

杂环取代的嘧啶并吡喃类化合物及其应用

本发明主张如下优先权：

CN202310290481.3，申请日：2023 年 03 月 23 日；
CN202311634664.9，申请日：2023 年 11 月 30 日；
CN202410309827.4，申请日：2024 年 03 月 18 日。

技术领域

本发明涉及一类哌嗪桥环取代的嘧啶并吡喃类化合物及其应用，具体涉及式(I'')、(I')或式(I)所示化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐。

背景技术

KRAS 是最常见的致癌突变基因，大约 1/7 的癌症中会发生 KRAS 突变。KRAS 突变/KRAS 扩增最常见于结直肠癌(美国：~45%，中国：~49%)，胰腺癌(美国：~90%，中国：~87%)，非小细胞肺癌(美国：~35%，中国：~13%)。其中以 KRAS^{G12D}、KRAS^{G12V} 和 KRAS^{G12C} 占比最多。

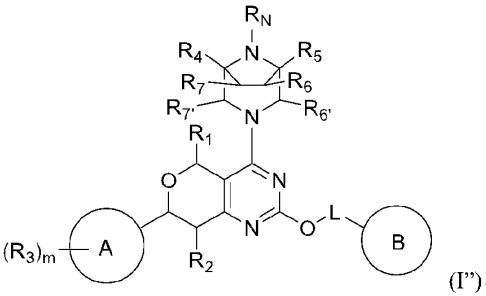
KRAS 是一种鼠类肉瘤病毒癌基因，是 RAS 蛋白中的重要一员。KRAS 好像分子开关，当其功能正常时能调控细胞生长的路径；KRAS 基因突变后，可以不依赖于上游生长因子受体信号，独立向下游通路传输生长和增殖信号，造成不受控制的细胞生长和肿瘤进展。同时 KRAS 基因是否有突变，也是肿瘤预后的一个重要指标。

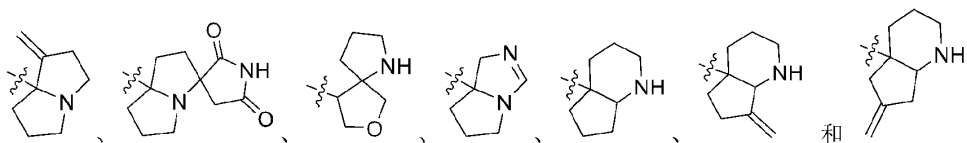
目前，直接靶向 KRAS 突变的小分子主要集中在 KRAS^{G12C} 领域。其中，Amgen 公司的 AMG510 和 Mirati Therapeutics 的 MRTX849 均已获批上市，对 KRAS^{G12C} 突变的肿瘤患者都展现出了良好的治疗效果。而 MRTX1133 作为针对 KRAS^{G12D} 突变的小分子药物，目前已进入临床 I 期，其在临床前表现出优秀的抗肿瘤特性。但该类化合物仍然存在一些问题，KRAS^{G12D} 突变的肿瘤患者也还没有从精准医疗中获益，继续开发靶向 KRAS^{G12D} 的小分子抑制剂仍然具有重要意义。

本发明公开了一系列靶向 KRAS^{G12D} 的小分子抑制剂及其制备方法。

发明内容

在某些方面中，本公开提供了式(I'')所示的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐：





其中环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代；

L 选自 $-C(R_{L1}R_{L2})-$ ，其中 R_{L1} 和 R_{L2} 分别独立地选自 H、D 和 C_{1-3} 烷基；

R_1 和 R_2 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN；

各 R_3 独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

各 R_a 独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $=NO(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

或者， R_6 和 R_7 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基；

各 R_b 独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ ；

R_8 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

或者， R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基，其中所述 C_{3-5} 环烷基和 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代；

R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b3}R_{b4}$ 和 $-CH_2R_c$ ；

各 R_{10} 独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 、 $-NH-C(=O)-R_d$ 、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代，并且所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{s1} 取代；

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代；

或者， R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基，其中所述 3-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代；

R_{b3} 和 R_{b4} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代；

或者， R_{b3} 和 R_{b4} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基，其中所述 3-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代；

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-(C=O)NR_{c1}R_{c2}$ 、 $-O(C=O)NR_{c1}R_{c2}$ 、 $-NR_{c0}(C=O)R_{c1}$ 和 $-NR_{c0}(C=O)NR_{c1}R_{c2}$ ；

R_{c0} 、 R_{c1} 和 R_{c2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基；

R_d 选自 C_{1-3} 烷基；

R_{e1} 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；

R_{e2} 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 $-S(=O)_2-$

(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{s1} 取代，并且其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{s2} 取代；

或者，两个或者两个以上 R_{e2} 与他们相连的碳原子一起形成 C₆ 芳基或者 5 或 6 元杂芳基；

R_{s1} 选自氧代、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、CN、C₁₋₆ 烷氧基、-S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)和-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂；

R_{s2} 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、CN、C₁₋₆ 烷氧基、-S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)和-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂；和

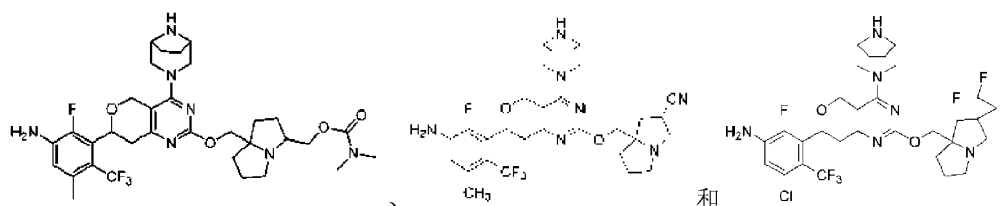
m 选自 0、1、2、3、4 和 5；

条件是，

1)当环 B 选自 ，所述  被 1 个 R₁₀ 取代，R₁₀ 为 F 时，R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R_{6'}和 R_{7'}至少有一个不为 H；

2)当环 B 选自 ，所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R₁₀ 取代时，R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R_{6'}和 R_{7'}至少有一个不为 H；和

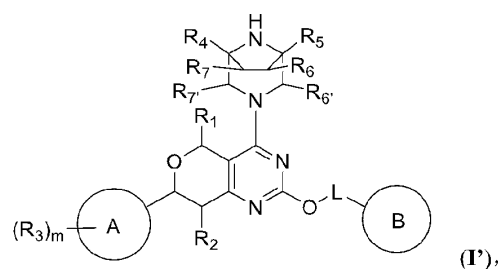
3)所述化合物不为



在某些实施方案中，R_N 为 H。

在某些实施方案中，R_N 为任选被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C₁₋₃ 烷基。

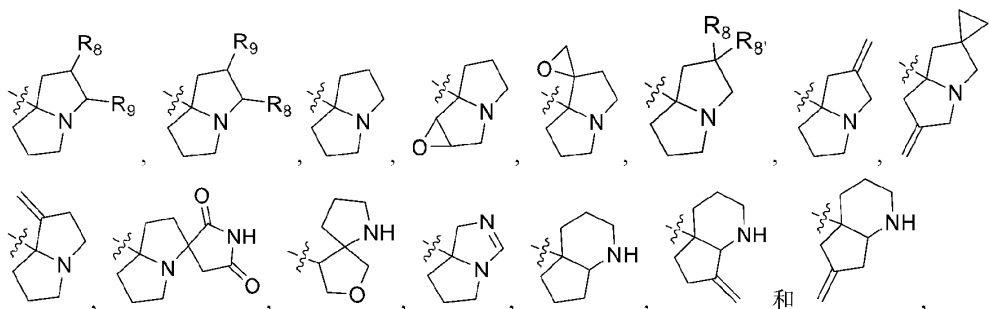
本发明提供了式 (I') 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中，

环 A 选自 C₆ 芳基和 5-6 元杂芳基；

环 B 选自



所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R₁₀ 取代；

L 选自 -CH₂-, 所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 D 取代；

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN；

各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

各 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I；

R₄、R₅、R₆、R₇、R_{6'} 和 R_{7'} 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)-R_d、-C(=O)-NR_{b1}R_{b2} 和 =NO(C₁₋₃ 烷基)，所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

或者，R₆ 和 R₇ 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基；

各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷氧基和 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2}；

R₈ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

或者，R₈ 和 R_{8'} 与他们相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基，所述 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₁₀ 取代；

R₉ 选自 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2} 和 -CH₂R_c；

各 R₁₀ 分别独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、-S-R_d、-S(=O)-R_d、-S(=O)₂-R_d 和 -NH-C(=O)-R_d，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 取代；

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

或者，R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基；

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、-O(C=O)NR_{c1}R_{c2}、-NR_{c0}(C=O)R_{c1} 和 -NR_{c0}(C=O)NR_{c1}R_{c2}；

R_{c0}、R_{c1} 和 R_{c2} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基；

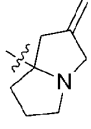
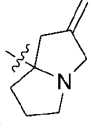
R_d 选自 C₁₋₃ 烷基；

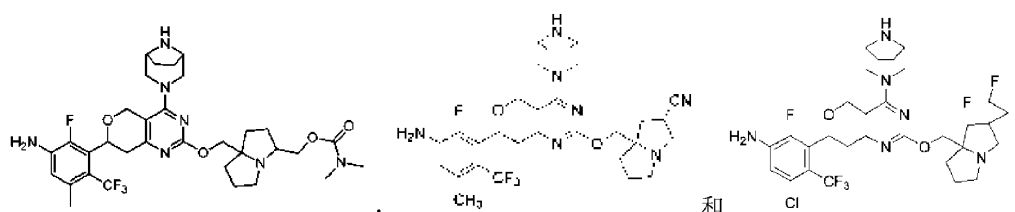
R_e 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；

m 选自 0、1、2、3、4 和 5；

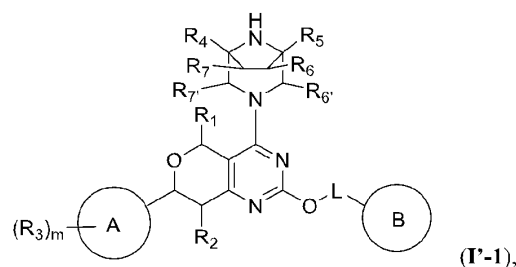
条件是，

1) 当环 B 选自 ，所述  被 1 个 R₁₀ 取代，R₁₀ 为 F 时，R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R_{6'} 和 R_{7'} 至少有一个不为 H；

- 2) 当环 B 选自 , 所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H; 和
- 3) 化合物不为



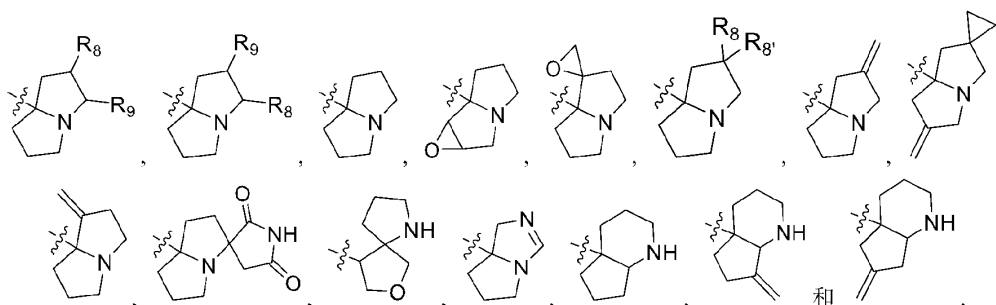
本发明还提供了式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自 C_6 芳基;

环 B 选自



所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代;

L 选自 $-CH_2-$, 所述 $-CH_2-$ 任选被 1 或 2 个 D 取代;

R_1 和 R_2 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN;

各 R_3 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代;

各 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I;

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $=NO(C_{1-3} \text{ 烷基})$, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代;

或者, R_6 和 R_7 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基;

各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$;

R_8 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代;

或者, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基, 所述 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代;

R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $-CH_2R_c$;

各 R_{10} 分别独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、二 C_{1-3} 烷基、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 和 $-NH-C(=O)-R_d$, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 取代;

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

或者, R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基;

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-O(C=O)NR_{c1}R_{c2}$ 、 $-NR_{c0}(C=O)R_{c1}$ 和 $-NR_{c0}(C=O)NR_{c1}R_{c2}$;

R_{c0} 、 R_{c1} 和 R_{c2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基;

R_d 选自 C_{1-3} 烷基;

R_e 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、二 C_{1-3} 烷基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基;

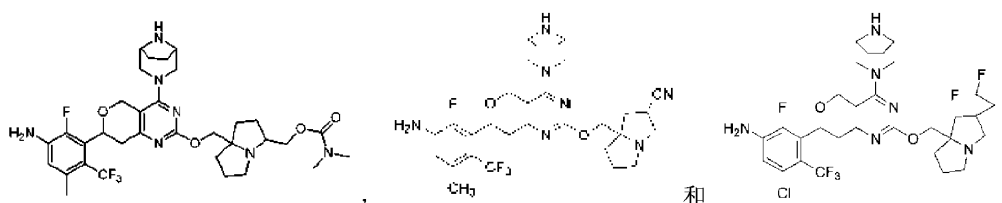
m 选自 0、1、2、3、4 和 5;

条件是,

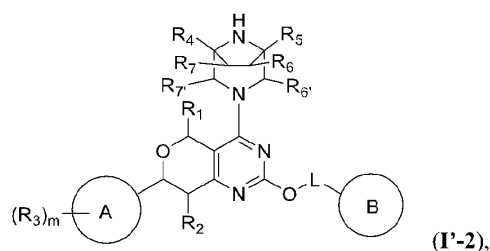
1) 当环 B 选自  , 所述  被 1 个 R_{10} 取代, R_{10} 为 F 时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H;

2) 当环 B 选自  , 所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H; 和

3) 化合物不为



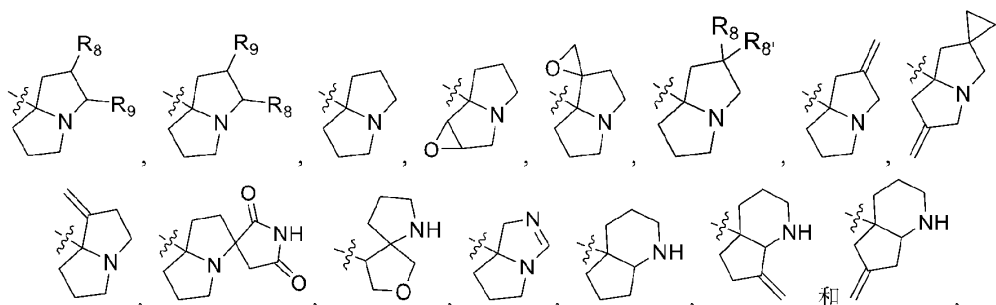
本发明还提供了式 (I'-2) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自 5 元杂芳基；

环 B 选自



所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R₁₀ 取代；

L 选自 -CH₂-, 所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 D 取代；

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN；

各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

各 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I；

R₄、R₅、R₆、R₇、R_{6'} 和 R_{7'} 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)-R_d、-C(=O)-NR_{b1}R_{b2} 和 =NO(C₁₋₃ 烷基)，所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

或者，R₆ 和 R₇ 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基；

各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷氧基和 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2}；

R₈ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

或者，R₈ 和 R_{8'} 与他们相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基，所述 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₁₀ 取代；

R₉ 选自 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2} 和 -CH₂R_c；

各 R₁₀ 分别独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、-S-R_d、-S(=O)-R_d、-S(=O)₂-R_d 和 -NH-C(=O)-R_d，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 取代；

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

或者，R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基；

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、-O(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-NR_{C0}(C=O)R_{C1} 和 -NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}；

R_{C0}、R_{C1} 和 R_{C2} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基；

R_d 选自 C₁₋₃ 烷基；

R_e 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基氨基、二 C₁₋₃ 烷基氨基、CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；

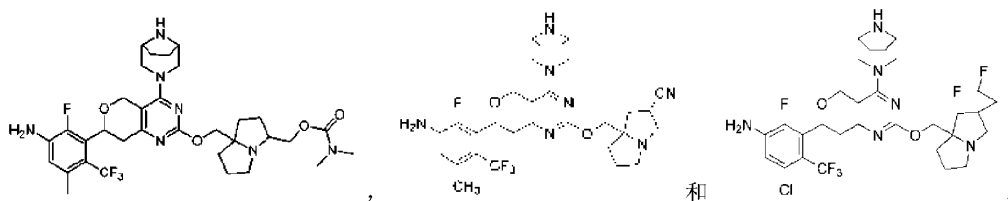
m 选自 0、1、2、3、4 和 5；

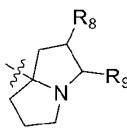
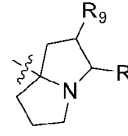
条件是，

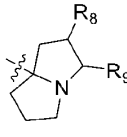
1) 当环 B 选自 ，所述  被 1 个 R_{10} 取代， R_{10} 为 F 时， R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H；

2) 当环 B 选自 ，所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代时， R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H；和

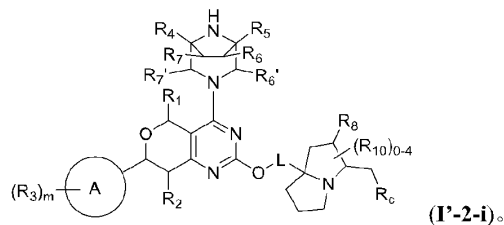
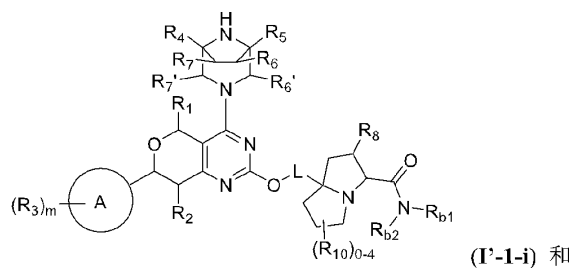
3) 化合物不为



在本发明地一些方案中，环 B 选自  和 ，所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代。

在本发明地一些方案中，环 B 选自 ，所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代。在一些实施方案中，环 B 未无取代的。在一些实施方案中，环 B 被 1 或 2 个 R_{10} 取代。在一些实施方案中，环 B 被 1 个 R_{10} 取代。在一些实施方案中，环 B 被 2 个 R_{10} 取代。

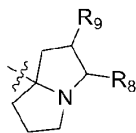
在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-1-i) 和 (I'-2-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

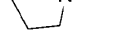


在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自

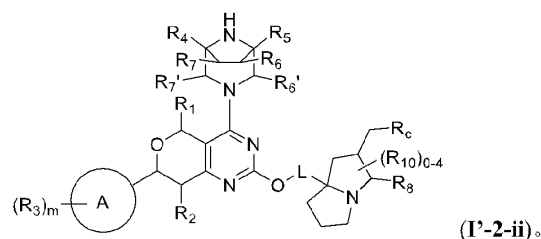
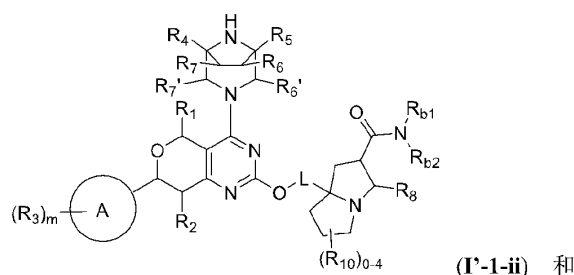
式 (P-1-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，本发明式 (P-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (P-2-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。



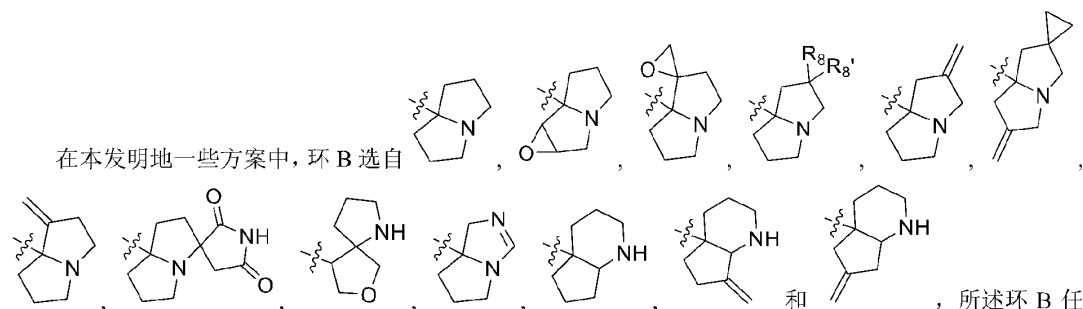
在本发明地一些方案中，环 B 选自 ，所述环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 为无取代的。在一些实施方案中，环 B 被 1 或 2 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 被 1 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 被 2 个 R₁₀ 取代。

在本发明地一些方案中，本发明式 (P-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (P-1-ii) 和 (P-2-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



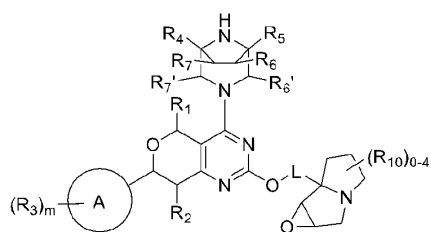
在本发明地一些方案中，本发明式 (P-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (P-1-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，本发明式 (P-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (P-2-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

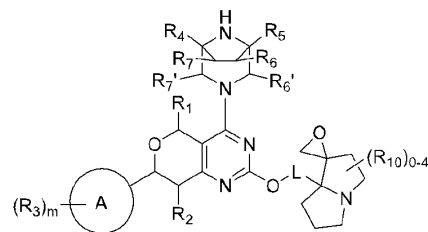


选被 1、2、3 或 4 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 是无取代的。在一些实施方案中，环 B 被 1 或 2 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 被 1 个 R₁₀ 取代。在一些实施方案中，环 B 被 2 个 R₁₀ 取代。

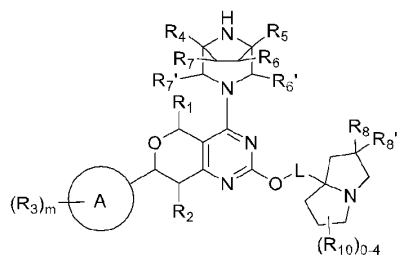
在本发明地一些方案中，本发明式 (P-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (P-3)、(P-4)、(P-5)、(P-6)、(P-7)、(P-8)、(P-9)、(P-10)、(P-11)、(P-12) 和 (P-13) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



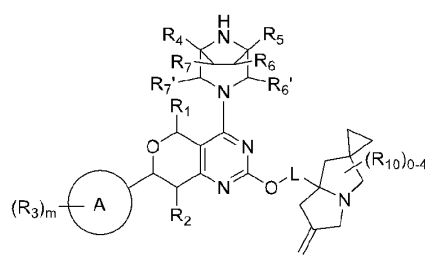
(I'-3),



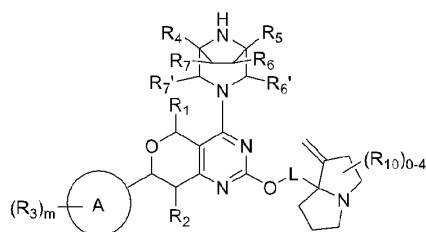
(I'-4),



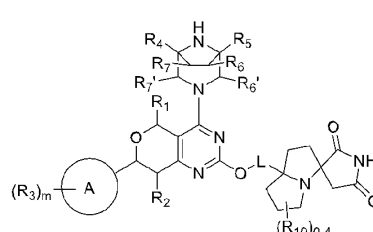
(I'-5),



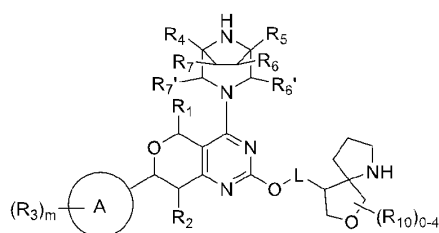
(I'-6),



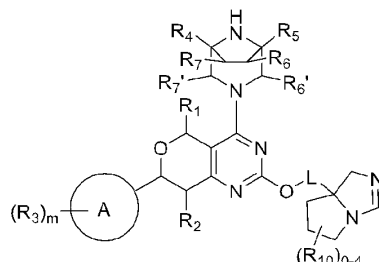
(I'-7),



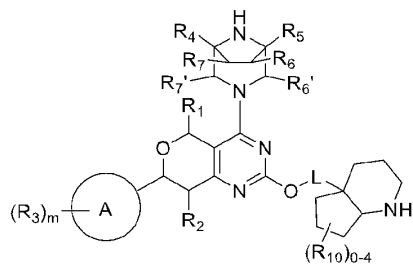
(I'-8),



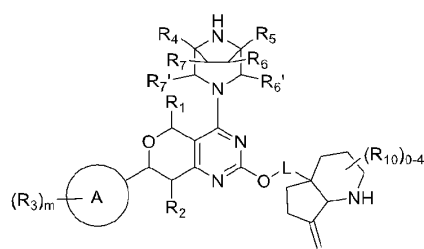
(I'-9),



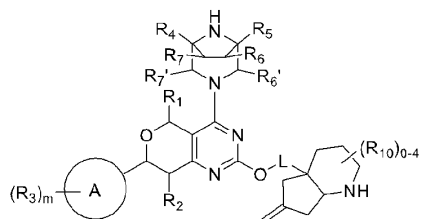
(I'-10),



(I'-11),

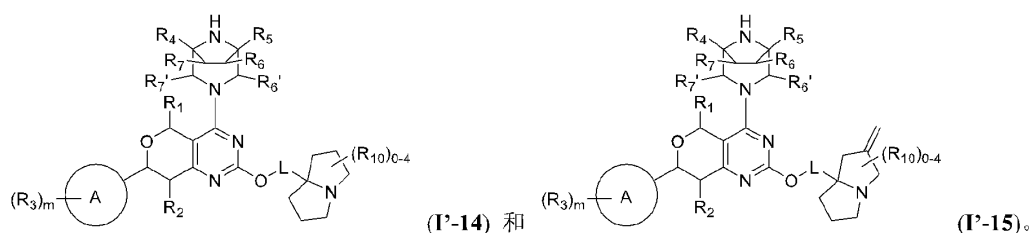


(I'-12) 和



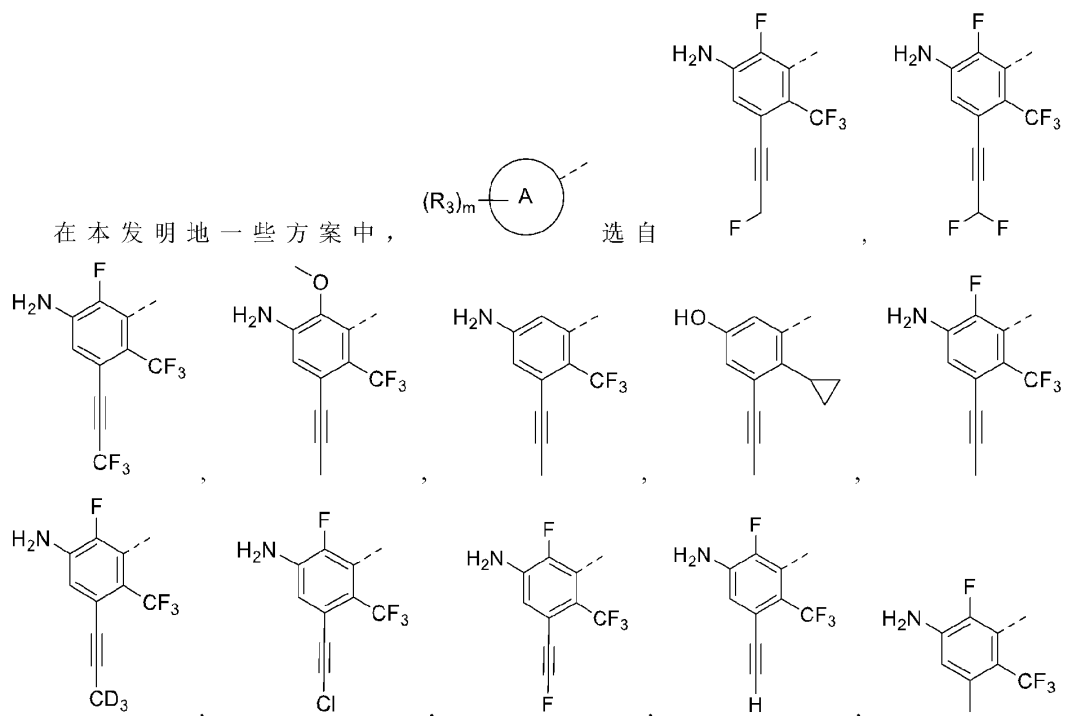
(I'-13)。

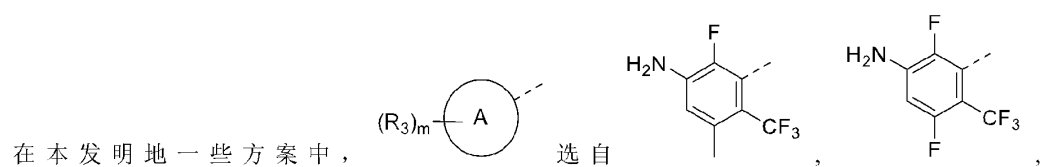
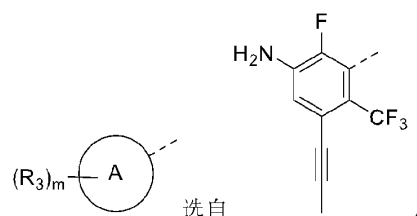
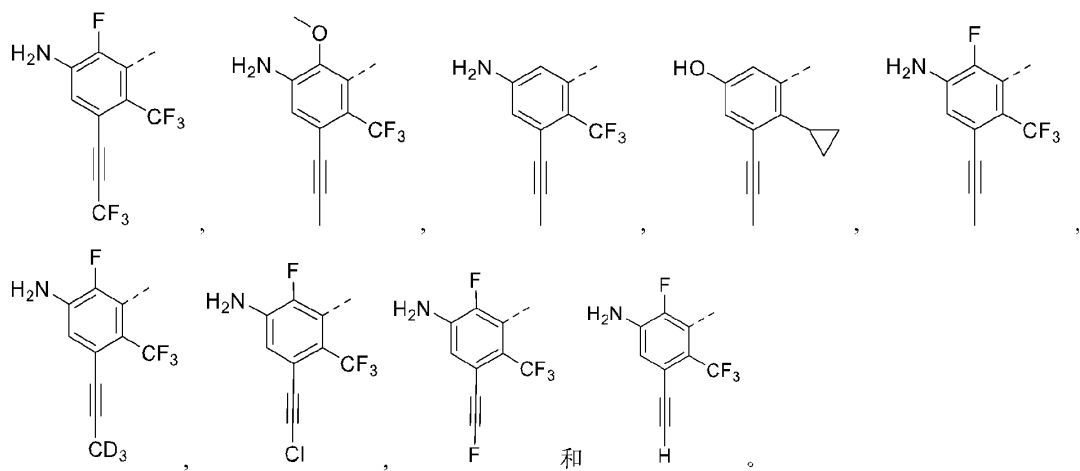
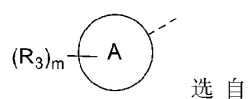
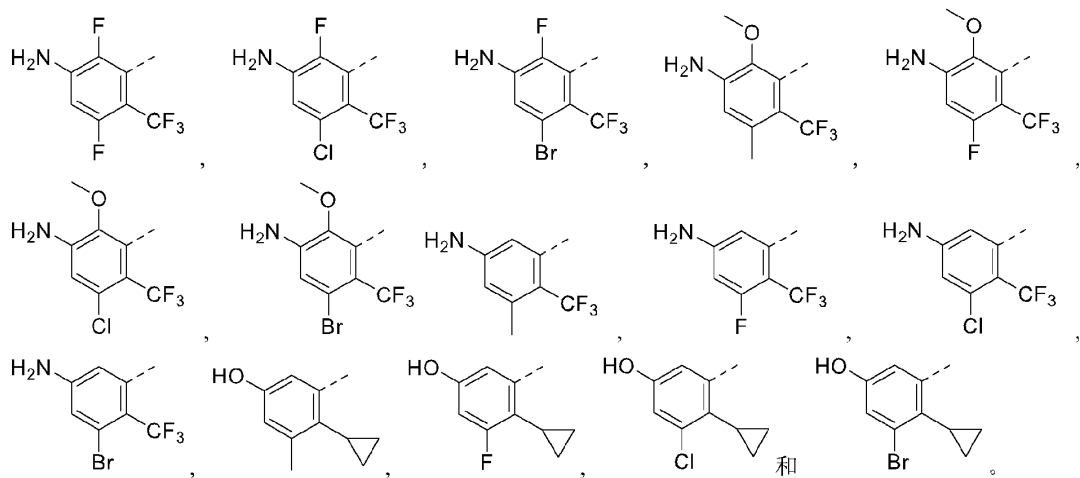
在本发明地一些方案中, 本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I'-14) 和 (I'-15) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

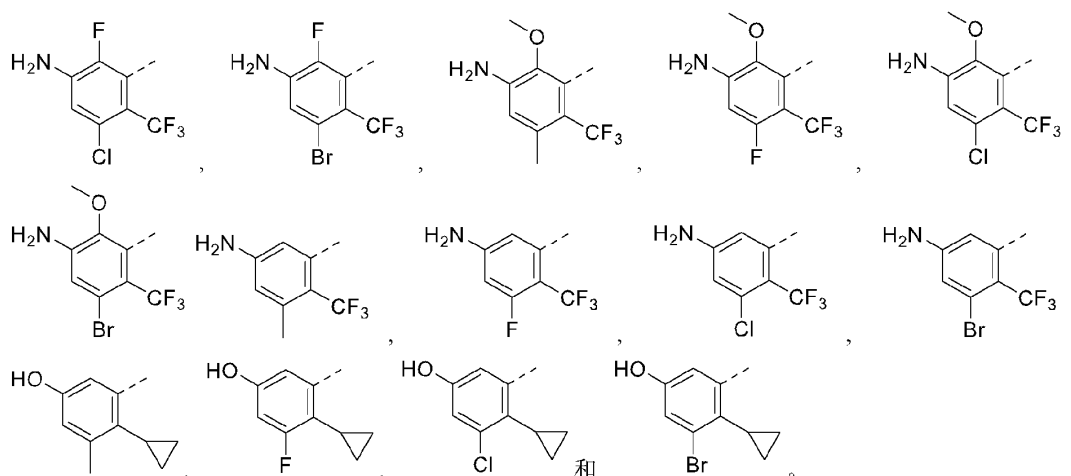


在本发明地一些方案中, 环 A 选自苯基, 所述苯基至少被 1 个 R_3 取代, 各 R_3 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_3 取代。

在本发明地一些方案中, 环 A 选自苯基, 所述苯基至少被 1 个 R_3 取代, 各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中, 环 A 选自苯基, 所述苯基被 2 个 R_3 取代, 各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中, 环 A 选自苯基, 所述苯基被 3 个 R_3 取代, 各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中, 环 A 选自苯基, 所述苯基被 4 个 R_3 取代, 各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。







在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基（例如吡啶基），所述 5-6 元杂芳基至少被 1 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基（例如吡啶基），所述 5-6 元杂芳基至少被 1 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基（例如吡啶基），所述 5-6 元杂芳基被 2 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基（例如吡啶基），所述 5-6 元杂芳基被 3 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基（例如吡啶基），所述 5-6 元杂芳基被 4 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。

在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基至少被 1 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

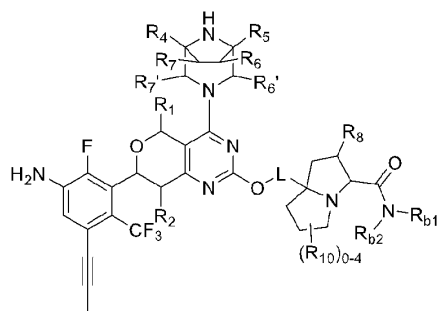
在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基至少被 1 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基被 2 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基被 3 个 R₃ 取代，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、—C≡CCH₃、—C≡CCH₂F、—C≡CCHF₂、—C≡CCF₃、—C≡CCD₃、—C≡CH、—C≡CCl、—C≡CF 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基被 4 个 R₃ 取代，各

R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。

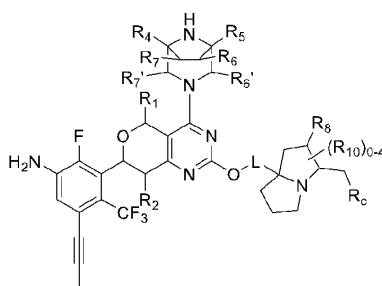
在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基至少被 1 个 R_3 取代，各 R_3 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基至少被 1 个 R_3 取代，各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基被 2 个 R_3 取代，各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基被 3 个 R_3 取代，各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基被 4 个 R_3 取代，各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。

在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-1'-i) 和 (I'-2'-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I'-1'-i) 和

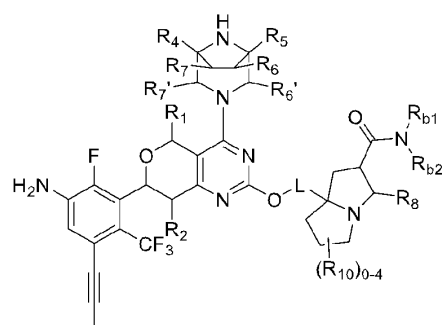


(I'-2'-i)。

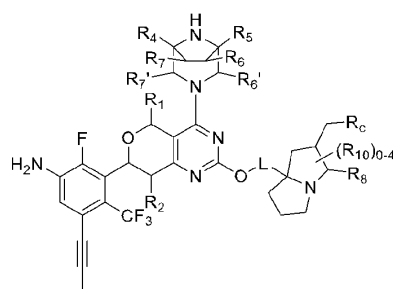
在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-1'-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-2'-i) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-1'-ii) 和 (I'-2'-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I'-1'-ii) 和

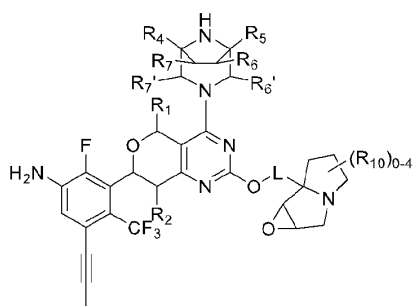


(I'-2'-ii)。

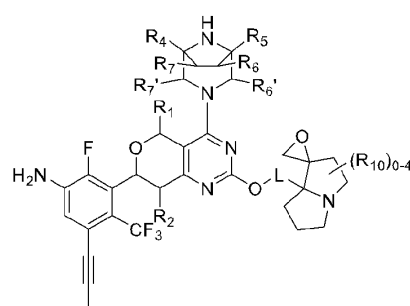
在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-1'-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-2'-ii) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

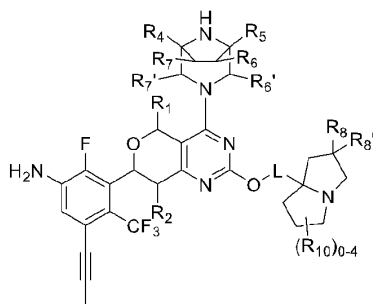
在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-3'), (I'-4'), (I'-5'), (I'-6'), (I'-7'), (I'-8'), (I'-9'), (I'-10'), (I'-11'), (I'-12') 和 (I'-13') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



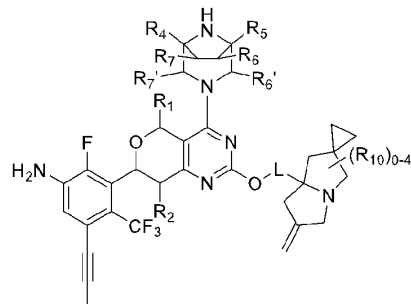
(I'-3'),



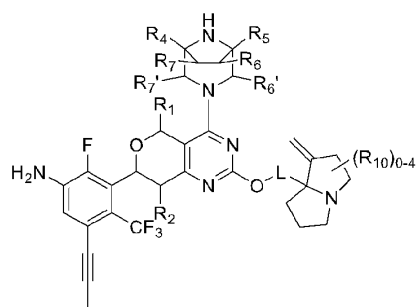
(I'-4'),



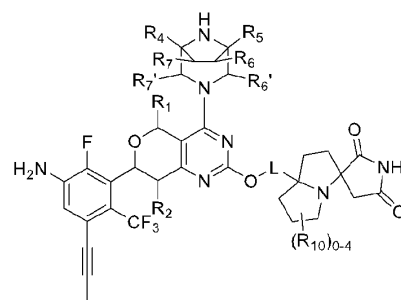
(I'-5'),



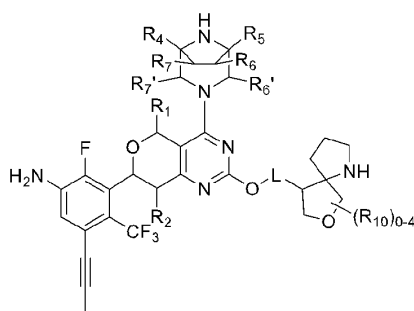
(I'-6'),



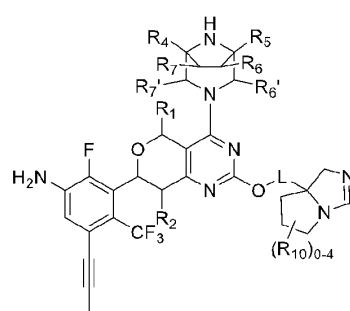
(I'-7'),



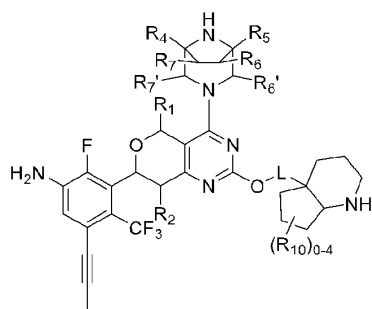
(I'-8'),



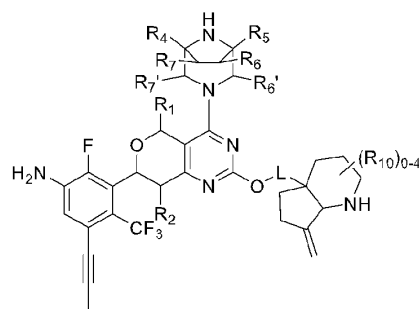
(I'-9'),



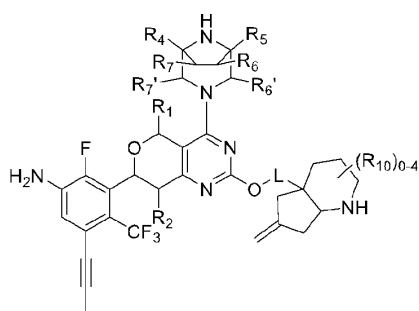
(I'-10'),



(I'-11'),

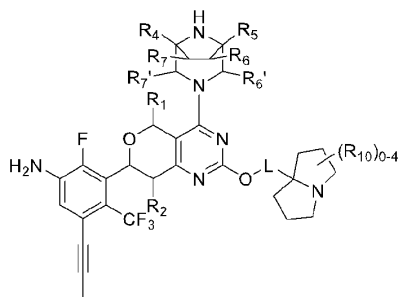


(I'-12') 和

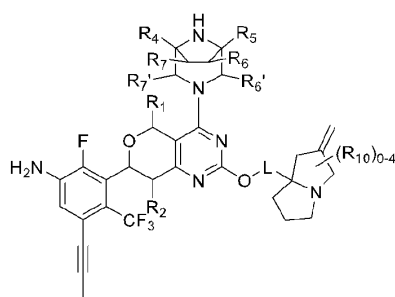


(I'-13')。

在本发明地一些方案中，本发明式 (I'-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I'-14') 和 (I'-15') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I'-14') 和



