构部分-Cy¹-Cy²-选自

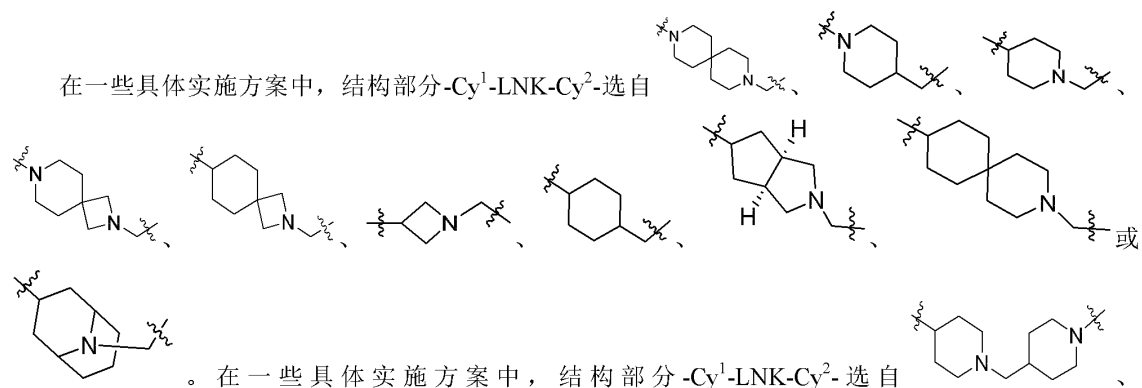


在一些实施方案中，结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自键、-CH₂-、

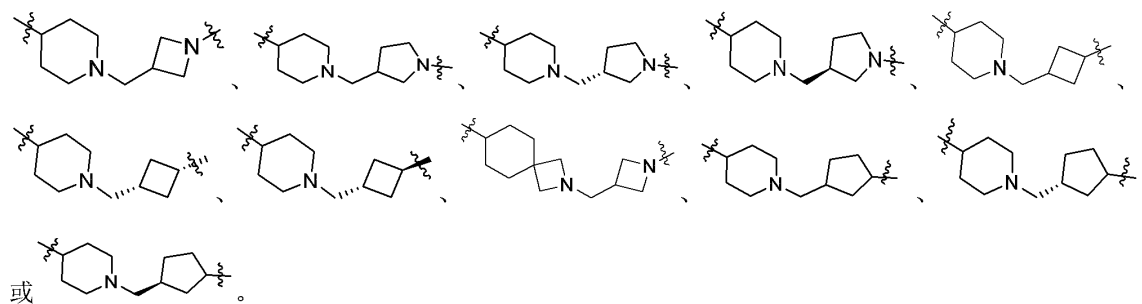




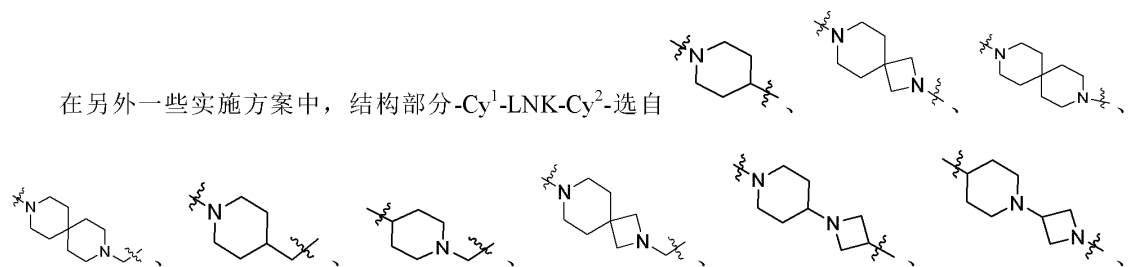
在一些具体实施方案中，结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自

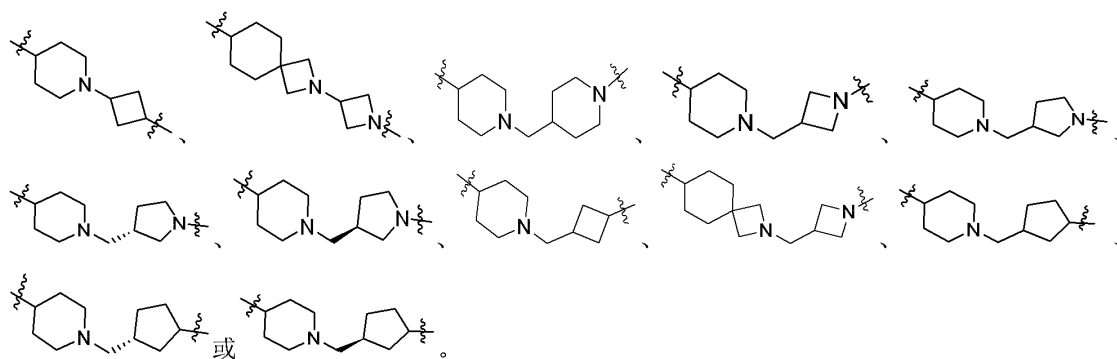


。在一些具体实施方案中，结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自

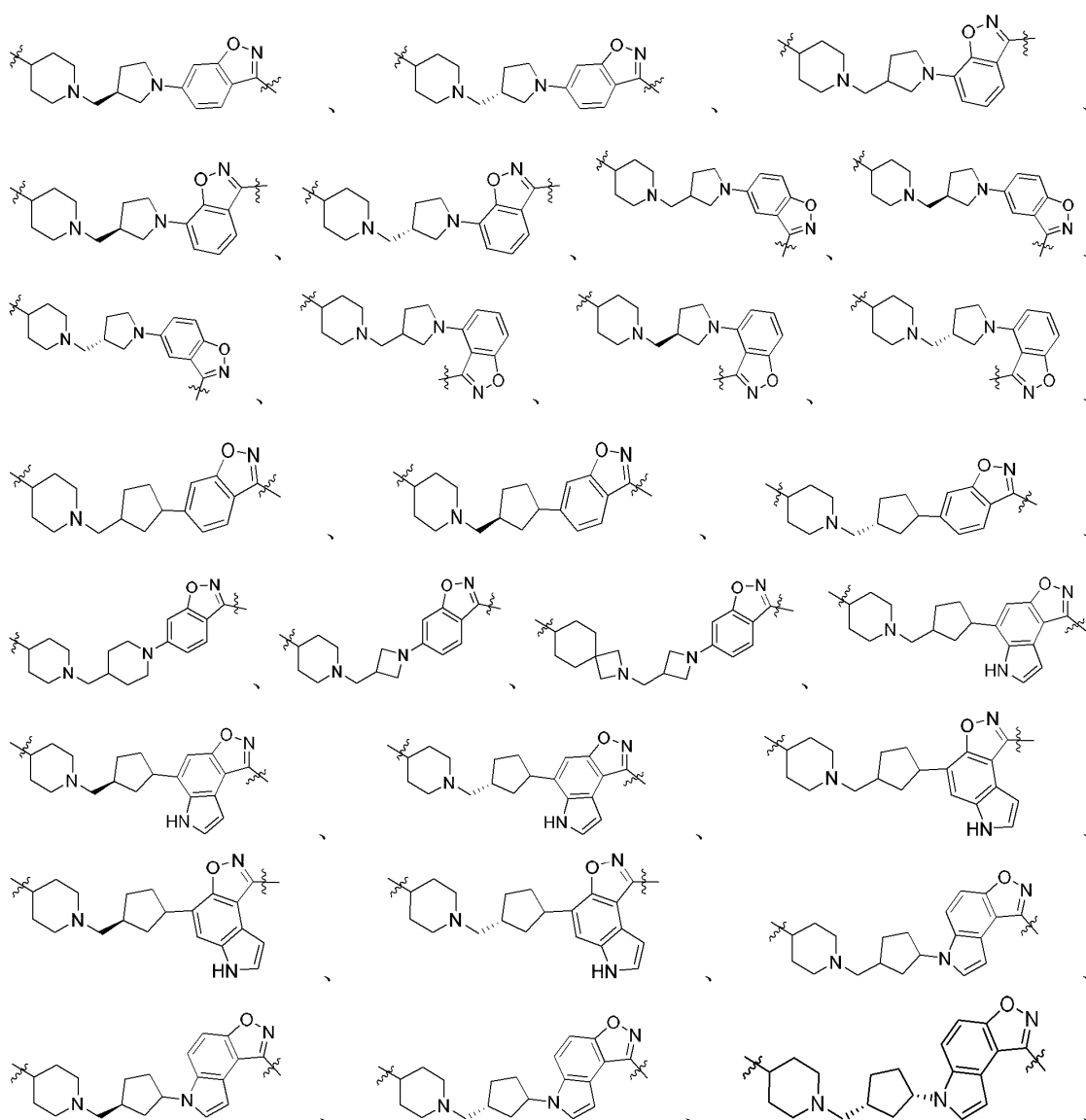


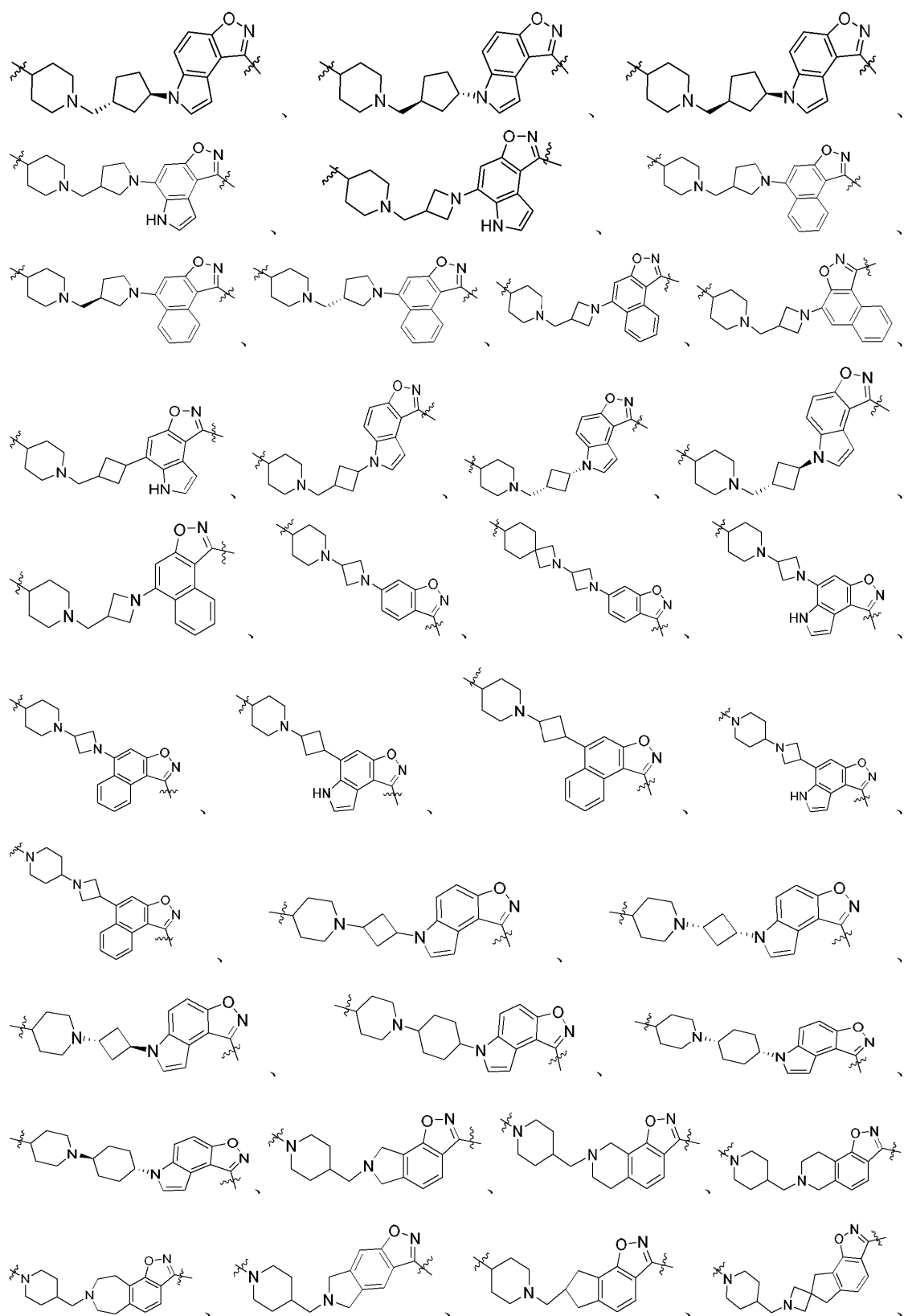
在另外一些实施方案中，结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自

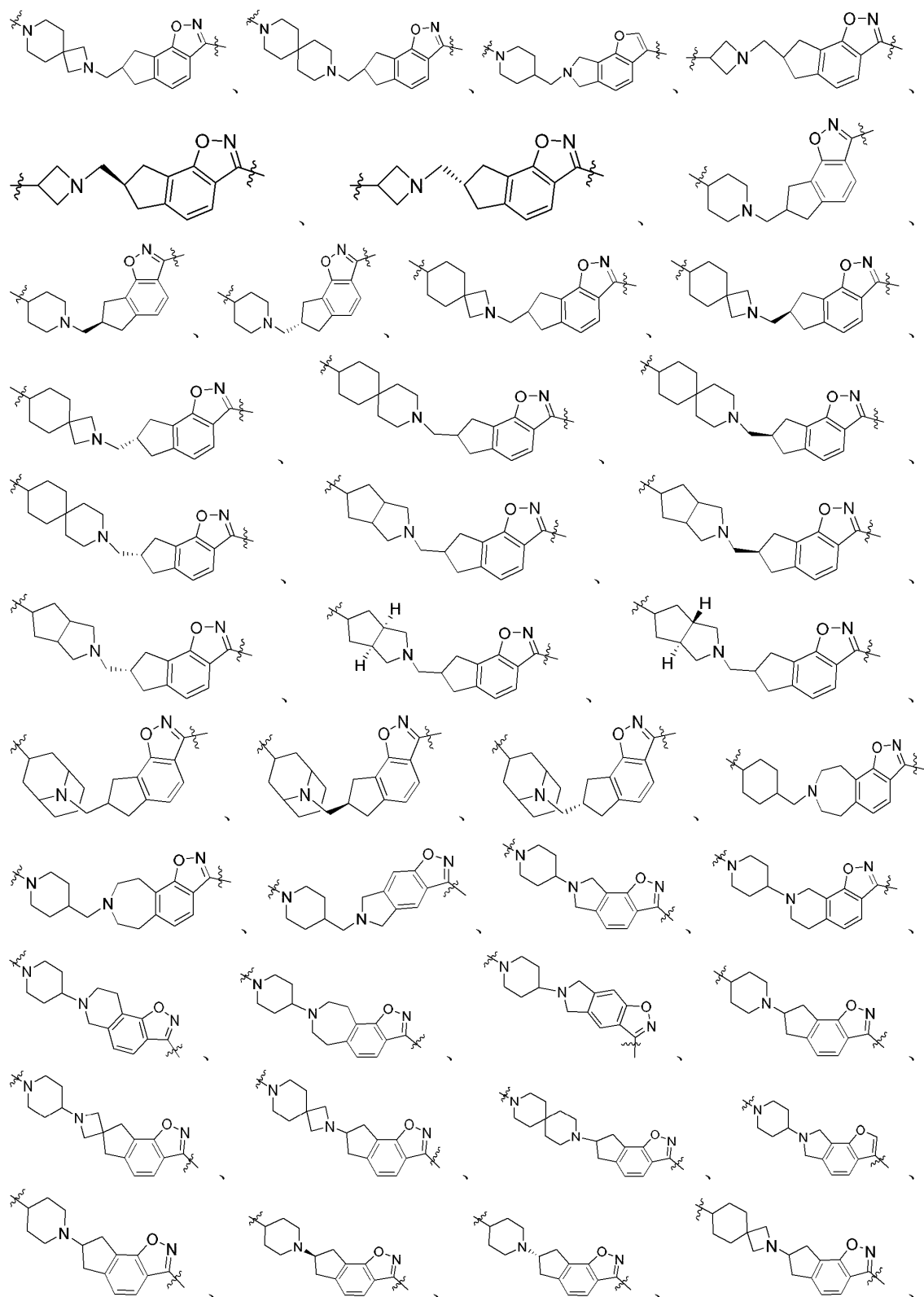


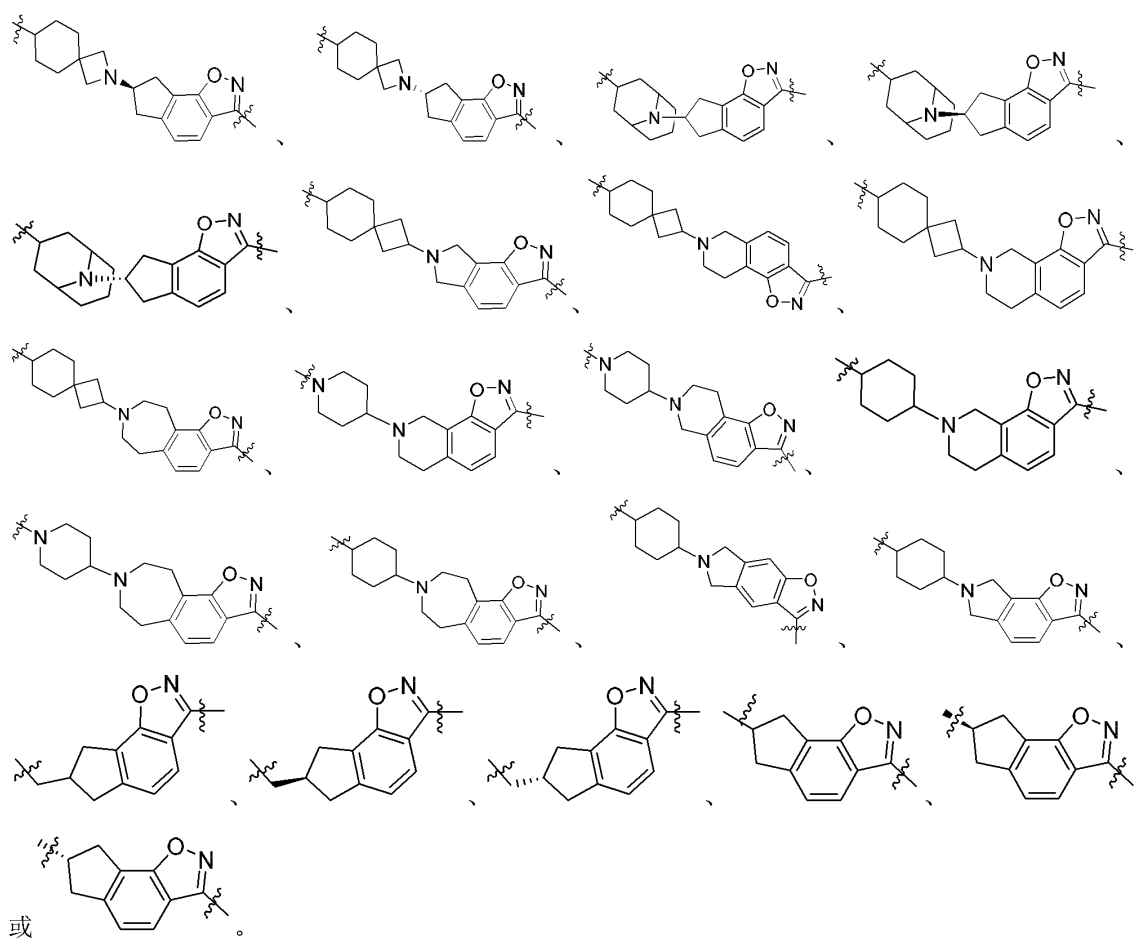


在一些实施方案中，结构部分 $\text{---Cy}^1\text{---LNK---Cy}^2\text{---}\begin{matrix} \text{A} & \text{B} & \text{C} \end{matrix}$ 选自

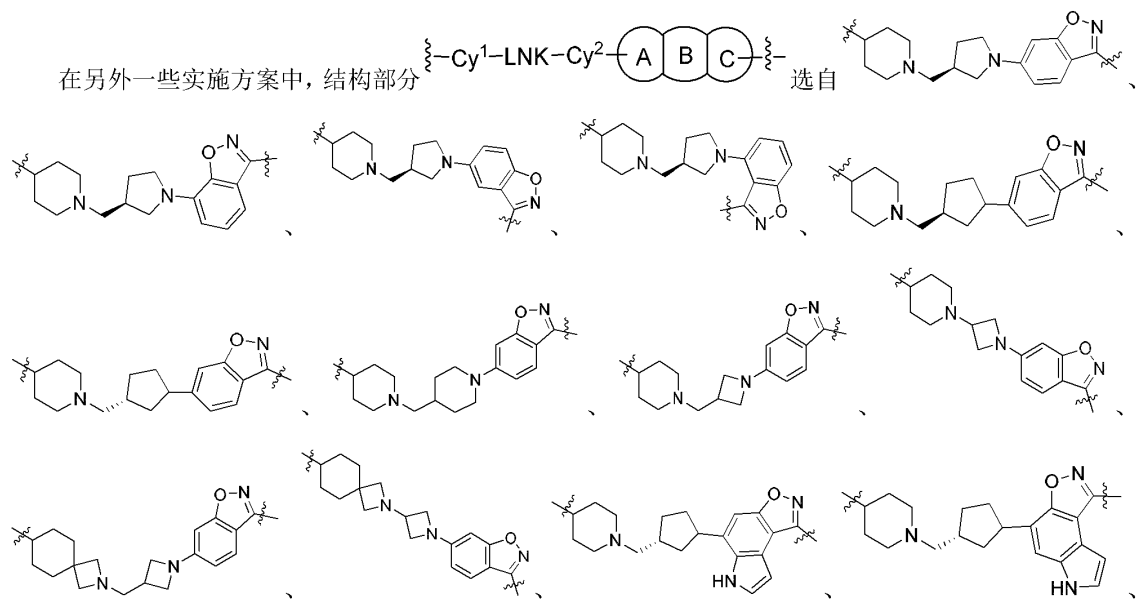


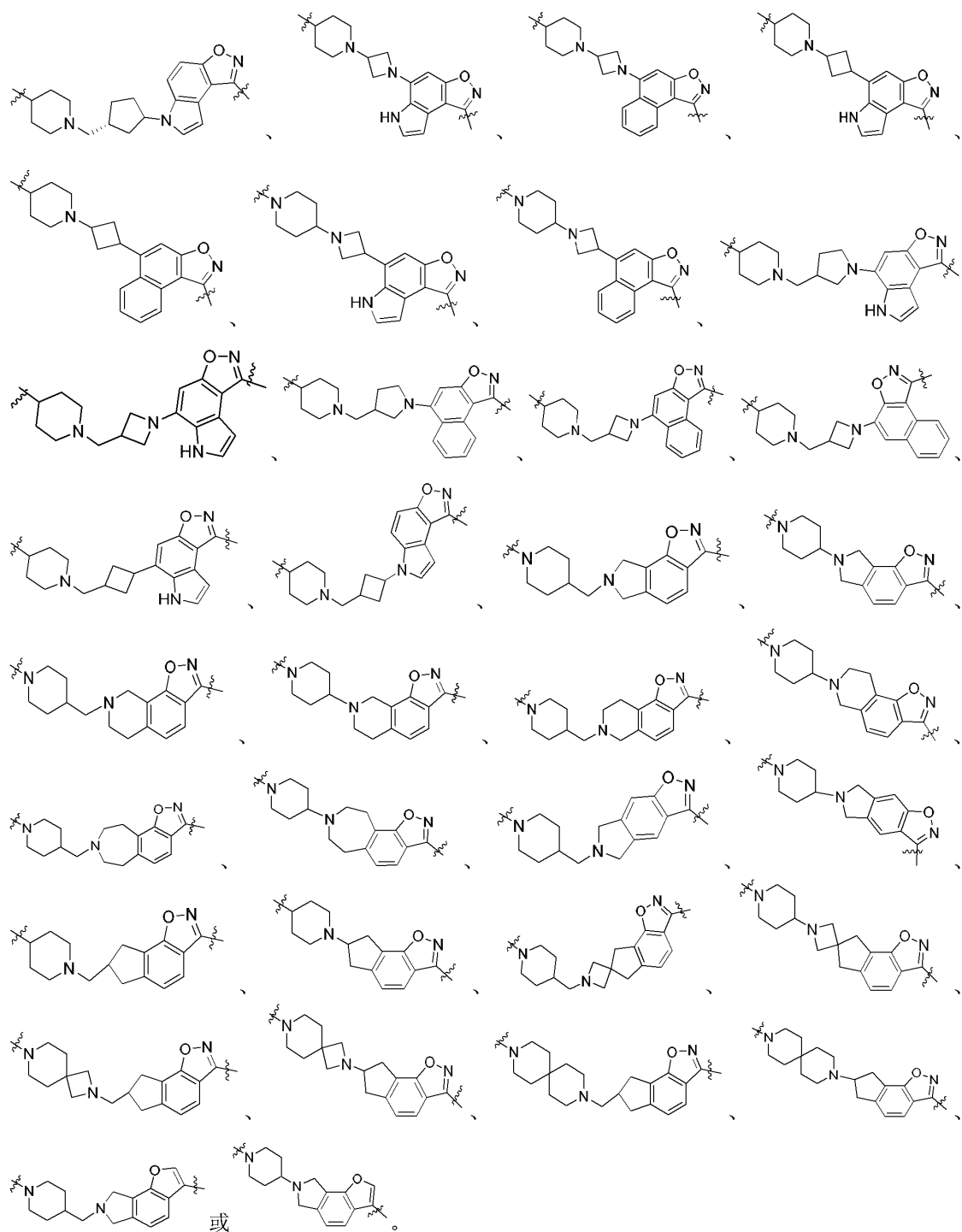






在另外一些实施方案中，结构部分 $\xi - \text{Cy}^1 - \text{LNK} - \text{Cy}^2 - \begin{matrix} \text{A} & \text{B} & \text{C} \end{matrix} - \xi$ 选自



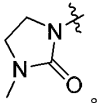


在一些实施方案中，T 选自 CH。在一些实施方案中，T 选自 N。

在一些实施方案中，所述 R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₃ 烷基取代。

在一些实施方案中，所述 R 选自氢或 5 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₃ 烷基取代。

在一些实施方案中，所述 R 选自氢或咪唑啉基，所述咪唑啉基任选地被=O 或甲基取代。

在一些实施方案中，所述 R 选自氢或 .

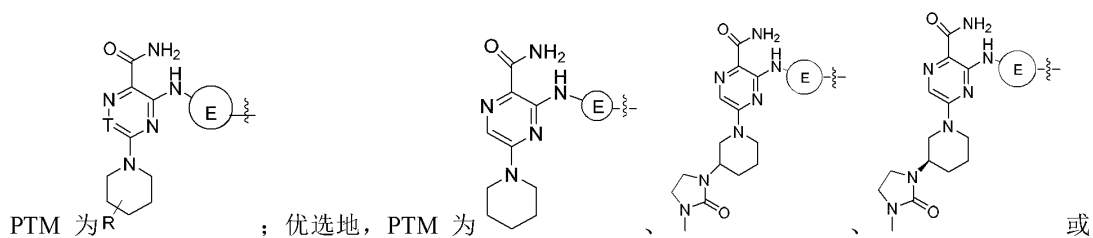
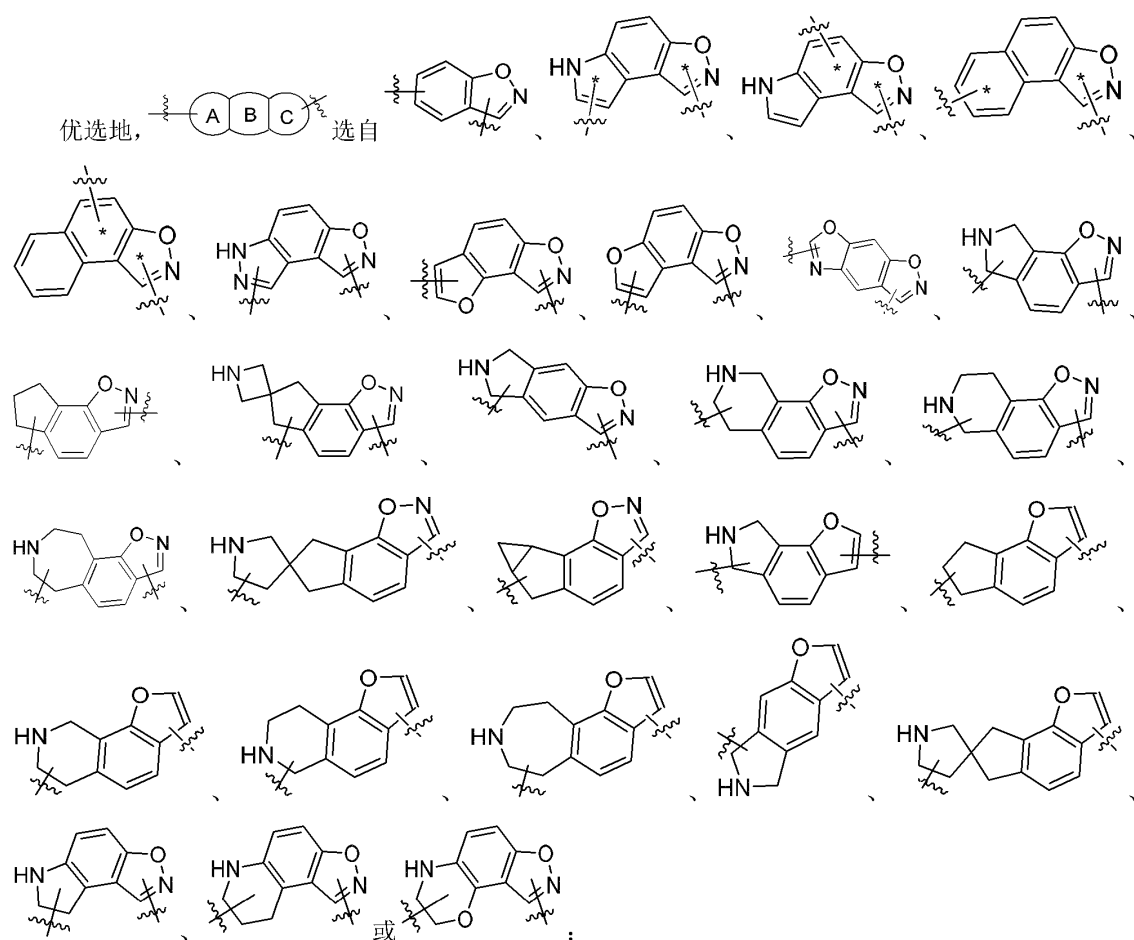
在一些实施方案中，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

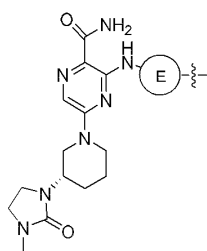
环 A 不存在，或者选自 C₅₋₈ 环烯基、5-9 元杂环烯基（优选 5-8 元杂环烯基、或 5-7 元杂环烯基）或苯基；或者，环 A 不存在，或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基（优选 5-8 元杂环烯基、或 5-7 元杂环烯基）或苯基；优选地，环 A 不存在，或者选自选自 C₅₋₆ 环烯基、含有选自 N、O 或 S 的 1-2 个杂原子（优选含有 1-2 个、例如 1 个 N 原子）的 5-7 元杂环烯基或苯基；或者优选地，环 A 选自选自 C₅₋₆ 环烯基、含有选自 N、O 或 S 的 1-2 个杂原子（优选含有 1-2 个、例如 1 个 N 原子）的 5-7 元杂环烯基；

环 B 选自苯环基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

每个 R¹ 独立地选自氟、氯或溴；n 选自 0、1 或 2，优选 0 或 1；





，其中，

T 选自 CH 或 N，优选选自 CH；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代；优选地，R 选自氢、咪唑啉酮基或 C₁₋₄ 烷基取代的咪唑啉酮基；更优选地，R 选自氢、咪唑啉酮基、1-甲基-咪唑啉酮基、1-乙基-咪唑啉酮基或 1-丙基-咪唑啉酮基；

环 E 选自苯基、苯并环烷基或苯并杂环烷基；优选地，环 E 选自苯基、苯并哌啶基、苯并二氢吡咯基、螺[苯并吡喃-哌啶]或苯并二氢噁唑并哌啶；

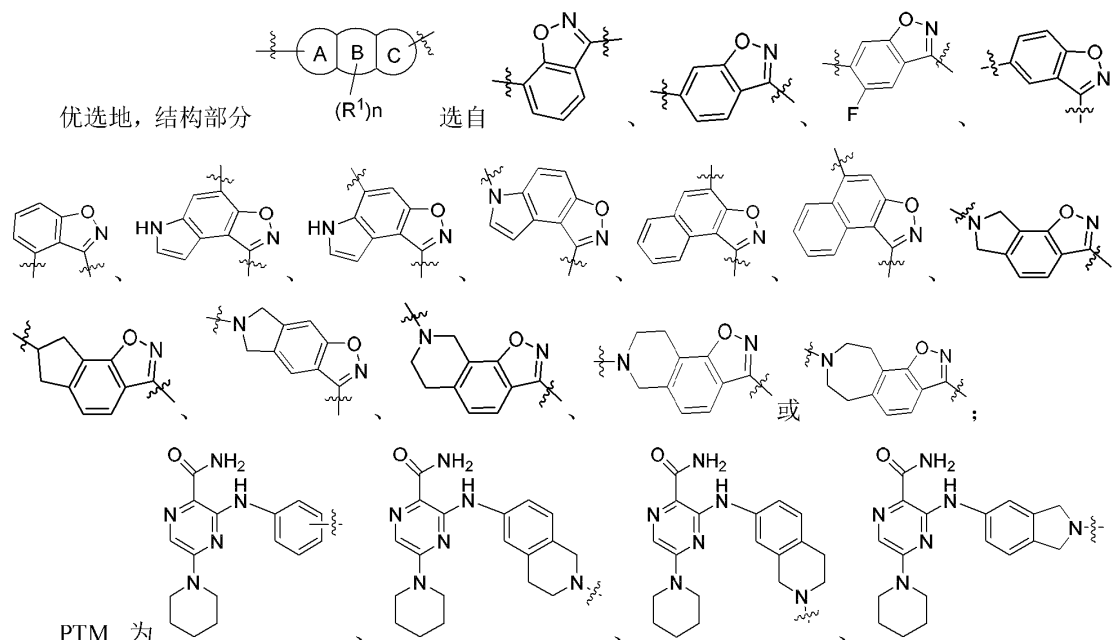
Cy¹ 选自键，或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团：C₆₋₉ 环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子（例如 1-3 个、或 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子）的 5-11 元杂环烷基；

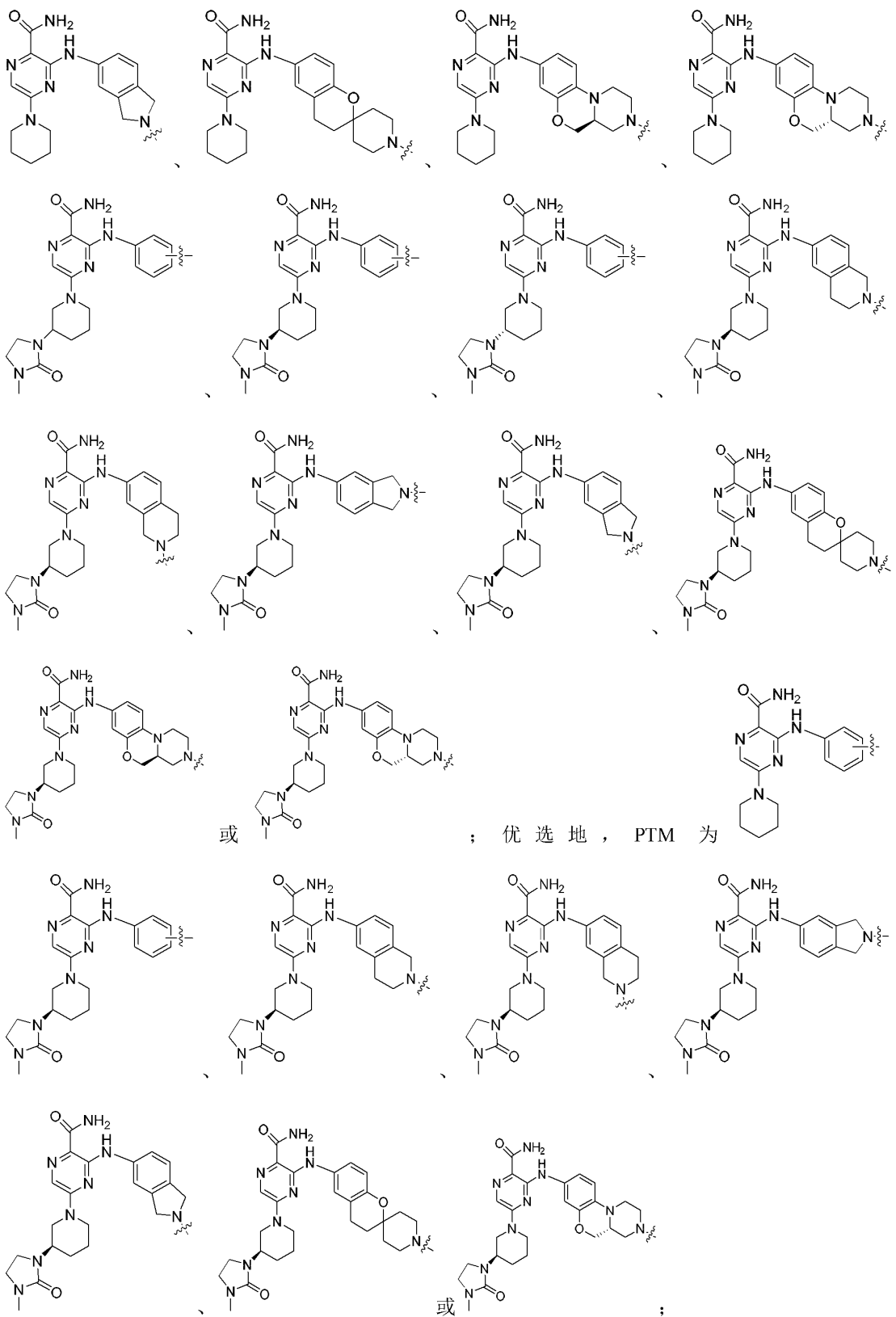
LNK 选自键或 C₁₋₄ 亚烷基；优选地，LNK 选自键或 C₁₋₃ 亚烷基；

Cy² 不存在，或者选自 C₄₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代；优选地，Cy² 不存在，或者选自 C₄₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基其中所述杂环烷基含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子。

在一些具体的实施方案中，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

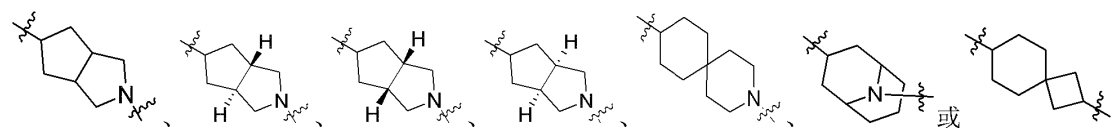
环 A 不存在，或者选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基或苯基；优选地，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基或四氢氮杂萘基，更优选地，环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基或四氢氮杂萘基；





Cy¹ 选自键、哌啶基、环己基、螺壬烷基、一氮杂螺壬烷基、八氢环戊基并吡咯基、一氮杂螺十一烷

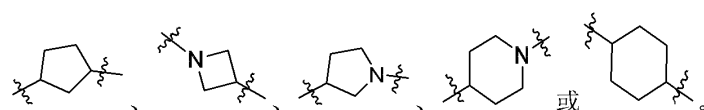
基、一氧杂-氮杂螺十一烷基或氮杂双环壬烷基；优选地， Cy^1 选自键、



LNK 选自键或 C_{1-3} 亚烷基；优选地，LNK 选自键或 $-CH_2-$ ；

Cy^2 不存在，或者选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基，所述环丁基、环

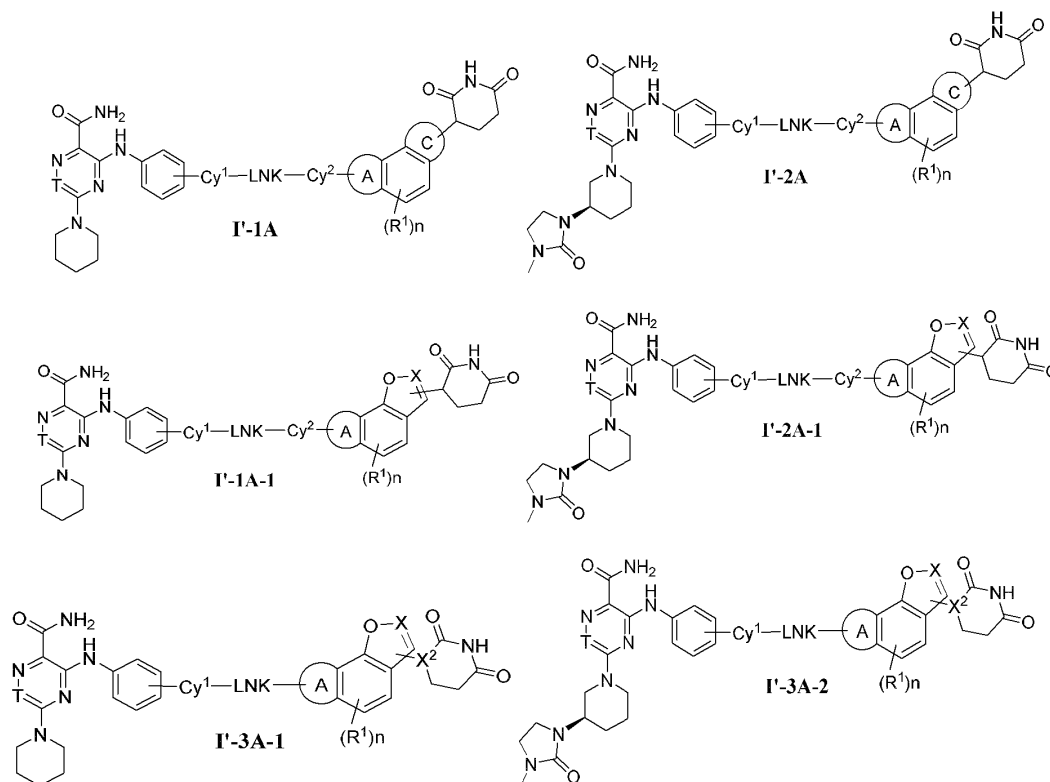
戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基任选地被一个或多个 R^b 取代；优选地， Cy^2 不存在，或者选自

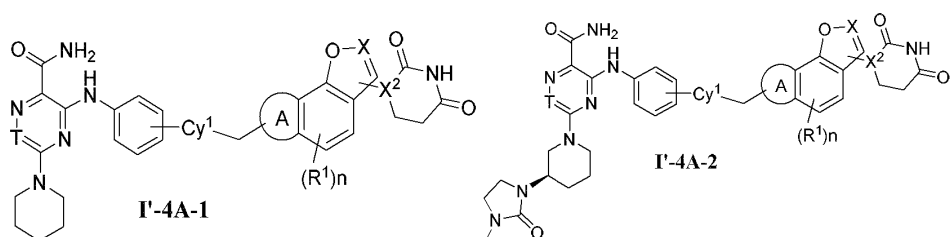


在一些实施方案中，所述杂环烯基或杂环烷基，其中杂原子选自 N、NH、O 或 S。在一些实施方案中，所述杂环烯基或杂环烷基，其中杂原子选自 N、O 或 S。在一些实施方案中，所述杂芳基，其中杂原子选自 N、O、S。在一些实施方案中，所述杂亚烷基，其中杂原子选自 N、NH、O、S、S(O) 或 S(O)₂。

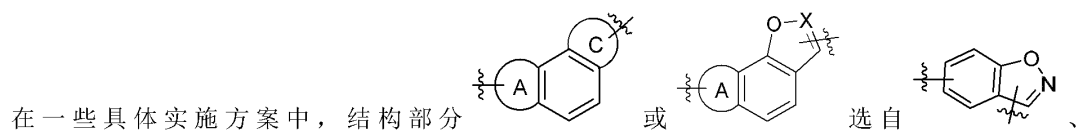
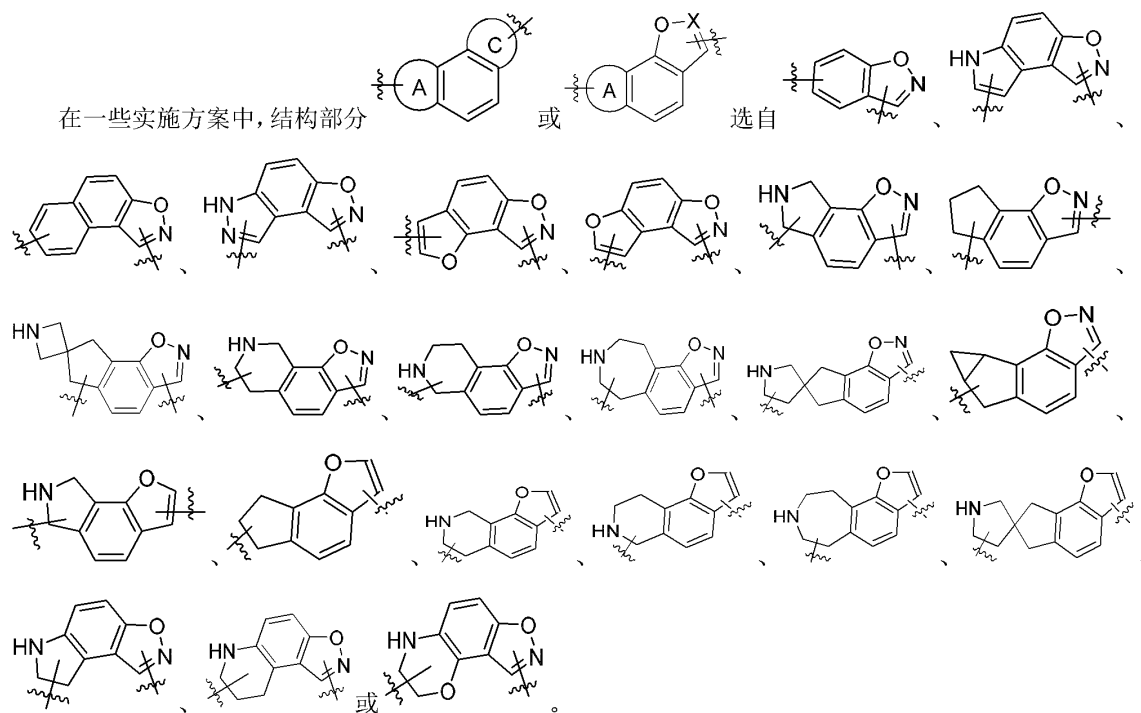
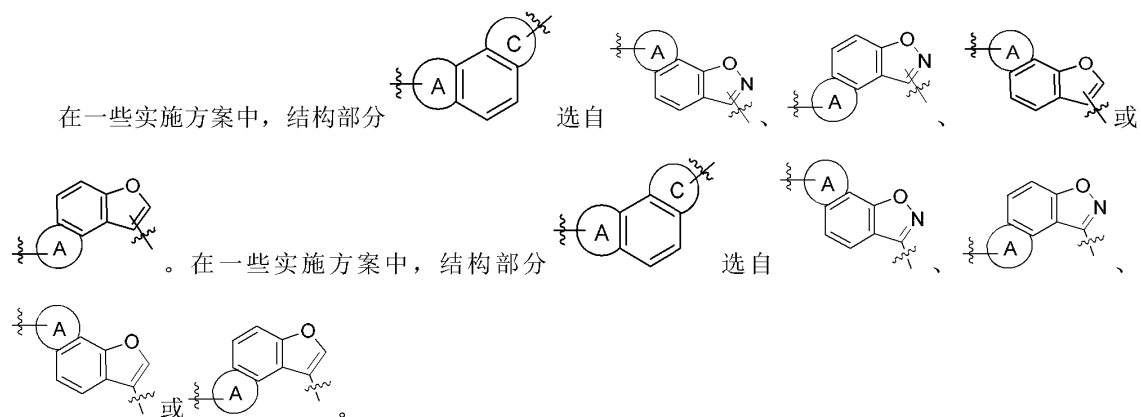
在一些实施方案中，所述杂环烯基、杂环烷基、杂亚烷基或杂芳基，其中杂原子个数选自 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施方案中，所述杂环烯基、杂环烷基、杂亚烷基或杂芳基，其中杂原子个数选自 1、2、3 或 4。在一些实施方案中，所述杂环烯基、杂环烷基、杂亚烷基或杂芳基，其中杂原子个数选自 1、2 或 3。

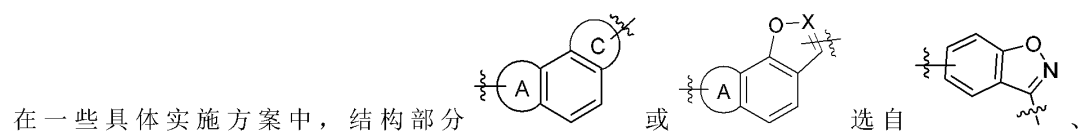
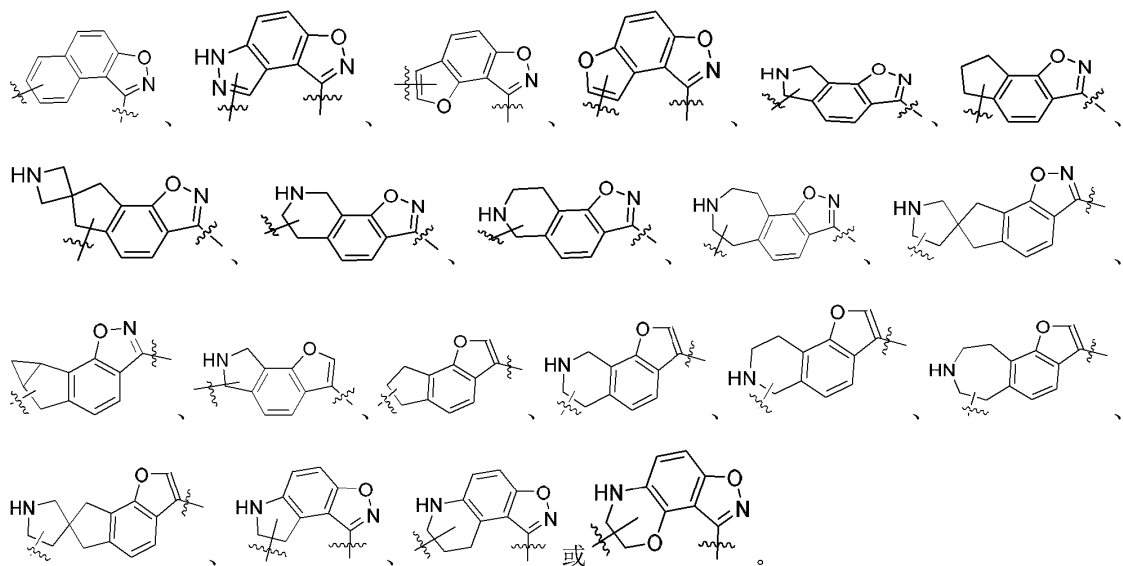
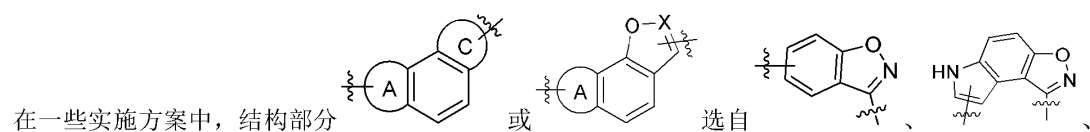
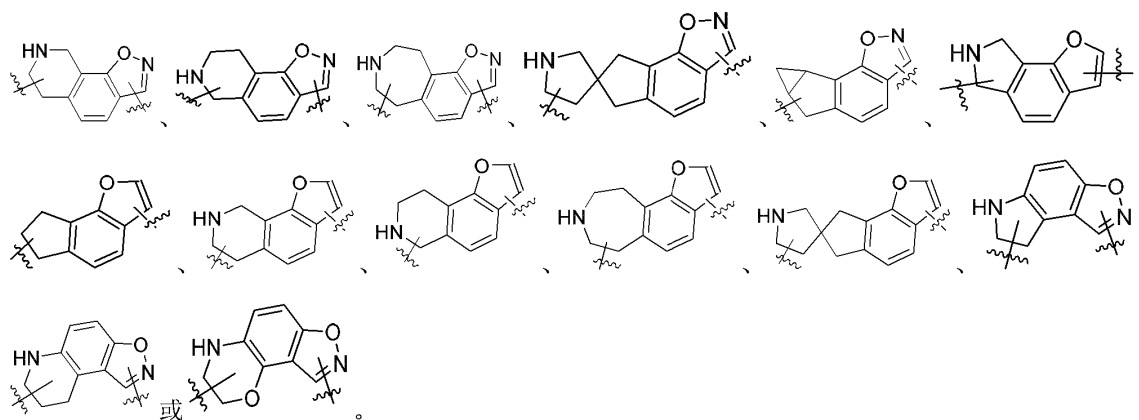
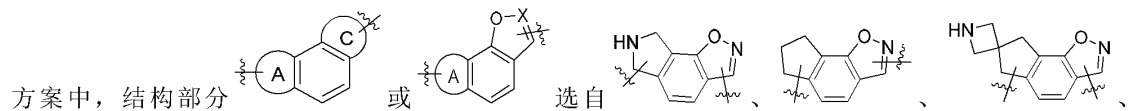
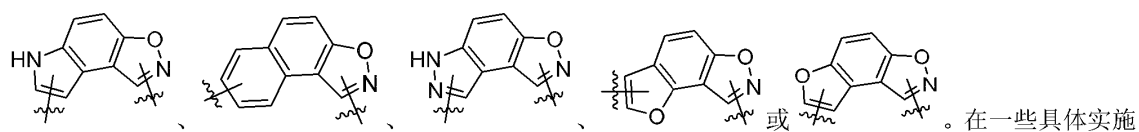
本申请还涉及式 I'-1A、式 I'-2A、式 I'-1A-1、式 I'-2A-1、式 I'-3A-1、式 I'-3A-2、式 I'-4A-1、式 I'-4A-2 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

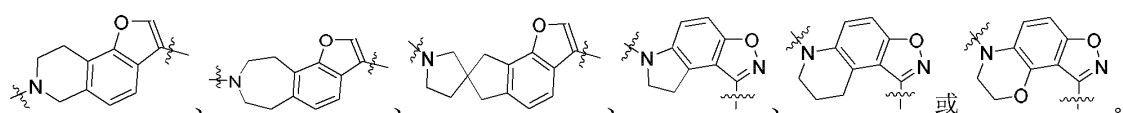
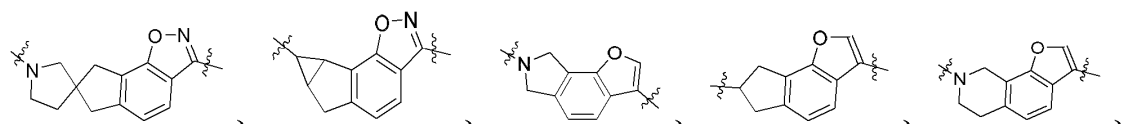
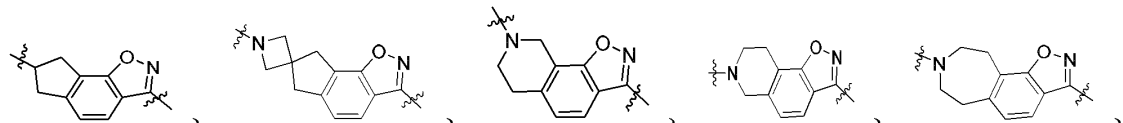
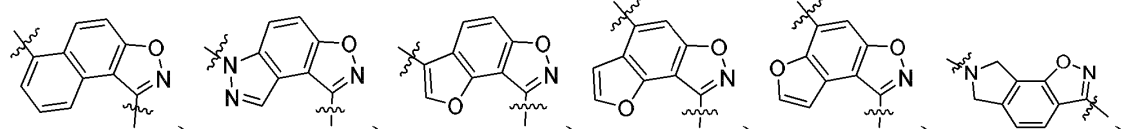
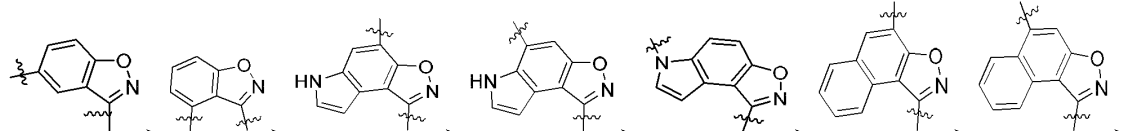
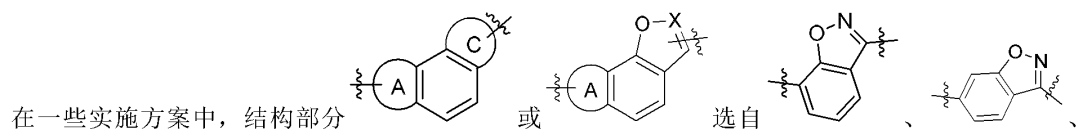
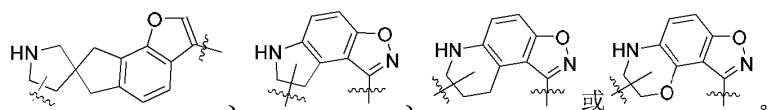
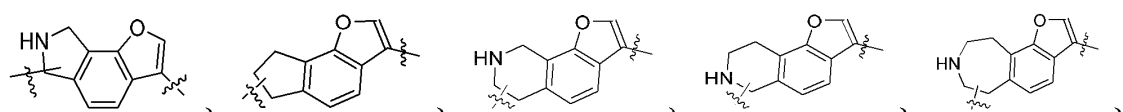
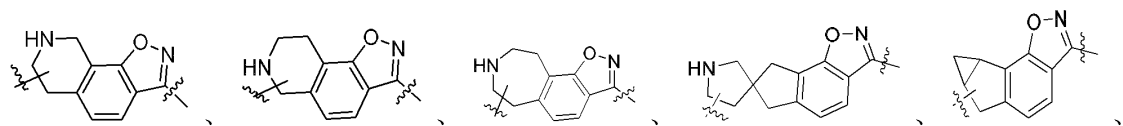
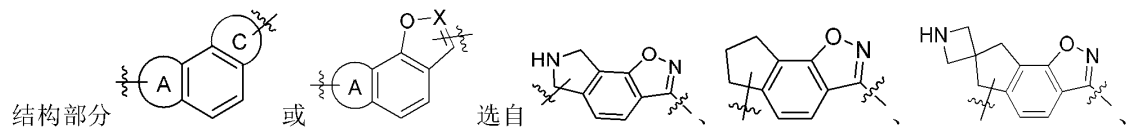
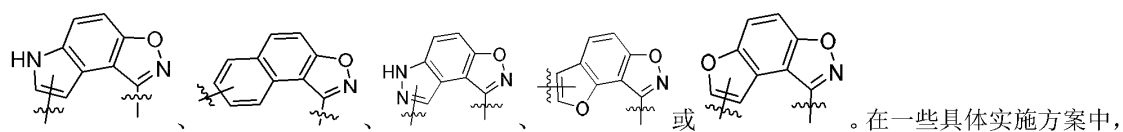




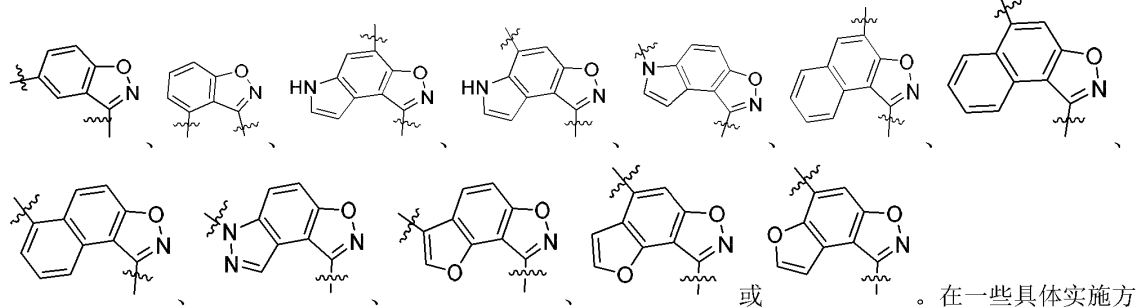
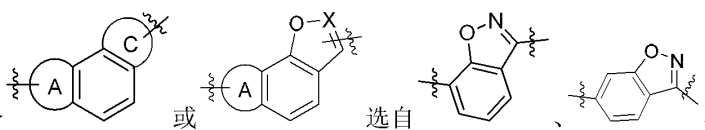
其中，环 A、环 C、Cy¹、Cy²、LNK、R¹、n、T 和 X² 定义如本申请所述；X 选自 CH 或者 N。



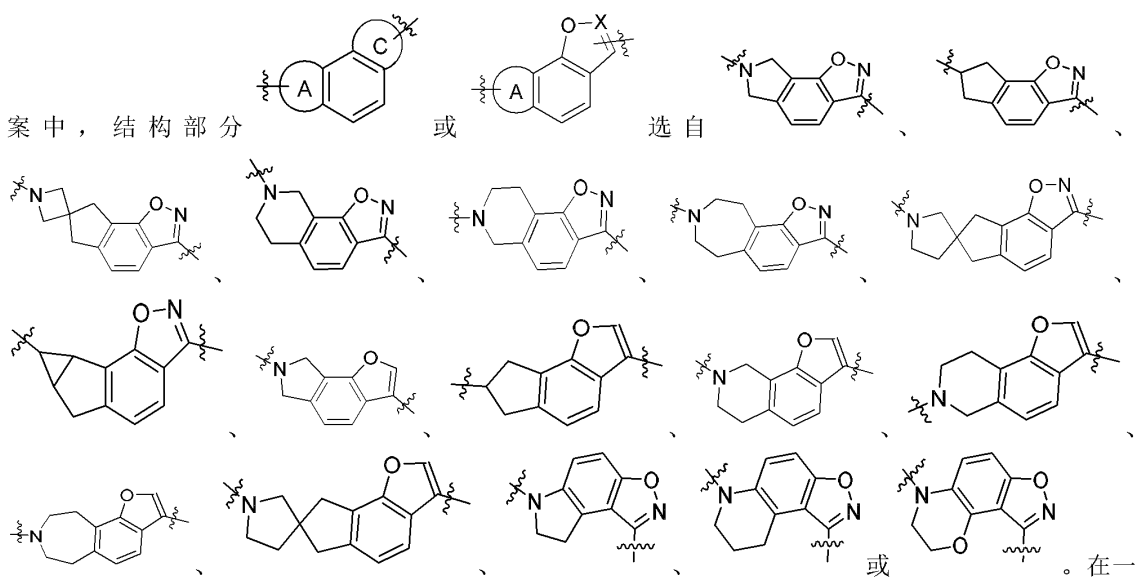




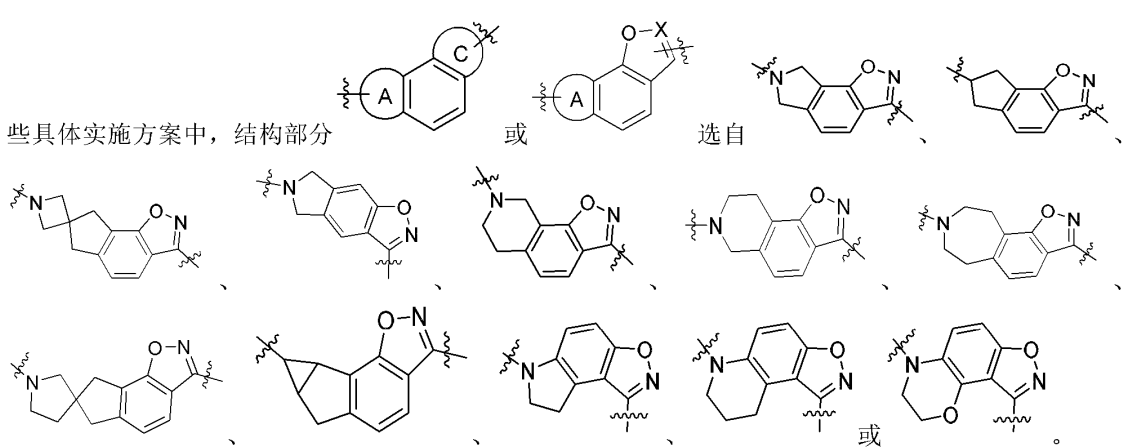
在一些具体实施方案中, 结构部分



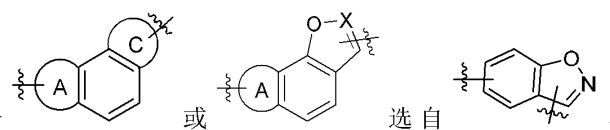
案中, 结构部分

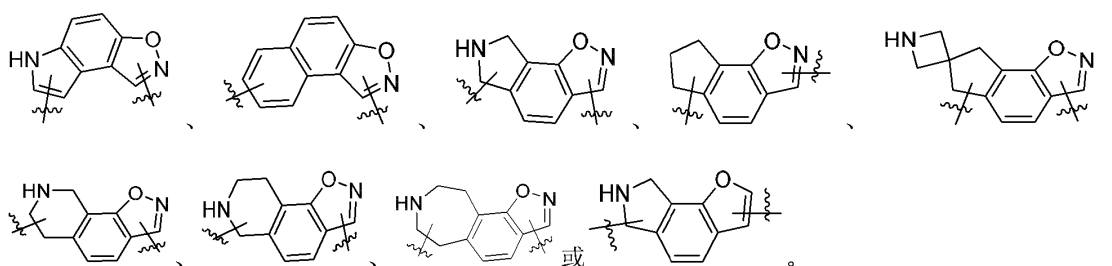


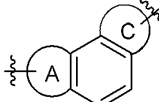
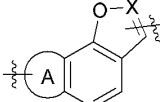
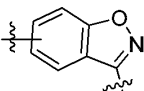
些具体实施方案中, 结构部分

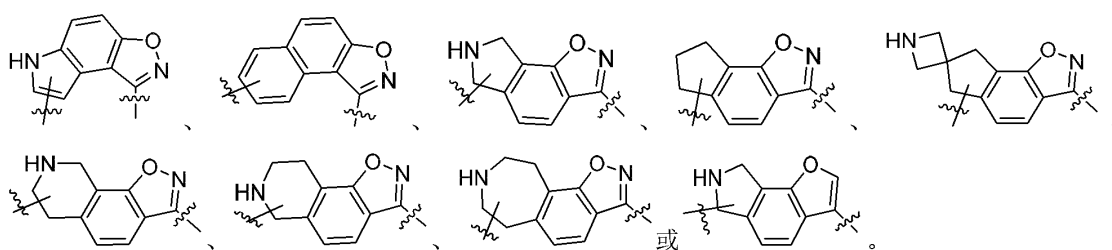


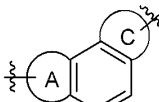
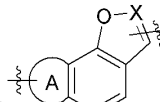
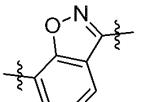
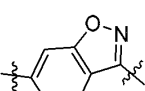
在另外一些实施方案中, 结构部分

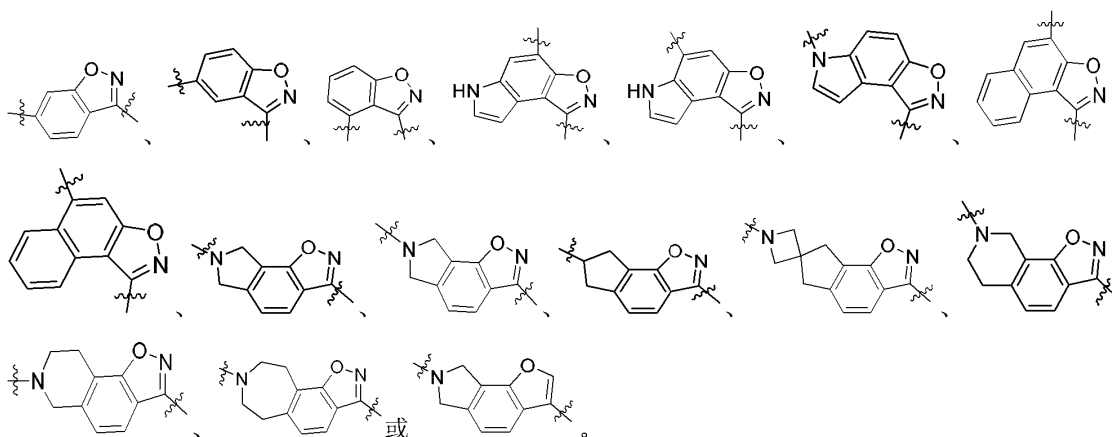




在另外一些实施方案中，结构部分  或  选自 、

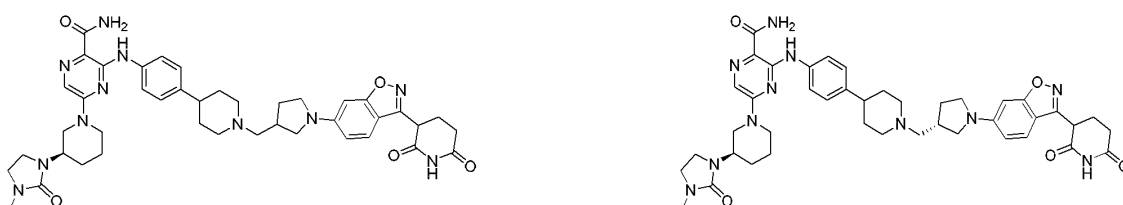


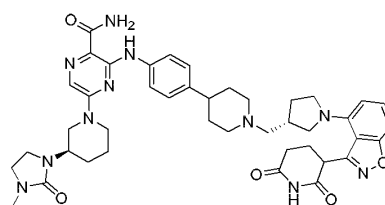
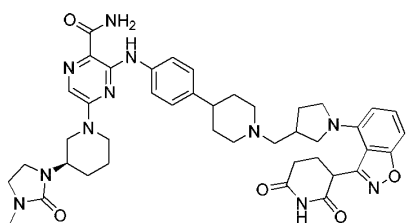
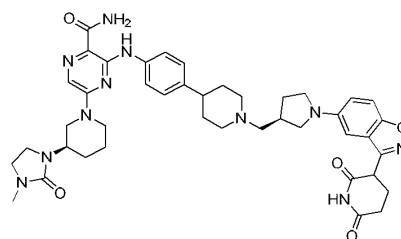
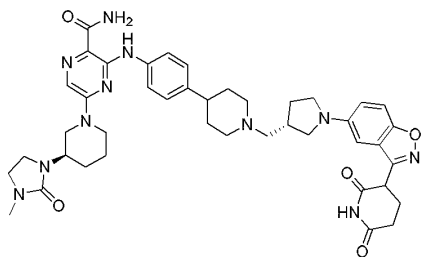
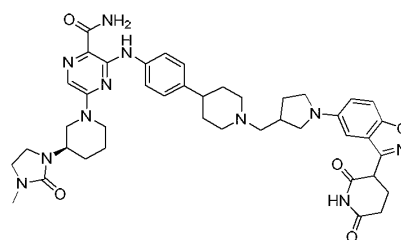
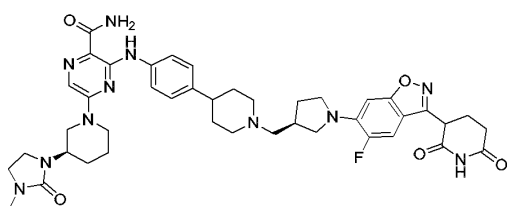
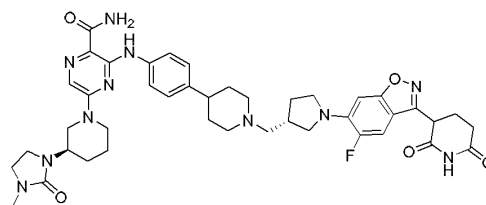
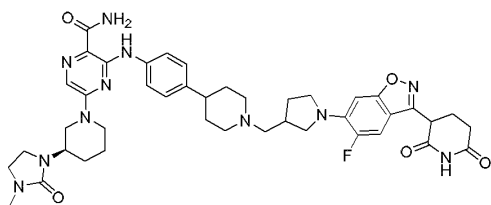
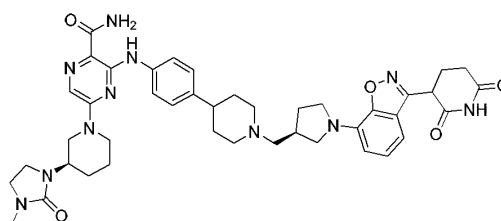
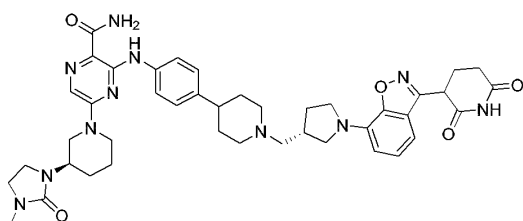
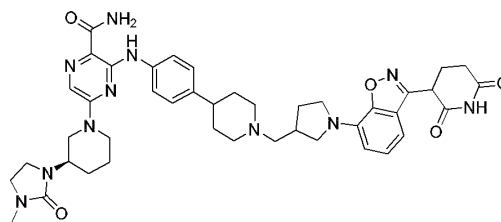
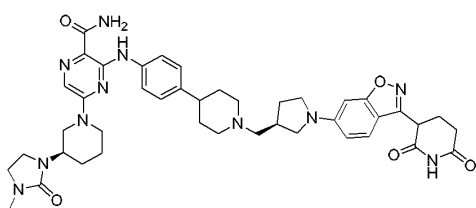
在另外一些实施方案中，结构部分  或  选自 、、

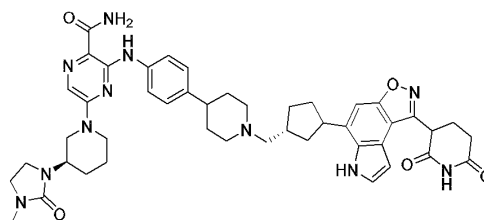
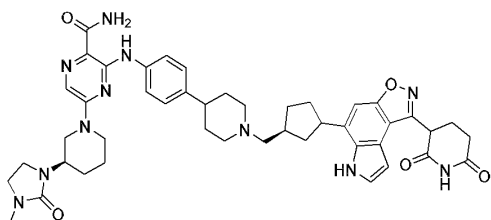
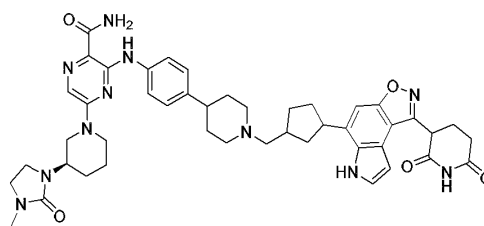
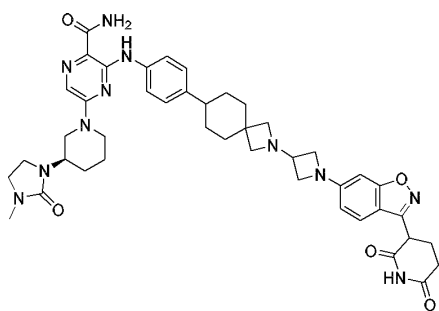
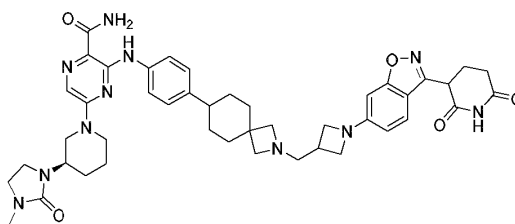
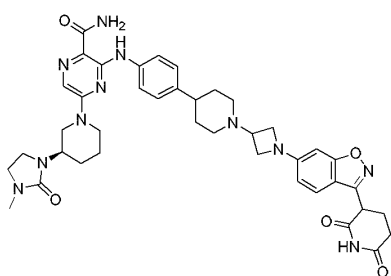
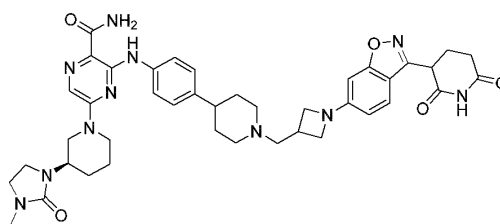
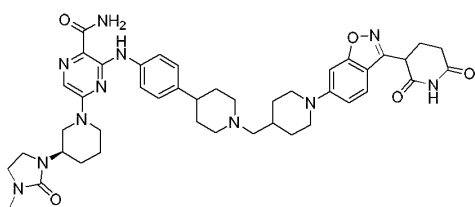
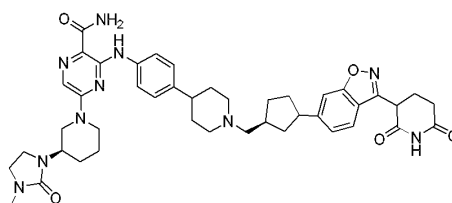
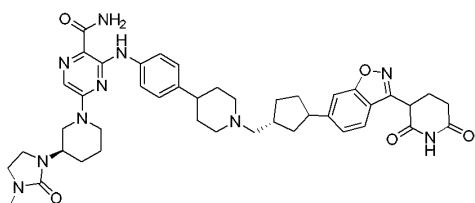
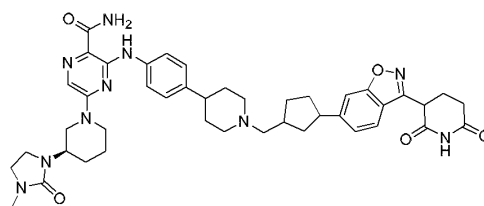
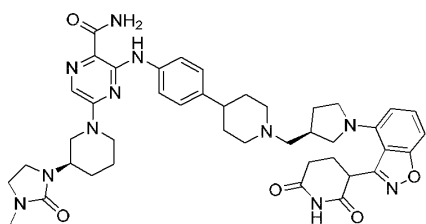


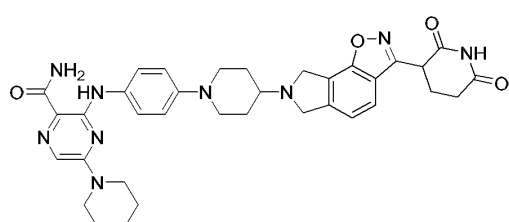
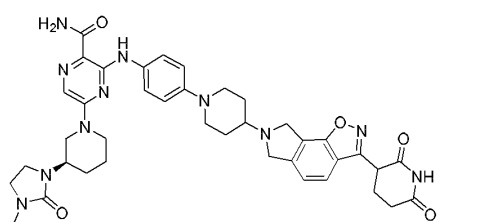
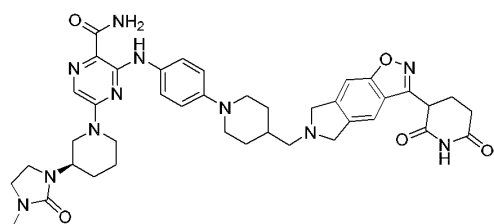
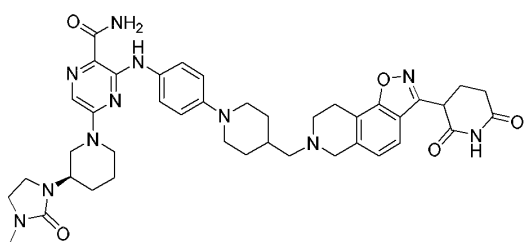
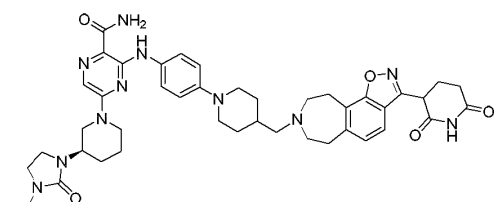
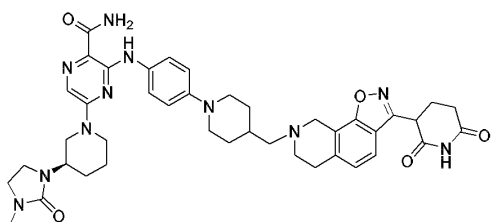
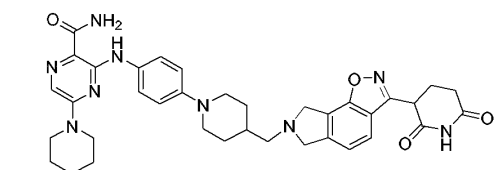
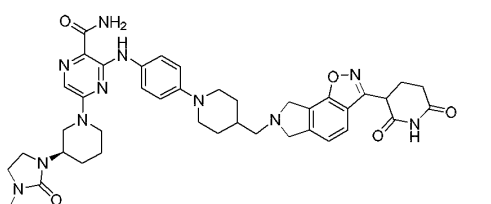
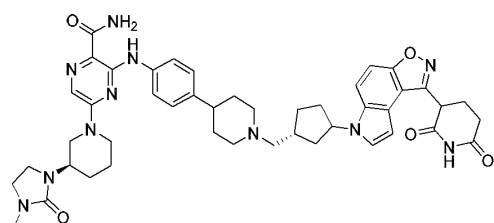
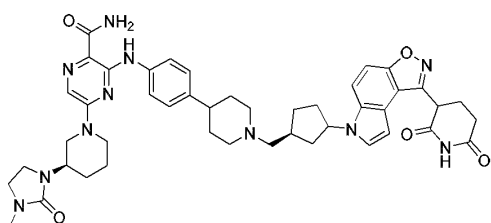
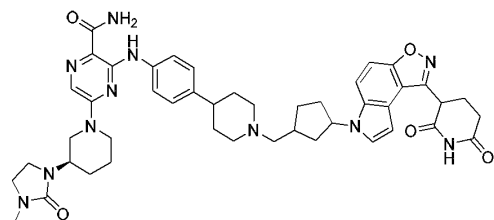
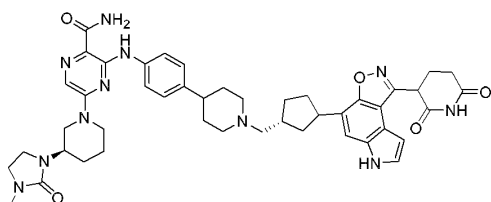
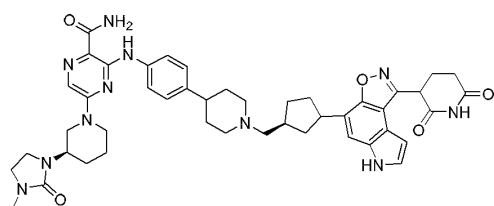
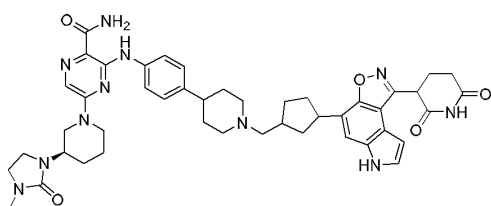
在一些实施方案中，结构部分-Cy¹-LNK-、-LNK-Cy²-、-Cy¹-Cy²-或-Cy¹-LNK-Cy²-如本申请所述。

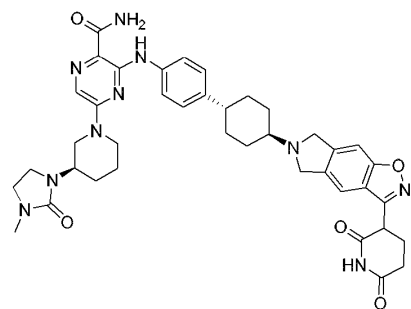
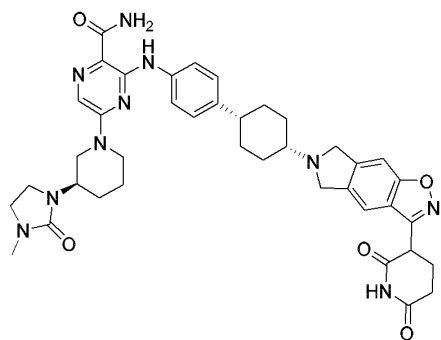
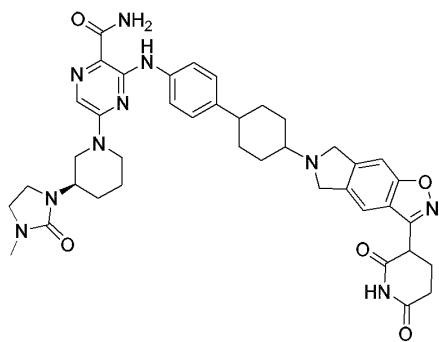
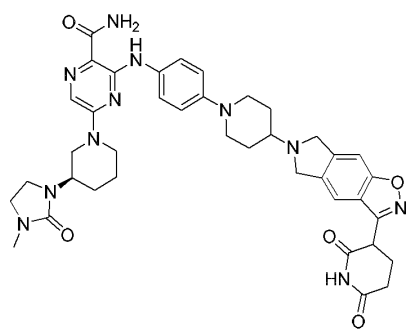
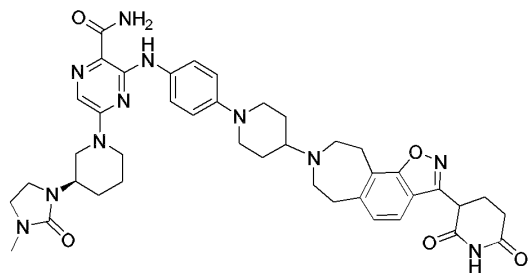
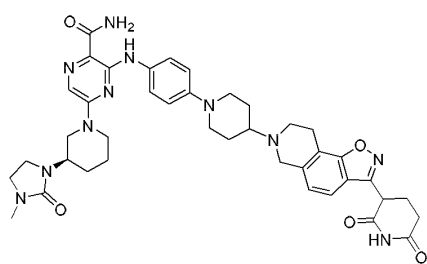
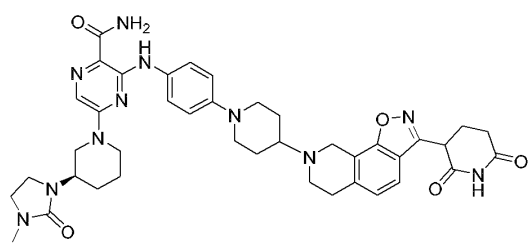
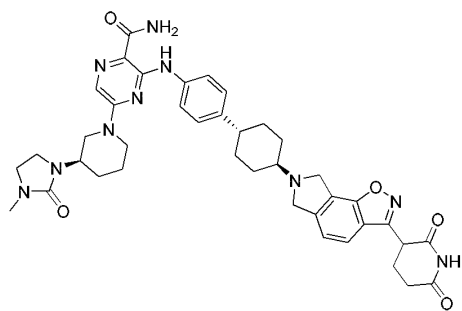
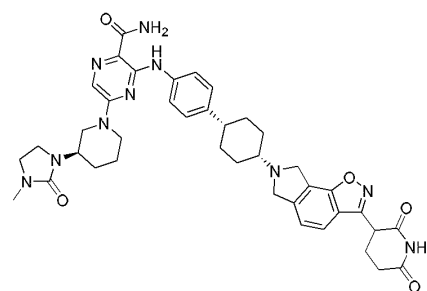
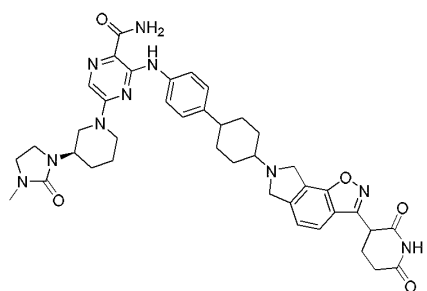
本申请还涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

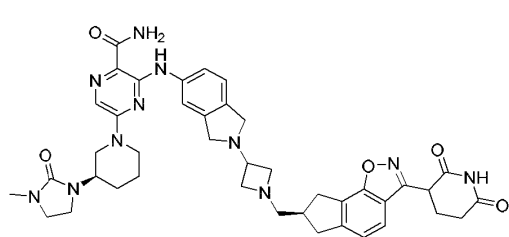
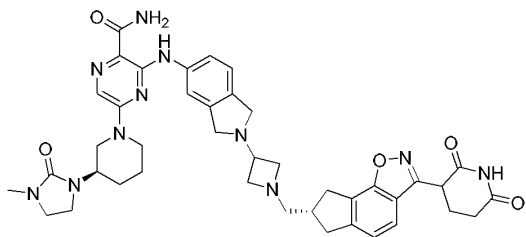
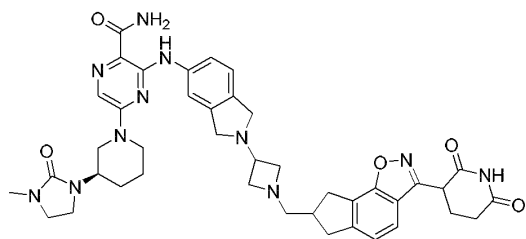
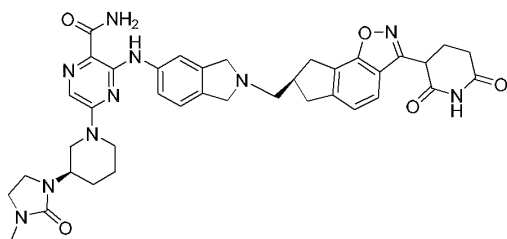
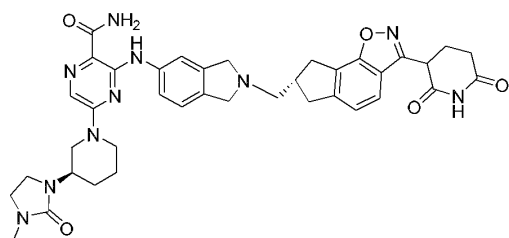
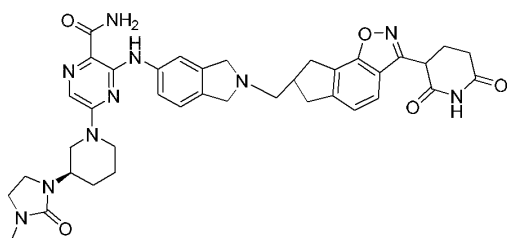
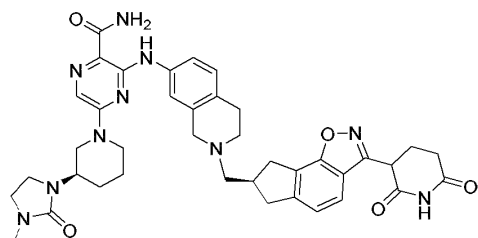
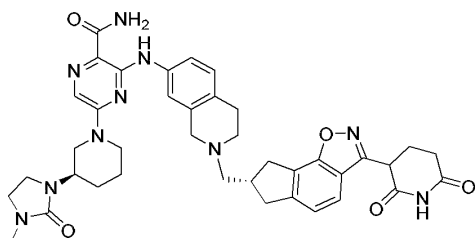
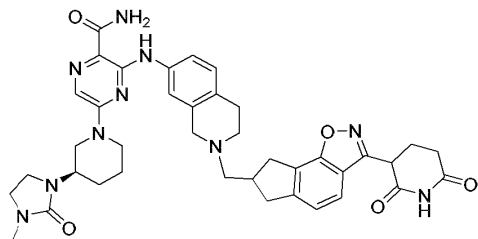
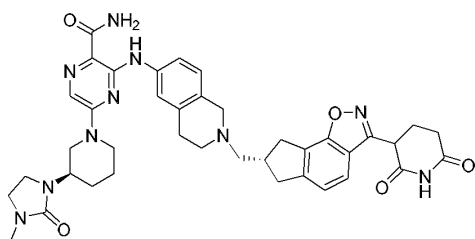
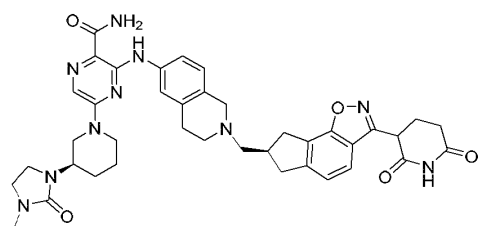
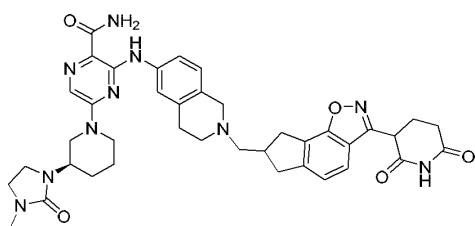


