

含氮杂环类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

申请号：CN202310537851.9，申请日：2023 年 05 月 12 日；

申请号：CN202311235509.X，申请日：2023 年 09 月 22 日；

申请号：CN202311542512.6，申请日：2023 年 11 月 17 日；

申请号：CN202410027233.4，申请日：2024 年 01 月 08 日；

申请号：CN202410149461.9，申请日：2024 年 02 月 01 日。

技术领域

本发明涉及一种含氮杂环类化合物及其应用，具体公开了式 (II) 所示化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐。

背景技术

高血压是以体循环动脉血压（收缩压和/或舒张压）增高为主要特征（收缩压 ≥ 140 毫米汞柱，舒张压 ≥ 90 毫米汞柱），可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征。对于高血压的治疗，常用药物包括钙通道阻滞剂 (CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 ARB、利尿剂和 β 受体阻滞剂五类，以及由上述药物组成的固定配比复方制剂。此外， α 受体阻滞剂或其他种类降压药（如肾素抑制剂，中枢作用药物等）有时亦可应用于某些高血压人群。

对于需要药物治疗的成年高血压患者，一线药物建议采用三类降压药（利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂，或血管紧张素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂）中的任何一种进行初始治疗。对于单药治疗血压未控制达标的高血压患者，联合应用降压药物已成为降压治疗的基本方法。为了达到目标血压水平，大部分高血压患者需要使用两种或两种以上降压药物。如果患者联用不同类别至少三种降压药（其中一种为利尿剂）的情况下，血压仍然高于 140 毫米汞柱，则称为难治性高血压。针对难治性高血压患者，需要在三药联合的基础上加第四种药物如 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、氨苯蝶啶、可乐定或 α 受体阻滞剂等。

2007 年以来无新降压药获批上市，大量的难治性高血压患者仍然没有得到充分治疗。难治性高血压和醛固酮增多症的特点均为水钠潴留。在临床研究中，Baxdrostat 对血压和醛固酮分泌水平呈剂量相关性降低，说明醛固酮是难治性高血压患者耐药的重要因素。通过降低醛固酮水平治疗难治性高血压，主要的药物靶点包括阻断盐皮质激素受体和抑制醛固酮合成酶。

醛固酮由 CYP11B2 基因编码，同时具有 11- β 羟化酶，18-羟化酶和 18-脱氢氧化酶功能。作用主要发挥在醛固酮合成的最后一步，以 11-脱氧皮质酮 (11-DOC) 为底物，生成醛固酮。CYP11B1 和 CYP11B2 在氨基酸序列上有 93% 的相似度，抑制 CYP11B1 活性可能会导致肾上腺皮质功能减退。高选择性抑制醛固酮合成酶十分必要但却难以实现。Baxdrostat 作为一种小分子高选择性醛固酮合成酶抑制剂，经 2 期试验证实，具有四大优势：降压效果显著、不影响皮质醇水平、血钾升高少见、无类固醇前体积聚。Baxdrostat 在 2 mg 剂量下降低难治性高血压患者的诊室收缩压和舒张压的疗效，以及较好的安全性和耐受性。

总之，开发选择性醛固酮合成酶抑制剂是一种非常有潜力治疗与醛固酮升高相关疾病的新药（包括难治性高血压和原发性醛固酮增多症），为临床治疗提供了更多选择。

发明内容

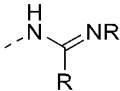
本发明提供了式 (II) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

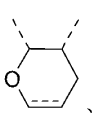
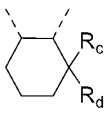
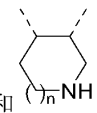
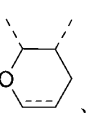
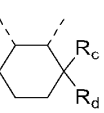
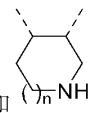
R₇₁ 选自 4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 所取代;

R₈₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

环 C 选自环 C₁ 和环 C₂;

环 C₁ 选自被 1 个 R₉ 取代的 C₅₋₆ 环烷基, 所述 R₉ 选自 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳

基、-NH-4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基和 , 所述 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-NH-4-6 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

环 C₂ 选自 , , , 所述 , ,  分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基和 -S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 -NH-C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

R_c 和 R_d 与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基或 5-6 元杂环烷基;

各 R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷氧基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基氨基和 =NR;

R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

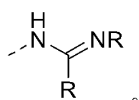
n 为 0 或 1;

 为单键或双键;

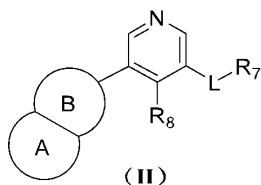
所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团;

条件是:

- 1) 当环 A 选自 A₁、环 B 选自 B₁ 时, 环 C 选自 C₂; 或者,
- 2) 当环 A 选自 A₁、环 B 选自 B₁, 且环 C 选自被 1 个 R₉ 取代的 C₅₋₆ 环烷基时, 所述 R₉ 选自

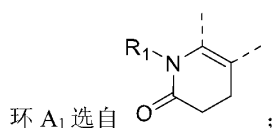


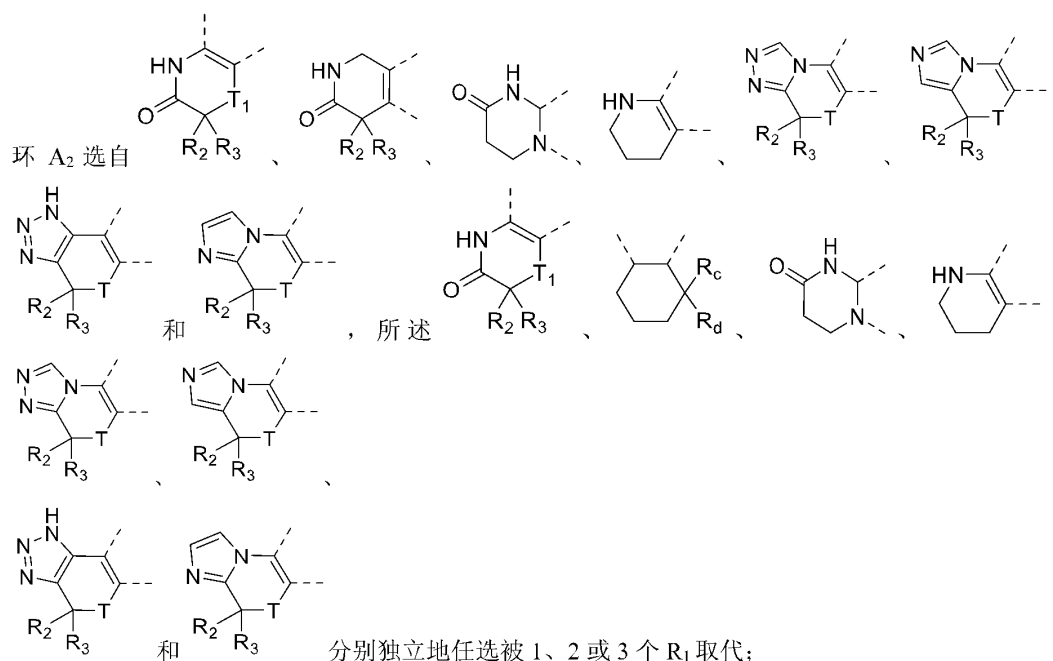
本发明提供了式 (II) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自环 A₁ 和环 A₂;





环 B 选自环 B₁ 和环 B₂；

环 B₁ 选自苯基、吡啶基和呋喃基，所述苯基、吡啶基和呋喃基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代；

环 B₂ 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代；

T 选自单键、CH₂、NH 和 O；

T₁ 选自 O 和 CR₄R₅；

R₁ 选自 H、=NR、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基；

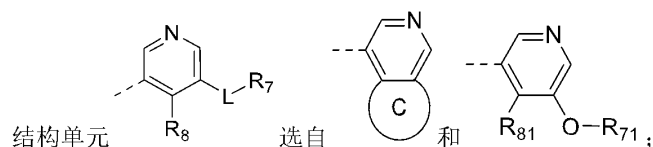
各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基，其中，R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 四个不能同时都为 H；

或者，R₂ 和 R₃ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基；

或者，R₄ 和 R₅ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基；

或者，R₃ 和 R₄ 与它们相连的碳原子一起形成双键或环丙基；

各 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基；

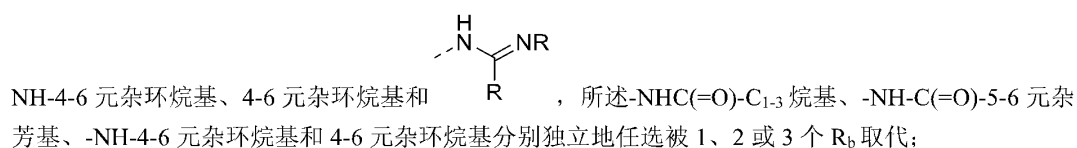


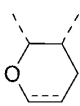
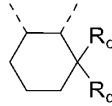
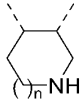
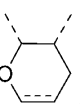
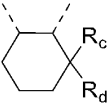
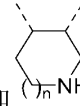
R₇₁ 选自 4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代；

R₈₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基；

环 C 选自环 C₁ 和环 C₂；

环 C₁ 选自被 1 个 R₉ 取代的环己基，所述 R₉ 选自 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-



环 C₂ 选自 、和 , 所述 、和 分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和-NH-C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

R_c 和 R_d 与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基或 5-6 元杂环烷基;

各 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷氧基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 氨基和=NR;

R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

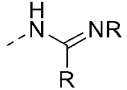
n 为 0 或 1;

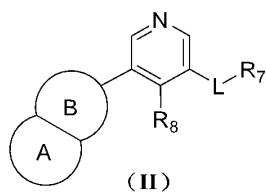
 为单键或双键;

所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团;

条件是:

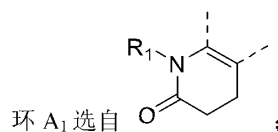
1) 当环 A 选自 A₁、环 B 选自 B₁ 时, 环 C 选自 C₂; 或者,

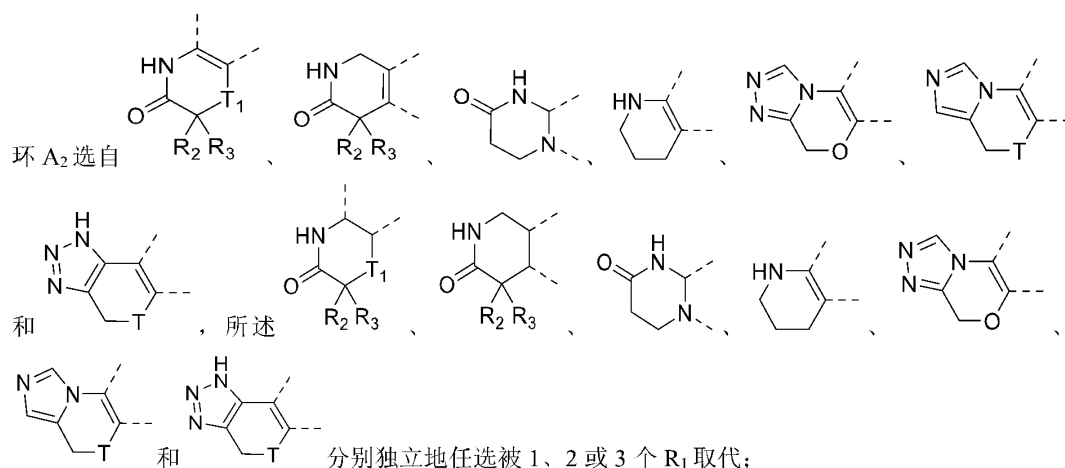
2) 当环 A 选自 A₁、环 B 选自 B₁, 且环 C 选自被 1 个 R₉ 取代的环己基时, 所述 R₉ 选自 。
本发明提供了式 (II) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自环 A₁ 和环 A₂;





环 B 选自环 B_1 和环 B_2 ;

环 B₁ 选自苯基和吡啶基, 所述苯基和吡啶基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

环 B₂ 选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

T 选自 CH₂、NH 和 O;

T_1 选自 O 和 CR_4R_5 ;

R₁选自H、=NR、C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基;

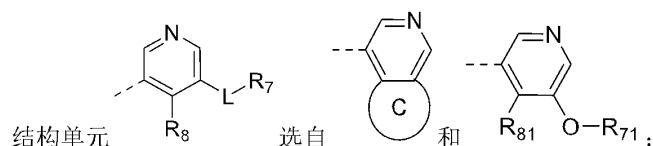
各 R₂、R₃、R₄和 R₅分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和 C₁₋₃卤代烷氧基,其中,R₂、R₃、R₄和 R₅四个不能同时都为 H;

或者, R_2 和 R_3 与它们相连的碳原子一起形成环丙基:

或者, R₄和R₅与它们相连的碳原子一起形成环丙基;

或者, R₃ 和 R₄ 与它们相连的碳原子一起形成双键或环丙基;

各 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

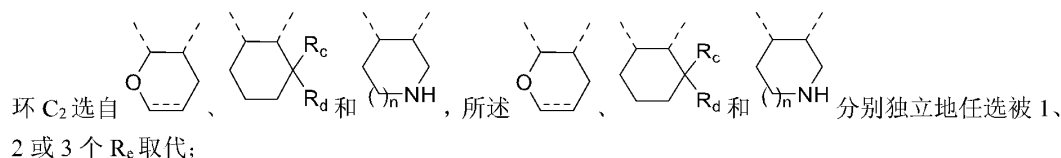
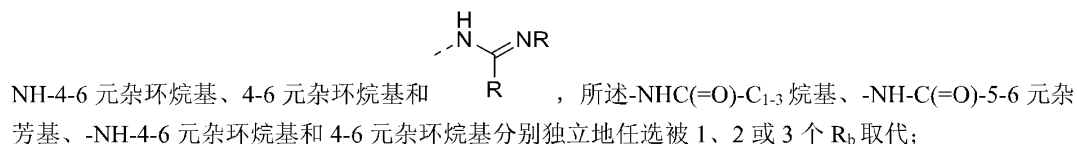


R₇₁选自4-6元杂环烷基,其中所述4-6元杂环烷基任选被1、2或3个R_a所取代;

R₈₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

环 C 选自环 C_1 和环 C_2 ;

环 C₁ 选自被 1 个 R₉ 取代的环己基, 所述 R₉ 选自 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-



各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和-NH-C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

R_c 和 R_d 与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 5-6 元杂环烷基;

各 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基氨基和 $=NR$;

R 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

n 为 0 或 1;

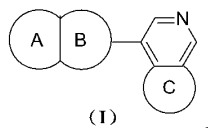
$\diagup$ 为单键或双键;

所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团;

条件是:

1) 当环 A 选自 A_1 、环 B 选自 B_1 时, 环 C 选自 C_2 ; 或者,

2) 当环 A 选自 A_1 、环 B 选自 B_1 , 且环 C 选自被 1 个 R_9 取代的环己基时, 所述 R_9 选自
本发明提供了式 (I) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



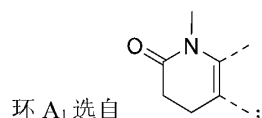
其中,

环 B 选自环 B_1 和环 B_2 ;

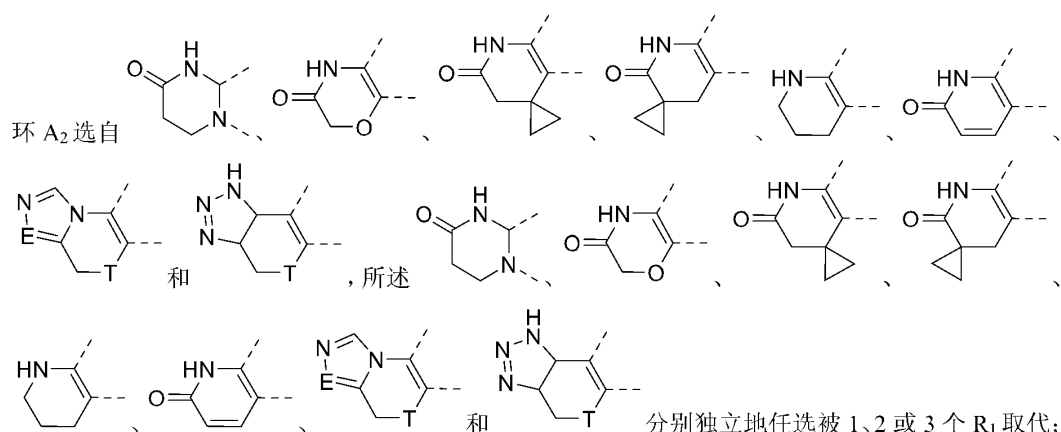
环 B_1 选自苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_6 取代;

环 B_2 选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_6 取代;

环 A 选自环 A_1 和环 A_2 ;



环 A_1 选自

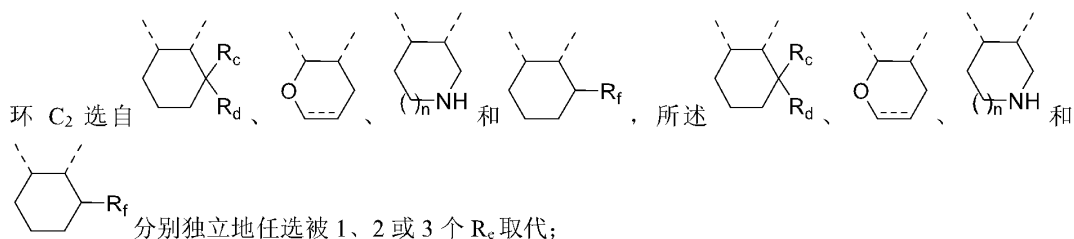


E 选自 CH 和 N;

T 选自 CH_2 、NH 和 O;

环 C 选自环 C_1 和环 C_2 ;

环 C_1 选自被 1 个 R_9 取代的环己基, 所述 R_9 选自 $-NHC(=O)CH_2CH_3$;

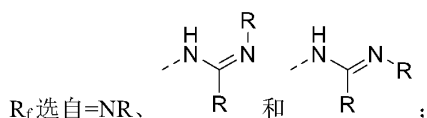


各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和=NR;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

R_c 和 R_d 与它们相连的碳原子共同构成 C₃₋₅ 环烷基或 5-6 元杂环烷基;

各 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷氧基和-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基氨基;



R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

n 为 0 或 1;

 为单键或双键;

所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基和 5-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S、N 和 C(=O) 的杂原子或杂原子团;

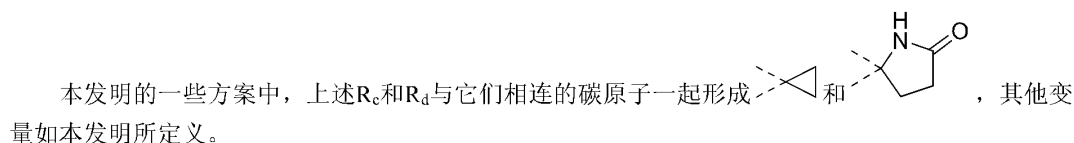
条件是:

当环 A 选自 A₁、环 B 选自 B₁ 时, 环 C 选自 C₂。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OCH₃ 和 OCF₃, 其他变量如本发明所定义。

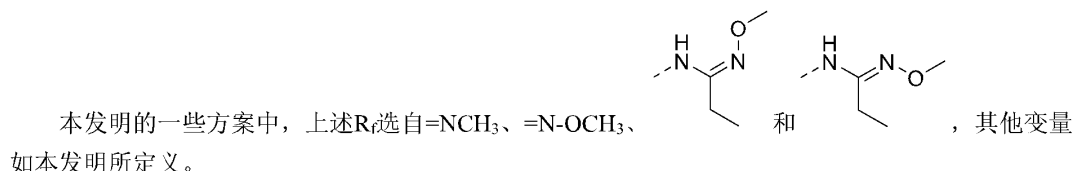
本发明的一些方案中, 上述 R_a 选自 -S(=O)₂-CH₂CH₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、CH₃、-C(=O)-CH₂CH₃ 和 -NHC(=O)-CH₂CH₃, 其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中, 上述各 R_e 选自 -NHC(=O)-CH₂CH₃、=NCH₃ 和 =N-OCH₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述各 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、NCH₃、NCH₂CH₃、-NHC(=O)-CH₃、-NHC(=O)-CH₂CH₃、-NHC(=O)-OCH₃ 和 -NHC(=O)-NCH₃, 其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 CH₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃ 和 =N-OCH₃, 其他

变量如本发明所定义。

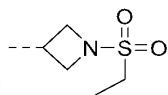
本发明的一些方案中,上述各 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 ,其中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 四个不能同时都为H,其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述 R_2 选自H和F,其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述 R_5 选自H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和 OCH_3 ,其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述各 R_6 分别独立地选自F,其他变量如本发明所定义。

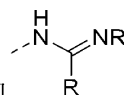
本发明的一些方案中,上述各 R_6 分别独立地选自F、Cl、Br、I和 CH_3 ,其他变量如本发明所定义。



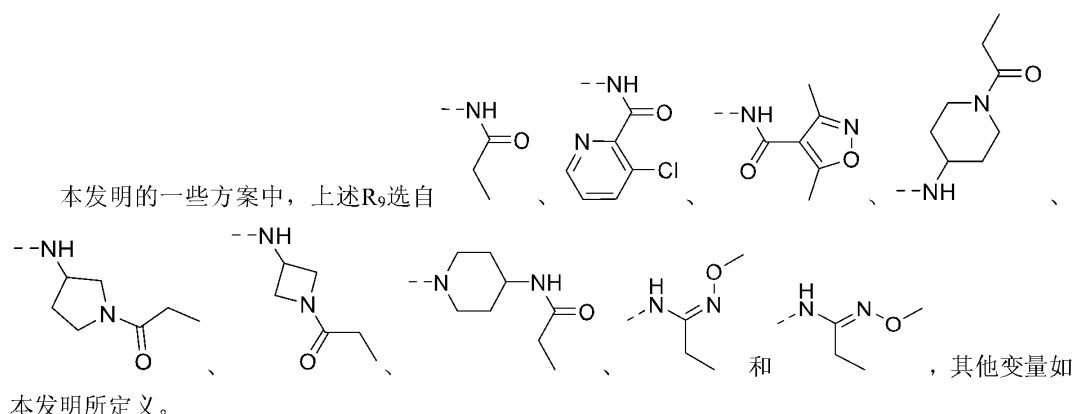
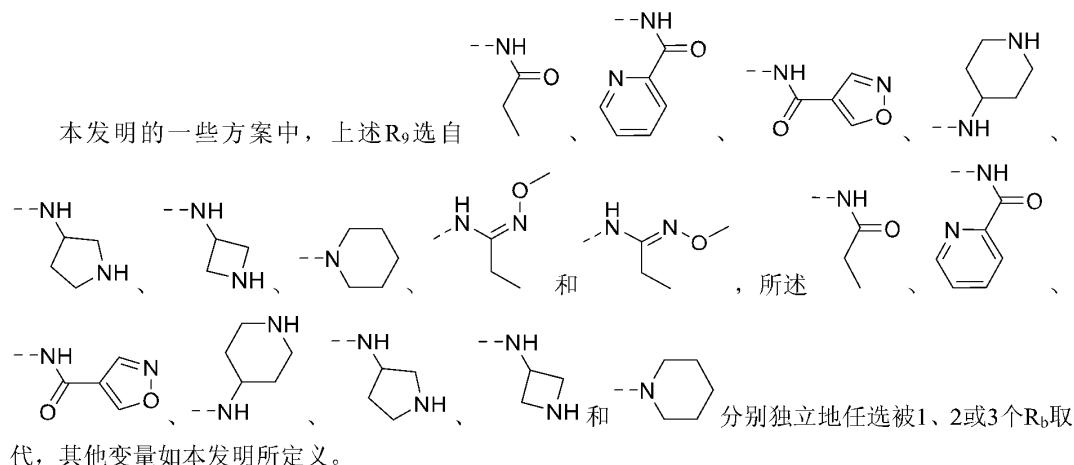
本发明的一些方案中,上述 R_{71} 选自,其他变量如本发明所定义。

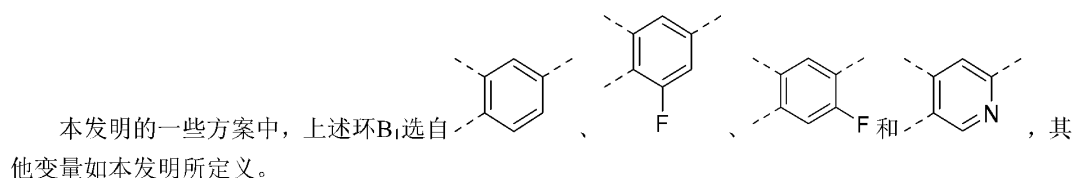
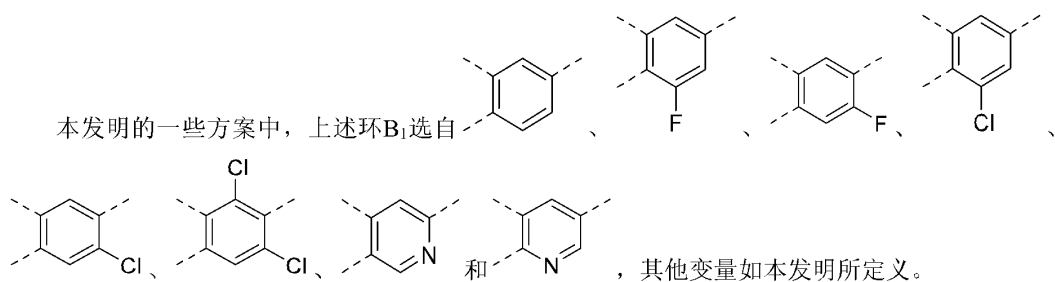
本发明的一些方案中,上述 R_{81} 选自H,其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述 R_9 选自 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-$ 吡啶基、 $-NH-C(=O)-$ 异恶唑



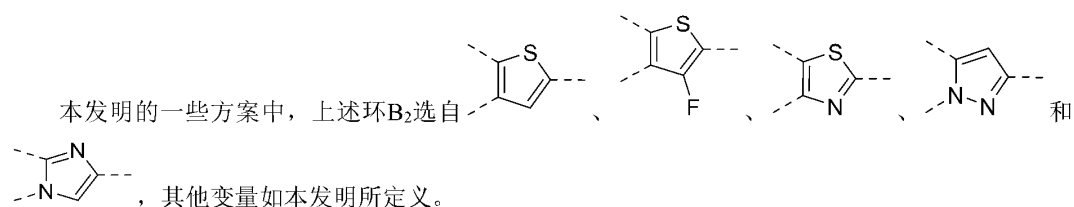
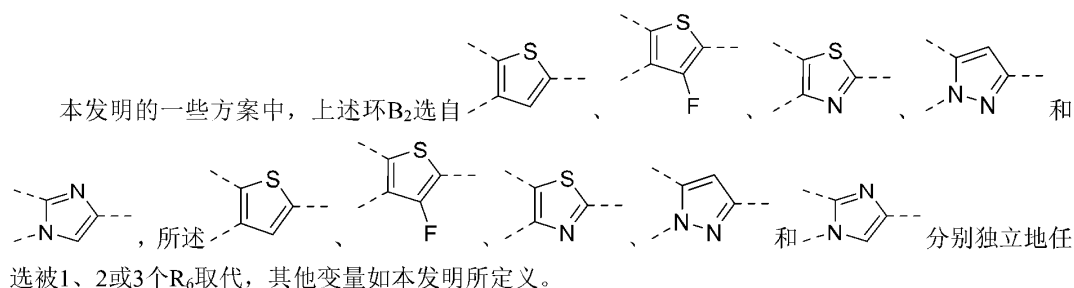
基、 $-NH$ -哌啶基、 $-NH$ -吡咯烷基、 $-NH$ -吡丁基、哌啶基和,所述 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-$ 吡啶基、 $-NH-C(=O)-$ 异恶唑基、 $-NH$ -哌啶基、 $-NH$ -吡咯烷基、 $-NH$ -吡丁基和哌啶基分别独立地任选被1、2或3个 R_b 取代,其他变量如本发明所定义。

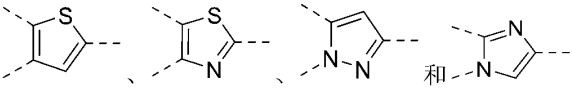


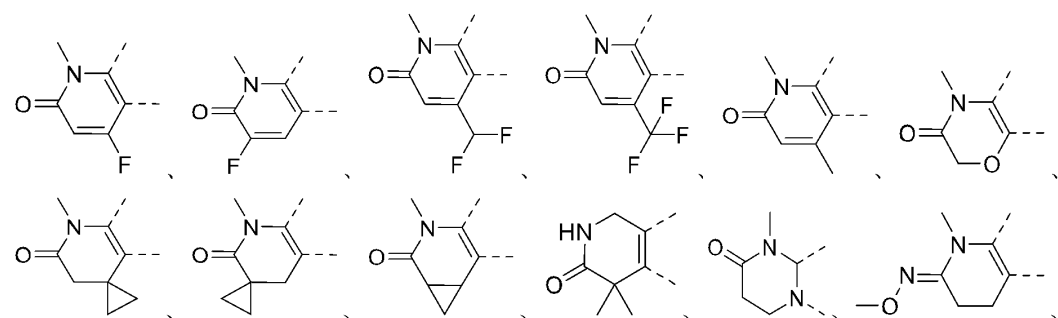
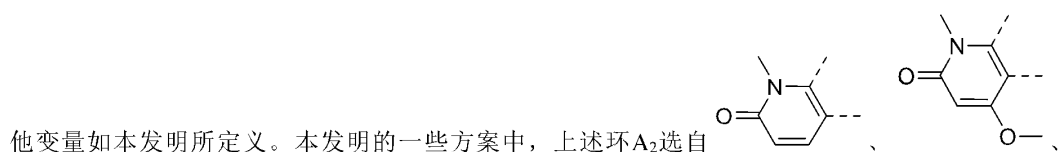


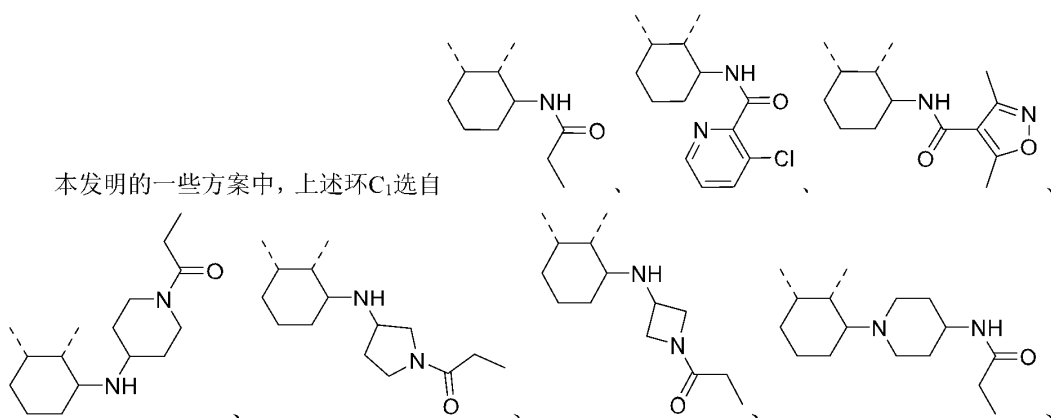
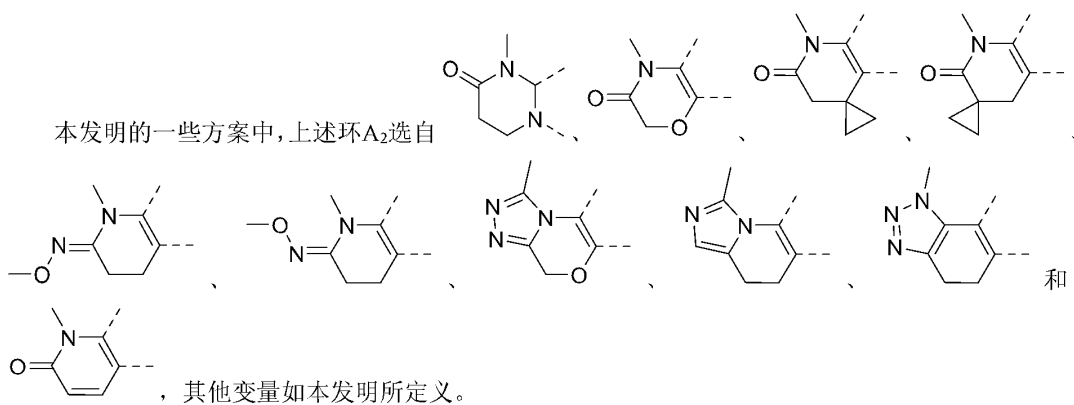
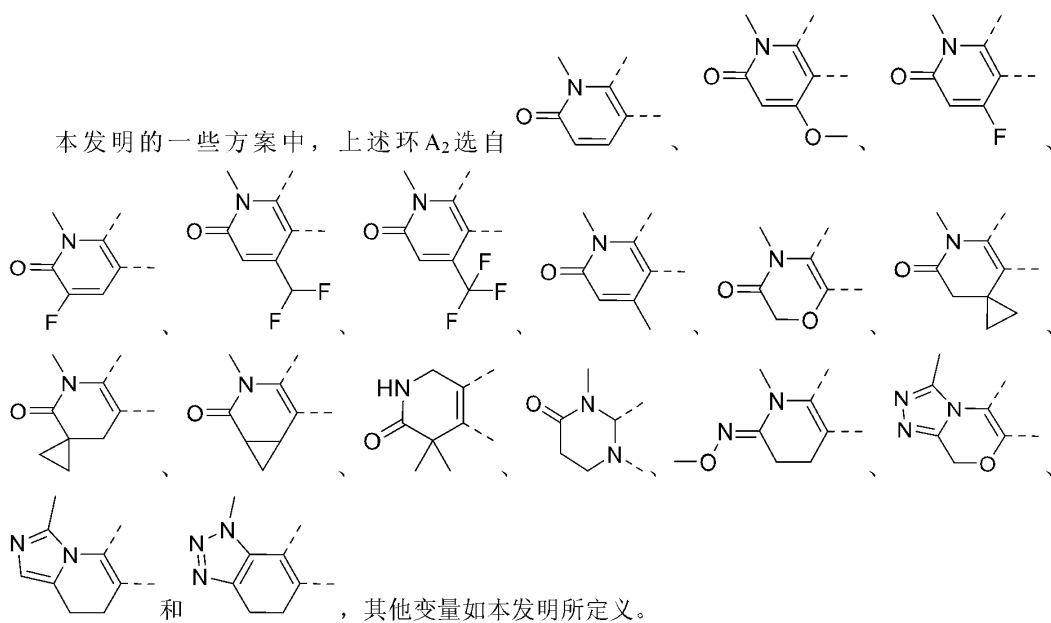
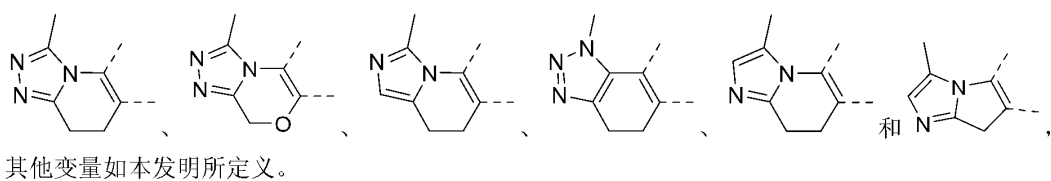
本发明的一些方案中，上述环B₁选自苯基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环B₂选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡唑基，所述噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡唑基分别独立地任选被1、2或3个R₆取代，其他变量如本发明所定义。

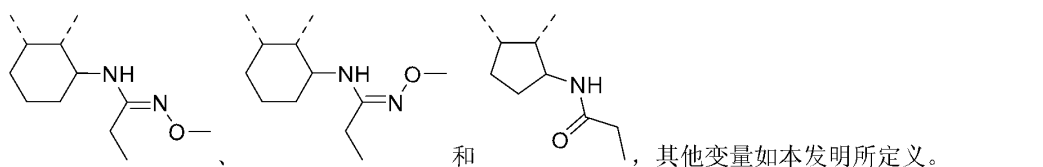


本发明的一些方案中，上述环B₂选自 ，其

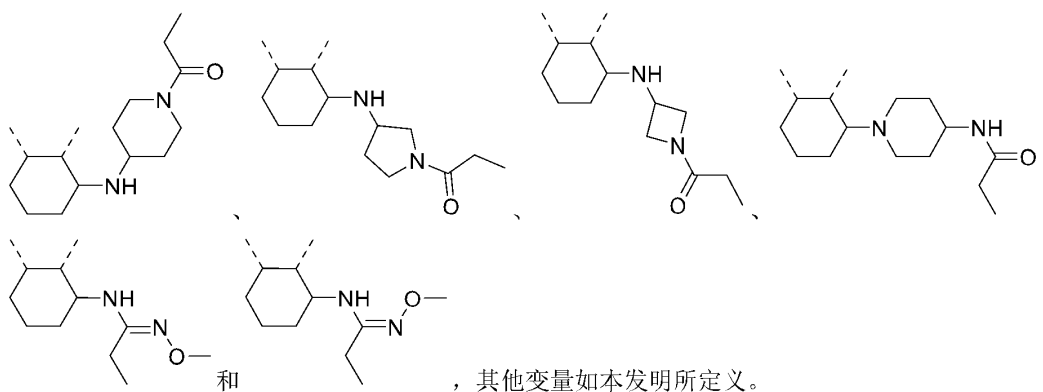




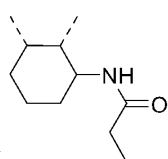
12



本发明的一些方案中，上述环C₁选自

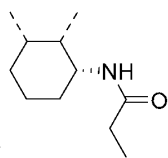


本发明的一些方案中，上述环C₁选自



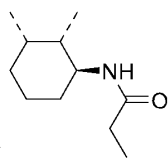
，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环C₁选自



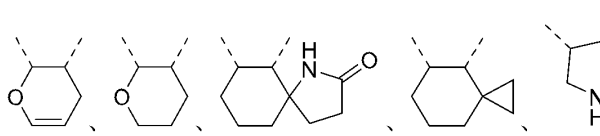
，其他变量如本发明所定义。

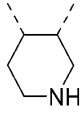
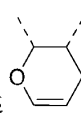
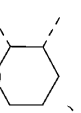
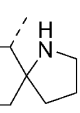
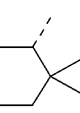
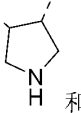
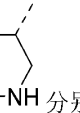
本发明的一些方案中，上述环C₁选自

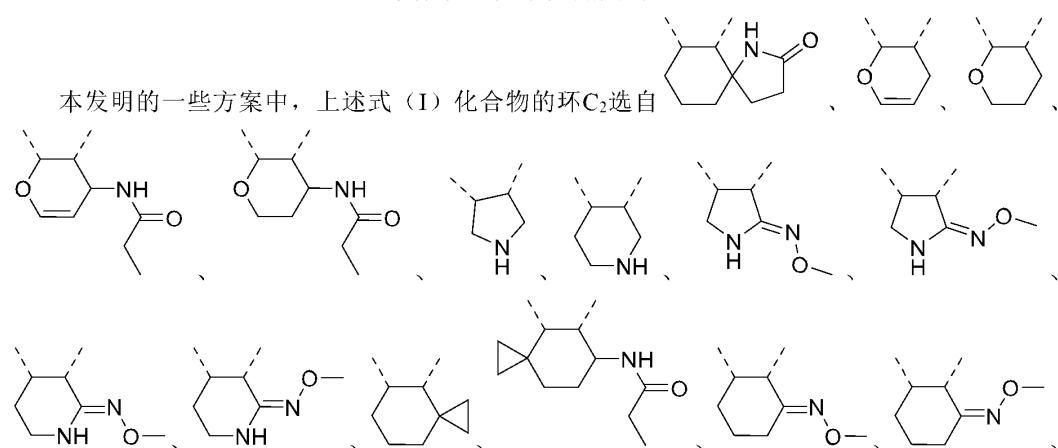
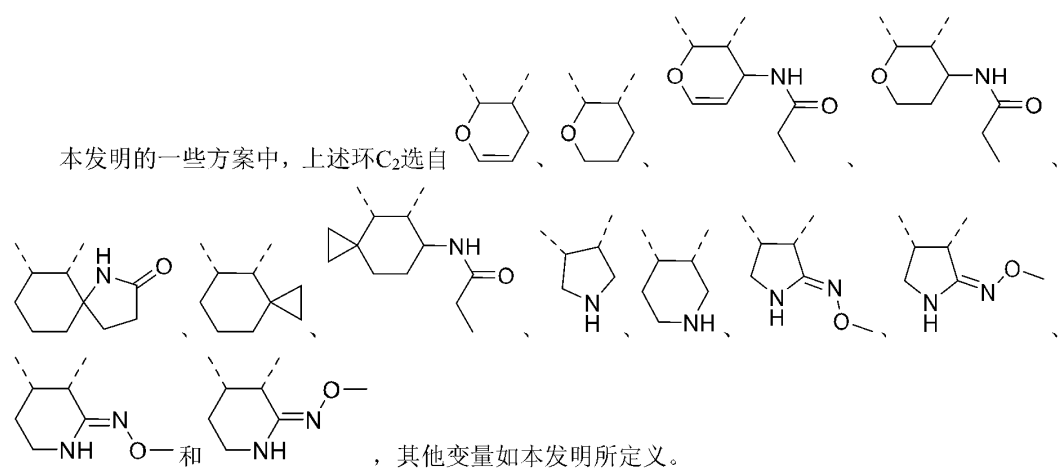
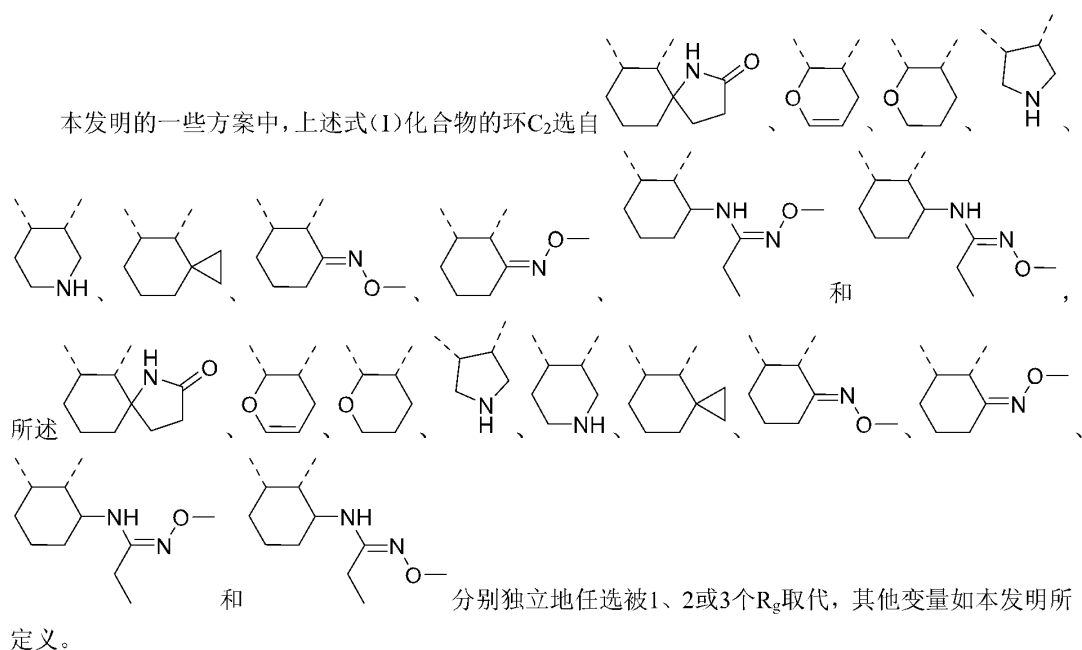