(I'-15')。

在本发明地一些方案中，环 A 选自 C₆ 芳基和 5-6 元杂芳基（例如，杂芳基包括一个含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的环），如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 选自苯基，如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基，如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 选自 5 元杂芳基，如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 选自 6 元杂芳基，如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 为未取代的。在本发明地一些方案中，环 A 为取代的，如本发明中所描述。在本发明地一些方案中，环 A 至少被 1 个 R₃ 取代（例如，2, 3 或 4 个 R₃），如本发明中所描述。

在本发明地一些方案中，L 选自 -C(R_{L1}R_{L2})-，R_{L1} 和 R_{L2} 分别独立地选自 H 和 D。

在本发明地一些方案中，L 选自 -C(R_{L1}R_{L2})-，R_{L1} 和 R_{L2} 分别选自 H。

在本发明地一些方案中，L 选自 -C(R_{L1}R_{L2})-，R_{L1} 和 R_{L2} 至少有一个选自 C₁₋₃ 烷基。

在本发明地一些方案中，L 选自 -CH₂-，所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 D 取代。

在本发明地一些方案中，L 选自 -CH₂-。在本发明地一些方案中，L 选自 -CD₂-。在本发明地一些方案中，L 选自 -CHD-。

在本发明地一些方案中，L 选自 -CH₂- 和 -CD₂-。

在本发明地一些方案中，R₁ 和 R₂ 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN。

在本发明地一些方案中，R₁ 和 R₂ 选自 H。

在本发明地一些方案中，R₁ 选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN。在本发明地一些方案中，R₂ 选自氧代、F、Cl 和 CN。

在本发明地一些方案中，R₂ 选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN。在本发明地一些方案中，R₁ 选自氧代、F、Cl 和 CN。

在本发明地一些方案中，各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基（例如，甲基（C₁）、乙基（C₂）、正丙基（C₃）或异丙基（C₃））、C₁₋₃ 烷氧基（例如，甲氧基（C₁）、乙氧基（C₂）、丙氧基（C₃）或异丙氧基（C₃））、C₁₋₃ 烷氨基（例如，甲氨基、乙氨基、正丙基氨基或异丙基氨基）、二 C₁₋₃ 烷氨基（例如，二甲氨基、二乙氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基或正丙基异丙基氨基）、C₂₋₄ 烯基（例如，乙烯基（C₂）、1-丙烯基（C₃）、2-丙烯基（C₃）、1-丁烯基（C₄）、2-丁烯基（C₄）或丁二烯基（C₄））、C₂₋₄ 炔基（例如，乙炔基（C₂）、1-丙炔基（C₃）、2-丙炔基（C₃）、1-丁炔基（C₄）或 2-丁炔基（C₄））和 C₃₋₅ 环烷基（例如，环丙基（C₃）、环丁基（C₄）、环戊基（C₅）），所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基、二 C₁₋₃ 烷氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₃ 取代。

在本发明地一些方案中，各 R₃ 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CF₃、OCH₃、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂F、-C≡CCHF₂、-C≡CCF₃、-C≡CCD₃、-C≡CH、-C≡CCl、-C≡CF 和环丙基。

在本发明地一些方案中，各 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I。在本发明地一些方案中，各 R_a 分别独立地选自 D、F 和 I。

在本发明地一些方案中，m 选自 0、1、2、3、4 和 5。在本发明地一些方案中，m 选自 0。在本发明地一些方案中，m 选自 1。在本发明地一些方案中，m 选自 2。在本发明地一些方案中，m 选自 3。在本发明

地一些方案中, m 选自 4。在本发明地一些方案中, m 选自 5。

在本发明地一些方案中, m 选自 4。

在本发明地一些方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基(例如甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)或异丙基(C_3))、 C_{2-4} 烯基(例如乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)或丁二烯基(C_4))、 C_{1-3} 烷氧基(例如甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3))、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $=NO(C_{1-3}烷基)$, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代。

在本发明地一些方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 选自 H。

在本发明地一些方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H。

在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基(例如, 3-5 元杂环烷基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子)。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 3 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 3 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。

在本发明地一些方案中, 各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3))和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 。在本发明地一些方案中, 各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3))和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 。

在本发明地一些方案中, R_8 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)或异丙基(C_3))和 C_{1-3} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3)), 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

在本发明地一些方案中, R_8 选自 H。

在本发明地一些方案中, R_8 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)或异丙基(C_3))和 C_{1-3} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3)), 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

在本发明地一些方案中, R_8 选自 F、Cl、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)或异丙基(C_3))和 C_{1-3} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)或异丙氧基(C_3)), 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代。

在本发明地一些方案中, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基(例如, 环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5))或 3-5 元杂环烷基(例如, 杂环烷基包括一个含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的环), 所述 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代。

在本发明地一些方案中, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基(例如, 环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)), 所述 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代。

在本发明地一些方案中, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基(例如, 3-5 元杂环烷基包括一个含有 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的环), 所述 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或

3 个 R_{10} 取代。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 3 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 连同它们所连接的碳原子形成 3 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子。在本发明地一些方案中, R_8 和 $R_{8'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述杂环烷基包含 1 个选自 N 和 O 的杂原子。

在本发明地一些方案中, R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b3}R_{b4}$ 和 $-CH_2R_c$ 。在本发明地一些方案中, R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b3}R_{b4}$ 。在本发明地一些方案中, R_9 选自 $-CH_2R_c$ 。

在本发明地一些方案中, R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 。

在本发明地一些方案中, 各 R_{10} 分别独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3) 或异丙基 (C_3))、 C_{1-3} 烷氧基 (例如, 甲氧基 (C_1)、乙氧基 (C_2)、丙氧基 (C_3) 或异丙氧基 (C_3))、 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 甲氨基、乙氨基、正丙基氨基或异丙基氨基)、二 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基或正丙基异丙基氨基)、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 、 $-NH-C(=O)-R_d$ 、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代, 并且所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{s1} 取代。

在本发明地一些方案中, 至少一个 R_{10} 选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3) 或异丙基 (C_3))、 C_{1-3} 烷氧基 (例如, 甲氧基 (C_1)、乙氧基 (C_2)、丙氧基 (C_3) 或异丙氧基 (C_3))、 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 甲氨基、乙氨基、正丙基氨基或异丙基氨基)、二 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基或正丙基异丙基氨基)、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 和 $-NH-C(=O)-R_d$, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代。

在本发明地一些方案中, 至少一个 R_{10} 选自氧代、D、F、Cl、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3) 或异丙基 (C_3))、 C_{1-3} 烷氧基 (例如, 甲氧基 (C_1)、乙氧基 (C_2)、丙氧基 (C_3) 或异丙氧基 (C_3))、 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 甲氨基、乙氨基、正丙基氨基或异丙基氨基)、二 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基或正丙基异丙基氨基)、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 和 $-NH-C(=O)-R_d$, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代。

在本发明地一些方案中, 至少一个 R_{10} 选自氧代、F、Cl、 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3) 或异丙基 (C_3))、 C_{1-3} 烷氧基 (例如, 甲氧基 (C_1)、乙氧基 (C_2)、丙氧基 (C_3) 或异丙氧基 (C_3))、 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 甲氨基、乙氨基、正丙基氨基或异丙基氨基)、二 C_{1-3} 烷基氨基 (例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基或正丙基异丙基氨基), 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代。

在本发明地一些方案中, 至少一个 R_{10} 选自 $-C(=O)-R_d$ 、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 和 $-NH-C(=O)-R_d$ 。

在本发明地一些方案中, 至少一个 R_{10} 选自 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{s1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正

丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、间丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、戊基 (C₅) 或己基 (C₆)、C₁₋₆ 烷氧基 (例如甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基(C₆))、C₃₋₁₀ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆))、C₃₋₁₀ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)、环庚基 (C₇)、环辛基 (C₈)、双环[2.2.1]庚基 (C₇)、双环[2.2.2]辛基 (C₈)、环壬基 (C₉)、环癸基 (C₁₀)、八氢-1H-茚基 (C₉)、十氢萘基 (C₁₀) 或螺[4.5]癸烷基 (C₁₀))、3-10 元杂环烷基 (例如, 杂环烷基包括一个或两个 3-8 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子)、C₆₋₁₀ 芳基 (例如苯基或萘基) 和 5-10 元杂芳基 (例如, 杂芳基包括一个或两个 5 元或 6 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子), 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个选自 C₁₋₆ 烷基 (例如, 甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、间丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、戊基 (C₅) 或己基 (C₆))、C₃₋₆ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆))、C₁₋₆ 烷氧基 (例如甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基(C₆))、C₃₋₁₀ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)、环庚基 (C₇)、环辛基 (C₈)、双环[2.2.1]庚基 (C₇)、双环[2.2.2]辛基 (C₈)、环壬基 (C₉)、环癸基 (C₁₀)、八氢-1H-茚基 (C₉)、十氢萘基 (C₁₀) 或螺[4.5]癸烷基 (C₁₀))、3-10 元杂环烷基 (例如, 杂环烷基包括一个或两个 3-8 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中杂环烷基可以是单环或多环, 例如螺环、桥环或稠合多环)、C₆₋₁₀ 芳基 (例如苯基或萘基) 和 5-10 元杂芳基 (例如, 杂芳基包括一个或两个 5 元或 6 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子), 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个选自 C₁₋₆ 烷基 (例如, 甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、间丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、戊基 (C₅) 或己基 (C₆))、C₃₋₆ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)) 和 C₁₋₆ 烷氧基 (例如甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基(C₆)), 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个选自 C₃₋₁₀ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)、环庚基 (C₇)、环辛基 (C₈)、双环[2.2.1]庚基 (C₇)、双环[2.2.2]辛基 (C₈)、环壬基 (C₉)、环癸基 (C₁₀)、八氢-1H-茚基 (C₉)、十氢萘基 (C₁₀) 或螺[4.5]癸烷基 (C₁₀))、3-10 元杂环烷基 (例如, 杂环烷基包括一个或两个 3-8 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中杂环烷基可以是单环或多环, 例如螺环、桥环或稠合多环)、C₆₋₁₀ 芳基 (例如苯基或萘基) 和 5-10 元杂芳基 (例如, 杂芳基包括一个或两个 5 元或 6 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子), 所述 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个选自 C₃₋₆ 环烷基 (例如, 环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆))、3-6 元杂环烷基、C₆ 芳基和 5-6 元杂芳基 (例如, 杂芳基包括 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子), 所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₆ 芳基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基 (例如, 杂环烷基包括一个或两个 3-6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子), 其中所述 3-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e1} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b3} 和 R_{b4} 独立为 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 (例如甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基

(C₆))、C₃₋₁₀ 环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茛基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀))、3 至 10 元杂环烷基(例如, 包含 1 或 2 个 3 至 8 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环烷基)、C₆₋₁₀ 芳基(例如, 苯基或萘基)、5 至 10 元杂芳基(例如, 包含 1 或 2 个 5 或 6 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基), 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基(例如甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基(C₆)), 其中所述烷基或烷氧基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个为 C₃₋₁₀ 环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茛基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀))、3 至 10 元杂环烷基(例如, 包含 1 或 2 个 3 至 8 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环烷基, 其中所述杂环烷基可以为单环或多环的, 比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀ 芳基(例如, 苯基或萘基)、5 至 10 元杂芳基(例如, 包含 1 或 2 个 5 或 6 元环和 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基), 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b1} 和 R_{b2} 至少有一个为 C₃₋₆ 环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆))、3 至 6 元杂环烷基(例如, 包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环烷基)、C₆ 芳基、5 至 6 元杂芳基(例如, 包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基), 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代。

在本发明地一些方案中, R_{b3} 和 R_{b4} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基(例如, 包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环烷基), 其中所述 3-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_{e2} 取代。

在本发明地一些方案中, R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、-(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-O(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-NR_{C0}(C=O)R_{C1} 和 -NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}。在本发明地一些方案中, R_c 选自 F、Cl、OH、NH₂、-O(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-NR_{C0}(C=O)R_{C1} 和 -NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}。在本发明地一些方案中, R_c 选自 F、Cl、-O(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-NR_{C0}(C=O)R_{C1} 和 -NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}。在本发明地一些方案中, R_c 选自 F、Cl、OH 和 NH₂。在本发明地一些方案中, R_c 选自 -O(C=O)NR_{C1}R_{C2}、-NR_{C0}(C=O)R_{C1} 和 -NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}。

在本发明地一些方案中, R_{c0}、R_{C1} 和 R_{C2} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、异丁基(C₄)、间丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、戊基(C₅)或己基(C₆))、C₃₋₆ 环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丁基(C₄)、环戊基(C₅)、环己基(C₆))和 3-6 元杂环烷基(例如, 杂环烷基包括一个或两个 3-6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子)。

在本发明地一些方案中, R_d 选自 C₁₋₃ 烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))。

在本发明地一些方案中, R_{e1} 为 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃ 烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃ 烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二 C₁₋₃ 烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基-正丙氨基、甲基-异丙氨基、乙基-正丙氨基、乙基-异丙氨基或正丙基-异丙氨基)、CN、C₁₋₃ 烷氧基(例如, 甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、-S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二

烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀)、3至10元杂环烷基(例如,包含1或2个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环烷基,其中所述杂环烷基可以是单环或多环的,比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含1或2个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)。

在本发明地一些方案中, R_{e1}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如,甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如,甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如,二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基-正丙氨基、甲基-异丙氨基、乙基-正丙氨基、乙基-异丙氨基或正丙基-异丙氨基)、CN、C₁₋₃烷氧基(例如,甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、-S(=O)₂-(C₁₋₃烷基)、-(C=O)(C₁₋₃烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{e1}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如,甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如,甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如,二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基-正丙氨基、甲基-异丙氨基、乙基-正丙氨基、乙基-异丙氨基或正丙基-异丙氨基)、CN或C₁₋₃烷氧基(例如,甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))。

在本发明地一些方案中, R_{e1}为-S(=O)₂-(C₁₋₃烷基)、-(C=O)(C₁₋₃烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{e1}选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如,甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如,甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如,二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、C₁₋₃烷氧基(例如,甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、C₃₋₁₀环烷基(例如,环丙基(C₃)、环丁基(C₄)、环戊基(C₅)、环己基(C₆)、环庚基(C₇)、环辛基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)、环壬基(C₉)、环癸基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)或螺并[4.5]癸烷基(C₁₀))、3-10元杂环烷基(例如,杂环烷基包括一个或两个3-8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子,其中杂环烷基可以是单环或多环,例如螺环、桥环或稠合多环)、C₆₋₁₀芳基(例如苯基或萘基)和5-10元杂芳基(例如,杂芳基包括一个或两个5元或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子)。

在本发明地一些方案中, R_{e1}为C₃₋₁₀环烷基(例如,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀))、3至10元杂环烷基(例如,包含1或2个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环烷基,其中所述杂环烷基可以为单环或多环的,比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含1或2个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如,甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如,甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如,二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、C₁₋₃烷氧基(例如,甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、-S(=O)₂-(C₁₋₃烷基)、-(C=O)(C₁₋₃烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃烷基)、-(C=O)N(C₁₋₃烷基)₂、C₃₋₁₀环烷基(例如,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三

烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀)、3至10元杂环烷基(例如, 包含1或2个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环烷基, 其中所述杂环烷基可以为单环或多环的, 比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀芳基(例如, 苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如, 包含1或2个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基), 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s1}取代, 其中所述烷基和烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s2}取代。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、C₁₋₃烷氧基(例如, 甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、-S(=O)₂-(C₁₋₃烷基)、-(C=O)(C₁₋₃烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃烷基)₂, 其中所述烷基和烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s2}取代。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN或C₁₋₃烷氧基(例如, 甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃)), 其中所述烷基和烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s2}取代。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为-S(=O)₂-(C₁₋₃烷基)、-(C=O)(C₁₋₃烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、C₁₋₃烷基(例如, 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)或异丙基(C₃))、C₁₋₃烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二C₁₋₃烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、C₁₋₃烷氧基(例如, 甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)或异丙氧基(C₃))、C₃₋₁₀环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀))、3至10元杂环烷基(例如, 包含1或2个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环烷基, 其中所述杂环烷基可以为单环或多环的, 比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀芳基(例如, 苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如, 包含1或2个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基), 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s1}取代, 其中所述烷基和烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s2}取代。

在本发明地一些方案中, R_{e2}为C₃₋₁₀环烷基(例如, 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀))、3至10元杂环烷基(例如, 包含1或2个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环烷基, 其中所述杂环烷基可以为单环或多环的, 比如螺多环、桥多环或稠多环)、C₆₋₁₀芳基(例如, 苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如, 包含1或2个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基), 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{s1}取代。

在本发明地一些方案中, 两个或者两个以上R_{e2}与他们相连的碳原子一起形成C₆芳基或者5或6元杂

芳基。

在本发明地一些方案中, R_{61} 为氧代、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基)、二 C_{1-6} 烷氧基(例如, 二甲氧基、二乙氧基、二正丙氧基、二异丙氧基、甲基乙氧基、甲基正丙氧基、甲基异丙氧基、乙基正丙氧基、乙基异丙氧基或正丙基异丙氧基)、CN、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)、己氧基(C_6))、 $-S(=O)_2-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-(C=O)N(C_{1-3}$ 烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{81} 为氧代、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、 C_{1-6} 烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二 C_{1-6} 烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN 或 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)、己氧基(C_6))。

在本发明地一些方案中, R_{s1} 为 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、 C_{1-6} 烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二 C_{1-6} 烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)、己氧基(C_6))、 $-S(=O)_2-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-(C=O)N(C_{1-3}$ 烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{s1} 为氧代、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 。

在本发明地一些方案中, R_{s1} 为 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 。

在本发明地一些方案中, R₈₂ 为 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基基(例如, 甲基基、乙氨基基、正丙氨基基或异丙氨基基)、二 C₁₋₆ 烷基基(例如, 二甲氨基基、二乙氨基基、二正丙氨基基、二异丙氨基基、甲基乙氨基基、甲基正丙氨基基、甲基异丙氨基基、乙基正丙氨基基、乙基异丙氨基基或正丙基异丙氨基基)、CN、C₁₋₆ 烷氧基(例如, 甲氧基(C₁)、乙氧基(C₂)、丙氧基(C₃)、异丙氧基(C₃)、丁氧基(C₄)、异丁氧基(C₄)、仲丁氧基(C₄)、叔丁氧基(C₄)、戊氧基(C₅)、己氧基(C₆))、-S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基基)、-(C=O)(C₁₋₃ 烷基基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基基)或-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{s2} 为 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氨基(例如, 甲氨基、乙氨基、正丙氨基或异丙氨基)、二 C_{1-6} 烷氨基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN 或 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)、己氧基(C_6))。

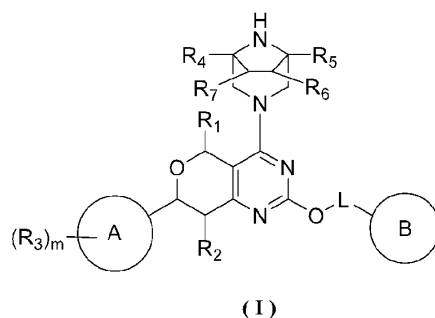
在本发明地一些方案中, R_{s2} 为 C_{1-6} 烷基基(例如, 甲基、乙基、正丙基或异丙基)、二 C_{1-6} 烷基基(例如, 二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、甲基乙氨基、甲基正丙氨基、甲基异丙氨基、乙基正丙氨基、乙基异丙氨基或正丙基异丙氨基)、CN、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)、己氧基(C_6))、 $-S(=O)_2-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)O-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C=O)NH-(C_{1-3}$ 烷基)或 $-(C=O)N(C_{1-3}$ 烷基)₂。

在本发明地一些方案中, R_{s2} 为 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、-

(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂。

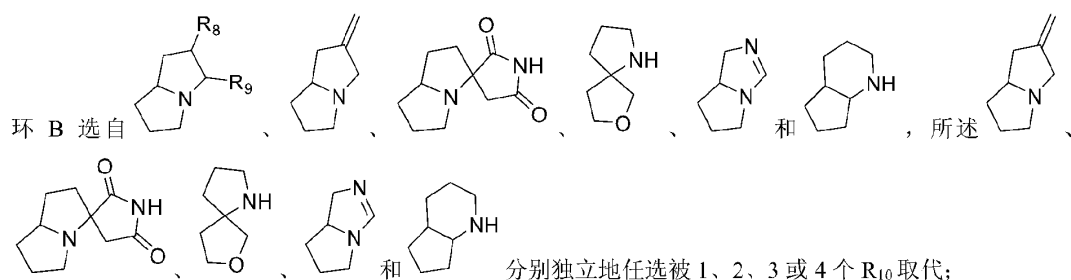
在本发明地一些方案中，R₈₂ 为-(C=O)(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-(C=O)NH(C₁₋₃ 烷基)或-(C=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；



L 选自 -CH₂-, 所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 D 取代；

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 分别独立地选自 H、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

R₈ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

R₉ 选自 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2} 和 -CH₂R_c；

各 R₁₀ 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基和 -NH-C(=O)-R_d；

各 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I；

各 R_b 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 -C(=O)-NR_{b1}R_{b2}；

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基；

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

R_d 选自 C₁₋₃ 烷基；

m 选自 0、1、2、3、4 和 5。

在本发明地一些方案中，上述 L 选自 -CH₂- 和 -CD₂-，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述各 R_a 分别独立地选自 D、F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述各 R_b 分别独立地选自 OH、CN 和 $-C(=O)-NH_2$ ，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_c 选自 OH，其他变量如本发明所定义。

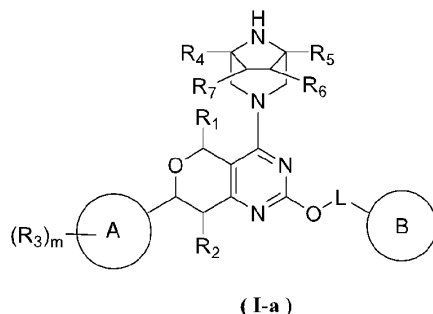
在本发明地一些方案中，上述 R_d 选自 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_1 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_2 选自 H，其他变量如本发明所定义。

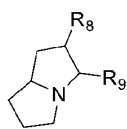
在本发明地一些方案中，上述各 R_3 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、环丙基和环丁基，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、环丙基和环丁基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

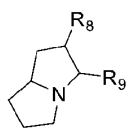
在本发明地一些方案中，本发明提供了式 (I-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 选自 C_6 芳基和 5 元杂芳基；



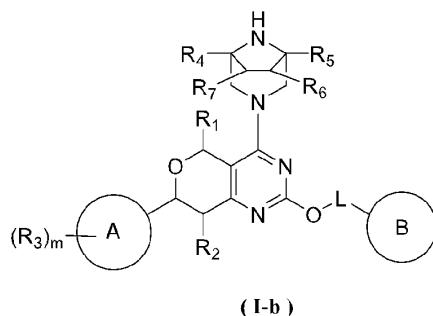
环 B 选自  ；

式 (I-a) 中其他变量如式 (I) 定义。

在本发明地一些方案中，上述式 (I-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐中环 A 选自 C_6 芳基。

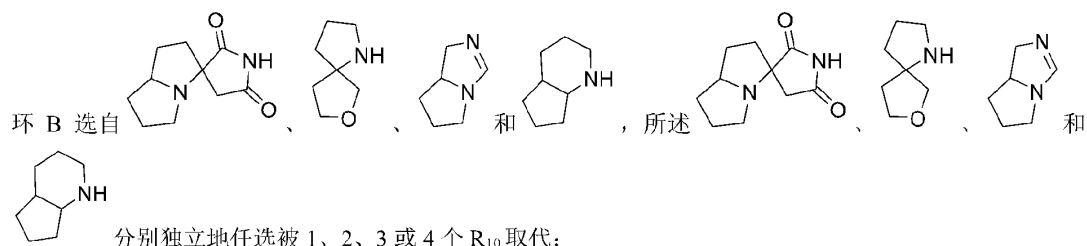
在本发明地一些方案中，上述式 (I-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐中环 A 选自 5 元杂芳基。

在本发明地一些方案中，本发明提供了式 (I-b) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 选自 C_6 芳基和 5 元杂芳基；



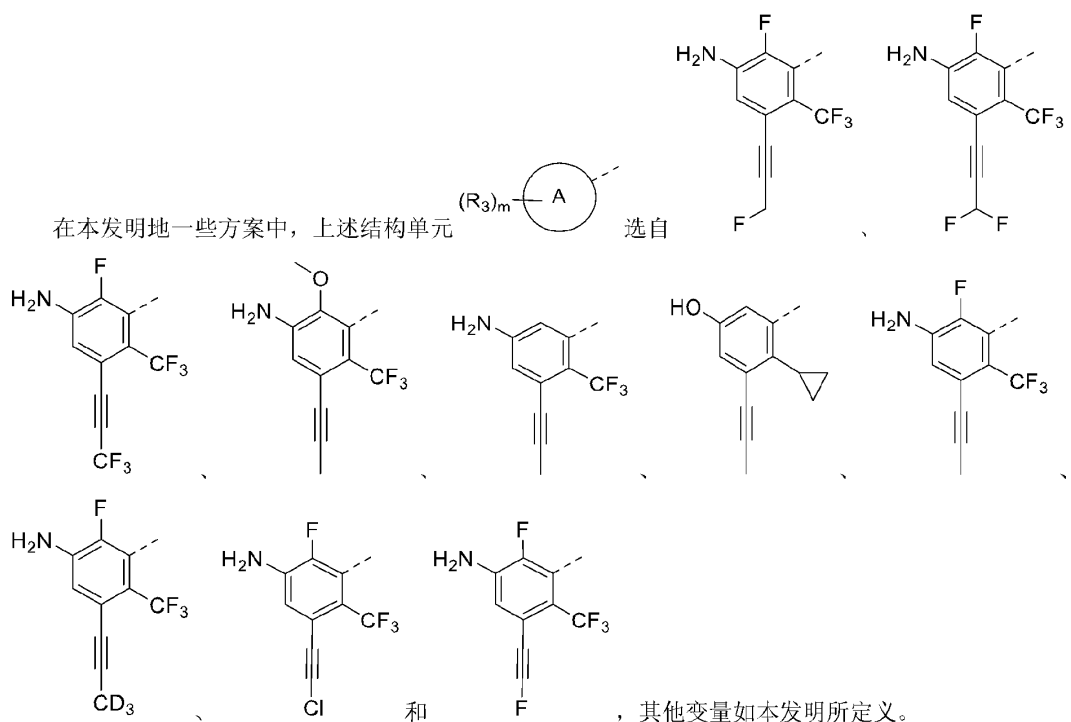
式 (I-b) 中其他变量如式 (I) 定义。

在本发明地一些方案中，上述式 (I-b) 所示化合物或其药学上可接受的盐中环 A 选自 C_6 芳基。

在本发明地一些方案中，上述式 (I-b) 所示化合物或其药学上可接受的盐中环 A 选自 5 元杂芳基。

在本发明地一些方案中，上述各 R_3 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述环 A 选自苯基，其他变量如本发明所定义。



在本发明地一些方案中，上述 R_5 选自 H、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 和 OCH_2CH_3 ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 和 OCH_2CH_3 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 和 CH_2CONH_2 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_6 选自 H 和 OH，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_4 选自 H，其他变量如本发明所定义。

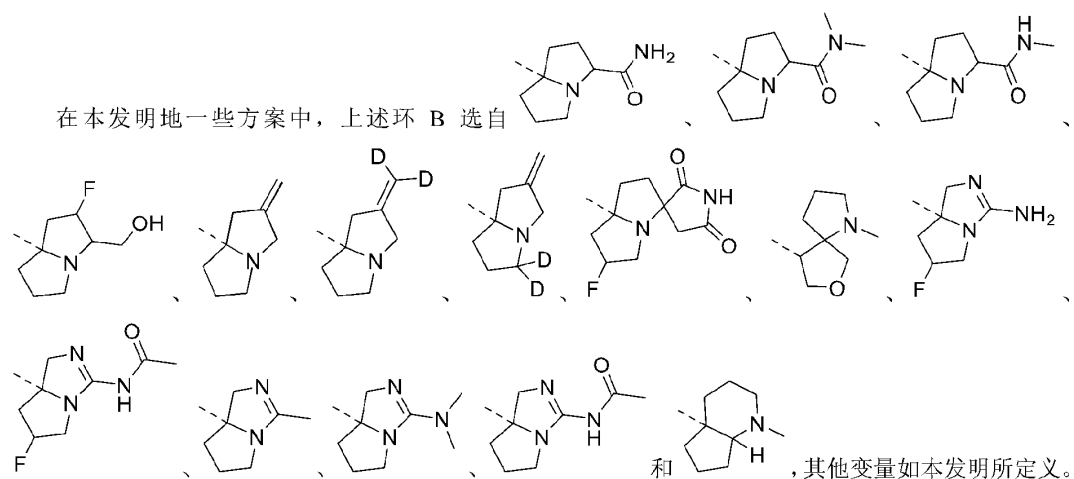
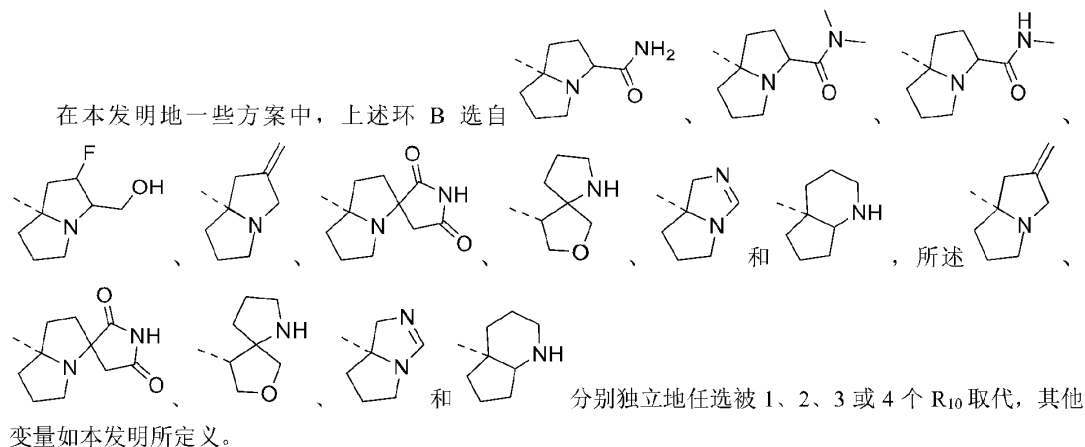
在本发明地一些方案中，上述 R_7 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_8 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明地一些方案中，上述 R_9 选自 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHCH_3$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2OH$ ，其他

变量如本发明所定义。

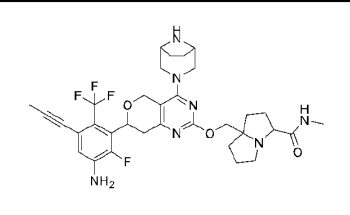
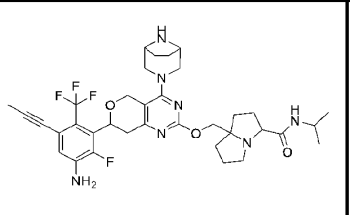
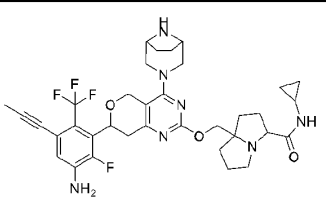
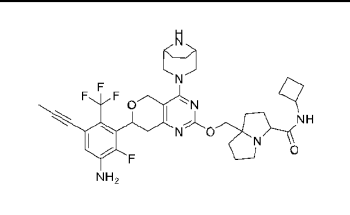
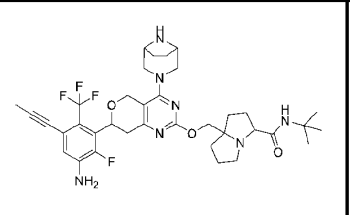
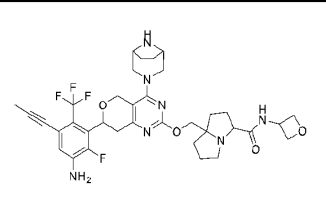
在本发明地一些方案中，上述各 R_{10} 分别独立地选自 D、F、 NH_2 、 CH_3 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-NH-C(=O)-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

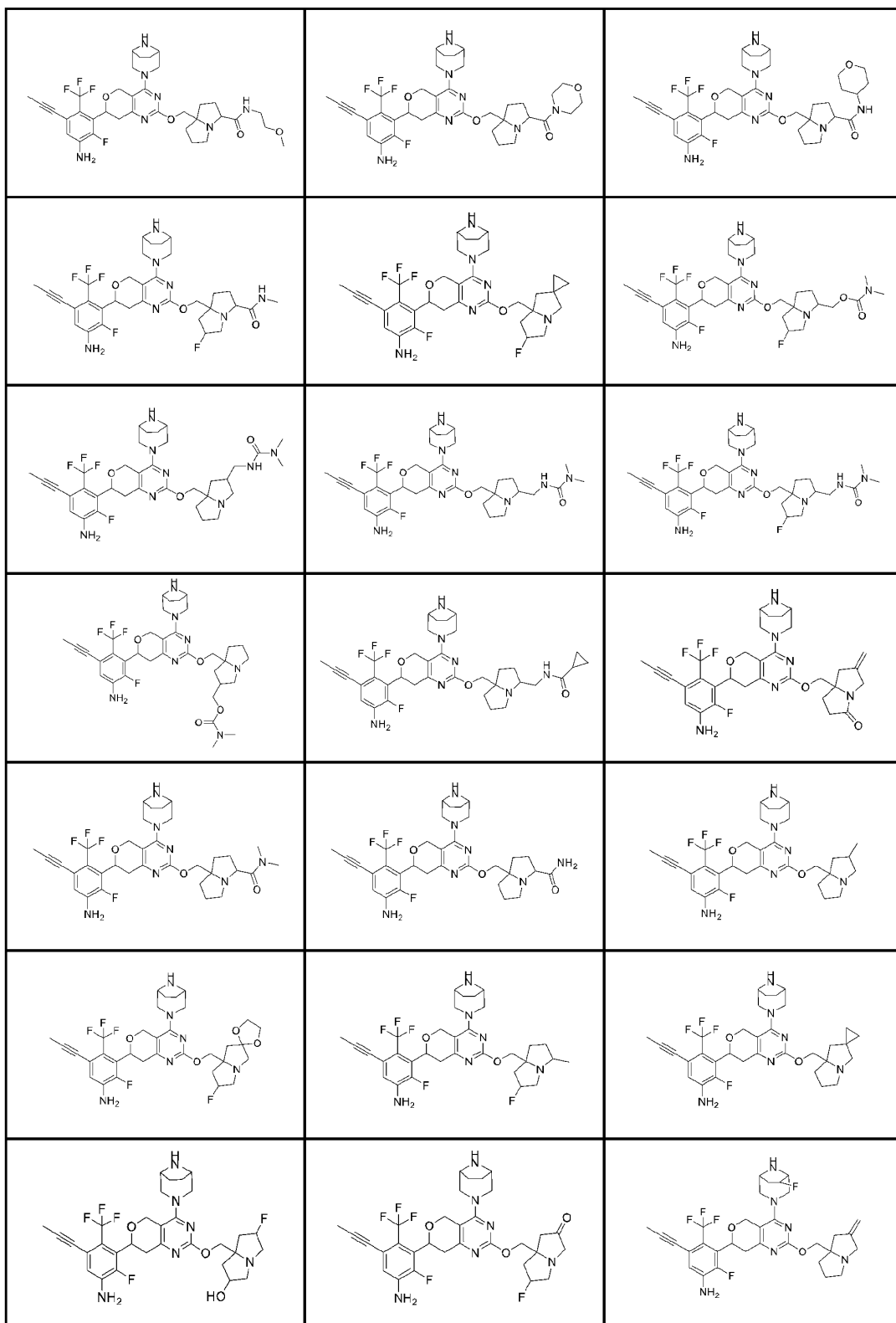


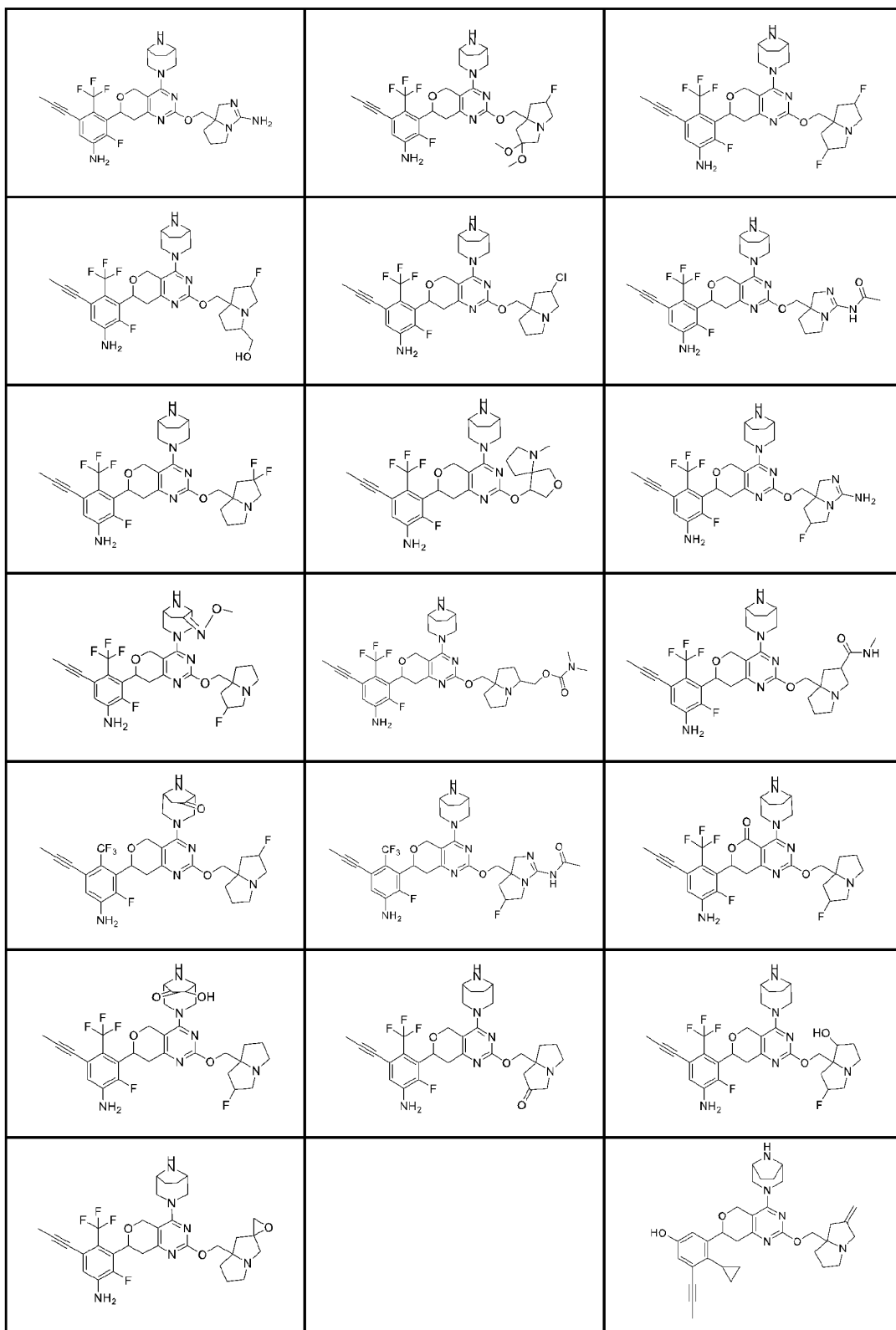
本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

