

三环类硼酸衍生物及其制备方法和应用

本申请主张如下优先权：

CN202111217905.0，申请日：2021 年 10 月 19 日；

5 CN202211255968.X，申请日：2022 年 10 月 13 日。

技术领域

本发明属药物化学领域，具体地，本发明涉及式（I）所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为 β 内酰胺酶抑制剂、组合物作为抗菌药物的应用。

10 背景技术

由于抗生素的广泛和过度使用，致病菌迅速进化出对抗菌药物耐药的能力，产生了大量的耐药菌、多重耐药菌、甚至超级细菌。细菌耐药已经成为全球公共健康领域的重大挑战。根据 2014 年《全球抗菌素耐药回顾》指出，目前每年已有 70 万人死于抗生素耐药。在中国，细菌耐药率远高于欧美国家，大约在 45% 左右。中国每年有超过 8 万人死于耐药菌感染。如果目前的情况得不到改善，没有新型抗耐药细菌抗生素的出现，至 2050 年，中国每年将有 100 万人因此死亡，GDP 损失超 20 万亿美元。

β -内酰胺类抗生素是目前临床上最主要的抗菌药物，总市场占比超过 50%。 β -内酰胺类抗生素指化学结构中具有 β -内酰胺环的一大类抗生素，包括临床最常用的青霉素与头孢菌素，以及碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类等其他非典型 β -内酰胺类抗生素。此类抗生素具有杀菌活性强、毒性低、适应症广及临床疗效好的优点。 β -内酰胺类抗生素的作用机制均相似，都能抑制细胞壁粘肽合成酶，即青霉素结合蛋白，从而阻碍细胞壁粘肽合成，使细菌胞壁缺损，菌体膨胀裂解。

细菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药主要机制之一为产生 β -内酰胺酶。迄今为止报道的 β -内酰胺酶已有 2800 多种。它们在来源、底物、抑制剂、结构等方面存在许多差异。1980 年 Ambler 在氨基酸序列分析的基础上将 β -内酰胺酶按分子结构分为 4 类，A 类为青霉素酶，B 类为金属 β -内酰胺酶，C 类为头孢菌素酶，D 类为苯唑西林酶。其中 A、C 和 D 类活性基团为丝氨酸（SBL），B 类为金属锌离子（MBL）。

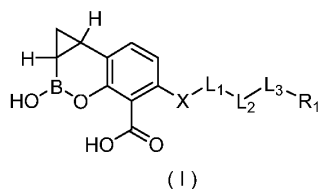
β -内酰胺酶抑制剂可与 β -内酰胺酶结合而使酶失活，临床上与 β -内酰胺类抗生素联用可抑制耐药菌、减少使用量、扩展抗菌谱和增强抗菌活性。至今，FDA 批准的 β -内酰胺酶抑制剂共有 6 种，但是都有较大的局限性，均无法有效疗治 MBL 介导的超级细菌耐药。克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦仅抑制部分 class A SBL；阿维巴坦抑制 class A、C 和 D SBLs，但是对通过 MBL 耐药的致病菌没有作用。MBL 可以水解除了单环 β -内酰胺外，所有的 β -内酰胺类抗菌药物，包括青霉素，头孢菌素，超广谱头孢，碳青霉烯类药物。根据中国细菌耐药性监测网（CHINET），2018 年中国临床分离的菌株中，肺炎克雷伯氏菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌对碳青霉烯类抗生素如美罗培南的耐药分别达到了 26.3%，25.8% 和 73.9%，其中肺炎克雷伯氏菌对美罗培南的耐药率由 2005 年的 2.9% 上升至 26.3%，而鲍曼不动杆菌则由 2005 年的 41.3% 上升至 73.9%。鲍曼不动杆菌具有强大的获得耐药性和克隆传播的能力，已经演变成成为医院感染的重要病原体。在 WHO 抗生素耐药菌有效药物研发优先列表中，碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌位列极高优先级。碳青霉烯类药物作为细菌感染的最后一道防线，一旦耐药之后，可选药物极为有限，某些情况下甚至无药可用。因此，临床上迫切需要新型抗菌药物突破治疗困境，解决目前日益突出的耐药挑战。

细菌耐药有多种机制，可以概括为：（1）细菌的细胞壁或外膜的通透性改变，如孔蛋白表达量降低和外排泵表达量升高，使不能或很少进入细菌体内到达作用靶位，革兰阴性菌的外膜是限制 β -内酰胺类抗生素透入菌体的第一道屏障；（2）靶蛋白产生突变导致与抗生素结合力变低、靶蛋白增多或产生新的靶蛋白。如甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌，其高度耐药是由于原有的 PBP2 与 PBP3 之间产生一种新

的 PBP2', 低、中度耐药系由于 PBPs 的产量增多或与甲氧西林等的亲和力下降所致; (3) 细菌产生 β -内酰胺酶使抗生素水解而灭活, 或与抗生素结合, 使其停留在胞膜外间隙, 不能进入细胞和靶蛋白结合。革兰氏阳性细菌其最主要的耐药机制是产生 β -内酰胺酶及 PBP 突变, 革兰氏阴性细菌的主要耐药机制是产生 β -内酰胺酶。

5 发明内容

在本发明的第一方面, 本发明提出了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

X 选自 S、S(=O) 和 S(=O)₂;

10 L₁ 选自单键、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

L₂ 选自单键、C₃₋₆ 环烷基和 4-9 元杂环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 4-9 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

L₃ 选自单键、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基和 4-9 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基或 4-9 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

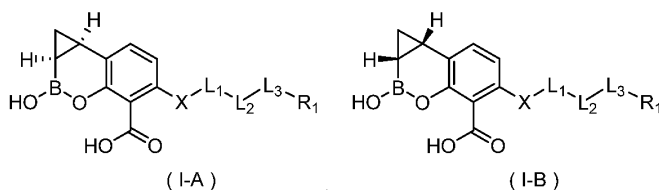
15 R₁ 选自 NH₂、、-NR_aC(=NH)R_b、-NR_aC(=NH)NR_{b1}R_{b2}、-C(=NH)R_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R、R_a、R_b、R_{b1}、R_{b2} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

20 R' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、NH₂、OH 和 Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、4-9 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=NH)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)₂ 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中, 上述式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自式 (I-A) 和 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



25

其中,

X、L₁、L₂、L₃ 和 R₁ 如上述所定义。

在本发明的一些方案中, R 分别独立地选自 R 选自 F、Cl、Br、OH、NH₂、CH₃、、 和 ,
所述 CH₃、、 或  任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其余变量如本发明所定义。

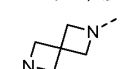
在本发明的一些方案中, R 分别独立地选自 F、Cl、Br、OH、NH₂、CH₃、、、和，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, L₁ 选自单键、C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-O-、-C₁₋₃ 烷基-S-、-C₁₋₃ 烷基-NH-和-C₁₋₃ 烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-O-、-C₁₋₃ 烷基-S-、-C₁₋₃ 烷基-NH-或-C₁₋₃ 烷基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

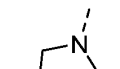
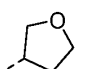
在本发明的一些方案中, L₁ 选自单键、CH₂、、、、、、、、、和，所述 CH₂、、、、、、、、、或 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, L₁ 选自单键、CH₂、、、、、、、、、、、、和，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, L₂ 选自单键、环丁烷基、环戊烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基, 所述环丁烷基、环戊烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

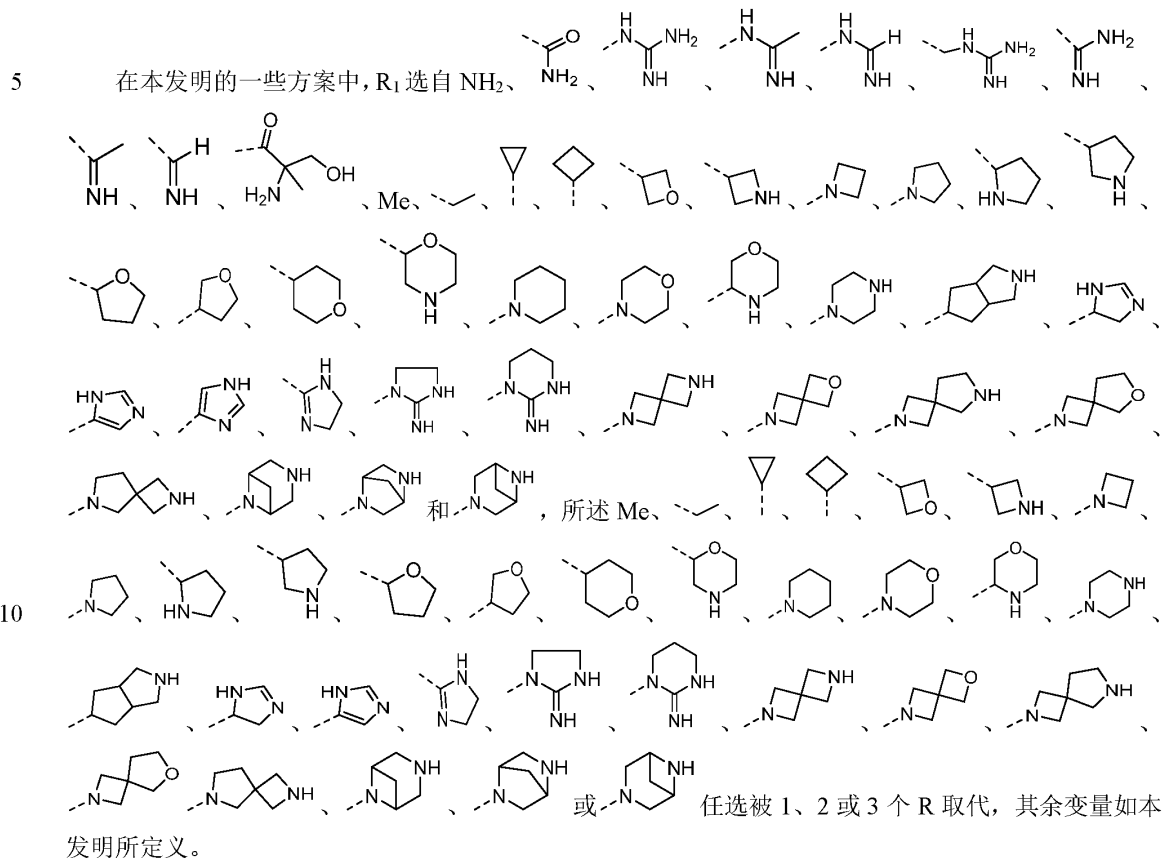
在本发明的一些方案中, L₂ 选自单键、、、、、、和，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, L₃ 选自单键、C(=O)、C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-C(=O)-和-C₁₋₃ 烷基-C(=O)NH-, 所述 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-C(=O)-或-C₁₋₃ 烷基-C(=O)NH-任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

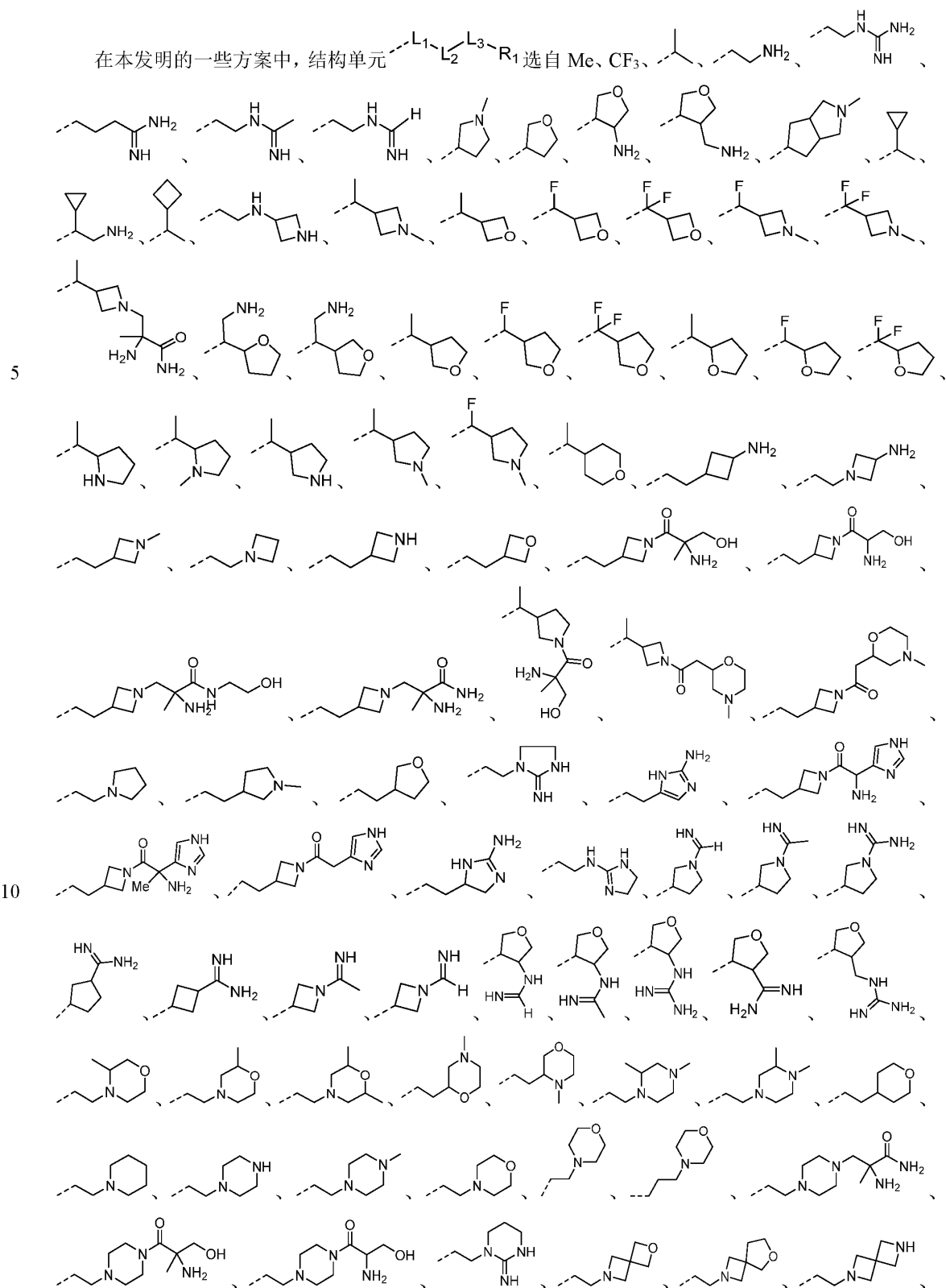
在本发明的一些方案中, L₃ 选自单键、C(=O)、、、、、、、和，其余变量如本发明所定义。

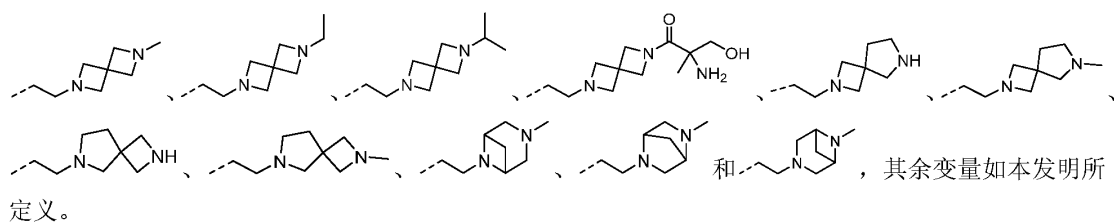
在本发明的一些方案中, R₁ 选自 NH₂、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

哌嗪基、八氢环戊二烯[c]吡咯基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑啉-2-亚胺基、四氢嘧啶-2(1H)-亚胺基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基或 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其余变量如本发明所定义。

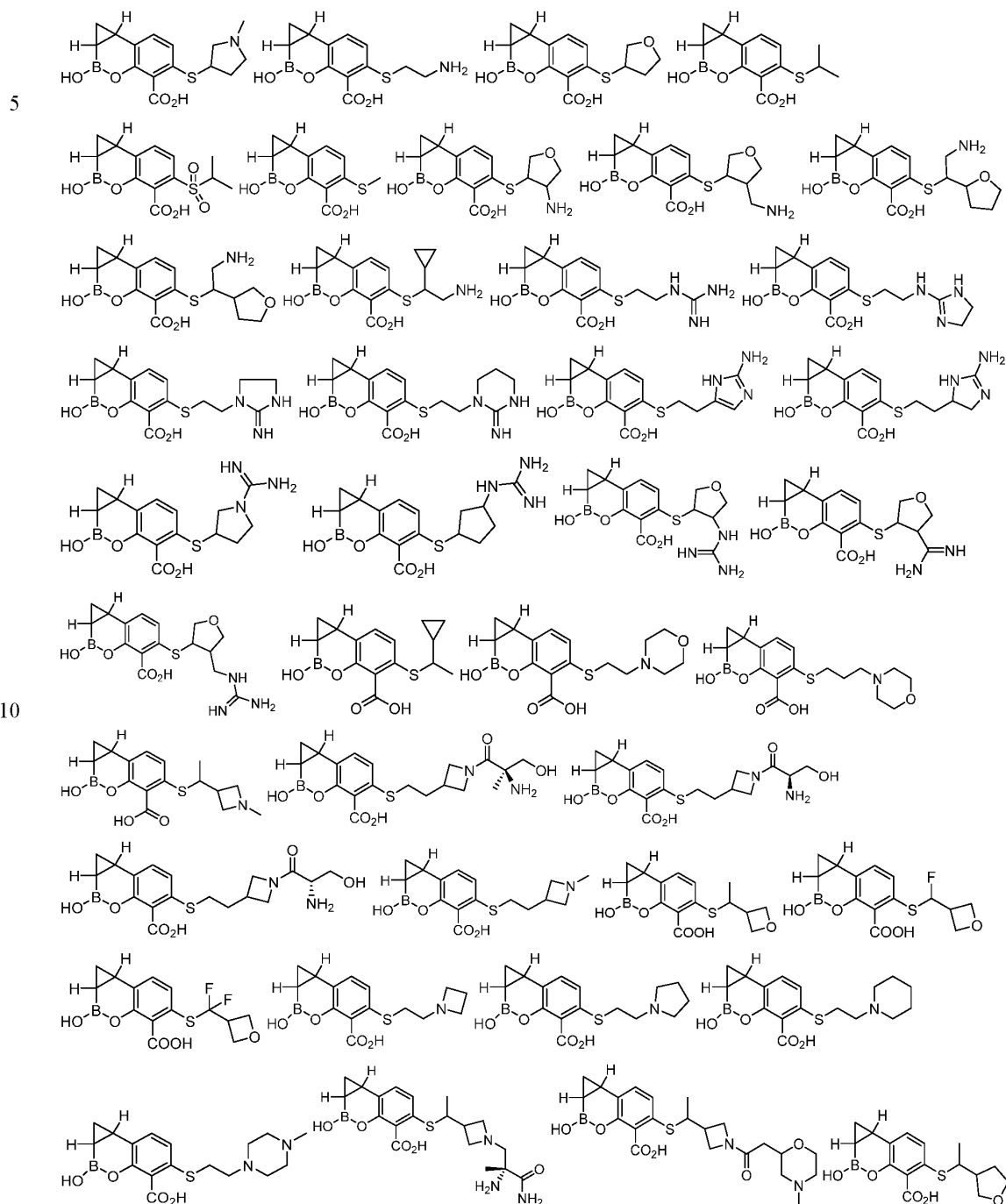


和 ，其余变量如本发明所定义。



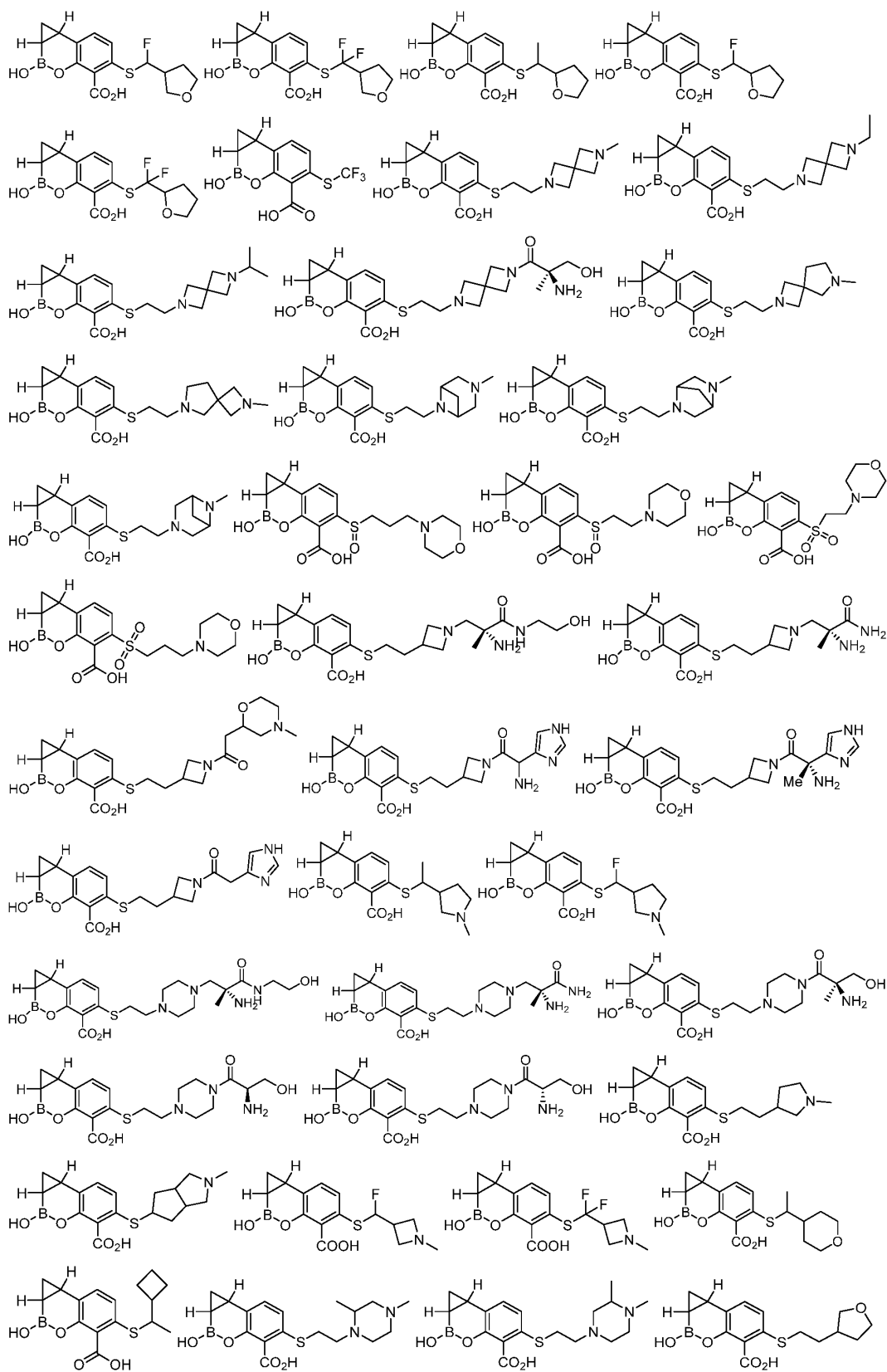


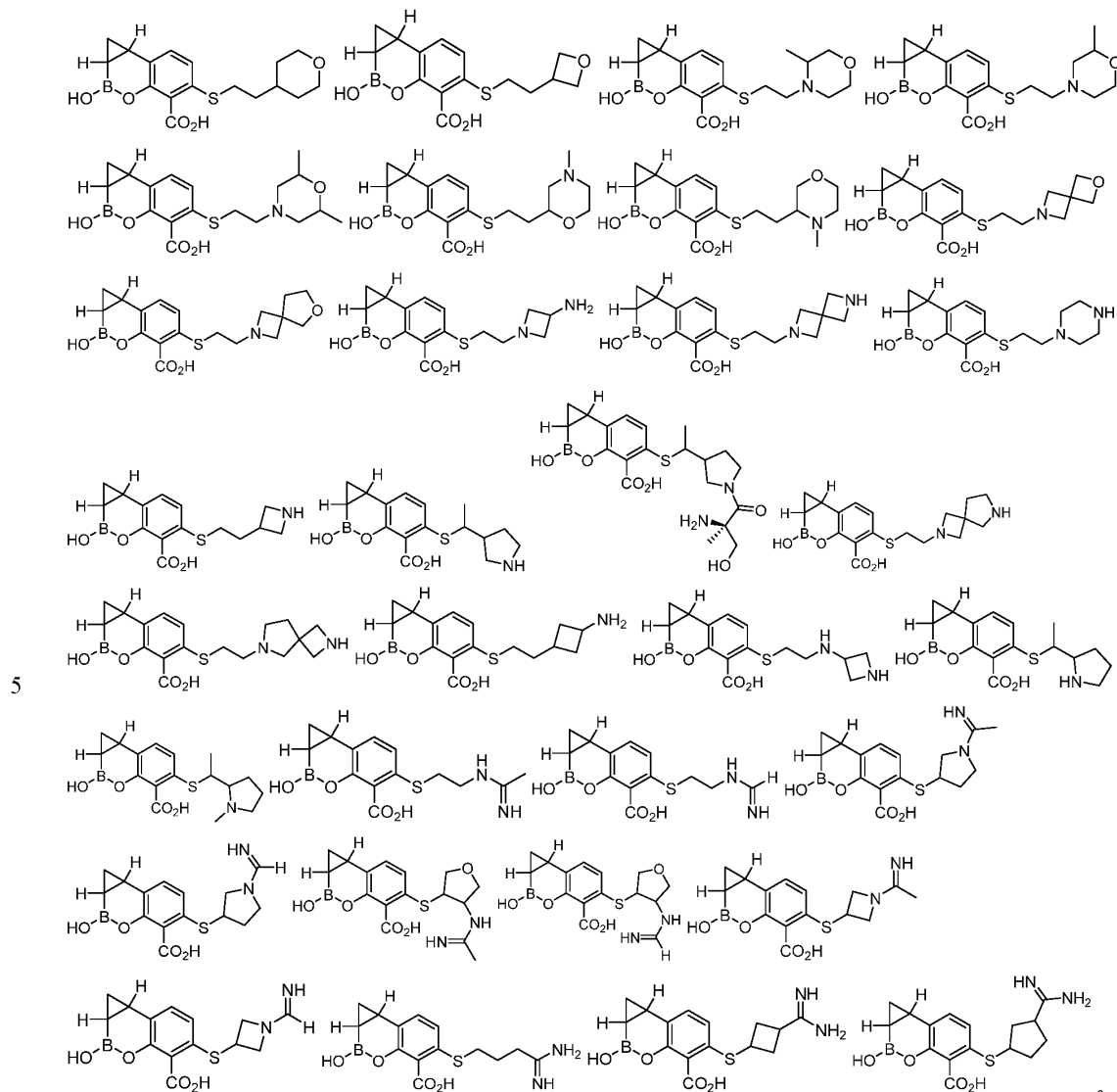
在本发明的第二方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