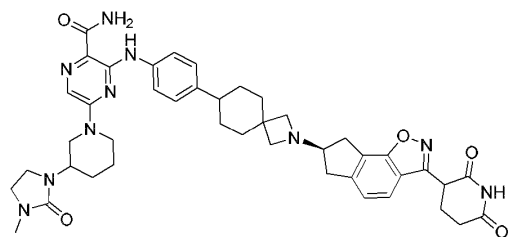
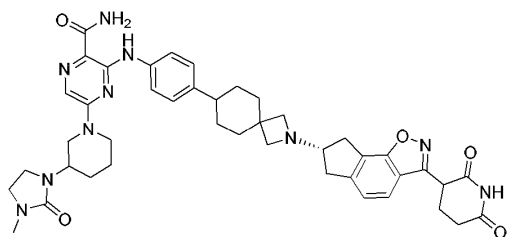
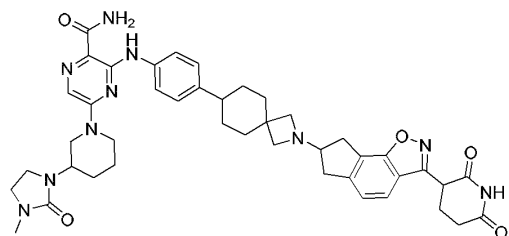
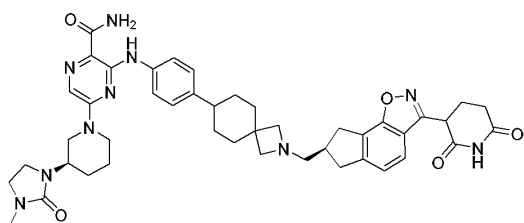
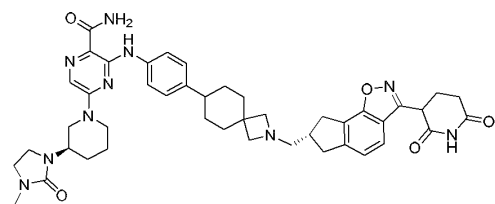
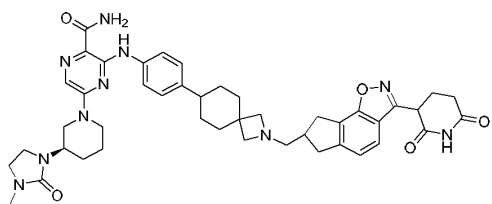
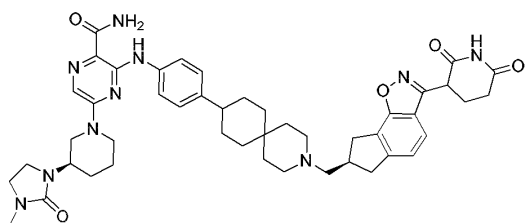
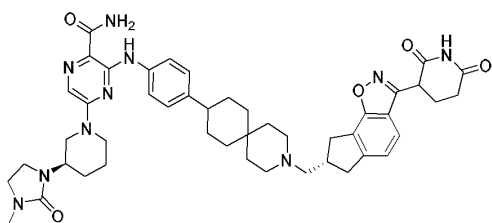
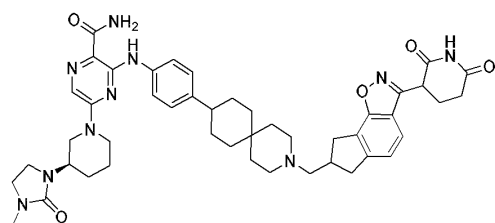
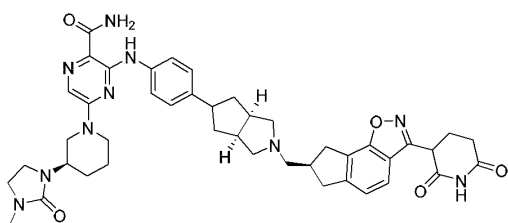
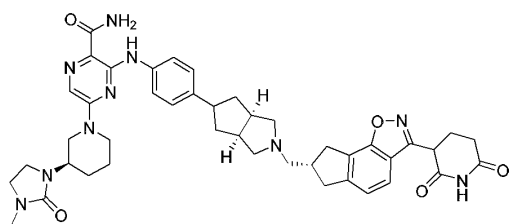
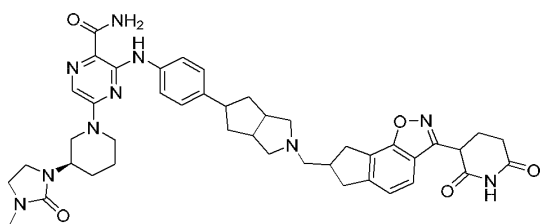


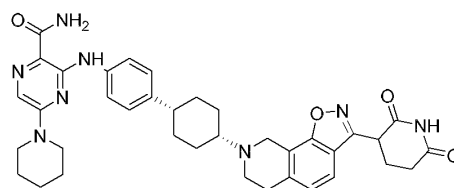
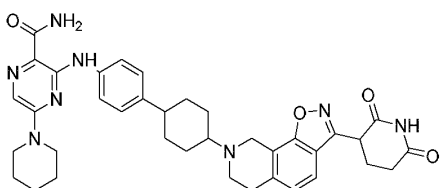
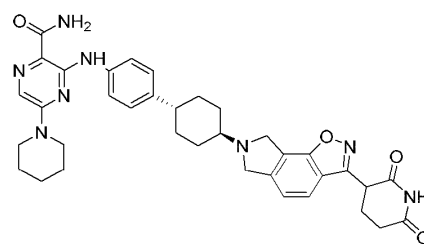
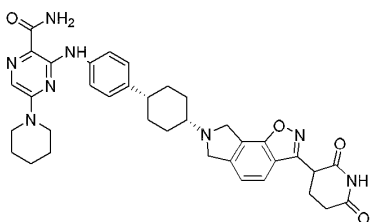
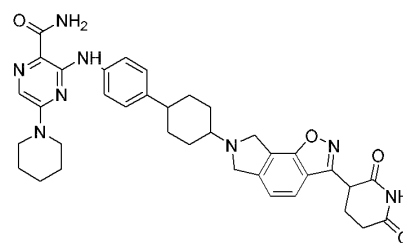
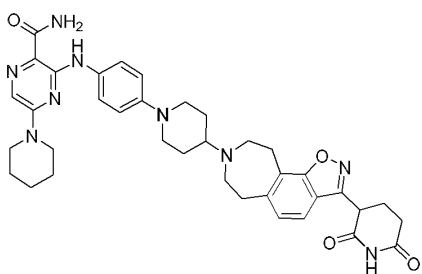
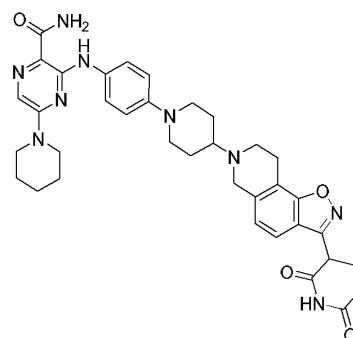
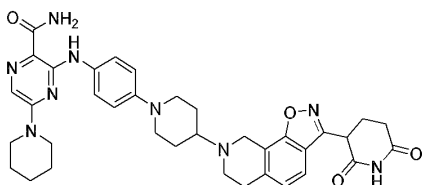
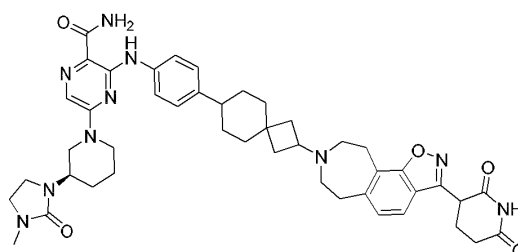
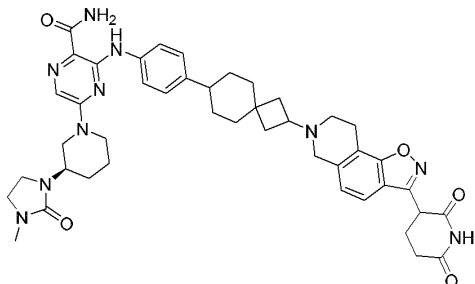
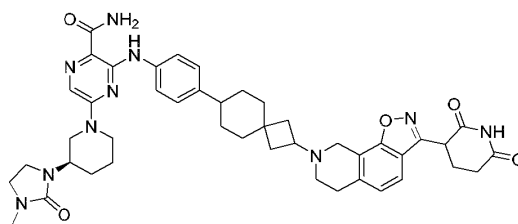
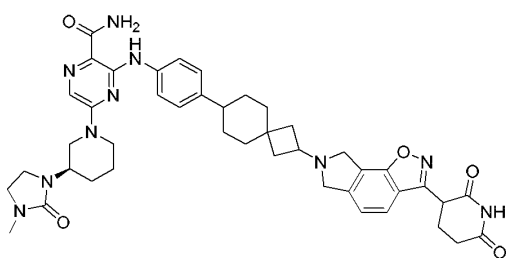


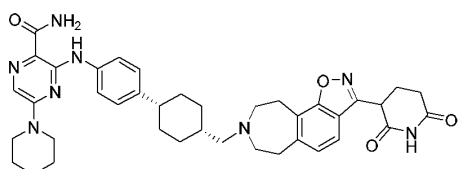
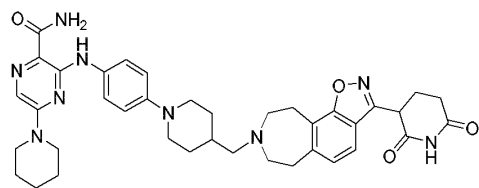
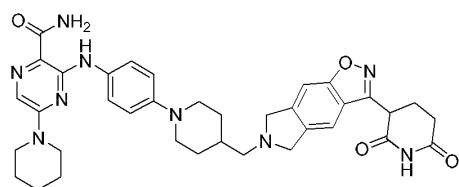
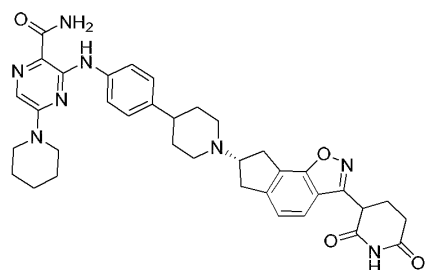
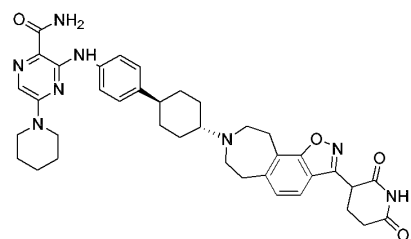
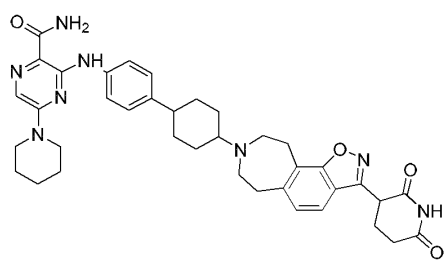
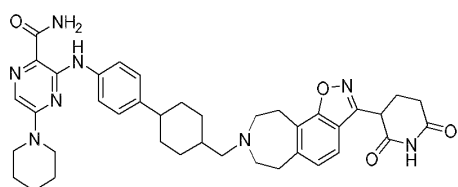
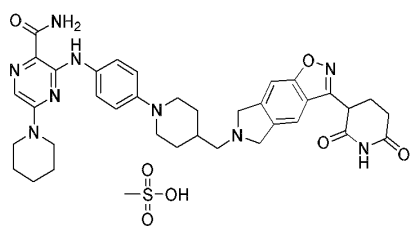
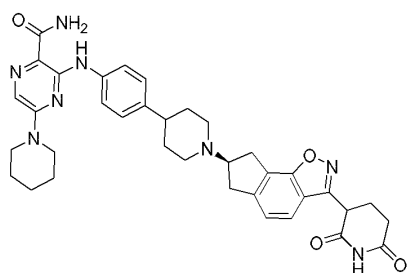
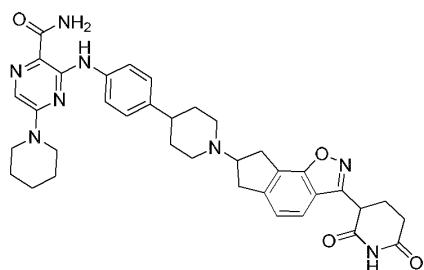
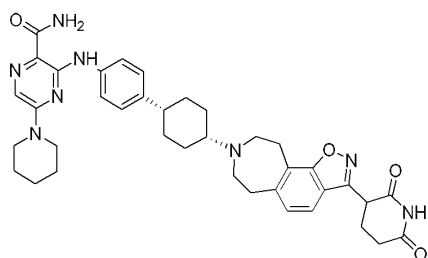
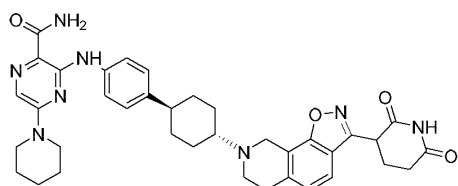


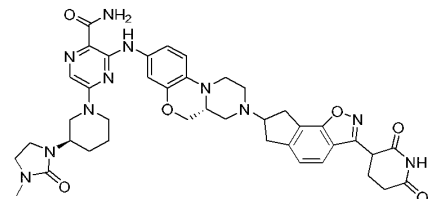
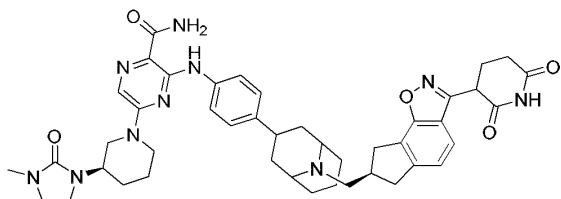
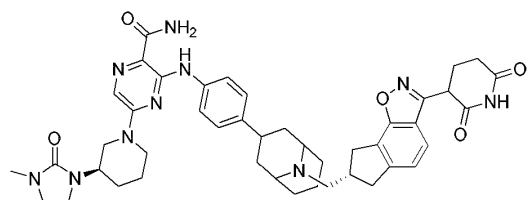
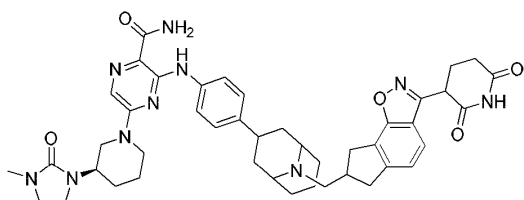
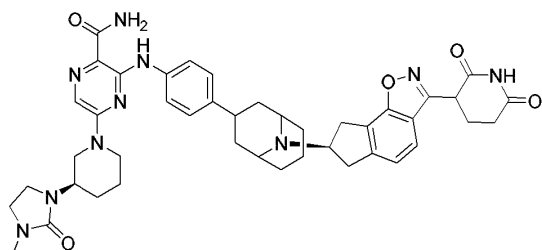
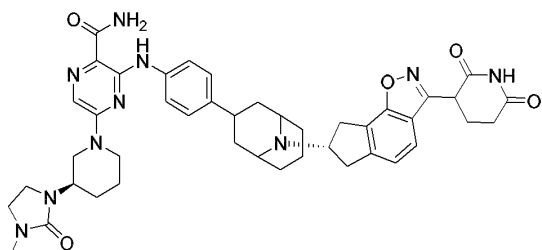
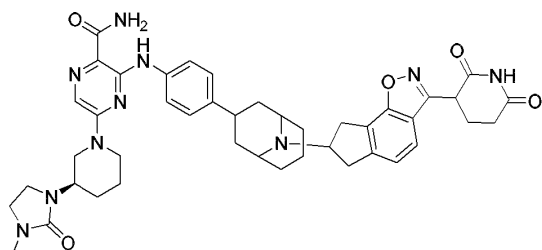
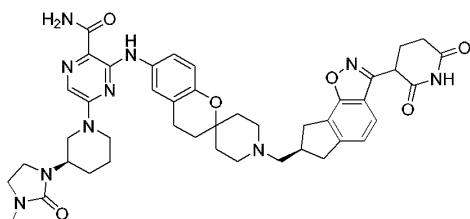
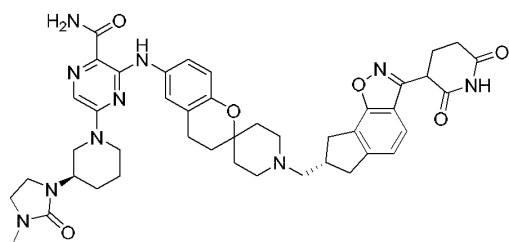
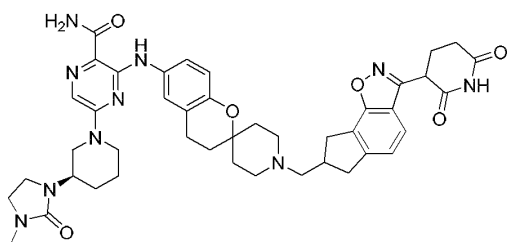
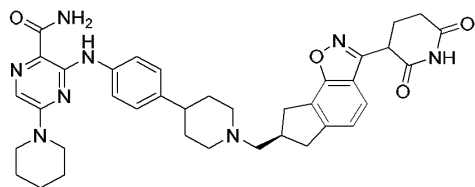
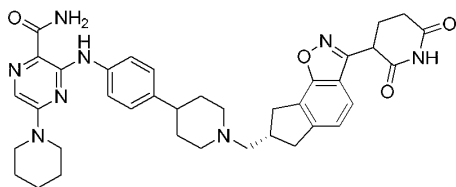
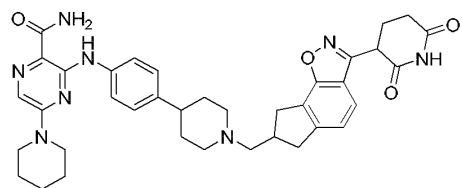
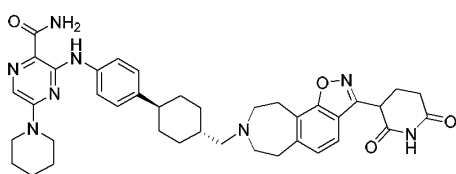


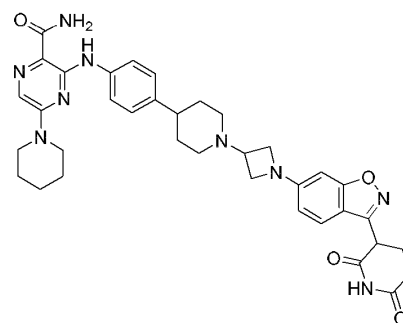
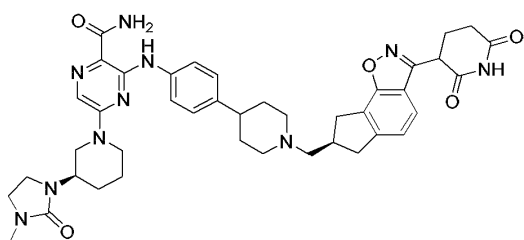
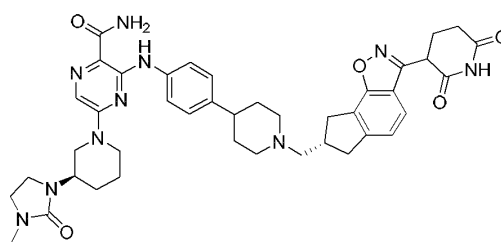
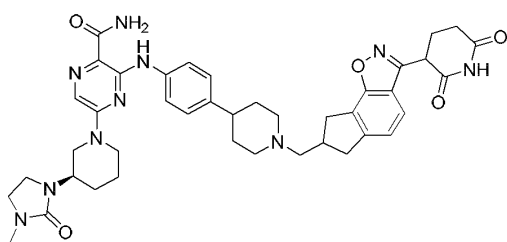
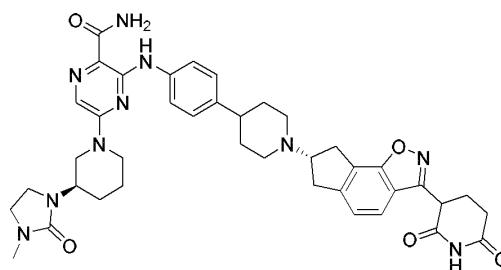
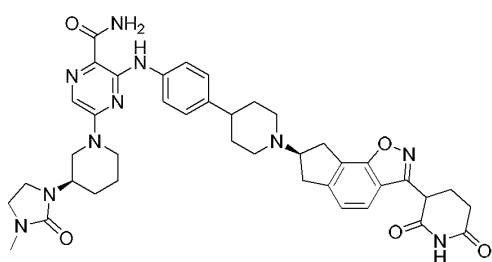
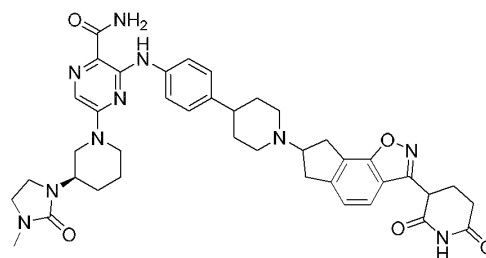
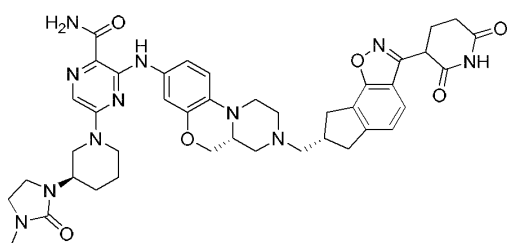
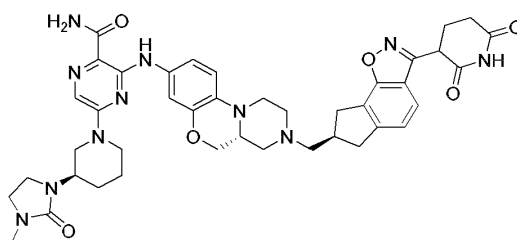
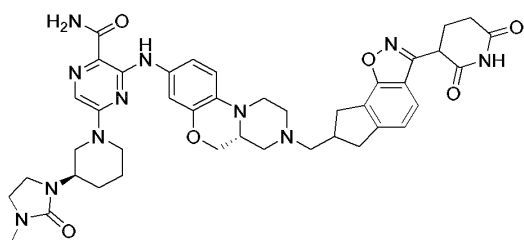
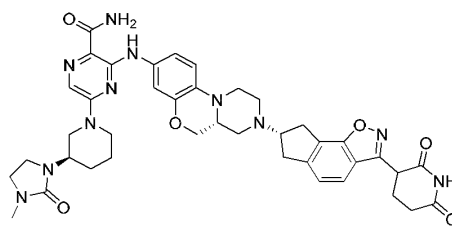
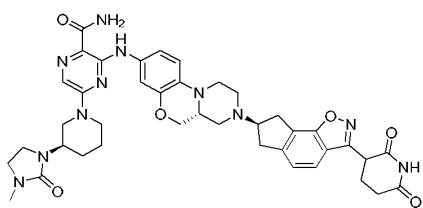


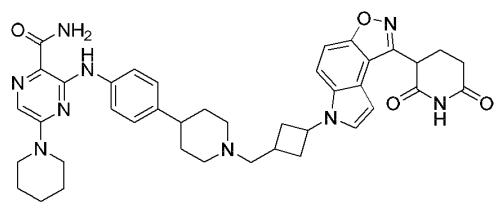
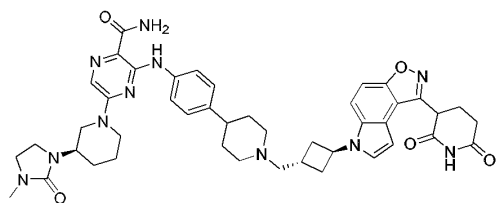
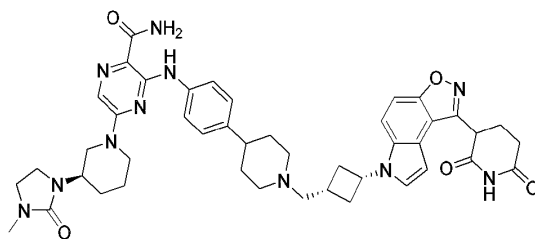
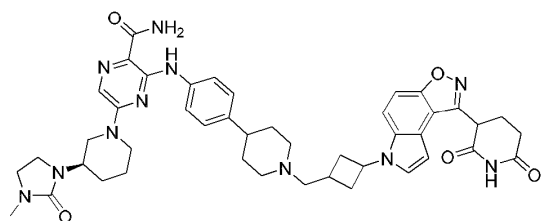
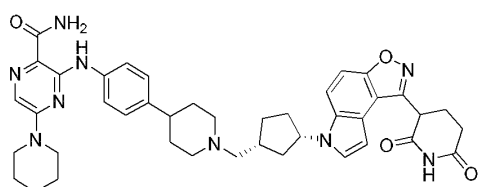
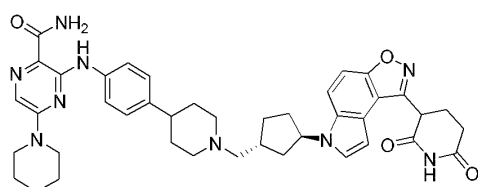
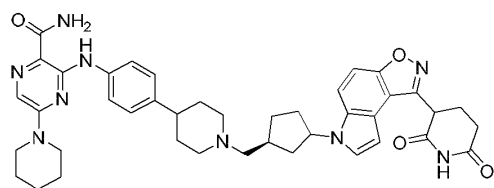
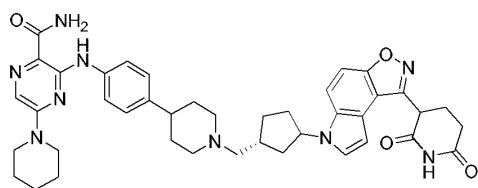
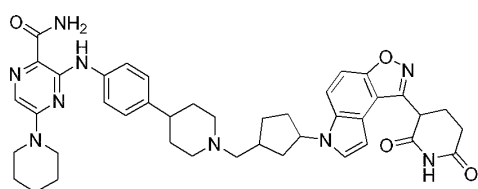
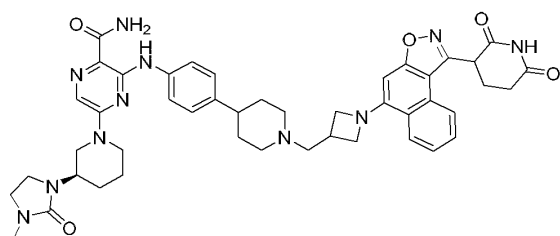
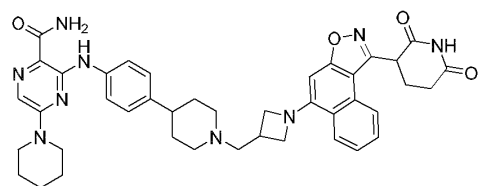
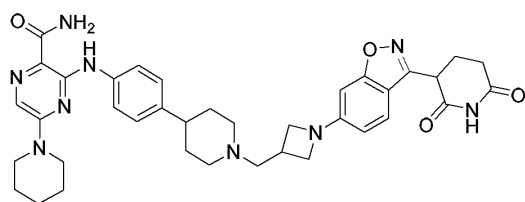
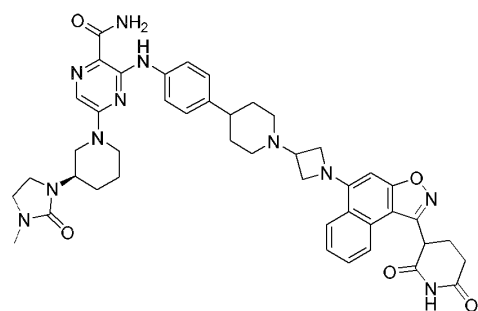
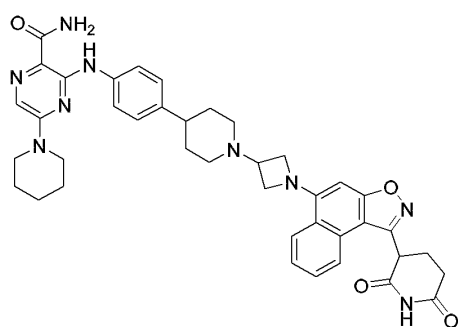


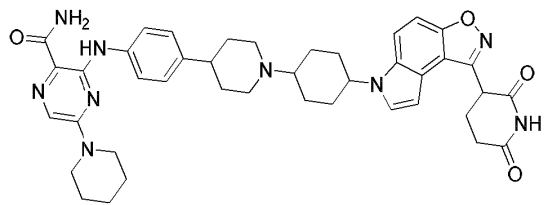
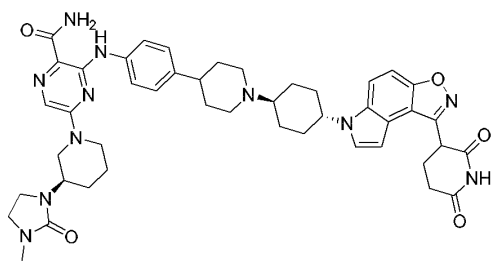
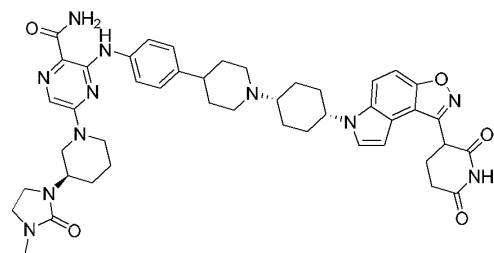
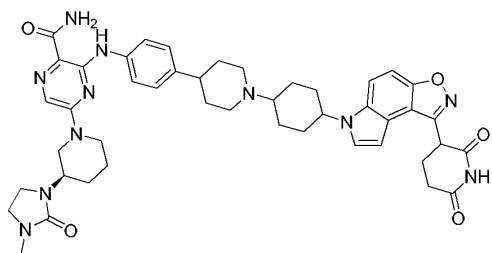
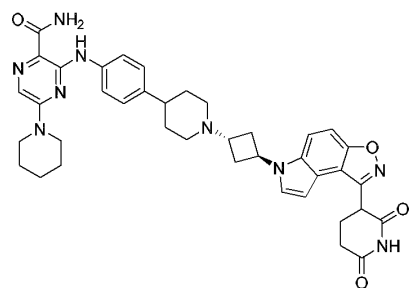
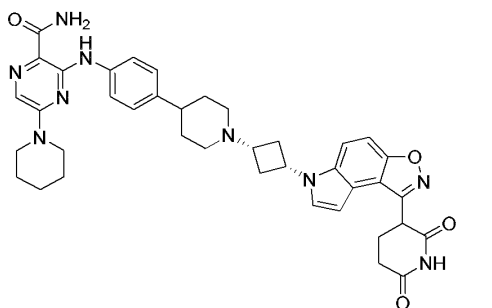
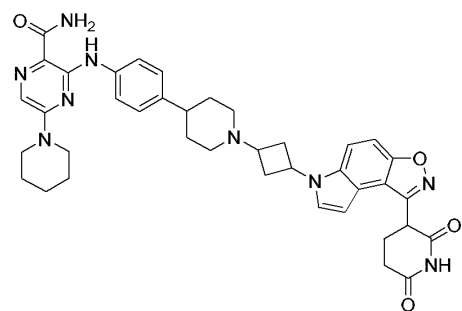
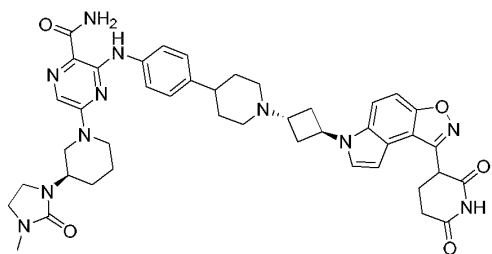
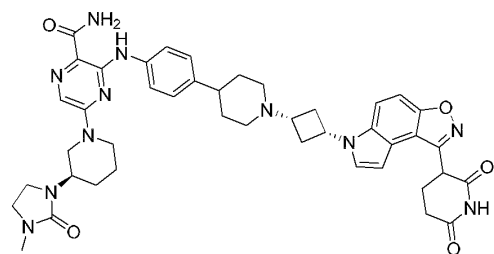
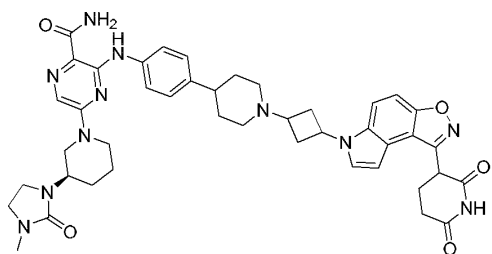
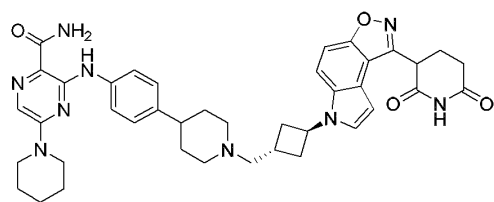
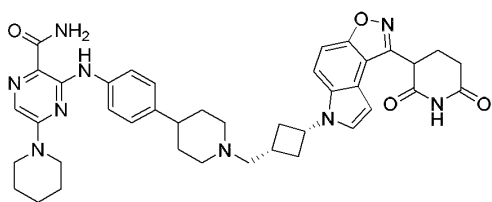


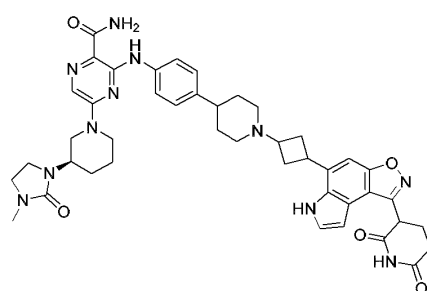
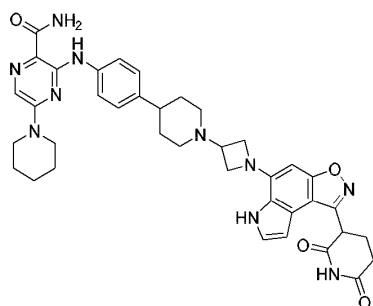
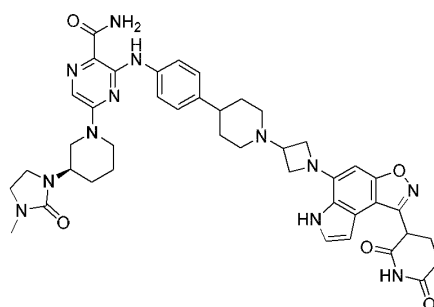
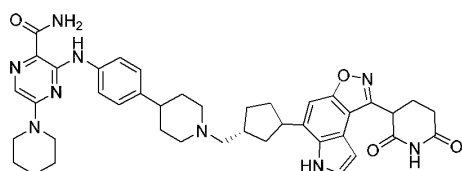
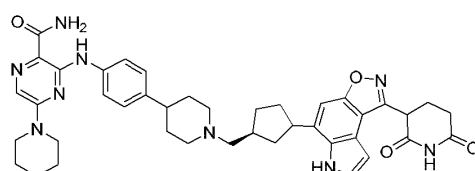
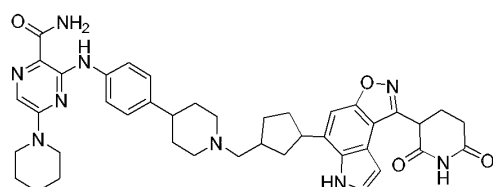
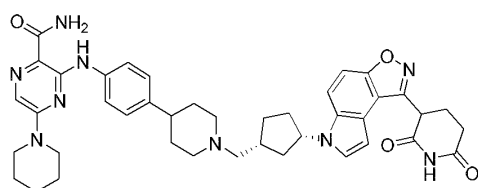
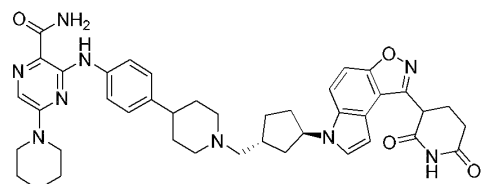
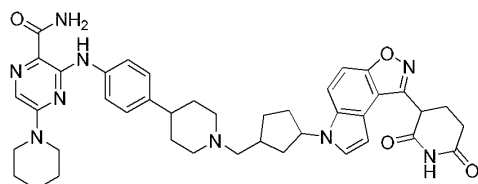
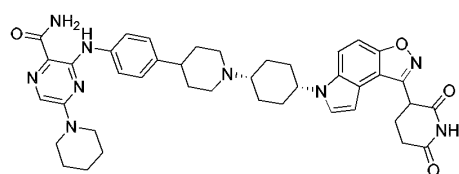
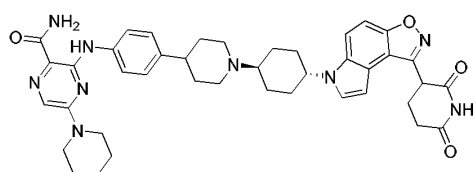


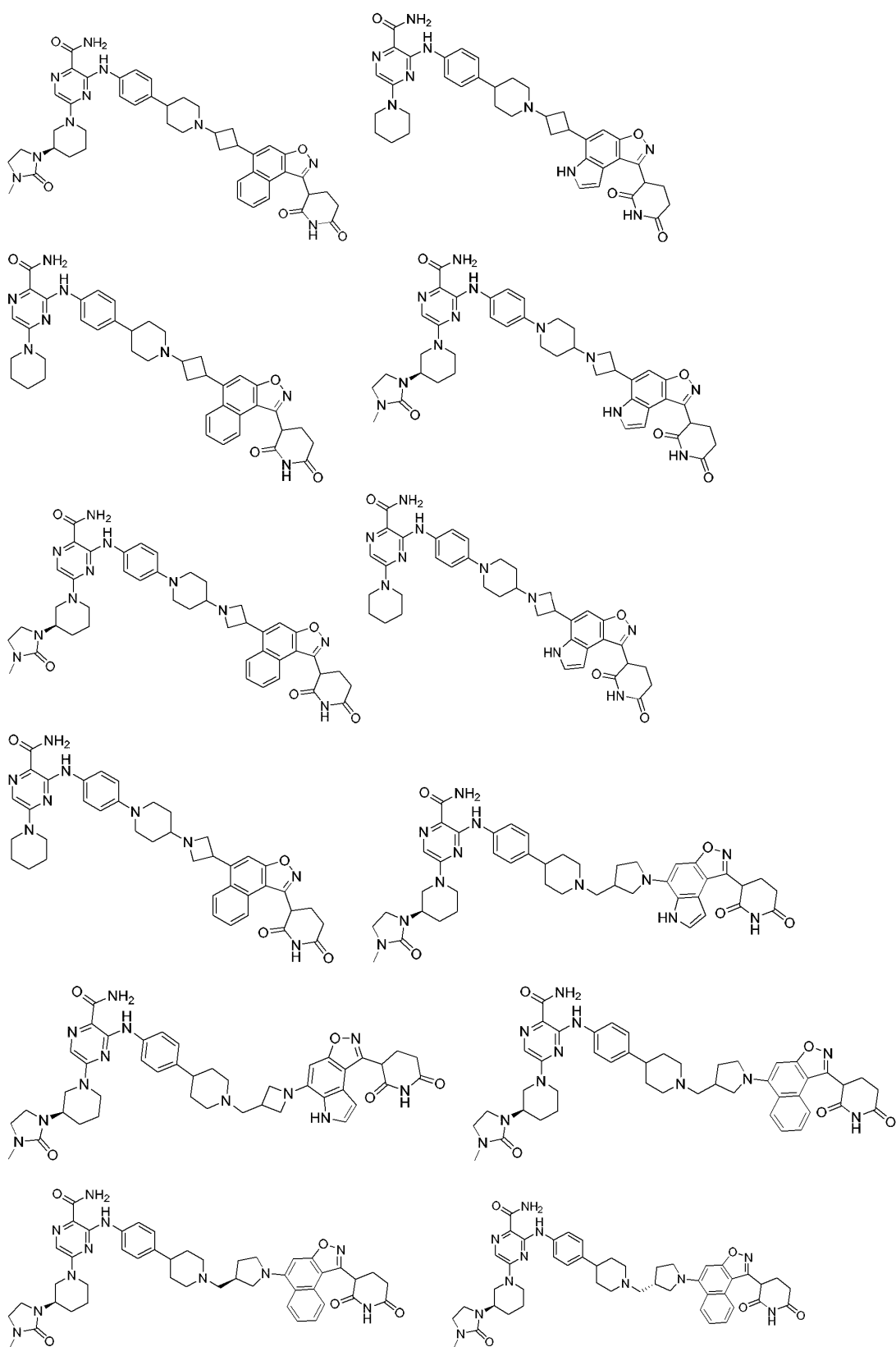


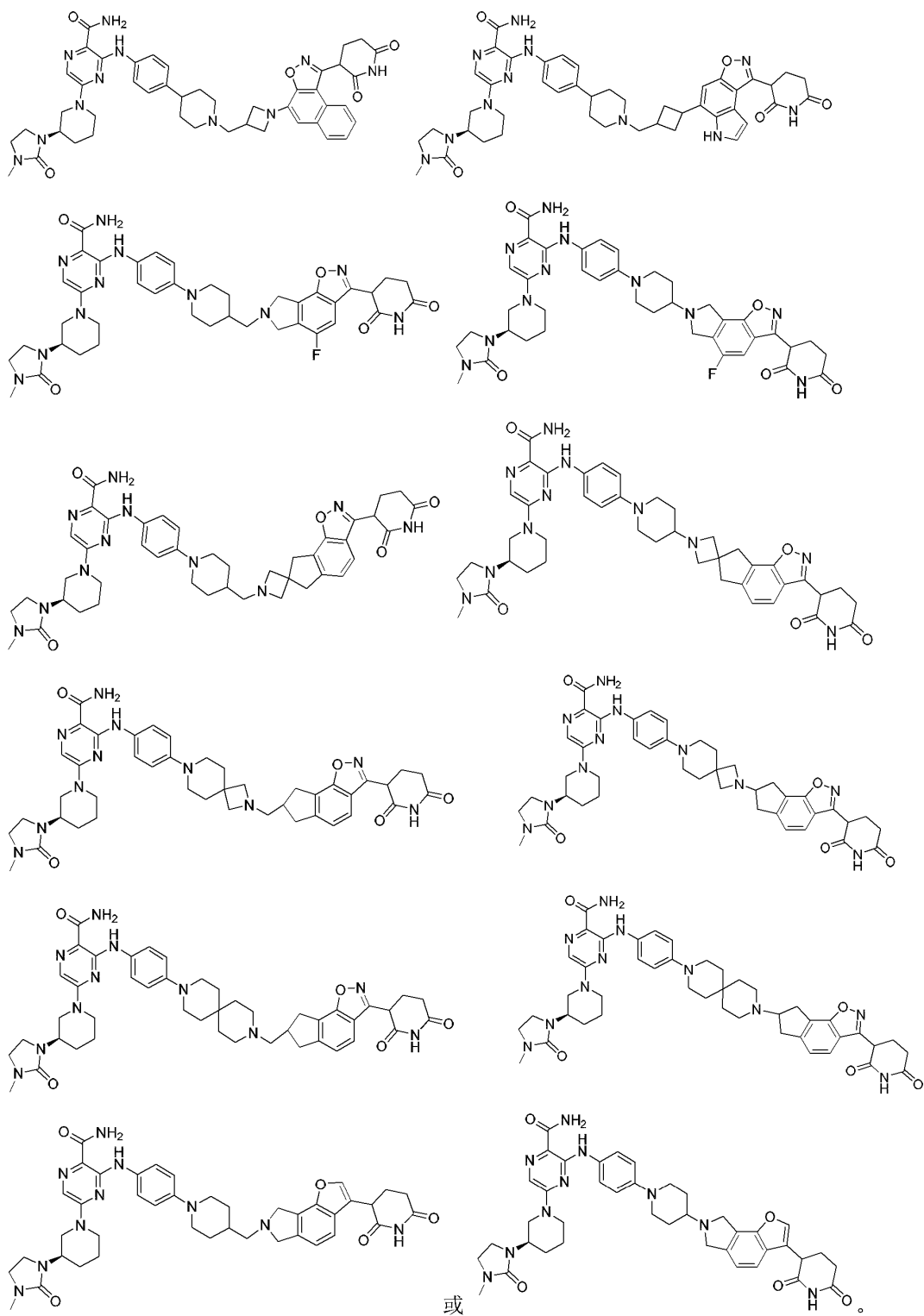




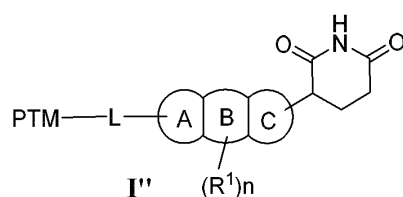




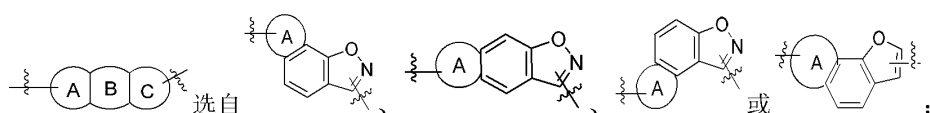




另一方面，本申请涉及式 I' 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中,



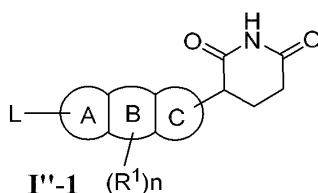
环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基；

PTM 选自结合于靶向蛋白的药物或其衍生物；

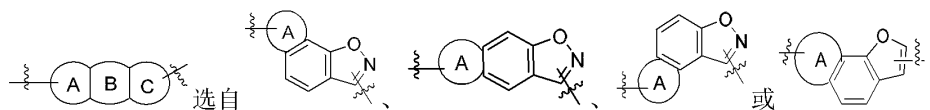
L 选自连接基团；

R¹ 及 n 定义如本申请所述。

另一方面，本申请涉及式 I''-1 化合物、部分、其立体异构体、衍生物（具体如 PROTAC 分子）或其药学上可接受的盐，



其中,



环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基；

L 选自连接基团；

R¹ 及 n 定义如本申请所述。

本申请的一些实施方案中，式 I''-1 化合物、部分、其立体异构体、衍生物（具体如 PROTAC 分子）或其药学上可接受的盐选自式 I'' 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基（或 C₅₋₇ 环烯基）、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基、苯基、

吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萸基、氮杂螺环辛烯基、二氢噁嗪基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 5-8 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 6-8 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 5 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 6 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 7 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 8 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 9 元杂环烯基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、二氢噁嗪基、四氢氮杂萸基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

在一些具体实施方案中，其中环 A 选自环戊烯基或双环己烯基。在一些实施方案中，其中环 A 选自二氢吡咯基、二氢噁嗪基、四氢吡啶基、四氢氮杂萸基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自 C₅ 环烯基、5 元、6 元、7 元或 8 元杂环烯基、苯基或吡咯基。

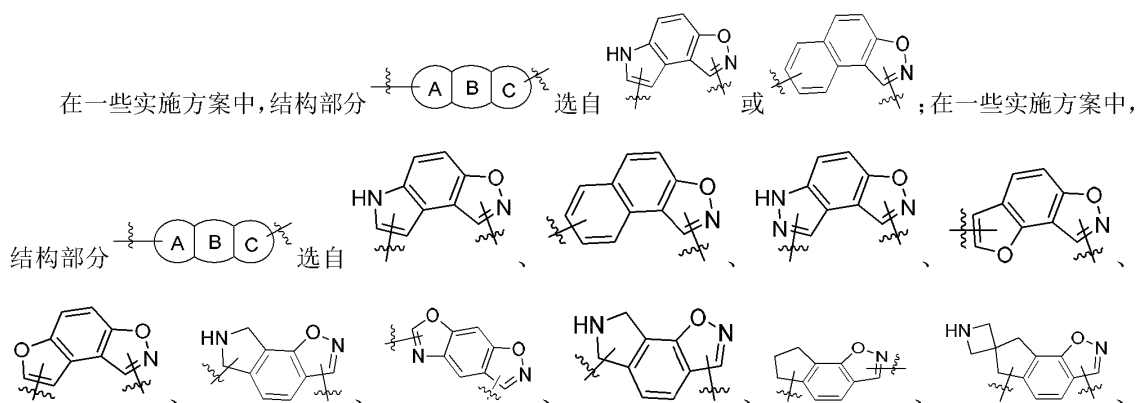
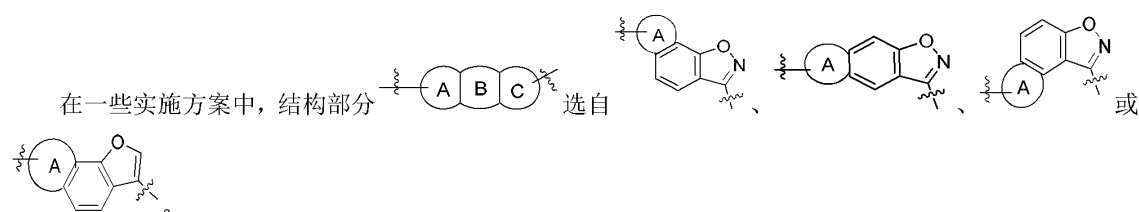
在另外一些实施方案中，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萸基、氮杂螺环辛烯基、苯基或吡咯基。

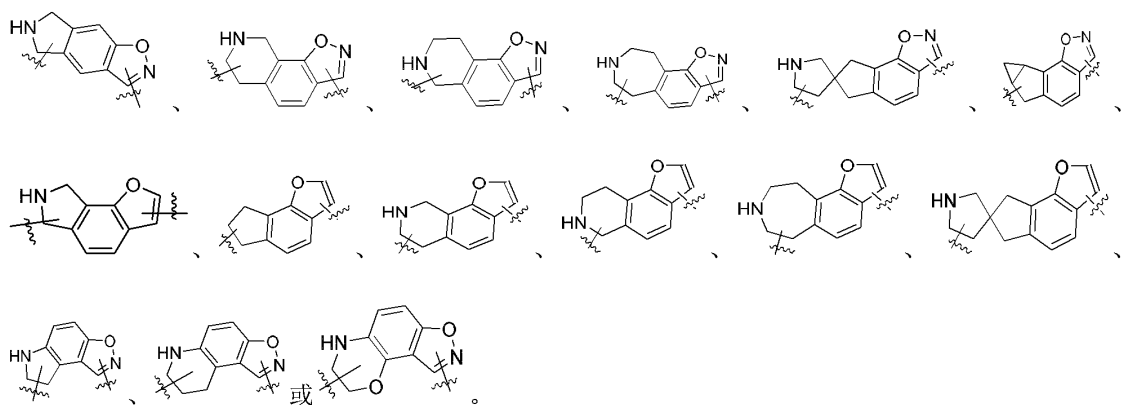
在另外一些实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-8 元杂环烯基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萸基或氮杂螺环辛烯基。

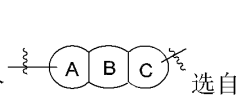
在另外一些实施方案中，其中环 A 选自环戊烯基。在一些实施方案中，其中环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萸基或氮杂螺环辛烯基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自苯基或吡咯基。

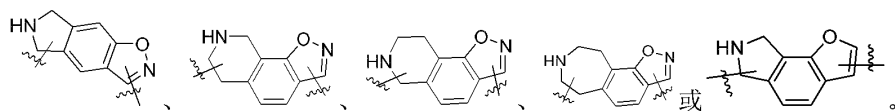
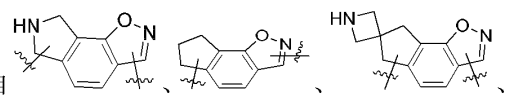




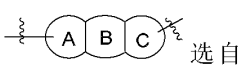
在另外一些实施方案中, 结构部分



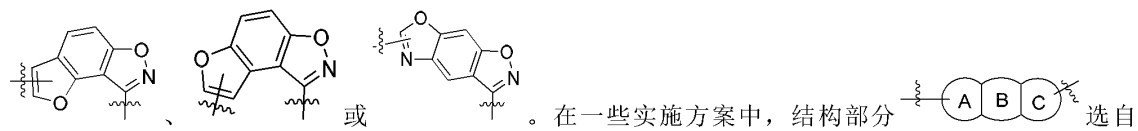
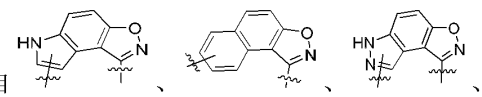
选自



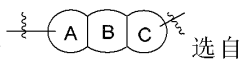
在一些实施方案中, 结构部分



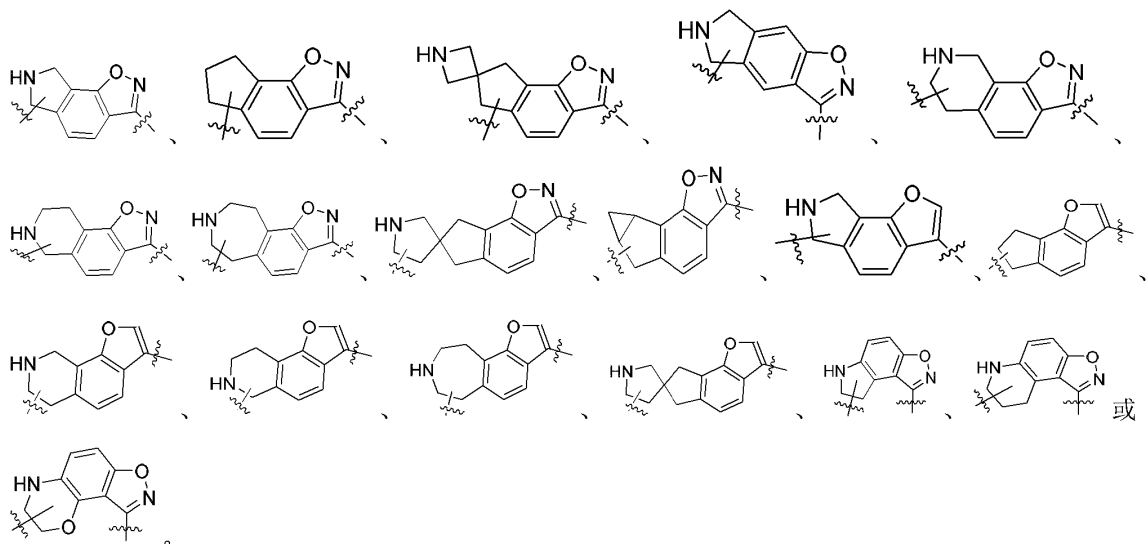
选自



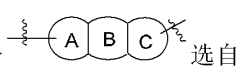
。在一些实施方案中, 结构部分



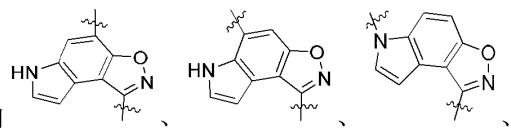
选自

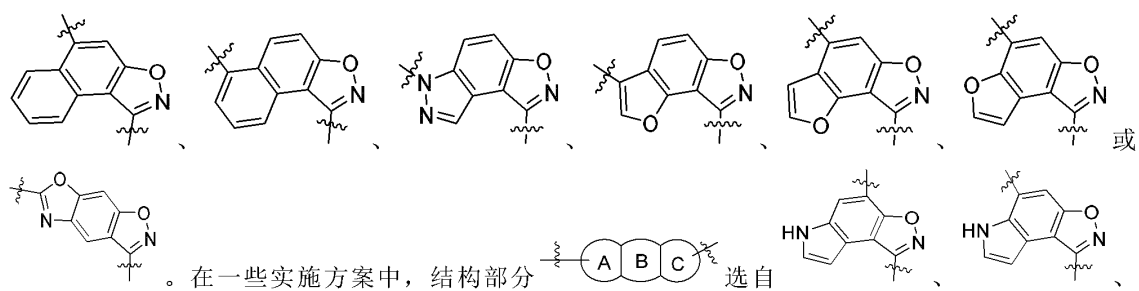


在一些实施方案中, 结构部分

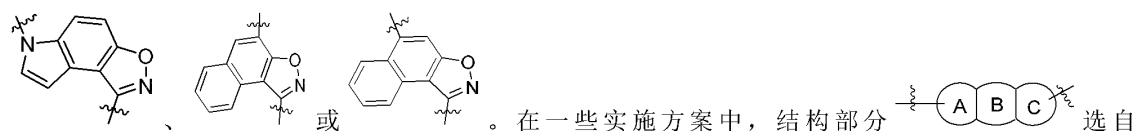


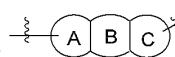
选自

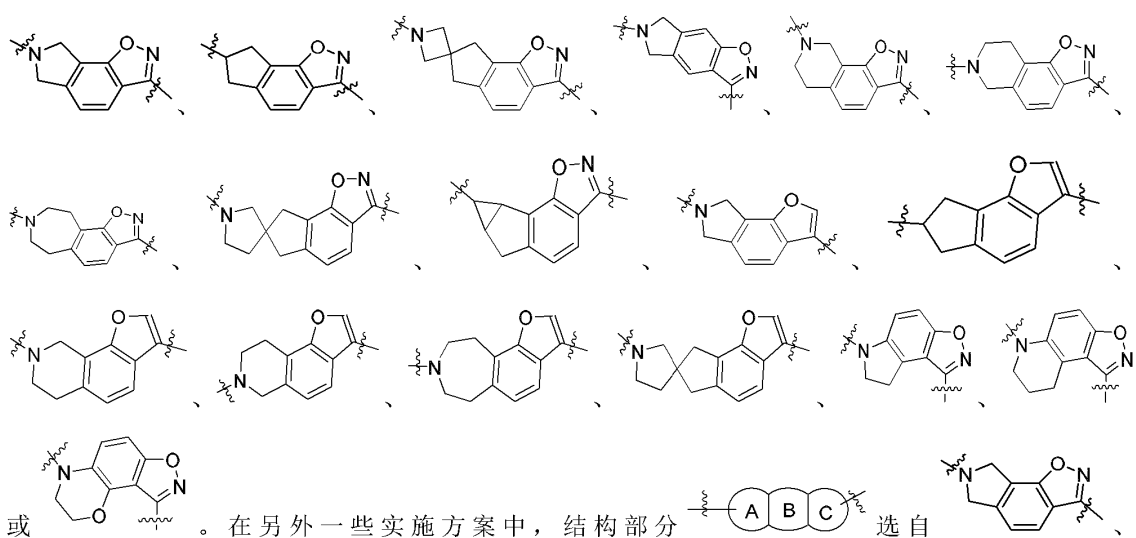


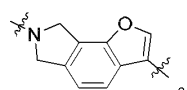
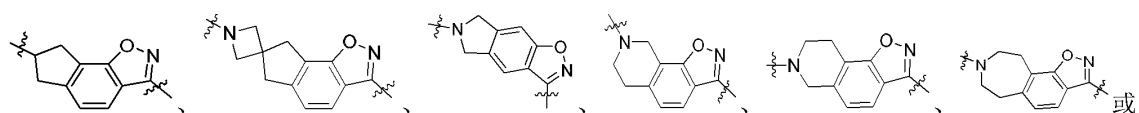
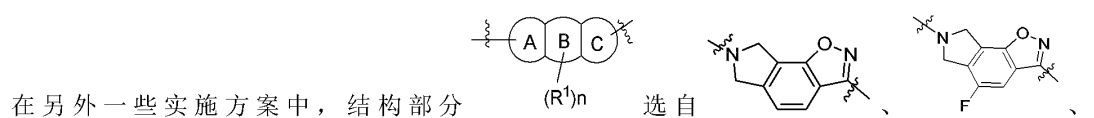
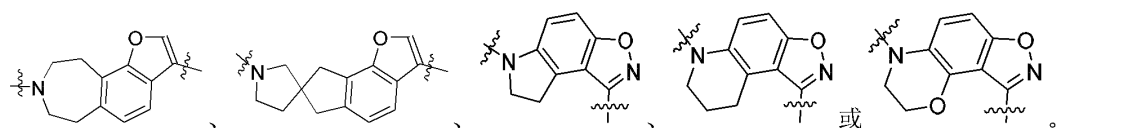
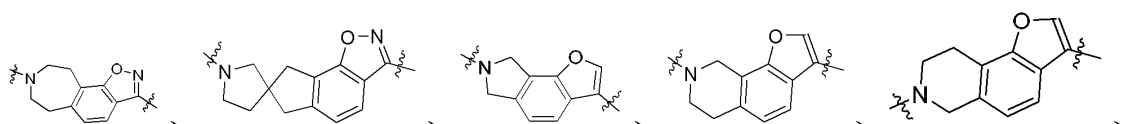
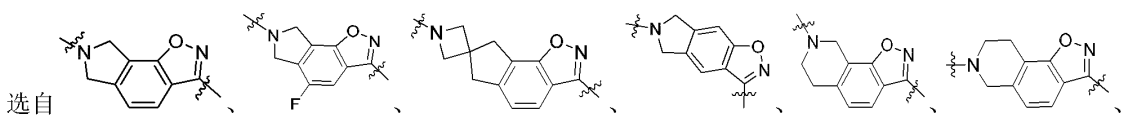
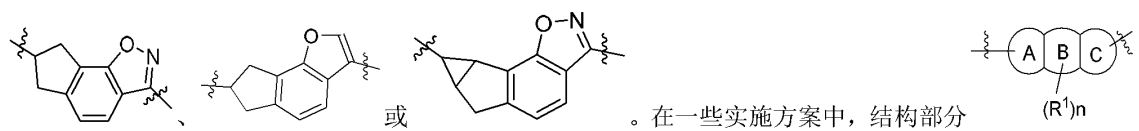
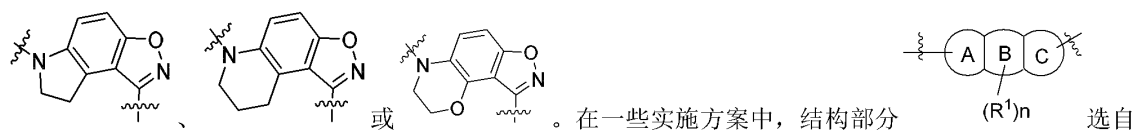
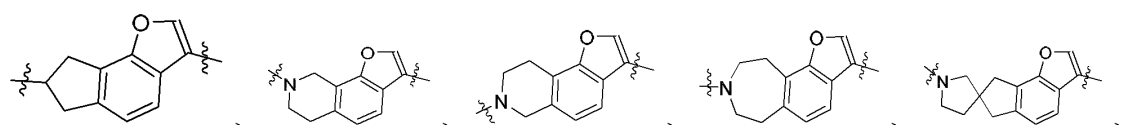
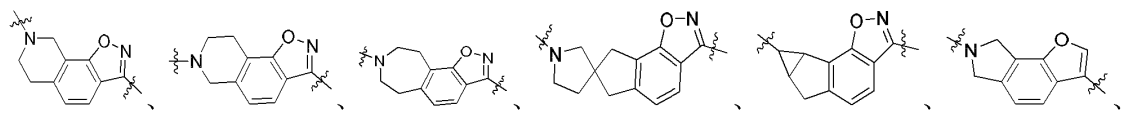
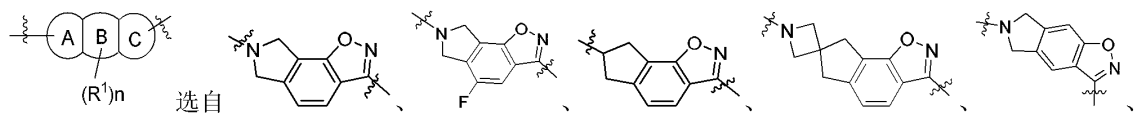
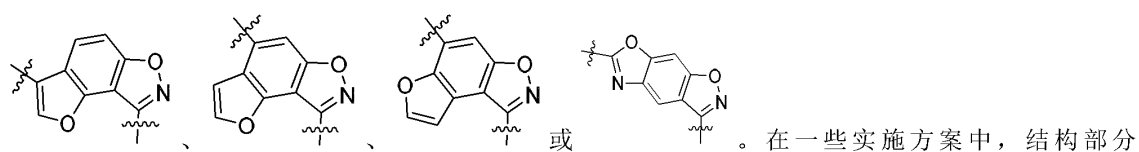


。在一些实施方案中，结构部分  选自

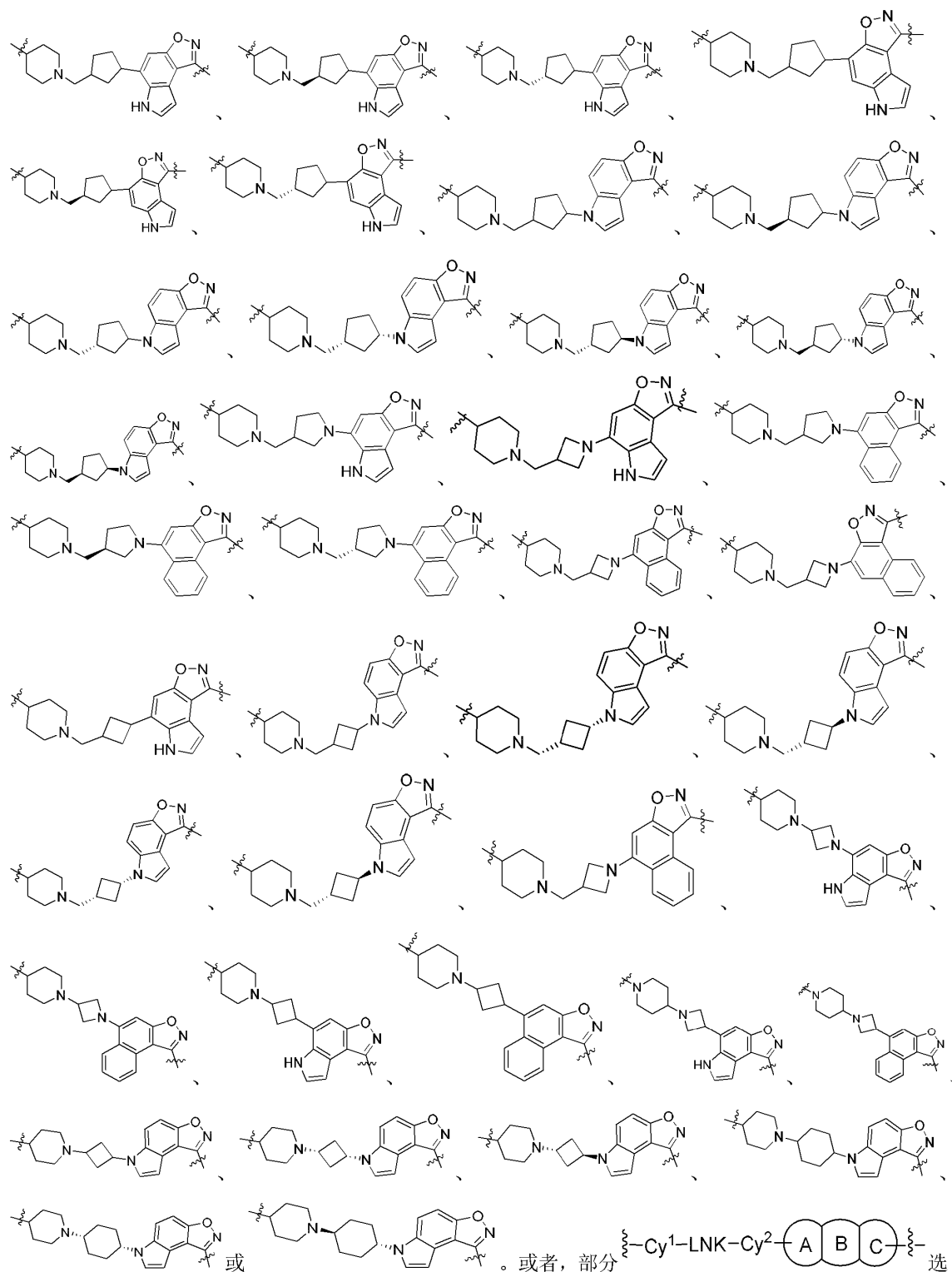


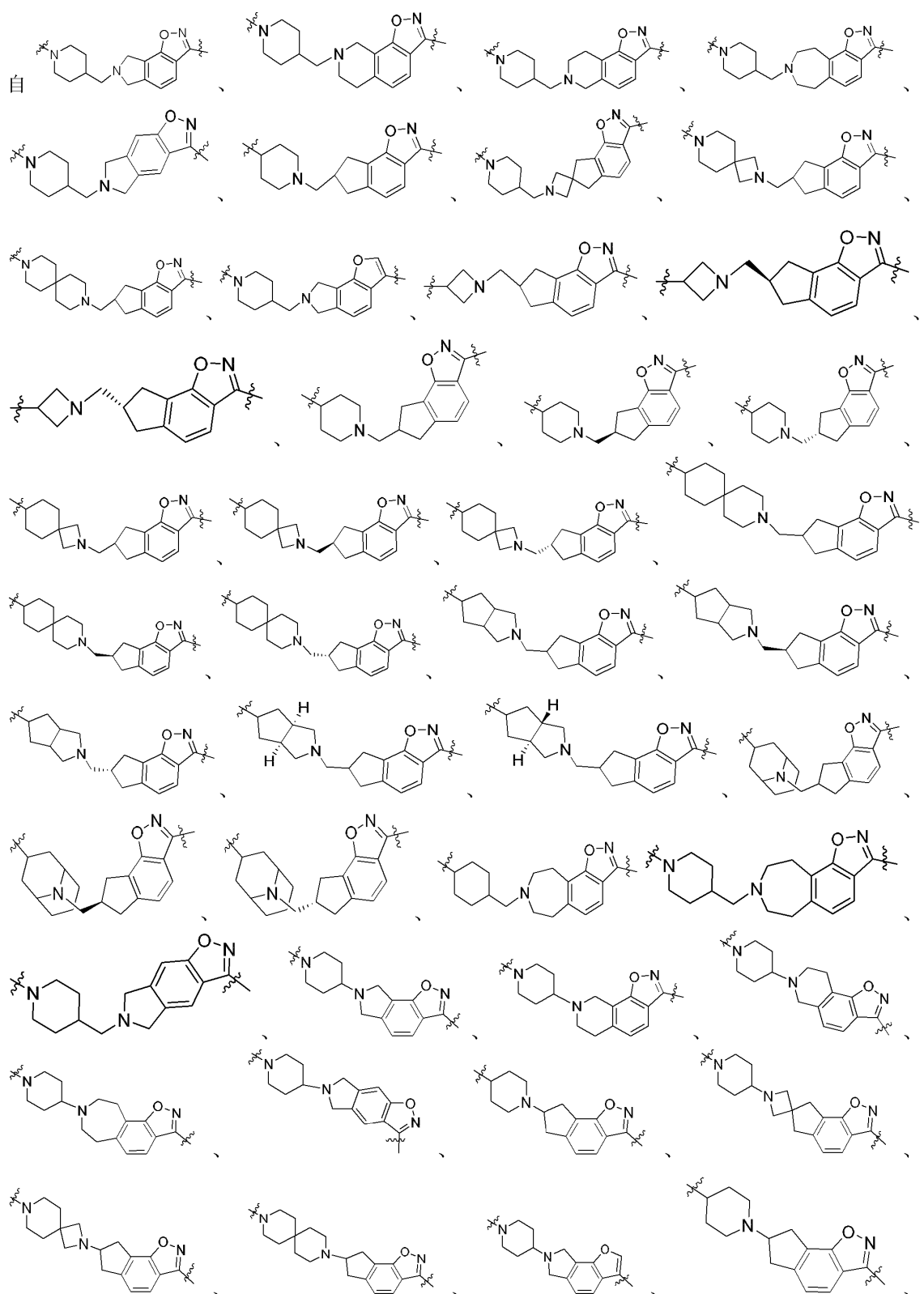
。在一些实施方案中，结构部分  选自

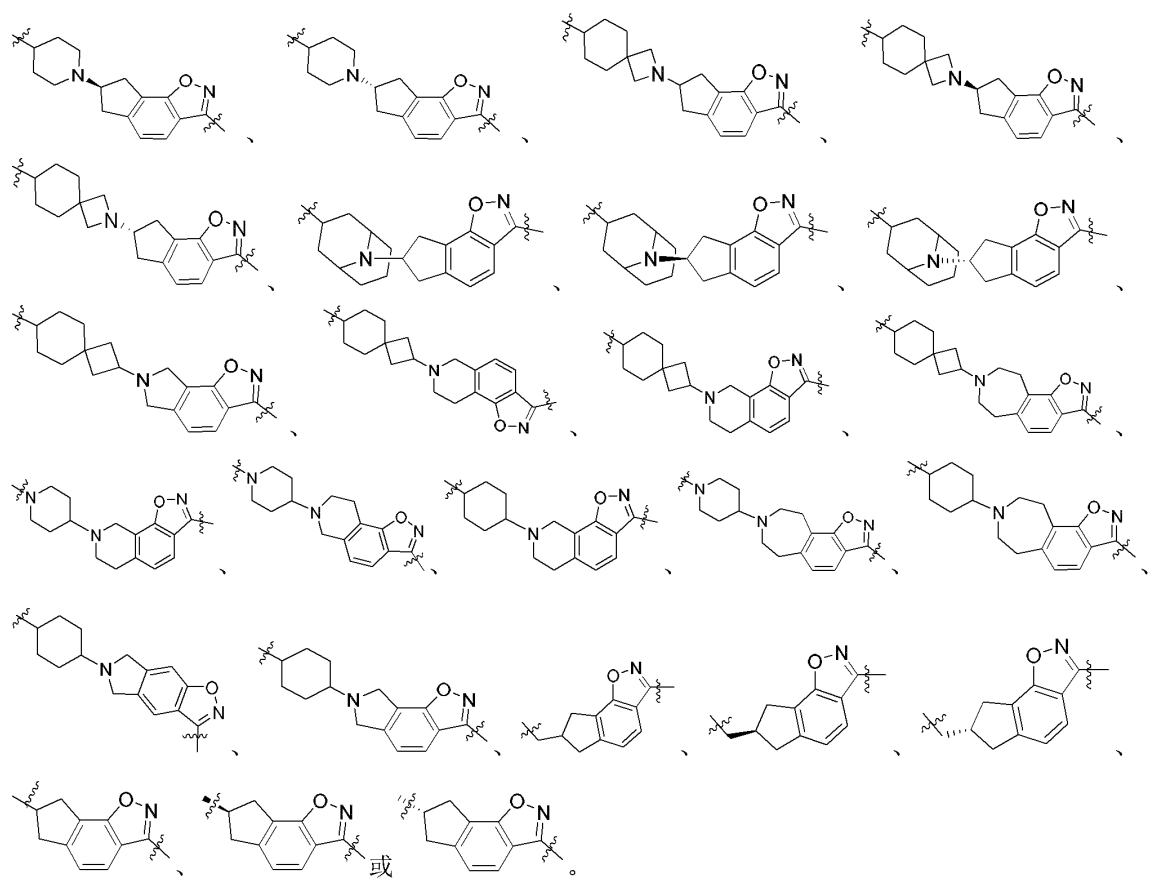




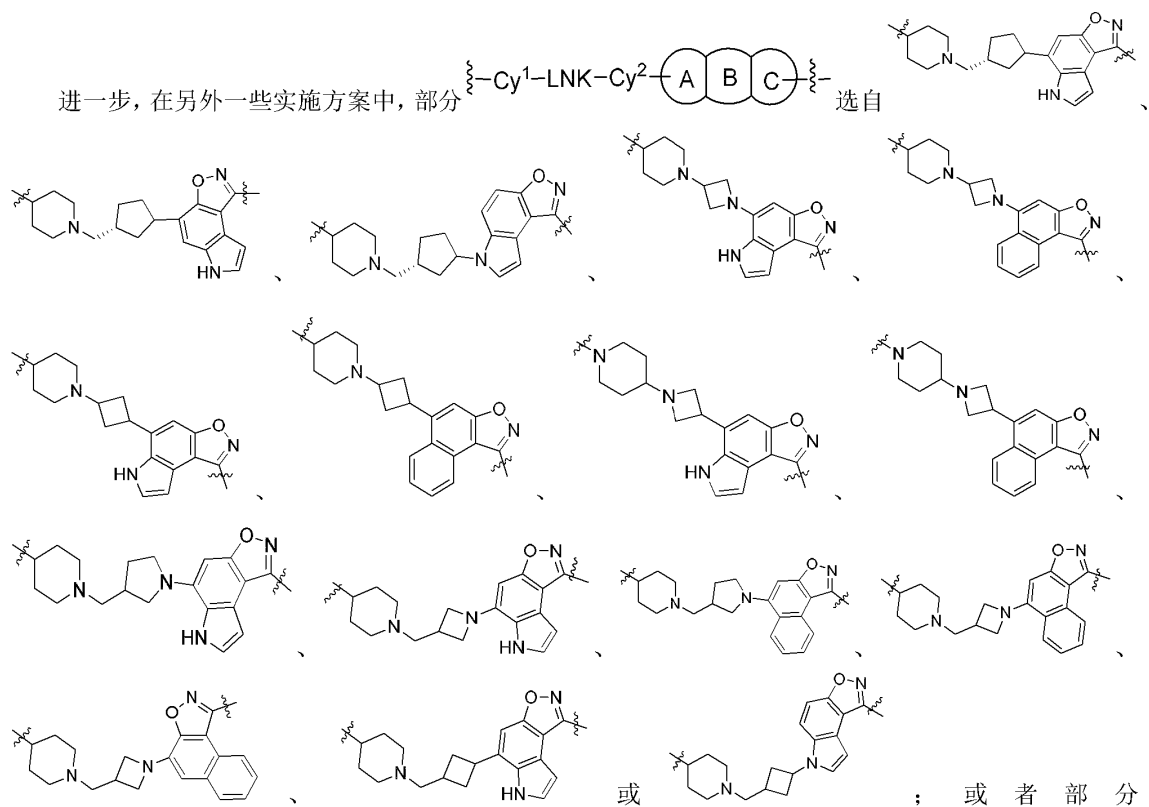
在一些实施方案中, L 选自-Cy¹-LNK-Cy²-LNK-、-Cy¹-LNK-Cy²-或-Cy¹-Cy²-LNK-; 在一些实施方案中, L 选自-Cy¹-LNK-Cy²-; 在一些实施方案中, 其中 Cy¹、LNK、Cy²、-Cy¹-LNK-、-LNK-Cy²-、-Cy¹-Cy²-或-Cy¹-LNK-Cy²-如本申请所述; 进一步, 在一些实施方案中, 部分 ξ -Cy¹-LNK-Cy²- ξ 选自



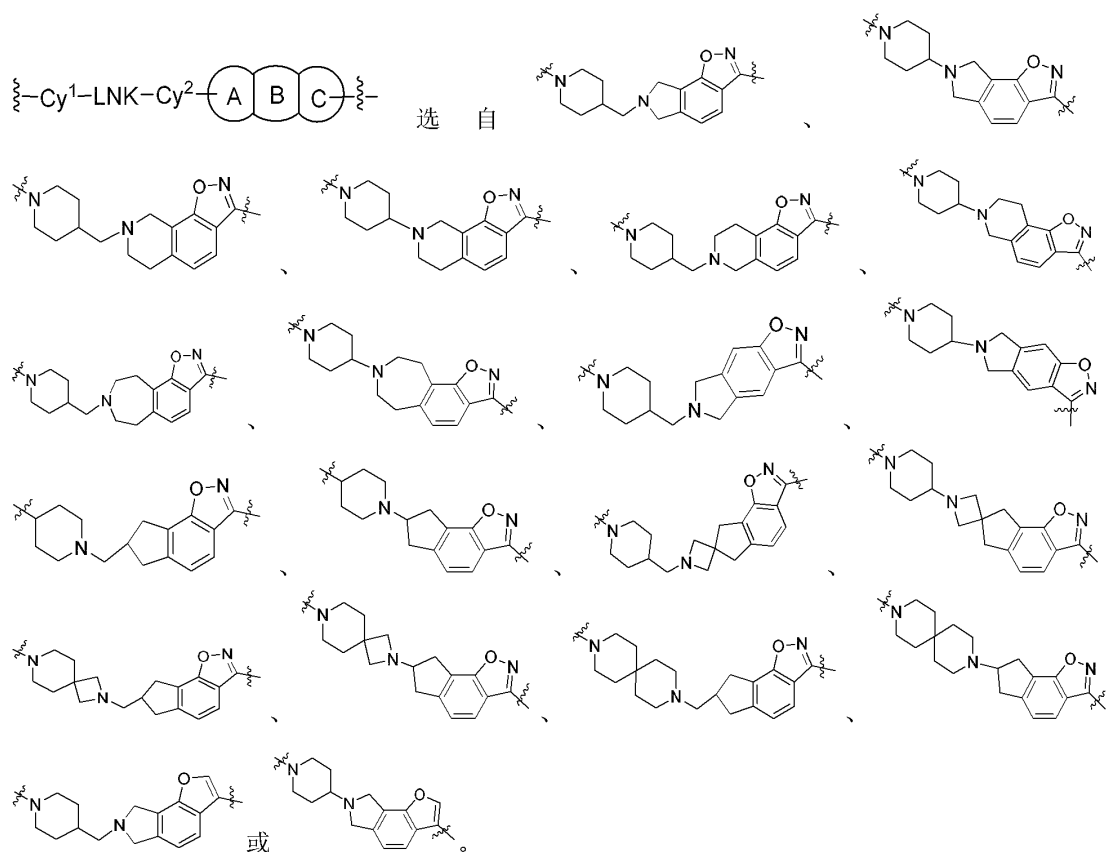




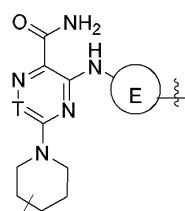
进一步, 在另外一些实施方案中, 部分 $\{ -\text{Cy}^1-\text{LNK}-\text{Cy}^2-\text{A}-\text{B}-\text{C}- \}$ 选自



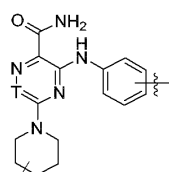
; 或者 部分



在一些实施方案中, 所述 PTM 如本申请所述。

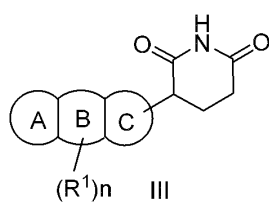


在一些实施方案中, PTM 选自 R , 其中 R 、 T 或环 E 如本申请所述。



在一些实施方案中, PTM 选自 R , 其中 R 或 T 如本申请所述。

在另一方面, 本申请涉及以下式 III 所示的化合物、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:



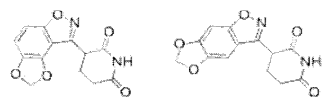
其中, 环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基,

环 B 选自苯环基;

环 C 选自异噁唑基或呋喃基;

n 的定义如本申请所述;

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₄ 烷氧基、-CHO、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基-OH 取代。

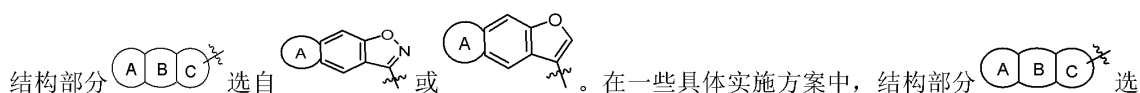
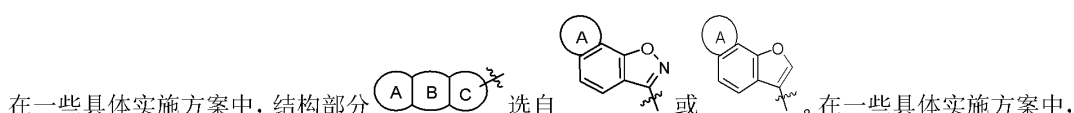
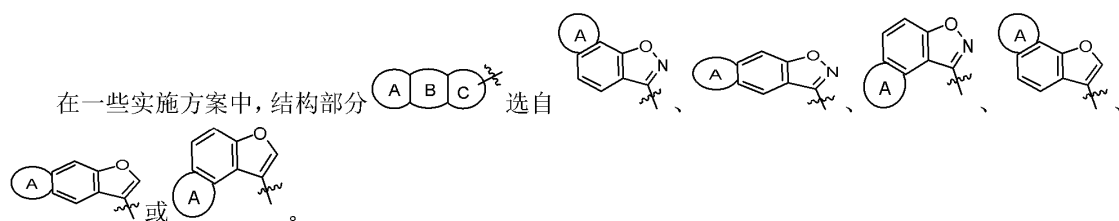
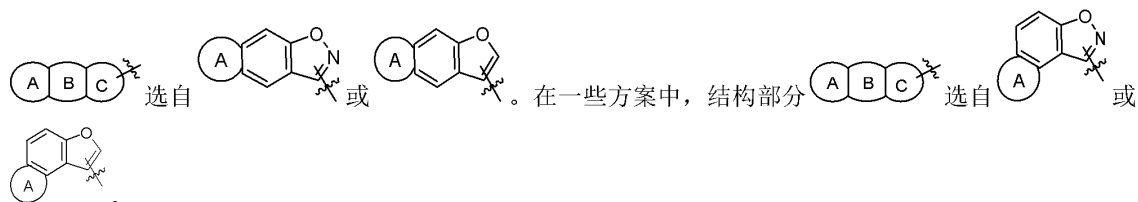
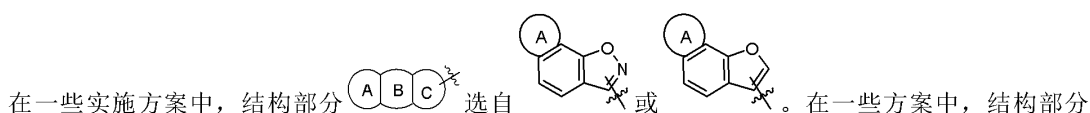
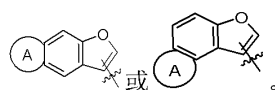
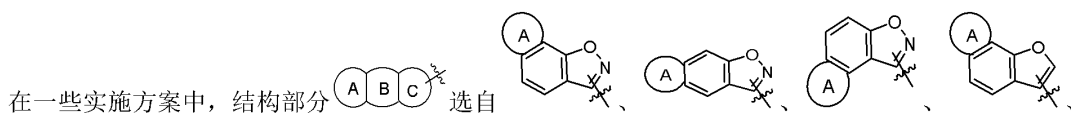
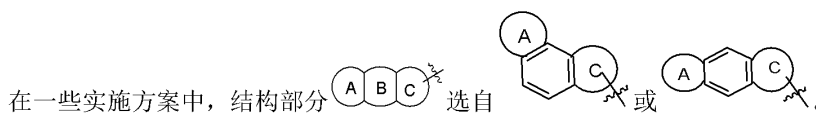


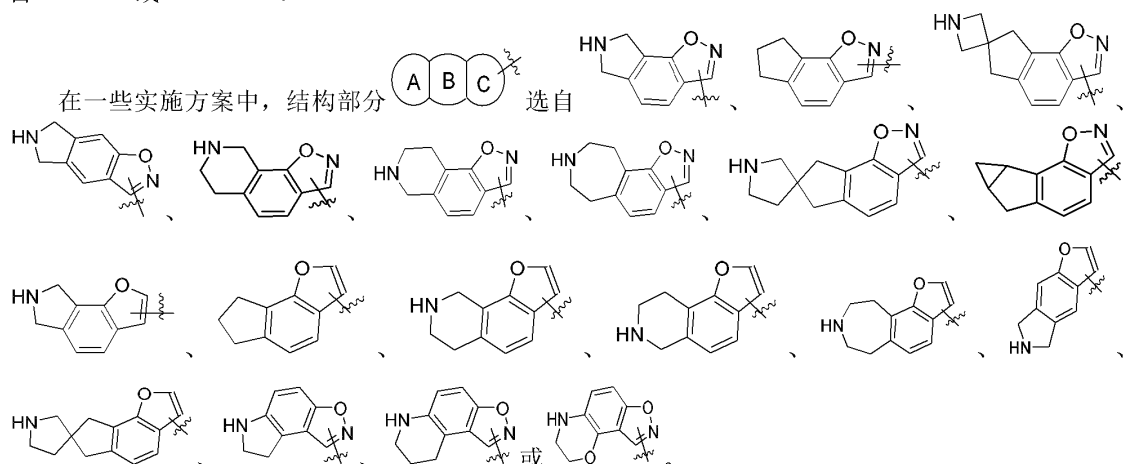
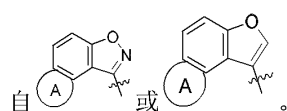
在一些实施方案中，所述杂环烯基至少含有一个 N 原子。

在一些实施方案中, 所述环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基;

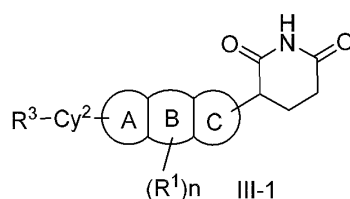
或者, 环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-10 元杂环烯基;

或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。



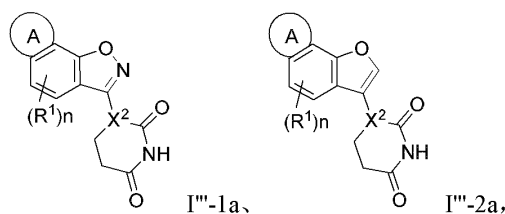


在另一方面, 本申请涉及以下式 III-1 所示的化合物、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:



其中, R^3 选自氧代、羟基、 $-(CH_2)_m-CHO$ 、羟基 C_{1-5} 亚烷基, m 为 0、1、2、3、4 或 5, 优选为 0; Cy^2 、环 A、环 B、环 C、 R^1 及 n 的定义如本申请所述。

在另一方面, 本申请涉及以下式 I^{'''}-1a 或 I^{'''}-2a 所示的化合物、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自 C_{5-10} 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C_{5-8} 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C_{5-7} 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C_{5-6} 环烯基或 5-10 元杂环烯基;

n 的定义如本申请所述;

每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、 C_{1-4} 烷氧基、-CHO、 C_{3-6} 环烷基、3-10 杂环烷基或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基、3-10 杂环烷基或 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C_{1-4} 烷基-OH 取代; 或者, 每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、 C_{1-4} 烷氧基、-CHO、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C_{1-4} 烷基-OH 取代;