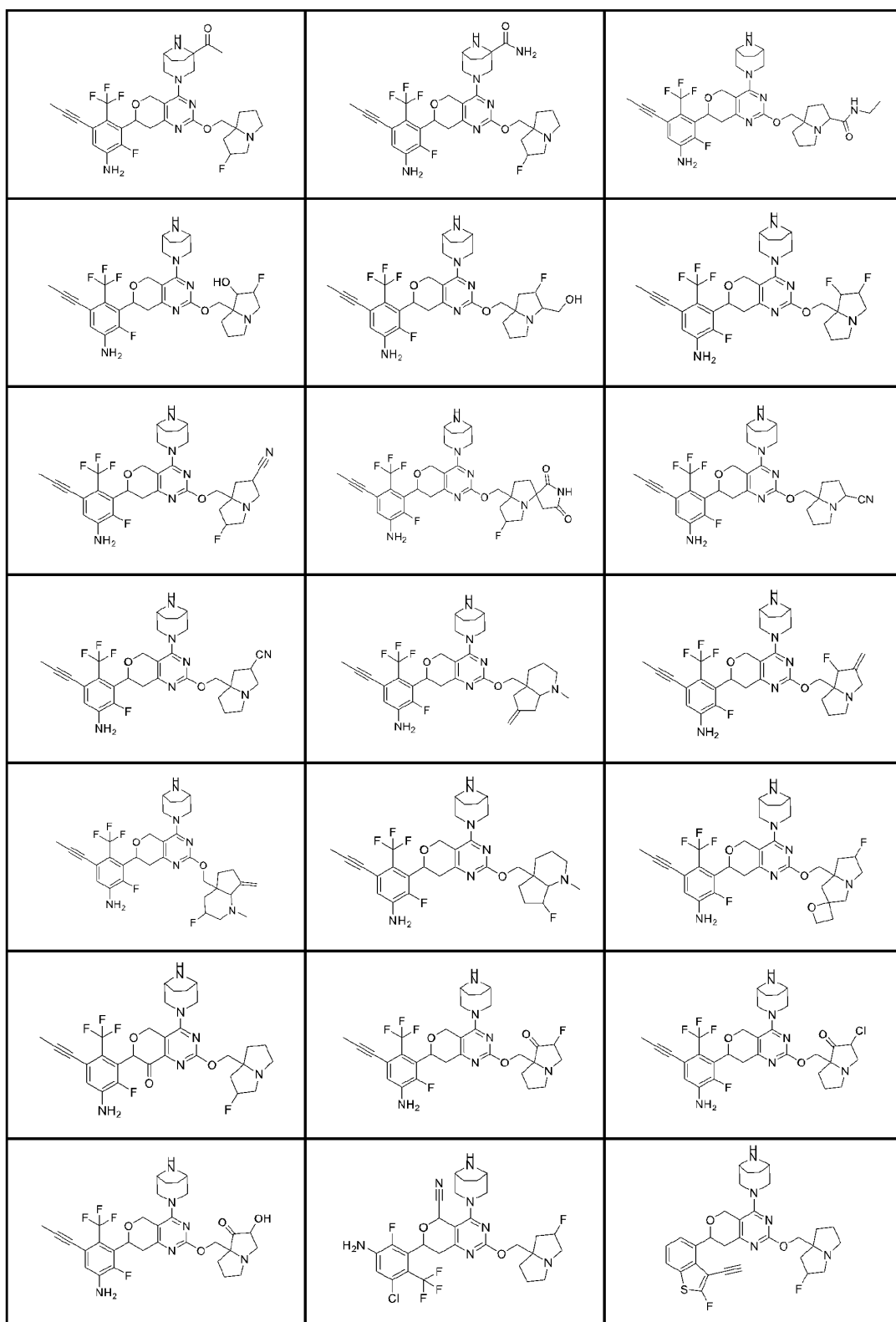
本发明提供了如表 1 所示化合物或其药学上可接受的盐，

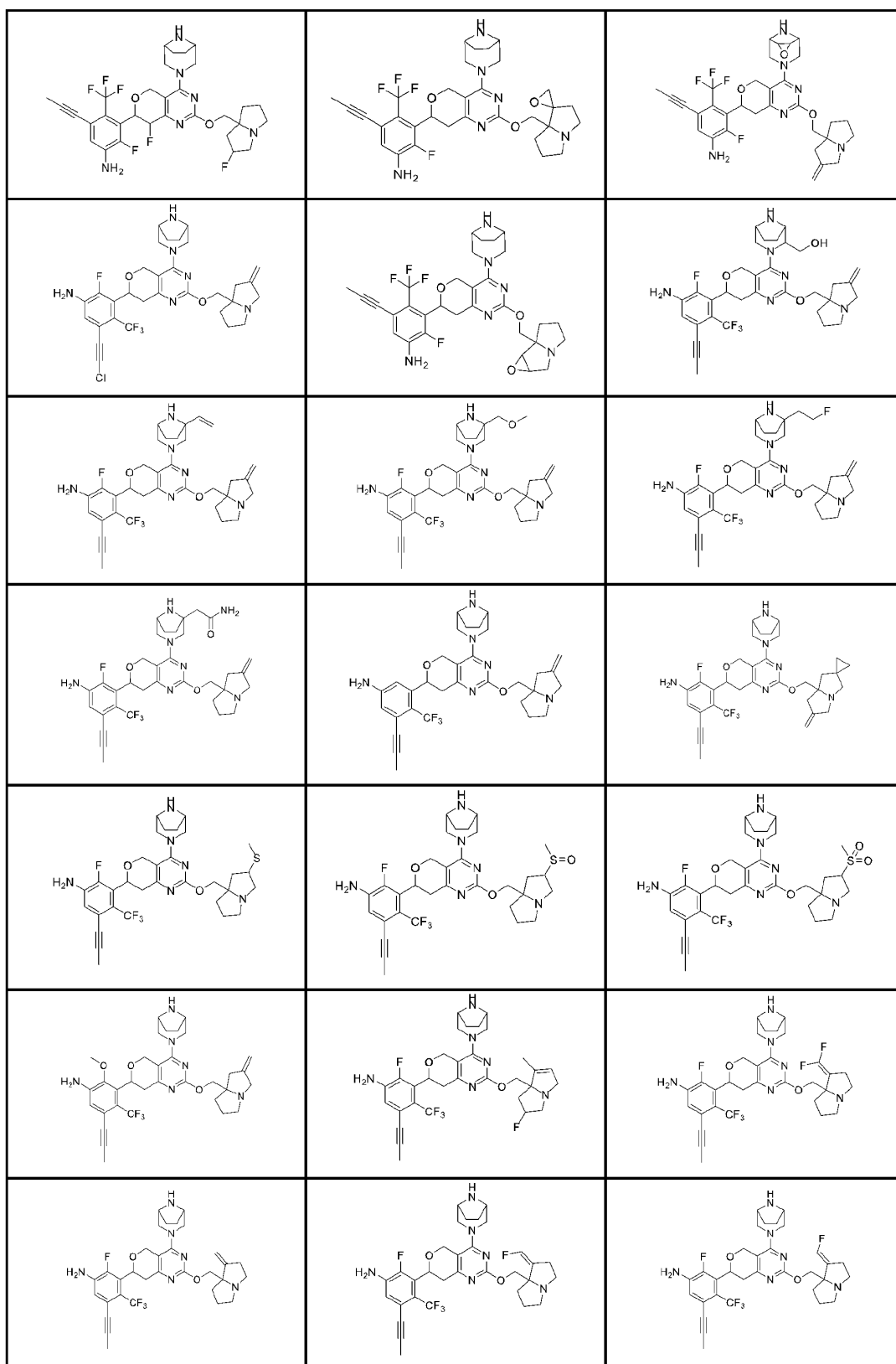
表 1

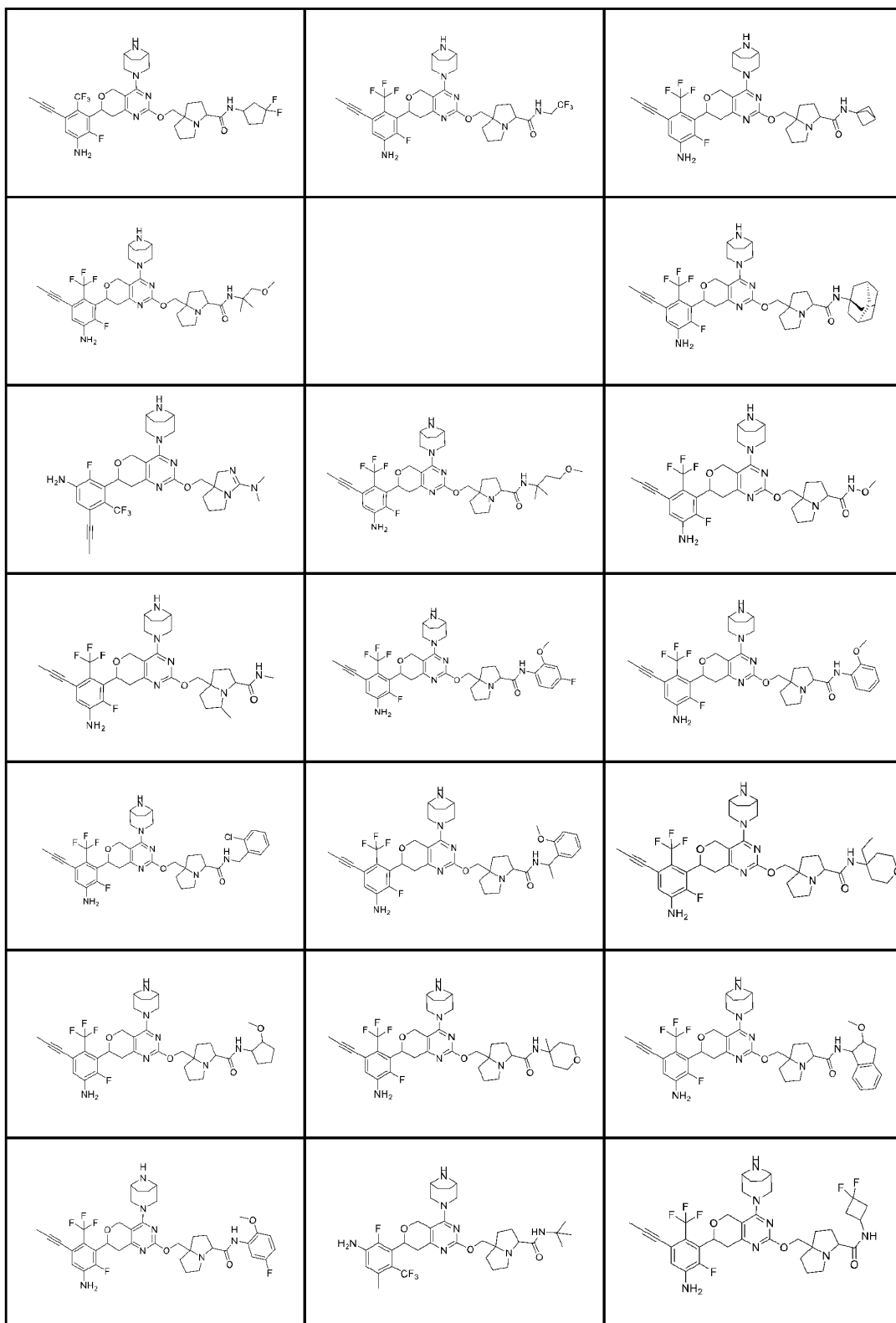
		
		