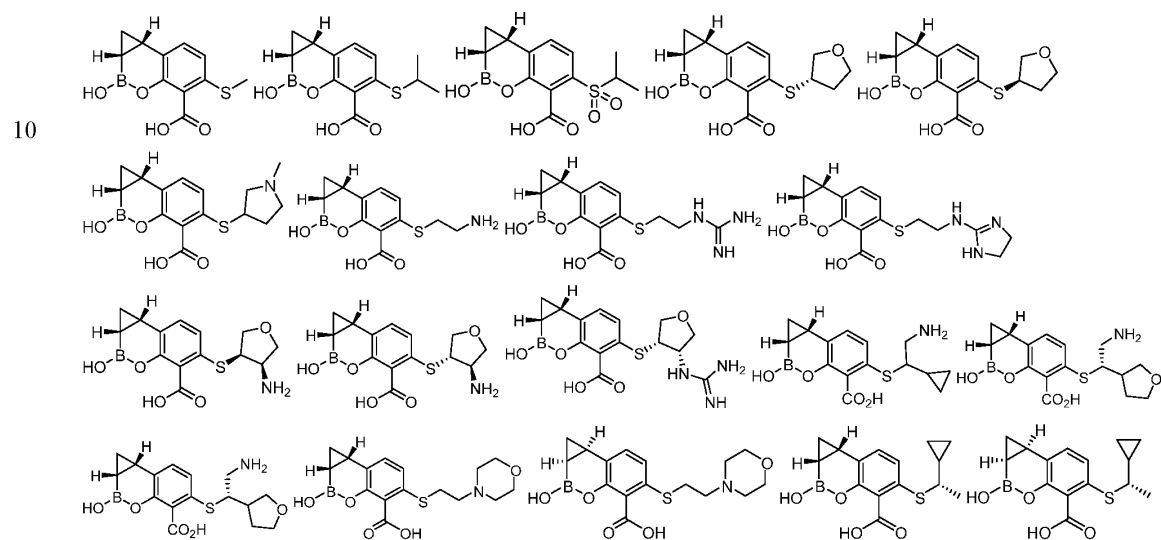
5

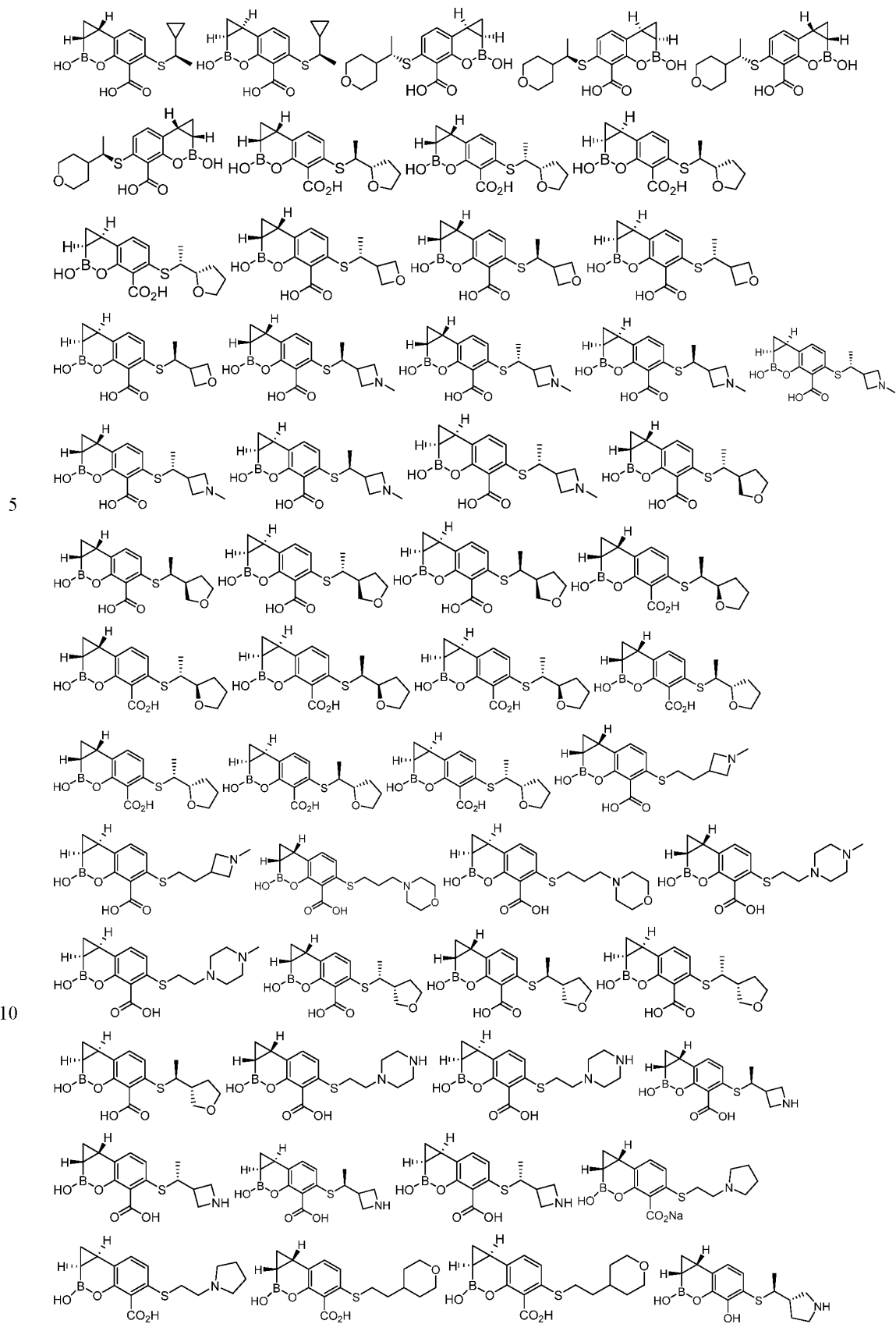
10

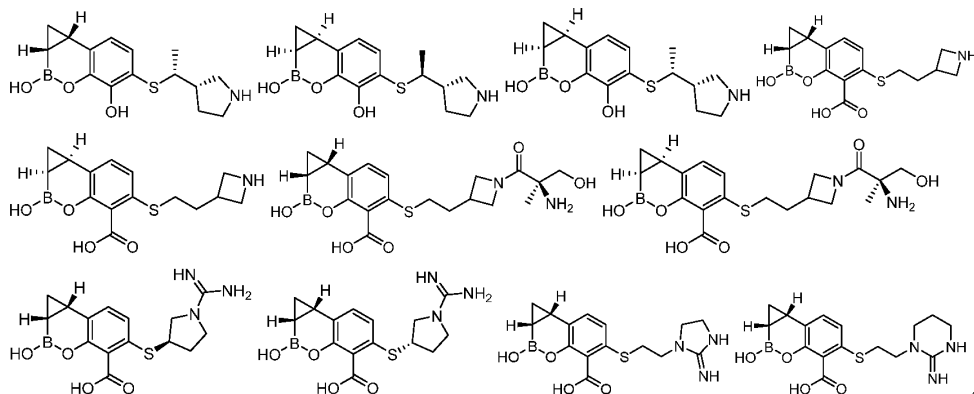




在本发明的另一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自







5 在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备治疗细菌感染类疾病药物中的用途。

在本发明的一些方案中，进一步包括前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐与其余 β 内酰胺类抗生素的联合。

10 在本发明的一些方案中，所述 β 内酰胺类抗生素选自青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类抗生素或其组合。

在本发明的一些方案中，所述青霉素类选自耐酸青霉素、耐酶青霉素、氨苄西林、阿莫西林、匹氨西林、羧苄西林、磺苄西林、替卡西林、呋苄西林、阿洛西林和哌拉西林。

15 在本发明的一些方案中，所述头孢菌素类选自头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑林、头孢呋辛、头孢孟多、头孢克洛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢三秦、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢吡肟、头孢匹罗和头孢洛扎。

在本发明的一些方案中，所述碳青霉烯类选自亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南、厄他培南和法罗培南。

在本发明的一些方案中，所述单环 β -内酰胺类选自氨曲南。

定义和说明

20 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。

25 如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者，并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许，可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素，不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

30 这里所采用的术语“药效上可接受的”，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“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通

过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。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。

本发明的药效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。

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,均包括在本发明要求保护的范围之内。

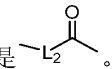
本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明,术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下,不同官能团异构体处于动态平衡,并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

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。“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。

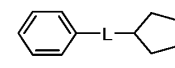
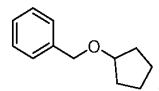
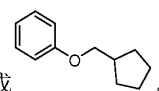
当基团价键上带有虚线“

术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,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。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”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 1、2 或 3 个 R' 所取代,则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 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。

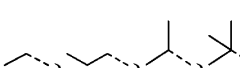
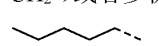
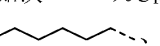
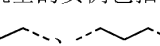
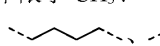
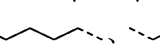
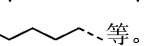
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如  中 L₁ 代表单键时表示该结构实际上是 .

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

- 5 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团 L 为 -CH₂O-, 此时 -CH₂O- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成 , 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成 。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。

- 10 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,“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等;其可以是一价(如 CH₃)、二价(-

CH₂-)或者多价(如次 )。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、、、、等。

- 15 除非另有规定,术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃、C₃₋₄ 和 C₂₋₃ 烷基等;其可以是一价(如 CH₃)、二价(-CH₂-)或者多价(如次 )。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、等。

- 除非另有规定,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 -C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-和 -S(=O)N(H)-。在一些实施方案中,所述杂烷基为 C₁₋₆ 杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为 C₁₋₃ 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”属于惯用表达,是指通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和至多两个杂原子可以是连续的,例如 -CH₂-NH-OCH₃。

- 30 除非另有规定,术语“C₁₋₆ 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 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 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)、丁氧基(包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基(包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

- 35 除非另有规定,术语“C₁₋₃ 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。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₃ 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“C₁₋₆ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氨基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₆ 烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

- 5 除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷氨基”表示通过氨基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 C₁₋₃ 烷氨基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷氨基等。C₁₋₃ 烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

- 除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等等。

- 10 除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫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 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等。

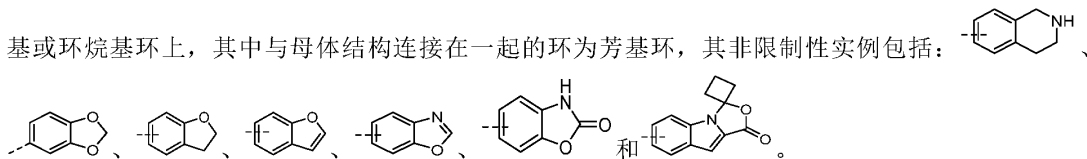
- 除非另有规定,术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含 3 至 20 个碳原子,优选包含 3 至 12 个碳原子(可以是具体的点,也可以是任选两点组成的区间,例如 3、4、5、6 个环原子、4 至 11 个环原子、6 至 12 个环原子等),更优选包含 3 至 8 个碳原子,最优选包含 3 至 6 个(例如 3、4、5 或 6)碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环烷基;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

- 20 除非另有规定,“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体系,所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

- 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含 3 至 20 个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子(可以是具体的点,也可以是任选两点组成的区间,例如 3、4、5、6 个环原子、4 至 11 个环原子、6 至 12 个环原子等),其中 1~4 个是杂原子;优选包含 3 至 8 个环原子,其中 1~3 个是杂原子;更优选包含 3 至 6 个环原子,其中 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等,优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

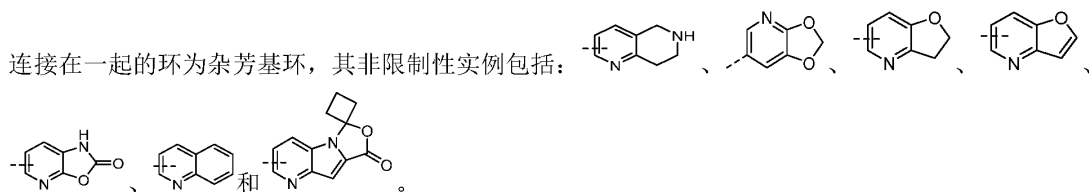
- 除非另有规定,术语“3-6 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6 元杂环基”而言,杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环基等。3-6 元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、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

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 20 元全碳单环或稠合多环(即共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 更优选 6 元, 例如苯基和萘基。所述芳基包括上述芳基稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:



- 5 芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

- 10 术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 20 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元, 含 1 至 3 个杂原子; 更优选为 5 元或 6 元, 含 1 至 3 个杂原子; 非限制性实例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑基、吡嗪基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构



- 15 杂芳基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

- 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)、吡啶基(包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等)、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(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-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)、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, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、5-10 元环、6-7 元环、6-8 元环、6-9 元环和 6-10 元环等。

- 35 术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如, 代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

- 10 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。

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。

15 具体实施方式

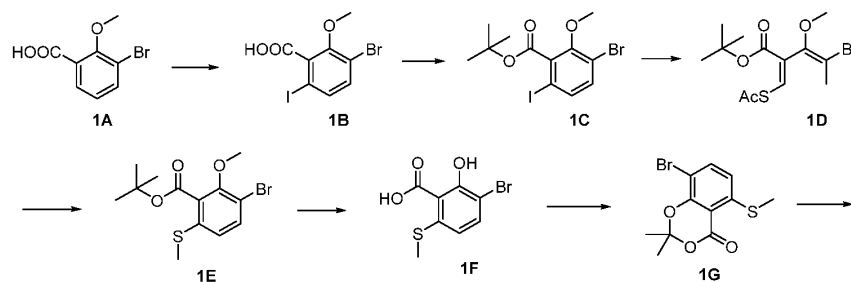
下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

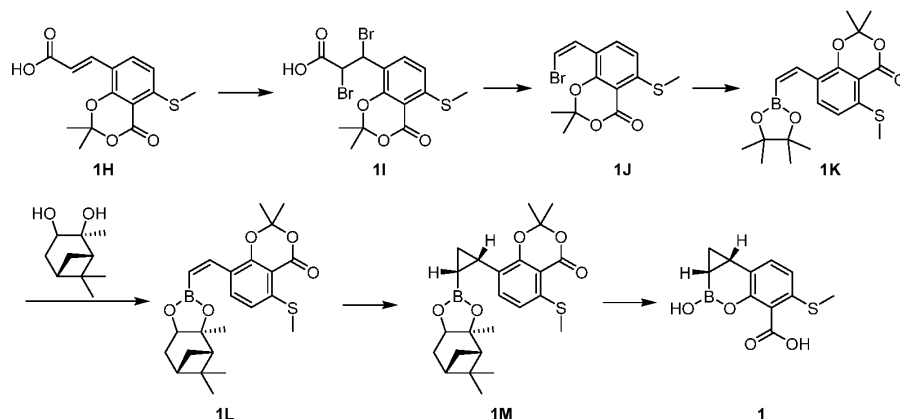
本发明所使用的原料如无特殊说明，均来自市售。

- 20 以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

本发明采用下述缩略词：9-BBN 代表 9-硼双环(3,3,1)-壬烷；Boc₂O 代表二碳酸二叔丁酯；B₂Pin₂ 代表频哪醇双联硼酯；DCM 代表二氯甲烷；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DIEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；DMP 代表戴斯-马丁试剂；HATU 代表 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；HBF₄PCy₃ 代表三环己基四氟硼酸盐；LDA 代表二异丙基氨基锂；NaClO₂ 代表亚氯酸钠；NFSI 代表 N-氟代双苯磺酰胺；NMM 代表 N-甲基吗啉；PhI(OAc)₂ 代表碘苯二乙酯；Pd(OAc)₂ 代表醋酸钯；Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；THF 代表四氢呋喃；Ti(OEt)₄ 代表钛酸乙酯。

实施例 1：化合物 1 的合成





步骤 1: 化合物 1B 的制备

将化合物 1A (20 g, 86.96 mmol) 溶于 DMF (200 mL) 中, 加入碘苯二乙酯 (28 g, 86.96 mmol), I_2 (22 g, 86.96 mmol), $Pd(OAc)_2$ (970 mg, 4.35 mmol), 100 °C 反应 16 小时。旋干溶剂, 加乙酸乙酯, 加 $NaHSO_3$ 溶液搅拌, 颜色由黑变黄。乙酸乙酯萃取 2 次, 干燥, 过滤, 减压旋干, 柱层析分离 (9/1 戊烷/乙酸乙酯), 得到化合物 1B (22.4 g, 72%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.79 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 1C 的制备

氩气保护下, 将化合物 1B (13.8 g, 38.76 mmol) 溶于叔丁醇 (20 mL), 加入 DMAP (470 mg, 3.87 mmol), Boc_2O (50 mL, 193.8 mmol), 80 °C 搅拌 2 小时。减压旋干, 柱层析分离 (9/1 戊烷/乙酸乙酯), 得到化合物 1C (31.4 g, 87%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 1D 的制备

将化合物 1C (6 g, 14.5 mmol, 1 eq) 溶于甲苯 (50 mL), 加入 $KSAc$ (6 g, 52 mmol, 3 eq), 1-10 非洛琳 (0.3 eq), CuI (0.3 eq), N_2 保护, 100 °C 下反应 2 天。减压旋干, 柱层析分离 (9/1 戊烷/乙酸乙酯), 得到化合物 1D (3.7 g, 54%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (q, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.52 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 1E 的制备

将化合物 1D (2.2 g, 6.11 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入碳酸铯 (3.0 g, 9.17 mmol), 氩气保护下室温反应 10 分钟。再加入底物碘甲烷 (4.3 g, 30.56 mmol), 40 °C 搅拌 2 小时。硅藻土过滤无机盐, 减压旋干, 柱层析分离 (9/1 戊烷/乙酸乙酯), 得到化合物 1E (5.5 g, 85%)。MS (ESI) $m/z = 333.1 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 1F 的制备

将化合物 1E (5.5 g, 16.5 mmol) 溶于 DCM (30 mL), 氮气保护, 在 -78 °C 滴加三溴化硼 (50 mL, 50 mmol, 1 M 二氯甲烷溶液), 室温搅拌 60 分钟。用去离子水 (50 mL) 淬灭, 减压旋去 DCM, 水相用乙酸乙酯萃取 3 次。干燥, 过滤, 减压旋干得到化合物 1F (2.6 g, 60%)。MS (ESI) $m/z = 263.0 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 1G 的制备

室温下, 将化合物 1F (2.6 g, 10.0 mmol) 加入三氟乙酸 (150 mL) 中, 在 80 °C 下, 使用注射泵分别同时注入丙酮 (3.5 g, 60 mmol, 44.1 mL) 和三氟乙酸酐 (6.5 g, 31.2 mmol, 44.1 mL), 流速都为 0.0306 mL/min, 注射完毕后, 将反应液浓缩, 乙酸乙酯稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 水洗涤, 将有机相干燥浓缩, 干法上样, 硅胶柱层析 (9/1 石油醚/乙酸乙酯) 得到化合物 1G (1.3 g, 43%)。MS (ESI) $m/z = 305.1 [M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 1H 的制备

室温下, 将化合物 **1G** (1.0 g, 3.30 mmol), 丙烯酸 (713 mg, 9.90 mmol), 四三苯基磷钾 (381 mg, 0.33 mmol), 三乙胺 (1.66 g, 16.5 mmol) 加入干燥 DMF (30 mL), 氩气保护下, 在 120 °C 搅拌 6 小时左右, 反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩, 干法上样, 硅胶柱层析 (9/1 石油醚/乙酸乙酯) 得到化合物 **1H** (0.5 g, 52%)。MS (ESI) $m/z = 295.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 1I 的制备

0 °C 下, Br₂ (0.92 g, 5.75 mmol) 滴加到化合物 **1H** (1.7 g, 5.25 mmol) 的氯仿 (40 mL) 溶液中, 反应 0.5 小时。LCMS 显示原料消失。反应液浓缩得到化合物 **1I** (2.6 g, 100%), 直接用于下一步。

步骤 9: 化合物 1J 的制备

0 °C 下, Et₃N (0.64 g, 6.3 mmol) 滴加到化合物 **1I** (2.6 g, 5.25 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液中, 升至室温反应 2 小时。乙酸乙酯加入, 用 1 M HCl 冲洗三次, 有机相浓缩纯化, 柱层析分离 (0-5% 乙酸乙酯/戊烷), 得到化合物 **1J** (580 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。MS (ESI) $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 10: 化合物 1K 的制备

室温下, 往化合物 **1J** (550 mg, 1.7 mmol) 的 dioxane (8 mL) 溶液中, 依次加入 B₂pin₂ (637 mg, 2.5 mmol), KOAc (491 mg, 5.0 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (193 mg, 0.17 mmol), 氩气置换三次, 置于 70 °C 油浴中, 反应 2 小时。反应液过滤浓缩纯化, 柱层析分离 (0-10% 乙酸乙酯/戊烷), 得到化合物 **1K** (510 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.28 (s, 12H)。MS (ESI) $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 11: 化合物 1L 的制备

往化合物 **1K** (510 mg, 1.4 mmol) 的 THF (8 mL) 溶液中加入 (1S,2S,3R,5S)-(+)-2,3-萘烷二醇 (461 mg, 2.7 mmol), 置于 60 °C 油浴中, 反应 2 小时。反应液浓缩纯化, 柱层析分离 (0-10% 乙酸乙酯/戊烷), 得到化合物 **1L** (320 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.73 – 1.71 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 429.2$ $[M+H]^+$ 。

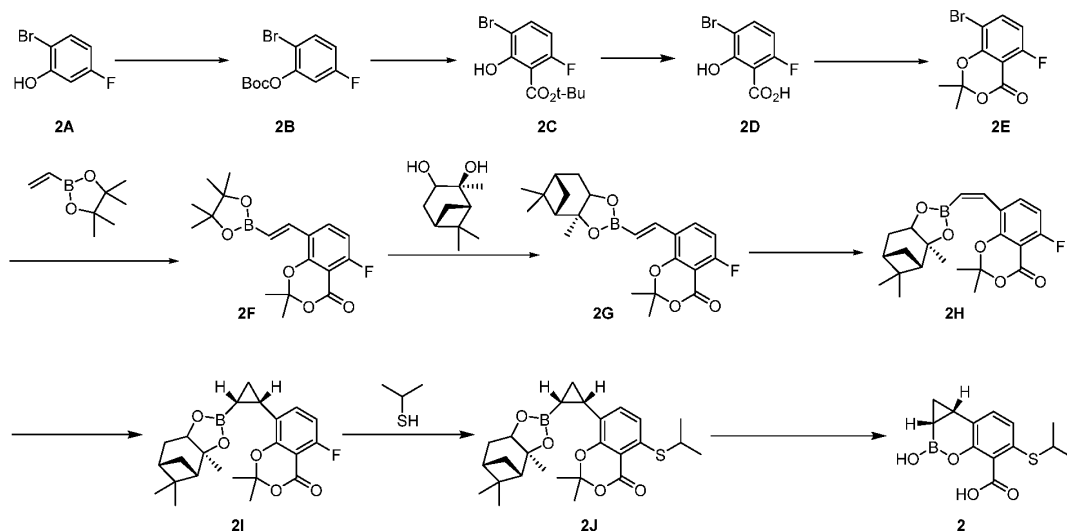
步骤 12: 化合物 1M 的制备

重氮甲烷的乙醚溶液 (50 mL, ~0.8 M) 加入到化合物 **1L** (320 mg, 0.75 mmol) 和 Pd(OAc)₂ 的 THF (4 mL) 中, 室温反应 4 小时。反应液过滤浓缩纯化, 柱层析分离 (0-10% 乙酸乙酯/戊烷), 得到粗品 (250 mg), HPLC 制备, 得到化合物 **1M** (130 mg, 39%)。MS (ESI) $m/z = 443.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 13: 化合物 1 的制备

NaOH (1 mL, 3 N 水溶液) 加入到化合物 **1M** (110 mg, 0.25 mmol) 的 dioxane (2 mL) 中, 反应液置于 40 °C 油浴中, 反应 2 小时。LCMS 显示原料消失。反应液冷却至 0 °C, TES (1 mL), TFA (5 mL) 和异丁基硼酸 (200 mg) 依次加入, 缓慢升至室温反应 1 小时。反应液浓缩, 用 3 N NaOH 水溶液碱化至 pH = 10, 浓缩后碱法 HPLC 制备, 得到化合物 **1** (32 mg, 52%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 0.80 – 0.75 (m, 1H), 0.28 – 0.25 (m, 1H), 0.22 – 0.16 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 232.8$ $[M+H-18]^+$ 。

实施例 2: 化合物 2 的合成



步骤 1: 化合物 2B 的制备

室温下, 将化合物 **2A** (50.0 g, 262 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中, 随后加入 DMAP (3.20 g, 26.2 mmol), 然后缓慢滴加 Boc_2O (66.2 mL, 288 mmol), 滴加完毕, 室温搅拌 2 小时, 向反应液中加入饱和 NaHCO_3 溶液和二氯甲烷分液, 有机相再用饱和 NaHCO_3 溶液洗两遍, 然后依次用水洗一遍, 2 M 柠檬酸洗两遍, 饱和食盐水洗两遍, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得化合物 **2B** (73.5 g, 97%), 直接进行下一步反应。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 8.8, 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 2C 的制备

室温下, 将化合物 **2B** (73.5 g, 252 mmol) 溶于超干四氢呋喃 (400 mL) 中, 氮气置换三次, 随后用干冰丙酮冷却至 -65°C , 缓慢滴加 LDA 溶液 (132 mL, 264 mmol, 2 M 四氢呋喃溶液), 滴加过程确保温度不超过 -60°C , 滴毕, 在该温度下搅拌 4 小时, 缓慢升温至 0°C , 加入饱和氯化铵溶液 (200 mL)。分液, 水相用乙酸乙酯萃取三遍, 合并的有机相再用饱和食盐水洗涤两遍, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得化合物 **2C** (65.0 g, 88%), 直接进行下一步反应。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 9H)。

步骤 3: 化合物 2D 的制备

室温下, 将化合物 **2C** (65.0 g, 223 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 随后加入三氟乙酸 (100 mL), 室温下搅拌 2 小时, 浓缩除去溶剂, 然后再加入二氯甲烷 (50 mL) 打浆, 过滤, 滤渣用少量二氯甲烷洗涤两遍, 得到化合物 **2D** (40.0 g, 76%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 10.4, 8.9$ Hz, 1H)。

步骤 4: 化合物 2E 的制备

室温下, 向化合物 **2D** (40.0 g, 170 mmol) 中加入三氟乙酸 (200 mL), 原料不溶, 氮气置换三次, 随后用注射器加入三氟乙酸酐 (71.0 mL, 511 mmol), 室温下搅拌 10 分钟, 然后再用注射器缓慢加入丙酮 (62.6 mL, 851 mmol), 缓慢升温至 100°C (外温, 内温 $\sim 85^\circ\text{C}$), 原料逐渐溶解, 溶液变成黄色。该温度下, 搅拌 48 小时。冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 再加入乙酸乙酯 (300 mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (100 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三遍, 合并的有机相依次用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得产物 **2E** (37.5 g, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.79 (s, 6H)。 MS (ESI) $m/z = 275.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 2F 的制备

将化合物 **2E** (500 mg, 1.818 mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯 (560 mg, 3.636 mmol), 醋酸铯 (40.8 mg, 0.182 mmol), SPhos (149 mg, 0.364 mmol) 和三乙胺 (550.8 mg, 5.45 mmol) 加入二氧六环 (6.0 mL) 中, 在 80 °C 氩气保护下反应 16 小时结束 (LC-MS 检测)。反应液直接浓缩, 干法上样, 硅胶柱层析得到化合物 **2F** (400 mg, 63%)。MS (ESI) m/z = 349.2 $[M+H]^+$ 。