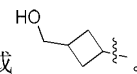
X^2 选自 CH 或 N。

在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、 C_{1-3} 烷氧基、-CHO、 C_{3-4} 环烷基或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{3-4} 环烷基或 C_{1-3} 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C_{1-3} 烷基-OH 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、甲氧基、-CHO、环丁烷基或

甲基, 所述环丁烷基或甲基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 CH₂OH 取代。

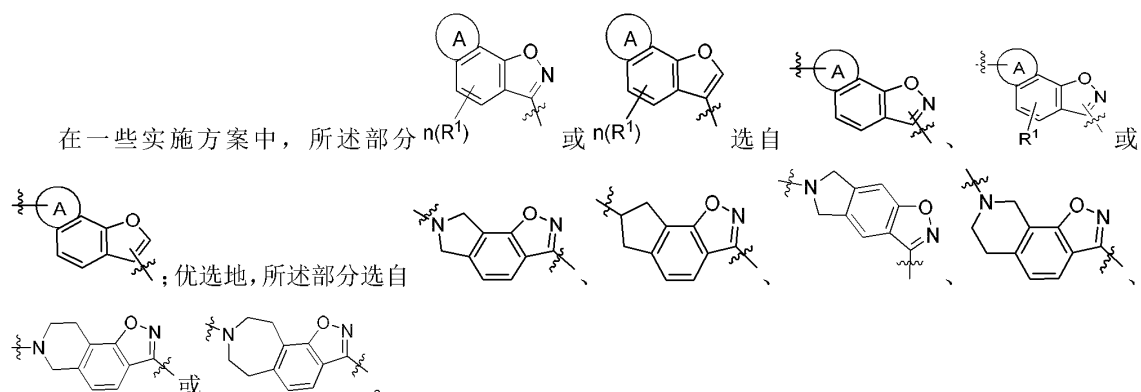
在一些实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自 F、-OH、-NH₂、-CH₂OH、=O、-CHO、-CH₂NH₂ 或



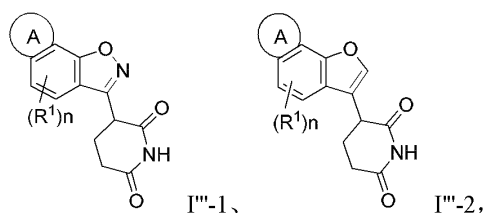
在一些具体实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、甲氧基、-CHO 或 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选地被卤素、-OH 或 -NH₂ 取代。

在一些具体实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、甲氧基、-CHO 或甲基, 所述甲基任选地被 -OH 或 -NH₂ 取代。

在一些具体实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自 F、-OH、-NH₂、-CH₂OH、=O、-CHO 或 -CH₂NH₂。



在另一方面, 本申请涉及以下式 I^{'''}-1 或 I^{'''}-2 所示的化合物、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:



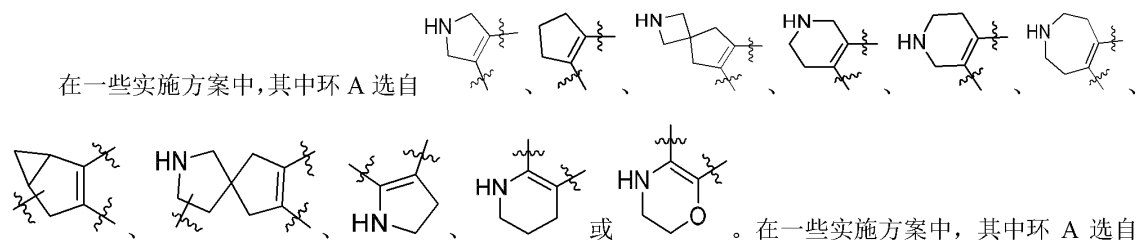
其中,

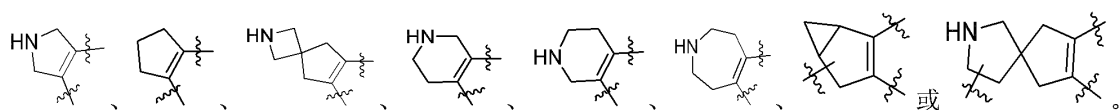
环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; R¹ 及 n 的定义如本申请所述。

在一些实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些实施方案中, 环 A 选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基。

在一些实施方案中, 环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

在一些实施方案中, 其中环 A 选自环戊烯基或双环己烯基。在一些实施方案中, 其中环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

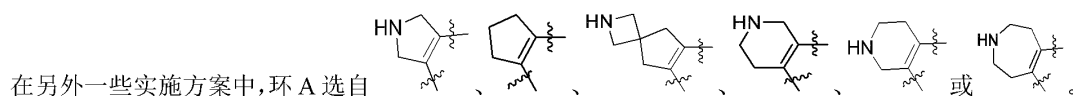




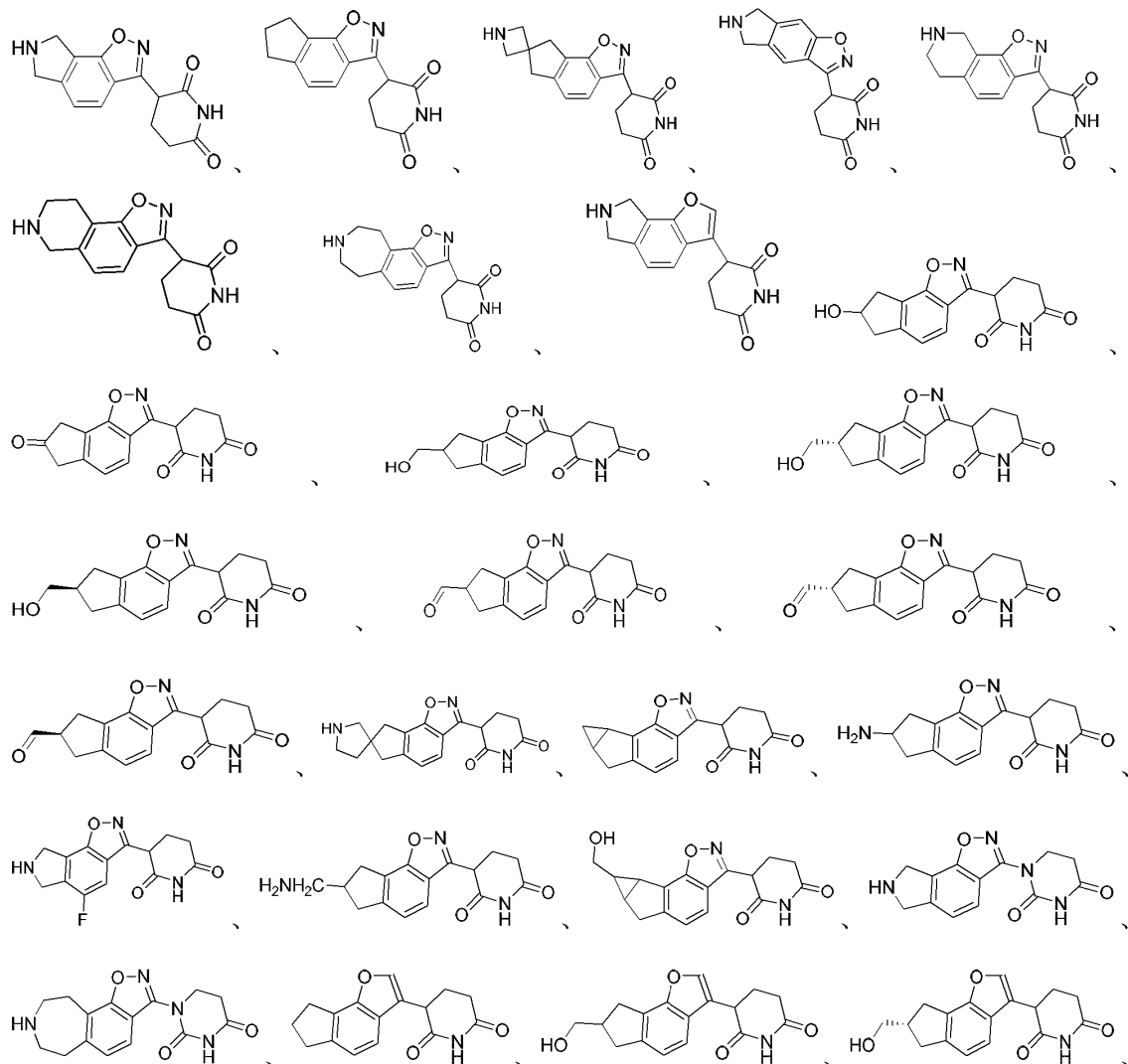
在另外一些实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-8 元杂环烯基。在另外一些实施方案中, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-8 元杂环烯基。在一些实施方案中, 环 A 选自 C₅ 环烯基、5 元、6 元、7 元或 8 元杂环烯基。

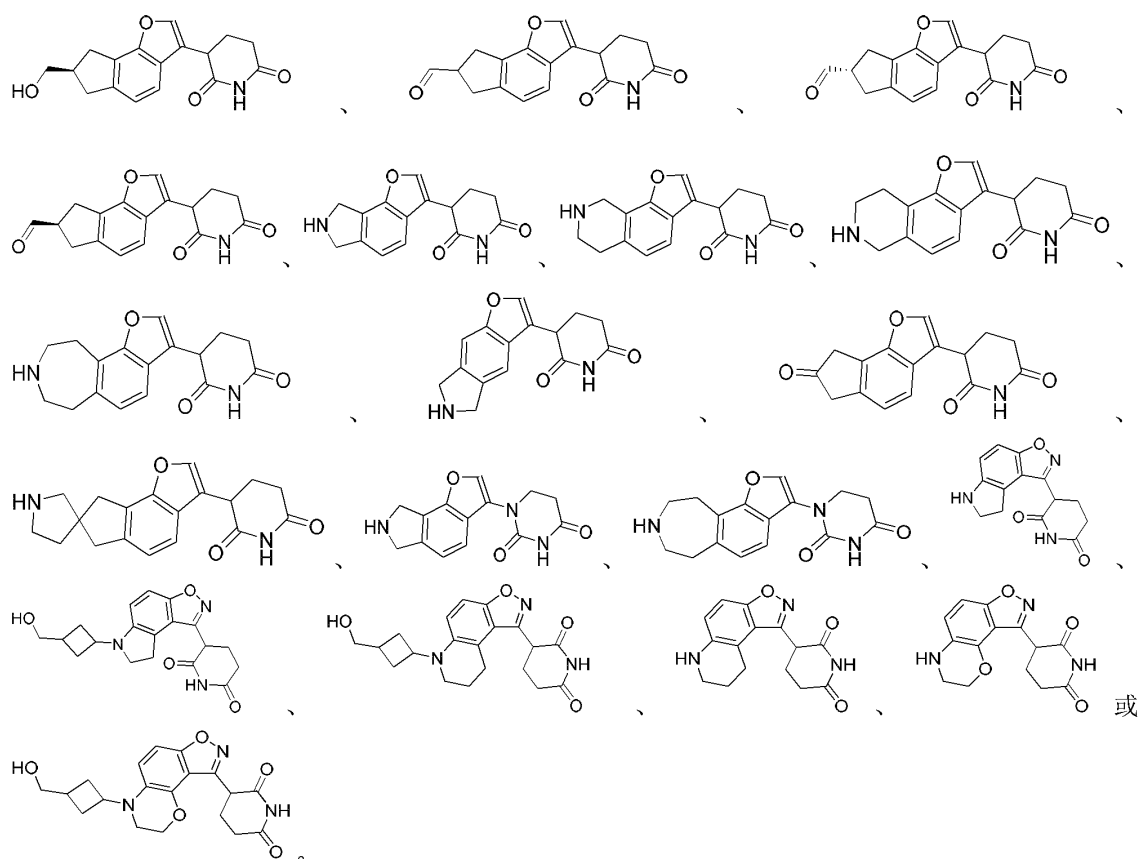
在另外一些实施方案中, 环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或氮杂螺环辛烯。

在另外一些实施方案中, 环 A 选自环戊烯基。在一些实施方案中, 环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或氮杂螺环辛烯。

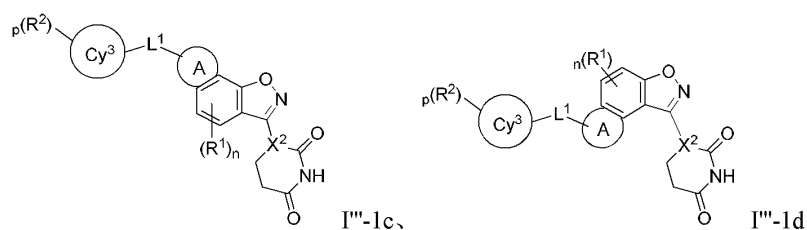


本申请涉及以下化合物、部分、其立体异构体、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:





在另一方面, 本申请涉及以下式 I^{'''}-1c 或 I^{'''}-2d 所示的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物(具体如 Protac 分子)或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A、n 及 R¹ 的定义如本申请所述;

X² 选自 CH 或 N;

L¹ 选自 C₀₋₃ 亚烷基;

Cy³ 选自 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基;

R² 选自 -CHO、OH、SH、NH₂、COOH, 或者被一个或多个 SH、OH 或 NH₂ 取代的 C₁₋₆ 烷基;

p 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中, 所述环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

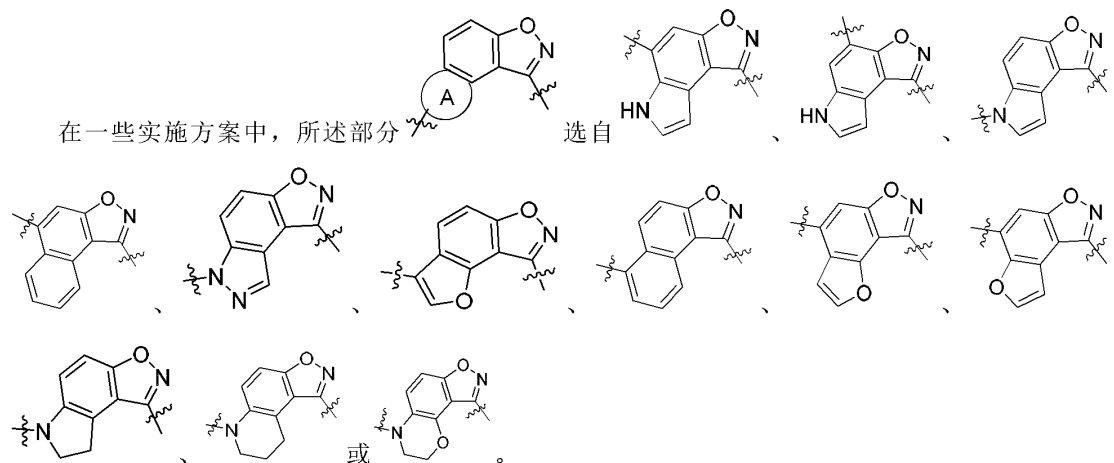
在一些实施方案中, 所述环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述环 A 选自 5-6 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、二氢噁嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基或

呋喃基。



在一些实施方案中， L^1 选自键或 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中， Cy^3 选自 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中， Cy^3 选自 C_{4-6} 环烷基、4 元杂环烷基或 6 元杂环烷基。

在一些实施方案中， Cy^3 选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基或哌啶基。

在一些实施方案中， R^2 选自 $-CHO$ 、 OH 或被一个或多个 OH 或 NH_2 取代的 C_{1-3} 烷基。

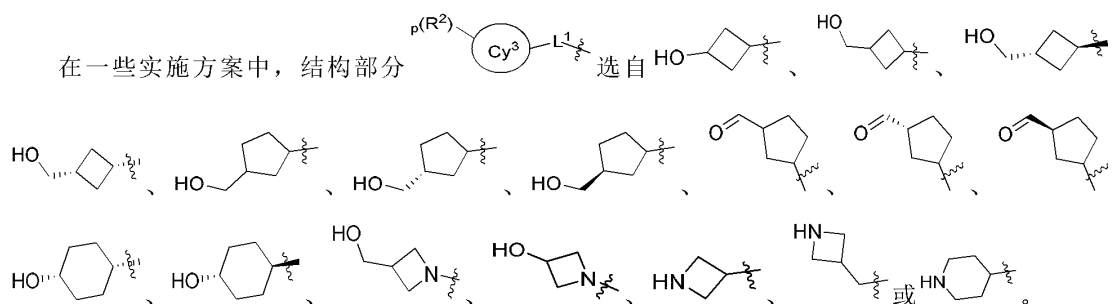
在一些实施方案中， R^2 选自 $-CHO$ 、 OH 或被一个或多个 OH 取代的甲基。

在一些实施方案中， R^2 选自 $-CHO$ 、 OH 或 $-CH_2OH$ 。

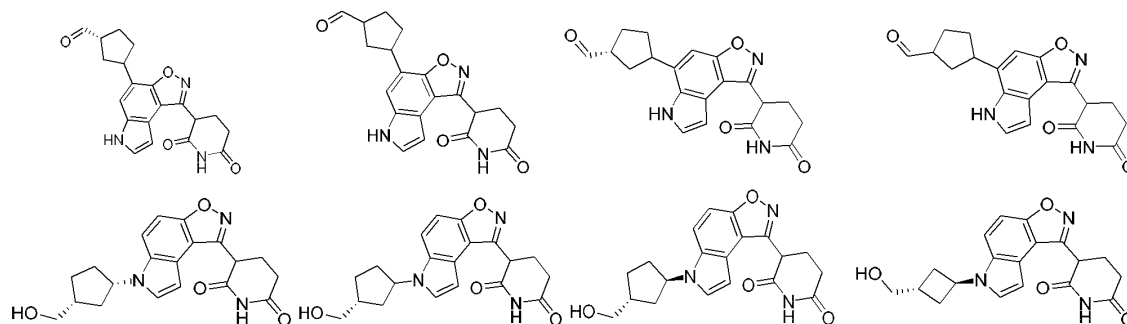
在一些实施方案中， X^2 选自 CH 。

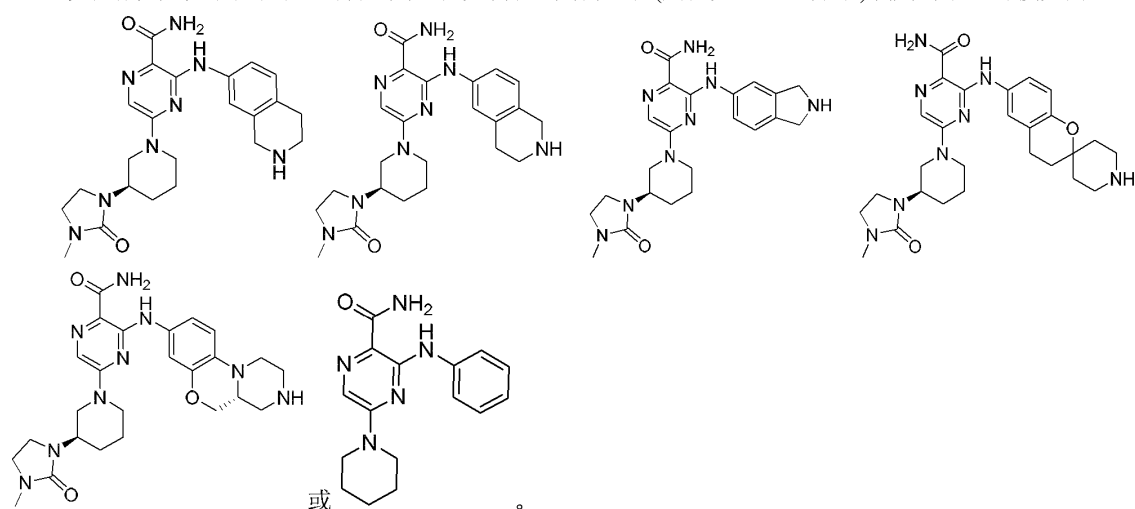
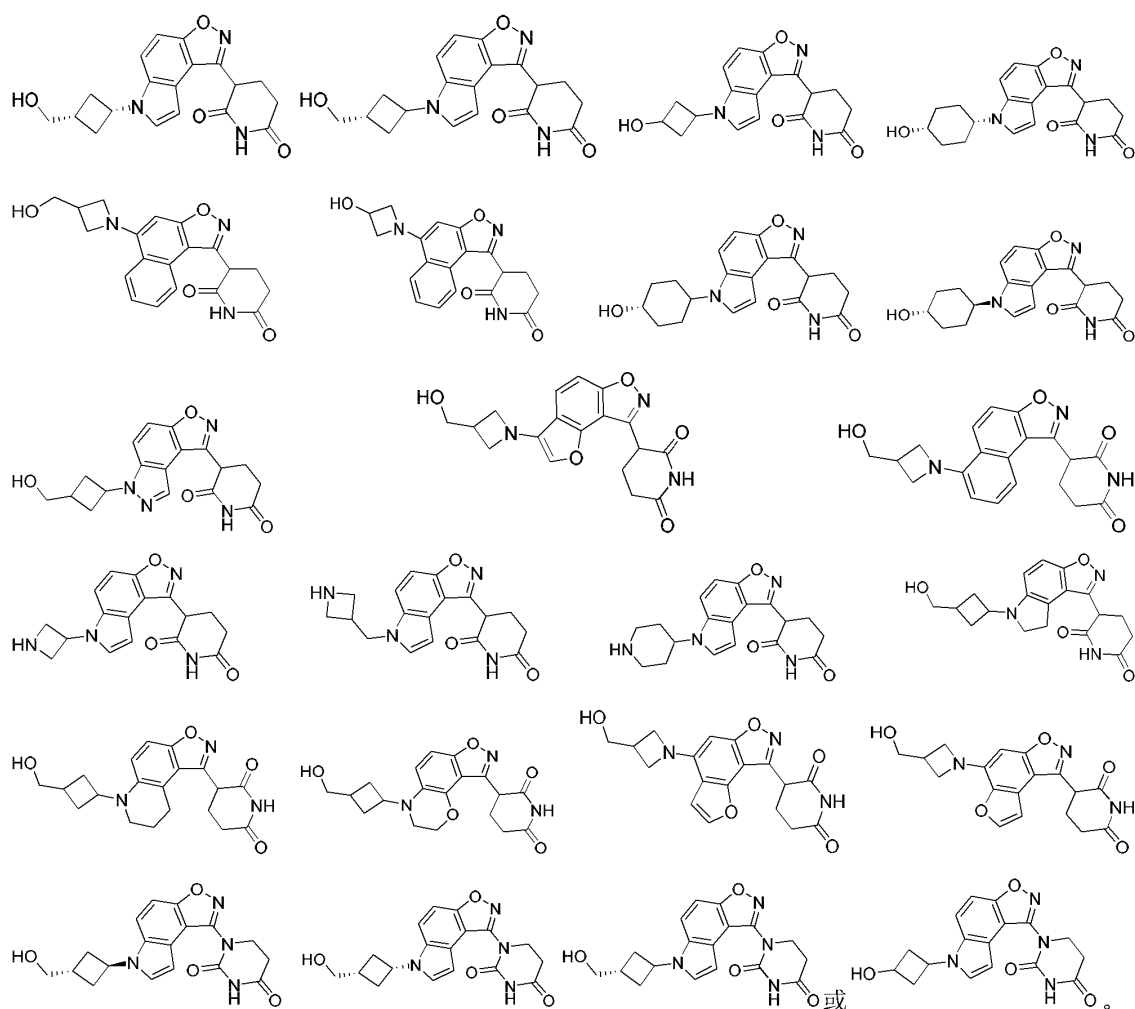
在一些实施方案中， p 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中， p 选自 0 或 1。在一些实施方案中， p 选自 0。在一些实施方案中， p 选自 1。



本申请涉及以下化合物、部分、其立体异构体、其衍生物（具体如 **Protac** 分子）或其药学上可接受的盐，

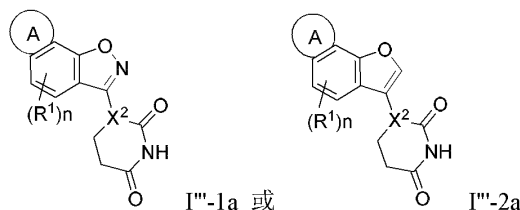




另一方面，本申请涉及所述化合物（例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物）、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物在 Protac 分子中的应用。另一方面，本申请涉及所述化合物（例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物）、部分、其异构体(如

立体异构体)、其衍生物用于构成 Protac 分子一部分的应用。另一方面, 本申请涉及所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式存在。另一方面, 本申请涉及所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物用于降解蛋白的用途, 例如所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式降解所述蛋白。另一方面, 本申请涉及所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式用于降解蛋白的用途。本申请涉及所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(例如作为制备中间体)在制备 Protac 分子中的应用。本申请涉及所述化合物(例如式 III、III-1、I^{'''}-1a、I^{'''}-2a、I^{'''}-1、I^{'''}-2、I^{'''}-1c、I^{'''}-2d 或具体化合物)、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物(例如作为制备中间体)在制备蛋白降解剂中的应用。任选地, 所述 Protac 分子可以不包括涉及 AR 的 Protac 分子。

具体的例如, 在一些实施方案中, 本申请涉及如下化合物、其部分、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备 Protac 分子中的应用:



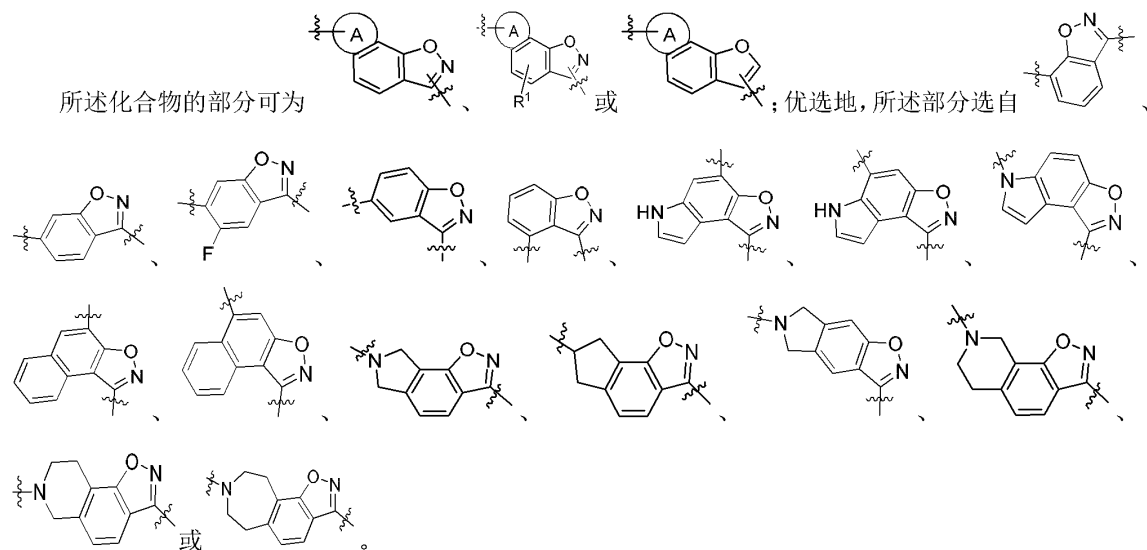
其中,

环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-10 元杂环烯基, 优选地, 环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基或四氢氮杂萘基;

n 选自 0、1、2 或 3, 优选地, n 选自 0、1 或 2;

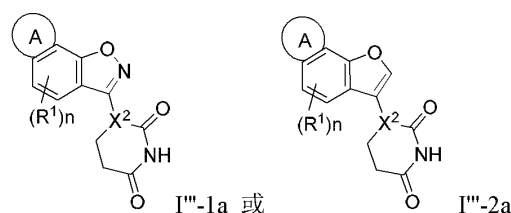
每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₄ 烷氧基、-CHO、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₄ 烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基-OH 取代; 优选地, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯或溴;

X² 选自 CH 或 N, 优选地, X² 为 CH;



在一些实施方案中, 本申请涉及一种制备 Protac 分子的方法, 包括:

使如下化合物、其部分、其立体异构体或其药学上可接受的盐进行反应来制备所述 Protac 分子：



其中，

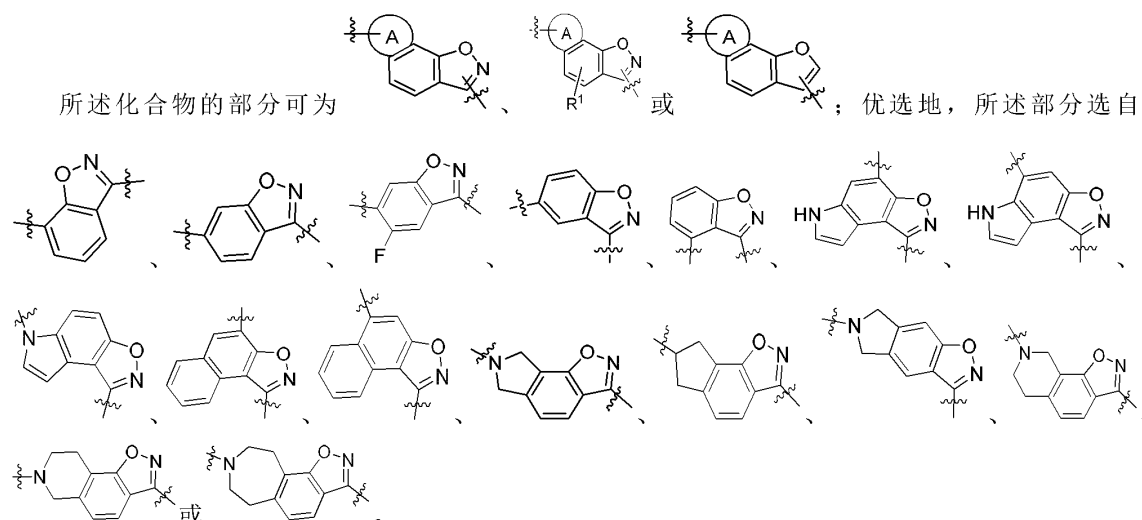
环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-10 元杂环烯基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-10 元杂环烯基，优选地，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基或四氢氮杂萘基；

n 选自 0、1、2 或 3，优选地，n 选自 0、1 或 2；

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₄ 烷氧基、-CHO、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₄ 烷基，所述 C₃₋₆ 元环烷基或 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基-OH 取代；优选地，每个 R¹ 独立地选自氟、氯或溴；

X² 选自 CH 或 N，优选地，X² 为 CH；

所述化合物的部分可为



本申请涉及所述化合物（例如式 III、III-1、I'''-1a、I'''-2a、I'''-1、I'''-2、I'''-1c、I'''-2d 或具体化合物）、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物用于降解 BTK 蛋白的用途，例如所述化合物、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式降解所述 BTK 蛋白。另一方面，本申请涉及所述化合物（例如式 III、III-1、I'''-1a、I'''-2a、I'''-1、I'''-2、I'''-1c、I'''-2d 或具体化合物）、部分、其异构体(如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式用于降解 BTK 蛋白的用途。

在一些方案中，所述 Protac 分子或蛋白降解剂选自 BTK 蛋白降解剂/分子。

另一方面，本申请涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本申请上述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗与 BTK 相关疾病的药物中的用途。

本申请涉及治疗或预防哺乳动物通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

本申请涉及治疗或预防通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及治疗哺乳动物与 BTK 相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗与 BTK 相关疾病的上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗与 BTK 相关疾病中的用途。在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病选自通过降解与 BTK 靶蛋白配体结合的蛋白而治疗的病症；在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病选自通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症；在一些实施方案中，上述疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

在一些具体实施方案中，上述通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症和/或通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症选自与 BTK 相关疾病；在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病选自自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、或三个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、或两个。

在一些实施方案中，本申请包含上述定义的变量及其实施方案、以及它们的任意组合。

技术效果

本申请的化合物对 OCI-LY10 细胞 BTK 具有降解作用；体外可以抑制细胞（OCI-LY10 细胞、TMD8-BTK^{C481S} 细胞或 OCI-LY10-BTK^{C481S} 细胞）的增殖；相较于 EGFR 及 TEC 激酶，针对 BTK 和/或 BTK^{C481S} 激酶具有选择性；体外代谢稳定，具有良好的体内药代动力学性质；体内对小鼠 TMD-8 移植瘤具有抑制作用；具有 CRBN 蛋白结合活性，并可表现出期望的 IKZF1、IKZF3、GSPT1 蛋白降解活性。

本申请提供的化合物可以与 CRL4^{CRBN} E3 泛素连接酶的 cereblon 受体结合，从而对作为人类疾病介质的蛋白质新底物产生新的结合位点，由此导致新底物的蛋白质降解。这些化合物产生的新形态表面可以直接与靶蛋白或靶蛋白复合物相互作用，从而直接或间接降低蛋白质水平。在不同的实施方案中，本申请所述的化合物可通过靶蛋白的直接泛素化产生新底物靶蛋白水平的降低；或泛素化新底物靶蛋白辅因子或靶蛋白复合物或其他负责控制靶蛋白稳态的蛋白质。这些化合物可能导致直接结合配体结合的大脑的新底物靶蛋白的降解；作为结合配体结合大脑的辅因子的新底物的降解；复合辅因子和靶蛋白界面结合配体结合的大脑的降解；结合配体结合的 CRBN 的新底物靶蛋白复合物的降解；或通过降解不在复合物中的蛋白质或新底物蛋白质的辅因子来降低靶蛋白质水平。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术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，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

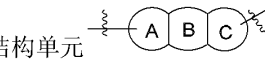
术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。某一基团“任选地被取代”表示该基团被取代或未被取代。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（ CH_2CH_3 ）、单取代的（如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、多取代的（如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（ CF_2CF_3 ）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

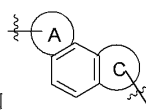
本文中的 C_{m-n} 是该部分具有给定范围（ $m-n$ ）中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

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。例如，如果一个基团含 2 个 R，则每个 R 都有独立的选项。

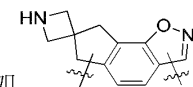
当一个键交叉连接到一个环（包括单环、并环或螺环）的两个原子时，这种键可以与环（包括单环、并环或螺环）上的任意原子相键合。例如，结构单元



表示两边的键可与环 A、环 B 或环 C 上的任意两个不同的原子发生连接；再例如



表示两边的键可与环 A、中间的苯环或环 C 上的任意两个不同的原子发生连接；进一步例如



表示两边的键可以与该体系中四个环的任意两个不同的原子发生连接。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氨基”指-NH₂ 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“亚烷基”是失去一个氢的烷基。

术语“杂亚烷基”是指亚烷基中一个或多个 C 原子被杂原子取代，且至少含有一个 C 原子。具体的杂原子可以选自 N、NH、O、S、S(O) 或 S(O)₂。杂原子个数选自 1、2、3、4、5 或 6。例如， C_{1-12} 杂亚烷基表示该杂亚烷基含有 1 至 12 个 C 原子和一个或多个杂原子（例如 1-6 个、1-3 个、1 个、2 个或 3 个杂原子）。例如， C_{1-6} 杂亚烷基表示该杂亚烷基含有 1 至 6 个 C 原子和一个或多个杂原子。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“环烯基”是指不完全饱和的并且可以呈单环、（例如双环形式的）桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为 4 至 12 元环、4 至 10 元环或 4 至 8 元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

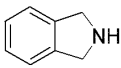
“苯并环烯基”非限制性实施例包括苯并 4 至 12 元环烯基、苯并 4 至 10 元环烯基或苯并 4 至 8 元(例如 4 元、5 元、6 元、7 元或 8 元)环烯基。

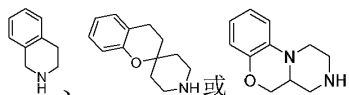
术语“环烷基”指完全饱和的并且可以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示,该碳环通常为 3 至 10 元环(例如 5 至 8 元环)。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示,该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 12 元环、3 至 10 元环、3 至 8 元环、3 至 7 元环、3 至 6 元环或 3 至 5 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基,4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基,5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基,6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噻烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基,7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“杂环烯基”包括一个或多个碳原子被杂原子取代的环烯基,具体例如其中至多 3 个碳原子、在一个实施方案中至多 2 个碳原子、在另一个实施方案中 1 个碳原子各自独立地被 O、S(O)、NH 或 N 代替的环烯基,条件是保留至少一个环烯基碳-碳双键。可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团,可以是 3 至 12 元环(例如 5 至 8 元环)。杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基或氮杂螺环辛烯。

“苯并杂环烯基”非限制性实施例包括苯并 4 至 12 元杂环烯基(例如 5 元、6 元、10 元或 11 元)、

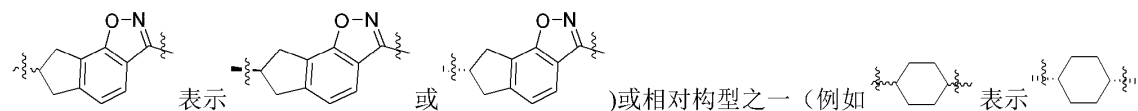
苯并 5 至 11 元杂环烯基或苯并 5 至 8 元(例如 4 元、5 元、6 元、7 元或 8 元)杂环烯基。具体例如 

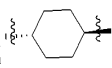


除非另有指示,该碳环通常为 4 至 8 元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

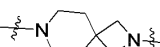
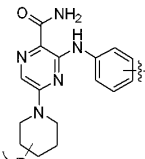
术语“杂芳基”是指单环或耦合多环体系,其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子,其余环原子为 C,并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环、尤其是 5 至 8 元环,或包含 6 至 14 个、尤其是 6 至 10 个环原子的多个耦合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

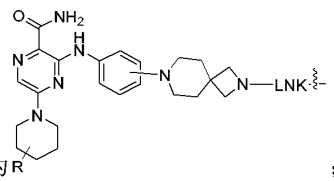
本申请中,用波浪线(~~~~)表示一个立体中心的绝对构型之一(例如  或  之一,具体

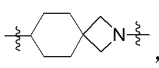
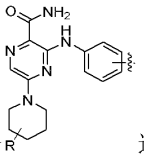


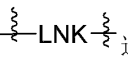
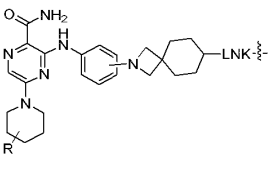
或 )。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括 E、Z 几何异构体。同样地,所有的互变异构体形式均包括在本申请的范围之内。

本申请中的基团或结构部分如 LNK、Cy¹、Cy²、-Cy¹-LNK-Cy²、-Cy¹-LNK-或-LNK-Cy²-及其具体选项,任选地可以采用从左至右的阅读顺序,对应的分别与通式中该基团或者部分左侧基团及右侧基团连接,

例如当 Cy^1 选自 , 按照从左至右的阅读顺序, Cy^1 左侧与通式中对应左侧的部分 

连接, 右侧与右侧部分  连接, 形成的部分为 ; 任选地, 本申请中的基团或结构部分如 LNK、 Cy^1 、 Cy^2 、 $-Cy^1$ -LNK- Cy^2 -、 $-Cy^1$ -LNK-或-LNK- Cy^2 -及其具体选项, 可以采用从右至左的阅读顺序, 对应的分别与通式中该基团或者部分左侧基团及右侧基团连接, 例如当 Cy^1 选自

, 按照从右至左的阅读顺序, Cy^1 右侧与通式中对应左侧的部分  连接, 左侧与通

式中对右侧的部分  连接形成的部分为 。其他基团同上所述。

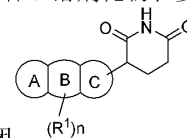
术语“Protag(proteolysis targeting chimera)分子”是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物, 此类化合物能够诱导靶蛋白被细胞的蛋白酶体识别, 引起向蛋白的降解, 能够有效地降低靶蛋白在细胞中的含量。

术语“衍生物”是母体化合物的基本结构中的一个或多个氢原子被取代或替换成其他基团或结构部分, 从而产生的一种或一群新化合物, 本申请的衍生物是指保留了母体结构的衍生物。如母体化合物衍生成 Protag 分子, 具体是指 PTM-linker-ULM 分子, 其中 PTM 是与靶蛋白、靶多肽结合的蛋白靶标部分; linker 是连接基团, ULM 是指与泛素连接酶结合部分。

术语“靶向蛋白的药物或其衍生物”或 PTM 用以描述如下小分子, 其结合到靶靶蛋白质或其它所关注蛋白质或多肽; 并且使所述蛋白质或多肽的定位/存在接近于泛素连接酶以便可以发生蛋白质或多肽由泛素连接酶进行的降解。小分子靶靶蛋白质结合部分的非限制性实例包括靶向 AR、ER、激酶、磷酸酯酶、MDM2、人 BET 布罗莫结构域的蛋白质、Hsp90、HDAC、人赖氨酸甲基转移酶、RAF 受体、FKBP、血管生长因子、免疫抑制相关的受体或蛋白、芳烃受体、甲状腺激素受体、HIV 蛋白酶、HIV 整合酶、HCV 蛋白酶、HBV 蛋白酶或酰基蛋白质硫酯酶 1 和/或 2 的药物或其衍生物以及众多其它者; 或者包括靶向 ALK、BET、CDK、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、RAS、BTK、VEGFR、JAK、HER2、HDAC、Akt、PI3K、mTOR、AR、ER、PDE δ 、SRC、MDM2、RAF、IRAK4、STAT3 及 c-Myc 的药物或其衍生物以及众多其它者; 或者, 包括靶向 ALK、BRD4、CDK4/6、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、KRAS、EGFR、BTK、AR、ER、PDE δ 、JAK、MDM2 或 RAF 的药物或其衍生物以及众多其它者。

术语“PTM 基团”是结合到靶靶蛋白质的药物或其衍生物。PTM 基团的靶靶种类众多, 并且选自表达于细胞中以便至少一部分序列见于细胞中的蛋白质, 并且所述蛋白质可以结合到 PTM 基团。术语“蛋白质”包括可以结合到根据本申请的 PTM 基团的具有充足长度的寡肽和多肽序列。如本文另外描述的真核系统或微生物系统(包括病毒、细菌或真菌)中的任何蛋白质是用于由根据本申请的化合物介导的泛素化的靶靶。靶靶蛋白质优选是真核蛋白质。

“靶向蛋白”用以在下面描述为结合到根据本申请的化合物并且由泛素连接酶降解的标靶的蛋白质或多肽。此类小分子标靶蛋白质结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多



晶型物以及可以靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分通过接头基团 L 与基团连接。

除非另有规定， $\left[\text{---} \right]$ 用于表示 $\left[\text{---} \right]$ 内的基团任意位点的氢原子可被“—”连接的基团取代。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

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、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

在本文中，除非上下文另有明确规定，否则单数术语涵盖复数指代物，反之亦然。类似地，除非上下文另有明确指示，词语“或”意在包括“和”。

除非另有说明，在本文中，代表成分的量或理化性质或者反应条件等的参数值应当被理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。当用术语“约”描述本申请时，术语“约”表示存在的误差值，例如表示在某一特定值的 $\pm 5\%$ 、例如 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的范围内变化。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的, 但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序, 通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外, 用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求), 并且因此在某些情形下可能是优选的, 其中氘取代可以是部分或完全的, 部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的, 例如, 具有一个或多个立体异构体。除非另有说明, 所有立体异构体都包括如映异构体和非映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备, 例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂, 如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造, 如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中, 药物组合物是口服形式。对于口服给药, 可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等, 用于对患者口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如, 可通过下述方法获得: 将所述的活性化合物与固体辅料混合, 任选地碾磨所得的混合物, 如果需要则加入其它合适的辅料, 然后将该混合物加工成颗粒, 得到片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于: 粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药, 如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

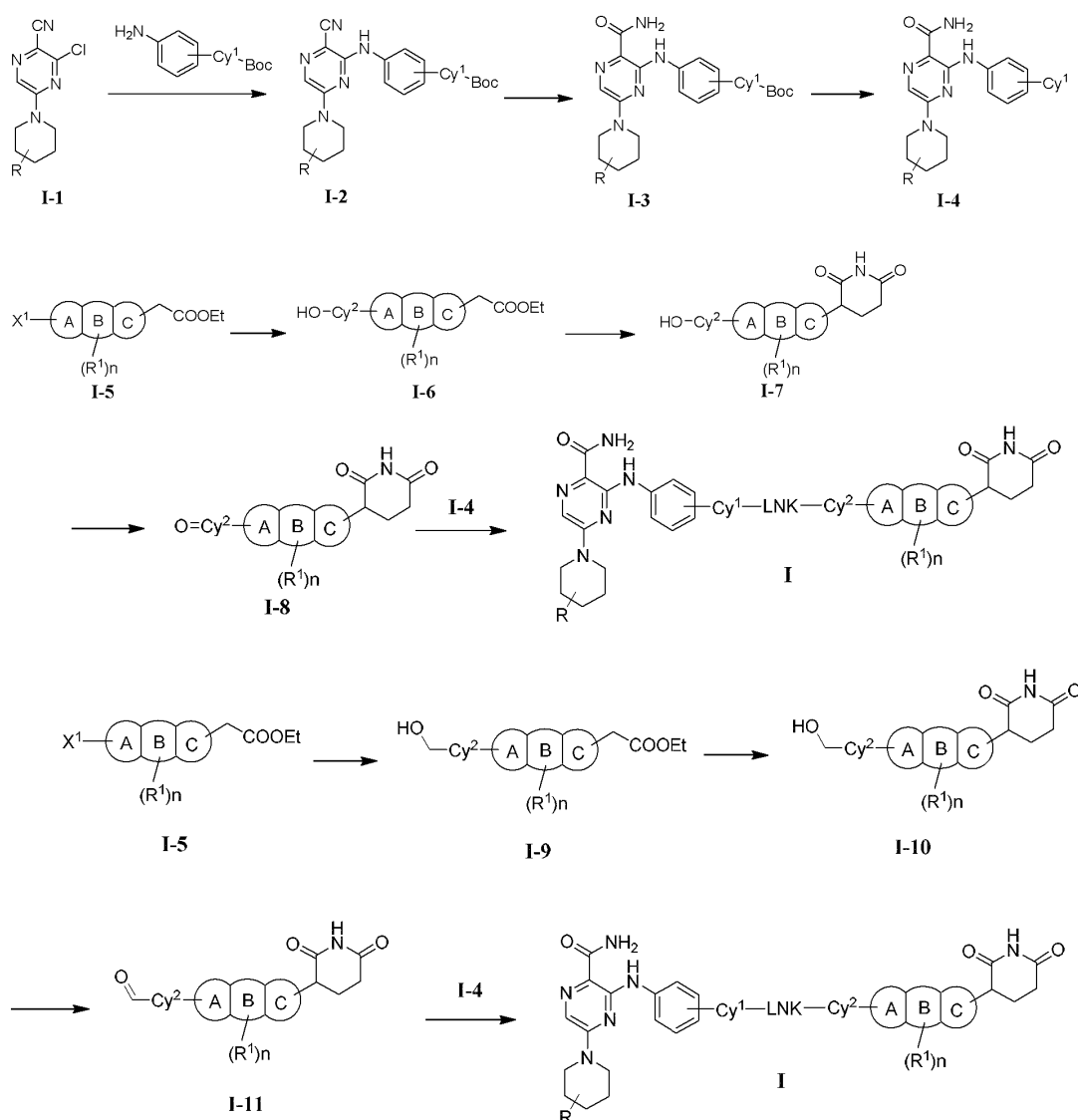
本文所述的通式I化合物的所有施用方法中, 每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重, 以单独或分开剂量的形式给予。

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

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的, 所述的溶剂需适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物, 有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基, 例如, 可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些实施方案中, 本申请的式I化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下路线来制备:



其中 X^1 选自卤素。

通式 (**I-1**) 化合物通过偶联反应得到通式 (**I-2**) 化合物, 通式 (**I-2**) 化合物通过水解反应得到通式 (**I-3**) 化合物, 然后通过脱除保护基得到通式 (**I-4**) 化合物。

通式 (**I-5**) 化合物通过和羟基取代的 Cy^2 偶联反应得到通式 (**I-6**) 化合物, 通式 (**I-6**) 化合物通过和丙烯酰胺发生加成、胺酯交换反应得到通式 (**I-7**) 化合物。通式 (**I-7**) 化合物通过氧化反应得到通式 (**I-8**) 化合物。通式 (**I-4**) 化合物和通式 (**I-8**) 化合物通过还原胺化反应得到通式 **I** 化合物。

通式 (**I-5**) 化合物通过和羟甲基取代的 Cy^2 偶联反应得到通式 (**I-9**) 化合物, 通式 (**I-9**) 化合物通过和丙烯酰胺发生加成、胺酯交换反应得到通式 (**I-10**) 化合物。通式 (**I-10**) 化合物通过氧化反应得到通式 (**I-11**) 化合物。通式 (**I-4**) 化合物和通式 (**I-11**) 化合物通过还原胺化反应得到通式 **I** 化合物。

本申请采用下述缩略词:

Boc 代表叔丁氧羰基; Et 代表乙基; EA 代表乙酸乙酯; DMSO 代表二甲亚砜; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; BINAP 代表 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦; DCM 代表二氯甲烷; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯; THF 代表四氢呋喃; MeOH 代表甲醇; PE 代表石油醚; IBX 代表 2-碘酰基苯甲酸; DIPEA 代表 N,N'-二异丙基乙胺; DIBAL-H 代表二异丁基氢化铝; NIS 代表 N-碘代丁二酰亚胺; NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺; Tf 代表 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; H_2O_2 代表过氧化氢; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 代表醋酸钯; DMA 代表 N,N'-二甲基乙酰胺; TBSCl

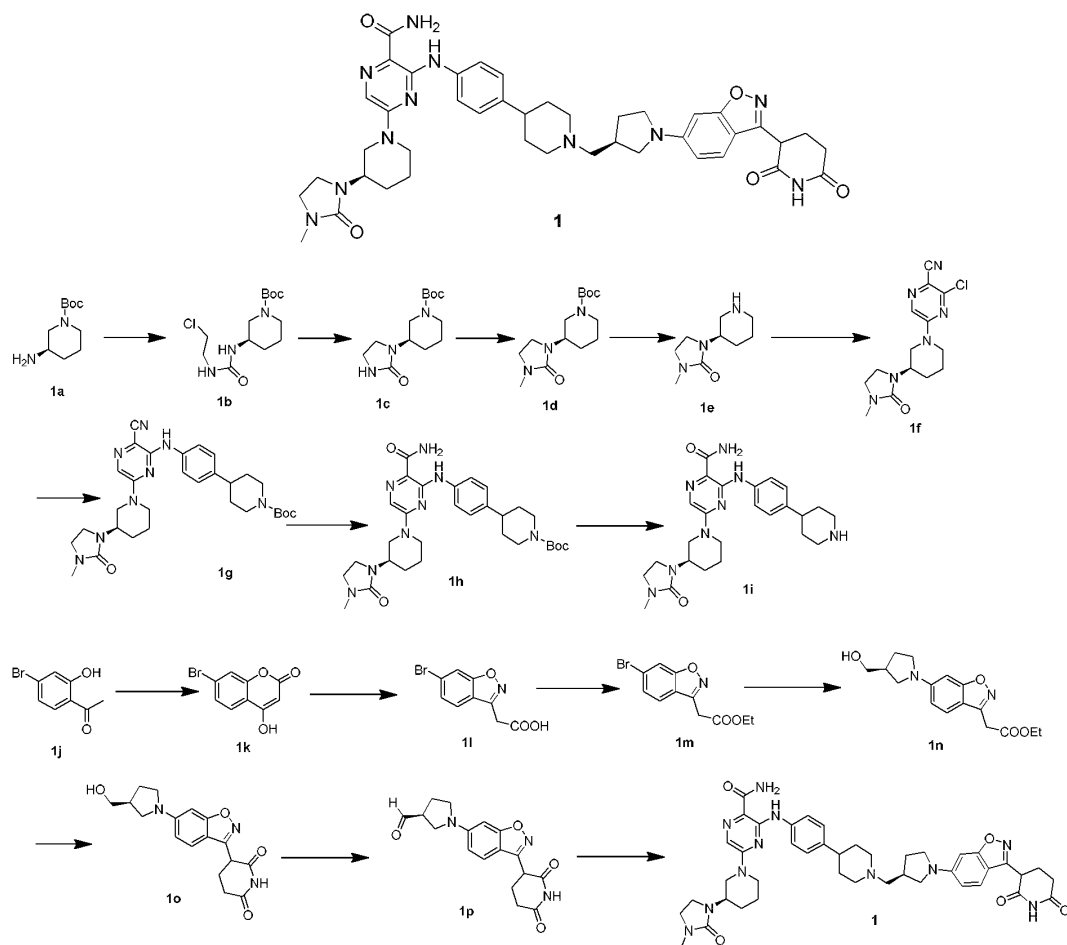
代表叔丁基二甲基氯硅烷；TFA 代表三氟乙酸；PdCl₂(dppf)代表[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；Ruphos 代表 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本申请的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本文中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本申请，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

实施例 1 化合物 1 的合成



步骤 1：中间体 1b 的制备

向反应瓶中，依次加入中间体 1a (25 g)、三乙胺(25.3 g, 34.8 mL)及二氯甲烷(250 mL)，缓慢滴加 1-氯-2-异氰酸酯(15.81 g)，20 min 滴加完毕，室温反应 4h。向反应体系中加入 500 mL 水，分离有机相，水相用二氯甲烷 200mL 萃取 2 次，合并有机相，用硫酸钠干燥，过滤。滤液减压蒸馏除去溶剂，粗品经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA）得到目标中间体 1b (40.8g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.11 (q, *J* = 7.1, 6.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.43 (dq, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 3.14 – 2.84 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.60 (ddq, *J* = 12.2, 6.0, 3.5, 3.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 – 1.24 (m, 2H).

步骤 2：中间体 1c 的制备

0℃下,将氢化钠(10.31g)缓慢加入中间体 **1b** (40g)的四氢呋喃(300 mL)搅拌液中,加入完毕后,室温下反应过夜。反应结束,向反应液中加入 75mL 水淬灭反应,剧烈搅拌 10 分钟后,分液。水相用二氯甲烷 200mL 萃取 3 次,无水硫酸钠干燥,旋蒸浓缩,浓缩物加入 300mL 乙腈和 300mL 石油醚萃取、分液。乙腈相旋蒸得到中间体 **1c** (32.2g)。

步骤 3: 中间体 **1d** 的制备

0℃下,将氢化钠(5.71g)缓慢加入中间体 **1c** (20g)的四氢呋喃(200 mL)搅拌液中,搅拌 5min 后撤去冰浴,室温搅拌 1h 后,加冰浴,将碘甲烷(15.21g, 6.70mL)缓慢滴加到反应体系中,滴加完毕,室温反应过夜。反应结束,向反应液中加入 75mL 水淬灭反应,剧烈搅拌 10 分钟后,分液。水相用二氯甲烷 200mL 萃取 3 次,无水硫酸钠干燥,旋蒸浓缩,浓缩物加入 300mL 乙腈和 300mL 石油醚萃取、分液。乙腈相旋蒸得到中间体 **1d** (22.5g)。

步骤 4: 中间体 **1e** 的制备

向单口瓶中,依次加入中间体 **1d** (20 g)、4M 盐酸二氧六环溶液(25.7 g, 176 mL, 705 mmol), 室温下反应。反应结束,通过减压蒸除溶剂,得到中间体 **1e** (15.5 g)。

步骤 5: 中间体 **1f** 的制备

0℃下,将 3,5-二氯吡嗪-2-腈(11.82 g)加入中间体 **1e** (15 g)和 N,N-二异丙基乙胺(35.1g, 47.5mL)的 DMF (300 mL)搅拌液中,15 分钟后撤去冰浴,混合物在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 300mL 和水 300mL。有机相分离,有机相用乙酸乙酯 100 mL 萃取 2 次,再用饱和食盐水 200mL 洗涤后无水硫酸钠干燥,过滤。通过减压蒸除溶剂,粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100:1, 体积比)得到目标中间体 **1f** (14.5g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 321.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 3.30 (dtd, *J* = 14.7, 7.5, 6.8, 4.9 Hz, 2H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 1H)。

步骤 6: 中间体 **1g** 的制备

向单口瓶中,依次加入中间体 **1f** (13 g)、4-(4-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.61 g)、碳酸铯(34.0 g)、BINAP (2.166 g)、醋酸钯(0.781 g)、1,4-二氧六环(200 mL), N₂ 保护下,将混合物加热至 100℃反应。反应结束,反应液冷至室温,过滤,滤饼用 150 mL 二氯甲烷冲洗。滤液通过减压蒸除溶剂,粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100:1, 体积比)得到目标中间体 **1g** (14.2g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 561.5

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 4.37 – 4.19 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.42 (dq, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (ddt, *J* = 15.5, 12.0, 3.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 5H), 1.58 – 1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。

步骤 7: 中间体 **1h** 的制备

向单口瓶中,依次加入中间体 **1g** (8 g)、DMSO (25 mL)及碳酸铯(4.08 g),冰浴下,加入过氧化氢(21.32 g, 19.21 mL),搅拌 5min 后撤去冰浴,室温下反应。反应结束,向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应,淀粉碘化钾试剂检测不变色,再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤。减压蒸除溶剂,粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100:1, 体积比)得到目标中间体 **1h** (7.22g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 579.51。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.61 (tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (tt, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 4H), 1.82 (dt, *J* = 14.8, 3.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 1.54 (s, 1H), 1.45 (dq, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

步骤 8: 中间体 **1i** 的制备

向单口瓶中,依次加入中间体 **1h** (3g)、二氯甲烷(30 mL)、三氟乙酸(17.06 g, 11.53 mL), 室温反应。

反应结束，减压蒸除溶剂，得到三氟乙酸盐的产物，加入 50 mL 二氯甲烷溶解粗产物，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液，将体系调成弱碱性后，分液。有机相通过减压蒸除溶剂得到中间体 **1i** (2.4g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 479.44

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 33.8, 12.7$ Hz, 2H), 3.62 (tt, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 3H), 3.05 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (dtd, $J = 16.9, 8.4, 3.7$ Hz, 1H).

步骤 9: 中间体 **1k** 的制备

0℃下，将中间体 **1j** (30 g)的甲苯(100 mL)溶液缓慢滴加至钠氢(27.9 g)的甲苯(50 mL)溶液中，滴完保持在 0℃温度下搅拌 15min。碳酸二甲酯(126 g)滴加至反应液中，滴完保持在 0℃温度下搅拌 15min 后，将混合物加热至 100℃反应 2 小时。反应液用水 (500 mL) 洗一次。弃去有机层，水层在低温下用稀盐酸 (3 mol/L) 调 pH=2~3，有大量固体析出。抽滤干燥得到 30.63g 中间体 **1k**。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 239.0

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H).

步骤 10: 中间体 **1l** 的制备

向反应瓶中，依次加入中间体 **1k** (29.5 g)、盐酸羟胺(15.85 g)、乙醇钠(15.52 g)及乙醇(150 ml)， N_2 保护下，加热至 85℃ 2 小时。反应液旋蒸干，残余物加饱和碳酸钠溶液 500mL，用 DCM 萃取 (300mL*2)，弃去有机层，水层用稀盐酸 (3 mol/L) 调至 pH<3，有大量固体析出，抽滤，所得滤饼用水洗，滤饼常压烘干得 26.53g 中间体 **1l**。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 254.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

步骤 11: 中间体 **1m** 的制备

向反应瓶中，依次加入中间体 **1l** (26.5 g)、乙醇(530 ml)、缓慢滴加浓硫酸(49.9 g, 27.1 ml, 508 mmol)后，将混合物加热至 85℃反应 4 小时。反应液旋蒸干，残余物加入冰水后低温下滴加 NaOH 溶液，调至 pH≈9，再用乙酸乙酯 300mL 萃取 2 次，有机层合并，用无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液旋蒸干得 24.87g 中间体 **1m**。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 282.0

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 12: 中间体 **1n** 的制备

向反应瓶中，依次加入中间体 **1m** (2 g)、(S)-吡咯烷-3-甲醇(2.087 g)，再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.260 g)、磷酸钾(5.84 g)，最后加入甲苯(60 mL)， N_2 保护下，80℃加热 4 小时。反应液用水 100mL 洗两遍，有机层用无水硫酸钠干燥后，抽滤所得滤液浓缩，经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **1n** (0.35 g)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 305.20。

步骤 13: 中间体 **1o** 的制备

向反应瓶中，先加入中间体 **1n** (360 mg)和 THF (30 mL)，0℃下加入丙烯酰胺(101 mg)和叔丁醇钾(199 mg)， N_2 保护下，混合物缓慢升温到 10℃搅拌，反应完全后，反应液低温下加入饱和氯化铵溶液 100mL，用 EA (50mL) 萃取两次，有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤的滤液旋蒸干，经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: DCM:MeOH=95:5, 体积比)，得 245 mg 中间体 **1o**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 330.1

步骤 14: 中间体 **1p** 的制备

向反应瓶中，依次加入中间体 **1o** (330 mg)、DCM (30 mL)、搅拌下加入戴斯马丁试剂(1.224g)， N_2 保护下，将混合物室温反应。反应完全后，反应液低温下加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30mL) 淬灭后，用 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，抽滤得滤液旋蒸干，得 290 mg 中间体 **1p**，直接投下一

步反应。

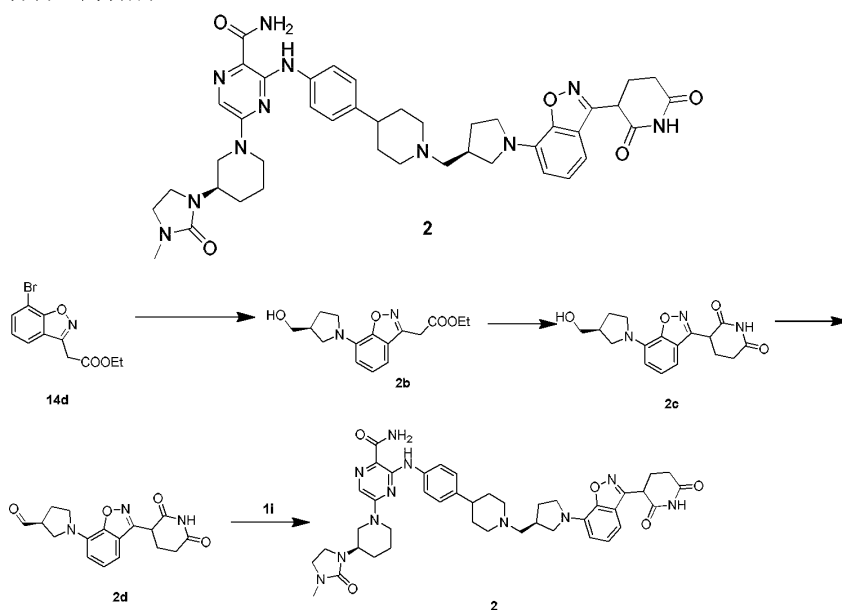
步骤 15: 化合物 1 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **1i** (150 mg)、中间体 **1p** (103 mg)、DCM (10 mL) 及冰乙酸 (31.4 mg, 0.030 mL), 室温搅拌 20min 后加入氰基硼氢化钠 (59.1 mg), 继续室温搅拌。反应结束后, 反应液中加入饱和 NaHCO_3 溶液 20mL, 用 DCM-MeOH (10:1) 20mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 所得滤液旋蒸干, 过 C_{18} 反相柱 (10mM 乙酸铵水溶液-乙腈=50%:50%, 体积比) 纯化, 得 55 mg 化合物 **1**。

Q-TOF (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 790.4146

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 3H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.3, 7.0$ Hz, 3H), 3.12 – 2.92 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.60 (ddd, $J = 21.9, 12.8, 5.5$ Hz, 2H), 2.41 (ddd, $J = 25.0, 11.8, 4.7$ Hz, 4H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.87 – 1.51 (m, 10H).

实施例 2 化合物 2 的合成



步骤 1: 中间体 2b 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **14d** (2 g) 和 (S)-吡咯烷-3-甲醇 (1.424 g), 再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.289 g)、磷酸钾 (5.98 g), 最后加入甲苯 (50 mL), N_2 保护下, 80°C 反应。反应完全后, 反应液用水 50mL 洗两次, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 抽滤的滤液旋蒸干, 硅胶柱 (PE-EA=95:5, 体积比, 1500mL) 纯化, 再进一步采用 C_{18} 反相柱 (10mM 乙酸铵水溶液-乙腈=50%:50%, 体积比) 纯化得 480mg 中间体 **2b**。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 305.1。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 4H), 3.67 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 9.5, 8.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.56 – 3.35 (m, 4H), 2.45 (dq, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.76 (dq, $J = 12.2, 7.5$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 2: 中间体 2c 的制备

向反应瓶中, 先加入中间体 **2b** (450 mg) 和 THF (40 mL), 0°C 下加入丙烯酰胺 (126 mg) 和叔丁醇钾 (249 mg), N_2 保护下, 混合物缓慢升温到 10°C 搅拌, 反应完全后, 反应液低温下加入饱和氯化铵溶液 100mL, 用 EA (50mL) 萃取两次, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 抽滤的滤液旋蒸干, 经硅胶柱 (DCM:MeOH=95:5, 体积比) 纯化, 得 450mg 中间体 **2c**。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 330.1。

步骤 3: 中间体 **2d** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **2c** (440 mg)、DCM (30 mL)、搅拌下加入戴斯马丁试剂(1.7g), N_2 保护下, 将混合物室温反应。反应完全后, 反应低温下加入 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (30mL) 淬灭后, 萃取分出的有机层用 $NaHCO_3$ 水溶液 (30mL) 洗涤, 分出有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液旋蒸干, 得 342mg 中间体 **2d**, 直接投下一步反应

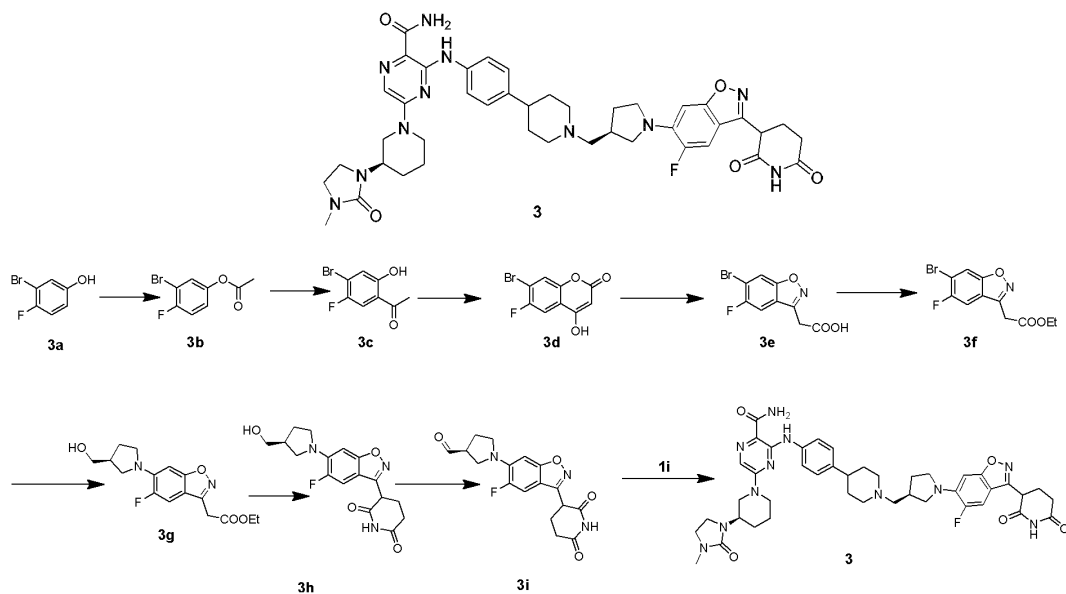
步骤 4: 化合物 **2** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **1i** (250 mg)、中间体 **2d** (171 mg)、DCM (10 mL) 及冰乙酸(31.4 mg, 0.030 mL), 室温搅拌 20min 后加入氰基硼氢化钠(197 mg), 继续室温搅拌。反应结束后, 反应液中加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液 20mL, 用 DCM-MeOH (10:1) 20mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液旋蒸干, 过 C_{18} 反相柱 (10mM 乙酸铵水溶液-乙腈=50%:50%, 体积比), 得 60mg 化合物 **2**。

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 790.4157。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 9.9, 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.55 (qd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 3H), 3.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.77 (td, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 2.21 – 1.97 (m, 4H), 1.85 – 1.52 (m, 9H)。

^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO$) δ 173.58, 171.99, 169.70, 160.77, 157.13, 154.01, 153.30, 150.98, 140.44, 137.77, 134.30, 127.46, 125.70, 122.03, 120.33, 118.64, 114.69, 111.16, 108.46, 62.25, 55.11, 54.25, 54.10, 49.11, 48.88, 47.20, 45.46, 44.86, 41.79, 36.13, 33.90, 31.55, 31.41, 29.70, 28.25, 24.50, 23.23。

实施例 3 化合物 **3** 的合成步骤 1: 中间体 **3b** 的制备

在单口瓶中, 将中间体 **3a** (20 g) 溶于二氯甲烷(200 mL), $0^\circ C$ 下, 加入三乙胺(15.89 g, 21.89 mL), 缓慢滴加乙酰氯(12.33 g), 加入完毕后, 将混合物室温反应 1h。反应结束, 向体系中加入二氯甲烷 300 mL 稀释, 再加入 3M 盐酸水溶液将体系 pH 调节为弱酸性, 萃取分液, 收集有机相。有机相再用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调节为弱碱性, 萃取分液, 收集有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **3b** (28.5g)。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.60 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.9, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

步骤 2: 中间体 **3c** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3b** (8.61 g)和三氯化铝 (8.92g), 将混合物加热至 170℃反应 2h。反应液冷至室温, 加入 50mL 二氯甲烷, 缓慢加入 3M 盐酸约 500mL。分液, 收集有机相, 水相再用二氯甲烷 250mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **3c** (11.8 g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 231.0

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

步骤 3: 中间体 **3d** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3c** (10 g)、碳酸二乙酯(25.3 g)、甲苯(100 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入氢化钠(8.58 g), 先将混合物加热至 90℃, 后加热调至 120℃反应 5h。反应结束, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入 1L 搅拌的冰水中, 用 500 mL 乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 300 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **3d** (9.8 g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 256.95。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H).

步骤 4: 中间体 **3e** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3d** (9 g)、盐酸羟胺(7.95 g)、乙醇钠(2.224 g)及乙醇(50 mL), 将混合物加热至 85℃反应过夜。反应液冷至室温, 加入 3N 盐酸调节 pH=5, 减压蒸除溶剂, 加入 100L 水, 冷却, 同时用 3N 盐酸调节 pH=3。混合物搅拌 30min, 过滤。收集滤饼, 干燥得到中间体 **3e** (8.1 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 273.86。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

步骤 5: 中间体 **3f** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3e** (6 g)、乙醇(40 mL)、硫酸(9.27 g, 5.04 mL), 将混合物加热至 90℃反应 2h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL 稀释。加碳酸氢钠饱和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 100 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **3f** (5.4 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 302.21。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 6: 中间体 **3g** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3f** (4 g)、(S)-吡咯烷-3-甲醇(2.68 g)、醋酸钨(0.595 g)、磷酸钾(8.43 g)及 1,4-二氧六环(20 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 100℃反应过夜。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1: 1, 体积比) 得到目标中间体 **3g** (0.5 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 323.11。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.52 (ddd, $J = 10.5, 7.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.27 (ddd, $J = 10.0, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.41 (td, $J = 14.9, 14.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.2, 7.9, 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 1.72 (dq, $J = 12.2, 7.7$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 7: 中间体 **3h** 的制备

向三口瓶中, 依次加入中间体 **3g** (500 mg)、丙烯酰胺(98 mg)和无水四氢呋喃(5 mL), -15℃下, 缓慢加入叔丁醇钾(233 mg), -15℃下反应 2h。向反应液滴加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 再用乙酸乙酯 50mL 萃取, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 50 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **3h** (120 mg)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 345.9。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.72 (t, J

= 5.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.7, 6.2 Hz, 5H), 2.72 (ddd, J = 17.8, 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (tq, J = 13.0, 7.7, 6.9 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.00 (tq, J = 13.4, 8.3, 7.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H).

步骤 8: 中间体 **3i** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **3h** (80 mg)、乙腈(5 mL)及 IBX (129 mg), 将混合物加热至 85°C 反应 1h。反应液冷至室温, 过滤反应液, 收集滤液, 得到的溶液(含有中间体 **3i**)直接用于下一步反应。

步骤 9: 化合物 **3** 的制备

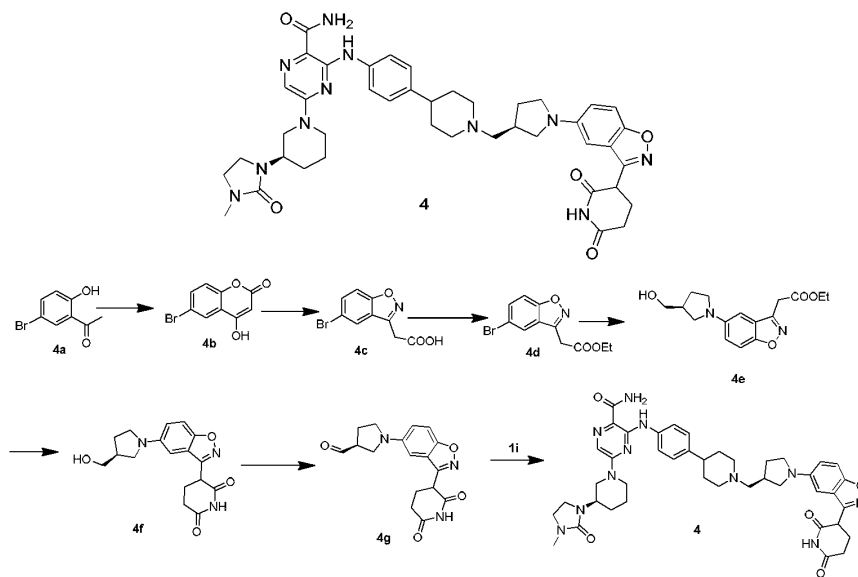
向单口瓶中, 依次加入中间体 **3i** (上一步反应得到的中间体 **3i** 的溶液)、中间体 **1i** (60 mg)、甲醇(1 mL), 滴加 1 滴乙酸, 常温搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(23.63 mg), 室温反应 2h。减压蒸除溶剂, 经制备液相纯化。得到化合物 **3** (25 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 808.6。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 18.1, 10.6 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 2H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 25.9, 10.7 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 2.98 (dt, J = 32.9, 12.0 Hz, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.57 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.21 – 1.96 (m, 4H), 1.91 – 1.45 (m, 10H)。

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.59, 172.00, 169.71, 161.59, 160.79, 156.67, 154.02, 152.29, 150.98, 148.61, 127.45, 120.32, 118.68, 114.69, 109.76, 109.50, 106.13, 93.49, 54.85, 54.21, 49.77, 49.10, 47.19, 45.46, 44.85, 39.00, 35.05, 34.96, 33.69, 31.76, 31.62, 31.55, 31.45, 30.86, 30.30, 29.71, 29.46, 28.24, 24.50, 23.01。

实施例 4 化合物 **4** 的合成



步骤 1: 中间体 **4b** 的制备

向反应瓶中, 依次加入 **4a** (25 g)、碳酸二乙酯(68.7 g)、甲苯(200 mL), 将反应液降至 0°C, 分批加入氢化钠(23.25 g), 将混合物加热至 120°C 反应 5h。反应停止, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入 1.5L 搅拌的冰水中, 用 400 mL 乙酸乙酯萃取。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 400 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到 25g 中间体 **4b**。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 239.0

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H)。

步骤 2: 中间体 **4c** 的制备

向反应瓶中依次加入 **4b** (13g)、盐酸羟胺(7.50 g)、甲醇钠(5.83 g)及乙醇(100mL), N₂ 保护下, 将反应液加热至 85℃ 反应 15.5h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入 200 mL 水后, 加入 3M 盐酸。过滤, 滤饼经过硅胶柱层析纯化, 洗脱剂 (DCM:CH₃OH=9:1, 体积比), 得到 5.5g 中间体 **4c**。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 254.1。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H)。

步骤 3: 中间体 **4d** 的制备

向反应瓶中依次加入 **4c** (5.5 g)、乙醇(50 mL)、浓硫酸(12.64 g, 6.87 mL), 将混合物加热至 90℃ 反应 15h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 250 mL 和水 250 mL。加碳酸氢钠饱和和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 280 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到 5.65g 中间体 **4d**。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 282.0

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (dd, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 **4e** 的制备

向反应瓶中加入(S)-吡咯烷-3-甲醇(3.52 g)和中间体 **4d** (3.3 g), 再加入 Pd₂(dba)₃ (2.127 g)、磷酸钾(9.86 g), 最后加入甲苯(100 mL), N₂ 保护下, 将混合物加热至 80℃ 3.5h。反应液在搅拌下冷却至室温, 过滤, 滤液通过硅胶柱层析纯化 (PE:EA=3:2, 体积比), 得到 0.8g 中间体 **4e**。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 305.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.06 (dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.06 (dtd, *J* = 12.3, 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.76 (dq, *J* = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 5: 中间体 **4f** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **4e** (800 mg)和 THF (20 mL), 0℃ 下依次再加入丙烯酰胺(185 mg)、叔丁醇钾(292 mg), N₂ 保护下, 将混合物冰水浴下反应 3h。将反应液滴加进入氯化铵水溶液、中和反应, 加入 100 mL 乙酸乙酯后萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥过滤, 滤液通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂 EA), 得到 0.4g 中间体 **4f**。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 330.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 – 10.97 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 11.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 3.05 (ddd, *J* = 17.5, 9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 16.9, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.01 (m, 2H), 1.76 (ddt, *J* = 12.0, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 1.19 (dt, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H)。

步骤 6: 化合物 **4** 的合成

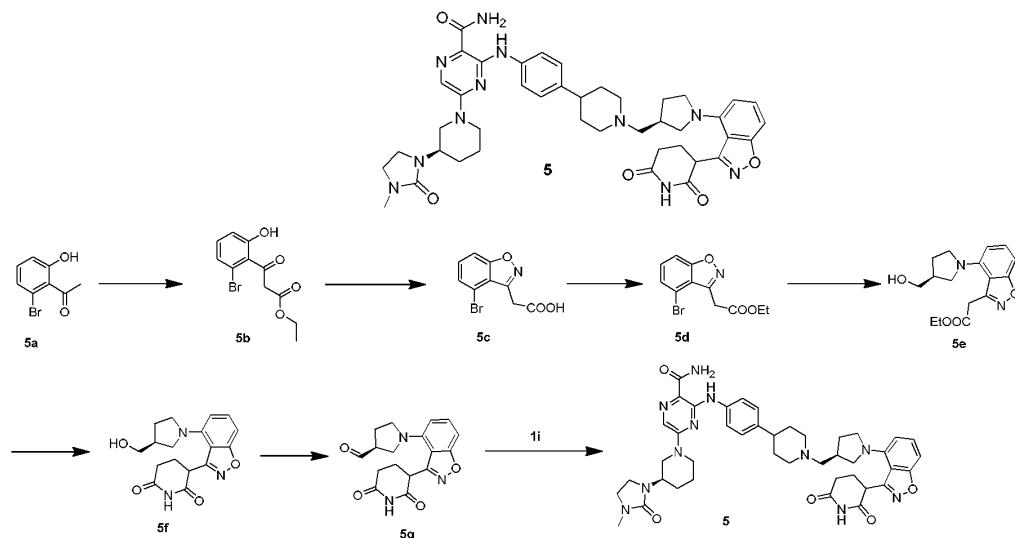
向反应瓶中加入中间体 **4f** (200 mg)、DCM (2 mL)、0℃ 反应下加入戴斯-马丁氧化剂(515 mg), 室温反应 1h。过滤反应液, 滤液通过减压蒸发除去部分溶剂后, 直接加入甲醇(5mL)、氰基硼氢化钠(76 mg)和中间体 **1i** (291 mg), 室温下反应 2h。反应液通过硅胶柱层析纯化 (DCM:CH₃OH=10: 1, 体积比), 再通过 C18 反相柱纯化 (H₂O(1vol%乙酸铵): CH₃CN=40%: 60%, 体积比), 得到 0.44g 化合物 **4**。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 790.46。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 36.1, 11.7 Hz, 2H), 3.62 (tt, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 16.0, 13.1, 7.5 Hz, 4H), 3.09 – 2.90 (m, 5H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 3H), 2.47 – 2.28 (m, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.46 (m, 10H)。

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.67, 172.08, 169.70, 160.78, 156.52, 156.26, 154.02, 150.97, 145.56, 137.82, 127.44, 122.01, 121.98, 120.28, 118.66, 117.61, 114.70, 110.26, 100.53, 62.34, 55.38, 54.42, 53.24, 49.11, 48.14, 47.21, 45.45, 44.85, 39.01, 36.21, 33.75, 31.57, 31.47, 29.98, 28.22, 24.47, 22.96.

实施例 5 化合物 5 的合成



步骤 1: 中间体 5b 的制备

向反应瓶中, 依次加入 1-(2-溴-6-羟基苯基)乙烷-1-酮(9.5 g)、碳酸二乙酯(26.1 g)及甲苯(200 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入钠氢(8.83 g, 60%, 221 mmol), 将混合物加热至 120℃ 反应过夜, 冷至室温, 将反应液缓慢倒入 1.5L 搅拌的冰水中, 用 400mL 乙酸乙酯萃取, 水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 400mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到中间体 5b (12.4g)。

MS(ESI, [M-H]⁻) m/z : 285.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 3H)。

步骤 2: 中间体 5c 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 5b (11.2 g)、MeOH (200 mL)、盐酸羟胺(9.49 g)及乙酸钠(11.20 g), 将混合物加热至 80℃ 反应 3h。反应液冷至室温, 加入 3N 盐酸调节 pH=5, 减压蒸除溶剂, 加入 1L 水, 将反应瓶放在冰水浴冷却, 同时用 3N 盐酸调节 pH=3。混合物搅拌 30min, 过滤。收集滤饼, 干燥, 得中间体 5c (8.0 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H)。

步骤 3: 中间体 5d 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 5c (8 g)、乙醇(100 mL)、浓硫酸(6.13 g, 3.33 mL), 将混合物加热至 90℃ 反应过夜。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 250mL 和水 250mL 稀释, 加碳酸氢钠饱和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 250mL 萃取 2 次, 得中间体 5d (8.64 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 5e 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 5d (500 mg)、(S)-吡咯烷-3-基甲醇(267 mg)、酸酐钼(39.5 mg)及磷酸钾(747 mg), 加入溶剂 1,4-二氧六环(30mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃ 反应过夜。以上反应操作重复 4 次。反应完毕后, 冷却至室温, 合并, 抽滤, 浓缩, 硅胶柱层析, 得到中间体 5e (240 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 305.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 5: 中间体 **5f** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **5e** (120 mg)、丙烯酰胺 (32.2 mg)、THF (5 mL)。内温降至 -10°C 后, 缓慢加入叔丁醇钾溶液 (88 mg, 0.784 mL, 0.784 mmol), -10°C 反应。反应完毕后, 饱和氯化铵淬灭反应, EA 20 mL 萃取, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱层析, 得到中间体 **5f** (46 mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 330.0。

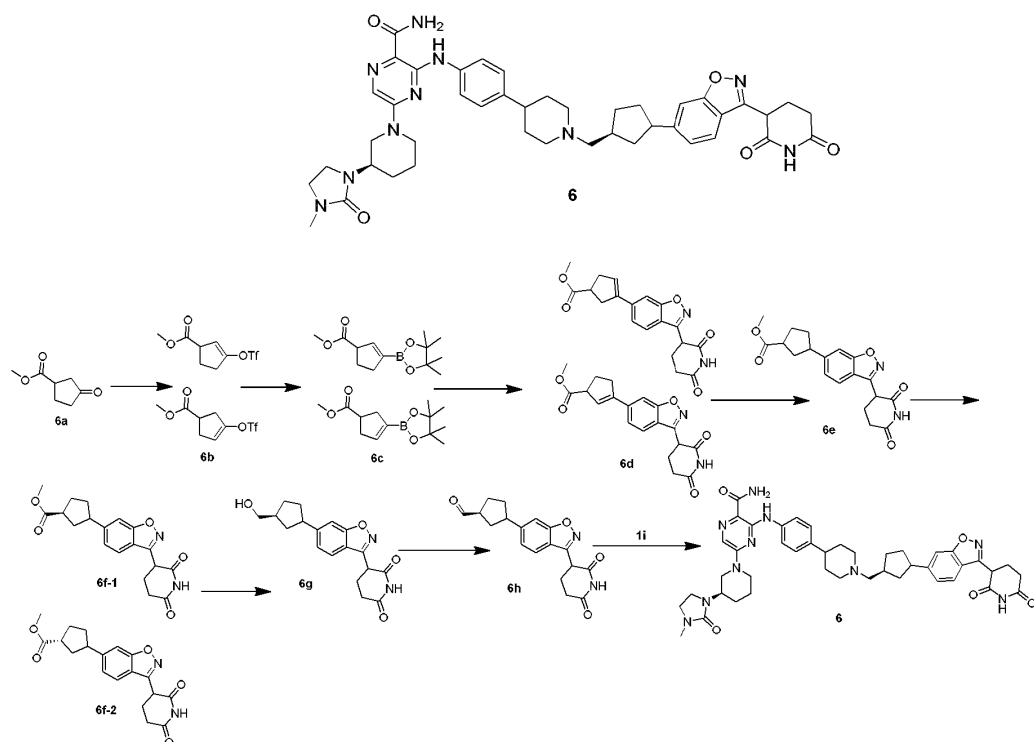
步骤 6: 化合物 **5** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **5f** (57 mg)、乙腈 (5 mL)、IBX (145 mg), 85°C 反应 1 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 抽滤, 将滤液直接用于下一步反应 (滤液含有中间体 **5g**)。滤液中加入 MeOH (5 mL), 再依次加入中间体 **1i** (68.7 mg), 醋酸 (4.31 mg), 常温搅拌 20 min 后, 加入氰基硼氢化钠 (27.1 mg), 常温继续反应 3 h。反应完毕, 反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 5 mL, DCM 萃取, 饱和氯化钠洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 依次经过正相硅胶柱层析、C18 反相柱层析纯化, 得到化合物 **5** (28 mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 790.6。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 6H), 3.12 – 2.88 (m, 5H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.22 (m, 5H), 2.16 – 1.90 (m, 3H), 1.89 – 1.43 (m, 9H)。

实施例 6 化合物 **6** 的制备



步骤 1: 中间体 **6b** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **6a** (3.0 g)、DIPEA (5.73 g) 和 DCM (30 mL), 冰浴下缓慢加入三氟甲磺酸酐 (11.31 g), 然后缓慢升至室温反应 2 h。反应液加入水 100 mL 和 DCM 100 mL。有机相分离, 用 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到混合物中间体 **6b** (5.2 g)。

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.59 (p, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (ddt, $J = 10.1, 8.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.98 (ddq, $J = 16.3, 6.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H).

步骤 2: 中间体 **6c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **6b** (2.6 g)、联硼酸频那醇酯(2.89 g)、乙酸钾(0.694 g)和 1,4-二氧六环(30 mL), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.265 g), N_2 置换 3 次, 然后混合物加热至 85°C 反应 2h, 停止加热。向反应液中加入 200mL 水, 再用 100mL EA 萃取 2 次。合并有机层用饱和氯化钠溶液 100mL 洗涤两次。洗涤后无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到混合物中间体 **6c** (2.1 g)。

步骤 3: 中间体 **6d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **6c** (1.22 g)、中间体 **1m** (1.0 g)、碳酸钾(1.34 g)和 H_2O (3 mL)、1,4-二氧六环(15 mL), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.355 g), N_2 置换 3 次, 然后混合物加热至 70°C 反应 2h, 停止加热。向反应液中加入 200mL 水, 再用 100mL DCM 萃取 2 次。合并有机层用饱和氯化钠溶液 100mL 洗涤两次。洗涤后无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到混合物中间体 **6d** (0.328 g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 353.2.

步骤 4: 中间体 **6e** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **6d** (0.32 g)、钨碳催化剂(0.032 g)及 MeOH (10 mL), H_2 保护下, 将混合物室温反应 16h。反应完全, 反应液过滤, 滤液浓缩后得中间体 **6e** (0.17g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 355.2.

步骤 5: 中间体 **6f-1** 和 **6f-2** 的制备

中间体 **6e** (0.9 g) 经 SFC 制备拆分, 拆得 S 构型的中间体 **6f-1** (0.17 g); 拆得 R 构型的中间体 **6f-2** (0.1 g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 355.2.

步骤 6: 中间体 **6g** 的制备

反应瓶中加入中间体 **6f-1** (0.17 g)和 THF (10 mL), 冰浴下缓慢加入四氢铝锂(0.02 g), 然后缓慢升至室温反应 1h。反应完毕后, 冰浴下向反应液中加入少量冰水淬灭反应, 然后加入 DCM 100mL 和水 100mL, 过滤, 分离滤液有机相, 用 100mL 饱和氯化钠溶液洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **6g** (0.093 g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 327.1.

步骤 7: 中间体 **6h** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **6g** (0.09 g)和二氯甲烷(5mL), 加入戴斯马丁氧化剂(0.233 g), 室温反应 1 小时。反应完毕后, 向体系中加入二氯甲烷 (50) mL 和水 (50) mL。有机相分离, 水相用二氯甲烷 50 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 **6h** (0.08 g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 325.1.

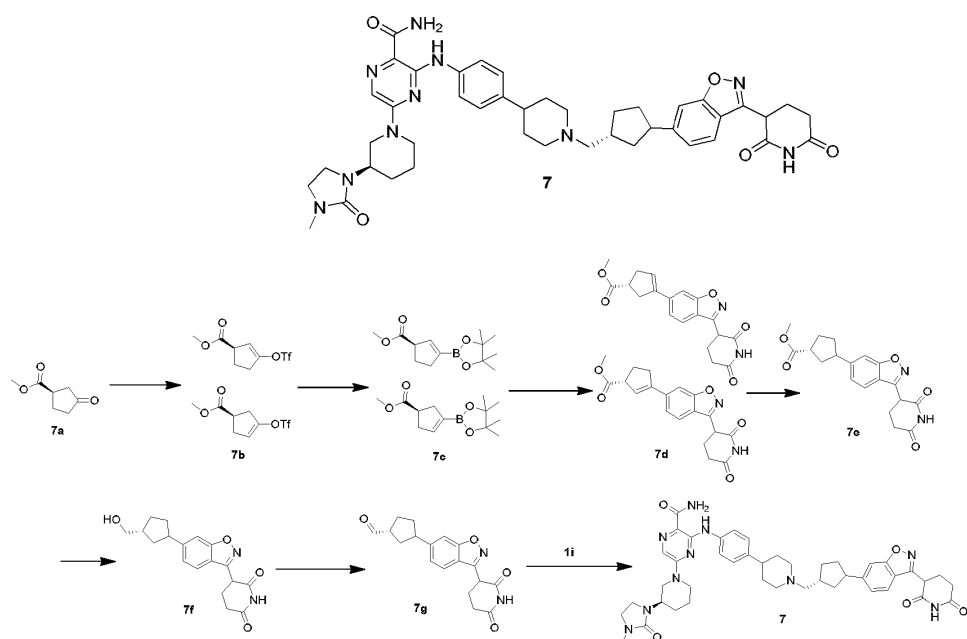
步骤 8: 化合物 **6** 的制备

向反应瓶中加入中间体**6h** (0.09 g)、中间体**1i** (0.12 g)和甲醇(5 mL), 加入1滴醋酸, 再加入氰基硼氢化钠(0.032 g), 室温反应2小时。反应完毕后, 向体系中加入二氯甲烷50mL和水50mL。有机相分离, 水相用二氯甲烷50 mL萃取2次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**6** (0.08 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 789.5.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 17.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 4H), 3.05 – 2.91 (m, 4H), 2.78 (td, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.64 – 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.21 (ddt, $J = 13.7, 9.5, 5.7$ Hz, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 8H), 1.55 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H).