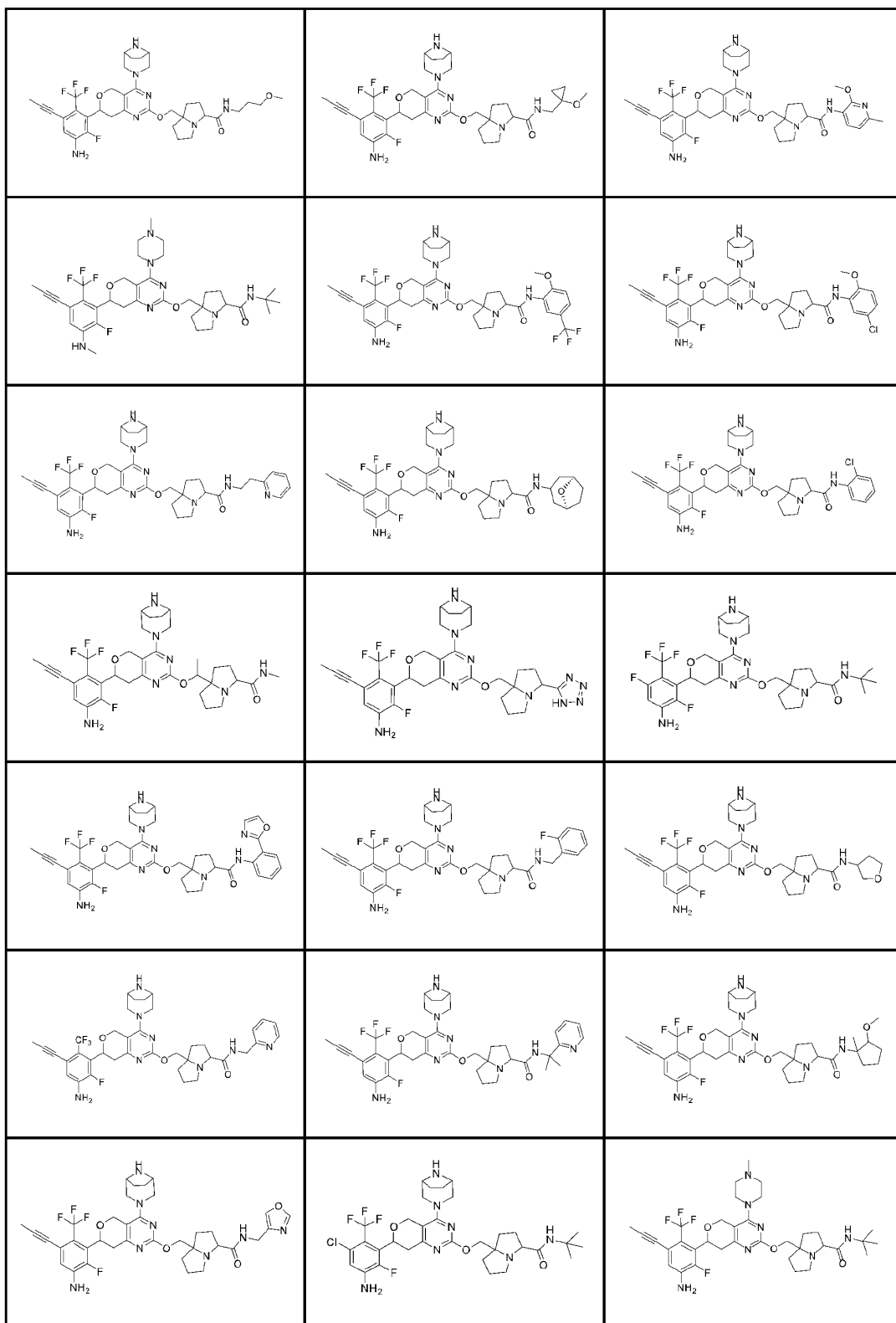


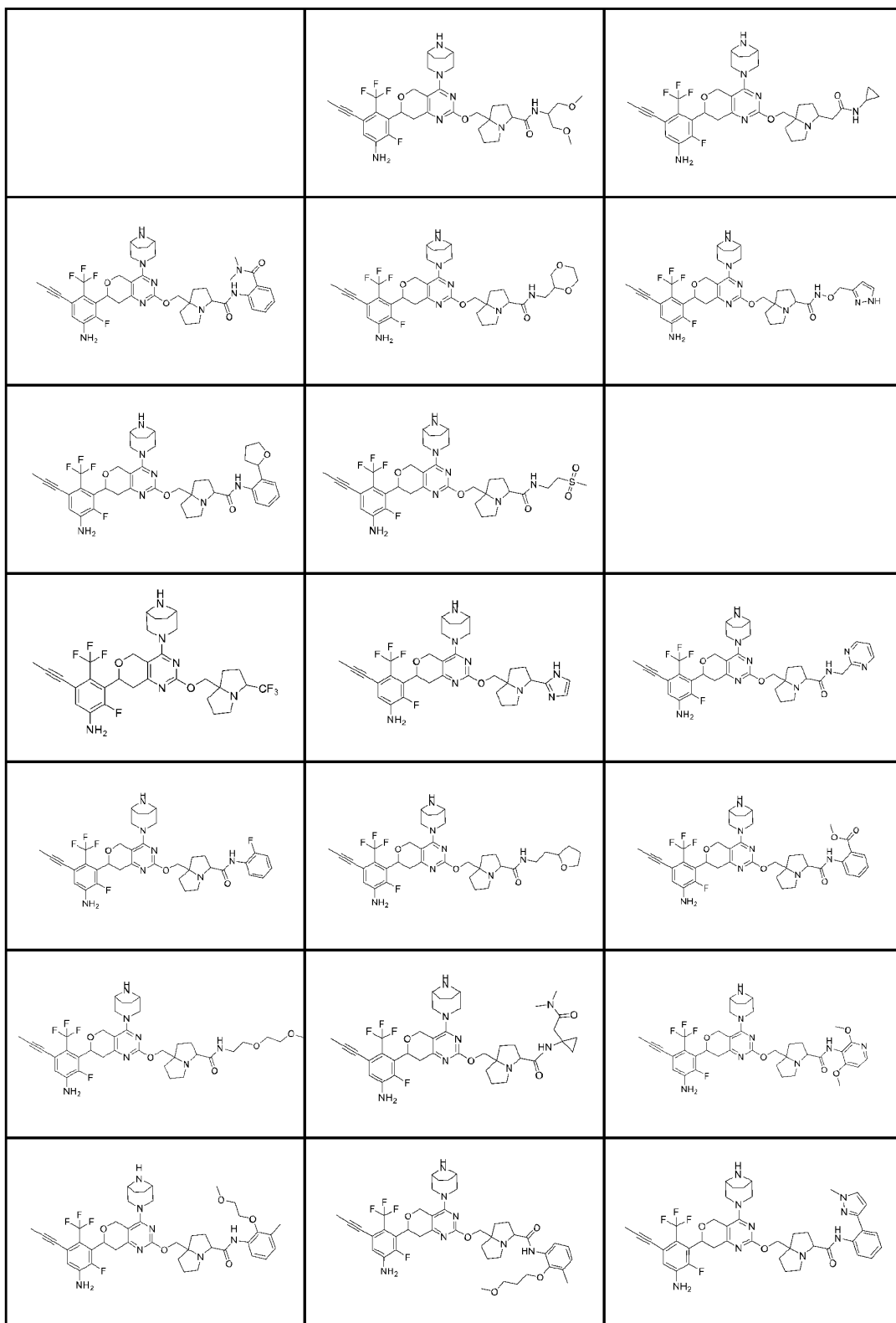


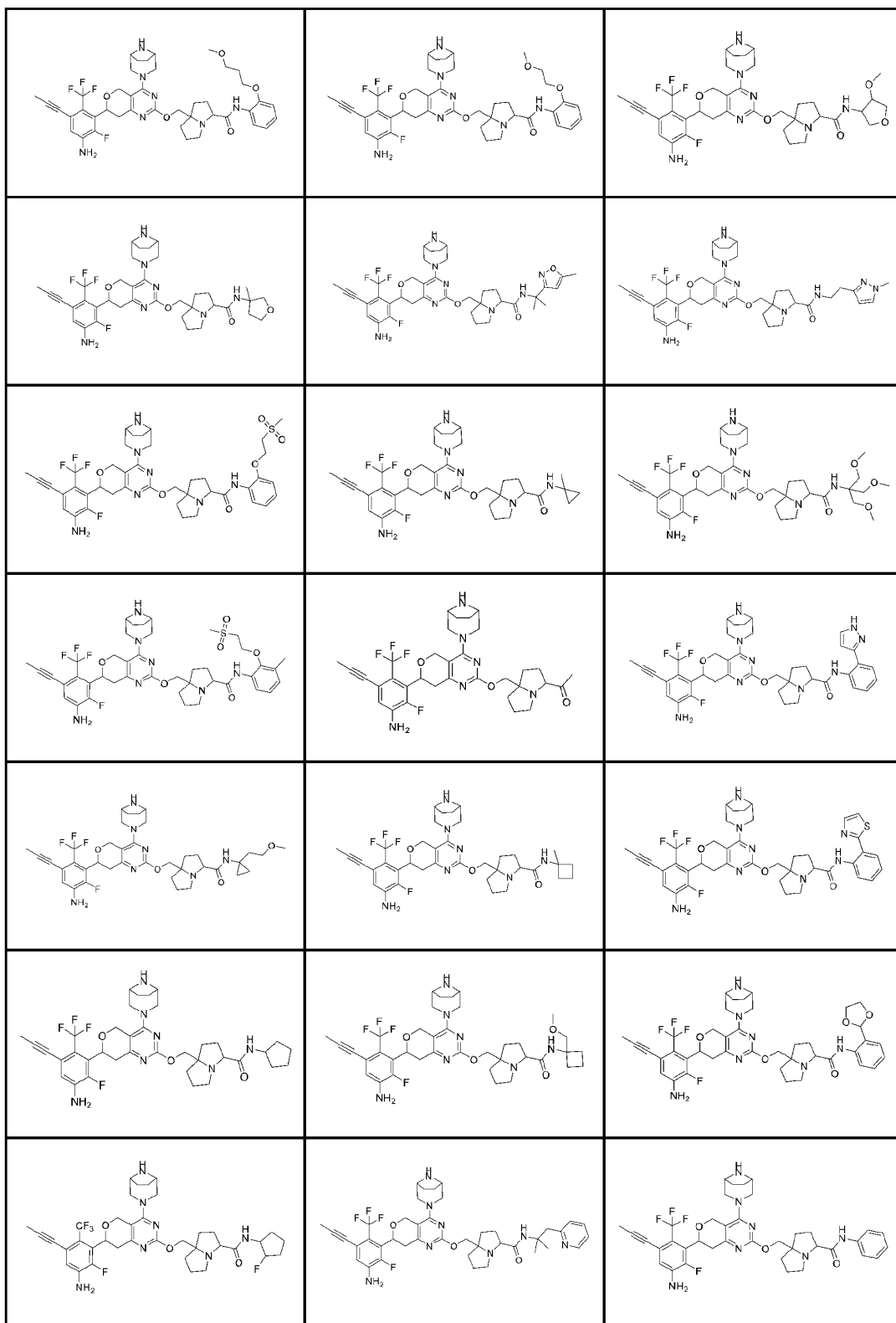


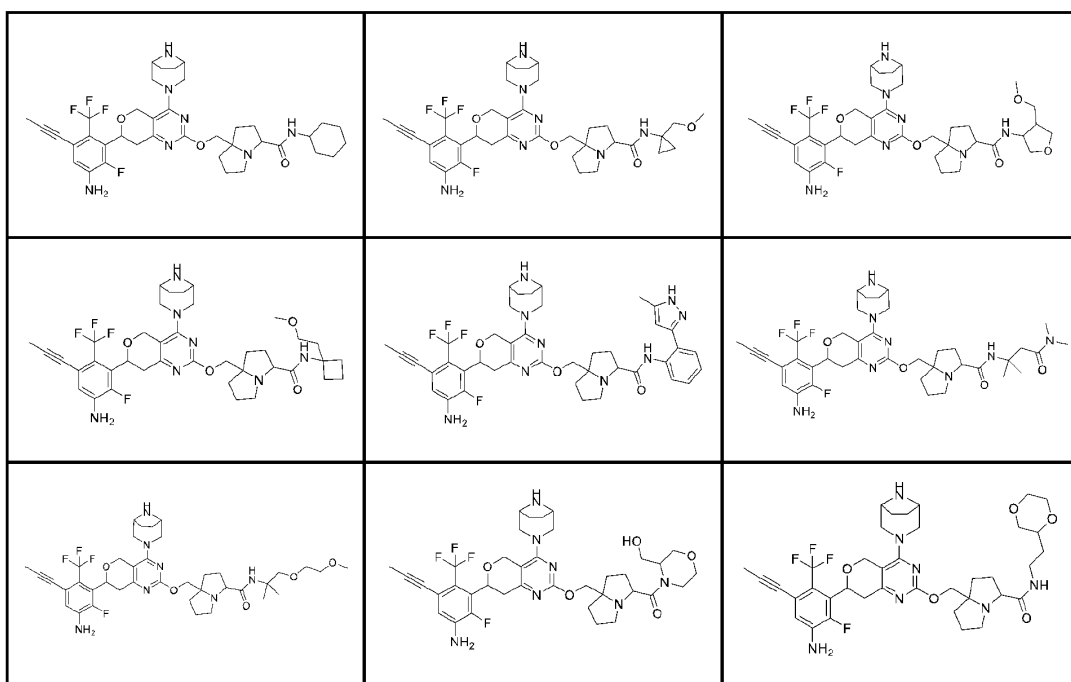






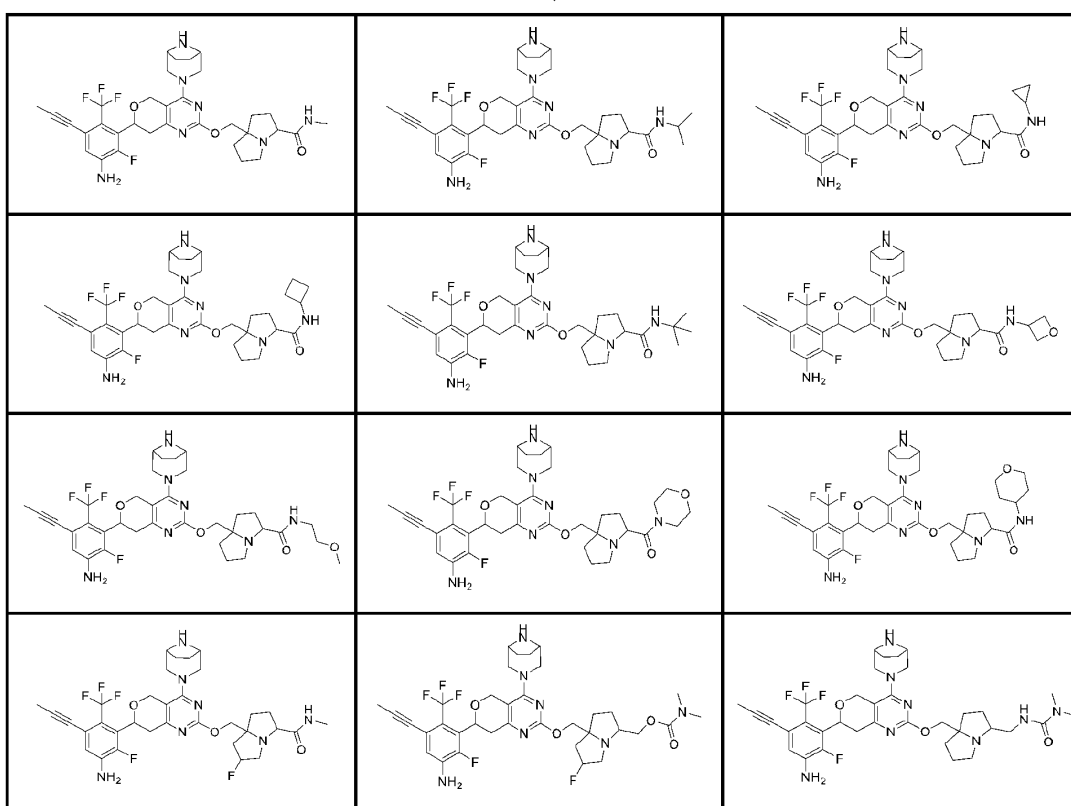


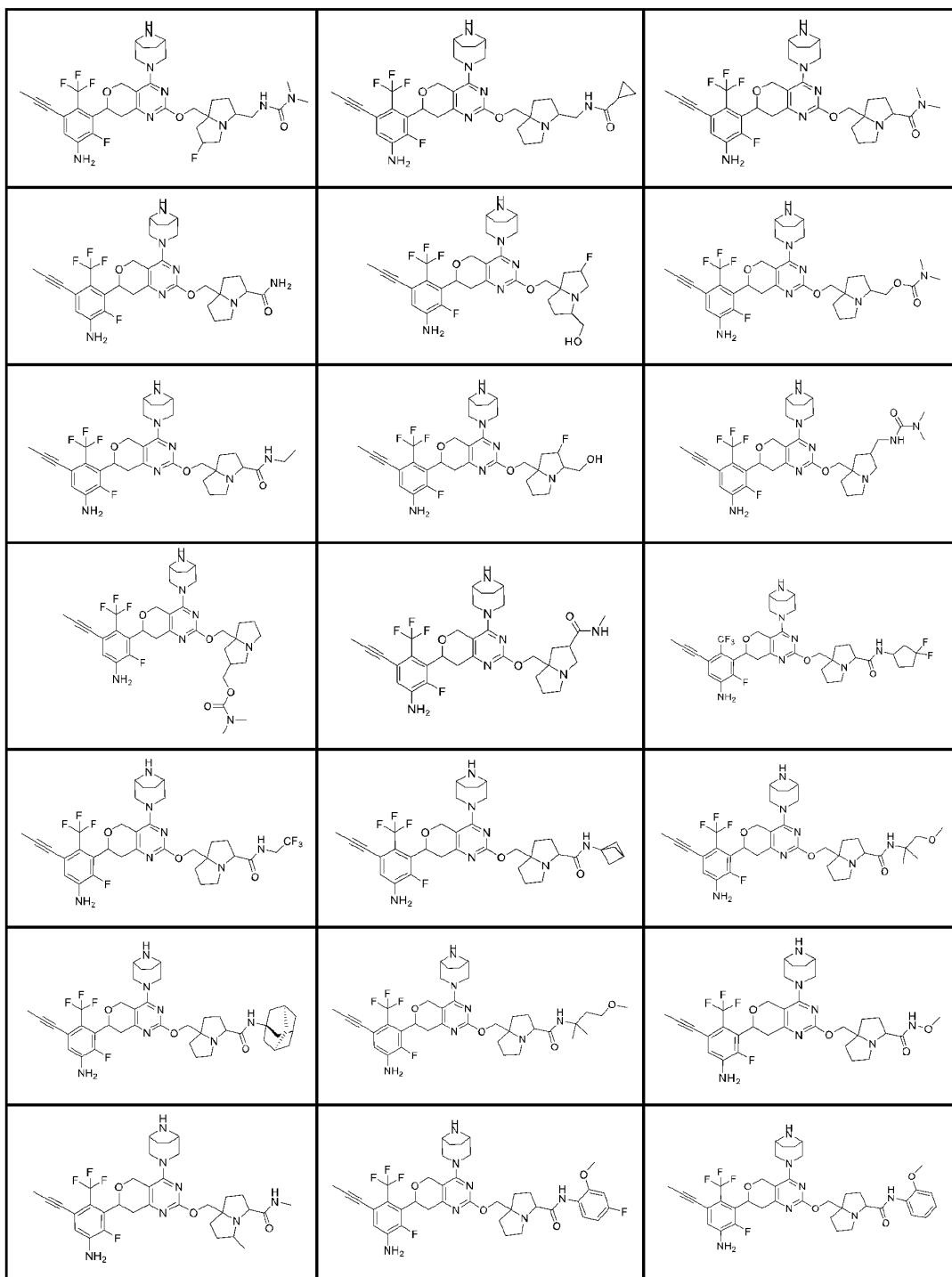


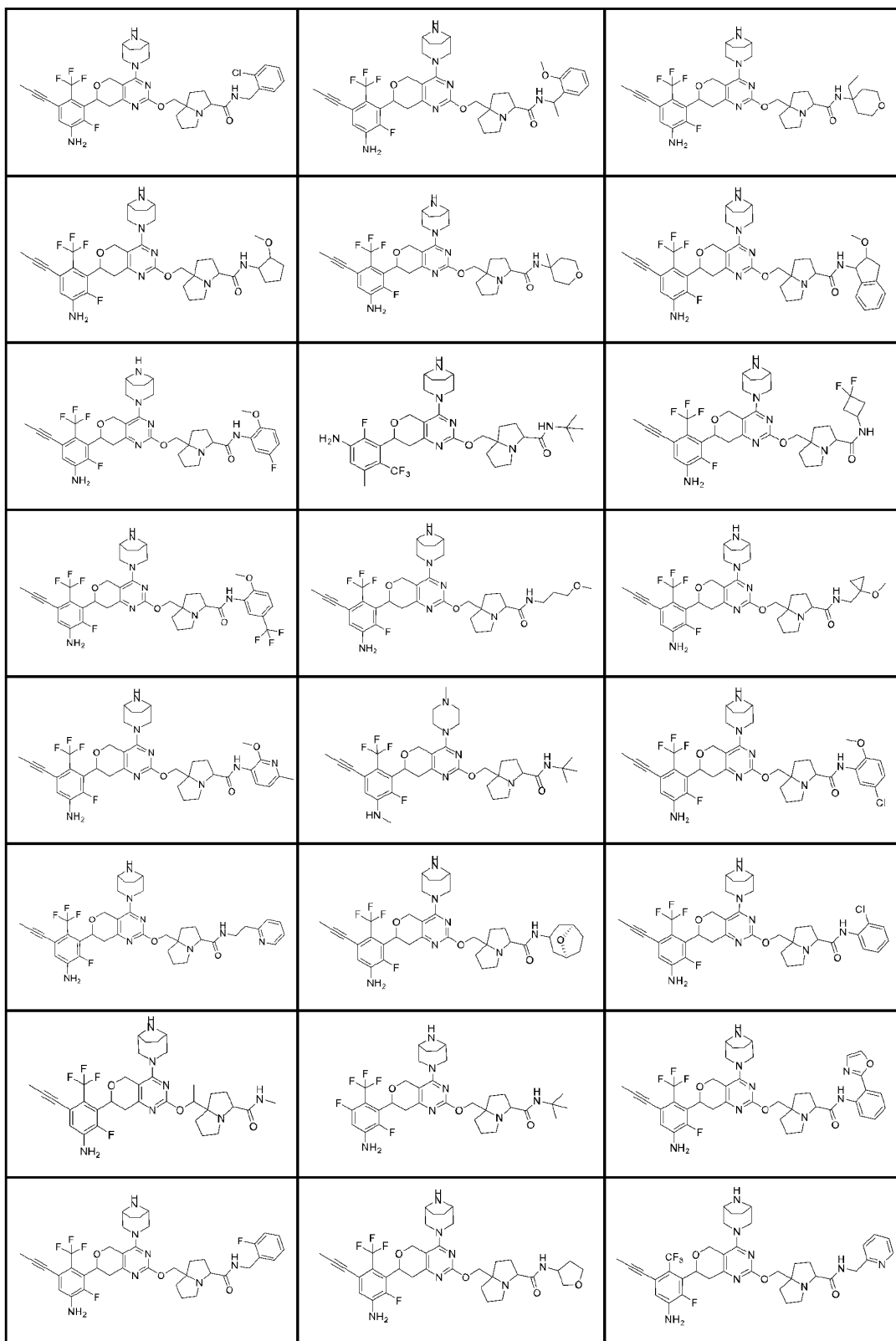


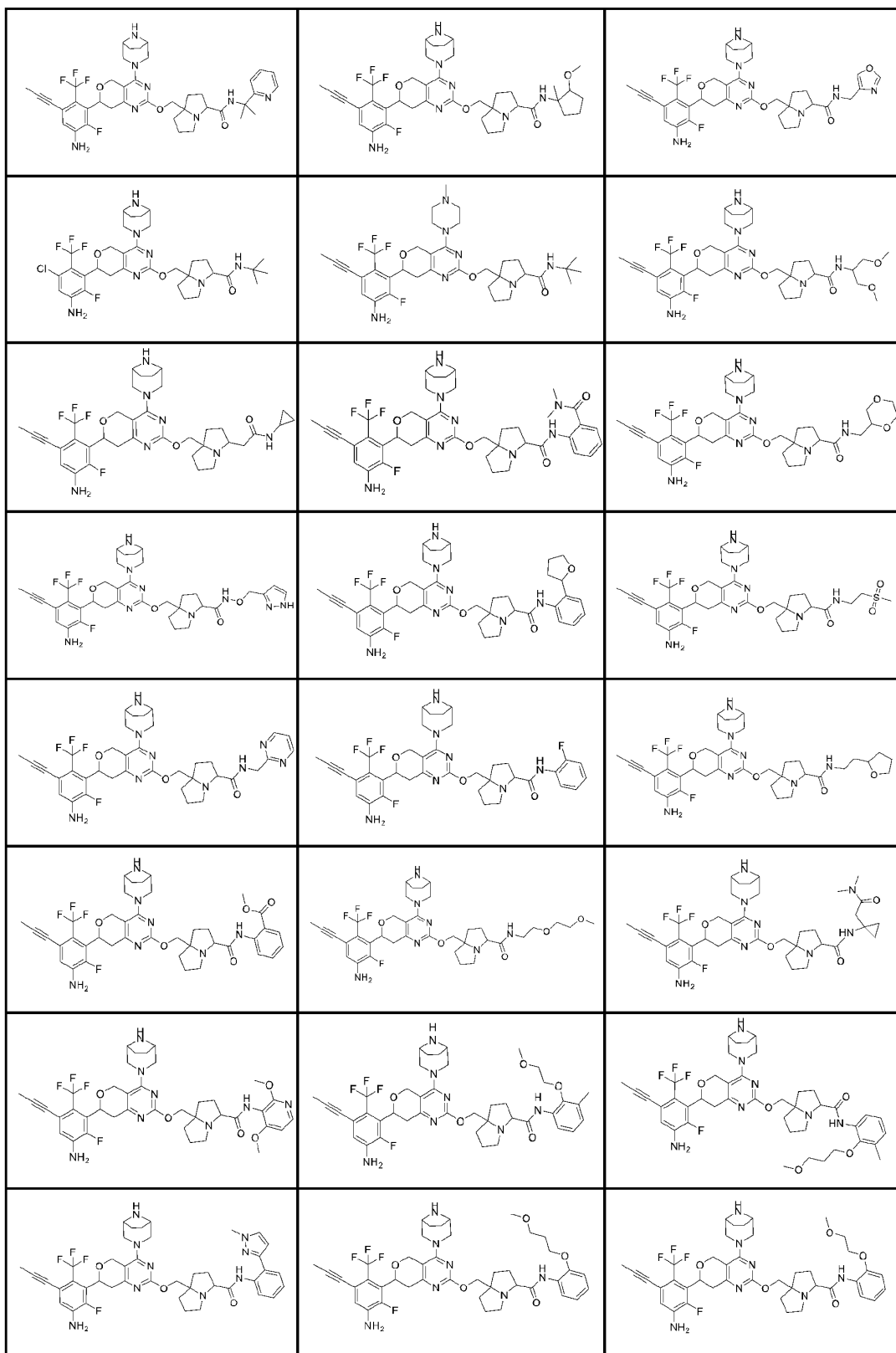
本发明提供了如表 2 所示化合物或其药学上可接受的盐，

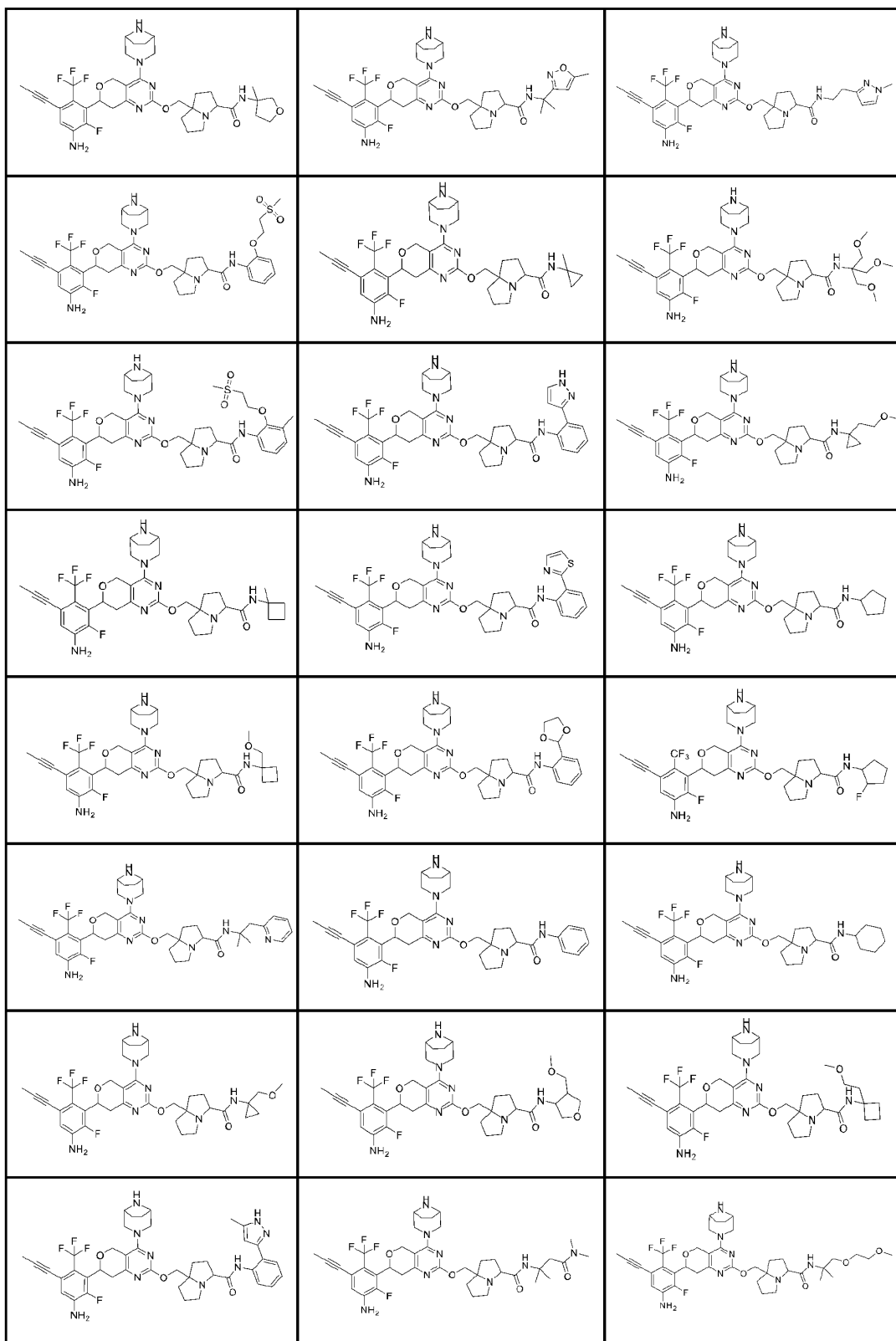
表 2

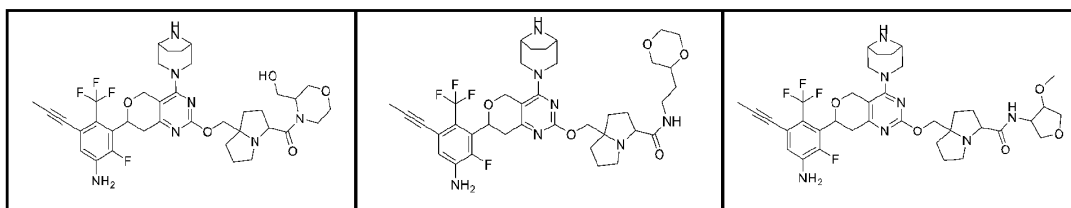






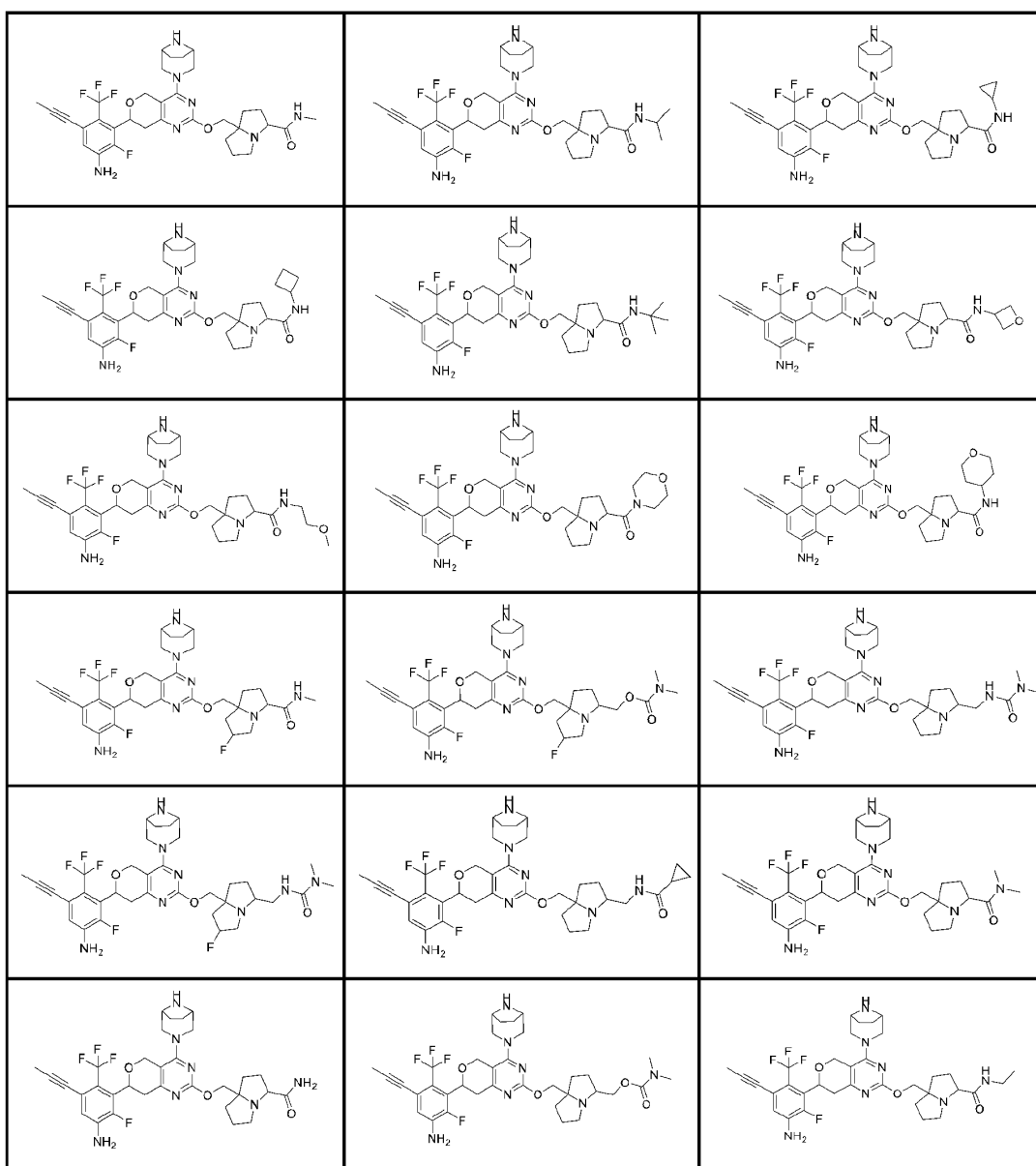


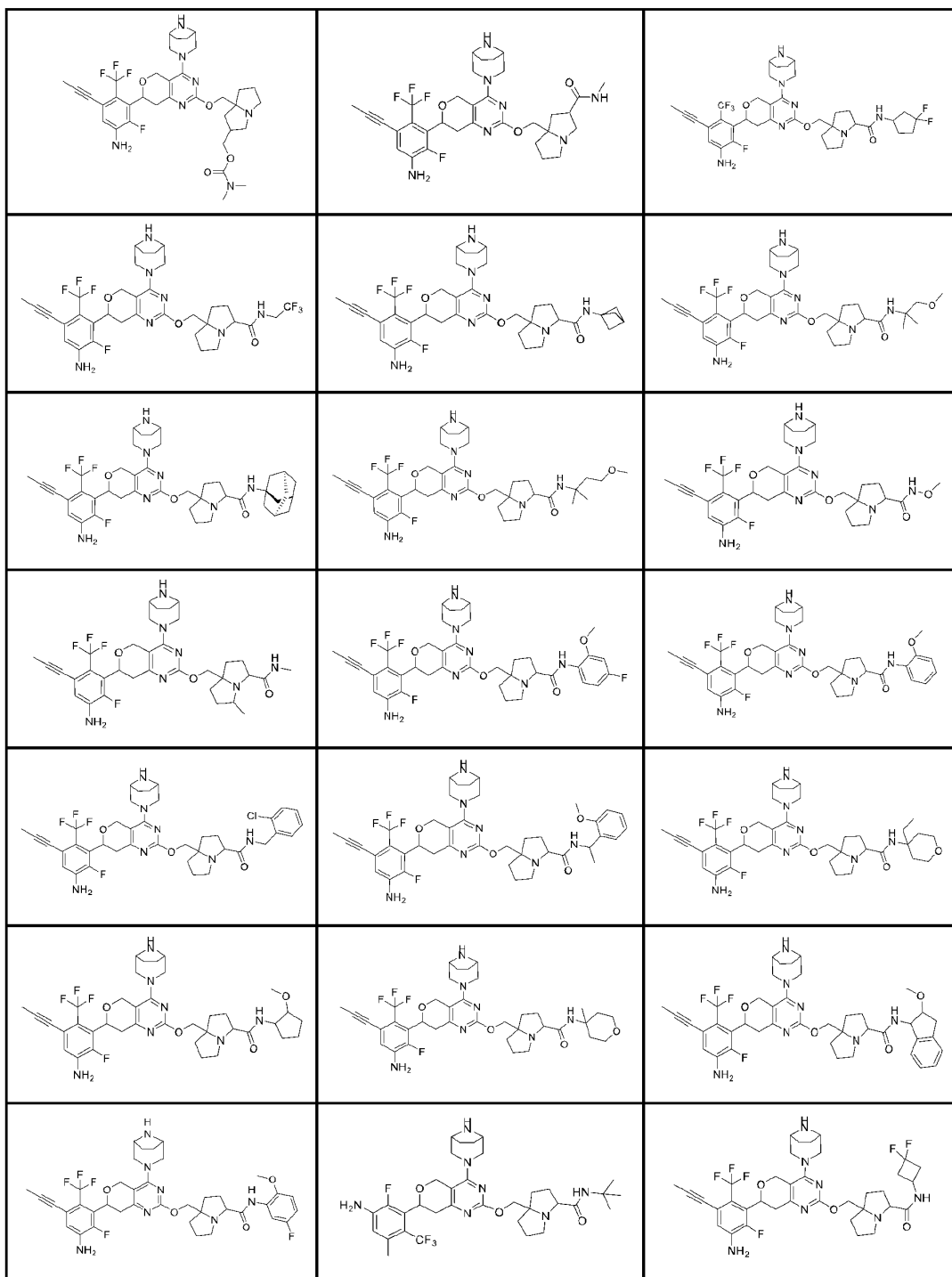


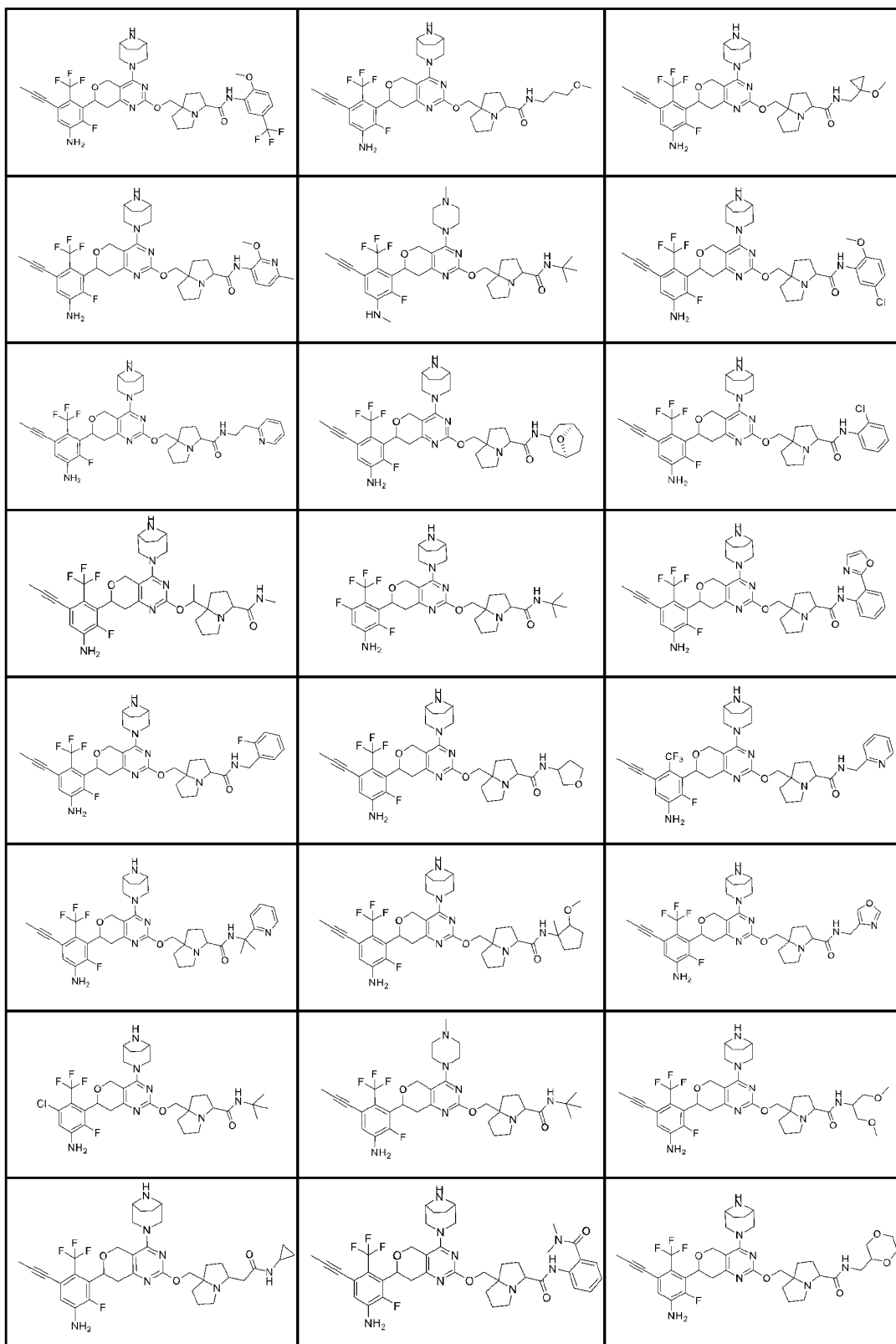


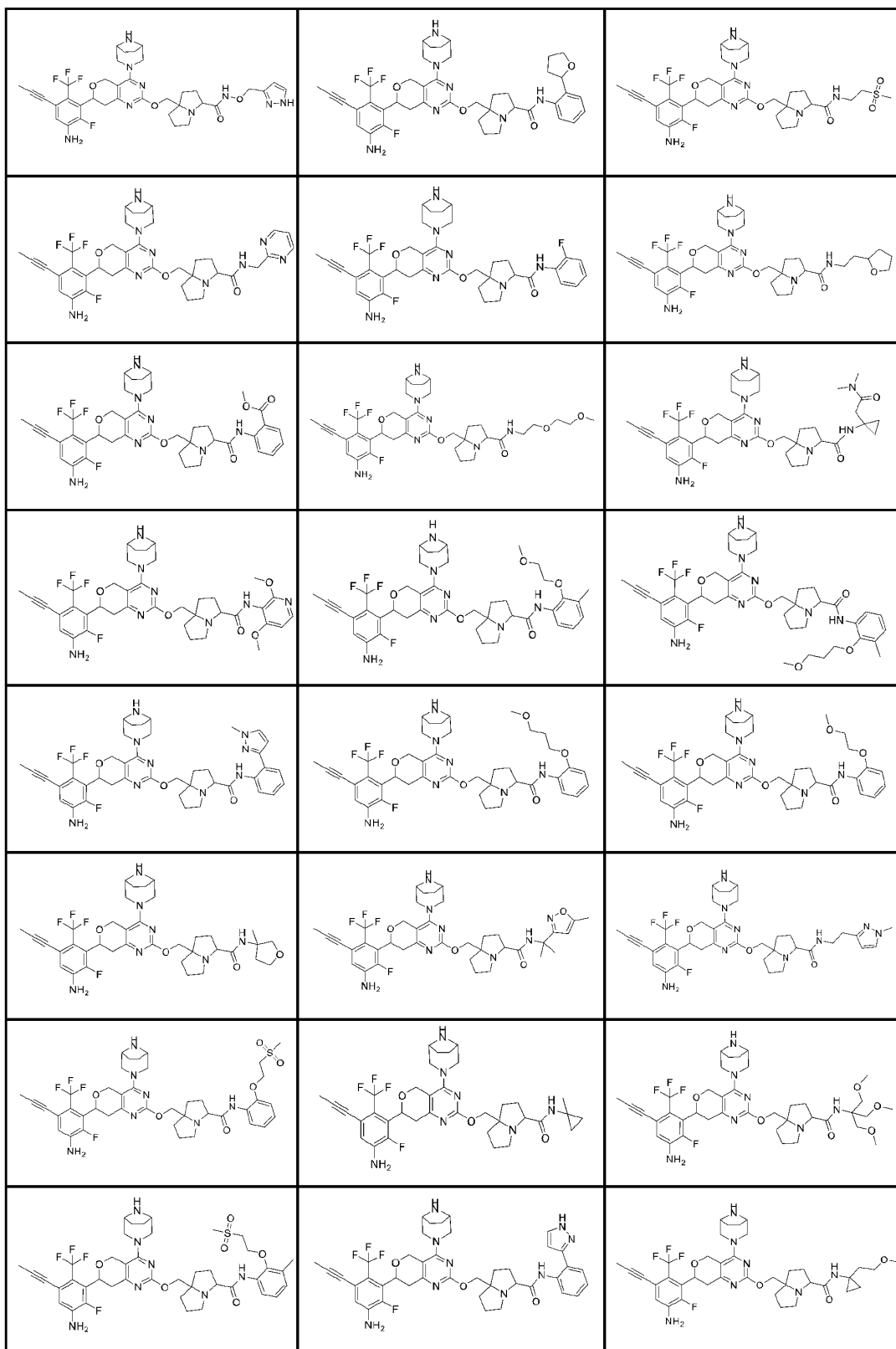
本发明提供了如表 2a 所示化合物或其药学上可接受的盐，

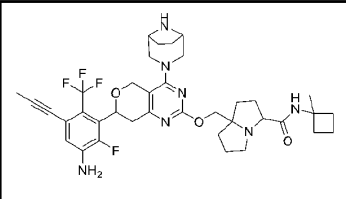
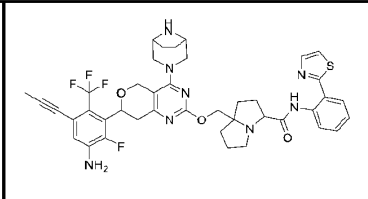
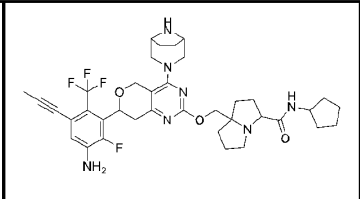
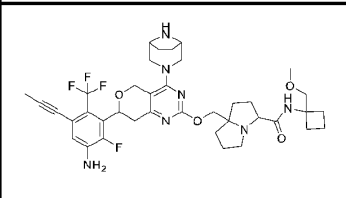
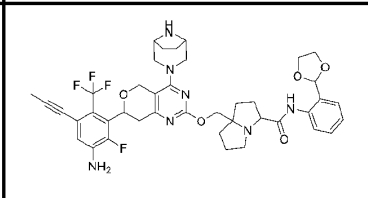
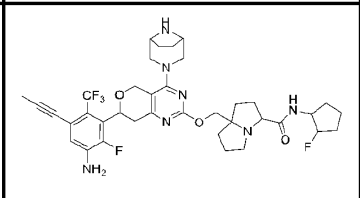
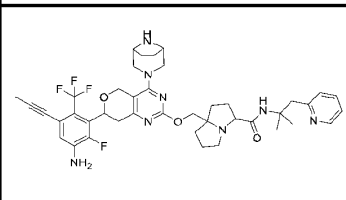
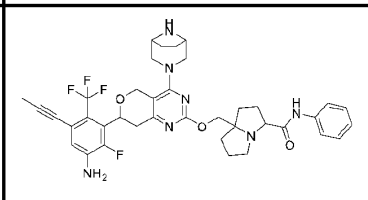
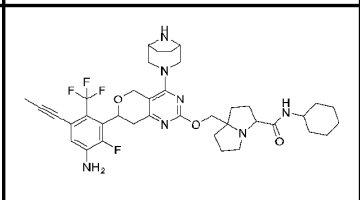
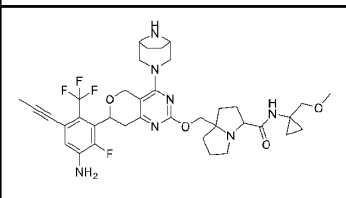
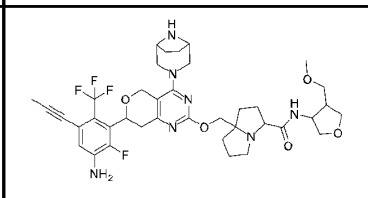
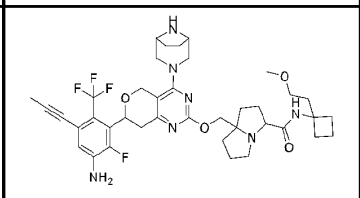
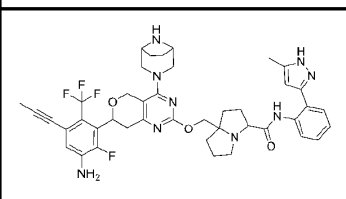
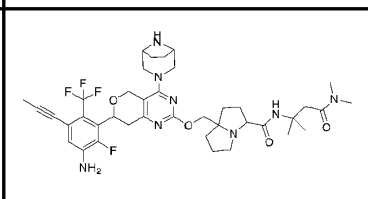
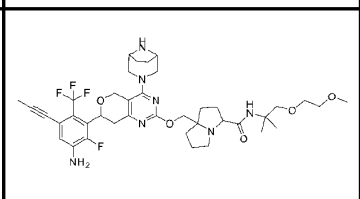
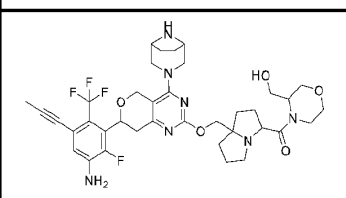
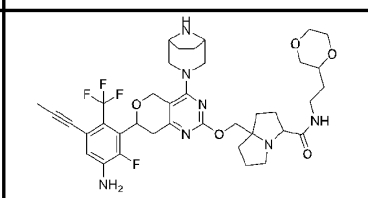
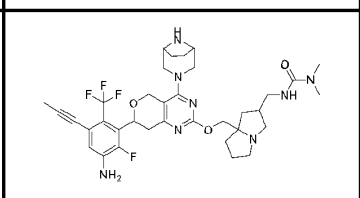
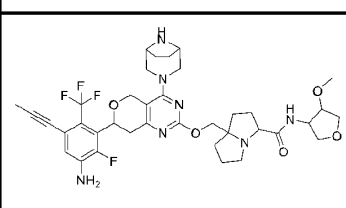
表 2a





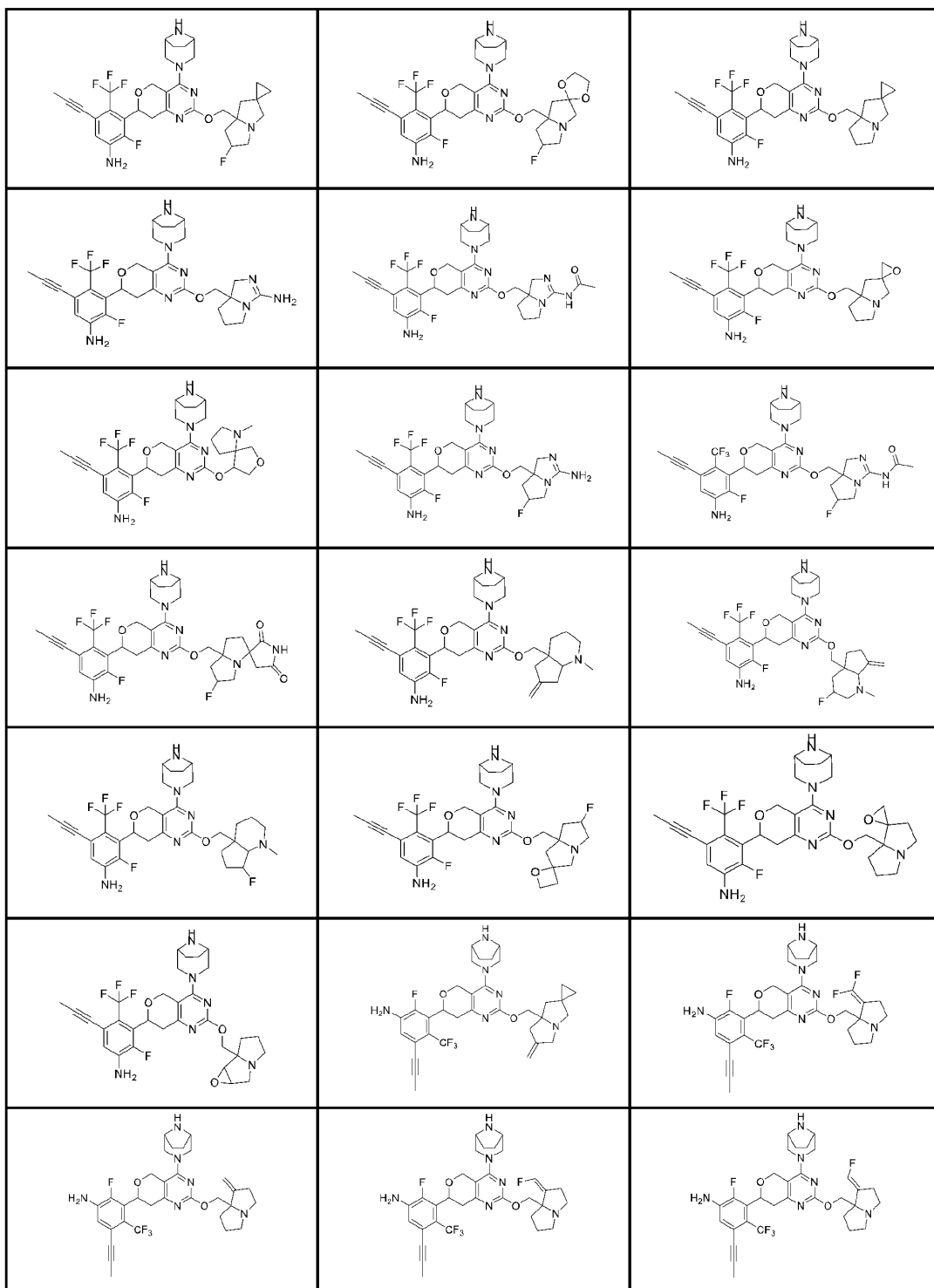




本发明提供了如表 3 所示化合物或其药学上可接受的盐，

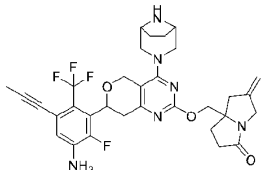
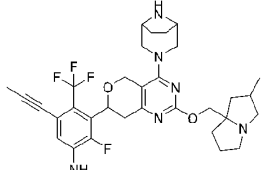
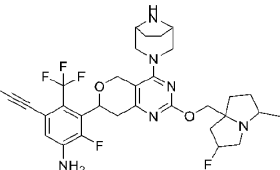
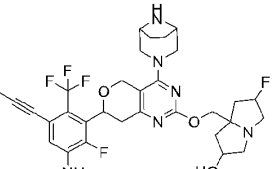
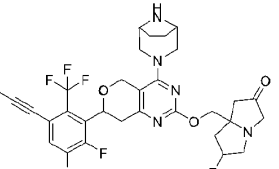
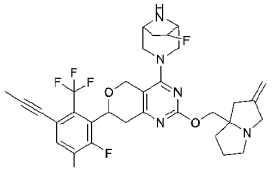
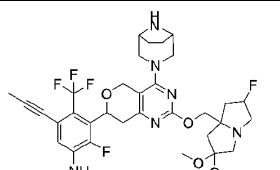
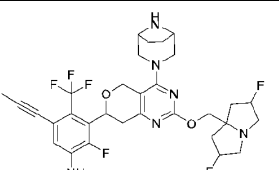
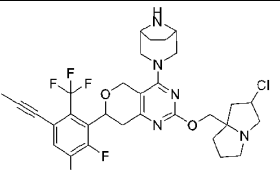
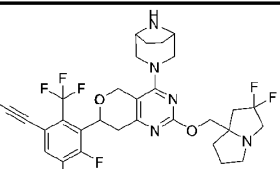
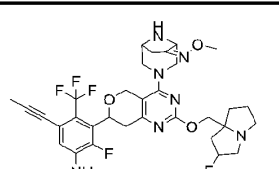
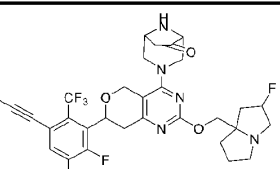
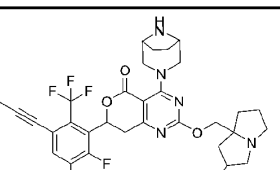
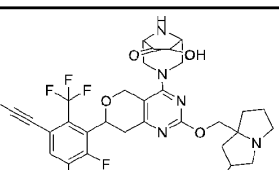
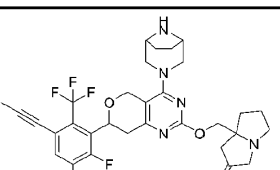
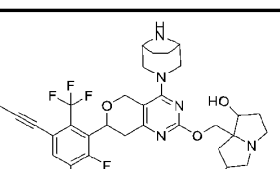
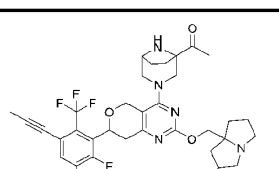
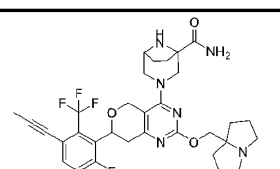
表 3

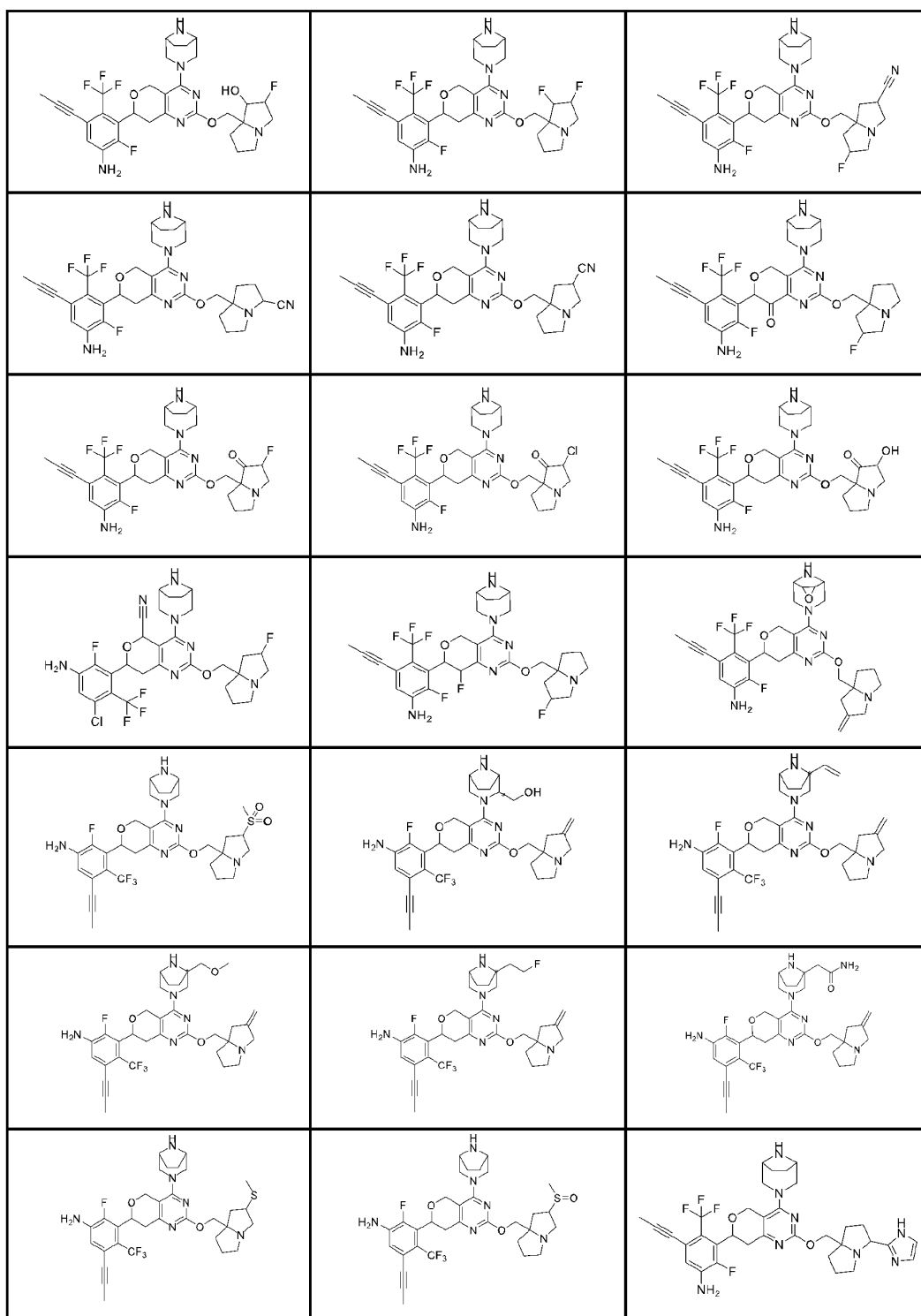


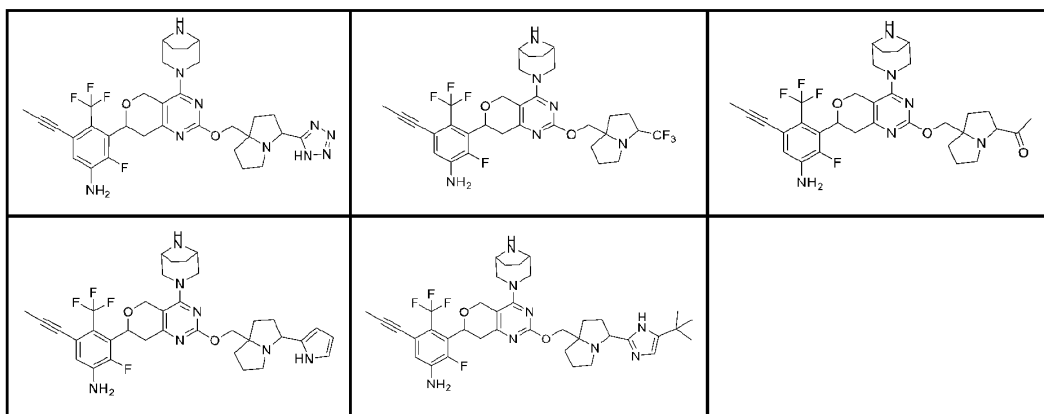


本发明提供了如表 4 所示化合物或其药学上可接受的盐，

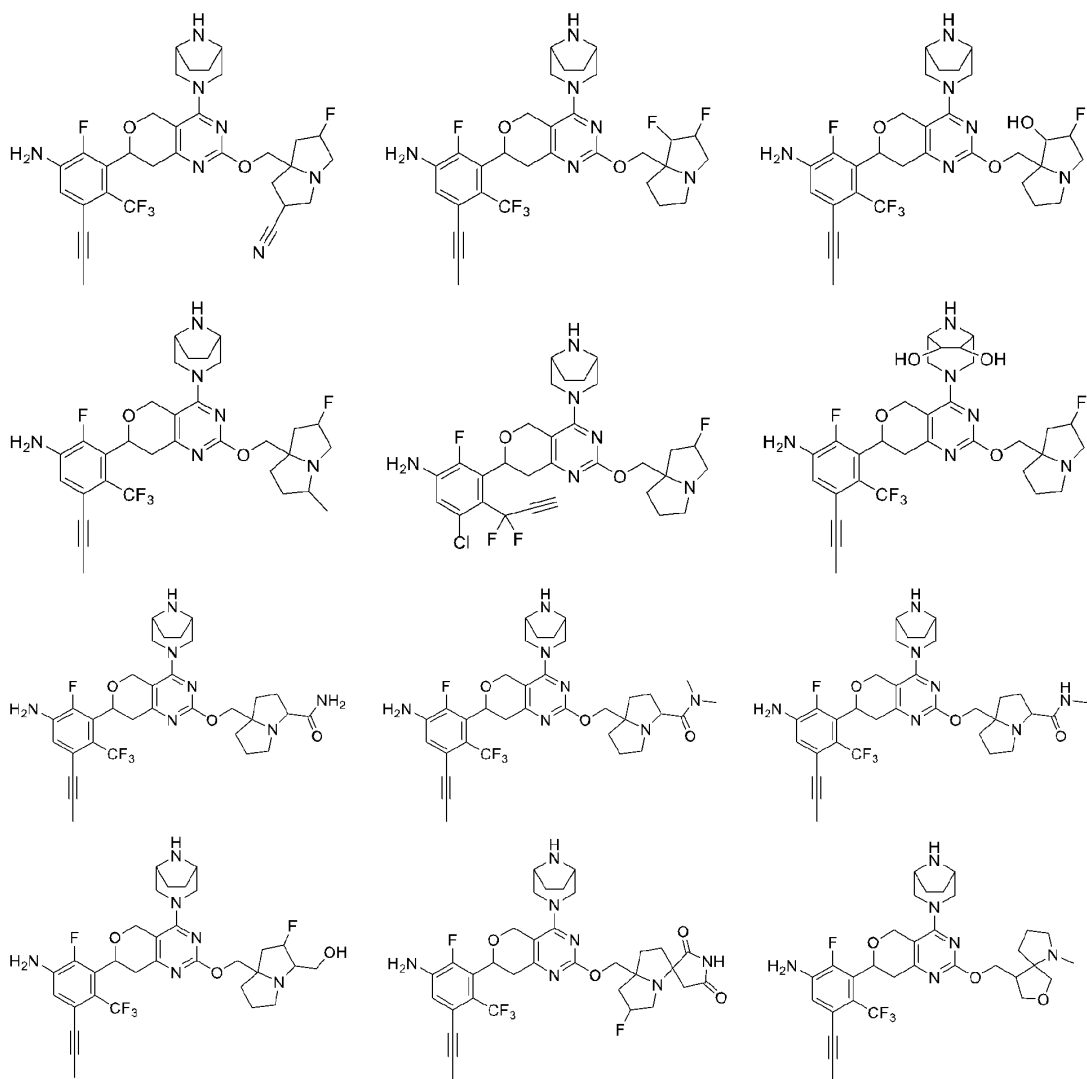
表 4

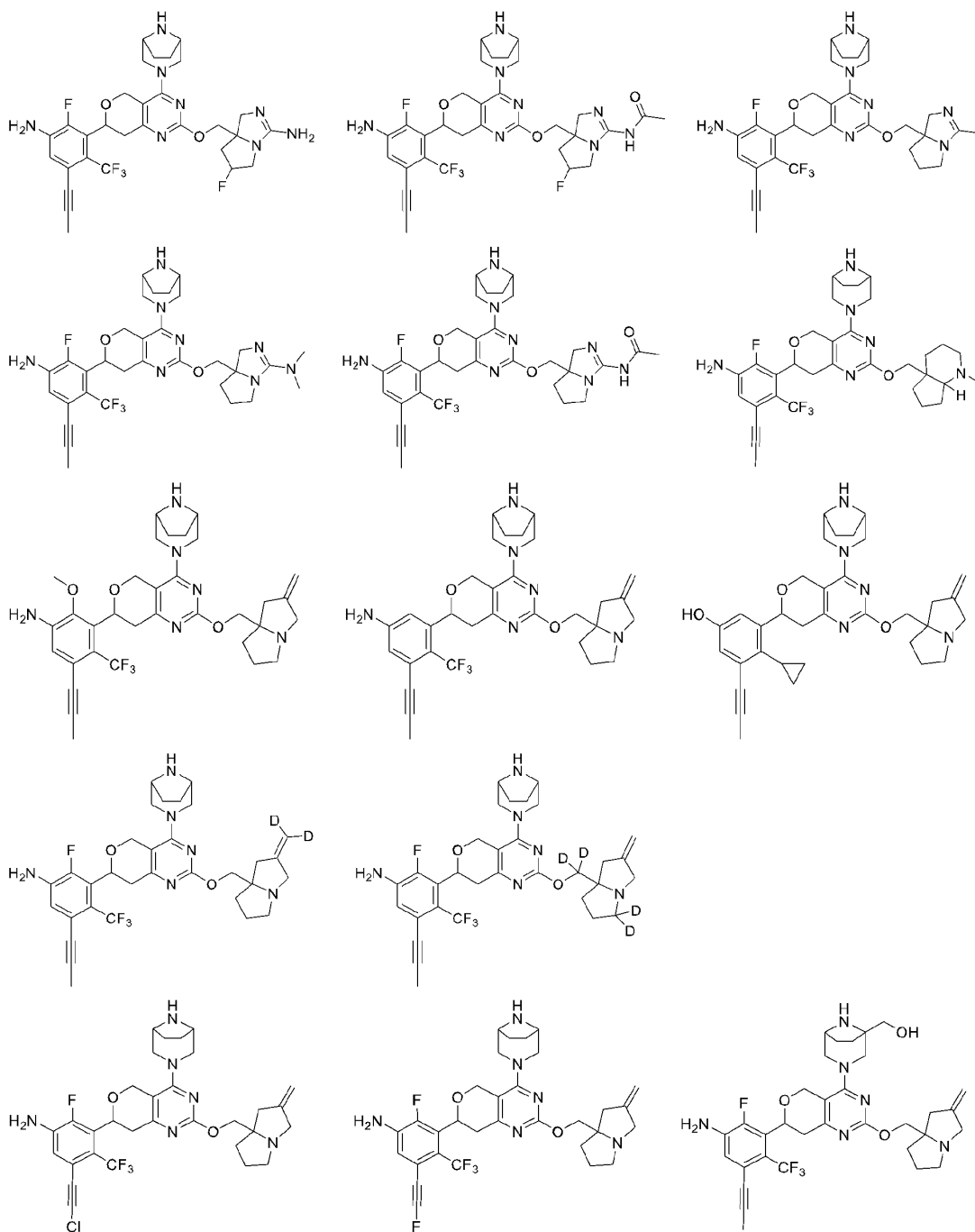
		
		
		
		
		
		