5 **步骤 6: 化合物 2G 的制备**

将化合物 **2F** (400 mg, 1.149 mmol)、蒎醇 (782 mg, 4.60 mmol) 加入四氢呋喃 (20.0 mL) 中, 在 65 °C 下反应 4 小时结束 (LC-MS 检测)。反应液直接浓缩, 硅胶柱层析得到化合物 **2G** (400 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.78 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 401.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 2H 的制备

室温下, 将化合物 **2G** (200 mg, 0.500 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.00 mL) 中, 随后加入 IrPPy3 (33 mg, 0.050 mmol), 氮气置换三次, 室温下用蓝光 (460-465 nm, 10w) 照射 4 小时, 反应液直接拌样过柱 (0%-10% EA/PE) 得化合物 **2H** (120 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92-7.83 (m, 1H), 7.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 401.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 2I 的制备

20 室温下, 将化合物 **2H** (13.1 g, 32.8 mmol) 溶于超干 THF (79 mL) 中, 随后加入 Pd(OAc)₂ (368 mg, 1.64 mmol), 氩气置换三次, 冷却至 0 °C 左右, 用注射器缓慢将重氮甲烷乙醚溶液 (200 mL, ~0.6 M) 加入, 反应液由黄变黑, 有气泡产生, 缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应液常温浓缩经柱层析纯化 (0 - 10% EA/PE) 得粗品化合物 (10.9 g), 经酸法 HPLC 制备得到化合物 **2I** (4.3 g, 31%)。MS (ESI) m/z = 415.0 $[M+H]^+$ 。

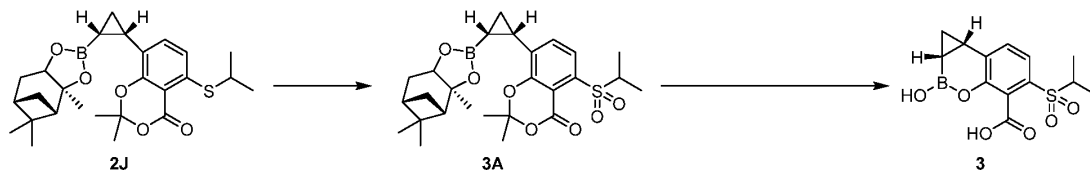
25 **步骤 11: 化合物 2J 的制备**

室温下, 将化合物 **2I** (150 mg, 0.377 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (246 mg, 0.754 mmol), 氩气置换三次, 再向体系中加入 2-丙硫醇 (86.1 mg, 1.13 mmol), 60 °C 下搅拌过夜。冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 水 (3 mL) 萃取三次, 合并的有机相再用食盐水 (3 mL) 洗涤, 浓缩得粗品, 经柱层析纯化 (0 - 8% EA/PE), 得到化合物 **2J** (64 mg, 36%)。MS (ESI) m/z = 471.1 $[M+H]^+$ 。

30 **步骤 12: 化合物 2 的制备**

室温下, 将化合物 **2J** (150 mg, 0.377 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 加入 3 M 氢氧化钠水溶液 (1 mL, 0.816 mmol), 室温下搅拌 3 小时, 点板显示原料反应完毕。再向体系依次加入三乙氧基硅烷 (0.126 mL, 112 mg, 0.681 mmol), 三氟乙酸 (0.628 mL) 以及异丁基硼酸 (27.7 mg, 0.272 mmol), 室温下搅拌半小时, 过滤, 浓缩, 用碳酸氢钠水溶液将体系 pH 调制 5, 浓缩得粗品, 经 HPLC 制备纯化得到化合物 **2** (12.8 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 0.06 (s, 1H), -0.01 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z = 279.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 3: 化合物 3 的合成



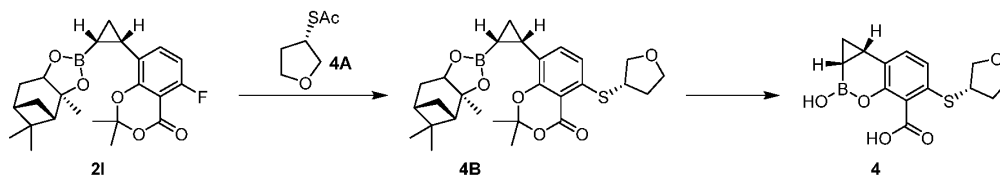
步骤 1: 化合物 3A 的制备

室温下, 将化合物 **2J** (95.0 mg, 0.229 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL) 中, 随后加入间氯过氧苯甲酸 (119 mg, 0.688 mmol), 室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 再加入适量硫代硫酸钠饱和水溶液淬灭, 再用饱和碳酸氢钠溶液 (3.0 mL) 洗三次, 水 (3.0 mL) 洗一次, 合并的有机相再用食盐水 (3.0 mL) 洗涤, 浓缩得粗品, 经柱层析纯化 (8 - 10% EA/PE) 得化合物 **3A** (35 mg, 30%)。MS (ESI) $m/z = 503.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 3 的制备

按照实施例 2 化合物 **2** 合成方案制备。由化合物 **3A** (30 mg, 0.0597 mmol) 得到产物 **3** (6.8 mg, 37%)。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.37 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 1H), 2.26 - 2.02 (m, 1H), 1.18 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 0.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.44 (dd, $J = 10.5, 7.3$ Hz, 1H)。MS (ESI) $m/z = 311.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 4: 化合物 4 的合成



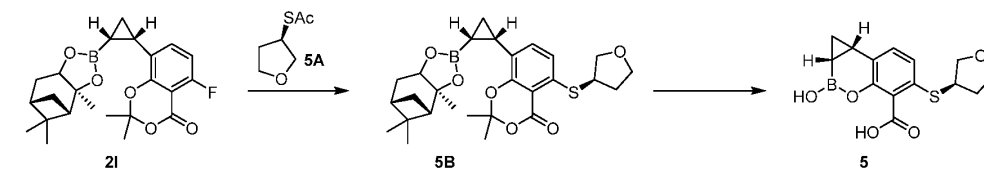
步骤 1: 化合物 4B 的制备

按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (100 mg, 0.241 mmol) 和化合物 **4A** (236 mg, 1.61 mmol) 得到产物 **4B** (120 mg, 99%)。MS (ESI) $m/z = 499.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 4 的制备

按照实施例 2 化合物 **2** 合成方案制备。由化合物 **4B** (150 mg, 0.301 mmol) 得到产物 **4** (36.8 mg, 40%)。 1H NMR (400 MHz, $D_2O+NaOH$) δ 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J = 16.4, 9.3, 4.8$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 9.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 0.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.12 - 0.04 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 5: 化合物 5 的合成



步骤 1: 化合物 5B 的制备

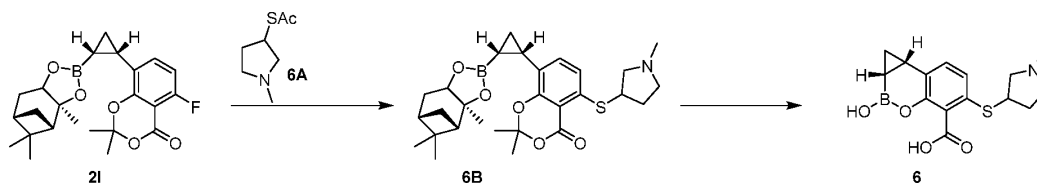
按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (200 mg, 0.483 mmol) 和化合物 **5A** (212 mg, 1.45 mmol) 得到产物 **5B** (210 mg, 87%)。MS (ESI) $m/z = 499.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 5 的制备

按照实施例 2 化合物 **2** 合成方案制备。由化合物 **5B** (190 mg, 0.381 mmol) 得到产物 **5** (91.5 mg, 78%)。 1H NMR (400 MHz, $D_2O+NaOH$) δ 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (qd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J =$

26.8, 4.3 Hz, 2H), 0.82 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 1H), 0.28 – 0.18 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 6: 化合物 6 的合成



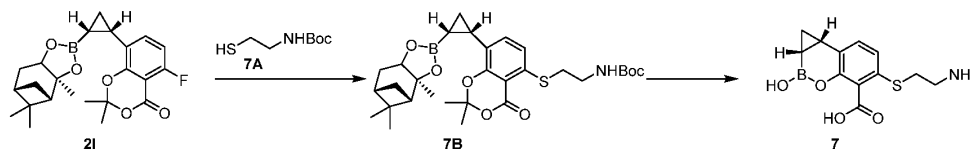
5 步骤 1: 化合物 6B 的制备

按照实施例 2 化合物 2J 合成方案制备。由化合物 2I (150 mg, 0.36 mmol) 和化合物 6A (288 mg, 1.81 mmol) 得到产物 6B (144 mg, 78%)。MS (ESI) $m/z = 512.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 6 的制备

按照实施例 2 化合物 2 合成方案制备。由化合物 6B (144 mg, 0.282 mmol) 得到产物 6 (8.4 mg, 9%)。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.01 (s, 1H), 0.41 – 0.27 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 320.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 7: 化合物 7 的合成



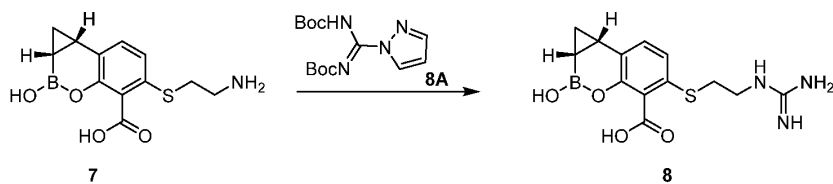
15 步骤 1: 化合物 7B 的制备

按照实施例 2 化合物 2J 合成方案制备。由化合物 2I (200 mg, 0.483 mmol) 和化合物 7A (514 mg, 2.90 mmol) 得到产物 7B (180 mg, 65%)。MS (ESI) $m/z = 471.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 7 的制备

按照实施例 2 化合物 2 合成方案制备。由化合物 7B (180 mg, 0.315 mmol) 得到产物 7 (40 mg, 46%)。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.44 – 2.41 (m, 2H), 1.54 (td, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 0.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)。MS (ESI) $m/z = 280.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 8: 化合物 8 的合成



25 步骤 1: 化合物 8 的制备

室温下, 将化合物 7 (40.0 mg, 0.143 mmol) 溶于二甲基亚砜 (4.0 mL) 中, 加入 N,N -二异丙基乙胺 (27.8 mg, 0.215 mmol), 置换氩气三次, 再向体系中加入化合物 8A (48.8 mg, 1.57 mmol), 60 °C 下搅拌过夜。冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释, 水 (3.0 mL) 萃取三次, 合并的有机相再用食盐水 (3.0 mL) 洗涤, 浓缩得粗品, 加入盐酸甲醇溶液 (4M, 4 mL) 室温下搅拌过夜。经碱法 HPLC (0.1% NH_4OH) 制备纯化, 得到化合物 8 (4.2 mg, 9%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H),

步骤 1: 化合物 10B 的制备

室温下, 向含有 **10A** (4.0 g, 46.5 mmol) 的闷罐中加入氨水 (20 mL), 用氩气鼓气置换 1 分钟, 旋紧, 然后 110 °C 下搅拌 14 小时, TLC(PE:EA = 5:1)显示原料消失, 浓缩得外消旋体化合物 **10B** (4.8 g, 100%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。

5 步骤 2: 化合物 10C 的制备

室温下, 将外消旋体 **10B** (4.8 g, 46.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 随后加入 Boc_2O (12.8 mL, 55.8 mmol), NaOH 溶液 (31 mL, 93 mmol, 3 M), 室温下搅拌 2 小时, TLC(PE:EA = 5: 1)显示原料消失。向反应液中加入乙酸乙酯及饱和食盐水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机相再用饱和食盐水洗三遍, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得外消旋体化合物 **10C** (6.0 g, 64%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 10D 的制备

室温下, 将化合物 **10C** (1.0 g, 4.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 随后加入三乙胺 (0.89 mL, 6.40 mmol), 冰浴冷却至 0 °C, 然后缓慢滴加 MsCl (0.46 mL, 5.90 mmol), 滴加完毕, 升温至室温, 搅拌 2 小时, 向反应液中加入饱和食盐水, 分液, 有机相用饱和食盐水再洗两遍, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得化合物 **10D** (1.3 g, 94%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 4: 化合物 10E 的制备

室温下, 将化合物 **10D** (1.3 g, 4.62 mmol) 溶于超干 DMF (30 mL) 中, 氩气置换三次, 随后分批次加入硫代乙酸钾 (792 mg, 6.93 mmol), 反应液为黄色, 缓慢升温至 65 °C, 搅拌 18 小时, 原料基本消耗完, 反应液变成黑色, 并有大量固体产生。冷却至室温, 加入水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三遍, 合并的有机相再用饱和食盐水洗涤四遍, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得粗品, 经柱层析纯化 (0 - 50% EA/PE) 得化合物 **10E** (570 mg, 47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (dt, J = 13.3, 7.4 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.51 – 1.39 (m, 9H)。MS (ESI) m/z = 206.1 $[\text{M}-56]^+$ 。

25 步骤 5: 化合物 10F 的制备

按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (150 mg, 0.362 mmol) 和化合物 **10E** (284 mg, 1.09 mmol) 得到粗品外消旋体化合物 **10F** (**10F_1** 和 **10F_2** 混合物, 130 mg)。经碱法 HPLC 制备分离得化合物 **10F_P1** (异构体 **10F_1** 或 **10F_2**, 30 mg, 13.5%) 和 化合物 **10F_P2** (异构体 **10F_2** 或 **10F_1**, 32 mg, 14.4%)。化合物 **10F_P1**: MS (ESI) m/z = 636.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 化合物 **10F_P2**: MS (ESI) m/z = 636.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

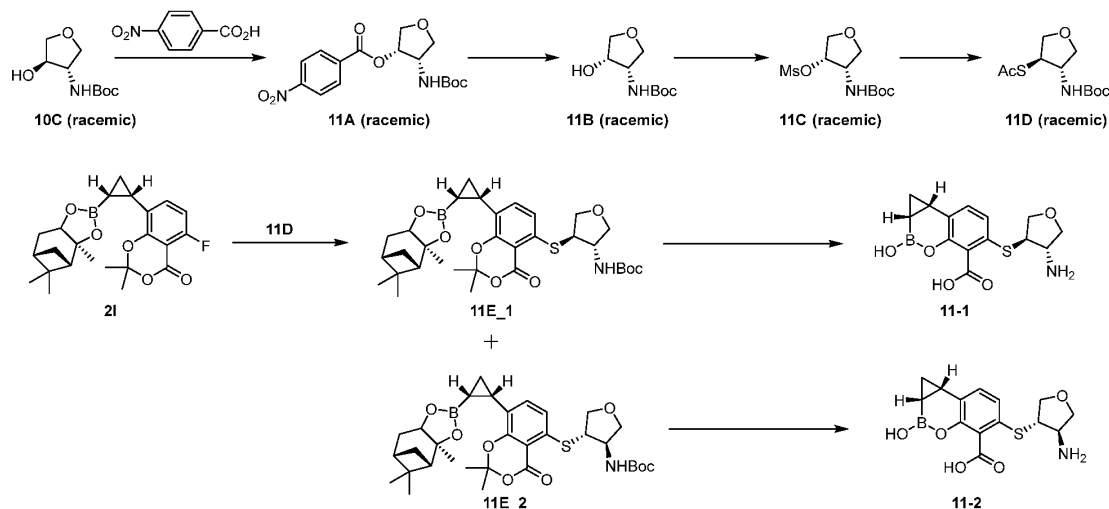
30 步骤 6: 化合物 10 的制备

按照实施例 2 化合物 **2** 合成方案制备。

由化合物 **10F_P1** (30 mg, 0.0489 mmol) 得到化合物 **10-P1** (异构体 **10_1** 或 **10_2**, 6.9 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.87 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 0.40 – 0.29 (m, 1H), 0.29 – 0.16 (m, 1H)。MS (ESI) m/z = 322.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

由化合物 **10F_P2** (30 mg, 0.0489 mmol) 得到化合物 **10-P2** (异构体 **10_1** 或 **10_2**, 13.6 mg, 87%)。¹H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.67 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.30 (d, J = 4.3 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z = 322.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40 实施例 11: 化合物 11 的合成



步骤 1: 化合物 11A 的制备

室温下, 将化合物 10C (2.0 g, 9.85 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 随后加入对硝基苯甲酸 (1.8 g, 10.8 mmol) 以及三苯基膦 (3.1 g, 11.8 mmol), 冰浴冷却至 0 °C, 然后缓慢滴加偶氮二甲酸二乙酯 (2.06 g, 11.8 mmol), 滴加完毕, 升温至室温, 搅拌 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分液, 有机相用饱和食盐水再洗两遍, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得粗品, 经柱层析纯化 (0-20% EA/PE) 得化合物 11A (1.00 g, 29%)。MS (ESI) $m/z = 338.0$ $[M-14]^+$ 。

步骤 2: 化合物 11B 的制备

室温下, 将化合物 11A (1.00 g, 2.84 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 随后加入溶于水 (2 mL) 的一水合氢氧化锂 (357 mg, 8.51 mmol), 室温下搅拌 2 小时, TLC (EA/PE = 3: 7) 显示原料反应完全。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分液, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗两遍, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得化合物 11B (512 mg, 89%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 3: 化合物 11C 的制备

按照实施例 10 化合物 10D 合成方案制备。由化合物 11B (512 mg, 2.52 mmol) 得到化合物 11C (590 mg, 83.2%)。MS (ESI) $m/z = 181.0$ $[M-100]^+$ 。

步骤 4: 化合物 11D 的制备

按照实施例 10 化合物 10E 合成方案制备。由化合物 11C (590 mg, 2.10 mmol) 得到化合物 11D (250 mg, 46%)。MS (ESI) $m/z = 284.0$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 5: 化合物 11E 的制备

按照实施例 2 化合物 2J 合成方案制备。由化合物 2I (132 mg, 0.319 mmol) 和化合物 11D (250 mg, 0.958 mmol) 得到外消旋体化合物 11E (异构体 10E_1 和 10E_2 混合物, 120 mg)。经碱法 HPLC 制备分离得化合物 11E_P1 (异构体 11E_1 或 11E_2, 50 mg, 26%) 和化合物 11E_P2 (异构体 11E_2 或 11E_1, 40 mg, 21%)。化合物 11E_P1: MS (ESI) $m/z = 636.3$ $[M+Na]^+$; 化合物 11E_P2: MS (ESI) $m/z = 636.3$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 6: 化合物 11 的制备

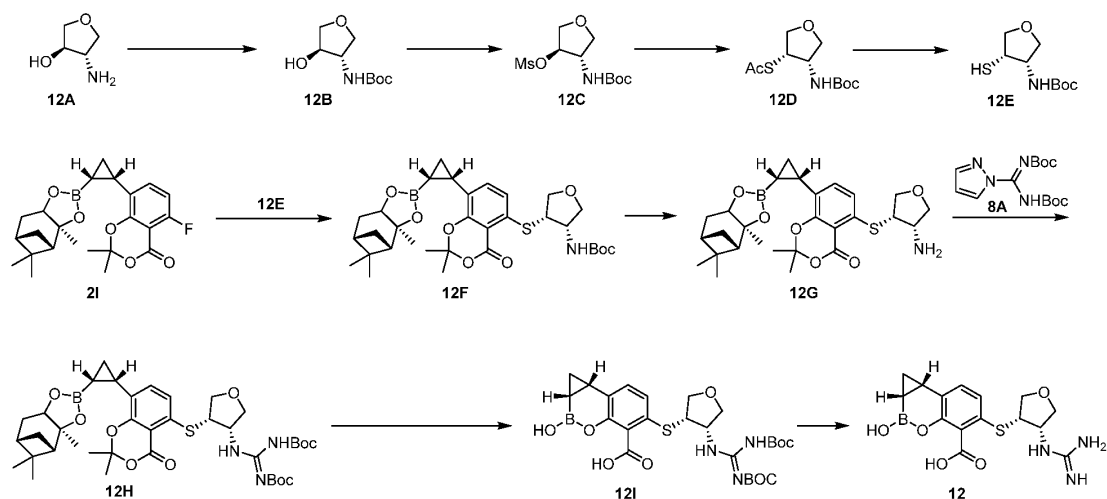
按照实施例 2 化合物 2 合成方案制备。

由化合物 11E_P1 (50 mg, 0.0815 mmol) 得到产物 11-P1 (异构体 11_1 或 11_2, 23.2 mg, 89%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.8, 6.9$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.1$,

4.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.48 (dd, $J = 16.9, 7.6$ Hz, 1H), 0.41 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 322.0$ $[M+H]^+$ 。

由化合物 **11E_P2** (40 mg, 0.0652 mmol) 得到产物 **11-P2** (异构体 **11_1** 或 **11_2**, 18.4 mg, 88%)。
 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1H),
 5 4.08 (dd, $J = 10.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 0.46 (dd, $J = 16.2, 8.1$ Hz, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 322.0$ $[M+H]^+$ 。

实施例 12: 化合物 12 的合成



10

步骤 1: 化合物 12B 的制备

按照实施例 10 化合物 **10C** 合成方案制备。由化合物 **12A** (1.0 g, 9.7 mmol) 得到化合物 **12B** (1.9 g, 96%)。
 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.02 (tt, $J = 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.45 (dt, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 2H),
 15 1.39 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 12C 的制备

按照实施例 10 化合物 **10D** 合成方案制备。由化合物 **12B** (500 mg, 2.46 mmol) 得到化合物 **12C** (688 mg, 100%)。MS (ESI) $m/z = 181.2$ $[M-100]^+$ 。

步骤 3: 化合物 12D 的制备

按照实施例 10 化合物 **10E** 合成方案制备。由化合物 **12C** (688 mg, 2.46 mmol) 得到化合物 **12D** (430 mg, 67%)。MS (ESI) $m/z = 206.2$ $[M+H-56]^+$ 。

步骤 4: 化合物 12E 的制备

将化合物 **12D** (430 mg, 1.65 mmol), 氢氧化钠 (400 mg, 10.0 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 置换氩气, 0 °C 反应 0.5 小时, 加入 0.5 M 稀盐酸调 pH = 6, 乙酸乙酯萃取 2 次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩
 25 反应液, 柱层析分离 (PE/EA = 80:20) 得到化合物 **12E** (320 mg, 59%)。MS (ESI) $m/z = 164.2$ $[M+H-56]^+$ 。

步骤 5: 化合物 12F 的制备

按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (100 mg, 0.24 mmol) 和化合物 **12E** (110 mg, 0.5 mmol) 得到化合物 **12F** (100 mg, 58%)。MS (ESI) $m/z = 514.4$ $[M+H-100]^+$ 。

30

步骤 6: 化合物 12G 的制备

将化合物 **12F** (100 mg, 0.163 mmol) 四氢呋喃 (1 mL) 溶液中加入二氧六环氯化氢 (2 mL), 0 °C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩得化合物 **12G** (90 mg, 100%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。MS (ESI) $m/z = 514.4 [M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 **12H** 的制备

5 将化合物 **12G** (90 mg, 0.163 mmol), 化合物 **8A** (186 mg, 0.6 mmol), DIPEA (78 mg, 0.6 mmol) 溶于乙腈 (4.0 mL) 中, 室温搅拌过夜, 反相柱分离得化合物 **12H** (110 mg, 89%)。MS (ESI) $m/z = 756.6 [M+H]^+$ 。

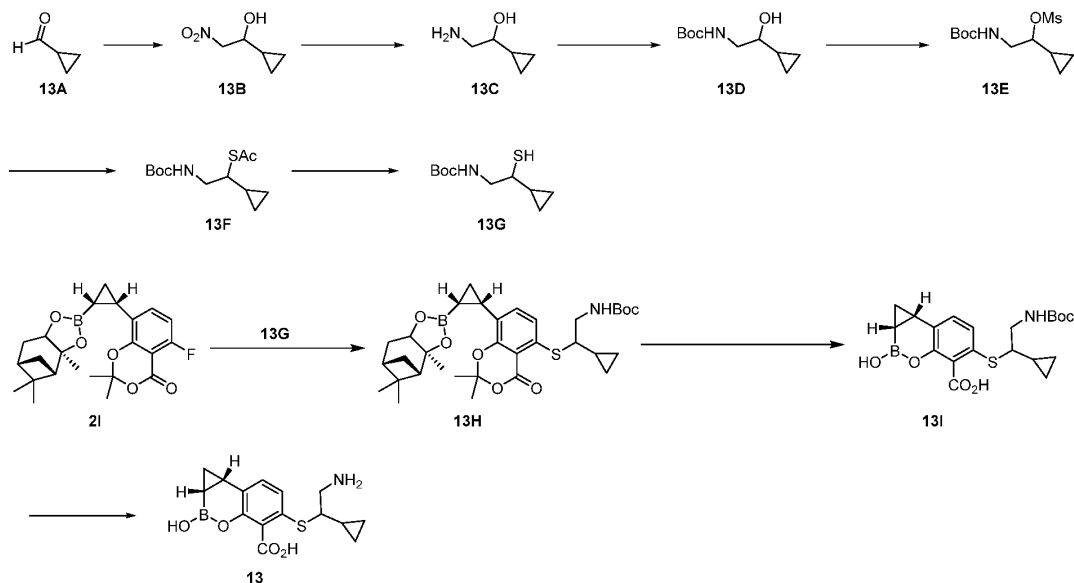
步骤 8: 化合物 **12I** 的制备

10 将化合物 **12H** (30 mg, 0.047 mmol), 氢氧化钠 (80 mg, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (0.5 mL/0.5 mL) 中, 30 °C 搅拌 3 小时。反应完毕后, 冷却至 0 °C, 用三氟乙酸调至 pH = 3-4 后, 0 °C 下依次加三氟乙酸 (1.0 mL), 三乙基硅氢 (0.3 mL), 异丁基硼酸 (51 mg, 0.5 mmol), 然后 0 °C 下继续搅拌 2 小时, 反应完毕后, 0 °C 下用氢氧化钠调 pH=9。碱法 HPLC 制备得化合物 **12I** (50 mg, 38%)。MS (ESI) $m/z = 402.1 [M+H-100]^+$ 。

步骤 9: 化合物 **12** 的制备

15 将化合物 **12I** (8 mg, 0.018 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.1 mL), 加入二氧六环氯化氢 (0.3 mL), 0 °C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 碱法 HPLC 制备得化合物 **12** (1.1 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 1H), 0.20-0.03 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 364.0 [M+H]^+$ 。

20 实施例 13: 化合物 **13** 的合成



步骤 1: 化合物 **13B** 的制备

25 将化合物 **13A** (10.0 g, 142.8 mmol) 溶于叔丁醇 (50 mL) 中, 0 °C 下分批加入叔丁醇钠 (14.4 g, 150 mmol), 硝基甲烷 (9.2 g, 150 mmol), 0 °C 搅拌 2 小时, 加乙酸乙酯 (500 mL) 稀释, 过滤浑浊溶液, 母液用 1 M HCl 水溶液洗涤, 有机相用 NaCl 饱和溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得化合物 **13B** (18.7 g, 100%)。粗品未经纯化, 直接进行下一步反应。MS (ESI) $m/z = 114.1 [M+H-18]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **13C** 的制备

将化合物 **13B** (18.1 g, 142.8 mmol), Pd/C (1.0 g) 溶于甲醇 (300 mL) 中, 置换氢气, 室温搅拌过夜。硅藻土过滤, 直接浓缩得化合物 **13C** (14.4 g, 100%)。MS (ESI) $m/z = 102.4$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **13D** 的制备