实施例 7 化合物 **7** 的制备



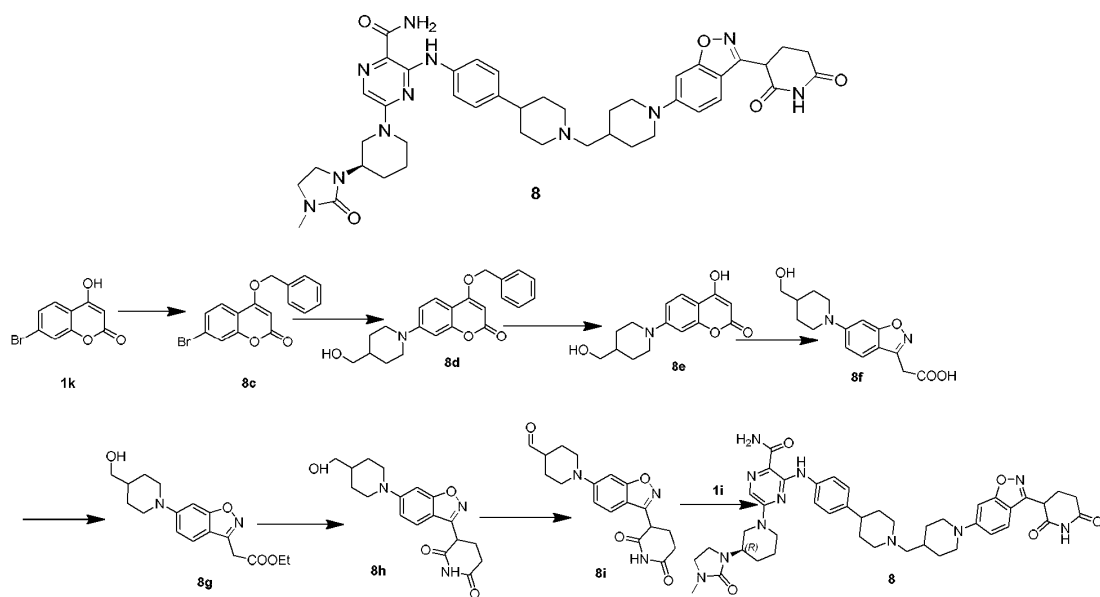
步骤 1: 化合物 7 的制备

参照实施例 6 中第一步至第八步的操作步骤合成实施例 7, 但用中间体 7a 代替中间体 6a 作为原料。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 789.5.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.60 (ddt, $J = 12.0, 5.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 3H), 2.99 (dt, $J = 37.1, 11.7$ Hz, 4H), 2.78 (ddd, $J = 17.2, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.61 (dt, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.19 (dq, $J = 13.8, 5.0$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86 – 1.62 (m, 8H), 1.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

实施例 8: 化合物 8 的制备



步骤 1: 中间体 **8c** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8b** (27 g)、苄溴(36.8 g)、碳酸钾(29.8 g)、乙腈 700 mL, 将混合物加热至 80°C 反应 5h。反应液减压蒸除溶剂后, 粗品经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂 EA) 得到目标产物 2.06g 中间体 **8c**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 331.03。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.54 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.35 (s, 2H)。

步骤 2: 中间体 **8d** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8c** (4 g)、4-羟甲基哌啶(2.77 g)、碳酸铯(7.82 g)及氯化铯(0.213 g)、1,4-二氧六环(150 mL), N_2 保护下, 80°C 反应 16h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂 PE:EA=1:1, 体积比) 纯化得到 4.82g 中间体 **8d**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.21 – 1.15 (m, 2H)。

步骤 3: 中间体 **8e** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8d** (4.00 g)、钯碳(2.0 g)、甲醇(300 mL), H_2 置换多次后, 常温反应 16h。抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离 (PE:EA=2:1, 体积比), 得到 1.70g 中间体 **8e**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 276.1

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.18 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H)。

步骤 4: 中间体 **8f** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8e** (1.9 g)、盐酸羟胺(1.555 g)、乙醇钠(1.523 g)及乙醇(150 mL), 85°C 反应 22h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 粗品中加入二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液, 萃取分层, 丢弃有机相, 水相用 6M HCl 调节 pH=6, 二氯甲烷萃取多次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到 1.32g 中间体 **8f**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 289.1。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.80 (td, J = 12.5, 2.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 2H)。

步骤 5: 中间体 **8g** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8f** (1.3 g)、乙醇(100 mL)、硫酸(1.471 g, 15.00 mmol), 85°C 反应 5h。反应液冷至室温, 向反应液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8。有机相分离, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析 (PE:EA=1:4, 体积比) 纯化得到 1.01g 中间体 **8g**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 319.16。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.89 (dt, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 5H)。

步骤 6: 中间体 **8h** 的制备

0°C 下, N_2 保护下, 将丙烯酰胺(48.7 mg)缓慢滴入中间体 **8g** (200 mg)的 THF (50mL)搅拌液中, 1 分钟后滴加完毕, 再滴加叔丁醇钾的 THF 溶液 (1M) (0.935 ml), 约 1min 滴加完毕, 混合物在 0°C 温度下搅拌反应 3h。反应液倒入氯化铵水溶液中, 剧烈搅拌 1 分钟后, 加入 EA 萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠

干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离 (PE:EA=1:4, 体积比), 得到 0.06g 中间体 **8h**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 344.20。

步骤 7: 中间体 **8i** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **8h** (45 mg)、IBX 氧化剂(108 mg), 乙腈(10mL), 85℃反应 0.5h。反应液冷至室温, 过滤, 滤液 (含有中间体 **8i**) 直接用于下一步反应。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 342.16。

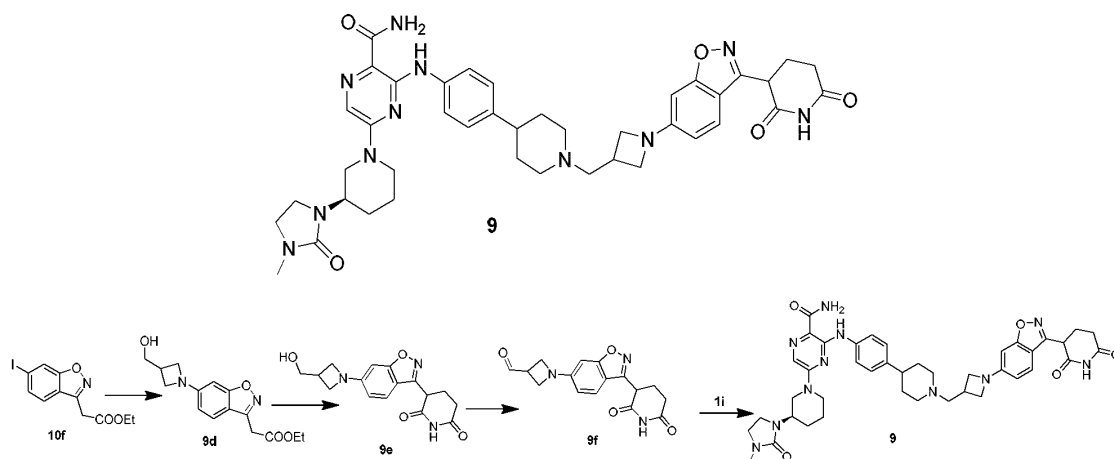
步骤 8: 化合物 **8** 的制备

向单口瓶中加入中间体 **8i** 反应液 (上一步反应得到的中间体 **8i** 的溶液) 及 MeOH (10.00 mL), 常温搅拌下, 依次加入中间体 **1i**(68.7 mg)、乙酸(3.85 mg), 常温搅拌 30min 后, 加入氰基硼氢化钠(16.11 mg), 常温反应 21h。反应液倒入二氯甲烷和水的混合溶液中, 饱和碳酸氢钠调节 pH=8。有机相分离, 水相用二氯甲烷多次萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品用 DMSO 溶解, 采用 C₁₈ 反相柱纯化, Biotage 中低压色谱过柱 (1mM 乙酸铵水溶液: 乙腈=1: 1, 体积比) 纯化得到 27.6 mg 化合物 **8**。

HR-MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 804.43146。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 22.1, 8.4 Hz, 3H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.2, 6.6, 5.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 4H), 3.06 – 2.81 (m, 6H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.54 – 2.36 (m, 5H), 2.18 (dt, J = 13.2, 5.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.68 (m, 11H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.24 (q, J = 11.4, 9.3 Hz, 4H)。

实施例 9 化合物 **9** 的合成



步骤 1: 中间体 **9d** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **10f** (10 g)、吡啶-3-基甲醇(3.51 g)、L-脯氨酸(1.547 g)、碘化亚铜(1.280 g)、DMF (100 mL)及碳酸钠(8.55 g), N₂ 保护下, 将混合物加热至 100℃反应 4h。反应停止, 反应液冷至室温, 加入有机溶剂 DCM (200mL) 和水 (500mL) 萃取三次。有机相分离, 分别用 500mL 水洗涤后, 再用 500mL 和饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液硅胶柱层析纯化, 洗脱液为 EA, 得到 2.16g 中间体 **9d**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 291.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (ddt, J = 6.6, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.71 (ttt, J = 12.4, 8.6, 7.2, 4.3 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 2: 中间体 **9e** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **9d** (200 mg)、THF (10 mL), 降至 0℃左右, 加入丙烯酰胺(53.9 mg)、叔丁醇钾(116 mg), N₂ 保护下, 将混合物 0℃反应 3.5 h。反应停止, 反应液滴加进入饱和氯化铵水溶液中,

加入 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 分别用 50 mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂 EA), 得到 0.035g 中间体 **9c**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 316.1。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 7.7, 5.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.82 (tdd, $J = 8.2, 6.8, 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J = 17.0, 11.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 17.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.41 (dtd, $J = 13.1, 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.16 (dq, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H)。

步骤 3: 实施例 9 的制备

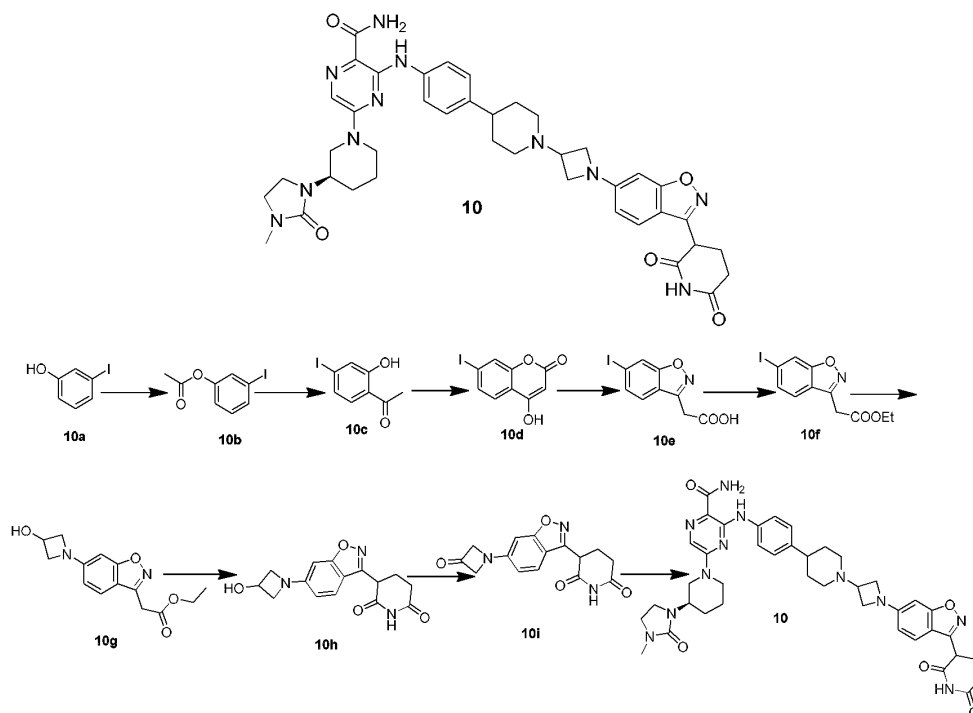
向反应瓶中依次加入中间体 **9c** (200 mg)、乙腈(10.00 mL)、IBX 氧化剂(533 mg), 80°C 反应下反应 1h。反应液过滤, 蒸发除去少量溶剂后 (含有中间体 **9f**), 加入 MeOH (10 mL)、中间体 **1i** (304 mg)、冰醋酸(19.04 mg), 室温搅拌 30min 后加入氰基硼氢化钠(80 mg), 室温反应 3h。硅胶柱层析纯化 (DCM: CH_3OH =10: 1, 体积比)。再通过 120g C_{18} 反相柱纯化 (10 mM 乙酸铵水溶液: CH_3CN =40%: 60%), 得到 0.09 g 化合物 **9**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 776.5。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 22.5, 8.4$ Hz, 3H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.53 – 6.45 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.60 (ddd, $J = 13.0, 8.6, 5.4$ Hz, 3H), 3.32 – 3.23 (m, 4H), 3.04 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 3H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.17 (dq, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 3H), 1.67 – 1.52 (m, 3H)。

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.60, 172.48, 172.09, 169.70, 165.08, 160.79, 156.41, 154.04, 154.02, 150.98, 140.26, 137.83, 127.44, 122.90, 120.26, 118.66, 114.71, 111.21, 110.23, 89.41, 56.68, 55.38, 54.31, 49.12, 47.24, 45.46, 44.85, 41.51, 39.03, 33.59, 31.56, 31.40, 28.21, 27.80, 24.45, 23.29, 21.54。

实施例 10 化合物 10 的合成



步骤 1: 中间体 **10b** 的制备:

向单口瓶中, 依次加入中间体 **10a** (100 g)、三乙胺(92 g)及 DCM (1 L), 0°C 加入乙酰氯(39.2 g), 室温反应, 反应 2.5h, 体系浓缩除去 DCM, 向体系中加石油醚 300ml*3, 然后加入饱和食盐水 1000ml 萃取,

分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩得到 123 g 中间体 **10b**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 263.0.

步骤 2: 中间体 **10c** 的制备:

向单口瓶中，依次加入中间体 **10b** (123 g)、无水三氯化铝(94 g)，将混合物加热至 170℃反应 3h。反应液冷至室温，缓慢加入 6M 约 500mL 盐酸淬灭反应，碾碎其中出现的固体后，加入 DCM 萃取，过滤。分液，收集有机相，水相再用二氯甲烷 250mL 萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得到 112g 中间体 **10c**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 263.1.

步骤 3: 中间体 **10d** 的制备:

向三口瓶中，依次加入中间体 **10c** (107 g)、碳酸二乙酯(174 g)、甲苯(1000 ml)，溶解后降至 0℃左右，分批加氢氧化钠(58.8 g)，升温至 100℃，待体系稳定后，然后升温至 120℃反应 1.5h 左右，反应液冷至室温，将反应液缓慢倒入 2L 搅拌的冰水中，用 500mL 乙酸乙酯萃取，丢弃有机相。水相用 3N 盐酸调节 pH=1-2，过滤，得到 90g 中间体 **10d**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 289.1.

步骤 4: 中间体 **10e** 的制备:

向单口瓶中，0℃下，依次加入中间体 **10d** (90 g)、盐酸羟胺(43.4 g)、无水乙醇(1000 ml)，溶解后分批加入乙醇钠(42.5 g)，N₂ 保护下，将混合物加热至 90℃反应 4.5 h。反应液冷至室温，加入 3N 盐酸调 pH=1-3，减压蒸除溶剂，向残留物中加入水 500mL，室温搅拌 30min 后过滤，滤饼用 200 mL 水洗涤后转移至减压烘箱干燥，得到 91.6g 中间体 **10e**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 304.1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H).

步骤 5: 中间体 **10f** 的制备:

向单口瓶中，依次加入中间体 **10e**(91.6 g)、无水乙醇(1000 ml)，0℃下滴加浓硫酸(148 g, 1511 mmol))，用时约 3 min (体系 50℃左右)，N₂ 保护下，将混合物加热至 85℃反应 3.5 h。反应液搅拌下冷却至室温。反应液除去溶剂，残余物加冰水 1500mL 和 1000ml 乙酸乙酯，在冰水浴中滴加 10% NaOH 水溶液，调 pH 至 9 左右(内温<5℃)，通过分液漏斗萃取分离三次，有机相合并通过饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂得 102.6 g 中间体 **10f**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 332.0.

步骤 6: 中间体 **10g** 的制备:

向单口瓶中，依次加入中间体 **10f** (30 g)、氮杂环丁烷-3-醇(7.29 g)、L-脯氨酸(5.22 g)、碘化亚铜(4.31 g)、无水碳酸钠(28.8 g)以及 DMF (300 ml)，N₂ 保护下，将混合物加热至 100℃反应 2.5 h。反应液冷至室温，加入有机溶剂乙酸乙酯 200 mL*3 和水 1000 mL 萃取三次。有机相分离合并后，分别用 500 mL 水洗涤后，再用 500 mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂后得到粗品，经硅胶柱层析纯化得到 12 g 中间体 **10g**。

MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z : 275.1.

步骤 7: 中间体 **10h** 的制备:

向三口瓶中，依次加入中间体 **10g** (10 g)及无水四氢呋喃(200 ml)，溶解后加入丙烯酰胺(1.976 g)，N₂ 保护下，降至-15℃左右，滴加叔丁醇钾(3.894 g)，保持体系-15℃下反应 1.5 h 左右，将反应液滴加至饱和氯化铵溶液中淬灭，加乙酸乙酯 100 mL*3 萃取，有机相分离，分别用 100 mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂经硅胶柱层析得到 6.3 g 中间体 **10h**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 302.1.

步骤 8: 中间体 **10i** 的制备:

室温下，将 2-碘酰基苯甲酸(IBX, 9.32 g)加入到中间体 **10h** 的无水乙腈(50 ml)搅拌液中，90℃反应 3.5 h 左右，过滤，滤饼用乙腈洗涤两次后，合并滤液，减压蒸除溶剂经硅胶柱层析得到 4.6 g 中间体 **10i**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 300.1.

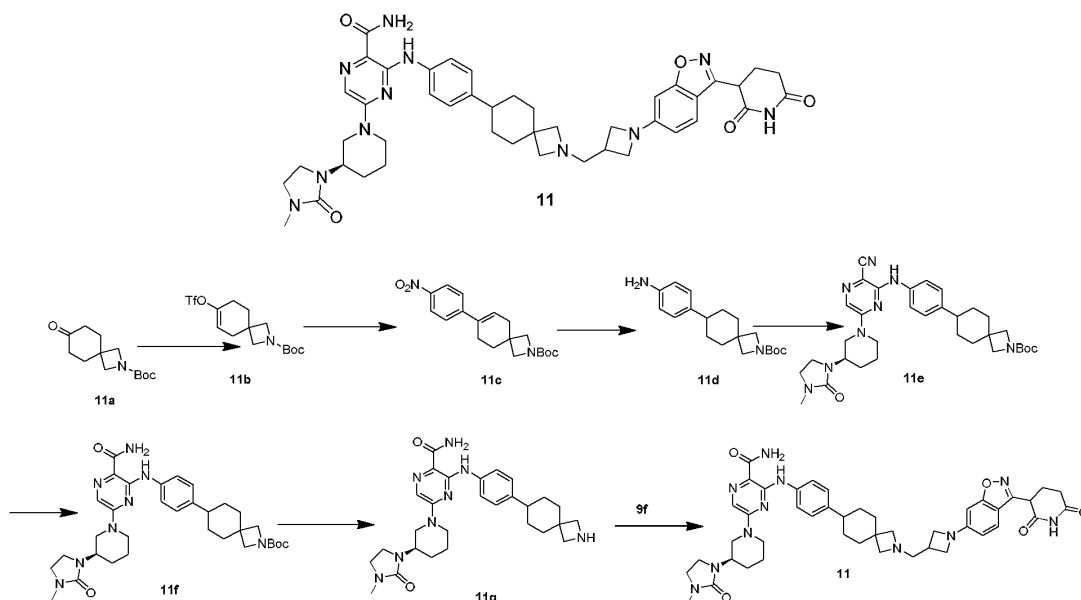
步骤9: 化合物 **10** 的制备

在反应瓶中先加入中间体 **1i** (150 mg)、中间体 **10i** (133 mg)、二氯甲烷(10 mL)及冰乙酸(50.4 mg, 0.048 mL), 室温搅拌 30min 后加入氰基硼氢化钠(70.3 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 20mL, 用 DCM-MeOH (10:1) 20mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液旋蒸干, 过 C_{18} 反相柱 (10mM 乙酸铵水溶液-乙腈=50%:50%, 体积比), 得 59mg 化合物 **10**。

Q-TOF(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 762.3847。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.56 – 6.47 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 2H), 3.61 (td, $J = 11.8, 10.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 4H), 3.03 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.59 (dt, $J = 17.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 2H), 2.17 (dq, $J = 14.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 5H), 1.59 (dq, $J = 15.5, 12.0$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.61, 172.09, 169.70, 165.06, 160.78, 156.44, 154.04, 153.82, 150.97, 140.19, 137.84, 127.43, 122.97, 120.26, 118.67, 114.71, 111.34, 110.33, 89.58, 56.40, 54.97, 50.51, 49.13, 47.25, 45.44, 44.85, 41.48, 33.25, 31.55, 31.41, 28.19, 24.44, 23.29。

实施例 11 化合物 **11** 的合成步骤 1: 中间体 **11b** 的制备

-78°C N_2 保护下, 将双三甲基硅基胺基锂(9.44 g)缓慢滴入中间体 **11a** (9 g)的 THF (150 mL)搅拌液中, 5 分钟后滴加完毕, 混合物在 -78°C 搅拌反应 0.5h。将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(17.47 g)的 THF (150 mL) 溶液缓慢加入反应液中, 控制温度低于 -60°C 。加毕, 在 -78°C 下反应 3.5h。反应结束后, 将反应液倒入饱和氯化铵碎冰溶液中, 200mL EA 萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过硅胶柱层析纯化 (PE:EA=3:2, 体积比) 得 13g 中间体 **11b**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.87 – 5.77 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 51.4$ Hz, 4H), 2.40 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 1.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 2: 中间体 **11c** 的制备

向单口瓶中, 依次加入 4-硝基苯硼酸频哪醇酯(10.06 g)、中间体 **11b** (10 g)、碳酸钾(11.16 g)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(4.40 g)及 1,4-二氧六环(300 mL)、及水(50 mL), N_2 置换多次后, 将混合物加热至 90°C 反应 5h。反应结束后将反应液过滤, 滤饼用 EA 多次洗涤后, 向滤液中加入 500mL EA 和 200mL 水。有机相分离, 分别用 500 mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过硅胶柱层

析纯化 (PE: EA=4:1, 体积比)。得到 5.58g 中间体 **11c**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 345.05

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 – 8.15 (m, 2H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 6.43 – 6.33 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 49.0$ Hz, 4H), 2.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 2.46 (dt, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 2H), 1.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 **11d** 的制备

将 Pd/C(10%, 0.015 g) 加入中间体 **11c** (1 g) 的 MeOH (50 mL) 溶液中, 将反应液先用氮气置换 2-3 次, 再用氢气置换 2-3 次, 室温搅拌反应 90 分钟。反应结束过滤, 用 50 mL DCM 溶剂淋洗滤饼。滤液减压蒸除溶剂, 得到 1.013 g 中间体 **11d**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 317.2。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.87 – 6.79 (m, 2H), 6.51 – 6.42 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.24 (tt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.48 (td, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 – 1.27 (m, 2H)。

步骤 4: 中间体 **11e** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **1f** (1.1g)、中间体 **11d** (1.053 g)、BINAP (0.207 g)、 Cs_2CO_3 (3.25 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.075 g)、1,4-二氧六环(50mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 100℃ 反应 1.5h。反应停止, 反应液冷至室温, 过滤, 滤饼用 150mL 二氯甲烷冲洗。滤液减压蒸除溶剂, 以硅胶柱层析纯化 (DCM:CH₃OH=10:1)。得到 1.2g 中间体 **11e**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 601.6。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.66 – 3.43 (m, 6H), 3.25 (s, 4H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.37 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 6H), 1.53 (td, $J = 12.9, 3.5$ Hz, 4H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 5: 中间体 **11f** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **11e** (1.2 g)、DMSO (100mL)、MeOH (50mL) 及 Cs_2CO_3 (0.532 g), 冰浴下, 加入 H_2O_2 (0.926 g), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应 1.5h。反应停止, 向反应液加入 100mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入 100 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到 1.2g 中间体 **11f**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 619.41。

步骤 6: 中间体 **11g** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **11f** (1 g)、DCM (20 mL)、三氟乙酸(5.53 g, 3.74 mL), 室温反应 3h。减压蒸除溶剂, 得到三氟乙酸盐的产物, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将体系调成弱碱性后, 搅拌 1h。过滤, 滤饼用少量水冲洗, 将滤饼放入真空干燥箱干燥, 得到 0.8g 中间体 **11g**。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 519.4。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (dt, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.05 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.39 (tt, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 5H), 1.54 (td, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 3H), 1.38 (qd, $J = 13.1, 3.1$ Hz, 2H)。

步骤 11: 化合物 **11** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **9f** (50 mg)、中间体 **11g** (82 mg)、MeOH (5 mL) 和乙酸(4.76 mg), 室温搅拌 30min 后加入氰基硼氢化钠(19.93 mg), 室温搅拌 3.5h。反应液以硅胶柱层析纯化 (DCM:CH₃OH=10:1), 得到 0.07g 实施例 **11**。

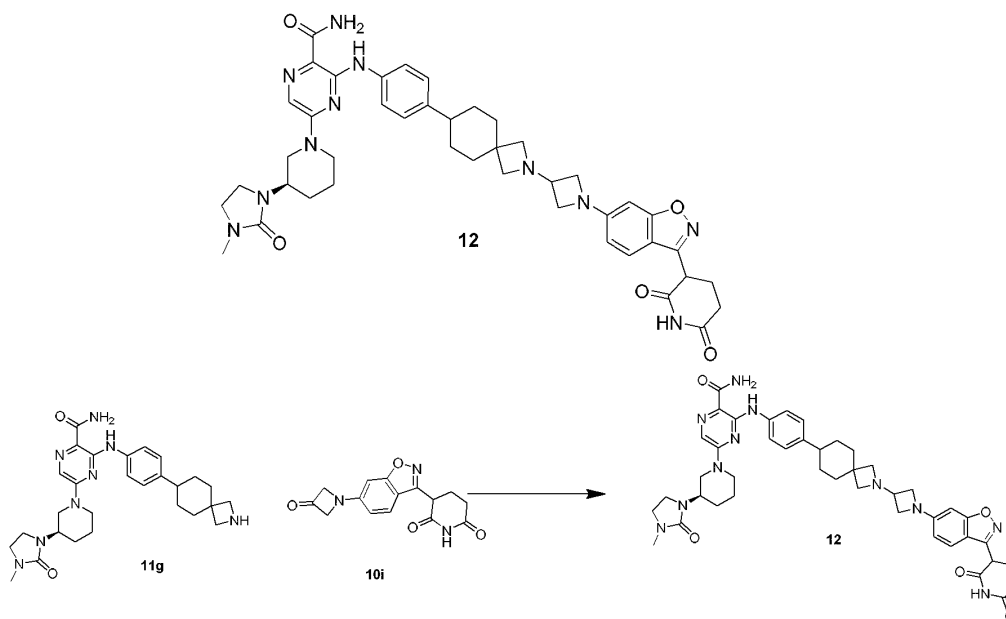
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 816.7。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.52 – 6.43 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 3H), 3.36 – 3.30 (m, 6H), 3.26 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.98 (dt, $J = 35.3, 11.6$ Hz, 4H), 2.75 (dd, $J =$

11.8, 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (dt, $J = 17.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.16 (dq, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.69 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 3H), 1.37 (q, $J = 11.1, 9.5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.60, 172.08, 169.70, 165.05, 160.78, 156.42, 154.03, 154.01, 150.97, 140.88, 137.73, 127.40, 122.90, 120.14, 118.61, 114.69, 111.25, 110.24, 89.45, 65.83, 56.17, 55.39, 49.12, 47.19, 45.45, 44.85, 42.69, 39.02, 35.91, 31.54, 31.40, 30.98, 28.22, 24.47, 23.29.

实施例 12: 化合物 12 的合成



步骤 1: 化合物 12 的制备

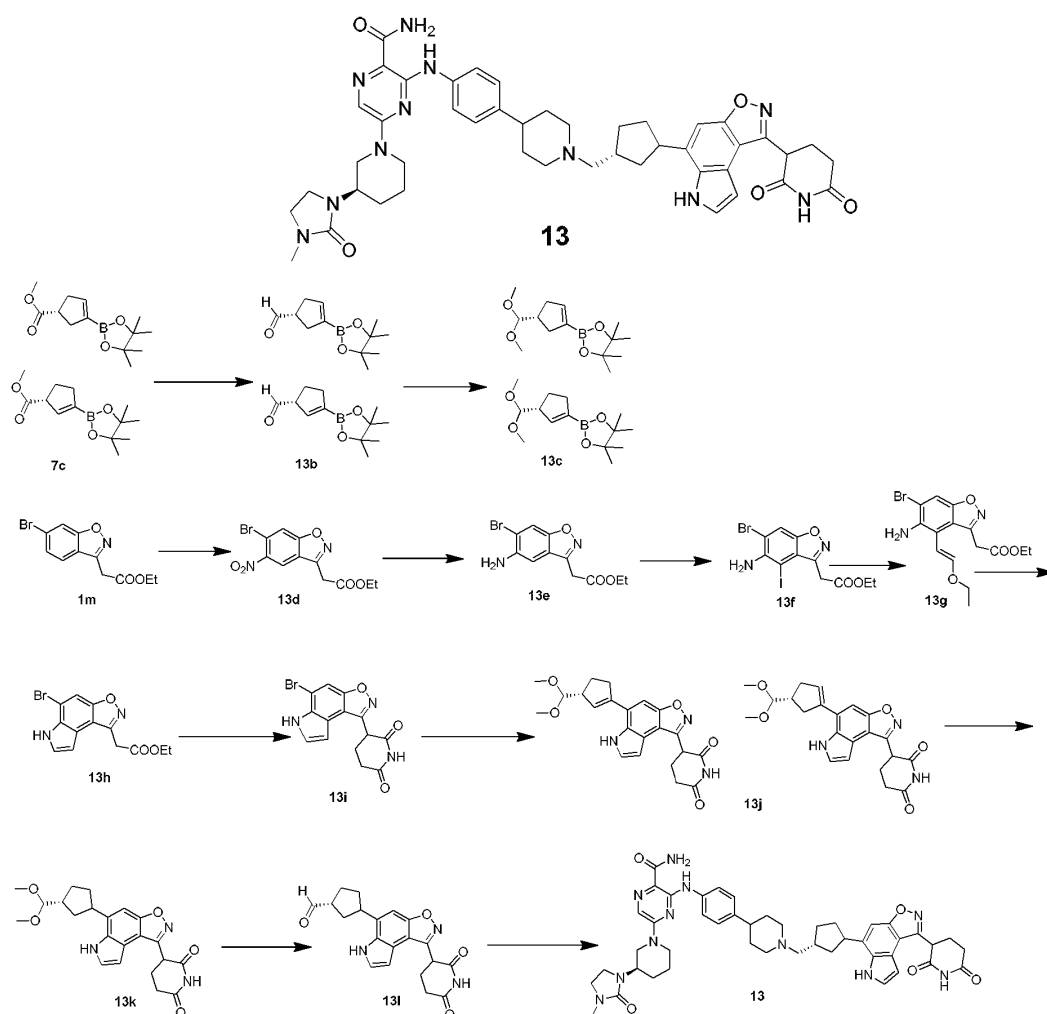
向单口瓶中, 依次加入中间体 11g (200 mg)、DCM (30 mL)、中间体 10i (115 mg)、乙酸 3 滴, 室温反应 1h, 冰浴降温, 加入 NaBH_4 (36.5 mg), 室温反应 20h。反应液倒入 $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$ 溶液和水的混合溶剂中, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 $\text{pH}=8$ 。有机相分离, 水相用 $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$ 多次萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 纯化, 所得纯化产物用 DMSO 溶解, 选择 (120g) 商品化 C_{18} 反相柱提纯, Biotage 中低压色谱过柱 (1M 乙酸铵水溶液: 乙腈=1:1, 体积比) 得到 61 mg 化合物 12。

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 802.41917。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 3.61 (ddt, $J = 15.4, 11.2, 4.6$ Hz, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 4H), 3.08 – 2.92 (m, 5H), 2.74 (td, $J = 11.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (dt, $J = 17.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.41 (dddt, $J = 20.9, 14.7, 9.7, 3.9$ Hz, 2H), 2.17 (dq, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 5H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.62, 172.10, 169.71, 165.08, 160.78, 156.44, 154.04, 153.66, 150.98, 140.92, 137.72, 127.42, 122.93, 120.16, 118.62, 114.69, 111.25, 110.34, 89.52, 61.21, 59.19, 55.12, 53.85, 49.11, 47.18, 45.44, 44.85, 42.71, 39.01, 36.60, 35.11, 31.51, 31.40, 31.01, 28.22, 24.47, 23.29。

实施例 13 化合物 13 的制备



步骤 1: 中间体 **13b** 的制备

-78℃下, N₂ 保护下, 将 DIBAL-H (0.311 g) 缓慢滴入中间体 **7c** (0.5 g) 的 DCM (10 mL) 搅拌液中, 3 分钟后滴加完毕, 混合物在 -78℃ 温搅拌反应 1h。反应液在 -78℃ 下, 缓慢加入 2 mL 甲醇淬灭反应, 将反应液置于室温, 加入 20 mL 石油醚稀释, 搅拌 5 min, 过滤, 浓缩滤液得到混合物中间体 **13b** (0.4g)。

步骤 2: 中间体 **13c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13b** (0.4 g)、原甲酸三甲酯 (0.261 g)、对甲苯磺酸 (0.028 g) 及甲醇 (10 mL), 将混合物室温反应过夜。向体系中加入约 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到混合物中间体 **13c** (0.32 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.33 – 6.28 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.50 – 2.47 (m, 1H), 2.40 (dddt, *J* = 18.3, 15.5, 8.8, 2.4 Hz, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.19 (s, 12H)。

步骤 3: 中间体 **13d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **1m** (57 g)、硫酸 (200 mL), 冰浴下缓慢加入硝酸 (25.28g, 401.25 mmol) 和硫酸 (20 mL) 的混合溶液, 滴加完毕, 缓慢升至室温反应 1h。将反应液缓慢倒入 2L 冰水中, 加入 500mL 乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 水相用 500mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13d** (53.3 g)。

MS (ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 326.9。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 **13e** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13d** (40 g)、乙醇(400 mL)、氯化亚锡二水合物(115 g), 混合物室温搅拌 4h。反应液浓缩, 向残留物中加入二氯甲烷 2L 和水 2L。冰浴下缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液, 将 pH 调节为 9-10。过滤, 滤液有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13e** (35.1 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 299.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 5: 中间体 **13f** 的制备

向反应瓶中依次加入硫酸银(29.46 g)、碘单质(23.98 g)和乙腈(300 mL), 然后加入中间体 **13e** (35 g), 将混合物室温反应 1h。反应液过滤, 滤液浓缩后加入乙酸乙酯 500 mL 和水 500 mL。有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13f** (27.1 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 423.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 6: 中间体 **13g** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13f** (26.8 g)、(E)-1-乙氧乙烯基-2-硼酸频那醇酯(14.99 g)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(4.61 g)、碳酸钾(26.14 g)、1,4-二氧六环(200 mL)及水(30.00 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 70°C 反应 6h。反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯 500 mL 和水 500 mL。有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13g** (17 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 369.1。

步骤 7: 中间体 **13h** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13g** (17 g)、DCM (200 mL)、盐酸(57.55 mL, 4 mol/L, 230.22 mmol), 将混合物室温反应 5h。向体系中加入 DCM 200 mL 和饱和碳酸氢钠溶液 200 mL。有机相分离, 水相再用二氯甲烷 50 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13h** (7.1 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 323.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 3H)。

步骤 8: 中间体 **13i** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13h** (3 g)、丙烯酰胺(0.792 g)和无水四氢呋喃(50 mL), 0°C 下, 缓慢加入叔丁醇钾(1.56 g), 反应 2h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 200 mL 淬灭反应, 再用 DCM 200mL 萃取, 有机相分离, 水相用 DCM 50 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13i** (1.34 g)。

MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z : 345.9。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 17.5, 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J = 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.24 (dtd, $J = 13.7, 5.2, 3.6$ Hz, 1H)。

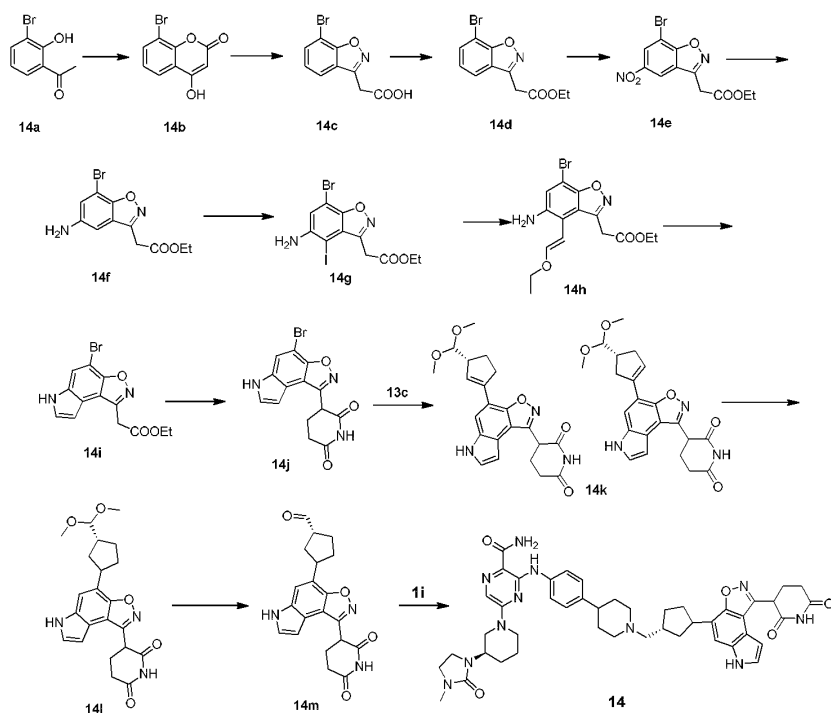
步骤 9: 中间体 **13j** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13i** (0.2 g)、中间体 **13c** (0.185 g)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(0.042 g)、碳酸钾(0.183 g)、1,4-二氧六环(10 mL)及水(2.00 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 120°C 反应 3h。反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯 500 mL 和水 500 mL。有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到混合物中间体 **13j** (0.205 g)。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 408.2。

步骤 10: 中间体 **13k** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **13j** (0.39 g)、钯碳催化剂(0.039 g)及 MeOH (20 mL), H_2 保护下, 将混合物室温反应过夜。反应液过滤, 滤液浓缩后得中间体 **13k** (0.36 g)。



步骤 1: 中间体 **14b** 的制备

向单口瓶中, 依次加入 **14a** (50 g)、碳酸二乙酯(137 g)、甲苯(200 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入氢化钠(46.5 g), 先将温度升至 80℃ 反应 10 分钟左右。将混合物加热至 120℃ 反应 5h。反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入 2L 搅拌的冰水中, 用 1L 乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 500mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到中间体 **14b** (52 g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 239.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.77 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H)。

步骤 2: 中间体 **14c** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14b** (52 g)、甲醇(300 mL)、盐酸羟胺(52.5 g)及乙醇钠(61.9 g), 将混合物加热至 80℃ 反应过夜。反应液冷至室温, 加入 3N 盐酸调节 pH=5, 减压蒸除溶剂, 加入 2L 水, 将反应瓶放在冰水浴冷却, 同时用 3N 盐酸调节 pH=3。混合物搅拌 30min, 过滤。收集滤饼, 干燥得到中间体 **14c** (46 g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 254.0。

步骤 3: 中间体 **14d** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14c** (46 g)、乙醇(400 mL)、硫酸(106 g, 57.5 mL, 1078 mmol), 将混合物加热至 90℃ 反应 2h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 1L 和水 1L 稀释。加碳酸氢钠饱和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 500mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到中间体 **14d** (51 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 283.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 **14e** 的制备

向单口瓶中, 冰浴条件下, 依次加入中间体 **14d** (51 g)、硫酸(176 g, 96 mL, 1795 mmol)、硝酸钾(27.2 g), 加料完成, 将混合室温反应 1h。将反应液缓慢倒入 2L 冰水中, 加入 500mL 乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 水相用 500 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶

柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=20: 1, 体积比）得到目标中间体 **14c** (40 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 5: 中间体 **14f** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14c** (40 g)、乙醇(400 mL)、氯化亚锡二水化合物(115 g), 混合物室温搅拌 4h。减压蒸除溶剂, 向残留物中加入二氯甲烷 2L 和水 2L。冰浴下缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液, 将 pH 调节为弱碱性。将混合物过滤, 滤饼用 500 mL 二氯甲烷冲洗 2 次, 收集滤液。分液后收集有机相, 水相再用 500 mL 二氯甲烷萃取 2 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=2: 1, 体积比）得到目标中间体 **14f** (23 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 299.0。

步骤 6: 中间体 **14g** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14f** (6 g)、DMF (50 mL)、NIS (4.51 g), 将混合物室温反应 1h。向体系中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 200 mL。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯 50mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂。粗品经过硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=4: 1, 体积比）得到目标中间体 **14g** (8 g)。

MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^+$) m/z : 423.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 7: 中间体 **14h** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14g** (4 g)、(E)-1-乙氧乙烯基-2-硼酸频那醇酯(2.237g)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.377g)、碳酸钾(3.90g)、1,4-二氧六环(40 mL)及水(10.00 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 80℃ 反应过夜。反应液冷至室温, 向体系中加入乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL)。有机相分离, 再用乙酸乙酯 50mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂。粗品经过硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=4: 1, 体积比）得到目标中间体 **14h** (2.4 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 369.1。

步骤 8: 中间体 **14i** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14h** (1 g)、二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(1.544 g, 1.043 mL), 将混合物室温反应过夜。向体系中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL)。有机相分离, 水相再用二氯甲烷 (50 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂。粗品经过硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=4: 1, 体积比）得到目标中间体 **14i** (0.5 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 323.0。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 9: 中间体 **14j** 的制备

向三口瓶中, 依次加入中间体 **14i** (300 mg)、丙烯酰胺(66 mg)和无水四氢呋喃(5 mL), 0℃ 下, 缓慢加入叔丁醇钾(208 mg), 0℃ 下反应 2h。将反应液滴加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 再用乙酸乙酯 50mL 萃取, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯=3: 2, 体积比）得到目标中间体 **14j** (0.18 g)。

MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^+$) m/z : 345.9。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.80 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 17.5, 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.65 (dt, $J = 17.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.45 (qd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.25 (dtd, $J = 13.6, 5.2, 3.4$ Hz, 1H)。

步骤 10: 中间体 **14k** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14j** (480 mg)、中间体 **13c** (370 mg)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(202 mg)、碳酸钾(572 mg)、1,4-二氧六环(5 mL)及水(0.5 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 85℃ 反应 2h。反应液冷至室温, 向体系中加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (100mL) 萃取。有机相分离, 再用乙酸乙酯 (50mL) 萃取 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离（二

氯甲烷/甲醇=60: 1, 体积比) 得到混合物中间体 **14k** (0.35 g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 408.19。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (d, $J = 30.9$ Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.62 – 6.48 (m, 1H), 4.71 (dt, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 6H), 3.00 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.58 (m, 3H), 2.44 (tt, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.25 (dp, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 1H)。

步骤 11: 中间体 **14l** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14k** (50 mg)、甲醇(3 mL)及 Pd/C (10 mg), 氢气置换 3 次, 将混合物室温反应 3h。将反应液过滤除去钯碳, 用二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯各 5mL 冲洗滤饼, 滤液通过减压蒸馏除去溶剂得到中间体 **14l** (40 mg)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 410.21。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.49 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.68 (ddd, $J = 11.9, 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 6H), 2.86 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J = 17.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 2H)。

步骤 12: 中间体 **14m** 的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **14l** (100 mg)、双乙腈二氯化钯(31.5 mg)及丙酮(10 mL), 将混合物室温反应 1h。向体系中加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (50mL) 萃取。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯 (30mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **14m** (70 mg)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 364.11

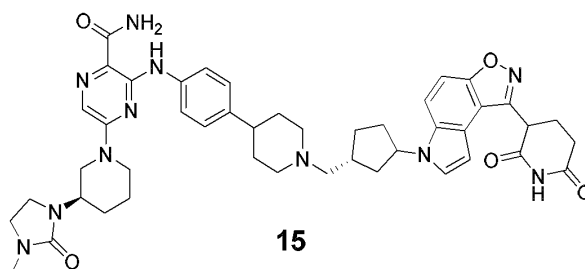
步骤 13: 化合物 **14** 的制备

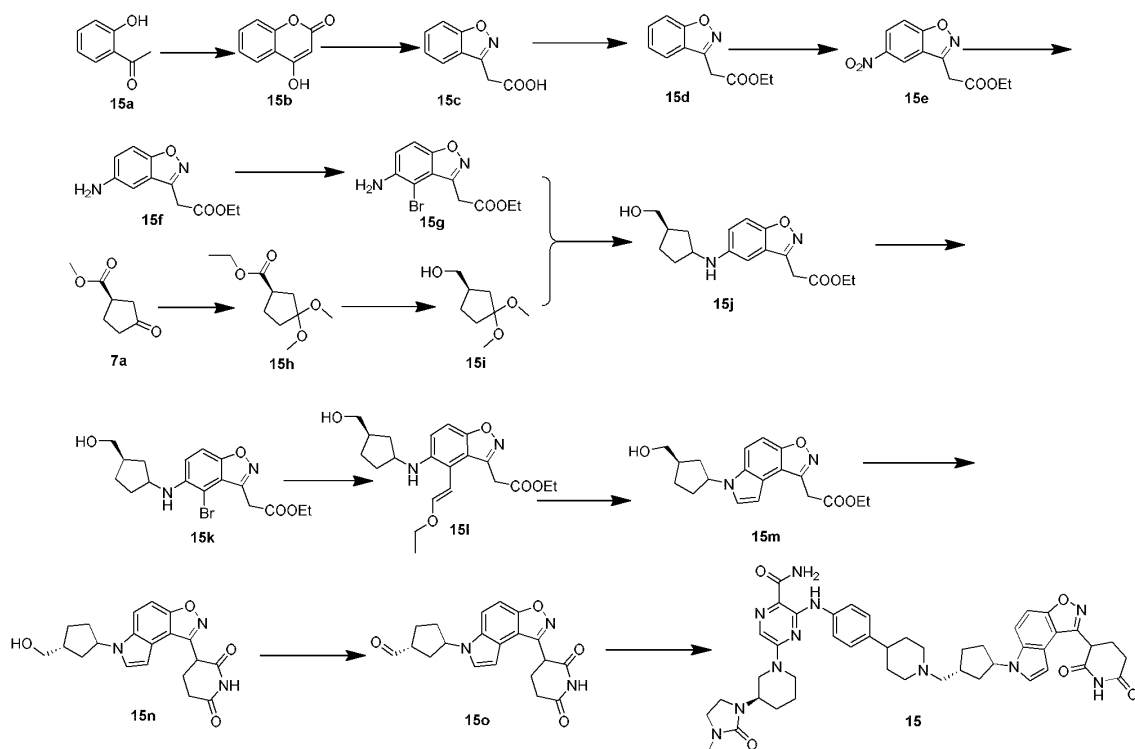
向单口瓶中, 依次加入中间体 **1i** (90 mg)、中间体 **14m** (68.7 mg)、1,2-二氯乙烷(2 mL), 滴加 1 滴醋酸, 室温搅拌 20 分钟, 加入氰基硼氢化钠(35.5 mg), 将混合物室温反应。向体系中加入二氯甲烷 (20mL) 和水 (50mL) 萃取。有机相分离, 再用 DCM/MeOH=10:1 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **14** (20 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 828.52。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (d, $J = 27.7$ Hz, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 11.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.66 (d, $J = 45.5$ Hz, 4H)。

实施例 15 化合物 **15** 的制备





步骤 1: 中间体 **15b** 的制备

向反应瓶中依次加入 **15a** (50 g)、碳酸二乙酯(216.9 g)、甲苯(500 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入氢化钠(44.06 g), 先将温度升至 70℃ 反应 10 分钟左右。将混合物加热至 120℃ 反应 5h。反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入 2L 搅拌的冰水中, 用 1L 乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 500 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 **15b** (55 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.52 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 5.61 (s, 1H)。

步骤 2: 中间体 **15c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15b** (55 g)、甲醇(500 mL)、盐酸羟胺(63.5 g)及乙醇钠(80.8 g), 将混合物加热至 80℃ 反应过夜。反应液冷至室温, 加入 3N 盐酸调节 pH=5, 浓缩, 加入 2L 水, 将反应瓶放在冰水浴冷却, 同时用 3N 盐酸调节 pH=3。混合物搅拌 30min, 过滤。收集滤饼, 干燥得到中间体 **15c** (54.5 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 7.86 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.4, 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H)。

步骤 3: 中间体 **15d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15c** (54 g)、乙醇(400 mL)、硫酸(106 g), 将混合物加热至 90℃ 反应 2h。反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 1L 和水 1L 稀释。加碳酸氢钠饱和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 500mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 **15d** (62 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 206.1。

步骤 4: 中间体 **15e** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15d** (30 g)、硫酸(200 mL), 冰浴下缓慢加入硝酸(11.05g)和硫酸(4 mL)的混合溶液, 滴加完毕缓慢升至室温反应 1h。将反应液缓慢倒入 2L 冰水中, 加入 300mL 乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 水相用 100mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15e** (29.3 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 251.1。

步骤 5: 中间体 **15f** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15e** (29 g)、乙醇(300 mL)、氯化亚锡二水合物(130.76 g), 混合物室温搅拌 4h。反应液浓缩, 向残留物中加入二氯甲烷 1L 和水 0.5 L。冰浴下缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液, 将 pH 调节为 9-10。过滤, 分离滤液有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15f** (24.3 g)。

MS(ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 219.1。

步骤 6: 中间体 **15g** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15f** (24 g)和 DCM (200 mL), 0℃下加入 NBS (21.34 g), 将混合物室温反应 1h。反应液加入 DCM 500 mL 和水 500 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15g** (22.4 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 299.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 7: 中间体 **15h** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **7a** (5 g)、原甲酸三甲酯(11.2 g)、对甲苯磺酸(0.606 g)及乙醇(50 mL), 将混合物室温反应过夜。向体系中加入约 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 100mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15h** (4.5 g)。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 6H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 8: 中间体 **15i** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **15h** (4.5 g)和 THF (50 mL), 冰浴下缓慢加入四氢铝锂(0.998 g), 然后缓慢升至室温反应 1h。反应完毕后, 冰浴下向反应液中加入少量冰水淬灭反应, 然后加入 DCM 200mL 和水 200mL, 过滤, 分离滤液有机相, 用 200mL 饱和氯化钠溶液洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩得到中间体 **15i** (3.9 g)。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.55 (dhept, *J* = 15.8, 5.4, 4.9 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 2.28 (dddd, *J* = 15.1, 8.8, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.90 (dddd, *J* = 10.2, 8.8, 3.7, 1.5 Hz, 2H), 1.85 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 1H)。

步骤 9: 中间体 **15j** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **15g** (2.2 g)、中间体 **15i** (1.3 g)、三乙基硅烷(1.71 g)和乙腈(20 mL), 然后加入碘单质(1.87 g), 升温至 90℃反应过夜。反应液冷却至室温, 浓缩后加入 200 mL DCM 和 200 mL 水。有机相分离, 用饱和氯化钠溶液 200mL 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15j** (1.9 g)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 319.2。

步骤 10: 中间体 **15k** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15j** (1.9 g)和 DCM (30 mL), 然后加入 NBS (1.06 g), 将混合物室温反应 1h。反应液加入 DCM 100 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15k** (0.75 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 397.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 4H), 3.92 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.4, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 1.51 (dddd, *J* = 20.0, 15.4, 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 11: 中间体 **15l** 的制备

向微波管中依次加入中间体 **15k** (0.7 g)、(E)-1-乙氧乙烯基-2-硼酸频那醇酯(0.419 g)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.129 g)、碳酸钾(0.731 g)、1,4-二氧六环(10 mL)及水(2 mL), N₂ 鼓泡, 微波 120℃反应 2h。反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL。有机相分离, 无水硫酸钠干燥,

过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15l** (0.51 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 389.2。

步骤 12: 中间体 **15m** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15l** (0.5 g)、DCM (20 mL)、盐酸(0.644 mL, 4 mol/L, 2.57 mmol)，将混合物室温反应 5h。向体系中加入 DCM 100 mL 和饱和碳酸氢钠溶液 100 mL。有机相分离，水相再用 DCM(50mL) 萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15m** (0.24 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 343.1

步骤 13: 中间体 **15n** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **15m** (0.18 g)、丙烯酰胺(0.041 g)和无水四氢呋喃(10 mL)，0℃下，缓慢加入叔丁醇钾(0.071 g)，反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 50 mL 淬灭反应，再用 DCM 50mL 萃取，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **15n** (0.095 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 368.2。

步骤 14: 中间体 **15o** 的制备

向反应瓶中加入中间体 **15n** (0.09 g)和二氯甲烷(5mL)，加入戴斯马丁氧化剂(0.233g)，室温反应 1 小时。反应完毕后，向体系中加入二氯甲烷 (50mL) 和水 (50mL)。有机相分离，水相用二氯甲烷 (50mL) 萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到中间体 **15o** (0.08g)。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 364.1。

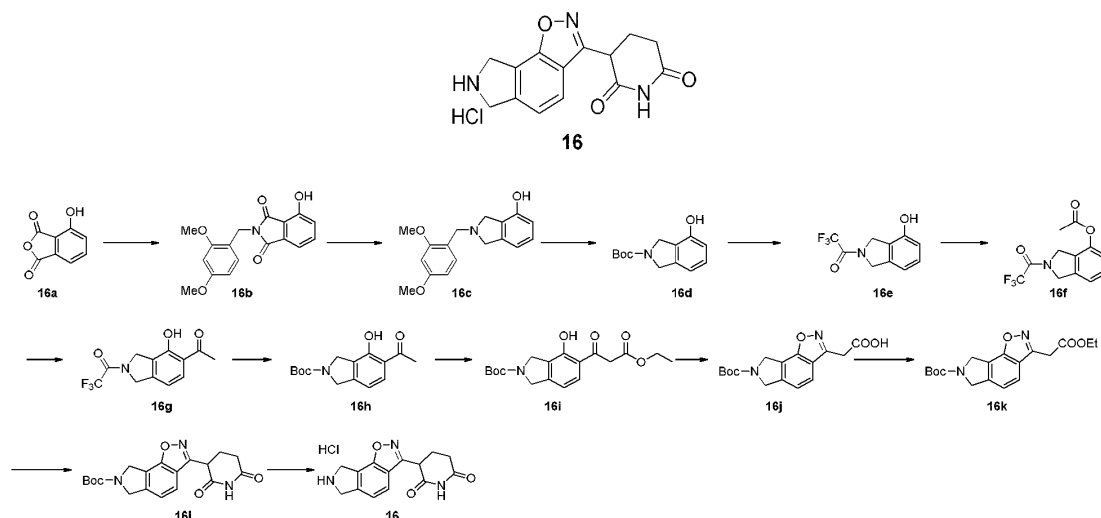
步骤 15: 化合物 **15** 的制备

向反应瓶中加入中间体**15o**(0.08 g)、中间体**1i** (0.104 g)和二氯乙烷(5 mL)，加入1滴醋酸，再加入氰基硼氢化钠(0.026 g)，室温反应2小时。反应完毕后，向体系中加入二氯甲烷 (50mL) 和水 (50mL)。有机相分离，水相用二氯甲烷 (50mL) 萃取2次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**15** (0.042 g)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 828.4。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 2H), 7.91 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 38.6$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 38.9, 12.7$ Hz, 2H), 3.60 (dq, $J = 10.9, 5.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 2.85 (ddd, $J = 17.4, 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 4H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.85 – 1.70 (m, 5H), 1.58 (d, $J = 36.0$ Hz, 3H)。

实施例 16 化合物 **16** 的合成



步骤 1: 中间体 **16b** 的制备

10℃下, 反应瓶中依次加入**16a** (81g)、2,4-二甲氧基苯甲胺 (83g) 和乙酸 (500mL), 升温到80℃反应。TLC确认反应完全后, 反应液中加入水, 固体析出, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得 (95.78g) 中间体**16b**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 312.02

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

步骤2: 中间体**16c**的制备

10℃下, 2.5M四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (227mL) 缓慢滴加到**16b** (96.00g)的四氢呋喃 (1000mL) 溶液中, 80℃反应。TLC确认反应完全后, 反应液中加入15wt%氢氧化钠水溶液、水, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷:MeOH=1:1溶液洗涤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化得 (55.87g) 中间体**16c**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 286.01

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 12H).

步骤 3: 中间体 **16d** 的制备

反应瓶中依次加入**16c**(48.00g)、甲醇 (350mL)、氢氧化钾 (4.8g) 和二碳酸二叔丁酯 (41.4g), 氢气保护下, 25℃反应。TLC确认反应完全后, 反应液抽滤, 滤液浓缩, 加入水、乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化得34.43g中间体**16d**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 18.9, 7.8, 2.7 Hz, 2H), 4.56 – 4.50 (m, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

步骤 4: 中间体 **16e** 的制备

反应瓶中依次加入 **16d** (35.00g)、甲醇 (250mL)、4M 盐酸二氧六环溶液 (123mL), 25℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液浓缩, 加入吡啶 (200mL) 和三氟乙酸酐 (25.20g), 25℃搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入 3M 盐酸水溶液中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 干燥得 32.48g 中间体 **16e**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 229.99

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (d, *J* = 24.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H).

步骤5: 中间体**16f**的制备

反应瓶中依次加入 **16e**(32.48g)、二氯甲烷 (300mL)、三乙胺 (28.40g)、4-二甲氨基吡啶 (1.72g) 和乙酸酐 (15.78g), 25℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入水中, 剧烈搅拌, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化得 33.82g 中间体 **16f**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (td, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.31 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H).

步骤 6: 中间体 **16g** 的制备

反应瓶中依次加入 **16f**(30.00g)、三氯化铝 (29.30g)、邻二氯苯 (200mL), 150℃反应, TLC 确认反应完全后, 反应液倒入柠檬酸水溶液中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化得 (18.19g) 中间体 **16g**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 12.7, 8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

步骤 7: 中间体 **16h** 的制备

反应瓶中依次加入 **16g** (18.19g)、氢氧化钠 (7.56g)、甲醇 (150mL)、水 (150mL), 25℃反应 2.5h, 反应液浓缩除去甲醇, 残留物加入 1,4-二氧六环 (150mL) 和二碳酸二叔丁酯 (15.14g), 25℃搅拌反应 2h。反应液倒入水中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩,

粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化得 (14.10g) 中间体 **16h**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 276.07

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (dt, $J = 13.4, 2.2$ Hz, 2H), 4.51 (dt, $J = 13.9, 2.3$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 8: 中间体 **16i** 的制备

反应瓶中依次加入 **16h** (14.10g)、碳酸二乙酯 (27.00g)、甲苯 (200mL), 降温至 0℃, 加入 60wt% 氢氧化钠 (9.16g) 后, 升温至 120℃ 搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入 3M 盐酸水溶液中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化净得 (14.96g) 中间体 **16i**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 250.20

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (dt, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 2H), 4.53 (dt, $J = 13.7, 2.1$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 9H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 9: 中间体 **16j** 的制备

反应瓶中依次加入 **16i** (14.96g)、50% 羟胺水溶液 (6.36g)、乙醇 (150mL), 85℃ 搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液浓缩后加入水和乙酸乙酯, 萃取分层, 有机相饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得中间体 **16j** 粗品 (10.13g)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 317.20

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.59 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.85 (dt, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 2H), 4.75 (dt, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H).

步骤 10: 中间体 **16k** 的制备

反应瓶中依次加入 **16j** (10.13g)、碳酸钾 (12.55g)、N,N-二甲基乙酰胺 (150mL) 和碘乙烷 (7.08g), 80℃ 搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入水中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化净得 (11.22g) 中间体 **16k**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 247.16

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 11.8, 2.8$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.13 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H), 1.21 – 1.17 (m, 3H).

步骤 11: 中间体 **16l** 的制备

0℃, N_2 保护下, 丙烯酰胺 (1.32g) 缓慢加入 **16k** (10.72g) 的四氢呋喃 (50mL) 搅拌液中, 再滴加 1M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (18.63mL), 混合物在 0℃ 搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入氯化铵水溶液中, 剧烈搅拌, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离, 纯化净得 (7.52g) 中间体 **16l**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 272.02

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 2H), 4.75 (dt, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.20 (dq, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 9H).

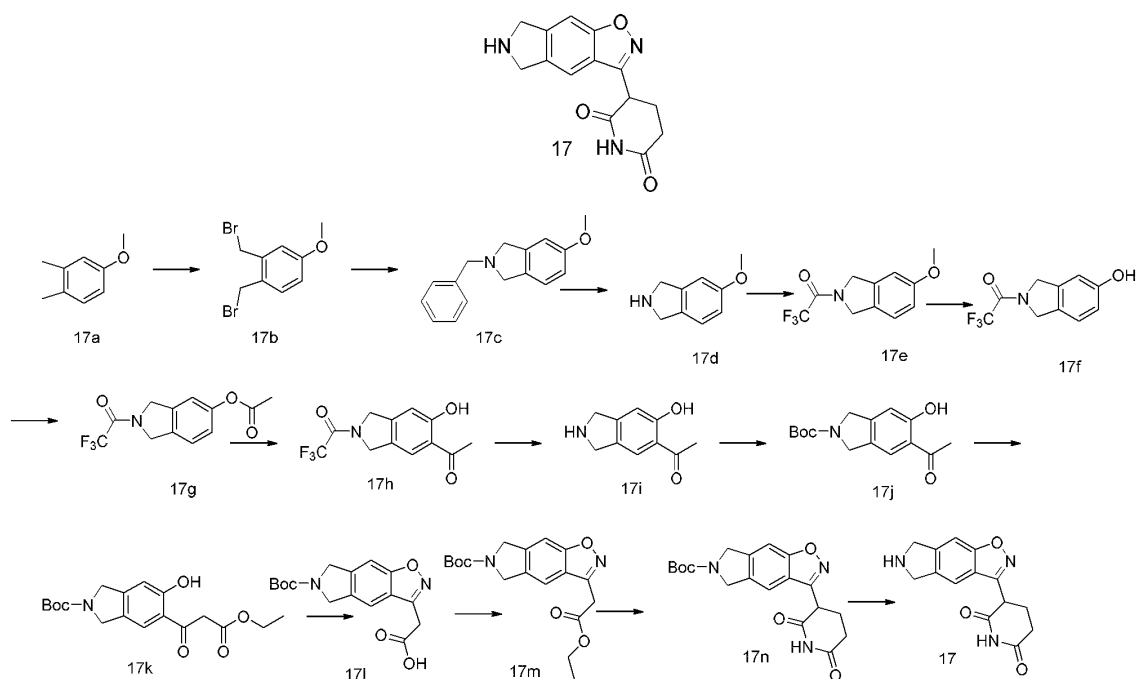
步骤 12: 化合物 **16** 的制备

反应瓶中依次加入 **16l** (1.00g)、4M 盐酸二氧六环溶液 (10mL)、乙酸乙酯 (50 mL), 25℃ 反应, TLC 确认反应完全后, 反应液直接过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤后, 干燥, 得 0.83g 化合物 **16**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 272.11

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 10.36 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.70 – 4.63 (m, 3H), 2.79 (ddd, $J = 17.4, 12.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 17.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.21 (ddt, $J = 13.2, 5.1, 2.5$ Hz, 1H).

实施例 17 化合物 **17** 的制备



步骤 1: 中间体 **17b** 的制备

向反应瓶中依次加入 **17a** (18 g)、AIBN (0.738 g)、四氯化碳(500 mL)、NBS (47.8 g), 将温度升至 60℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入二氯甲烷。用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析纯化得到中间体 **17b** (18.7g)。

步骤 2: 中间体 **17c** 的制备

向反应瓶中依次加入 **17b** (18.7g)、苄氨(1.78 mL)、N,N-二异丙基乙胺(7.13 mL)、甲苯(50 mL), 将温度升至 50℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 反应结束, 停止搅拌, 共在室温反应了 2h。向反应液中加入乙酸乙酯和 1M 的 HCl 冰水溶液萃取, 收集水相, 然后用碳酸氢钠固体调节 pH 至 9 左右, 加入乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **17c** (9.6g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 240.1.

步骤 3: 中间体 **17d** 的制备

向反应瓶中依次加入 **17c** (9.6g)、甲醇(200 mL)、10%钯碳(5 g)、甲苯(50 mL), 氢气置换 3 次, 将混合物氢气氛围下室温反应。室温反应。TLC 确认反应完全后, 过滤钯碳, 滤饼用甲醇冲洗 2 次, 收集滤液, 减压蒸除溶剂得到 **17d** (4.5g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 149.9.

步骤 4: 中间体 **17e** 的制备

反应瓶中依次加入 **17d**(4g)、四氢呋喃(50 mL)、三氟乙酸酐(5.63 g), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入水溶液淬灭反应, 然后加入乙酸乙酯萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化得到 **17e** (4.58g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 4.97 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 4.77 (dd, J = 21.4, 5.2 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 3H).

步骤 5: 中间体 **17f** 的制备

反应瓶中依次加入 **17e**(4.6g)、二氯甲烷(200 mL)、三溴化硼(1M, 18.76 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 冰浴下向反应液中加入水淬灭反应, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后得到 **17f** (4.2g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.59 (m, 2H), 4.92 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 19.9 Hz, 2H).

步骤6: 中间体**17g**的制备

反应瓶中依次加入 **17f**(6.5g)、二氯甲烷(60 mL)、三乙胺(7.8 mL)、乙酸酐(2.94 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液中加入二氯甲烷和水。有机相分离, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到 **17g** (7g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.42 (dd, $J = 10.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 14.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。

步骤7: 中间体**17h**的制备

反应瓶中依次加入 **17g**(6 g)、三氯化铝(4.39 g), 将混合物由室温逐渐加热至150℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入水和3M盐酸水溶液。有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压除溶剂, 硅胶柱层析纯化得到**17h** (3.78g)。

MS(ESI, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 271.9。

步骤7: 中间体**17j**的制备

反应瓶中依次加入 **17h** (550mg)、MeOH (5.00 mL)、氢氧化钠(242 mg)的水溶液(5.00 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 浓缩反应液, 除去甲醇, 保留水相。得到 **17i**。向体系中加入 1,4-二氧六环(5 mL)、Boc 酸酐(439 mg, 0.462 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯、饱和食盐水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到 **17j**(200mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.11 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.74 – 6.56 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 4H), 2.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步骤8: 中间体**17k**的制备

反应瓶中依次加入 **17j**(3.5 g)、THF (300 mL), 加入碳酸二乙酯(14.91 g, 15.29 mL)降至 0℃左右, 分批加 60wt% 钠氢(5.05 g, 126 mmol), 反应加热至 85℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3M 盐酸调节 pH=1-2, 然后加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 得到 **17k**(7.0g)。

MS(ESI, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 348.3。

步骤9: 中间体**17l**的制备

反应瓶中依次加入 **17k**(4.4 g)、羟胺水溶液(4.16 g, 63.0 mmol)、乙醇(50 mL), 85℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸钠水溶液萃取, 丢弃有机相。水相用 1M HCl 水溶液调节 pH=2-3, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到 **17l** (3.25g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步骤10: 中间体**17m**的制备

反应瓶中依次加入 **17l** (3.14 g)、碳酸钾(1.500 g)、DMA (5mL)、碘乙烷(2.308 g, 1.183 mL), 将混合物加热至80℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 倒入乙酸乙酯和水的混合溶液。分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到**17m** (2.47g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 23.8, 12.4$ Hz, 4H), 4.19 – 4.11 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤11: 中间体**17n**的制备

反应瓶中依次加入**17m** (1.5 g)、THF (75 mL), 加入丙烯酰胺(0.215 g), 降温至-15℃左右, 加入1M叔丁醇钾四氢呋喃溶液(2.60 mL), 体系升温至0℃反应。TLC 确认反应完全后, 滴加至氯化铵溶液中淬灭, 加乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析纯化得到**17n** (0.88 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 29.4, 13.3$ Hz, 4H), 4.58 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 9H)。

步骤12: 化合物 **17**的制备

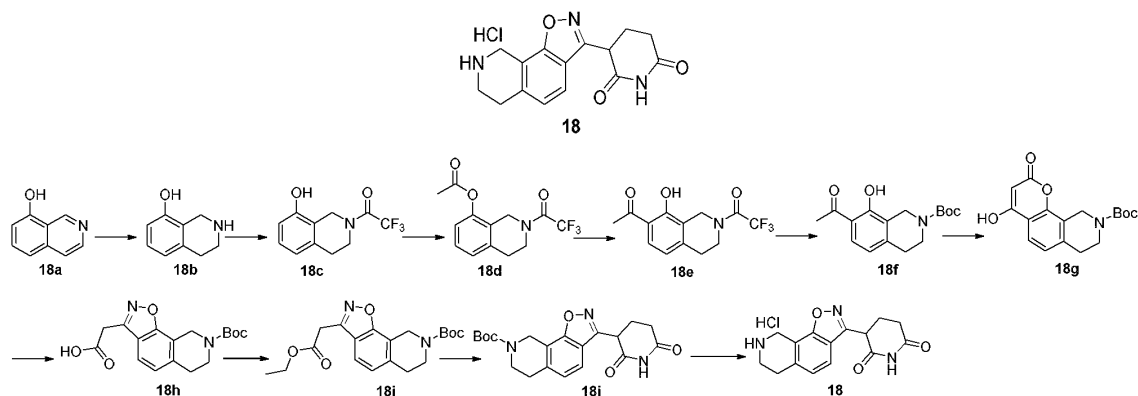
反应瓶中依次加入**17n** (0.428g)、二氯甲烷(10.00 mL), 然后加入三氟乙酸(3.29 g, 2.211 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液中加入水, 用饱和碳酸氢钠调pH至7-8, 再加入二氯甲烷萃取, 无水

硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂，得到**17**(0.439g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 272.24.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.59 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.79 (ddd, $J = 17.4, 12.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 17.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.20 (ddt, $J = 13.3, 5.2, 2.6$ Hz, 1H).

实施例18 化合物**18**的合成



步骤 1: 中间体 **18b** 的制备

中间体 **18a**(25 g)用甲醇(1000 mL)和乙酸(103 g, 99 mL)溶清后,加入高压反应釜中,设置氢气压力 3Mpa、温度 110℃。TLC 确认反应完全后,反应液减压蒸除溶剂,向残留物中加入盐酸二氧六环溶液(4 mol/L, 100 mL, 400 mmol),减压蒸除溶剂,残留物加入乙酸乙酯打浆,过滤,收集滤饼,得到目标中间体 **18b** (28.97 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 150.0.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H).

步骤 2: 中间体 **18c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18b** (28.97 g)和四氢呋喃(300 mL), 冰浴条件下加入三氟乙酸酐(27.0 mL), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后,反应液加入乙酸乙酯和水萃取,有机相分离,水相用乙酸乙酯萃取两次后合并有机相,用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,过滤收集滤饼,得到目标中间体 **18c** (22.67 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 244.0.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.03 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 6.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 23.5$ Hz, 2H), 3.78 (td, $J = 6.0, 3.7$ Hz, 2H), 2.84 (dt, $J = 16.8, 5.9$ Hz, 2H).

步骤 3: 中间体 **18d** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18c** (22.67g)、二氯甲烷(200 mL)、三乙胺(28.1 g, 38.6 mL)、DMAP(0.282 g, 2.311 mmol), 冰浴条件下加入乙酸酐(10.38 g, 9.68 mL), 混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后,反应液减压蒸除溶剂,向残留物中加入乙酸乙酯和水萃取,有机相分离,分别用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压蒸除溶剂,得到目标中间体 **18d** (21.94g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (dt, $J = 11.1, 7.8$ Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.05 (dt, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.81 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.95 (dt, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H).

步骤 4: 中间体 **18e** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18d** (21 g)及三氯化铝(14.62 g), N_2 保护下,将混合物加热至 170℃反应。TLC 确认反应完全后,反应液冷至室温,加入水淬灭反应,再加入二氯甲烷萃取,有机相分离,用 500mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥,过滤,滤液经硅胶柱层析纯化,得到目标中间体 **18e** (10.16 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 286.0.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.3, 5.7$

Hz, 1H), 4.67 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 2.94 (dt, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

步骤 5: 中间体 **18f** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18e**(10.16 g)及 MeOH (100 mL), 冰浴条件下滴加氢氧化钠(4.24 g)的水(100 mL)溶液, 混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液减压蒸除甲醇, 加入 1,4-二氧六环(100 mL)和二碳酸二叔丁酯(8.49 g, 9.03 mL), 混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 用 1000mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **18f** (8.96 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 192.0。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 6: 中间体 **18g** 的制备

反应瓶中依次加中间体 **18f** (8.76 g)、碳酸二乙酯(17.76 g, 18.21 mL)及甲苯(90 mL), 冰浴条件下分批加入 60wt% 钠氢(6.01 g, 150 mmol), 将混合物加热至 120°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液倒入冰水中淬灭, 加入 1M 盐酸溶液调 pH 至 1-2, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 用 600mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入石油醚打浆, 过滤, 收率滤饼, 得到目标中间体 **18g** (12.03g)。

步骤 7: 中间体 **18h** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18g** (9.54 g)、EtOH (100 mL)及羟胺水溶液(9.93 g, 9.21 mL, 150 mmol), 将混合物加热至 85°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 8, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 有机相用水萃取两次后合并, 然后用 1M 盐酸调 pH 至 3, 加入乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相后用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **18h** (9.01 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 331.0。

步骤 8: 中间体 **18i** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18h** (9.01g)、碳酸钾(11.24 g)、DMA (90 mL)及碘乙烷(5.07 g, 2.63 mL, 32.5 mmol), N₂ 保护下, 将混合物加热至 80°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **18i** (7.33 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 361.0。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 9: 中间体 **18j** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **18i** (7.3g)、四氢呋喃(80 mL)及丙烯酰胺(0.864 g, 12.15 mmol), N₂ 保护下降温至 -15°C, 滴加叔丁醇钾四氢呋喃溶液(1 mol/L, 11.14 mL, 11.14 mmol), 滴加完毕后升温到 0°C 反应。TLC 确认反应完全后, 将体系加入到饱和氯化铵溶液中, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **18j** (4.54 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 384.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.77 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 13.5, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 10: 化合物 **18** 的制备

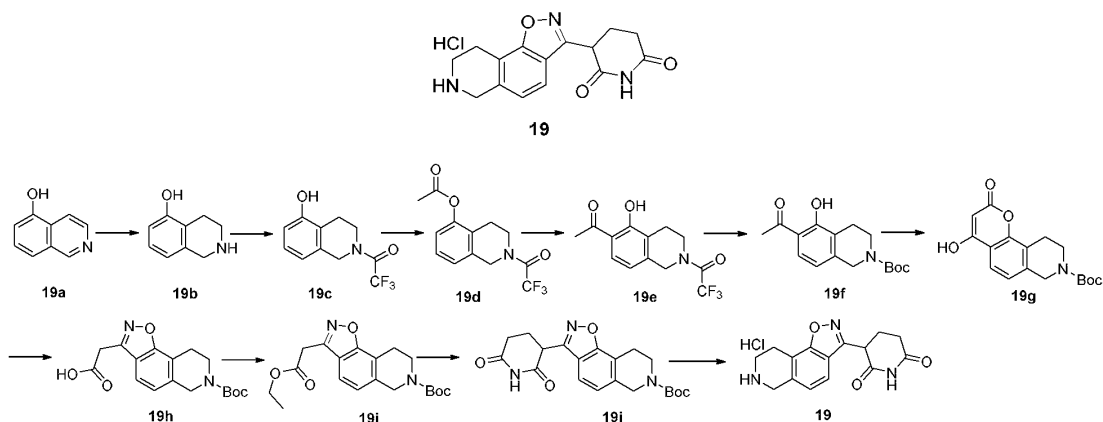
反应瓶中依次加入中间体 **18j** (300 mg)和乙酸乙酯(5 mL), 加入盐酸二氧六环溶液(4moL/L, 3.89 mL, 15.58 mmol), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液浓缩后得到化合物 **18** (235 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 286.10。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (dd,

$J = 11.9, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.07 (\text{s}, 2\text{H}), 3.00 (\text{t}, J = 5.7 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.81 (\text{t}, J = 5.7 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.78 - 2.71 (\text{m}, 1\text{H}), 2.60 (\text{dt}, J = 17.3, 4.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.46 (\text{dd}, J = 12.2, 4.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.18 (\text{dq}, J = 13.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$.

实施例 19 化合物 19 的合成



步骤 1: 中间体 19b 的制备

中间体 19a 以甲醇(1680 mL)和乙酸(166 mL)溶清后, 加入高压反应釜中, 设置氢气压力 3Mpa, 温度 110℃。TLC 确认反应完全后, 反应液经减压蒸除溶剂, 向残留物中加入盐酸二氧六环溶液(4 mol/L, 200 mL, 798 mmol), 减压蒸除溶剂, 残留物加入乙酸乙酯打浆, 过滤, 收集滤饼, 得到目标中间体 19b (46.96 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 150.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.78 (\text{d}, J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.62 (\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.15 (\text{s}, 2\text{H}), 3.35 (\text{s}, 2\text{H}), 2.79 (\text{s}, 2\text{H})$ 。

步骤 2: 中间体 19c 的制备

反应瓶中依次加入中间体 19b (40 g)、四氢呋喃(400 mL), 冰浴条件下加入三氟乙酸酐(61.9 g, 41.0 mL, 295 mmol), 将混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 用 1000mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 19c (81 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 244.04。

步骤 3: 中间体 19d 的制备

反应瓶依次加入中间体 19c (65.3 g)、二氯甲烷(650 mL)、三乙胺(81 g, 111 mL, 799 mmol)、DMAP(0.813 g), 冰浴条件下加入乙酸酐(29.9 g, 27.9 mL, 293 mmol), 将混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液经减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 分别用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 19d (55.6 g)。

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 7.28 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.10 - 7.02 (\text{m}, 1\text{H}), 7.02 - 6.95 (\text{m}, 1\text{H}), 4.79 (\text{d}, J = 27.0 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.92 - 3.78 (\text{m}, 2\text{H}), 2.82 - 2.72 (\text{m}, 2\text{H}), 2.33 (\text{d}, J = 2.0 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。

步骤 4: 中间体 19e 的制备

反应瓶依次加入中间体 19d (30.73 g)及三氯化铝(21.40 g), N_2 保护下, 将混合物加热至 170℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 加入水淬灭, 再加入二氯甲烷萃取, 有机相分离, 水相用二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 19e (16.21 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 286.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.82 (\text{d}, J = 8.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.91 (\text{dd}, J = 14.9, 8.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.80 (\text{d}, J = 9.9 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.86 (\text{dt}, J = 8.2, 5.9 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.77 (\text{dt}, J = 17.7, 6.1 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.64 (\text{s}, 3\text{H})$ 。

步骤 5: 中间体 19f 的制备

反应瓶中依次加入中间体 19e (15.7 g)、MeOH (160 mL), 冰浴条件下滴加氢氧化钠(6.56 g)的水(160 mL)溶液, 混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液减压蒸除甲醇, 加入 1,4-二氧六环(160 mL)

和二碳酸二叔丁酯(13.12 g, 13.96 mL), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **19f** (19.83 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 192.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 5H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 6: 中间体 **19g** 的制备

反应瓶依次加入中间体 **19f**(15.92 g, 54.6 mmol)、碳酸二乙酯(32.3 g, 33.1 mL)及甲苯(200 mL), 冰浴条件下分批加入 60wt% 钠氢(10.93 g, 273 mmol), 将混合物加热至 120°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液倒入冰水中淬灭, 加入 1M 盐酸溶液调 pH 至 1-2, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相后用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入石油醚打浆, 过滤, 收率滤饼, 得到目标中间体 **19g** (12 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 7: 中间体 **19h** 的制备

反应瓶依次加入中间体 **19g** (12 g)、EtOH (120 mL)及羟胺水溶液(12.49 g, 11.59 mL, 189 mmol), 将混合物加热至 85°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 水相用 1M 盐酸调 pH 至 3, 加入乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相后用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **19h** (10.44 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 331.0。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.85 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 8: 中间体 **19i** 的制备

反应瓶依次加入中间体 **19h** (10.44 g)、碳酸钾(13.02 g)、DMA (110 mL)及碘乙烷(5.88 g, 3.05 mL, 37.7 mmol), N_2 保护下, 将混合物加热至 80°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 用 800mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **19i** (8.31 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 361.2。

步骤 9: 中间体 **19j** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **19i** (5.5g)、四氢呋喃(50 mL)及丙烯酰胺(0.759 g, 10.68 mmol), N_2 保护下降温至 -15°C, 滴加叔丁醇钾四氢呋喃溶液(1 mol/L, 9.92 mL, 9.92 mmol), 滴加完毕后升温到 0°C 反应。TLC 确认反应完全后, 将体系加入到饱和氯化铵溶液中, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **19j** (2.81 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 384.34。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.77 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.18 (dtd, $J = 13.5, 5.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

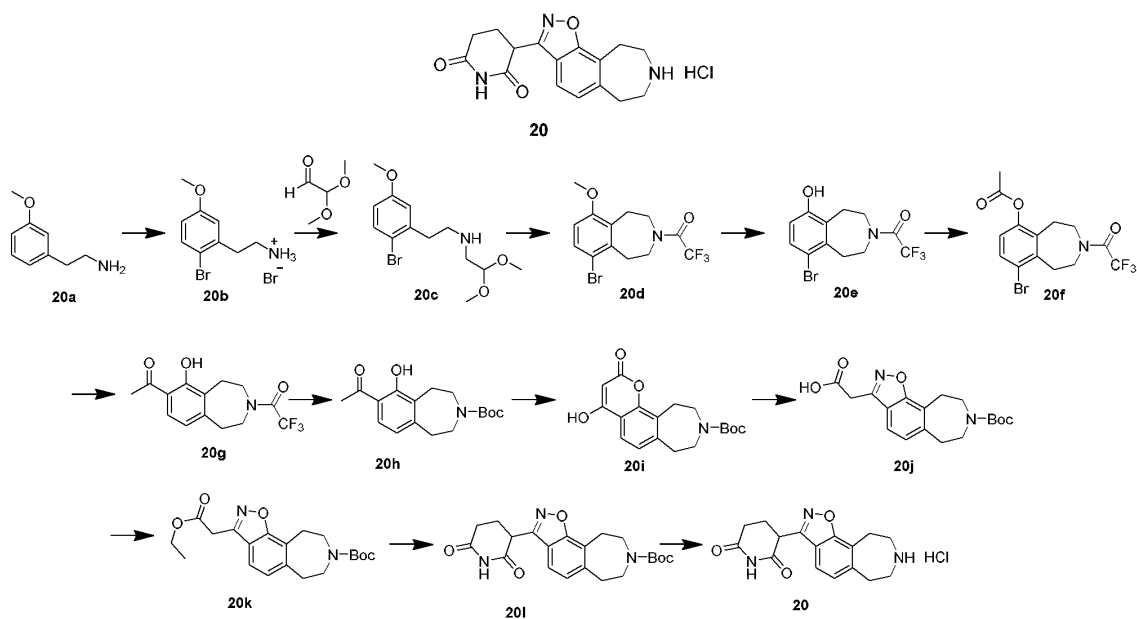
步骤 10: 化合物 **19** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **19j**(850 mg)和乙酸乙酯(20 mL), 加入盐酸二氧六环溶液(4mol/L, 11.03 mL, 44.1 mmol), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液浓缩后得到化合物 **19** (760 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 286.12。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (td, $J = 12.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 17.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.18 (dq, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H)。

实施例 20 化合物 **20** 的合成



步骤 1: 中间体 **20b** 的制备

15℃下, 液溴(55.5g)滴入 **20a**(50g)的乙酸(180mL)溶液中, 滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中滴加甲基叔丁基醚, 搅拌, 过滤。收集滤饼, 干燥得到中间体 **20b**(95g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 231.9.

步骤 2: 中间体 **20c** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20b** (80 g)、乙二醛二甲基缩醛(66.9 g)、三乙胺(27.3g)、无水硫酸钠(80g)、甲醇(600 mL), 室温反应过夜。反应液降温至-15℃, 分批加入硼氢化钠(14.6g), 加完移室温反应。TLC 确认反应完全后, 浓缩除去约一半甲醇, 向反应液中加入二氯甲烷和水。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20c**(60g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 319.9.

步骤 3: 中间体 **20d** 的制备

0℃下, 氮气保护下, **20c**(47g)滴入到三氟乙酸酐(148g), 滴加完毕移至室温反应 1h。滴加三氟乙酸(87g), 升温至 40℃反应 1h。滴加三乙基硅烷(68g), 升温至 60℃反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入乙酸乙酯 400mL 和水 600 mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20d**(20.5g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.67 (ddt, J = 14.4, 5.7, 3.4 Hz, 4H), 3.22 (ddd, J = 11.9, 6.4, 4.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 2H).

步骤 4: 中间体 **20e** 的制备

0℃下, 氮气保护下, 三溴化硼二氯甲烷溶液(146mL, 1M)缓慢滴入 **20d**(20.5g)的二氯乙烷(200)mL 搅拌液中, 滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液缓慢倒入冰水中, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到 **20e**(18.5g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 337.9.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 2H).

步骤 5: 中间体 **20f** 的制备

0℃下, 氮气保护下, 乙酸酐(5.65g)缓慢滴入 **20e**(17.0g)和三乙胺(7.63g)的二氯乙烷(200)mL 搅拌液中, 滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液缓慢倒入水中, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 **20f**(19.8g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 381.7.

步骤 6: 中间体 **20g** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20f** (19.5 g)、三氯化铝(18.7 g)、邻二氯苯(80 mL), 升温至 150℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液降温至室温, 加入 3N 稀盐酸 250mL, 乙酸乙酯萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20g**(11.2g)。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 300.0.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 12.9, 9.6, 5.9 Hz, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).

步骤 7: 中间体 **20h** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20g** (9.5 g)、甲醇(100mL)、水(20mL)、氢氧化钠(1.9g), 室温反应 1h。加入二碳酸二叔丁酯(8.2g), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入乙酸乙酯和水。有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20h**(8.5g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 4H), 2.92 (q, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

步骤 8: 中间体 **20i** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20h** (8.5 g)、碳酸二乙酯(16.4g)、甲苯(100mL), 分批加入 60wt% 钠氢(5.57g), 将反应液升温至 115℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯和水。有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20i**(9.0g)。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 330.1.

步骤 9: 中间体 **20j** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20i** (9.0g)、羟胺水溶液(8.7g)、乙醇(100mL), 将反应液升温至 80℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯和水。有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20j**(8.5g)。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 345.4.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (q, *J* = 13.9, 11.5 Hz, 2H), 3.59 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

步骤 10: 中间体 **20k** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20j** (8.5g)、碳酸钾(3.3g)、碘乙烷(5.1g)、DMA (70mL), 将反应液升温至 80℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯和水。有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20k**(6.5g)。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 373.1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 4H), 3.55 (dt, *J* = 28.2, 5.0 Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.38 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 9H), 1.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

步骤 11: 中间体 **20l** 的制备

-10℃下, 氮气保护下, 叔丁醇钠四氢呋喃溶液(14mL, 1M)缓慢滴入 **20k**(5.6g)的四氢呋喃 70mL 搅拌液中, 滴加完毕, 保温反应 30min。称取丙烯酰胺(0.71g)溶于 5mL 四氢呋喃中, 滴入反应液中, 反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液缓慢倒入饱和氯化铵中, 加入乙酸乙酯, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20l**(2.5g)。

MS(ESI, [M-H]⁺) *m/z*: 397.9.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (dt, *J* = 31.4, 5.0 Hz, 4H), 3.22 – 3.00 (m, 4H), 2.77 (ddd, *J* = 17.3, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 9H).

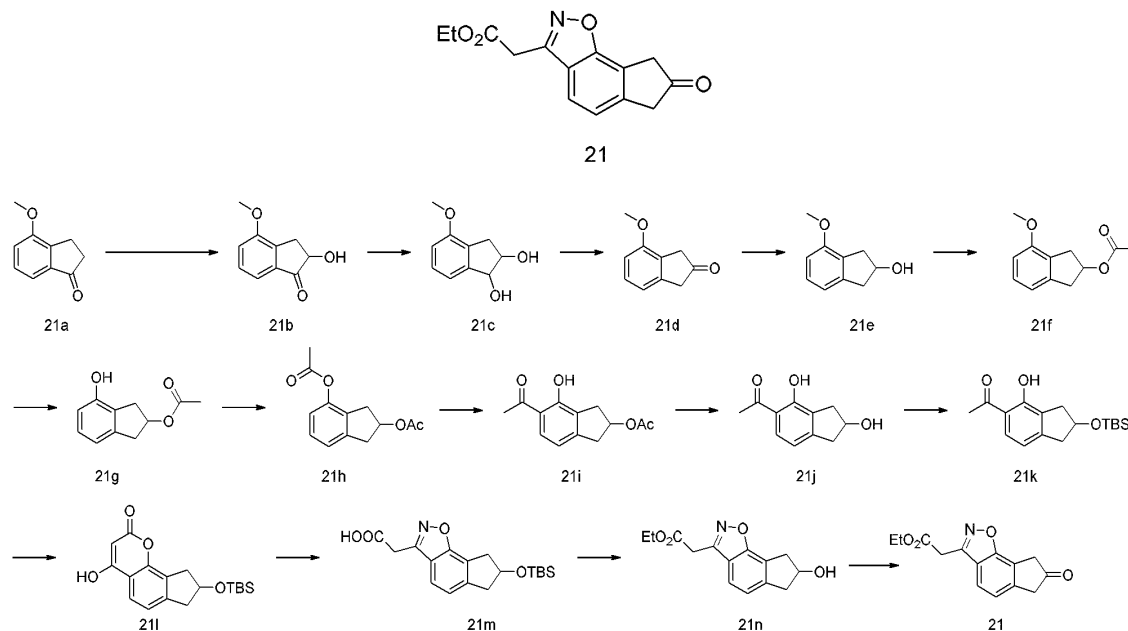
步骤 12: 化合物 **20** 的制备

向反应瓶中依次加入 **20l**(2.5g)、乙酸乙酯(30mL)、盐酸二氧六环(15mL, 4M), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到化合物 **20** (18.5g)

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 300.2.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.0, 3.3$ Hz, 2H), 3.37–3.19 (m, 6H), 2.78 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.17 (dtd, $J = 13.4, 5.2, 3.6$ Hz, 1H).