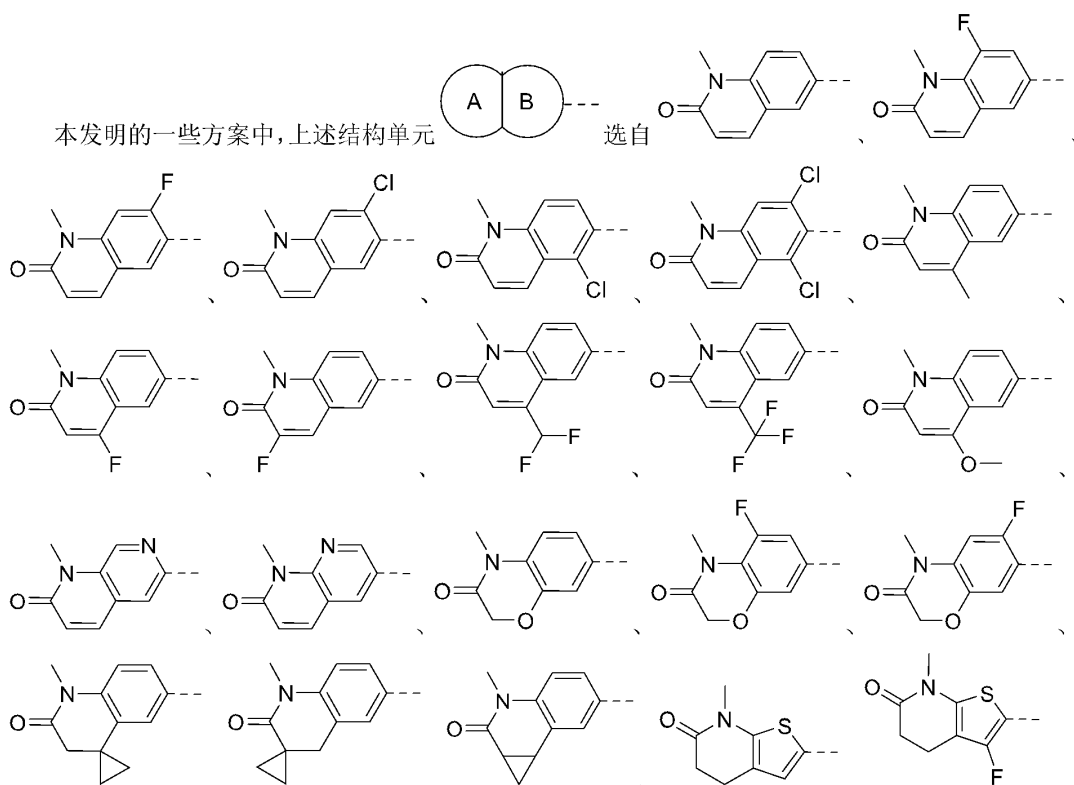
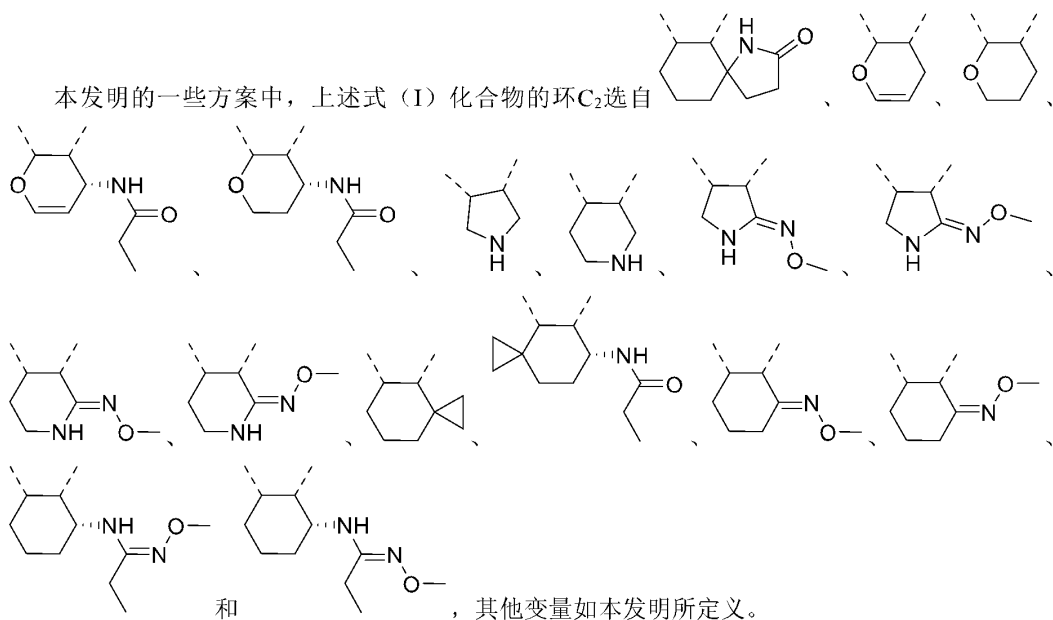
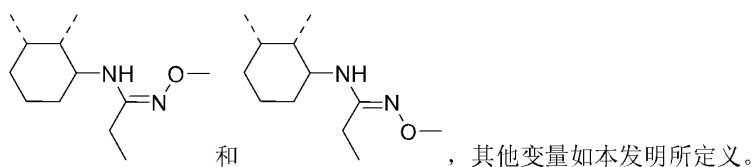
，其他变量如本发明所定义。

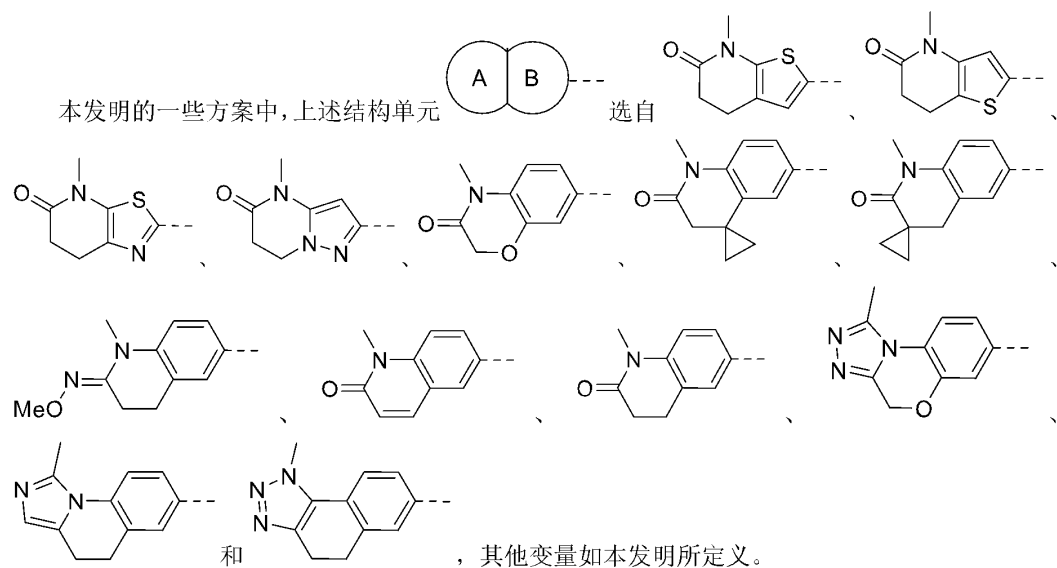
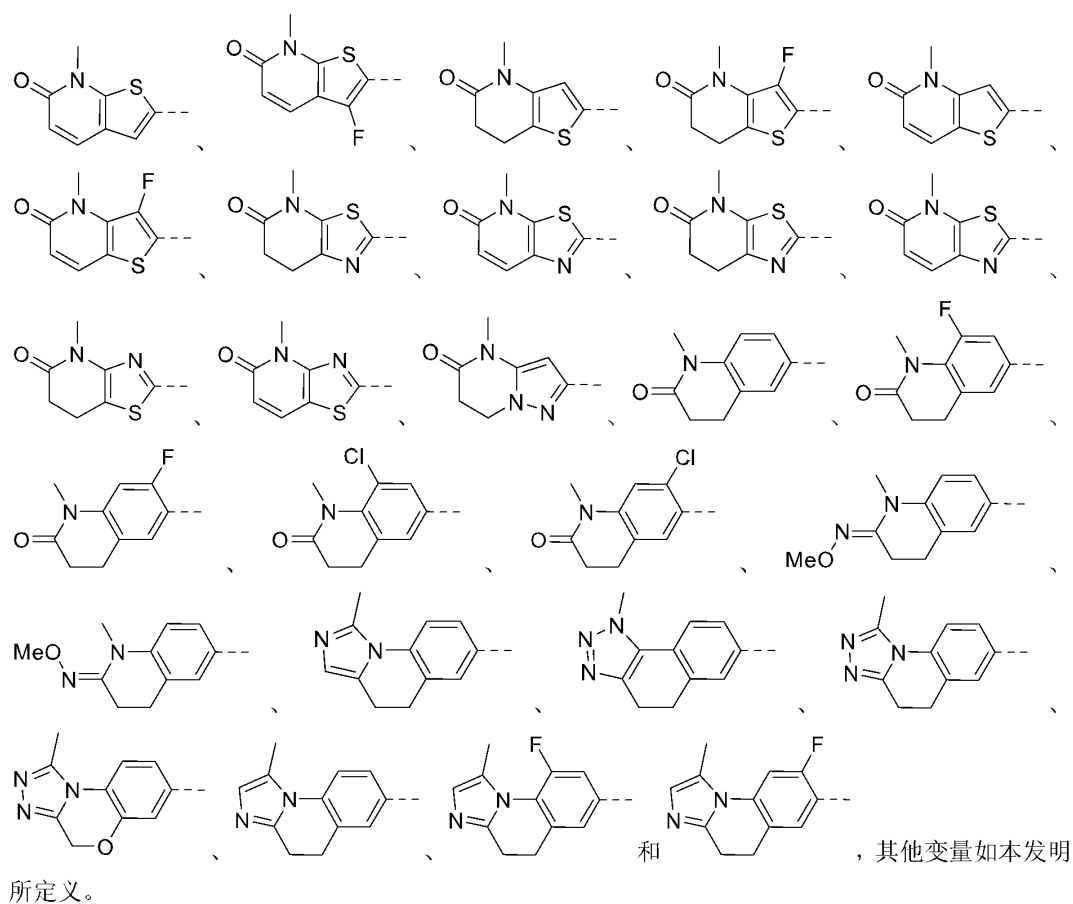
本发明的一些方案中，上述环C₂选自



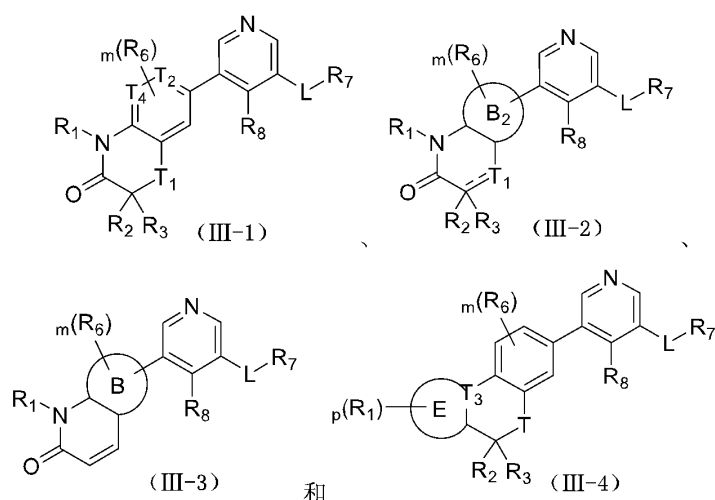
和 、、、、、和  分别独立地任选被1、2或3个R_e取代，其他变量如本发明所定义。







本发明的一些方案中, 上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:



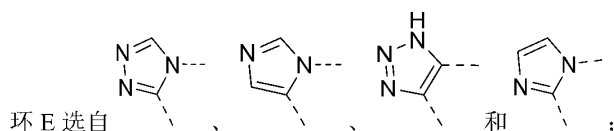
其中,

为单键或双键;

T₂选自CH和N;

T₄选自CH和N;

T₃选自C和N;



m选自0、1、2和3;

p选自0、1和2;

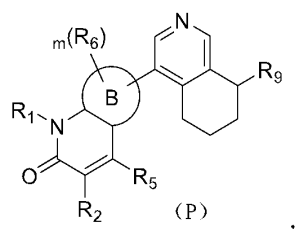
环B选自环B₁和环B₂;

环B₁选自苯基、吡啶基和哒嗪基;

环B₂选自5元杂芳基;

T、T₁、R₁、R₂、R₃、R₆、L、R₇和R₈如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:



其中,

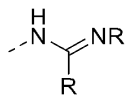
环B选自苯基、吡啶基和哒嗪基和5元杂芳基;

R₁选自H、C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基;

各R₂和R₅分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基;

各R₆分别独立地选自H、F、Cl、Br、I和C₁₋₃烷基;

R₉ 选自 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-NH-4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基和



，所述-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-NH-4-6 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代；

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和-NH-C(=O)-C₁₋₃ 烷基；

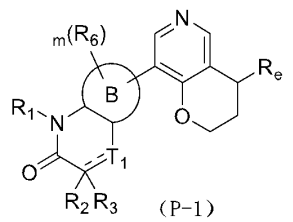
R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 选自 0、1、2 和 3；

为单键或双键；

所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



其中，

环 B 选自苯基、吡啶基和咪唑基和 5 元杂芳基；

T₁ 选自 O 和 CR₄R₅；

R₁ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基；

各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

或者，R₂ 和 R₃ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基；

或者，R₄ 和 R₅ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基；

或者，R₃ 和 R₄ 与它们相连的碳原子一起形成双键或环丙基；

各 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基；

各 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷氧基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基氨基和=NR；

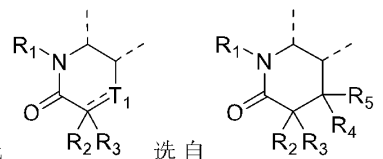
R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 选自 0、1、2 和 3；

为单键或双键；

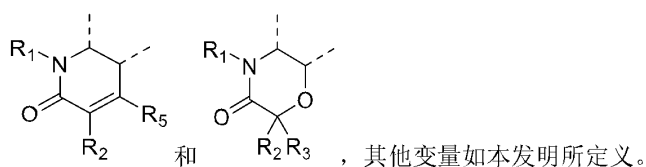
所述 5 元杂芳基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述式 (P-1) 中 为双键，T₁ 选自 O 时，R₃ 和 R₄ 不存在，其他变量如本发明所定义。

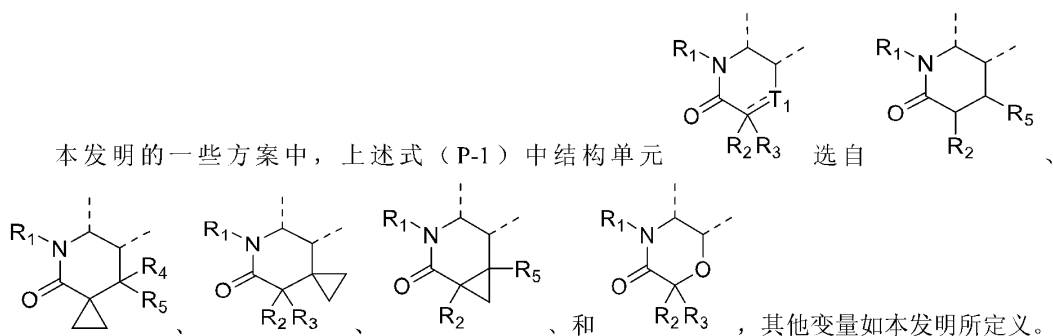


本发明的一些方案中，上述式 (P-1) 中结构单元

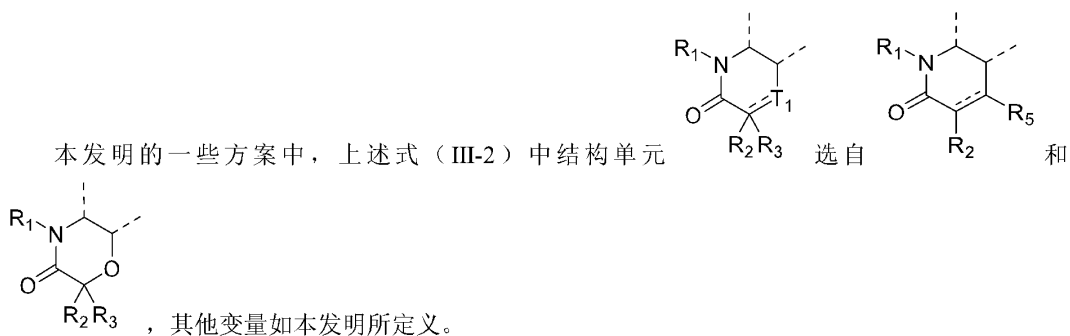
选自



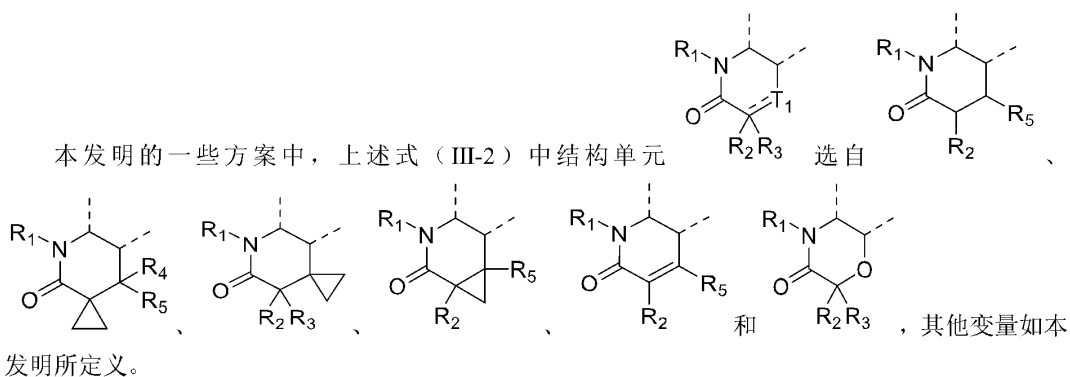
本发明的一些方案中，上述式 (P-1) 中结构单元



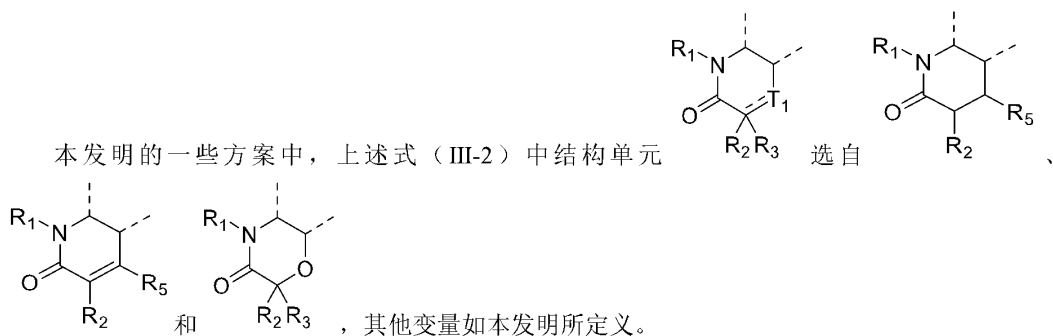
本发明的一些方案中，上述式 (III-2) 中 --- 选自双键， R_3 和 R_4 不存在，其他变量如本发明所定义。



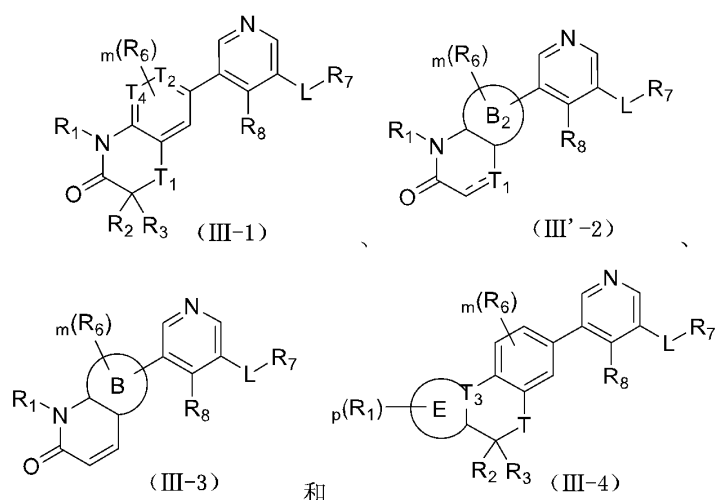
本发明的一些方案中，上述式 (III-2) 中结构单元



本发明的一些方案中，上述式 (III-2) 中结构单元



本发明的一些方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



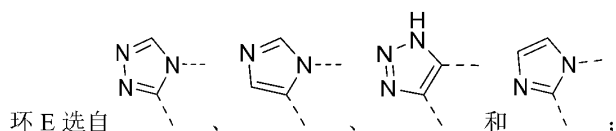
其中,

为单键或双键;

T₂选自CH和N;

T₄选自CH和N;

T₃选自C和N;



m选自0、1、2和3;

p选自0、1和2;

环 B

选自环 B₁和环 B₂;

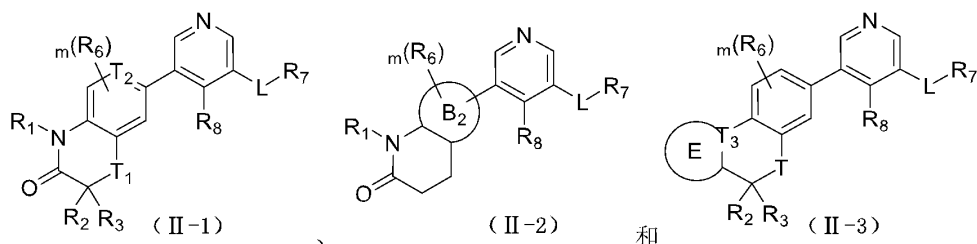
环 B₁选自苯基、吡啶基和哒嗪基;

环 B₂选自5元杂芳基;

T、T₁、R₁、R₂、R₃、R₆、L、R₇和R₈如本发明所定义。

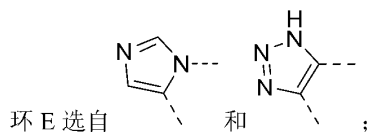
本发明的一些方案中,上述式(III'-2)中为双键,T₁选自CR₅,其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:



T₂选自CH和N;

T₃选自C和N;

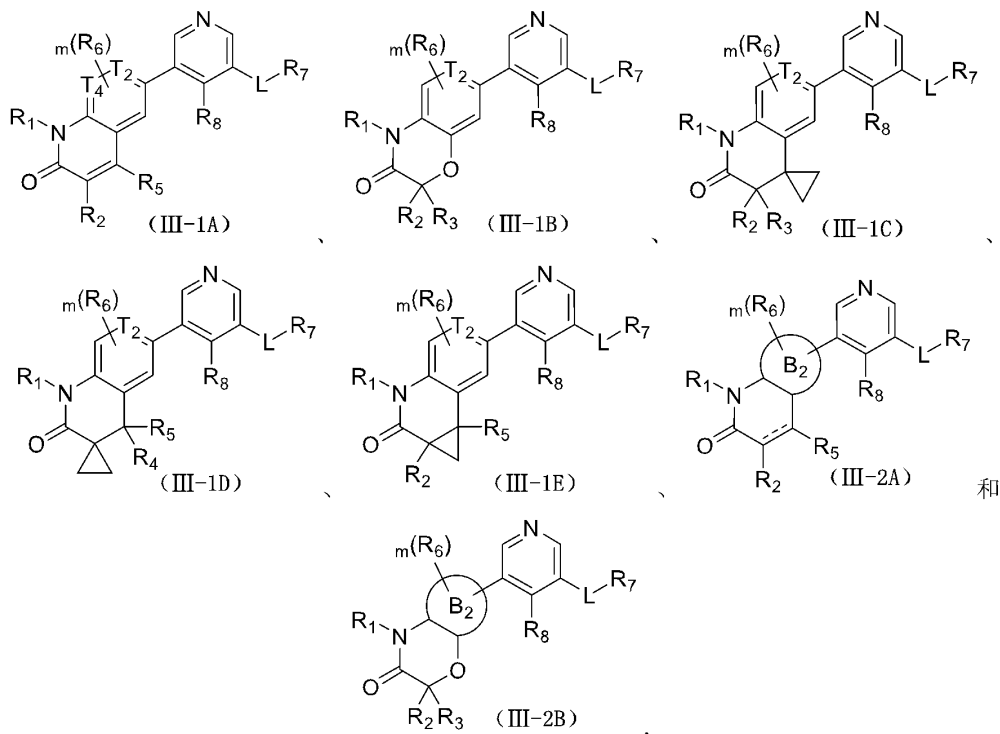


m 选自 0、1、2 和 3；

环 B₂ 选自 5 元杂芳基；

T、T₁、R₁、R₂、R₃、R₆、L、R₇ 和 R₈ 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



其中，

为单键或双键；

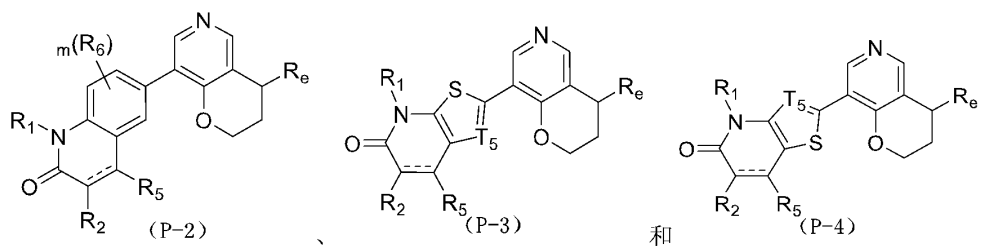
T₂ 选自 CH 和 N；

T₄ 选自 CH 和 N；

环 B₂ 选自 5 元杂芳基；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L、R₇、R₈ 和 m 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



其中，

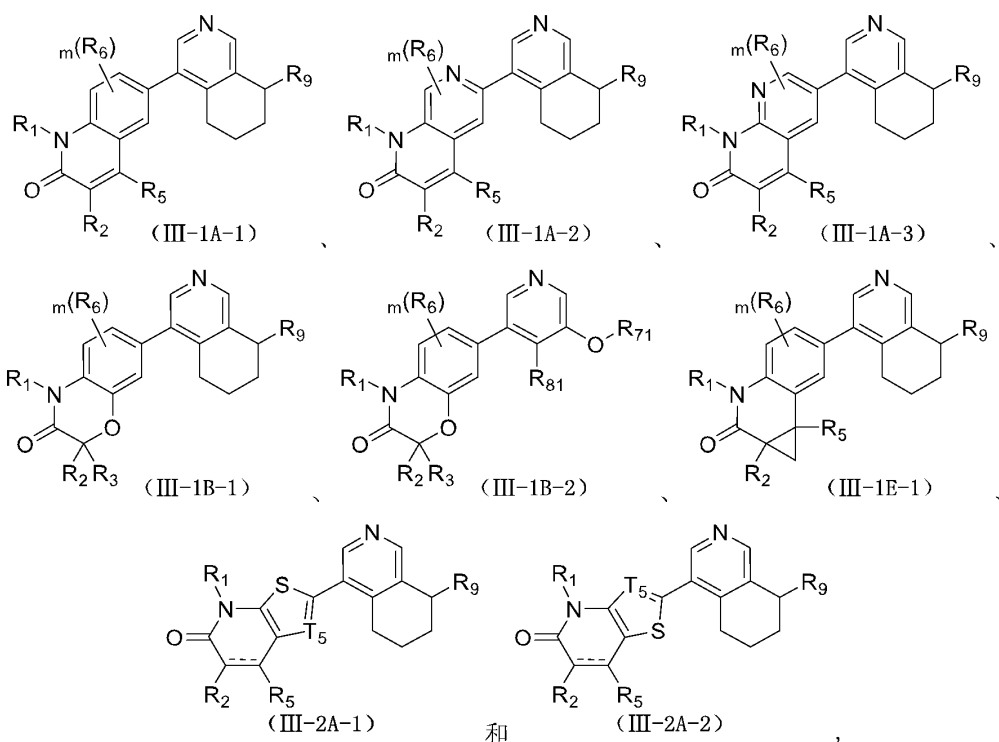
为单键或双键；

T₅ 选自 CR₆₁ 和 N；

R₆₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基；

R₁、R₂、R₅、R₆、R_e 和 m 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



其中,

为单键或双键;

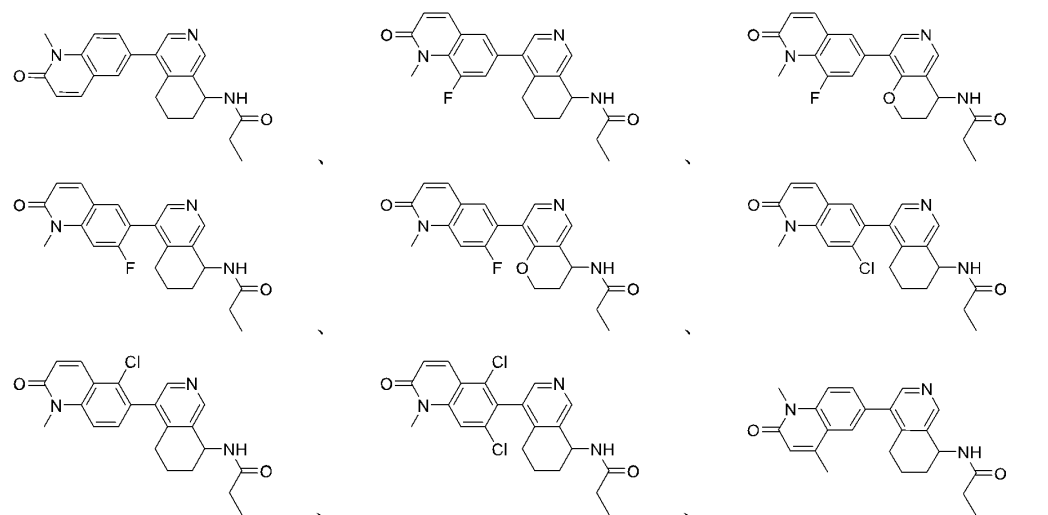
T₅ 选自 CR₆₁ 和 N;

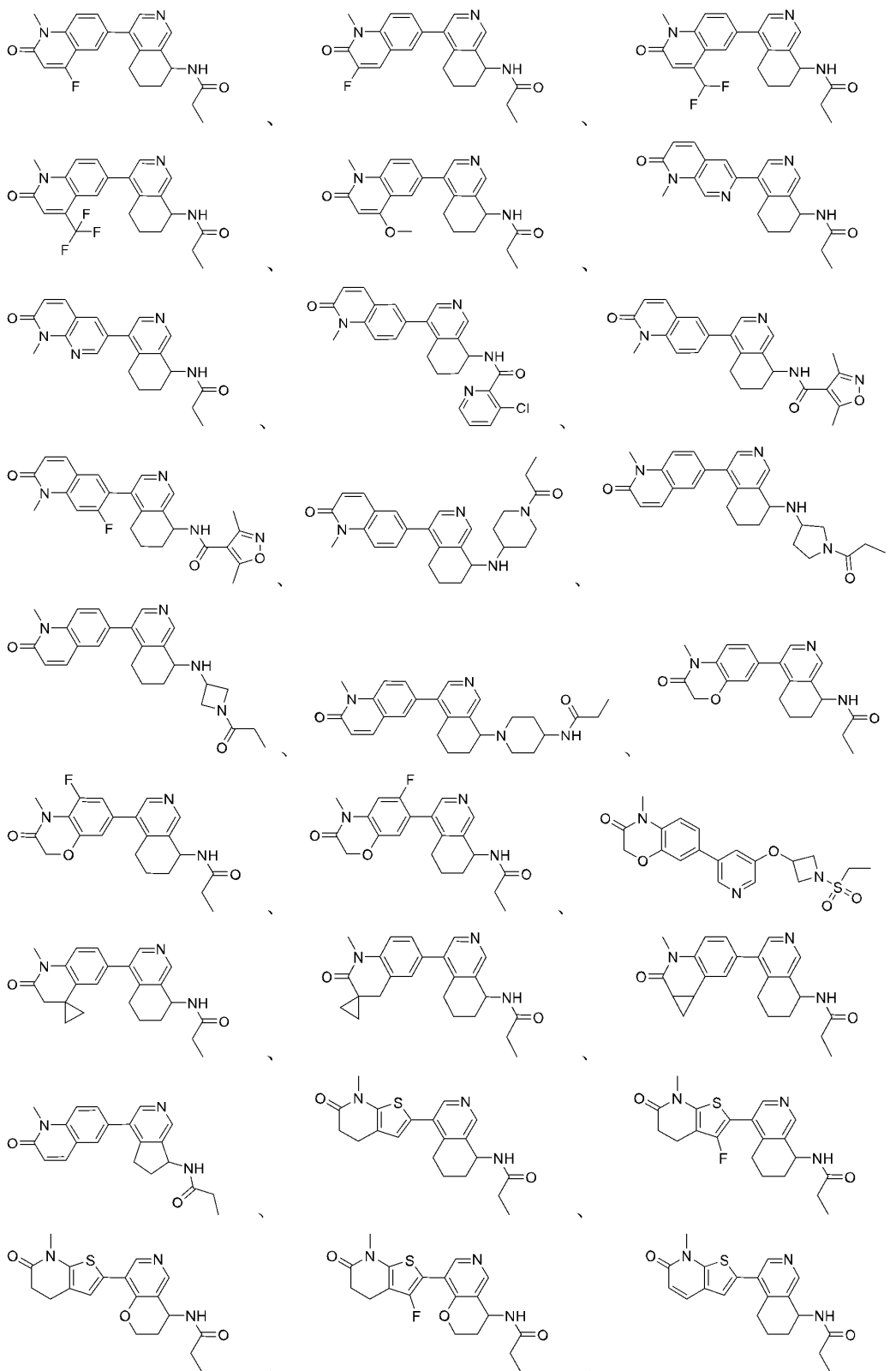
R₆₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

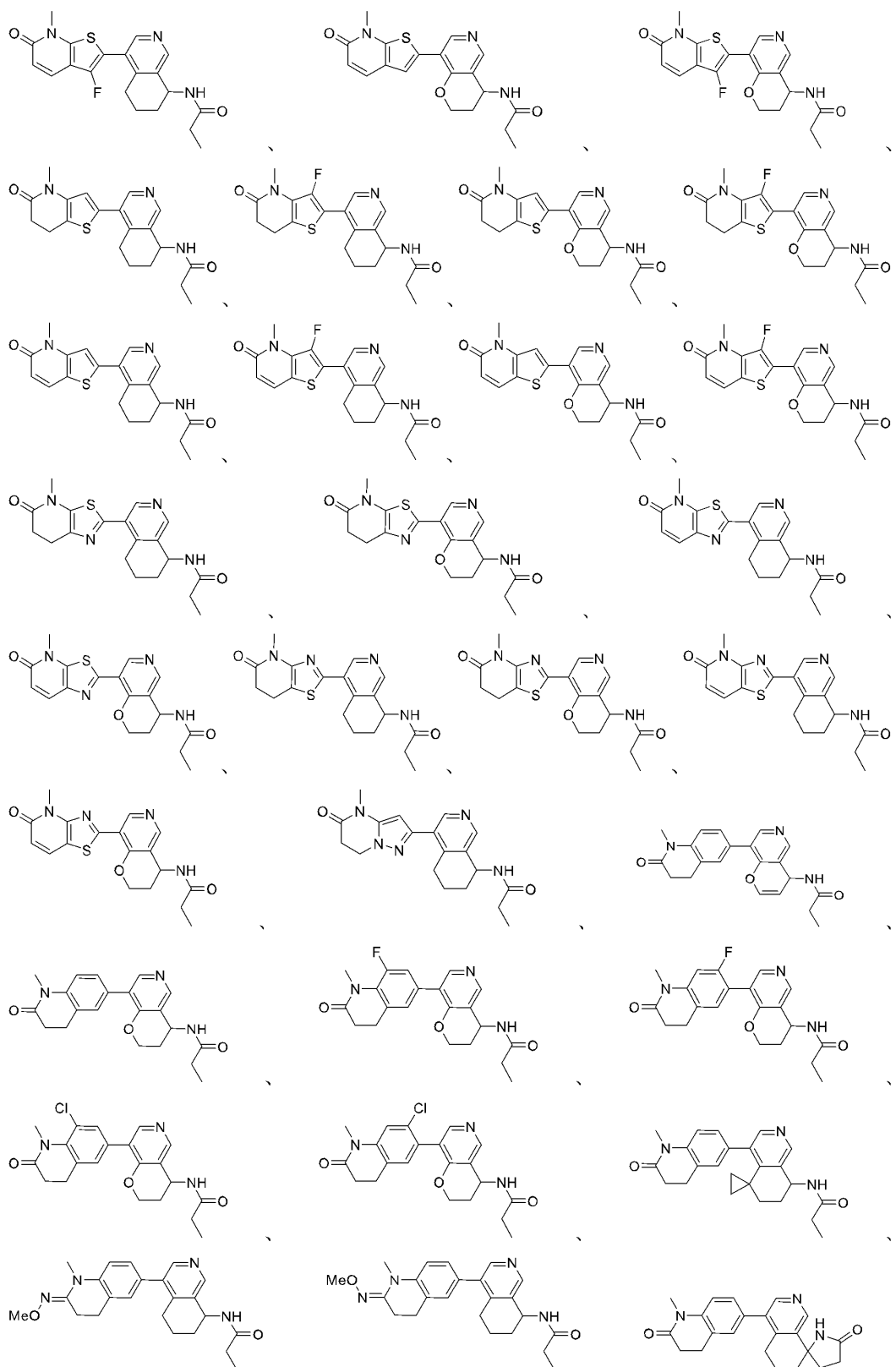
R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₉、R₇₁、R₈₁ 和 m 如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

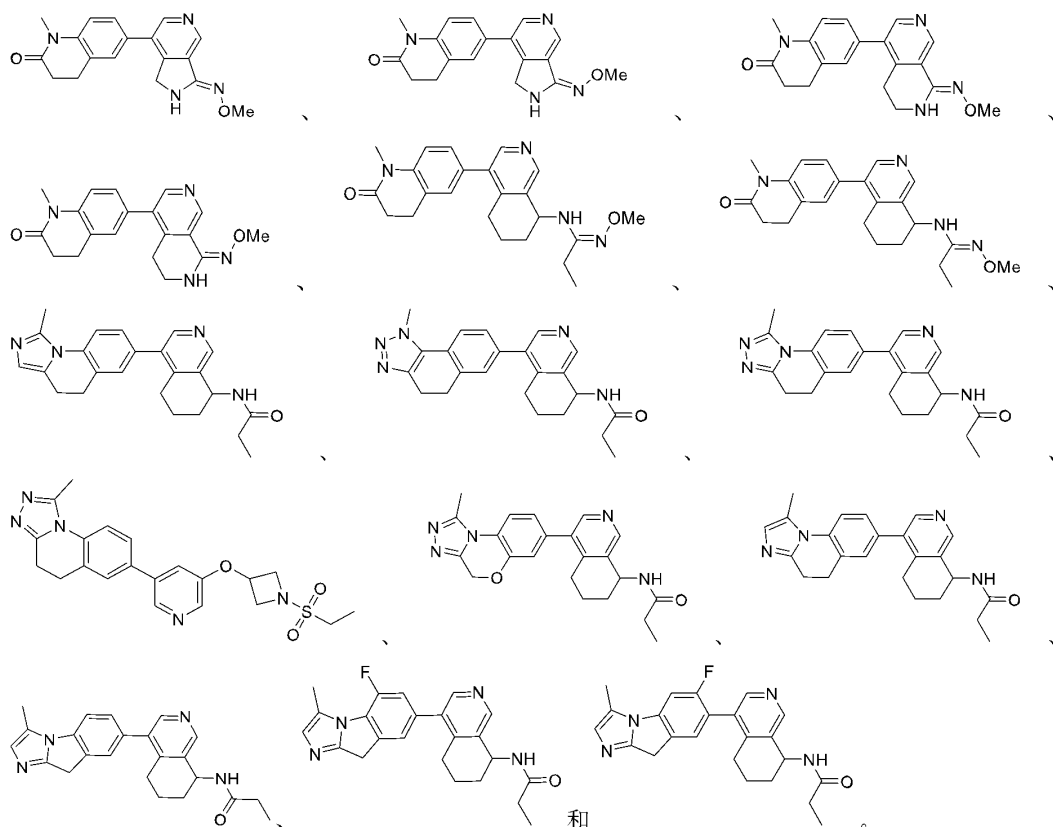
本发明还提供了下式所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