按照实施例 10 化合物 **10C** 合成方案制备。由化合物 **13C** (14.4 g, 142.8 mmol) 得到化合物 **13D** (13.2 g, 46%)。MS (ESI) $m/z = 202.6$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **13E** 的制备

按照实施例 10 化合物 **10D** 合成方案制备。由化合物 **13D** (10.0 g, 49.5 mmol) 得到化合物 **13E** (11.0 g, 70%)。MS (ESI) $m/z = 180.2$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 5: 化合物 **13F** 的制备

按照实施例 10 化合物 **10E** 合成方案制备。由化合物 **13E** (11.0 g, 39.6 mmol) 得到化合物 **13F** (6.8 g, 66%)。MS (ESI) $m/z = 160.2$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 6: 化合物 **13G** 的制备

按照实施例 12 化合物 **12E** 合成方案制备。由化合物 **13F** (1.0 g, 3.86 mmol) 得到化合物 **13G** (200 mg, 24%)。MS (ESI) $m/z = 218.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 **13H** 的制备

按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (60 mg, 0.145 mmol) 和化合物 **13G** (110 mg, 0.5 mmol) 得到化合物 **13H** (30 mg, 32%)。MS (ESI) $m/z = 512.0$ $[M+H-100]^+$ 。

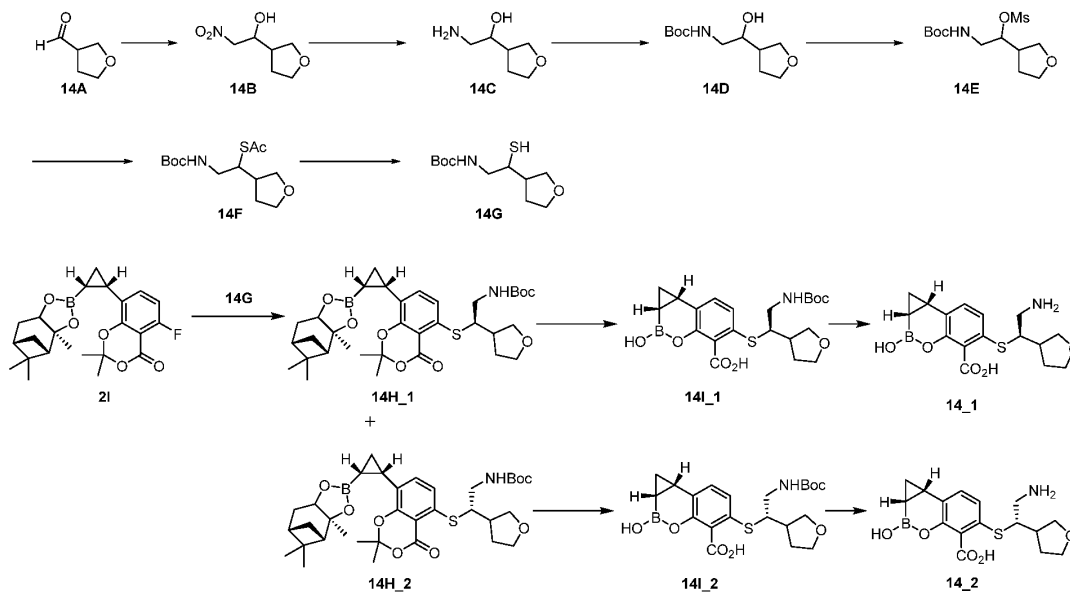
步骤 8: 化合物 **13I** 的制备

按照实施例 12 化合物 **12I** 合成方案制备。由化合物 **13H** (30 mg, 0.047 mmol) 得到化合物 **13I** (8 mg, 38%)。MS (ESI) $m/z = 320.2$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 10: 化合物 **13** 的制备

按照实施例 12 化合物 **12** 合成方案制备。由化合物 **13I** (10 mg, 0.0238 mmol) 得到化合物 **13** (0.7 mg, 9%)。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.75 - 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.25 - 1.75 (m, 1H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.60 - 0.40 (m, 2H), 0.30 - 0.20 (m, 4H)。MS (ESI) $m/z = 320.0$ $[M+H]^+$ 。

实施例 14: 化合物 **14** 的合成



步骤 1: 化合物 **14B** 的制备

按照实施例 13 化合物 **13B** 合成方案制备。由化合物 **14A** (10.0 g, 100 mmol) 得到化合物 **14B** (16.1 g, 100%)。MS (ESI) $m/z = 161.60$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 14C 的制备

按照实施例 13 化合物 **13C** 合成方案制备。由化合物 **14B** (16.1 g, 100 mmol) 得到化合物 **14C** (13.1 g, 100%)。MS (ESI) $m/z = 131.60$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 14D 的制备

按照实施例 10 化合物 **10C** 合成方案制备。由化合物 **14C** (13.1 g, 100 mmol) 得到化合物 **14D** (15.2 g, 66%)。MS (ESI) $m/z = 231.6$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 14E 的制备

按照实施例 10 化合物 **10D** 合成方案制备。由化合物 **14D** (10.0 g, 43.3 mmol) 得到化合物 **14E** (13.5 g, 100%)。MS (ESI) $m/z = 210.0$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 5: 化合物 14F 的制备

按照实施例 10 化合物 **10E** 合成方案制备。由化合物 **14E** (13.5 g, 43.7 mmol) 得到化合物 **14F** (8.7 g, 69%)。MS (ESI) $m/z = 190.2$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 6: 化合物 14G 的制备

按照实施例 12 化合物 **12E** 合成方案制备。由化合物 **14F** (1.0 g, 3.45 mmol) 得到化合物 **14G** (500 mg, 59%)。MS (ESI) $m/z = 248.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 14H 的制备

按照实施例 2 化合物 **2J** 合成方案制备。由化合物 **2I** (60 mg, 0.145 mmol) 和化合物 **14G** (124 mg, 0.5 mmol) 得到化合物 **14H_P1** (异构体 **14H_1** 或 **14H_2**, 32 mg, 34%) 以及化合物 **14H_P2** (异构体 **14H_2** 或 **14H_1**, 30 mg, 32%)。**14H_P1**: MS (ESI) $m/z = 542.0$ $[M+H-100]^+$; **14H_P2**: MS (ESI) $m/z = 542.0$ $[M+H-100]^+$ 。

步骤 8: 化合物 14I 的制备

按照实施例 12 化合物 **12I** 合成方案制备。由化合物 **14H_P1** (32 mg, 0.05 mmol) 得到化合物 **14I_1** (异构体 **14I_1** 或 **14I_2**, 9 mg, 40%); 由化合物 **14H_P2** (30 mg, 0.05 mmol) 得到化合物 **14I_P2** (异构体 **14I_2** 或 **14I_1**, 8 mg, 38%)。**14I_P1**: MS (ESI) $m/z = 350.2$ $[M+H-100]^+$; **14I_P2**: MS (ESI) $m/z = 350.2$ $[M+H-100]^+$ 。

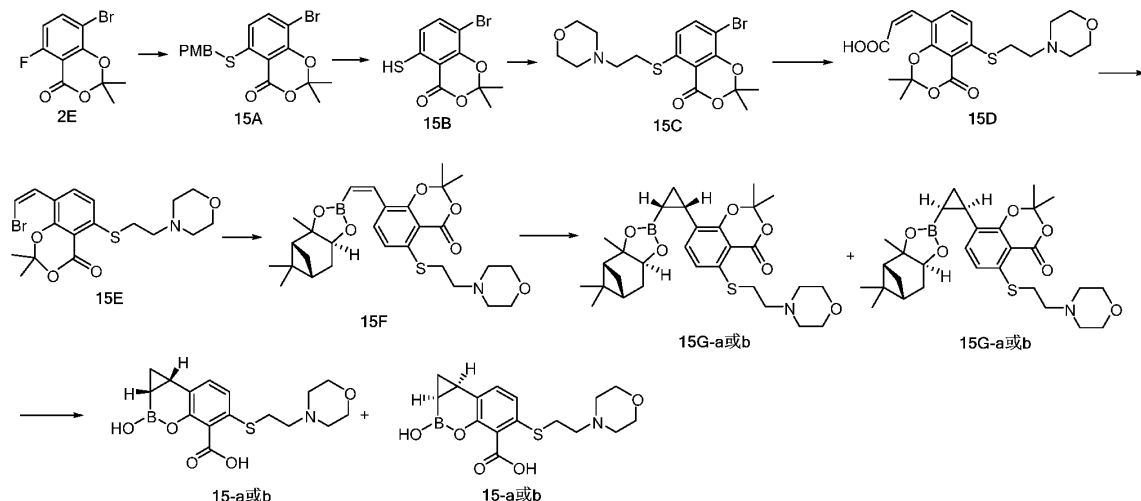
步骤 10: 化合物 14 的制备

按照实施例 12 化合物 **12** 合成方案制备。

由化合物 **14I_P1** (9 mg, 0.02 mmol) 得到化合物 **14_P1** (异构体 **14_1** 或 **14_2**, 5.5 mg, 78%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 0.58 - 0.50 (m, 1H), 0.03 - 0.01 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 350.2$ $[M+H]^+$ 。

由化合物 **14I_P2** (8 mg, 0.018 mmol) 得到化合物 **14_P2** (异构体 **14_2** 或 **14_1**, 1.1 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 0.58 - 0.56 (m, 1H), 0.10 - 0.07 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 350.2$ $[M+H]^+$ 。

实施例 15: 化合物 15 的合成



步骤 1: 化合物 15A 的制备

将化合物 **2E** (5 g, 18.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 氮气氛围下, 加入对甲氧基苄硫醇 (4.2 g, 27.3 mmol) 和碳酸铯 (17.7 g, 54.6 mmol), 室温搅拌 16 小时。待反应完全后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 收集滤液, 减压浓缩, 加入 50 mL 甲醇搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 真空减压干燥得白色固体 **15A** (5.7 g, 收率: 76.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

步骤 2: 化合物 15B 的制备

将化合物 **15A** (3 g, 7.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 °C 下加入三氟甲磺酸 (2 mL) 并继续搅拌 1 小时。待反应完全后, 加入碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性, 二氯甲烷萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 **15B** 粗品 3 g, 无需纯化直接用于下一步。MS(ESI)m/z:(M+H)⁺= 288.80。

步骤 3: 化合物 15C 的制备

室温下, 将化合物 **15B** (3 g, 7.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.5 g, 10.95 mmol) 和 2-(4-吗啉)乙基溴 (2.0 g, 7.3 mmol), 搅拌 2 小时。反应完全后, 水洗 (100 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5: 3) 得化合物 **15C** (2.6 g, 两步收率: 88.4%) MS(ESI)m/z:(M+H)⁺= 401.8。

步骤 4: 化合物 15D 的制备

将化合物 **15C** (1.6 g, 3.9 mmol), 丙烯酸 (861.8 mg, 11.9 mmol), 醋酸铀 (175.1 mg, 0.78 mmol), 三(邻甲基苯基)磷 (948.4 mg, 3.1 mmol), 二异丙基乙二胺 (2.5 g, 19.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 氮气置换三次, 升温至 100 °C 搅拌 16 小时。待反应完全后, 冷却至室温, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得化合物 **15D** (1.1 g, 收率: 70.5%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 394.0。

步骤 5: 化合物 15E 的制备

将化合物 **15D** (676 mg, 1.72 mmol) 溶于氯仿 (6 mL) 中, 冰浴下加入乙酸 (2 mL), 然后缓慢滴加液溴 (330 mg, 2.06 mmol), 0 °C 搅拌 2 小时。待反应完全后, 减压浓缩, 得残留固体加入 N,N-二

甲基甲酰胺 (6 mL), 室温下加入三乙胺 (347.4 mg, 3.44 mmol), 继续搅拌 1 小时。反应完全后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 水洗 (50 mLx3), 饱和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5: 3) 得化合物 **15E** (488 mg, 收率: 66.4 %)。MS(ESI)m/z:(M+H)+=428.0。

5 步骤 6: 化合物 **15F** 的制备

将化合物 **15E** (1.3 g, 3.04 mmol) 溶于乙酸异丙酯 (10 mL) 中, 加入双(1S,2S,3R,5S)(+)-蒎烷二醇二硼酯 (1.63 g, 4.56 mmol), 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (111.0 mg, 0.304 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (289.8 mg, 0.608 mmol) 和异辛酸钾 (1.2 g, 6.69 mmol), 氩气置换 4 次并升温至 35 °C 搅拌 16 小时。待反应完全后, 水洗 (100 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5: 3) 分离纯化得化合物 **15F** (372 mg, 收率: 23.5%)。MS(ESI)m/z:(M+H)+= 528.2。

步骤 7: 化合物 **15G-a** 和 **15G-b** 的制备

-20 °C, 氮气氛围下, 向溶有化合物 **15F** (97 mg, 183.89 μmol) 和 Pd(OAc)₂ (4.13 mg, 18.39 μmol) 的 THF (3 mL) 溶液中加入 CH₂N₂ (0.2 M, 9.19 mL) 乙醚溶液, 恢复至室温并持续搅拌 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (0~40%石油醚/乙酸乙酯) 得黄色油状化合物 **15G** 混合物 (60 mg, 收率: 60.25 %), 经 SFC 分离纯化得化合物 **15G-a** 和 **15G-b**。

SFC 分离条件: 手性柱: Chiralpak IC-3 150x4.6mm I.D., 3μm; 流动相: 50% of IPA (0.05% DEA) in CO₂; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 35 °C; ABPR: 1500psi。

15G-a: 保留时间: t=4.021 min, HPLC: 91.78%; 保留时间: t=4.52 min, 25 mg 白色固体。

20 **15G-b**: 保留时间: t=4.860 min, HPLC: 94.11%; 保留时间: t=4.58 min, 25 mg 白色固体。

MS (ESI) m/z (M+1)+=542.4。

步骤 13: 化合物 **15-a**, **15-b** 的制备

向溶有化合物 **15G-a** (25 mg, 46.17 μmol) 的二氧六环 (1 mL) 溶液中加入 NaOH 溶液 (3 M, 46.17 μL), 室温搅拌 24 h。随后将反应液降温至 0 °C, 依次加入三乙基硅烷 (0.1 mL), 三氟乙酸 (0.2 mL) 和异丁基硼酸 (9.41 mg, 92.34 μmol) 并搅拌 1 h。待反应完全后, 减压浓缩得粗产品经 HPLC 分离纯化得 **15-a** (5 mg, 收率: 31.01%)。

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 8H), 2.27 (dt, J = 4.2, 7.9 Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1)+=350.1。

30 HPLC 分离纯化条件: 色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(TFA)-乙腈]; B%: 8%-38%, 8min);

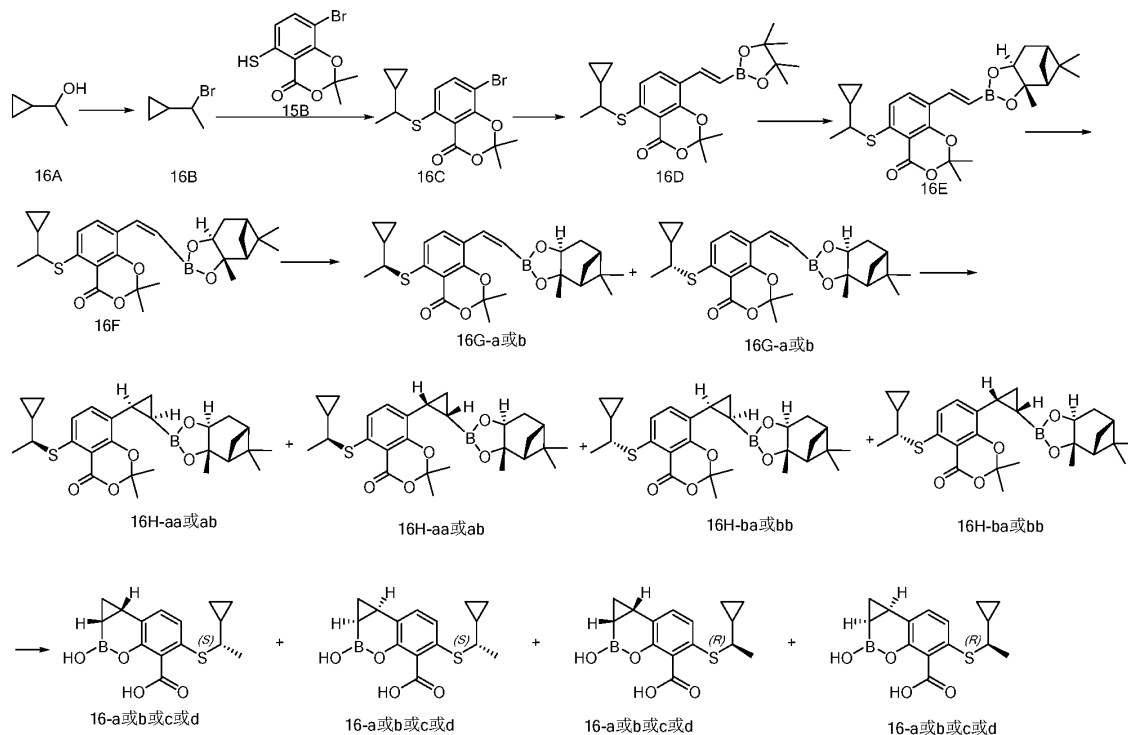
HPLC 99.92%; 保留时间: t = 1.82 min。

15-b 的制备以 **15G-b** 为原料, 方法同 **15-a** 得 5mg。

35 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.27 - 3.17 (m, 8H), 2.28 (dt, J = 4.1, 8.1 Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1)+=350.1。

HPLC 99.89%; 保留时间: t = 1.69 min。

实施例 16: 化合物 **16** 的合成



步骤 1: 化合物 16B 的制备

- 5 -20°C 下, 向溶有化合物 **16A** (1.00 g, 11.62 mmol) 和三苯基膦 (3.35g, 12.79 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中慢慢加入液溴 (2.05 g, 12.79 mmol) 并持续搅拌 2 小时。待反应完全后, 恢复至室温, 过滤, 甲苯 (2 mL) 洗涤得化合物 **16B** 的甲苯溶液 (11 mL, 1.06 N), 无需纯化直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 16C 的制备

- 10 室温, 氮气氛围下, 向溶有化合物 **15B** (100 mg, 0.346 mmol), 碳酸钾 (96.0 mg, 0.69 mmol) 的 N, N 二甲基甲酰胺 (3 mL) 中缓慢滴加 **16B** 的甲苯溶液 (0.4 mL), 室温搅拌 1 小时。待反应完全后加水淬灭 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (5 mLx3), 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5: 1) 得化合物 **16C** (50 mg, 收率: 41%)。MS(ESI)m/z:(M+H)+ = 357.0。

步骤 3: 化合物 16D 的制备

- 15 将溶有 **16C** (200 mg, 0.56 mmol), 乙烯基硼酸频那醇酯 (260 mg, 1.68 mmol), 三[二亚苄基丙酮]二钯(0) (50.0 mg, 0.056 mmol), 三叔丁基膦四氟硼酸盐 (32.0 mg, 0.11 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (215 mg, 1.68 mmol) 的甲苯 (3.0 mL) 溶液在氮气氛围下 115°C 搅拌 1 小时。待反应完全后, 加水淬灭 (15 mL), 乙酸乙酯萃取 (5 mLx3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后直接减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得化合物 **16D** (140mg, 收率: 58%)。MS(ESI)m/z:(M+H)+ = 431.2。

步骤 4: 化合物 16E 的制备

- 20 室温下, 向溶有化合物 **16D** (1.05 g, 2.43 mmol) 的四氢呋喃 (12 mL) 溶液中加入 (1S,2S,3R,5S)-(+)-2,3-萘烷二醇 (2.00 g, 12.2 mmol) 并搅拌 2 h。待反应完全后, 减压浓缩, 粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **16E** (1.00g, 收率: 85.4%)。MS (ESI) m/z (M- H) + = 483.2。

- 25 步骤 5: 化合物 16F 的制备

将化合物 **16E** (80.0 mg, 0.166 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 室温下加入三(2-苯基吡啶)合铱 (8.00 mg), 氮气氛围下经 LED 蓝光 (波长=450 nm, 10W) 照射 1.5 小时后, 反应液减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得化合物 **16F** (36mg, 收率: 45%)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 483.2

步骤 7: 化合物 16G-a or 16G-b 的制备

- 5 化合物 **16F** (400 mg, 829.12 μ mol) 通过制备手性拆分得白色固体化合物 **16G-a** (120 mg, 收率: 30.00%), 保留时间: t = 3.700 min。

SFC 分离条件: 手性柱: Chiralcel OD-3 150mm*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B: 异丙醇 (0.05% DEA); 梯度: 流动相 B 在 5 分钟内由 5% 升至 40% 然后 30 秒内由 40% 降至 5% 且保留 1.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; ABPR: 1500 psi; 保留时间: t = 3.700 min。

- 10 **16G-b** (130 mg, 收率: 32.50%), 白色固体, 保留时间: t = 4.046 min。

SFC 分离条件: 手性柱: Chiralcel OD-3 150mm*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 梯度: 流动相 B 在 5 分钟内由 5% 升至 40% 然后 30 秒内由 40% 降至 5% 且保留 1.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; ABPR: 1500 psi; 保留时间: t = 4.046 min。

步骤 8: 化合物 16H-aa, ab, ba 和 bb 的制备

- 15 -20 $^{\circ}$ C 下, 向溶有化合物 **16G-a** (120 mg, 248.74 μ mol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 Pd(OAc)₂ (55.84 mg, 248.74 μ mol), 然后缓慢滴加 CH₂N₂ (0.2 M, 6.22 mL) 溶液, 室温反应 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品先通过柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚=15%) 得粗品再经过手性拆分得化合物 **16H-aa** (45 mg, 收率: 36.44%), 白色固体和化合物 **16H-ab** (40 mg, 收率: 32.39%), 白色固体。

- 20 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (br dd, J = 8.6, 14.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 3.9 Hz, 7H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 1.05 (br dd, J = 4.8, 13.0 Hz, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.43 - 0.32 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 497.4.

16H-ab (40 mg, 收率: 32.39%), 白色固体。

- 25 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33 (br s, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.63 (br d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.58 - 0.52 (m, 1H), 0.43 - 0.38 (m, 1H), 0.36 - 0.31 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 497.4.

- 30 SFC 拆分条件: 手性柱: Chiralpak IC-3 100mm*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% DEA); 梯度: 流动相 B 在四分钟内从 5% 升至 40% 且保留 2.5 分钟, 然后流动相在 5% 保留 1.5 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; ABPR: 1500 psi; 保留时间: t = 2.873 min。

HPLC 条件: 流动相: 2.75 mL/4L TFA/水 (流动相 A), 2.5 mL/4L TFA/乙腈 (流动相 B), 使用流动相 B 在 6 分钟内从 30% 升至 90% 且保留 2 分钟, 流速为 1.2 mL/min; 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm, 3 μ m; 波长: UV220 nm, 215 nm, 254 nm; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 保留时间: t = 6.36 min。

- 35 -20 $^{\circ}$ C 下, 向化合物 **16G-b** (120.00 mg, 248.74 μ mol) 和 Pd(OAc)₂ (55.84 mg, 248.74 μ mol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入 CH₂N₂ (10.45 mg, 248.74 μ mol), 室温反应 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚=15%) 得粗品再经手性拆分得化合物 **16H-ba** (45 mg, 收率: 36.44%, 保留时间: t = 3.711 min.), 白色固体和化合物 **16H-bb** (40 mg, 收率: 32.39%, 保留时间: 40 t = 4.242 min.), 白色固体。

SFC 条件: 手性柱: (S,S)Whelk-01 100*4.6mm I.D., 5.0 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 乙醇 (0.05% DEA); 梯度: 流动相 B 在 4.5 分钟内从 5% 升至 40% 且保留 1.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; ABPR: 100

bar;

HPLC 分析条件: 流动相: 2.75mL/4L TFA/水(流动相 A)和 2.5mL/4L TFA/乙腈(流动相 B), 使用流动相 B 在 6 分钟内从 30%升至 90% 保留 2 分钟, 流速为 1.2 mL/min; 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm, 3 μ m; 波长: UV220 nm, 215 nm, 254 nm; 柱温: 40 °C。

5 **步骤 9: 化合物 16-a, b, c, d 的制备**

室温下, 向溶有化合物 **16H-aa** (40 mg, 80 μ mol) 的乙腈 (1 mL)和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中加入氢氧化钠水溶液 (3 M, 80 μ L), 然后升温至 60 °C 搅拌 2 h。将反应冷却至室温, 向上述反应液中加入异丁基硼酸 (41 mg, 0.4 mmol) 及盐酸 (100 μ L), 室温继续搅拌半小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m; 流动相: [water(HCl)-ACN]; B%: 40%-60%, 10min) 得化合物 **16-a** (10 mg, 收率: 41%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.39 (dq, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 1.19 (ddd, J = 11.1, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.65 (dddd, J = 13.0, 9.6, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 0.42 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.18 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 0.05 – 0.06 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=304.7.

15 **16b 以 16H-ab 为起始原料, 合成制备方法同 16-a 得 17.88 mg:**

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.19 (ddd, J = 10.4, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.71 – 0.61 (m, 1H), 0.42 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 0.34 – 0.24 (m, 2H), 0.19 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), -0.00 (ddt, J = 6.4, 4.9, 2.2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=304.7.

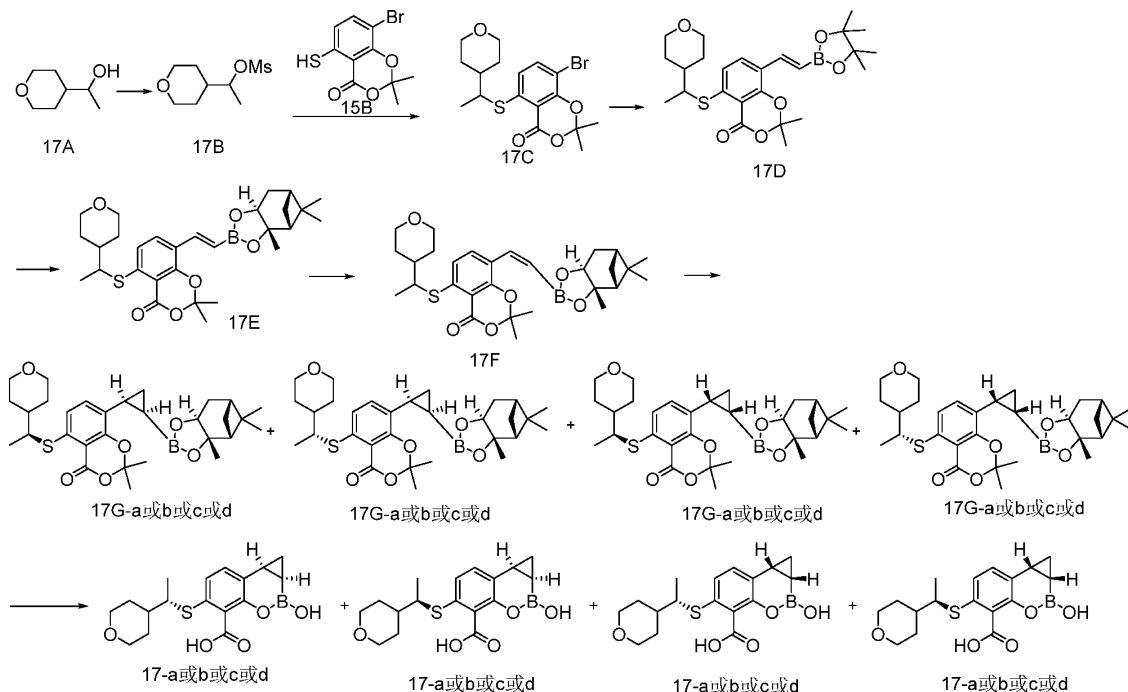
20 **16-c 以 16H-ba 为起始原料, 合成制备方法同 16-a 得 15.4 mg:**

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.39 (dq, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.22 – 1.17 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.69 – 0.61 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 1H), 0.34 – 0.26 (m, 2H), 0.18 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 0.04 – -0.04 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=304.7.