实施例 21 化合物 21 的合成



步骤1: 化合物 21b 的制备

冰浴下反应瓶中依次加入 21a (33.3 g)、MeOH (500 mL)、碘苯二乙酸 (82 g, 246 mmol)、氢氧化钾 (127 g)，将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液经减压蒸除溶剂，向残留物中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液萃取，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，将残余物溶于 THF (500 mL)，然后加入盐酸 (6M, 68.4 mL)，室温反应 0.5 小时，然后将反应液用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8，然后加入乙酸乙酯 200 mL 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶柱层析纯化得到 21b (16g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 178.9.

步骤2: 化合物 21c 的制备

反应瓶中依次加入 21b (80 g)、MeOH (1000 mL)，溶清后加硼氢化钠 (17.83 g, 471 mmol)，室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液中滴加饱和氯化铵溶液淬灭，加入乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸除溶剂，得到 21c (82g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 12.0, 6.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H).

步骤3: 化合物 21d 的制备

反应瓶中依次加入 21c (35 g)、甲苯 (300 mL)、对甲苯磺酸 (66.9 g)，将混合物加热至 120°C 反应。TLC 确认反应完全后，反应液冷至室温，加入有机溶剂乙酸乙酯和水淬灭反应，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸除溶剂得到 21d (35.5g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.26–7.22 (m, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.37 (s, 2H).

步骤4: 化合物 21e 的制备

反应瓶中依次加入 21d (35 g)、MeOH (400 mL)、硼氢化钠 (5.83 g)，室温下反应。TLC 确认反应完全后，反应液中滴加饱和氯化铵溶液淬灭，加入乙酸乙酯萃取，有机相无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸除溶剂得到 21e (18 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.49 (tq, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 16.1, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H).

步骤5: 化合物 **21f**的制备

反应瓶中依次加入**21e** (60 g)、二氯甲烷(500 mL)、三乙胺(111 g, 152 mL)、乙酸酐(41.0 g, 38.2 mL), 室温反应。TLC确认反应完全后, 反应液分别用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到**21f** (37.2g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 – 7.06 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 27.3, 8.3 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 34.6, 17.1 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 15.3 Hz, 3H).

步骤6: 化合物**21g**的制备

冰浴下, 三氯化硼(19.22 g, 164 mL)缓慢滴入**21f**(17 g)的二氯甲烷(500 mL)搅拌液中, 滴加完毕后, 混合物自然升至室温反应。TLC确认反应完全后, 向反应液中加入160 mL的1M HCl和200 mL水溶液淬灭反应, 然后加入二氯甲烷萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂后得到**21g**(15g)。

MS(ESI, [M-H]) m/z : 190.9.

步骤7: 化合物 **21h**的制备

反应瓶中依次加入**21g** (16 g)、二氯甲烷(200 mL)、三乙胺(9.50 g, 13.01 mL)、乙酸酐(5.27 g, 4.91 mL), 室温反应。TLC确认反应完全后, 反应液分别用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到**21h**(14.8g)。

MS(ESI, [M-H]) m/z : 233.01.

步骤 8: 化合物 **21i** 的制备

反应瓶中依次加入 **21h** (11.6 g)、二氯甲烷(300mL)、四氯化锆(46.2 g, 198 mmol), 50°C反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入 3M 盐酸水溶液, 水和二氯甲烷。有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **21i** (11.4g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (tt, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 17.9, 2.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 17.3, 2.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

步骤 9: 化合物 **21k** 的制备

反应瓶中依次加入 **21i** (15.4 g)、乙醇(200 mL)、氢氧化钠(2.63 g)水溶液(10.00 mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入 2M HCl 水溶液调节 pH 至 2-3, 然后加入乙酸乙酯和水萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 得到中间体粗品 **21j**, 加入二氯乙烷(200 mL)、咪唑(17.90 g)、TBSCl (39.6 g), 回流反应过夜。反应液冷至室温, 加入二氯甲烷 100 mL 和水 300mL 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **21k** (15.4g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (dq, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 56.3, 16.6, 6.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 17.0, 3.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.3, 3.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

步骤 10: 化合物 **21l** 的制备

反应瓶中依次加入 **21k** (8.4 g)、THF (300 mL), 加入碳酸二乙酯(16.19 g, 16.52 mL)降至 0°C左右, 分批加 60wt%钠氢(5.48 g, 137 mmol), 反应加热至 85°C反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3M 盐酸调节 pH=1-2, 然后加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 得到 **21l**(10g)。

MS(ESI, [M-H]) m/z : 331.2.

步骤11: 中间体**21m**的制备

反应瓶中依次加入 **21l** (10 g)、羟胺水溶液(9.93 g, 9.93 mL, 150 mmol)、乙醇(100 mL), 85°C反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸钠水溶液萃取, 丢弃有机相。水相用 1M HCl 水溶液调节 pH=2-3, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到 **21m** (11g)。

析纯化得到 262g 中间体 **22c**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 293.2

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

步骤 3: 中间体 **22d** 的制备

反应瓶中加入 **22c**(130 g)、DMSO (1000mL)、H₂O (300mL)、氯化锂(42.6 g)中, 180℃搅拌。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入 1000mL 冰水中淬灭, 加入 1M 盐酸调 pH=2-3, 1L 乙酸乙酯萃取 3 次, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压蒸除溶剂, 得到 191g 中间体 **22d**。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 193.05

步骤 4: 中间体 **22e** 的制备

反应瓶中, 依次加入 **22d**(85 g)、乙醇(1000 mL)、浓硫酸(44g), 将混合物加热至 70℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应完毕, 反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 将残留物倒入冰水中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和。中和后加入 1000mL 石油醚提取 3 次, 有机相分离, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到 99g 中间体 **22e**。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 221.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步骤 5: 中间体 **22f** 的制备

反应瓶中, N₂ 保护下, 将三溴化硼(415 g, 1657 mL)滴入 **22e**(150 g) 的二氯甲烷(750 mL)搅拌液中, 控制温度不高于 0℃反应。0℃下加入 MeOH (500 mL)反应 30min 后, 逐渐恢复室温搅拌 2h, 反应结束, 将反应液倒入 1000mL 冰水和 1000mL 二氯甲烷混合溶剂中搅拌, 通过分液漏斗分离, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压除去溶剂, 得到 122g 中间体 **22f**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 16.1, 7.1 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步骤 6: 中间体 **22g** 的合成

反应瓶中, 0℃, N₂ 保护下依次加入 **22f**(130 g)、四氢呋喃(2000 mL)、缓慢滴加四氢铝锂四氢呋喃溶液(1M, 438 mL), 将混合物冰水浴下反应。TLC 确认反应完全后, 缓慢滴加 3L 水淬灭反应, 浓盐酸调 pH=1-2, 2L 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层合并并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压除去溶剂, 得到 129g 中间体 **22g**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 33.5, 16.2, 8.3 Hz, 2H), 2.60 (dq, J = 13.9, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 3H).

步骤 7: 中间体 **22h** 的制备

反应瓶中, 依次加入 **22g** (120 g)、4-二甲氨基吡啶(7.14 g)、二氯甲烷(2000mL)、三乙胺(177 g, 244 mL), 0℃下缓慢滴加乙酰氯(101 g, 91 mL), 滴毕室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液倒入二氯甲烷和水的混合溶剂中, 有机相分离, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过硅胶柱层析纯化, 得到 127g 中间体 **22h**。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 249.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

步骤 8: 中间体 **22i** 的制备

反应瓶中, 依次加入 **22h**(91g)、二氯甲烷(2000mL)、四氯化锆(342g), N₂ 保护下 50℃搅拌反应过夜。反应完毕, 反应液冷至室温, 将反应液倒入 1000mL 冰水和 1000mL 二氯甲烷混合溶剂中。有机相分离,

水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过硅胶柱层析纯化得到 90g 中间体 **22i**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 247.2

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 7.1, 5.3, 2.0 Hz, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

步骤 9: 中间体 **22j** 的制备

反应瓶中依次加入 **22i** (95 g)、乙醇(900 mL), 冰浴下滴加氢氧化钠(77 g)的 H₂O(800mL)溶液, N₂ 保护下, 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液用 2L 乙酸乙酯和 1L 水稀释, 缓慢加入 3M 盐酸调 pH=3, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相合并, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到 86g 中间体 **22j**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 205.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 7.0, 5.2, 2.0 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 17.0, 8.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 2H).

步骤 10: 中间体 **22k** 的制备

反应瓶中, 依次加入 **22j** (37g)、1,2-二氯乙烷(700mL)、咪唑(36.6 g)、叔丁基二甲基氯硅烷(29.7 g), 75℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 加入二氯甲烷和水。有机相分离, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到 60g 中间体 **22k**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 16.9, 8.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

步骤 11: 中间体 **22l** 制备

反应瓶中, 依次加入 **22k**(55 g)、碳酸二乙酯(101 g, 103 mL)、甲苯(1000 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入 60wt% 氢氧化钠 (34.3 g, 858 mmol), 加毕缓慢加热至 120℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液缓慢倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 得到 53.6g 中间体 **22l**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 345.1。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (ddd, J = 16.0, 13.3, 8.1 Hz, 2H), 2.75 (td, J = 14.8, 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

步骤 12: 中间体 **22m** 制备

反应瓶中, 依次加入 **22l**(51g)、盐酸羟胺(61.4 g)、乙醇钠(61.1 g) 及乙醇(2000 mL), N₂ 保护下, 加热至 85℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液通过减压除去溶剂, 加入 2L 水, 饱和碳酸钠溶液调 pH=8-9, 加入乙酸乙酯萃取, 收集水相, 水相加 1M 盐酸调 pH=6-7, 再加入乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 通过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压除去溶剂, 得到 47g 中间体 **22m**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 360.2。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.88 – 2.72 (m, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

步骤 13 中间体 **22n** 的制备

反应瓶中, 依次加入 **22m**(47 g)、乙醇(1500mL)和浓硫酸(65.1 g, 35.4 mL), N₂ 保护下, 将混合物加热至 85℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 经旋蒸除去溶剂, 加入二氯甲烷, 滴加饱和碳酸氢钠水溶液中和, 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到 43g 中间体 **22n**。

MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 276.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 3.15 (ddd, J = 29.7, 16.4, 8.3 Hz, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步骤 14 中间体 **22o-1**、**22o-2** 和的制备

进行制备拆分, 将 43g 中间体 **22n** 溶于 430 mL 的二氯甲烷-乙醇溶液中, 浓度约为 100.0 mg/mL, 用 0.45 μ m 有机滤膜过滤取滤液。仪器: YMC 高压制备色谱仪, 色谱柱: CHIRALPAK IG (30*250 mm, S-10 μ m), 流动相 A: 乙醇 B: 正己烷。前峰得到 9.057g 中间体 **22o-1**, 后峰得到 8.833g 中间体 **22o-2**。

22o-1: MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 276.1.

22o-2: MS(ESI, [M-H]⁺) m/z: 276.1.

步骤 15 化合物 **22** 的制备

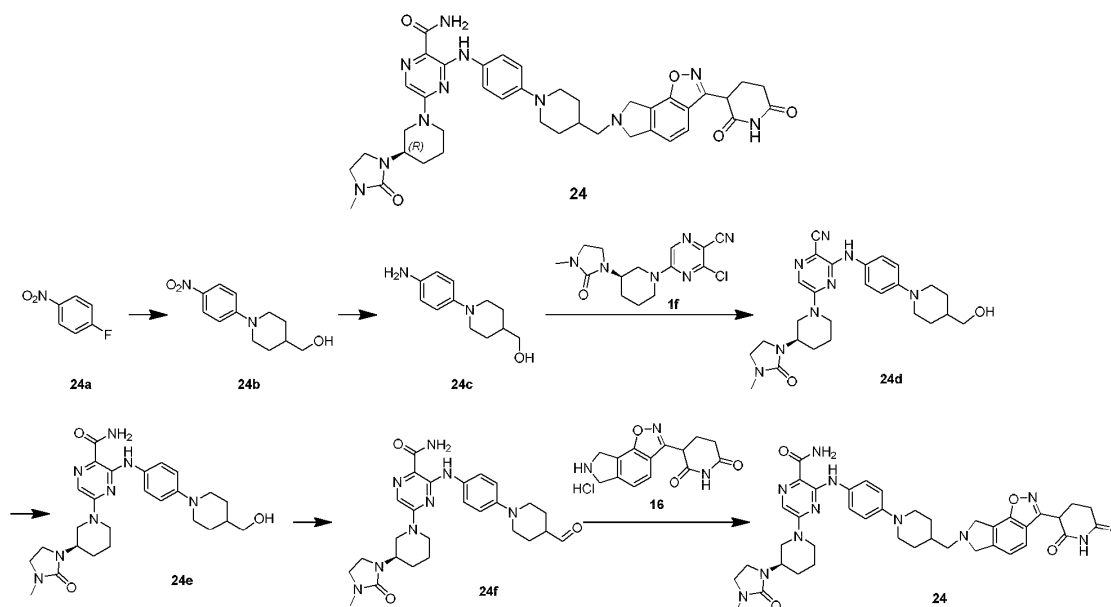
反应瓶中, N₂ 保护下依次加入 **22o-1**(11.93 g)、THF (200 mL)、丙烯酰胺(3.39 g), 降至 0℃后加入叔丁醇钾(3.89 g, 34.7 mL), 混合物在 0℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入乙酸乙酯萃取, 水相用乙酸乙酯萃取两次后合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压蒸除溶剂, 过滤, 收集滤饼得到 6.77g 化合物 **22**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.76 (dq, J = 16.9, 6.3 Hz, 2H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H).

步骤 16 实施例 **23** 化合物的制备

反应瓶中, 依次加入 **22o-2**(12.83 g)、THF (200 mL)、丙烯酰胺(3.64 g), 降至 0℃后加入叔丁醇钾(4.18 g, 37.3 mL), N₂ 保护下, 混合物在 0℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入乙酸乙酯萃取, 水相用乙酸乙酯萃取两次后合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压蒸除溶剂, 过滤, 收集滤饼得到 7.454g 实施例 **23** 化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H).

实施例 **24** 化合物 **24** 的合成步骤 1: 中间体 **24b** 的制备

向反应瓶中依次加入 **24a** (7.00 g)、4-哌啶甲醇(6.86 g)、N,N-二异丙基乙胺(9.62g)、二甲亚砜(70 mL), 将混合物加热至 100℃反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向反应液中加入水, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体 **24b**(13.7g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 237.1.

步骤 2: 中间体 **24c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **24b** (13.5 g)、10%钨碳(2.70g)、甲醇(200 mL)，氢气置换三次，反应过夜。抽滤除去钨碳，浓缩得到中间体 **24c** (9.0 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 207.3.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.28 (dd, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.40 (ddt, $J = 11.5, 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 1.23 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H).

步骤 3: 中间体 **24d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **1f** (6.0 g)、**24c** (3.86 g)、BINAP (1.16g)、碳酸铯(18.28 g)、醋酸钨(0.42g)、1,4-二氧六环(80mL)，氮气置换三次，将混合物加热至 100℃反应。TLC 确认反应完全后，反应液冷至室温，向残留物中加入乙酸乙酯和水。有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **24d**(7.1g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 491.5.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 4.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.39 – 4.17 (m, 2H), 3.66 – 3.52 (m, 3H), 3.31 – 3.21 (m, 5H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 5H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 3H).

步骤 4: 中间体 **24e** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **24d**(6.9 g)、碳酸铯(4.58g)、水(20mL)、DMSO(20mL)、甲醇(70mL)，将反应液降温至 0℃，滴加 30wt%双氧水(4.78)g，滴加完毕移至室温反应。TLC 确认反应完全后，向反应液中加入水和饱和亚硫酸钠水溶液，搅拌 10min，过滤，收集滤饼，干燥得到中间体 **24e**(6.0g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 509.5.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 49.3, 12.9$ Hz, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 6H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (td, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 5H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.25 (tt, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 2H).

步骤 5: 中间体 **24f** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **24e** (2.0g)、二氯甲烷(30mL)、N,N-二异丙基乙胺(1.36g)，降温至 0℃。三氧化硫吡啶(1.88g)溶于 DMSO(6mL)，滴入反应液中，滴加完毕，移至室温反应。TLC 确认反应完全后，向反应液中加入乙酸乙酯和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **24f**(1.1g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 507.4.

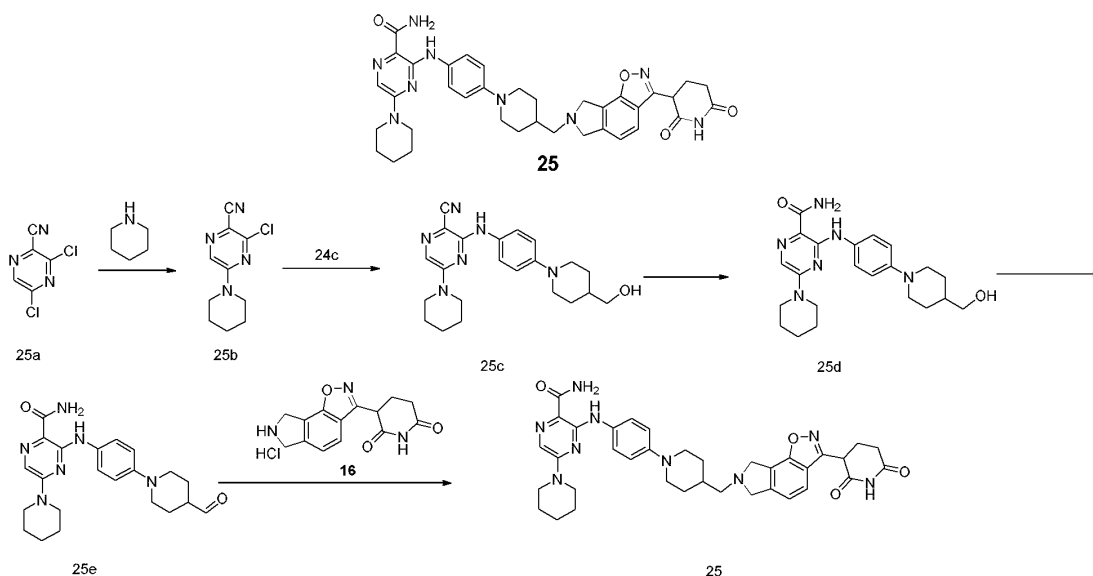
步骤 6: 化合物 **24** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **24f** (165mg)、**16**(100mg)、乙酸钠(26.7mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)，室温搅拌 30min 后加入氰基硼氢化钠(40.8mg)，室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液加入二氯甲烷和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **24** (100mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.6.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 50.6, 12.8$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 3H), 3.35 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 3H), 2.96 (dt, $J = 28.7, 11.7$ Hz, 2H), 2.77 (ddd, $J = 17.2, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 – 2.54 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.20 (dq, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.96 – 1.64 (m, 6H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 2H).

实施例25 化合物**25**的合成



步骤1：中间体**25b**的制备

反应瓶中依次加入**25a** (5.0 g)、四氢吡啶(3.49 g)、DMF (40 mL)及N,N-二异丙基乙胺(18.57 g, 25.10 mL)，室温反应。TLC确认反应完全后，反应结束后加水淬灭，加入乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸除溶剂得到**25b** (6.6 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 223.23.

步骤2：中间体**25c**的制备

向反应瓶中依次加入**25b** (2.00 g)、**24c**(6.86 g)、BINAP (0.51g)、碳酸铯(8.12 g)、醋酸铯(0.18g)、1,4-二氧六环(50mL)，氮气置换三次，将混合物加热至 100℃反应。TLC 确认反应完全后，反应液冷至室温，向残留物中加入乙酸乙酯和水。有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **25c**(2.3g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 393.4.

步骤3：中间体**25d**的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **25c**(2.1 g)、碳酸铯(1.74g)、水(10mL)、DMSO(15mL)、甲醇(30mL)，将反应液降温至 0℃，滴加 30wt%双氧水(1.82g)，滴加完毕移至室温反应。TLC 确认反应完全后，向反应液中加入水和饱和亚硫酸钠水溶液，搅拌 10min，过滤，收集滤饼，干燥得到中间体 **25d**(2.1g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 411.3.

步骤4：中间体**25e**的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **25d** (0.75g)、二氯甲烷(20mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.63g)，降温至 0℃。三氧化硫吡啶(0.87g)溶于 DMSO(2mL)，滴入反应液中，滴加完毕，移至室温反应。TLC 确认反应完全后，向反应液中加入乙酸乙酯和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **25e**(0.45g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 409.3.

步骤5：化合物**25**的制备

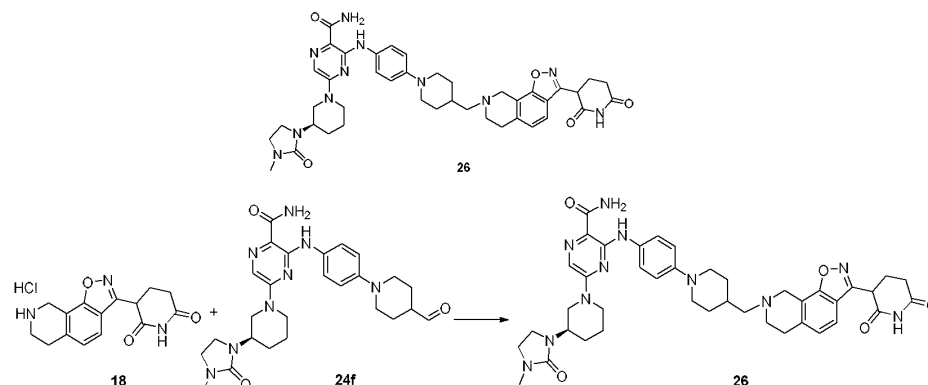
向反应瓶中依次加入中间体 **25e**(80mg)、**16**(50mg)、乙酸钠(13.3mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)，室温搅拌 30min 后加入氰基硼氢化钠(20.4mg)，室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液加入二氯甲烷和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **25** (25mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 644.4.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 11.9, 5.0

Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.73 – 3.55 (m, 6H), 2.77 (ddd, $J = 17.3, 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 24.4, 12.5, 5.4$ Hz, 5H), 2.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 3H), 1.57 (p, $J = 5.5, 5.1$ Hz, 4H), 1.31 (td, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 2H).

实施例 26 化合物 26 的合成

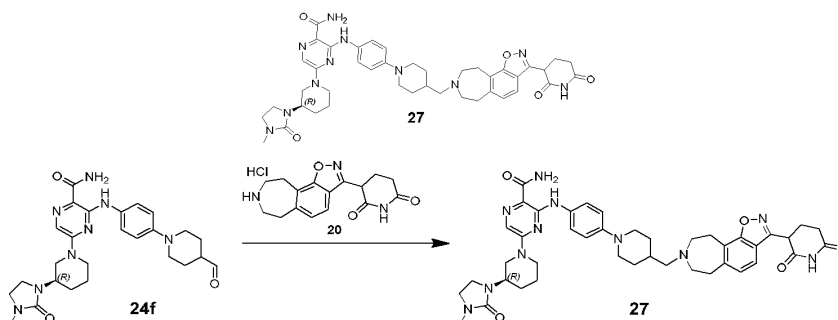


反应瓶中, 依次加化合物 **18** (107 mg)、中间体 **24f** (60 mg)、乙酸(6.31 mg, 6.02 μ L)、1,2-二氯乙烷(5 mL)及异丙醇(2 mL), 混合物在室温搅拌反应 0.5h 后加入氰基硼氢化钠(39.6 mg), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **26** (124 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 776.58。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 3H), 3.27 (ddd, $J = 29.3, 13.9, 6.4$ Hz, 4H), 3.02 – 2.89 (m, 4H), 2.81 – 2.72 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (ddd, $J = 21.5, 10.8, 7.6$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.18 (dq, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 6H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H)。

实施例 27 化合物 27 的合成



步骤 1: 化合物 27 的制备

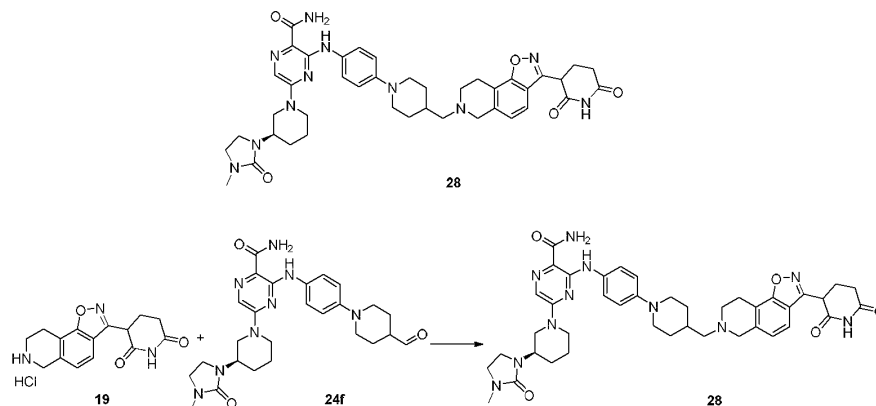
向反应瓶中依次加入中间体 **24f** (113mg)、**20** (75mg)、乙酸钠(18.3mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL), 室温搅拌 30min 后, 加入氰基硼氢化钠(28.1mg), 室温反应 1h。反应液加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **27** (90mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 790.6。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 47.1, 12.9$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 3H), 3.35 (dd, $J = 7.4,$

2.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.16 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 2H), 3.05 (dd, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 2H), 2.97 (dt, $J = 32.0, 12.3$ Hz, 2H), 2.71 (s, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 7H), 2.47 (dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.18 (dt, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 6H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 2H).

实施例 28 化合物 28 的合成

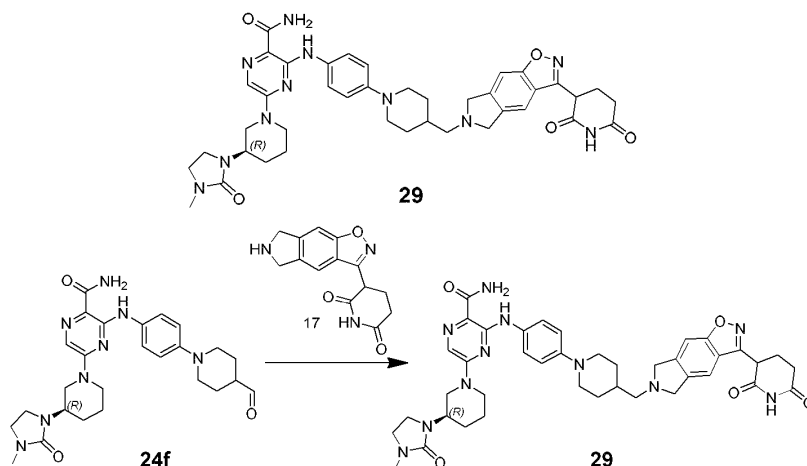


反应瓶中，依次加化合物 **19** (107 mg)、中间体 **24f** (60 mg)、乙酸 (6.31 mg, 6.02 μ L, 0.105 mmol)、1,2-二氯乙烷 (5 mL) 及异丙醇 (2 mL)，混合物在室温搅拌反应 0.5h 后加入氨基硼氢化钠 (39.6 mg)，室温搅拌反应 1h。反应完毕，反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取，有机相分离，水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相，用饱和食盐水洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH=10:1, 体积比)，得到化合物 **28** (96 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 776.40。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 3H), 3.27 (ddd, $J = 28.5, 15.0, 7.7$ Hz, 4H), 3.05 – 2.88 (m, 4H), 2.77 (p, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 3H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.19 (dt, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 6H), 1.61 – 1.49 (m, 1H), 1.27 (q, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H).

实施例 29 化合物 29 的合成



步骤 1: 化合物 29 的制备

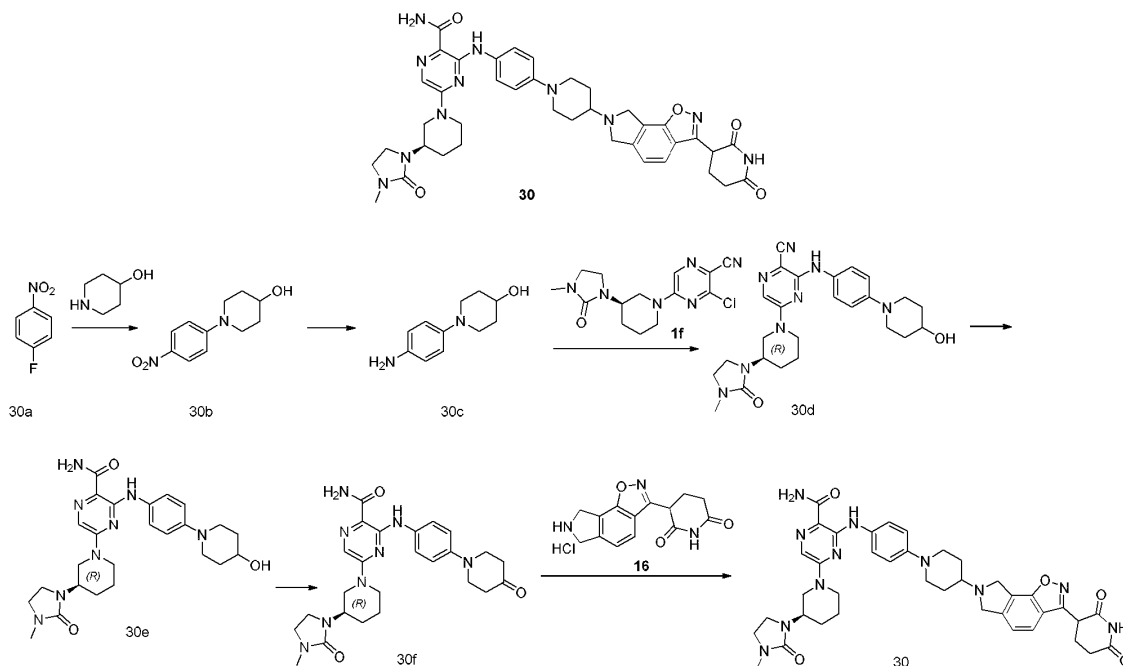
向反应瓶中依次加入中间体 **24f** (118mg)、**17** (100mg)、乙酸钠 (21.2mg)、二氯乙烷/异丙醇 (5:1, 20mL)，室温搅拌 30min 后加入氨基硼氢化钠 (32.6mg)，室温反应 1h。反应液加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化

合物 **29** (60mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 762.5.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.45 – 4.20 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 25.4$ Hz, 4H), 3.60 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 2.96 (dt, $J = 28.1, 11.7$ Hz, 2H), 2.77 (ddd, $J = 17.3, 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 – 2.56 (m, 5H), 2.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.19 (dq, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 5H), 1.70 – 1.49 (m, 2H), 1.35 – 1.26 (m, 2H).

实施例30 化合物**30**的合成



步骤1：中间体30b的制备

反应瓶中依次加入**30a** (6.5 g)、DMSO (50 mL)、哌啶-4-醇(5.13 g, 50.7 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(17.86 g, 138 mmol)，将混合物加热至100℃反应。反应液倒入冰水溶液中，抽滤，滤饼烘干后得到**30b** (10.13 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 223.2.

步骤2：中间体30c的制备

反应瓶中依次加入 **30b**(10g)、10%钯碳(0.3g, 0.282 mmol)、甲醇(100 mL)，氢气置换 3 次后氢气氛围下室温反应。TLC 确认反应完全后，抽滤除去钯碳，滤液浓缩后得到 **30c** (8.45g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.70 – 6.62 (m, 2H), 6.53 – 6.37 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.52 (tq, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 12.4, 6.4, 2.7$ Hz, 2H), 2.58 (ddd, $J = 12.6, 10.4, 2.9$ Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.47 (dtd, $J = 13.0, 9.7, 3.8$ Hz, 2H).

步骤3：中间体30d的制备

向单口瓶中，依次加入中间体 **1f** (5 g)、**30c** (3.00 g)、碳酸铯(15.24 g)、BINAP (0.971 g)、醋酸铯(0.350 g)、1,4-二氧六环(100 mL)，氮气保护下，将混合物加热至 100℃反应。反应结束，反应液冷至室温，反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **30d** (6.6g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.00 – 6.78 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.41 – 4.13 (m, 2H), 3.71 – 3.49 (m, 2H), 3.44 (dt, $J = 12.3, 4.3$ Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 3.00 – 2.83 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 12.6, 10.1, 2.9$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 5H), 1.48 (tdd, $J = 12.8, 9.3, 5.9$ Hz, 3H).

步骤4：中间体30e的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **30d** (6.6 g)、DMSO (25 mL)及碳酸铯(4.08 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(4.24 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离得到目标中间体 **30e** (6.4g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 495.19

步骤5: 中间体**30f**的制备

冰浴下N,N-二异丙基乙胺(8.49 g, 65.7 mmol)加入到**30e**(6.5 g)的二氯甲烷(60 mL)搅拌液中, 然后加入三氧化硫吡啶(6.27 g)的DMSO溶液(5 mL), 室温反应。反应结束后向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液300 mL淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后得到**30f**(5.9 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 492.47.

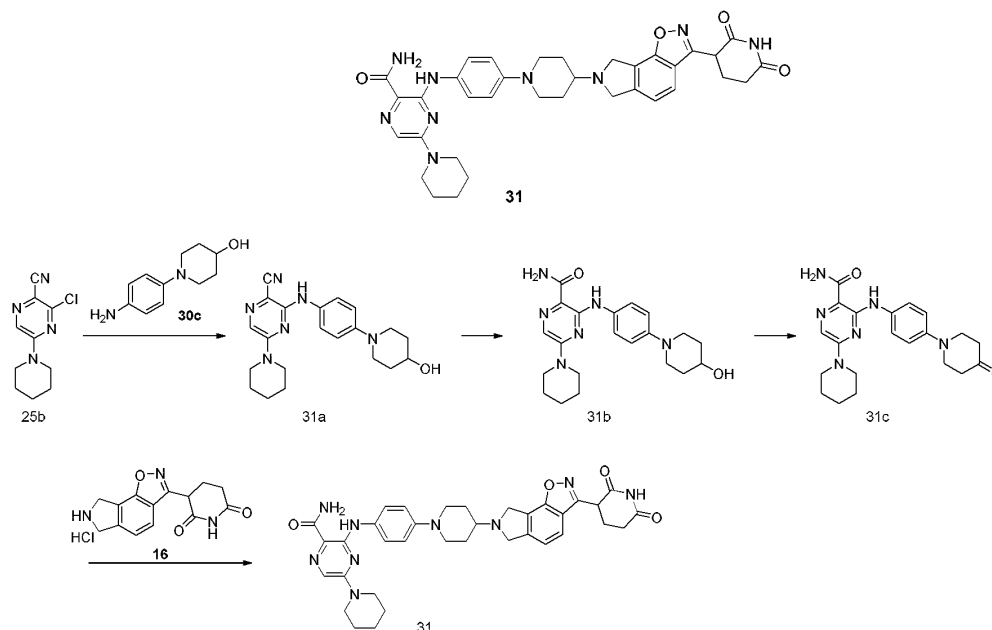
步骤6: 化合物**30**的制备

反应瓶中依次加入**30f**(0.15 g)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**16** (0.141 g), 再加入氰基硼氢化钠(0.057 g), 室温反应。反应结束后, 经硅胶柱层析纯化, 得到**30** (15 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 748.35.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.27 (dq, *J* = 15.0, 8.1, 7.2 Hz, 3H), 2.97 (dt, *J* = 32.4, 12.1 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.50 (m, 3H).

实施例31 化合物**31**的合成



步骤1: 中间体**31a**的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **25b**(1 g)、**30c** (0.859 g)、碳酸铯(4.39 g)、BINAP (0.280 g)、醋酸钾(0.101 g)、1,4-二氧六环(10 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束, 反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **31a** (0.85g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 378.43.

步骤2: 中间体**31b**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **31a** (2.8 g)、DMSO (10 mL)及碳酸铯(2.4 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化

氢(2.52 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离, 得到目标中间体 **31b** (2.85 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 396.37.

步骤3: 中间体**31c**的制备

冰浴下N,N-二异丙基乙胺(2.54 g)加入到**31b**(2.6 g)的二氯甲烷(30 mL)搅拌液中, 然后加入三氧化硫吡啶(1.56 g)的DMSO溶液(5 mL), 室温反应。反应结束后向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液300 mL淬灭反应, 然后加入乙酸乙酯200 mL萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后得到**31c** (1.85 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.62 (dq, *J* = 34.2, 5.9 Hz, 6H).

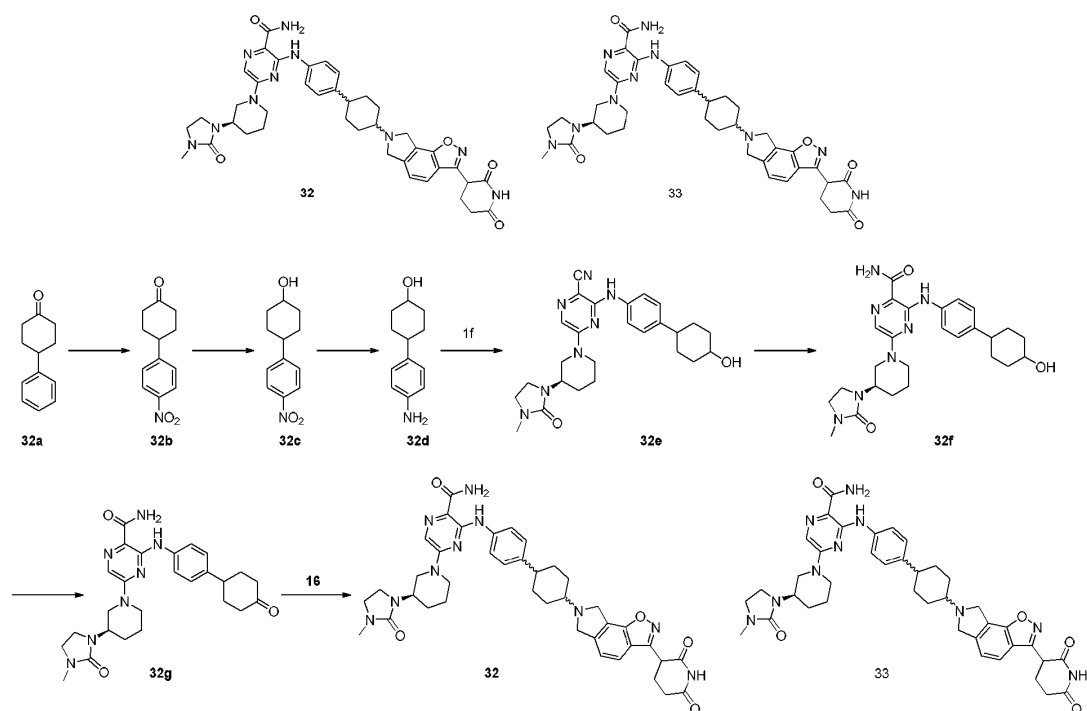
步骤4: 化合物 **31**的制备

反应瓶中依次加入**31c**(0.1 g)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**16** (0.117 g), 再加入氰基硼氢化钠(0.048 g), 室温反应。反应结束后, 经硅胶柱层析纯化, 得到**31**(60mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 649.44.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 3H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.73 – 1.50 (m, 8H).

实施例32、33 化合物**32**、**33**的合成



步骤1: 中间体**32b**的制备

反应瓶中依次加入**32a**(10 g)、二氯甲烷(100 mL)、硫酸(11.26 g, 6.15 mL, 115 mmol)冰浴条件下加入硝酸(4.70 g, 3.11 mL, 74.6 mmol), 室温反应。反应结束后将反应液加入到饱和碳酸氢钠溶液中淬灭, 加入乙酸乙酯200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 粗品加入少量的甲基叔丁基醚打浆,

抽滤得到**32b** (7.43 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 – 8.14 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 3.25 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 14.2, 6.0 Hz, 2H), 2.29 (ddt, J = 14.6, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 2.09 (ddd, J = 12.8, 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.94 (qd, J = 13.0, 4.2 Hz, 2H).

步骤2: 中间体**32c**的制备

反应瓶中依次加入**30b** (7.4g)、MeOH (70mL)、硼氢化钠(1.277 g)冰浴投料, 室温反应。反应结束后将反应液加入到饱和氯化铵溶液中淬灭, 加入乙酸乙酯200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得**32c**(6.05 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 10.9, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 2.63 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 13.0, 11.0, 3.4 Hz, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 2H).

步骤3: 中间体**32d**的制备

反应瓶中依次加入**32c**(6g)、铁粉(4.54 g)、氯化铵 (6g), MeOH (60 mL)及水20mL, 升温到80℃反应。反应结束后抽滤除去固体, 滤液加入200mL乙酸乙酯, 加入饱和碳酸钠溶液200 mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**32d**(2.35 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.93 – 6.80 (m, 2H), 6.54 – 6.41 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.40 (ddt, J = 15.0, 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.24 (tt, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.68 (dt, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 2H).

步骤4: 中间体**32e**的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **1f** (1g)、**32d**(0.775 g)、碳酸铯(3.05 g)、BINAP (0.194 g)、醋酸钯(0.070 g)、1,4-二氧六环(10 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束, 反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **32e** (1.31 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 476.50.

步骤5: 中间体**32f**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **32e**(1.3g)、DMSO (5 mL)及碳酸铯(0.891 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(0.930 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **32f** (1.21 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 494.47.

步骤6: 中间体**32g**的制备

反应瓶中依次加入**32f**(1.5g)、IBX (1.702 g)及DMSO (15mL), 室温反应。反应结束后加入200mL乙酸乙酯, 加入饱和碳酸氢钠溶液200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**32g** (1.02 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 492.40.

步骤7: 化合物 **32**、**33**的制备

反应瓶中依次加入**32g** (200mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL), **16** (188 mg), 再加入氰基硼氢化钠(77 mg), 室温反应。反应结束后, 经硅胶柱层析纯化, 展开剂极性MeOH:DCM(0:100→1:25), 依次得到**32** (21 mg)、**33** (26mg)。

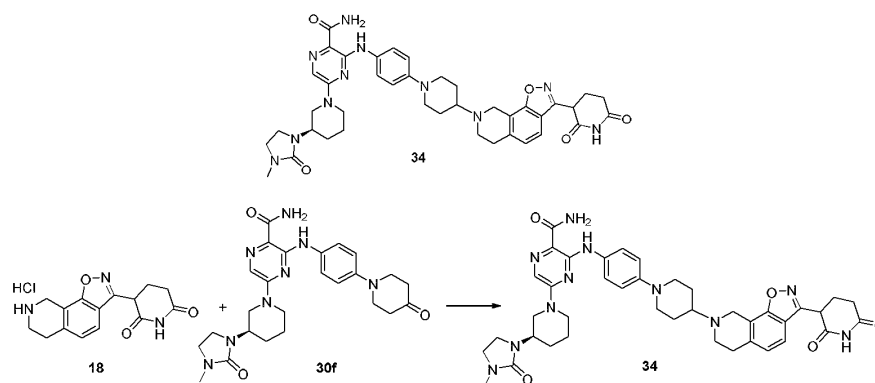
32: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 747.39.-

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.56 (dq, J = 11.0, 5.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 2.78 (dq, J = 17.1, 5.7, 5.2 Hz, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.82 (dt, J = 37.4, 12.5 Hz, 4H), 1.68 (dt, J = 26.8, 12.6 Hz, 3H), 1.54 (t, J = 14.8 Hz, 3H).

33: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z : 747.55.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 33.0, 12.7$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.62 (ddt, $J = 11.2, 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.00 (dt, $J = 40.8, 11.5$ Hz, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 4H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 3H), 1.93 – 1.72 (m, 5H), 1.48 (dp, $J = 49.1, 12.0$ Hz, 5H).

实施例 34 化合物 34 的合成

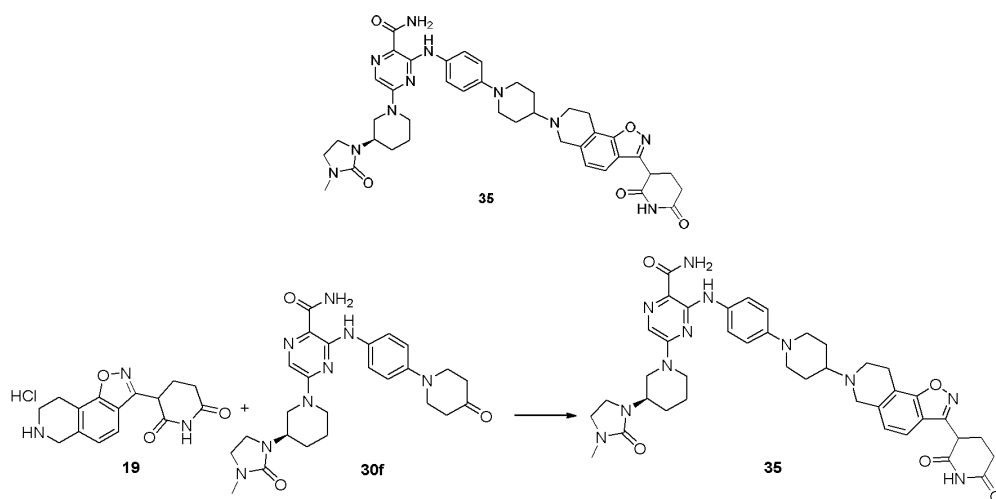


反应瓶中, 依次加化合物 **18** (116 mg)、中间体 **30f** (200 mg)、乙酸(12.21 mg, 0.012 mL, 0.203 mmol)、1,2-二氯乙烷(10 mL)及异丙醇(3 mL), 混合物在室温搅拌反应 0.5h 后加入氰基硼氢化钠(77 mg, 1.220 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用 100mL 饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **34** (84 mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 761.55。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.60 (dq, $J = 8.1, 5.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 4H), 3.02 – 2.85 (m, 6H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.60 (dt, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 2H), 2.47 (dd, $J = 12.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.19 (dq, $J = 13.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 1H)。

实施例 35 化合物 35 的合成



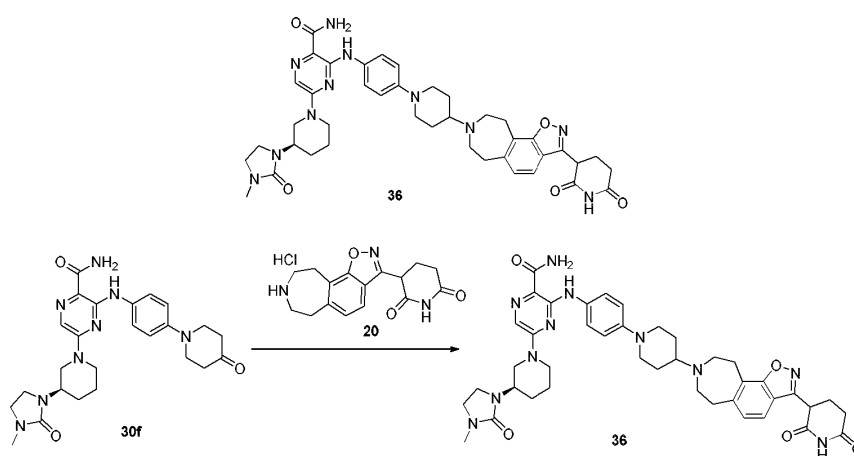
反应瓶中, 依次加化合物 **19** (113 mg)、中间体 **30f** (195 mg)、乙酸(71.4 mg, 0.068 mL, 1.188 mmol)、1,2-

二氯乙烷(10 mL)及异丙醇(3 mL),混合物在室温搅拌反应0.5h后加入氰基硼氢化钠(74.7 mg, 1.188 mmol),混合物在室温搅拌反应1h。反应完毕,反应液加2mL饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入50mL二氯甲烷和100mL水萃取,有机相分离,水相用20mL二氯甲烷萃取两次后合并有机相,用饱和食盐水洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液经硅胶柱层析纯化,得到化合物**35**(80 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.44。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 21.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.61 (dq, $J = 8.0, 5.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 4H), 3.03 – 2.87 (m, 6H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.19 (dq, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.75 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.69 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 1H)。

实施例 36 化合物 36 的合成



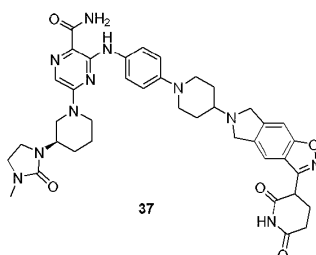
步骤1: 化合物 36 的制备

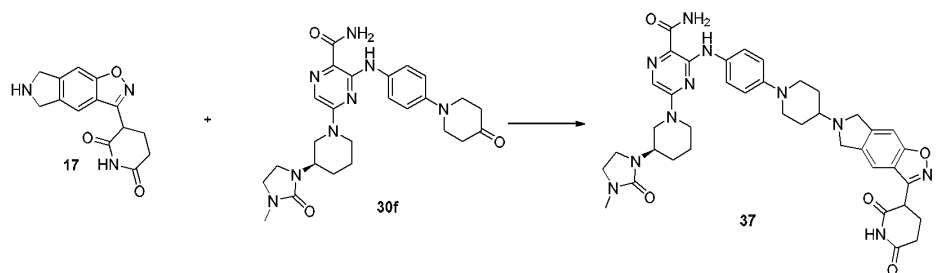
反应瓶中依次加入**30f**(150mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**20**(102 mg), 再加入氰基硼氢化钠(57 mg), 80℃反应。反应结束后, 经硅胶柱层析纯化, 得到**36**(15mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 776.59。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 44.9, 11.8$ Hz, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 3.27 (dq, $J = 20.6, 8.1, 7.7$ Hz, 4H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.75 (dq, $J = 22.8, 6.1, 5.7$ Hz, 5H), 2.70 (s, 4H), 2.66 – 2.55 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.18 (dt, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 5H), 1.58 (dd, $J = 35.3, 12.4$ Hz, 3H)。

实施例 37 化合物 37 的合成





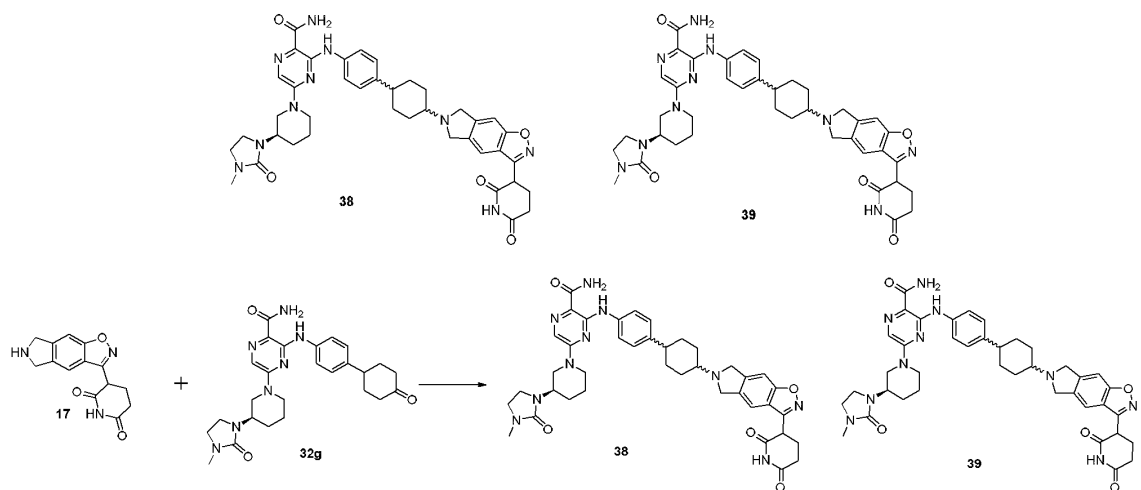
步骤1: 化合物 **37** 的制备

反应瓶中依次加入**30f** (150mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**17** (140 mg), 再加入氰基硼氢化钠(57 mg), 80℃反应。反应结束后, 经硅胶柱层析纯化, 得到**37**(25mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 748.53.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 44.1, 12.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 13.9, 11.1, 6.9 Hz, 3H), 2.97 (dt, *J* = 33.5, 12.0 Hz, 2H), 2.77 (td, *J* = 11.8, 11.4, 4.7 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 3H), 2.19 (dq, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 3H), 1.59 (p, *J* = 16.0, 13.3 Hz, 3H).

实施例 38/39 化合物 **38**、**39** 的合成



步骤1: 化合物 **38**、**39** 的制备

反应瓶中依次加入**32g** (130 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**17**(122 mg), 再加入氰基硼氢化钠(49.9 mg), 室温反应。反应结束后, 将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, MeOH:DCM (0:100→1:25), 依次得到**38**(17 mg)、**39** (20mg)。

38: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 747.54.

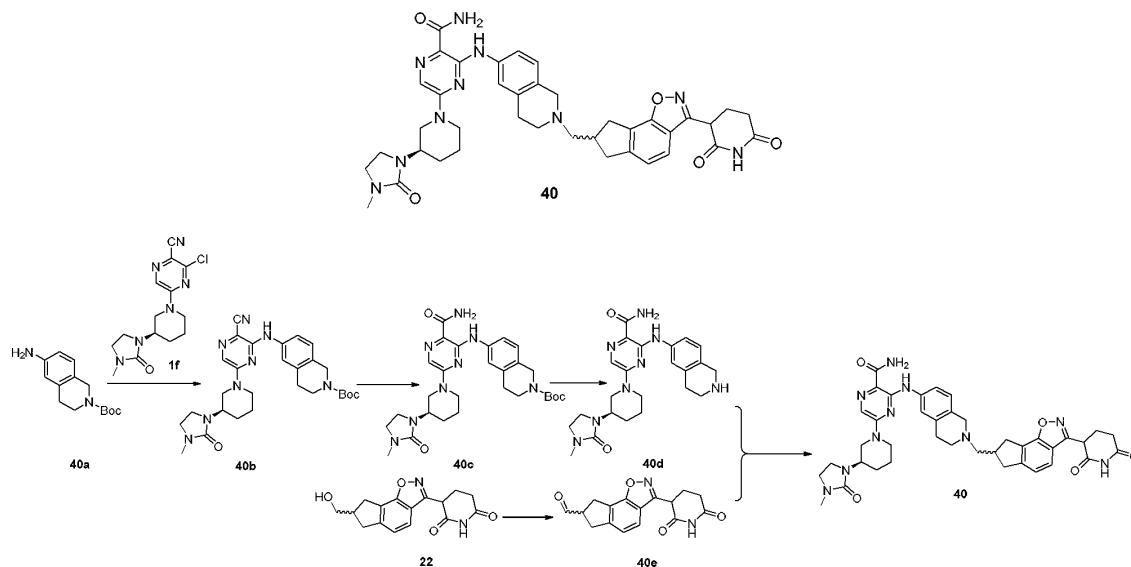
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 27.6 Hz, 4H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (q, *J* = 12.8, 12.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.78 (tt, *J* = 26.4, 12.2 Hz, 5H), 1.63 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H).

39: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 747.53.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz,

2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.9$, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 32.1$, 12.1 Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 26.3$ Hz, 4H), 3.61 (tt, $J = 10.0$, 3.9 Hz, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 10.1$, 7.1 Hz, 2H), 3.00 (dt, $J = 42.5$, 12.1 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 4H), 2.61 (dt, $J = 17.3$, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.24 – 2.07 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 5H), 1.62 – 1.31 (m, 6H).

实施例 40 化合物 40 的合成



步骤 1: 中间体 40b 的制备

反应瓶依次加入中间体 1f (1.5 g)、中间体 40a (1.161 g)、BINAP (0.291 g)、碳酸铯 (4.57 g)、醋酸铷 (0.105 g, 0.468 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液用 20 mL 二氯甲烷稀释后, 经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 40b (2.2 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 533.4。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 – 4.19 (m, 2H), 3.57 (dt, $J = 11.6$, 5.5 Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.28 (td, $J = 6.8$, 3.7 Hz, 3H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 5H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 2: 中间体 40c 的制备

反应瓶中依次加入中间体 40b (2.2 g)、DMSO (8 mL)、甲醇 (20 mL)、碳酸铯 (1.346 g) 及水 (8 mL), 冰浴条件下加入 30wt% 过氧化氢 (1.405 g, 1.405 mL, 12.39 mmol), 将混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液倒入冰的饱和亚硫酸钠溶液中淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 用饱和氯化钠溶液洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 40c (2.1 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 551.40。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.63 (dq, $J = 11.4$, 5.9, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.33 – 3.20 (m, 3H), 3.01 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 5H), 1.77 (dddd, $J = 27.7$, 23.7, 12.4, 3.9 Hz, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 40d 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 40c (2.1 g) 及 TFA (8.70 g, 5.88 mL, 76 mmol), 混合物在室温下反应。TLC 确认反应完全后, 反应液经减压蒸除溶剂, 加入 20 mL 二氯甲烷旋蒸, 重复 2 次, 残留物用 10 mL 二氯甲烷溶清后滴加至并 100 mL 冰的 1M 氢氧化钠溶液中, 加入 100 mL 二氯甲烷萃取, 有机相分离, 水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压蒸除溶剂, 得

到目标中间体 **40d** (1.7g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451.45。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (dq, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 34.2, 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 11.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.61 (tdd, $J = 15.2, 9.5, 5.2$ Hz, 2H), 3.37–3.18 (m, 5H), 3.10–3.04 (m, 2H), 2.94 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.87–1.70 (m, 3H), 1.64–1.50 (m, 1H)。

步骤 4: 中间体 **40e** 的制备

反应瓶依次加入中间体 **22** (50 mg)、戴斯马丁氧化剂(141 mg, 0.333 mmol)、二氯甲烷(5 mL)及 DMF (1 mL), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入 50mL 水和 20mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机后用 50mL 饱和氯化钠溶液洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **40e** (50 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 298.31。

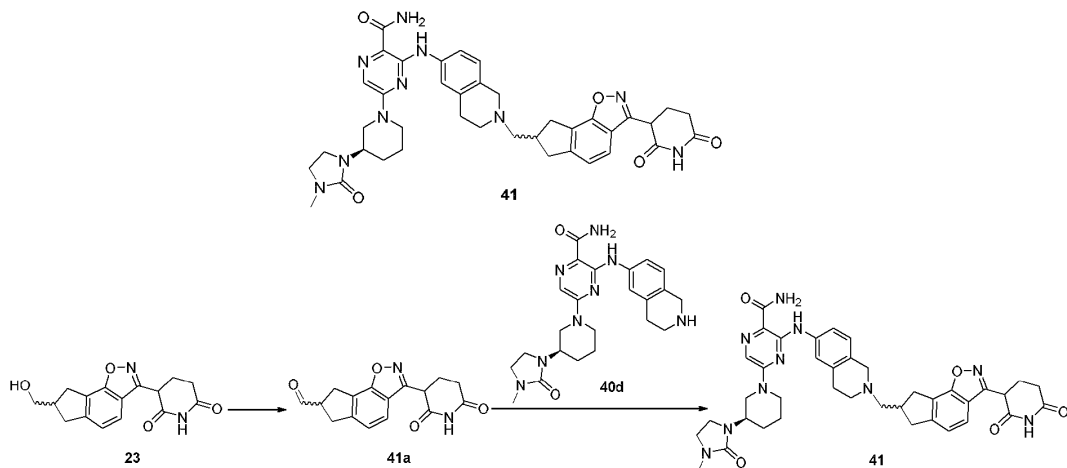
步骤 5: 化合物 **40** 的制备

应瓶中依次加入中间体 **40e**(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **40d** (83 mg)、乙酸(5.00 mg, 0.083 mmol)及氨基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **40** (26 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 733.42。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 11.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17–7.10 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.9, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 3.66–3.53 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.31–3.13 (m, 5H), 3.10–2.83 (m, 6H), 2.76 (dt, $J = 17.2, 5.8$ Hz, 3H), 2.67 (s, 5H), 2.63 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.78 (dtd, $J = 22.0, 11.4, 6.5$ Hz, 3H), 1.57 (q, $J = 12.3, 11.5$ Hz, 1H)。

实施例 41 化合物 **41** 的合成



步骤 1: 中间体 **41a** 的制备

反应瓶依次加入中间体 **23** (50 mg)、戴斯马丁氧化剂(141 mg, 0.333 mmol)、二氯甲烷(5 mL)及 DMF (1 mL), 混合物在室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入 50mL 水和 20mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机后用饱和氯化钠溶液洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **41a** (50 mg)。

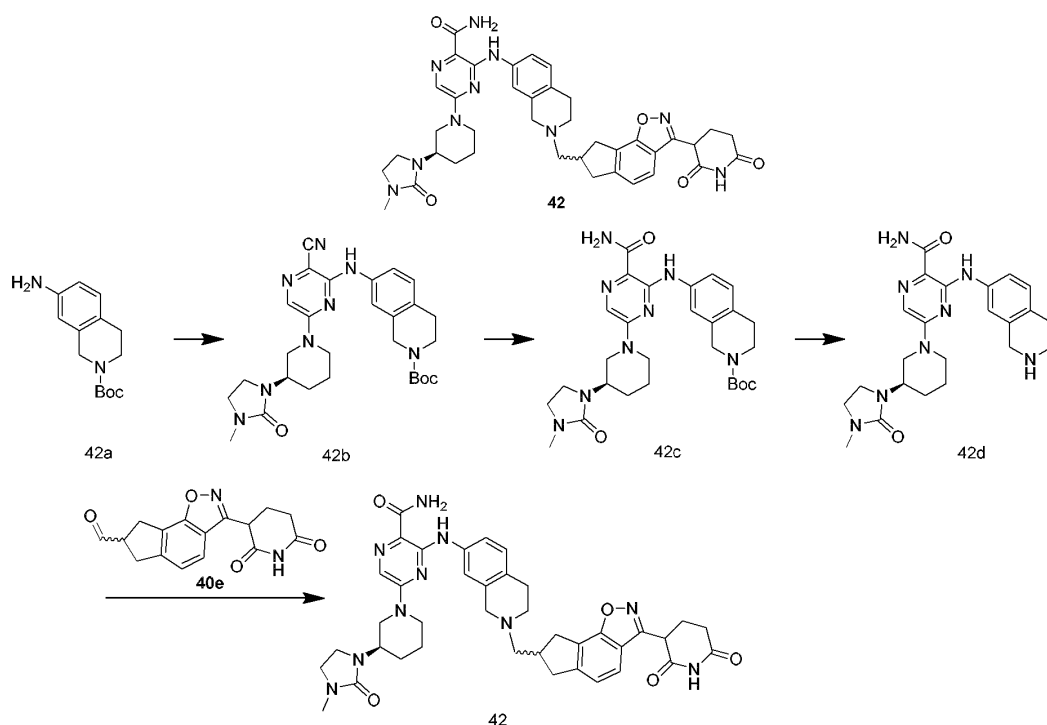
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 298.29。

步骤 2: 化合物 **41** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **41a**(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **40d** (83 mg)、乙酸(5.00 mg, 0.083 mmol)及氰基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后, 加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **41** (26 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 733.40。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.30 – 3.14 (m, 5H), 3.12 – 2.84 (m, 6H), 2.83 – 2.68 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.64 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。

实施例 42 化合物 **42** 的合成步骤 1: 中间体 **42b** 的制备

向反应瓶中依次加入 **42a** (1.16g)、**1f**(1.50 g)、BINAP (0.29g)、碳酸铯(4.57g)、醋酸钯(0.10g)、1,4-二氧六环(50mL), 氮气置换三次, 将混合物加热至 100℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯 80L 和水 140mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **42b**(2.2g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 533.5。

步骤 2: 中间体 **42c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **42b**(2.2 g)、碳酸铯(1.34g)、水(10mL)、DMSO(30mL)、甲醇(10mL), 将反应液降温至 0℃, 滴加 30wt% 双氧水(1.40g), 滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入水 100mL, 再用饱和亚硫酸钠水溶液中和双氧水, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体 **42c**(1.9g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 551.4。

步骤 3: 中间体 **42d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **42c** (0.30g)、二氯甲烷(20mL)、三氟乙酸(1mL)，室温反应。TLC 确认反应完全后，向反应液中加入水 50mL，再用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8 左右，用 DCM:MEOH=10:1 萃取产物，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到中间体 **42d** (0.20g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451.2.

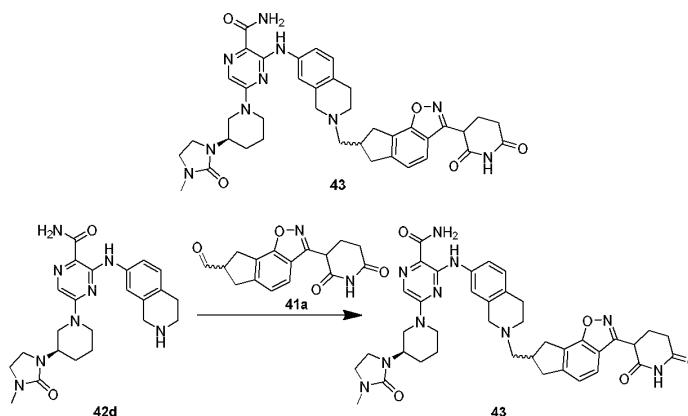
步骤 4: 化合物 **42** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **42d**(76mg)、**40e**(50mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)、冰乙酸(10mg)、氰基硼氢化钠(21mg)，室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液加入二氯甲烷和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **42** (20mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 733.5.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.9, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 31.6, 12.6$ Hz, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.19 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 16.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 4H), 2.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.18 (dq, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 3H), 1.61 – 1.52 (m, 1H).

实施例43 化合物**43**的合成



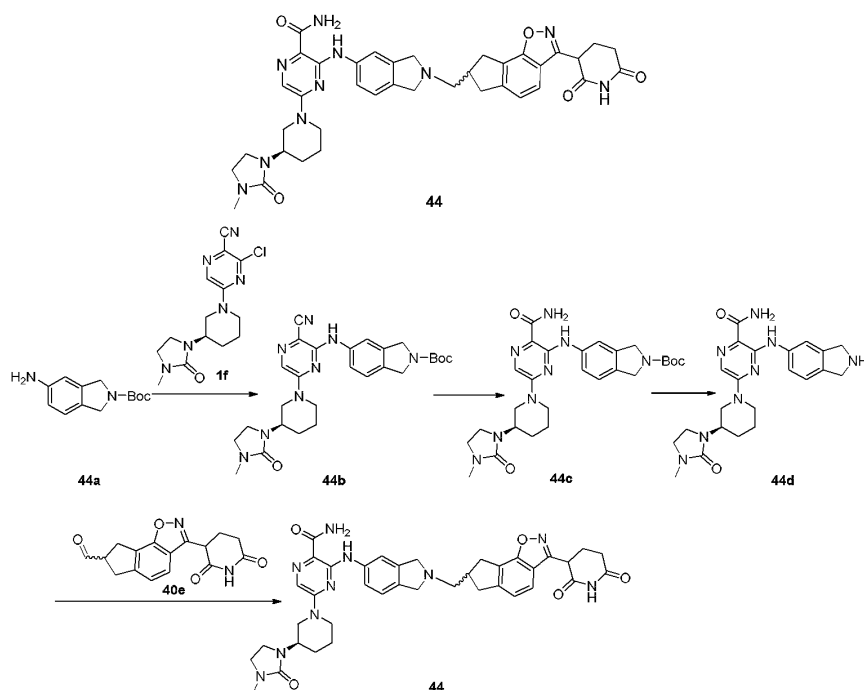
步骤 1: 化合物 **43** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **42d**(76mg)、**41a**(50mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)、冰乙酸(10mg)、氰基硼氢化钠(21mg)，室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液加入二氯甲烷和水，有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **43** (24mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 733.5.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.9, 5.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 31.1, 12.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.18 (dq, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H).

实施例 44 化合物 **44** 的合成



步骤 1: 中间体 **44b** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **1f** (1.5 g)、中间体 **44a** (1.315 g)、BINAP (0.291 g, 0.468 mmol)、碳酸铯(4.57 g)、醋酸钯(0.105 g, 0.468 mmol)、1,4-二氧六环(20 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液用 20mL 二氯甲烷稀释后经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **44b** (1.99 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 519.34.

步骤 2: 中间体 **44c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **44b** (1.99 g)、DMSO (8 mL)、甲醇(20 mL)、碳酸铯(1.250 g)及水(8 mL), 冰浴条件下加入 30wt%过氧化氢(1.305 g, 1.305 mL, 11.51 mmol), 将混合物恢复至室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液倒入 200mL 冰的饱和亚硫酸钠溶液中淬灭反应, 加入 200mL 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 水相再用 50mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **44c** (1.8 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 537.40.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 2H), 7.23 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.53 (q, $J = 11.5, 10.6$ Hz, 4H), 4.39 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.67–3.57 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.28 (h, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.04 (td, $J = 11.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.96 (td, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 1.78 (h, $J = 12.7, 11.1$ Hz, 3H), 1.57 (dt, $J = 15.8, 4.9$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 9H).

步骤 3: 中间体 **44d** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **44c** (1.8 g)及 TFA (7.65 g, 5.17 mL, 67.1 mmol), 混合物在室温下反应。TLC 确认反应完全后, 反应液减压蒸除溶剂。残留物用 10mL 二氯甲烷溶清后滴加至 100mL 冰的 1M 氢氧化钠溶液中, 加入 100mL 二氯甲烷萃取, 有机相分离, 水相用 50mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **44d** (1.36 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 437.30.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.60 (dtd, $J = 14.9, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.30–3.20 (m, 3H), 3.04 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.94 (td, $J = 12.9, 2.6$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.83–1.73 (m, 3H), 1.60–1.52 (m, 1H).

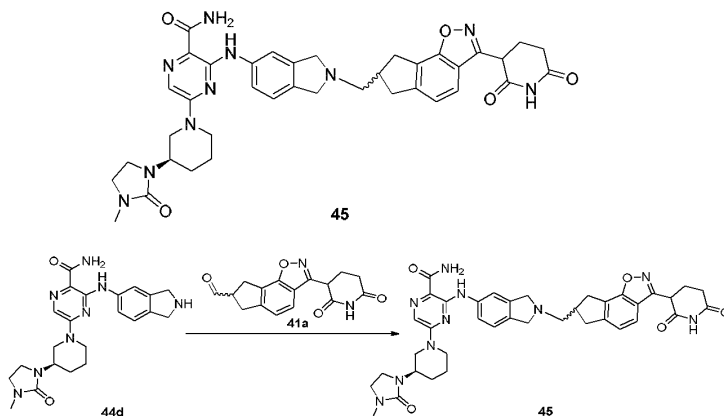
步骤 4: 化合物 44 的制备

反应瓶中依次加入中间体 40e(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 44d (72.7 mg)、乙酸(5.00 mg, 0.083 mmol)及氰基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液后, 加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 44 (40 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 719.50。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.61 (tt, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 5H), 2.77 (ddt, $J = 18.5, 12.1, 5.9$ Hz, 3H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 2.46 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 45 化合物 45 的合成

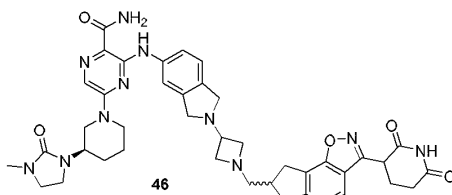


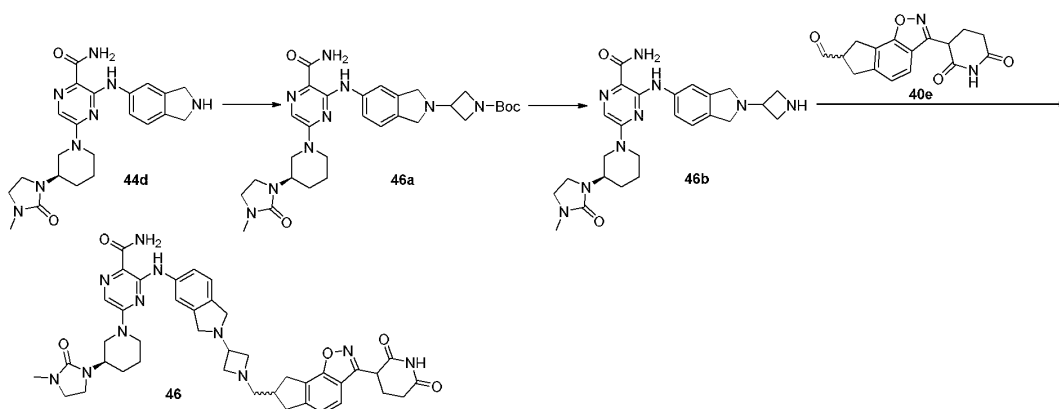
反应瓶中依次加入中间体 41a(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 44d (72.7 mg)、乙酸(5.00 mg, 0.083 mmol)及氰基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液后, 加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 45 (60 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 719.40。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.61 (dq, $J = 11.0, 5.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 3H), 3.12 – 2.82 (m, 6H), 2.81 – 2.70 (m, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 4H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.19 (dp, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 3H), 1.56 (qd, $J = 13.0, 12.4, 6.2$ Hz, 1H)。

实施例 46 化合物 46 的合成





步骤 1: 中间体 **46a** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **44d** (700 mg)、1-Boc-3-氮杂环丁酮(549 mg)、1,2-二氯乙烷(3 mL)、异丙醇(1 mL)、乙酸(48.1 mg, 0.802 mmol)及氰基硼氢化钠(202 mg, 3.21 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 20mL 饱和碳酸氢钠溶液后, 加入 100mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到目标中间体 **46a** (601 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 592.51。

步骤 2: 中间体 **46b** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **46a** (601 mg)及 TFA (2316 mg, 1565 μ L, 20.31 mmol), 混合物在室温下反应 1h。反应完毕, 反应液经减压蒸除溶剂, 残留物用 10mL 二氯甲烷溶清后滴加至 100mL 冰的 1M 氢氧化钠溶液中, 加入 100mL 二氯甲烷萃取, 有机相分离, 水相用 50mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到目标中间体 **46b** (434 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 492.30。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.69 (m, 8H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 3.03 (qd, J = 10.2, 8.9, 5.7 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 3H), 1.60 – 1.52 (m, 1H)。

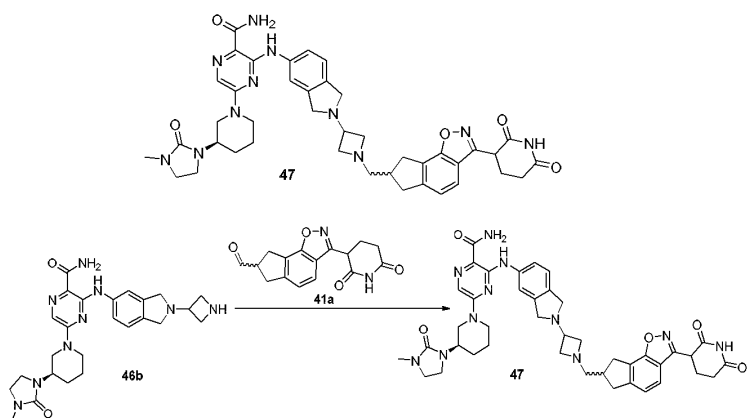
步骤 3: 化合物 **46** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **40e**(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **46b** (83 mg)、乙酸 (5.00 mg, 0.083 mmol)及氰基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **46** (20 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 774.47。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.61 (dt, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.28 – 3.11 (m, 5H), 2.99 (dt, J = 42.1, 11.7 Hz, 4H), 2.90 – 2.72 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。

实施例 47 化合物 **47** 的合成

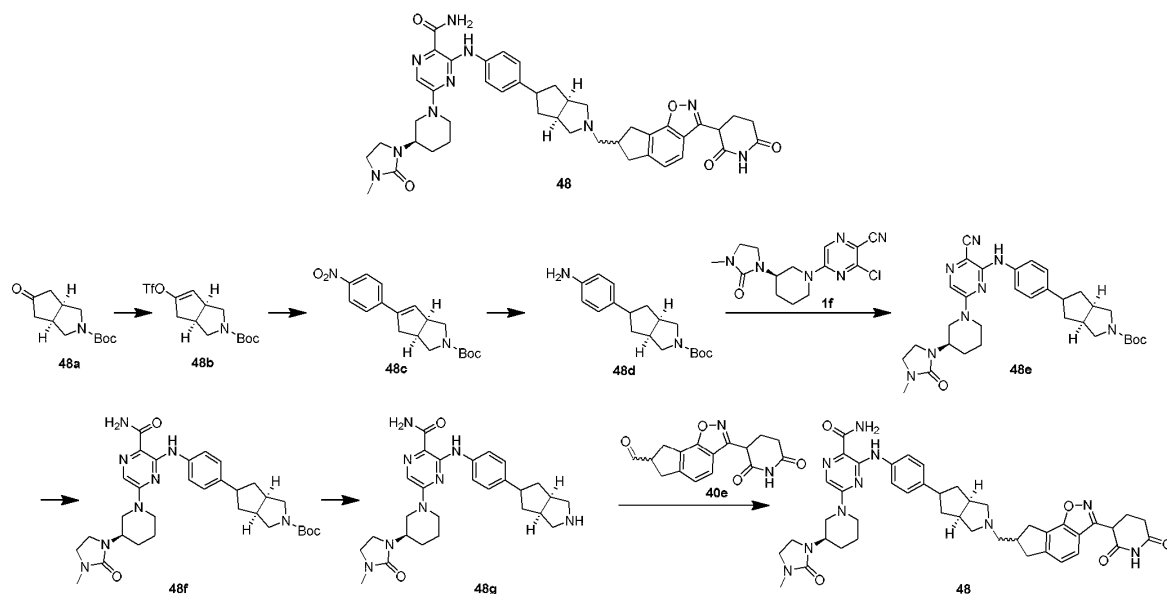


反应瓶中依次加入中间体 **41a**(50 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **46b** (83 mg)、乙酸(5.00 mg, 0.083 mmol)及氰基硼氢化钠(20.93 mg, 0.333 mmol), 混合物在室温搅拌反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液后, 加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **47** (30 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 774.49。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 19.6, 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.1$ Hz, 4H), 3.60 (dq, $J = 10.1, 5.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.30–3.12 (m, 5H), 2.99 (dt, $J = 41.9, 11.7$ Hz, 4H), 2.91–2.71 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.49–2.42 (m, 1H), 2.18 (dq, $J = 14.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.84–1.73 (m, 3H), 1.57 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H)。

实施例48 化合物48的合成



步骤 1: 中间体 48b 的制备

-78℃下, 双(三甲硅基)氨基锂(26.6mL)滴入 **48a** (1.16g)的 THF(30mL)搅拌液中, 保温反应 1h。将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(1.50 g)溶于 THF(30mL), 滴入反应液中。滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液倒入 100mL 水中, 用石油醚萃取两次, 每次 100mL, 合并有机相, 饱和氯化钠洗

涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 **48b**(6.2g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 3.29 (q, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.00 (dd, $J = 11.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

步骤 2: 中间体 **48c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48b**(5.0 g)、4 硝基苯硼酸(2.33g)、碳酸钾(3.87g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.51g)、水(10mL)、1,4-二氧六环(50mL), 氮气置换三次, 将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯 80L 和水 140mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **48c**(4.2g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 330.21.

步骤 3: 中间体 **48d** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48c** (0.30g)、10%钯碳(0.84g)、甲醇(60mL)、二氯甲烷(30mL), 氢气置换三次, 室温反应。TLC 确认反应完全后, 抽滤除去钯碳, 浓缩得到中间体 **48d**(3.72g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 302.21.

步骤 4: 中间体 **48e** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48d**(1.88g)、**1f**(2.0 g)、BINAP (0.39g)、碳酸铯(6.09g)、醋酸钯(0.14g)、二氧六环(50mL), 氮气置换三次, 将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯 80L 和水 140mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **48e**(3.0g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 587.3.

步骤 5: 中间体 **48f** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48e** (3.0g)、碳酸铯(1.43g)、水(10mL)、DMSO(35mL)、甲醇(20mL), 将反应液降温至 0°C , 滴加 30wt%双氧水(1.49g), 滴加完毕移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入水 100mL, 再用饱和亚硫酸钠水溶液中和双氧水, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体 **48f**(2.0g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 605.4.

步骤 6: 中间体 **48g** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48f** (0.45g)、二氯甲烷(20mL)、三氟乙酸(3mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入水 (50mL), 再用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8 左右, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体 **48g**(0.20g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 505.5.

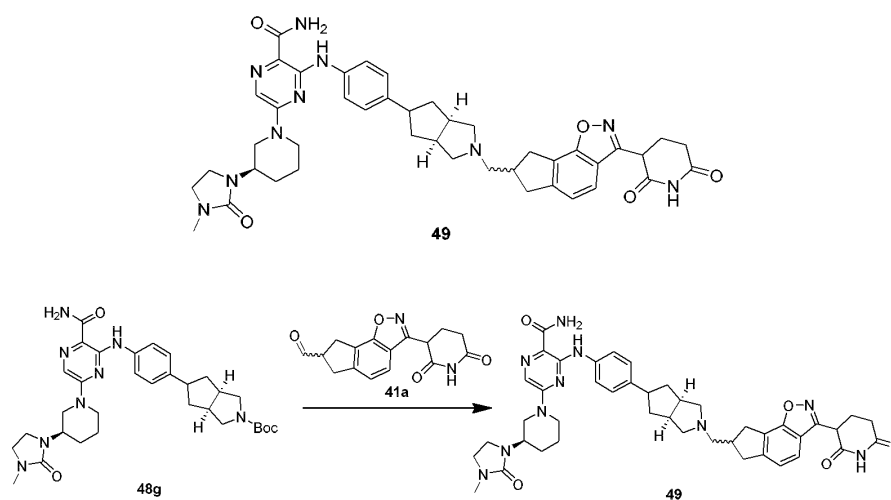
步骤 7: 化合物 **48** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48g**(85mg)、**40e**(50mgmg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)、冰乙酸(10mg)、氰基硼氢化钠(21mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **48** (32mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 787.5.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 4H), 3.03 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 17.7, 4.8$ Hz, 3H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.30 – 2.13 (m, 5H), 1.89 – 1.72 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。

实施例49 化合物**49**的合成



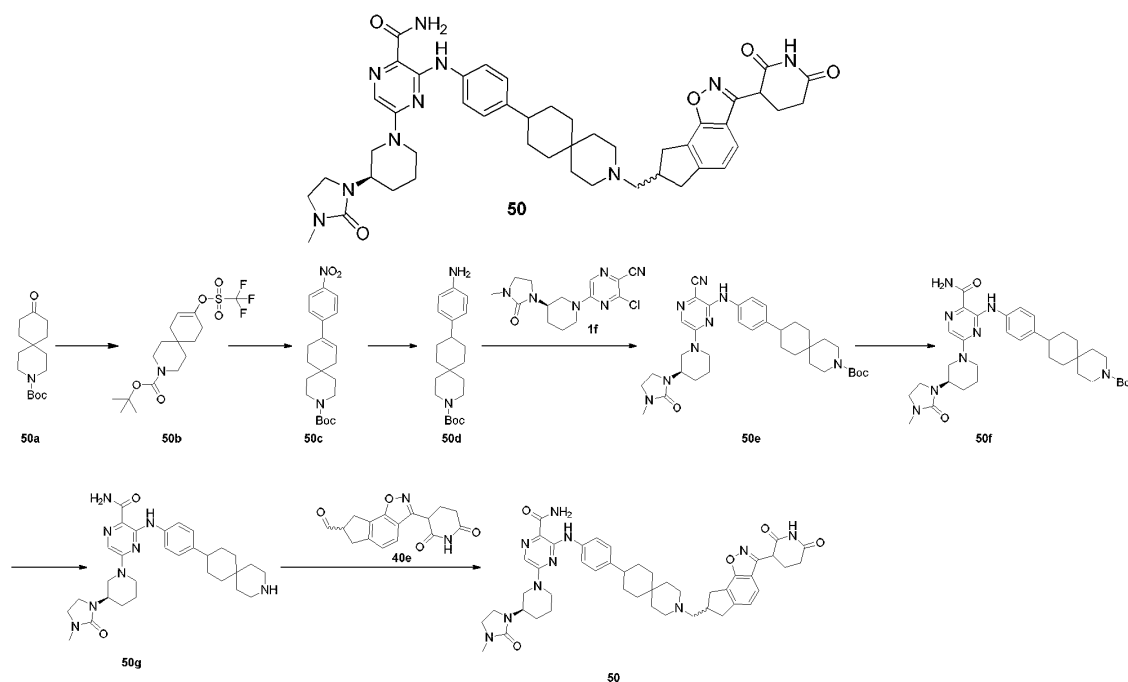
步骤 1: 化合物 49 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **48g**(85mg)、**41a**(50mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 20mL)、冰乙酸(10mg)、氰基硼氢化钠(21mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **49** (50mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 787.5.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.29 – 3.13 (m, 4H), 3.04 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 3H), 2.46 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 5H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.32 (m, 3H).

实施例50 化合物50的合成



步骤1: 中间体**50b**的制备

-78℃氮气保护下, 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(2.82g, 16.85 mL)缓慢滴入**50a**(3 g)的THF溶液(30 mL)中, 滴加完毕后混合物在-78℃反应1小时。N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺(4.81 g)的THF溶液(30 mL)缓慢加入反应液中, 加完后升至室温反应。反应结束后向体系中加入石油醚200 mL, 加入饱和食盐水200mL, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**50b**(4.51 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.64 (td, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.13 (tq, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 2H), 1.91 (dt, $J = 4.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H)。

步骤2: 中间体**50c**的制备

反应瓶中依次加入4-硝基苯基硼酸(1.6g)、**50b**(4.59 g)、碳酸钾(3.97 g)、Pd(dppf)₂Cl₂(0.783 g)、1,4-二氧六环(30mL)、水(8 mL), 氮气置换多次后, 将混合物加热至90℃反应。反应结束后加入甲基叔丁基醚约200 mL, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到粗品, 加入石油醚打浆得到**50c**(3.83 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 6.24 (td, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.23 (dt, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.98 (dt, $J = 4.6, 2.5$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H)。

步骤3: 中间体**50d**的制备

反应瓶中依次加入 **50c**(3.83g)、10%钯碳(1g)、甲醇(50 mL), 氢气置换 3 次后, 氢气氛围下室温反应过夜。反应结束后, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **50d**(3.6 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 5.9$ Hz, 4H), 2.26 (tt, $J = 10.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.50 (pd, $J = 7.7, 7.1, 2.8$ Hz, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 2H), 1.16 (td, $J = 13.0, 5.1$ Hz, 2H)。

步骤4: 中间体**50e**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1f**(1.6g)、**50d**(2.84 g)、碳酸铯(4.88 g)、BINAP (0.311 g)、醋酸铯(0.112 g)、1,4-二氧六环(10 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束, 反应液冷至室温, 反应液经硅胶柱层析纯化得到 **50e**(2.6 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.41 – 4.16 (m, 2H), 3.56 (q, $J = 6.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J = 10.9, 7.6, 4.7$ Hz, 8H), 2.91 (dd, $J = 21.2, 9.0$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 5H), 1.64 – 1.46 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.30 – 1.17 (m, 4H)。

步骤5: 中间体**50f**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **50e**(2.5g)、DMSO (10mL)及碳酸铯(1.29g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(2.254 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **50f**(2.41 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 647.47.

步骤6: 中间体**50g**的制备

向单口瓶中依次加入 **50f**(2.4 g)、二氯甲烷(10 mL)、及 TFA (8.46 g, 5.72 mL, 74.2 mmol), 室温反应。反应结束后, 将体系加入到饱和碳酸氢钠溶液 200 mL 中, 再加入二氯甲烷 200 mL 萃取。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **50g**(1.73 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 547.48.

步骤7: 化合物 **50**的制备

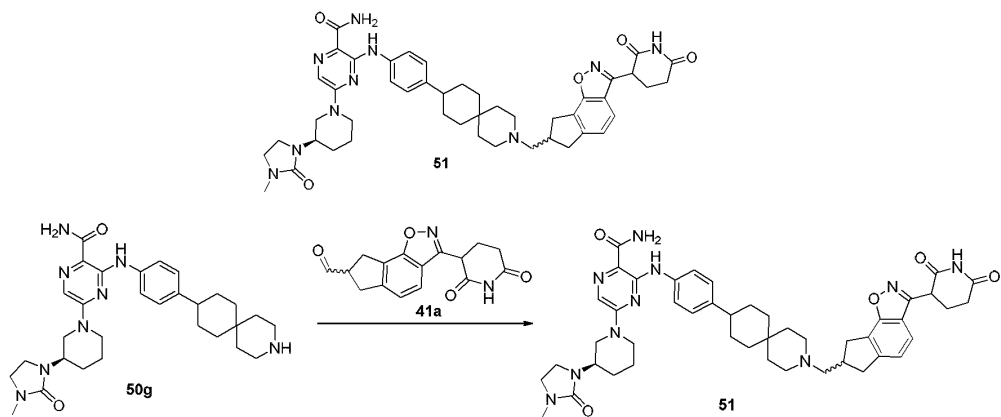
反应瓶中依次加入**40e**(60mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**50g**(109 mg), 再加入氰基硼氢化钠(25.1 mg), 室温反应。反应结束后, 反应液经硅胶柱层析纯化, 得到**50**(56mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 829.57

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d,

$J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 5H), 3.11 – 2.73 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.33 (m, 4H), 2.18 (dt, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 5H), 1.70 – 1.47 (m, 7H), 1.41 (s, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 2H).

实施例51 化合物51的合成



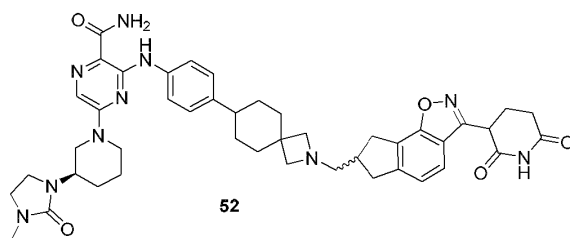
步骤1: 化合物 51的制备

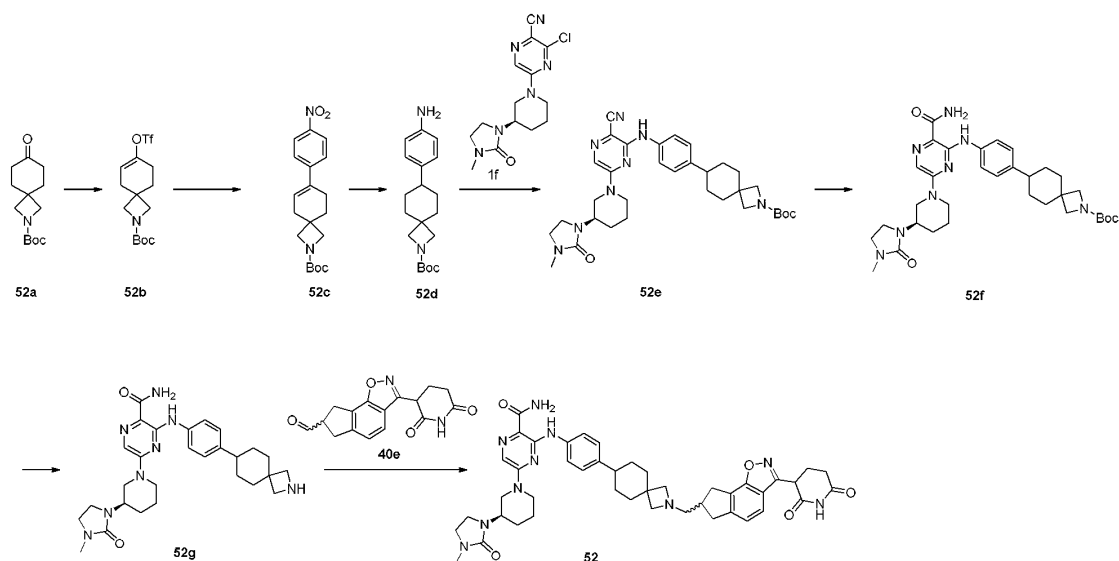
反应瓶中依次加入**41a** (60mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**50g**(109 mg), 再加入氰基硼氢化钠(25.1 mg), 室温反应。反应结束后, 反应液经硅胶柱层析纯化, 得到**51**(42 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 829.59.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 5H), 3.11 – 2.73 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.33 (m, 4H), 2.18 (dt, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 5H), 1.70 – 1.47 (m, 7H), 1.41 (s, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 2H).