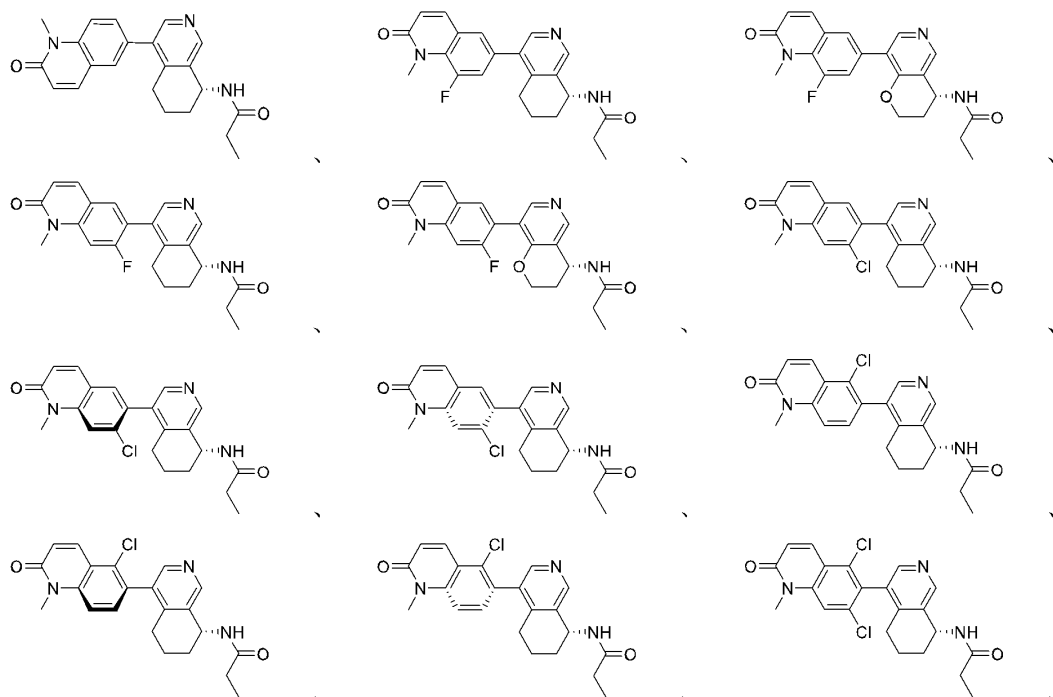


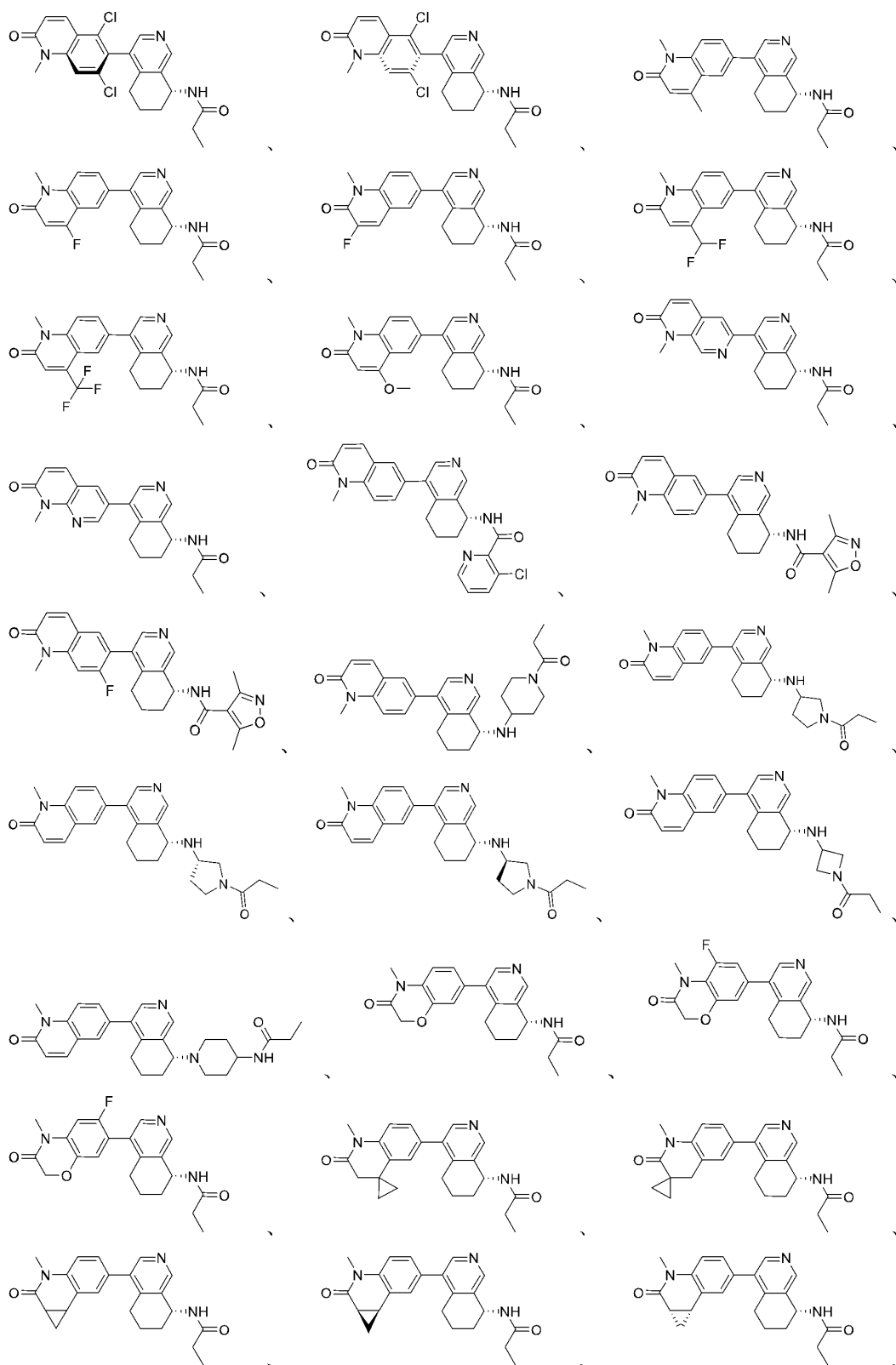


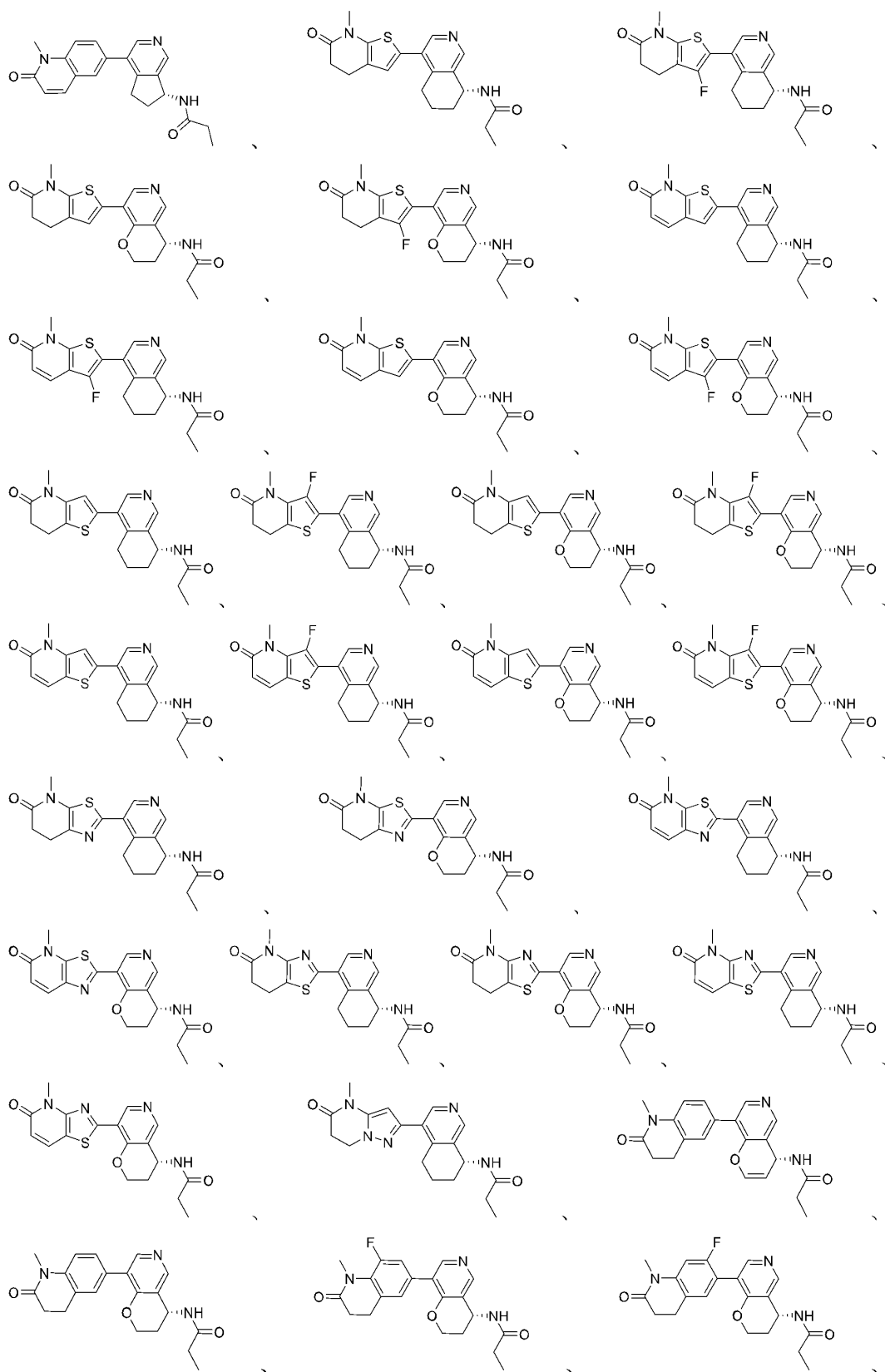
24

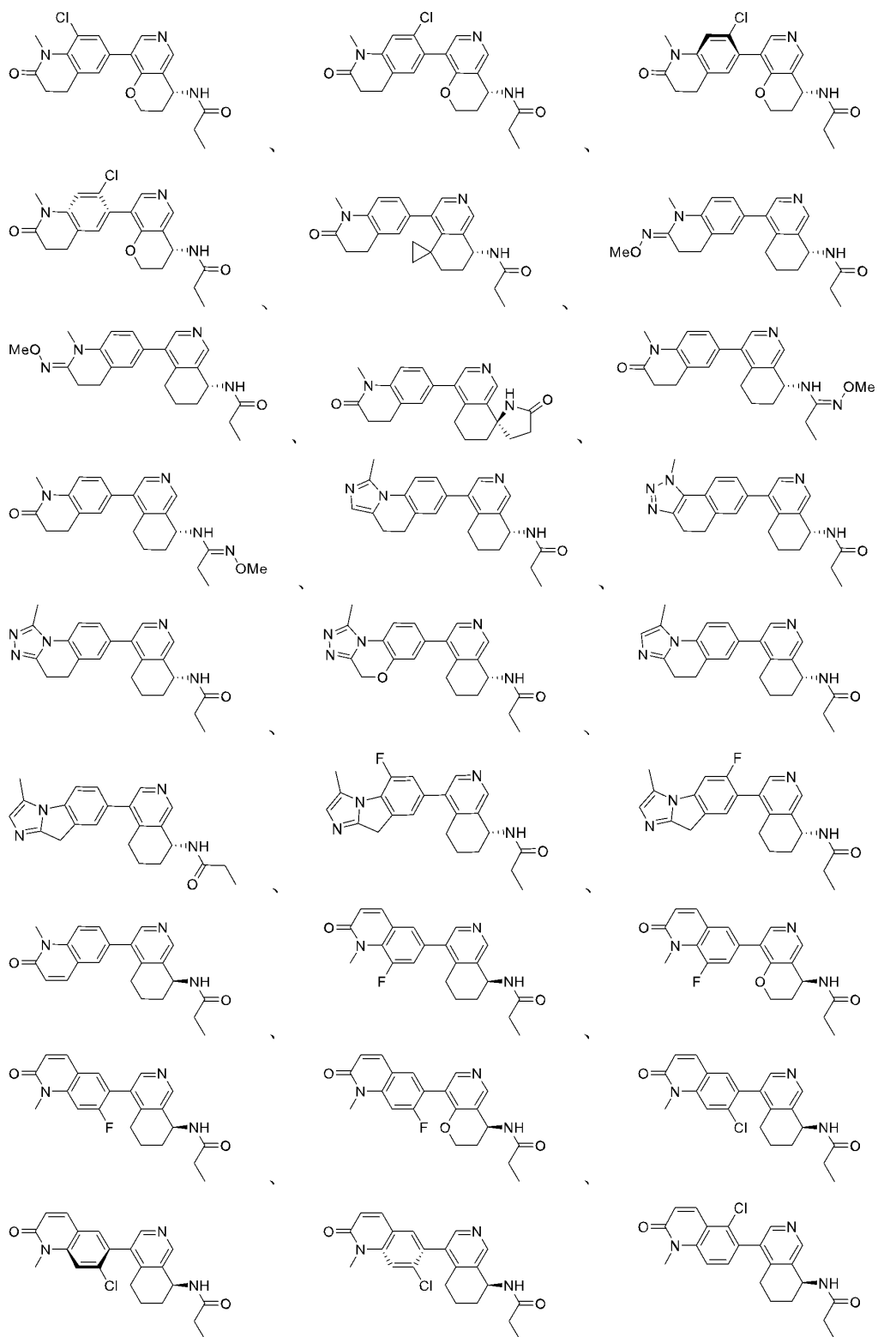


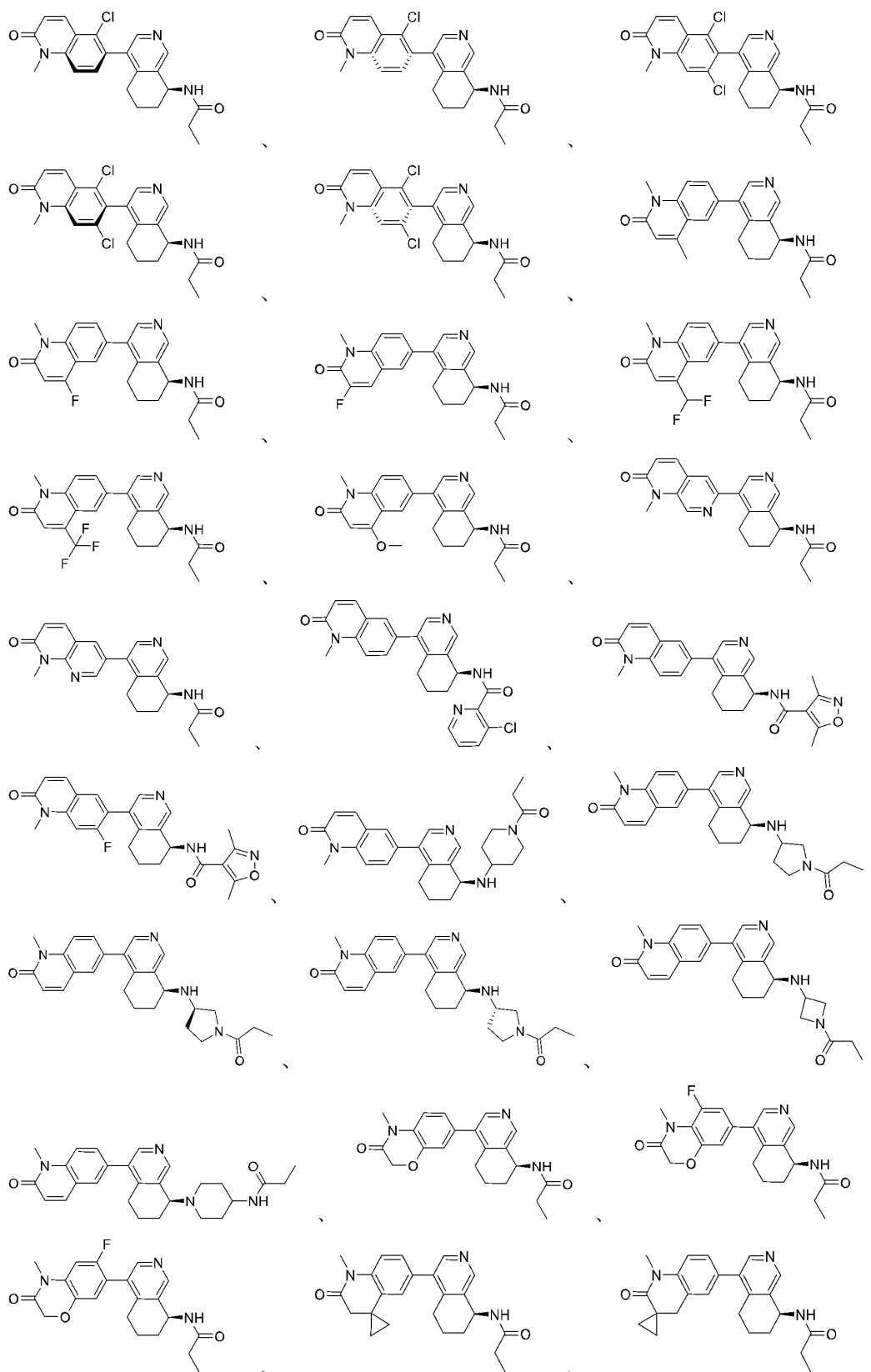
本发明还提供了下式所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

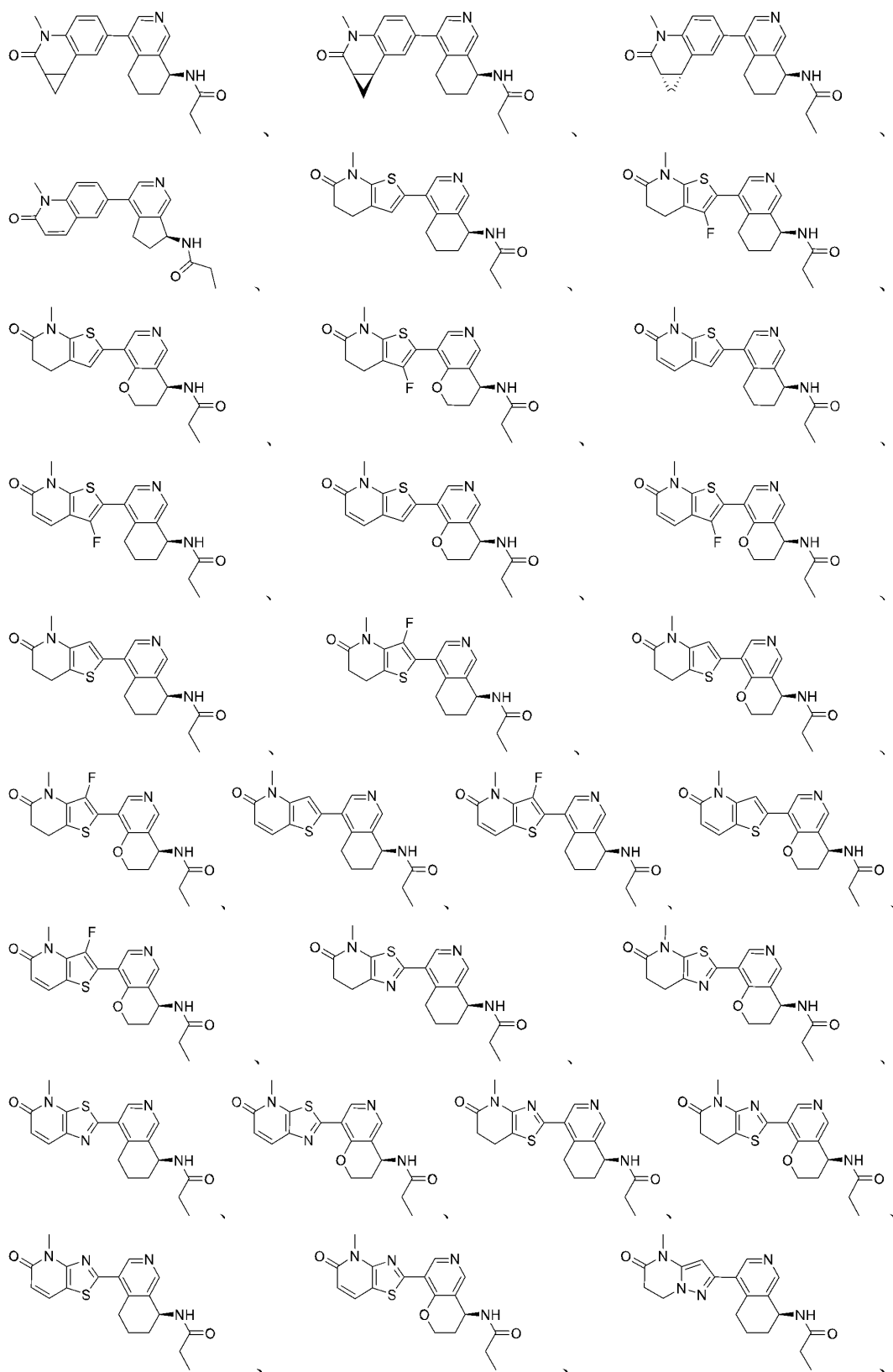


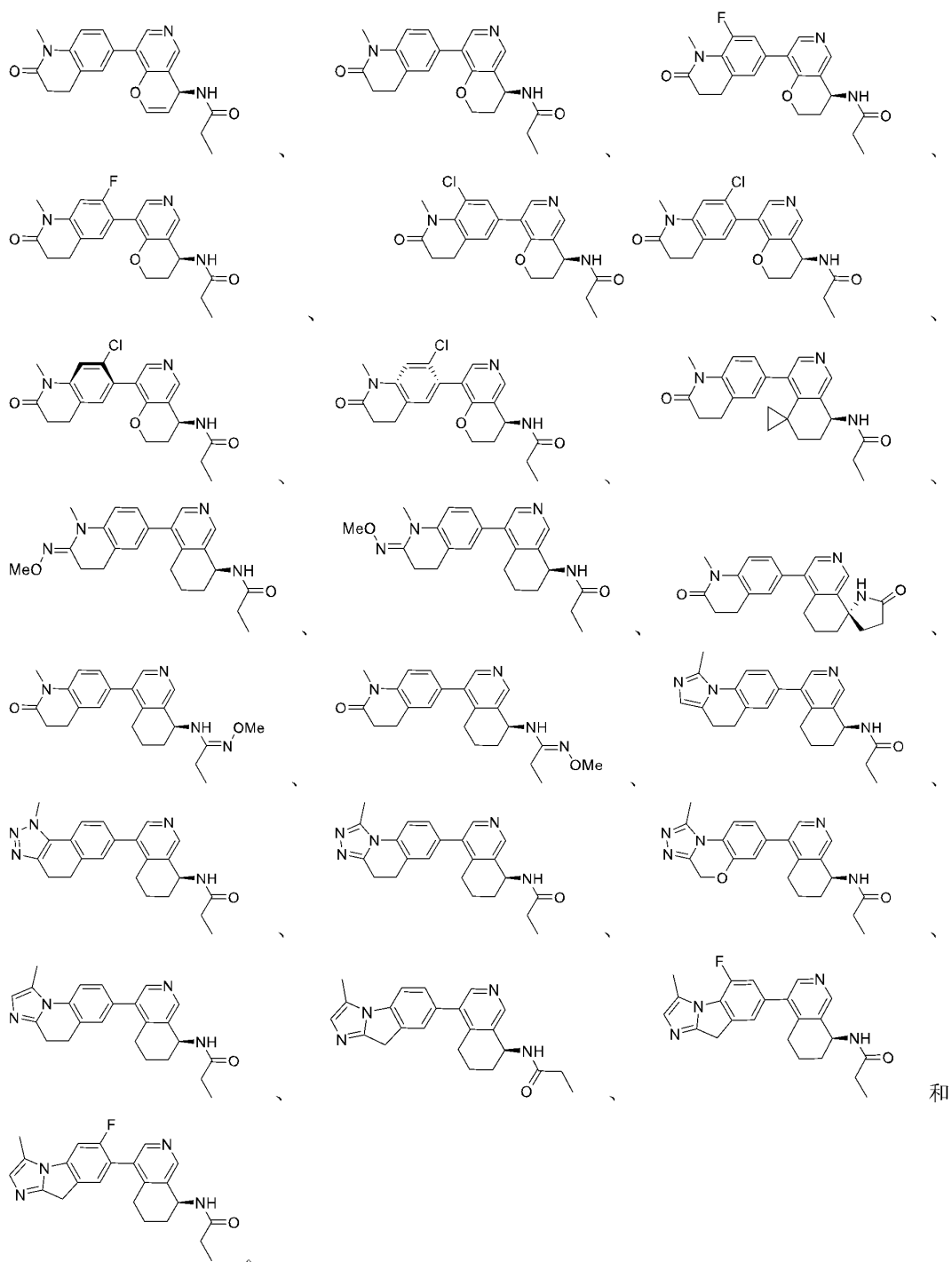












本发明还提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗与醛固酮合酶抑制剂相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗难治性高血压的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物具有较高的 CYP11B2 酶抑制活性，对 CYP11B1 的抑制作用弱，具有优异的选择

性，且几乎不影响皮质醇的合成，临床具有更好的安全性；本发明化合物还具备较好的体内药代动力学性质，生物利用度高，体内清除慢，半衰期长，口服吸收好，满足一天一次口服给药；本发明化合物为高渗透性、低外排的化合物，与不同种属血浆蛋白中等结合，血浆游离药物比例适中，具有良好的成药性；本发明化合物在人肝微粒体中表现出低清除率，具有较好的代谢稳定性，对 CYP 酶 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 无抑制作用，发生药物药物相互作用风险极低。

定义和说明

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

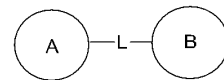
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

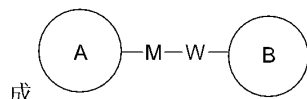
当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如-A-(R)₀ 表示该结构实际上是-A。

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

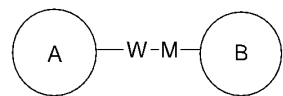
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，当连接基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构



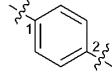
成，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



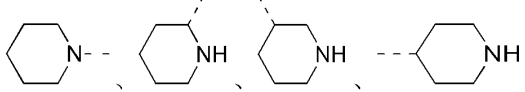
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的, 且可连接位点存在 H 原子时, 则连接化学键时, 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。

例如 $-\text{OCH}_3$ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连; $-\text{NH}-$ 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;

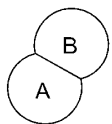
 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连;

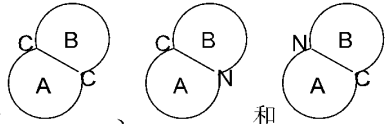
 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连, 至少包括

 这 4 种连接方式,

即使 $-\text{N}-$ 上画出了 H 原子, 但是  仍包括  这种连接方式的基团, 只是在连接 1 个化学键时, 该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定, 没有特别定义说明时, 当环 A 与环 B 稠合, 其共用一个键, 所述键上的原子可

以是 C 也可以是 N 原子, 例如,  中 A 与 B 稠合键上原子可以是 C 也可以是 N, 包括但不限于

 和

除非另有规定, 环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

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

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

除非另有规定, 术语“ C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。其可以是一价、二价或者多价。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 和 C_2 烷氧基等。 C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基) 等。

除非另有规定, 术语“ C_{1-3} 烷基氨基”表示通过氮原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷基氨基包括 C_{1-2} 、 C_3 和 C_2 烷基氨基等。 C_{1-3} 烷基氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2(\text{CH}_3)_2$ 等。

除非另有规定, 术语“ C_{1-3} 卤代烷基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷基和多卤代烷基。所述 C_{1-3} 卤代烷基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 、 C_2 和 C_1 卤代烷基等。 C_{1-3} 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、五氯乙基、3-溴丙基等。

除非另有规定, 术语“ C_{1-3} 卤代烷氧基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷氧基和多卤代烷氧

基。所述 C_{1-3} 卤代烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 、 C_2 和 C_1 卤代烷氧基等。 C_{1-3} 卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、3-溴丙氧基等。

除非另有规定,“ C_{5-6} 环烷基”表示由 5 至 6 个碳原子组成的饱和或部分饱和的环状碳氢基团,其为单环体系,所述 C_{5-6} 环烷基包括 C_5 和 C_6 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{5-6} 环烷基的实例包括,但不限于,环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定,“ C_{3-5} 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和或部分饱和的环状碳氢基团,其为单环体系,所述 C_{3-5} 环烷基包括 C_3 、 C_4 和 C_5 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-5} 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等。

除非另有规定,术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中,碳原子任选地被氧代(即 $C(O)$),氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“4-6 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。

除非另有规定,术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中,碳原子任选地被氧代(即 $C(O)$),氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“4-6 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基等。5-6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。

除非另有规定,本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括 N -吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基(包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基(包括 N -咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基(3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定,本发明术语“5 元杂芳环”和“5 元杂芳基”可以互换使用,术语“5 元杂芳基”表示由 5 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和

S(O)_p, p 是 1 或 2)。5 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、

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

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

本发明采用下述缩略词: *eq* 代表当量、等量; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺; Boc 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团; r.t. 代表室温; TFA 代表三氟乙酸; 伊顿试剂代表 7.5% 五氧化二磷的甲磺酸溶液; PEG 表示聚乙二醇; solutol 表示聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯; C_{max} 为最大浓度; AUC 为口服暴露量; T_{1/2} 为半衰期; V_{dss} 为稳态分布容积; CL 为清除率。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

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

附图说明

图1. 化合物1A和CYP11B2蛋白的结合模式图。

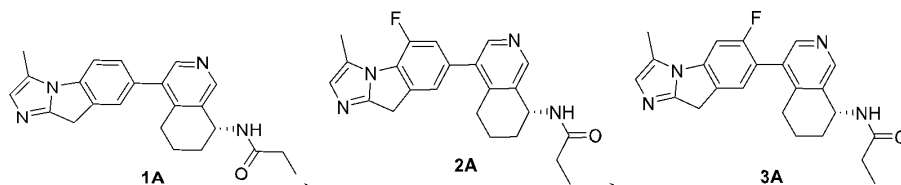
图2. 化合物2A和CYP11B2蛋白的结合模式图。

图3. 化合物3A和CYP11B2蛋白的结合模式图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

计算例 1



分子对接过程是通过使用 Maestro (Schrödinger 版本 2022-1) 中的 Glide SP[1] 和默认选项进行的。选择 CYP11B2 的共晶体结构 (PDB ID: 4ZGX) 作为对接模板。为了准备蛋白质, 使用 Maestro[2] 的蛋白质准备向导模块添加氢原子, 并使用 OPLS4 力场。对于配体的准备, 使用 LigPrep 模块生成了分子

的三维结构, 并进行了能量最小化[3], 使用ConfGen模块对小分子构象进行搜索[4]。使用Glide中的Receptor Grid Generation模块生成对接需要的格点 (grid) 文件, 以晶体结构中的配体作为对接盒子的中心。分析蛋白质受体与配体的相互作用类型, 然后根据计算得到的对接打分和结合模式选择挑选潜力大的分子进行合成测试。化合物1A、2A、3A的结合模式图如图1、图2、图3所示。

[1] Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

[2] Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

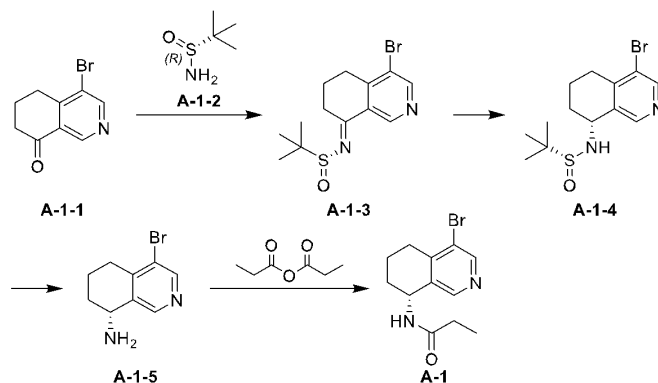
[3] LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

[4] ConfGen, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

结论: 本发明化合物与 CYP11B2 蛋白有较好的结合。

参考例 1: 片段 A-1

合成路线:



步骤 1: 化合物 A-1-3 的合成

将 A-1-1 (19 g, 84.04 mmol) 和四氢呋喃 (250 mL) 加入反应瓶中, 搅拌溶解后加入 A-1-2 (12.22 g, 100.85 mmol), 随后滴加钛酸四乙酯 (57.51 g, 252.13 mmol)。反应于 75℃ 下搅拌 16 小时。加入 400 mL 乙酸乙酯、800 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤三次 (每次 100 mL)。收集滤液, 分液, 水相用 400 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相。有机相用 800 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 A-1-3 粗品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 1.96 - 2.16 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H)。

步骤 2: 化合物 A-1-4 的合成

向反应瓶中加入 A-1-3 (11.13 g, 33.80 mmol)、四氢呋喃 (100 mL), 置换氮气。在 0℃ 下滴加 9-硼双环[3.3.1]壬烷 (0.5 M 的四氢呋喃溶液, 169.02 mL), 随后缓慢升温至 25℃ 反应 16 小时。向反应液中依次加入饱和氯化铵水溶液 (250 mL), 250 mL 水, 水相用 500 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相用饱和食盐水洗涤 (1000 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 25% 至 100%) 分离纯化得到 A-1-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 3.18 - 3.31 (m, 1 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.62 (ddd, *J* = 18.51, 9.60, 6.53 Hz, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.23 (s, 9 H)。

步骤 3: 化合物 A-1-5 的合成

将 A-1-4 (8.31 g, 25.09 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 28℃ 下加入氯化氢/乙酸乙酯 (2 M, 160 mL) 搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤饼用 3 mL 乙酸乙酯淋洗。收集滤饼, 干燥, 得到粗品 A-1-5 的盐酸盐。ESI-LCMS: *m/z* = 226.8, 228.9 [*M*+1]⁺。

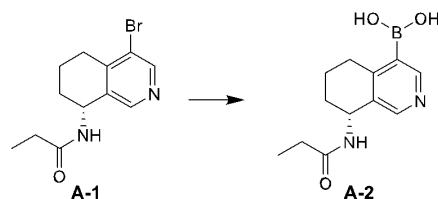
步骤 4: 化合物 A-1 的合成

将 A-1-5 的盐酸盐 (7.67 g)、二氯甲烷 (150 mL)、三乙胺 (8.83 g, 87.30 mmol) 依次加入反应瓶

中, 搅拌溶解后加入丙酸酐 (5.68 g, 43.65 mmol), 在 28℃ 下搅拌 16 小时。加入 400 mL 饱和氯化铵水溶液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取三次 (每次 200 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 10%) 分离纯化得到 A-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 5.74 (br d, *J* = 7.28 Hz, 1 H), 5.24 - 5.32 (m, 1 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 2.27 (q, *J* = 7.53 Hz, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.91 (dt, *J* = 12.05, 6.02 Hz, 2 H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H), 1.21 (t, *J* = 7.65 Hz, 3 H)。[α]_D²⁰ = +5.77 (*c* 1.0, MeOH)。

参考例 2: 片段 A-2

合成路线:

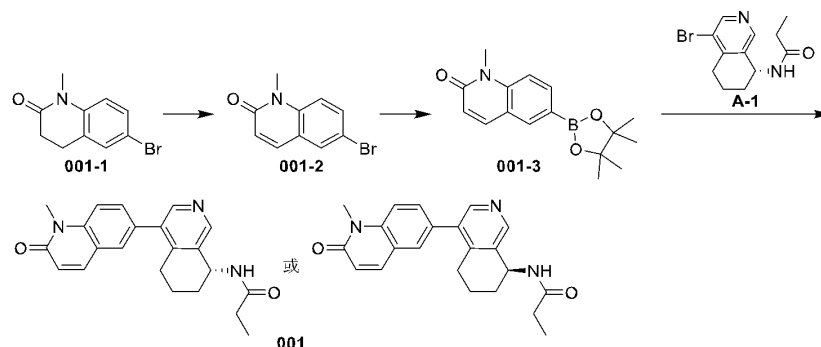


步骤 1: 化合物 A-2 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (70 mg, 247.21 μmol), 硼酸三异丙酯 (155.75 mg, 828.14 μmol) 和四氢呋喃 (3.5 mL), 置换氮气, 于 -78℃ 下, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 247.21 μL), 于 -78℃ 搅拌 2 小时。向反应液中滴加甲醇 (3.5 mL), 得到 A-2 的甲醇溶液, 现制现用。ESI-LCMS: *m/z* = 249.3 [M+H]⁺。

实施例 1

合成路线:



步骤 1: 化合物 001-2 的合成

将 001-1 (1 g, 4.16 mmol)、1,2-二氯乙烷 (20 mL) 加入反应瓶中。搅拌溶解后加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.11 g, 6.25 mmol)、偶氮二异丁腈 (136.79 mg, 833.00 μmol), 将反应至于 80℃ 下搅拌 4 小时。加入 20 mL 水, 分液, 二氯甲烷萃取水相三次 (每次 20 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 001-2 粗品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (d, *J* = 2.26 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 9.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 9.54 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 2.51 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 9.54 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 001-3 的合成

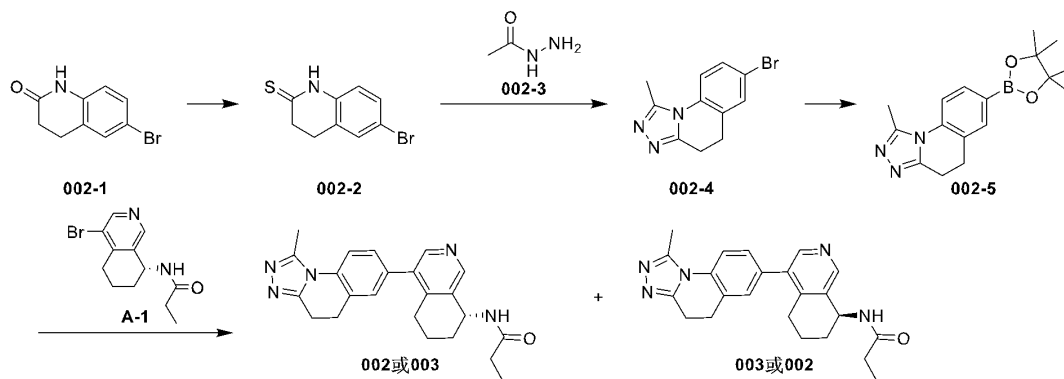
将 001-2 (1.6 g, 6.72 mmol)、双联噻哪醇硼酸酯 (2.56 g, 10.08 mmol)、醋酸钾 (1.98 g, 20.16 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL) 分别加入反应瓶中, 置换氮气后加入 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷 (274.41 mg, 336.02 μmol)。反应至于 80℃ 下搅拌 2 小时。加入 30 mL 乙酸乙酯搅拌稀释, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 30 mL 洗涤, 收集有机相浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0% - 20%) 分离纯化得到 001-3。ESI-LCMS: *m/z* = 286.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 001 的合成

将 001-3 (191.33 mg, 670.99 μmol)、A-1 (190 mg, 670.99 μmol)、乙醇 (2.5 mL) 加入反应瓶中, 溶解后再加入碳酸钠 (142.50 mg, 1.34 mmol)、水 (0.5 mL)。置换氮气后加入四三苯基膦钾 (38.77 mg, 33.55 μmol)。将反应至于 80°C 下搅拌 16 小时。加入 20 mL 半饱和食盐水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次 (每次 10 mL), 合并有机相用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20:1) 分离纯化后, 再经过手性分离[手性柱: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 乙醇 (0.1%氨水):45%, 等梯度洗脱]得到化合物 001。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 6.77 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 5.84 (br d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 5.32 - 5.40 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.55 - 2.71 (m, 2 H), 2.29 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 1.23 (t, $J=7.65$ Hz, 3 H); ESI-LCMS: $m/z = 362.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralcel OD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B:乙醇 (0.05% 二乙胺) 梯度: B% = 5%~40% (洗脱 4min), 40% (洗脱 2 min), 5% (洗脱 2 min); 流速: 2.5mL/min 柱温: 35°C; 压力: 1500 psi。ee = 99.52%, 保留时间 4.686 分钟。

实施例2

合成路线:



步骤 1: 化合物 002-2 的合成

向反应瓶中加入 002-1 (6 g, 26.54 mmol) 的 1,4-二氧六环 (60 mL) 溶液, 加入劳森试剂 (7.51 g, 18.58 mmol), 抽换氮气, 升温至 110°C 搅拌 2 小时。反应液浓缩, 加入 10 mL 二氯甲烷, 减压浓缩得到粗品。向粗品加入 12 mL 二氯甲烷, 搅拌 0.5 小时, 过滤, 得到 002-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.84 (br s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 002-4 的合成

向反应瓶中加入 002-2 (540 mg, 2.23 mmol)、002-3 (198.26 mg, 2.68 mmol), 环己醇 (10.4 mL), 置换氮气, 升温至 120°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 5 mL 水、10 mL 乙酸乙酯, 萃取, 分液收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取三次 (每次 10 mL)。合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤两次 (每次 10 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚:(乙酸乙酯/甲醇 = 5/1) = 1:0~0:1) 分离纯化得到 002-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 002-5 的合成

向反应瓶中加入 002-4 (475 mg, 1.80 mmol)、联硼酸频那醇酯 (548.02 mg, 2.16 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL)、醋酸钾 (529.49 mg, 5.40 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (164.68 mg, 179.84 μmol)、三环己基膦 (100.87 mg, 359.68 μmol), 置换氮气后, 升温至 80°C 搅拌 12 小时。向反应液加入 10 mL 饱和食盐水, 20 mL 乙酸乙酯, 萃取, 分液收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取三次 (每次 20 mL)。合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤三次 (每次 20 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩

得到粗品。粗品经柱层析 [石油醚 : (乙酸乙酯 / 甲醇 = 5/1) = 1:0 至 0:1] 得到 002-5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); ESI-LCMS: m/z = 312.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 002 和 003 的合成

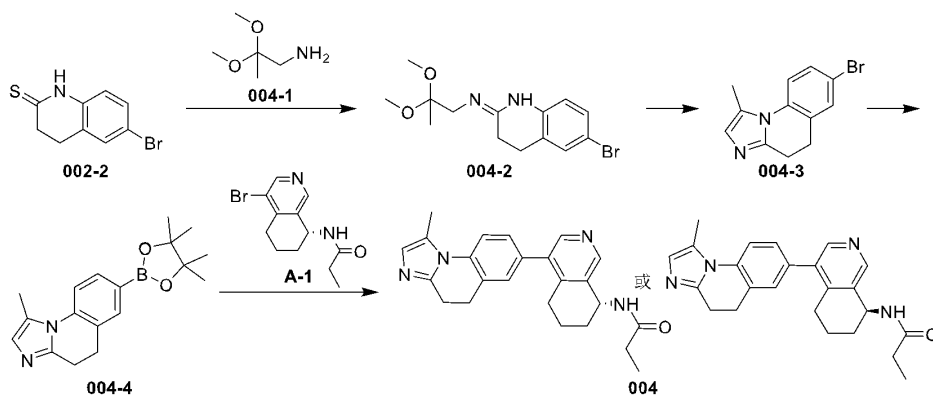
将 002-5 (56.92 mg, 127.13 μ mol)、A-1 (30 mg, 105.95 μ mol)、乙醇 (1.6 mL)、碳酸钠 (12.35 mg, 116.54 μ mol) 的水 (0.3 mL) 溶液依次加入反应瓶中, 置换氮气, 加入四(三苯基膦)钯 (3.67 mg, 3.18 μ mol), 置换氮气, 升温至 85℃ 搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 分离纯化得到粗品。再经过手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 乙醇(0.1%氨水): 30%, 等梯度洗脱), 得 002 和 003。再用 SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界 CO₂ B: 乙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液; 梯度: A/B = 90/10 (0 min), 90/10 (0.5 min), 50/50 (3.5 min), 50/50 (4.5 min), 90/10 (5.0 min); 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 2000 psi) 测 ee 值。

化合物 002: ESI-LCMS: m/z = 388.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (br t, J = 5.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ee = 100%, 保留时间: 3.778 分钟。

化合物 003: ESI-LCMS: m/z = 388.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (br t, J = 5.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ee = 99.86%, 保留时间: 4.024 分钟。

实施例 3

合成路线:



步骤 1: 化合物 004-2 的合成

向反应瓶中加入 002-2 (2 g, 8.26 mmol)、004-1 (1.48 g, 12.39 mmol)、醋酸银 (2.76 g, 16.52 mmol, 846.06 μ L) 和乙腈 (20 mL), 25℃ 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 乙腈 10 mL 淋洗滤饼。收集滤液, 浓缩得到 004-2 粗品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.22 (s, 4H), 1.42 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 004-3 的合成