25 **16-d 以 16H-bb 为起始原料, 合成制备方法同 16-a 得 21.66 mg:**

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.20 (ddd, J = 10.5, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H), 0.42 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.34 – 0.26 (m, 2H), 0.19 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), -0.00 (tdd, J = 4.9, 2.8, 1.6 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=304.7.

30 **实施例 17: 化合物 17 的合成**



步骤 1: 化合物 17B 的制备

- 5 -10°C, 向溶有化合物 **17A** (200 mg, 1.54 mmol) 和三乙胺 (233 mg, 2.31 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中缓慢滴加甲磺酰氯 (210 mg, 1.84 mmol) 并搅拌 1 小时。待反应完全后, 恢复至室温, 加水洗涤 (10 mL), 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 **17B** (319 mg, 收率: 99%)。

步骤 2: 化合物 17C 的制备

- 10 室温下, 将化合物 **15B** (70 mg, 0.24 mmol), 碳酸钾 (50.0 mg, 0.36 mmol) 溶于 N, N 二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中, 氮气氛围下滴加 **17B** (60.0 mg, 0.28 mmol) 的 DMF 溶液, 加毕, 升温至 100°C 搅拌 1 小时。待反应完全后, 水洗, 乙酸乙酯萃取 (5 mL×3), 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 分离纯化得化合物 **17C** (45 mg, 收率: 46%)。MS(ESI)m/z:(M+H)⁺= 401.0。

步骤 3: 化合物 17D 的制备

- 15 室温下, 将 **17C** (40.0 mg, 0.1 mmol), 乙烯基硼酸频那醇酯 (46.0 mg, 0.3 mmol), 三[二亚苄基丙酮]二钯(0) (9.15 mg, 0.1 mmol), 三叔丁基磷四氟硼酸盐 (6.0 mg, 0.02 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (40 mg, 0.3 mmol) 溶于甲苯 (1.5 mL) 中, 氮气置换三次, 升温至 115°C 搅拌两小时。待反应完全后, 恢复至室温, 水洗, 乙酸乙酯萃取 (3 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后直接减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **17D** (26 mg, 收率: 55%)。MS(ESI)m/z:(M+H)⁺= 475.2。

步骤 4: 化合物 17E 的制备

- 20 室温下, 向溶有化合物 **17D** (550.0 mg, 1.16 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液中加入 (1S,2S,3R,5S)-(+)-2,3-萆烷二醇 (591.0 mg, 3.48 mmol) 搅拌 2 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **17E** (520.0 mg, 收率: 85.2%)。MS (ESI) m/z (M-H)⁺= 527.2。

步骤 5: 化合物 17F 的制备

将化合物 **17E** (100.0 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL) 中, 室温下加入三(2-苯基吡啶)合铱 (5.00 mg), 氮气氛围下经 LED 蓝光照射 1.5 小时后, 减压浓缩得到粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得化合物 **17F** (55mg, 收率: 55%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 527.2。

5 步骤 6: 化合物 17G 的制备

冰浴, 氮气氛围下, 向溶有化合物 **17F** (130.0 mg, 0.25 mmol), 醋酸钯 (5.50 mg, 0.024 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 中加入重氮甲烷的乙醚溶液 (2.5 mL, 2.5 mmol) 并继续搅拌 10 分钟。待反应完全后, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **A3-7** (105.0 mg, 收率: 79.0%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 540.2

10 17G (220 mg, 0.41 mmol) 经手性制备柱拆分得四个化合物 **17G -a** (30.5mg, 保留时间 $t=8.843$), **17G -b** (35.2mg, 保留时间 $t=10.024$), **17G -c** (26.5mg, 保留时间 $t=11.146$), **17G -d** (36.5mg, 保留时间 $t=13.983$)。

手性拆分条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IB250*30 mm, 10 μ m; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 乙醇; 检测波长: 254nm; 流速: 25mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=95: 05 (V/V)。

15 手性分析条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IB 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 乙醇; 检测波长: 254nm; 流速: 1mL/min; 柱温: 30°C; 时间: 20min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=95: 05 (V/V)。

步骤 7: 化合物 17-a, b, c, d 的制备

20 室温下, 向溶有化合物 **17G -a** (25 mg, 46.3 μ mol) 的乙腈 (0.6 mL) 和水 (0.2mL) 的混合溶液中加入 NaOH 溶液 (3 M, 150 μ L), 然后加热至 60°C 搅拌 1.5 小时。冰浴, 向上述混合溶液中依次加入三乙基硅烷 (0.2 mL), 三氟乙酸 (1 mL) 和异丁基硼酸 (9.41 mg, 92.34 μ mol) 并在室温下搅拌 1 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗产品经 HPLC 分离纯化得 **17-a** (10.42 mg)。

25 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.72 (m, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.23 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz 3H), 0.55-0.45 (m, 1H), 0.31-0.25 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M-1)⁻ = 347.0。

HPLC 100.00% (254nm); 保留时间: $t = 2.70$ min。

分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate ® C18 21.2×250 mm; 柱温: 25°C; 流动相 A: 水 (10.0 mM/L 碳酸氢铵溶液); 流动相 B: 乙腈; 梯度: 0-45%, 15 min; 流速 18.0 mL/min,

30 分析条件: 色谱柱: Waters X Bridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40°C; 流动相 A: 水 (10.0 mM/L 碳酸氢铵溶液); 流动相 B: 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 min; 流速 1.0 mL/min。

17-b 的制备以 17G -b 为原料, 方法同 17-a 得 20.46 mg。

¹H NMR (400MHz, Methanol -d₄) δ 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.46 – 1.17 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.53-0.39 (m, 1H), 0.33-0.24 (m, 1H)。

35 17-c 的制备以 17G -c 为原料, 方法同 17-a 得 7.91 mg。

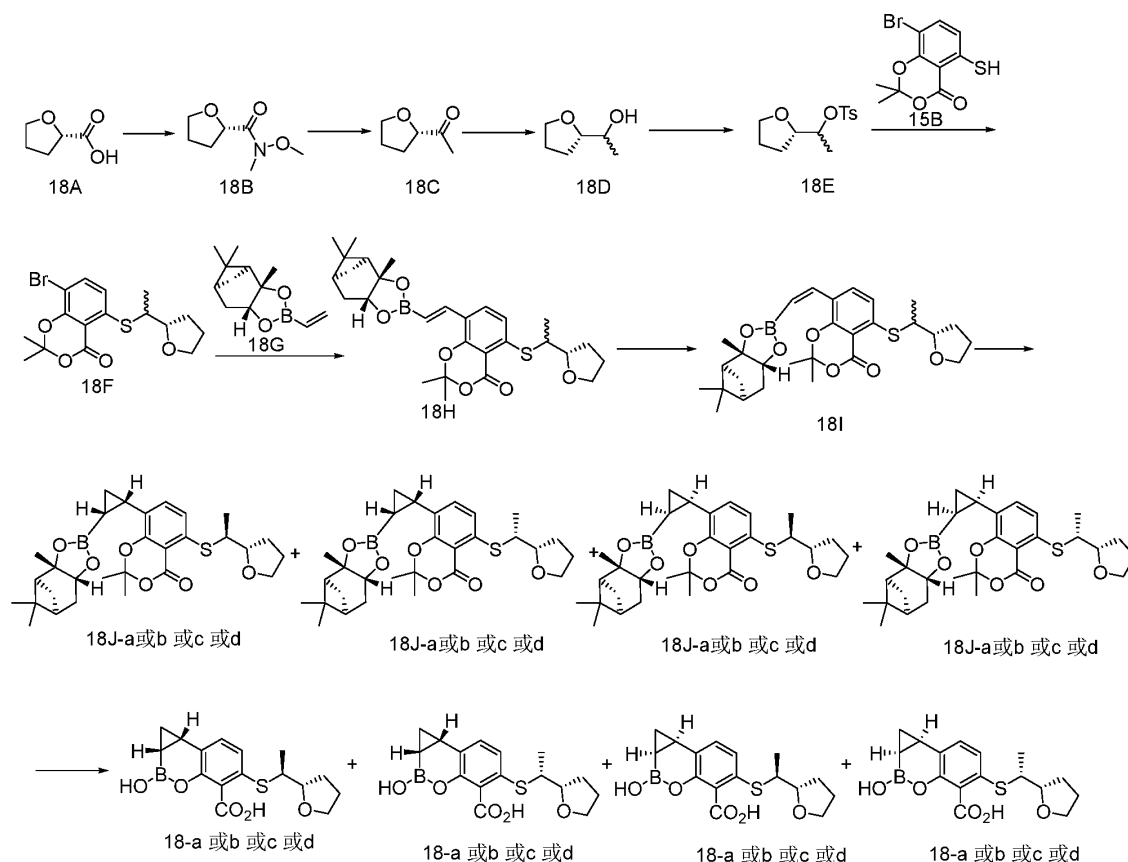
¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.62 (tt, J = 8.6, 3.2 Hz, 3H), 1.37 (dtd, J = 11.0, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.50 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.28 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M- H)⁻ = 306.8。

40 17-d 的制备以 17G -d 为原料, 方法同 17-a 得 9.32 mg。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.27 (dtd, J = 11.9, 5.9, 2.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 2.19 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.67 –

1.58 (m, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.50 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 0.28 (dt, $J = 6.2, 3.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M - H$) = 306.8.

实施例 18: 化合物 18 的合成



5

10

15

20

步骤 1: 化合物 18B 的制备

将化合物 18A (1.0 g, 8.62 mmol) 和二羟胺盐酸盐 (930.0 mg, 9.48 mmol, 1.1 equiv) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中, N,N' -羰基二咪唑 (1536.0 mg, 9.48 mmol, 1.1 equiv) 分批加入上述反应液, 室温搅拌 16.0 h。待反应完全后, 盐酸 (1.0N) 淬灭, 乙酸乙酯 (40 mLx3) 萃取, 收集有机相并用氢氧化钠水溶液 (100.0 mL, 1.0N) 洗涤, 干燥, 过滤并浓缩得粗品 18B (1.0 g, 产率: 73.0%, 无色液体) 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 4.75 – 4.62 (m, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 3H).

步骤 2: 化合物 18C 的制备

0°C, 氩气氛围下, 向溶有化合物 18B (1.0 g, 6.28 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中, 缓慢滴加甲基溴化镁 (2.3 mL, 3.0 M in THF), 0°C 下继续搅拌 1 h。待反应完全后, 饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (40 mLx3) 萃取, 干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品 18C (380.0 mg, 产率: 53.0%, 黄色液体) 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 4.27 – 4.22 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 3H).

步骤 3: 化合物 18D 的制备

0°C, 向溶有化合物 18C (380.0 mg, 3.33 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (253.0 mg, 6.67 mmol, 2.0 equiv), 缓慢升至室温并搅拌过夜。待反应完成后, 盐酸 (1.0N) 淬灭, 乙酸乙

酯 (10 mLx3) 萃取, 收集有机相, 干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品 **18D** (126.0 mg, 产率: 33.0%, 黄色液体) 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.57 – 4.39 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 2H), 1.87 – 1.65 (m, 4H), 1.04 – 0.97 (m, 3H).

5 **步骤 4: 化合物 18E 的制备**

将化合物 **18D** (6.0 g, 51.72 mmol) 和三乙胺 (14.35 mL, 103.44 mmol, 2.0 equiv) 溶于二氯甲烷 (50.0 mL) 中, 依次加入 4-二甲氨基吡啶 (634.0 mg, 5.2 mmol, 0.1 equiv) 和对甲苯磺酰氯 (19.757 g, 103.44 mmol, 2.0 equiv), 室温下搅拌 16h。待反应结束后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 0~10%) 得化合物 **18E** (7.0 g, 产率: 50.1%, 无色液体)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 271.

10 **步骤 5: 化合物 18F 的制备**

氩气氛围下, 将溶有化合物 **15B** (1.0 g, 3.46 mmol), 碳酸铯 (2256.0 mg, 6.92 mmol, 2.0 equiv) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 溶液室温下搅拌 5.0min 后, 加入 **18E** (1.4 g, 5.19 mmol, 1.5 equiv) 室温搅拌 1.0 h。待反应完全后, 饱和氯化铵水溶液 (100.0 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mLx3) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得粗品经柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 0~10%) 得化合物 **18F** (1.0 g, 产率: 15 75.0%, 黄色液体)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 388.8.

步骤 6: 化合物 18G 的制备

室温下, 向溶有乙烯基频那醇硼酸酯 (1 g, 6.49 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 中加入 (1S,2S,3R,5S)-(+)-2,3-萜二醇 (1.3 g, 7.79 mmol) 并搅拌 20 小时。待反应完全后, 减压浓缩得到粗品经柱层析 (PE:EA=9:1) 分离纯化得化合物 **18G** (1.3 g, 收率: 97.15%)。

20 **步骤 7: 化合物 18H 的制备**

将溶有化合物 **18F** (1.0 g, 2.58 mmol), **18G** (738 mg, 3.1 mmol, 1.2 equiv), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (473.0 mg, 0.517 mmol, 0.2 equiv), 三叔丁基磷四氟硼酸盐 (297.0 mg, 1.03 mmol, 0.4 equiv) 和二异丙基乙胺 (0.674 mL, 3.87 mmol, 1.5 equiv) 的乙腈 (20.0 mL) 溶液氩气置换四次后升温至 100°C 并搅拌 1.0 h。待反应完全后, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 0~15%) 得化合物 **18H** (1.2 25 g, 收率: 90.8%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 513.0

步骤 8: 化合物 18I 的制备

向溶有化合物 **18H** (300.0 mg) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 中加入三(2-苯基吡啶)合铱 (15.0 mg) 并置换氩气四次后, 在 460~465 nm 波长下的蓝光照射下室温搅拌 2.0 h。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 = 0~15%) 得化合物 **18I** (175.0 mg, 收率: 58%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 513.0

30 **步骤 10: 化合物 18J-a&18J-b&18J-c&18J-d 的制备**

向溶有化合物 **18I** (2.1 g, 4.1 mmol), 醋酸铯 (92 mg, 0.41 mmol, 0.1 equiv) 的四氢呋喃 (60.0 mL) 溶液中加入重氮甲烷乙醚溶液 (40 mmol), 室温搅拌 15 min。待反应完全后, 减压浓缩得残余物经柱层析分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~5%) 得粗品再经手性分离纯化得 **18J-a** (324.0 mg), **18J-b** (167.0 35 mg)。

手性分离条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IE250*30 mm, 10 μ m; 流动相: 正己烷 (0.2%DEA) -乙醇 (0.2%DEA); 流动相正己烷与乙醇的比例: 90:10 (V/V); 流速 25.0 mL/min]

18J-c (232.0 mg), **18J-d** (284.0 mg)

手性分离条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IE250*30 mm, 10 μ m; 流动相: [正己烷 (0.2%DEA) -乙醇 (0.2%DEA)]; 流动相正己烷与乙醇的比例: 95:05 (V/V); 流速 25.0 mL/min。

40 **18J-a**: 保留时间: t=25.930 min, HPLC: 99.72%;

18J-b: 保留时间: $t = 29.544$ min, HPLC: 97.48%;

18J-c: 保留时间: $t = 5.123$ min, HPLC: 91.2%;

18J-d: 保留时间: $t = 5.650$ min, HPLC: 98.83%;

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 527.0

5 步骤 11: 化合物 18-a, b, c, d 的制备

向溶有化合物 **18J-a** (50.0 mg) 的乙腈 (0.5 mL) 中加入氢氧化钠水溶液 (0.3 mL, 3.0N), 65°C 油浴下搅拌 3.0 h。待反应完全后恢复至室温, 盐酸调节 pH 至 1~2 后, 加入异丁基硼酸 (30.0 mg) 并继续搅拌 10 min。待反应完全后, 混合物经高效制备液相分离纯化得化合物 **18-a** (16.7 mg)。

HPLC 分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: [水 (10.0 mM/L 甲酸溶液)-乙腈]; 流动相乙腈比例: 40%-45%, 15 min; 流速 18.0 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.84–3.70 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.32–3.29 (m, 1H), 2.28 (td, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.73–1.60 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 10.9, 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.53 (ddd, $J = 10.4, 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 0.32 (dt, $J = 6.1, 3.7$ Hz, 1H). **MS (ESI)** m/z ($M+H-18$)⁺ = 317.0

化合物 **18-b** 的合成以 **18J-b** 为起始物料, 制备过程同 **18-a** 得 **18-b** 15.9 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.74 (dq, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 2H), 3.63 (td, $J = 7.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.24 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 (td, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 11.9, 7.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 11.0, 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.54 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 0.31 (dt, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H). **MS (ESI)** m/z ($M+H-18$)⁺ = 317.0

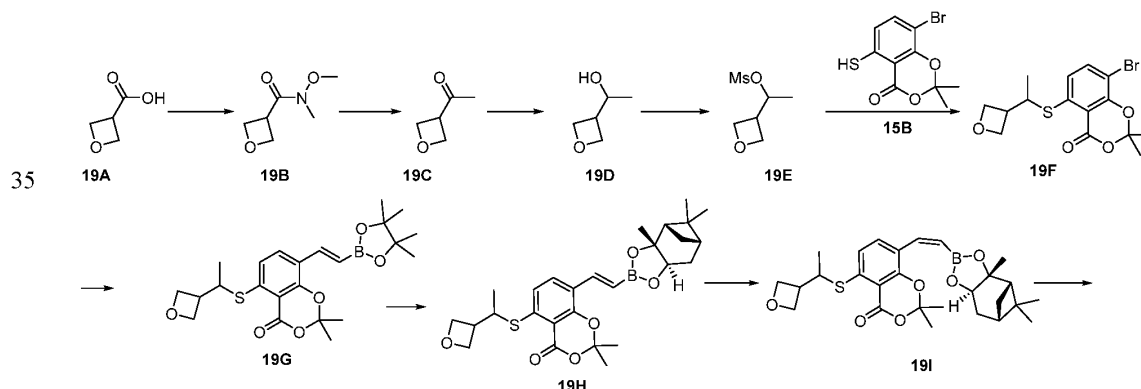
化合物 **18-c** 的合成以 **18J-c** 为起始物料, 制备过程同 **18-a** 得 **18-c** 15.4 mg

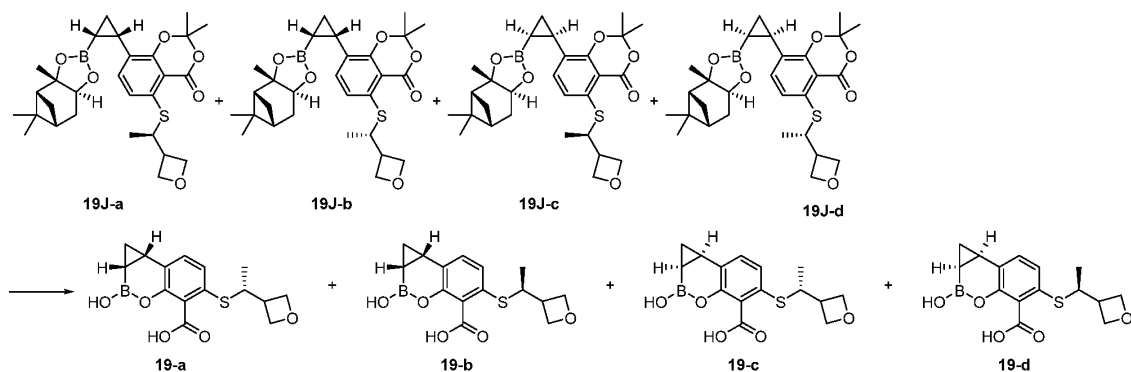
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80–3.69 (m, 2H), 3.63 (td, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.86–1.72 (m, 3H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 10.9, 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.53 (ddd, $J = 10.5, 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 0.32 (dt, $J = 6.0, 3.7$ Hz, 1H). **MS (ESI)** m/z ($M+H-18$)⁺ = 317.0

化合物 **18-b** 的合成以 **18J-d** 为起始物料, 制备过程同 **18-a** 得 **18-d** 17.3 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88–3.69 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.28 (td, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.81 (dt, $J = 10.1, 7.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.73–1.62 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 11.0, 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.53 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 0.31 (dt, $J = 6.0, 3.7$ Hz, 1H). **MS (ESI)** m/z ($M+H-18$)⁺ = 317.0

实施例 19: 化合物 19 的合成





步骤 1: 化合物 19B 的制备

室温下, 向溶有化合物 **19A** (5.00 g, 49 mmol), N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (4.78 g, 49 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中加入 N,N-羰基二咪唑 (8.74 g, 54 mmol), 室温搅拌 16 小时。待反应完全后, 加水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (80 mLx3), 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0-100%) 得化合物 **19B** (6 g, 收率: 84.5%)。

步骤 2: 化合物 19C 的制备

0°C, 氮气氛围下, 向溶有化合物 **19B** (950 mg, 6.55 mmol) 的四氢呋喃溶液 (20 mL) 中缓慢滴加甲基溴化镁 (13.1 mL, 1N, 13.1 mmol) 溶液并继续搅拌 2 小时。待反应完全后, 恢复至室温后, 加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mLx3) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得化合物 **19C** (650 mg, 收率: 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 4.78 (m, 4H), 3.9 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 19D 的制备

0°C, 向溶有化合物 **19C** 的甲醇 (15 mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (451 mg, 11.88 mmol) 并搅拌一小时。待反应完全后, 加水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30 mLx3), 合并有机相, 干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 分离纯化得化合物 **19D** (1.1 g, 收率: 70.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.72-4.70 (d, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.45-4.42 (t, 1H), 4.30-4.26 (t, 1H), 3.86-3.78 ((m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 0.97-0.95 (d, 3H)。

步骤 4: 化合物 19E 的制备

冰浴, 向溶有化合物 **19D** (750 mg, 7.35 mmol) 和三乙胺 (1.18g, 11.76 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 中加入甲基磺酰氯 (1.09 g, 9.56 mmol) 并搅拌 2 h。待反应完全后, 加水淬灭, 乙酸乙酯 (50 mLx3) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品 **19E** (1.14 g, 收率: 86.4%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.00 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.44-4.47 (t, 1H), 4.36-4.39 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.24-3.15 ((m, 1H), 1.28-1.26 (d, 3H)。

步骤 5: 化合物 19F 的制备

氮气氛围下, 将溶有化合物 **19E** (1.11 g, 6.2 mmol), **15B** (1.78 g, 6.2 mmol), 碳酸钾 (1.71g, 12.4 mmol) 和碘化钾 (103 mg, 0.62 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液升温至 90 °C 并持续搅拌 2 小时。待反应完全后, 冷却到室温, 倒入冰水中, 乙酸乙酯 (150 mLx3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5: 1) 得化合物 **19F** (1.67 g, 收率: 72.2%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 375.0

步骤 6: 化合物 19G 的制备

将溶有化合物 **19F** (1.5 g, 4.03 mmol), 乙烯基硼酸频那醇酯 (3.09 g, 20.2 mmol), 三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (735 mg, 0.804 mmol), 三叔丁基磷四氟硼酸盐 (465 mg, 1.608 mmol), 二异丙基乙胺 (777 mg, 6.06

mmol) 的乙腈 (30 mL) 溶液氮气氛围下 90 °C 下搅拌 1 h。待反应完全后, 恢复至室温, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 4: 3) 得化合物 **19G** (1.36 g, 收率: 75.9%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 447.0

步骤 7: 化合物 **19H** 的制备

- 5 室温下, 向溶有化合物 **19G** (1.35 g, 3.03 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 中加入 (1R,2R,3S,5S)-(-)-2,3-萘烷二醇 (2.06 g, 12.1 mmol) 并搅拌 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 分离纯化得化合物 **19H** (900 mg, 收率: 59.6%)。MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 499.0

步骤 8: 化合物 **19I** 的制备

- 10 向溶有化合物 **19H** (900 mg, 1.8 mmol) 的二氯甲烷 (7 mL) 中加入三(二苯基吡啶)合铱 (24 mg, 0.36 mmol), 氮气氛围下蓝光 (波长: 460-465nm, 10W) 照射 70 min。待反应完毕后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3: 1) 得 **19I** (550 mg, 收率: 61%)。MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 499.0

步骤 9: 化合物 **19J-a**, **19J-b**, **19J-c** 和 **19J-d** 的制备

- 15 -20 °C, 氮气氛围下, 向溶有化合物 **19I** (500 mg, 1mmol) 和 Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.1mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中加入重氮甲烷的乙醚溶液 (20 mmol) 并搅拌 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~40%) 得化合物 **19J**-混合物 (500 mg, 收率: 97.6%), 黄色油状物, 经 SFC 分离纯化得四个化合物。

19J-a, 60 mg, 黄色固体, 保留时间: $t = 8.889$ min, MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 513.0;

19J-b, 69 mg, 黄色固体, 保留时间: $t = 9.890$ min, MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 513.0;

19J-c, 71 mg, 黄色固体, 保留时间: $t = 10.979$ min, MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 513.0;

- 20 **19J-d**, 66 mg, 黄色固体, 保留时间: $t = 12.86$ min, MS(ESI) m/z :(M+H)⁺ = 513.0;

手性拆分条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IB250*30 mm, 10 μ m; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 异丙醇; 检测波长: 254 nm; 流速: 25 mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=80: 20 (V/V)。

手性分析条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IB 250*4.6 mm, 5 μ m; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 乙醇; 检测波长: 254 nm; 流速: 1mL/min; 柱温: 30°C; 时间: 20 min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=80: 20 (V/V)。

- 25 流动相 B=80: 20 (V/V)。

步骤 13: 化合物 **19-a**, **19-b**, **19-c**, **19-d** 的制备

- 室温下, 向溶有化合物 **19J-a** (40 mg, 78.1 μ mol) 的乙腈 (1 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶剂中加入氢氧化钠水溶液 (3 M, 330 μ L), 然后升温至 60 °C 搅拌 3 h。将反应冷却至室温, 向上述反应液中加入三乙基硅烷 (0.2 mL), 三氟乙酸 (1.2 mL) 和异丁基硼酸 (24 mg, 0.234 mmol), 室温继续搅拌 1 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经 HPLC 分离纯化得化合物 **19-a** (18 mg, 收率: 72%)。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 2.20 (td, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.28 (ddd, $J = 10.3, 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.51 (ddd, $J = 10.4, 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 0.33 – 0.24 (m, 1H)。HPLC 100.00% (254nm); 保留时间: $t = 5.379$ min。MS (ESI) m/z (M-1) = 321.3。

HPLC 分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm; 柱温: 25°C; 流动相: [水 -乙腈]; 流动相乙腈比例: 30%-35%, 15 min; 流速 18.0 mL/min。

分析条件: 色谱柱: Waters X Bridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40°C; 流动相 A: 水 (10.0 mM/L 碳酸氢铵溶液); 流动相 B: 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 min; 流速 1.0 mL/min。

- 40 化合物 **19-b** 的合成以 **19J-b** 为起始物料, 制备过程同 **19-a** 得 **19-b** 22 mg

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.05 –

2.94 (m, 1H), 2.21 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 10.4, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.52 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 0.29 (dt, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18) + = 321.3