实施例52 化合物52的合成





步骤1: 中间体**52b**的制备

-78℃氮气保护下, 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M, 21.75 mL)缓慢滴入**52a**(4 g)的THF溶液30 mL中, 滴加完毕后混合物在-78℃反应1小时。N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺(7.17 g)的THF溶液30 mL缓慢加入反应液中, 加完后升至室温反应。反应结束后向体系中加入石油醚200 mL, 加入饱和食盐水200 mL, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**52b** (5 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.88 – 5.77 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

步骤2: 中间体**52c**的制备

反应瓶中依次加入4-硝基苯基硼酸(5.03 g)、**52b** (5 g)、碳酸钾(5.58 g)、Pd(dppf)₂Cl₂ (2.199 g)、1,4-二氧六环(50 mL)、水(10 mL), 氮气置换多次后, 将混合物加热至90℃反应。反应液结束后加入甲基叔丁基醚约200 mL, 饱和食盐水200 mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到粗品, 加入石油醚打浆, 得到**50c**(4 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 – 8.12 (m, 2H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 6.37 (td, *J* = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.46 (dt, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步骤3: 中间体**52d**的制备

反应瓶中依次加入 **52c**(2 g)、10%钯碳(300 mg)、甲醇(30 mL), 氢气置换3次后, 氢气氛围下室温反应过夜。反应结束后, 抽滤除去钯碳, 滤液浓缩后得到 **52d** (1.92 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.52 – 6.41 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 2.24 (ddd, *J* = 12.0, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.48 (td, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (qd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 2H)。

步骤4: 中间体**52e**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1f** (2 g)、**52d** (1.915 g)、碳酸铯(5.91 g)、BINAP (0.377 g)、醋酸铯(0.136 g)、1,4-二氧六环(20 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束后反应液冷至室温, 反应液经硅胶柱层析纯化得到 **52e** (2.58 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.70 – 3.42 (m, 5H), 3.28 – 3.19 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 5H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

步骤5: 中间体**52f**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **52e**(2.5g)、DMSO (10mL)及碳酸铯(1.36 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(2.3mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **52f** (1.86 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 619.44.

步骤6: 中间体**52g**的制备

向单口瓶中依次加入 **52f** (1.86 g)、二氯甲烷(20 mL)、及 TFA (6.95 mL), 室温反应。反应结束后将体系加入到饱和碳酸氢钠溶液 200 mL 中, 再加入二氯甲烷 200 mL 萃取。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **52g** (1.6 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 519.35.

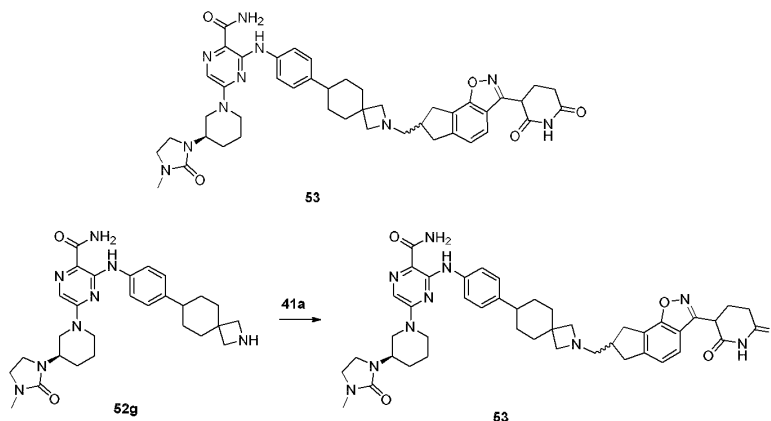
步骤7: 化合物**52**的制备

反应瓶中依次加入**40e** (60mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**52g**(104 mg), 再加入氰基硼氢化钠(25.1 mg), 室温反应。反应结束后, 反应液经硅胶柱层析纯化, 得到**52**(35mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 801.66.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 41.6, 13.0 Hz, 2H), 3.61 (ddt, *J* = 11.2, 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 3H), 3.30 – 3.09 (m, 5H), 3.09 – 2.91 (m, 4H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.1, 4.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).

实施例53 化合物**53**的合成



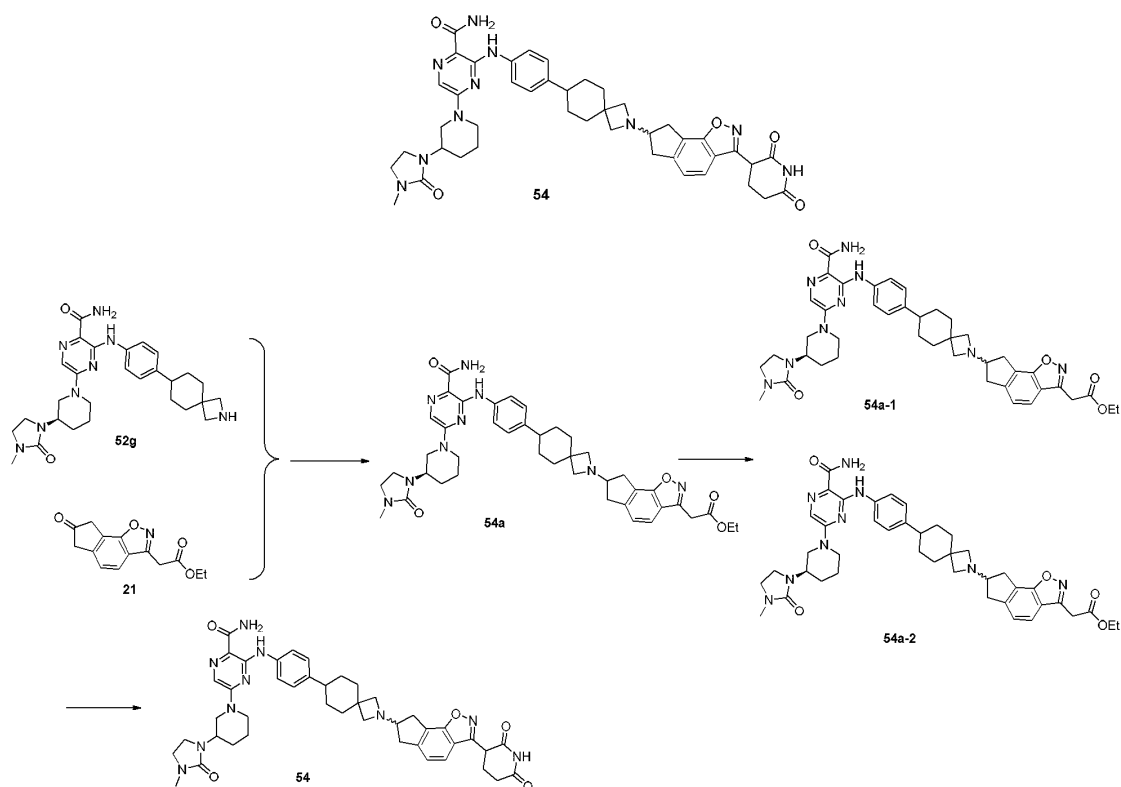
步骤1: 化合物**53**的制备

反应瓶中依次加入**41a** (60mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**52g**(104 mg), 再加入氰基硼氢化钠(25.1 mg), 室温反应。反应结束后, 反应液经硅胶柱层析纯化, 得到**53**(45mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 801.53.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 41.6, 13.0 Hz, 2H), 3.61 (ddt, *J* = 11.2, 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 3H), 3.30 – 3.09 (m, 5H), 3.09 – 2.91 (m, 4H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.1, 4.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).

实施例54 化合物**54**的合成



步骤 1: 中间体 **54a-1** 和 **54a-2** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **21** (300mg)、中间体 **52g** (600 mg)、1,2-二氯乙烷(10mL)、异丙醇(3mL)、氰基硼氢化钠(291 mg)，混合物在室温反应过夜。反应完毕，反应液加 5mL 饱和碳酸氢钠溶液后，加入二氯甲烷和饱和食盐水萃取，有机相分离，水相用二氯甲烷萃取后，合并有机相，用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶柱层析纯化得到 **54a**。**54a** 通过高效液相色谱法分离依次制备得到中间体前峰 **54a-1** (170 mg) 及后峰 **54a-2** (160 mg)。

制备条件如下：仪器及制备柱：采用 YMC 高压制备色谱仪，制备柱型号 CHIRALART Cellulose-SC。流动相体系：乙醇-二氯甲烷 (15:70) / 正己烷-0.1% 二乙胺，等梯度洗脱；乙醇-二氯甲烷 (3:2) / 正己烷-0.1% 二乙胺=85/15。

54a-1、**54a-2**: MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 762.59.

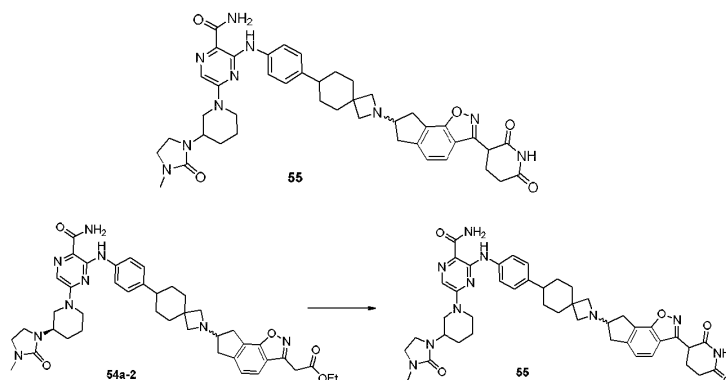
步骤 2: 化合物 **54** 的制备

反应瓶中，依次加入中间体 **54a-1** (100 mg)、丙烯酰胺(15mg)、四氢呋喃(5 mL)， N_2 保护下将混合物降温至 $0^\circ C$ ，加入叔丁醇钾(1M, 0.079 mL)，混合物在 $0^\circ C$ 反应。TLC 确认反应完全后，将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中，加入 50mL 乙酸乙酯萃取，有机相无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **54** (25 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 787.36.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 40.5, 12.7$ Hz, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 7.3$ Hz, 2H), 3.18 – 2.89 (m, 9H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 11.9, 5.2$ Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (dq, $J = 17.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.76 (dt, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 3H), 1.44 – 1.32 (m, 2H).

实施例55 化合物**55**的合成



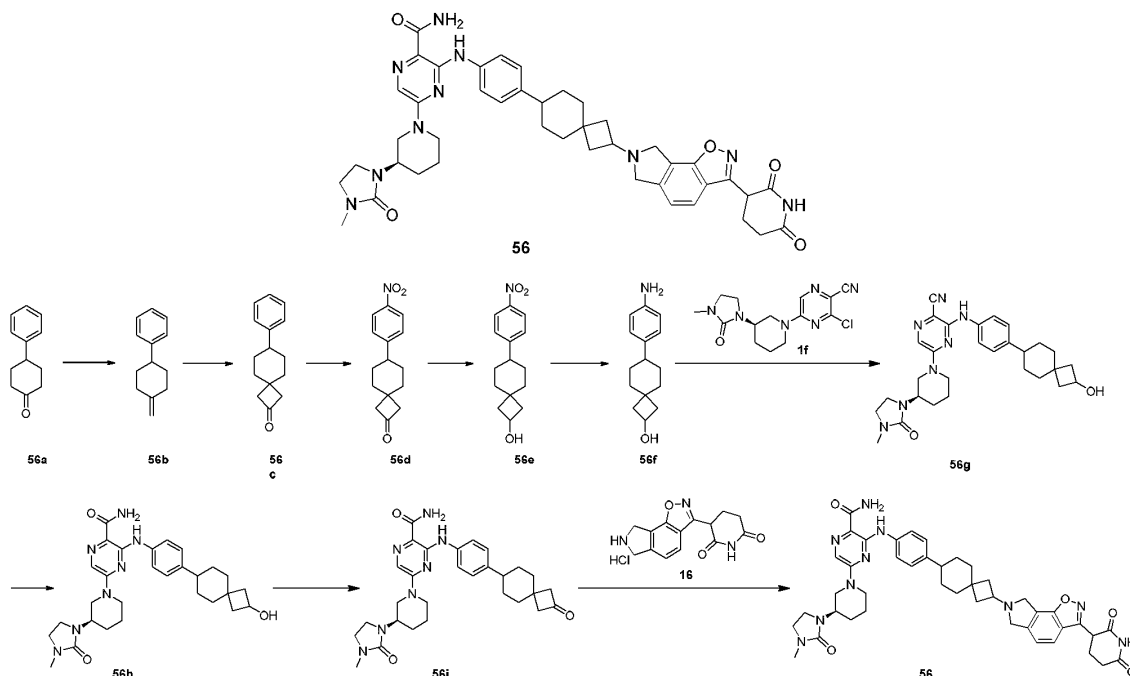
步骤 1: 化合物 55 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 **54a-2** (100 mg)、丙烯酰胺(15mg)、四氢呋喃(5 mL), N_2 保护下将混合物降温至 $0^\circ C$, 加入叔丁醇钾(1M, 0.079 mL), 混合物在 $0^\circ C$ 反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **55** (33mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 787.46.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 40.5, 12.7$ Hz, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 7.3$ Hz, 2H), 3.18 – 2.89 (m, 9H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 11.9, 5.2$ Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (dq, $J = 17.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.51–2.53 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.76 (dt, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 3H), 1.44 – 1.32 (m, 2H).

实施例56 化合物56的合成



步骤 1: 化合物 56b 的制备

$0^\circ C$ 氮气保护下, 二异丙基氨基锂(2M, 21.52 mL)缓慢滴入甲基三苯基溴化磷(13.33 g, 37.3 mmol)的

THF 50 mL 搅拌液中, 混合物室温反应 10 分钟。向上述反应液中加入 **56a** (5g, 28.7 mmol), 室温反应。反应结束后, 反应液中加入石油醚 200mL 和水 100 mL 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到 **56b** (4.6g)。

步骤 2: 化合物 **56c** 的制备

反应瓶中依次加入 **56b** (7.43g)、Cu-Zn (16.68 g, 129 mmol)、100 mL 乙醚, 氮气置换后, 加入三氯乙酰氯(9.63 mL), 冰浴反应。反应结束后, 将反应液加入饱和碳酸氢钠溶液约 300 mL 中淬灭, 加入乙酸乙酯 200mL 打浆, 抽滤后除去固体, 母液萃取后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。浓缩物加入锌粉(8.46 g, 129 mmol), 加入醋酸 30mL、水 15mL 回流反应。反应结束后, 反应液倒入 300mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 加入 200mL 石油醚打浆, 抽滤, 母液分层萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到 **56c**(4.5 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 2.83 (q, J = 2.7, 2.0 Hz, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 4H), 1.70 (td, J = 13.6, 12.6, 3.6 Hz, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H)。

步骤 3: 中间体 **56d** 的制备

反应瓶中依次加入 **56c**(4.5g)、二氯甲烷(50 mL)、硫酸(2.251 mL), 冰浴条件下加入硝酸(1.62 mL), 室温反应。反应结束后, 将反应液加入到饱和碳酸氢钠溶液中, 加入乙酸乙酯200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 浓缩物加入少量的甲基叔丁基醚打浆, 抽滤得到**56d** (1.68 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 2.82 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.78 – 2.75 (m, 2H), 2.54 (dt, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 8H)。

步骤 4: 中间体 **56e** 的制备

反应瓶中依次加入**56d** (1.68g)、MeOH (20mL)、硼氢化钠(0.245 g), 冰浴投料, 室温反应。反应结束后, 将反应液加入到饱和氯化铵溶液中, 加入乙酸乙酯200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得**56e**(1.75 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 2.60 (tt, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (td, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 7.4, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.46 (m, 10H)。

步骤 5: 中间体 **56f** 的制备

反应瓶中依次加入**56e**(3.2g)、铁粉(2.5g)、氯化铵(3 g)、MeOH 30 mL、水10mL, 升温到80℃反应。反应结束后, 抽滤除去固体, 母液加入200mL乙酸乙酯, 加入饱和碳酸钠溶液200 mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**56f**(2.09g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 232.05。

步骤 6: 中间体 **56g** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1f** (1.4g)、**56f**(1.363 g)、碳酸铯(4.27 g)、BINAP (0.272 g)、醋酸钯(0.098 g)、1,4-二氧六环(10 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束, 反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **56g** (1.5 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 516.48。

步骤 7: 中间体 **56h** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **56g**(1.5 g)、DMSO (5 mL)及碳酸铯(0.948 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(2 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **56h**(1.35 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 534.50。

步骤 8: 中间体 **56i** 的制备

反应瓶中依次加入**56h**(1g)、IBX (1.574 g)及DMSO (15mL), 室温反应。反应结束后加入200mL乙酸乙酯, 加入饱和碳酸氢钠溶液200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**56i** (980 mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 532.49。

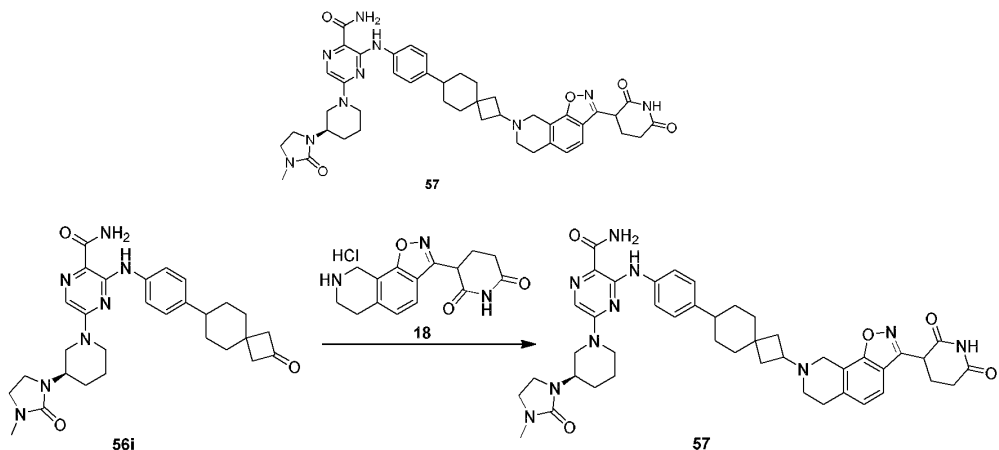
步骤 9: 化合物 **56** 的制备

反应瓶中依次加入**56i** (70mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**16** (60.9 mg)，再加入氰基硼氢化钠(25mg)，室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化，得到**56** (21 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 787.48.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 47.2, 12.8$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.99 (dt, $J = 34.2, 11.8$ Hz, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 2.61 (dt, $J = 17.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.39 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.32 (m, 16H).

实施例57 化合物57的合成



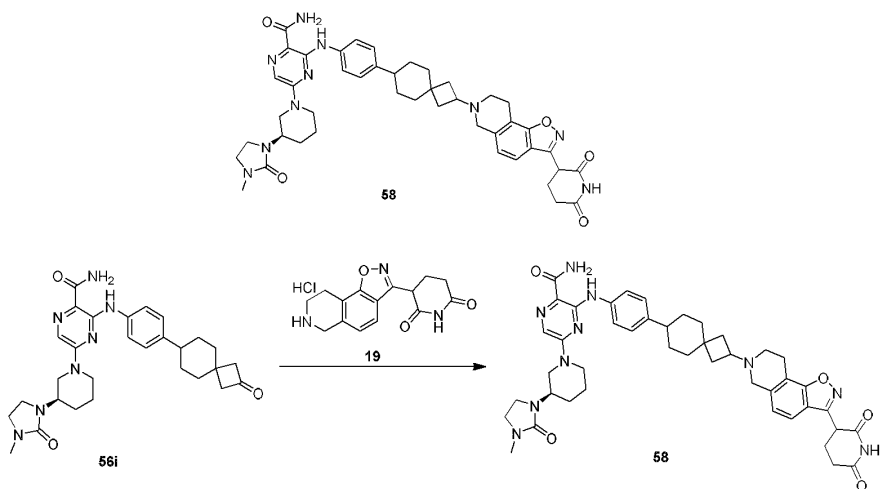
步骤1: 化合物57的制备

反应瓶中依次加入**56i** (70mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**18** (50 mg)，再加入氰基硼氢化钠(25mg)，室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化，得到**57** (28 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 801.49.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 3H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 44.6, 13.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 3.28 (qd, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.06 – 2.90 (m, 5H), 2.82 – 2.70 (m, 4H), 2.67 – 2.57 (m, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.32 (m, 15H).

实施例58 化合物58的合成

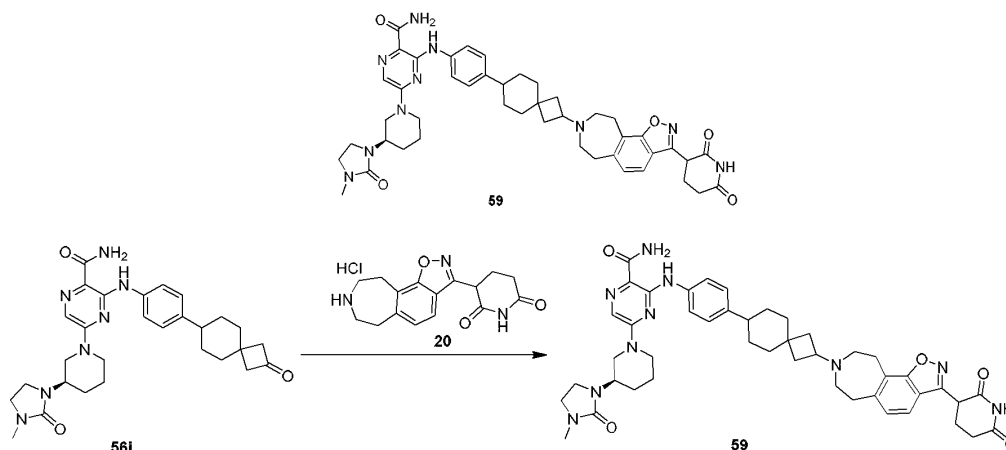


步骤1: 化合物**58**的制备

反应瓶中依次加入**56i** (70mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**19** (50 mg), 再加入氰基硼氢化钠 (25mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**58** (15 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 801.47.

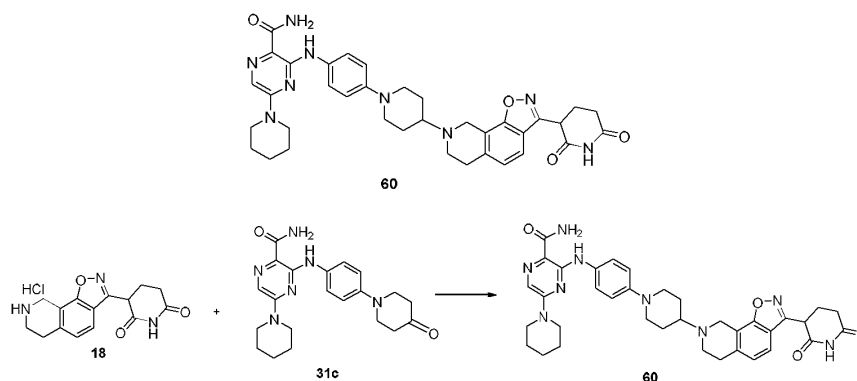
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 – 11.14 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 3H), 3.45 – 3.24 (m, 6H), 3.15 – 2.84 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 6H), 2.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 15.9, 7.2, 5.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.87 – 1.33 (m, 14H).

实施例**59** 化合物**59**的合成步骤1: 化合物**59**的制备

反应瓶中依次加入**56i** (70mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**20** (53 mg), 再加入氰基硼氢化钠 (25mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得**59** (24 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 815.42.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.23 (m, 2H), 3.62 (ddt, *J* = 11.3, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 4H), 2.84 – 2.71 (m, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 5H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.93 – 1.38 (m, 16H).

实施例**60** 化合物**60**的合成步骤1: 化合物**60**的制备

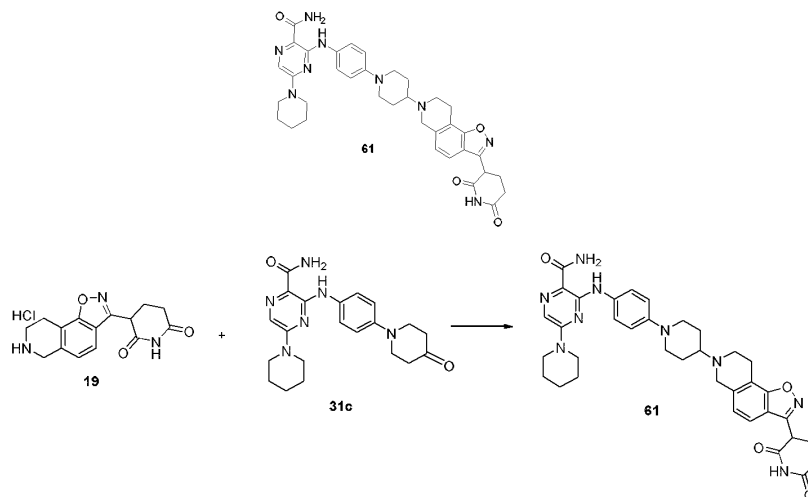
反应瓶中依次加入**31c** (100 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**18** (82 mg), 再加入氰基硼氢

化钠(31 mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**60**(45mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 664.4.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (td, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.68 (ddt, *J* = 22.6, 11.1, 4.6 Hz, 4H), 1.58 (h, *J* = 5.5, 4.4 Hz, 4H).

实施例61 化合物**61**的合成



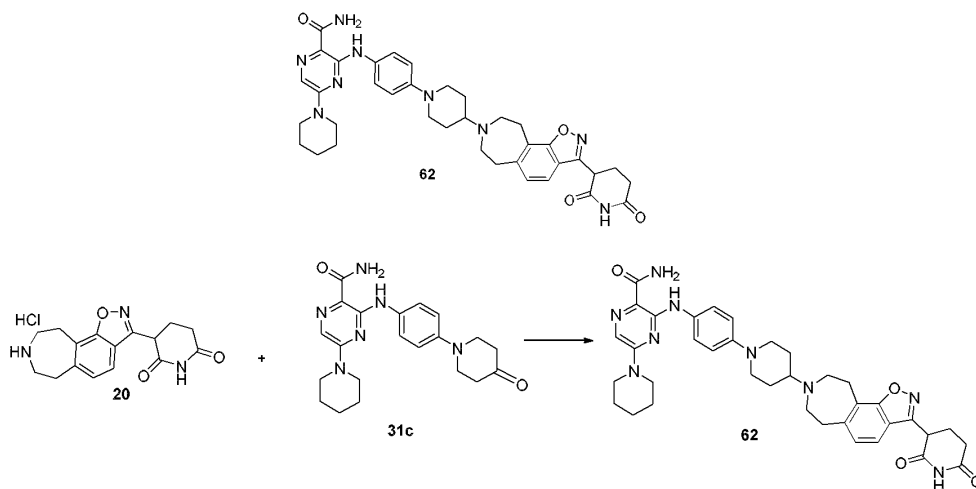
步骤1: 化合物**61**的制备

反应瓶中依次加入**31c**(100 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**19** (82 mg), 再加入氰基硼氢化钠(31 mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**61**(41mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 664.78.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.19 (dt, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.66 (td, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 4H), 1.58 (q, *J* = 5.7, 5.2 Hz, 4H).

实施例62 化合物**62**的合成

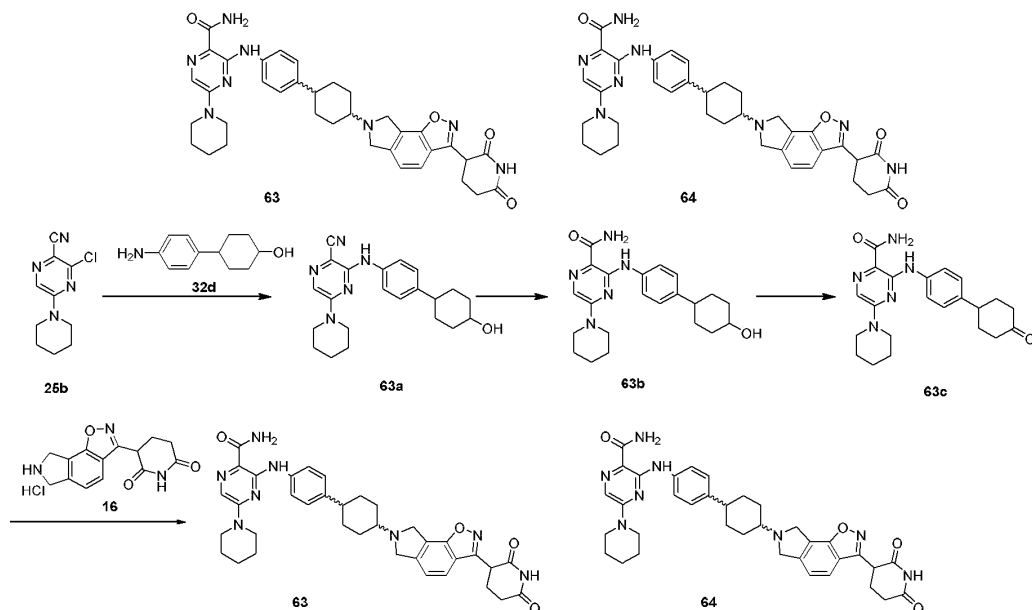


步骤1: 化合物**62**的制备

反应瓶中依次加入**31c**(100 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**20**(85 mg), 再加入氰基硼氢化钠(31 mg), 80℃反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**62**(23mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 678.81.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.66 (q, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 6H), 3.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 5H), 2.68 – 2.56 (m, 5H), 2.18 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.69 – 1.48 (m, 8H).

实施例**63**、**64** 化合物**63**、**64**的合成步骤1: 中间体**63a**的制备

向单口瓶中, 依次加入中间体 **25b** (2g)、**32d**(2.58 g)、碳酸铯(5.85 g)、BINAP (0.559 g)、醋酸钾(0.202 g)、1,4-二氧六环(20 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃反应。反应结束, 反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **63a** (3.2g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 378.25.

步骤2: 中间体**63b**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **63a** (3.2g)、DMSO (30 mL)及碳酸铯(2.76 g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(2.88 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **63b**(3.3 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 396.18.

步骤3: 中间体**63c**的制备

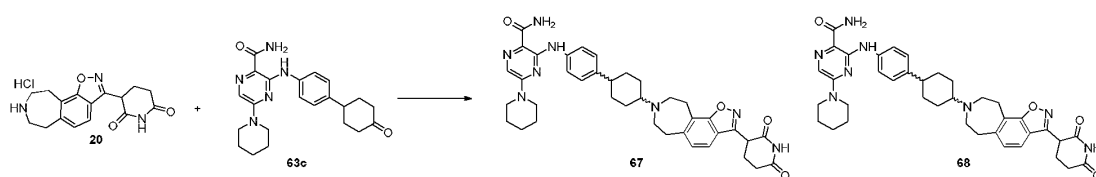
反应瓶中依次加入**63b**(3.3g)、IBX (7.01 g)及DMSO (30mL), 室温反应。反应结束后加入200mL乙酸乙酯, 加入饱和碳酸氢钠溶液200mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**63c**(770mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 394.21.

步骤4: 化合物 **63**、**64**的制备

反应瓶中依次加入**63c** (0.22 g)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**16** (0.172 g), 再加入氰基硼氢化钠(0.105 g), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 展开剂比例MeOH:DCM (0:100→1:25), 依次得到**63** (32mg)、**64** (82mg)。

63: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 649.55.



步骤1: 化合物67、68的制备

反应瓶中依次加入**63c** (200 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**20** (171mg), 再加入氰基硼氢化钠 (96 mg), 80℃反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 展开剂比例MeOH:DCM (0:100→1:25), 依次得到**67**(18 mg)、**68** (42 mg)。

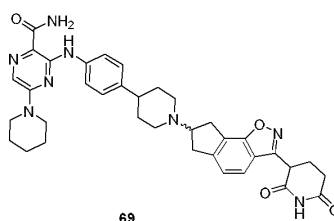
67: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 677.52.

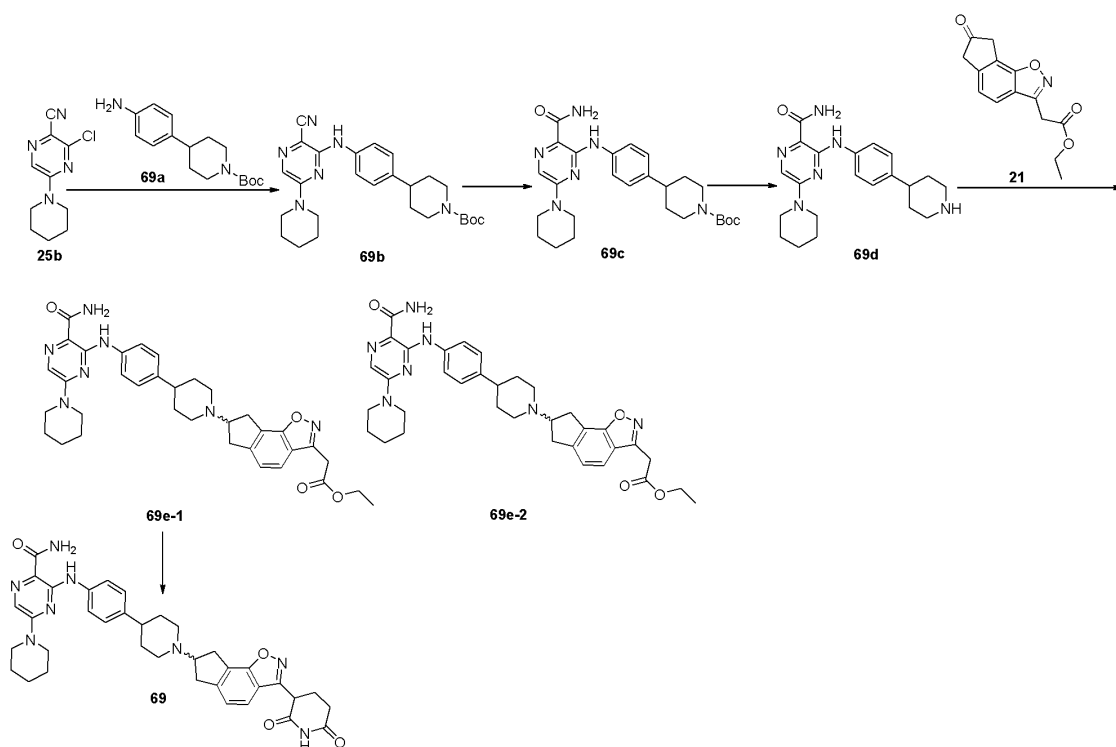
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 15.3, 8.2 Hz, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.76 (dtd, *J* = 20.0, 11.1, 10.1, 4.9 Hz, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.3 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.18 (dq, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 1.62 (dq, *J* = 33.7, 5.9, 5.4 Hz, 6H), 1.46 (q, *J* = 10.2 Hz, 4H).

68: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 677.49.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.94 – 2.68 (m, 7H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.79 (m, 4H), 1.60 (ddt, *J* = 22.5, 16.9, 8.6 Hz, 10H).

实施例 69 化合物 69 的合成





步骤 1: 中间体 **69b** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **25b** (4.77g)、中间体 **69a** (5.92g)、碳酸铯 (20.94g)、醋酸钾 (0.481g, 2.14mmol)、BINAP (1.334g) 和 1,4-二氧六环 (100mL), 氮气保护下 100℃ 加热, 反应完全后, 反应液中加水 200mL, 用乙酸乙酯 200mL 萃取 2 次, 有机层合并后, 饱和食盐水洗一次, 萃取液用无水硫酸钠干燥过滤后, 旋蒸制砂过硅胶柱层析得目标中间体 **69b** (5.53g)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.63 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 9.6, 5.4 Hz, 4H), 1.46 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

步骤 3: 中间体 **69c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **69b** (5.40g)、碳酸铯 (3.60g)、二甲亚砜 (20mL) 和甲醇 (40mL), 冰浴条件下加入 30wt% 过氧化氢 (1.305 g, 1.305 mL, 11.51 mmol), 室温搅拌反应。反应完毕后, 反应液中加入 100mL 硫代硫酸钠溶液, 先旋蒸反应液, 残余物加水 (100mL) 并用二氯甲烷 200mL 萃取 2 次, 有机层合并后, 饱和食盐水洗涤, 萃取液用无水硫酸钠干燥过滤后, 旋蒸干得目标中间体 **69c** (5.60g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 4H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

步骤 4: 中间体 **69d** 的制备

反应瓶中加入中间体 **69c** (5.55g) 和二氯甲烷 (30mL), 冰水浴下滴加三氟乙酸 (35.87g, 24.07mL, 314.6mmol), 滴完室温搅拌。反应完毕后, 反应液旋蒸除去大部分三氟乙酸, 残余物加水 100mL 后, 加入饱和碳酸钠溶液至无明显气泡, 用二氯甲烷和甲醇混合溶剂 (10:1, 体积比) 200mL 萃取 3~4 次, 有机层合并后, 萃取液用无水硫酸钠干燥过滤, 旋蒸干得目标中间体 **69d** (4.30g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.97 (td, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 24.5, 3.6 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.53 (m, 9H).

步骤 5: 中间体 **69e-1** 和 **69e-2** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **21** (167 mg)、中间体 **69d** (245 mg)、1,2-二氯乙烷(10mL)、异丙醇(3mL)、乙酸(38.7 mg, 0.644 mmol)及氰基硼氢化钠(121 mg, 1.932 mmol), 混合物在室温反应过夜。反应完毕, 反应液加 5mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 100mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 50mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: MeOH), 得到目标中间体 **69i** (211 mg)。中间体 **69i** 通过高效液相色谱法分离依次制备得到中间体 **69e-1** (54 mg) 及 **69e-2** (56 mg)。制备条件如下:

仪器及制备柱: 采用 YMC K-prep Lab100g 高压制备色谱仪, 制备柱型号 Whelk-O1 (10 μ m, 30*250mm)。流动相体系: 乙醇-二氯甲烷 (3:2) /正己烷-0.1%二乙胺, 等梯度洗脱: 乙醇-二氯甲烷 (3:2) /正己烷-0.1%二乙胺=50/50。

中间体 **69e-1**: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 624.55。

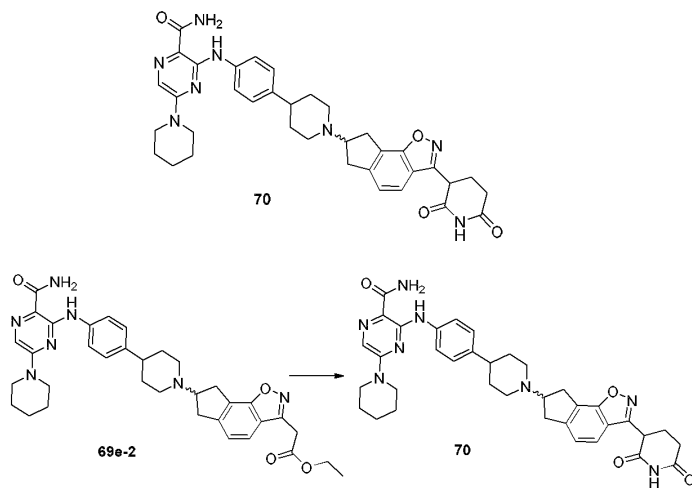
中间体 **69e-2**: MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 624.54。

步骤 7: 化合物 **69** 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 **69e-1** (54 mg)、丙烯酰胺(6.15 mg, 0.087 mmol)、四氢呋喃(5 mL), N₂ 保护下将混合物降温至 0℃, 加入叔丁醇钾(1 mol/L, 0.061 mL, 0.061 mmol), 混合物在 0℃反应 1h。反应完毕, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 乙酸乙酯萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: MeOH=0-4%), 得到化合物 **69** (14 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 649.62。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 24.4, 12.4 Hz, 3H), 1.70 (dd, J = 76.6, 23.6 Hz, 11H)。

实施例 70 化合物 **70** 的合成

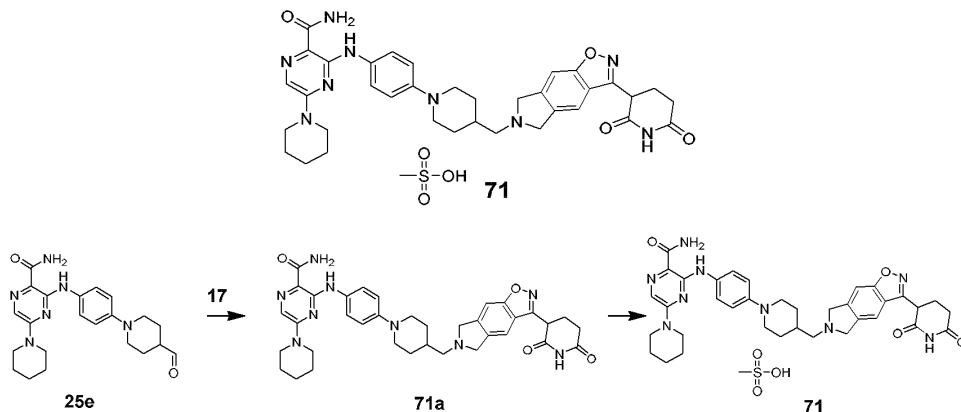
反应瓶中, 依次加入中间体 **69e-2** (56 mg)、丙烯酰胺(6.38 mg, 0.090 mmol)、四氢呋喃(5 mL), N₂ 保护下将混合物降温至 0℃, 加入叔丁醇钾(1 mol/L, 0.063 mL, 0.063 mmol), 混合物在 0℃反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 乙酸乙酯萃取两次后, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: MeOH=0-4%), 得到化合物 **70** (25 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 649.56。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz,

2H), 4.57 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.43 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 16.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 4H), 2.77 (ddd, $J = 17.2, 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 3H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 9H).

实施例71 化合物71的合成



步骤 1: 中间体 71a 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 25e (138mg)、17 (80mg)、乙酸钠(24mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL), 室温搅拌 30min, 加入氰基硼氢化钠(21mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 71a (72mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 664.5.

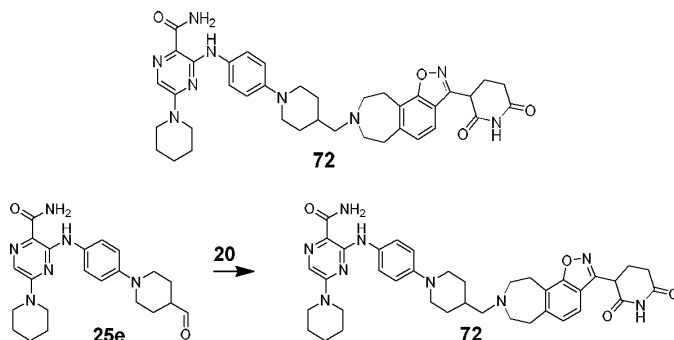
步骤 2: 化合物 71 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 71a(72mg)、甲磺酸(11mg)、甲醇(20mL), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 浓缩得到化合物 71(83mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 664.5.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 39.8$ Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.12 – 4.88 (m, 2H), 4.80 – 4.57 (m, 3H), 3.75 – 3.61 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.87 – 2.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.73 – 1.53 (m, 6H), 1.47 (s, 1H).

实施例72 化合物72的合成



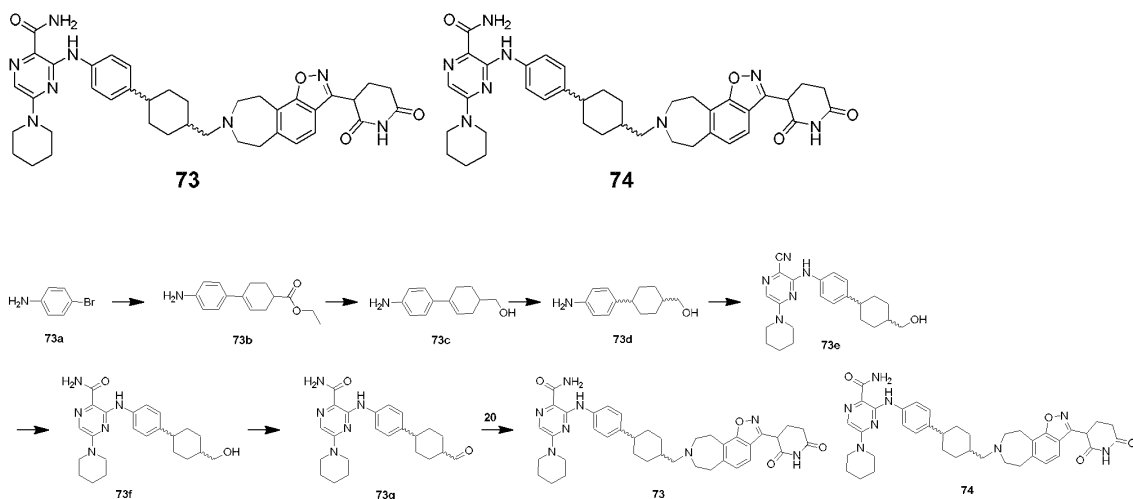
步骤 1: 化合物 72 的合成

向反应瓶中依次加入中间体 25e(102mg)、20(84mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、乙酸钠(20mg), 室温搅拌 30min, 加入氰基硼氢化钠(31mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液中加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 72 (65mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 692.4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 6H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 17.2, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 6H), 2.47 (dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.18 (dq, $J = 13.7, 5.0$ Hz, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.65 (q, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.58 (q, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 4H), 1.31 – 1.25 (m, 2H).

实施例73、74 化合物73、74的合成



步骤 1: 中间体 73b 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **73a** (2.0 g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸乙酯 (3.26g)、碳酸钾 (3.21g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.85g)、水 (5mL)、1,4-二氧六环 (25mL)，氮气置换三次，将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后，反应液冷至室温，向残留物中加入乙酸乙酯 80L 和水 140mL。有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **73b** (2.0g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 246.1.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.54 – 6.47 (m, 2H), 5.89 (td, $J = 3.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.08 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.23 (m, 4H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.66 (dddd, $J = 12.8, 11.0, 9.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (s, 2H).

步骤 2: 中间体 73c 的制备

0°C 下，四氢铝锂四氢呋喃溶液 (9.8mL, 1M) 滴入 **73b** 的四氢呋喃 (20mL) 搅拌液中，滴加完毕后 0°C 反应。TLC 确认反应完全后，将反应液缓慢滴入冰水 100mL 中，加入乙酸乙酯 60mL。有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到中间体 **73c** (0.68g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 204.4.

步骤 3: 中间体 73d 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **73c** (0.6 g)、10%钯碳 (0.3g)、冰乙酸 (0.1g)、甲醇 (30 mL)，氮气置换三次，反应过夜。抽滤除去钯碳，浓缩得到中间体 **73d** (0.62 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 206.1.

步骤 4: 中间体 73e 的制备

向反应瓶中依次加入 **25b** (0.4 g)、**73d** (0.62 g)、BINAP (0.11g)、碳酸铯 (1.75 g)、醋酸铯 (0.04g)、1,4-二氧六环 (30mL)，氮气置换三次，将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后，反应液冷至室温，向残留物中加入乙酸乙酯 80L 和水 140mL。有机相分离，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **73e** (0.63g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 392.3.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 4.43

– 4.29 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.45 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 6H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.02 (qd, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1H), 0.90 – 0.79 (m, 1H).

步骤 5: 中间体 **73f** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **73e** (0.63g)、碳酸铯(0.52g)、水(5mL)、DMSO(20mL)、甲醇(5mL), 将反应液降温至 0℃, 滴加 30wt%双氧水(0.54g), 滴加完毕移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入水 50mL, 再用饱和亚硫酸钠水溶液中和 30wt%双氧水, 搅拌 10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体 **73f**(0.55g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 410.4.

步骤 6: 中间体 **73g** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **73f** (0.55g)、二氯甲烷(25mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.46g), 降温至 0℃。称取三氧化硫吡啶(0.87g), 溶于 DMSO(2mL), 滴入反应液中, 滴加完毕, 移至室温反应。TLC 确认反应完全后, 向反应液中加入乙酸乙酯(80mL)和水(120mL)分离滤液有机相, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **73g**(0.38g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 408.3.

步骤 7: 化合物 **73**、**74** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **73g**(250mg)、**20**(206mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、乙酸钠(50mg), 室温搅拌 30min, 加入氧基硼氢化钠(77mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液中加入二氯甲烷 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **73** 和 **74** 的混合物, 制备拆分依次得到化合物 **73**(15mg)、化合物 **74**(20mg)。

制备条件如下: 仪器及制备柱: 采用 YMC 高压制备色谱仪, 制备柱型号 Ultimate Polar RP。流动相体系: 乙腈/10mM 乙酸铵水溶液; 等梯度洗脱: 乙腈/10mM 乙酸铵水溶液 = 45/55。

化合物 **73**:

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 691.5.

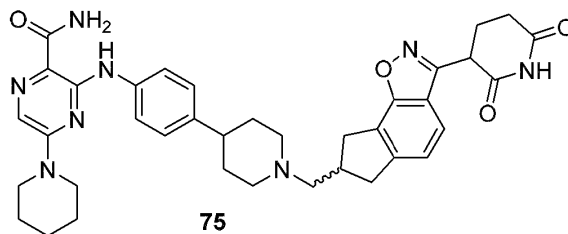
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 36.5$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 13.3, 8.0$ Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.10 (dt, $J = 56.7, 4.7$ Hz, 4H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 18.8, 7.7$ Hz, 5H), 2.43 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 51.3, 12.7$ Hz, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 5H), 1.46 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.03 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H).

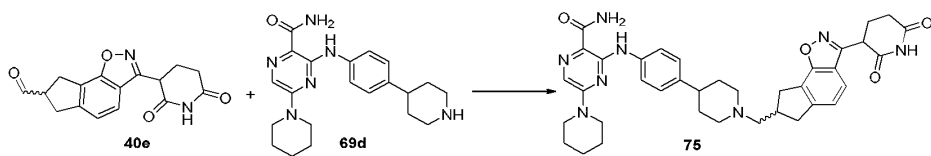
化合物 **74**:

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 691.5.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 17.3, 8.1$ Hz, 3H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.11 (dt, $J = 56.6, 5.0$ Hz, 4H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 2.47 (dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz, 2H), 2.18 (dt, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.66 (dt, $J = 11.1, 5.6$ Hz, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 8H).

实施例 75 化合物 **75** 的合成



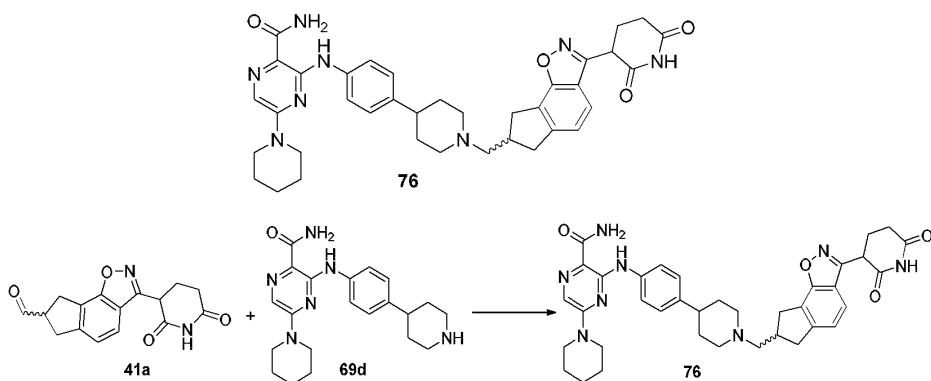


反应瓶中依次加入中间体 **40e**(80 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **69d**(101mg)、乙酸(8.00 mg, 0.133 mmol)及氨基硼氢化钠(33.5 mg, 0.533 mmol), 混合物在室温搅拌反应。反应完毕, 反应液加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: MeOH=0-5%), 得到化合物 **75** (40 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 663.4。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.20 (td, J = 17.8, 15.2, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.97 – 2.68 (m, 5H), 2.60 (dd, J = 17.6, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.19 (dq, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 3H), 1.66 (q, J = 6.0 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 5.5, 5.1 Hz, 4H)。

实施例 76 化合物 76 的合成

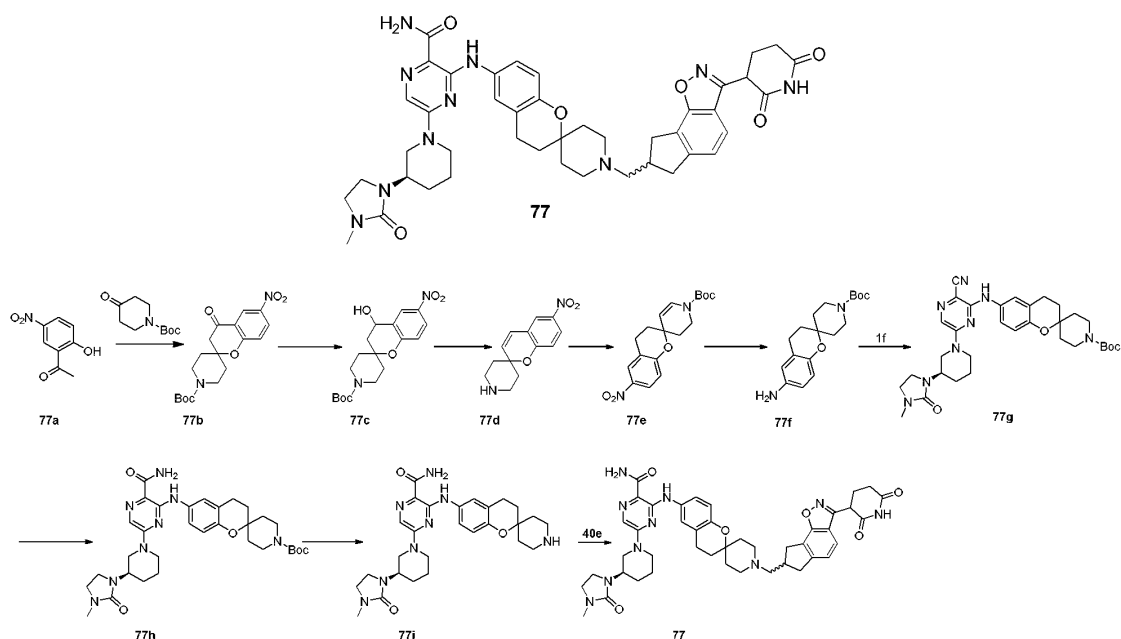


反应瓶中依次加入中间体 **41a**(80 mg)、1,2-二氯乙烷(6 mL)、异丙醇(2 mL)、中间体 **69d**(101mg)、乙酸(8.00 mg, 0.133 mmol)及氨基硼氢化钠(33.5 mg, 0.533 mmol), 混合物在室温搅拌反应。反应完毕, 反应液中加 2mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 50mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 20mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: MeOH=0-5%), 得到化合物 **76** (62 mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 663.4。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (ddd, J = 11.9, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.21 (dd, J = 26.7, 12.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 5H), 2.64 – 2.59 (m, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.19 (dp, J = 13.3, 4.4 Hz, 3H), 2.14 – 1.88 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.66 (q, J = 5.9, 5.5 Hz, 3H), 1.59 (dq, J = 8.4, 5.4, 4.9 Hz, 4H)。

实施例 77 化合物 77 的合成



步骤1: 中间体**77b**的制备

反应瓶中依次加入**77a** (10 g)、4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(11.00 g)、吡咯烷(1.178 g)、甲苯(180 mL), 120℃反应。反应结束后反应液中倒入乙酸乙酯500 mL和水300 mL的混合溶剂。有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到**77b** (16.57g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.91 (dq, *J* = 14.8, 3.0 Hz, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 13.9, 11.6, 4.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步骤2: 中间体**77c**的制备

氮气保护下, 反应瓶中依次加入**77b** (16 g)、THF (80 mL)、硼氢化钠(3.34 g, 88 mmol), 混合物室温反应。反应结束后将反应液倒入碎冰的水200 mL和乙酸乙酯 300mL的混合溶液中, 有机相分离, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到**77c** (19.28 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.34 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 25.1, 13.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 4H), 1.61 (ddd, *J* = 13.7, 11.1, 4.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

步骤3: 中间体**77d**的制备

反应瓶中依次加入**77c**(5g)、三氟乙酸(40 mL)、三乙基硅烷(18.46 g, 25.4 mL, 159 mmol), 将混合物加热至70℃反应。反应结束, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入二氯甲烷200 mL和水200 mL, 氢氧化钠调节pH=11-12。有机相分离无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到**77d**(3.18g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 247.1。

步骤4: 中间体**77e**的制备

反应瓶中加入**77d** (3 g)、二氯甲烷100 mL、加入三乙胺(5.71 mL)、Boc酸酐(3.29 g), 室温反应。反应结束后, 反应液经硅胶制砂柱层析纯化得到**77e** (4.25 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 347.2。

步骤5: 中间体**77f**的制备

反应瓶中依次加入 **77e**(4.25g)、10%钯碳(500 mg)、甲醇(20 mL), 氢气置换后, 室温反应过夜。反应结束后, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **77f** (3.02 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 319.3。

步骤6: 中间体77g的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1f** (1g)、**77f** (1.191 g)、碳酸铯 (3.05 g)、BINAP (0.194 g)、醋酸铟 (0.070 g)、1,4-二氧六环 (20 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100°C 反应。反应结束后反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **77g** (1.6 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.25 (dddd, $J = 23.3, 21.0, 11.5, 6.5$ Hz, 4H), 3.17 – 2.79 (m, 4H), 2.67 (s, 5H), 1.82 – 1.63 (m, 7H), 1.57 – 1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。

步骤7: 中间体77h的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **77g** (1.6g)、DMSO (20mL) 及碳酸铯 (1.03 g), 冰浴下, 加入 30wt% 过氧化氢 (0.9mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **77h** (1.73 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 621.55.

步骤8: 中间体77i的制备

向单口瓶中依次加入 **77h** (1.7 g)、二氯甲烷 (20 mL)、及 TFA (5 mL), 室温反应。反应结束后将体系加入到饱和碳酸氢钠溶液 200 mL 中, 再加入二氯甲烷 200 mL 萃取。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **77i** (1.21 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 521.49.

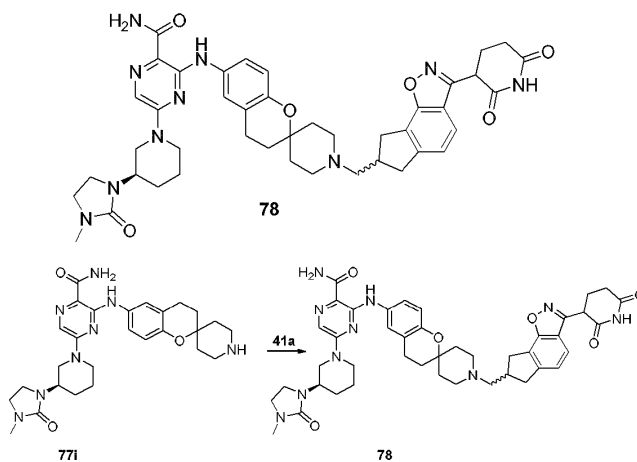
步骤9: 化合物 77的制备

反应瓶中依次加入 **40e** (60mg)、异丙醇 (1mL)、1,2-二氯乙烷 (5.00 mL)、**77i** (104 mg), 再加入氰基硼氢化钠 (37 mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到 **77** (23mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 803.64.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 56.0, 12.6$ Hz, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30 – 3.13 (m, 4H), 2.93 (ddd, $J = 53.2, 41.3, 14.0$ Hz, 5H), 2.79 – 2.55 (m, 9H), 2.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.18 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 10H)。

实施例 78 化合物 78 的合成



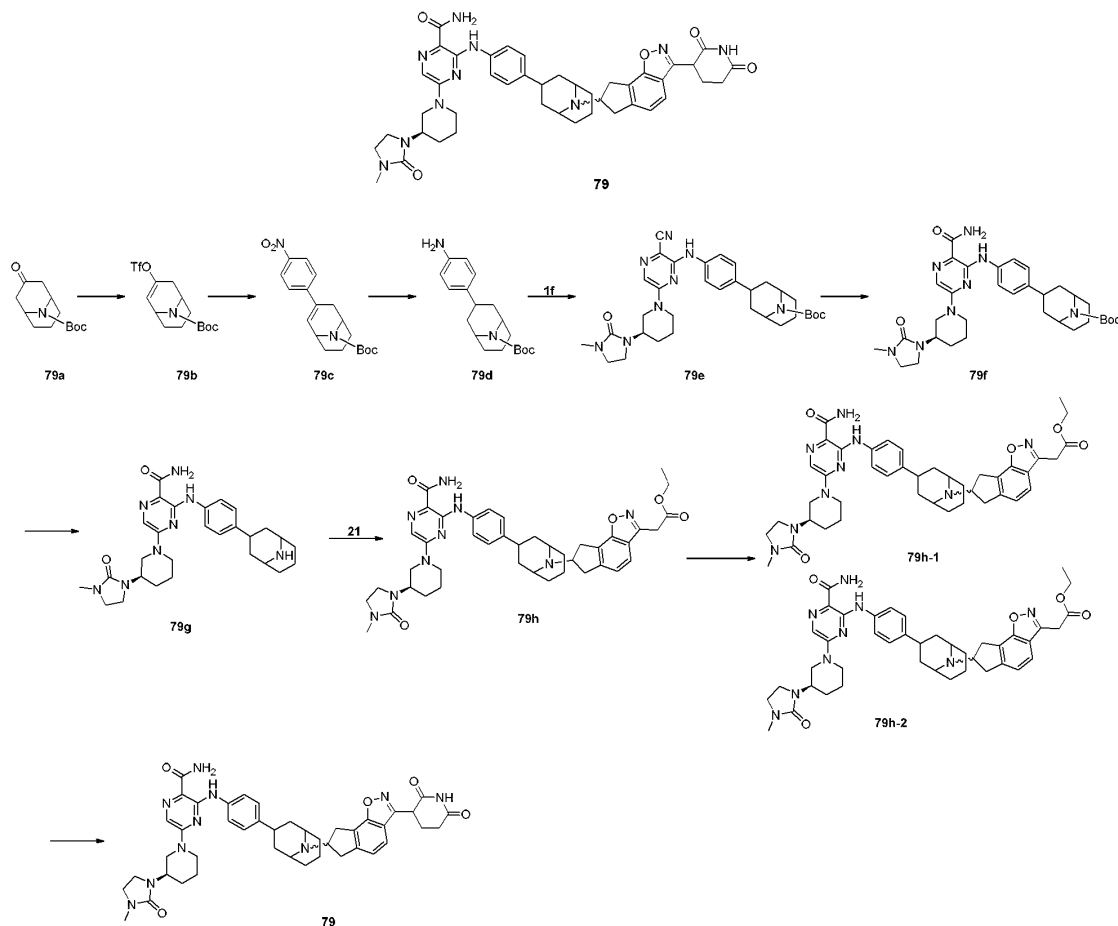
步骤1: 化合物78的制备

反应瓶中依次加入 **41a** (60mg)、异丙醇 (1mL)、1,2-二氯乙烷 (5.00 mL)、**77i** (104 mg), 再加入氰基硼氢化钠 (37 mg), 室温反应。反应结束后, 将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到 **78** (10mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 803.69.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 56.0, 12.6$ Hz, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30 – 3.13 (m, 4H), 2.93 (ddd, $J = 53.2, 41.3, 14.0$ Hz, 5H), 2.79 – 2.55 (m, 9H), 2.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.18 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 10H).

实施例 79 化合物 79 的合成



步骤1: 中间体79b的制备

-78℃氮气保护下, 双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M, 16.3 mL)缓慢滴入79a(3 g)的THF溶液30 mL中, 滴加完毕后混合物在-78℃反应1小时。N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(5.37g)的THF溶液30 mL缓慢加入反应液中, 加完后升至室温反应。反应结束后向体系中加入石油醚200 mL, 加入饱和食盐水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到79b(9 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 26.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.72 – 1.46 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

步骤2: 中间体79c的制备

反应瓶中依次加入4-硝基苯基硼酸(2.82 g)、79b(7g)、碳酸钾(3.91g)、Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (0.7g)、1,4-二氧六环(50mL)、水(10mL), 氮气置换多次后, 将混合物加热至90℃反应。反应液结束后加入甲基叔丁基醚约200 mL、饱和食盐水200 mL萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到粗品, 加入石油醚打浆抽滤后得到79c(4 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 – 8.09 (m, 2H), 7.82 – 7.61 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.59 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 21.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.84 (ddt, $J = 17.8, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 17.8$ Hz,

1H), 1.77 – 1.54 (m, 5H), 1.49 (dd, $J = 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H).

步骤3: 中间体**79d**的制备

反应瓶中依次加入 **79c**(4g)、10%钯碳(2 g)、甲醇 (30 mL), 氢气置换后, 室温反应过夜。反应结束后, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **79d** (2.3 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.53 – 6.37 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 2.16 (tt, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 13.3, 7.8, 5.2, 3.2$ Hz, 3H), 1.56 – 1.34 (m, 16H).

步骤4: 中间体**79e**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1f** (2.3 g)、**79d** (2.2 g)、碳酸铯(6.8 g)、BINAP (0.4 g)、醋酸铯(0.15 g)、1,4-二氧六环(20 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至 100℃ 反应。反应结束后反应液冷至室温, 反应液加硅胶制砂柱层析纯化得到 **79e** (2.58 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 601.5.

步骤5: 中间体**79f**的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **79e**(3.2 g)、DMSO (30mL)及碳酸铯(1.73g), 冰浴下, 加入 30wt%过氧化氢(2 mL), 搅拌 5min 后撤去冰浴, 室温下反应。反应结束, 向残留物中加入 300 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 淀粉碘化钾试剂检测不变色, 再加入乙酸乙酯 300 mL 萃取。再用乙酸乙酯 100 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到目标中间体 **79f** (4.3 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 619.44.

步骤6: 中间体**79g**的制备

向单口瓶中依次加入 **79f** (3.5 g)、二氯甲烷(20 mL)、及 TFA (5 mL), 室温反应。反应结束后将体系加入到饱和碳酸氢钠溶液 200 mL 中, 再加入二氯甲烷 200 mL 萃取。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸除溶剂得到 **79g** (2.5g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 519.39.

步骤7: 化合物 **79h-1**、**79h-2**的制备

反应瓶中依次加入中间体 **21** (300mg)、中间体 **79g** (600 mg)、1,2-二氯乙烷(10mL)、异丙醇(3mL)、氰基硼氢化钠(291 mg), 混合物在室温反应过夜。反应完毕, 反应液加 5mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 100mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取, 有机相分离, 水相用 50mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶柱层析纯化得到 **79h**。**79h** 通过高效液相色谱法依次分离制备得到中间体 **79h-1** (163 mg) 及 **79h-2** (155mg)。

制备条件如下: 仪器及制备柱: 采用 YMC 高压制备色谱仪, 制备柱型号 REFLECTI-Cellulose-SC。流动相体系: 乙醇-二氯甲烷 (1:7) /正己烷-0.1%二乙胺, 等梯度洗脱: 乙醇-二氯甲烷 (1:7) /正己烷-0.1%二乙胺=50/50。

79h-1、**79h-2**: MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 762.64.

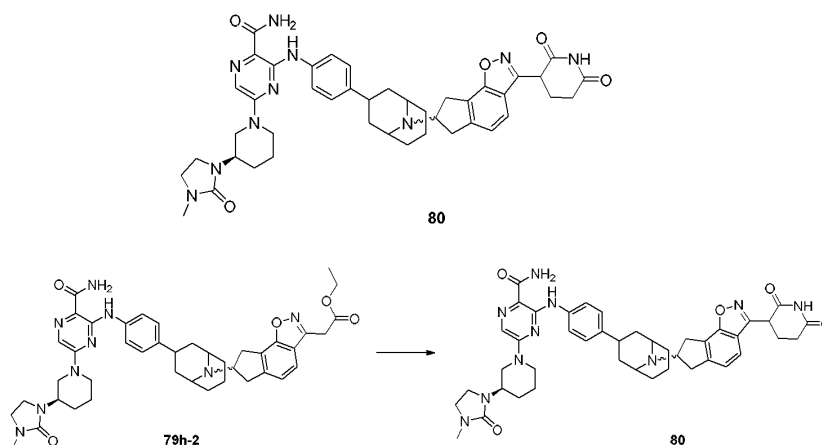
步骤 8: 化合物 **79** 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 **79h-1** (100 mg)、丙烯酰胺(7.46 mg)、四氢呋喃(5 mL), N_2 保护下将混合物降温至 0℃, 加入叔丁醇钾(1M, 0.079 mL), 混合物在 0℃ 反应 1 小时。反应完毕, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **79** (50 mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 787.50.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 4.58 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 45.6, 12.7$ Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.62 (tt, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 3.15 – 2.89 (m, 3H), 2.71 (s, 8H), 2.61 (dt, $J = 17.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.31 – 1.90 (m, 6H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 4H), 1.00 (s, 2H).

实施例 80 化合物 **80** 的合成



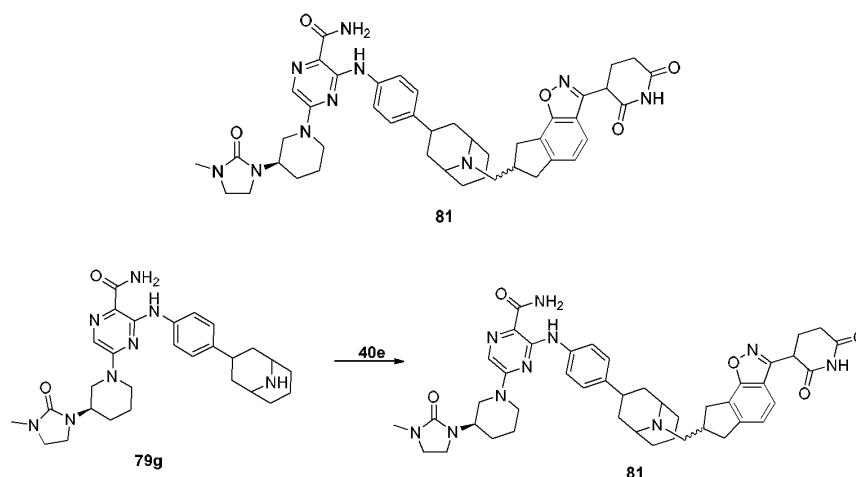
步骤 1: 化合物 80 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 **79h-2** (100 mg)、丙烯酸胺(7.46 mg)、四氢呋喃(5 mL), N_2 保护下将混合物降温至 0°C , 加入叔丁醇钾(1M, 0.079 mL), 混合物在 0°C 反应。反应完毕后, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **80** (45 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 787.49.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 4.58 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 45.6, 12.7$ Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.62 (tt, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 3.15 – 2.89 (m, 3H), 2.71 (s, 8H), 2.61 (dt, $J = 17.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.31 – 1.90 (m, 6H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 4H), 1.00 (s, 2H).

实施例 81 化合物 81 的合成



步骤1: 化合物 81 的制备

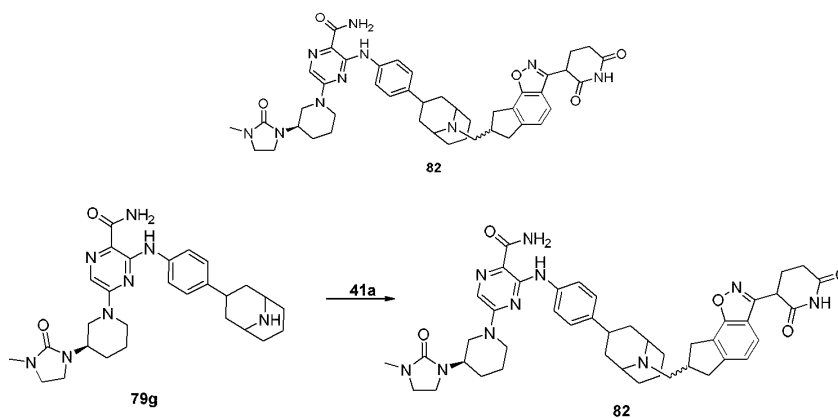
反应瓶中依次加入 **40e**(100 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**79g**(190 mg), 再加入氰基硼氢化钠(63 mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**81**(35 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 801.63.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 3H), 4.57 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 61.3, 12.9$ Hz, 2H), 3.63 (td, $J = 10.9, 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 10.6,$

7.1 Hz, 2H), 3.24 – 2.91 (m, 8H), 2.91 – 2.56 (m, 10H), 2.23 – 1.99 (m, 4H), 1.80 (dd, $J = 33.4, 12.5$ Hz, 5H), 1.63 – 1.42 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H).

实施例 82 化合物 82 的合成



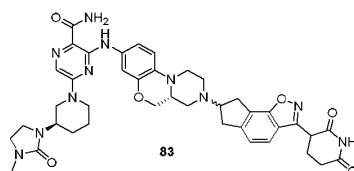
步骤1: 化合物 82的制备

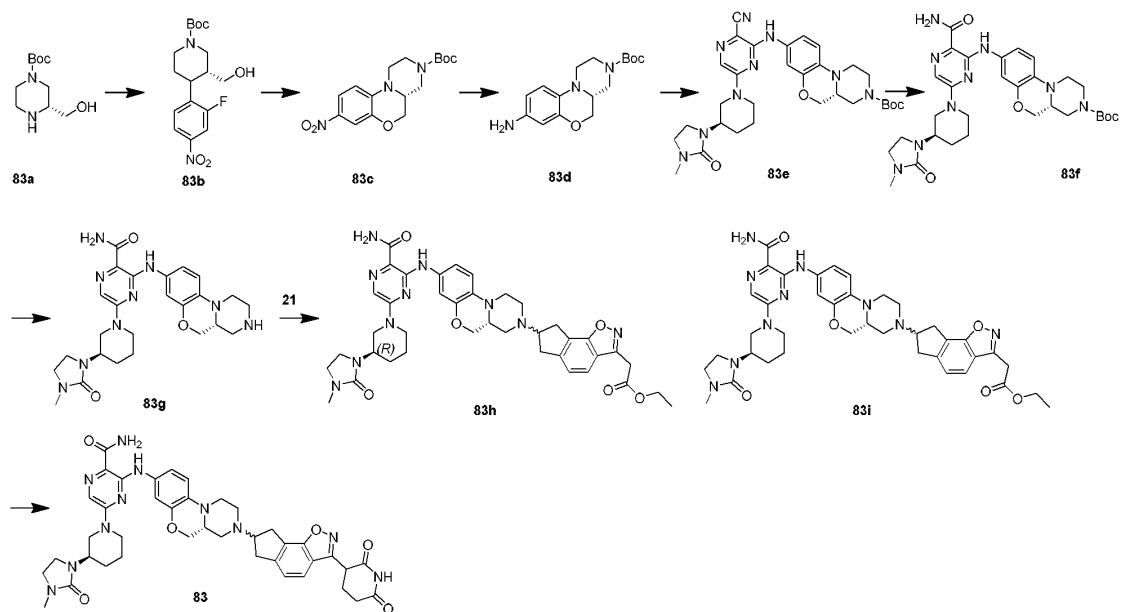
反应瓶中依次加入**41a**(100 mg)、异丙醇(1mL)、1,2-二氯乙烷(5.00 mL)、**79g**(190 mg), 再加入氰基硼氢化钠(18 mg), 室温反应。反应结束后将反应液加入硅胶制砂柱层析纯化, 得到**82**(35 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 801.51.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 3H), 4.57 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 61.3, 12.9$ Hz, 2H), 3.63 (td, $J = 10.9, 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 2H), 3.24 – 2.91 (m, 8H), 2.91 – 2.56 (m, 10H), 2.23 – 1.99 (m, 4H), 1.80 (dd, $J = 33.4, 12.5$ Hz, 5H), 1.63 – 1.42 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H).

实施例83 化合物83的制备





步骤1: 中间体**83b**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83a**(2.7 g)、3,4-二氟硝基苯(2.0g)、氢氧化钾(2.1g)、二甲亚砜(25mL), 室温反应4h。向反应液中加入乙酸乙酯60mL和水100mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体**83b**(3.4g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 356.1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.59 (tt, J = 11.1, 4.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤2: 中间体**83c**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83b**(2.0 g)、氢氧化钾(0.95g)、二甲亚砜(25mL), 将混合物加热至70℃反应16h。反应液冷至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯50mL和水100mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体**83c**(2.1g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 4H), 3.37 (ddd, J = 14.9, 7.4, 3.5 Hz, 3H), 2.91 (td, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

步骤3: 中间体**83d**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83c**(2.1 g)、10%钯碳(1.0g)、甲醇(30 mL), 氢气置换, 反应过夜。抽滤, 滤液浓缩得到中间体**83d**(1.8 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 306.2.

步骤4: 中间体**83e**的制备

向反应瓶中依次加入**1f**(1.50 g)、**83d**(1.57 g)、BINAP(0.29g)、碳酸铯(4.57 g)、醋酸铯(0.11g)、1,4-二氧六环(40mL), 氮气置换三次, 将混合物加热至100℃反应4h。反应液冷至室温, 向残留物中加入乙酸乙酯50L和水100mL。有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体**83e**(1.67g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 590.4.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 3H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.07 – 2.85 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.48 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

步骤5: 中间体**83f**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83e** (0.90g)、碳酸铯(0.50g)、水(5mL)、DMSO(20mL)、甲醇(5mL), 将反应液降温至0℃, 滴加30wt%双氧水(0.52g), 滴加完毕移至室温反应1h。向反应液中加入水50mL, 再用饱和亚硫酸钠水溶液中和双氧水, 搅拌10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体**83f**(0.85g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 608.51.

步骤6: 中间体**83g**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83f** (0.85g)、三氟乙酸(15mL), 室温反应2h。用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至8左右, 搅拌10min, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到中间体**83g**(0.70g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 508.4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 3H), 3.25 (dt, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 3.19 – 2.98 (m, 5H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 1.79 (q, J = 6.7, 4.9 Hz, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H).

步骤6: 中间体**83h**、**83i**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83g**(0.44g)、**21**(206mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、冰乙酸(10mg), 室温搅拌30min, 加入氰基硼氢化钠(0.11g), 室温反应2h。反应液中加入DCM 50 mL和水100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体**83h**和**83i**的混合物(0.32g), 制备色谱依次拆分得到前峰**83h**(0.13g)、后峰**83i**(0.14g)。

制备色谱条件如下: 仪器及制备柱: 采用 YMC 高压制备色谱仪, 制备柱型号 REGIS Cellulose-C。流动相体系: 二氯甲烷/正己烷/乙醇; 等梯度洗脱: 二氯甲烷/正己烷/乙醇=45/40/15。

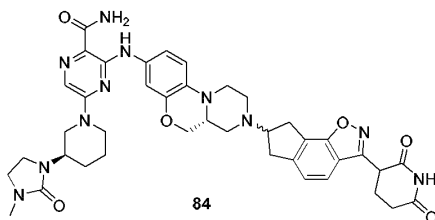
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 751.6.

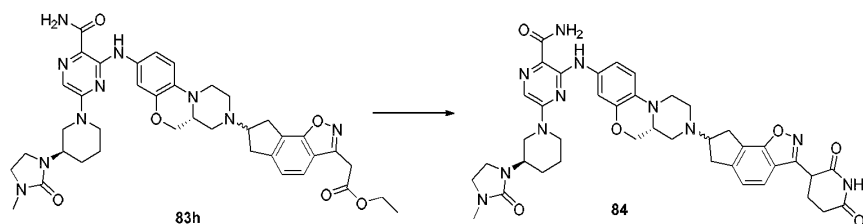
步骤7: 化合物**83**的制备

向反应瓶中依次加入中间体**83i**(120mg)、丙烯酰胺(22mg), 降温至0℃, 滴入叔丁醇钾四氢呋喃溶液(0.25mL, 1M), 0℃反应。TLC确认反应完全后, 将反应液倒入40mL冷的氯化铵水溶液中, 用二氯乙烷萃取三次, 每次40mL, 合并有机相, 水洗、饱和氯化钠洗、无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**83**(20mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 776.4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.55 (dq, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 4H), 3.12 – 3.00 (m, 5H), 3.01 – 2.86 (m, 3H), 2.77 (ddd, J = 17.2, 11.9, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (ddd, J = 13.4, 7.2, 3.4 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 12.2, 9.0 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.78 (dq, J = 10.8, 5.8, 3.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

实施例84 化合物**84**的合成



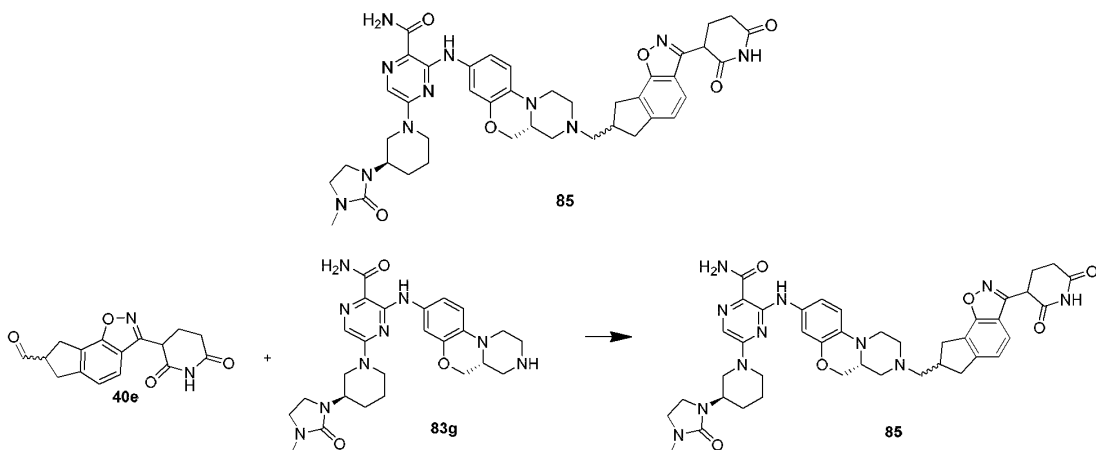
步骤 1: 化合物 **84** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **83h**(130mg)、丙烯酸酰胺(22mg), 降温至 0℃, 滴入叔丁醇钾四氢呋喃溶液(0.26mL, 1M), 0℃反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液倒入 40mL 冷的氯化铵水溶液中, 用二氯乙烷萃取三次, 每次 40mL, 合并有机相, 水洗、饱和氯化钠洗、无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **84**(18mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 776.4.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 3H), 3.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 10.5, 10.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 3H), 3.05 (dd, $J = 19.7, 11.7$ Hz, 6H), 2.93 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.2, 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (td, $J = 12.9, 11.9, 7.0$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.28 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.19 (q, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.79 (q, $J = 13.5, 10.7$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H).

实施例85 化合物**85**的合成



步骤 1: 化合物 **85** 的制备

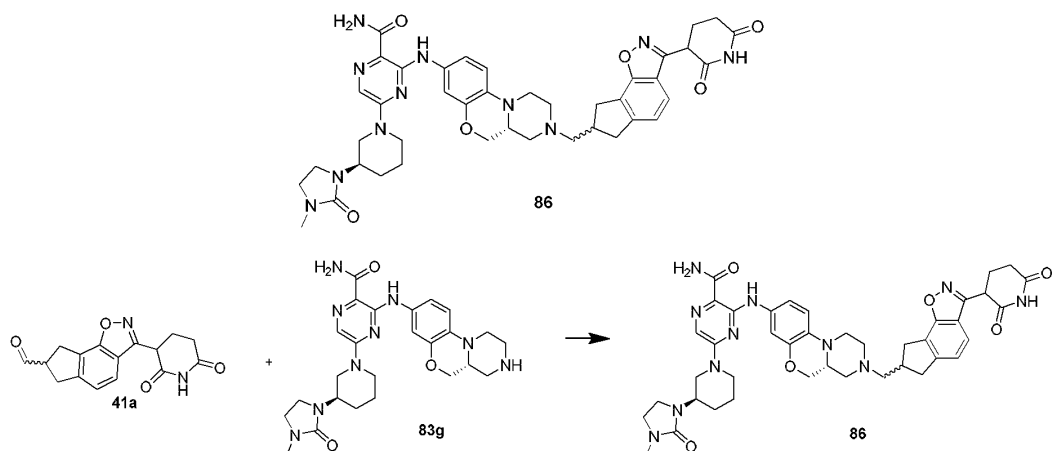
向反应瓶中依次加入中间体**83g**(102mg)、**40e**(60mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、冰乙酸(10mg), 室温搅拌30min, 加入氨基硼氢化钠(13mg), 室温反应2h。反应液加入二氯甲烷50 mL和水100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**85**(42mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 790.4.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.8, 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 3.24 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 3H), 3.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 4H), 2.84 (dd, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.78

(p, $J = 10.7, 9.8$ Hz, 4H), 1.55 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H).

实施例86 化合物86的合成



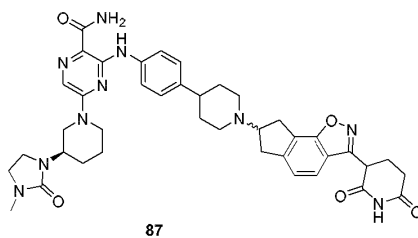
步骤 1: 化合物 86 的制备

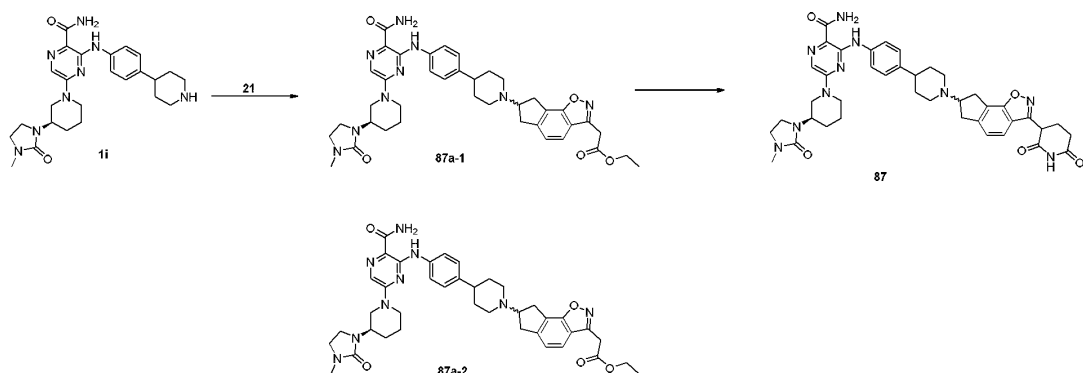
向反应瓶中依次加入中间体**83g**(102mg)、**41a**(60mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、冰乙酸(10mg), 室温搅拌30min, 加入氨基硼氢化钠(13mg), 室温反应2h。反应液加入二氯甲烷50 mL和水100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**86** (38mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 790.4.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.9, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (dd, $J = 10.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 3H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 15.0$ Hz, 4H), 2.84 (dd, $J = 16.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.1, 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.40 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 2H), 2.17 (ddd, $J = 14.7, 10.1, 3.5$ Hz, 2H), 1.77 (q, $J = 11.3, 10.4$ Hz, 4H), 1.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H).

实施例87 化合物87的合成





步骤1: 化合物 87a-1、87a-2的制备

反应瓶中依次加入中间体 **21** (300mg)、中间体 **1i** (600 mg)、1,2-二氯乙烷(10mL)、异丙醇(3mL)、氰基硼氢化钠(291 mg)，混合物在室温反应过夜。反应完毕，反应液加 5mL 饱和碳酸氢钠溶液中和乙酸后加入 100mL 二氯甲烷和 100mL 水萃取，有机相分离，水相用 50mL 二氯甲烷萃取两次后合并有机相，用饱和食盐水洗涤后，无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶柱层析纯化得到消旋体结构。消旋体通过高效液相色谱法依次分离制备得到中间体 **87a-1** (150 mg) 及 **87a-2** (130 mg)。

制备条件如下：仪器及制备柱：采用 YMC 高压制备色谱仪，制备柱型号：(R,R)-Whelk-O1(4.6x250mm, 5 μ m)。流动相体系：乙醇-二氯甲烷 (3:2) /正己烷-0.1%二乙胺，等梯度洗脱：乙醇-二氯甲烷 (3:2) /正己烷-0.1%二乙胺=50/50。

87a-1、**87a-2**:MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 722.70.

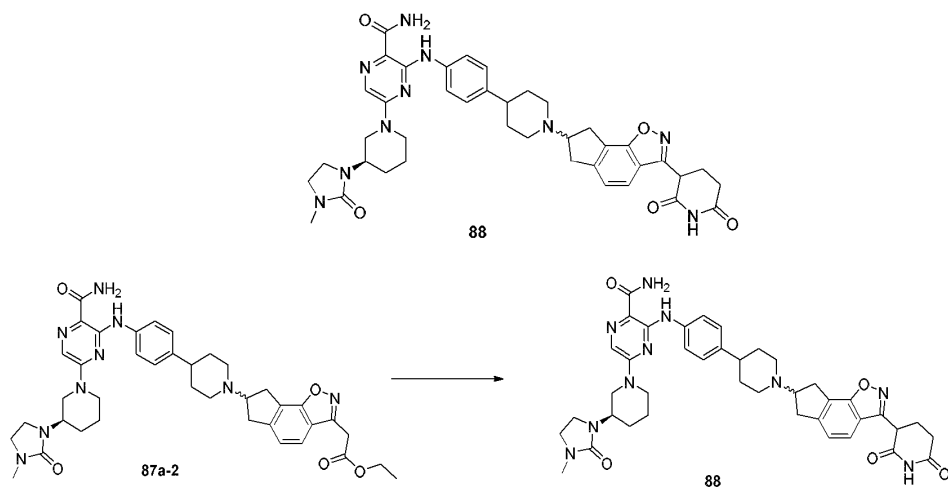
步骤 2: 化合物 87 的制备

反应瓶中，依次加入中间体 **87a-1** (100 mg)、丙烯酰胺(15 mg)、四氢呋喃(5 mL)，N₂ 保护下将混合物降温至 0℃，加入叔丁醇钾(1M, 0.079 mL)，混合物在 0℃ 反应。反应完毕，将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中，加入 50mL 乙酸乙酯萃取，有机相无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **87** (35mg)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 747.61.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 31.0, 12.8 Hz, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.25 (ddt, *J* = 26.3, 15.8, 7.7 Hz, 4H), 3.00 (dq, *J* = 33.1, 12.2, 11.6 Hz, 6H), 2.84 – 2.67 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 1.88 – 1.49 (m, 8H).