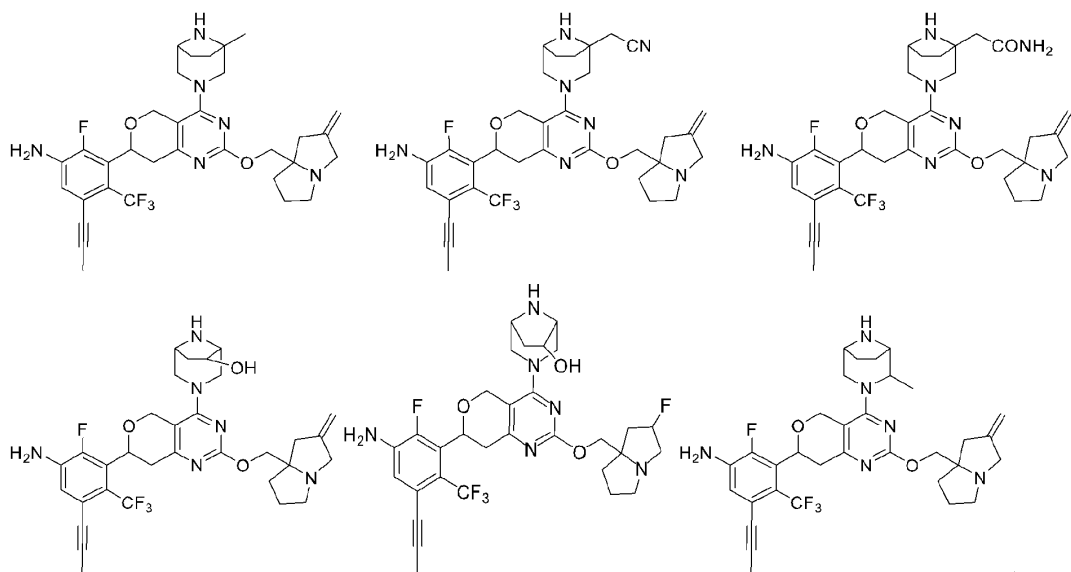




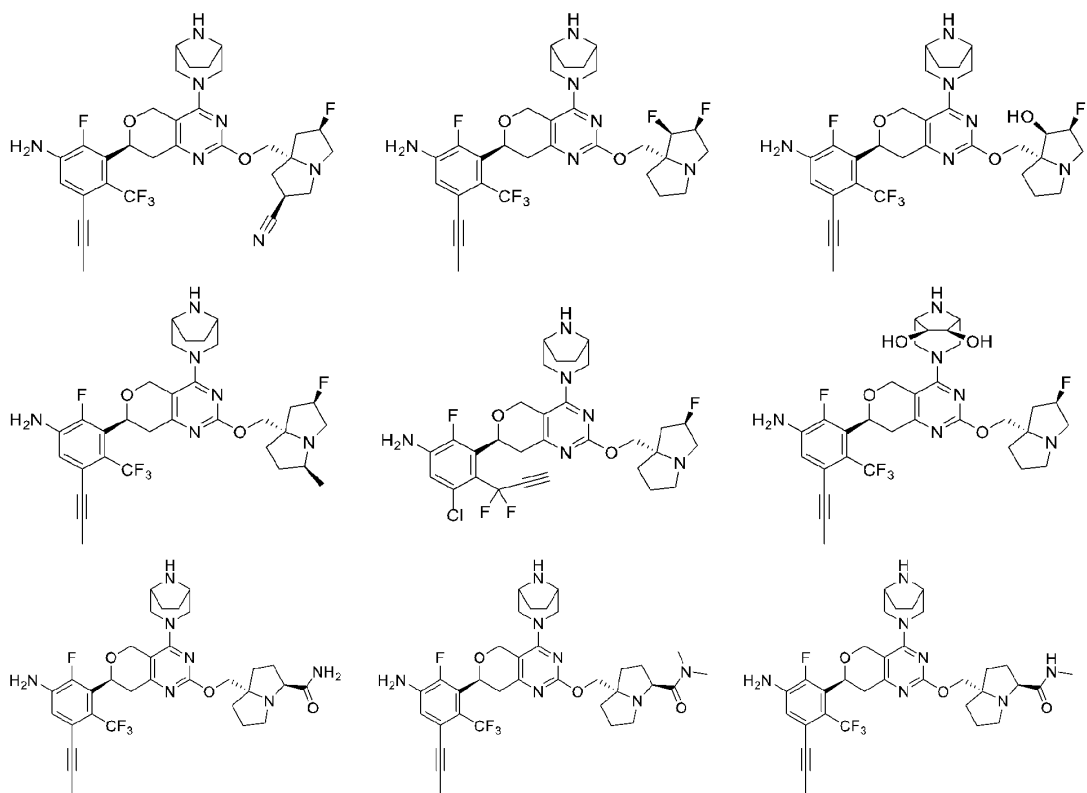
本发明提供了下列所示化合物或其药学上可接受的盐，

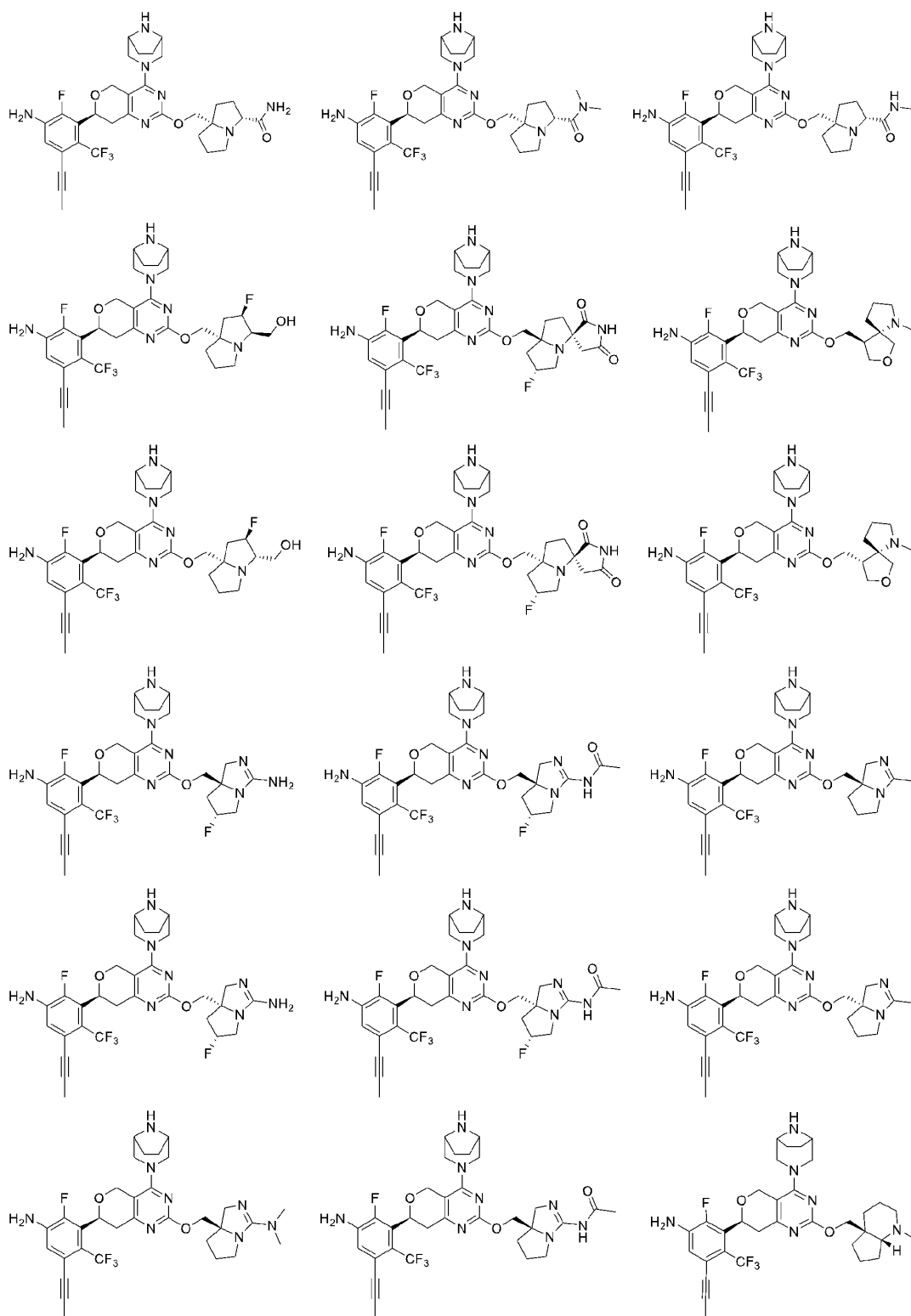


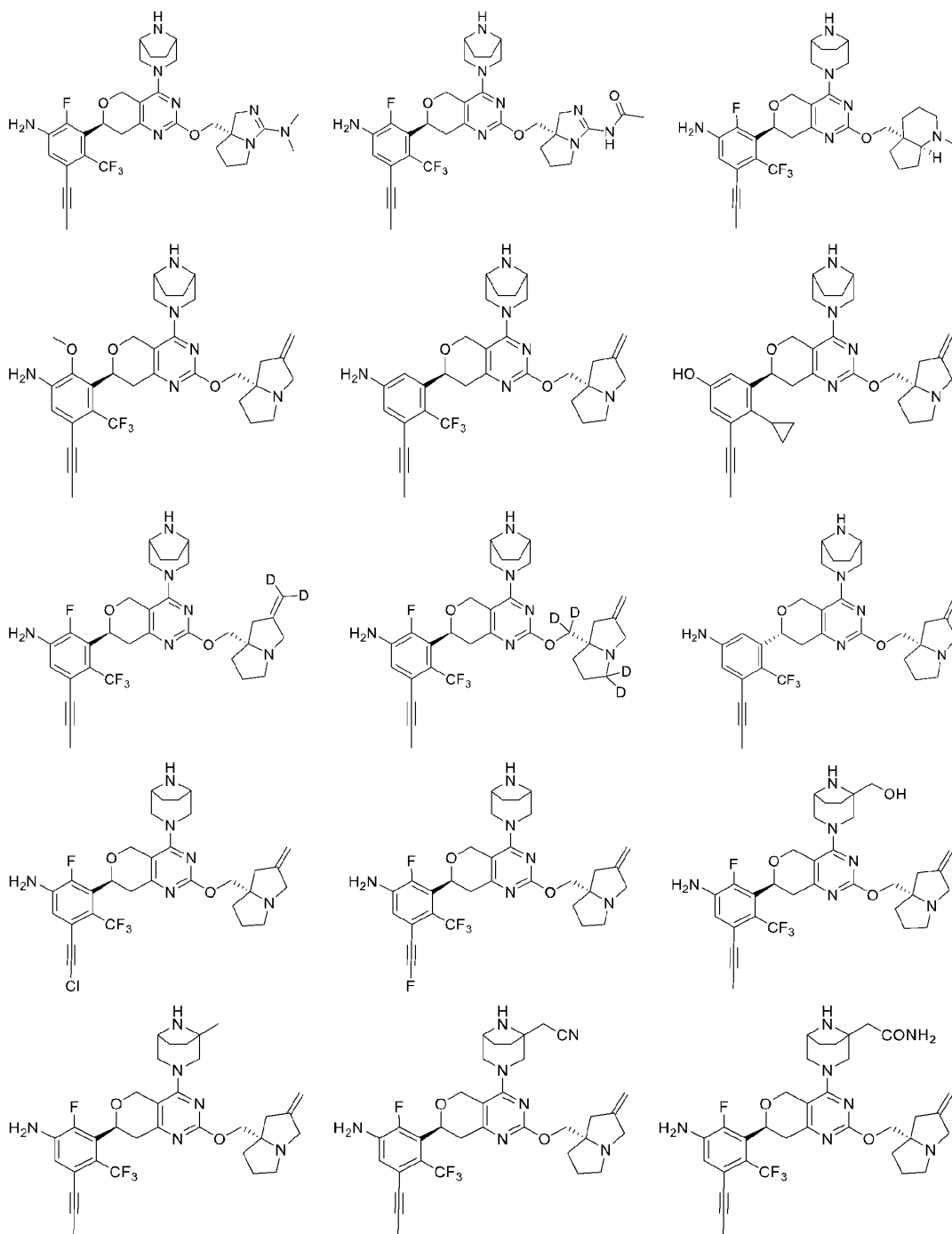


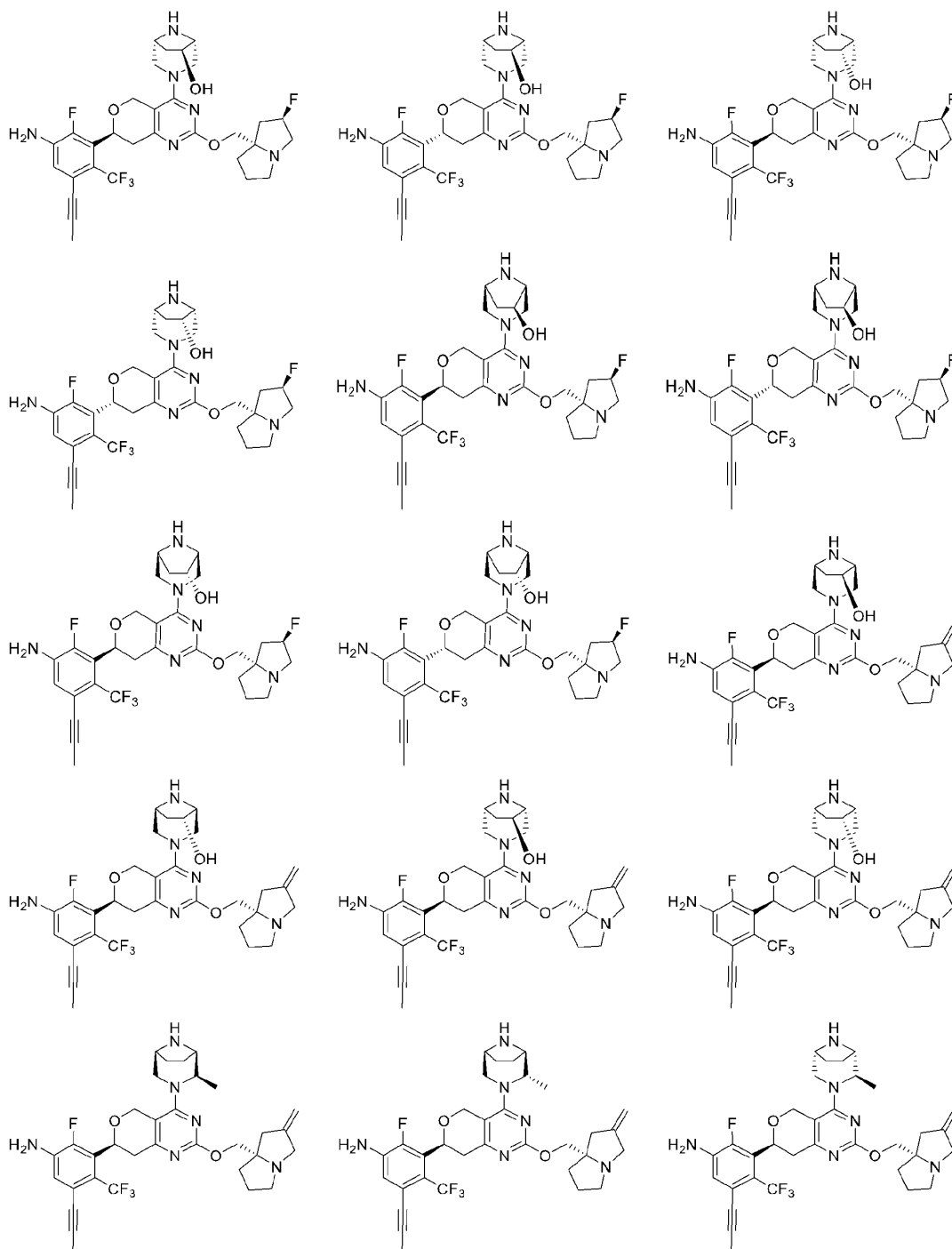


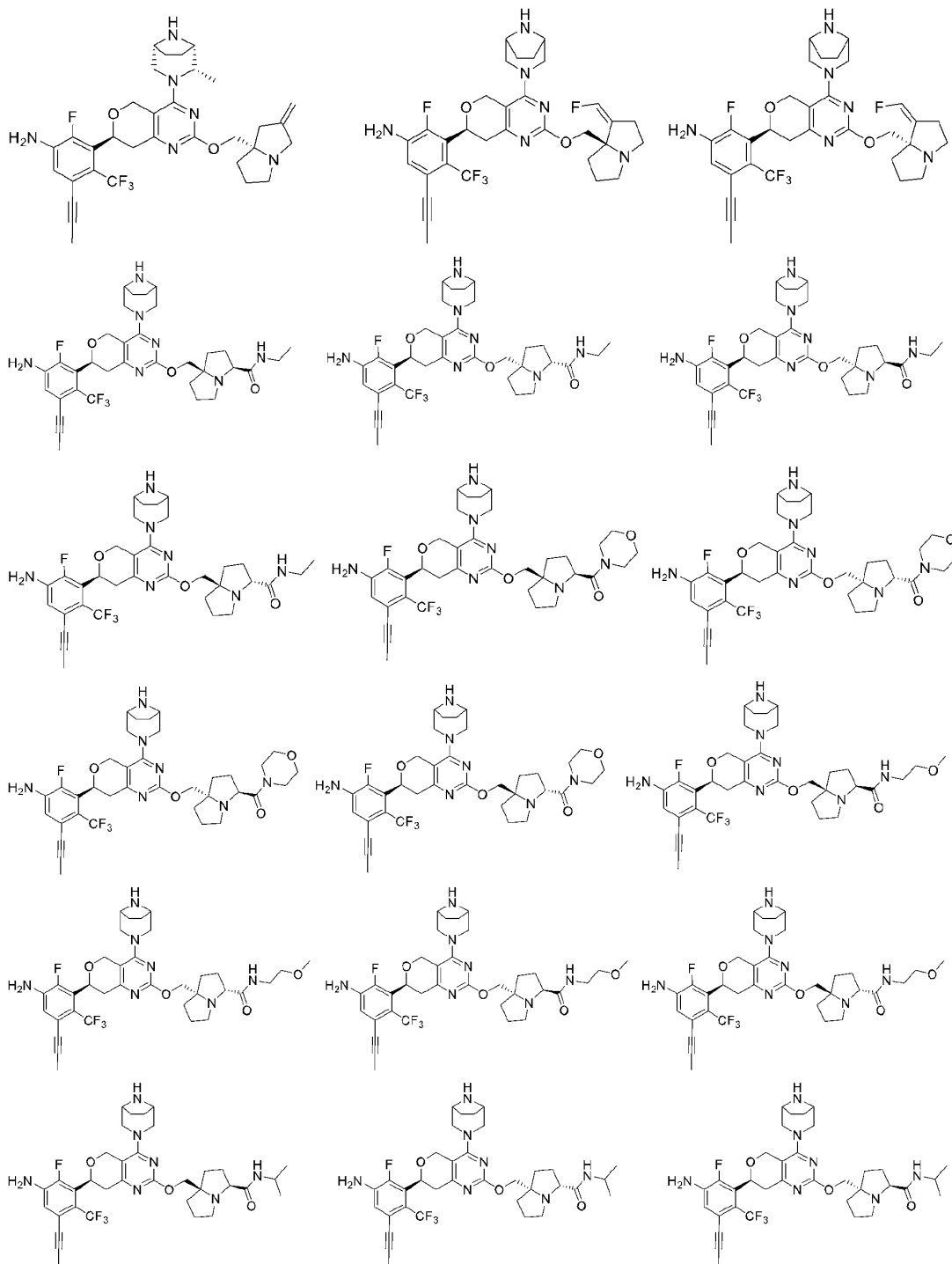
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