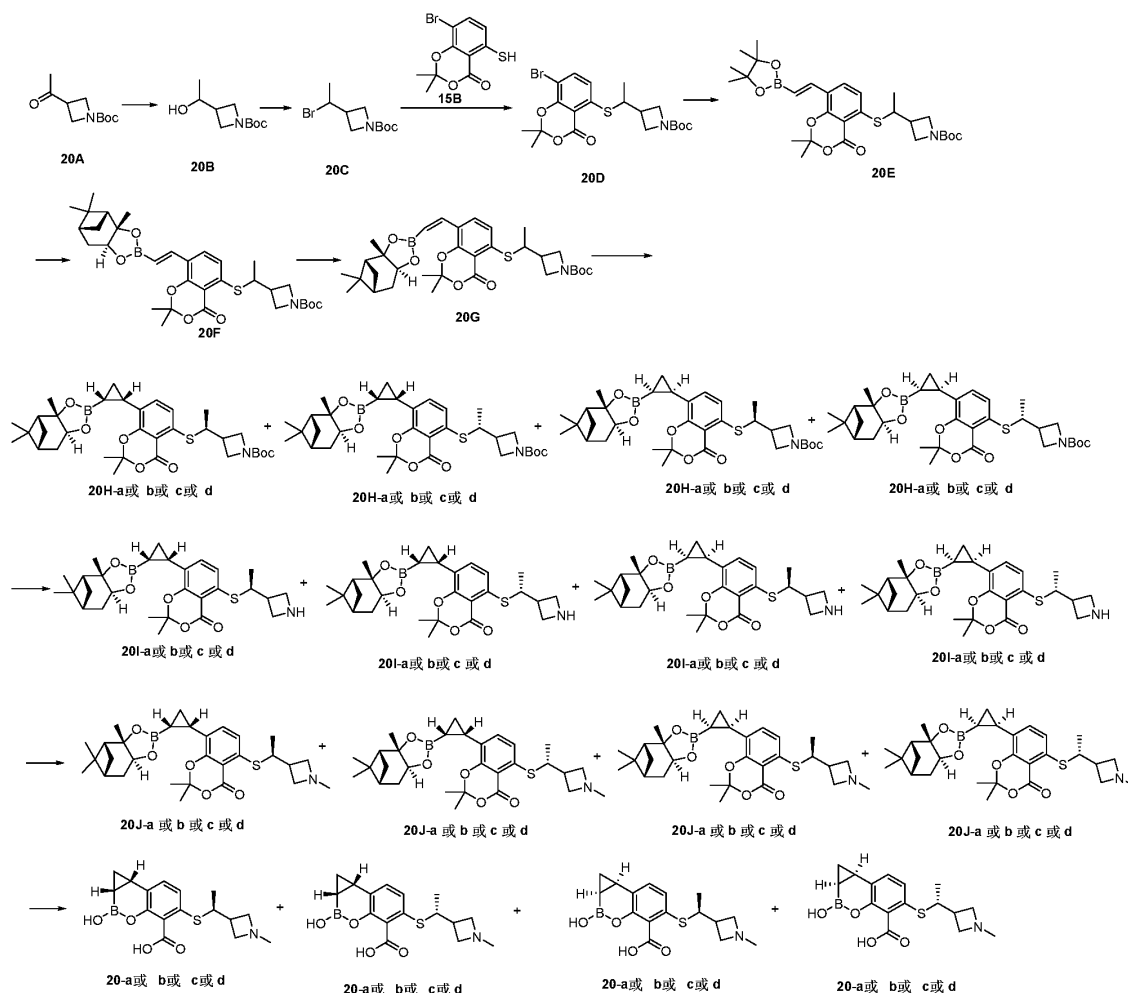
化合物 19-c 的合成以 19J-c 为起始物料, 制备过程同 19-a 得 19-c 12 mg

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 18.3, 6.4 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 2.98 (dddd, J = 9.8, 8.0, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 11.1, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.52 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 0.28 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18) + = 321.3。

化合物 19-d 的合成以 19J-d 为起始物料, 制备过程同 19-a 得 19-d 7 mg

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 17.6, 6.5 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.18 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 11.2, 7.9, 3.5 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.50 (ddd, J = 10.4, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 0.28 (dt, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18) + = 321.3。

实施例 20: 化合物 20 的合成



15

步骤 1: 化合物 20B 的制备

0 °C, 向溶有化合物 20A (4 g, 20 mmol) 的甲醇 (500 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (782 mg, 21 mmol) 并搅拌 2 h。待反应完全后, 减压浓缩除去甲醇, 加入氢氧化钾溶液, 乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合

并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4:1)分离纯化得化合物 **20B** (3.7 g, 收率: 91.57%)。

步骤 2: 化合物 20C 的制备

0 °C, 向溶有化合物 **20B** (3.7 g, 18.4 mmol) 和三苯基膦(5.8 g, 22.1 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 中分批加入四溴化碳(7.3 g, 22.1 mmol), 然后缓慢升至室温继续搅拌 16 小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得 **20C** (3.3g, 收率: 67.95%)。

步骤 3: 化合物 20D 的制备

向溶有化合物 **20C** (3.3 g, 12.5 mmol) 和 **15B** (3.6 g, 12.5 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (5.2 g, 37.5 mmol), 氮气置换并升温至 60 °C 搅拌 6 h。待反应完全后, 乙酸乙酯稀释, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2: 1)分离纯化得化合物 **20D** (3.9 g, 收率: 66.09%)。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 472.0

步骤 4: 化合物 20E 的制备

将溶有化合物 **20D** (870 mg, 1.8 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(250 mg, 1.9 mmol), 三叔丁基膦四氟硼酸盐(213 mg, 0.7 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(337 mg, 0.4 mmol) 和乙烯基硼酸频那醇酯 (1.42 g, 9.2 mmol) 的乙腈 (9 mL) 溶液氮气氛围下 90 °C 加热反应 1 小时。待反应完全后, 乙酸乙酯稀释, 过滤, 减压浓缩得化合物 **20E** 的粗品 (1 g) 无需纯化直接用于下一步。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 546.2

步骤 5: 化合物 20F 的制备

将溶有化合物 **20E** (1.5 g, 2.8 mmol) 和 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-2,3-蒎烷二醇(2.3 g, 13.8 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液室温搅拌 4 h。待反应完全后, 减压浓缩得到化合物 **20F** 粗品经 C18 反向柱 (MeCN:0.2% NH₄HCO₃=5%~95%) 纯化得粗品再经正向柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4: 1) 分离纯化得化合物 **20F** (1 g, 收率: 60.86%)。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 598.2

步骤 6: 化合物 20G 的制备

将化合物 **20F** (200 mg, 0.33 mmol) 和三(2-苯基吡啶)合铱 (11 mg, 0.02 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 中, 氮气置换并在 10W 蓝光照射下室温搅拌 1h。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4: 1) 分离纯化得化合物 **20G** (105 mg, 收率: 52.50%)。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 598.2

步骤 7: 化合物 20H-a, 8b, 8c 和 8d 的制备

将化合物 **20G** (645 mg, 1.1 mmol) 和醋酸钯 (24 mg, 0.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 氮气置换后于 0 °C 下加入重氮甲烷的乙醚溶液(7.2 mL, 21.6 mmol), 室温下搅拌 1 小时。待反应完全后, 加入二氯甲烷稀释, 过滤除去固体, 滤液减压浓缩得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4.5: 1) 分离纯化得粗品 (550 mg, 收率: 83.32%) 再经手性分离得 **20H-a** 94mg; **20H-b** 50mg; **20H-c** 54mg; **20H-d** 112mg; MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 612.2。保留时间: **20H-a**: t = 10.620 min; **20H-b**: t = 9.075 min; **20H-c**: t = 10.741 min; **20H-d**: t = 14.542 min。

20H-a, 20H-d 手性拆分条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IE 250*30 mm, 10μm; 流动相 A: 正己烷 (0.2%DEA); 流动相 B: 异丙醇 (0.2%DEA); 检测波长: 254nm; 流速: 25mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=85: 15 (V/V)。

手性分析条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IE 250*4.6mm, 5μm; 流动相 A: 正己烷(0.2%DEA); 流动相 B: 异丙醇 (0.2%DEA); 检测波长: 254nm; 流速: 1mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=85: 15 (V/V)。

20H-b, 20H-c 手性拆分条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IC 250*30 mm, 10μm; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 异丙醇; 检测波长: 254nm; 流速: 25mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=60:40 (V/V)。

手性分析条件: 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IE 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相 A: 正己烷(0.2%DEA); 流动相 B: 异丙醇(0.2%DEA); 检测波长: 254nm; 流速: 1mL/min; 等度洗脱程序: 流动相 A: 流动相 B=60:40 (V/V) (V/V)。

步骤 8: 化合物 20I-a, b, c 和 d 的制备

- 5 0 °C, 向溶有化合物 **20H-a** (60 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次加入 2,6-二甲基吡啶(42 mg, 0.39 mmol) 和三氟甲磺酸三甲基硅酯(106 mg, 0.59 mmol) 并搅拌 2 h。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经柱层析 (DCM:MeOH(0.1%NH₃)=9: 1) 分离纯化得化合物 **20I-a** (50 mg, 收率: 99.64%)。

步骤 9: 化合物 20I-a, b, c 和 d 的制备

- 室温下, 向溶有化合物 **20I-a** (50 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入甲醛水溶液(0.3 mL)。室温搅拌 1 小时后, 向上述反应液中加入三乙酰基硼氢化钠(41 mg, 0.2 mmol) 并继续搅拌 1 小时。待反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯 (10 mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析 (DCM:MeOH(0.1%NH₃)=9: 1) 分离纯化得化合物 **20I-a** (33 mg, 收率: 64.24%)。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 526.0

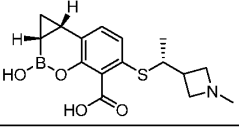
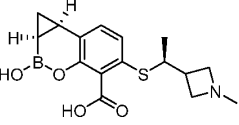
步骤 10: 化合物 20-a, b, c 和 d 的制备

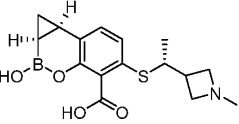
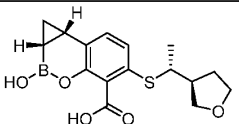
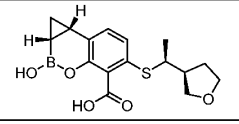
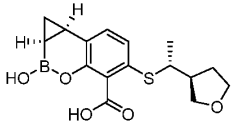
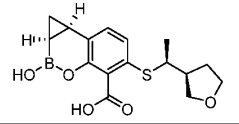
- 15 向溶有化合物 **20I-a** (33 mg, 0.06 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液中依次加入水(0.1 mL) 和 3N 的氢氧化钠 (188 μ L, 0.57 mmol) 溶液, 60 °C 搅拌 4 h。向反应体系中依次加入 TFA(0.5 mL), 三乙基硅烷(0.1 mL) 和异丁基硼酸(19 mg, 0.19 mmol) 并继续搅拌 1 小时。待反应完全后, 调节 pH 至 6 左右, 减压浓缩得粗品经 HPLC 分离制备得粗品化合物 (12 mg, 收率: 72.6%)。向其中加入 0.5mL 水, 再加入 3M 的氢氧化钠 (19.8 μ L, 0.059 mmol), 60 °C 搅拌 1 小时。C18 反相柱纯化 (分离条件: 色谱柱: Redi-GOLD
20 ® C18 10 μ m 33*147mm; 流动相: [水 -乙腈]; 流速: 30 mL/min) 得化合物 **20-a** (6.59mg, 收率: 26.6%)。保留时间: t = 1.798 min。 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.34 (dt, J = 21.6, 7.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.74 (d, J = 25.9 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.07 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 4H), 0.31 (d, J = 26.1 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z (M- H)⁺ = 334.2。

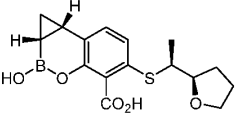
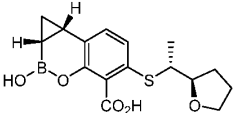
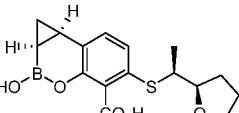
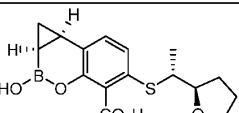
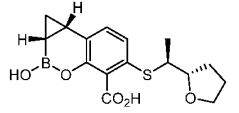
25

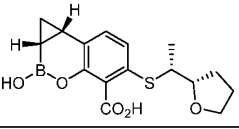
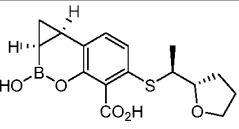
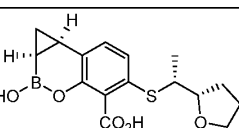
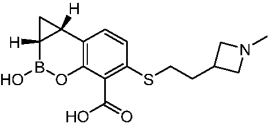
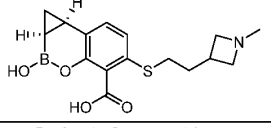
类似于实施例 20-a 的合成, 合成实施例 20-b-34-b, 如下表 1 所示:

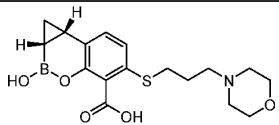
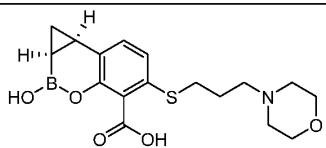
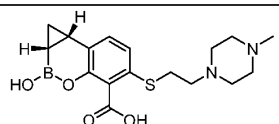
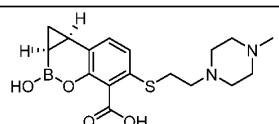
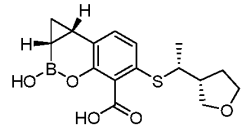
表 1

实施例 20-b	 ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 2.66 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 0.33 (m, 1H), 0.25 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1) ⁺ =334.2. 保留时间: t = 3.120 min
实施例 20-c	 ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.73 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.79 ((td, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 0.34 (m, 1H), 0.30 – 0.19 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1) ⁺ =334.2. 保留时间: t = 3.031 min

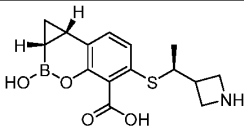
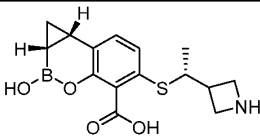
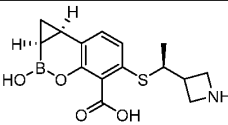
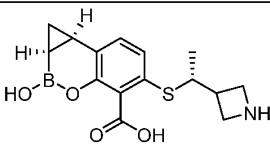
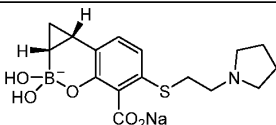
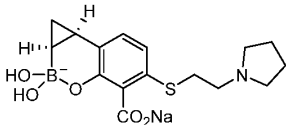
实施例 20-d	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.12 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 0.42 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 0.30 (dt, <i>J</i> = 6.6, 3.6 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)⁺=334.4. 保留时间: <i>t</i> = 2.936 min
实施例 21-a	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 2.01 (dtd, <i>J</i> = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.28 (td, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.50 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.28 (dt, <i>J</i> = 6.2, 3.9 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)⁻=333.0. 保留时间: <i>t</i> = 2.934 min
实施例 21-b	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 3.78 (td, <i>J</i> = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (td, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 3.08 (dq, <i>J</i> = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.98 (dddd, <i>J</i> = 12.5, 8.5, 7.1, 4.1 Hz, 1H), 1.63 (dq, <i>J</i> = 12.3, 8.4 Hz, 1H), 1.28 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.50 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 0.28 (dt, <i>J</i> = 6.2, 3.9 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)⁻=333.0. 保留时间: <i>t</i> = 2.903min
实施例 21-c	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (td, <i>J</i> = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 2.06 – 1.86 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.59 – 0.38 (m, 1H), 0.30 – 0.26 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)⁻ = 333.0. 保留时间: <i>t</i> = 2.832min
实施例 21-d	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (td, <i>J</i> = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.75 -1.65 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.54 – 0.48 (m, 1H), 0.30 – 0.26 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)⁻ = 333.0. 保留时间: <i>t</i> = 2.355min

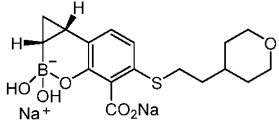
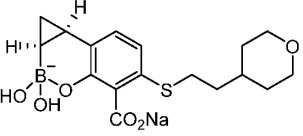
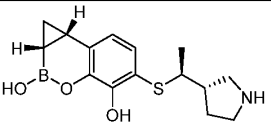
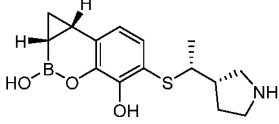
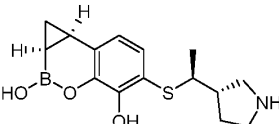
实施例 22-a	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.63 (td, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.34 (td, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H-18) ⁺ = 317.0. 保留时间: t = 2.196 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 25.930 min
实施例 22-b	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 2.28 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 7.2 Hz, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.33 (ddd, J = 10.9, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.4, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 0.32 (dt, J = 6.1, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H-18) ⁺ = 317.0 保留。保留时间: t = 2.187 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 29.544 min
实施例 22-c	 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 8.2, 7.1, 6.0 Hz, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 2.29 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 3H), 1.37 (ddd, J = 10.4, 7.9, 3.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.60 (ddd, J = 10.4, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 0.37 (dt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H-18) ⁺ = 317.0. 保留时间: t = 2.506 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 5.123 min
实施例 22-d	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.3, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 0.35 – 0.29 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H-18) ⁺ = 317.0. 保留时间: t = 2.506 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 5.650 min
实施例 23-a	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 2.28 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.33 (ddd, J = 10.9, 7.9, 3.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.4,

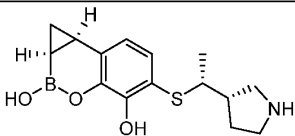
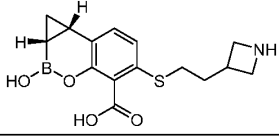
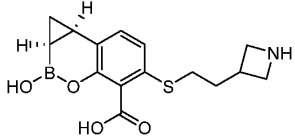
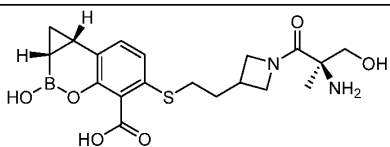
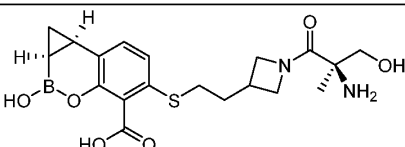
	8.0, 6.0 Hz, 1H), 0.32 (dt, J = 6.1, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18) ⁺ = 317.0. 保留时间: t = 3.334 min
实施例 23-b	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (dq, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 3.24 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 2.28 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.93 (dtd, J = 11.9, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.33 (ddd, J = 11.0, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.54 (ddd, J = 10.5, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 6.4, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18)⁺ = 317.0. 保留时间: t = 3.306 min
实施例 23-c	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.63 (td, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.33 (ddd, J = 10.9, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.5, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 0.32 (dt, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18)⁺ = 317.0. 保留时间: t = 3.305 min
实施例 23-d	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.28 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.81 (dtt, J = 10.1, 7.3, 4.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.33 (ddd, J = 11.0, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.53 (ddd, J = 10.5, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H-18)⁺ = 317.0. 保留时间: t = 2.284 min
实施例 24-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.05–3.88 (m, 2H), 3.70 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.89–2.74 (m, 5H), 1.94–1.75 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H) 0.37–0.24 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.2. 保留时间: t = 8.916 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 2.990 min
实施例 24-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.97 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 5H), 1.88 – 1.71 (m, 3H), 0.89 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.31 – 0.16 (m, 2H).

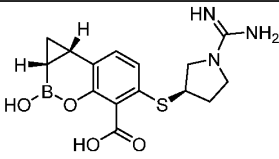
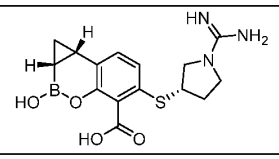
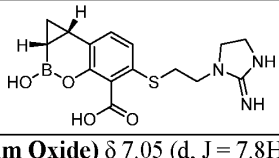
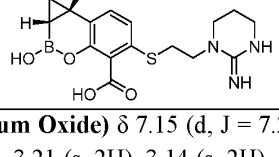
	MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.2. 保留时间: t = 7.725 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 2.223 min
实施例 25-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 – 2.47 (m, 6H), 1.77 (m, 3H), 0.82 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 0.31 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 0.27 – 0.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 364.3. 保留时间: t = 8.077 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 2.849 min
实施例 25-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 6H), 1.82 – 1.66 (m, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.31 (dt, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 0.23 (td, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 364.3. 保留时间: t = 9.601 min; 脱保护前的前体保留时间: t = 2.849 min
实施例 26-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 57.3 Hz, 12H), 2.49 (s, 3H), 1.81 (td, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 0.85 (ddd, J = 10.2, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 0.34 – 0.23 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 363.4. 保留时间: t = 1.402 min
实施例 26-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.64 (m, 12H), 2.48 (s, 3H), 1.80 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.34 – 0.24 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 363.4. 保留时间: t = 1.425 min
实施例 27-a	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 2.36 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 0.45–0.34 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M-18)⁺ = 317.4. 保留时间: t = 2.467 min

实施例 27-b	¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92–3.83 (m, 2H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 7.8, 6.7 Hz, 1H), 2.37 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 10.3, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.60 (ddd, J = 10.5, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 0.38 (dt, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-18)⁺ = 317.2. 保留时间: t = 2.052 min
实施例 27-c	¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 2H), 3.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 3.25–3.22 (m, 1H), 2.36 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H), 1.38–1.32 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 (ddd, J = 10.4, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 0.38 (dt, J = 6.3, 3.8 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-18)⁺ = 317.2. 保留时间: t = 2.053 min
实施例 27-d	¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 0.47–0.33 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M-18)⁺ = 317.2. 保留时间: t = 2.560 min
实施例 28-a	¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.70 (q, J = 6.4, 5.6 Hz, 6H), 1.96 (td, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 1.09–0.99 (m, 1H), 0.45–0.25 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M+ H)⁺ = 349.4. 保留时间: t = 2.147 min
实施例 28-b	¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 1.27–1.21 (m, 1H), 0.52–0.45 (m, 1H), 0.26 (dt, J = 6.1, 3.8 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (M+ H)⁺ = 349.4. 保留时间: t = 2.120 min

实施例 29-a	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 3H), 3.69 (dd, J = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.01 (td, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 1H), 0.43 – 0.37 (m, 1H), 0.28 (dt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 320.2. 保留时间: t = 3.001 min
实施例 29-b	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.3, 9.4 Hz, 3H), 3.78 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 1H), 0.38 (dt, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 320.2. 保留时间: t = 3.364 min
实施例 29-c	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 3H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 3.00 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 1H), 0.51 (q, J = 9.1, 8.6 Hz, 1H), 0.39 (dt, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 320.2. 保留时间: t = 3.288 min
实施例 29-d	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 3H), 3.69 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.01 (td, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 1H), 0.44 – 0.37 (m, 1H), 0.29 (dt, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 320.2. 保留时间: t = 2.922 min
实施例 30-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 11.4, 4.3, 1.7 Hz, 2H), 3.18 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 1.54 (ddd, J = 9.1, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (ddt, J = 10.6, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 13.2, 3.6, 1.6 Hz, 2H), 1.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 0.95 (dtd, J = 13.5, 11.4, 4.5 Hz, 2H), 0.58 (ddd, J = 10.1, 7.9, 2.6 Hz, 1H), 0.11 – 0.05 (m, 1H), -0.01 (td, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 349.4. 保留时间: t = 3.516 min
实施例 30-b	

	¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.78 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.54 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (td, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.42 – 1.26 (m, 3H), 1.17 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 0.88 (qd, <i>J</i> = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 0.58 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 0.04 – -0.11 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺ = 349.4. 保留时间: <i>t</i> = 3.510 min
实施例 31-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.26 – 2.89 (m, 4H), 2.86 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 0.58 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 0.08 – 0.03 (m, 1H), 0.03 – -0.05 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺ = 334.4. 保留时间: <i>t</i> = 2.149 min
实施例 31-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.22 – 2.89 (m, 4H), 2.86 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 0.58 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 0.08 – 0.03 (m, 1H), 0.03 – -0.05 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺ = 334.4. 保留时间: <i>t</i> = 3.919 min
实施例 32-a	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.16 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 3H), 2.39 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.15 (td, <i>J</i> = 12.0, 7.1 Hz, 1H), 2.07 (td, <i>J</i> = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 1H), 0.53 – 0.43 (m, 1H), 0.37 (dt, <i>J</i> = 6.6, 3.6 Hz, 1H). 保留时间: <i>t</i> = 2.253 min
实施例 32-b	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 3H), 2.41 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.15 (dt, <i>J</i> = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 0.47 (q, <i>J</i> = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 0.39 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.4 Hz, 1H). 保留时间: <i>t</i> = 2.316 min
实施例 32-c	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.09 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.4 Hz, 1H), 2.50 (td, <i>J</i> = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 2.02 (dddd, <i>J</i> = 27.9, 12.2, 7.8, 3.9 Hz, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> =

	6.9 Hz, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 1H), 0.39 (ddd, J = 10.0, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 0.26 (dt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H-18) + = 334.4. 保留时间: t = 2.023 min
实施例 32-d	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 2.87 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 20.1, 9.3 Hz, 2H), 1.67 (td, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 – 0.67 (m, 1H), 0.30 (dt, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 0.23 (td, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H). MS(ESI) m/z (M+ H-18) + = 334.4. 保留时间: t = 2.015 min
实施例 33-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.30 – 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (ddd, J = 11.0, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 334.4. 保留时间: t = 1.520 min
实施例 33-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.31 (ddd, J = 11.0, 8.0, 3.4 Hz, 1H), 0.58 – 0.51 (m, 1H), 0.41 – 0.36 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 334.4. 保留时间: t = 1.513 min
实施例 34-a	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 1H), 3.86 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.38 (m, 5H), 3.14 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 0.44 (s, 1H), 0.42 – 0.25 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 421.4. 保留时间: t = 1.101 min
实施例 34-b	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.88 – 3.66 (m, 3H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.88 – 2.48 (m, 2H), 2.28 – 2.00 (m, 1H), 1.89 (td, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 0.95 (t,

	J = 7.8 Hz, 1H), 0.45 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 0.37 (q, J = 8.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H) ⁺ = 421.4. 保留时间: t = 1.288 min
实施例 35	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 16.1, 9.9 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 0.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 0.41-0.35 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 348.0.
实施例 36	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.08 (s, 1H), 0.35 (s, 2H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 348.0.
实施例 37	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.40 – 3.24 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.24 (s, 2H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 347.0.
实施例 38	 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.89 (s, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.35 (d, J = 13.3 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ = 362.0.