向反应瓶中加入 004-2 (3 g, 9.17 mmol)、盐酸 (12 M, 15 mL) 和水 (5 mL), 于 80℃ 下搅拌 5 小时。向反应液中滴加饱和碳酸氢钠水溶液, 调节 pH 至 7~8, 加入二氯甲烷萃取三次 (每次 10 mL), 分液, 收集有机相。浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~0:1) 分离纯化得到 004-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 004-4 的合成

向反应瓶中加入 004-3 (230 mg, 874.08 μmol)、联硼酸频那醇酯 (443.93 mg, 1.75 mmol)、醋酸钾 (257.35 mg, 2.62 mmol)、三环己基膦 (49.02 mg, 174.82 μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (80.04 mg, 87.41 μmol) 和 1,4-二氧六环 (7.5 mL), 置换氮气后, 于 80°C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL)、乙酸乙酯 (5 mL), 过滤, 滤液乙酸乙酯萃取三次 (每次 5 mL), 分液, 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 004-4 粗品。ESI-LCMS: $m/z = 311.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

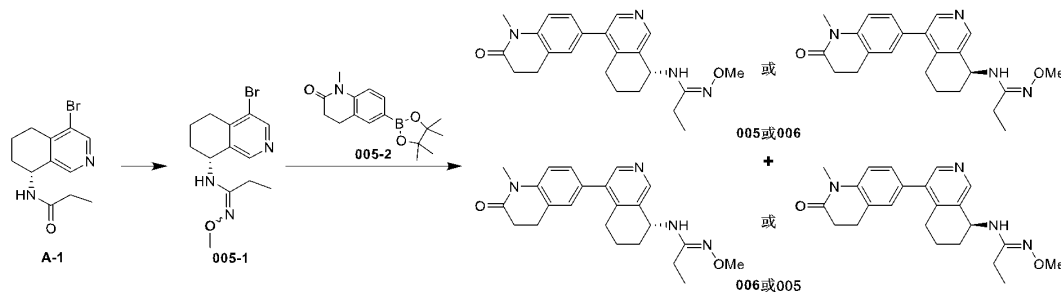
步骤 4: 化合物 004 的合成

将 004-4 (65.73 mg, 211.89 μmol)、A-1 (40 mg, 141.26 μmol)、乙醇 (3.2 mL)、碳酸钠 (16.47 mg, 155.39 μmol) 的水 (0.52 mL) 溶液依次加入反应瓶中, 置换氮气, 再加入四三苯基磷钯 (4.90 mg, 4.24 μmol), 置换氮气, 于 85°C 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品先经过制备薄层层析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1) 分离后, 再经过手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30 mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度洗脱: 30% 异丙醇 (0.1% 氨水)) 得到 004。

ESI-LCMS: $m/z = 387.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.53$ (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.57 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 4H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.23 (br t, $J = 7.5$ Hz, 3H); SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 90/10 (0min), 90/10 (0.5min), 50/50 (3.5min), 50/50 (4.5min), 90/10 (5.0min); 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 2000 psi; $ee = 100\%$, 保留时间: 4.144 分钟。

实施例 4

合成路线:



步骤 1: 化合物 005-1 的合成

向反应瓶中加入 A-1 (0.1 g, 353.15 μmol)、甲氧基胺盐酸盐 (38.34 mg, 459.1 μmol)、三氯氧磷 (119.12 mg, 776.94 μmol) 和甲苯 (1 mL), 于 90°C 搅拌 10 小时。反应液浓缩, 将浓缩液缓慢倒入水中 (2 mL), 滴加饱和碳酸钠水溶液调节 pH 至 9~10, 用二氯甲烷萃取三次 (每次 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 005-1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.53 - 4.62 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 2.38 (qd, $J = 7.48, 3.69$ Hz, 2H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 1.77 - 1.91 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 005 和 006 的合成

将 005-1 (100 mg, 320.30 μmol)、005-2 (110.37 mg, 384.36 μmol)、乙醇 (4.5 mL)、水 (1.5 mL)、碳酸钠 (37.34 mg, 352.33 μmol) 依次加入反应瓶中, 置换氮气, 再加入四三苯基磷钯 (11.10 mg, 9.61 μmol), 置换氮气, 于 85°C 搅拌 12 小时。反应液过滤, 二氯甲烷 (5 mL) 淋洗滤饼, 收集滤液浓缩, 得到粗品。粗品经制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1)、制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge

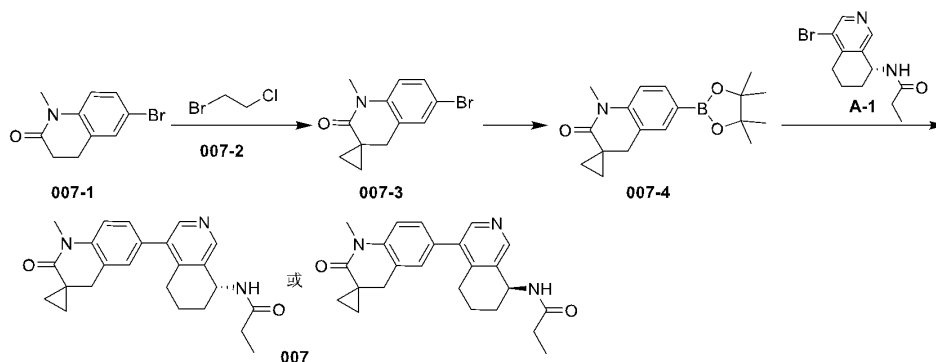
BEH C18 100*30mm*10 μ m;流动相:[水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈];梯度:乙腈%:20%-50%、手性分离(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10 μ m);流动相:[A:超临界二氧化碳-B:异丙醇(0.1%氨水)];等梯度洗脱:35% B),分离纯化得到 005 和 006。再用 SFC 检测方法:(色谱柱:Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μ m;流动相:A:CO₂, B:甲醇[0.2% 7M 氨的甲醇溶液];梯度:A:B=60:40;流速:4 mL/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;压力:1800 psi)。

化合物 **005**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 5.34 (br d, J = 10.13 Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.91 - 3.00 (m, 2 H), 2.72 (br t, J = 7.32 Hz, 3 H), 2.33 - 2.45 (m, 2 H), 2.11 (br s, 1 H), 1.89 (br d, J = 7.00 Hz, 1 H), 1.74 - 1.87 (m, 3 H), 1.30 (t, J = 7.44 Hz, 3 H). ESI-LCMS: m/z = 393.2 [M+H]⁺; ee = 99.98%, 保留时间: 0.805 分钟。

化合物 **006**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.59 (br s, 1 H), 8.22 - 8.37 (m, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 5.34 (br d, J = 10.39 Hz, 1 H), 4.60 - 4.66 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.96 (t, J = 7.42 Hz, 2 H), 2.69 - 2.75 (m, 3 H), 2.36 - 2.42 (m, 2 H), 2.08 (br dd, J = 6.99, 1.92 Hz, 1 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 1.74 - 1.83 (m, 3 H), 1.29 - 1.32 (m, 3 H); ESI-LCMS: m/z = 393.2 [M+H]⁺; ee = 100%, 保留时间: 0.510 分钟。

实施例 5

合成路线:



步骤 1: 化合物 007-3 的合成

向反应瓶中加入 007-1 (3 g, 12.49 mmol) 和四氢呋喃 (15 mL), 抽换氮气, 降温至 0 $^{\circ}$ C, 滴加双三甲基硅基胺基锂 (1 M, 14.99 mL), 于 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 缓慢滴加 007-2 (5.38 g, 37.48 mmol) 的四氢呋喃 (9 mL) 溶液, 于 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 升温至 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。向反应液加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯萃取三次 (每次 20 mL), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 6:1) 分离纯化得到 007-3。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 007-4 的合成

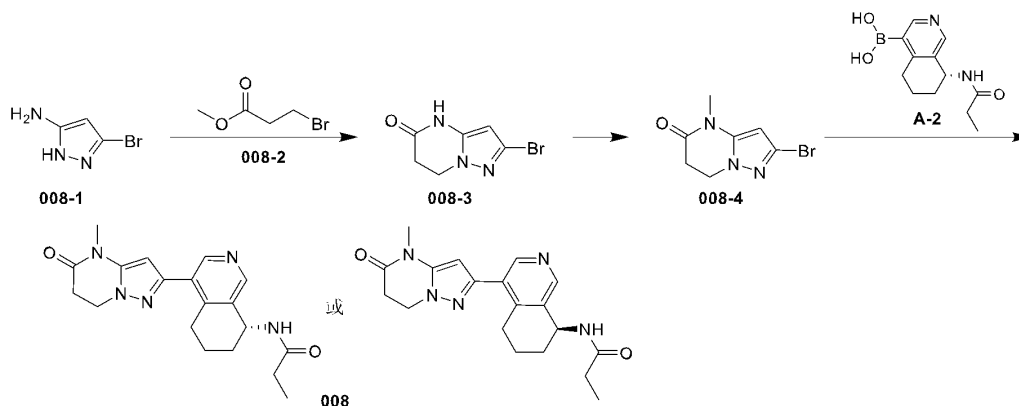
向反应瓶中依次加入 007-3 (190 mg, 713.93 μ mol)、联硼酸频那醇酯 (271.94 mg, 1.07 mmol)、1,4-二氧六环 (4 mL)、醋酸钾 (140.13 mg, 1.43 mmol), 抽换氮气, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (58.30 mg, 71.39 μ mol), 于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。向反应液加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯, 萃取三次 (每次 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 分离纯化得到 007-4。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H)。

步骤 3: 化合物 007 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (100 mg, 353.15 μmol)、007-4 (132.73 mg, 423.78 μmol)、乙醇(8.5 mL)、碳酸钠 (41.17 mg, 388.47 μmol) 的水 (1.42 mL) 溶液, 置换氮气, 加入四三苯基磷钼 (12.24 mg, 10.59 μmol), 于 85 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。向反应液加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (每次 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1), 手性分离 (手性柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 40%异丙醇(0.1%氨水)) 得到 007。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.85 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.69 (td, J = 6.0, 15.7 Hz, 2H), 2.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)。ESI-LCMS: m/z = 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 检测方法: (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 异丙醇[0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = 95/5 (0 min), 95/5 (0.2 min), 50/50 (1.2 min), 50/50 (2.2 min), 95/5 (2.6 min), 95/5 (3.0 min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800 psi)。ee = 100%, 保留时间: 1.465 分钟。

实施例 6

合成路线:



步骤 1: 化合物 008-3 的合成

向反应瓶中依次加入 008-1 (0.2 g, 1.23 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、碳酸铯 (1.09 g, 3.33 mmol)、碘化钾 (20.50 mg, 123.47 μmol), 搅拌下将 008-2 (206.19 mg, 1.23 mmol) 滴加到反应瓶中, 置换氮气, 于 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。向反应液加入水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 收集水相。向水相中加入柠檬酸水溶液调节 pH 至 3~4, 加入乙酸乙酯萃取三次 (每次 5 mL), 合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 008-3。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.02 - 10.68 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

步骤 2: 化合物 008-4 的合成

向反应瓶中依次加入 008-3 (180 mg, 833.20 μmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)、碳酸铯 (325.77 mg, 999.84 μmol)、碘甲烷 (473.05 mg, 3.33 mmol), 置换氮气, 于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时。向反应液加入水 5 mL, 乙酸乙酯 10 mL, 分液收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取三次 (每次 30 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤两次 (每次 30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 008-4。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.78 (s, 1H), 4.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

步骤 3: 化合物 008 的合成

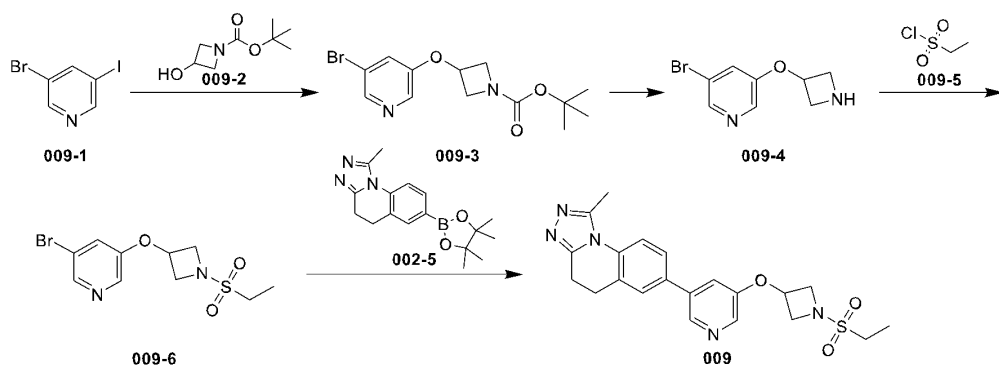
向反应瓶中依次加入 008-4 (28.28 mg, 122.94 μmol)、水 (0.7 mL)、乙腈 (2.1 mL)、甲醇 (0.7 mL)、碳酸钾 (67.96 mg, 491.77 μmol) 和 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (7.57 mg, 18.44 μmol), 置换氮

气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (4.31 mg, 6.15 μmol), 醋酸钯 (1.38 mg, 6.15 μmol), 置换氮气, 于 40℃ 滴加 A-2 粗品溶液 (根据参考例 2 的合成方法, 现制现用, 按照理论产量投料, 理论产量为 61 mg, 245.88 μmol), 于 75℃ 搅拌 12 小时。反应液过滤, 收集滤液, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 3:1) 分离纯化、手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30 mm, 10 μm); 流动相: [A: 超临界二氧化碳-B: 甲醇]; 等梯度洗脱: 45% 甲醇) 得到 008。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.30 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.22 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 354.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 超临界 CO_2 ; B: 甲醇 [0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2 min), 50/50 (1.2 min), 50/50 (2.2 min), 95/5 (2.6 min), 95/5 (3.0 min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi。ee = 99.02%, 保留时间: 1.532 分钟。

实施例 7

合成路线:



步骤 1: 化合物 009-3 的合成

向反应瓶中依次加入 009-1 (2 g, 7.04 mmol)、009-2 (2.44 g, 14.09 mmol)、碳酸铯 (4.59 g, 14.09 mmol)、甲苯 (20 mL) 和 1,10-菲罗啉 (253.91 mg, 1.41 mmol), 置换氮气, 加入碘化亚铜 (134.17 mg, 704.49 μmol), 于 110℃ 下搅拌 24 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次 (每次 50 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次 (每次 50 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1 至 1:1) 分离纯化得到 009-3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.34 (ddd, J = 0.8, 6.4, 9.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.9, 10.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 009-4 的合成

向反应瓶中依次加入 009-3 (60 mg, 182.27 μmol)、二氯甲烷 (1 mL)、三氟乙酸 (5.38 mmol, 0.4 mL), 于 20℃ 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 得到 009-4。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.56 - 8.33 (m, 2H), 8.04 (br s, 1H), 5.43 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 009-6 的合成

向反应瓶中依次加入 009-4 (60 mg, 261.92 μmol)、009-5 (50.52 mg, 392.89 μmol)、二氯甲烷 (1 mL)、*N,N*-二异丙基乙胺 (67.70 mg, 523.85 μmol), 于 25℃ 搅拌 12 小时。向反应液加入水 (1 mL)、二氯甲烷 (1 mL), 萃取分液, 收集有机相, 水相用二氯甲烷萃取 3 次 (每次 1 mL), 合并有机相用饱和食盐水洗涤两次 (每次 1 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 009-6。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.36 (d,

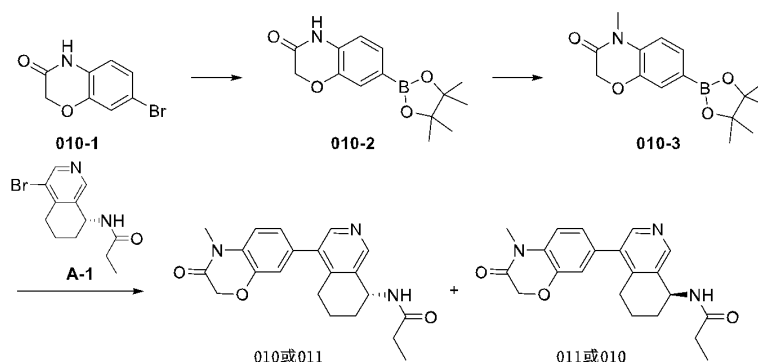
$J = 1.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 6.5, 9.7$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 4.5, 9.8$ Hz, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

步骤4: 化合物009的合成

向反应瓶中依次加入 002-5 (48.51 mg, 108.35 μ mol)、009-6 (29 mg, 90.29 μ mol)、乙醇 (2.4 mL)、碳酸钠 (10.53 mg, 99.32 μ mol) 的水溶液 (0.39 mL), 置换氮气, 再加入四三苯基磷钯 (3.13 mg, 2.71 μ mol), 置换氮气, 于 85 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 分离纯化得到 009。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.5, 9.4$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 4.8, 9.4$ Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 426.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8

合成路线:



步骤1: 化合物010-2的合成

向反应瓶中依次加入 010-1 (3 g, 13.16 mmol)、联硼酸频那醇酯 (5.08 g, 20.02 mmol)、醋酸钾 (2.01 g, 20.45 mmol)、二氧六环 (90 mL), 置换氮气, 再加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (512.73 mg, 627.85 μ mol), 于 100 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时。向反应液加入水 50 mL, 二氯甲烷 50 mL, 萃取, 分液, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 010-2。ESI-LCMS: m/z = 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤2: 化合物010-3的合成

向反应瓶中依次加入 010-2 (2.0 g, 7.27 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL)、碳酸钾 (3.01 g, 21.81 mmol)、碘甲烷 (1.50 g, 10.54 mmol), 于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。加入水 10 mL, 二氯甲烷 15 mL, 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 010-3。ESI-LCMS: m/z = 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤3: 化合物010和011的合成

向反应瓶中依次加入 010-3 粗品 (0.1 g, 345.86 μ mol)、A-1 (97.94 mg, 345.86 μ mol)、乙醇 (2 mL)、水 (0.4 mL)、碳酸钠 (36.66 mg, 345.86 μ mol), 置换氮气, 加入四三苯基磷钯 (19.98 mg, 17.29 μ mol), 于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。向反应液转移加入水 5 mL, 二氯甲烷 5 mL, 萃取, 分液, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)、手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 45% 乙醇(0.1%氨水)) 得到 010 和 011。再用 SFC 检测方法: (色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: 40% B; 流速: 4mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 压力: 1500 psi) 测 *ee* 值。

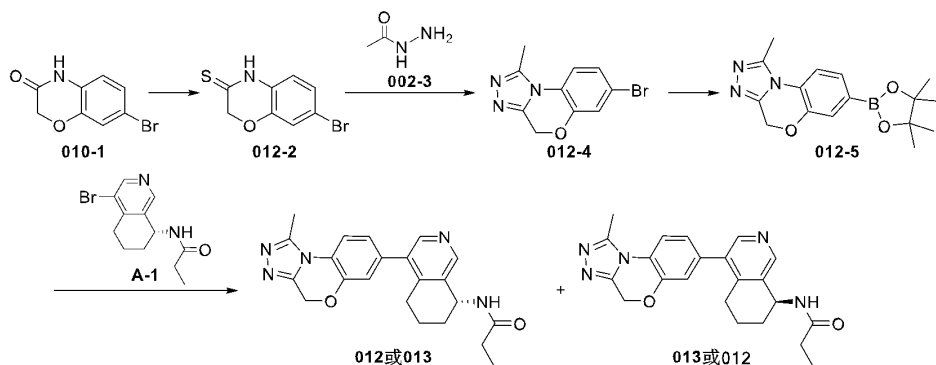
化合物 010: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 5.65 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.39 - 5.11 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.69 - 2.47 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 3H), 1.19 - 1.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H); ESI-LCMS:

$m/z = 366.1$ $[M+H]^+$; $ee = 96.72\%$, 保留时间: 0.582 分钟。

化合物 011: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.41$ (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.04 - 6.70 (m, 3H), 5.87 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.56 (br s, 2H), 2.20 (br s, 2H), 1.99 (br s, 4H), 1.14 (br s, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 366.1$ $[M+H]^+$; $ee = 99.98\%$, 保留时间: 2.351 分钟。

实施例 9

合成路线:



步骤 1: 化合物 012-2 的合成

向反应瓶中依次加入 010-1 (2.0 g, 8.77 mmol)、甲苯 (100 mL), 置换氮气, 再加入劳森试剂 (7.09 g, 17.54 mmol), 于 $110^\circ C$ 搅拌 16 小时。向反应液加入水 50 mL, 乙酸乙酯 50 mL, 萃取, 分液, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 分离纯化得到 012-2。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta = 9.61$ (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 012-4 的合成

向反应瓶中依次加入 012-2 (1.0 g, 4.10 mmol)、002-3 (364.17 mg, 4.92 mmol)、环己醇 (5 mL) 中, 于 $120^\circ C$ 搅拌 16 小时。将反应液浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化得到 012-4。

步骤 3: 化合物 012-5 的合成

向反应瓶中依次加入 012-4 (0.3 g, 1.13 mmol)、联硼酸频那醇酯 (429.44 mg, 1.69 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL), 置换氮气, 再加入醋酸钾 (171.50 mg, 1.75 mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (46.03 mg, 56.37 μ mol), 于 $100^\circ C$ 搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化得到 012-5。ESI-LCMS: $m/z = 314.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 012 和 013 的合成

向反应液中依次加入 012-5 (0.1 g, 319.33 μ mol)、A-1 (90.42 mg, 319.33 μ mol)、乙醇 (5 mL)、水 (1 mL)、碳酸钠 (33.85 mg, 319.33 μ mol), 置换氮气, 四三苯基膦钯 (18.45 mg, 15.97 μ mol), 于 $80^\circ C$ 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入水 50 mL, 二氯甲烷 50 mL, 萃取, 分液收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)、手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IF (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [A: 正己烷, B: 异丙醇/乙腈 = 4:1]; 100% B 等梯度洗脱) 纯化得到 012 和 013。再用 SFC 检测方法: (色谱柱: Chiralpak IF 100*4.6 mm 3 μ m; 流动相: A: 正己烷 (0.1% 二乙胺), B: 异丙醇/乙腈 = 2/1, 洗脱梯度: A/B = 20/8; 流速: 1 mL/min 柱温: $35^\circ C$) 测 ee 值。

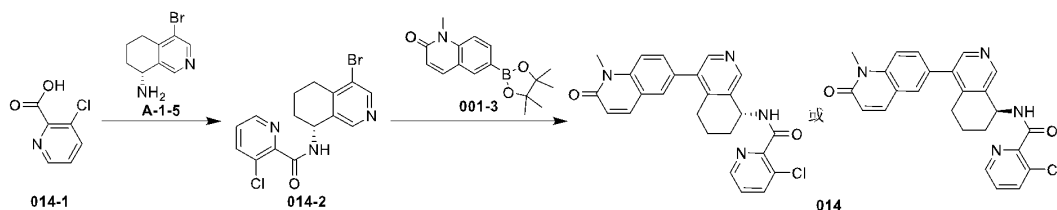
化合物 012: ESI-LCMS: $m/z = 390.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.46$ (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 5.77 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.65 - 2.44 (m, 2H), 2.22 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 3H),

1.15 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); $ee = 99.87\%$, 保留时间: 3.245 分钟。

化合物 013: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 5.65 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.68 - 2.47 (m, 2H), 2.22 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 0.77 (br s, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 390.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $ee = 98.44\%$, 保留时间: 2.328 分钟。

实施例 10

合成路线:



步骤 1: 化合物 014-2 的合成

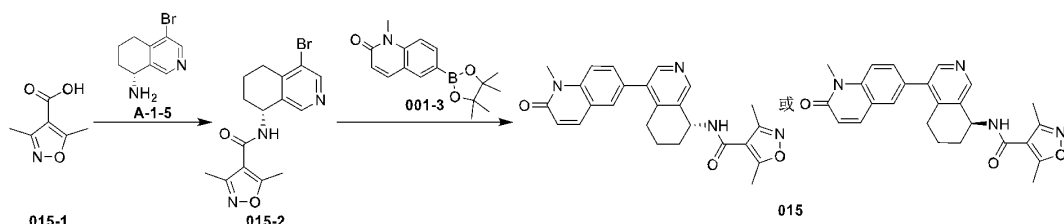
将 014-1 (120.00 mg, 761.64 μmol), N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL), N,N -二异丙基乙胺 (196.15 mg, 1.52 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (577.06 mg, 1.52 mmol) 依次加入反应瓶中。在 25°C 下搅拌 5 分钟后, 加入 A-1-5 的盐酸盐 (200 mg), 于 25°C 下搅拌 16 小时。向反应液加入 25 mL 水, 转移至分液漏斗, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 014-2。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.43 (d, $J = 3.26$ Hz, 1 H), 8.18 (br s, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8.16, 4.39$ Hz, 1 H), 5.40 - 5.48 (m, 1 H), 2.72 - 2.92 (m, 2 H), 1.95 - 2.17 (m, 4 H)。

步骤 2: 化合物 014 的合成

依次将 014-2 (204 mg, 556.40 μmol), 001-3 (317.32 mg, 1112.8 μmol), 乙醇 (10 mL), 碳酸钠 (117.95 mg, 1.11 mmol), 水 (2 mL) 加入反应瓶中。置换氮气, 加入四三苯基磷钯 (64.3 mg, 55.64 μmol), 将反应液至于 80°C 下搅拌 20 小时。向反应液中加入 40 mL 半饱和食盐水, 将反应液转移至分液漏斗, 乙酸乙酯萃取三次 (每次 20 mL), 合并有机相, 用 40 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 手性拆分 [色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 30%乙醇(0.1%氨水)] 得到 014, 再用 SFC 方法检测 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 50*4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 超临界 CO_2 , B: 乙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度 (B%): 5%~40% (0~2 分钟), 40% (保持 1.2 分钟), 5% (保持 0.8 分钟); 流速: 3 mL/min; 柱温: 35°C ; 柱压: 1500 psi): $ee = 100\%$, 保留时间 1.834 分钟。ESI-LCMS: $m/z = 445.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.44 (dd, $J=4.52, 1.26$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.21 (br d, $J = 8.53$ Hz, 1 H), 7.87 (dd, $J = 8.16, 1.38$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 9.54$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.03, 4.52$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 9.54$ Hz, 1 H), 5.49 - 5.56 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.60 - 2.77 (m, 2 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 1.82 - 1.93 (m, 2 H)。

实施例 11

合成路线:



步骤 1: 化合物 015-2 的合成

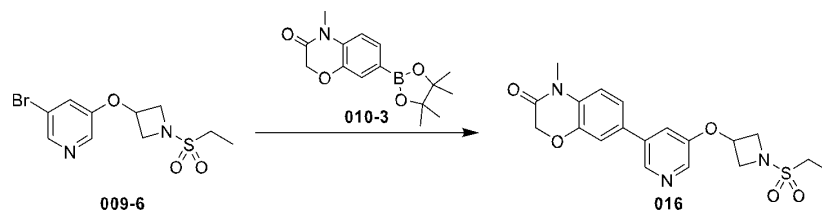
将 015-1 (192.76 mg, 1.37 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (514.89 mg, 3.98 mmol), 1-羟基苯并三唑 (76.90 mg, 569.13 μmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (109.10 mg, 569.13 μmol) 依次加入反应瓶中。在 25°C 下搅拌 5 分钟, 加入 A-1-5 的盐酸盐 (300 mg), 将反应液置于 25°C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入 25 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用半饱和食盐水与饱和食盐水洗涤 (每次 40 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 015-2。

步骤 2: 化合物 015 的合成

向反应瓶中依次加入 015-2 (124 mg, 354.07 μmol), 001-3 (201.92 mg, 708.15 μmol), 乙醇 (5 mL), 碳酸钠 (112.58 mg, 1.06 mmol), 水 (1 mL), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (40.92 mg, 35.41 μmol), 将反应液置于 85°C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 半饱和食盐水, 将反应液转移至分液漏斗, 乙酸乙酯萃取三次 (每次 10 mL)。合并有机相, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化和手性拆分 (色谱柱: ChiralPak IH, 250*30mm, 10 μm ; 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 45%乙醇(0.1%氨水)), 得到 015, 用 SFC 方法检测 (色谱柱: Chiralpak AS-3 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度 (B%): 5%~40% (0~2 分钟), 40% (保持 1.2 分钟), 5% (保持 0.8 分钟); 流速: 3mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1500 psi): *ee* = 100%, 保留时间 2.383 分钟。ESI-LCMS: *m/z* = 429.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 9.54 Hz, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 3 H), 6.75 (d, *J* = 9.54 Hz, 1 H), 6.02 (br d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 5.46 - 5.57 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.58 - 2.74 (m, 5 H), 2.43 (s, 3 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 3 H)。

实施例 12

合成路线:



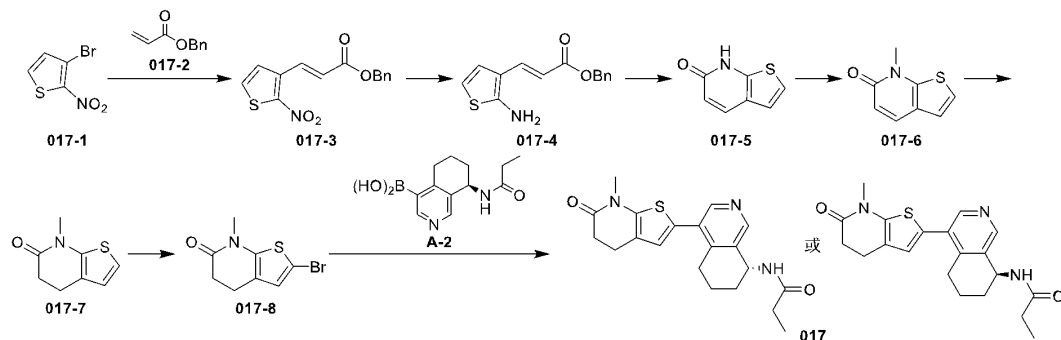
步骤 1: 化合物 016 的合成

向反应瓶中依次加入 009-6 (217 mg, 675.61 μmol), 010-3 (195.34 mg, 675.61 μmol), 乙醇 (10 mL), 碳酸钠 (143.22 mg, 1.35 mmol), 水 (2 mL), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (39.04 mg, 33.78 μmol), 将反应液至于 80°C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入 40 mL 半饱和食盐水, 将反应液转移至分液漏斗, 乙酸乙酯萃取三次 (每次 20 mL), 合并有机相, 用 40 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化和制备高效液相色谱 [色谱柱: C18 100*40mm; 流动相: [水(0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 7%-37% 乙腈淋洗] 得到 016。ESI-LCMS: *m/z* = 404.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1 H),

8.18 (d, $J = 2.26$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H), 7.13 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 5.11 (quin, $J = 5.58$ Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.34 - 4.45 (m, 2 H), 4.22 (dd, $J = 9.16, 4.64$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.09 (q, $J = 7.45$ Hz, 2 H), 1.45 (t, $J = 7.40$ Hz, 3 H)。

实施例 13

合成路线：



步骤 1：化合物 017-3 的合成

向反应瓶中依次加入醋酸钯 (480.24 mg, 2.14 mmol), 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (2.04 g, 4.28 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (89 mL), 置换氮气, 然后再加入 017-1 (8.9 g, 42.78 mmol), 三乙胺 (34.63 g, 342.25 mmol, 47.64 mL), 017-2 (41.63 g, 256.69 mmol) 再次置换氮气, 将反应液置于 80℃ 搅拌 12 小时。向反应液加入 10 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 萃取, 分液, 水相再用乙酸乙酯萃取三遍, 每遍 30 mL, 合并有机相, 用食盐水洗两遍, 每遍 30 mL, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1), 纯化得到 017-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H)。

步骤 2：化合物 017-4 的合成

向反应瓶中依次加入 017-3 (5 g, 17.28 mmol), 甲醇 (175 mL), 氯化铵 (1.02 g, 19.01 mmol), 水 (50 mL), 置换氮气, 缓慢加入铁粉 (4.83 g, 86.41 mmol), 将反应液置于 60℃ 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入 100 mL 二氯甲烷, 萃取, 分液, 收集有机相, 水相用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 100 mL)。合并有机相用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品 017-4, 不进行进一步纯化, 直接用于下一步。ESI-LCMS: $m/z = 260.1$ [M+H]⁺。

步骤 3：化合物 017-5 的合成

向反应瓶中依次加入 017-4 (4 g, 15.42 mmol)、三丁基膦 (9.36 g, 46.27 mmol) 和甲醇 (70 mL), 置换氮气, 将反应液置于 70℃ 下搅拌 2 小时。反应浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1), 分离纯化得到 017-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H). ESI-LCMS: $m/z = 152.1$ [M+H]⁺。

步骤 4：化合物 017-6 的合成

向反应瓶中依次加入 017-5 (1 g, 6.61 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL), 碳酸铯 (2.59 g, 7.94 mmol), 碘甲烷 (3.76 g, 26.46 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 25℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 萃取, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 30 mL)。合并有机相用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1) 分离纯化得到 017-6。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.22 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 017-7 的合成

向反应瓶中依次加入 017-6 (30 mg, 181.58 μmol), 四氢呋喃 (0.5 mL), 置换氮气三次, 降温至 -78°C 滴加三(2-丁基)硼氢化锂 (1 M 的四氢呋喃溶液, 297.80 μL), 将反应液置于 -78°C 下搅拌 1 小时, 缓慢升温至 25°C 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (1 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入 1 mL 二氯甲烷, 萃取, 分液, 水相用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 1 mL)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 1 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品, 粗品经制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化, 得到 017-7。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 3.32 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H)。

步骤 6: 化合物 017-8 的合成

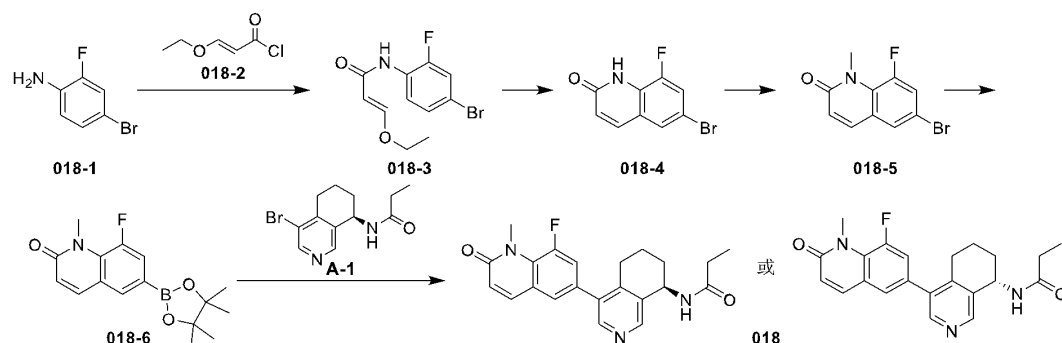
向反应瓶中依次加入 017-7 (10 mg, 59.80 μmol), 二氯甲烷 (0.2 mL), 置换氮气, 将反应液温度降至 0°C , 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (11.71 mg, 65.78 μmol), 反应液保持在 0°C 下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入水 (1 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入 1 mL 二氯甲烷, 萃取, 分液, 收集有机相。水相用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 1 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 1 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 017-8。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.73 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H)。

步骤 7: 化合物 017 的合成

向反应瓶中依次加入 017-8 (20 mg, 81.26 μmol), 碳酸钾 (44.92 mg, 325.04 μmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (5.00 mg, 12.19 μmol), 水 (0.4 mL), 乙腈 (1.2 mL), 甲醇 (0.4 mL), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (2.85 mg, 4.06 μmol), 醋酸钯 (912.17 μg , 4.06 μmol), 置换氮气, 将反应液至于 40°C , 滴加 A-2 粗品溶液 (根据参考例 2 的合成方法, 现制现用, 按照理论产量投料, 理论产量为 40.32 mg, 162.52 μmol), 滴加完毕, 将反应液升温至 75°C 搅拌 12 小时。反应液通过硅藻土和无水硫酸钠过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗产品经过制备薄层层析 (展开剂乙酸乙酯: 二氯甲烷: 甲醇 = 3: 1: 0.3) 分离纯化得到 017。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.40 - 6.22 (m, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.90 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.79 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.34 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (br d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 3H); ESI-LCMS: m/z = 370.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 分析检测 (方法: 色谱柱: (S,S)-WHELK-O1, 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3.5 μm ; 流动相: A: CO_2 , B: 乙醇 [0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 等梯度: A/B = 40:60; 流速: 4mL/min; 柱温: 35°C ; 压力: 2000 psi) ee = 94.22%, 保留时间 2.467 分钟。

实施例 14

合成路线:



步骤 1: 化合物 018-3 的合成

向反应瓶中依次加入 018-1 (10 g, 52.63 mmol), 二氯甲烷 (200 mL), 吡啶 (5.00 g, 63.15 mmol), 置换氮气, 再加入 018-2 (7.79 g, 57.89 mmol), 将反应液置于 25°C 搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗

品,粗品经过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1)分离纯化得到 018-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 5.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 018-4 的合成

将 98%浓硫酸 (5 mL) 加到反应瓶中, 然后加入 018-3 (500 mg, 1.74 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 25℃搅拌 3 小时, 将反应液升温至 80℃搅拌 1 小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 滤饼用水洗涤, 减压干燥, 得到 018-4 粗品。不需经过分离纯化, 直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 018-5 的合成

向反应瓶中依次加入 018-4 (0.2 g, 826.30 μ mol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL), 碳酸铯 (538.45 mg, 1.65 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 0℃下, 缓慢滴加碘甲烷 (469.13 mg, 3.31 mmol), 置换氮气, 在 25℃下搅拌 2 小时。向反应液中加入 2 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 3 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化, 得到 018-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 6.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

步骤 4: 化合物 018-6 的合成

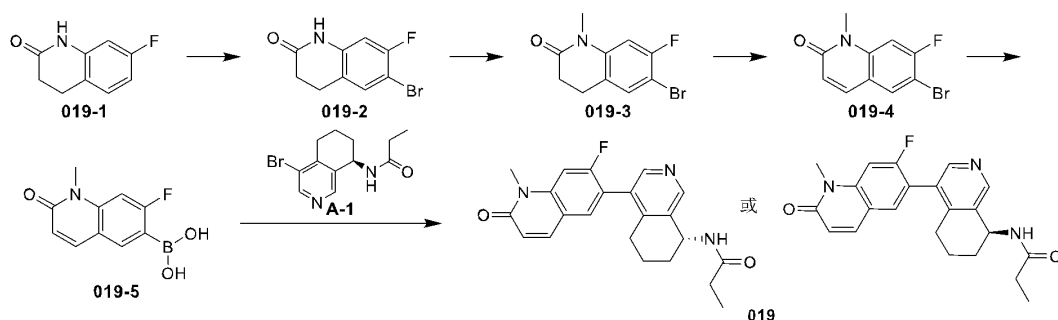
向反应瓶中依次加入 018-5 (100 mg, 390.52 μ mol), 二氧六环 (2 mL), 双联噻哪醇硼酸酯 (148.75 mg, 585.78 μ mol), 醋酸钾 (114.98 mg, 1.17 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (15.95 mg, 19.53 μ mol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 用乙酸乙酯淋洗, 收集滤液, 浓缩得到 018-6 粗品, 未经过纯化, 直接用于下一步。ESI-LCMS: m/z = 304.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 018 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (0.05 g, 176.58 μ mol), 碳酸钾 (97.62 mg, 706.31 μ mol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (10.87 mg, 26.49 μ mol), 双三苯基磷二氯化钯 (6.20 mg, 8.83 μ mol), 醋酸钯 (1.98 mg, 8.83 μ mol), 水 (1.2 mL), 乙腈 (3.6 mL), 甲醇 (1.2 mL), 置换氮气, 将反应液置于 40℃, 滴加 018-6 (107.05 mg, 353.15 μ mol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液, 将反应液升温至 75℃搅拌 2 小时。反应液恢复室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 二氯甲烷萃取三遍 (每遍 30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=1:1:0.1) 和 SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界 CO₂-甲醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 45% 甲醇(0.1%氨水)) 分离纯化得到 018。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.9, 15.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.29 (dq, J = 1.9, 7.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 380.2 [M+H]⁺; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A:CO₂ B:甲醇 [0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800 psi), *ee* = 100%, 保留时间 1.504 分钟。

实施例 15

合成路线:



步骤 1: 化合物 019-2 的合成

向反应瓶中加入 019-1 (0.96 g, 5.81 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 置换氮气, 将反应液降温至 0℃, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.24 g, 6.97 mmol), 加入完毕, 将反应液置于 25℃ 搅拌 8 小时。向反应液中依次加入水 (20 mL), 饱和硫代硫酸钠水溶液 (2 mL) 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼, 加入二氯甲烷 (20 mL), 转移至分液漏斗, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 019-2 粗品, 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (br s, 1 H), 7.34 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J*=8.94 Hz, 1 H), 2.95 (t, *J*=7.57 Hz, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H)。

步骤 2: 化合物 019-3 的合成

向反应瓶中依次加入 019-2 (1.3 g, 5.33 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (13 mL), 碳酸铯 (3.47 g, 10.65 mmol), 置换氮气, 将反应液降温至 0℃, 滴加碘甲烷 (2.27 g, 15.98 mmol), 将反应液置于 25℃ 搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 20 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 019-3 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 3: 化合物 019-4 的合成

向反应瓶中依次加入 019-3 (1.3 g, 5.04 mmol), 二氯乙烷 (26 mL), *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.34 g, 7.56 mmol), 2,2-偶氮二异丁腈 (165.42 mg, 1.01 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 分液, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯= 30:1 至 3:1), 分离纯化得到 019-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=9.51 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*=9.51 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H)。

步骤 4: 化合物 019-5 的合成

向反应瓶中依次加入 019-4 (500 mg, 1.95 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL), 双联噻哪醇硼酸酯 (743.75 mg, 2.93 mmol)、醋酸钾 (574.88 mg, 5.86 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (82.64 mg, 97.63 μmol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液经硅藻土过滤, 使用乙酸乙酯: 甲醇=10:1 (10 mL) 淋洗滤饼, 收集滤液, 浓缩得到 019-5 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。

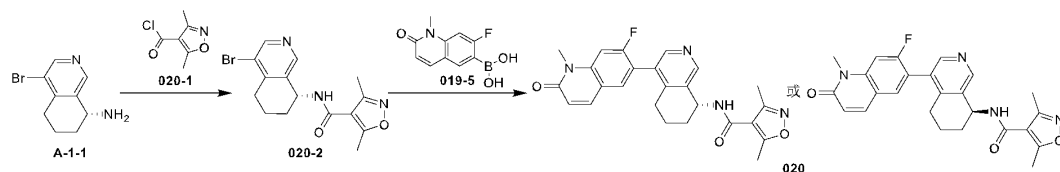
步骤 5: 化合物 019 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (100 mg, 353.15 μmol), 水 (1.2 mL), 乙腈 (3.6 mL), 甲醇 (1.2 mL), 碳酸钾 (195.23 mg, 1.41 mmol), 2-二环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (21.75 mg, 52.97 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (12.39 mg, 17.66 μmol), 醋酸钯 (3.96 mg, 17.66 μmol), 置换氮气, 将反应液置于 40℃ 下, 滴加 019-5 粗品 (156.09 mg, 706.31 μmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 将反应液置于 75℃ 搅拌 2 小时。将反应液恢复室温, 向反应液中加入无水硫酸钠 (5 g), 经硅藻土过滤, 乙酸乙酯