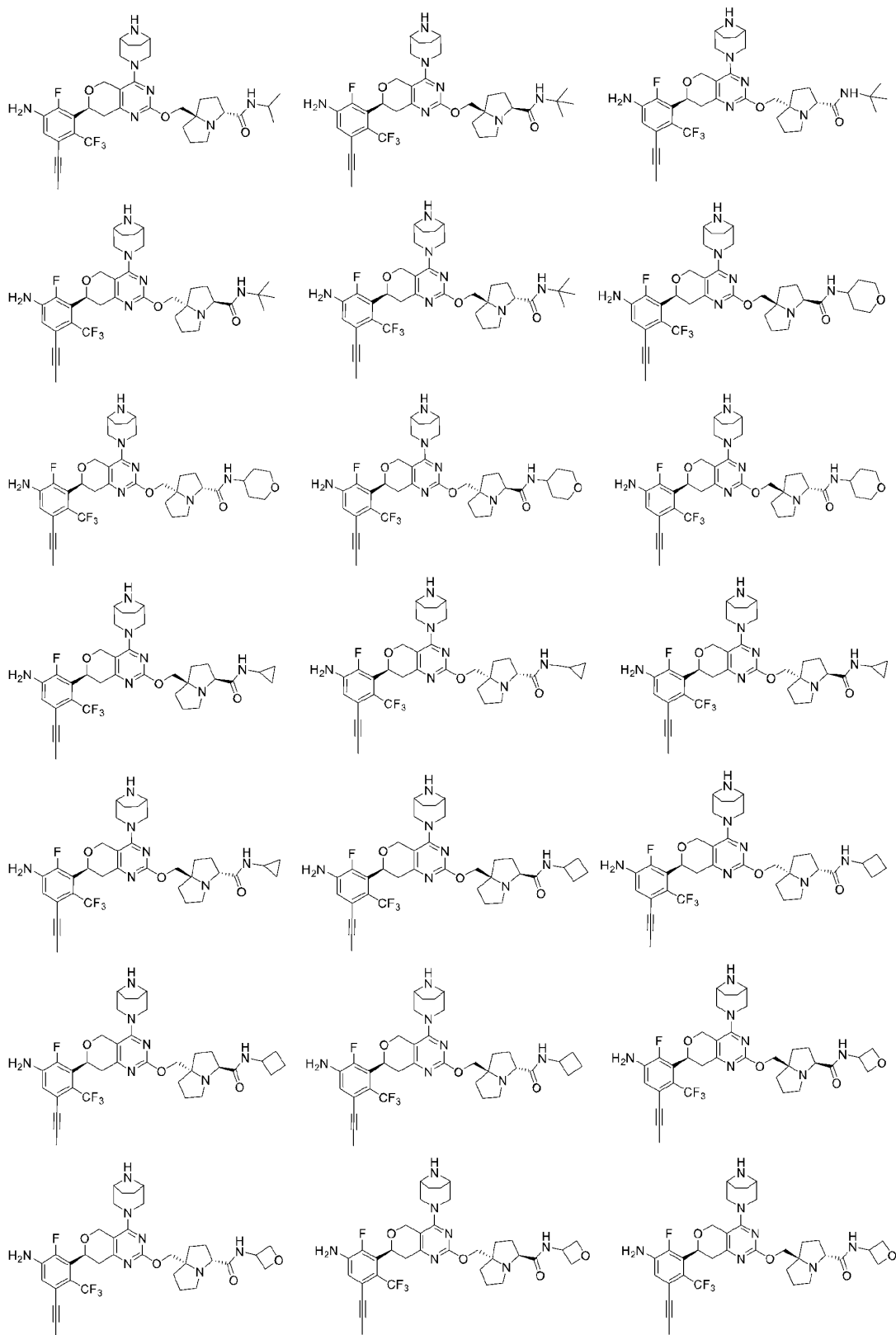


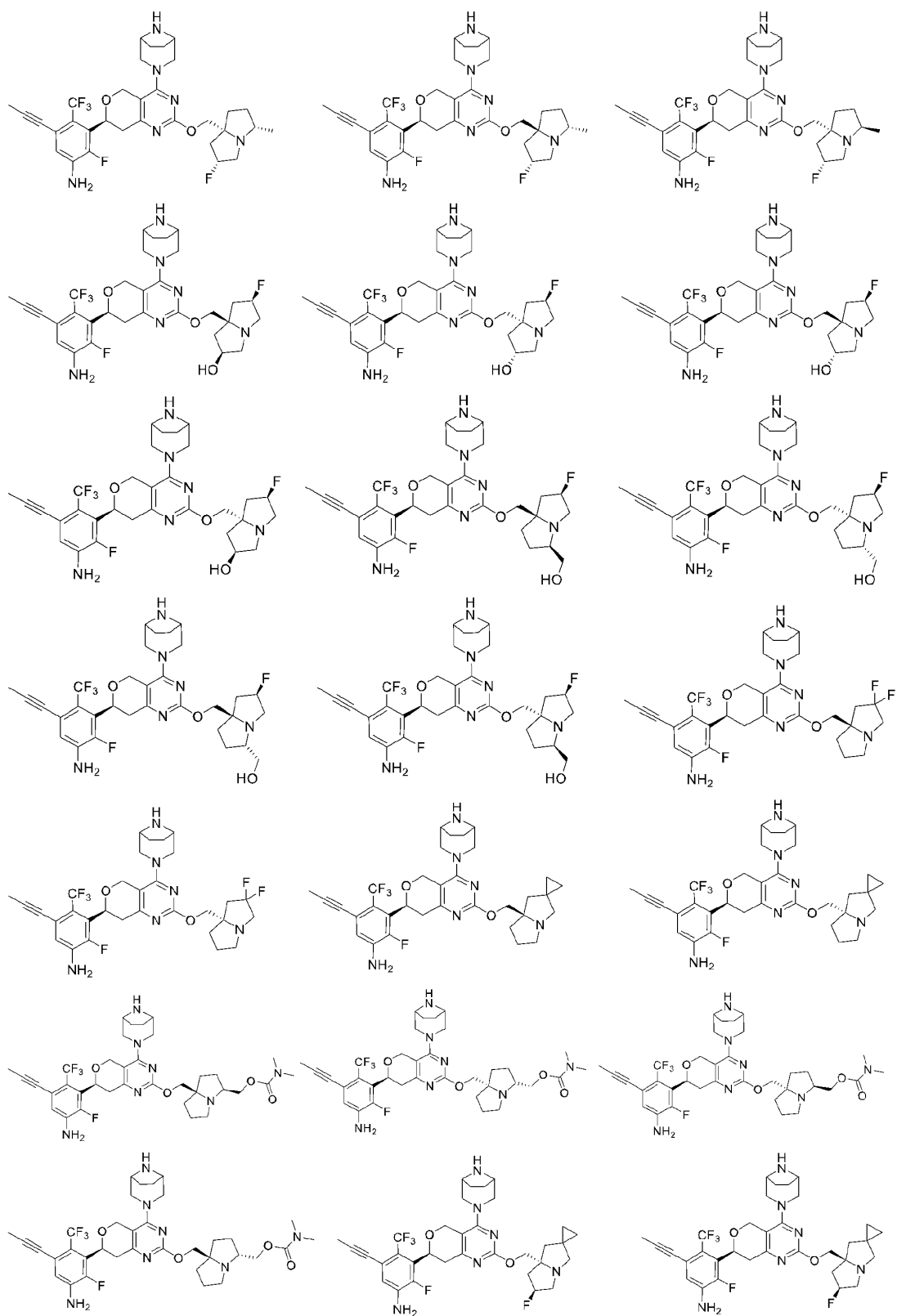


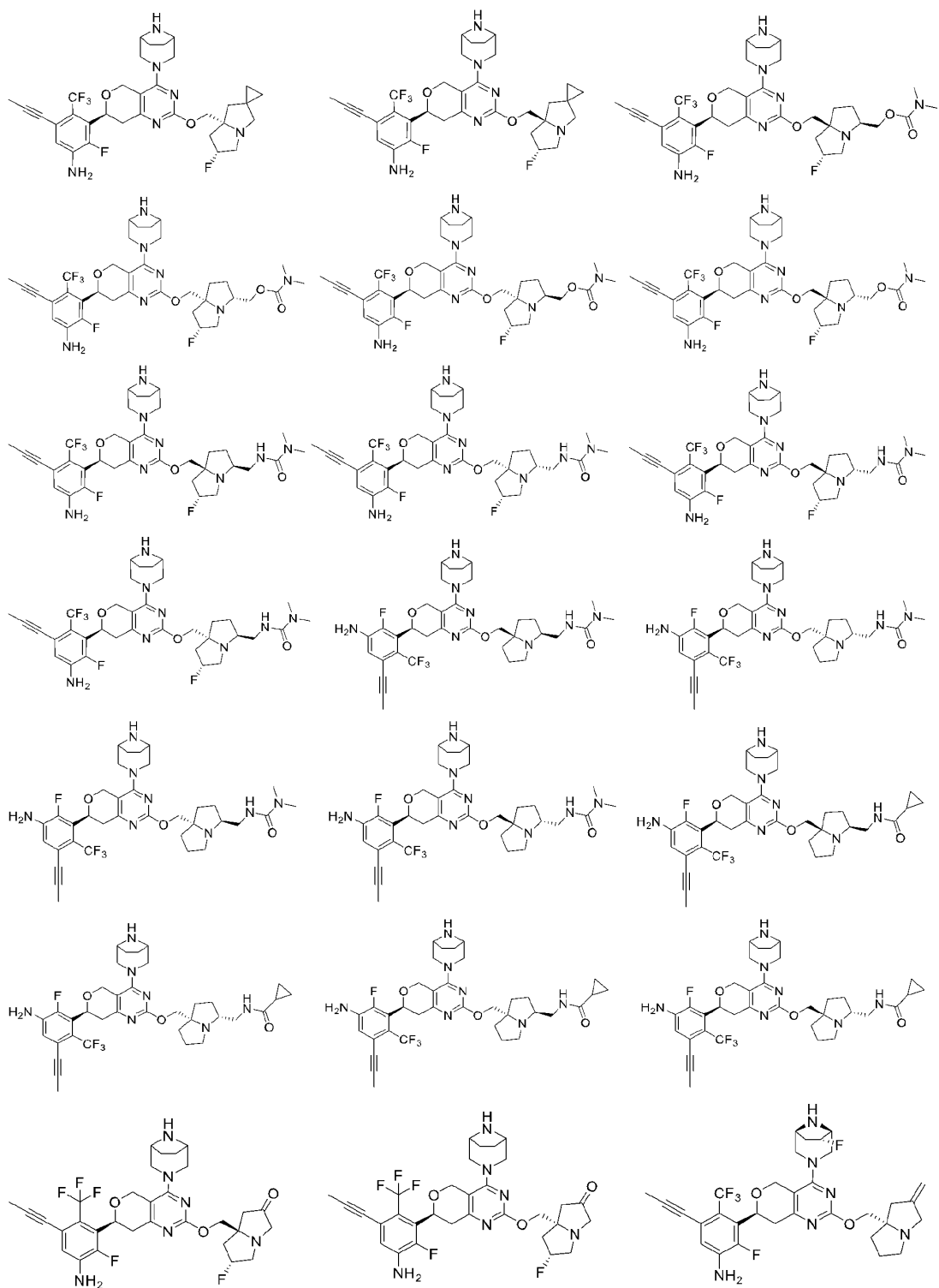


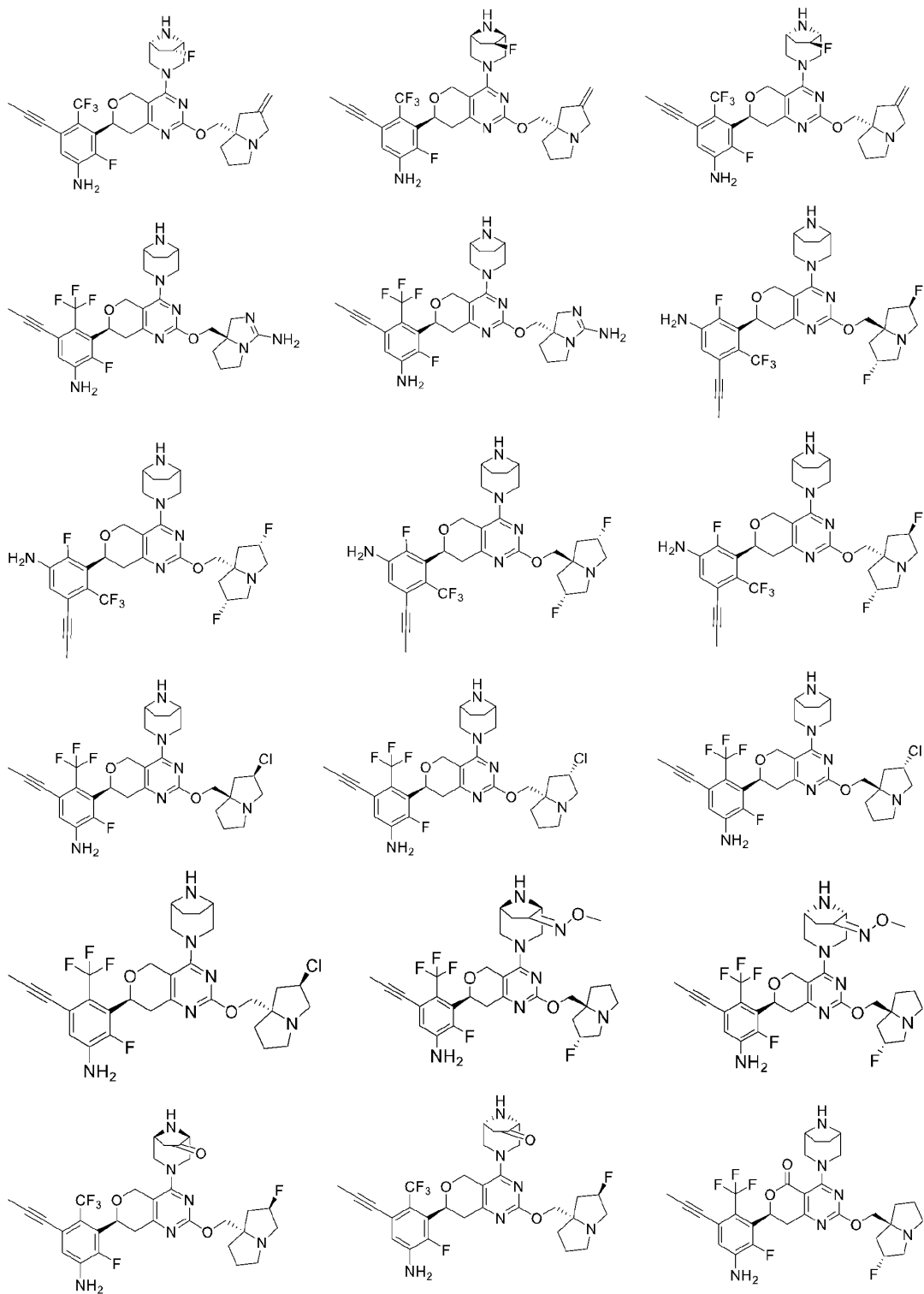


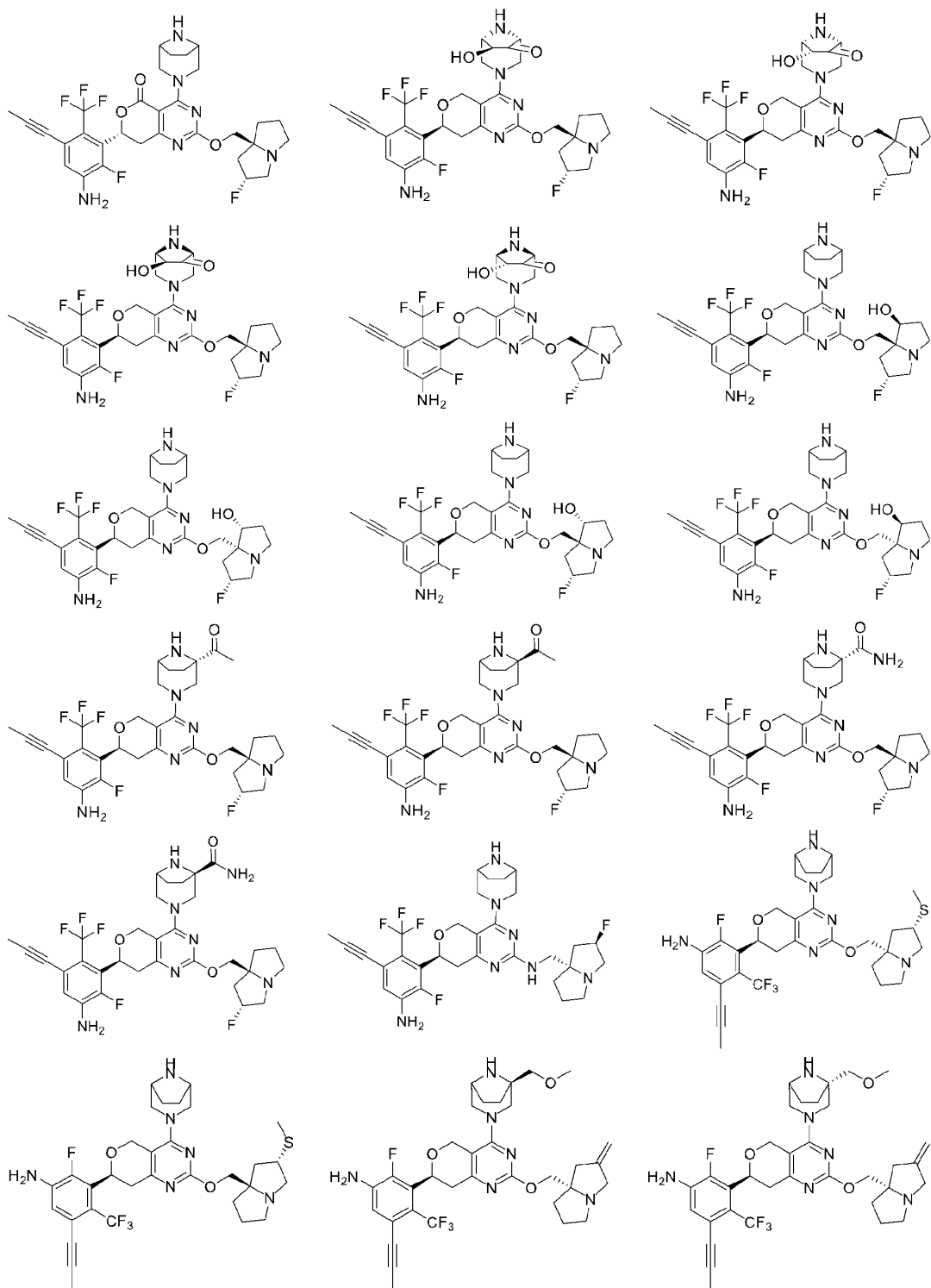


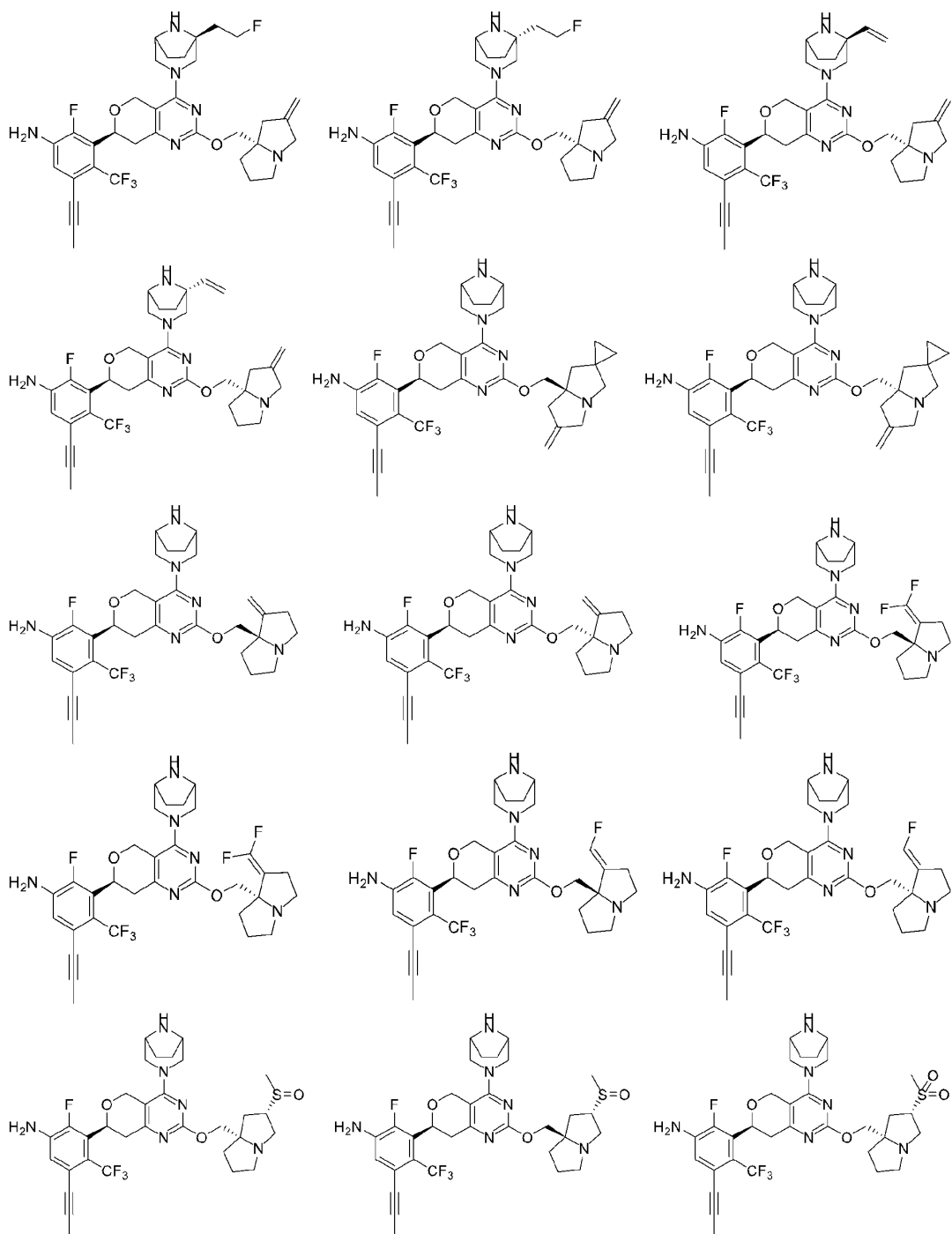




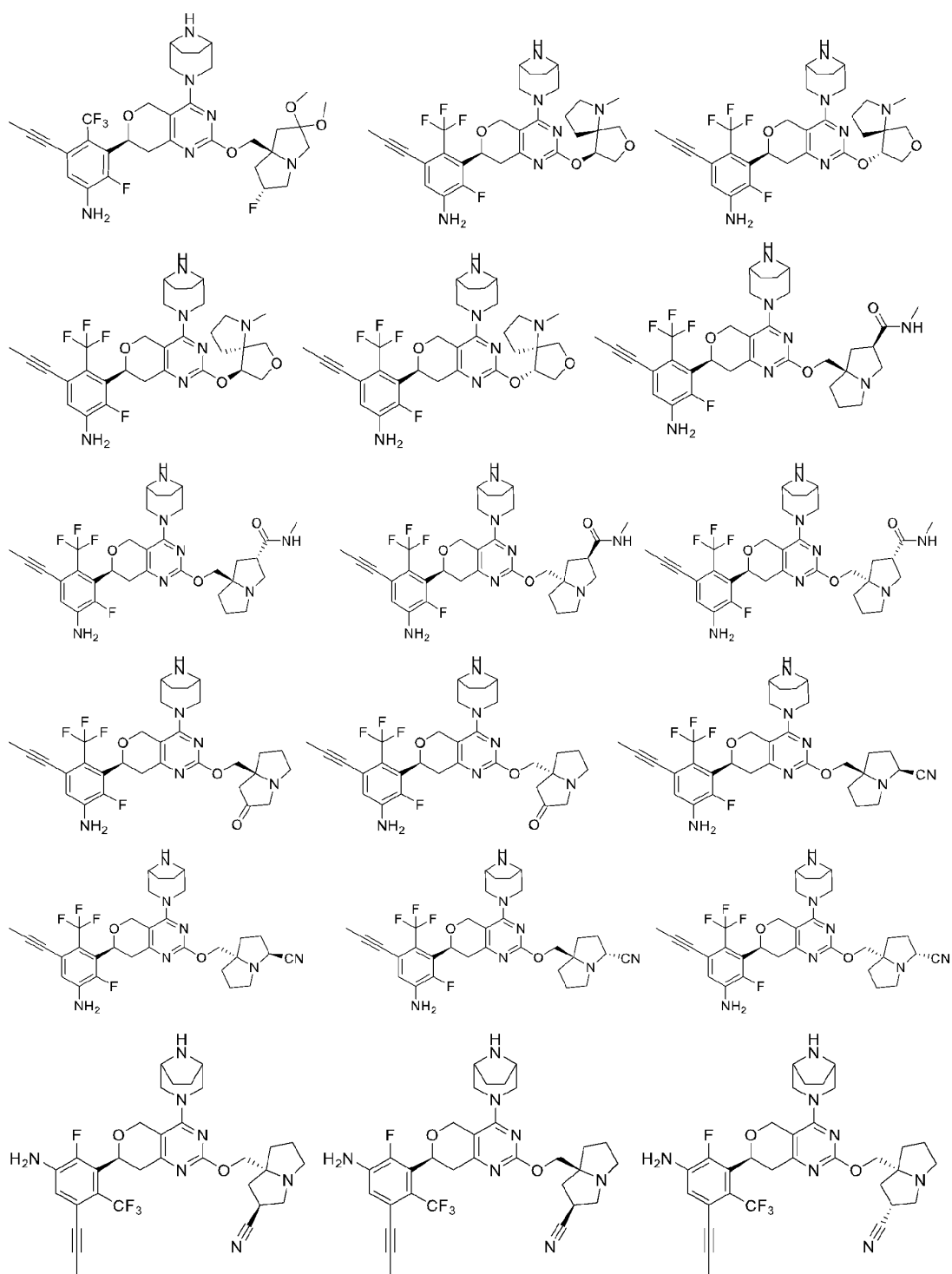


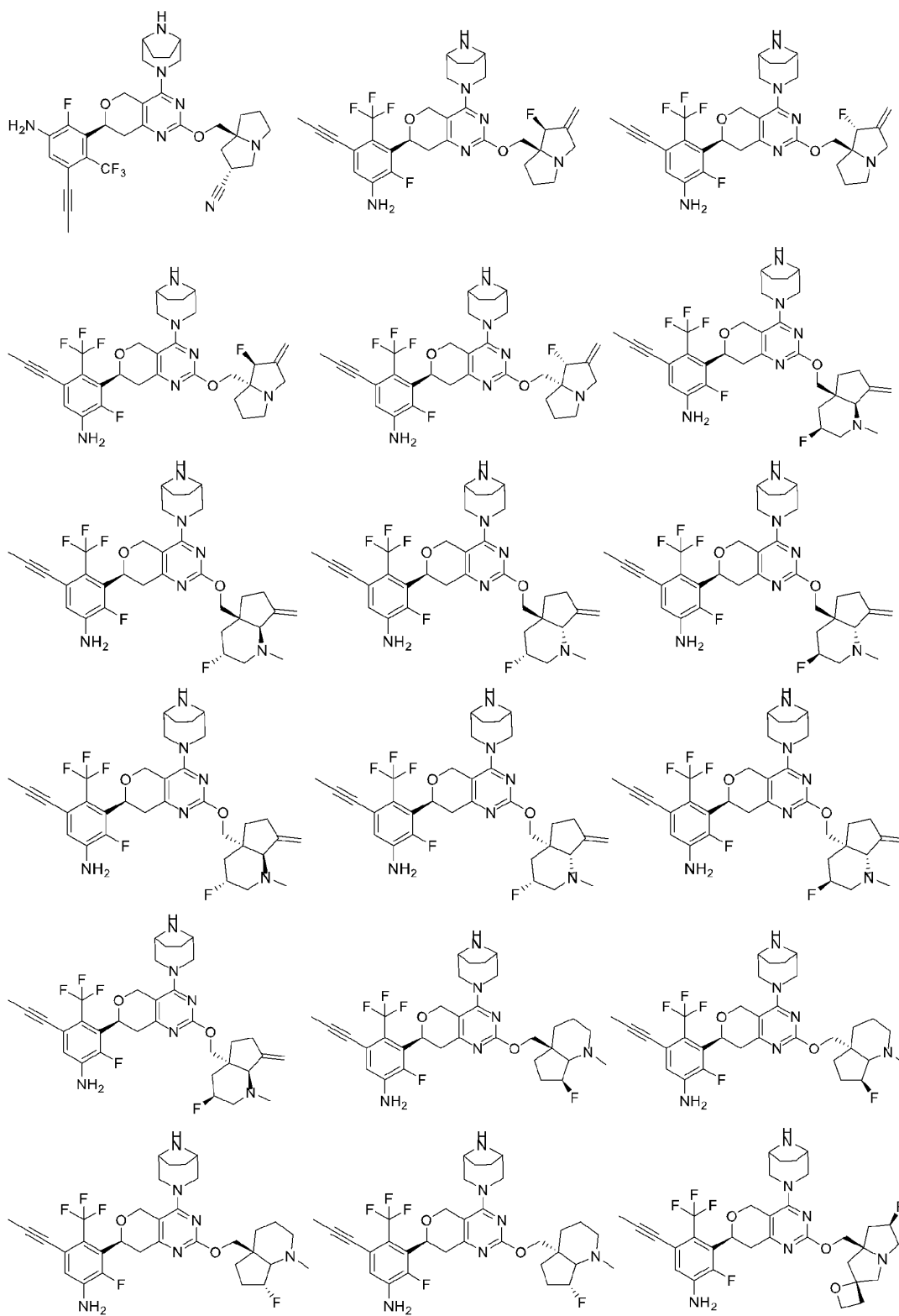


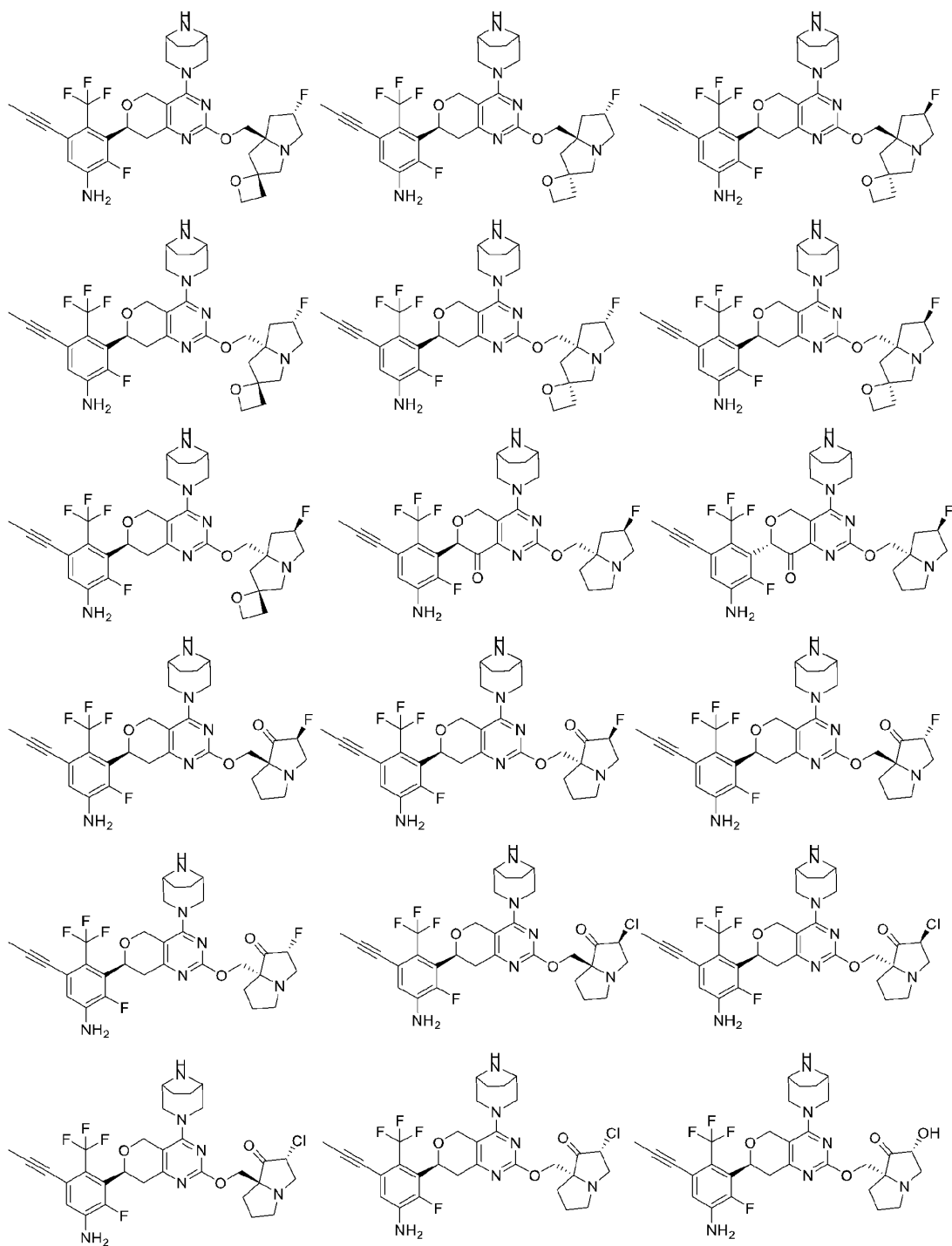


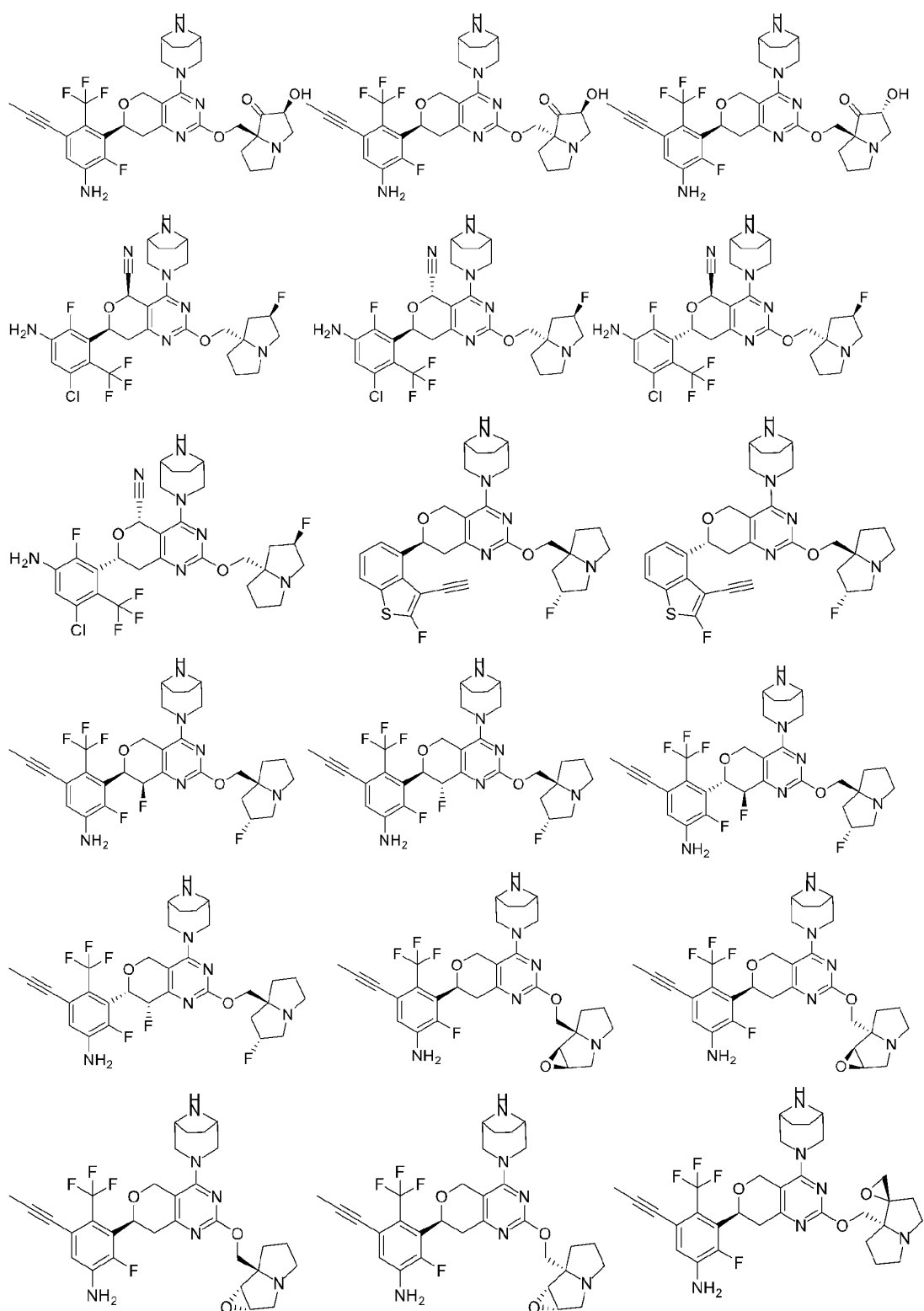


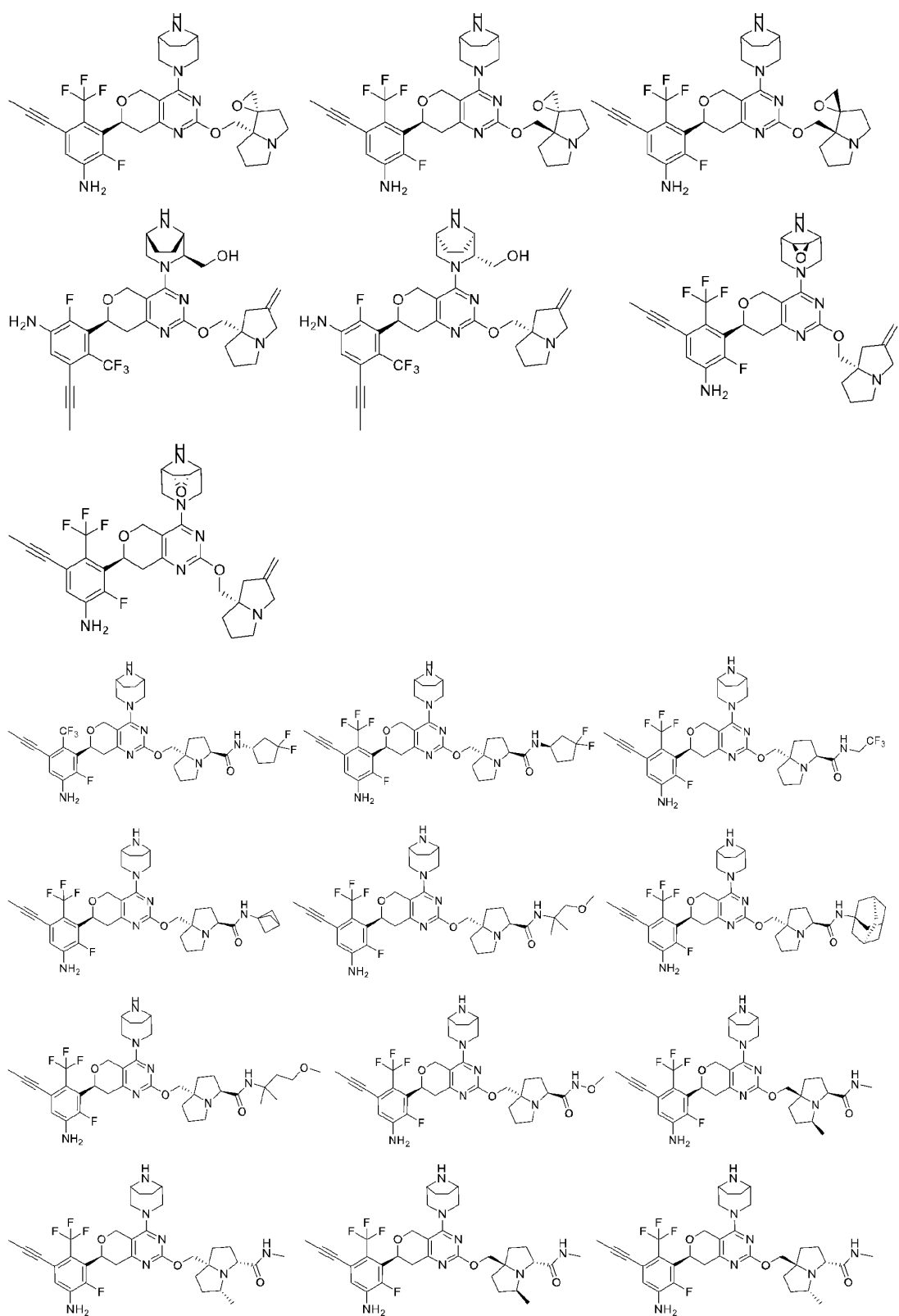


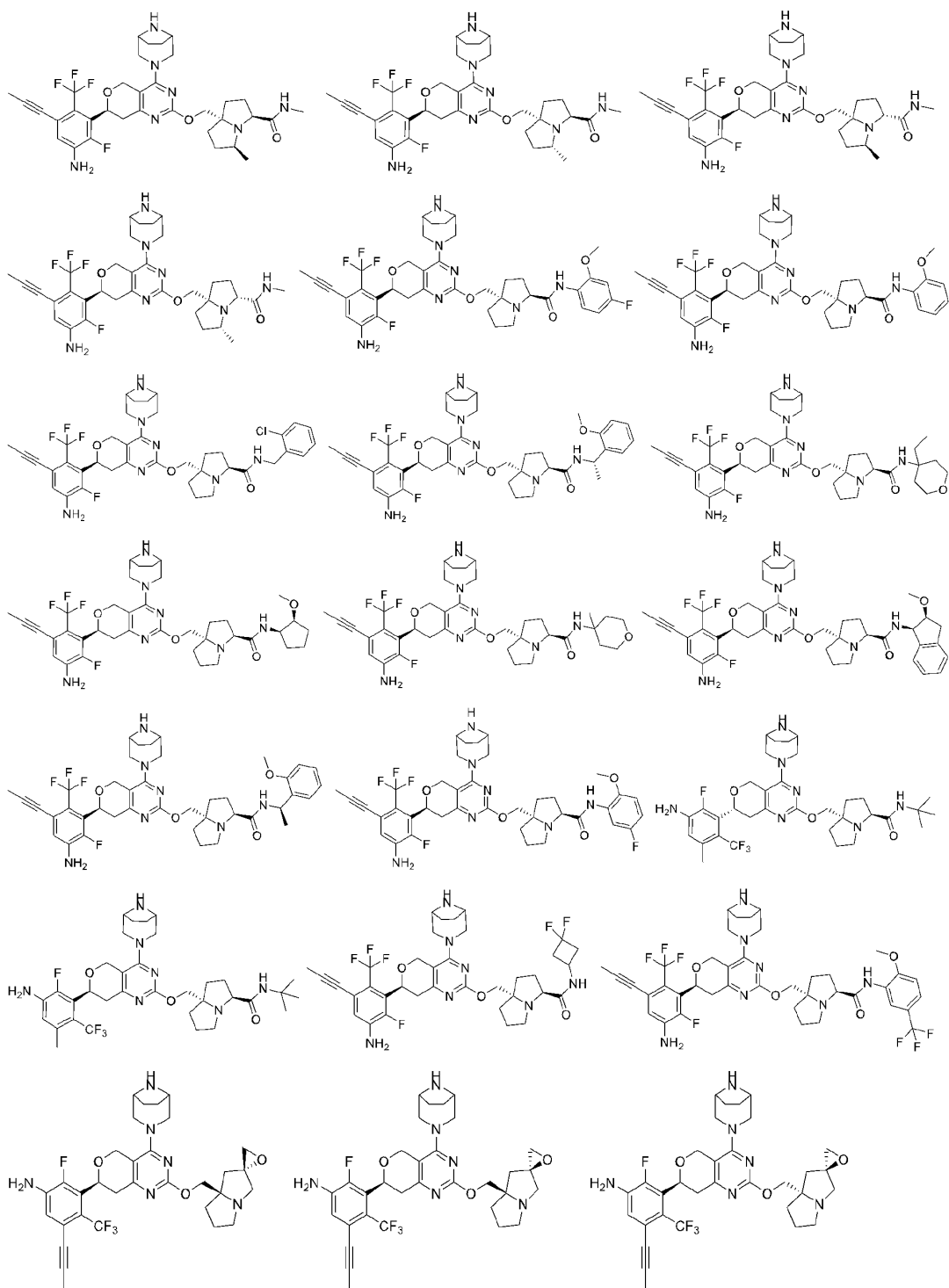


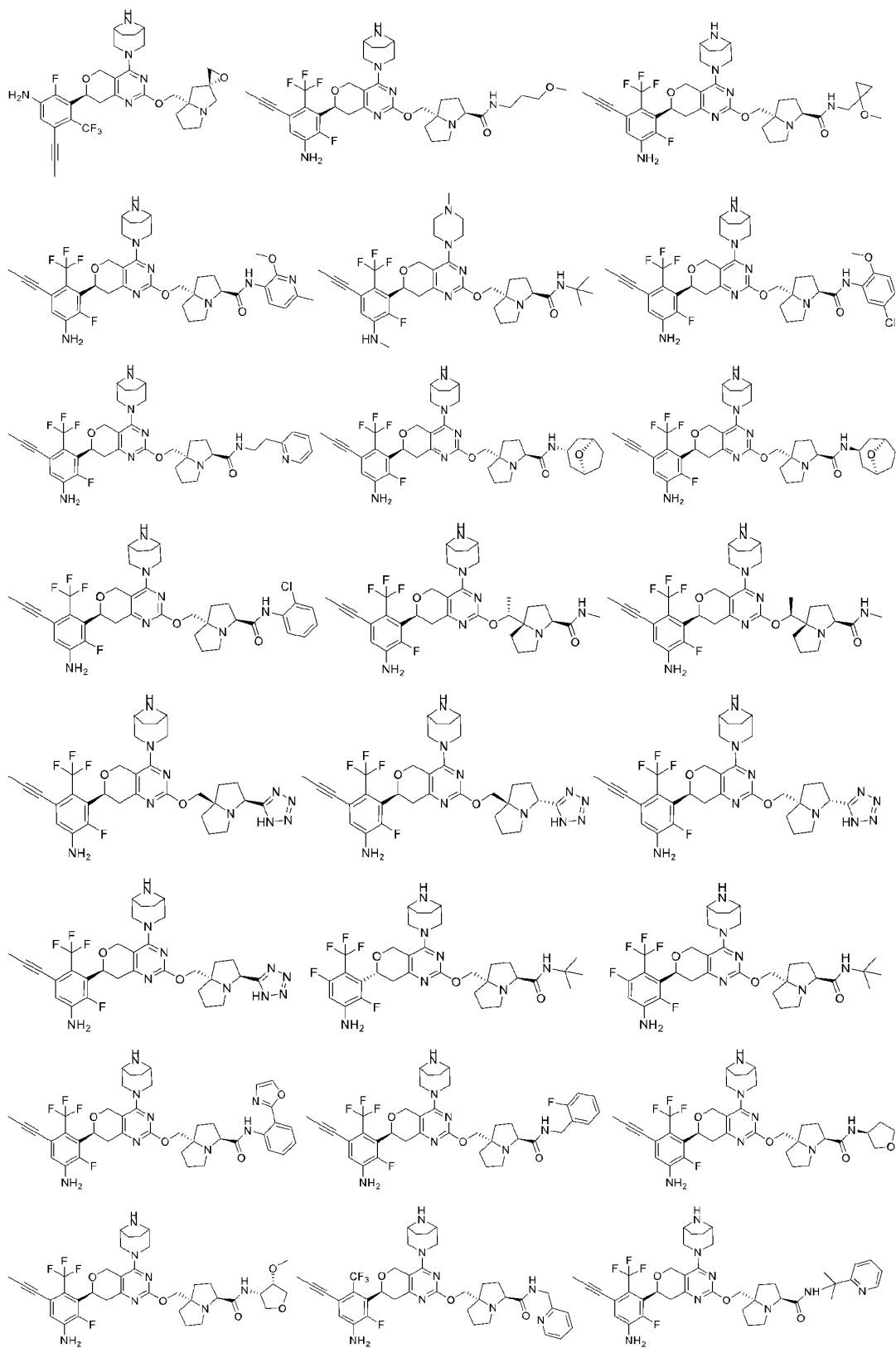


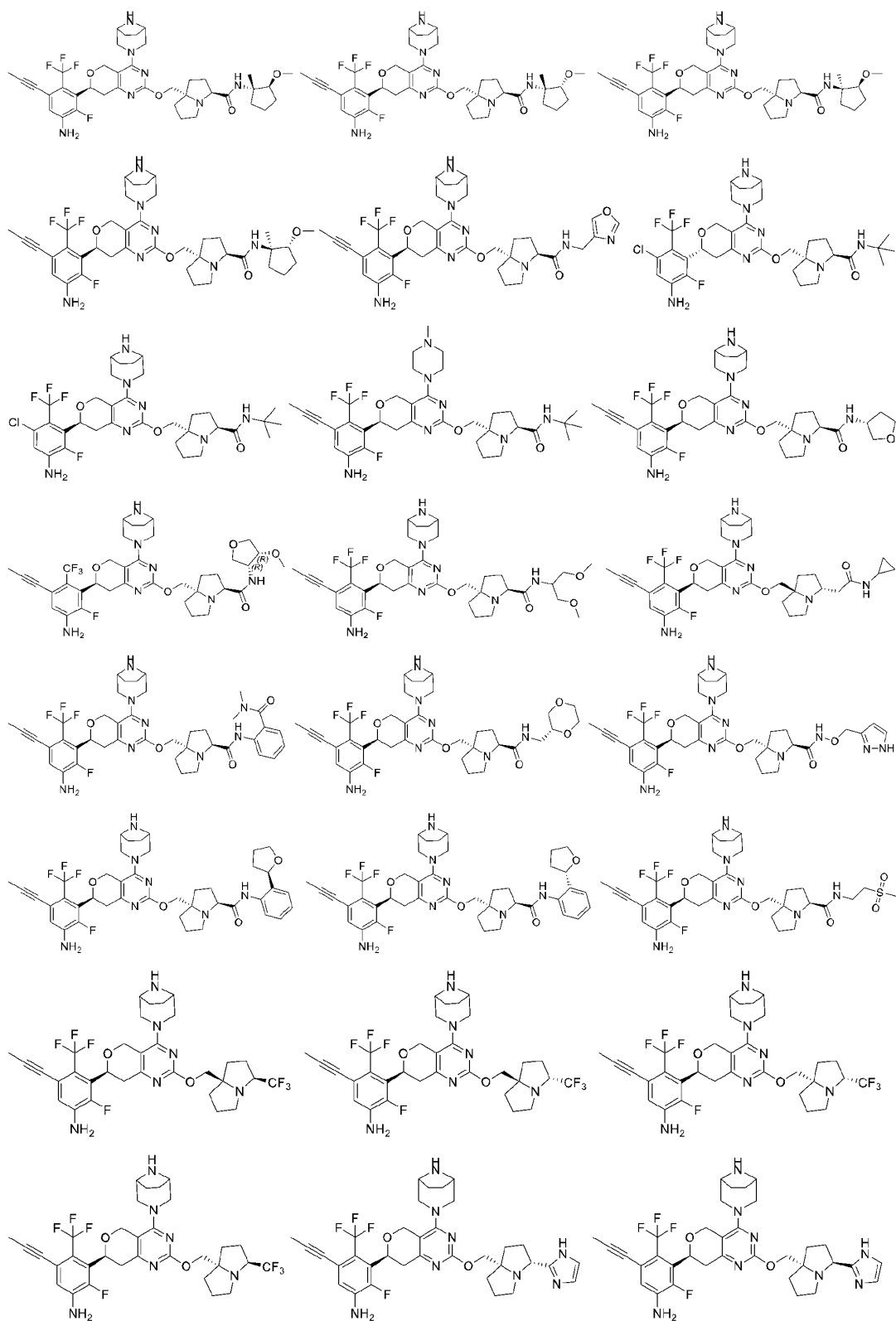




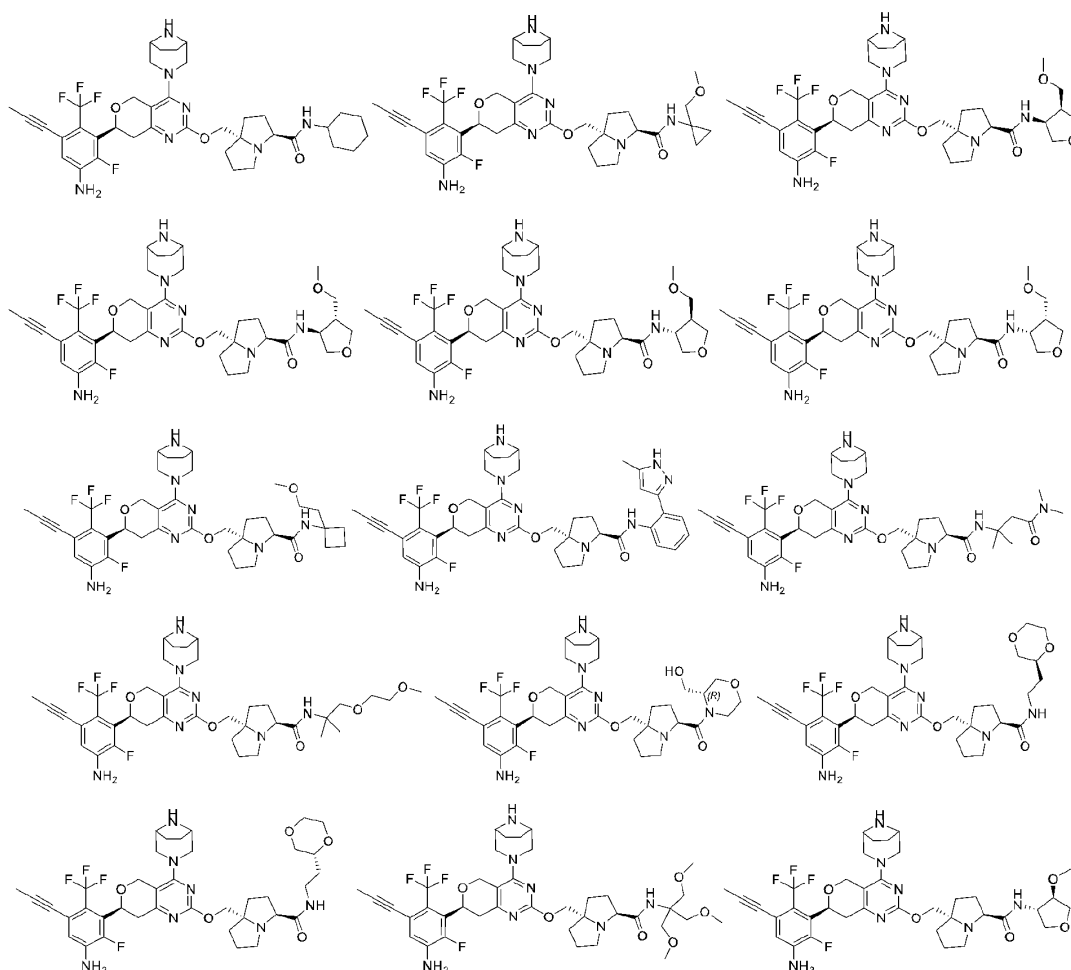












本发明还提供了上述所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，在制备治疗 KRAS 突变相关疾病或病症的药物的应用。

本发明还提供了上述所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 KRAS 突变相关疾病或病症的药物中的用途。

本发明还提供了上述所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其治疗 KRAS 突变相关疾病或病症的用途。

本发明还提供了上述所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其用于治疗 KRAS 突变相关疾病或病症。

本发明还提供了一种治疗与 KRAS 突变相关的疾病或病症的方法，包括向有需要的受试者施用上述所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明地一些方案中，KRAS 突变为 KRAS G12D 突变。

本发明还提供了下列生物测试方法：

测试方法 1. GP2D 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 目的

通过 HTRF 的方法，筛选出能有效抑制 KRAS^{G12D} 突变的 GP2D 细胞 p-ERK 的化合物。

2. 实验流程

- 1). GP2D 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中，80 μ L 细胞悬液每孔，每孔包含 8000 个细胞，细胞板放入二氧化碳培养箱，37 度过夜孵育；
- 2). 取 2 μ L 化合物加入 78 μ L 细胞培养基，混匀后，取 20 μ L 化合物溶液加入到对应细胞板孔中，细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 1 小时；
- 3). 结束孵育后，弃掉细胞上清加入 50 μ L 1X 细胞裂解液每孔，室温摇晃孵育 30 分钟；
- 4). 使用 detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍；
- 5). 取 16 μ L 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μ L Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μ L Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液，常温孵育至少 4 小时；
- 6). 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm；
- 7). 计算待测化合物 IC₅₀。

测试方法 2. AGS 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 目的

通过 HTRF 的方法，筛选出能有效抑制 KRAS^{G12D} 突变 AGS 细胞 p-ERK 的化合物。

2. 实验流程

- 1). AGS 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中，80 μ L 细胞悬液每孔，每孔包含 10000 个细胞，细胞板放入二氧化碳培养箱，37 度过夜孵育；
- 2). 结束孵育后，弃掉细胞上清，加入 80 μ L 每孔的培养基，培养基含 0.02%血清，细胞板放入二氧化碳培养箱，37 度过夜孵育；
- 3). 取 2 μ L 化合物加入 78 μ L 细胞培养基，混匀后，取 20 μ L 化合物溶液加入到对应细胞板孔中，细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 3 小时；
- 4). 结束孵育后，弃掉细胞上清加入 50 μ L 1X 细胞裂解液每孔，室温摇晃孵育 30 分钟；
- 5). 使用 detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍；
- 6). 取 16 μ L 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μ L Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μ L Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液，常温孵育至少 4 小时；
- 7). 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm；
- 8). 计算待测化合物 IC₅₀。

测试方法 3. 化合物在肿瘤细胞系 AsPC-1 中的抗细胞增殖作用

研究目的

本实验通过检测化合物在 KRAS^{G12D} 突变的肿瘤细胞系 AsPC-1 中对体外细胞活性的影响而研究化合物抑制细胞增殖的作用。

实验材料

细胞系：AsPC-1；肿瘤类型：胰腺癌；生长特点：贴壁生长；培养方法：RPMI 1640 + 10% FBS

Ultra Low Cluster-96 孔板（Corning-7007）

Greiner CELLSTAR 96-孔板（# 655090）

Promega CellTiter-Glo 3D 发光法细胞活性检测试剂盒（Promega-G9683）

2104-10 EnVision 读板器，PerkinElmer

RPMI 1640, DMEM, PBS（磷酸盐缓冲溶液），FBS（胎牛血清），Antibiotic-antimycotic（抗生素-抗真菌药），L-glutamine（L-谷氨酰胺），DMSO（二甲基亚砜）

实验方法及步骤

细胞培养

将肿瘤细胞系按培养方法所示的培养条件在 37°C, 5% CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代, 取处于对数生长期的细胞用于铺板。

细胞铺板

用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞。

将细胞浓度调整至合适浓度。

细胞系: AsPC-1; **密度 (每孔):** 7000 个细胞。

在 ULA 培养板中每孔加入 135 μ L 细胞悬液, 在空白对照空中加入同样体积且不含细胞的培养液。

铺板后, 立刻在室温条件下将 ULA 培养板离心 10 分钟, 离心条件 1000rpm。注意: 在离心后, 务必小心处理后续操作, 不要造成不必要的震荡。

将培养板在 37°C, 5% CO₂, 及 100% 相对湿度的培养箱中培养过夜。

10X 化合物工作液的配制及化合物处理细胞 (第一天)

配制好 10X 化合物工作液 (DMSO 10X 工作液) 后, 分别向 ULA 培养板内加入 15 μ L 的 10X 化合物工作液, 在溶媒对照和空白对照中加入 15 μ L DMSO-细胞培养液混合液。

将 96 孔细胞板放回培养箱中培养 120 小时。

每天观察细胞成球情况直至实验终点。

CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测 (第五天)

以下步骤按照 Promega CellTiter-Glo 3D 发光法细胞活性检测试剂盒 (Promega # G9683) 的说明书来进行。

在每孔中加入 150 μ L (等于每孔中细胞培养液体积) 的 CellTiter-Glo 3D 试剂。用铝箔纸包裹细胞板以避光。

将培养板在轨道摇床上振摇 5 分钟。

小心的用移液管上下吹打 10 次, 混匀空内混合物。在继续下一步之前需确保细胞球体充分被分离。

然后将 ULA 培养板内的溶液转移至黑底培养板 (#655090) 中, 在室温放置 25 分钟以稳定发光信号。

在 2104 EnVision 读板器上检测发光信号。

数据分析

用下列公式来计算检测化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR): $IR(\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白对照}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}})) * 100\%$ 。在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率, 然后用 GraphPad Prism 软件作抑制曲线图和计算相关参数, 包括最小抑制率, 最大抑制率及 IC₅₀。

测试方法 4. CD-1 小鼠口服及静脉注射受试化合物的药代动力学研究

实验目的

测试 CD-1 小鼠口服及静脉注射化合物的体内药代动力学。

实验步骤

受试化合物与 5%DMSO+95%(10%HP- β -CD)水溶液混合, 涡旋并超声, 制备得到 0.5 mg/mL 澄清溶液 (静脉) 或 3 mg/mL 澄清溶液 (口服), 微孔滤膜过滤后备用。选取 7 至 10 周龄的雄性 CD-1 小鼠, 静脉注射给予候选化合物溶液。口服给予候选化合物溶液。收集一定时间的全血, 制备得到血浆, 以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度, 并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

技术效果

本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的细胞具有良好的细胞增殖抑制活性, 对 KRAS^{G12D} 突变细胞 p-ERK 具有显著的抑制作用。

相关定义

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

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

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

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

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

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

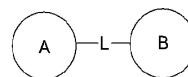
术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

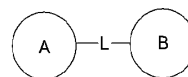
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

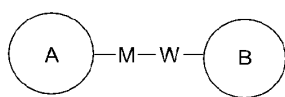
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

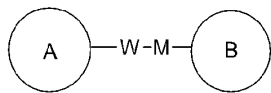
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。



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

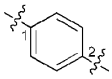


，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

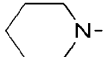


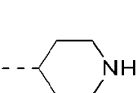
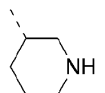
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如-OCH₃中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

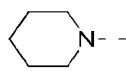
两端与其他基团相连；中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；



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



这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是  仍包括



这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时（包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基），

如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用  表示，则表示该化合物的两种异构体的混合物。

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

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

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

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 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} ,也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围,例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 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、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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

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

除非另有规定,术语“ C_{1-6} 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 C_{1-6} 烷基包括 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 和 C_5 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 n -丙基和异丙基)、丁基 (包括 n -丁基,异丁基, s -丁基和 t -丁基)、戊基 (包括 n -戊基,异戊基和新戊基)、己基等。

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

除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷氨基”表示 $-NH-$ C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷氨基包括 C_{1-2} 、 C_3 和 C_2 烷氨基等。 C_{1-3} 烷氨基的实例包括但不限于 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 等。

除非另有规定,术语“二 C_{1-3} 烷氨基”表示 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$,所述二 C_{1-3} 烷氨基包括二 C_{1-2} 、二 C_3 和二 C_2 烷氨基等。二 C_{1-3} 烷氨基的实例包括但不限于 $-N(CH_3)_2$ 和 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 。

除非另有规定,“ C_{2-4} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 4 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-4} 烯基包括 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烯基等;所述 C_{2-4} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-4} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。除非另有规定,“ C_{2-3} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-3} 烯基包括 C_3 和 C_2 烯基;所述 C_{2-3} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-3} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