测试实施例 1: 酶活性测试

化合物储液: 化合物配置成 50mM DMSO 储液。阳性对照化合物 VNRX-5133 配置成 50mM DMSO 储液。化合物储液分装后保存在 -20°C。

- 5 **抗生素底物储液配制与保存:** 抗生素荧光底物 FC5 由内部合成, 配置成 2mM 储液, 分装后保存在 -20°C。

β-内酰胺酶保存: 各 β-内酰胺酶委托金斯瑞生物科技股份有限公司合成, 分装后保存在 -80°C, 避免多次冻融。

- 10 **酶活反应缓冲液配制:** SBL 缓冲液: PBS pH 7.4, 0.01% (v/v) Triton X-100; MBL 缓冲液: 50mM HEPES in PBS pH 7.2, 1 μM ZnSO₄, 1 μg/mL BSA, 0.01% v/v Triton X-100
 缓冲液于 4°C 储存。

实验步骤:

- a) 取出待测化合物与缓冲液使其升至室温。
- b) 将各化合物用 DMSO 和缓冲液稀释至初始实验浓度（表 2），然后 3 倍稀释化合物共 10 个浓度。
- c) 将稀释后的化合物以每个浓度 2 个复孔加至 384 孔黑板 1~20 孔，每孔 5μL。第 21~24 孔各加 5μL DMSO。
- d) 各酶于 SBL 和 MBL buffer 中稀释至实验浓度（表 2），最终加样 35μL/孔，共 22 孔。第 23~24 孔加 35μL 缓冲液。其中第 21~22 孔为最高测试值（Max），23~24 设为最低测试值（Min）。
- e) 快速离心并于室温下孵育 10 分钟。
- f) 稀释抗生素底物 FC5 于缓冲液至各酶实验浓度（表 2）。
- g) 孵育完毕的 384 孔板取出后将 FC-5 加至 1~24 孔，每孔 10μL。快速离心后迅速转移至酶标仪读数。
- h) 在酶标仪中测 355nm 激发光 / 460nm 发射光下的荧光强度，每三分钟测一次荧光强度，共测 10 次。
- 试验浓度如下表 2 所示。

表 2

Beta 内酰胺酶	酶浓度（pM）	底物浓度（μM）	化合物初始浓度（μM）
NDM-1	6	15	10
NDM-5	15	25	10
IMP-1	20	15	100
VIM-1	70	10	1
VIM-2	25	20	1
TEM-116	300	210	1
KPC-2	45	25	1
CTX-M-15	45	50	1
AMPC	25	15	100
OXA-10	350	50	100
OXA-48	650	125	100
OXA-23	650	50	100

酶反应初速度 V：将各荧光强度读值减去未加酶的背景读值（Min 孔），然后对各化合物浓度组做线性回归分析，斜率即各化合物浓度下酶反应初速度（V）。

化合物的量效曲线及 IC50 计算：各浓度化合物作用下酶反应初速度做非线性回归拟合，根据公式 $IC_{50}=(1-V_i/V_0)\times 100$ （ V_i :各化合物浓度下酶反应初速度； V_0 : 未加化合物下（Max 孔）酶反应初速度）计算化合物的半数抑制浓度 IC50，使用的软件为 Graphpad prism 8。

表 3：酶活性测试实验中选定化合物 IC₅₀ 值（nM）

化合物 编号	NDM -1	NDM -5	IMP -1	VIM -1	VIM -2	TEM -116	KPC -2	CTX -M- 15	Amp c	OXA -10	OXA -48	OXA -23
1	13.1	15.3	<5.1	1.5	0.1	9.4	1.2	1.3	17.2	10	0.2	0.8
2	1.6	2.9	<5.1	0.1	0.1	18.1	3.3	3.2	42.7	6.8	0.4	0.6
4	1.9	2.3	<5.1	<0.05	<0.05	11.9	1.5	1.1	33.8	3.7	0.07	1.3
24-a	19.7	14.8	<5.1	7.7	6.0	34.4	3.4	3.1	63.8	39.4	1.0	1.4

阿维巴坦	>10 ⁴	N/A	>10 ⁴	>10 ⁴	>10 ⁴	3.0	N/A	N/A	331	5760	382	N/A
VNRX-5133	94.0	177	>10 ⁴	33.0	4.4	6.2	64.2	12.4	857	463	343	>10 ⁴

如表 3 所示, 本发明化合物能够有效抑制 A, B, C, D 四类 β -内酰胺酶化合物, 相对于化合物 VNRX-5133 在抑制活性上有显著优势。市场上药物阿维巴坦对其中 A 和 C 类丝氨酸 β -内酰胺酶 (SBL) 有较好活性, 但是对 B 类金属锌离子 β -内酰胺酶 (MBL) 没有任何抑制作用, 对 D 类丝氨酸 β -内酰胺酶抑制活性也较低。

5 测试实施例 2: 化合物对细菌生长的最小抑制浓度 (MIC) 测试

(1) 主要试剂与耗材:

(2) 表 4

试剂与耗材	品牌	货号	批次
Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted)/ CAMHB	BD	212322	8190586
Mueller Hinton II Agar (Cation-Adjusted)/ CAMHA	BD	211438	9039673
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	SIGMA	D4540-1L	BCCB6907
Ceftazidime (头孢他啶)	TCI	C2225	AT2DJ-MI
Cefoperazone (头孢哌酮)	Selleck Chemicals	S1611	lot 02
Meropenem Trihydrate (美罗培南)	TCI	M2279	YCY8L-KS
Cefepime (头孢吡肟)	Ochem Incorporation	040C237	807165A
Avibactam (阿维巴坦)	上海升德医药科技有限公司	-	-
NaCl	润捷化学	-	20151101
96-深孔板	Corning	3960	-
96-U 底板	NEST	701111	-
聚乙烯圆底试管	Falcon	352001	-

(2) 菌株:

表 5

菌株名称	菌株编号	菌株来源
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARLG 1196	ATCC
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2470	ATCC
<i>Escherichia coli</i>	ARLG 2829	ATCC
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	ATCC
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARLG-1019	ARLG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC-13439	NCTC
<i>Escherichia coli</i>	NCTC-13476	NCTC

10 (3) 实验方法

菌株准备: 将待测菌株从-80°C 甘油管划线接种至 Mueller Hinton II Agar 平板上。置于 37°C 培养箱, 培养 18-24h。

培养基准备: CAMHB (Mueller Hinton II Broth): 将 22 g 粉末溶于 1 L 纯水中, 121°C 灭菌 10 min 待用。生理盐水: 将 8.5 g NaCl 溶于 1 L 纯水中, 121°C 灭菌 30 min 待用。

化合物及抗生素母液准备：将化合物及抗生素用 DMSO 或水溶解成 12.8 mg/mL。

抗生素 2 倍梯度稀释：在 96-深孔板 2-12 列加入 300 μ L CAMHB 培养基。第 1 列加入 24 μ L 抗生素母液及 576 μ L CAMHB 培养基，混匀，浓度为 512 μ g/mL。从第 1 列取 300 μ L 抗生素溶液至第二列，混匀。如此重复直至第 11 列，第 12 列为空白对照。

5 联用化合物稀释：将化合物用 CAMHB 培养基稀释 400 倍至 32 μ g/mL。

工作液分装：用移液枪将抗生素分装 25 μ L 至 96-U 底板中，每孔再加入 25 μ L 联用的化合物。若抗生素单用，则补加 25 μ L CAMHB 培养基。

接种液准备：从平板上挑取 5-6 个单菌落，在生理盐水中悬浮。用浊度仪将菌悬液调至 0.2（即 0.5 麦氏浊度，细菌浓度约为 $1\sim 2 \times 10^8$ CFU/mL）。将菌悬液用 CAMHB 培养基稀释 100 倍备用。

10 接种：用移液枪转移 50 μ L 接种液至上述 50 μ L 化合物板。

培养：将 96-U 底板置于 37°C 培养箱，培养 18-20 h。

（4）MIC 评定：

孵育结束后，目测观察细菌生长，测试板拍照记录存档。细菌生长被完全抑制的最小化合物浓度定义为最小抑菌浓度（MIC）。

15 表 6：选定化合物与抗生素美罗培南/比阿培南联用，对不同耐药菌株 MIC 值（ μ g/mL）测定

化合物编号	克雷伯肺炎菌（ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ）			大肠杆菌（ <i>Escherichia coli</i> ）	鲍曼不动杆菌（ <i>Acinetobacter baumannii</i> ）					
	ATCC BAA-1705	ARLG-1196	ATCC BAA-2470	ARLG-2829	ARLG-1791	ARLG-1809	ARLG-1852	ARLG-1853	WX-AB005	WX-AB013
	KPC-2	CTM-1 group, SHV, NDM, TEM	NDM-1	NDM-5, OXA-1	OXA-23	OXA-23	OXA-23	OXA-23		
美罗培南 + 1(8 μ g/mL)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	4	4	2	2	2	4
比阿培南 + 1(8 μ g/mL)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	0.5	1	0.5	0.25	2	1
美罗培南 + 2(8 μ g/mL)	0.5	0.25	0.25	0.25	4	4	2	2	16	2
比阿培南 + 2(8 μ g/mL)	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	≤ 0.125	0.5	1	0.25	0.5	2	1
美罗培南 + 3(8 μ g/mL)	0.5	32	32	128	8	16	4	4	16	4
比阿培南 + 3(8 μ g/mL)	≤ 0.125	0.5	0.25	0.5	1	1	0.25	0.25	2	1
美罗培南 + 4(8 μ g/mL)	1	≤ 0.125	1	0.25	4	2	2	2	8	4

比阿培南 + 4(8μg/mL)	0.25	≦0.125	0.5	≦0.125	0.5	1	0.25	0.25	2	1
美罗培南 + 5(8μg/mL)	0.25	≦0.125	0.25	≦0.125	4	4	2	4	8	2
比阿培南 + 5(8μg/mL)	≦0.125	≦0.125	0.25	≦0.125	0.5	1	0.25	0.25	2	0.5
美罗培南 + 6(8μg/mL)	≦0.125	0.5	0.5	2	4	4	2	2	8	4
比阿培南 + 6(8μg/mL)	≦0.125	≦0.125	0.5	≦0.125	0.25	0.25	≦ 0.125	0.25	2	0.5
美罗培南 + 7(8μg/mL)	≦0.125	16	8	64	2	4	2	2	8	4
比阿培南 + 7(8μg/mL)	≦0.125	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5
美罗培南 + 8(8μg/mL)	≦0.125	2	0.5	0.5	2	1	0.5	1	4	1
比阿培南 + 8(8μg/mL)	≦0.125	0.25	0.25	≦0.125	≦0.125	0.25	≦ 0.125	≦ 0.125	1	0.25
美罗培南 + 9(8μg/mL)	≦0.125	8	8	32	4	4	2	2	8	4
比阿培南 + 9(8μg/mL)	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	2	2
美罗培南 + 10_P1(8μg/m L)	≦0.125	2	≦0.125	1	4	2	1	2	4	2
比阿培南 + 10_P1 (8μg/mL)	≦0.125	0.25	≦0.125	≦0.125	0.5	1	0.25	0.5	2	0.5
美罗培南 + 10_P2(8μg/m L)	≦0.125	1	0.25	0.25	4	2	1	1	4	1
比阿培南 + 10_P2 (8μg/mL)	≦0.125	0.25	0.5	≦0.125	0.25	0.25	≦ 0.125	≦ 0.125	1	0.5
美罗培南 + 11_P1(8μg/m L)	≦0.125	0.5	≦0.125	≦0.125	2	2	1	2	4	2
比阿培南 + 11_P1 (8μg/mL)	≦0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	≦ 0.125	1	0.5
美罗培南 + 11_P2(8μg/m L)	≦0.125	2	0.5	≦0.125	2	2	1	1	4	2

比阿培南 + 11_P2 (8μg/mL)	0.25	0.25	0.25	≅0.125	0.25	0.25	≅ 0.125	≅ 0.125	1	0.5
美罗培南 + 13 (8μg/mL)	≅0.125	16	8	32	8	4	2	4	4	4
比阿培南 + 13 (8μg/mL)	≅0.125	0.5	0.25	0.25	1	1	0.5	0.5	2	2
美罗培南 + 14_P1 (8μg/mL)	≅0.125	64	32	128	8	8	4	4	8	8
比阿培南 + 14_P1 (μg/mL)	0.5	1	1	2	2	4	1	1	4	2
美罗培南 + 14_P2 (8μg/mL)	≅0.125	64	64	128	8	8	4	4	16	8
比阿培南 + 14_P2 (8μg/mL)	≅0.125	0.5	1	2	2	2	1	1	8	2
美罗培南 + 15-a (8μg/mL)	≤0.125	2	8	16	8	8	4	16	8	4
比阿培南 + 15-a (8μg/mL)	≤0.125	1	0.25	1	2	2	1	1	4	2
美罗培南 + 15-b (8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	1	1	4	2	2	4	4	4
比阿培南 + 15-b (8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.25	0.5	1	0.25	0.25	2	1
美罗培南 + 16-a (8μg/mL)	4	1	2	2	4	2	2	2	8	4
比阿培南 + 16-a (8μg/mL)	0.5	0.5	1	0.25	0.5	1	0.25	0.5	2	0.5
美罗培南 + 16-b (8μg/mL)	2	8	16	16	8	4	4	8	8	4
比阿培南 + 16-b (8μg/mL)	0.25	0.5	1	0.5	1	2	0.5	1	4	2
美罗培南 + 16-c (8μg/mL)	8	2	8	4	8	4	4	4	8	4
比阿培南 + 16-c (8μg/mL)	1	1	0.5	≤0.125	1	2	1	1	4	2

美罗培南 + 16- d(8μg/mL)	2	0.25	0.5	0.5	8	4	2	2	8	4
比阿培南 + 16- d(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.25	≤0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	2	0.5
美罗培南 + 17-a(8μg/mL)	8	8	32	8	16	32	4	8	32	8
比阿培南 + 17-a(8μg/mL)	0.5	0.5	0.25	0.25	2	4	0.5	1	4	1
美罗培南 + 17-b(8μg/mL)	8	8	64	4	16	32	8	16	32	16
比阿培南 + 17-b(8μg/mL)	2	0.5	0.25	0.25	2	4	0.5	1	4	2
美罗培南 + 17-c(8μg/mL)	4	8	64	8	16	16	4	8	16	8
比阿培南 + 17-c(8μg/mL)	0.5	1	0.5	0.5	2	2	0.5	1	4	2
美罗培南 + 17- d(8μg/mL)	16	16	64	32	16	16	8	8	16	8
比阿培南 + 17- d(8μg/mL)	1	1	0.5	0.5	2	4	1	1	4	4
美罗培南 + 18-a(8μg/mL)	1	2	8	2	8	4	2	2	8	4
比阿培南 + 18-a(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.5	≤0.125	0.5	2	0.5	0.5	4	0.5
美罗培南 + 18- b(8μg/mL)	0.5	1	8	2	8	8	4	8	8	4
比阿培南 + 18- b(8μg/mL)	≤0.125	0.25	≤0.125	0.25	2	4	1	1	8	2
美罗培南 + 18-c(8μg/mL)	2	1	1	0.5	4	4	2	4	2	2
比阿培南 + 4c(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.25	≤0.125	0.5	2	0.5	0.5	2	1
美罗培南 + 18- d(8μg/mL)	0.5	4	16	8	8	8	8	4	8	4

比阿培南 + 18- d(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.5	0.5	1	4	1	1	4	1
美罗培南 + 19-a(8μg/mL)	4	2	32	2	8	4	2	4	8	2
比阿培南 + 19-a(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.5	0.5	1	4	0.5	0.5	2	1
美罗培南 + 19- b(8μg/mL)	1	2	32	4	16	8	4	4	8	8
比阿培南 + 19- b(8μg/mL)	0.25	0.5	0.5	≤0.125	2	4	1	1	4	2
美罗培南 + 19-c(8μg/mL)	8	1	16	1	8	8	4	4	8	4
比阿培南 + 19-c(8μg/mL)	0.5	0.25	0.5	≤0.125	2	2	0.5	1	8	2
美罗培南 + 19- d(8μg/mL)	4	8	32	16	16	8	4	16	32	4
比阿培南 + 19- d(8μg/mL)	0.5	0.25	1	0.25	4	4	1	2	4	2
美罗培南 + 20-a(8μg/mL)	≤0.125	2	4	16	2	2	2	2	4	2
比阿培南 + 20-a(8μg/mL)	0.5	≤0.125	≤0.125	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5
美罗培南 + 20- b(8μg/mL)	≤0.125	32	16	64	8	4	4	4	8	4
比阿培南 + 20- b(8μg/mL)	0.5	0.25	1	0.5	2	2	1	1	4	4
美罗培南 + 20-c(8μg/mL)	≤0.125	128	64/>128	>128	8	8	2	2	8	4
比阿培南 + 20-c(8μg/mL)	≤0.125	2	2	2	2	2	0.5	0.5	4	2
美罗培南 + 20- d(8μg/mL)	≤0.125	0.5	1	2	4	8	2	4	16	4
比阿培南 + 20- d(8μg/mL)	0.25	≤0.125	0.5	≤0.125	0.25	1	≤0.125	≤0.125	2	1

美罗培南 + 21-a(8μg/mL)	2	2	16	1	4	4	2	4	8	4
比阿培南 + 21-a(8μg/mL)	0.5	0.25	0.25	≤0.125	1	2	0.5	0.5	2	1
美罗培南 + 21- b(8μg/mL)	0.5	4	16	2	8	8	4	4	8	4
比阿培南 + 21- b(8μg/mL)	0.5	0.25	0.25	0.25	2	4	0.5	2	8	2
美罗培南 + 21-c(8μg/mL)	2	0.5	8	1	8	4	8	8	8	4
比阿培南 + 21-c(8μg/mL)	0.5	0.25	0.25	0.25	1	2	0.5	1	4	1
美罗培南 + 21- d(8μg/mL)	2/8	8	32	16	8	8	4	8	16	4
比阿培南 + 21- d(8μg/mL)	0.5	0.5	1	0.5	2	4	1	1	4	4
美罗培南 + 22-a(8μg/mL)	1	2	8	2	8	4	2	2	8	4
比阿培南 + 22-a(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.5	≤0.125	0.5	2	0.5	0.5	4	0.5
美罗培南 + 22- b(8μg/mL)	0.5	1	8	2	8	8	4	8	8	4
比阿培南 + 22- b(8μg/mL)	≤0.125	0.25	≤0.125	0.25	2	4	1	1	8	2
美罗培南 + 22-c(μg/mL)	2	1	1	0.5	4	4	2	4	2	2
比阿培南 + 22-c(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.25	≤0.125	0.5	2	0.5	0.5	2	1
美罗培南 + 22- d(8μg/mL)	0.5	4	16	8	8	8	8	4	8	4
比阿培南 + 22- d(8μg/mL)	0.5	≤0.125	0.5	0.5	1	4	1	1	4	1
美罗培南 + 23-a(8μg/mL)	1	8	8	2	4	4	2	4	8	4

比阿培南 + 23-a(8μg/mL)	0.5	0.25	0.25	0.5	1	1	0.5	0.5	2	1
美罗培南 + 23- b(8μg/mL)	1	8	8	2	4	4	2	4	8	4
比阿培南 + 23- b(8μg/mL)	1	0.5	1	≤0.125	1	2	0.5	0.5	4	2
美罗培南 + 23-c(8μg/mL)	2	1	4	0.25	2	2	1	2	4	4
比阿培南 + 23-c(8μg/mL)	0.25	0.5	0.25	≤0.125	0.5	2	0.25	0.25	2	1
美罗培南 + 23- d(8μg/mL)	1	16	16	8	4	4	2	4	8	4
比阿培南 + 23- d(8μg/mL)	0.25	0.5	0.25	0.25	2	2	0.5	0.5	4	2
美罗培南 + 24-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	0.5	2	2	1	2	8	2
比阿培南 + 24-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	≤0.125	0.25	0.5	0.25	0.25	2	1
美罗培南 + 24- b(8μg/mL)	≤0.125	16	16	64	16	8	8	8	16	8
比阿培南 + 24- b(8μg/mL)	≤0.125	0.5	0.25	0.5	1	4	1	1	8	2
美罗培南 + 25-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.25	1	4	4	2	4	8	4
比阿培南 + 25-a(8μg/mL)	0.25	≤0.125	≤0.125	0.25	0.5	1	0.5	0.25	4	1
美罗培南 + 25- b(8μg/mL)	0.25	16	16	64	32	16	8	16	16	8
比阿培南 + 25- b(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.25	0.5	4	8	2	2	16	8
美罗培南 + 26-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	1	4	8	2	2	8	2
比阿培南 + 26-a(8μg/mL)	0.25	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.5	4	0.5	0.5	2	0.5

美罗培南 + 26- b(8µg/mL)	≤0.125	4	4	32	16	16	16	16	16	8
比阿培南 + 26- b(8µg/mL)	0.25	0.25	0.5	0.25	2	8	2	2	8	4
美罗培南 + 27-a(8µg/mL)	8	1	16	1	8	4	2	4	8	4
比阿培南 + 27-a(8µg/mL)	1	≤0.125	0.25	≤0.125	1	1	0.25	0.5	2	1
美罗培南 + 27- b(8µg/mL)	4	1	8	1	4	4	2	4	16	2
比阿培南 + 27-b(8µg/mL l)	1	0.25	0.5	0.5	1	2	0.25	0.5	2	1
美罗培南 + 27-c(8µg/mL)	16	8	32	16	16	8	8	8	32	8
比阿培南 + 27-c(8µg/mL)	2	≤0.125	1	0.5	4	4	2	2	8	4
美罗培南 + 27- d(8µg/mL)	2	8	32	16	8	8	8	4	16	4
比阿培南 + 27- d(8µg/mL)	0.5	0.25	0.5	0.25	2	4	1	1	4	2
美罗培南 + 28-a(8µg/mL)	≤0.125	≤0.125	0.25	0.25	2	2	1	2	8	2
比阿培南 + 28-a(8µg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	≤0.125	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5
美罗培南 + 28- b(8µg/mL)	≤0.125	4	4	32	8	16	8	8	32	16
比阿培南 + 28- b(8µg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	0.25	1	4	0.5	1	8	4
美罗培南 + 29-a(8µg/mL)	≤0.125	2	4	8	4	8	1	2	16	4
比阿培南 + 29-a(8µg/mL)	0.25	≤0.125	0.25	≤0.125	≤0.125	0.5	≤0.125	≤0.125	2	0.25
美罗培南 + 29-d(8µg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	0.5	4	8	2	2	16	2

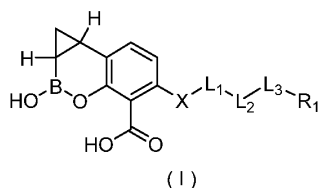
比阿培南 + 29-d(8μg/mL)	0.25	≤0.125	0.5	≤0.125	0.5	0.5	≤0.125	≤0.125	2	0.5
美罗培南 + 30-a(8μg/mL)	≤0.125	32	16	128	8	16	2	4	16	4
比阿培南 + 30-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	1	0.5	0.5	≤0.125	≤0.125	2	0.5
美罗培南 + 30- b(8μg/mL)	≤0.125	>128	128	>128	16	16	4	8	16	8
比阿培南 + 30- b(8μg/mL)	0.5	1	2	4	1	2	0.5	0.5	4	2
美罗培南 + 31-a(8μg/mL)	4	2	16	2	4	4	2	4	8	2
比阿培南 + 31-a(8μg/mL)	1	0.5	0.5	≤0.125	1	2	0.25	0.5	4	1
美罗培南 + 31- b(8μg/mL)	4	16	64	32	16	16	16	8	32	8
比阿培南 + 31- b(8μg/mL)	0.25	0.5	1	≤0.125	1	4	0.5	1	8	2
美罗培南 + 32-c(8μg/mL)	≤0.125	1	1	4	4	8	2	4	16	4
比阿培南 + 32-c(8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	1	0.25	0.25	1	≤0.125	≤0.125	2	0.25
美罗培南 + 32- d(8μg/mL)	≤0.125	64	64	>128	8	16	8	4	16	4
比阿培南 + 32- d(8μg/mL)	0.25	0.25	0.25	1	0.5	2	0.25	0.25	4	1
美罗培南 + 33-a(8μg/mL)	≤0.125	0.25	0.5	0.5	8	16	4	4	16	2
比阿培南 + 33-a(8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	0.5	≤0.125	0.25	0.5	0.25	≤0.125	1	0.25
美罗培南 + 33- b(8μg/mL)	≤0.125	4	4	8	8	8	4	8	16	8
比阿培南 + 33- b(8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	0.5	≤0.125	0.5	2	0.25	≤0.125	4	1

美罗培南 + 34-a(8μg/mL)	0.25	1	4	4	32	32	32	32	32	32
比阿培南 + 34-a(8μg/mL)	0.5	0.5	≤0.125	0.5	8	8	4	4	16	16
美罗培南 + 34-b(8μg/mL)	0.5	>128	128	>128	128	128	64	32	128	64
比阿培南 + 34-b(8μg/mL)	0.5	2	2	8	8	16	8	8	16	16
美罗培南 + 35(8μg/mL)	≤0.125	0.12	0.5	0.5	8	16	2	4	16	4
比阿培南 + 35(8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	0.25	0.25	0.5	1	≤ 0.125	0.25	2	1
美罗培南 + 36(8μg/mL)	≤0.125	0.5	1	2	8	8	2	4	16	4
比阿培南 + 36(8μg/mL)	≤0.125	≤0.125	0.25	≤0.125	≤0.125	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	1	0.25
头孢吡肟 + VNRX5133(8 μg/mL)	0.25	1	1	1	16	32	32	32	128	64
美罗培南 + VNRX5133(8 μg/mL)	0.125	1	1	1	128	128	128	128	128	128
头孢吡肟	>128	>64	>128	>64	128	128	128	128	64	32
美罗培南	128	128	128	>128	>128	32	128	128	>128	64
比阿培南	32	8	4	16	16	32	32	32	32	64

如表 6 所示,对碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌株, 本发明化合物能够有效恢复抗生素头孢吡肟/美罗培南/比阿培南的活性。 VNRX5133+头孢吡肟/美罗培南基本上对所有鲍曼不动杆菌耐药菌株均无效 (MIC ≥ 32 μg/mL); 本发明化合物+美罗培南/比阿培南对所有耐药菌株均有效, 相对于 VNRX5133+ 5 头孢吡肟联用组合在活性和抑制谱上有显著优势。

权利要求

1. 式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



5 其中,

X 选自 S、S(=O) 和 S(=O)₂;

L₁ 选自单键、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

L₂ 选自单键、C₃₋₆ 环烷基和 4-9 元杂环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 4-9 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

10 L₃ 选自单键、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基和 4-9 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基或 4-9 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

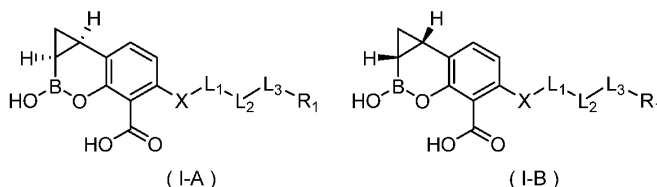
R₁ 选自 NH₂、、-NR_aC(=NH)R_b、-NR_aC(=NH)NR_{b1}R_{b2}、-C(=NH)R_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

15 R、R_a、R_b、R_{b1}、R_{b2} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、NH₂、OH 和 Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、4-9 元杂环烷基、部分不饱和 4-8 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=NH)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)₂ 和 N 的杂原子或杂原子团。

20 2. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自式 (I-A) 和 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

X、L₁、L₂、L₃ 和 R₁ 如权利要求 1 所定义。

25 3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R 分别独立地选自 R

选自 F、Cl、Br、OH、NH₂、CH₃、、 和 , 所述 CH₃、、 或  任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