(10 mL) 淋洗滤饼, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析(二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1:0.1), SFC 手性分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30 mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 甲醇(0.1%氨水)) 得到 019。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.44 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 9.51 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.88 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 11.88 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 9.38 Hz, 1 H), 5.24 (t, J = 5.75 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 2.29 (qd, J = 7.61, 2.19 Hz, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 3 H), 1.20 (t, J = 7.63 Hz, 3 H); ESI-LCMS: m/z = 380.2 [M+H]⁺。SFC 分析检测(色谱柱: Chiralpak AD-3, 150*4.6 mm, I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 甲醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 50:50; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 2000 psi) ee = 100%, 保留时间 1.797 分钟。

实施例 16

合成路线:



步骤 1: 化合物 020-2 的合成

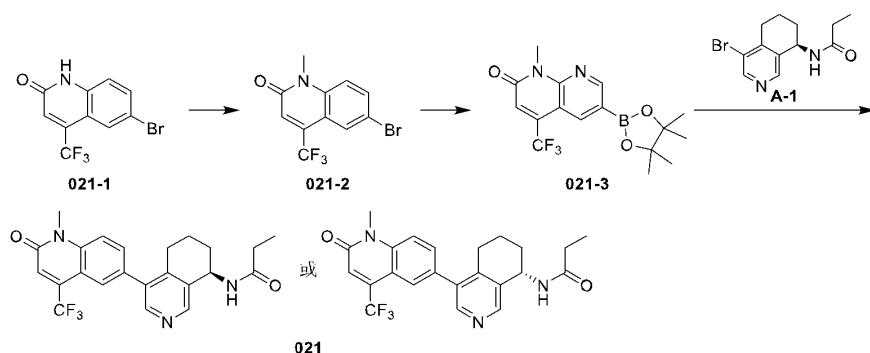
向反应液中依次加入 A-1-1 (0.2 g, 880.67 μ mol), 二氯甲烷 (10 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (682.92 mg, 5.28 mmol), 置换氮气, 再加入 020-1 (140.53 mg, 880.67 μ mol), 将反应液置于 25°C 搅拌 1 小时。向反应液加入水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入二氯甲烷萃取 2 遍 (每遍 10 mL), 分液, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 分离纯化得到 020-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 - 8.71 (m, 2 H), 5.97 (br d, J = 6.31 Hz, 1 H), 5.39 - 5.53 (m, 1 H), 2.80 - 2.86 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H), 1.90 - 1.96 (m, 3 H)。

步骤 2: 化合物 020 的合成

向反应瓶中依次加入化合物 020-2 (50 mg, 142.77 μ mol)、水 (0.6 mL)、乙腈 (1.8 mL)、甲醇 (0.6 mL)、碳酸钾 (78.93 mg, 571.09 μ mol)、2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (8.79 mg, 21.42 μ mol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (5.01 mg, 7.14 μ mol), 醋酸钯 (1.60 mg, 7.14 μ mol), 置换氮气, 将反应液置 40°C, 滴加 019-5 (63.10 mg, 285.54 μ mol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 将反应液升至 75°C 搅拌 2 小时。将反应液恢复室温, 向反应液中加入无水硫酸钠 (5 g), 经硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (10 mL) 淋洗滤饼, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析(二氯甲烷: 乙酸乙酯=1:1), SFC 手性分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30 mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 50% 甲醇(0.1%氨水)) 分离纯化得到 020。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 9.51 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.88 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 11.88 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 9.51 Hz, 1 H), 5.43 (t, J = 6.50 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.60 - 2.72 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 3 H); ESI-LCMS: m/z = 447.3 [M+H]⁺。SFC 分析检测(色谱柱: Chiralpak AD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1800 psi), ee = 100%, 保留时间 1.566 分钟。

实施例 17

合成路线:



步骤 1: 化合物 021-2 的合成

向反应瓶中依次加入 021-1 (0.3 g, 1.03 mmol), 碳酸钾 (283.93 mg, 2.05 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺(6 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入碘甲烷 (583.21 mg, 4.11 mmol), 将反应液升至 25℃ 搅拌 3 小时。向反应液中加水 (30 mL), 向反应液中加入乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 021-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 021-3 的合成

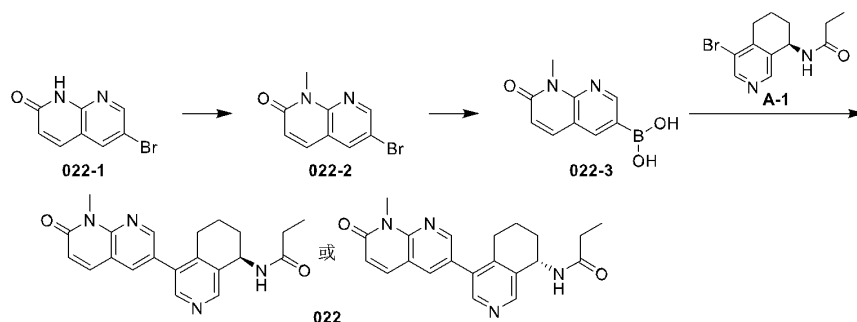
向反应瓶中依次加入 021-2 (100 mg, 326.71 μmol)、双联噁哪醇硼酸酯 (124.45 mg, 490.07 μmol), 醋酸钾 (96.19 mg, 980.14 μmol), 1,4-二氧六环 (2 mL), 置换氮气, 加入[*I,I'*-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (26.68 mg, 32.67 μmol), 将反应液置于 80℃ 下搅拌 3 小时。反应液浓缩得到 021-3 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 3: 化合物 021 的合成

向反应瓶中依次加入 021-3 粗品 (109.75 mg, 310.77 μmol), A-1 (80 mg, 282.52 μmol), 碳酸钠 (59.89 mg, 565.04 μmol), 水(0.3 mL), 乙醇(1.8 mL), 置换氮气, 再加入四三苯基膦钯 (32.65 mg, 28.25 μmol), 将反应液置于 85℃ 下搅拌 2.5 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇 = 5:5:1), SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm);流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 30%异丙醇(0.1%氨水)), 分离纯化得到 021。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.28 (dq, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 430.2 [M+H]⁺。SFC 分析检测 (色谱柱:Chiralpak AD-3,150×4.6mm I.D.,3μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B:异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 90/10 (0min), 90/10 (0.5min), 50/50 (3.5min), 50/50 (4.5min), 90/10 (5.0min); 流速: 2.5mL/min;柱温: 35℃; 压力:2000 psi), *ee* = 100 %, 保留时间 3.591 分钟。

实施例 18

合成路线:



步骤 1: 化合物 022-2 的合成

向反应瓶中依次加入 022-1 (0.4 g, 1.78 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL), 碳酸铯 (694.95 mg, 2.13 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0°C, 滴加碘甲烷 (1.01 g, 7.11 mmol), 反应液在 0°C 搅拌 1 小时。向反应液中加水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 萃取, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 15 毫升), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 10 毫升), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 022-2 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 022-3 的合成

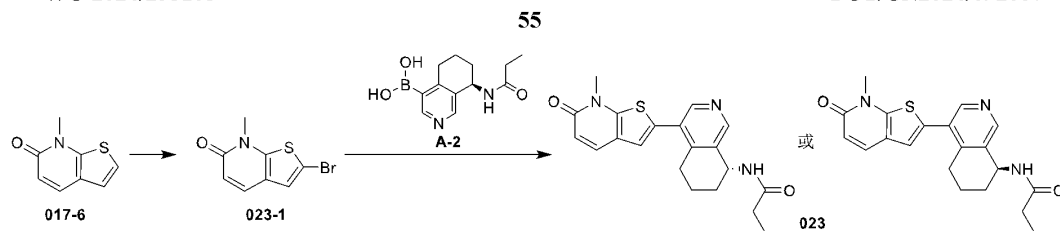
向反应瓶中依次加入 022-2 粗品 (0.32 g, 1.34 mmol), 1,4-二氧六环 (12.8 mL), 双联噻哪醇硼酸酯 (509.85 mg, 2.01 mmol), 醋酸钾 (394.09 mg, 4.02 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (56.65 mg, 66.93 μ mol), 置换氮气, 将反应液置于 80°C 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 乙酸乙酯淋洗滤饼, 收集滤液浓缩得到 022-3 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。ESI-LCMS: *m/z* = 205.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 022 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (0.14 g, 494.41 μ mol), 水 (1.6 mL), 乙腈 (4.8 mL), 甲醇 (1.6 mL), 碳酸钾 (273.33 mg, 1.98 mmol), 2-二环己基磷基-2,6-二甲氧基联苯 (30.45 mg, 74.16 μ mol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (17.35 mg, 24.72 μ mol), 醋酸钯 (5.55 mg, 24.72 μ mol), 置换氮气, 将反应液升至 40°C, 加入 022-3 (201.71 mg, 988.83 μ mol) 的四氢呋喃 (2.8 mL) 溶液, 将反应液升至 75°C 搅拌 12 小时。将反应液恢复室温, 加入无水硫酸钠, 过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇 = 1:1:0.1), SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇]; 等梯度: 55%异丙醇) 得到 022。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.83 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.93 (br s, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 363.2 [M+H]⁺; SFC 分析检测: (色谱柱: Chiralpak IG-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0 min), 95/5 (0.2 min), 50/50 (1.2 min), 50/50 (2.2 min), 95/5 (2.6 min), 95/5 (3.0 min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1800 psi), *ee* = 100%, 保留时间 2.145 分钟。

实施例 19

合成路线:



步骤 1: 化合物 023-1 的合成

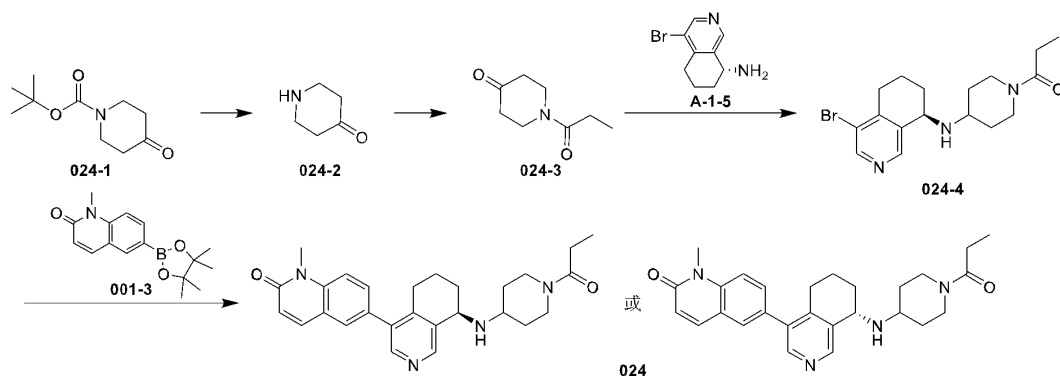
向反应瓶中依次加入 017-6 (75 mg, 410.36 μmol), 四氢呋喃 (3 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (58.43 mg, 328.29 μmol), 反应液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。向反应液中加入半饱和的硫代硫酸钠水溶液 (3 mL), 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 5 分钟, 将反应液转移至分液漏斗, 加入乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1) 分离纯化得到 023-1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 023 的合成

向反应瓶中依次加入 023-1 (70 mg, 286.76 μmol), 碳酸钾 (158.53 mg, 1.15 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (17.66 mg, 43.01 μmol), 水 (1.4 mL), 乙腈 (4.2 mL), 甲醇 (0.4 mL), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (10.06 mg, 14.34 μmol), 醋酸钯 (3.22 mg, 14.34 μmol), 置换氮气, 将反应液置于 40 $^{\circ}\text{C}$, 加入 A-2 粗品溶液 (根据参考例 2 的合成方法, 现制现用, 按照理论产量投料, 理论产量为 142.28 mg, 573.52 μmol), 将反应液升至 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时。反应液经硅藻土和无水硫酸钠过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗产品依次经制备薄层层析 (乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=3:1:0.3), SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 乙醇 (0.1% 氨水)) 分离纯化得到 023。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.58 - 8.37 (m, 2H), 7.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (br dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 1H), 1.88 (br dd, J = 3.6, 5.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IG-3100*4.6mm I.D, 3 μm 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 乙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 60:40; 流速: 4 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800 psi) ee = 100%, 保留时间 2.762 分钟。

实施例 20

合成路线:



步骤 1: 化合物 024-2 的合成

向反应瓶中依次加入 024-1 (500 mg, 2.51 mmol), 氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 7.50 mL), 将反应液置于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 得到 024-2 盐酸盐, 无需进一步纯化, 直接进行下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.62 - 3.50 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 4H)。

步骤 2: 化合物 024-3 的合成

向反应瓶中依次加入 024-2 盐酸盐 (260 mg), 二氯甲烷 (2.6 mL), 将反应液降至 0°C , 加入 N,N -二异丙基乙胺 (1.02 g, 7.87 mmol) 和丙酰氯 (364.01 mg, 3.93 mmol), 反应液于 0°C 搅拌 1 小时。向反应液中加水 (2 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0 到 6:1) 分离纯化得到 024-3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.99 - 3.66 (m, 4H), 2.56 - 2.33 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

步骤 3: 化合物 024-4 的合成

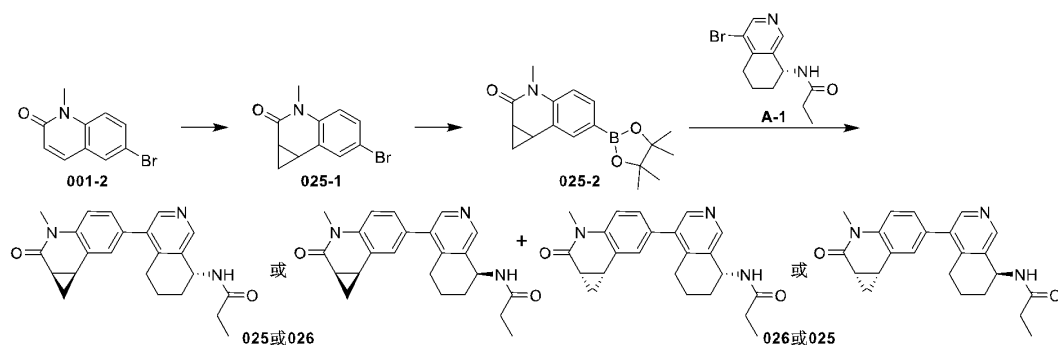
向反应瓶中依次加入 A-1-5 盐酸盐 (140 mg), 三乙胺 (161.25 mg, 1.59 mmol), 甲醇 (1.4 mL), 将反应液置于 25°C 下搅拌, 再加入 024-3 (123.66 mg, 796.78 μmol) 和醋酸 (76.56 mg, 1.27 mmol), 10 分钟后加入氰基硼氢化钠 (100.14 mg, 1.59 mmol), 将反应液置于 25°C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9, 将反应液转移至分液漏斗, 加入乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 1:0 到 15:1) 分离纯化, 得到 024-4。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.53 (br s, 2H), 4.59 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.75 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.85 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 4H), 1.87 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.60 (br s, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 3H)。

步骤 4: 化合物 024 的合成

向反应瓶中依次加入 024-4 (60 mg, 163.80 μmol), 水 (0.2 mL), 乙腈 (0.6 mL), 甲醇 (0.2 mL), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (10.09 mg, 24.57 μmol), 碳酸钾 (90.56 mg, 655.21 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基膦二氯化钯 (5.75 mg, 8.19 μmol), 醋酸钯 (1.84 mg, 8.19 μmol), 置换氮气, 将反应液置于 40°C , 加入 001-3 (56.05 mg, 196.56 μmol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液, 将反应液升至 75°C 搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯:甲醇 = 1:1:0.1), 制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 15%-55% 乙腈) 和 SFC 手性分离 (色谱柱: ChiralPak IH, 250*30mm, 10 μm ; 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱: 50% 甲醇(0.1%氨水)) 得到 024。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.62 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 6.78 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.05 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.16 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.90 (br s, 4H), 1.79 - 1.30 (m, 7H), 1.17 (br t, J = 6.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 445.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IH-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B: 甲醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C ; 压力: 1800psi) ee = 100%, 保留时间 2.051 分钟。

实施例 21

合成路线:



步骤 1: 化合物 025-1 的合成

向反应瓶中依次加入四氢呋喃 (2 mL), 三甲基碘化亚砷 (554.62 mg, 2.52 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入正丁基锂正己烷溶液 (2.5 M, 940.86 μ L), 反应液于 0℃ 下搅拌 0.5 小时, 滴加 001-2 (200 mg, 840.05 μ mol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL), 将反应液升至 25℃ 搅拌 15.5 小时。向反应液中加入水 (2 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 加入乙酸乙酯萃取两遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品经制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化得到 025-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.49 (dt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 4.8, 7.6, 9.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 0.64 (q, J = 4.8 Hz, 1H)。

步骤 2: 025-2 的合成

向反应瓶中依次加入 025-1 (140 mg, 555.32 μ mol), 1,4-二氧六环 (2.8 mL), 双频哪醇硼酸酯 (211.53 mg, 832.98 μ mol), 醋酸钾 (163.50 mg, 1.67 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (22.67 mg, 27.77 μ mol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液恢复室温, 向反应液中倒入 4 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 3 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化得到 025-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.56 (dt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)。

步骤 3: 025 和 026 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (75 mg, 264.86 μ mol), 水 (1.2 mL), 乙腈 (3.6 mL), 甲醇 (1.2 mL), 碳酸钾 (146.43 mg, 1.06 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (16.31 mg, 39.73 μ mol), 置换氮气, 加入双三苯基膦二氯化钯 (9.30 mg, 13.24 μ mol), 醋酸钯 (2.97 mg, 13.24 μ mol), 置换氮气, 将反应液升至 40℃, 加入 025-2 (95.09 mg, 317.84 μ mol) 的四氢呋喃 (1.2 mL) 溶液, 将反应液升至 75℃ 搅拌 2 小时。反应液恢复至室温, 向反应液中倒入 2 mL 水, 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 3 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 1:1:0.3) 和 SFC 手性分离 (色谱柱: ChiralPak IH, 250*30mm, 10 μ m; 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 等梯度洗脱; 35%乙醇(0.1%氨水)) 分离纯化得到 025 和 026。再用 SFC 分析检测: (色谱柱: Chiralpak IH-3, 100*4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界 CO₂ B: 乙醇(0.2% 7M 的氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 90/10 (0min), 90/10 (0.2min), 50/50 (2.4min), 50/50 (3.4min), 90/10 (4.0min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 2000psi) 测 ee 值。

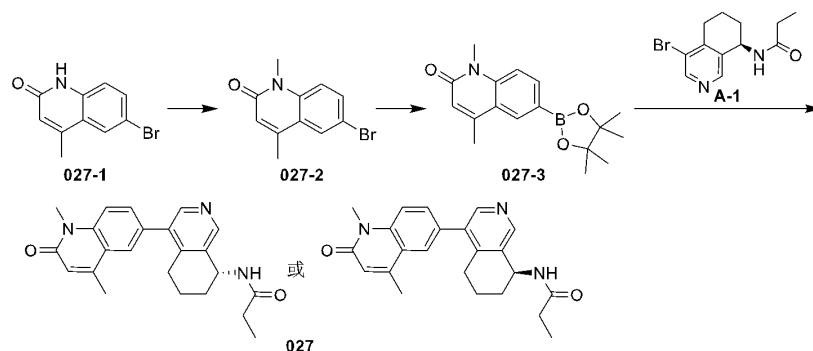
化合物 025: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.40 (d, J = 1.43 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 5.22 (t, J = 5.84 Hz, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 2.62 - 2.82 (m, 3 H) 2.22 - 2.37 (m, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 3 H) 1.69 (td, J = 9.00, 4.29 Hz, 1 H) 1.19 (t, J = 7.63 Hz, 3 H) 0.62 (q, J =

4.65 Hz, 1 H); ESI-LCMS: $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$; $ee = 99.90\%$, 保留时间: 2.458 分钟。

化合物 **026**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.40 (d, $J = 1.43$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 5.22 (t, $J = 5.84$ Hz, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 2.60 - 2.82 (m, 3 H) 2.21 - 2.36 (m, 3 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 1.74 - 1.95 (m, 3 H) 1.69 (td, $J = 9.00, 4.29$ Hz, 1 H) 1.19 (t, $J = 7.63$ Hz, 3 H) 0.62 (q, $J = 4.81$ Hz, 1 H); ESI-LCMS: $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$; $ee = 99.88\%$, 保留时间: 2.804 分钟。

实施例 22

合成路线:



步骤 1: 化合物 027-2 的合成

向反应瓶中依次加入 **027-1** (300 mg, 1.26 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL), 碳酸铯 (821.12 mg, 2.52 mmol), 抽换氮气, 将反应液降至 0°C 下, 加入碘甲烷 (715.41 mg, 5.04 mmol), 将反应液置于 25°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (15 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 5 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~6:1) 分离纯化得到 **027-2**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.81$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 027-3 的合成

向反应瓶中依次加入 **027-2** (210 mg, 832.98 μmol), 双频哪醇硼酸酯 (423.05 mg, 1.67 mmol), 1,4-二氧六环 (8.4 mL), 醋酸钾 (245.25 mg, 2.50 mmol), 置换氮气, 加入甲磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (35.25 mg, 41.65 μmol), 将反应液置于 80°C 搅拌 16 小时, 得到 **027-3** 的反应液, 未经后处理直接用于下一步反应。ESI-LCMS: $m/z = 300.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3 化合物 027 的合成

向反应瓶中依次加入 **A-1** (58.68 mg, 207.24 μmol), 水 (1 mL), 乙腈 (3 mL), 甲醇 (1 mL), 碳酸钾 (114.57 mg, 828.96 μmol), 2-二环己基磷-2,6-二甲氧基联苯 (12.76 mg, 31.09 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (7.27 mg, 10.36 μmol), 醋酸钯 (2.33 mg, 10.36 μmol), 置换氮气, 将反应液升至 40°C , 加入 **027-3** 的反应液, 将反应液升至 75°C 搅拌 4 小时。将反应液降至室温, 反应液浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1:0.1) 和手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 50%乙醇(0.1%氨水)) 得到 **027**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.40$ (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.29 (dq, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IG-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 ; B: 乙醇[0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C ; 压力: 1800 psi) $ee = 100\%$, 保留时间 2.133 分钟。

向反应瓶中依次加入 028-1 (2 g, 11.59 mmol), 草酸二乙酯 (16.94 g, 115.90 mmol), 置换氮气, 加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (2.03 g, 13.33 mmol), 将反应液置于 25℃ 下搅拌 15 小时。将反应液倒入冰水中 (20 mL), 加入 1M 盐酸 (15 mL), 过滤, 收集滤饼。将滤饼加入无水甲醇 (10 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼, 得到 028-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.96 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

向反应瓶中依次加入 028-2 (1.7 g, 6.24 mmol), 水(3 mL), 四氢呋喃(12 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 分批加入硼氢化钠 (259.49 mg, 6.86 mmol), 反应液在 0℃搅拌 0.5 小时。向反应液加入冰水 (5 mL), 饱和氯化铵水溶液 (5 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (10 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0~4:1)分离纯化得到 028-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.50 (td, *J* = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 4.30 (dq, *J* = 3.6, 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 8.4, 13.9 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

向反应瓶中依次加入 028-3 (0.8 g, 2.91 mmol), 铁粉 (650.70 mg, 11.65 mmol), 醋酸 (12 mL), 置换氮气, 将反应液置于 70℃ 搅拌 0.5 小时, 加入 1,4-二氧六环 (8 mL) 和盐酸 (6 M, 5.83 mL), 将反应液升至 90℃, 搅拌 3.5 小时, 将反应液降至 25℃, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 中, 搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼。得到 028-4, 无需纯化, 直接用于下一步。ESI-LCMS: $m/z = 181.0 [M+H]^+$ 。

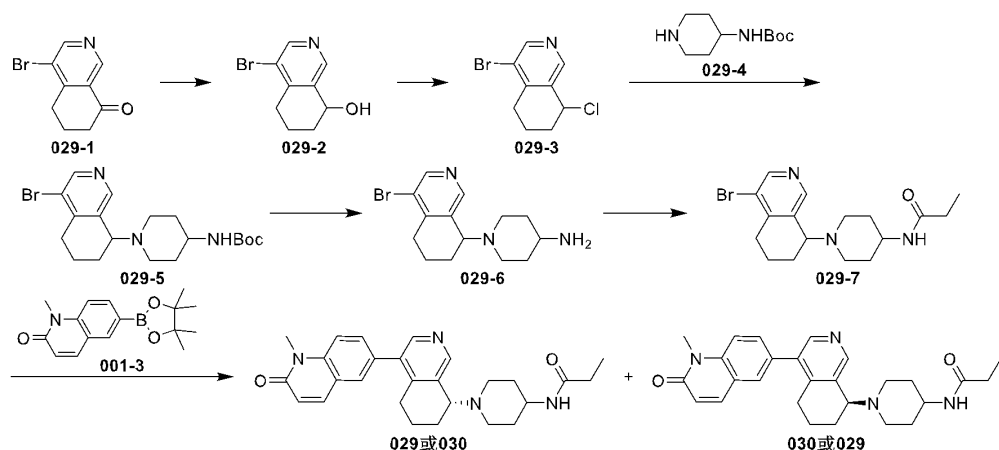
向反应瓶中依次加入 028-4 (0.2 g, 1.11 mmol), 碳酸铯 (541.25 mg, 1.66 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入碘甲烷 (628.77 mg, 4.43 mmol), 反应液在 0℃下搅拌 1 小时。向反应液中加水 (20 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 028-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

向反应瓶中依次加入 028-5 (60 mg, 308.30 μmol), 碳酸钠 (98.03 mg, 924.89 μmol), 水 (0.3 mL), 1,4-二氧六环 (1.8 mL), 置换氮气, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (26.10 mg, 30.83 μmol), 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (29.39 mg, 61.66 μmol , 0.2 *eq*), 将反应液升至 85 $^{\circ}\text{C}$, 加入 A-2 粗品溶液 (根据参考例 2 的合成方法, 现制现用, 按照

理论产量投料, 理论产量为 114.73 mg, 462.45 μmol), 反应液在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。将反应液降至室温, 向反应液中加入水 (2 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:5:1) 和手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50%异丙醇(0.1% 氨水)) 分离纯化得到 028。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.29 (dq, J = 2.1, 7.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 ; B: 异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800 psi) ee = 100%, 保留时间 1.827 分钟。

实施例 24

合成路线:



步骤 1: 化合物 029-2 的合成

向反应瓶中依次加入 029-1 (0.45 g, 1.99 mmol), 醋酸 (956.25 mg, 15.92 mmol), 异丙醇 (4 mL), 置换氮气, 分批加入氧基硼氢化钠 (375.26 mg, 5.97 mmol), 将反应液置于 75 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 14 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 029-2 粗品。无需纯化, 直接用于下一步。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.88 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.79 (m, 5H)。

步骤 2: 化合物 029-3 的合成

向反应瓶中依次加入 029-2 (0.4 g, 1.75 mmol), 二氯甲烷 (4 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入氯化亚砷 (312.96 mg, 2.63 mmol), 反应液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 将反应液升至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时, 反应液浓缩得到 029-3 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 3.15 (td, J = 4.5, 19.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 029-5 的合成

向反应瓶中依次加入 029-3 (0.36 g, 1.46 mmol), 029-4 (350.95 mg, 1.75 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (566.19 mg, 4.38 mmol), 碘化钾 (242.41 mg, 1.46 mmol), 乙腈 (5 mL), 置换氮气, 将反应液置于 40 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 将反应液升至 80 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 16 小时。将反应液降至室温, 反应液浓缩得到粗品。

粗品经柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 1:0 到 1:1）分离纯化得到 029-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.88 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.47 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.81 (br d, J = 17.3 Hz, 2H), 2.73 - 2.52 (m, 3H), 2.22 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.11 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.99 (br dd, J = 5.1, 9.3 Hz, 2H), 1.87 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.32 (m, 13H)。

步骤 4: 化合物 029-6 的合成

向反应瓶中依次加入 029-5 (0.2 g, 487.39 μ mol), 氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 10.00 mL), 置换氮气, 将反应液置于 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应液浓缩得到 029-6 的盐酸盐, 无需纯化, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.43 - 3.19 (m, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)。

步骤 5: 化合物 029-7 的合成

向反应瓶中依次加入 029-6 的盐酸盐 (220 mg), *N,N*-二异丙基乙胺 (410.07 mg, 3.17 mmol), 二氯甲烷 (5 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0°C, 加入丙酸酐 (99.10 mg, 761.48 μ mol), 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (2 mL), 将反应液用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 029-7 粗品。粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 5:5:1) 分离纯化得到 029-7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 5.34 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.73 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 3H), 2.66 - 2.49 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.20 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 3H)。

步骤 6: 化合物 029 和 030 的合成

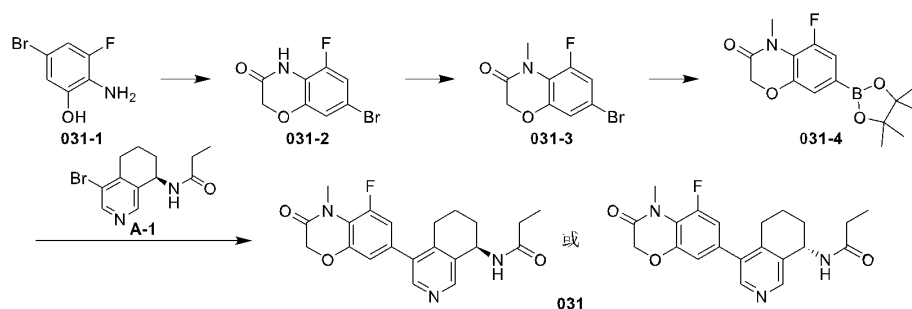
向反应瓶中依次加入 029-7 (0.1 g, 273.00 μ mol), 001-3 (93.41 mg, 327.60 μ mol), 碳酸钠 (57.87 mg, 546.01 μ mol), 水 (0.7 mL), 乙醇 (2 mL), 置换氮气, 加入四三苯基磷钾 (31.55 mg, 27.30 μ mol), 将反应液置于 85°C 下, 搅拌 2 小时。将反应液恢复至室温, 向反应液加入水 (5 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 3:3:1) 和 SFC 手性拆分 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 乙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液), 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1800 psi), 分离纯化得到 029 和 030。再用 SFC 分析检测: (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1800 psi)。

化合物 029: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (br dd, J = 5.5, 9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (dq, J = 3.7, 11.6 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 445.3 [M+H]⁺; ee = 100%, 保留时间: 1.489 分钟。

化合物 030: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (br dd, J = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 2.95 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.32 (dt, J = 2.1, 11.4 Hz, 1H), 2.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.44 (dq, J = 3.9, 11.6 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.7 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 445.3 [M+H]⁺; ee = 100%, 保留时间: 1.806 分钟。

实施例 25

合成路线:



步骤 1: 化合物 031-2 的合成

向反应瓶中依次加入 031-1 (0.3 g, 1.46 mmol), 碳酸钾 (402.52 mg, 2.91 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL), 置换氮气, 加入氯乙酰氯 (180.92 mg, 1.60 mmol), 将反应液置于 80℃ 下搅拌 2 小时。将反应液恢复室温, 向反应液中加入水 (30 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 031-2 粗品。粗品经制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 分离纯化得到 031-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.01 (br s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.0, 9.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 031-3 的合成

向反应瓶中依次加入 031-2 (0.1 g, 406.45 μmol), 碳酸铯 (198.64 mg, 609.67 μmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入碘甲烷 (230.76 mg, 1.63 mmol), 反应液在 0℃ 搅拌 1 小时。向反应液加入水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化得到 031-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.34 (dd, *J* = 1.9, 12.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.33 (br s, 3H)。

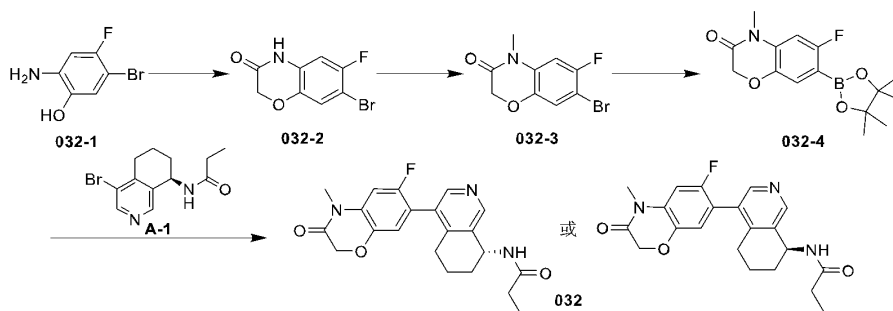
步骤 3: 化合物 031-4 的合成

向反应瓶中依次加入 031-3 (100 mg, 384.53 μmol), 双频哪醇硼酸酯 (146.47 mg, 576.79 μmol), 醋酸钾 (113.21 mg, 1.15 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL), 置换氮气, 加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (28.14 mg, 38.45 μmol), 将反应液置于 80℃ 搅拌 4 小时。反应液恢复室温, 浓缩得到 031-4 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。

步骤 4: 化合物 031 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (100 mg, 353.15 μmol), 031-4 (108.46 mg, 353.15 μmol), 碳酸钠 (74.86 mg, 706.31 μmol), 水 (0.5 mL), 乙醇 (3 mL), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (40.81 mg, 35.32 μmol), 将反应液置于 85℃ 下搅拌 1 小时。将反应液恢复至室温, 反应液用水 (5 mL) 稀释, 二氯甲烷 (5 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过柱层析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1:0 到 10:1) 和 SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 异丙醇 (0.1% 氨水)), 分离纯化得到 031。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.27 (dq, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 384.2 [M+H]⁺。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.2% 7 M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi) *ee* = 100%, 保留时间 1.479 分钟。

合成路线:



步骤 1: 化合物 032-2 的合成

向反应瓶中依次加入 032-1 (0.3 g, 1.46 mmol), 碳酸钾 (402.53 mg, 2.91 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL), 置换氮气, 加入氯乙酰氯 (180.92 mg, 1.60 mmol), 将反应液置于 80℃ 搅拌 2 小时。将反应液恢复至室温, 向反应液加入水 (30 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 分离纯化得到 032-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (br s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 032-3 的合成

向反应瓶中依次加入 032-2 (100 mg, 406.45 μ mol), 碳酸铯 (198.64 mg, 609.67 μ mol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入碘甲烷 (230.76 mg, 1.63 mmol), 反应液在 0℃ 搅拌 1 小时。向反应液加入水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化, 得到 032-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.24 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 032-4 的合成

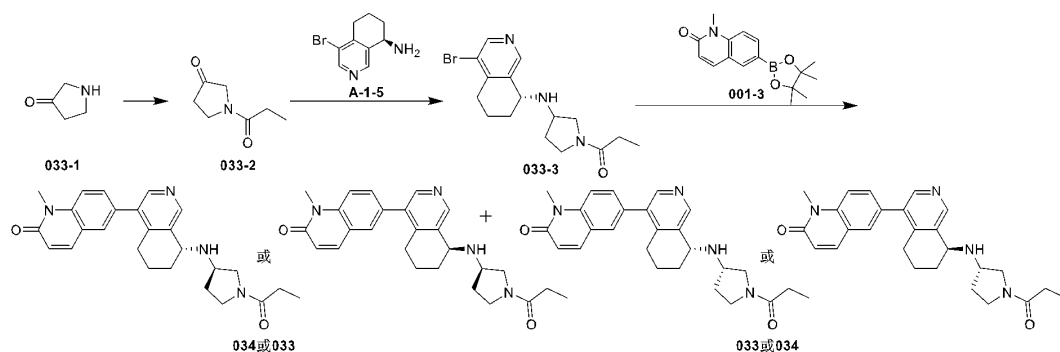
向反应瓶中依次加入 032-3 (120 mg, 461.43 μ mol), 双频哪醇硼酸酯 (175.76 mg, 692.15 μ mol), 醋酸钾 (135.86 mg, 1.38 mmol), 1,4-二氧六环 (3 mL), 置换氮气, 加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (33.76 mg, 46.14 μ mol), 将反应液置于 85℃ 下, 搅拌 16 小时。将反应液恢复至室温, 浓缩得到 032-4 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。

步骤 4: 化合物 032 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (120 mg, 423.78 μ mol), 032-4 (130.15 mg, 423.78 μ mol), 碳酸钠 (89.83 mg, 847.57 μ mol), 水 (0.5 mL), 乙醇 (3 mL), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (48.97 mg, 42.38 μ mol), 将反应液置于 85℃ 搅拌 1 小时。将反应液恢复至室温, 向反应液中加入水 (5 mL), 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过柱层析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1:0 到 10:1), SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 异丙醇 (0.1% 氨水)) 得到 032。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.22 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.73 - 2.51 (m, 2H), 2.27 (dq, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 384.2 [M+H]⁺; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800psi) *ee* = 100%, 保留时间 1.795 分钟。

实施例 27

合成路线:



步骤 1: 化合物 033-2 的合成

在反应瓶中依次加入 033-1 盐酸盐 (2 g, 16.45 mmol), 二氯甲烷 (20 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (5.32 g, 41.13 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入丙酸酐 (3.00 g, 23.03 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液, 将反应液置于 0℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (10 毫升), 将反应液转移至分液漏斗, 用 10 mL 二氯甲烷萃取, 分液, 收集有机相, 水相再用混合溶剂 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 10 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化得到 033-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.94 - 3.85 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 3H)。

步骤 2: 化合物 033-3 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1-5 盐酸盐 (0.7 g), 甲醇 (7 mL), 三乙胺 (631.53 mg, 6.24 mmol), 033-2 (734.19 mg, 5.20 mmol), 醋酸 (249.85 mg, 4.16 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (653.64 mg, 10.40 mmol), 将反应液置于 25℃ 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9, 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 20 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 033-3 粗品, 粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 分离纯化得到 033-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.53 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 033 和 034 的合成

向反应瓶中依次加入 001-3 (553.67 mg, 1.94 mmol), 碳酸钾 (894.51 mg, 6.47 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (99.64 mg, 242.71 μmol), 双三苯基磷二氯化钯 (56.79 mg, 80.90 μmol), 醋酸钯 (18.16 mg, 80.90 μmol), 水 (5.5 mL), 乙腈 (16.5 mL), 甲醇 (5.5 mL), 置换氮气, 将反应液置于 40℃ 下加入 033-3 (0.57 g, 1.62 mmol) 的四氢呋喃 (5.5 mL) 溶液, 将反应液升至 75℃ 搅拌 2 小时。反应液恢复至室温, 反应液经无水硫酸钠过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯: 二氯甲烷: 甲醇 = 1:1:0.3), SFC 手性分离 (色谱柱: ChiralPak IH, 250*30mm, 10μm; 流动相: 超临界二氧化碳-乙醇: 乙腈=1:1 (0.1% 氨水)); 等梯度淋洗: 50% 乙醇: 乙腈=1:1 (0.1% 氨水)), 分离纯化得到 033 和 034。再用 SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IH-3, 50×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A: CO₂, B: 乙醇: 乙腈 (0.1% 7M 的氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 65:35; 流速: 4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi) 测 ee 值。

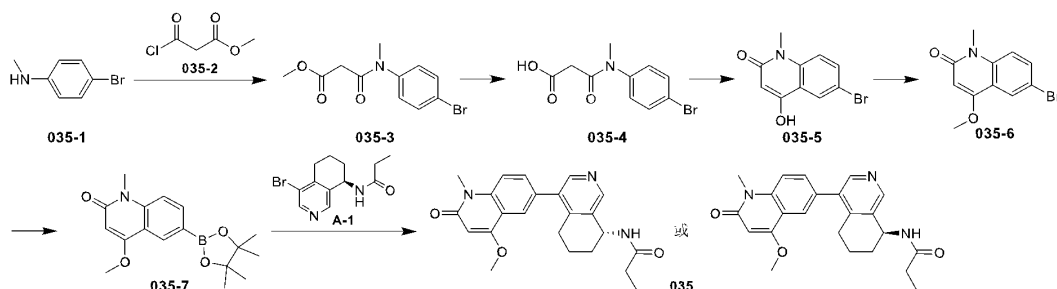
化合物 033: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 -

3.50 (m, 4H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 2.02 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.15 (dt, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 431.3$ $[M+H]^+$; $ee = 100\%$, 保留时间 2.289 分钟。

化合物 034: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.60$ (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.03 (td, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (br d, $J = 3.1$ Hz, 4H), 3.45 (td, $J = 7.5, 12.2$ Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.36 (qd, $J = 7.5, 11.7$ Hz, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.73 (br dd, $J = 2.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.13 (dt, $J = 3.5, 7.5$ Hz, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 431.2$ $[M+H]^+$; $ee = 100\%$, 保留时间 3.580 分钟。

实施例 28

合成路线:



步骤 1: 化合物 035-3 的合成

向反应瓶中依次加入 035-1 (2.2 g, 11.82 mmol), 二氯甲烷 (34 mL), 置换氮气, 将反应液降至 $0^\circ C$, 加入 035-2 (1.94 g, 14.19 mmol) 的二氯甲烷 (34 mL) 溶液, 将反应液升至 $25^\circ C$ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 30 mL), 分液, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 20 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1) 分离纯化得到 035-3。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J = 8.63$ Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.23 (s, 2 H)。

步骤 2: 化合物 035-4 的合成

向反应瓶中依次加入 035-3 (3.3 g, 11.53 mmol), 四氢呋喃 (33 mL), 加入氢氧化锂一水合物 (967.98 mg, 23.07 mmol) 的水溶液 (33 mL)。将反应液置于 $25^\circ C$ 搅拌 12hr。向反应液加入 12M 的盐酸调节 pH 至 1~2, 向反应液中加入水 (15 mL), 向反应液中加入乙酸乙酯萃取两遍 (每遍 30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品中加入混合溶剂 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 25 mL, 搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到 035-4。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.66 (br d, $J = 7.63$ Hz, 2 H) 7.32 (br d, $J = 7.63$ Hz, 2 H) 3.17 (br s, 3 H) 3.11 (br s, 2 H)。

步骤 3: 化合物 035-5 的合成

向反应瓶中依次加入 035-4 (2.8 g, 10.29 mmol), 伊顿试剂 (30.30 g, 127.28 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 $70^\circ C$ 搅拌 12 小时。将反应液加入冰水 (100 mL) 中, 在 $0^\circ C$ 搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼, 将滤饼加入乙腈 (28 mL) 中, 在 $25^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 过滤, 收集滤饼, 得到 035-5。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.59 (s, 1 H) 7.95 (d, $J = 2.38$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J = 9.01, 2.38$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J = 9.01$ Hz, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 3.51 (s, 3 H)。

步骤 4: 化合物 035-6 的合成

向反应瓶中依次加入 035-5 (0.4 g, 1.57 mmol), N,N -二甲基甲酰胺 (10 mL), 置换氮气, 加入碳酸钠 (166.86 mg, 1.57 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 $0^\circ C$, 加入碘甲烷 (335.18 mg, 2.36 mmol), 反应液在 $0^\circ C$ 搅拌 2 小时, 将反应液升至 $25^\circ C$ 搅拌 10 小时。向反应液加水 10 mL, 将反应液转移至