除非另有规定,“ C_{2-4} 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 4 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-4} 炔基包括 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 和 C_2 炔基等。其可以是一价、二价或者多价。 C_{2-4} 炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

除非另有规定,“ C_{3-5} 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环体系,所述 C_{3-5} 环烷基包括 C_{3-4} 和 C_{4-5} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-5} 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定,“ C_{3-10} 环烷基”表示由 3 至 10 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{3-10} 环烷基包括 C_{3-8} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{4-10} 、 C_{4-8} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 、 C_{5-8} 或 C_{5-6} 等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-10} 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定,“ C_{3-10} 碳环基”表示由 3 至 10 个碳原子组成的饱和或部分饱和的环状碳氢基团,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{3-10} 碳环基包括 C_{3-8} 、 C_{3-6} 、

C₃₋₅、C₄₋₁₀、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈或C₅₋₆等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₁₀碳环基的实例包括，但不限于，环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1*H*-茚基(C₉)、十氢化萘基(C₁₀)或螺[4.5]癸烷基(C₁₀)。

除非另有规定，术语“3-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，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，碳原子任选地被氧代（即 C(O)），氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。此外，就该“3-5 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-5 元杂环烷基包括 4-5 元、4 元、和 5 元杂环烷基等。3-5 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、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）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

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

除非另有规定，术语“3-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 10 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中，碳原子任选地被氧代（即 C(O)），氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-10 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-10 元杂环烷基包括 3-8 元、3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-10 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，本发明术语“C₆₋₁₀ 芳环”和“C₆₋₁₀ 芳基”可以互换使用，术语“C₆₋₁₀ 芳环”或“C₆₋₁₀ 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价，C₆₋₁₀ 芳基包括 C₆₋₉、C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基等。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，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。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。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）。5-10 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 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、

吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吡啶基 (包括 5-吡啶基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)。

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

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人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

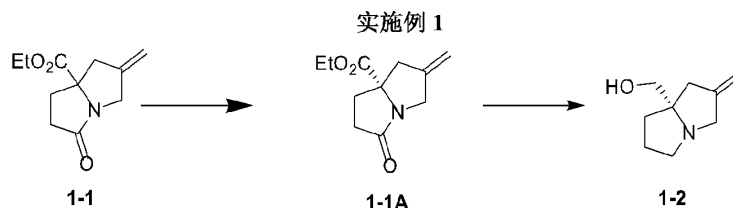
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构,如果本发明涉及化合物的绝对构型,则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD),把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据,光源为CuK α 辐射,扫描方式: φ/ω 扫描,收集相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。

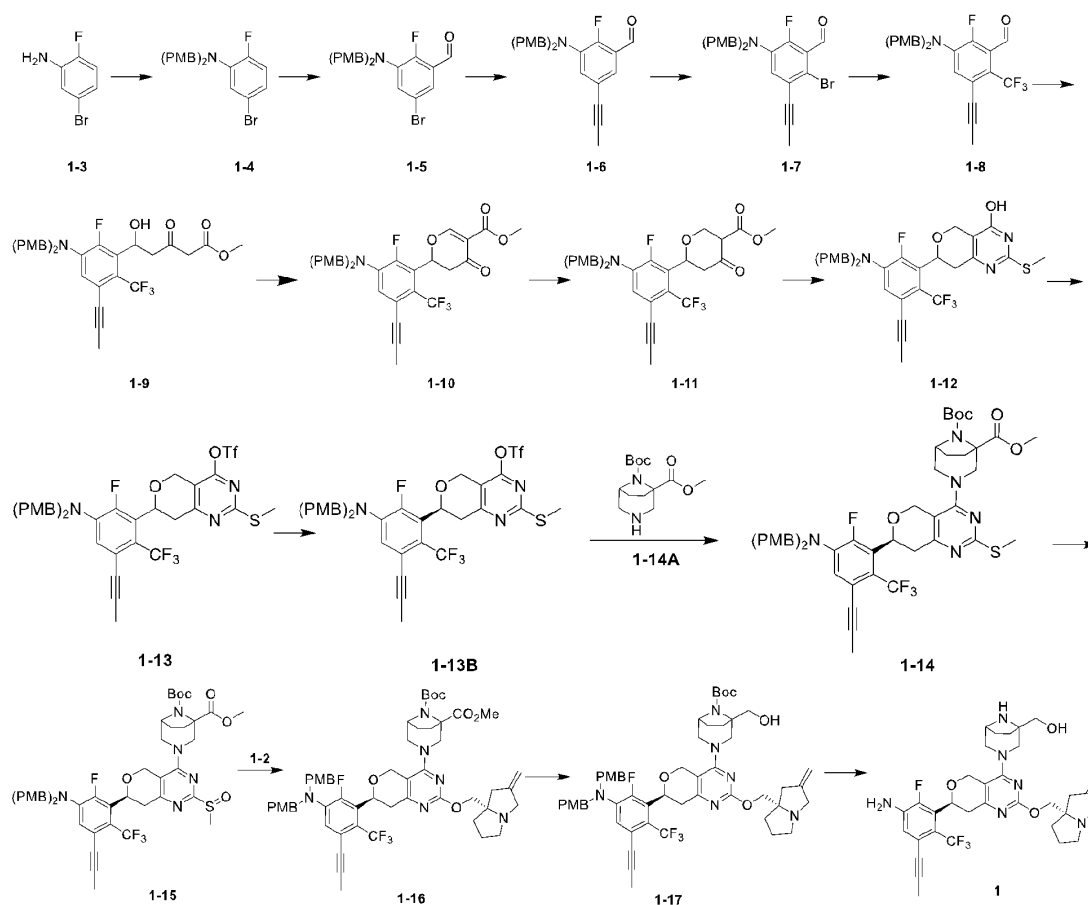
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: NaOH代表氢氧化钠; DMF代表N,N-二甲基甲酰胺; THF代表四氢呋喃; 2-MeTHF代表2-甲基四氢呋喃; DCM代表二氯六环; EA代表乙酸乙酯; DIPEA代表N,N-二异丙基乙胺; DCM代表二氯甲烷; m-CPBA代表间氯过氧苯甲酸; Boc₂O代表碳酸酐二叔丁酯; LiAlH₄代表四氢铝锂; MnO₂代表二氧化锰; NBS代表N-溴代琥珀酰亚胺; TMP代表三羟甲基丙烷; n-BuLi代表正丁基锂; TFA代表三氟乙酸; Xphos Pd G4代表: (SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯; AgNO₃代表硝酸银; NCS代表N-氯代琥珀酰亚胺。

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

具体实施方式

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





步骤 1

将化合物 **1-1** 进行制备超临界液相色谱(SFC) (色谱柱: ChiralPak IH, 250*50mm, 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.1%氨水-乙醇]; B%: 20%-20%, 运行时间 3.7min), 得到化合物 **1-1A**, SFC 分析方法(色谱柱: Chiralpak IH-3, 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A (超临界二氧化碳) 和 B (乙醇, 含 0.1%异丙胺); 梯度: B%=10~50%, 4 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 2000psi), 化合物 **1-1A** 的 R_t =1.489 min, ee 值 98.82%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.26 - 3.95 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.12 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H)。

步骤 2

将四氢铝锂 (1.55 g, 40.15 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 降温至 0 $^\circ\text{C}$, 氮气保护下加入化合物 **1-1A** (2.8 g, 13.38 mmol) 的无水四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 70 $^\circ\text{C}$ 反应 1 小时。0 $^\circ\text{C}$ 条件下向反应液中加入 1.5 mL 水, 加入 1.5 mL 15% NaOH 溶液, 再加入 4.5 mL 水, 搅拌 20 分钟, 反应液过滤, 滤饼用 10 mL 四氢呋喃洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **1-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.26 - 3.95 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.27 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H)。

步骤 3

称取化合物 **1-3** (480 g, 2.53 mol), 加入 DMF (2500 mL), 加入 4-甲氧基氯苄 (5.18 mol, 702.79 mL), 碳酸钾 (872.82 g, 6.32 mol), 碘化钾 (419.35 g, 2.53 mol), 65 $^\circ\text{C}$ 反应 2 小时。加水 (1000 mL), 乙酸乙酯 (1000 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 得化合物 **1-4**, MS m/z = 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 2,2,6,6-四甲基哌啶 (220.59 g, 1.56 mol, 265.13 mL), 加入 THF (3000 mL), -5 $^\circ\text{C}$ 加入正丁

基锂(2.5 M, 499.73 mL), 搅拌 0.5 小时, 降温至 -60°C 加入化合物 **1-4** (280 g, 624.67 mmol), 搅拌 0.5 小时, 最后加入 DMF (228.28 g, 3.12 mol, 240.30 mL)。继续反应 0.5 小时。将反应液倒入水中 (1000 mL), 加入 1N 盐酸调 pH 到 7, 用乙酸乙酯(1000 mL * 3)萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得化合物 **1-5**。

步骤 5

称化合物 **1-5** (370 g, 807.30 mmol), 加入甲苯 (1500 mL), 二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯 (2.86 g, 4.04 mmol, 2.86 mL) 和三丁基(1-丙炔基)锡(265.69 g, 807.30 mmol), 氮气保护下 120°C 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得化合物 **1-6**。MS m/z = 418.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

称化合物 **1-6** (450 g, 970.13 mmol), 加入 DMF (100 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (189.93 g, 1.07 mol), 25°C 反应 2 小时。补加 N-溴代丁二酰亚胺 (17.27 g, 97.01 mmol), 继续反应 3 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得化合物 **1-7**。MS m/z = 496.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

称化合物 **1-7** (55 g, 110.81 mmol), 加入 DMF (300 mL), 加入氟磺酰二氟乙酸甲酯 (42.57 g, 221.61 mmol, 28.19 mL), 碘化亚铜(42.21 g, 221.61 mmol), 110°C 氮气保护下反应 2 小时。加入 500 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯(600mL*3)萃取, 合并萃取后的有机相, 依次用水(800mL*2)和饱和食盐水 (800mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得化合物 **1-8**。MS m/z = 485.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 8

在 0°C 下, 向钠氢(6.34 g, 158.61 mmol, 60% 纯度)的四氢呋喃(350 mL)溶液中滴加乙酰乙酸甲酯(158.61 mmol, 17.10 mL), 反应 15 分钟。冷却到 -20°C 接着滴加正丁基锂(2.5 M, 63.44 mL), 滴加完毕后继续搅拌 15 min, 再加入化合物 **1-8** (35 g, 72.10 mmol)的四氢呋喃溶液 (350 mL)。反应 0.5 小时。加入 200 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (300mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (400 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1-1:1), 得化合物 **1-9**。MS m/z = 624.2 $[M+Na]^+$ 。

步骤 9

称化合物 **1-9** (38 g, 63.17 mmol), 加入二氯甲烷(300 mL), 再加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (9.03 g, 75.80 mmol)。25°C 反应 16 小时。冷到 0°C, 加入三氟化硼乙醚 (10.76 g, 75.80 mmol, 9.32 mL), 体系在 0°C 下继续搅拌 1 小时, 向体系中加入 200 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分离出有机相, 水相用 200 mL 二氯甲烷萃取, 合并萃取后的有机相, 用 250 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1-1:1), 得化合物 **1-10**。MS m/z = 612.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 10

称化合物 **1-10** (30 g, 49.05 mmol), 加入四氢呋喃(300 mL), -60°C 条件下加入三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 53.96 mL)。-60°C 反应 1 小时, 向体系中加入 200 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (300 mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用 300 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1-5:1), 得化合物 **1-11**。MS m/z = 614.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 11

称化合物 **1-11** (20 g, 32.59 mmol), 加入乙醇(200 mL), 再加入 2-甲基-2-硫代异脲硫酸盐(27.22 g, 97.78 mmol), 碳酸钠(6.91 g, 65.19 mmol), 50°C 反应 13 小时。将反应液浓缩干, 加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用 60mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩得化合物 **1-12**。MS m/z = 654.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 12

称化合物 **1-12** (21 g, 32.13 mmol), 加入 DMF(200 mL), 再加入 N,N-二异丙基乙基胺(12.46 g, 96.38

mmol, 16.79 mL), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (13.77 g, 38.55 mmol), 25°C 反应 1 小时。向体系中加入 300 mL 水, 用乙酸乙酯 (300mL*3) 萃取, 依次用水 (400mL*2) 和饱和食盐水 (400mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得化合物 **1-13**。进行制备 SFC 拆分 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*50mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.1%氨水)]; 乙醇(0.1%氨水): 25%-25%) 得到化合物 **1-13B**。手性 SFC 分析 (色谱柱: ChiralPak IG-3(100mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05%二乙胺)]; (乙醇(0.05%二乙胺)): 5%-40%), 化合物 **1-13B** 的 R_t =3.055 分钟, ee 值 99%。

步骤 13

将化合物 **1-13B** (200 mg, 254.53 μ mol) 和化合物 **1-14A** (174.74 mg) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (131.58 mg, 1.02 mmol), 所得反应液氮气保护下升温至 105°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **1-14**。MS m/z = 906.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 14

将化合物 **1-14** (120 mg, 132.45 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (29.58 mg, 145.70 μ mol, 85%纯度), 所得反应液氮气保护下 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液用 30mL 二氯甲烷稀释, 然后用 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 5mL 饱和食盐水洗涤, 有机相干燥, 减压浓缩得到化合物 **1-15**。MS m/z = 922.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 15

将叔丁醇钠 (23.97 mg, 249.46 μ mol) 和化合物 **1-2** (38.22 mg, 249.46 μ mol) 加入到四氢呋喃 (1.5 mL) 中, 20°C 搅拌反应 0.5 小时, 然后将化合物 **1-15** (115 mg, 124.73 μ mol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液加入到上述体系中, 继续搅拌反应 1 小时。将反应液用 0.5M 盐酸调节 pH=7, 然后加入 20mL 乙酸乙酯和 10mL 水搅拌溶解, 分去水层, 有机相用 2 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **1-16**。MS m/z = 1011.5 $[M+H]^+$ 。

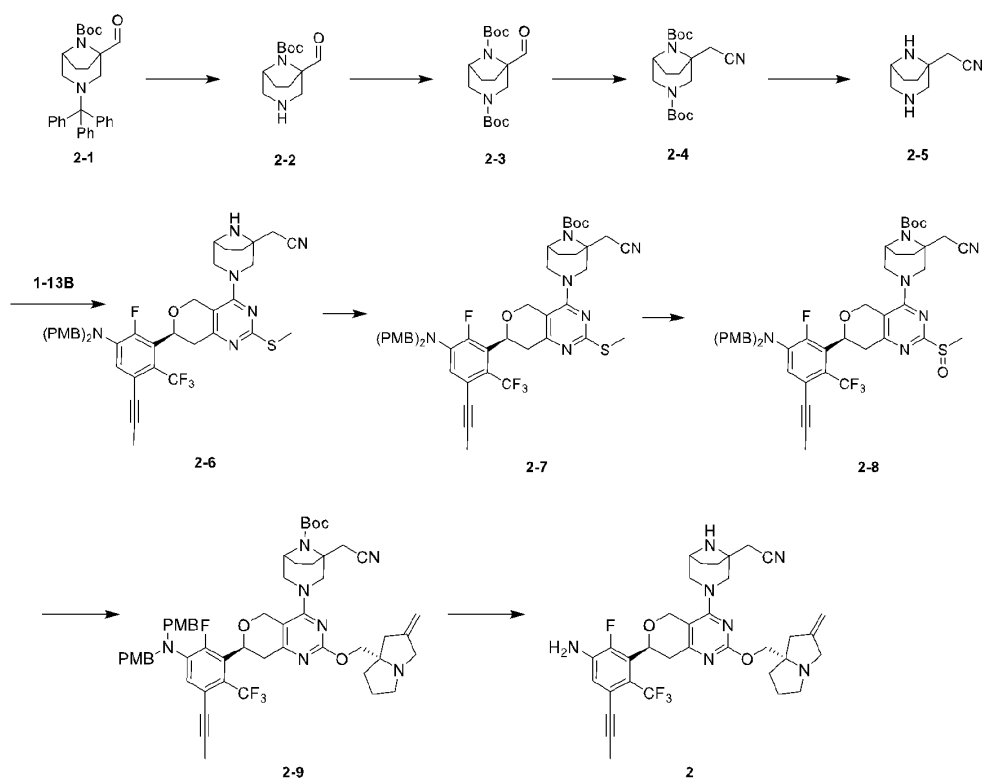
步骤 16

将化合物 **1-16** (120.00 mg, 118.68 μ mol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中, 所得溶液冷却到 0°C, 然后向其中滴加四氢铝锂 (1 M, 118.68 μ L), 搅拌反应 0.5 小时。将反应液小心用 0.2mL 水淬灭, 然后加入 0.5g 无水硫酸钠搅拌 2 分钟, 垫硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃 20mL 淋洗, 收集滤液, 减压浓缩得到化合物 **1-17**。MS(ESI) m/z = 983.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 17

将化合物 **1-17** (120 mg, 122.06 μ mol) 加入到三氟乙酸 (2 mL) 中, 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈): 10%-40%), 减压浓缩得到化合物 **1** 的盐酸盐。MS m/z = 643.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 2



步骤 1

将化合物 **2-1** (2.3 g, 4.77 mmol) 溶解于二氧六环 (30 mL) 中, 然后加入盐酸 (1 M, 14.30 mL), 所得反应液氮气保护下 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 残留物中加入水 20 mL 和乙酸乙酯 50 mL 搅拌, 使其充分溶解, 分出水相, 有机相用 0.5M 盐酸 10 mL 洗涤, 合并水相, 用 20% 碳酸钠溶液调 pH=10, 然后用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩得化合物 **2-2**。

步骤 2

向化合物 **2-2** (1.2 g, 4.77 mmol) 中加入 20 mL 二氯甲烷, 再加入 Boc_2O (2.08 g, 9.53 mmol), 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **2-3**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.55 - 9.47 (m, 1H), 4.40-4.00 (m, 2H), 3.95 - 3.55 (m, 1H), 3.30 - 2.90 (m, 2H), 2.25 - 1.91 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.47 (s, 18H)。

步骤 3

将叔丁醇钾 (830.68 mg, 7.40 mmol) 加入到乙二醇二甲醚 (25 mL) 中, 所得混合液冷却到 -78°C, 然后加入对甲基苯磺酰甲基异脲 (794.91 mg, 4.07 mmol), 加毕, 搅拌反应 30 分钟, 然后向其中滴加化合物 **2-3** (1.26 g, 3.70 mmol) 的乙二醇二甲醚 (25 mL) 溶液, 滴毕, 搅拌反应 30 分钟, 撤去冷却浴, 升至室温 20 度搅拌 30 分钟, 最后加入甲醇 40 mL, 所得最终反应液升温至 90°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 得到化合物 **2-4**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.22 (s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.30-2.62 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.65 - 1.30 (m, 20H)。

步骤 4

将化合物 **2-4** (375 mg, 1.07 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1.22 g, 10.67 mmol), 所得反应液氮气保护下, 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 残留物中加入 20 mL 乙酸乙酯, 然后向其中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4M) 1 mL, 减压浓缩得到化合物 **2-5** 的盐酸盐。

步骤 5

将化合物 **1-13B**(350 mg, 445.44 μmol)和化合物 **2-5** 的盐酸盐(299.51 mg)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)中, 然后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (460.56 mg, 3.56 mmol), 氮气保护, 升温至 105°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品溶解于 50 mL 乙酸乙酯中, 然后用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相干燥, 减压浓缩得到化合物 **2-6**。MS m/z =787.2[M+H]⁺。

步骤 6

将化合物 **2-6**(368 mg, 467.67 μmol)和 N,N-二异丙基乙基胺 (120.89 mg, 935.34 μmol)加入到二氯甲烷 (3 mL)中, 然后加入 Boc₂O (153.10 mg, 701.51 μmol), 所得反应液 20°C 氮气保护下搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得到化合物 **2-7**。MS m/z =887.4[M+H]⁺。

步骤 7

将化合物 **2-7**(220 mg, 248.03 μmol)溶解于二氯甲烷 (2 mL)中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (50.35 mg, 248.03 μmol , 85%纯度), 所得反应液氮气保护下, 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **2-8**。MS m/z =903.6[M+H]⁺。

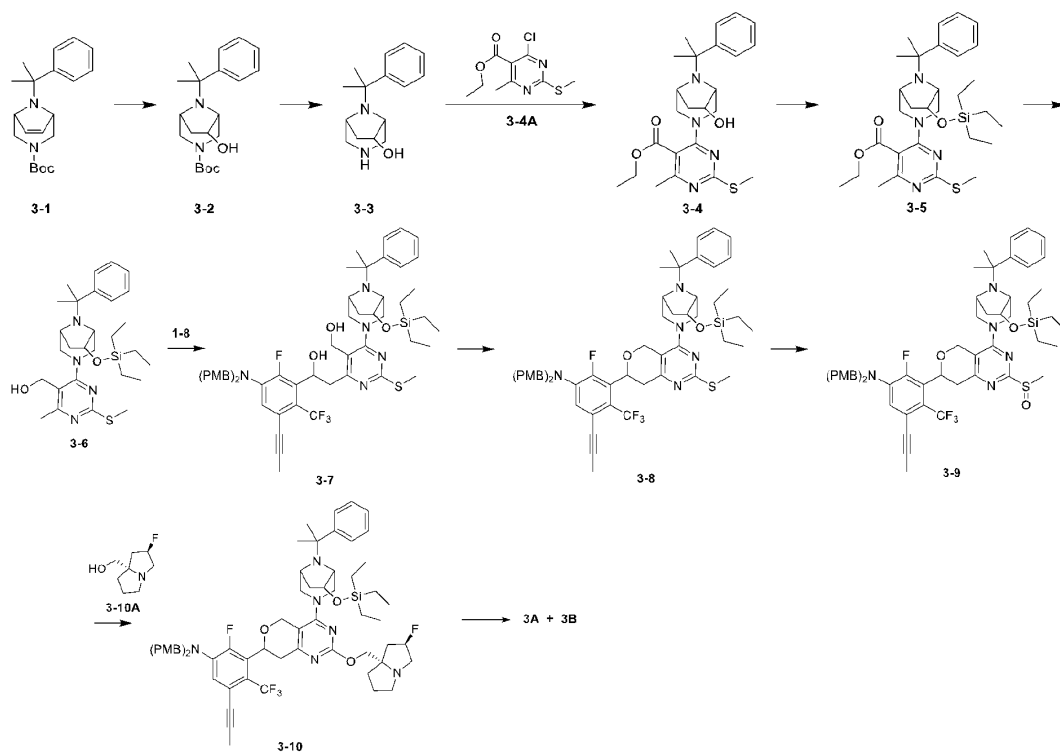
步骤 8

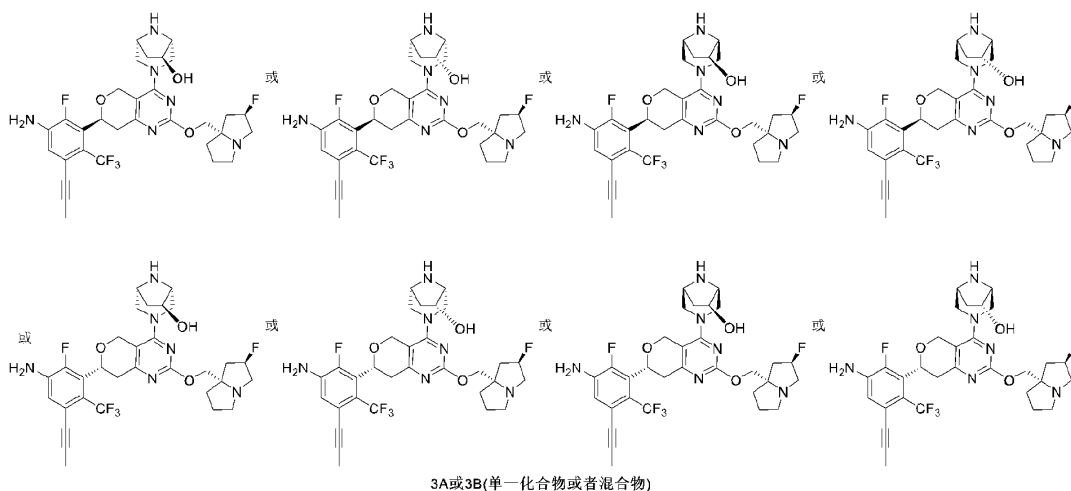
将化合物 **1-2**(75.68 mg, 493.91 μmol)溶解于 THF (2 mL)中, 然后加入叔丁醇钠 (47.47 mg, 493.91 μmol), 氮气保护下, 20°C 搅拌反应 1 小时, 然后向其中加入化合物 **2-8**(223 mg, 246.96 μmol)的四氢呋喃 (1 mL)溶液, 加毕, 20°C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 然后用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相干燥, 然后过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **2-9**。MS m/z =992.5[M+H]⁺。

步骤 9

向化合物 **2-9** (214 mg, 215.70 μmol)中加入三氟乙酸 (2 mL), 所得反应液 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水 (0.05%盐酸)-乙腈]:(乙腈):10%-40%), 减压浓缩得到化合物 **2** 的盐酸盐。MS m/z =652.2[M+H]⁺。

实施例 3



**步骤 1**

将硼烷四氢呋喃溶液(1 M, 21 mL)在 0°C 氮气保护下缓慢滴加到化合物 **3-1** (1.7 g, 5.18 mmol)的无水 THF (20 mL)溶液中, 然后在 25°C 下搅拌 12 小时。在 0°C 下逐滴滴加 5% NaOH 溶液(26.31 mmol, 21 mL), 再逐滴滴加双氧水 (4.88 g, 43.04 mmol, 4.14 mL, 30%纯度)。在 25°C 下反应 2 小时。在反应液中缓慢加入 50 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取。有机相用 50 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品用制备薄层色谱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **3-2**。MS m/z = 347.2[M+H]⁺。

步骤 2

向化合物 **3-2** (1 g, 2.89 mmol)的无水二氧六环(10 mL)溶液中加入盐酸/二氧六环溶液(4 M, 10 mL), 20 度下反应 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **3-3** 的盐酸盐。

步骤 3

将化合物 **3-4A**(750 mg, 3.04 mmol)溶于无水 DCM (10 mL), 再加入三乙胺(584 mg, 5.77 mmol)和化合物 **3-3** 的盐酸盐(921 mg), 在 20°C 下反应 1 小时。得到化合物 **3-4** 的二氯甲烷溶液, 直接投入下步反应。MS m/z = 457.2 [M+1]⁺。

步骤 4

向步骤 3 得到的化合物 **3-4** 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中分别加入三乙基氯硅烷(871 mg, 5.78 mmol)和咪唑 (590 mg, 8.67 mmol)。在 25°C 下反应 12 小时。反应液用 10 mL 水稀释, 10 mL 二氯甲烷萃取。有机相用 10 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1), 得到化合物 **3-5**。MS m/z = 571.3[M+1]⁺。

步骤 5

化合物 **3-5**(1.43 g, 2.50 mmol)的 THF (20 mL)溶液, 在 0°C 下缓慢加入氢化铝锂四氢呋喃溶液(2.5 M, 2.00 mL)。在 25°C 下反应 5 小时, 向反应液逐滴加入乙酸乙酯 (10 mL) 淬灭反应, 得到的悬浊液过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1)纯化得到化合物 **3-6**。MS m/z = 529.3[M+1]⁺。

步骤 6

将化合物四甲基哌啶 (460 mg, 3.26 mmol)溶解于无水四氢呋喃(1.0 mL)中, 氮气保护下冷却到-40°C, 然后向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.3 mL)。搅拌反应 0.5 小时, 将化合物 **3-6**(430 mg, 813 μmol)溶解于无水四氢呋喃(0.5 mL)中, 在-60°C 下逐滴加入到反应瓶中, 滴毕, 搅拌反应 0.5 小时。最后, 将化合物 **1-8**(486 mg, 1.00 mmol)的无水四氢呋喃 0.5 mL 溶液在-60°C 下加入到反应中, 然后升温至 20°C 搅拌反应 2.5 小时。向其中加入 20 mL 水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。有机相用 20 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠

干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 再制备薄层色谱分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1)得到化合物 **3-7**。MS $m/z = 1014.5[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **3-7** (70 mg, 69.0 μmol) 溶解于无水甲苯(1.5 mL)中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦(150 mg, 621.50 μmol), 氮气置换后在 110°C 下搅拌反应 12 小时。反应液冷却减压浓缩得到粗品。粗品制备薄层色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)得到化合物 **3-8**。MS $m/z = 996.5[M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **3-8** (22.5 mg, 22.58 μmol) 溶解于无水二氯甲烷(0.5 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(5 mg, 24.63 μmol , 85%纯度), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加 4 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷(20 mL*3)萃取。有机相用 20 mL 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品制备薄层色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)得到化合物 **3-9**。MS $m/z = 1012.6[M+H]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **3-9** (19 mg, 18.8 μmol) 溶解于无水甲苯(0.5 mL)中, 加入叔丁醇钠(7.22 mg, 75.1 μmol), 4Å 分子筛(10 mg)和化合物 **3-10A** (12 mg, 75.08 μmol), 在 100°C 下搅拌反应 12 小时。反应液冷却, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品制备薄层色谱纯化(乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **3-10**。MS $m/z = 1107.7[M+H]^+$ 。

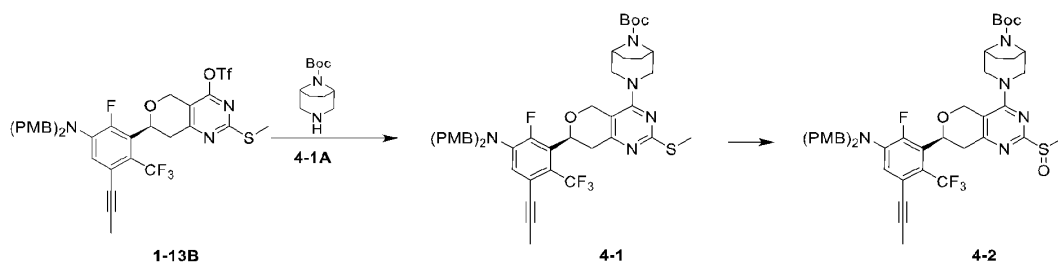
步骤 10

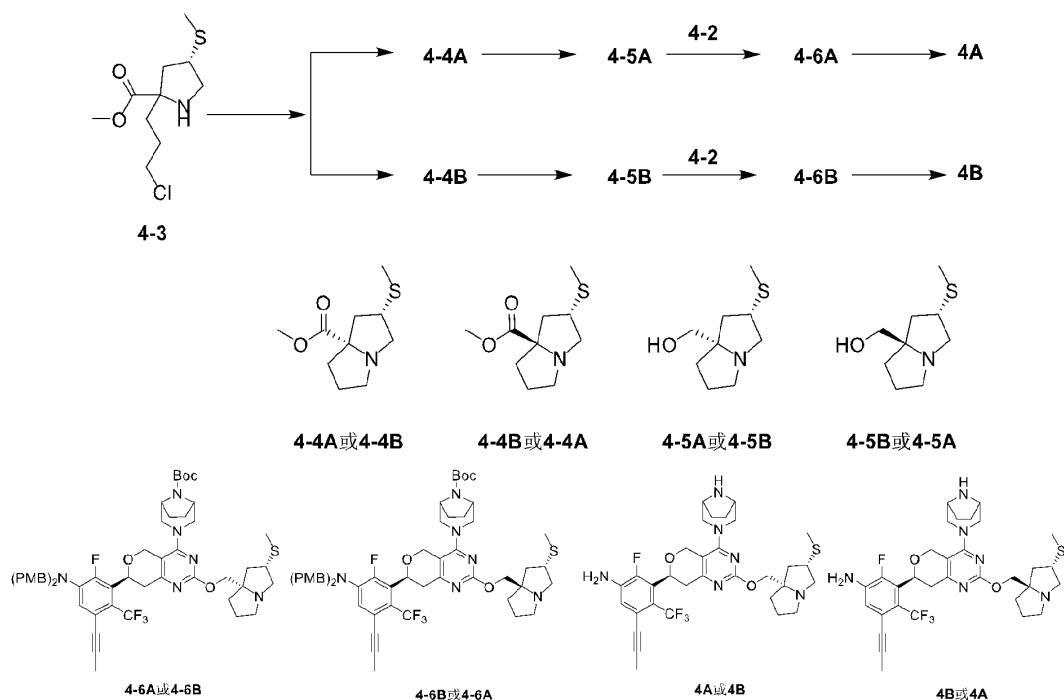
将化合物 **3-10** (17 mg, 15.35 μmol) 溶入三氟乙酸(5 mL), 20°C 下反应 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 18%-48%), 得到化合物 **3A** 的三氟乙酸盐和 **3B** 的三氟乙酸盐。

化合物 **3A** 的三氟乙酸盐(单一化合物或混合物), MS $m/z = 635.3[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 6.94 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H), 5.71 - 5.50 (m, 1 H), 5.17 (br dd, $J = 10.94, 4.06$ Hz, 1 H), 4.80 (br d, $J = 13.63$ Hz, 2 H), 4.62 - 4.48 (m, 3 H), 4.17 - 3.73 (m, 7 H), 3.54 - 3.36 (m, 3 H), 3.31 - 3.25 (m, 1 H), 2.93 (br dd, $J = 18.01, 3.75$ Hz, 1 H), 2.77 - 2.48 (m, 3 H), 2.46 - 2.28 (m, 3 H), 2.26 - 2.12 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.96 (dd, $J = 14.01, 4.13$ Hz, 1 H)。

化合物 **3B** 的三氟乙酸盐(单一化合物或混合物), MS $m/z = 635.2[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 6.93 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H), 5.69 - 5.49 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 13.88$ Hz, 1 H), 5.18 (br dd, $J = 11.19, 3.56$ Hz, 1 H), 4.87 - 4.78 (m, 2 H), 4.69 - 4.50 (m, 3 H), 4.29 (br d, $J = 13.26$ Hz, 1 H), 4.20 - 3.87 (m, 6 H), 3.63 (br d, $J = 14.51$ Hz, 1 H), 3.53 - 3.42 (m, 1 H), 3.35 (br s, 1 H), 2.93 (br dd, $J = 17.70, 3.56$ Hz, 1 H), 2.77 - 2.51 (m, 3 H), 2.47 - 2.28 (m, 3 H), 2.26 - 2.12 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.83 (dd, $J = 13.88, 4.25$ Hz, 1 H)。

实施例 4



**步骤 1**

将化合物 **1-13B** (240 mg, 305.44 μmol) 和化合物 **4-1A** (97.26 mg, 458.16 μmol) 溶于 DMF (5 mL) 溶液中, 加入 DIPEA (916.33 μmol , 159.61 μL), 然后在 100°C 下搅拌 1 小时。用 30 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品用制备薄层色谱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **4-1**。MS m/z = 848.5[M+H]⁺。

步骤 2

将化合物 **4-1** (200 mg, 235.86 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 加入间氯过氧苯甲酸 (40.70 mg, 235.86 μmol , 85% 纯度), 25°C 下搅拌 1 小时。加入 5 mL 二氯甲烷萃取, 10 mL 饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品用制备薄层色谱分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **4-2**。MS m/z = 864.3[M+H]⁺。

步骤 3

将化合物 **4-3** (610 mg, 盐酸盐) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (1.46 g, 10.6 mmol) 和碘化钾 (35.1 mg, 212 μmol), 反应液在 25°C 下反应 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 再经过制备薄层色谱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **4-4A** 和化合物 **4-4B**, 其中化合物 **4-4A** (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1, R_f = 0.21), MS m/z = 216.0[M+1]⁺, 化合物 **4-4B** (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1, R_f = 0.12), MS m/z = 216.1[M+1]⁺。

化合物 **4-4A**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 6.4, 10.6 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.52 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.61 (dd, J = 11.3, 12.6 Hz, 1H); 化合物 **4-4B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.67 (s, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.56 (td, J = 7.4, 9.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 6.9, 13.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H)。

步骤 4

将化合物 **4-4A** (102 mg, 474 μmol) 溶于 THF (5.0 mL) 中, 在 0°C 滴加四氢铝锂 (2.5 M, 0.3 mL), 反应液升温至 25°C 反应 1 小时。在 0°C 依次滴加水 0.03 mL, 15% 氢氧化钠水溶液 0.03 mL 和水 0.1 mL, 搅拌 0.5

小时。混合物过滤，滤饼用 10 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩得到化合物 **4-5A**，MS $m/z=188.1[M+1]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **4-2** (120 mg, 139 μmol)，化合物 **4-5A** (89 mg, 475 μmol)，4Å 分子筛(120 mg)和叔丁醇钠(80 mg, 832 μmol)加入甲苯(15 mL)中，升温至 100 °C 反应 6 小时。反应液过滤，滤饼用 10 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经制备薄层色谱分离(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)纯化得到化合物 **4-6A**，MS $m/z=987.4[M+1]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **4-6A** (81 mg, 82.0 μmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)中，向其中加入三氟乙酸 (3.07 g, 26.9 mmol, 2 mL)，反应液在 25°C 下反应 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:15%-45%)，纯化得到化合物 **4A** 的三氟乙酸盐。MS $m/z=647.3[M+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.21 (br dd, $J=3.9, 11.1$ Hz, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 4H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 3H), 3.86 (br d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.71 (br dd, $J=6.5, 13.4$ Hz, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 8H), 2.19 - 1.90 (m, 8H)。

步骤 7

将化合物 **4-4B**(51 mg, 237 μmol)溶于 THF(3.0 mL)中，在 0°C 滴加四氢铝锂 (2.5 M, 0.15 mL)，反应液升温至 25°C 反应 1 小时。在 0°C 依次滴加水 0.02 mL, 15% NaOH 水溶液 0.02mL 和水 0.06 mL，搅拌 0.5 小时。混合物过滤，滤饼用 10 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩得到化合物 **4-5B**，MS $m/z=188.2[M+1]^+$ 。

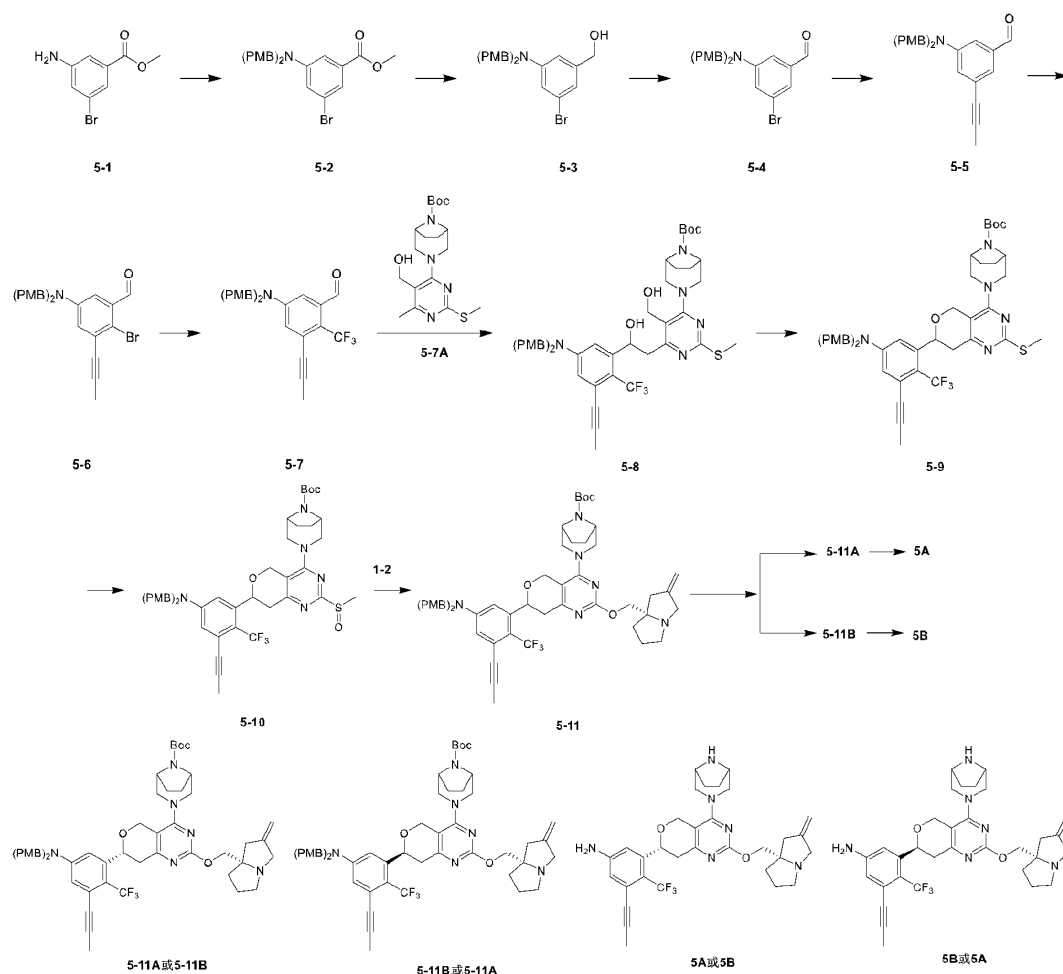
步骤 8

将化合物 **4-2** (100 mg, 116 μmol)，化合物 **4-5B** (41 mg, 219 μmol)，4Å 分子筛(70 mg)和叔丁醇钠(80 mg, 832 μmol)加入甲苯(15 mL)中，升温至 100 °C 反应 6 小时。反应液过滤，滤饼用 10 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经制备薄层色谱分离(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)纯化得到化合物 **4-6B**，MS $m/z=987.4[M+1]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **4-6B** (70 mg, 70.9 μmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)中，向其中加入三氟乙酸 (3.07 g, 26.9 mmol, 2 mL)，反应液在 25°C 下反应 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:15%-45%)，纯化得到化合物 **4B** 的三氟乙酸盐。MS $m/z=647.3[M+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.21 (br dd, $J=4.1, 10.6$ Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 4H), 4.54 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.54 (m, 6H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (br dd, $J=4.0, 17.9$ Hz, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 1.89 (m, 14H)。