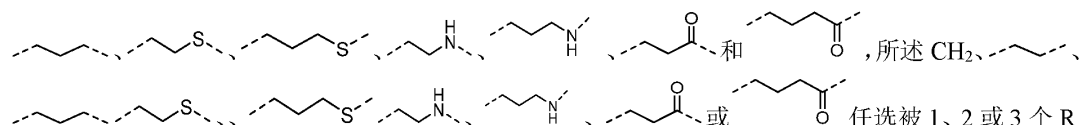
4. 根据权利要求 3 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R 分别独立地选自 F、Cl、

Br、OH、NH₂、CH₃、、、 和 。

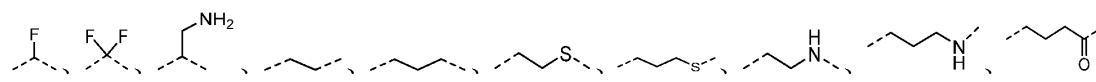
30 5. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₁ 选自单键、C₁₋₃ 烷

基、-C₁₋₃烷基-O-、-C₁₋₃烷基-S-、-C₁₋₃烷基-NH-和-C₁₋₃烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-O-、-C₁₋₃烷基-S-、-C₁₋₃烷基-NH-或-C₁₋₃烷基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

6. 根据权利要求 5 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₁ 选自单键、CH₂、、

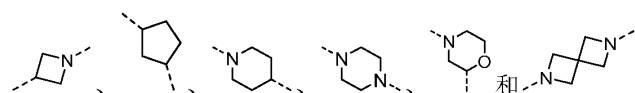
5 , 所述 CH₂、、 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

7. 根据权利要求 6 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₁ 选自单键、CH₂、、

 和 。

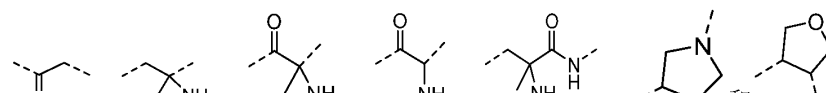
10 8. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₂ 选自单键、环丁烷基、环戊烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基, 所述环丁烷基、环戊烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

9. 根据权利要求 8 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₂ 选自单键、、

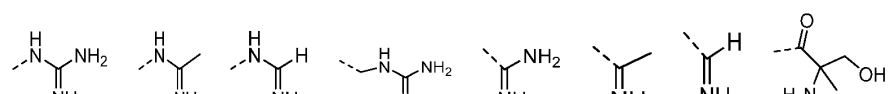
15 。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₃ 选自单键、C(=O)、C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-C(=O)-和-C₁₋₃烷基-C(=O)NH-, 所述 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-C(=O)-或-C₁₋₃烷基-C(=O)NH-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

11. 根据权利要求 10 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, L₃ 选自单键、C(=O)、

20 。

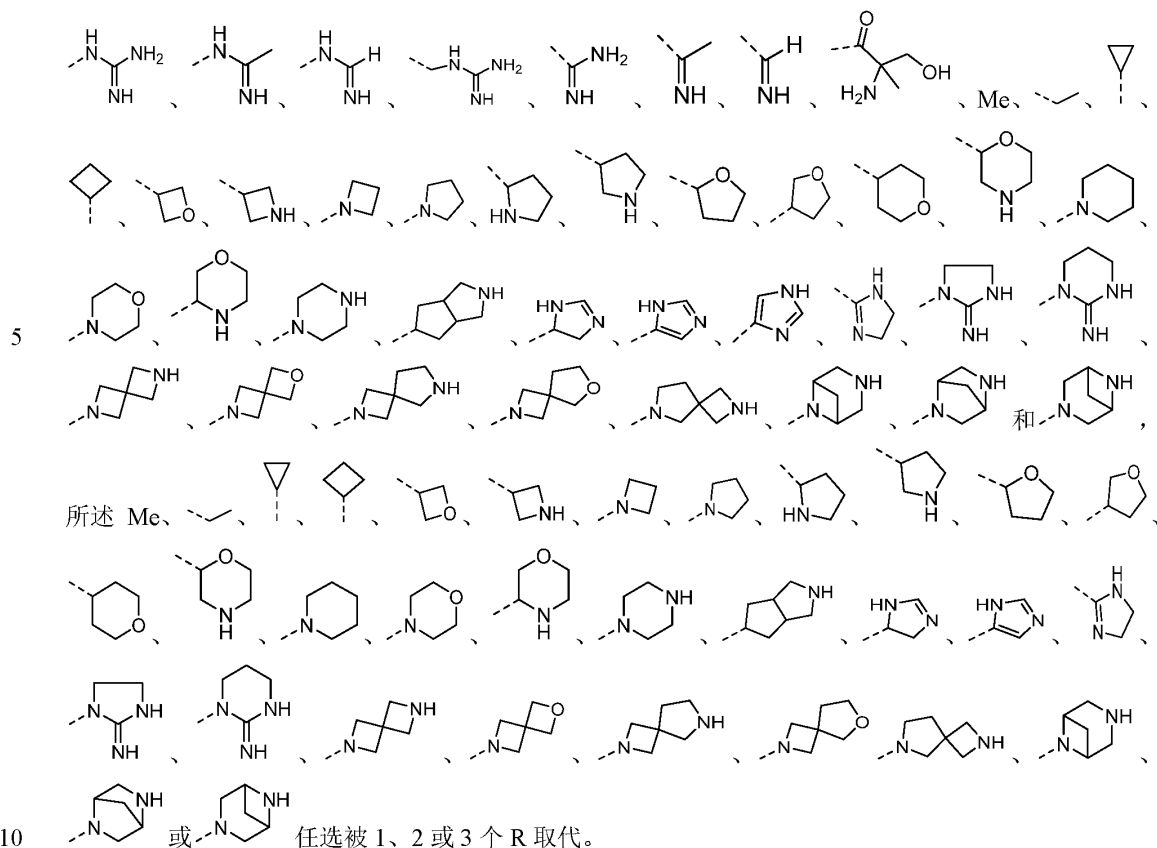
12. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 NH₂、、

、C₁₋₃烷基、环丙烷基、环丁烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、八氢环戊二烯[c]吡咯基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑啉-2-

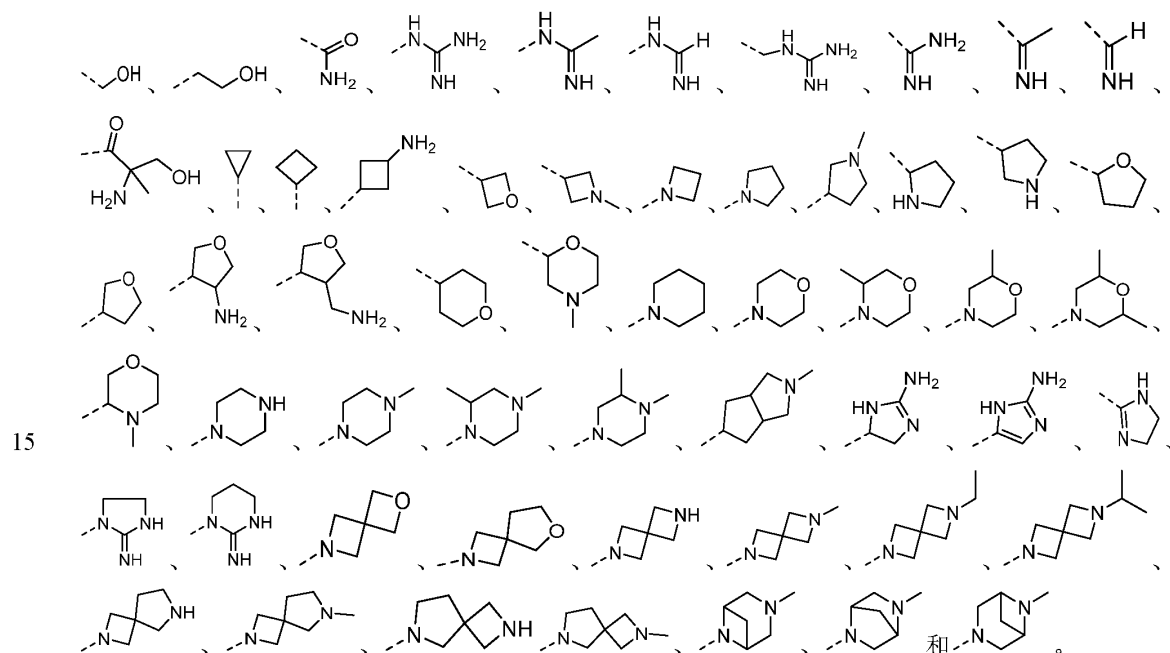
25 亚胺基、四氢嘧啶-2(1H)-亚胺基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基和 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基, 所述 C₁₋₃烷基、环丙烷基、环丁烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、八氢环戊二烯[c]吡咯基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、咪唑啉-2-亚胺基、四氢嘧啶-2(1H)-亚胺基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,6-二氮杂螺

[3.4]辛烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基或 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

13. 根据权利要求 12 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_1 选自 NH_2 、、

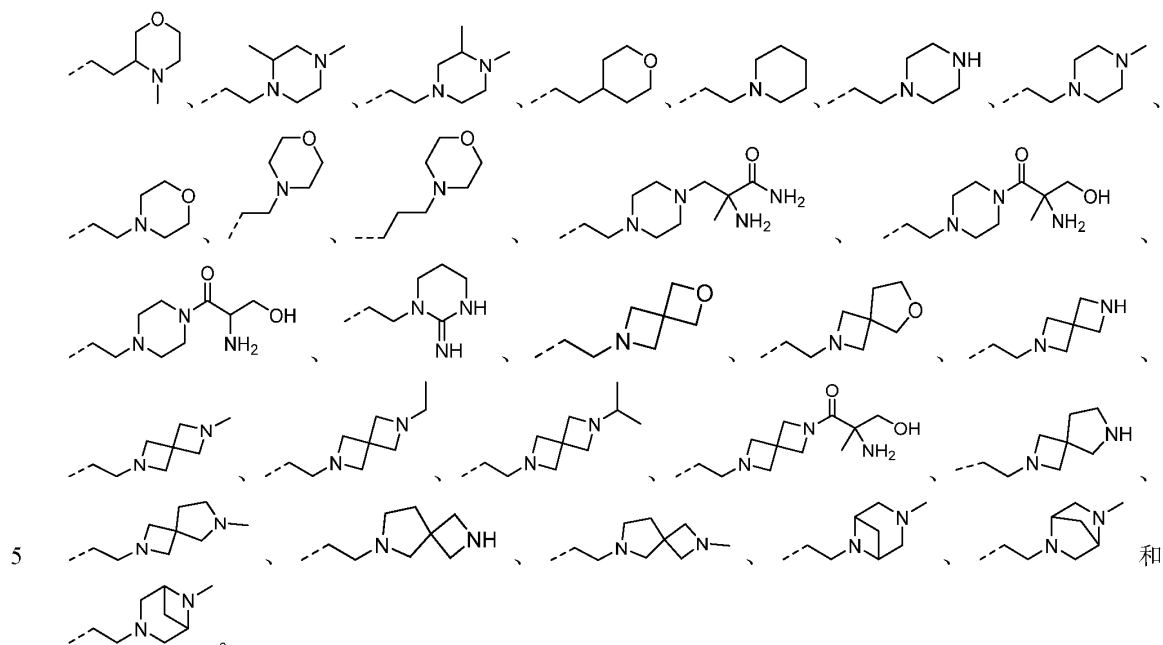


14. 根据权利要求 13 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_1 选自 NH_2 、Me、 CF_3 、

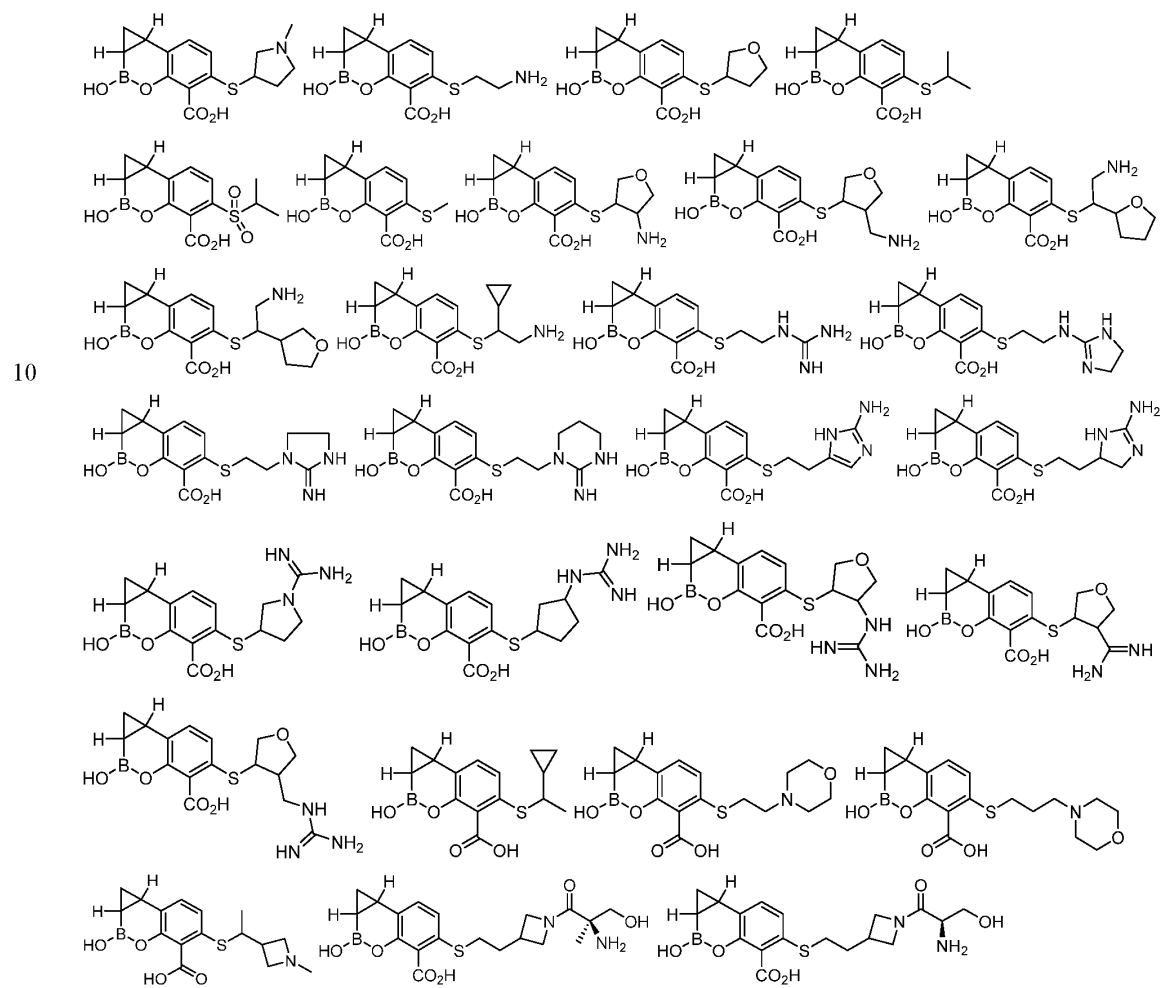


结构单元 $\text{---L}_1\text{---L}_2\text{---L}_3\text{---R}_1$ 选自 Me 、 CF_3 、、、、、、



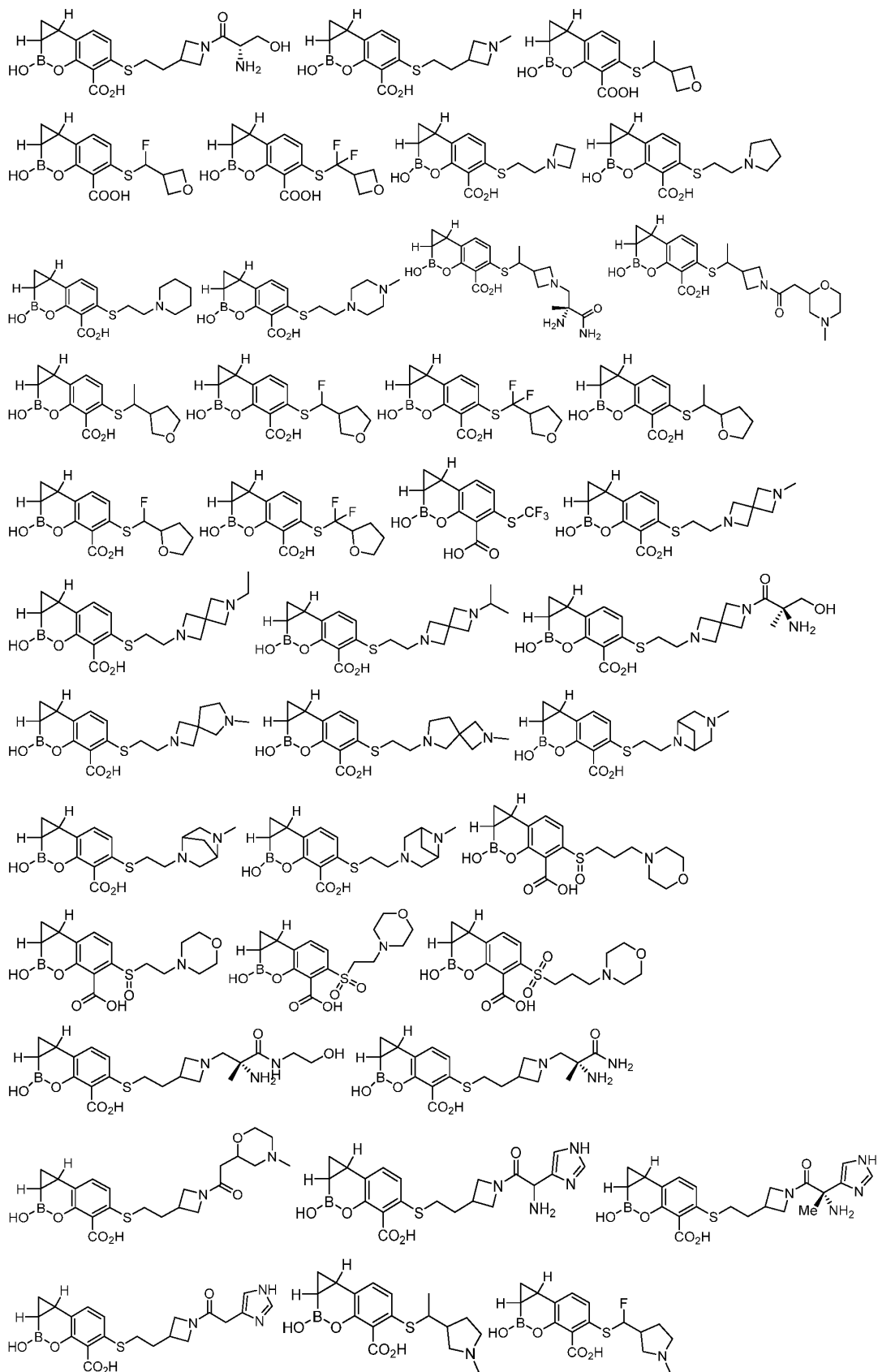


16. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



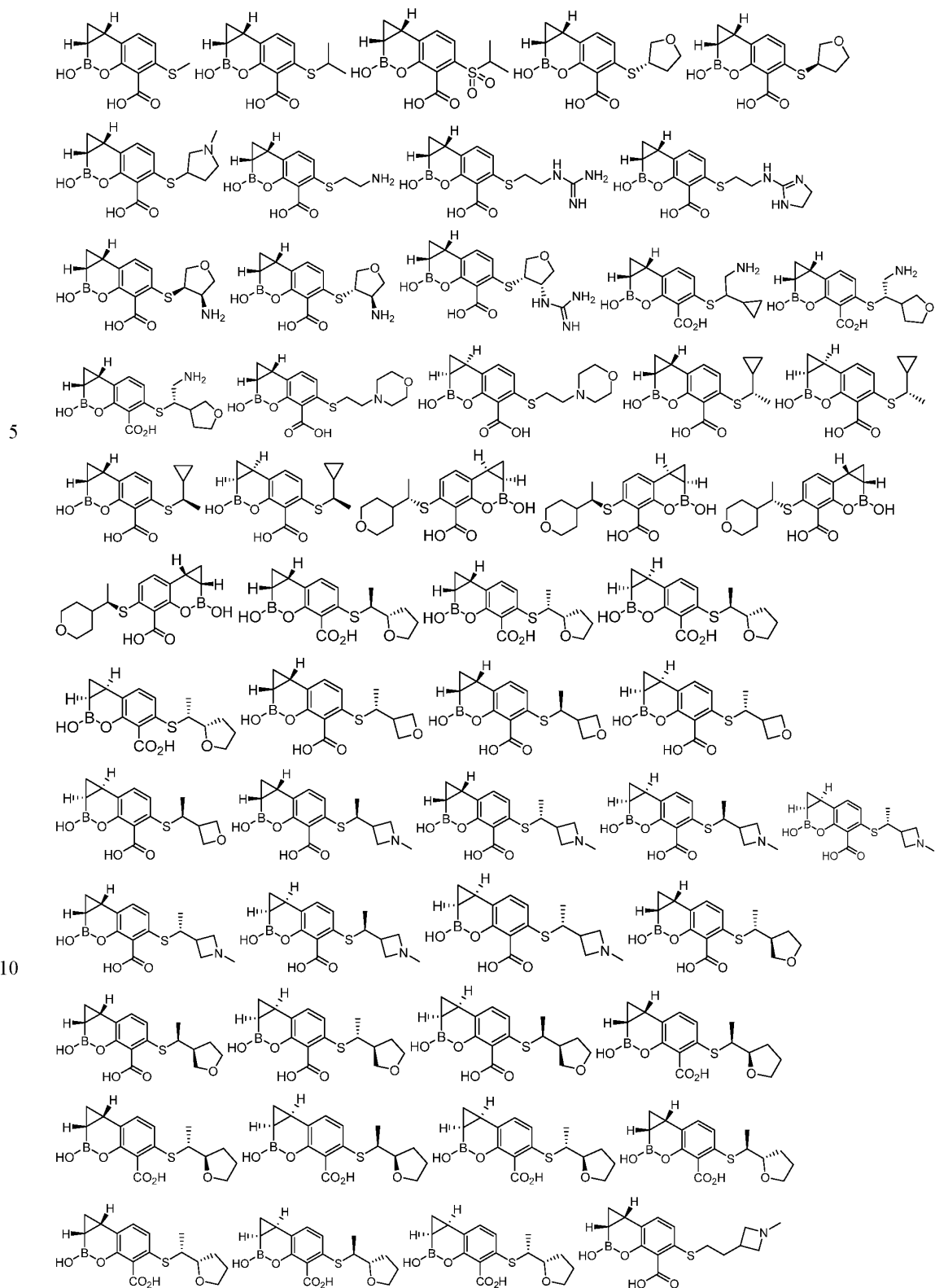
5

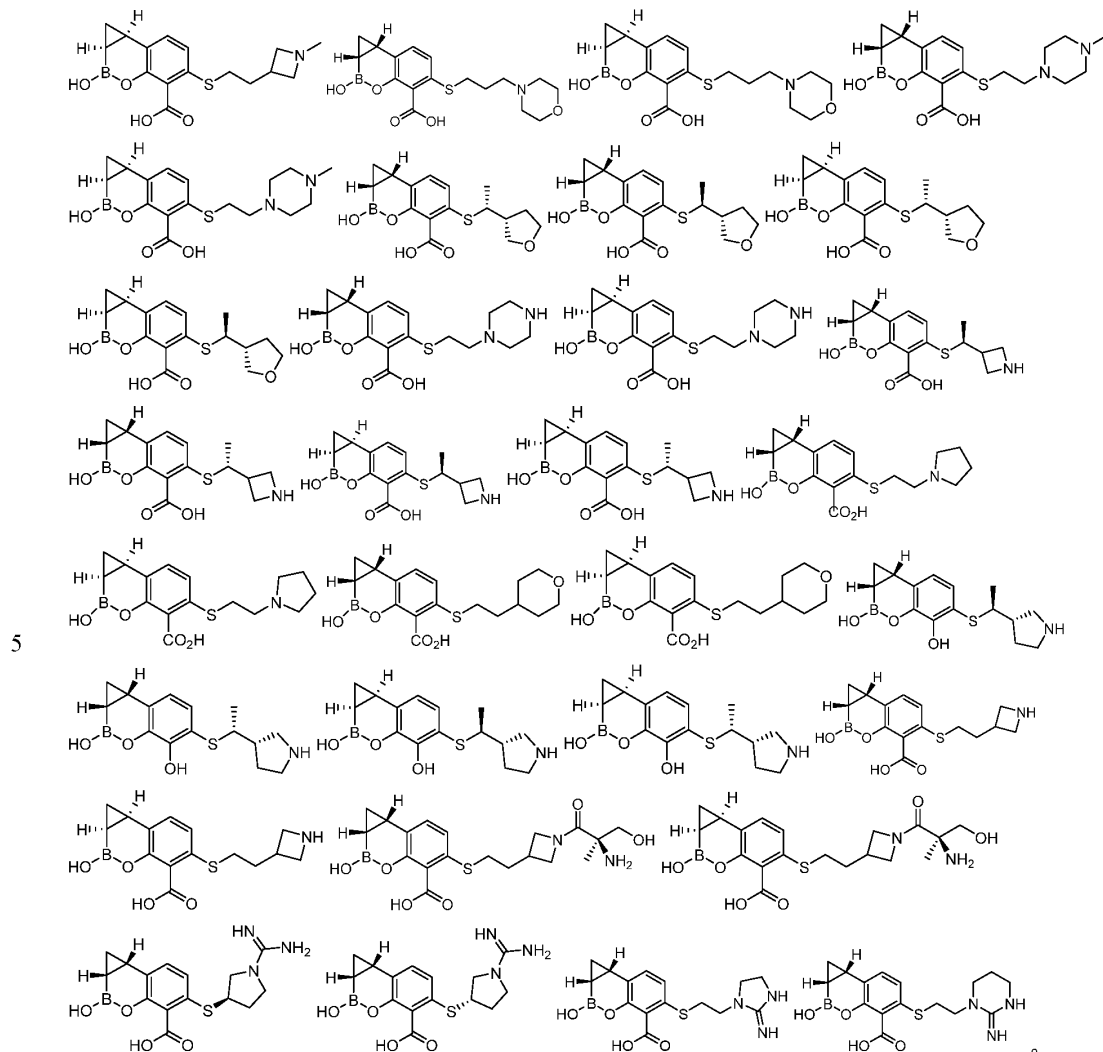
10





17. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自





18. 权利要求 1-17 任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备治疗细菌感染类疾病药物中的用途。
19. 根据权利要求 18 所述的用途，其特征在于，进一步包括权利要求 1-17 任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐与其余 β 内酰胺类抗生素的联合。
20. 根据权利要求 19 所述的用途，其特征在于，所述 β 内酰胺类抗生素选自青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类抗生素或其组合。
21. 根据权利要求 20 所述的用途，其特征在于，所述青霉素类选自耐酸青霉素、耐酶青霉素、氨苄西林、阿莫西林、匹氨西林、羧苄西林、磺苄西林、替卡西林、呋苄西林、阿洛西林和哌拉西林；
- 任选地，所述头孢菌素类选自头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑林、头孢呋辛、头孢孟多、头孢克洛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢三秦、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢吡肟、头孢匹罗和头孢洛扎；
22. 任选地，所述碳青霉烯类选自亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南、厄他培南和法罗培南；
23. 任选地，所述单环 β -内酰胺类选自氨曲南。