实施例88 化合物88的合成

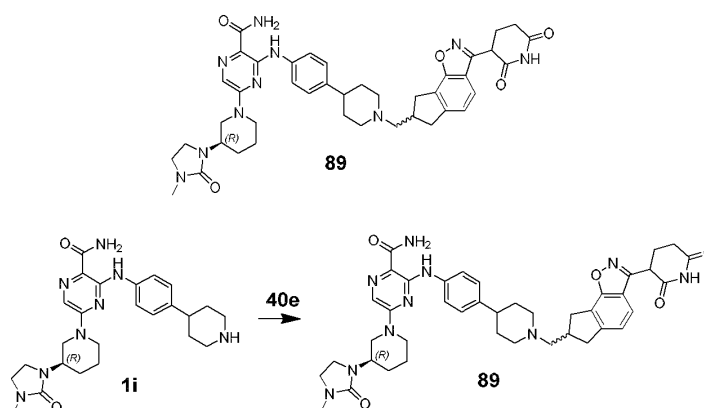


步骤 1: 化合物 **88** 的制备

反应瓶中, 依次加入中间体 **87a-2** (100 mg)、丙烯酸胺 (15mg)、四氢呋喃 (5 mL), N_2 保护下将混合物降温至 0°C , 加入叔丁醇钾 (1M, 0.079 mL), 混合物在 0°C 反应。反应完毕, 将反应液滴加至冰的饱和氯化铵水溶液中, 加入 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到化合物 **88** (50mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 747.55.

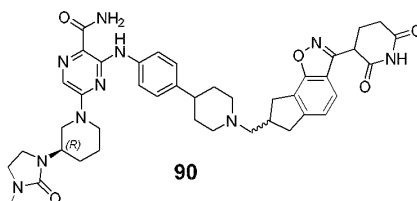
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 11.8$, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 31.0$, 12.8 Hz, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.0$, 6.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.25 (ddt, $J = 26.3$, 15.8, 7.7 Hz, 4H), 3.00 (dq, $J = 33.1$, 12.2, 11.6 Hz, 6H), 2.84 – 2.67 (m, 4H), 2.61 (dt, $J = 17.4$, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 1.88 – 1.49 (m, 8H).

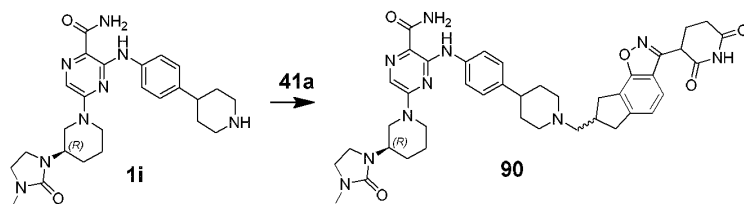
实施例 89 化合物 **89** 的制备步骤 1: 化合物 **89** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **1i** (96mg)、**40e** (60mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、冰乙酸(10mg), 室温搅拌 30min, 加入氰基硼氢化钠(25.3mg), 室温反应 2h。反应液加入 DCM 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **89** (25mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.6.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 11.5$, 4.9 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 5H), 1.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.57 (s, 1H).

实施例 90 化合物 **90** 的制备



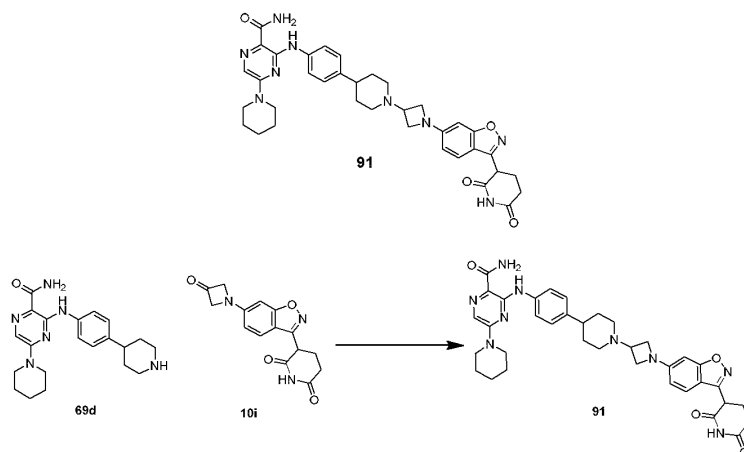
步骤 1: 化合物 90 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **1i**(110mg)、**41a**(65mg)、二氯乙烷/异丙醇(5:1, 25mL)、冰乙酸(10mg), 室温搅拌 30min, 加入氰基硼氢化钠(27.6mg), 室温反应 2h。反应液加入 DCM 50 mL 和水 100 mL, 有机相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **90**(31mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.6.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.57 (ddd, $J = 11.8, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.62 (dq, $J = 8.2, 5.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 4H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $J = 8.6, 4.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 5H), 1.66 (dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz, 2H), 1.57 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H).

实施例 91 化合物 91 的合成



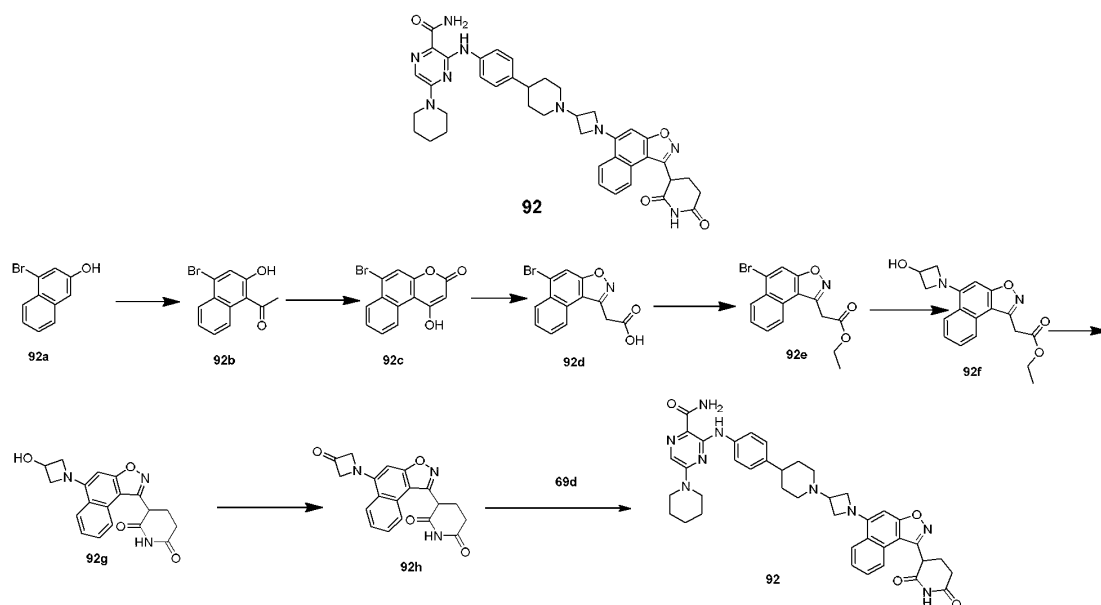
步骤 1: 化合物 91 的制备

在反应瓶中加入中间体 **69d** (150 mg)、中间体 **10i** (177 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(11.84 mg, 0.011 mL), 室温搅拌 30 min 后加入氰基硼氢化钠(74.3 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得化合物 **91** (50 mg)。

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 664.3371

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.56 – 6.47 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.74 (ddd, $J = 17.1, 11.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 17.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.43 (ddt, $J = 16.1, 11.8, 4.2$ Hz, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.96 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 5H).

实施例 92 化合物 92 的合成



步骤 1: 中间体 **92b** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92a** (20 g)、1,2-二氯乙烷(200 mL)、乙酰氯(7.04g)和三氯化铝(17.93 g), 将混合物加热至 85℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢加入到带冰的 1M 稀盐酸中, 用 200mL 二氯甲烷萃取, 有机相分离, 水相再用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 经过硅胶柱层析分离得到中间体 **92b** (21.1g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 262.9

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 7.73 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

步骤 2: 中间体 **92c** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92b** (21g)、碳酸二乙酯(46.4 g)、甲苯(200 mL), 将反应液降至 0℃, 分批加入氢化钠(9.43 g), 加热调至 120℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 将反应液缓慢倒入 1L 搅拌的冰水中, 用 500mL 乙酸乙酯萃取, 丢弃有机相。水相用 3N 盐酸调节 pH=3, 用 500mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **92c** (20.2g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 288.9

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H).

步骤 3: 中间体 **92d** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92c** (20 g)、羟胺水溶液 (21.05 mL)、乙醇(200 mL), 85℃ 反应, TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 200mL 和饱和碳酸钠水溶液 200mL 萃取。有机相分离, 收集水相, 水相用 3M HCl 水溶液调节 pH 至 2~3, 用乙酸乙酯 300mL 萃取水相, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **92d** (18.5g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 303.9

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 1H), 7.87 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H).

步骤 4: 中间体 **92e** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92d** (18 g)、乙醇(150 mL)、硫酸(3.13 mL), 将混合物加热至 85℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯 300 mL 和水 300 mL 稀释, 加碳酸氢钠饱和水溶液调节 pH=7, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 500 mL 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得到中间体 **92e** (17.42g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 334.12

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 5: 中间体 **92f** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92c** (4 g)、氮杂环丁烷-3-醇(1.050 g)、醋酸钨(0.537 g)、xantphos (2.77 g)、磷酸钾(7.62 g)及 1,4-二氧六环 (30 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至 100°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 向体系中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 200 mL。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯 50 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到中间体 **92f** (3.03g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 327.28

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (dd, $J = 44.6, 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (dt, $J = 77.7, 7.6$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (h, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

步骤 6: 中间体 **92g** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92f** (580 mg)、丙烯酰胺(250 mg)、四氢呋喃(10 mL), 氮气置换 3 次, -15°C 下, 加入叔丁醇钾(299 mg), 室温反应。TLC 确认反应完全后, 将反应液滴加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 再用乙酸乙酯 50mL 萃取, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 50 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 经过硅胶柱层析分离得到中间体 **92g** (0.41g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 350.12

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.66 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 11.4, 6.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.52 (dt, $J = 9.8, 7.5$ Hz, 2H), 3.92 (dt, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 16.9, 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H).

步骤 7: 中间体 **92h** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92g** (410 mg)、乙腈(10 mL)及 IBX (980 mg), N_2 保护下, 将混合物加热至 85°C 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液冷至室温, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到中间体 **92h** (0.39g)。

MS(ESI, $[M-H]^+$) m/z : 348.21

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 4H), 4.96 (dd, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 17.0, 11.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (dt, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 1H).

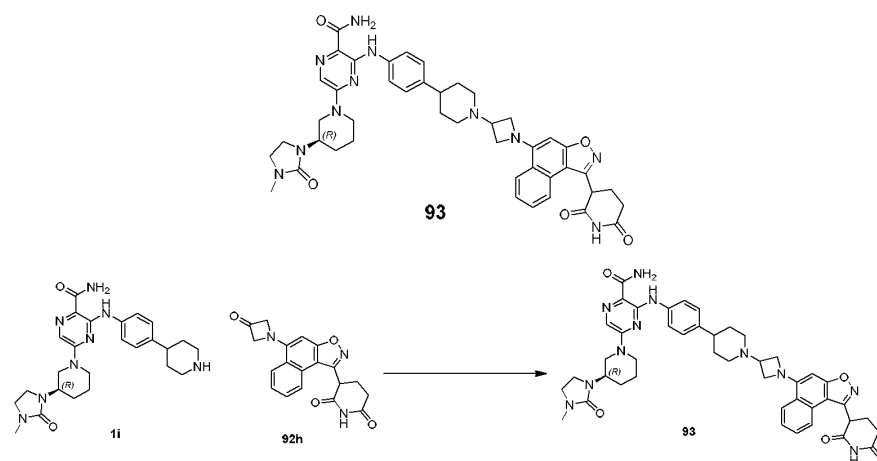
步骤 8: 化合物 **92** 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92h** (100 mg)、中间体 **69d** (110 mg)、1,2-二氯乙烷(10 mL), 滴加醋酸(15.78 mg), 室温搅拌 20 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (49.5 mg), 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 向体系中加入二氯甲烷 20mL 和水 50mL 萃取。有机相分离, 再用二氯甲烷/MeOH=10:1 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 经过硅胶柱层析分离纯化, 得到化合物 **92** (40mg)。

Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 714.3511

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 22.1, 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.34 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 16.9, 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 17.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 1.99 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.62 (dp, $J = 26.5, 5.3, 4.6$ Hz, 8H).

实施例 93 化合物 **93** 的合成



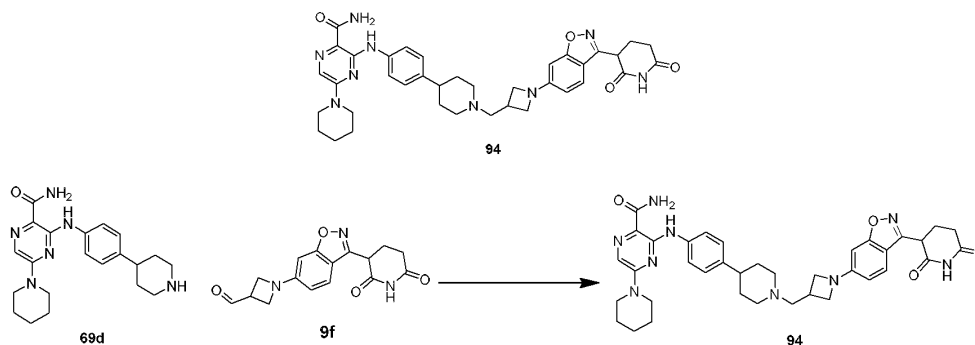
步骤 1: 化合物 93 的制备

向反应瓶中, 依次加入中间体 **92h** (100 mg)、中间体 **1i** (88 mg)、1,2-二氯乙烷(10 mL)及异丙醇(1.000 mL), 滴加醋酸(12.55 mg), 室温搅拌 20 分钟, 加入氰基硼氢化钠(39.4 mg), 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 向体系中加入二氯甲烷 20mL 和水 50mL 萃取。有机相分离, 再用二氯甲烷/MeOH=10:1 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 经过硅胶柱层析分离纯化, 得到化合物 **93** (40mg)。

Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 812.3996

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 21.3, 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 15.8, 8.1$ Hz, 3H), 7.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 30.8, 12.8$ Hz, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.81 (ddd, $J = 16.9, 11.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (dt, $J = 17.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 11.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 5H), 1.70 – 1.50 (m, 3H)。

实施例 94 化合物 94 的合成



步骤 1: 化合物 94 的制备

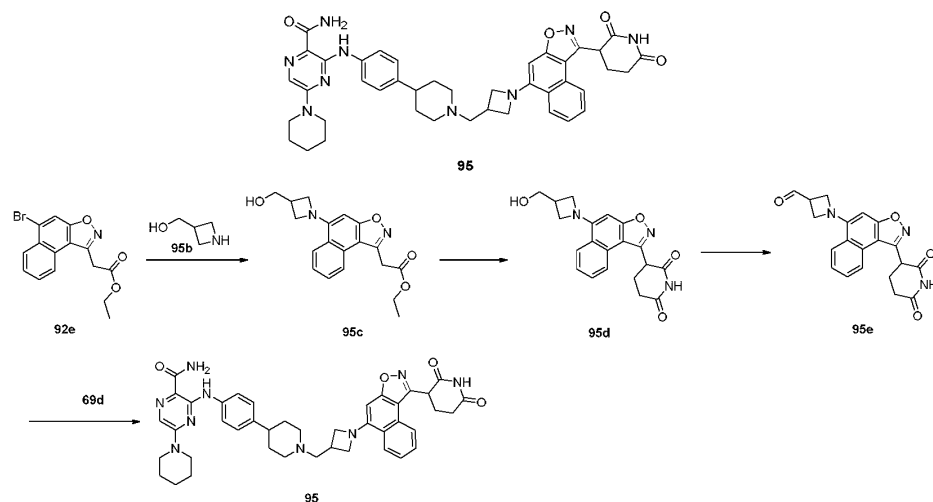
在反应液中加入中间体 **69d** (80mg)、中间体 **9f** (99mg)、二氯甲烷 (5mL)、甲醇 (1mL), 再加入冰乙酸 (12.6mg, 12uL), 搅拌 10 分钟后加入氰基硼氢化钠 (26.4mg)。室温搅拌过夜, 反应液加少量 NaHCO_3 溶液淬灭后, 经过硅胶柱层析纯化, 得化合物 **94** (80mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 677.96

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 9.3$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.54 – 6.46 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (ddd, $J = 17.0, 11.5, 5.3$ Hz, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.42 (qd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, 2H), 2.17 (dq, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.62 (dq, $J = 32.7, 5.6, 5.2$

Hz, 8H).

实施例 95 化合物 95 的合成



步骤 1: 中间体 95c 的制备

在反应瓶中加入中间体 92e (3.0g)、中间体 95b (1.173g)、磷酸钾 (5.72g)、醋酸钼 (0.302g)、xantphos (1.558g)、1,4-二氧六环 (50mL), 在氮气保护下 100℃加热, 反应完全, 反应液中加水 10mL, 用乙酸乙酯 30mL 萃取, 有机层合并后, 饱和食盐水洗, 萃取液用无水硫酸钠干燥过滤后, 旋蒸制砂过硅胶柱得中间体 95c (3.0g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 341.30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.2, 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 2.85 (tt, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤 2: 中间体 95d 的制备

在反应瓶中, 加入中间体 95c (1.5g)、丙烯酰胺 (0.5g), 密闭反应装置后加入无水四氢呋喃 (30mL), 缓慢滴加叔丁醇钾 THF 溶液 (控制内温在 0℃), 滴完保持 0℃反应 30min 后, 室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液在搅拌下滴加至饱和氯化铵溶液-乙酸乙酯混合体系中, 分出有机层后, 用无水硫酸钠干燥过滤, 制砂硅胶柱层析纯化, 得中间体 95d (581mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366.30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.90 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.01 (td, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.59 (dt, $J = 17.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.33 (dq, $J = 13.8, 5.0$ Hz, 1H).

步骤 3: 中间体 95e 的制备

在反应瓶中加入中间体 95d (280mg)、戴斯-马丁氧化剂 (584mg)、二氯甲烷 (20mL), 室温搅拌, 反应完全后, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤后, 滤液与洗液合并旋蒸干得中间体 95e (300mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 364.2

步骤 4: 化合物 95 的制备

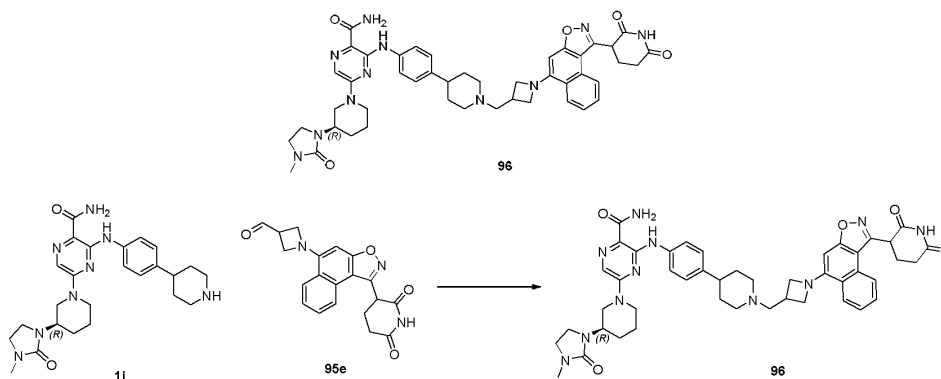
在反应液中加入 69d (100mg)、中间体 95e (150mg)、1,2-二氯乙烷 (10mL)、异丙醇 (2mL), 再加入冰乙酸 (14.2mg, 14uL), 搅拌 10 分钟后加入氰基硼氢化钠 (29.7mg), 室温搅拌, 反应完全, 反应液加少量 NaHCO_3 溶液淬灭后, 经过硅胶柱层析纯化得化合物 95 (32mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 728.40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 18.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H),

7.66 (q, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.91 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 3.00 (t, $J = 12.8$ Hz, 3H), 2.81 (ddd, $J = 17.1, 11.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.59 (dt, $J = 17.4, 4.6$ Hz, 2H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 6.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H), 1.61 – 1.56 (m, 4H).

实施例 96 化合物 96 的合成



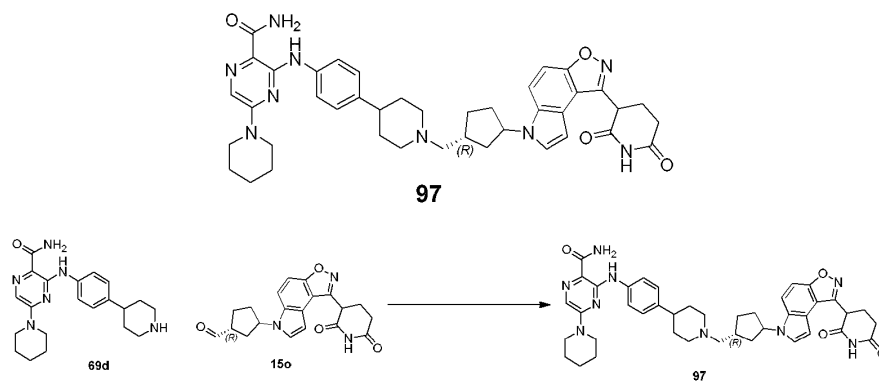
步骤 1: 化合物 96 的制备

在反应液中加入中间体 **1i** (120mg)、中间体 **95e** (150mg)、1,2-二氯乙烷 (10mL)、异丙醇 (2mL), 再加入冰乙酸 (13.5mg, 13uL), 搅拌 10 分钟后加入氨基硼氢化钠 (28.4mg), 室温搅拌, 反应完全, 反应液加少量 NaHCO_3 溶液淬灭后, 经过硅胶柱层析纯化, 得化合物 **96** (65mg)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 826.52

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 19.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 11.1, 8.1$ Hz, 3H), 7.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 4.29 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.62 (ddt, $J = 11.0, 8.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.08 – 2.91 (m, 4H), 2.81 (ddd, $J = 16.8, 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (ddt, $J = 24.5, 12.0, 2.9$ Hz, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.07 (td, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 5H), 1.68 – 1.52 (m, 3H).

实施例 97 化合物 97 的合成



步骤 1: 化合物 97 的制备

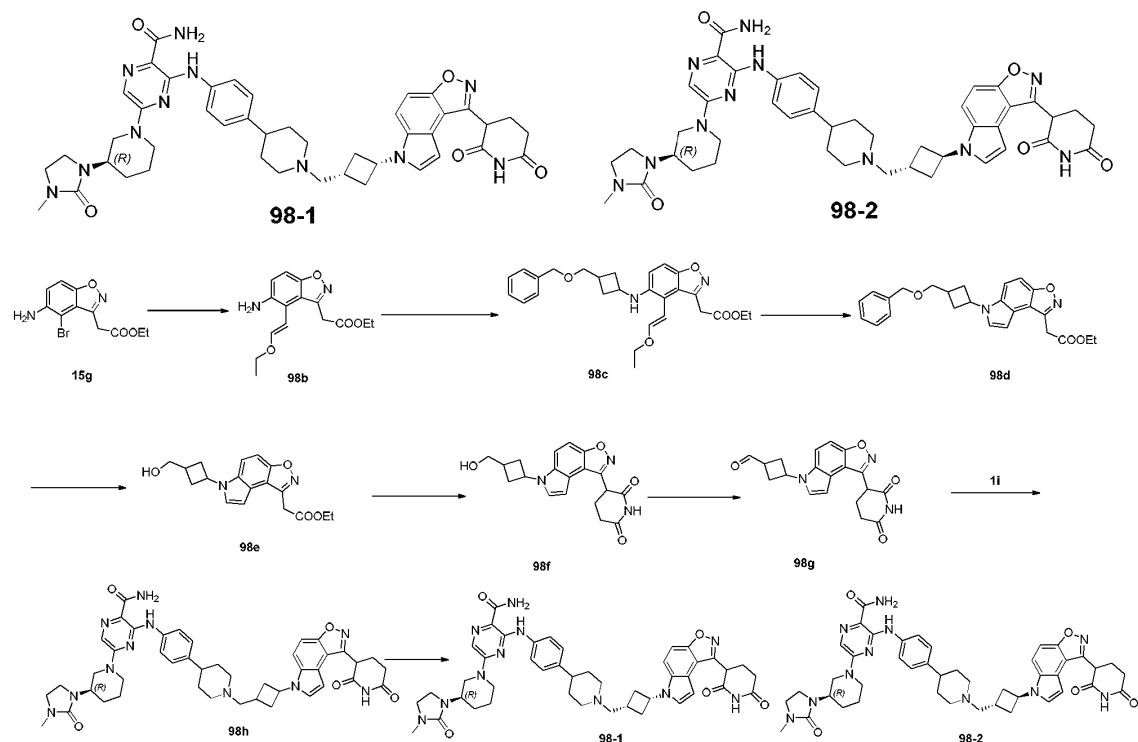
向反应瓶中, 依次加入中间体 **69d** (100 mg)、中间体 **15o** (144 mg)、二氯甲烷(10 mL)及 MeOH (1.000 mL), 滴加醋酸(15.78 mg), 室温搅拌 20 分钟, 加入氨基硼氢化钠(49.5 mg), 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 向体系中加入二氯甲烷 20mL 和水 50mL 萃取。有机相分离, 再用二氯甲烷/MeOH=10:1 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离得到化合物 **97** (40mg)。

Q-TOF (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 730.3822

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m,

2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 10.9, 8.6$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 5.04 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (ddd, $J = 17.4, 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (ddt, $J = 15.5, 11.3, 6.7$ Hz, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 5H), 1.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 9H).

实施例 98 化合物 98-1 和 98-2 的合成



步骤 1: 中间体 98b 的制备

在反应瓶中加入中间体 15g (30.0g)、乙氧基乙烯硼酸酯 (24.83g)、碳酸铯 (94.25g)、醋酸钼 (2.16g)、Ruphos (9.00g)、1,4-二氧六环 (500mL), 100℃ 搅拌, TLC 确认反应完全后, 反应液中加水 1000mL, 用乙酸乙酯 500mL 萃取两次, 有机层合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得中间体 98b (14.50 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 291.11。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 2: 中间体 98c 的制备

在反应瓶中加入中间体 98b (5.0 g)、3-(苄氧甲基)-1-环丁酮 (4.42 g)、甲醇 (50 mL) 及冰乙酸 (0.465 g, 7.75 mmol), 室温搅拌 5min 后加入氰基硼氢化钠 (1.606 g, 25.6 mmol), 60℃ 加热。反应结束后, 反应液中加水 300 mL、二氯甲烷 300 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得中间体 98c (4.73 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 465.30。

步骤 3: 中间体 98d 的制备

反应瓶中依次加入中间体 98c (4.60 g)、二氯甲烷 (50 mL)、盐酸 (5.94 mL, 4 mol/L, 23.76 mmol), 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液中加入 200 mL NaHCO_3 水溶液和 200 mL 二氯甲烷, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 98d (3.56g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 419.33

步骤 4: 中间体 **98e** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **98d** (3.50 g)、10%钨碳催化剂(1.75 g)、MeOH (35 mL)及盐酸(2.01 mL, 4 mol/L), H₂ 保护下, 将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后, 反应液抽滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析分离纯化得中间体 **98e** (2.05 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 329.32

步骤 5: 中间体的 **98f** 制备

反应瓶中依次加入中间体 **98e** (2.0 g)、丙烯酰胺(0.9 g)和无水四氢呋喃(30 mL), 冰浴下, 缓慢加入叔丁醇钾 THF 溶液(1.03 g, 9.14mL, 9.14 mmol), 反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 100 mL 淬灭反应, 再用二氯甲烷 100mL 萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **98f** (1.40 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 354.35.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 5.27 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 3.55 (dt, *J* = 79.3, 5.5 Hz, 2H), 3.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 17.4, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.22 (ddd, *J* = 13.6, 10.8, 6.6 Hz, 2H).

步骤 6: 中间体 **98g** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **98f** (1.2 g)、乙腈(10.00 mL)、IBX 氧化剂(1.43g), 80℃ 反应。TLC 确认反应完全后, 反应液过滤, 滤液浓缩得到中间体 **98g** (1.39 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 352.36.

步骤 7: 化合物 **98-1** 和化合物 **98-2** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **1i** (480 mg)、中间体 **98g** (500 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(35.6 mg, 0.034 mL), 室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基氰基硼氢化钠(503 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得化合物 **98h** (544 mg)。化合物 **98h** 通过高效液相色谱法依次分离制备得到化合物 **98-1** (248 mg) 和化合物 **98-2** (165 mg)。制备条件如下:

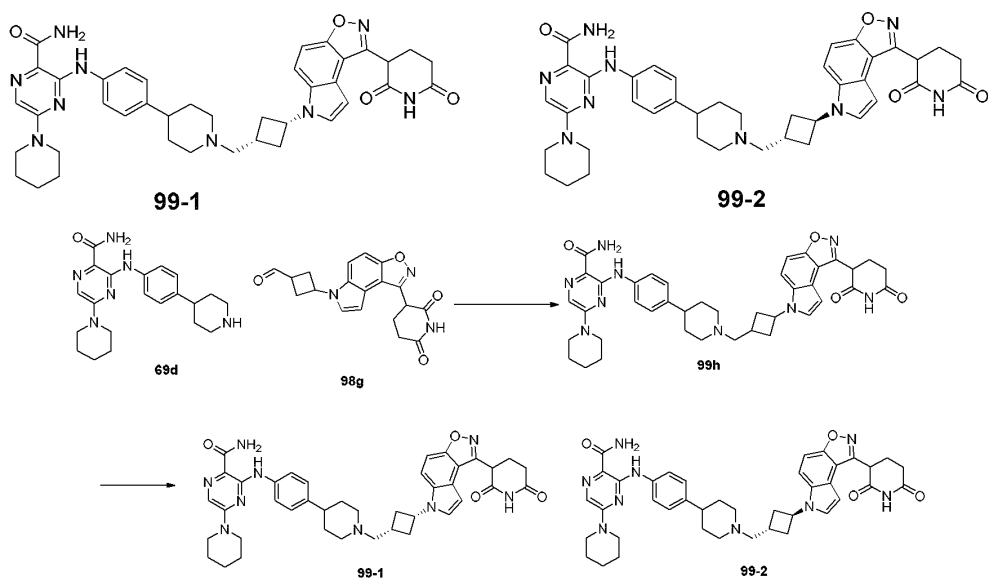
仪器及制备柱: 采用岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪, 制备柱型号: Uitimate XB-Phenyl (4.6x250mm, 10μm)。流动相体系: 乙腈/10mM 醋酸铵, 等梯度洗脱: 乙腈/10mM 醋酸铵 = 60/40。

MS(ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 814.66.

化合物 **98-1**: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (d, *J* = 19.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.62 (tt, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 17.2, 12.1, 5.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 2H), 2.43 (td, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 2H), 2.23 (dq, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.87 – 1.65 (m, 7H), 1.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H).

化合物 **98-2**: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.30 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.61 (ddt, *J* = 11.1, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 2H), 2.99 (dt, *J* = 37.5, 12.1 Hz, 4H), 2.85 (ddd, *J* = 17.3, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 – 2.60 (m, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 4H), 2.23 (dq, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 27.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 5H), 1.70 – 1.50 (m, 4H).

实施例 99 化合物 **99-1** 和 **99-2** 的合成



步骤 1: 化合物 **99-1** 和化合物 **99-2** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **69d** (200 mg)、中间体 **98g** (200 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(14.2 mg, 0.013 mL), 室温搅拌 (30min) 后加入氰基硼氢化钠(503 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得化合物 **99h** (200 mg)。化合物 **99h** 通过高效液相色谱法依次分离制备得到化合物 **99-1** (95mg) 和化合物 **99-2** (37 mg)。制备条件如下:

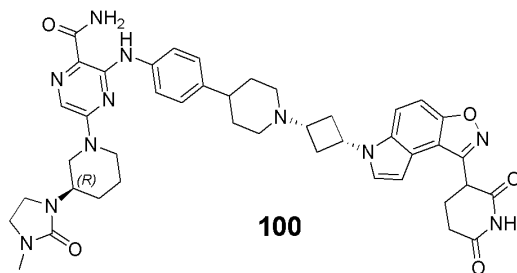
仪器及制备柱: 采用岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪, 制备柱型号: Ultimate XB-Phenyl (4.6x250mm, 10 μ m)。流动相体系: 乙腈/10mM 醋酸铵, 等梯度洗脱: 乙腈/10mM 醋酸铵 = 60/40。

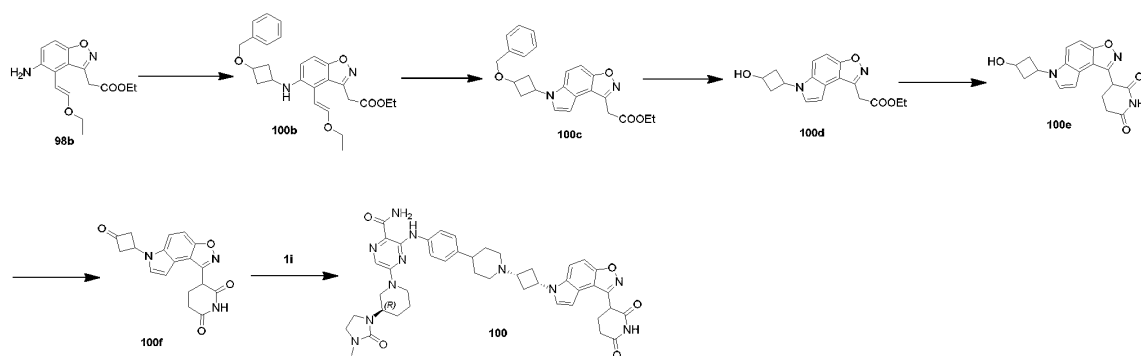
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 716.44

化合物 **99-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 19.4, 8.5$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.99 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (td, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.63 (dt, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.43 (tt, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 3H), 2.23 (dq, $J = 13.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.18 – 1.97 (m, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.66 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.59 (q, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

化合物 **99-2**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 18.6, 8.4$ Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.29 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (ddd, $J = 17.1, 11.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 6H), 2.42 (dt, $J = 19.5, 11.1$ Hz, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 52.3$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 4H), 1.59 (s, 4H).

实施例 100 化合物 **100** 的合成





步骤 1: 中间体 **100b** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **98b** (5.3 g)、3-(苄氧基)-1-环丁酮(3.38 g)、甲醇(50 mL)及冰乙酸(0.384 g)，室温搅拌 5min 后加入氰基硼氢化钠(1.606 g)，室温搅拌过夜。反应结束后，反应液中加水 300 mL、二氯甲烷 300 mL 萃取两次，萃取液合并后，无水硫酸钠干燥，抽滤浓缩，通过硅胶柱层析纯化，得中间体 **100b** (3.95 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451.38。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 1H), 6.67 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 13.0, 7.8$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 4H), 3.94 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73 (dtdd, $J = 9.2, 6.7, 4.8, 2.9$ Hz, 2H), 2.37 (tt, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 1.85 (qd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.30 (td, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 3H), 1.20 – 1.17 (m, 3H)。

步骤 2: 中间体 **100c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **100b** (3.95 g)、二氯甲烷(40 mL)、盐酸(6.58 mL, 4 mol/L)，将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液中加入 200 mL NaHCO_3 水溶液和 200 mL 二氯甲烷，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **100c** (2.51 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 405.3

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 6.69 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 4.14 (qd, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 2.97 (dtd, $J = 9.1, 6.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 11.7, 9.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.18 (td, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 3H)。

步骤 3: 中间体 **100d** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **100c** (1.5 g)、10%钯碳催化剂(0.75 g)、MeOH (30 mL)及盐酸(0.926 mL, 4 mol/L)， H_2 保护下，将混合物室温反应。TLC 确认反应完全后，反应液抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析分离纯化得中间体 **100d** (0.765 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 315.2

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.25 (tt, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.61 (tt, $J = 9.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.12 (dq, $J = 13.5, 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 2.93 (dtd, $J = 9.7, 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.18 (td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 **100e** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **100d** (1.7 g)、丙烯酰胺(0.461 g)和无水四氢呋喃(30 mL)，冰浴下，缓慢加入叔丁醇钾(0.91 g)，反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 100 mL 淬灭反应，再用二氯甲烷 100mL 萃取，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **100e** (0.84 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 340.2。

步骤 5: 中间体 **100f** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **100e** (400 mg)、乙腈(10.00 mL)、IBX 氧化剂(353 mg)，80℃ 下反应。TLC 确认反应完全后，反应液直接过滤除去固体后，滤液浓缩得到中间体 **100f** (410 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 338.3.

步骤 6: 化合物 **100** 的制备

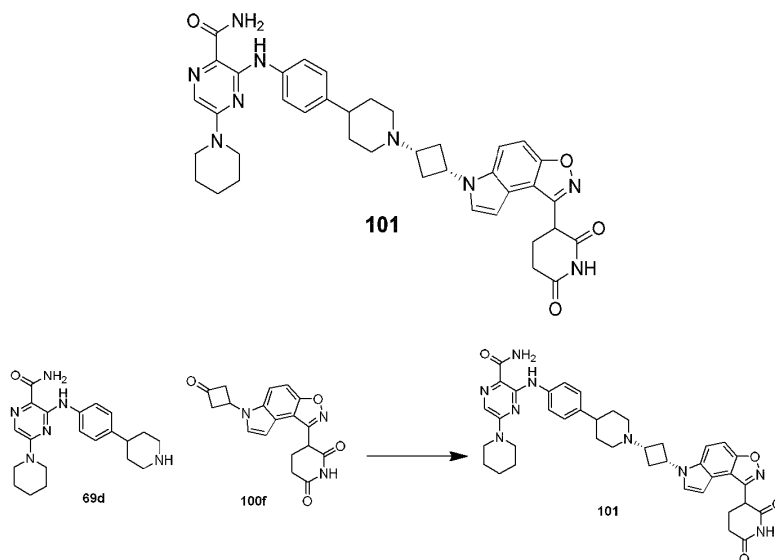
在反应瓶中加入中间体 **1i** (200 mg)、中间体 **100f** (165 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(11.29 mg, 0.011 mL), 室温搅拌 15min 后加入氰基硼氢化钠(47.27 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得混合物 160 mg。通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 **100** (62 mg)。制备条件如下:

仪器及制备柱: 采用岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪, 制备柱型号: Uitimate XB-Phenyl (4.6x250mm, 10 μ m)。流动相体系: 乙腈/10mM 醋酸铵, 等梯度洗脱: 乙腈/10mM 醋酸铵=60/40。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 800.43。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.26 (p, J = 7.6, 6.6 Hz, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 4H), 2.93 – 2.75 (m, 4H), 2.75 – 2.67 (m, 4H), 2.64 (dd, J = 17.3, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 3H), 2.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.79 (d, J = 14.8 Hz, 5H), 1.68 – 1.53 (m, 3H)。

实施例 101 化合物 **101** 的合成



步骤 1: 化合物 **101** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **69d** (150 mg)、中间体 **100f** (160 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(11.84 mg, 0.011 mL), 室温搅拌 (30min) 后加入氰基硼氢化钠(74.3 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得混合物 (120 mg)。通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 **101** (49 mg)。制备条件如下:

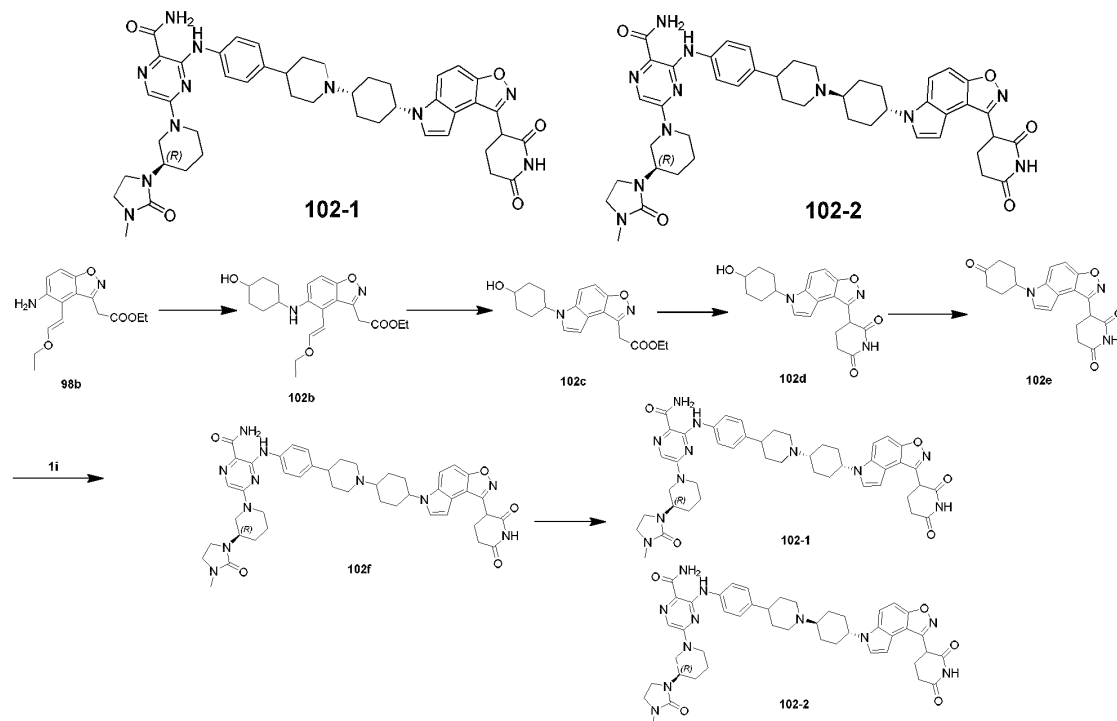
仪器及制备柱: 采用岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪, 制备柱型号: Uitimate XB-Phenyl (4.6x250mm, 10 μ m)。流动相体系: 乙腈/10mM 醋酸铵, 等梯度洗脱: 乙腈/10mM 醋酸铵=60/40。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 702.38。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 15.7, 3.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.85 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.98 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 9.8, 8.1 Hz, 2H), 2.65 (ddd, J = 17.4, 12.7, 5.7 Hz, 2H), 2.49

– 2.38 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 3H), 1.91 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.65 (dd, $J = 9.5, 4.7$ Hz, 3H), 1.59 (h, $J = 5.0, 4.5$ Hz, 5H).

实施例 102 化合物 102-1 和 102-2 的合成



步骤 1: 中间体 102b 的制备

在反应瓶中加入中间体 98b (1.0 g)、4-羟基环己酮(0.662 g)、甲醇(20 mL)及冰乙酸(0.384 g)，室温搅拌 5min 后加入氰基硼氢化钠(1.606 g)，室温搅拌过夜。反应结束后，反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次，萃取液合并后，无水硫酸钠干燥，抽滤浓缩，通过硅胶柱层析纯化得到中间体 102b (0.71 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 389.31。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 4H), 3.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 14.0, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 15.8, 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.62 (q, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.54 (dt, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

步骤 2: 中间体 102c 的制备

反应瓶中依次加入中间体 102b (0.45 g)、二氯甲烷(10 mL)、盐酸(0.87 mL, 4 mol/L)，将混合物室温反应 4h。反应液中加入 50 mL $NaHCO_3$ 水溶液和 50 mL 二氯甲烷，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 102c (0.24 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 343.3

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (p, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.16 (qd, $J = 12.9, 3.6$ Hz, 2H), 1.82 (dt, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.20 – 1.17 (m, 3H)。

步骤 3: 中间体 102d 的制备

反应瓶中依次加入中间体 102c (0.25 g)、丙烯酰胺(0.057 g)和无水四氢呋喃(10 mL)，冰浴下，缓慢加入叔丁醇钾(0.09 g)，反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 50 mL 淬灭反应，再用二氯甲烷 50 mL 萃取，有机相分离，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 102d (0.21 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 368.2。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 2H), 3.94 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 17.4, 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.43 (td, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 4H), 1.83 (d, $J = 13.0$ Hz, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 2H).

步骤 4: 中间体 **102e** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **102d** (2.3 g)、乙腈(10.00 mL)、IBX 氧化剂(2.104 g, 7.51 mmol), 80°C 反应下反应 1h。反应液直接过滤除去固体后, 滤液浓缩得到中间体 **102e** (1.63 g)。

MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 366.3.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 5.15 (tt, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 3H), 2.63 (dt, $J = 16.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.44 (tt, $J = 12.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 3H), 2.24 (tt, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 3H).

步骤 5: 化合物 **102-1** 和 **102-2** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **1i** (200 mg)、中间体 **102e** (183 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(13 mg, 0.209 mmol), 室温搅拌 5 min 后加入氰基硼氢化钠(53 mg, 0.836 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **102f** (110 mg), 然后经 C_{18} 反相柱层析 (10nM 乙酸铵水溶液-乙腈 = 90%:10% → 10%:90%) 纯化依次得化合物 **102-1** (34 mg) 和化合物 **102-2** (35 mg)。

化合物 **102-1**:

Q-TOF(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 828.4345

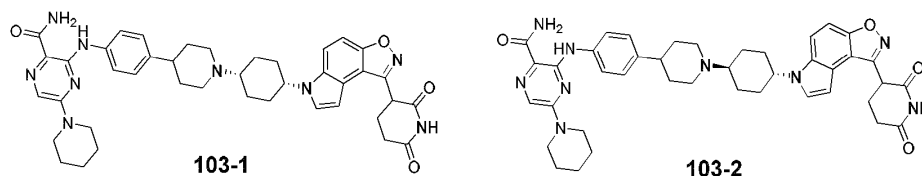
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (dq, $J = 11.6, 6.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.62 (tt, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (dt, $J = 41.7, 12.9$ Hz, 4H), 2.85 (td, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 2.63 (dt, $J = 17.1, 4.1$ Hz, 2H), 2.43 (td, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 3H), 2.22 (dq, $J = 13.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 5H), 1.80 (q, $J = 12.2$ Hz, 5H), 1.73 – 1.51 (m, 6H).

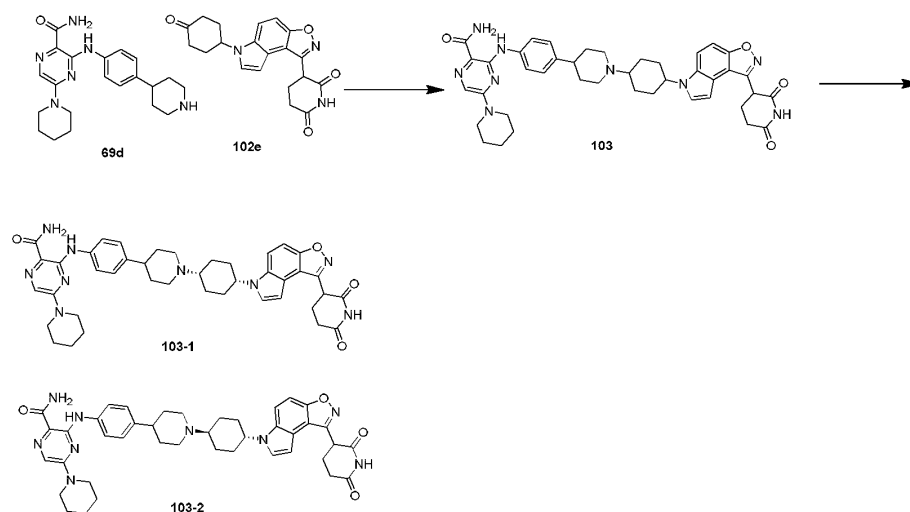
化合物 **102-2**:

Q-TOF(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 828.4330

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 18.0, 8.5$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 11.8, 5.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 3H), 3.00 (dt, $J = 34.4, 12.0$ Hz, 2H), 2.86 (ddd, $J = 17.3, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.43 (td, $J = 12.2, 11.7, 3.7$ Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.23 (dt, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.87 – 1.73 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H).

实施例 103 化合物 **103-1** 和 **103-2** 的合成





步骤 1: 化合物 **103-1** 和 **103-2** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **69d** (220 mg)、中间体 **102e** (254 mg)、二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL)及冰乙酸(17 mg, 0.289 mmol), 室温搅拌 5 min 后加入氰基硼氢化钠(73 mg, 1.156 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化得到化合物 **103** (180 mg), 然后经 C_{18} 反相柱层析 (10mM 乙酸铵水溶液-乙腈 ==90%:10%→10%:90%) 纯化依次得化合物 **103-1** (68 mg) 和化合物 **103-2** (48 mg)。

化合物 **103-1**:

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 730.3833

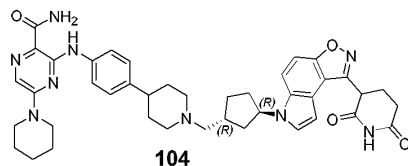
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.69 (dt, $J = 18.4, 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 3.20 (d, $J = 22.9$ Hz, 2H), 2.86 (ddd, $J = 17.2, 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.44 (tt, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (dd, $J = 29.5, 11.9$ Hz, 4H), 1.95 (s, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 4H), 1.67 (q, $J = 5.9$ Hz, 5H), 1.60 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H).

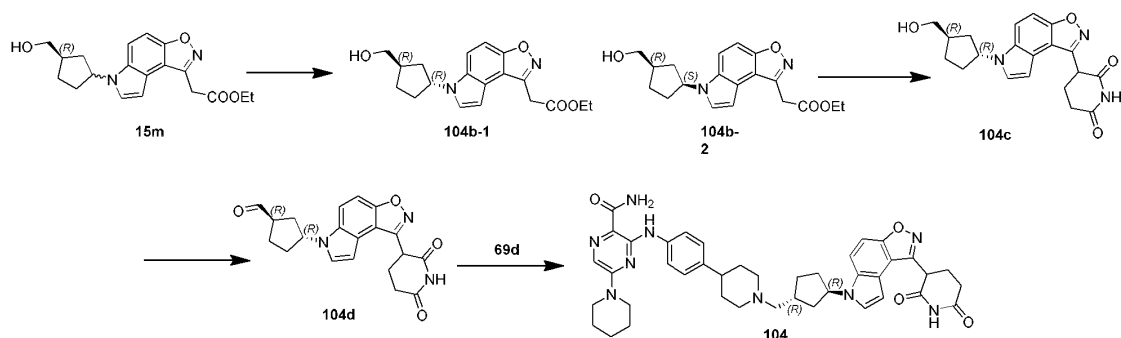
化合物 **103-2**:

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 730.3840

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 19.2, 8.6$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.43 (td, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H), 2.22 (dq, $J = 13.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 4H), 1.60 (q, $J = 5.6$ Hz, 4H).

实施例 104 化合物 **104** 的合成





步骤 1: 中间体 **104b-1** 和 **104b-2** 的制备

中间体 **15m** 通过高效液相色谱法依次分离制备得到中间体 **104b-1** (0.77 g) 及 **104b-2** (1.51 g)。制备条件如下:

仪器及制备柱: 采用 YMC K-prep Lab100g 高压制备色谱仪, 制备柱型号 YMC Sil SLG12S11-2530(30x250mm, 10 μ m)。流动相体系: 乙醇/正己烷, 等梯度洗脱: 乙醇/正己烷=60/40。

中间体 **104b-1**:

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 343.3.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (ddd, J = 6.7, 5.2, 1.5 Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.22 (tdd, J = 13.3, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 4H), 1.46 (tdd, J = 13.4, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.18 (td, J = 7.1, 3.8 Hz, 3H).

中间体 **104b-2**:

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 343.2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.02 (dq, J = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 3.44 (ddd, J = 6.5, 5.2, 1.6 Hz, 2H), 2.32 (dt, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 2.20 (dddd, J = 25.0, 12.5, 8.0, 6.0 Hz, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步骤 2: 中间体 **104c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **104b-1** (0.63 g)、丙烯酰胺(0.128 g)和无水四氢呋喃(20 mL), 冰浴下, 缓慢加入叔丁醇钾(0.203 g, 1.805 mmol), 反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 100 mL 淬灭反应, 再用二氯甲烷 100mL 萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **104c** (0.45 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 368.2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.57 (m, 1H), 3.40 (ddd, J = 6.7, 5.3, 1.5 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (dq, J = 13.4, 6.8, 6.3 Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 4H), 1.47 (tt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H).

步骤 3: 中间体 **104d** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **104c** (0.45 g)、乙腈(20.00 mL)、IBX 氧化剂(0.514 g), 80 $^\circ\text{C}$ 反应下反应 1h。反应液直接过滤, 滤液浓缩得到中间体 **104d** (0.56 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366.3.

步骤 4: 化合物 **104** 的制备

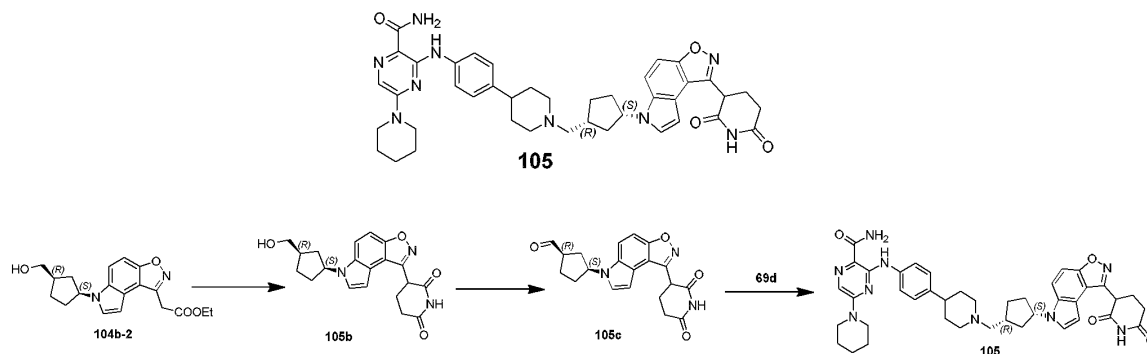
在反应瓶中加入中间体 **69d** (400 mg)、中间体 **104d** (499 mg)、二氯乙烷(20 mL)、异丙醇(4 mL), 加入三乙酰氧基硼氢化钠(334 mg, 1.577 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化和 C_{18} 反相柱层析

纯化得化合物 **104** (266 mg)。

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 730.3839

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.12 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.85 (ddd, $J = 17.3, 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.43 (td, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.25 (tp, $J = 14.0, 5.1, 4.3$ Hz, 2H), 1.98 (tdd, $J = 22.0, 13.4, 6.9$ Hz, 6H), 1.73 (s, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 8H), 1.44 (dq, $J = 11.9, 8.0$ Hz, 1H)。

实施例 105 化合物 **105** 的合成



步骤 1: 中间体 **105b** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **104b-2** (0.35 g)、丙烯酰胺(0.078 g)和无水四氢呋喃(20 mL), 冰浴下, 缓慢加入叔丁醇钾(0.123 g, 1.1 mmol), 反应 1h。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 100 mL 淬灭反应, 再用二氯甲烷 100mL 萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **105b** (0.27 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 368.2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.02 (p, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 2H), 2.85 (ddd, $J = 17.4, 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.44 (qd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 12.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.21 (ddt, $J = 26.5, 12.5, 5.5$ Hz, 3H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.64 (tdd, $J = 12.4, 5.9, 3.3$ Hz, 2H)。

步骤 2: 中间体 **105c** 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **105b** (0.27 g)、乙腈(20.00 mL)、IBX 氧化剂(0.309 g), 80°C 反应下反应 1h。反应液直接过滤, 滤液浓缩得到中间体 **105c** (0.25 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366.3.

步骤 3: 化合物 **105** 的制备

在反应瓶中加入中间体 **69d**(270 mg)、中间体 **105c** (389 mg)、二氯乙烷(20 mL)、异丙醇(4 mL), 加入三乙酰氧基硼氢化钠(301 mg, 1.419 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液中加水 100 mL、二氯甲烷 100 mL 萃取两次, 萃取液合并后, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 通过硅胶柱层析纯化和 C_{18} 反相柱层析纯化得化合物 **105** (181 mg)。

Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 730.3855

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 12.1, 8.6$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.04 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (ddd, $J = 17.4, 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.49 – 2.29 (m, 6H), 2.23 (dq, $J = 14.3, 5.9, 5.1$ Hz, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (q, $J = 6.0, 5.6$ Hz, 4H), 1.58 (h, $J = 7.1, 5.6$ Hz, 6H)。

试验例 1: 化合物对 OCI-LY10 细胞 BTK 降解的作用

采用 Total-BTK Kits(cisbio, 63ADK064PEH)试剂盒进行检测,用 Blocking reagent stock solution(100×) 和 Lysis buffer stock solution (4×) 配制 4× Supplemented Lysis buffer。用 Detection buffer、Total-BTK d2 antibody、Total-BTK Eu Cryptate antibody 配制 Premixed antibody solutions。

取处于生长状态良好的 OCI-LY10 细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 4.17×10^6 个/mL,接种于 384 孔板上 (12 μ L/孔),细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 100 nM-0.098 nM, 2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 24 (或 6) 小时后,加入 4 μ L/孔 4× Supplemented Lysis buffer 裂解细胞,室温振荡 40 分钟后,加入 4 μ L/孔 Premixed antibody solutions,室温静置过夜,Envision 酶标仪 665nm/620nm 处检测其荧光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 DC₅₀ (降解率达到 50%时的药物浓度) 和 Dmax (最大降解率)。实验结果见表 1。

表 1

化合物	OCI-LY10 细胞 BTK 降解		化合物	OCI-LY10 细 胞 BTK 降解		化合物	OCI-LY10 细 胞 BTK 降解		化合物	OCI-LY10 细 胞 BTK 降解	
	DC ₅₀ (nM)	Dmax(%))		Dmax(%))	Dmax(%))		Dmax(%))	Dmax(%))			
1	<0.098	99	24	>90	52	>90	88	>90			
2	<0.098	99	26	>90	54	>90	89	>90			
3	<0.098	99	28	>90	55	>90	90	>90			
6	<0.098	99	29	>90	56	>90	93	>90			
7	<0.098	99	30	>90	57	>90	94	>90			
8	<0.098	99	31	>90	58	>90	96	>90			
9	<0.098	99	33	>90	59	>90	97	>90			
10	<0.098	99	35	>90	62	>90	100	>90			
11	<0.098	99	40	>90	72	>90	102-1	>90			
12	0.098	99	41	>90	76	>90	103-2	>90			
13	<0.098	100	44	>90	77	>90	98-1	>90			
14	<0.098	100	45	>90	78	>90	98-2	>90			
15	<0.098	100	46	>90	79	>90	99-1	>90			
27	<0.098	97	47	>90	80	>90					
34	<0.098	97	48	>90	81	>90					
36	<0.098	95	49	>90	82	>90					
53	<0.098	95.97	50	>90	86	>90					
102-2	<0.098	97.11	51	>90	87	>90					

试验例 2：体外细胞增殖抑制活性

2.1 OCI-LY10 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 OCI-LY10 细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 1×10^5 个/mL,接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔),细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 5000 nM-0.31 nM,2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后,加入 10 μ L CCK-8(CK04, PP799),细胞培养箱中孵育 2.5 小时后,Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC₅₀。

2.2 TMD8-BTK(C481S)细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 TMD8-BTK(C481S)细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 8×10^4 个/mL,接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔),细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 5000 nM-0.31 nM, 2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后,加入 10 μ L CCK-8 (CK04, PP799),细胞培养箱中孵育 4 小时后,Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC₅₀。

2.3 OCI-LY10-BTK(C481S)细胞增殖抑制活性测定

取处于指数生长期状态良好的 OCI-LY10(C481S)细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 5×10^4 个/mL,接种于 96 孔板上(100 μ L/孔),同时使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 5000 nM-0.31 nM,

2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后,加入检测试剂 CCK-8 (厂家:北京同仁化学, 10 μ L/孔),细胞培养箱中孵育 3 小时后,PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC₅₀。试验结果见表 2。

表 2

化合物	OCI-LY10 IC ₅₀ (nM)	TMD8-BTK ^{C481S} IC ₅₀ (nM)	OCI-LY10-BTK ^{C481S}
1	<0.31	35	
2		18	
3	<0.31		
4		27	
6	<0.31	27	
7	<0.31		
8	<0.31	6.9	
9	<0.31	1.2	
10	<0.31	2.4	
11	<0.31	14	
13	<0.31		<0.31
14	<0.31		<0.31
15	<0.31		<0.31
24	<0.31		0.5
26	<0.31		0.26
27	<0.31		0.062
28	<0.31		0.29
29	<0.31		0.35
30	<0.31		0.44
33	<0.31		0.37
34	<0.31		0.19
35	<0.31		0.12
36	<0.31		0.024
40			0.51
41	<0.31		0.34
44			0.56
46			0.66
47			0.62
48		5.7	
49		6.8	
50		4	
51		4.7	
52		3.7	
53	<0.31	2.8	
54		9.7	
55		6.1	
56		33	
58		21	
59		12	
60		9.4	
61		13	
62	<0.31	8.2	
67		32	
69		5.7	
70		15	
72		2.6	
74		23	
75		9.8	
76		11	
77	<0.31	23	
79	<0.31	12	

80	<0.31	11	
81	<0.31	11	
82	<0.31	11	
87	<0.31	11	
88		29	
89	<0.31	20	
90	<0.31	1.2	
93			0.7
94	<0.31		0.53
96	<0.31		0.31
97			0.78
100	<0.31	0.57	
104		16	
105		6.9	

试验例 3：体外激酶抑制与选择性

3.1 BTK(WT)抑制活性

配制 Asssy Buffer, 其成分为 Hepes (Gibco, 15630): 50 mM、MgCl₂: 10 mM、DTT: 2 mM、EGTA: 1 mM、Tween 20: 0.010%。用 Asssy Buffer 配制 BTK(WT)激酶 (Life, PR5442A)、ATP (Sigma, A7699) 和 ULight-poly GT (PE, TRF0100-M) 工作液。用 Detection Buffer (PE, CR97-100) 配制 EDTA 和 Eu-labeled anti-phosphotyrosine (PT66) 抗体 (PE, AD0069) 工作液。化合物组和对照组加入 6 μ L 相应浓度的 BTK(WT) 激酶(终浓度为 0.003 ng/ μ L), 同时空白组加入 6 μ L Asssy Buffer, 然后纳升加样仪加入化合物, 化合物浓度设置最高为 1000 nM, 4 倍稀释, 7 个浓度梯度, 室温孵育 30 min, 接着加入 4 μ L ATP(终浓度为 10 μ M) 和 ULight-poly GT 混合物 (终浓度为 100 nM), 室温孵育 2 h 后, 加入 5 μ L EDTA(终浓度为 10 mM) 终止反应, 最后加入 5 μ L 抗体(终浓度为 2 nM), 室温孵育 1 h 后, 665/615nm 下检测信号值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

3.2 BTK(C481S)抑制活性

配制 Asssy Buffer, 其成分为 Hepes (Gibco, 15630): 50 mM、MgCl₂: 10 mM、DTT: 2 mM、EGTA: 1 mM、Tween 20: 0.010%。用 Asssy Buffer 配制 BTK(C481S)激酶 (Carna Biosciences, 08-547)、ATP (Sigma, A7699) 和 ULight-poly GT (PE, TRF0100-M) 工作液。用 Detection Buffer 配制 EDTA 和 Eu-labeled anti-phosphotyrosine (PT66) 抗体 (PE, AD0069) 工作液。化合物组和对照组加入 6 μ L 相应浓度的 BTK(C481S) 激酶(终浓度为 0.005 ng/ μ L), 同时空白组加入 6 μ L Asssy Buffer, 然后纳升加样仪加入化合物, 化合物浓度设置最高为 1000 nM, 4 倍稀释, 7 个浓度梯度, 室温孵育 30 min, 接着加入 4 μ L ATP(终浓度为 10 μ M) 和 ULight-poly GT 混合物 (终浓度为 100 nM), 室温孵育 2 h 后, 加入 5 μ L EDTA(终浓度为 10 mM) 终止反应, 最后加入 5 μ L 抗体(终浓度为 2 nM), 室温孵育 1 h 后, 665/615nm 下检测信号值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

3.3 EGFR 抑制活性

配制 Asssy Buffer, 其成分为 Hepes (Gibco, 15630): 50 mM、MgCl₂: 10 mM、DTT: 2 mM、EGTA: 1 mM、Tween 20: 0.010%。用 Asssy Buffer 配制 EGFR 激酶 (Carna, 08-115)、ATP (Sigma, A7699) 和 ULight-poly GT (PE, TRF0100-M) 工作液。用 Detection Buffer 配制 EDTA 和 Eu-labeled anti-phosphotyrosine (PT66) 抗体 (PE, AD0069) 工作液。化合物组和对照组加入 6 μ L 相应浓度的 EGFR 激酶(终浓度为 0.006 ng/ μ L), 同时空白组加入 6 μ L Asssy Buffer, 然后纳升加样仪加入化合物, 化合物浓度设置最高为 1000 nM, 4 倍稀释, 7 个浓度梯度, 室温孵育 30 min, 接着加入 4 μ L ATP(终浓度为 5 μ M) 和 ULight-poly GT 混合物 (终浓度为 100 nM), 室温孵育 2 h 后, 加入 5 μ L EDTA(终浓度为 10 mM) 终止反应, 最后加入 5 μ L 抗体(终浓度为 2 nM), 室温孵育 1 h 后, 665/615nm 下检测信号值, 四参数分析, 拟含量效曲线, 计算 IC₅₀。

3.4 TEC 抑制活性

配制 Asssy Buffer, 其成分为 Hepes (Gibco, 15630): 50 mM、MgCl₂: 10mM、DTT: 2 mM、EGTA: 1 mM、Tween 20: 0.010%。用 Asssy Buffer 配制 TEC 激酶 (Carna, 08-115)、ATP (Sigma, A7699) 和 ULight-poly GT (PE, TRF0100-M) 工作液。用 Detection Buffer 配制 EDTA 和 Eu-labeled anti-phosphotyrosine (PT66) 抗体 (PE, AD0069) 工作液。化合物组和对照组加入 6 μ L 相应浓度的 TEC 激酶(终浓度为 0.01ng/ μ L),

同时空白组加入 6 μL Assay Buffer，然后纳升加样仪加入化合物，化合物浓度设置最高为 1000 nM，4 倍稀释，7 个浓度梯度，室温孵育 30 min，接着加入 4 μL ATP(终浓度为 10 μM) 和 ULight-poly GT 混合物（终浓度为 100 nM），室温孵育 2 h 后，加入 5 μL EDTA(终浓度为 10 mM) 终止反应，最后加入 5 μL 抗体(终浓度为 2 nM)，室温孵育 1 h 后，665/615nm 下检测信号值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC50。试验结果见表 3。

表 3

化合物	BTK	BTK ^{C481S}	EGFR
	IC50(nM)		
10	7.1	19.6	3317
27	0.96	9	109
33	11	22	785
50	0.42	0.81	69
59	5.4	9.1	279

试验例 4 体外肝微粒体稳定性

肝微粒体孵育样本制备为混合 PBS 缓冲液(pH7.4)、肝微粒体溶液(0.5mg/mL)、受试化合物及 NADPH+MgCl₂ 溶液于 37℃ 及 300rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液 (pH7.4)、肝微粒体溶液 (0.5mg/mL)、受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。试验结果见表 4。

表 4 相关化合物体外各种属肝微粒体代谢稳定性

化合物	小鼠肝微粒体	人肝微粒体
	60min 剩余量 (%)	
7	42.7%	
8	54.7%	
10	65.4%	
13	56.41%	
14	62.41%	
27		56.0%
33	71.0%	55.0%
50	63.1%	
59	47.0%	
69	85.0%	80.0%
72		94.0%
79	61.19%	
80	51.56%	
90	54.63%	
93	72.0%	53.0%
94	75.0%	81.0%

试验例 5 小鼠药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 10mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液。采血时间点 15min、30min、1h、2h、3h、4h、6h、8h、10h、24h，于眼眶取血制备待测血浆样品。吸取 20 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。采用非房室模型拟合，药代参数见表 5。

表 5

化合物	小鼠静脉 1mpk			小鼠灌胃 10mpk			
	AUC(ng·h/mL)	t1/2(h)	Cl(L/hr/kg)	AUC(ng·h/mL)	t1/2(h)	Cmax(ng/mL)	F(%)
9	2971	1.5	0.331	13697	2.6	1392	46.10%
10	6138	1.6	0.159	35589	2.9	3848	57.98%
27	1758	1.4	0.56	7687	2.4	766	44.0%
33	7987	2.6	0.13	20971	3.2	1555	26.0%
69	8033	2.6	0.12	41431	7	2732	51.6%
72	1287	2.3	0.72	8301	4.6	634	64.50%

89	9703	2.8	0.103	23740	3	1881	24.5%
90	8882	2.7	0.11	18944	3	2550	21.0%

试验例 6：体内药效研究

TMD-8 小鼠皮下移植瘤：TMD-8（WT）细胞，浓度 $1 \times 10^8/\text{mL}$ ，0.1mL/只，在无菌条件下，接种于 NOD-SCID 小鼠右侧腋窝下。皮下移植瘤接种后待肿瘤瘤体体积长至 188mm^3 （或 200mm^3 ）左右将动物分组，每组 6 只：

模型组：溶媒，6 只小鼠；化合物给予组：30mg/kg，qd，i.g.，6 只小鼠。

按 4mL/kg 的体积分别灌胃给予溶媒或待测化合物，每日 1 次，连续给药 16 天。每周测 2-3 次瘤体积，同时称鼠重，记录数据；每日观察动物表现。待全部给药结束后，第 17 天处死动物，剥瘤称重。试验结果见表 6。

使用下面公式计算肿瘤体积和抑瘤率：

肿瘤体积（TV）=（长 $\times$ 宽 2 ）/2。

抑瘤率（tumor growth inhibition, TGI）=（1-治疗组瘤重量/模型组瘤重量） $\times$ 100%。

表 6 化合物对小鼠 TMD-8 移植瘤的疗效

化合物编号	d0 天 TV（mm ³ ） 平均值 $\pm$ SD	d12 天 TV（mm ³ ） 平均值 $\pm$ SD	d15 天 TV（mm ³ ） 平均值 $\pm$ SD	TGI（%） d17 天
模型组	226 $\pm$ 27	1347 $\pm$ 290	1629 $\pm$ 252	-
10	226 $\pm$ 29	235 $\pm$ 57	209 $\pm$ 60	97.5%
105	226 $\pm$ 28	253 $\pm$ 36	229 $\pm$ 49	95.4%
104	226 $\pm$ 27	286 $\pm$ 77	269 $\pm$ 61	96.0%
69	226 $\pm$ 21	246 $\pm$ 56	199 $\pm$ 72	96.4%
72	226 $\pm$ 21	246 $\pm$ 52	122 $\pm$ 78	97.9%

试验例 7：CRBN 蛋白结合活性

试剂：CEREBLON BINDING KITS，购自 Cisbio

配制工作液：

1) 按照试剂盒要求配制 Human Cereblon WT GST-tagged 蛋白工作液

将储液浓度为 45X 的 Human Cereblon WT GST-tagged 蛋白用 PROTAC binding Buffer 稀释成 1/2X

2) 按照试剂盒要求配制 GST Eu Cryptate Antibody+Thalidomide-Red reagent 工作液

a. 配制 1X 的 GST Eu Cryptate Antibody：将储液浓度为 50X 的 GST Eu Cryptate Antibody 用 PROTAC binding Buffer 稀释成 1X；

b. 配制 1X 的 Thalidomide-Red reagent：将储液浓度为 50X 的 Thalidomide-Red reagent 用 PROTAC binding Buffer 稀释成 1X；

c. 将 1X 的 GST Eu Cryptate Antibody 和 1X 的 Thalidomide-Red reagent 按 1:1 的比例，混合均匀。

测试过程：整个实验过程均在室温条件下完成。用 384 白色低体积微孔板，实验组和阴性组每孔加入 5 μL 1/2X Human Cereblon WT GST-tagged 蛋白工作液，同时，空白组每孔加入 5 μL PROTAC binding Buffer。继而使用超微量加样器向实验组加入起始浓度为 10 μM ，以连续 1:3 稀释 7 个浓度梯度的化合物。最后，所有组加入 10 μL GST Eu Cryptate Antibody+Thalidomide-Red reagent 工作液，室温孵育 3h 后使用 PerkinElmer Envision HTS 多标记读取器检测 665nm/620nm 信号值。计算抑制率，抑制率（%）=（阴性对照组平均值-实验组平均值）/（阴性对照组平均值-空白组平均值） $\times$ 100%。以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，使用四参数逻辑模型拟合曲线、计算 IC₅₀ 值。

本申请测试化合物具备 CRBN 蛋白结合活性（IC₅₀<5 μM ）。

试验例 8：多发性骨髓瘤细胞内 IKZF1/IKZF3/GSPT1 降解水平的体外测试

用 Western Blot 的方法研究化合物对多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 内 IKZF1/IKZF3/GSPT1 蛋白质水平的调控。

实验方案：将 MM.1S 细胞接种在 6 孔板中，然后用待测的受试化合物处理后，收集细胞并用含有复合蛋白酶抑制剂（Roche）的 RIPA buffer 冰上裂解。离心收集上清并进行蛋白定量（BCA 蛋白测定试剂盒，Thermo）。等量的总蛋白 20 μg 通过 SDS-PAGE 分离并转移到 PVDF 膜上，加入 5%脱脂奶粉（0.1% TBS-T

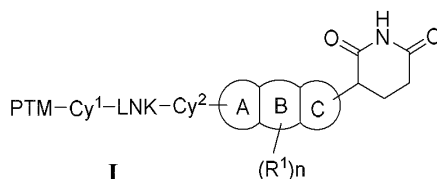
配制) 室温封闭。将一抗 anti-IKZF1、anti-IKZF-3、anti-GSPT1 和 anti-Actin 分别按比例在 5% BSA (0.1% TBS-T 配制) 稀释, 将 PVDF 膜在一抗中 4℃ 孵育过夜。第二天用 HRP 标记的二抗室温孵育一段时间后, 用 ECL 化学发光底物 (Thermo) 检测膜上条带, 判定化合物是否具有降解 IKZF1/IKZF3/GSPT1 蛋白的能力。

本申请测试化合物具备 IKZF1、IKZF3、GSPT1 蛋白降解活性。

以上仅为本申请的优选实施例, 并不用于限制本申请的保护范围。对于本领域的技术人员来说可以理解的是, 在上述实施例的基础上, 本领域技术人员可以进行各种更改和变化, 凡在本申请的精神和构思之内所作的任何修改、替换、组合等, 均应包含在本申请的保护范围内。

权利要求书

1. 式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 不存在，或者选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯环基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、或卤代 C₁₋₄ 烷基；

n 选自 0、1、2 或 3；

Cy¹ 选自键、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R^a 取代；

LNK 选自键、C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 杂亚烷基；

Cy² 不存在，或者选自 C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代；

每个 R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

PTM 选自结合于靶向蛋白的药物或其衍生物。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述的 PTM 选自作用于 AR、ER、激酶、磷酸酯酶、MDM2、人 BET 布罗莫结构域的蛋白质、Hsp90、HDAC、人赖氨酸甲基转移酶、RAF 受体、FKBP、血管生长因子、免疫抑制相关的受体或蛋白、芳烃受体、甲状腺激素受体、HIV 蛋白酶、HIV 整合酶、HCV 蛋白酶、HBV 蛋白酶或酰基蛋白质硫酯酶 1 和/或 2 的药物或其衍生物；

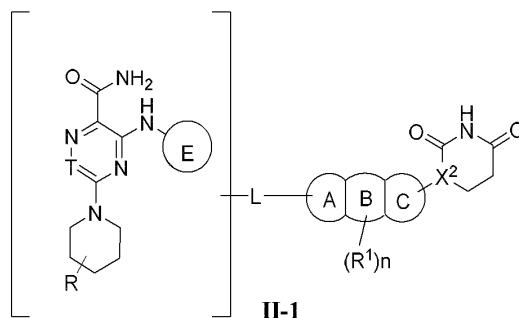
任选地，所述的 PTM 选自作用于 ALK、BET、CDK、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、RAS、BTK、VEGFR、JAK、HER2、HDAC、Akt、PI3K、mTOR、AR、ER、PDE δ 、SRC、MDM2、RAF、IRAK4、STAT3 及 c-Myc 的药物或其衍生物；

或者，所述的 PTM 选自作用于 ALK、BRD4、CDK4/6、PARP、EGFR、 γ -secretase、CBF β -SMMHC、WEE1、MEK、BCR-ABL、MET、KRAS、EGFR、BTK、AR、ER、PDE δ 、JAK、MDM2 或 RAF 的药物或其衍生物；

或者，所述的 PTM 选自作用于 BTK 或 WEE1 的药物或其衍生物；

或者，所述的 PTM 选自作用于 BTK 的药物或其衍生物。

3. 式 II-1 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代；

环 E 选自苯基、苯并环烯基或苯并杂环烯基；

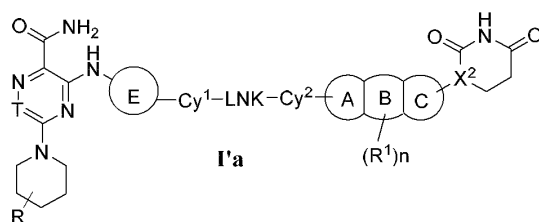
X² 选自 CH 或 N；

L 选自连接基团，

其中，环 A、环 B、环 C、R¹ 或 n 如权利要求 1 所述。

4. 如权利要求 3 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中 L 选自 -Cy¹-LNK-Cy²-LNK-、-Cy¹-LNK-Cy²-或 -Cy¹-Cy²-LNK-，其中 Cy¹、LNK、Cy² 如权利要求 1 所述。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 I'a 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代；

环 E 选自苯基、苯并环烯基或苯并杂环烯基；

X² 选自 CH 或 N；

环 A、环 B、环 C、R¹、n、Cy¹、LNK 及 Cy² 的定义如权利要求 1 或 3 所述。

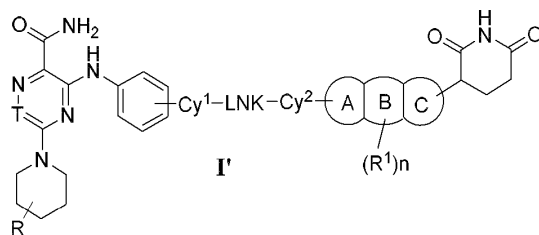
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，X² 选自 CH；或者，X² 选自 N。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 E 选自苯基、苯并 C₅₋₁₂ 环烯基或苯并 5-12 元杂环烯基；

或者，环 E 选自苯基、苯并 C₅₋₆ 环烯基或苯并 5-11 元杂环烯基；

或者，环 E 选自苯基、苯并 5 元杂环烯基、苯并 6 元杂环烯基、苯并 10 元杂环烯基或苯并 11 元杂环烯基。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 I' 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T 选自 CH 或 N；

R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₆ 烷基取代。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，环 A 不存在，或者选自 C₅₋₈ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基；环 A 不存在，或者选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基；环 A 不存在，或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或者选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁

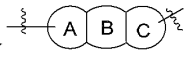
唑基；

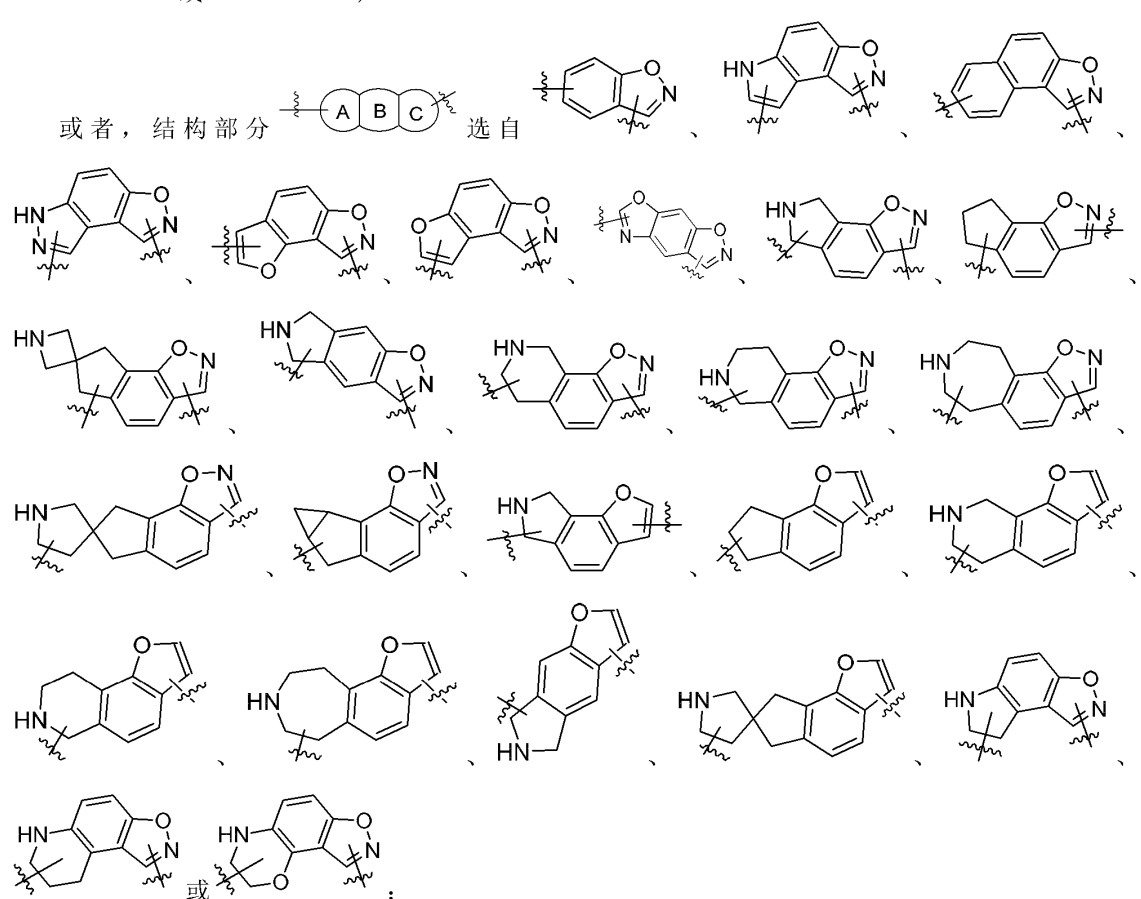
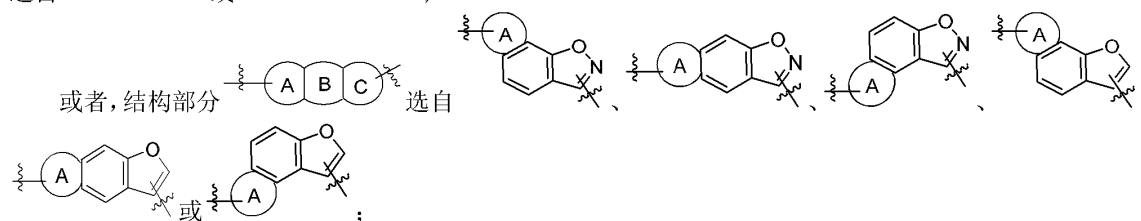
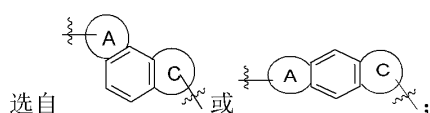
或者，环 A 不存在，或者选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基；

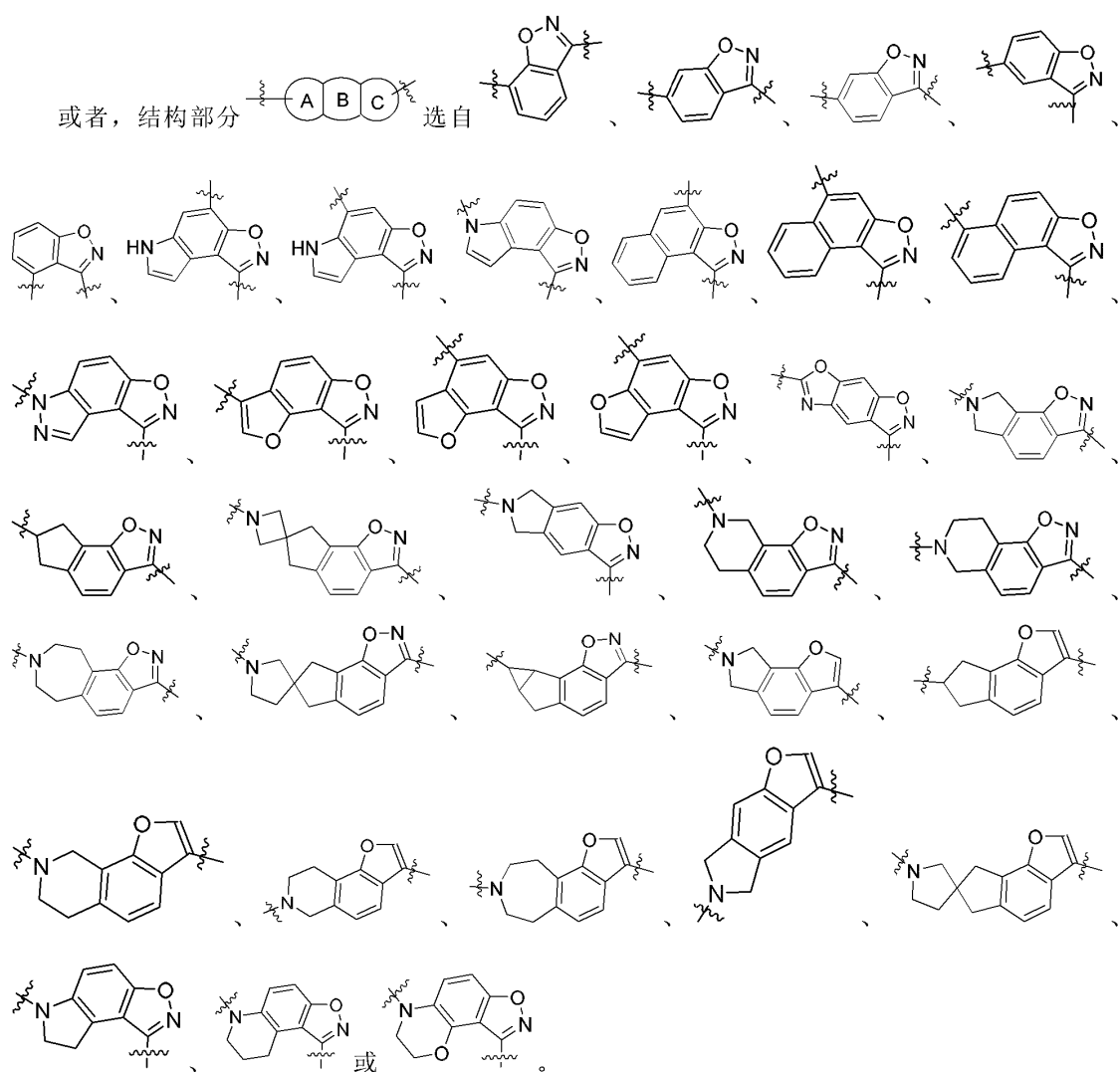
或者，环 A 不存在，或者选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基；

或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基；

或者，环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、二氢噁嗪基、氮杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，结构部分 





11. 如权利要求 1-10 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、或卤代 C₁₋₃ 烷基;

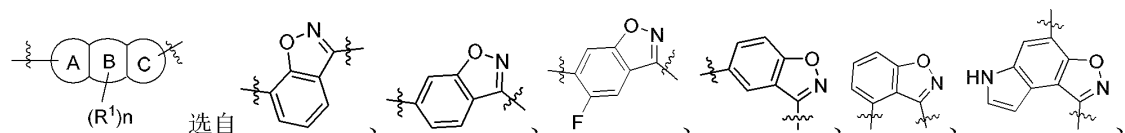
或者, 每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂ 或 -CN;

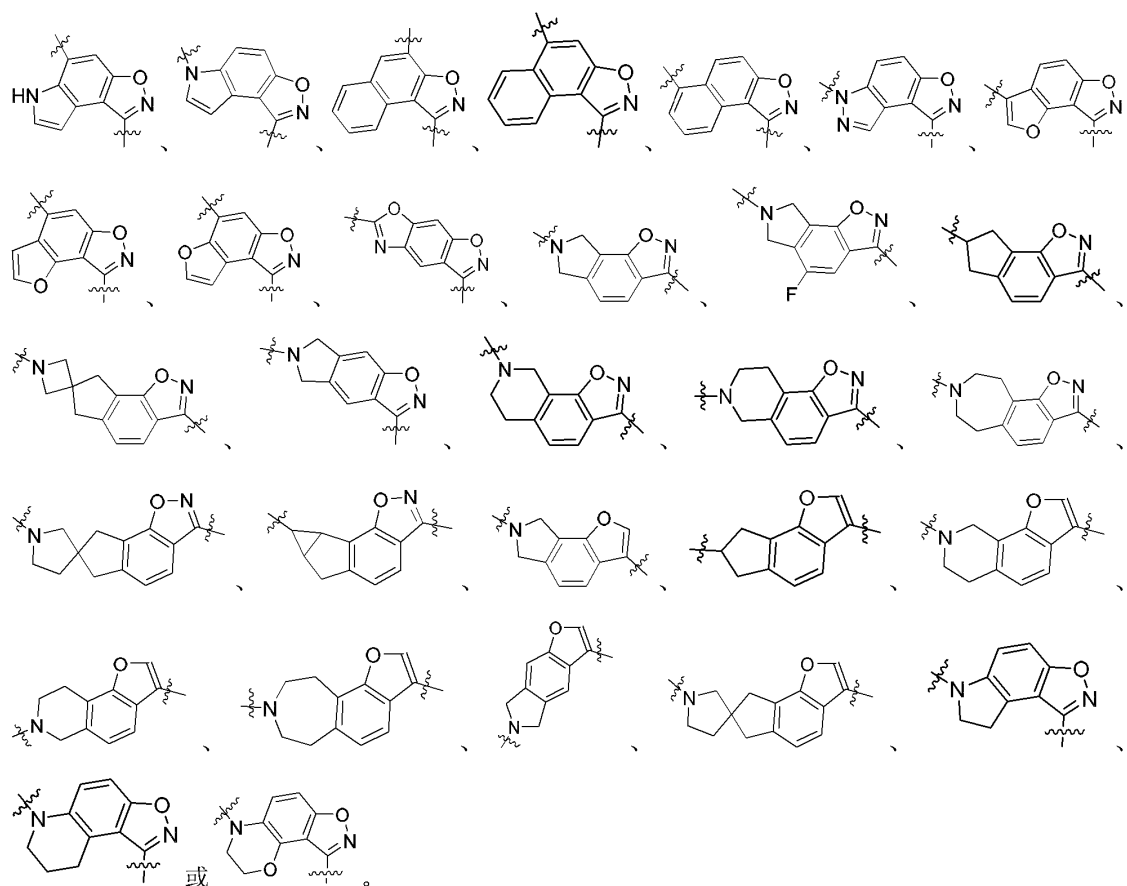
或者, 每个 R^1 独立地选自氟、氯或溴;

或者, 每个 R^1 独立地选自氟。

12. 如权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, n 选自 0、1 或 2; 或者, n 选自 0 或 1。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 结构部分





14. 如权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-, -Cy¹-LNK-, -Cy¹-Cy²-, -Cy¹-LNK-Cy²-, -Cy²-或-LNK-Cy²-;
或者, 结构部分-Cy¹-LNK-Cy²-选自-Cy¹-, -Cy¹-Cy²-或-Cy²-。

15. 如权利要求 1-14 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, Cy¹ 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C₄₋₁₁ 环烷基或 4-11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C_{6,9} 环烷基或 4-11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C₆ 环烷基、C₉ 环烷基, 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自键, 或任选地被一个或多个 R^a 取代的以下基团: C₆ 环烷基、C₉ 环烷基, 4 元、6 元、或 8-11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自键;

或者, Cy¹ 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 C₆ 环烷基或 C₉ 环烷基;