分液漏斗，乙酸乙酯萃取三遍（每遍 30 mL），合并有机相，用饱和食盐水洗涤两遍（每遍 30 mL），收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品经过柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1）分离纯化得到 035-6。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 035-7 的合成

向反应瓶中依次加入 035-6 (0.16 g, 596.78 μ mol), 1,4-二氧六环 (7 mL), 双频哪醇硼酸酯 (227.32 mg, 895.17 μ mol), 醋酸钾 (175.70 mg, 1.79 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II) (25.26 mg, 29.84 μ mol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃ 下搅拌 6 小时。反应液过滤, 乙酸乙酯淋洗滤饼, 收集滤液浓缩得到 035-7 粗品。无需纯化, 直接用于下一步。

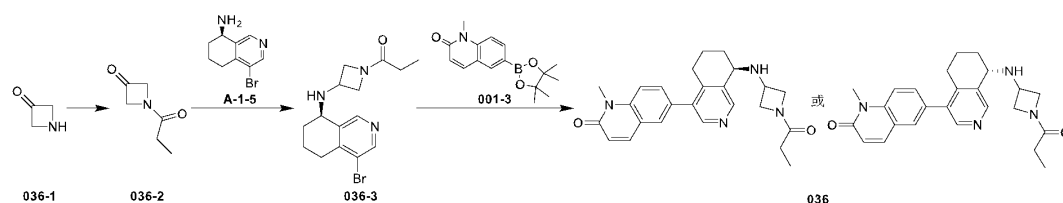
ESI-LCMS: m/z = 316.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 035 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (80 mg, 282.52 μ mol), 水 (1.7 mL), 乙腈 (5.1 mL), 甲醇 (1.7 mL), 碳酸钾 (156.18 mg, 1.13 mmol), 2-二环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (17.40 mg, 42.38 μ mol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (9.92 mg, 14.13 μ mol), 醋酸钯 (3.17 mg, 14.13 μ mol), 置换氮气, 将反应液升至 40℃, 加入 035-7 (178.09 mg, 565.04 μ mol) 的四氢呋喃 (2.6 mL) 溶液, 将反应液升至 75℃ 搅拌 12 小时。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗产品依次经过制备薄层层析（乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇 = 1:1:0.3）, SFC 手性分离（色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.1% 氨水)]; 等梯度: 50% 甲醇(0.1% 氨水)）得到 035。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.81 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.30 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 392.2 [M+H]⁺。SFC 分析检测（色谱柱: Chiralpak IG-3, 100×4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.2% 7 M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 50:50; 流速: 4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 2000 psi) *ee* = 100%, 保留时间 2.119 分钟。

实施例 29

合成路线:



步骤 1: 化合物 036-2 的合成

向反应瓶中依次加入 036-1 盐酸盐 (2 g, 18.60 mmol), 二氯甲烷 (20 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (4.49 g, 34.72 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入丙酸酐 (2.53 g, 19.44 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL), 反应液在 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应液倒入 2 mL 水中, 分液, 收集有机相, 浓缩得到 036-2 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.81 (br d, *J* = 13.8 Hz, 4H), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 036-3 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1-5 盐酸盐 (0.5 g), 甲醇 (5 mL), 三乙胺 (451.09 mg, 4.46 mmol), 036-2 (472.31 mg, 3.71 mmol), 醋酸 (178.46 mg, 2.97 mmol), 将反应液置于 25℃ 下搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (466.89 mg, 7.43 mmol), 置换氮气, 在 25℃ 下搅拌 15.5 小时。将反应液倒入 5 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取三遍（每遍 5 mL）, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三遍（每

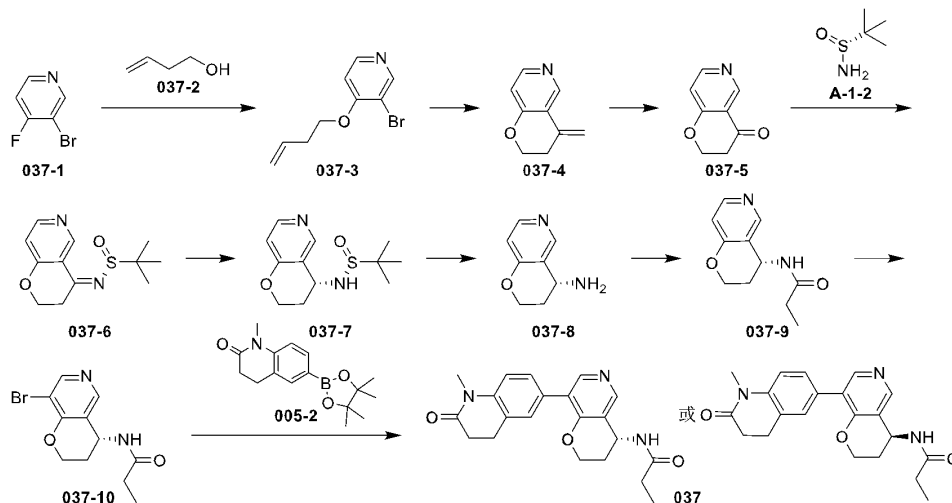
遍 5 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1:0.1) 分离纯化得到 036-3。ESI-LCMS: $m/z = 338.0 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 036 的合成

向反应瓶中依次加入 001-3 (50.58 mg, 177.39 μmol), 碳酸钾 (81.72 mg, 591.29 μmol), 2-双环己基磷-2,6-二甲氧基联苯 (9.10 mg, 22.17 μmol), 双三苯基磷二氯化钯 (5.19 mg, 7.39 μmol), 醋酸钯 (1.66 mg, 7.39 μmol), 水 (0.4 mL), 乙腈 (1.2 mL), 甲醇 (0.4 mL), 置换氮气, 将反应液升至 40 $^{\circ}\text{C}$, 加入 036-3 (50 mg, 147.82 μmol) 的四氢呋喃 (0.4 mL) 溶液, 将反应液升至 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。将反应液恢复室温, 加入 2 mL 水中, 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 3 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1:0.3), 制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 5%-45% 10mM 碳酸氢铵) 和 SFC 手性分离 (色谱柱: REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm*25mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇: 乙腈 = 1:1 (0.1% 氨水)]; 等梯度: 50% 异丙醇: 乙腈 = 1:1 (0.1% 氨水)) 分离纯化得到 036。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.78 (br s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.17 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 417.3 $[M+H]^+$; SFC 分析检测 (色谱柱: (S,S)-WHELK-O1, 50*4.6mm I.D., 3.5 μm ; 流动相: A: CO₂ B: 0.1% 异丙胺的 (异丙醇: 乙腈 = 1:1); 梯度: A/B=55:45 流速: 4 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800 psi) ee = 99.62%, 保留时间 2.720 分钟。

实施例 30

合成路线:



步骤 1: 化合物 037-3 的合成

向反应瓶中依次加入 037-2 (26.43 g, 366.51 mmol), 四氢呋喃 (450 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入叔丁醇钾 (38.38 g, 342.07 mmol), 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟, 加入 037-1 (43 g, 244.34 mmol) 的四氢呋喃 (22.5 mL) 溶液, 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 10 分钟。向反应液中加入氯化铵水溶液 (300 mL) 稀释, 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 300 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 6:1) 分离纯化得到 037-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (tdd, J = 6.8, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz,

2H), 2.62 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

步骤 2: 化合物 037-4 的合成

向反应瓶中依次加入 037-3 (28.1 g, 123.20 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (281 mL), 置换氮气, 加入醋酸 (60.46 g, 616.00 mmol), 1,2-双(二苯基膦)乙烷 (9.82 g, 24.64 mmol), 醋酸钯 (2.77 g, 12.32 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 100℃ 搅拌 2 小时。反应液恢复至室温, 向反应液中加入水 (1.4 L), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 500 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 500 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 1:1) 分离纯化得到 037-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.72$ (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

步骤 3: 化合物 037-5 的合成

向反应瓶中依次加入 037-4 (2 g, 13.59 mmol), 叔丁醇 (10 mL), 乙腈 (10 mL), 水 (10 mL), 置换氮气, 加入四氧化钨 (345.48 mg, 1.36 mmol), 将反应液置于 25℃ 搅拌 0.5 小时, 加入高碘酸钠 (5.81 g, 27.18 mmol), 在 25℃ 搅拌 4 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用混合溶剂 (乙酸乙酯: 乙醇=5:1) 萃取两遍 (每遍 20 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 2:1) 分离纯化得到 037-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.02$ (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 2H)。

步骤 4: 化合物 037-6 的合成

向反应瓶中依次加入 037-5 (400 mg, 2.68 mmol), 四氢呋喃 (4 mL), A-1-2 (325.05 mg, 2.68 mmol), 钛酸四乙酯 (1.84 g, 8.05 mmol), 置换氮气, 将反应液置于 50℃ 搅拌 16 小时。反应液恢复至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (4 mL), 再加入羧酸钠水溶液 (3.4 mL), 在 25℃ 搅拌 30 分钟, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取两遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 1:1) 分离纯化得到 037-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.10$ (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

步骤 5: 化合物 037-7 的合成

向反应瓶中依次加入 037-6 (420 mg, 1.66 mmol), 四氢呋喃 (4.2 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入 9-硼双环[3.3.1]壬烷 (0.5 M, 9.99 mL), 将反应液升至 25℃ 搅拌 1 小时。向反应液中加入 20% 柠檬酸水溶液 (23 mL), 再加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8-9, 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 20 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 1:0 到 20:1) 分离纯化得到 037-7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.51$ (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。

步骤 6: 化合物 037-8 的合成

向反应瓶中依次加入 037-7 (270 mg, 1.06 mmol), 乙醇 (5.4 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入三甲氯硅烷 (230.66 mg, 2.12 mmol), 将反应液置于 25℃ 搅拌 1 小时。反应液浓缩得到 037-8 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。ESI-LCMS: $m/z = 151.3$ [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 037-9 的合成

向反应瓶中依次加入 037-8 粗品, 二氯甲烷 (2 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (289.16 mg, 2.24 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入丙酸酐 (194.11 mg, 1.49 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液, 在 0℃ 搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (5 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 2

mL), 合并机相, 用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 分离纯化得到 037-9。ESI-LCMS: m/z = 207.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 037-10 的合成

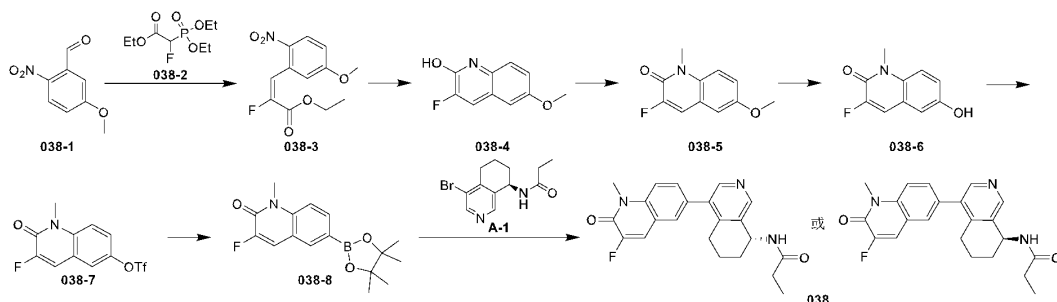
向反应瓶中依次加入 037-9 (95 mg, 460.63 μ mol), 硫酸 (1 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (163.96 mg, 921.25 μ mol), 将反应液升至 25℃ 搅拌 19 小时。将反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (冰水混合物) 中, 调节 pH 至 7-8, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 分离纯化得到 037-10。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 5.18 (t, J =5.63 Hz, 1 H), 4.41 - 4.55 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H), 2.05 - 2.22 (m, 2 H), 1.16 (t, J =7.63 Hz, 3 H)。

步骤 9: 化合物 037 的合成

向反应瓶中依次加入 005-2 (58.01 mg, 202.01 μ mol), 037-10 (48 mg, 168.34 μ mol), 乙醇 (3 mL), 碳酸钠 (19.63 mg, 185.17 μ mol) 的水 (0.5 mL) 溶液, 置换氮气, 加入甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II) (4.27 mg, 5.05 μ mol), 置换氮气, 将反应液置于 85℃ 搅拌 2 小时, 将反应液浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30:1) 分离纯化得到 037。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.24 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (dq, J = 2.3, 7.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 366.2 $[M+H]^+$ 。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi) ee = 98.96%, 保留时间 2.179 分钟。

实施例 31

合成路线:



步骤 1: 化合物 038-3 的合成

向反应瓶中依次加入 038-2 (18.72 g, 77.29 mmol), 四氢呋喃 (140 mL), 置换氮气, 加入三乙胺 (15.64 g, 154.57 mmol), 溴化镁 (14.23 g, 77.29 mmol), 加入 038-1 (14 g, 77.29 mmol) 的四氢呋喃 (70 mL) 溶液, 在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应液倒入 20 mL 水中, 用二氯甲烷萃取三遍 (每遍 30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1) 分离纯化得到 038-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 038-4 的合成

向反应瓶中依次加入 038-3 (1 g, 3.71 mmol), 甲醇 (35 mL), 氯化铵 (218.55 mg, 4.09 mmol) 的水

(10 mL) 溶液, 铁粉 (1.04g, 18.57 mmol), 将反应液升至 60℃ 搅拌 2 小时。将反应液恢复室温, 过滤, 收集滤饼, 得到 038-4 粗品, 无需纯化, 直接进行下一步。ESI-LCMS: $m/z = 194.1 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 038-5 的合成

向反应瓶中依次加入 038-4 (0.4 g, 2.07 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 置换氮气, 加入碳酸铯 (1.35 g, 4.14 mmol), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入碘甲烷 (1.18 g, 8.28 mmol), 在 0℃ 搅拌 1 小时, 升至 30℃ 搅拌 2 小时。向反应液加入水 5 mL, 反应液经硅藻土过滤, 收集滤液, 转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1) 分离纯化得到 038-5。ESI-LCMS: $m/z = 208.0 [M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 038-6 的合成

向反应瓶中依次加入 038-5 (564.51 mg, 2.72 mmol), 二氯甲烷 (4 mL), 置换氮气, 将反应液降至 0℃, 加入三溴化硼 (2 M, 5.45 mL), 在 0℃ 下搅拌 1 小时。把反应液加入冰水中, 反应液浓缩除去二氯甲烷, 过滤, 收集滤饼, 得到 038-6 粗品, 无需纯化, 直接进行下一步。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 7.59$ (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.6, 9.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 038-7 的合成

向反应瓶中依次加入 038-6 (197.93 mg, 1.02 mmol), 二氯甲烷 (2 mL), 置换氮气, 将反应液降至 -20℃, 加入吡啶 (129.68 mg, 1.64 mmol), 加入三氟甲磺酸酐 (346.91 mg, 1.23 mmol), 在 -20℃ 搅拌 0.5 小时, 升至 0℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (10 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用二氯甲烷萃取四遍 (每遍 10 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两遍 (每遍 10 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗产品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离纯化得到 038-7。ESI-LCMS: $m/z = 325.9 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 038-8 的合成

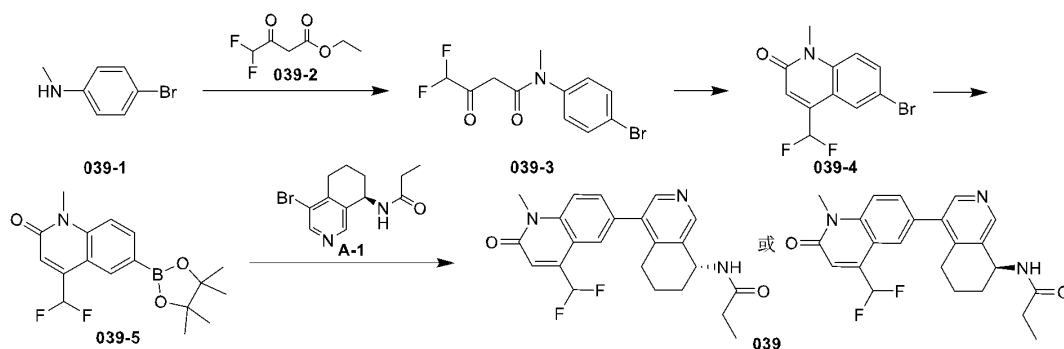
向反应瓶中依次加入 038-7 (90 mg, 276.72 μ mol), 1,4-二氧六环 (1 mL), 双频哪醇硼酸酯 (105.41 mg, 415.08 μ mol), [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (30.37 mg, 41.51 μ mol), 醋酸钾 (81.47 mg, 830.17 μ mol, 3 eq), 置换氮气, 将反应液置于 100℃ 搅拌 3 小时。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩得到 038-8 粗品, 无需纯化, 直接用于下一步。ESI-LCMS: $m/z = 304.0 [M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 038 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (50 mg, 176.58 μ mol), 水 (1 mL), 乙腈 (3 mL), 甲醇 (1 mL), 碳酸钾 (97.62 mg, 706.31 μ mol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (10.87 mg, 26.49 μ mol), 置换氮气, 加入 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (6.20 mg, 8.83 μ mol), 醋酸钯 (1.98 mg, 8.83 μ mol), 置换氮气, 将反应液升至 40℃, 加入 038-8 粗品 (80.29 mg, 264.86 μ mol) 的四氢呋喃 (1.5 mL) 溶液, 将反应液升至 75℃ 搅拌 12 小时。将反应液恢复至室温, 反应液经无水硫酸钠过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗产品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯: 二氯甲烷: 甲醇 = 1:1:0.5), SFC 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 乙醇 (0.1% 氨水)) 得到 038。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 8.40$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 5.23 (br t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.29 (dq, $J = 2.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 380.1 [M+H]^+$ 。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IG-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 等梯: 50%; 流速: 4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi) $ee = 100\%$, 保留时间 1.345 分钟。

实施例 32

合成路线:



步骤 1: 化合物 039-3 的合成

向反应瓶中依次加入 039-1 (0.5 g, 2.69 mmol), 039-2 (892.90 mg, 5.37 mmol), 置换氮气, 将反应液升至 130℃ 搅拌 12 小时。将反应液恢复室温, 反应液浓缩得到 039-3 粗品。无需纯化, 直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 039-4 的合成

向反应瓶中依次加入 039-3 (822.6 mg, 2.69 mmol), 硫酸 (4.60 g, 45.96 mmol), 置换氮气, 将反应液升至 95℃ 搅拌 1 小时。将反应液恢复室温, 向反应液中加入水 (7.5 mL), 将反应液转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取两遍 (每遍 7.5 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (7.5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 至 5:1) 分离纯化得到 039-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.74 (dd, *J* = 8.97, 2.17 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 9.16 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.64 - 6.93 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H)。

步骤 3: 化合物 039-5 的合成

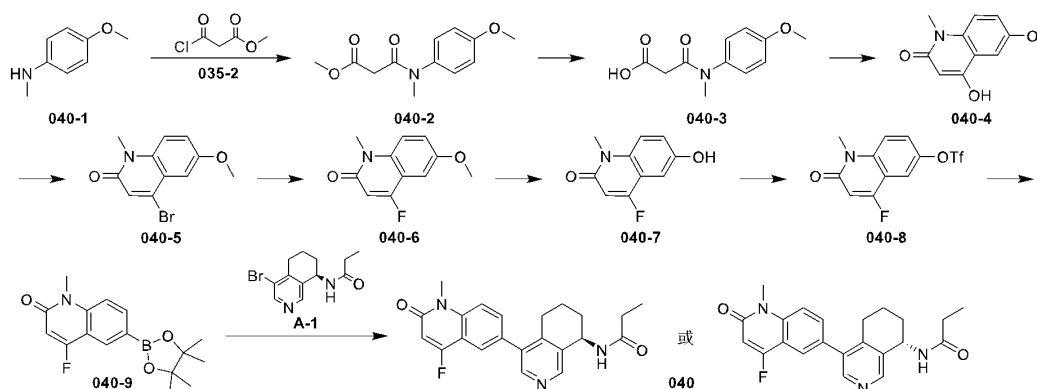
向反应瓶中依次加入 039-4 (0.33 g, 1.15 mmol), 1,4-二氧六环 (6 mL), 双频哪醇硼酸酯 (436.32 mg, 1.72 mmol), 醋酸钾 (337.25 mg, 3.44 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (83.82 mg, 114.54 μmol), 置换氮气, 将反应液置于 80℃ 下搅拌 18 小时。将反应液恢复至室温, 反应液经硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 mL) 淋洗, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 至 3:1) 分离纯化得到 039-5。ESI-LCMS: *m/z* = 336.0[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 039 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (100 mg, 353.15 μmol), 039-5 (177.54 mg, 529.73 μmol), 乙醇 (5 mL), 碳酸钠 (74.86 mg, 706.31 μmol), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (40.81 mg, 35.32 μmol), 置换氮气, 将反应液升至 85℃ 搅拌 2 小时。将反应液恢复至室温, 向反应液中加入无水硫酸钠 (5 g), 经硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 淋洗, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1:0.1), 手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50% 异丙醇 (0.1% 氨水)), 分离纯化得到 039。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 7.73 (br d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 7.05 - 7.33 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.24 (br t, *J* = 5.56 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.62 - 2.76 (m, 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 2 H), 2.03 (br d, *J* = 11.98 Hz, 1 H), 1.78 - 1.91 (m, 3 H), 1.20 (t, *J* = 7.64 Hz, 3 H)。ESI-LCMS: *m/z* = 412.2[M+H]⁺。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂, B: 异丙醇 (0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1800 psi) *ee* = 100%, 保留时间 1.808 分钟。

实施例 33

合成路线:



步骤 1: 化合物 040-2 的合成

向反应瓶中依次加入 040-1 (5 g, 36.45 mmol)、三乙胺 (4.06 g, 40.09 mmol) 和二氯甲烷 (100 mL), 置换氮气, 加入 035-2 (5.47 g, 40.09 mmol) 的二氯甲烷 (7.5 mL) 溶液, 于 25℃ 下搅拌 10 分钟。反应液旋干, 加入乙酸乙酯溶解 (100 mL), 依次用 1 N 的柠檬酸 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 各洗涤一次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 040-2, 粗品直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 040-3 的合成

向反应瓶中依次加入 040-2 粗品 (8.5 g), 氢氧化钠水溶液 (1 M, 42.50 mL) 和甲醇 (42.5 mL), 置换氮气, 于 25℃ 下搅拌 2 小时。反应液浓缩, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 萃取一遍, 收集水相, 用 1N 盐酸调节 pH 至 3-4, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 50 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 040-3 粗品, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H)。

步骤 3: 化合物 040-4 的合成

向反应瓶中依次加入 040-3 粗品 (8 g), 伊顿试剂 (60.60 g, 254.57 mmol), 置换氮气, 于 70℃ 下搅拌 3 小时。反应液降温至 25℃, 倒入冰水 (250 mL) 中, 过滤, 收集滤饼。加入乙腈 (100 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼, 得到 040-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.52 (br s, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 3.0, 9.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 040-5 的合成

向反应瓶中依次加入三溴氧磷 (8.59 g, 29.97 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (41 mL), 置换氮气, 分批加入 040-4 (4.1 g, 19.98 mmol), 于 80℃ 搅拌 3 小时。反应液降温至 25℃, 倒入冰水 (200 mL) 中, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到 040-5, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

步骤 5 化合物 040-6 的合成

向反应瓶中依次加入 040-5 (1 g, 3.73 mmol)、*N*-氟代双苯磺酰胺 (2.35 g, 7.46 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL), 置换氮气后降温至 -78℃, 加入正丁基锂 (2.5 M, 4.48 mL), 于 -78℃ 下搅拌 1 小时, 向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 1:1) 分离纯化, 得到 040-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

步骤 6: 化合物 040-7 的合成

向反应瓶中依次加入 040-6 (170 mg, 820.46 μmol)和二氯甲烷 (4 mL), 置换氮气, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入三溴化硼 (2 M 的二氯甲烷溶液, 1.64 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。反应液浓缩得到 040-7, 粗品直接用于下一步。

步骤 7: 化合物 040-8 的合成

向反应瓶中依次加入 040-7 粗品 (0.16 g), 二氯甲烷 (6 mL), 置换氮气后, 置于 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入吡啶 (196.55 mg, 2.48 mmol), 三氟甲磺酸酐 (467.37 mg, 1.66 mmol), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液加水 (2 mL), 二氯甲烷萃取三遍 (每遍 2 mL), 合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到 040-8。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 8: 化合物 040-9 的合成

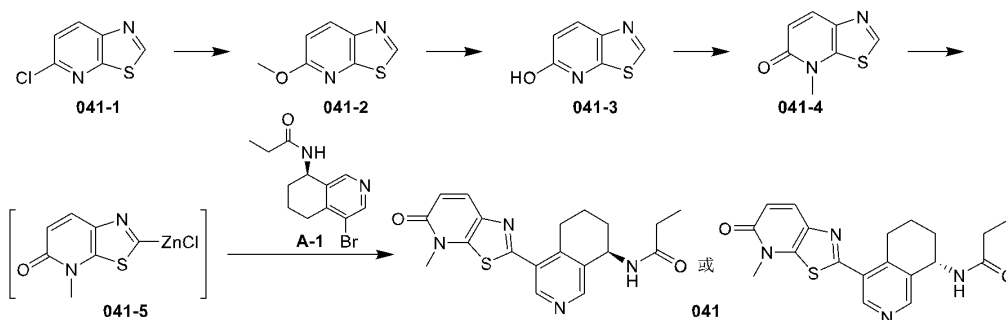
向反应瓶中依次加入 040-8 (150 mg, 461.20 μmol), 频哪醇硼酸酯 (175.68 mg, 691.81 μmol), 醋酸钾 (135.79 mg, 1.38 mmol), 1,4-二氧六环 (3 mL), 置换氮气, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (33.75 mg, 46.12 μmol), 于 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 4 小时。反应液浓缩得到 040-9 粗品, 直接用于下一步。

步骤 9: 化合物 040 的合成

向反应瓶中依次加入 040-9 粗品 (135.42 mg), A-1 (115 mg, 406.13 μmol), 碳酸钠 (86.09 mg, 812.25 μmol), 水 (0.5 mL), 乙醇 (3 mL), 置换氮气, 加入四三苯基膦钯 (46.93 mg, 40.61 μmol), 85 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品依次经过柱层析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1:0 到 20:1), 制备薄层层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:5:1), 制备高效液相色谱 (色谱柱 Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 20%-50%乙腈), SFC 手性拆分 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 50%异丙醇(0.1%氨水)), 分离纯化得到 040。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 6.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: [A:超临界二氧化碳 B:异丙醇[0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800psi), ee = 100%, 保留时间 1.484 分钟。

实施例 34

合成路线:



步骤 1: 化合物 041-2 的合成

向反应瓶中依次加入 041-1 (0.85 g, 4.98 mmol), 甲醇钠 (5.4 M 的甲醇溶液, 8.5 mL) 于 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。反应液恢复 25 $^{\circ}\text{C}$, 向反应液加入水 (5 mL), 加入 10 mL 二氯甲烷萃取, 收集有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL*3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (10 mL*2), 收集有机相, 无水硫酸

钠干燥, 过滤, 浓缩得到 041-2 粗品, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.88 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 041-3 的合成

向反应瓶中依次加入 041-2 粗品 (0.26 g), 氢溴酸 (58.70 g, 239.40 mmol), 置换氮气, 于 130℃ 搅拌 2 小时。反应液恢复 25℃, 浓缩得到 041-3 粗品, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.10 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 041-4 的合成

向反应瓶中依次加入 041-3 粗品 (0.38 g), *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL), 碳酸钾 (690.26 mg, 4.99 mmol), 置换氮气, 降温至 0℃, 滴加碘甲烷 (1.42 g, 9.99 mmol), 于 0℃ 搅拌 2 小时, 向反应液中加入 10 mL 水, 加入 10 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL×2), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗产品经制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:0) 分离纯化得到 041-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 041-5 的合成

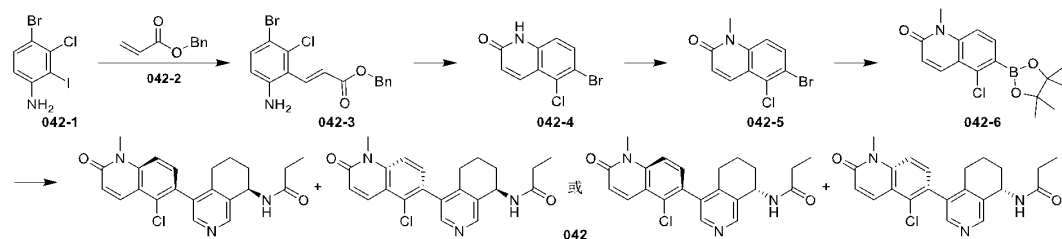
向反应瓶中依次加入 041-4 (50 mg, 300.84 μ mol), 四氢呋喃 (1 mL), 置换氮气, 加入氯化锌 (0.7 M 的四氢呋喃溶液, 429.77 μ L), 降温至 -5℃, 滴加双三甲基硅基胺基锂 (1 M 的四氢呋喃溶液, 601.68 μ L), 升温至 10℃ 搅拌 1 小时。得到 041-5 的反应液不做处理, 直接用于下一步。

步骤 5: 化合物 041 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (85.15 mg, 300.71 μ mol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL), 置换氮气, 加入甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (7.04 mg, 9.02 μ mol), 置换氮气, 升温至 100℃, 加入 041-5 的反应液, 在 100℃ 下搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇 = 1:1:0.3), SFC 手性拆分 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.1%氨水)]; 梯度: 45%-54% 甲醇 (0.1%氨水) 分离纯化得到 041。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (br s, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.29 (dq, J = 1.5, 7.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 5H), 1.19 (t, J = 7.7 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 369.1 [M+H]⁺。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A:超临界二氧化碳, B: 甲醇[0.2% 7M 氨的甲醇溶液]; 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35 °C; 压力: 1800psi) ee = 100%, 保留时间 1.968 分钟。

实施例 35

合成路线:



步骤 1: 化合物 042-3 的合成

向反应瓶中依次加入 2-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (530.70 mg, 1.11 mmol), 醋酸钯 (124.97 mg, 556.62 μ mol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (74 mL), 置换氮气, 加入 042-1 (3.7 g, 11.13 mmol), 三乙胺 (9.01 g, 89.06 mmol), 042-2 (10.83 g, 66.79 mmol), 置换氮气, 于 100℃ 搅拌 16 小时。反应液冷却

至 25℃, 加入水 (370 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 收集有机相, 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 5:1) 分离纯化得到 042-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.71 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 042-4 的合成

向反应瓶中依次加入 042-3 (2.18 g, 5.95 mmol), 甲醇 (22 mL), 三丁基膦 (3.61 g, 17.84 mmol), 于 70℃ 搅拌 1.5 小时。将反应液直接浓缩, 得到 042-4 粗品, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (br s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 042-5 的合成

向反应瓶中依次加入 042-4 粗品 (5.5 g), *N,N*-二甲基甲酰胺 (55 mL), 碳酸钾 (5.88 g, 42.55 mmol), 置换氮气, 加入碘甲烷 (12.08 g, 85.11 mmol), 于 25℃ 搅拌 16 小时。向反应液加入水 (50 mL), 过滤, 收集滤饼, 得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 3:1) 分离纯化得到 042-5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.14 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 042-6 的合成

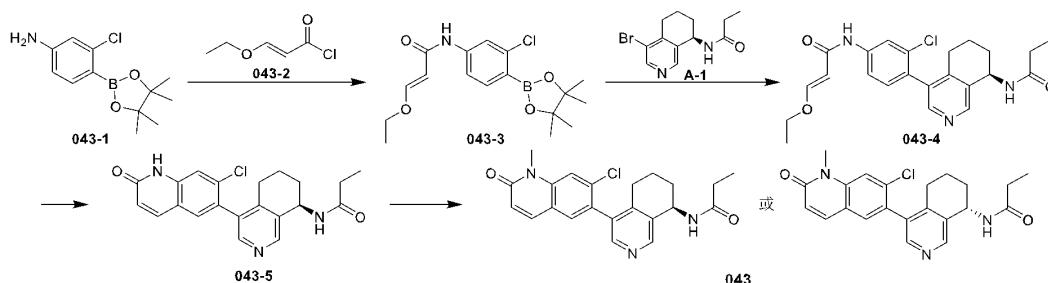
向反应瓶中依次加入 042-5 (200 mg, 733.88 μmol), 频哪醇硼酸酯 (279.54 mg, 1.10 mmol), 1,4-二氧六环 (4 mL), 醋酸钾 (144.05 mg, 1.47 mmol), 置换氮气, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (53.70 mg, 73.39 μmol), 置换氮气, 于 80℃ 搅拌 16 小时。将反应液降温至 25℃, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 收集滤液, 减压浓缩, 得到 042-6 粗品, 直接用于下一步。

步骤 5: 化合物 042 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (141.76 mg, 500.64 μmol), 水 (1.2 mL), 乙腈 (3.6 mL), 甲醇 (1.2 mL), 碳酸钾 (276.77 mg, 2.00 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (30.83 mg, 75.10 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基膦二氯化钯 (17.57 mg, 25.03 μmol), 醋酸钯 (5.62 mg, 25.03 μmol), 升温至 40℃, 加入 042-6 粗品 (240 mg) 的四氢呋喃 (7.2 mL) 溶液, 置换氮气, 升温至 75℃ 搅拌 2 小时。反应液过滤, 二氯甲烷淋洗, 收集滤液, 减压浓缩。经过制备高效液相色谱 (色谱柱: 2_Phenomenex Gemini C18 75*40mm*3μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 10%-40% 乙腈) 分离纯化得到 042。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.41 (s, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.11 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.92 - 1.65 (m, 4H), 1.07 (dt, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 396.1 [M+H]⁺。

实施例 36

合成路线:



步骤 1: 化合物 043-3 的合成

向反应瓶中依次加入 043-1 (500 mg, 1.97 mmol), 二氯甲烷 (5 mL), 吡啶 (187.19 mg, 2.37 mmol), 置换氮气, 加入 043-2 (291.91 mg, 2.17 mmol), 于 20℃ 搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经

过硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1 至 1:1）分离纯化得到 043-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 15H)。

步骤 2: 化合物 043-4 的合成

向反应瓶中依次加入 043-3 (149.02 mg, 423.78 μ mol), 碳酸钾 (195.24 mg, 1.41 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (21.75 mg, 52.97 μ mol), 双三苯基磷二氯化钯 (12.39 mg, 17.66 μ mol), 醋酸钯 (3.96 mg, 17.66 μ mol), 水 (1.6 mL), 乙腈 (4.8 mL), 甲醇 (1.6 mL), 置换氮气, 升温至 45 $^{\circ}$ C, 加入 A-1 (100 mg, 353.15 μ mol) 的四氢呋喃 (1.6 mL) 溶液, 继续升温至 75 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。向反应液加入 2 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (3 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (3 mL $\times$ 3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 1:1:0.3) 分离纯化得到 043-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.57 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 - 8.09 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 3.1, 12.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.54 - 5.42 (m, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.14 - 3.91 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.39 (br t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 - 1.19 (m, 3H)。

步骤 3: 化合物 043-5 的合成

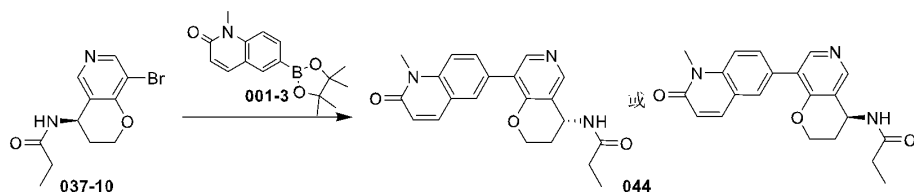
向反应瓶中依次加入浓硫酸 (1.5 mL), 降温至 0 $^{\circ}$ C, 加入 043-4 (90 mg, 210.32 μ mol), 置换氮气, 于 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。向反应液中加入水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至 7-8, 加入乙酸乙酯萃取 (3 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (3 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 043-5 粗品, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.31 - 5.18 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.18 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 043 的合成

向反应瓶中依次加入 043-5 粗品 (40 mg), *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL), 碳酸铯 (68.26 mg, 209.50 μ mol), 降温至 0 $^{\circ}$ C, 加入碘甲烷 (22.30 mg, 157.13 μ mol), 置换氮气, 于 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。将反应液倒入 2 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取三遍 (每遍 3 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤三遍 (每遍 3 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇 = 1:1:0.3), SFC 手性拆分 (色谱柱: ChiralPak IH, 250 $\times$ 30mm, 10 μ m; 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 50%异丙醇(0.1% 氨水)) 分离纯化得到 043。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.41 (s, 1H), 8.39 - 8.25 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.7, 18.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 2H), 6.74 - 6.62 (m, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.07 (dt, J = 3.4, 7.5 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 396.1 [M+H]⁺。SFC 方法分析检测 (色谱柱: Chiralpak IH-3, 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 90/10 (0min), 90/10 (0.2min), 50/50 (2.4min), 50/50 (3.4min), 90/10 (4.0min); 流速: 3.4 mL/min 柱温: 35 $^{\circ}$ C 压力: 2000psi) ee = 93.92%, 保留时间 3.194 分钟。

实施例 37

合成路线:

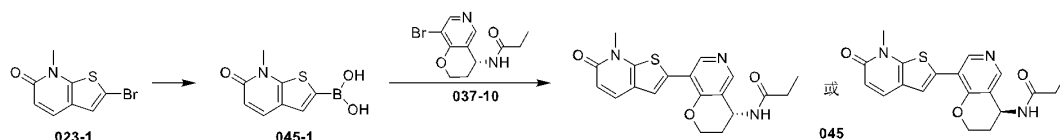


步骤 1: 化合物 044 的合成

向反应瓶中依次加入 001-3 (120.00 mg, 420.85 μmol), 水 (1 mL), 乙腈 (3 mL), 甲醇 (1 mL), 碳酸钾 (193.89 mg, 1.40 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (21.60 mg, 52.61 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (12.31 mg, 17.54 μmol), 醋酸钯 (3.94 mg, 17.54 μmol), 置换氮气, 升温至 45 $^{\circ}\text{C}$, 加入 037-10 (100 mg, 350.71 μmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液, 升温至 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品依次经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 0:1), 第二遍制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 和 SFC 手性拆分 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.1%氨水)]; 等梯度淋洗: 40%异丙醇(0.1%氨水)) 得到 044。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralcel AD-3, 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 异丙醇(0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 90/10 (0min), 90/10 (0.5min), 50/50 (3.5min), 50/50 (4.5min), 90/10 (5.0min); 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 2000 psi) ee = 100%, 保留时间 3.894 分钟。

实施例 38

合成路线:



步骤 1: 化合物 045-1 的合成

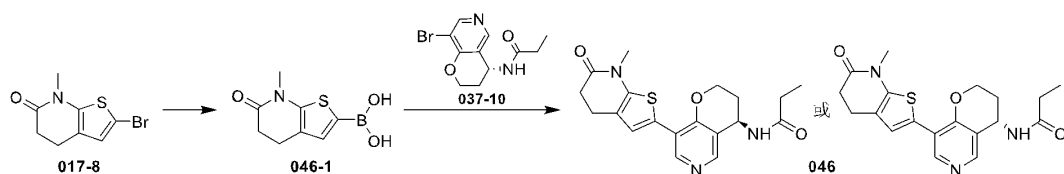
向反应瓶中依次加入 023-1 (120 mg, 491.59 μmol), 硼酸三异丙酯 (309.72 mg, 1.65 mmol), 四氢呋喃 (1.2 mL), 置换氮气, 降温至 -5 $^{\circ}\text{C}$, 加入异丙基氯化镁-氯化锂 (1.3 M, 567.21 μL), 于 -5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。补加异丙基氯化镁-氯化锂络合物 (1.3 M 的四氢呋喃溶液, 378.14 μL), -5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。再补加异丙基氯化镁-氯化锂络合物 (1.3 M 的四氢呋喃溶液, 567.21 μL) 和硼酸三异丙酯 (92.45 mg, 491.59 μmol), 于 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 0.9 mL 甲醇, 得到 045-1 的反应液直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 045 的合成

向反应瓶中依次加入 037-10 (69.57 mg, 243.98 μmol), 四氢呋喃 (0.9 mL), 水 (0.3 mL), 乙腈 (0.3 mL), 碳酸钾 (134.88 mg, 975.94 μmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (15.02 mg, 36.60 μmol), 置换氮气, 加入双三苯基磷二氯化钯 (8.56 mg, 12.20 μmol), 醋酸钯 (2.74 mg, 12.20 μmol), 置换氮气, 于 45 $^{\circ}\text{C}$, 加入上述 045-1 的反应液, 升温至 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 小时。反应液浓缩, 得到粗品, 粗品依次经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 0:1), 第二遍制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 以及制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm*10 μm ; 流动相: [水(10 mM 的碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 10%-43% 乙腈) 分离纯化得到 045。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.67 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.66 - 4.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.26 (br s, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z = 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。SFC 方法检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 0.2% 7M 氨的甲醇溶液); 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 压力: 1800 psi) ee = 100%, 保留时间 1.479 分钟。

实施例 39

合成路线:



步骤 1: 化合物 046-1 的合成

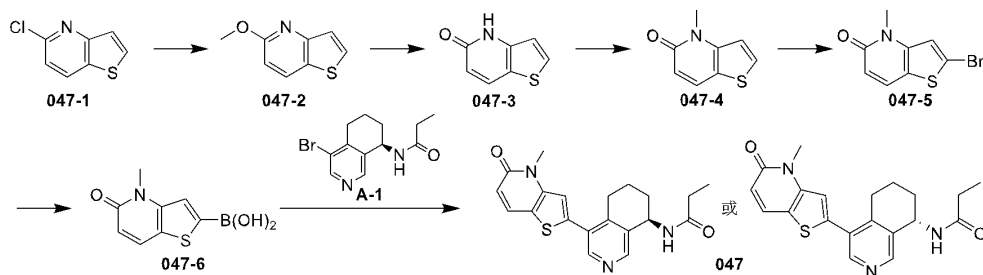
向反应瓶中依次加入 017-8 (0.25 g, 1.02 mmol), 四氢呋喃 (6.25 mL), 置换氮气, 降至-15 至-20℃, 滴加异丙基氯化镁-氯化锂络合物 (1.3 M 的四氢呋喃溶液, 1.95 mL), 在-15 至-20℃下搅拌 0.5 小时, 加硼酸三异丙酯 (353.59 mg, 3.40 mmol), 继续搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 0.5 mL 甲醇后, 得到 046-1 的反应液直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 046 的合成

向反应瓶中依次加入 037-10 (0.13 g, 455.92 μmol), 磷酸钾 (193.56 mg, 911.84 μmol), 异丙醇 (7.2 mL), 水 (1.2 mL), 置换氮气加入二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦钼(II) (32.28 mg, 45.59 μmol), 再次置换氮气, 升温至 45℃滴加上述 046-1 的反应液溶液, 加入完毕, 升至 75℃搅拌 2 小时。反应液经无水硫酸钠过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 至二氯甲烷:甲醇 = 1:1), 制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 15%-50% 乙腈等梯度) 分离纯化得到 046。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.57 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.34 - 2.08 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 372.2 [M+H]⁺; SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 0.2%的 7M 氨的甲醇溶液; 梯度: A/B = 95/5 (0min), 95/5 (0.2min), 50/50 (1.2min), 50/50 (2.2min), 95/5 (2.6min), 95/5 (3.0min); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35 °C; 压力: 1800psi) *ee* = 100%, 保留时间 1.431 分钟。

实施例 40

合成路线:



步骤 1: 化合物 047-2 的合成

向反应瓶中依次加入 047-1 (350 mg, 2.06 mmol), 甲醇 (7 mL), 甲醇钠 (5.4 M 的甲醇溶液, 2 mL), 置于微波反应仪中升温至 100℃搅拌 5 小时。相同规模反应, 平行开展 3 批次, 合并后处理。反应液合并后浓缩, 加入 20 mL 水与 20 mL 乙酸乙酯, 萃取分液, 收集水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 047-2 粗品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 047-3 的合成

向反应瓶中依次加入 047-2 (0.9 g), 醋酸 (9 mL), 氢溴酸 (9 mL, 66.29 mmol, 40%浓度)。置换氮气后在 85℃下搅拌 18 小时。将反应液减压浓缩, 得到 047-3 粗品。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.03 Hz,

1H)。

步骤 3: 化合物 047-4 的合成

向反应瓶中依次加入 047-3 (1.43 g), *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL), 在 0℃ 下加入叔丁醇钾 (3.18 g, 28.38 mmol)。在 0℃ 下搅拌 15 分钟后, 滴加碘甲烷 (1.47 mL, 23.65 mmol), 升温至 20℃ 搅拌 18 小时。加入 40 mL 乙酸乙酯稀释, 加入 80 mL 盐酸 (浓度为 1 M), 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (40 mL×5)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (140 mL×3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (乙酸乙酯:石油醚 = 10~100%) 分离纯化得到 047-4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.97 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 047-5 的合成

向反应瓶中依次加入 047-4 (213 mg, 1.29 mmol), 四氢呋喃 (12 mL), 置换氮气, 降温至 0℃, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (210 mg, 1.18 mmol) 的四氢呋喃 (12 mL) 溶液, 在 0℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加入半饱和硫代硫酸钠水溶液 (40 mL), 在 25℃ 搅拌 5 分钟, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品经过制备薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:5) 分离纯化得到 047-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 047-6 的合成

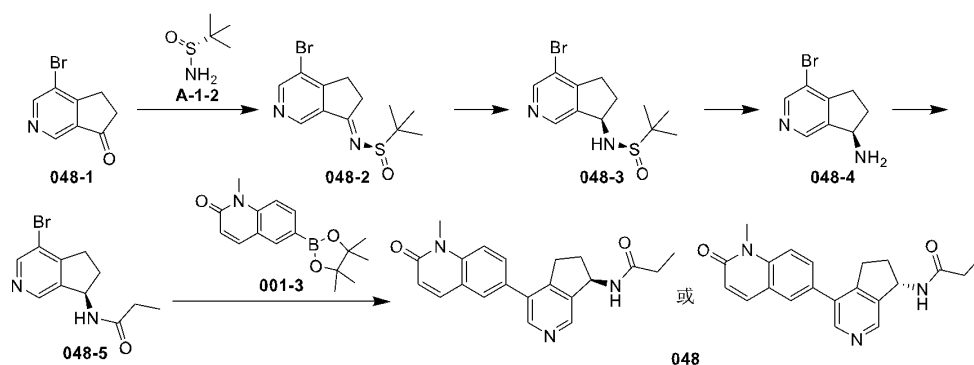
向反应瓶中依次加入 047-5 (174 mg, 712.80 μmol), 四氢呋喃 (4 mL), 置换氮气。降温至 0℃ 滴加异丙基氯化镁-氯化锂络合物 (2 M 的四氢呋喃溶液, 534.60 μL), 于 20℃ 搅拌 0.5 小时。降至 0℃ 下滴加硼酸三甲酯 (161.02 μL, 1.43 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液, 升温至 20℃ 搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 1 mL 甲醇后, 得到 047-6 的反应液, 直接用于下一步。

步骤 6: 化合物 047 的合成

向反应瓶中依次加入 A-1 (222.03 mg, 784.10 μmol), 碳酸钾 (394.06 mg, 2.85 mmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (43.89 mg, 106.92 μmol), 乙腈 (8 mL), 水 (1.6 mL)。置换氮气后加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (25.02 mg, 35.64 μmol), 醋酸钯 (8.00 mg, 35.64 μmol)。置换氮气后滴加上述 047-6 的反应溶液, 加入完毕, 升至 75℃ 搅拌 1 小时。反应液经放有无水硫酸钠的漏斗过滤, 收集滤液, 浓缩得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 15:1), SFC 手性拆分 [色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 25% 乙醇 (0.1% 氨水)], 制备高效液相色谱 [色谱柱: Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μm; 流动相: [水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 梯度: 5%-35% 乙腈] 分离纯化得到 047。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.30 - 5.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (br s, 2H), 2.27 (q, *J* = 7.53 Hz, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.73 - 1.93 (m, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 368.1 [M+H]⁺。SFC 分析检测 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳 B: 乙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: 5% ~ 40% B (2min), 40% B (保持 1.2min), 5% of B (保持 0.5min); 流速: 3.0 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1500 psi) *ee* = 98.58%, 保留时间 1.394 分钟。

实施例 41

合成路线:



步骤 1: 化合物 048-2 的合成

向反应瓶中依次加入 048-1 (0.819 g, 3.86 mmol), 四氢呋喃 (10 mL), 搅拌溶解后加入钛酸四乙酯 (1.60 mL, 7.72 mmol), 滴加 A-1-2 (468.13 mg, 3.86 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。置于 75℃ 搅拌 1 小时。反应液恢复至室温, 依次加入 40 mL 乙酸乙酯, 40 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 经硅藻土过滤, 滤饼依次用乙酸乙酯, 水, 乙酸乙酯 (40 mL×2) 淋洗, 收集滤液, 分液, 收集有机相, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤 (每次 100 mL)。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析(乙酸乙酯:石油醚 = 10~30%)分离纯化得到 048-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 048-3 的合成

向反应瓶中依次加入 048-2 (255 mg, 808.94 μmol), 四氢呋喃 (10 mL), 置换氮气。在 0℃ 下滴加 9-硼双环[3.3.1]壬烷 (0.5 M 四氢呋喃溶液, 4.04 mL), 升温至 20℃ 搅拌 16 小时。向反应液加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。收集有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 分离纯化得到 048-3。

步骤 3: 化合物 048-4 的合成

向反应瓶中依次加入 048-3 (170 mg, 535.86 μmol), 乙醇 (9 mL), 置于 0℃, 加入三甲基氯硅烷 (136.02 μL, 1.07 mmol), 升至 20℃ 搅拌 2 小时。反应液浓缩得到 048-4 粗品。未经纯化, 直接进行下一步。ESI-LCMS: $m/z = 213.0$ [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 048-5 的合成

向反应瓶中依次加入 048-4 (115 mg, 539.72 μmol), 二氯甲烷 (9 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (159.23 μL, 914.17 μmol)。置于 0℃ 下, 加入丙酸酐 (72 μL, 558.78 μmol) 的二氯甲烷 (9 mL) 溶液, 于 0℃ 下搅拌 1 小时。加入 10 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)。合并有机相, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品。粗品经制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 15:1, 加入 1% 三乙胺) 分离纯化得到 048-5。ESI-LCMS: $m/z = 269.1$ [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 048 的合成

向反应瓶中依次加入 048-5 (58 mg, 215.50 μmol), 1,4-二氧六环 (5 mL), 001-3 (155.08 mg, 431.01 μmol), 碳酸钾 (119.14 mg, 862.01 μmol), 2-双环己基膦-2,6-二甲氧基联苯 (13.27 mg, 32.33 μmol), 水 (1 mL)。置换氮气, 加入醋酸钯 (2.42 mg, 10.78 μmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(II) (7.56 mg, 10.78 μmol)。升至 75℃ 搅拌 2 小时。补加 001-3 (155.08 mg, 431.01 μmol), 于 75℃ 搅拌 18 小时。反应液恢复至 20℃, 经无水硫酸钠过滤, 15 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼。收集滤液, 浓缩后得到粗品。粗品依次经过制备薄层层析 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1), SFC 手性拆分[色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm×30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇 (0.1% 氨水)]; 等梯度淋洗: 40% 乙醇 (0.1% 氨水)] 得 048。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56 (br s, 2H), 7.72 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m,

2H), 7.48 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 5.78 (br d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 5.69 (q, *J* = 7.70 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.98 - 3.12 (m, 2H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.53 Hz, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.22 - 1.26 (m, 3H); ESI-LCMS: *m/z* = 348.2 [M+H]⁺. SFC 方法检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A:超临界二氧化碳; B:乙醇(0.05% 二乙胺); 梯度: 5%~40% B (1.5min), 40% B (保持 1.0min), 5% of B (保持 0.5min); 流速: 4mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1500 psi) *ee* = 100%, 保留时间 1.927 分钟。

生物学评价

实验例 1：体外过表达人源 CYP11B2 单克隆细胞活性测试

人肾平滑肌瘤 G402 细胞系过量表达人源 CYP11B2 细胞作为化合物活性筛选体系。详细信息如下：

1) 细胞、试剂和仪器信息，见表 1 和表 2。

表 1 细胞和试剂信息

细胞和试剂	供应商
G402 细胞	ATCC
醛固酮检测试剂盒	cisbio
11-脱氧皮质酮	Med Chem Express(MCE)
11-脱氧皮质醇	Med Chem Express(MCE)

表 2 仪器信息

产品名称	公司	型号/规格
低速台式离心机	长沙高新技术产业开发区湘仪离心机仪器有限公司	TDZ5-WS
数显恒温水浴锅	国华(常州)仪器制造有限公司	HH-6
细胞计数仪	SelinsBio	EVE™ Plus
酶标仪	BMG LABTECH	PHERASTAR FSX
微孔板水平摇床	苏州捷美电子有限公司	OS-07U
低温高速冷冻离心机	eppendorf	Centrifuge 5810 R
质谱	Waters	XEVO TQ-S Micro
液相	Waters	ACQUITY UPLC I-Class Plus

2) 化合物信息：用 DMSO 将测试化合物配置为 10 μM 的工作浓度。

3) 实验方法

第一天：消化细胞，将过量表达人源 CYP11B2 的人肾平滑肌瘤 G402 细胞重悬到 1*10⁵ 细胞/mL，取 100 μL 铺到 96 孔板中；

第二天：更换培养基为 DMEM/F12 含有 2.5% 炭吸附胎牛血清；加入测试化合物：取 5 μL 测试化合物加到细胞培养基中使得终浓度为 10000、2500、625、156.25、39.06、9.77、2.44、0.61、0.15、0 nM (DMSO 含量为 0.1%)；

一小时后加底物：取 30 mM 的 11-脱氧皮质酮用培养基稀释 1500 倍后每孔分 5 μL 使得终浓度为 1 μM，孵育 16 小时。

第三天：收集细胞上清液，加入 200 μL 含有内标的甲醇溶液中（内标为：35 ng/mL 酮洛芬或 7.5 ng/mL 卡马西平或 5 ng/mL 苯海拉明或 10 ng/mL 甲苯磺丁脲），斡旋，离心（4000×g, 4℃, 5 分钟），取 100 μL 上清液加入 100 μL 纯水。斡旋，离心（4000 g, 4℃, 15 分钟），取上清液使用 ESI-LCMS/MS

进行检测。

4) 数据分析:

Ratio = 醛固酮峰面积/内标峰面积

Control activity% = Ratio test compound / Ratio DMSO x 100%

Ratio test compound 为测试化合物不同浓度下的 Ratio 值

Ratio DMSO 为不加测试化合物的 Ratio 值

X= Log (化合物浓度)

Y= Control activity%

通过 XLfit 5.5.0, 根据非线性回归方程拟合得到测试化合物的 IC₅₀。测试结果见表 3。

表 3 体外过表达人源 CYP11B2 单克隆细胞活性测试结果

化合物	人源 CYP11B2, IC ₅₀ (nM)	化合物	人源 CYP11B2, IC ₅₀ (nM)
化合物 001	11.96	化合物 025	65.49
化合物 005	19.47	化合物 027	62.74
化合物 010	71.45	化合物 030	48.71
化合物 011	59.73	化合物 031	22.59
化合物 014	20.65	化合物 032	30.15
化合物 015	31.82	化合物 037	14.19
化合物 016	63.64	化合物 041	42.17
化合物 017	2.09	化合物 042	40.99
化合物 018	20.66	化合物 044	32.87
化合物 019	17.31	化合物 045	42.70
化合物 020	25.48	化合物 046	13.30
化合物 022	48.75	化合物 048	7.02
化合物 023	12.53		

实验结论: 本发明化合物对人源 CYP11B2 具有显著的抑制作用, 可抑制醛固酮生成, 在临床可用于原发性醛固酮增多症、难治性高血压及其他醛固酮异常相关代谢综合征的治疗。

实验例 2: 体外过表达人源 CYP11B1 单克隆细胞活性测试

人肾平滑肌瘤 G402 细胞系过量表达人源 CYP11B1 细胞作为化合物选择性筛选体系。详细信息如下:

- 1) 细胞、试剂、仪器信息与实验例 1 (过表达人源 CYP11B2 单克隆细胞活性) 一致。
- 2) 化合物信息: 用 DMSO 将测试化合物配置为 50 μM 的工作浓度。
- 3) 实验方法

第一天: 消化细胞, 将过量表达 CYP11B1 的人肾平滑肌瘤 G402 细胞重悬到 1*10⁵ 细胞/mL, 100 μL 铺到 96 孔板中;

第二天: 更换培养基为 DMEM/F12 含有 2.5% 炭吸附胎牛血清;

加入测试化合物: 取 5 μL 测试化合物加到细胞培养基中使得终浓度为 50000、12500、3125、1526、781.25、260.42、86.81、28.94、9.65、0 nM (DMSO 含量为 0.5%);

一小时后加底物: 取 30 mM 的 11-脱氧皮质醇用培养基稀释 1500 倍后每孔分 5 μL 使得终浓度为 1 μM, 孵育 16 小时。

第三天: 收集细胞上清液, 加入 200 μL 含有内标的甲醇溶液中 (内标为: 35 ng/mL 酮洛芬或 7.5 ng/mL 卡马西平或 5 ng/mL 苯海拉明或 10 ng/mL 甲苯磺丁脲), 旋旋, 离心 (4000×g, 4℃, 5 分钟), 取 100 μL 上清液加入 100 μL 纯水。旋旋, 离心 (4000 g, 4℃, 15 分钟), 取上清液使用 ESI-LCMS/MS

进行检测。

4) 数据分析:

Ratio = 皮质醇峰面积/内标峰面积

Control activity% = Ratio test compound / Ratio DMSO x 100%

Ratio test compound 为测试化合物不同浓度下的 Ratio 值

Ratio DMSO 为不加测试化合物的 Ratio 值

X= Log (化合物浓度)

Y= Control activity%

通过 XLfit 5.5.0, 根据非线性回归方程拟合得到测试化合物的 IC₅₀。测试结果见表 4。

表 4: 体外过表达人源 CYP11B1 单克隆细胞活性测试结果

化合物	人源 CYP11B1, IC ₅₀ (nM)	化合物	人源 CYP11B1, IC ₅₀ (nM)
化合物 001	2472	化合物 030	2181
化合物 005	1416	化合物 031	4738
化合物 010	6880	化合物 032	5648
化合物 011	6912	化合物 037	3472
化合物 017	322	化合物 041	6750
化合物 018	3811	化合物 044	19474
化合物 019	1684	化合物 045	34928
化合物 020	1127	化合物 046	1569
化合物 022	6894	化合物 048	2486
化合物 023	1742		

实验结论: 本发明化合物对人源 CYP11B1 的抑制作用弱, 几乎不影响皮质醇的合成, 临床具有更好的安全性。

实验例 3: 大鼠体内药代动力学研究

实验目的: 以雄性 SD 大鼠为受试动物, 单次给药后测定化合物血药浓度并评估药代动力学行为。

实验操作: 选择健康成年雄性 SD 鼠 2 只为口服组。口服组溶媒为 20% PEG400 / 10% solutol / 70% 水, 待测化合物与溶媒混合后, 涡旋并超声, 制备得到 0.25 mg/mL 澄清溶液。大鼠 2 mg/kg 口服给药后, 收集一定时间的全血, 制备得到血浆, 以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度, 并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司) 计算药代参数。实验结果见表 5。

表 5 本发明化合物大鼠 PK 测试结果

化合物编号	C _{max} (nM)	AUC _{0-24h} (nM.h)	T _{1/2} (h)	F (%)
化合物 001	7635	59097	4.61	80
化合物 005	1315	7802	2.77	111
化合物 017	4165	8129	1.34	115
化合物 023	6916	44234	3.6	109
化合物 037	8285	49894	2.36	157
化合物 046	7855	36571	3.23	71

实验结论: 本发明化合物在大鼠口服体内药代动力学实验中表现出较长的半衰期、较高的口服暴露量及较好的口服生物利用度, 展现了口服药物所具有的良好药代动力学特性。

实验例 4: 食蟹猴体内药代动力学研究

实验目的: 以雄性食蟹猴为受试动物, 单次给药后测定化合物血药浓度并评估药代动力学行为。

实验操作：选择健康雄性食蟹猴 2 只为口服组。口服组溶媒为 20% PEG400 / 10% solutol / 70% 水。待测化合物与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 0.6 mg/mL 澄清溶液。食蟹猴口服给药剂量为：1 mg/kg 或 3 mg/kg，口服给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司) 计算药代参数。实验结果见表 6。

表 6 本发明化合物食蟹猴 PK 测试结果

化合物编号	剂量 (mg/kg)	C _{max} (nM)	AUC _{0-24h} (nM.h)	T _{1/2} (h)	F (%)
化合物 001	3	4005	23174	4.99	120
化合物 017	1	1071	7292	5.30	66
化合物 018	1	1310	7586	5.35	--
化合物 019	3	3795	23864	4.65	113
化合物 023	1	1320	8916	4.80	76.5
化合物 037	1	1320	10039	5.75	67

注：--为未进行测试。

实验结论：本发明化合物在食蟹猴口服体内药代动力学实验中，表现出较长的半衰期、较高的口服暴露量及较好的口服生物利用度，展现了口服药物所具有的良好药代动力学特性。

实验例 5 渗透性测试

实验目的：采用 MDR1-MDCKII 单层细胞模型测定了本发明化合物的渗透性和外排率，以判断化合物的透膜能力及 P-gp 转运体外排的潜力。

试验方案：将 MDR1-MDCKII 细胞(来自荷兰癌症研究所)接种在 96 板 (来自 Corning)上，细胞密度是 3.33 x 10⁵ 细胞/毫升，培养 4-7 天，形成共聚细胞单层。采用含 10 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的汉克平衡盐缓冲液 (pH7.40) 为转运缓冲液。测试受试化合物在 2 μM 浓度下的双向转运，孵育体系中 DMSO 的浓度控制在 1%以下。加样后，将细胞板置于 37±1℃、5%CO₂ 及饱和湿度条件下孵育 2.5 小时。所有的样品采用 LCMS/MS 方法进行所有样品的定量分析。采用如下公式计算表观渗透系数 (P_{app}, cm/s) 和外排比 (efflux ratio, ER)。表观渗透系数 (P_{app}, cm/s) 采用如下公式计算: P_{app} = (dC_r/dt) x V_r / (A x C₀)。其中，dC_r/dt 是化合物在单位时间内接收端的累积浓度 (μM/s)；V_r 是接收端溶液的体积 (顶端和基底的溶液体积分别为 0.075 mL 和 0.250 mL)；A 是胞单层的相对表面积 (0.143 cm²)；C₀ 是给药端供试品的起始浓度 (μM) 或对照品的峰面积比值。外排比采用如下公式计算: ER = P_{app} (BA) / P_{app} (AB)。实验结果见表 7。

表 7 化合物渗透性测试结果

化合物	表观渗透系数 (P _{app} (AB), 10 ⁻⁶ cm/s)	外排比 (ER)
化合物 001	17.2	1.76
化合物 005	23.1	0.70
化合物 011	24.3	0.89
化合物 017	23.2	0.95
化合物 018	24.6	1.32
化合物 019	21.5	1.55
化合物 020	14.0	2.47
化合物 023	20.8	1.28
化合物 031	20.0	0.89
化合物 032	22.6	0.86
化合物 037	10.7	1.88

化合物 044	11.0	2.46
化合物 045	16.7	1.30
化合物 046	18.0	1.17

实验结论：本发明化合物为高渗透性、低外排的化合物，具有良好的成药性。

实验例 6：体外肝微粒体代谢稳定性研究

实验目的：评估受试化合物在人肝微粒体中的代谢稳定性。

实验材料：购买于 Corning 或 Xenotech，储存于-80℃冰箱；还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH），供应商：Chem-impex international；对照化合物：睾酮，双氯芬酸，普罗帕酮。

实验操作：

1.工作液的配制

储备液：10 mM DMSO 溶液。工作液浓度配制：储备液用 100%乙腈稀释到 100μM（有机相含量：99%乙腈，1% DMSO）

2.实验操作

准备两块孵育板，分别命名为 T60 孵育板和 NCF60 孵育板，对孵育板进行预热 10 分钟。

用 100 mM 磷酸钾盐缓冲液将肝微粒体稀释至蛋白浓度为 0.56 mg/mL。

转移 445 μL 微粒体工作溶液(肝微粒体蛋白浓度为 0.56 mg/mL)至预热的孵育板 T60 和 NCF60 中，在 37℃水浴锅中预孵育 10 分钟。

预孵育结束后，在 T60 孵育板和 NCF60 孵育板上分别加入 5μL 供试品或对照化合物工作液，混匀。在 NCF60 孵育板上每孔加入 50 μL 磷酸钾盐缓冲液，混匀，启动反应。

在 T0 终止板中，加入 180 μL 终止液（含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的乙腈溶液）和 6μL 的 NADPH 再生体系工作液，从 T60 孵育板中取出 54 μL 样品至 T0 终止板（T0 样品产生）。在 T60 孵育板上每孔添加 44 μL NADPH 再生体系工作液启动反应。在空白板中只添加 54 μL 微粒体工作液、6μL 的 NADPH 再生体系工作液、180μL 终止液。因此，在供试品或对照化合物的样品中，化合物、睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮的反应终浓度为 1μM，肝微粒体的浓度为 0.5 mg/mL，DMSO 和乙腈在反应体系中的终浓度分别为 0.01% (v/v)和 0.99% (v/v)。

孵育适当时间（5，15，30，45，60 分钟）后，分别在每个终止板的样品孔中加入 180μL 终止液，之后从 T60 孵育板中取出 60μL 样品至终止板中终止反应。

所有样品板摇匀，随后在 4℃ 下离心 20 分钟（转速 4000 rpm）。每孔取 80μL 上清液，转入 240μL 纯水中稀释，混匀 10 分钟。进行 LC-MS/MS 分析。实验结果见表 8。

表 8 本发明化合物在人肝微粒体中稳定性实验结果

化合物编号	肝固有清除率 CL _{int(liver)} (mL/min/kg)	化合物编号	肝固有清除率 CL _{int(liver)} (mL/min/kg)
化合物 001	<8.6	化合物 023	<8.6
化合物 011	<8.6	化合物 031	<8.6
化合物 017	<8.6	化合物 032	<8.6
化合物 018	<8.6	化合物 037	<8.6
化合物 019	<8.6	化合物 046	<8.6
化合物 020	12.9		

实验结论：本发明化合物在人肝微粒体中表现出低清除率，具有较好的代谢稳定性。

实验例 7：化合物的血浆蛋白结合率测试

实验目的：采用平衡透析法评估本发明化合物在 SD 大鼠、食蟹猴、人血浆中的蛋白结合率。

试验方案:

取人、SD 大鼠及食蟹猴的空白血浆 796 μL (血浆购买自 BioreclamationIVT), 加入受试化合物工作溶液或华法林工作溶液, 使血浆样品中受试化合物与华法林终浓度均为 2 μM。

将样品充分混合。有机相 DMSO 的终浓度为 0.5%; 移取 50 μL 受试化合物和华法林血浆样品到样品接收板中, 立即加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液, 使得每个样品孔的终体积为 100 μL, 血浆: 透析缓冲液的体积比为 1: 1, 然后向这些样品中加入终止液, 此样品将作为 T₀ 样品用于回收率及稳定性测定。

将受试化合物和华法林血浆样品加入到每个透析孔的给药端, 在透析孔对应的接收端中加入空白透析缓冲液。然后将透析板封上透气膜后置于湿润的 5% CO₂ 的培养箱中, 在 37℃、100 rpm 振荡孵育 4 小时。

透析结束后, 移取 50 μL 透析后的缓冲液样品和透析后的血浆样品到新的样品接收板。在样品中加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液, 使得每个样品孔的终体积为 100 μL, 血浆: 透析缓冲液的体积比为 1:1。

数据分析:

所有样品经过蛋白沉淀后进行 LC/MS/MS 分析, 并通过以下公式计算化合物的游离率和血浆蛋白结合率, 游离率 (%) = 100 * Fc/Tc, 化合物血浆蛋白结合率 (%) = 100% - 化合物的游离率 (%), 其中 Fc 是透析板缓冲液端化合物的浓度; Tc 是透析板血浆端化合物的浓度; T₀ 是零时刻血浆样品中化合物的浓度。

实验结果见表 9。

表 9 本发明化合物血浆蛋白结合率结果

化合物编号	SD 大鼠血浆蛋白结合率 (%)	食蟹猴血浆蛋白结合率 (%)	人血浆蛋白结合率 (%)
化合物 001	92.1	74.6	76.1
化合物 005	89.8	87.3	89.4
化合物 011	86.1	75.5	75.5
化合物 017	94.9	78.1	82.7
化合物 018	92.0	79.5	80.9
化合物 019	87.1	75.2	76.2
化合物 020	91.7	90.3	85.6
化合物 023	90.4	69.0	69.6
化合物 031	85.9	79.7	80.7
化合物 032	84.9	79.5	84.9
化合物 037	90.8	54.9	64.6
化合物 044	97.6	66.4	70.5
化合物 045	96.9	68.0	76.1
化合物 046	97.6	69.6	83.4

实验结论: 本发明化合物与不同种属血浆蛋白中等结合, 血浆游离药物比例适中, 具有良好的成药性。

实验例 8: 人肝微粒体 CYP 抑制实验

实验目的: 采用 CYP 同工酶的 5 合 1 探针底物来评价供试品对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4) 的抑制活性。

混合人肝微粒体 (HLM) 购自 Corning Inc. (Steuben, New York, USA)，使用前都储存在低于-70℃条件下。

将稀释好的系列浓度的供试品工作液加入到含有人肝微粒体、探针底物和循环体系的辅助因子的孵育体系中，不含供试品而含有溶剂的对照作为酶活性对照(100%)。探针底物生成的代谢产物在样品中的浓度采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法进行测定。使用 SigmaPlot (V.11)对供试品平均百分比活性对浓度作非线性回归分析。通过三参数或四参数反曲对数方程来计算 IC₅₀ 值。实验结果见表 10。

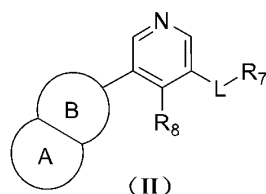
表 10 细胞色素 P450 同工酶半数抑制浓度 IC₅₀ (μM)

化合物编号	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
化合物 001	>50	>50	>50	>50	>50
化合物 011	>50	>50	>50	>50	>50
化合物 017	>50	45.1	>50	>50	>50
化合物 023	>50	>50	>50	>50	>50
化合物 037	>50	>50	>50	>50	>50
化合物 046	>50	>50	>50	>50	>50

实验结论：本发明化合物对 CYP 酶 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 无抑制作用，发生药物药物相互作用风险极低。

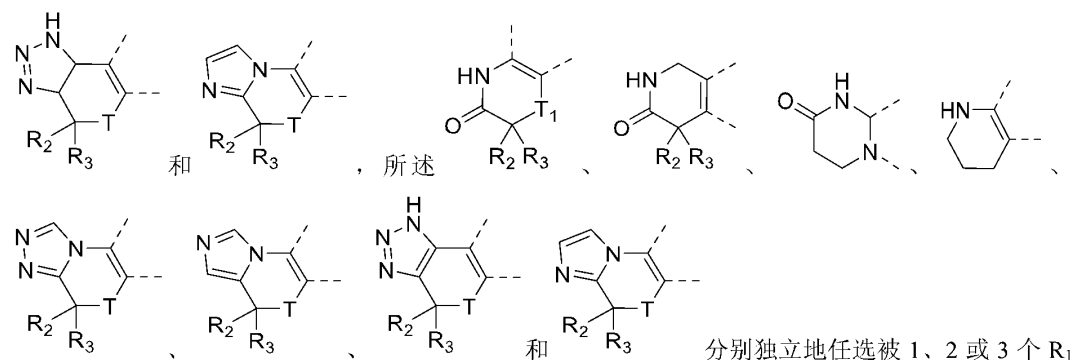
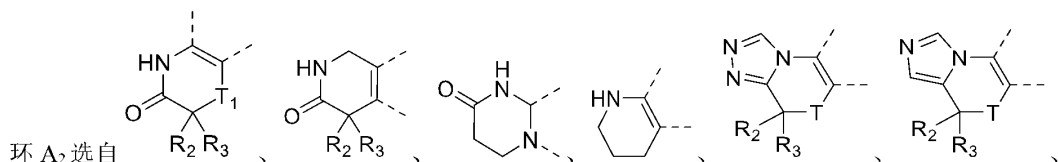
权 利 要 求

1. 式 (II) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自环 A₁ 和环 A₂;



取代;

环 B 选自环 B₁ 和环 B₂;

环 B₁ 选自苯基、吡啶基和咪唑基, 所述苯基、吡啶基和咪唑基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

环 B₂ 选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

T 选自单键、CH₂、NH 和 O;

T₁ 选自 O 和 CR₄R₅;

R₁ 选自 H、=NR、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基;

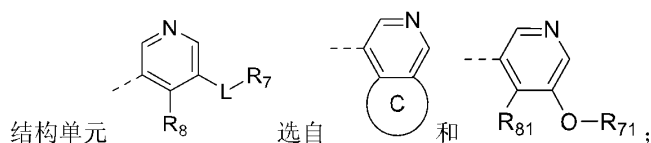
各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基, 其中, R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 四个不能同时都为 H;

或者, R₂ 和 R₃ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基;

或者, R₄ 和 R₅ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基;

或者, R₃ 和 R₄ 与它们相连的碳原子一起形成双键或环丙基;

各 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;



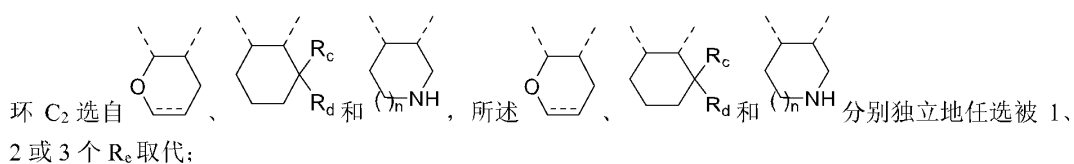
R_{71} 选自 4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代;

R_{81} 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基;

环 C 选自环 C_1 和环 C_2 ;

环 C_1 选自被 1 个 R_9 取代的 C_{5-6} 环烷基, 所述 R_9 选自 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 $-NH-C(=O)-5-6$ 元杂芳基、 $-NH-4-6$ 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基和

基、 $-NH-4-6$ 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基和 R , 所述 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 $-NH-C(=O)-5-6$ 元杂芳基、 $-NH-4-6$ 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;



各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基;

R_c 和 R_d 与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 5-6 元杂环烷基;

各 R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基氨基和 $=NR$;

R 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

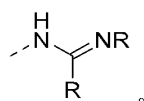
n 为 0 或 1;

为单键或双键;

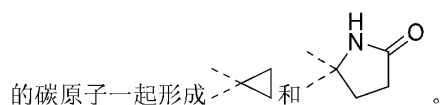
所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团;

条件是:

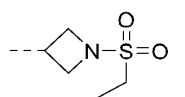
- 1) 当环 A 选自 A_1 、环 B 选自 B_1 时, 环 C 选自 C_2 ; 或者,
- 2) 当环 A 选自 A_1 、环 B 选自 B_1 , 且环 C 选自被 1 个 R_9 取代的 C_{5-6} 环烷基时, 所述 R_9 选自



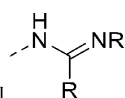
2. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 和 OCF_3 。
3. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 选自 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 。
4. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $-C(=O)-CH_2CH_3$ 和 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 。
5. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_c 和 R_d 与它们相连



6. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_e 选自 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 、 $=NCH_3$ 和 $=N-OCH_3$ 。
7. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 CH_3 。
8. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 , 其中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 四个不能同时都为 H 。
9. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_{71} 选自

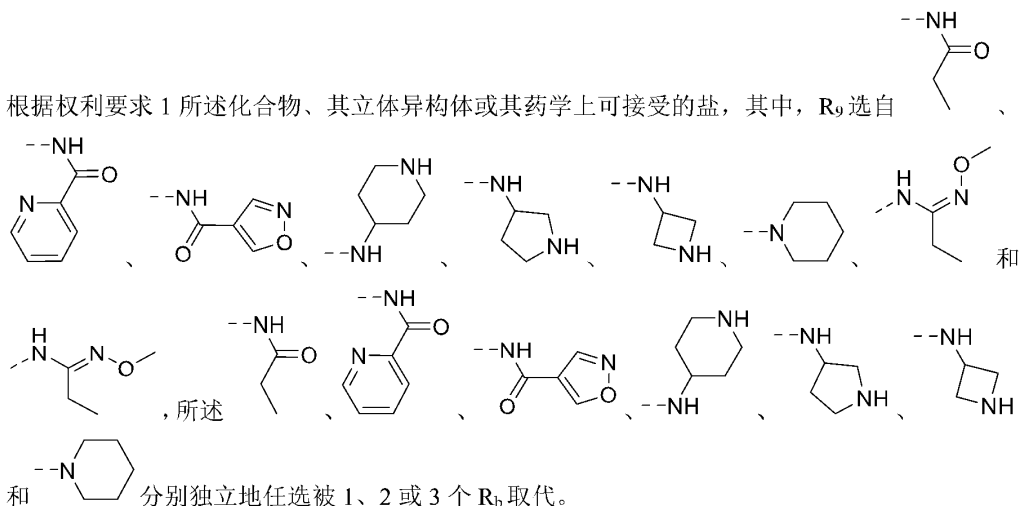


10. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_9 选自 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-$ 吡啶基、 $-NH-C(=O)-$ 异恶唑基、 $-NH-$ 哌啶基、 $-NH-$ 吡咯烷基、 $-NH-$ 呋丁基、

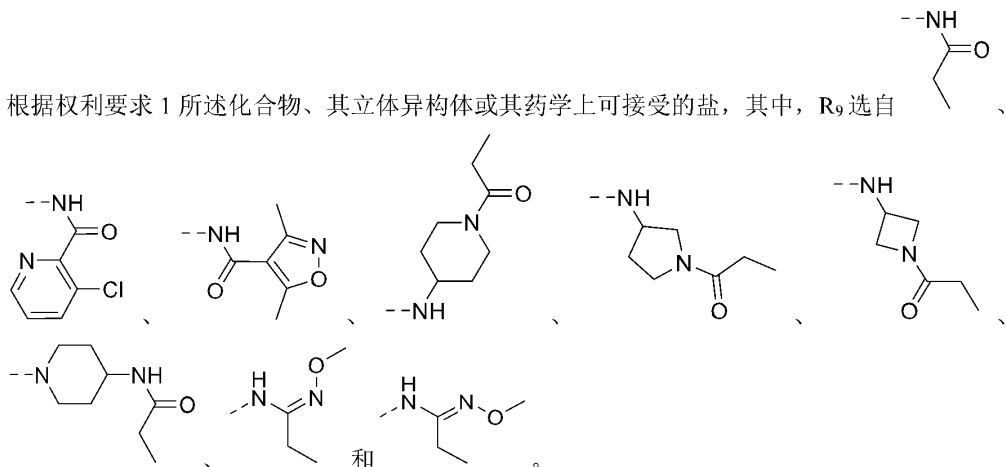


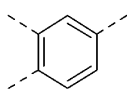
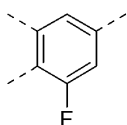
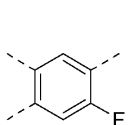
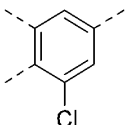
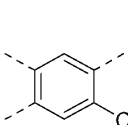
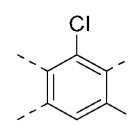
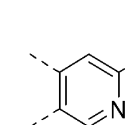
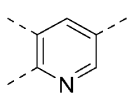
哌啶基和 R , 所述 $-NHC(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-$ 吡啶基、 $-NH-C(=O)-$ 异恶唑基、 $-NH-$ 哌啶基、 $-NH-$ 吡咯烷基、 $-NH-$ 呋丁基和哌啶基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

11. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_9 选自

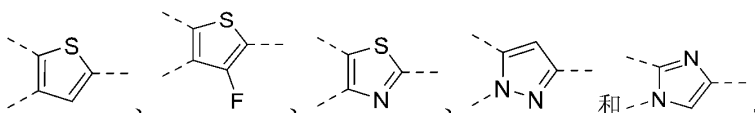


12. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_9 选自

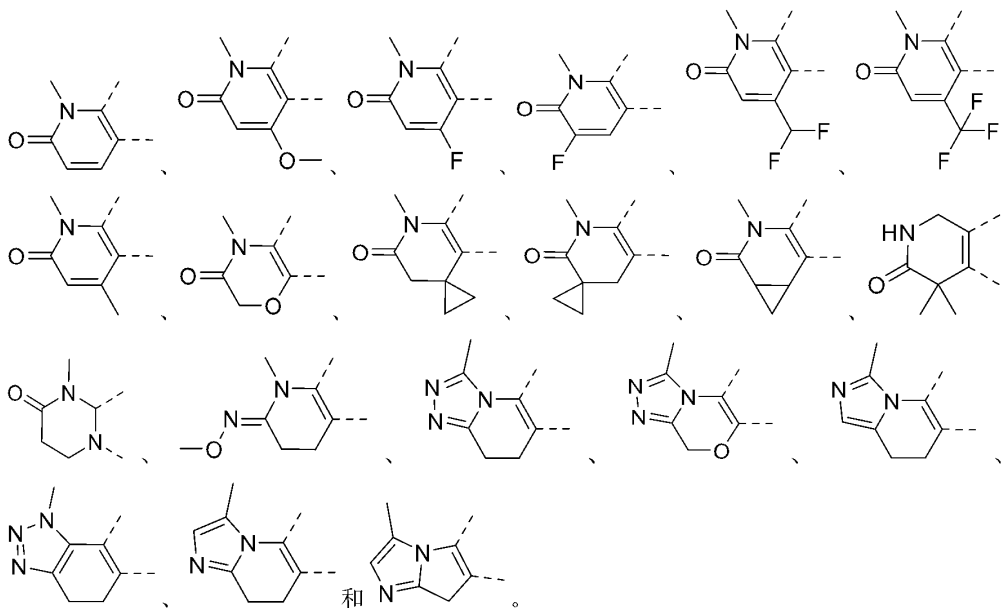


13. 根据权利要求1所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中,环B₁选自 、
、
、
、
、
、
 和
。

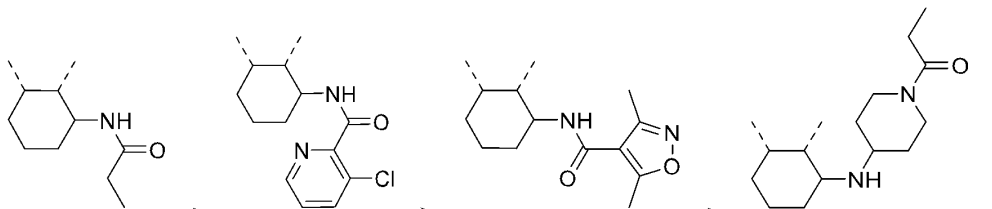
14. 根据权利要求1所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中,环B₂选自噻吩基、
 噻唑基、咪唑基和吡唑基,所述噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡唑基分别独立地任选被1、2或3
 个R_a取代。
 15. 根据权利要求14所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中,环B₂选自

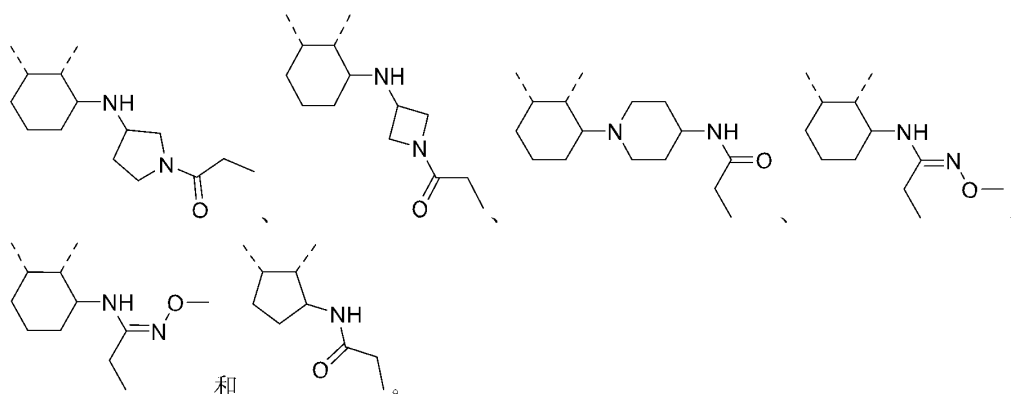


16. 根据权利要求1所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中,环A₂选自

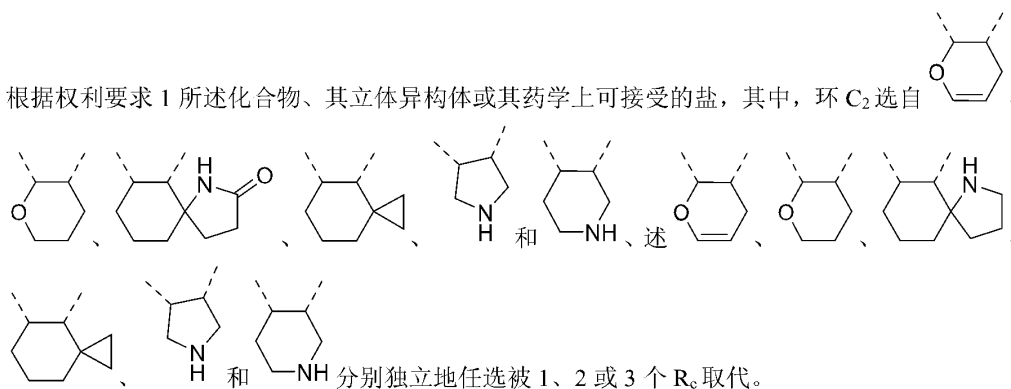


17. 根据权利要求1所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中,环C₁选自

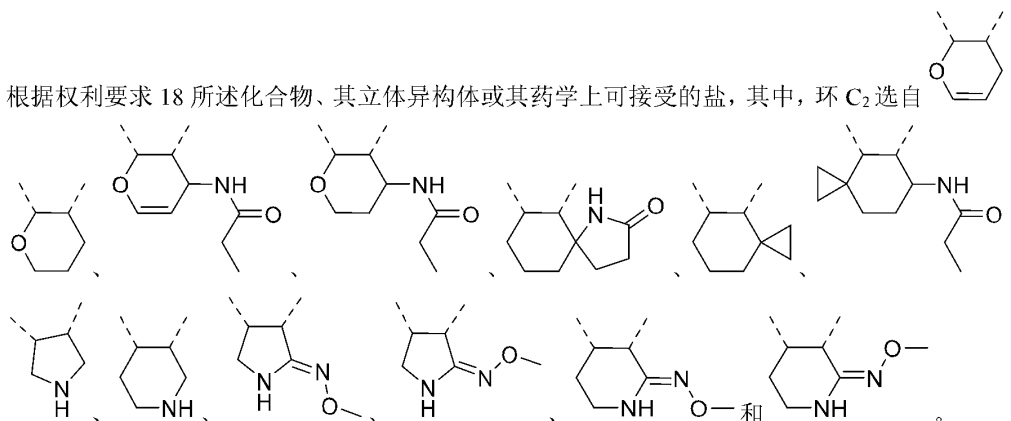




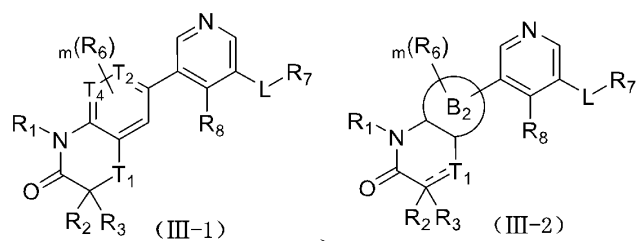
18. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 C_2 选自