或者, Cy¹ 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 4 元、6 元、或 8-11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自任选被一个或多个 R^a 取代的 8 元、9 元、10 元或 11 元杂环烷基;

或者, Cy¹ 选自键, 或任选被一个或多个 R^a 取代的环己基、螺壬烷基、氮杂环丁烷基、八氢环戊基并吡咯基、哌啶基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、氮杂双环壬烷基、一氮杂螺十一烷基或二氮杂螺十一烷基。

16. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, LNK 选自键、C₁₋₆ 亚烷基或 C₁₋₆ 杂亚烷基;

或者, LNK 选自键或 C₁₋₄ 亚烷基;

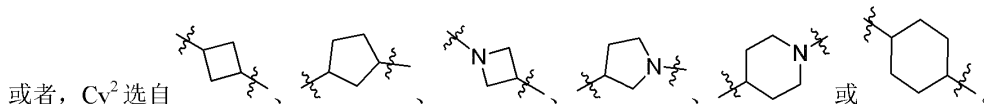
或者, LNK 选自键或 C₁₋₃ 亚烷基;

或者, LNK 选自键或-CH₂-。

17. 如权利要求 1-16 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 Cy² 不存在, 或者选自 C₄₋₁₁ 环烷基或 4-11 元杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代;

或者, Cy² 不存在, 或者选自 C₄₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个 R^b 取代;

或者, Cy² 不存在, 或者选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基, 所述环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基任选地被一个或多个 R^b 取代;



18. 如权利要求 1-17 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基、或二 C₁₋₃ 烷基氨基;

或者, R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN 或 C₁₋₃ 烷基;

或者, R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN。

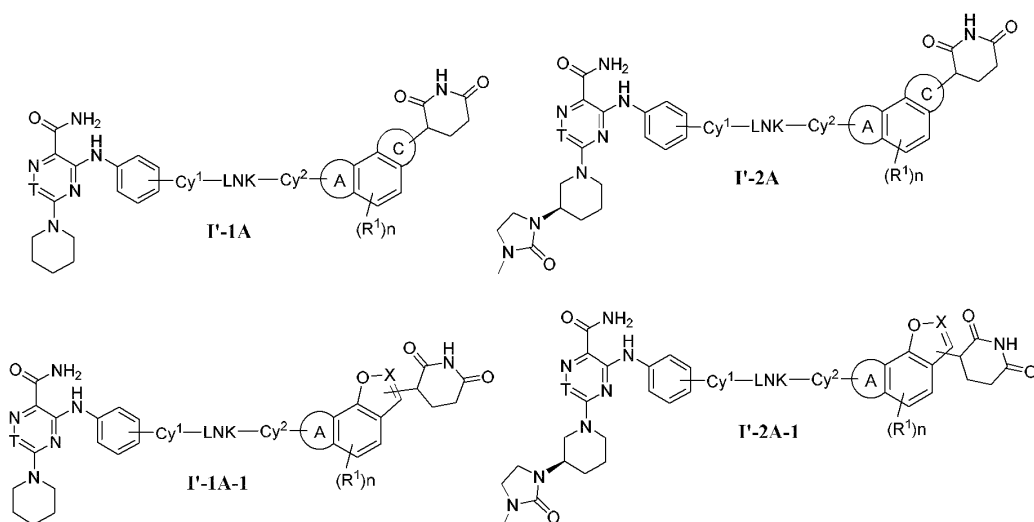
19. 如权利要求 1-18 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述 R 选自氢、或 5-6 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₃ 烷基取代;

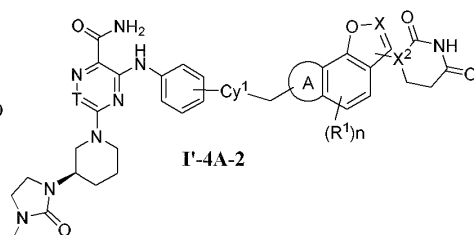
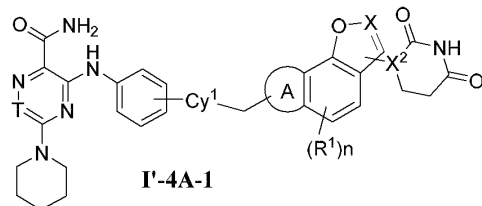
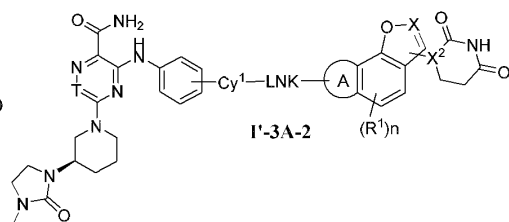
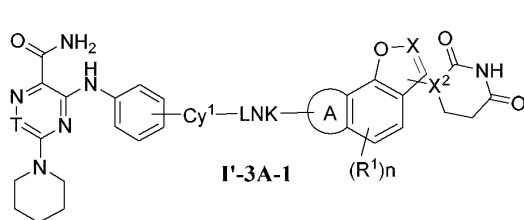
或者, 所述 R 选自氢或 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被=O 或 C₁₋₃ 烷基取代;

或者, 所述 R 选自氢或咪唑啉基, 所述咪唑啉基任选地被=O 或甲基取代;



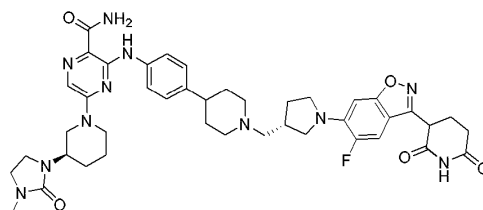
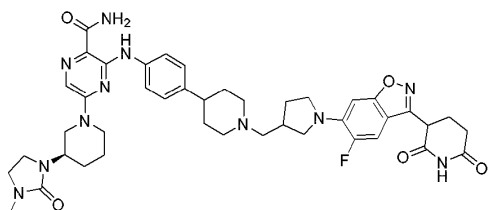
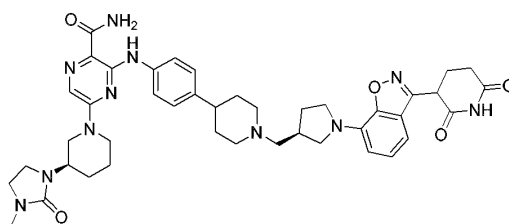
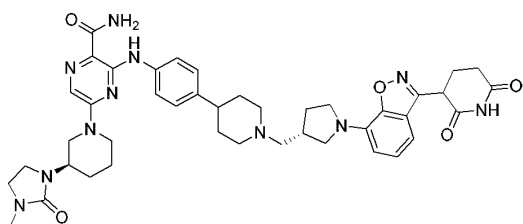
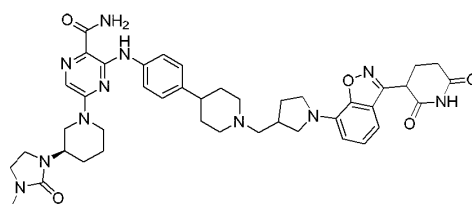
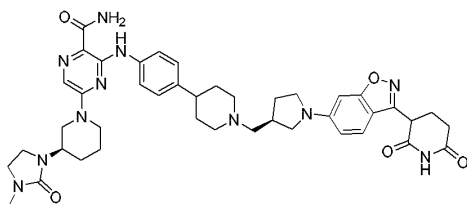
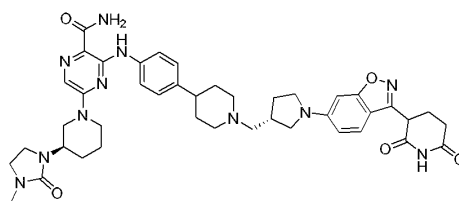
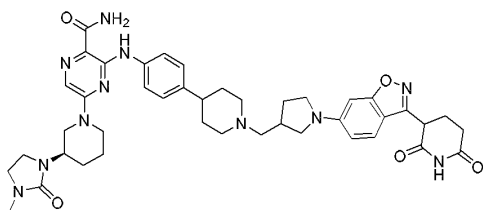
20. 如权利要求 1-19 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中式 I、式 II、式 I'a 或式 I' 化合物选自 I'-1A、式 I'-2A、式 I'-1A-1、式 I'-2A-1、式 I'-3A-1、式 I'-3A-2、式 I'-4A-1、式 I'-4A-2 化合物,

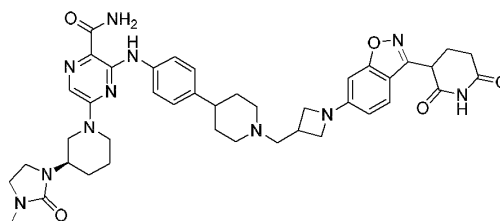
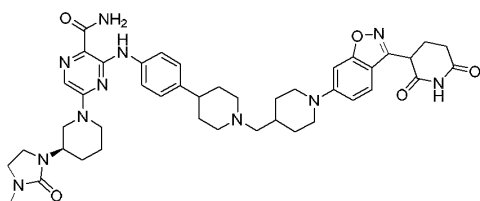
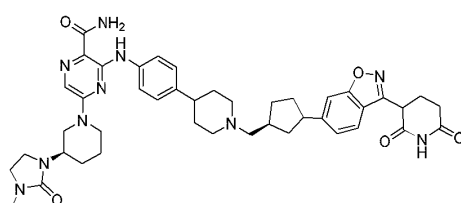
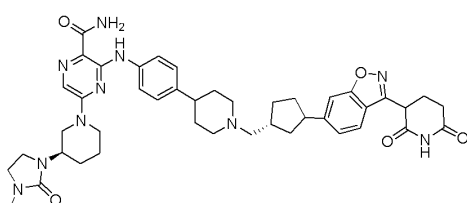
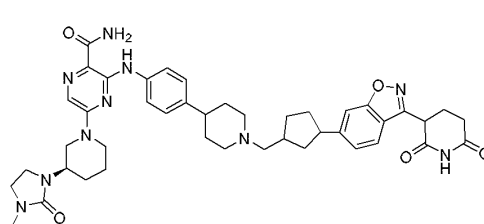
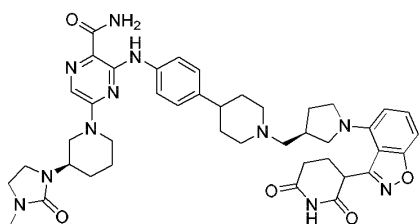
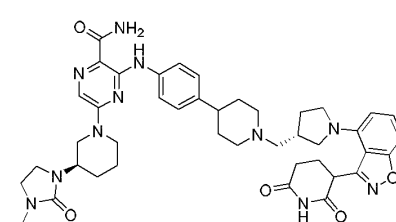
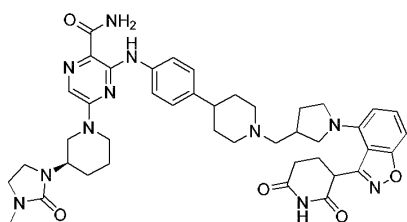
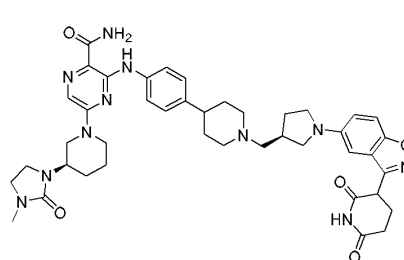
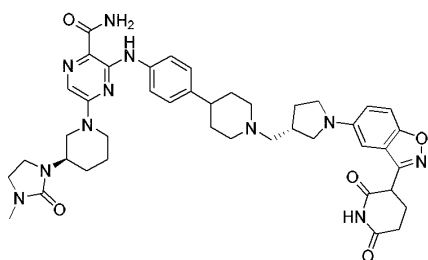
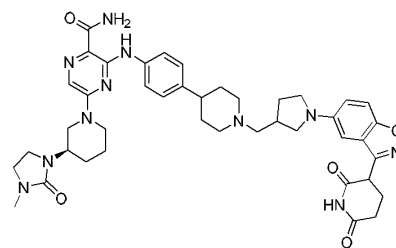
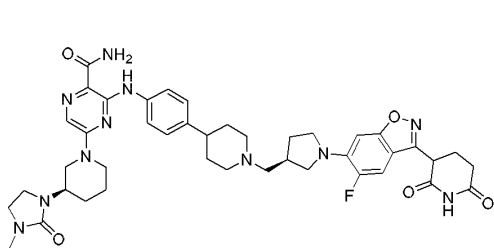


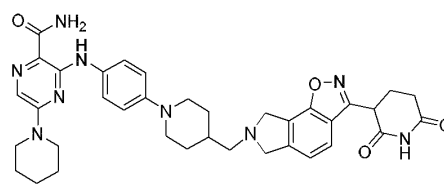
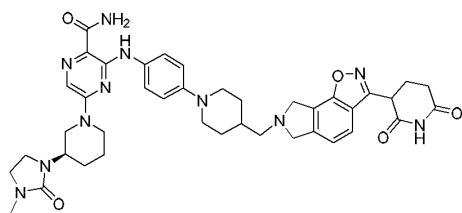
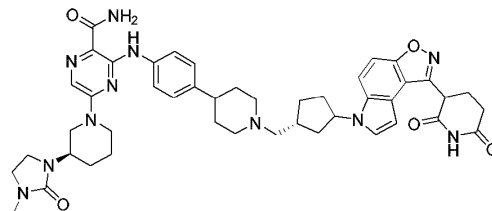
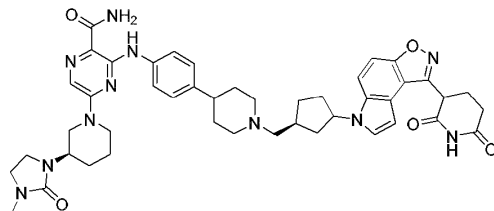
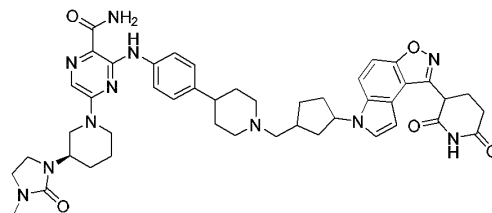
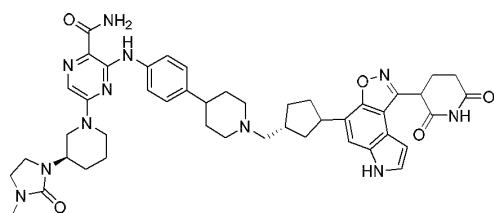
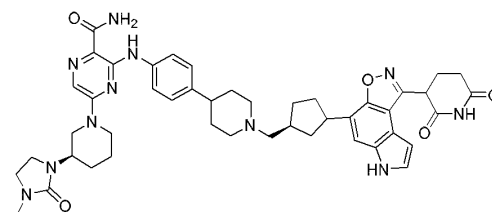
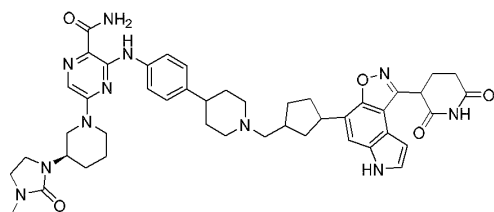
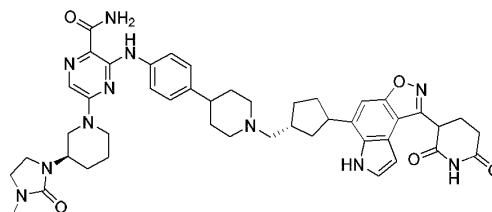
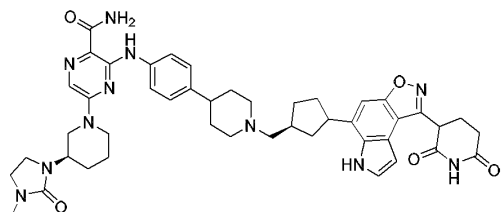
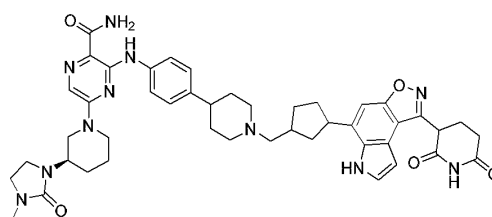
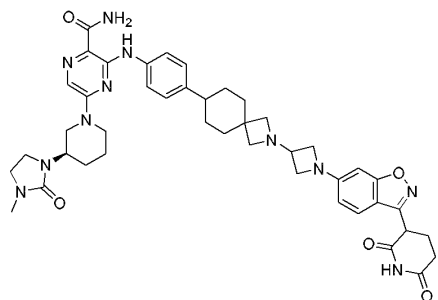
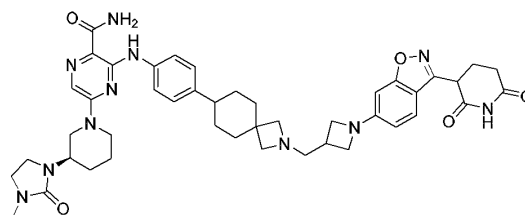
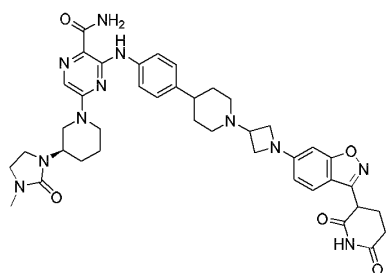


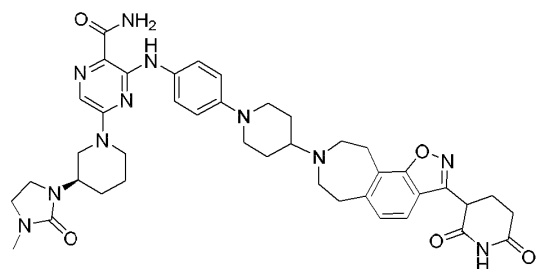
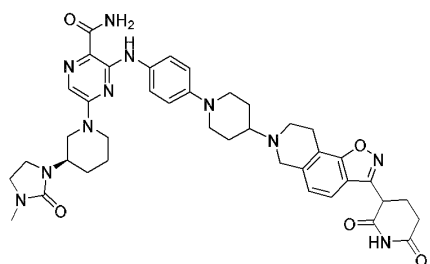
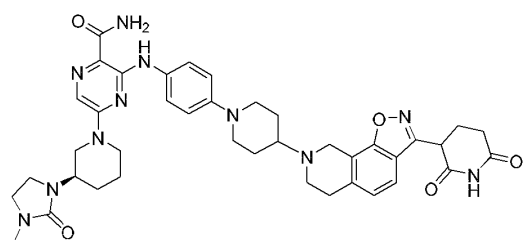
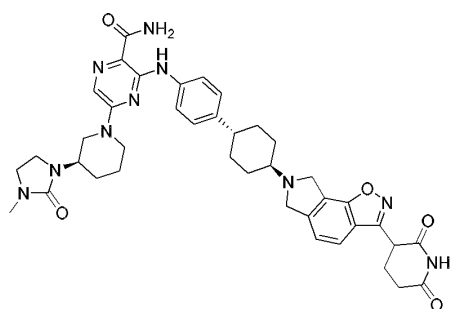
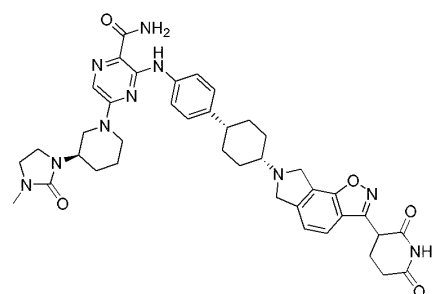
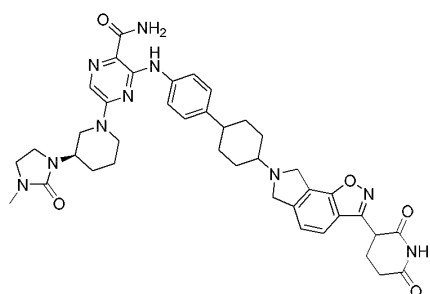
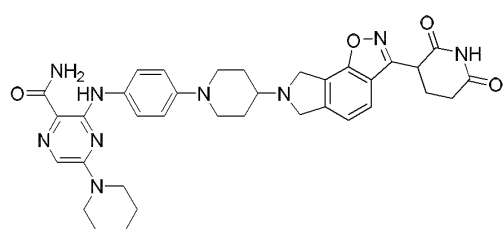
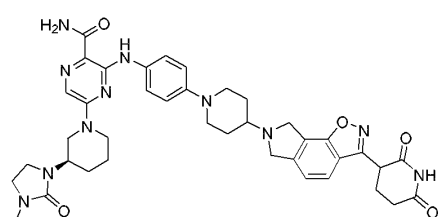
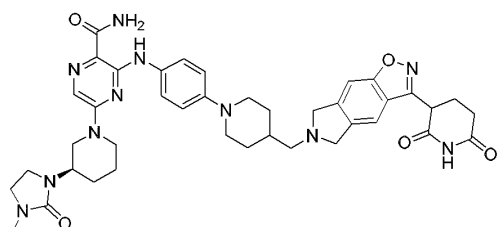
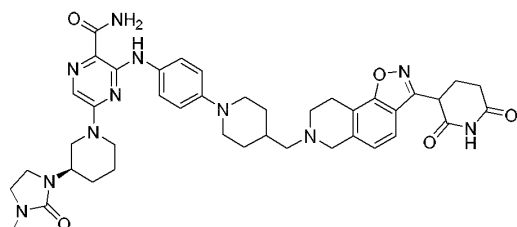
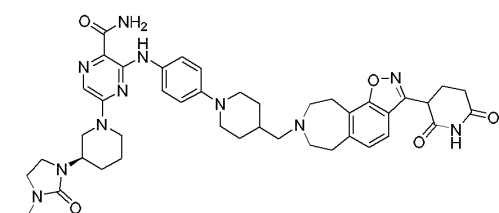
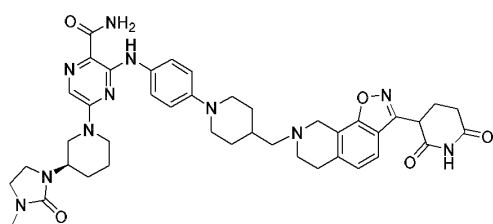
X 选自 CH 或者 N。

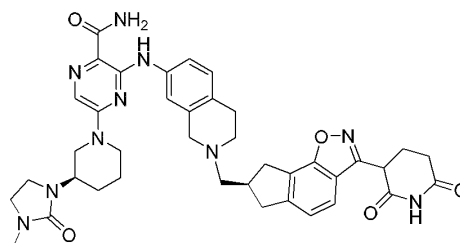
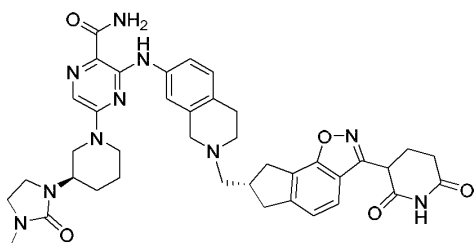
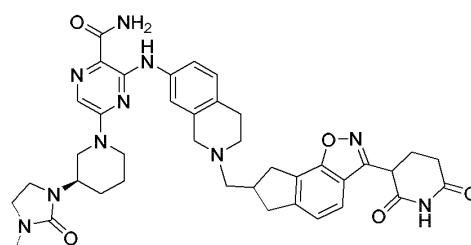
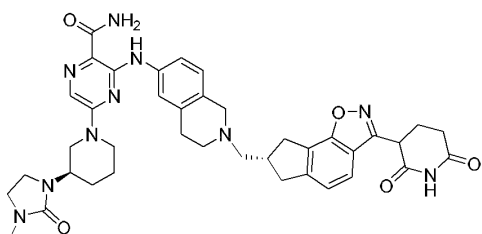
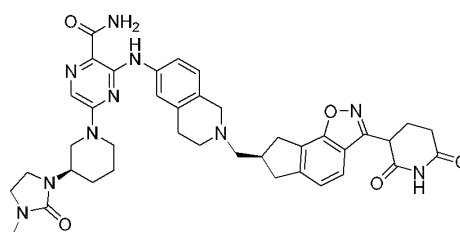
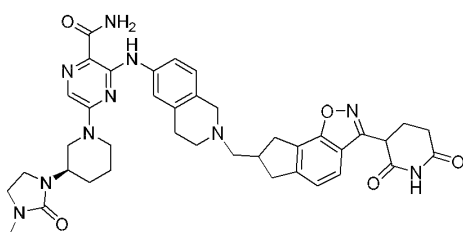
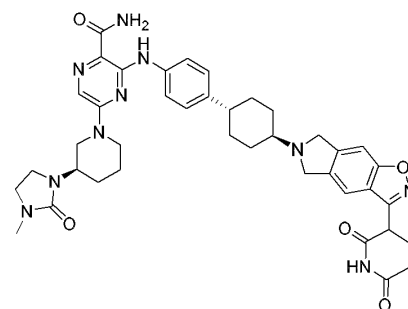
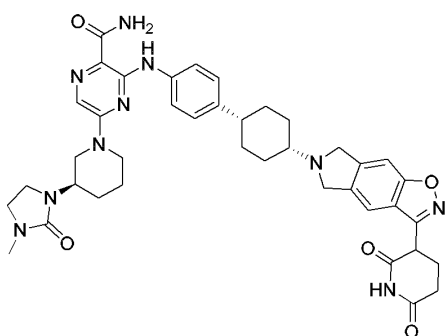
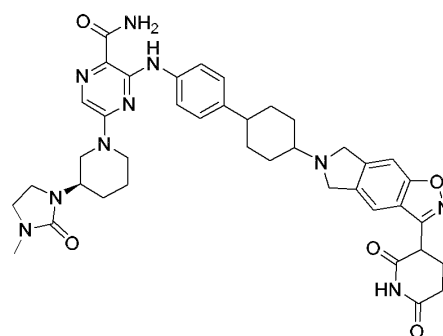
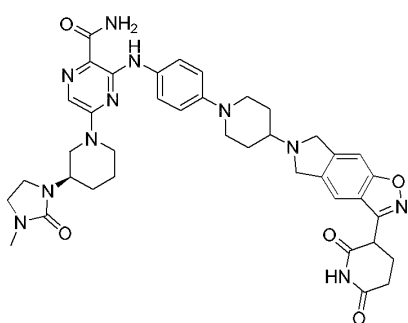
21. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

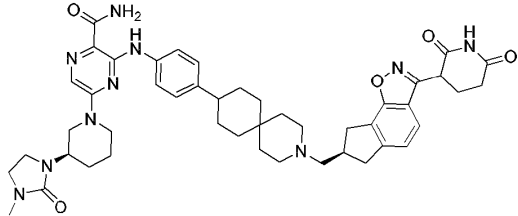
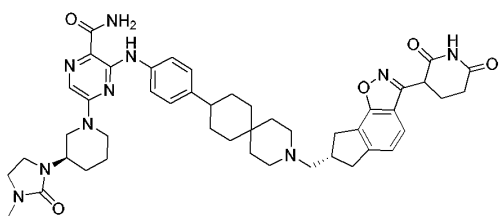
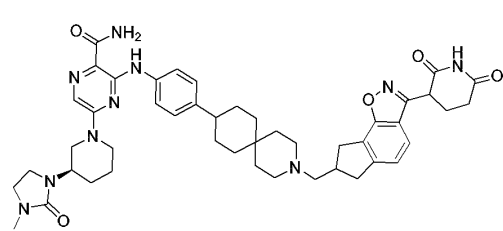
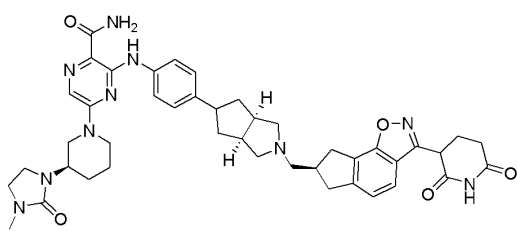
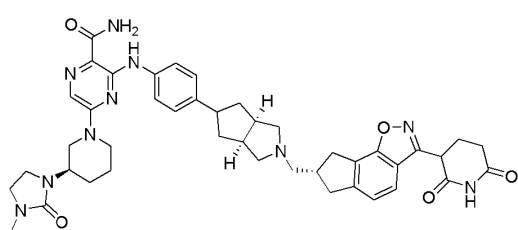
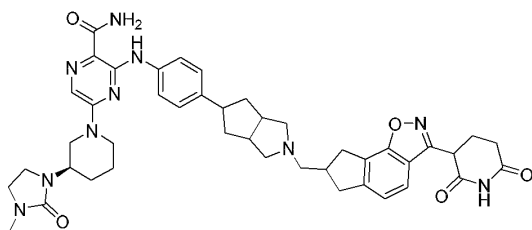
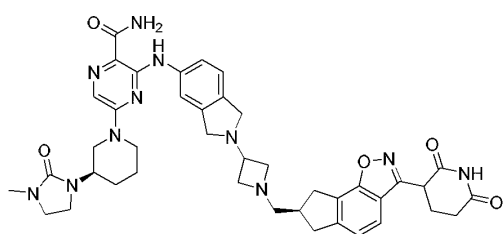
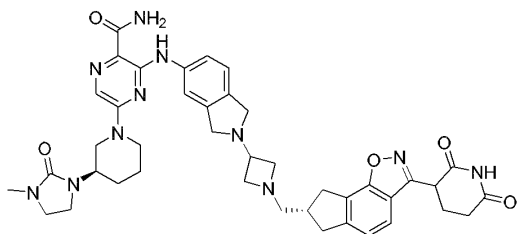
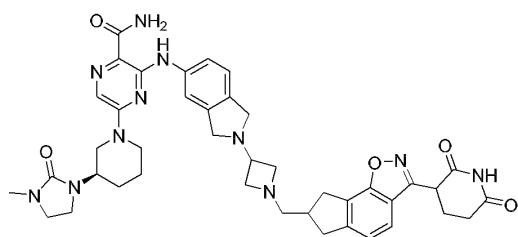
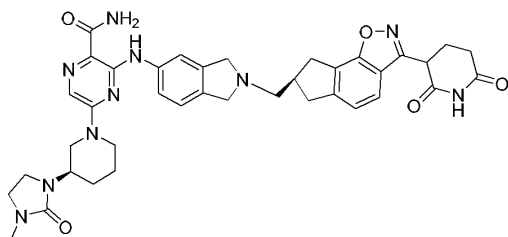
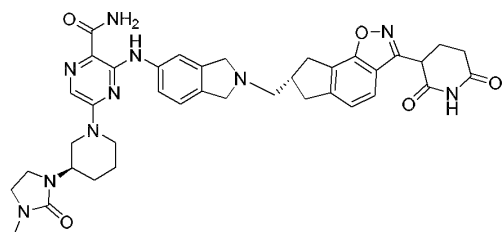
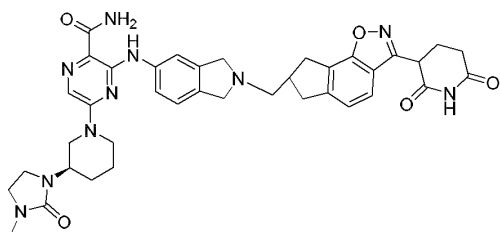


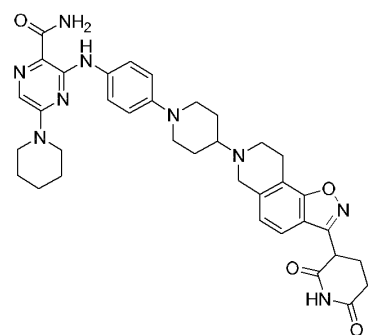
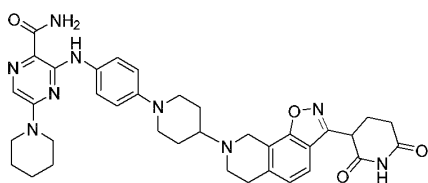
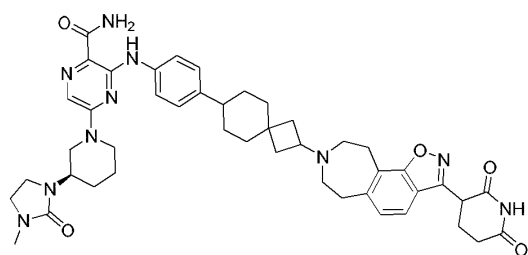
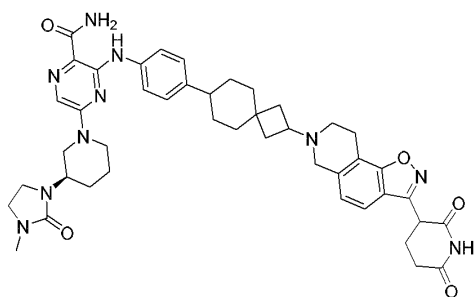
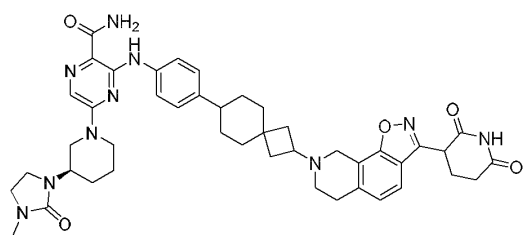
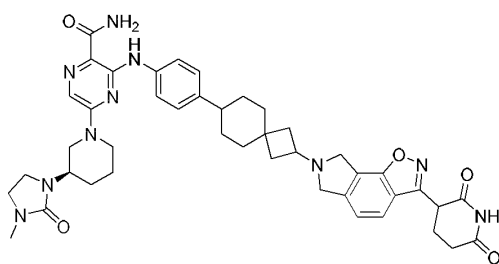
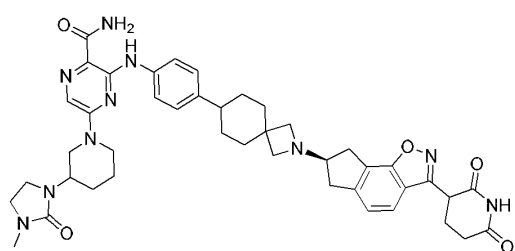
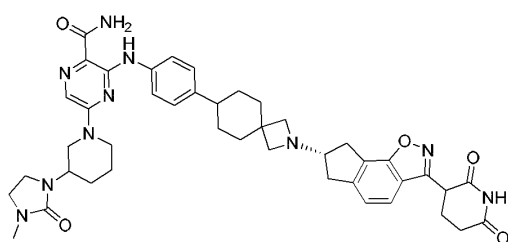
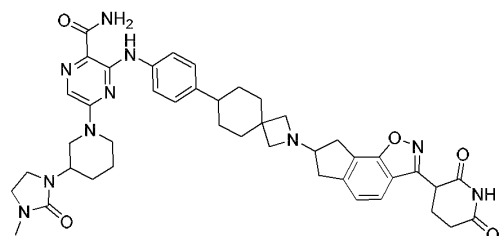
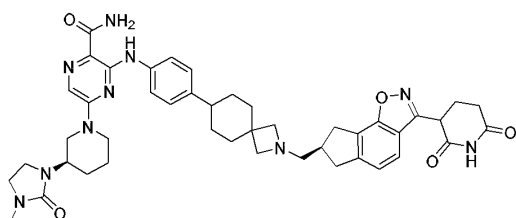
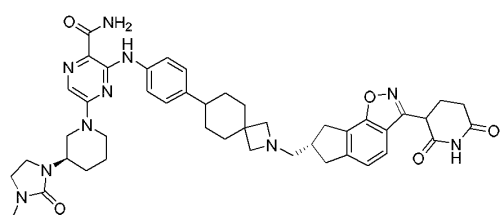
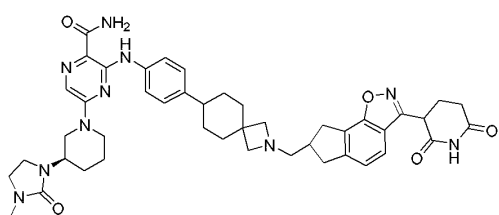


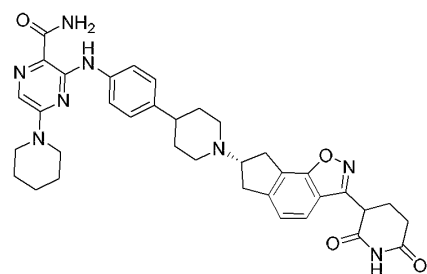
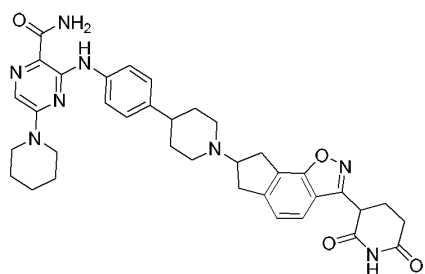
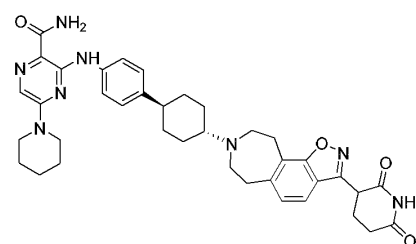
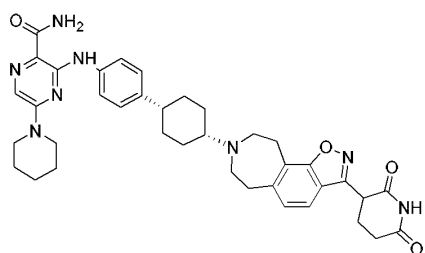
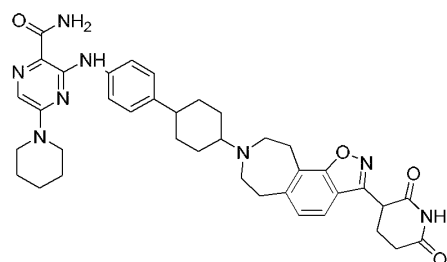
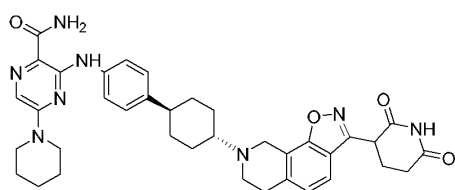
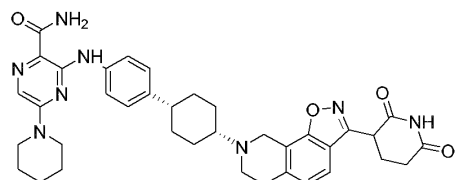
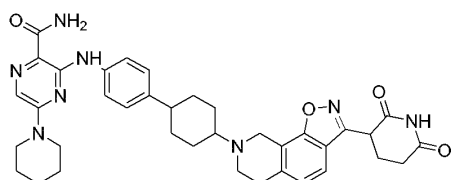
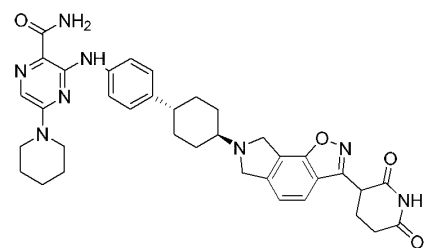
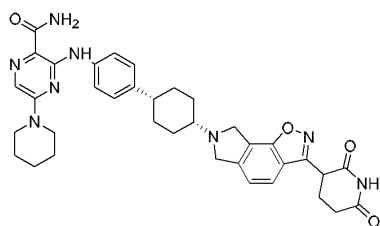
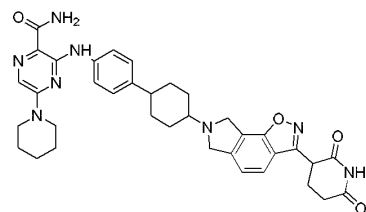
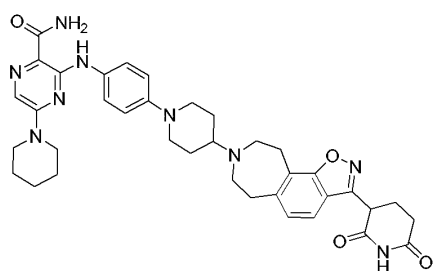


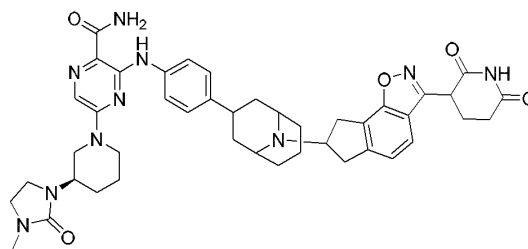
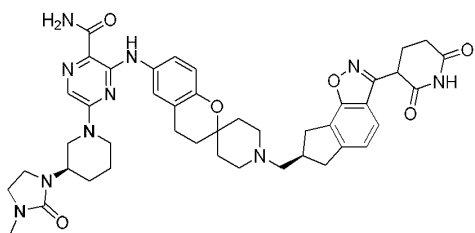
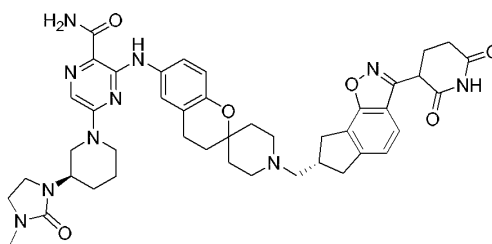
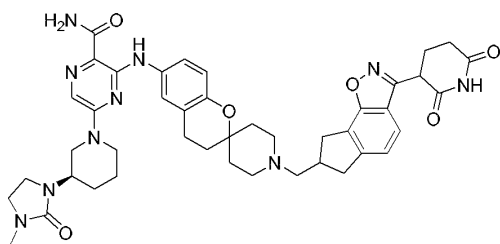
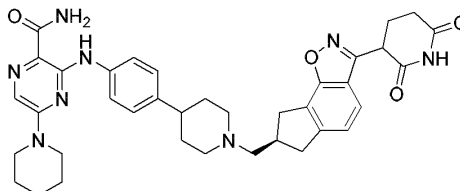
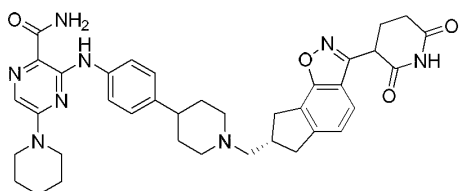
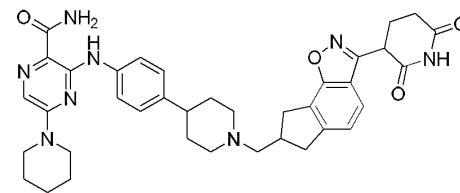
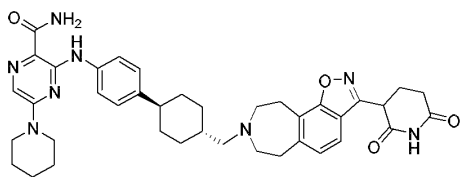
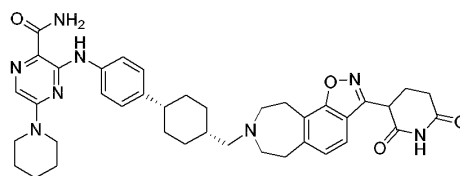
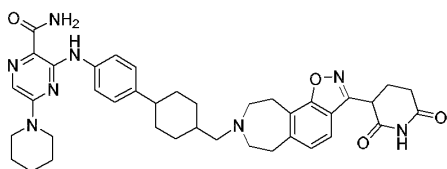
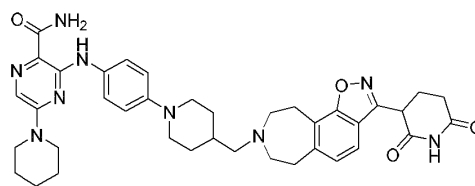
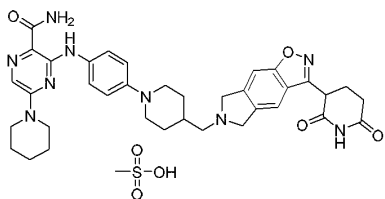
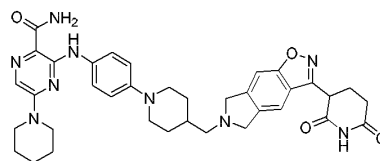
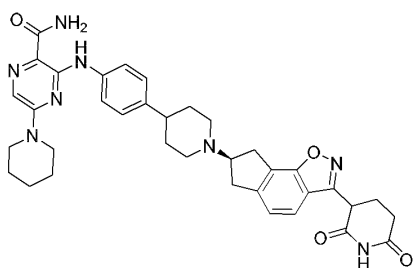


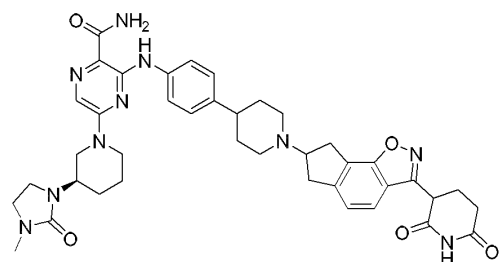
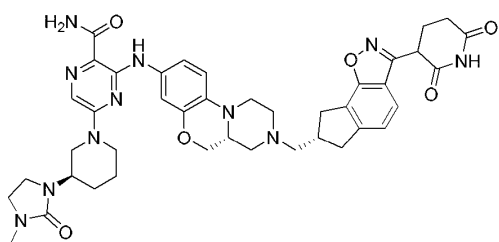
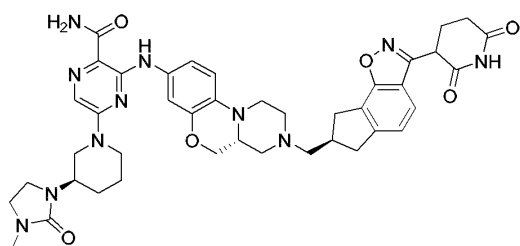
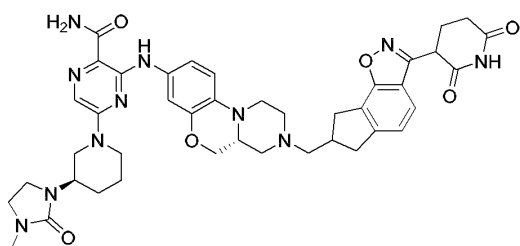
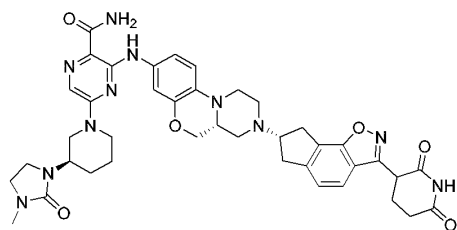
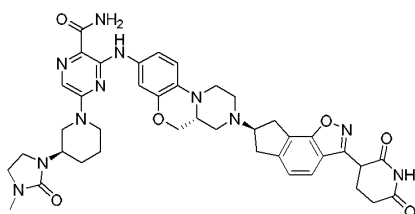
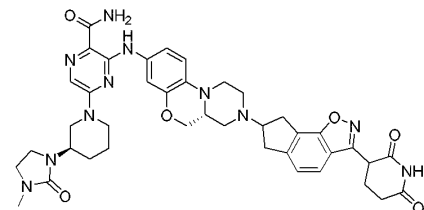
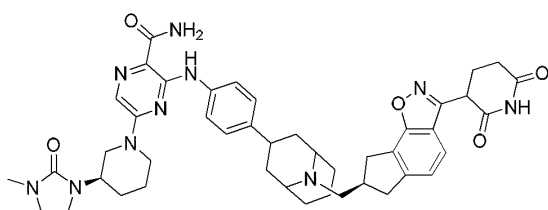
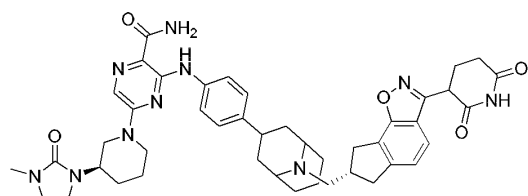
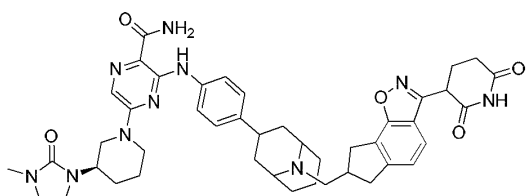
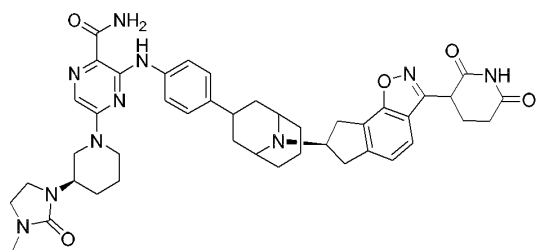
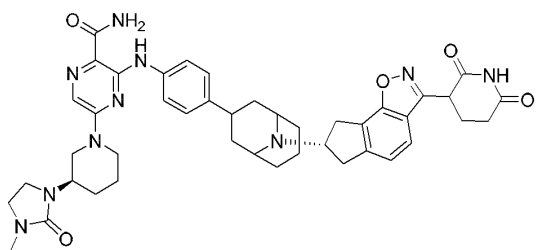


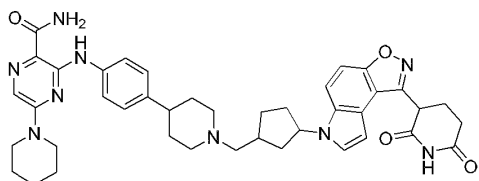
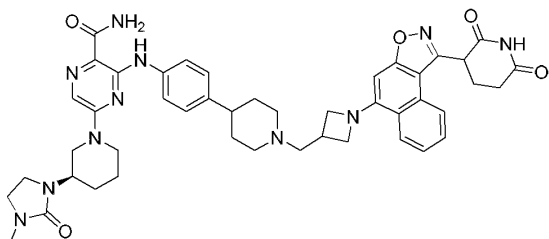
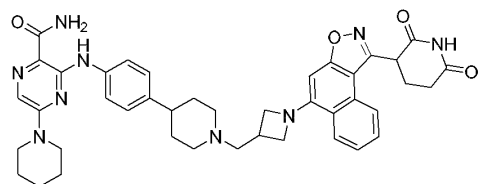
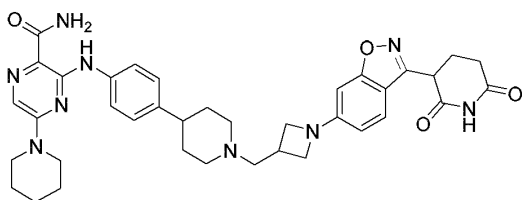
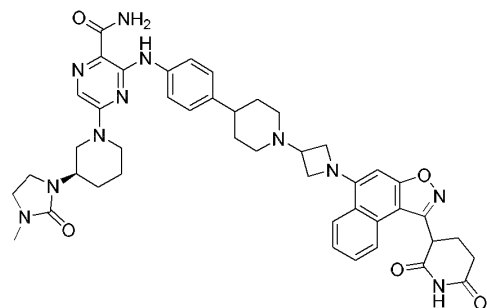
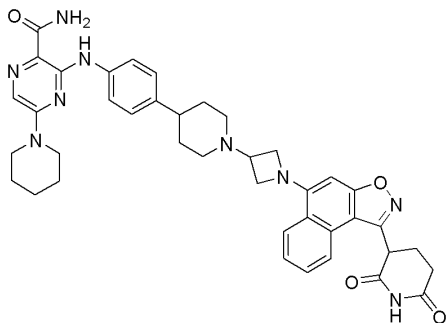
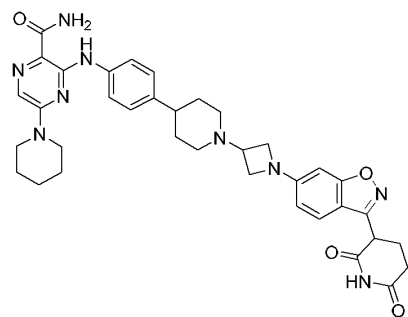
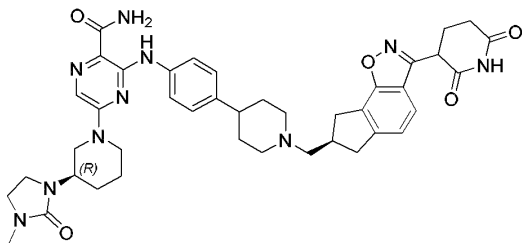
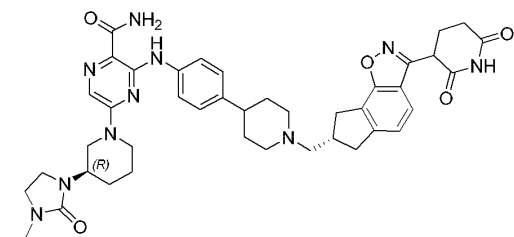
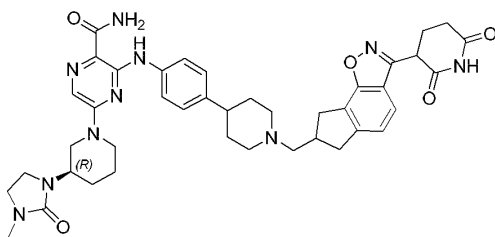
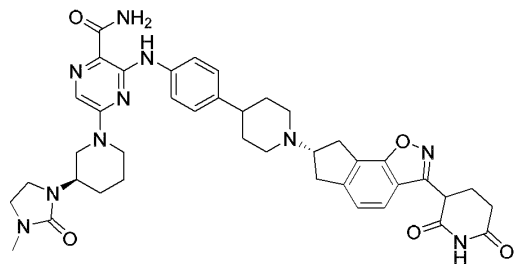
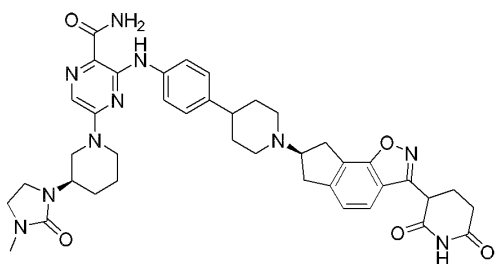


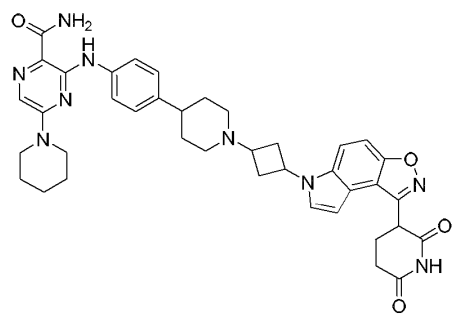
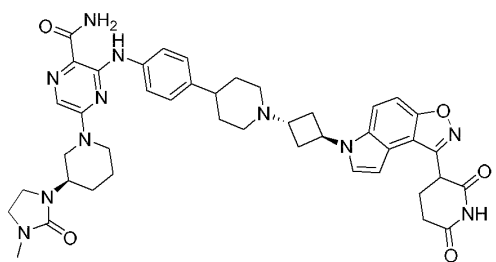
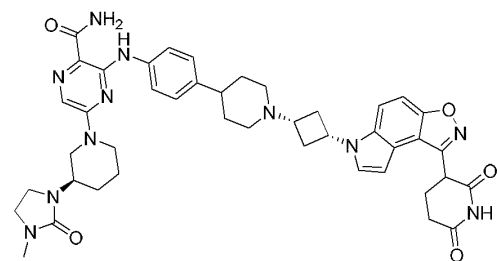
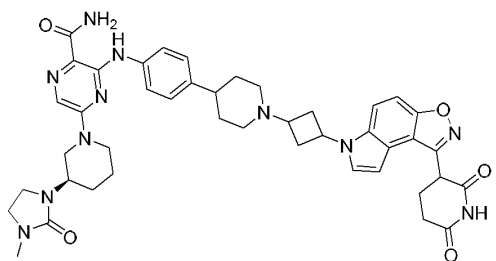
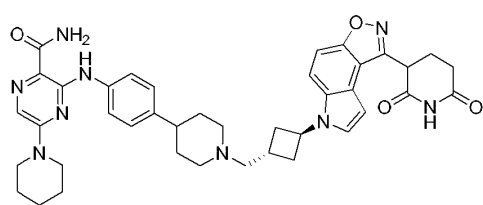
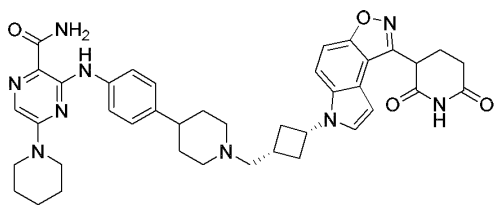
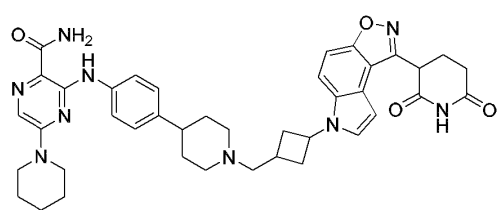
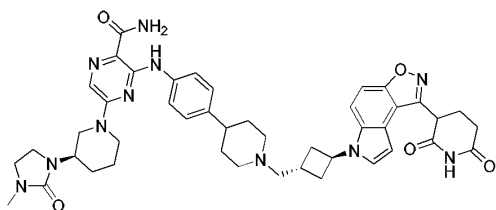
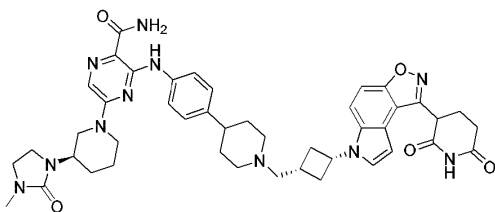
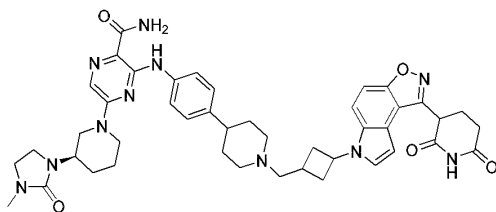
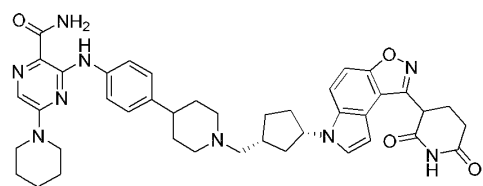
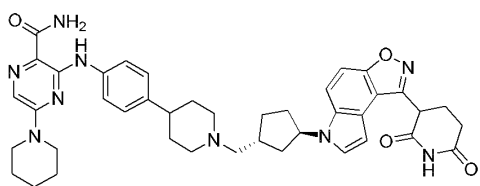


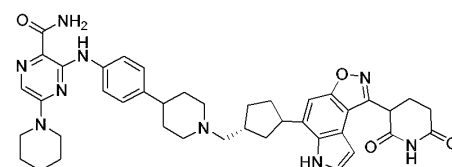
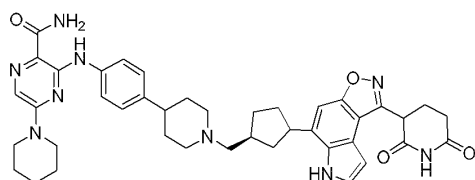
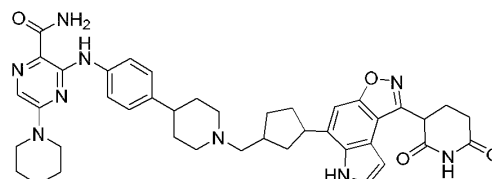
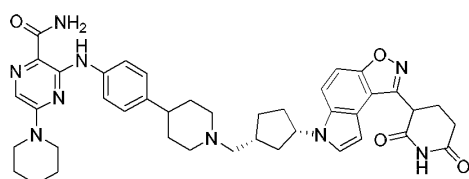
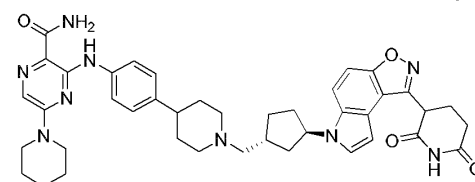
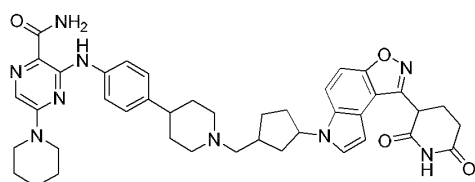
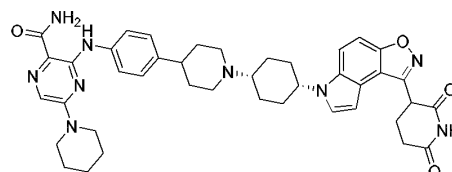
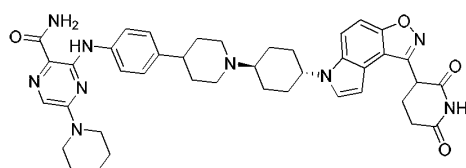
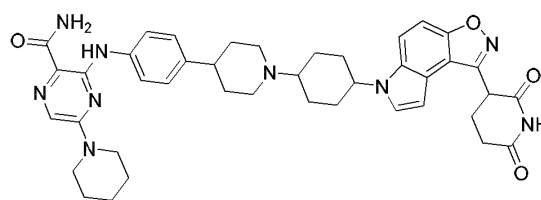
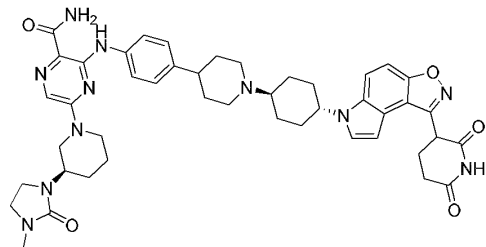
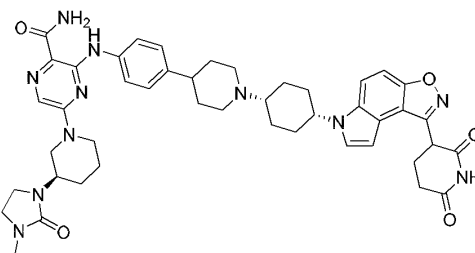
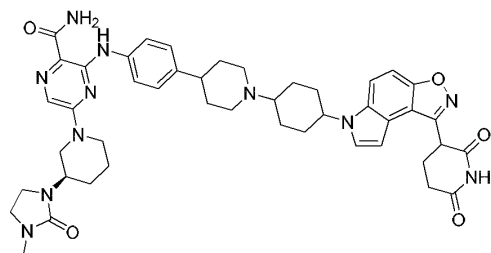
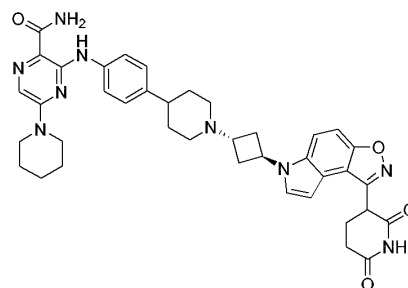
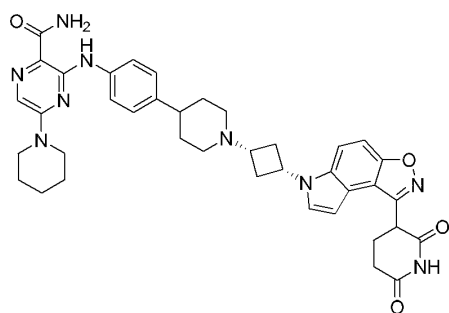


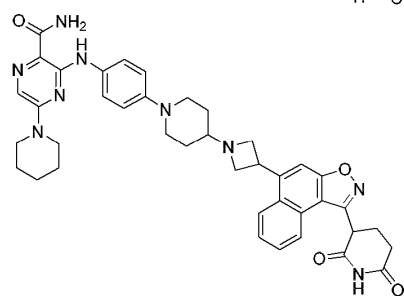
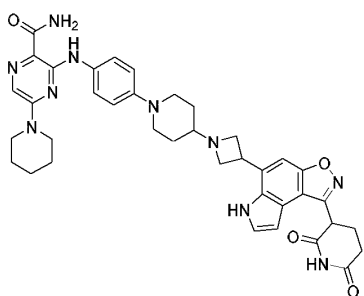
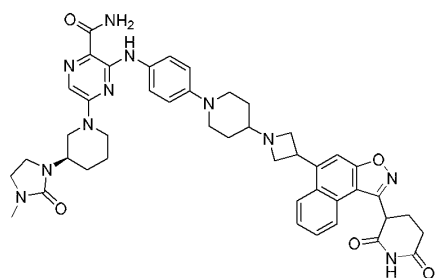
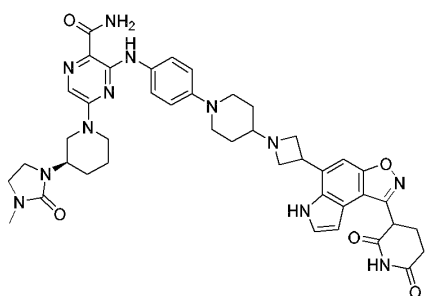
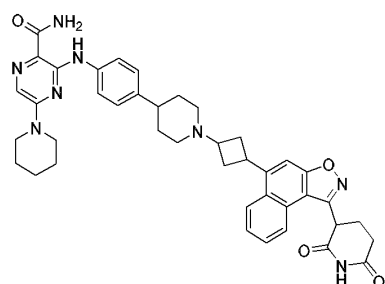
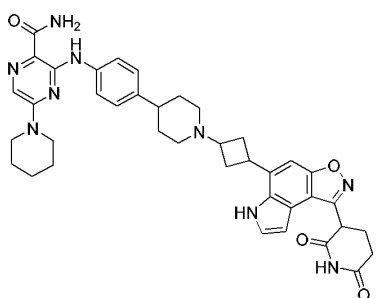
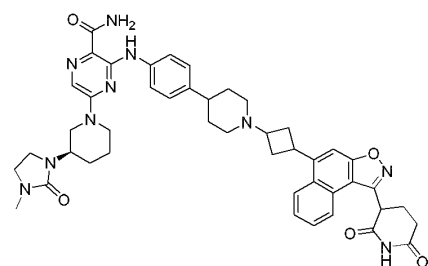
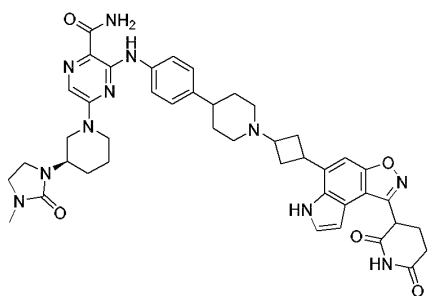
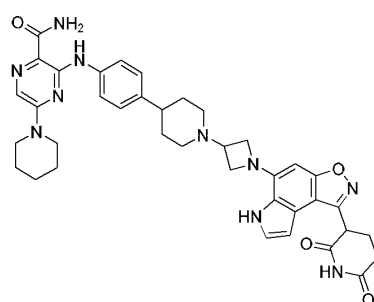
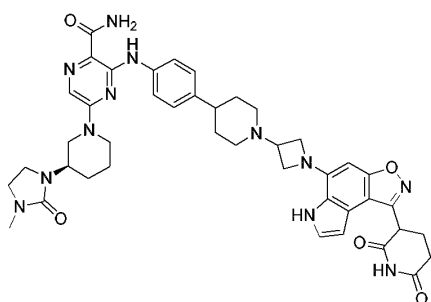


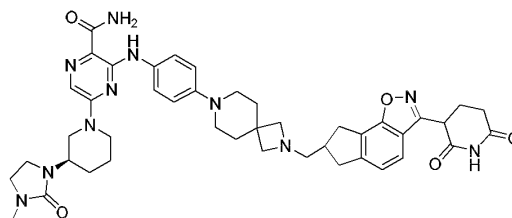
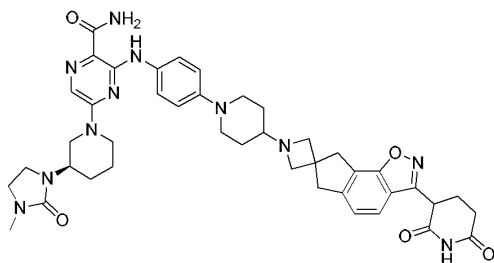
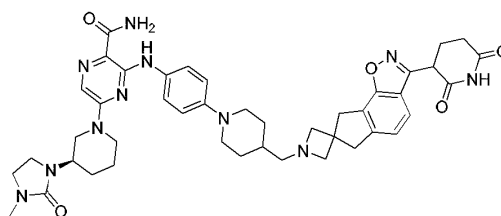
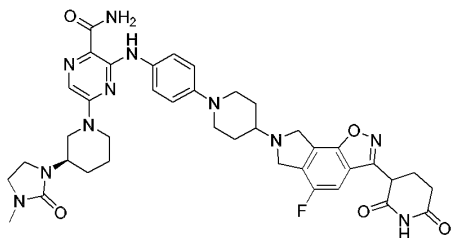
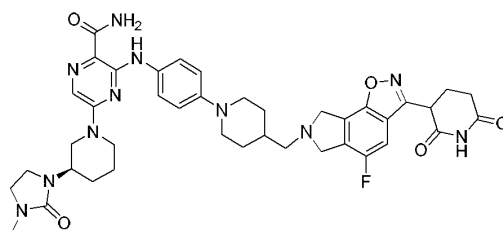
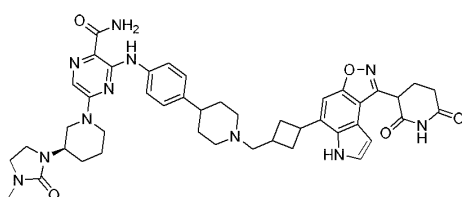
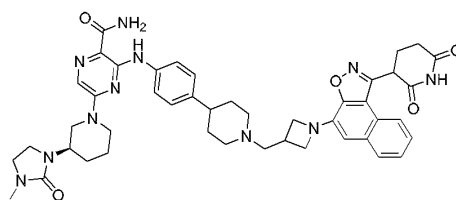
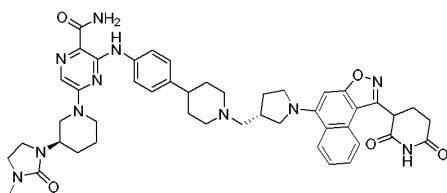
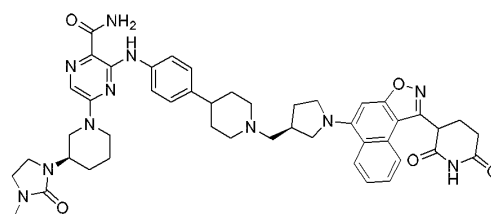
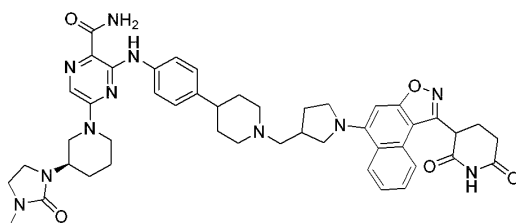
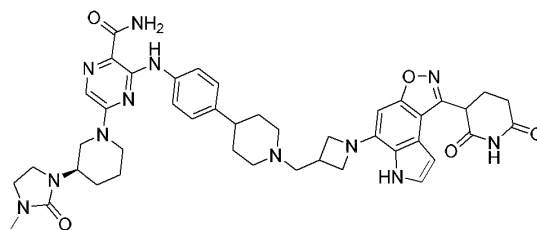
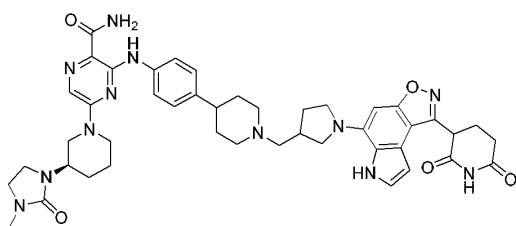


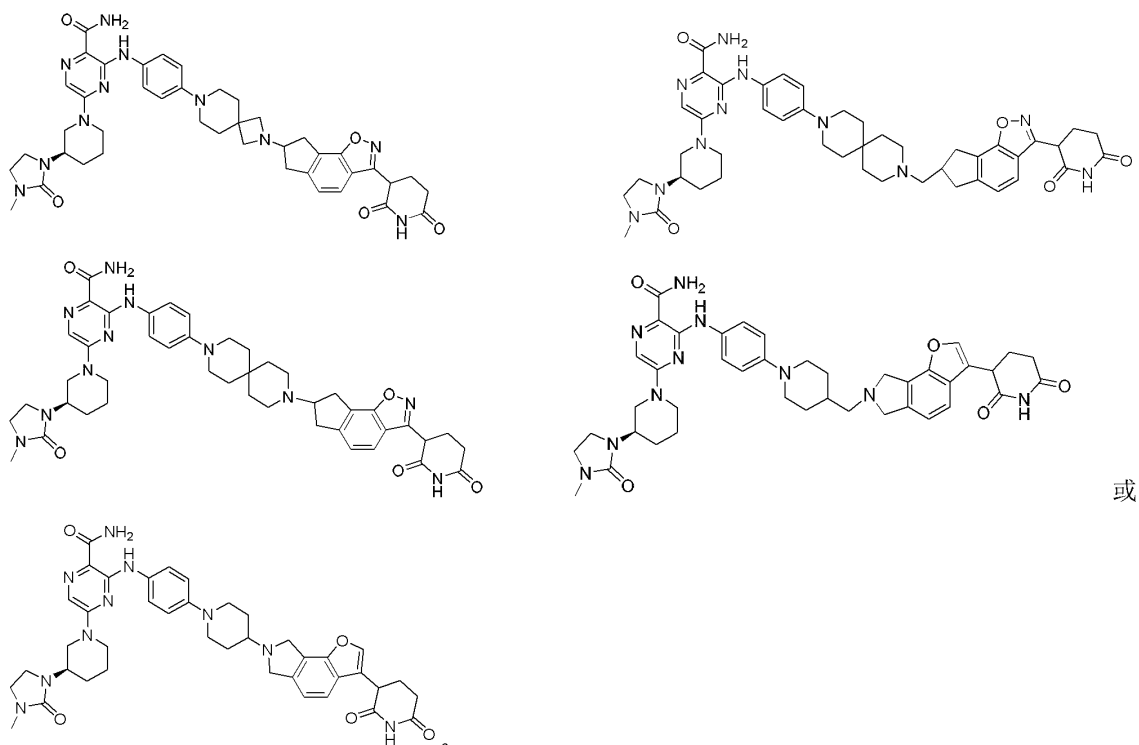






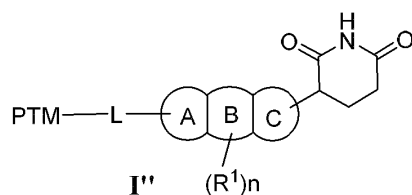




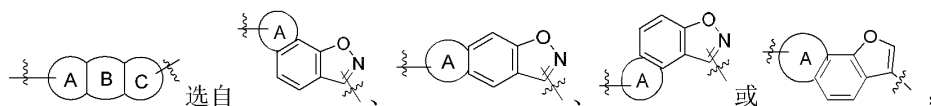


或

22. 式 I'' 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，



环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

PTM 如权利要求 1 或 2 所述；

L 选自连接基团；

R¹ 及 n 定义如权利要求 1、9-10 任一所述。

23. 如权利要求 22 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基；

或者，环 A 选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基；

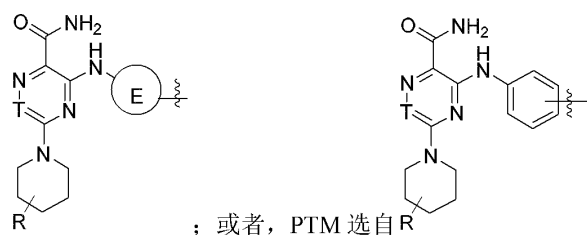
或者，环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、氮杂螺环辛烯、二氢噁嗪基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基；

或者，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基；

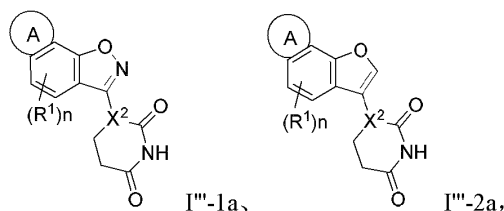
或者，环 A 选自环戊烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、二氢噁嗪基、四氢氮杂萘基、氮

杂螺环辛烯基或氮杂螺环壬烯基。

24. 如权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, PTM 选自



25. 式 I^{'''}-1a 或 I^{'''}-2a 化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基;

n 的定义如权利要求 1 或 12 所述;

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₄ 烷氧基、-CHO、C₃₋₆ 环烷基、3-10 杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、3-10 杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基-OH 取代; 或者, 每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₄ 烷氧基、-CHO、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₄ 烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基-OH 取代;

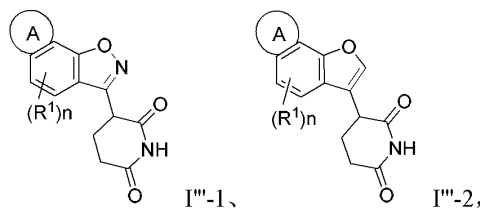
X² 选自 CH 或 N。

26. 如权利要求 25 所述的化合物、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐, 每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、C₁₋₃ 烷氧基、-CHO、C₃₋₄ 环烷基或 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₃₋₄ 环烷基或 C₁₋₃ 烷基任选地被卤素、-OH 或 -NH₂ 或 C₁₋₃ 烷基-OH 取代;

或者, 每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、甲氧基、-CHO、环丁烷基或甲基, 所述环丁烷基或甲基任选地被卤素、-OH、-NH₂ 或 CH₂OH 取代;

或者, 每个 R¹ 独立地选自 F、-OH、-NH₂、-CH₂OH、=O、-CHO、-CH₂NH₂ 或

27. 如权利要求 25 所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 I^{'''}-1a 或 I^{'''}-2a 化合物分别选自式 I^{'''}-1 或 I^{'''}-2 所示的化合物:

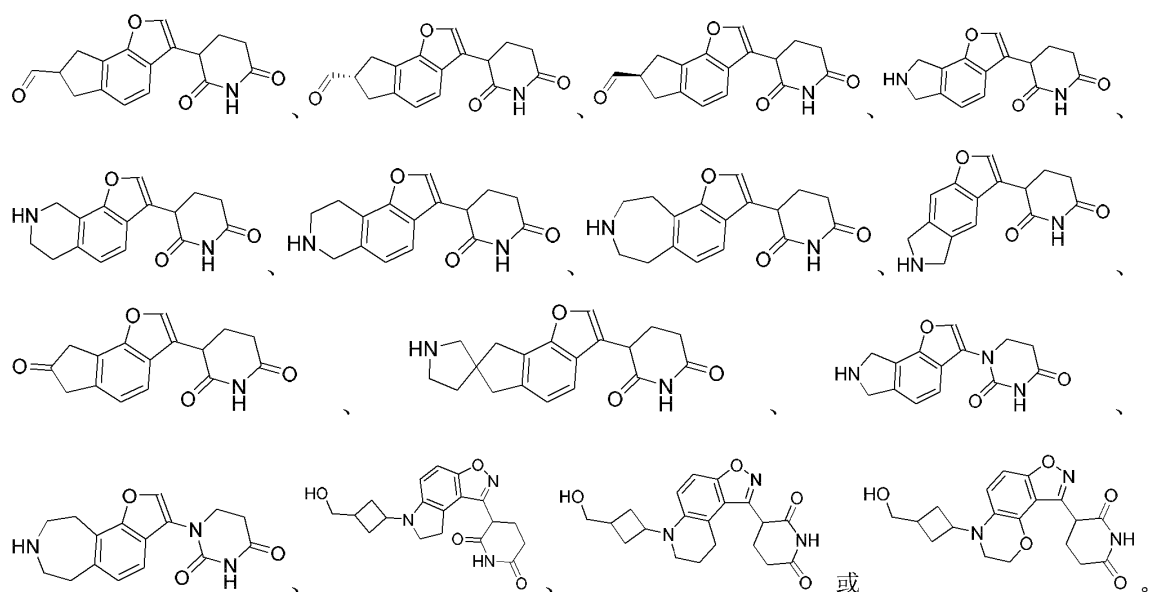


其中,

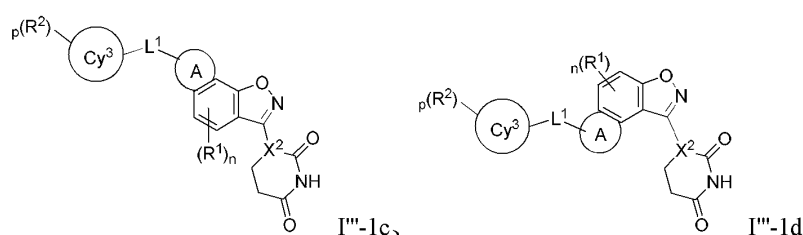
环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基;

任选地, R¹ 及 n 的定义如权利要求 1、11-12 任一项所述。

28. 如权利要求 27 所述的化合物、部分、其异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐, 环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-10 元杂环烯基; 或者, 环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基;



30. 式 I^{'''}-1c 或 I^{'''}-2d 所示的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐：



其中，

环 A、n 及 R¹ 的定义如权利要求 1-2、9、11-12、22-23、25、27-28 任一所述；

X² 选自 CH 或 N；

L¹ 选自 C₀₋₃ 亚烷基；

Cy³ 选自 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基；

R² 选自 -CHO、OH、SH、NH₂、COOH、被一个或多个 SH、OH 或 NH₂ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

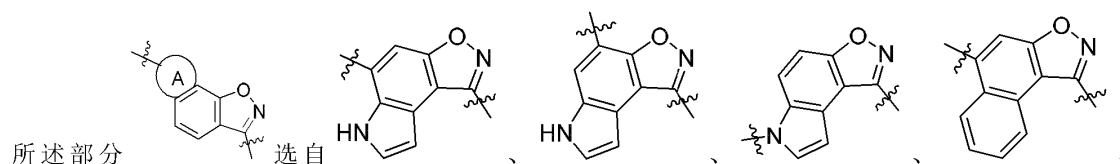
p 选自 0、1、2 或 3。

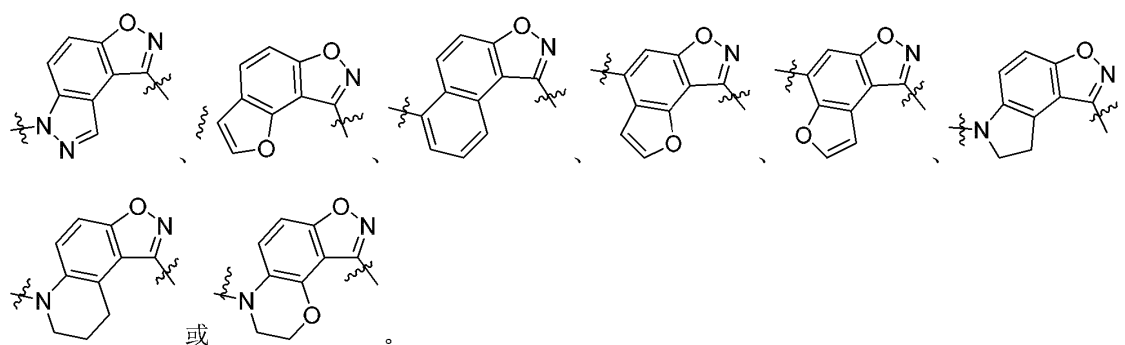
31. 如权利要求 30 所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；环 A 选自 5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 选自 5-6 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基；

或者，环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、二氢噁嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基或呋喃基。

32. 如权利要求 30 或 31 所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中，





33. 如权利要求 30-32 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中， L^1 选自键或 $-CH_2-$ 。

34. 如权利要求 30-33 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中， Cy^3 选自 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环烷基；

或者， Cy^3 选自 C_{4-6} 环烷基、4 元杂环烷基或 6 元杂环烷基；

或者， Cy^3 选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基或哌啶基。

35. 如权利要求 30-34 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自 $-CHO$ 、 $-OH$ 、或被一个或多个 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基；

或者， R^2 选自 $-CHO$ 、 $-OH$ 、或被一个或多个 $-OH$ 取代的甲基；

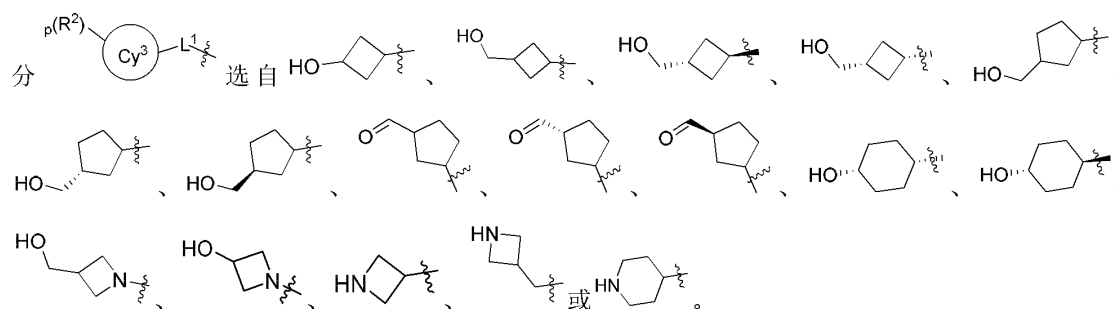
或者， R^2 选自 $-CHO$ 、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$ 。

36. 如权利要求 30-35 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中， p 选自 0、1 或 2；

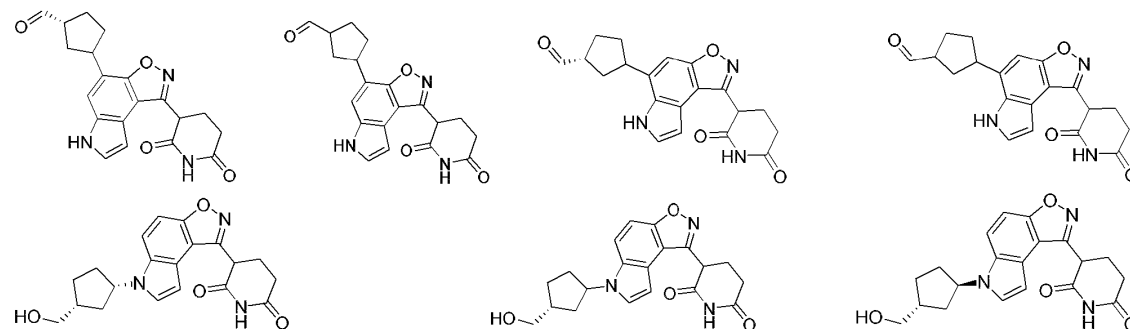
或者 p 选自 0 或 1；

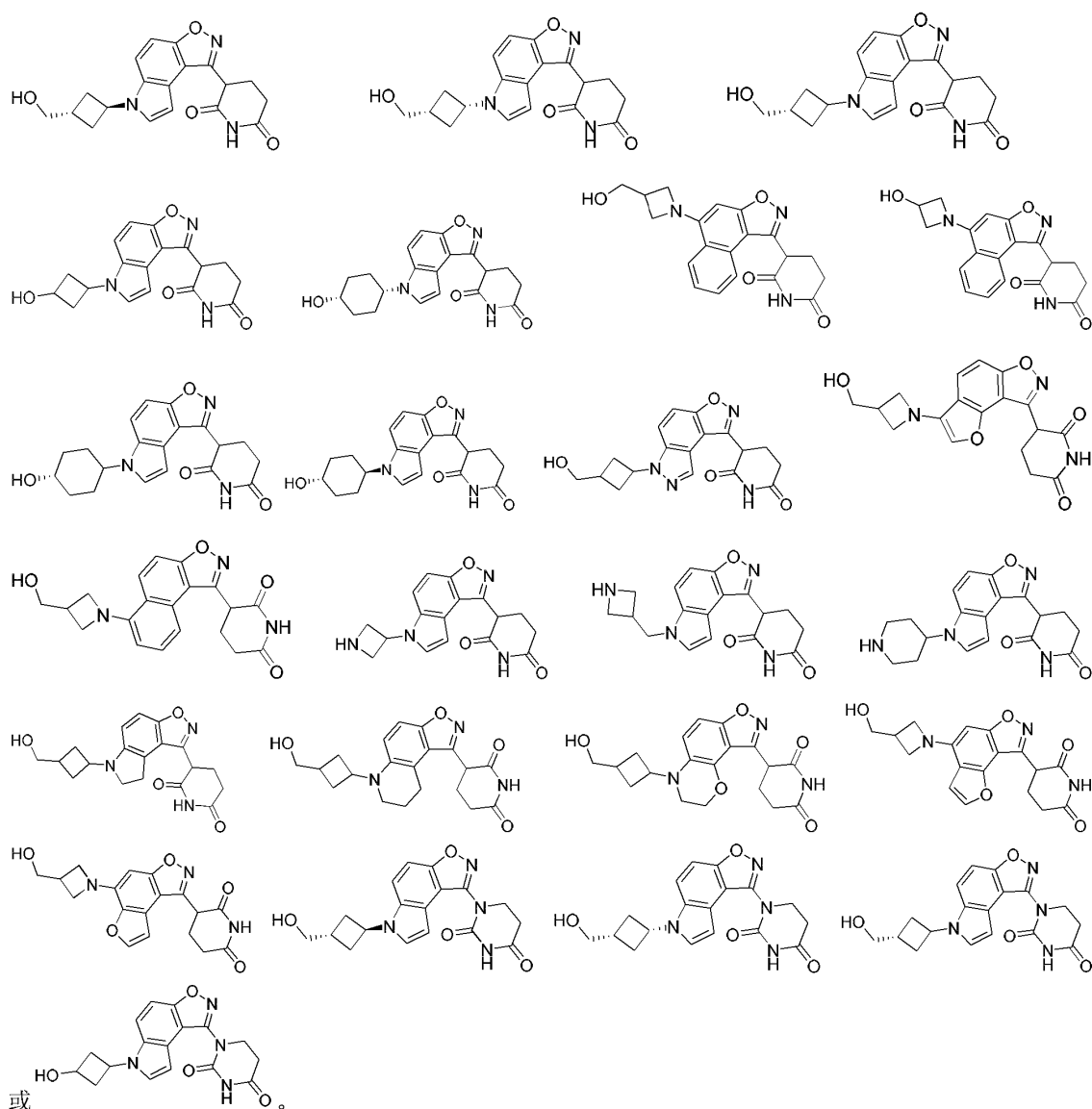
或者 p 选自 0；或者 p 选自 1。

37. 如权利要求 30 所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，其中，结构部



38. 以下化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐，





39. 权利要求 25-38 任一项所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物在 **Protac** 分子中的应用；
 任选地，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物用于构成 **Protac** 分子一部分的应用；
 任选地，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物以 **Protac** 分子的形式存在；
 任选地，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物用于降解蛋白的用途，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物以 **Protac** 分子的形式降解所述蛋白；
 任选地，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物以 **Protac** 分子的形式用于降解蛋白的用途；
 或者，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物在制备蛋白降解剂中的应用；
 或者，所述化合物、部分、其立体异构体、其衍生物在制备 **Protac** 分子中的应用。
40. 一种药物组合物，其含有如权利要求 1-38 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐。
41. 权利要求 1-38 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或权利要求 40 所述的药物组合物在制备预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。
42. 权利要求 1-38 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或权利

要求 40 所述的药物组合物在制备预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的药物中的用途。

43. 权利要求 1-38 任一项所述的化合物、部分、其立体异构体、其衍生物或其药学上可接受的盐、或权利要求 40 所述的药物组合物在制备预防或者治疗与 BTK 相关疾病的药物中的用途；

任选地，上述 BTK 相关疾病选自通过降解与 BTK 靶蛋白配体结合的蛋白而治疗的病症；

任选地，上述 BTK 相关疾病选自通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症；

任选地，上述疾病选自自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。