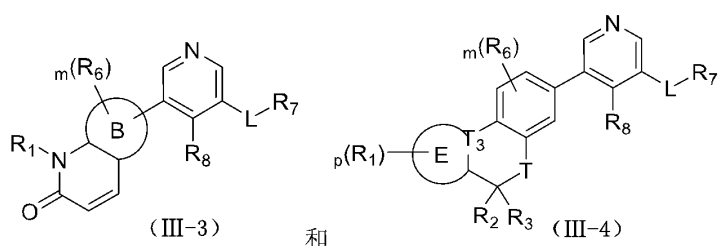


19. 根据权利要求 18 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 C_2 选自



20. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:





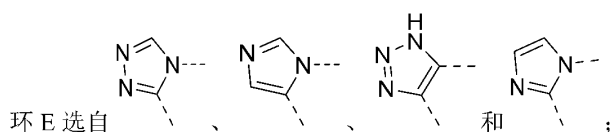
其中,

--- 选自单键和双键;

T₂ 选自 CH 和 N;

T₄ 选自 CH 和 N;

T₃ 选自 C 和 N;



m 选自 0、1、2 和 3;

p 选自 0、1 和 2;

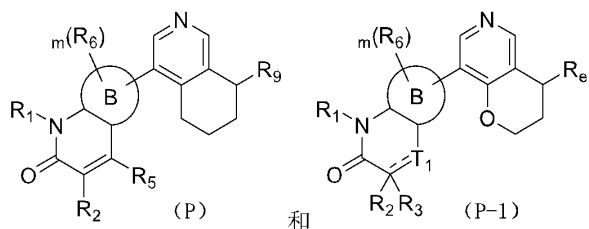
环 B 选自环 B₁ 和环 B₂;

环 B₁ 选自苯基、吡啶基和呋喃基;

环 B₂ 选自 5 元杂芳基;

T、T₁、R₁、R₂、R₃、R₆、L、R₇ 和 R₈ 如权利要求 1 所定义。

21. 根据权利要求 1 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:



其中,

环 B 选自苯基、吡啶基和呋喃基和 5 元杂芳基;

T₁ 选自 O 和 CR₄R₅;

各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基;

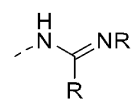
或者, R₂ 和 R₃ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基;

或者, R₄ 和 R₅ 与它们相连的碳原子一起形成环丙基;

或者, R₃ 和 R₄ 与它们相连的碳原子一起形成双键或环丙基;

各 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

R₉ 选自 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-NH-4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基和



所述 -NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NH-C(=O)-5-6 元杂芳基、-NH-4-6 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和-NH-C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷氧基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基氨基和=NR:

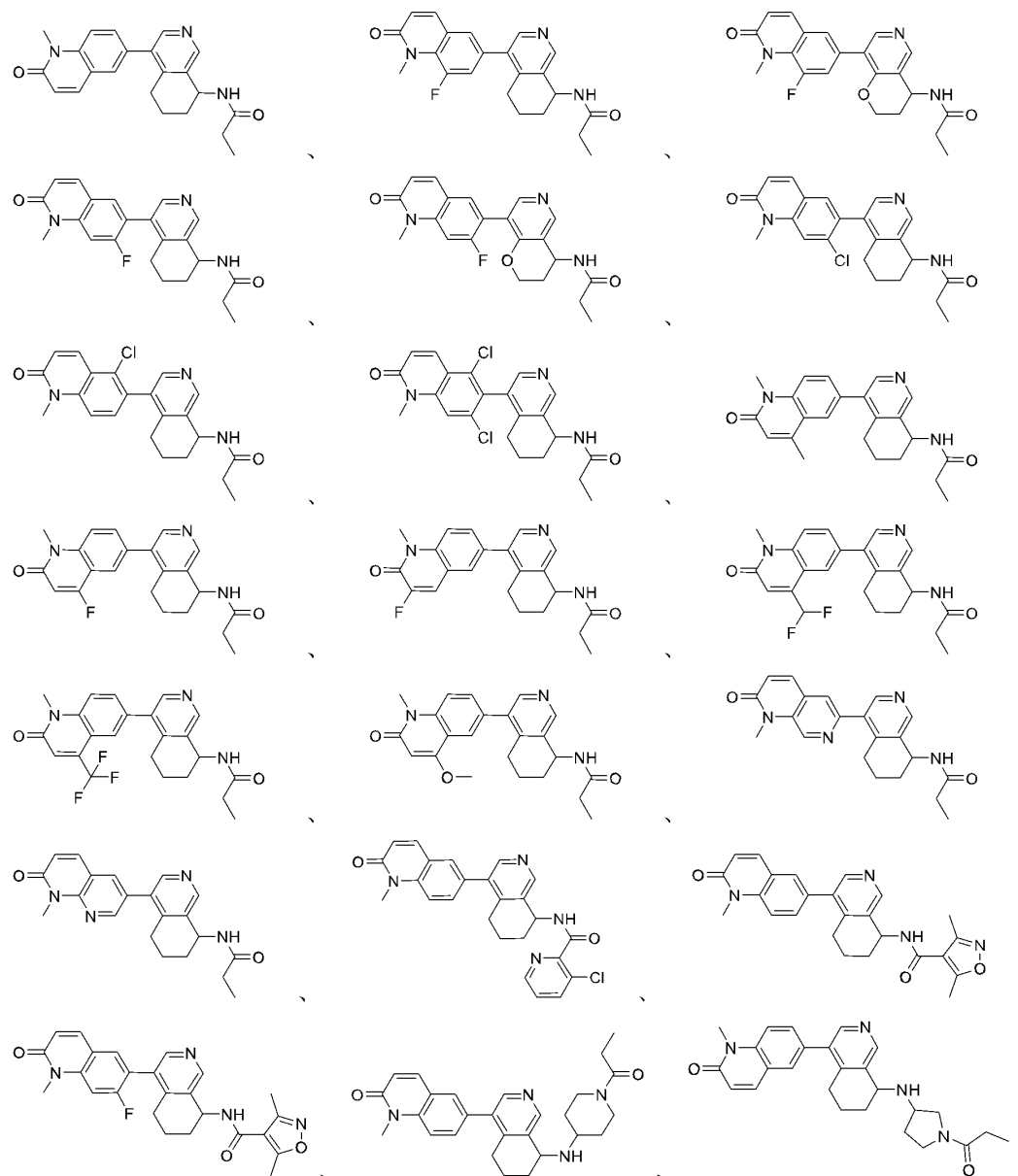
R 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

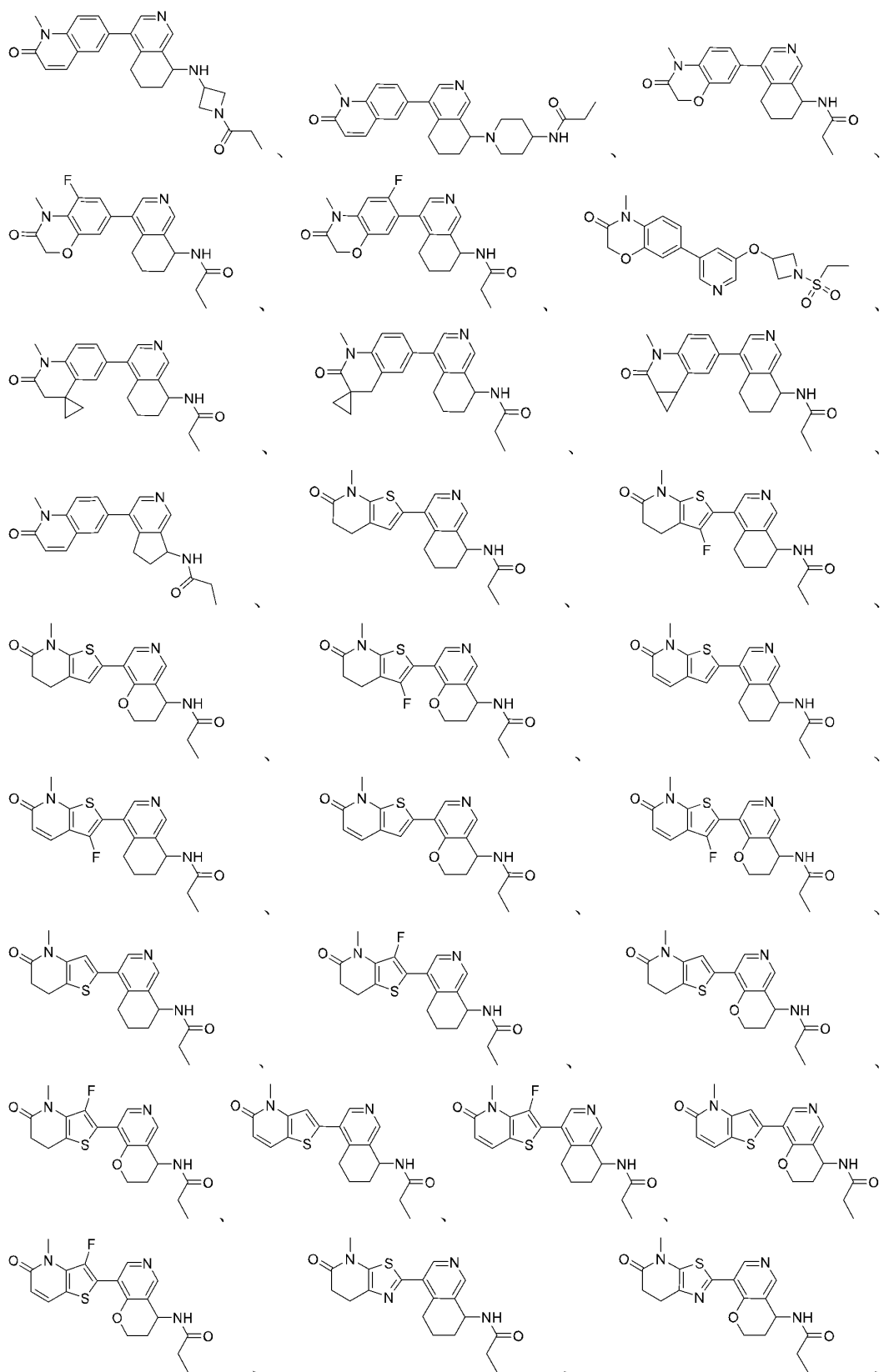
m 选自 0、1、2 和 3;

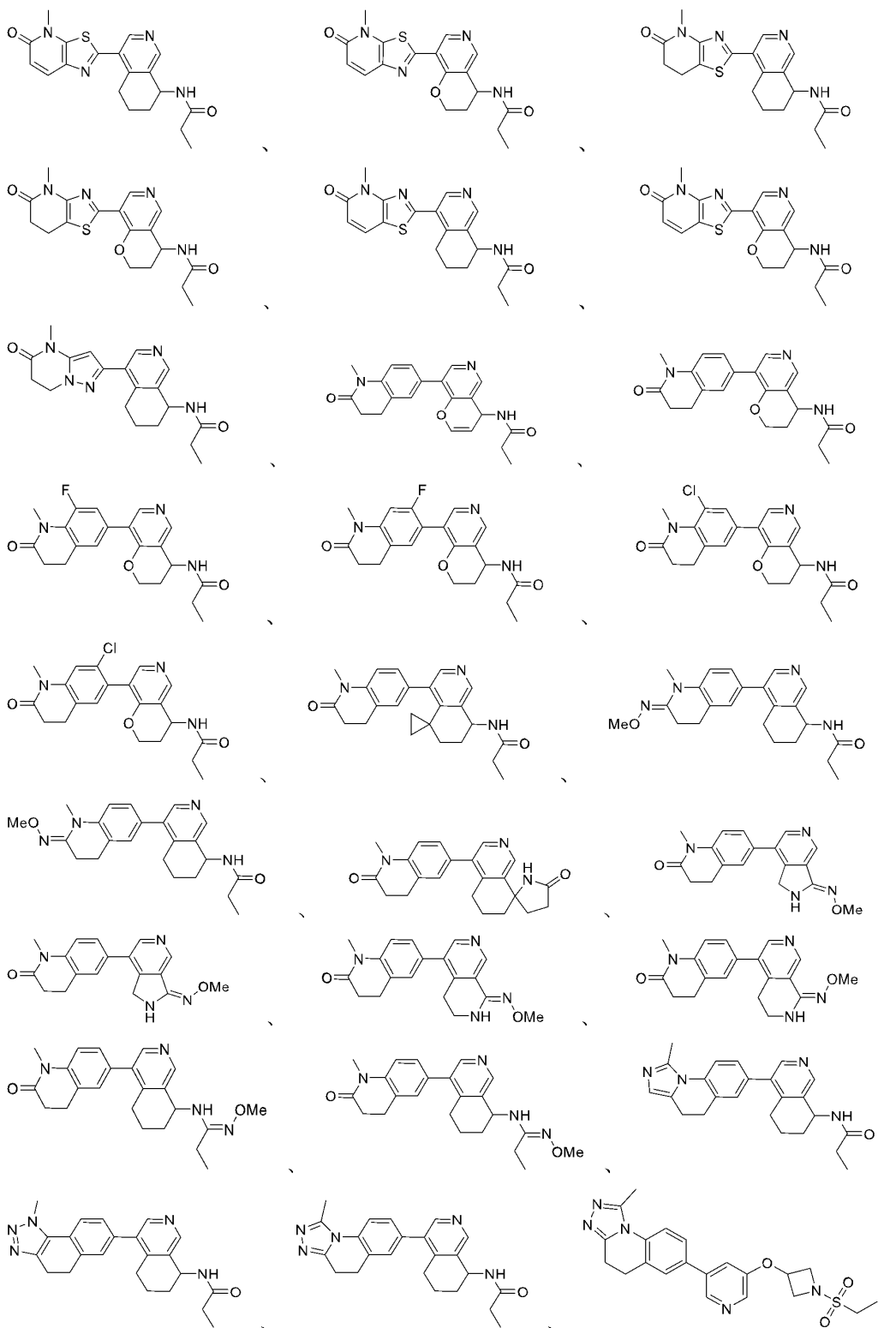
— 为单键或双键；

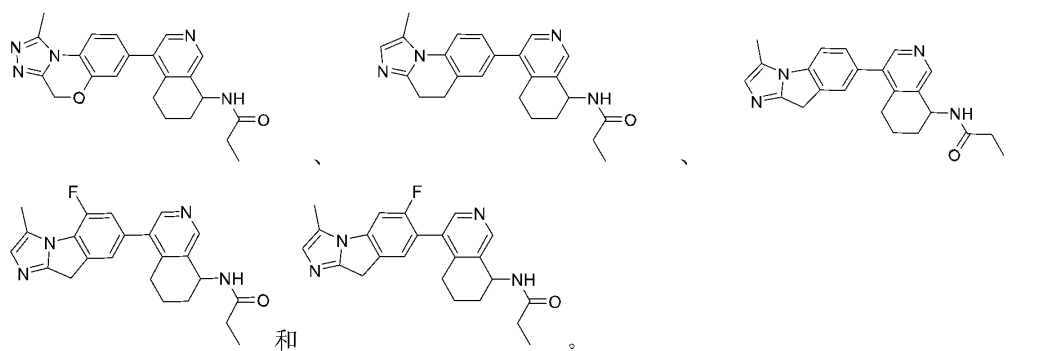
所述 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

22. 下式所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

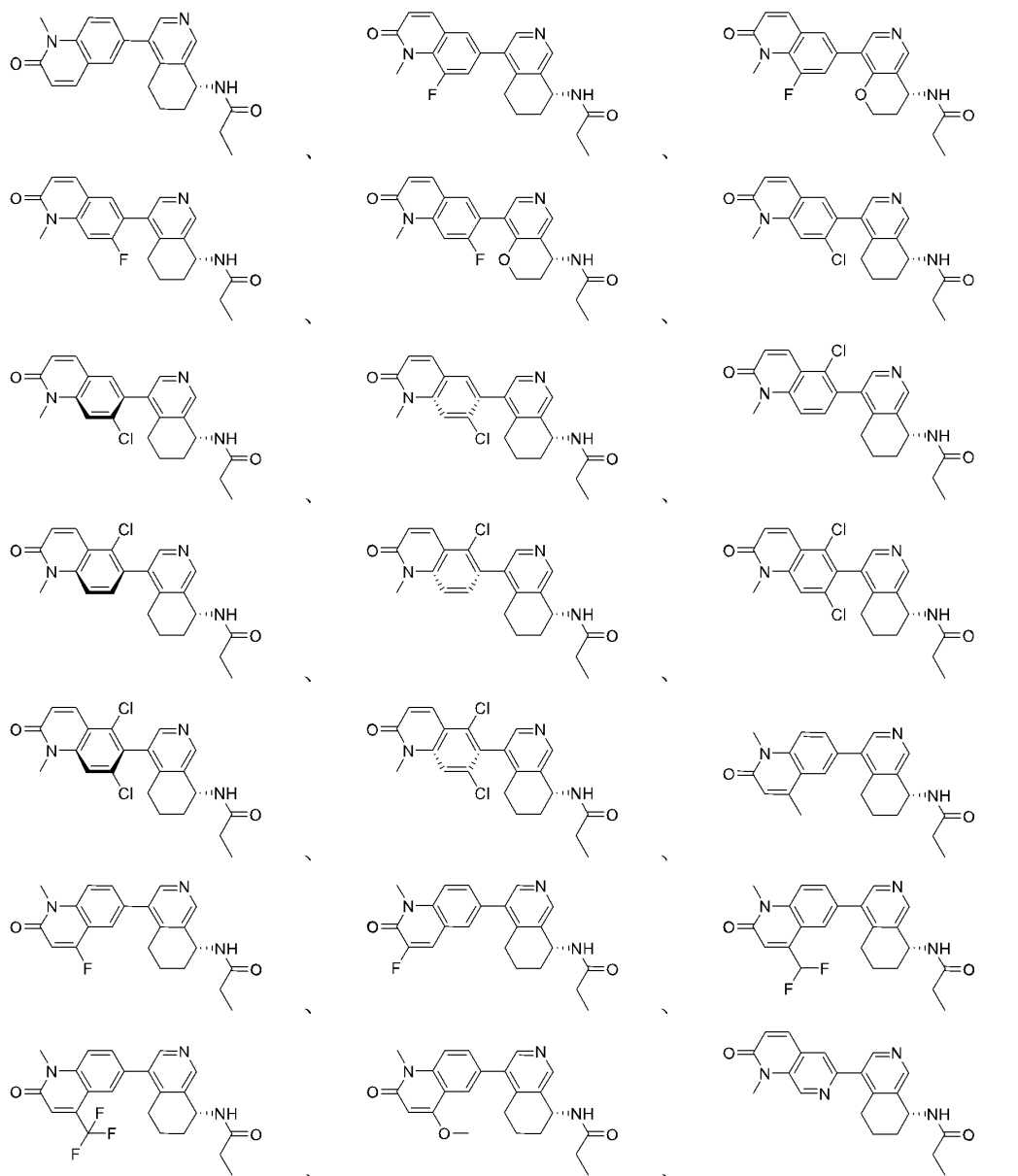


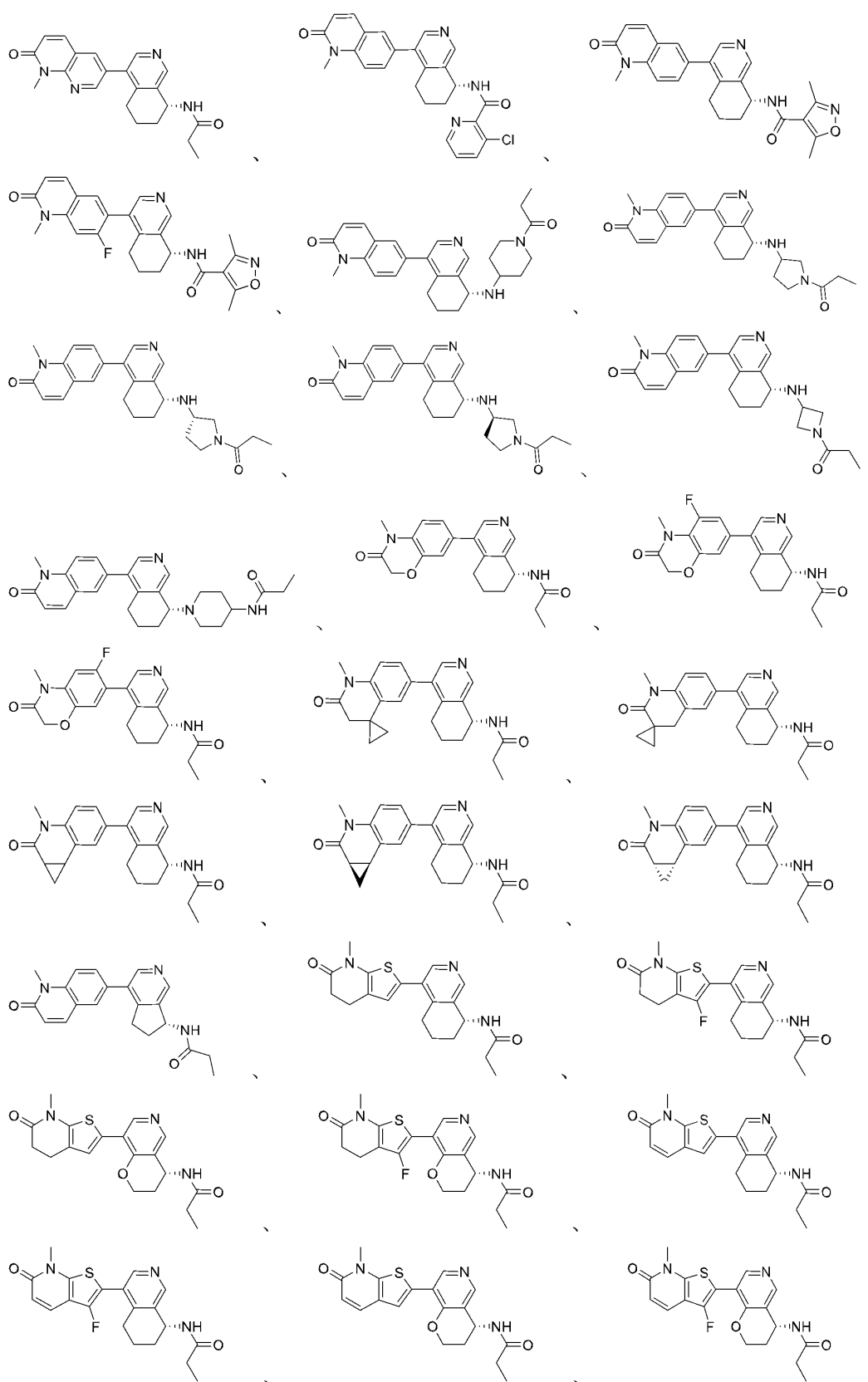


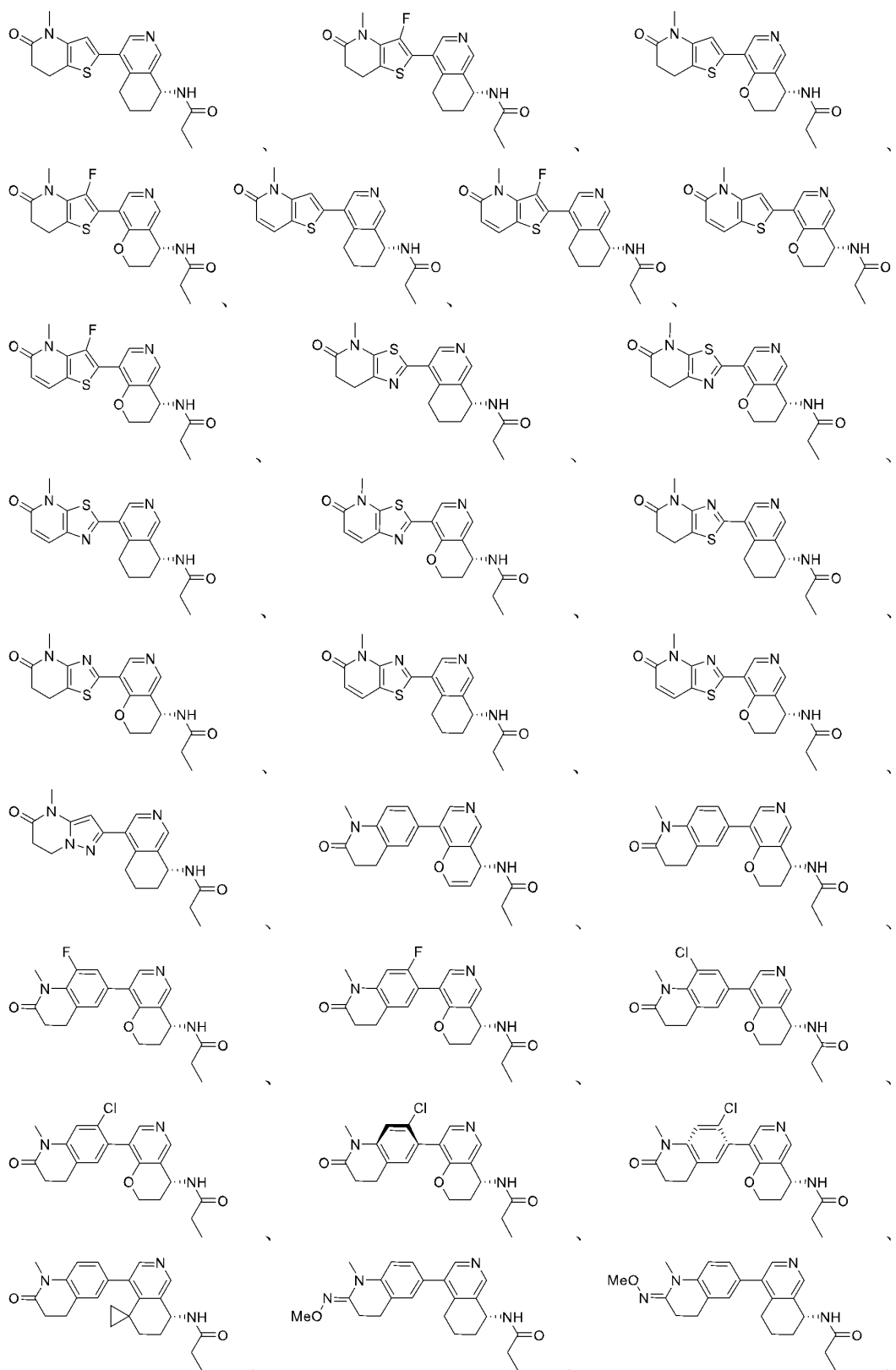


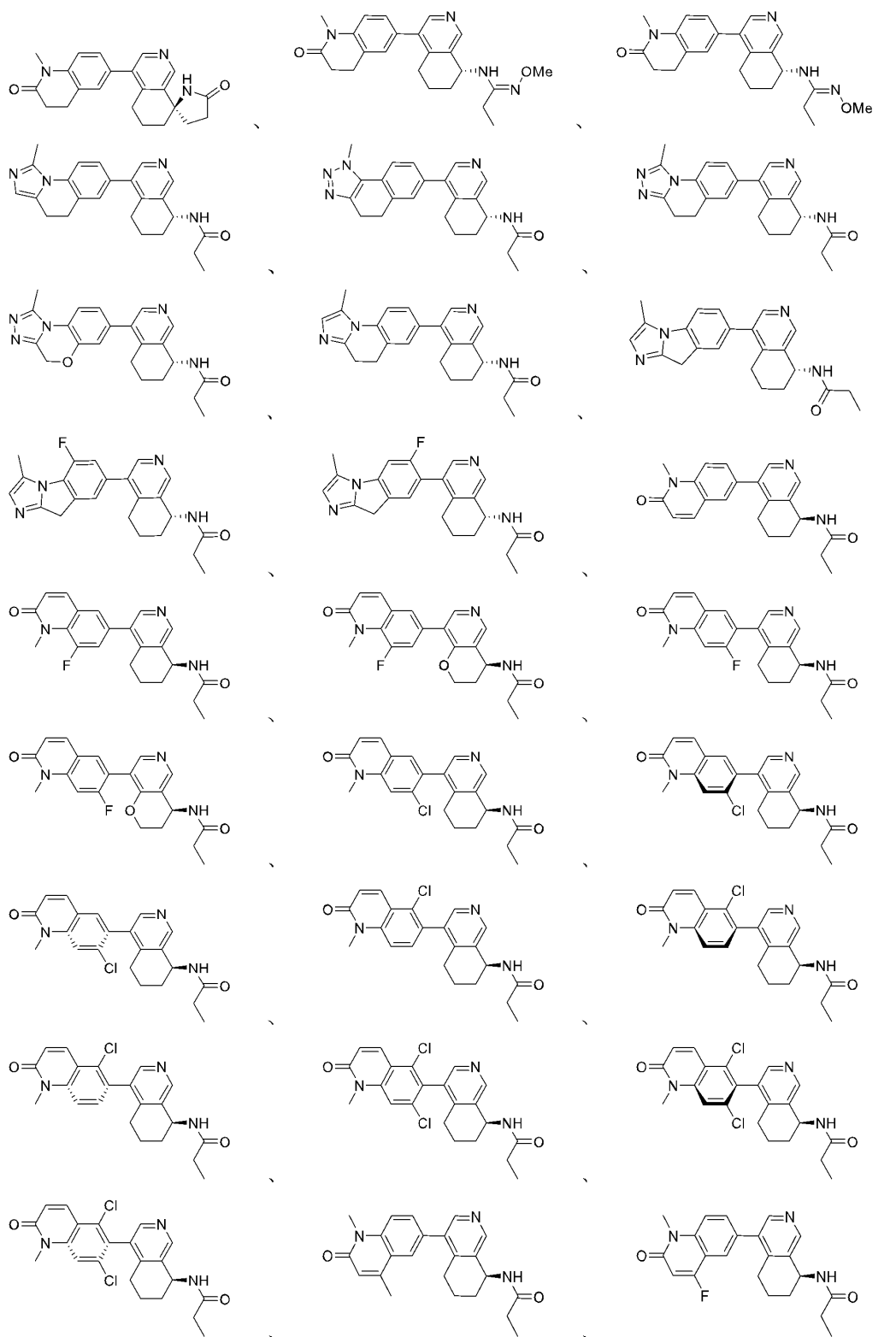


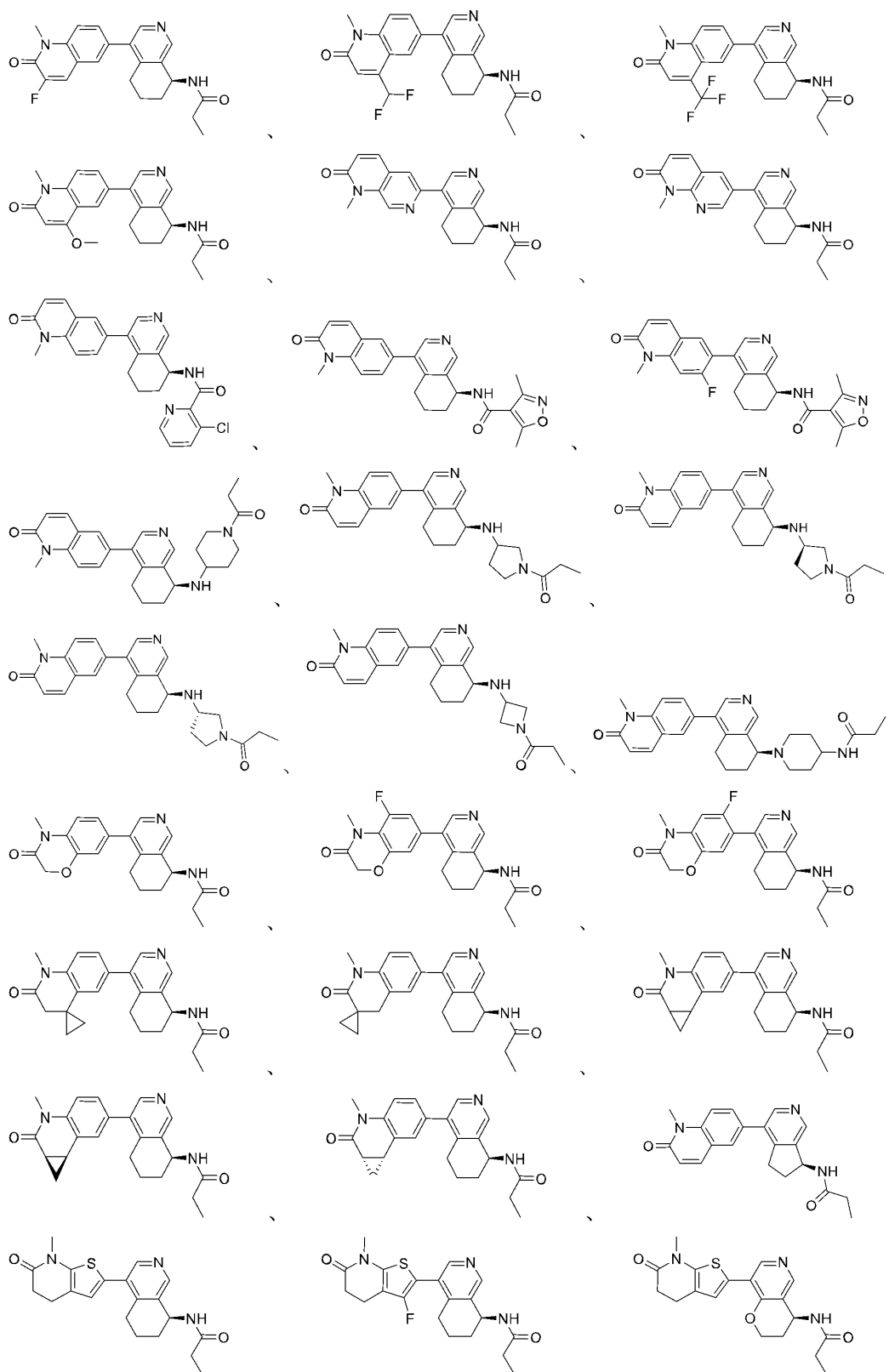
23. 根据权利要求 21 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自，

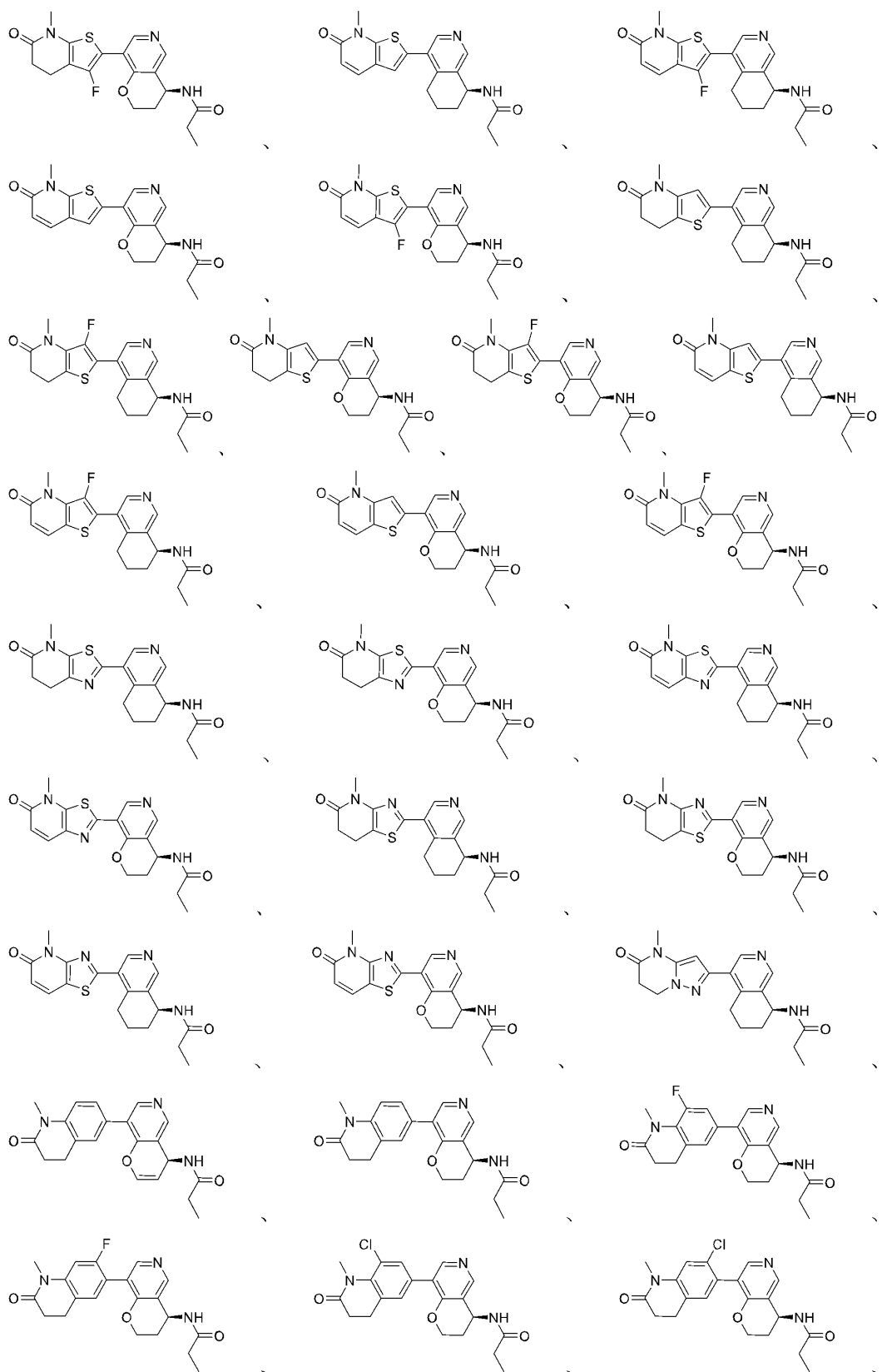


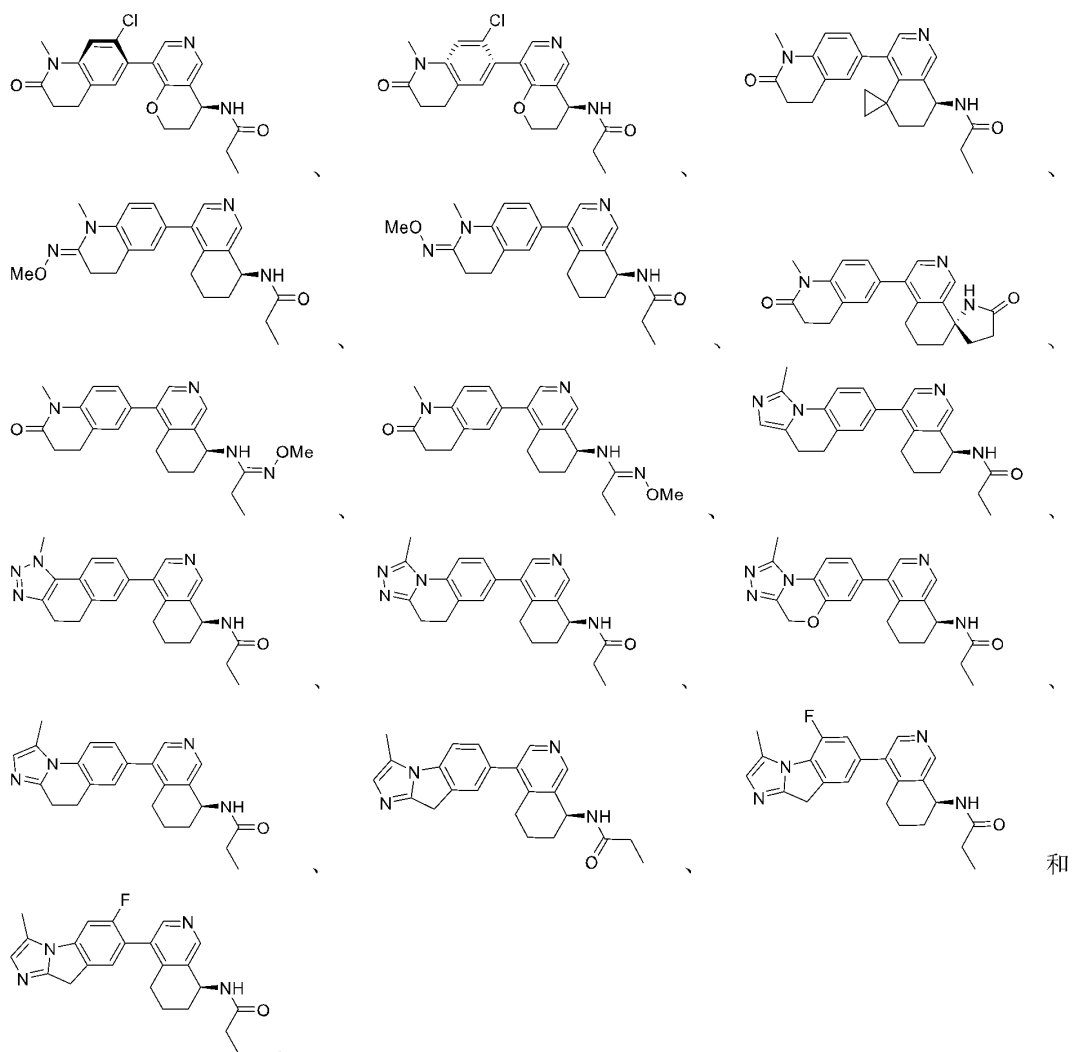












24. 根据权利要求 1~23 任意一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗与醛固酮合酶抑制剂相关疾病药物中的应用。
25. 根据权利要求 1~23 任意一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗难治性高血压药物中的应用。