实施例 5



步骤 1

将化合物 **5-1** (10.0 g, 43.5 mmol) 溶于 DMF (4 mL), 然后加入碳酸钾 (15.0 g, 109 mmol) 和对甲氧基苄氯 (16.3 g, 104 mmol, 14.2 mL), 在 80 °C 下反应 12 小时。反应液降至室温后, 向反应液中加入 200 mL 乙酸乙酯, 用 200 mL 水和 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩得粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30:1) 纯化得到化合物 **5-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 (t, *J* = 1.31 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 2.38, 1.13 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.50 Hz, 4H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 4H), 4.56 (s, 4H), 3.86 (s, 3H) 3.81 (s, 6H)。

步骤 2

将化合物 **5-2** (17.5 g, 37.2 mmol) 溶于无水 THF (200 mL), 然后在 0 °C 下加入 LiAlH₄ (2.5 M, 30 mL), 然后在 25 °C 反应 1 小时。反应液温度降至室温, 在氮气流下先后缓慢逐滴滴加 2.85 mL H₂O, 2.85 mL 15% NaOH 水溶液和 8.6 mL H₂O, 过滤产生的固体, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **5-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.03 (d, *J* = 8.63 Hz, 4H), 6.82 - 6.67 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.44 (s, 6H), 3.71 (s, 6H)。

步骤 3

将化合物 **5-3** (15.0 g, 33.9 mmol) 溶于 THF (150 mL) 中, 置换氮气 3 次, 加入 MnO₂ (60.0 g, 690 mmol), 在 75 °C 下反应 12 小时后, 将反应液冷却, 过滤, 减压浓缩滤液得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 纯化得到化合物 **5-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.79 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 6H), 6.92 - 6.86 (m, 5H), 4.59 (s, 4H), 3.81 (s, 6H)。

步骤 4

将化合物 **5-4** (7.20 g, 16.4 mmol)、1-丙炔基三正丁基锡 (5.38 g, 16.4 mmol)、二氯双[二叔丁基-(4-二甲氨基苯基)膦]钼(II) (57.9 mg, 81.8 μ mol)溶于无水甲苯 (170 mL), 置换氮气 3 次, 然后在 110°C 下反应 12 小时。将反应液减压浓缩即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 10:1)纯化得到化合物 **5-5**。MS m/z = 400.3[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.82 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.63 Hz, 4H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.63 Hz, 4H), 4.58 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.02 (s, 3H)。

步骤 5

将化合物 **5-5** (4.60 g, 11.5 mmol)溶于无水 DMF (50 mL), 加入 NBS (2.25 g, 12.7 mmol), 在室温下反应 0.5 小时。向有机相中加入水 (150 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 10:1)纯化得到化合物 **5-6**。MS m/z = 478.2[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.38 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.63 Hz, 4H), 7.05 (d, J = 3.38 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 4H), 4.55 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.09 (s, 3H)。

步骤 6

将化合物 **5-6** (5.30 g, 11.1 mmol)、碘化亚铜 (4.22 g, 22.2 mmol)、2,2-二氟-2-氟磺酰乙酸甲酯(8.09 g, 42.1 mmol)溶于 DMF(50mL)中, 置换氮气 3 次, 在 110°C 下反应 2.5 小时。将反应液冷却, 铺硅藻土过滤后, 向有机相中加入水 (150 mL), 用 EA (150 mL) 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 20:1)纯化得到化合物 **5-7**。MS m/z = 468.2[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.30 (q, J = 2.71 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.63 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 2.88 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 4H), 4.60 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.05 (d, J = 4.13 Hz, 3H)。

步骤 7

将 TMP (2.45 g, 17.4 mmol, 2.94 mL)溶到 THF(20 mL) 中, 置换氮气 3 次, 将温度降至-40°C 后, 缓慢滴加 n-BuLi (2.5 M, 6.71 mL), 滴完之后, -40°C 下反应 30 分钟后, 将反应体系降温至-60°C, 将 **5-7A** (2.20 g, 5.78 mmol)的 THF(20 mL)溶液缓慢滴加至上述反应液中, -40°C 下反应 15 分钟后, 将化合物 **5-7**(3.94 g, 6.94 mmol)分批加入到上述反应液中, 室温反应 2 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (100mL)进行淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 2 次。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1)纯化得到化合物 **5-8**, MS m/z = 848.4[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 - 6.99 (m, 5H), 6.79 (d, J = 8.63 Hz, 4H), 6.75 (br d, J = 2.38 Hz, 1H), 5.39 (br d, J = 8.63 Hz, 1H), 4.84 - 4.40 (m, 5H), 4.38 - 4.12 (m, 5H), 3.72 (s, 6H), 3.42 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.66 (br d, J = 9.13 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)。

步骤 8

将化合物 **5-8**(324 mg, 390 μ mol)溶于无水甲苯(23 mL), 加入氰亚甲基磷酸三丁酯(1.30 g, 5.40 mmol), 然后置换氮气 3 次, 在 110°C 下反应 12 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= 10:1) 和制备高效液相色谱分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um;流动相: [水(0.05% 盐酸)-乙腈];(乙腈):55%-85%), 减压浓缩得到化合物 **5-9** 的盐酸盐。MS m/z = 830.5[M+H]⁺。

步骤 9

将化合物 **5-9** (324 mg, 盐酸盐)溶于无水二氯甲烷 (3 mL), 加入间氯过氧苯甲酸(83.2 mg, 410 μ mol, 85% 纯度), 然后在室温下反应 0.5 小时。反应液减压浓缩加入碳酸氢钠 (10 mL), 亚硫酸钠 (10 mL) 淬灭, 用 DCM (50 mL) 萃取 2 次, 50mL 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **5-10**。MS m/z = 846.5[M+H]⁺。

步骤 10

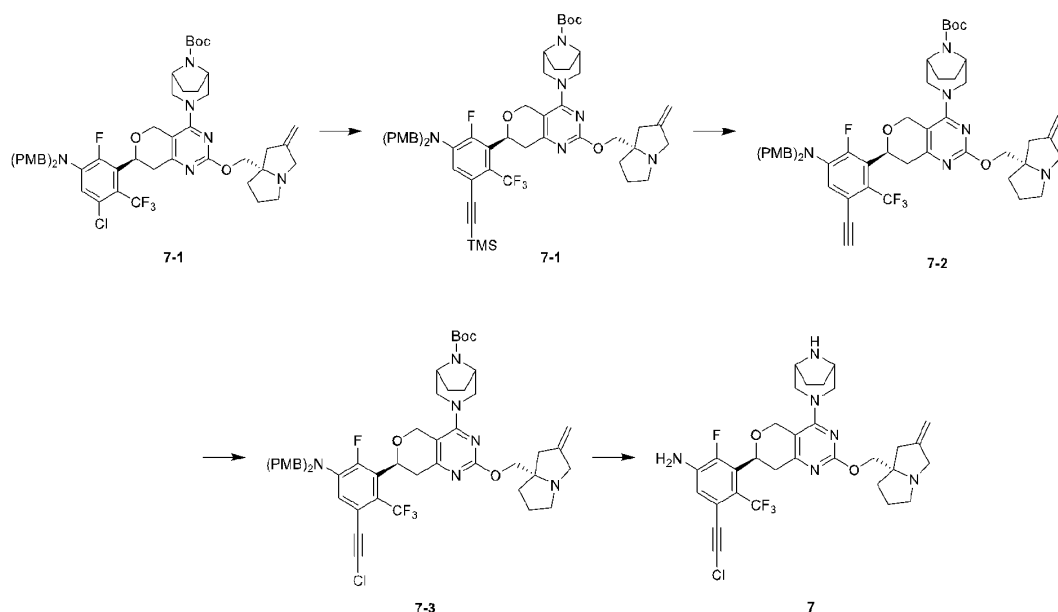
将化合物 **5-10** (280 mg, 331 μmol)溶于无水甲苯 (20 mL), 加入 4Å 分子筛(150 mg, 2.34 mmol)、化合物 **1-2**(203 mg, 1.32 mmol)、叔丁醇钠 (127 mg, 1.32 mmol), 然后 100℃反应 12 小时。反应液过滤减压浓缩, 即得粗品。粗品经柱层析(二氯甲烷: 甲醇= 20: 1)纯化和制备高效液相色谱分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*30mm* 10 μm ;流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈];(乙腈):48%-78%), 减压浓缩得到化合物 **5-11** 的甲酸盐。MS m/z = 935.7[M+H]⁺。再进行制备 SFC 分离(手性柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μm);流动相: [超临界二氧化碳-乙腈/异丙醇(0.1% 氨水)]; 乙腈/异丙醇(0.1% 氨水):45%-45%), 减压浓缩后得到化合物 **5-11A** 和化合物 **5-11B**。经过分析 SFC(手性柱: DAICEL CHIRALCEL OD-3(50mm*4.6mm,3 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-甲醇(0.05%二乙胺)]; 甲醇(0.05%二乙胺):40%), 化合物 **5-11A**, Rt=0.657 分钟, ee 值为 99%; MS m/z = 935.6[M+H]⁺; 化合物 **5-11B**, Rt=1.848 分钟, ee 值为 99%, MS m/z = 935.5[M+H]⁺。

步骤 11

将化合物 **5-11A** (105 mg, 112 μmol)溶于 TFA (1 mL), 然后在 50℃下反应 2 小时。反应液减压浓缩, 即得粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075% 三氟乙酸)-乙腈];乙腈:12%-42%), 冻干后得到化合物 **5A** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 595.4[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.57 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 3.24 (td, J = 7.2, 11.6 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 4H)。

将化合物 **5-11B** (110 mg, 118 μmol)溶于 TFA (1 mL), 然后在 50℃下反应 2 小时。反应液减压浓缩, 即得粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075% 三氟乙酸)-乙腈];乙腈:12%-42%), 冻干后得到化合物 **5B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 595.4[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (br dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.46 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.34 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.17 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.37 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 7.2, 11.6 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 4H)。

实施例 7

**步骤 1**

将化合物 7-1 (1.20 g, 1.26 mmol) 溶于无水甲苯 (12.0 mL), 然后加入三丁基(三甲基甲硅烷基乙炔基)锡 (2.94 g, 7.58 mmol) 和二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]铍(II) (537 mg, 758 μmol)。在 110 °C 下反应 20 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)纯化得到化合物 7-1。MS m/z = 1011.6[M+1]⁺。

步骤 2

将化合物 7-2 (1.00 g, 989 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (10.0 mL), 然后加入四丁基氟化铵 (1 M, 989 μL)。在 25 °C 下反应 4 小时。向反应液加入 30.0 mL 水, 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 有机相干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)纯化得到化合物 7-2。MS m/z = 939.6[M+1]⁺。

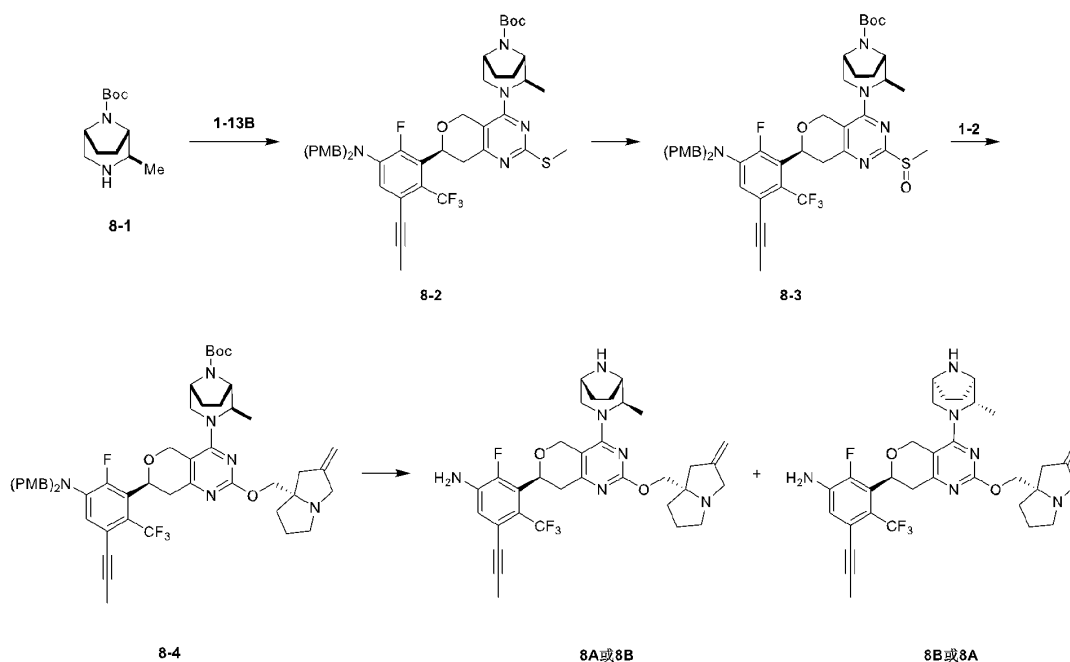
步骤 3

将化合物 7-2 (310 mg, 330.12 μmol) 溶于无水丙酮 (5 mL), 然后加入 AgNO₃ (350 mg, 2.06 mmol), NCS (220.41 mg, 1.65 mmol)。在 25 °C 下反应 10 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品经制备薄层色谱分离(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)纯化得到化合物 7-3。MS m/z = 973.4[M+1]⁺。

步骤 4

将化合物 7-3 (12.0 mg, 12.3 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (153 mg, 1.35 mmol, 0.1 mL), 25 °C 下反应 1 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 18%-48%), 冻干后得到化合物 7 的三氟乙酸盐。MS m/z = 633.2[M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 – 5.30 (m, 2H), 5.21 – 5.18 (m, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.35 – 4.30 (m, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.07 – 2.88 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 4H), 2.01 – 1.92 (m, 1H)。

实施例 8



步骤 1

将化合物 1-13B (100 mg, 127 μmol)、化合物 8-1 (63.4 mg, 280 μmol)、三乙胺(509 μmol , 70.9 μL)溶于 DMF(1.00 mL)中, 置换氮气 3 次, 在 50°C 下反应 6 小时, 向反应液中加入 10.0 mL 水, 用乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩, 即得粗品。粗品经制备薄层色谱(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1)纯化得到化合物 8-2。MS m/z = 862.4[M+H]⁺。

步骤 2

将化合物 8-2 (60.0 mg, 69.6 μmol)溶于无水二氯甲烷 (1.00 mL), 在 0°C 下分批加入间氯过氧苯甲酸 (15.5 mg, 76.6 μmol , 85.0% 纯度), 然后在室温下反应 1 小时, 向反应液中加入 10.0 mL 碳酸氢钠溶液和 10.0 mL 亚硫酸钠溶液, 用二氯甲烷 (30.0 mL) 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩, 即得粗品。粗品经过制备薄层色谱(石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1)纯化得到化合物 8-3。MS m/z = 878.3[M+H]⁺。

步骤 3

将化合物 8-3 (35.0 mg, 39.9 μmol) 溶于无水甲苯 (1.00 mL), 加入化合物 1-2 (12.2 mg, 79.7 μmol), 叔丁醇钠 (15.3 mg, 159 μmol) 和 4Å 分子筛 (18.0 mg), 置换氮气后在 100°C 下反应 6 小时。反应液减压浓缩, 即得粗品。粗品经制备薄层色谱(纯乙酸乙酯)纯化得到化合物 8-4。MS m/z = 967.4[M+H]⁺。

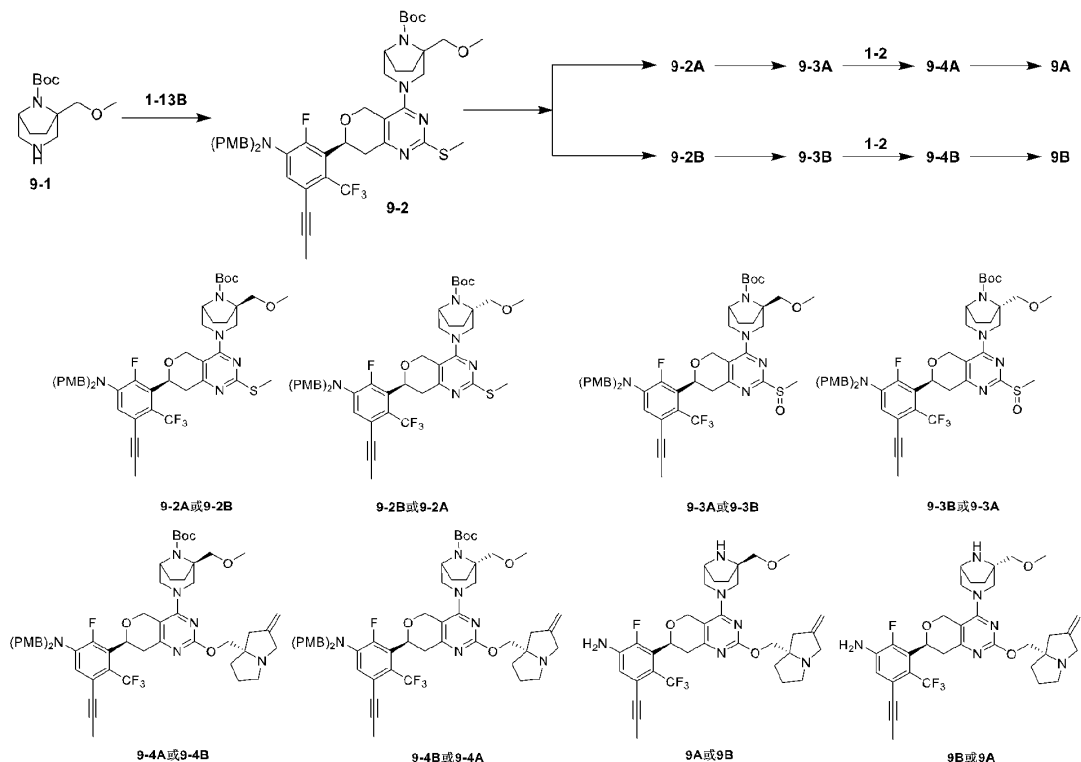
步骤 4

将化合物 8-4 (30.0 mg, 31.0 μmol)溶于无水二氯甲烷 (0.5 mL), 加入三氟乙酸 (1.35 mmol, 100 μL), 然后在室温下反应 2 小时。反应液减压浓缩, 即得粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:16%-46%)。冻干后得到化合物 8A 的三氟乙酸盐和 8B 的三氟乙酸盐。

化合物 8A 的三氟乙酸盐: MS m/z = 627.3[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.19 (br dd, J = 3.6, 11.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 2H), 4.34 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.14 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 3H), 2.81 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.36 (br dd, J = 5.9, 11.4 Hz, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 5H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

化合物 **8B** 的三氟乙酸盐, MS $m/z = 627.3[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.31 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.10 - 4.99 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.45 (br dd, $J = 11.2, 17.7$ Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.40 - 2.11 (m, 7H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 9



步骤 1

将化合物 **1-13B** (49.0 mg, 62.4 μ mol), 化合物 **9-1** (48.0 mg, 187 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 向其中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (54.3 μ L), 该反应液在 25 $^{\circ}C$ 反应 12 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 纯化得到化合物 **9-2**。MS $m/z = 892.4 [M+1]^+$ 。再进行制备 SFC 分离 (手性柱: (column: (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,10 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙腈/异丙醇 (0.1% 氨水)]; 乙腈/异丙醇 (0.1% 氨水): 50%-50%)。减压浓缩后得到化合物 **9-2A** 和化合物 **9-2B**。分析 SFC: (手性柱: (s,s) WHELK-O1 (50mm*4.6mm,3.5 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇 (0.05% 二乙胺)]; 异丙醇 (0.05% 二乙胺): 40%), 化合物 **9-2A**, $R_t = 1.768$ 分钟, ee 值 99%; MS $m/z = 892.4[M+H]^+$; 化合物 **9-2B**, $R_t = 2.286$ 分钟, 99% ee, MS $m/z = 892.4 [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **9-2A** (30.0 mg, 33.6 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (8.19 mg, 40.4 μ mol, 85.0% 纯度), 该反应液在 25 $^{\circ}C$ 反应 2 小时。该反应液用饱和亚硫酸钠溶液进行淬灭, 收集有机相并减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 纯化得到化合物 **9-3A**。m/z = 908.4 $[M+1]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **9-2B** 为原料替换化合物 **9-2A**, 得到化合物 **9-3B**。m/z = 908.4 $[M+1]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **9-3A**(12.0 mg, 13.2 μmol), 化合物 **1-2**(6.07 mg, 39.7 μmol), 叔丁醇钠(3.81 mg, 39.7 μmol)和 4Å 分子筛(12.0 mg)加入到甲苯(1.00 mL)中, 该反应液在 110 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)纯化得到化合物 **9-4A**。MS m/z = 997.6 $[\text{M}+1]^+$ 。

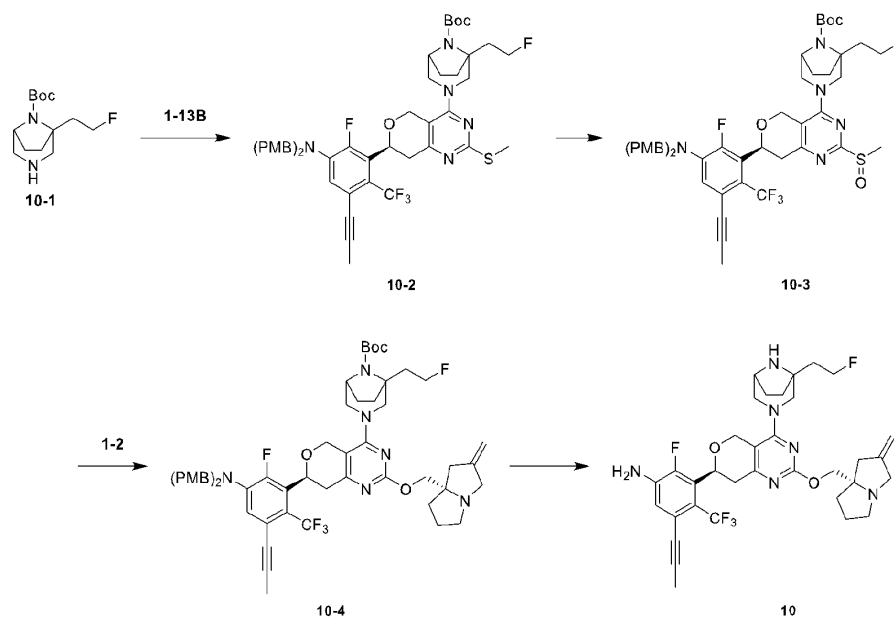
参考步骤 3, 使用化合物 **9-3B** 为原料替换化合物 **9-3A**, 得到化合物 **9-4B**。MS m/z = 997.6 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **9-4A**(10.0 mg, 10.0 μmol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(0.30 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:15%-45%)纯化得到 **9A** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 657.4 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.33 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 5H), 3.52 - 3.48 (m, 3H), 3.35 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 3.09 - 2.79 (m, 3H), 2.40 - 2.10 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 2H)。

将化合物 **9-4B**(13.0 mg, 13.0 μmol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(0.30 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:15%-45%)纯化得到 **9B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 657.5 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.63 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 2.78 (m, 3H), 2.41 - 2.12 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H)。

实施例 10



步骤 1

将化合物 **1-13B** (49.0 mg, 62.4 μmol), 化合物 **10-1**(48.0 mg, 187 μmol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(40.3 mg, 312 μmol , 54.3 μL), 该反应液在 25 °C 反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)纯化得到化合物 **10-2**。MS m/z = 894.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **10-2**(50.0 mg, 55.9 μmol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸(13.6 mg,

67.1 μmol , 85.0% 纯度), 该反应液在 25 °C 反应 1 小时。该反应液用饱和亚硫酸钠溶液进行淬灭, 水相用二氯甲烷(10.0 mL*2)萃取, 收集有机相并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1)纯化得到化合物 **10-3**。m/z = 910.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

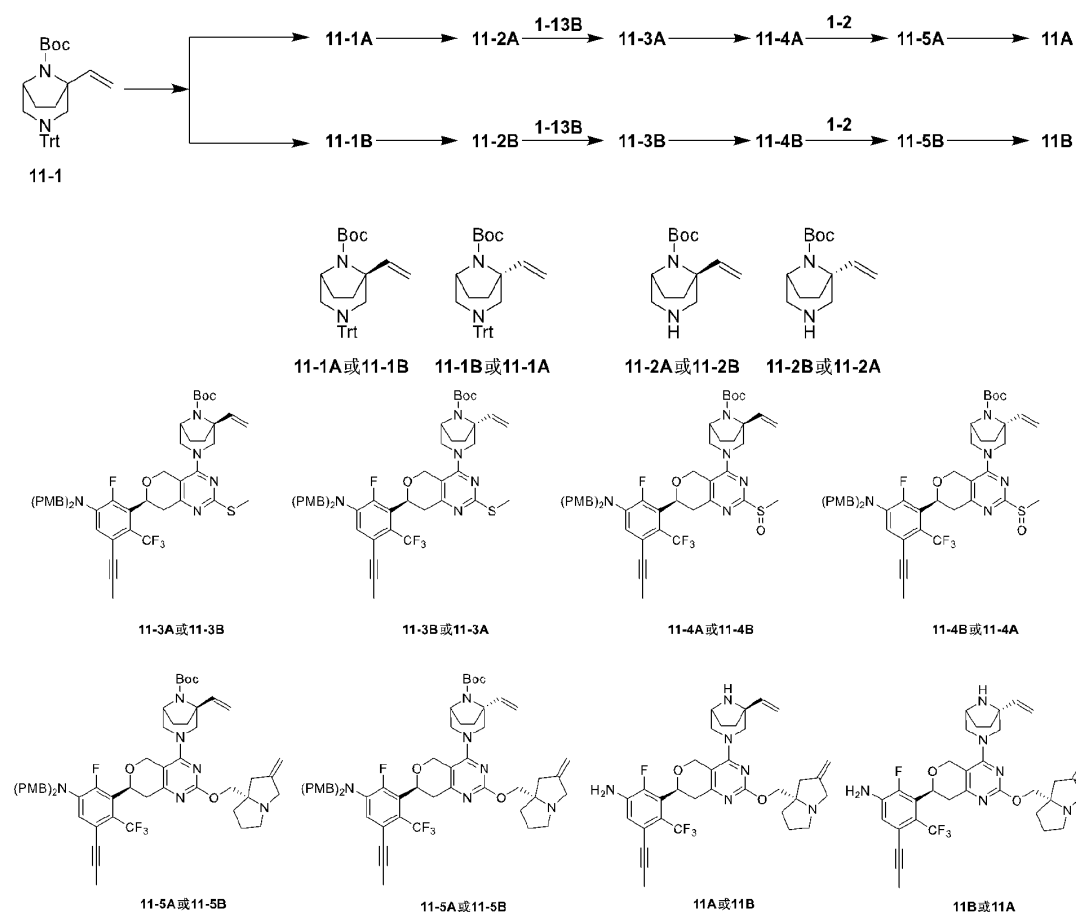
步骤 3

将化合物 **10-3**(30.0 mg, 32.9 μmol), 化合物 **1-2**(15.2 mg, 98.9 μmol), 叔丁醇钠(9.50 mg, 98.9 μmol)和 4Å 分子筛(30.0 mg)加入到甲苯(1.00 mL)中, 该反应液在 110 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)纯化得到化合物 **10-4**。MS m/z = 999.6 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **10-4**(25.0 mg, 25.0 μmol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(0.30 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 1 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]:乙腈:12%-42%)纯化得到 **10** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 659.3 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.52 (m, 1H), 5.31 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.85 - 4.63 (m, 5H), 4.62 - 4.25 (m, 4H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.97 - 3.67 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 2.89 (m, 2H), 2.80 (br d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H)。

实施例 11



步骤 1

将化合物 **11-1** 进行制备 SFC 分离(手性柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μm ;流动相: [超

临界二氧化碳-乙腈/异丙醇(0.1% 氨水);乙腈/异丙醇(0.1% 氨水):30%-30%)。减压浓缩后得到化合物 **11-1A** 和化合物 **11-1B**。分析 SFC: (手性柱: DAICEL CHIRALPAK AD (50mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇(0.05%二乙胺)]; 异丙醇(0.05%二乙胺): 5%-40%), 化合物 **11-1A**, Rt=1.308 分钟, ee 值 99%; MS m/z = 503.2 [M+Na]⁺; 化合物 **11-1B**, Rt=1.499 分钟, 99% ee, MS m/z = 503.2 [M+Na]⁺。

步骤 2

将化合物 **11-1A** (238 mg, 495 μ mol)溶于醋酸 (4.00 mL)中,在 25 °C 下反应 12 小时减压浓缩除去醋酸,即得化合物 **11-2A** 的醋酸盐。

参考步骤 2, 使用化合物 **11-1B** 为原料替换化合物 **11-1A**, 得到化合物 **11-2B** 的醋酸盐。

步骤 3

将化合物 **1-13B** (200 mg, 254 μ mol), 化合物 **11-2A** (182 mg, 醋酸盐)溶解于二氯甲烷(3.00 mL)中, 向其中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.27 mmol, 222 μ L), 该反应液在 25 °C 反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)纯化得到化合物 **11-3A**。MS m/z = 874.4 [M+1]⁺。

参考步骤 3, 使用化合物 **11-2B** 的醋酸盐为原料替换化合物 **11-2A** 的醋酸盐, 得到化合物 **11-3B**。MS m/z = 874.4 [M+1]⁺。

步骤 4

将化合物 **11-3A** (180 mg, 206 μ mol)溶解于二氯甲烷(3.00 mL)中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸(43.9 mg, 216 μ mol, 85.0%纯度), 该反应液在 25 °C 反应 2 小时。向反应液中加入 10.0 mL 碳酸氢钠溶液和 10.0 mL 亚硫酸钠溶液, 水相用二氯甲烷(30.0 mL*2)萃取, 收集有机相并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1)纯化得到化合物 **11-4A**。

参考步骤 4, 使用化合物 **11-3B** 为原料替换化合物 **11-3A**, 得到化合物 **11-4B**。

步骤 5

将化合物 **11-4A** (140 mg, 157 μ mol), 化合物 **1-2** (48.2 mg, 315 μ mol), 叔丁醇钠(60.5 mg, 629 μ mol)和 4Å 分子筛(70.0 mg)加入到甲苯(3.00 mL)中, 该反应液在 110 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2)纯化得到化合物 **11-5A**。MS m/z = 979.5 [M+1]⁺。

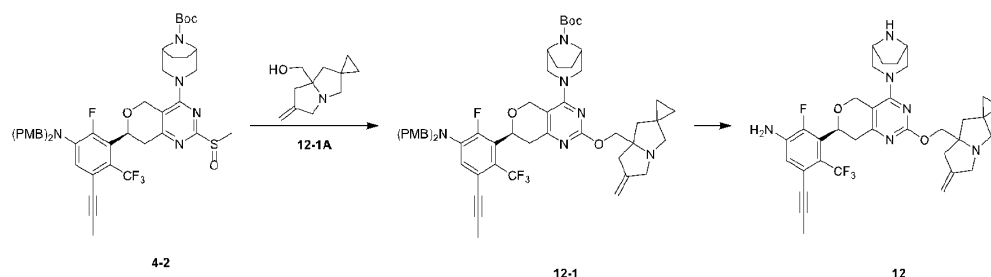
参考步骤 4, 使用化合物 **11-4B** 为原料替换化合物 **11-4A**, 得到化合物 **11-5B**。MS m/z = 979.5 [M+1]⁺。

步骤 6

将化合物 **11-5A** (72.0 mg, 73.5 μ mol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(0.20 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:16%-46%)纯化得到 **11A** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 639.3 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 11.2, 17.7 Hz, 1H), 5.61 - 5.46 (m, 2H), 5.31 (br d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.98 - 3.70 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (br d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.05 (m, 8H), 2.02 (s, 3H)。

将化合物 **11-5B** (64.0 mg, 65.4 μ mol)溶解于二氯甲烷(1.00 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(0.20 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];乙腈:16%-46%)纯化得到 **11B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 639.3 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 11.2, 17.7 Hz, 1H), 5.66 - 5.48 (m, 2H), 5.31 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.20 (br dd, *J* = 4.1, 10.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.45 - 4.16 (m, 3H), 3.98 - 3.62 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 2H), 2.79 (br d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.03 (m, 8H), 2.02 (s, 3H)。

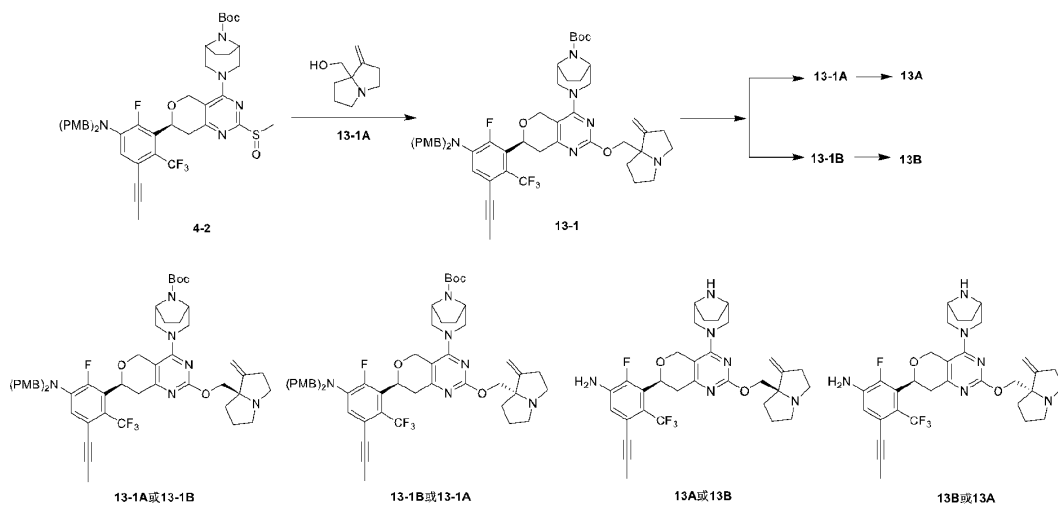
实施例 12

**步骤 1**

将化合物 **4-2** (100 mg, 115 μmol)，化合物 **12-1A** (83.0 mg, 463 μmol)，叔丁醇钠 (44.5 mg, 463 μmol) 和 4Å 分子筛 (100.0 mg) 加入到甲苯 (5.00 mL) 中，该反应液在 110 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 纯化得到化合物 **12-1**。MS m/z = 979.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **12-1** (90.0 mg, 91.9 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1.00 mL) 中，向其中加入三氟乙酸 (0.30 mL)，该反应液在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 16%-46%) 纯化得到 **12** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 639.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.62 - 3.25 (m, 5H), 3.21 - 2.85 (m, 4H), 2.31 - 2.07 (m, 6H), 2.06 - 2.01 (m, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 0.87 - 0.72 (m, 4H)。

实施例 13**步骤 1**

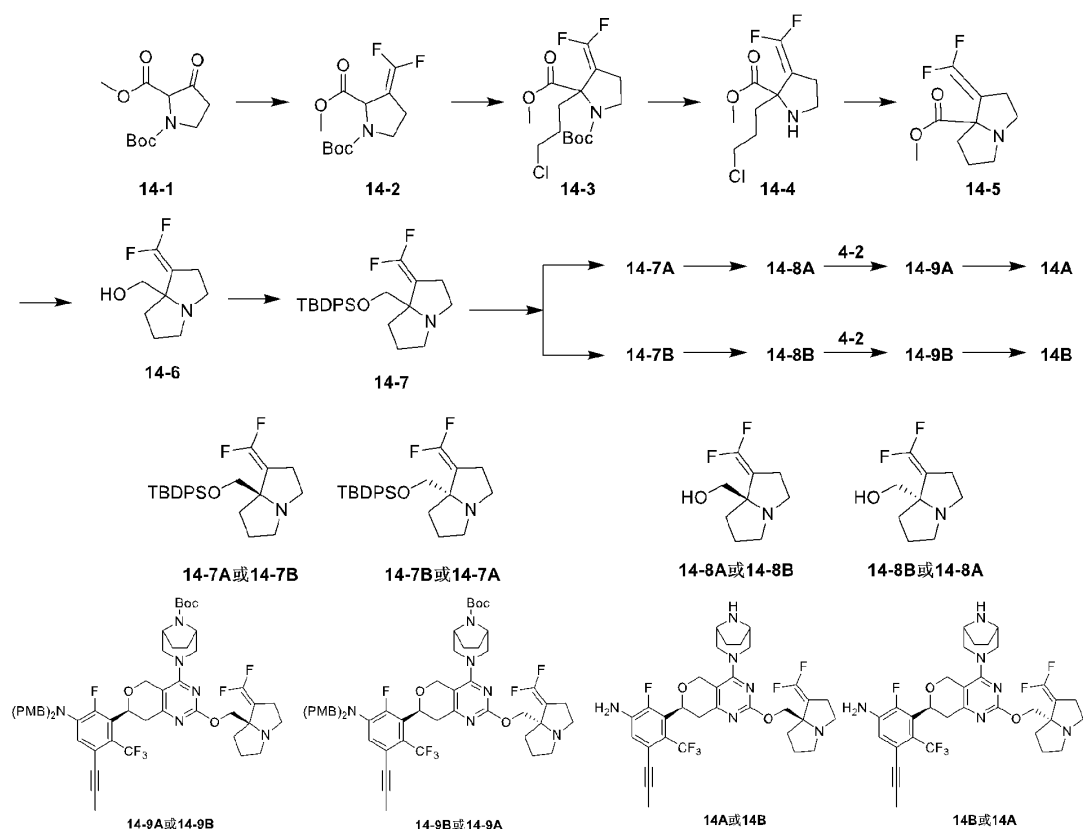
将化合物 **4-2** (50.0 mg, 57.9 μmol)，化合物 **13-1A** (26.6 mg, 174 μmol)，叔丁醇钠 (27.8 mg, 289 μmol) 和 4 Å 分子筛 (50.0 mg) 加入到甲苯 (2.00 mL) 中，该反应液在 110 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 纯化得到化合物 **13-1**。MS m/z = 953.5 $[\text{M}+1]^+$ 。将化合物 **13-1** 进行制备 SFC 分离 (手性柱: (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙腈/异丙醇 (0.1% 氨水)]; 乙腈/异丙醇 (0.1% 氨水): 38%-38%)，减压浓缩后得到化合物 **13-1A** 和化合物 **13-1B**。分析 SFC: (手性柱: (s,s) WHELK-O1 (50mm*4.6mm, 3.5 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇 (0.05% 二乙胺)]; 异丙醇 (0.05% 二乙胺): 40%)，化合物 **13-1A**, R_t = 1.495 分钟, ee 值 99%; MS m/z = 953.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物 **13-1B**, R_t = 1.716 分钟, ee 值 95%, MS m/z = 953.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **13-1A** (17.0 mg, 17.8 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (0.30 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 1 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 10%-40%) 纯化得到 **13A** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 613.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.27 (m, 2H), 5.18 (br dd, J = 3.8, 10.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.32 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 4H), 3.48 - 3.32 (m, 4H), 3.27 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 6H), 2.04 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H)。

将化合物 **13-1B** (20.0 mg, 21.0 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (0.30 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 1 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 10%-40%) 纯化得到 **13B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 613.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.30 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 3.8, 11.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 4.39 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.69 (m, 4H), 3.47 - 3.34 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H)。

实施例 14



步骤 1

将化合物 **14-1** (5.00 g, 20.6 mmol) 溶于 DMF (50.0 mL), 然后加入三苯基磷鎓基二氟乙酸盐 (19.0 g, 53.4 mmol), 在 80 °C 下反应 2 小时后。向反应液中加入 300 mL 水, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩, 即得粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸

乙酯 = 100:1-3:1)纯化得到化合物 **14-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.00 - 4.76 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 4H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 9H)。

步骤 2

将化合物 **14-2** (2.80 g, 10.1 mmol)溶于四氢呋喃(3.00 mL)，加入二异丙基氨基锂(2.00 M, 10.1 mL)，在 -60 °C 下反应 1 小时后加入 1-氯-3-碘丙烷 (10.3 g, 50.5 mmol, 1.55 mL)，在 -60 °C 下反应 1 小时，然后在 25 °C 下反应 12 小时。向反应液中加入 50.0 mL 氯化铵溶液，用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，浓缩，即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1-10:1)纯化得到化合物 **14-3**。MS m/z = 376.1[M+Na]⁺。

步骤 3

将化合物 **14-3** (3.20 g, 9.04 mmol)溶于乙腈(1.00 mL)中，加入盐酸/二氧六环(2.00 M, 5.00 mL)，在 25 °C 下反应 12 小时。减压浓缩除去溶剂，即得化合物 **14-4** 的盐酸盐。MS m/z = 254.1[M+H]⁺。

步骤 4

将化合物 **14-4** (2.50 g, 盐酸盐)溶于乙腈(25.0 mL)中，加入碳酸钾(5.95 g, 43.1 mmol)和碘化钾(143 mg, 862 μmol)，在 25 °C 下反应 12 小时，过滤，浓缩，即得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1-20:1)纯化得到化合物 **14-5**。MS m/z = 218[M+H]⁺。

步骤 5

将化合物 **14-5** (300 mg, 1.38 mmol)溶于 THF (3.00 mL)，加入四氢铝锂 (2.50 M, 1.10 mL)，然后在 0 °C 下反应 1 小时，向反应液中加入 0.11 mL 水，0.11 mL 15%氢氧化钠溶液，0.33 mL 水，过滤，浓缩，即得化合物 **14-6**。MS m/z = 190.1[M+H]⁺。

步骤 6

将化合物 **14-6** (300 mg, 1.59 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3.00 mL)，加入咪唑 (432 mg, 6.34 mmol)，4-二甲氨基吡啶 (19.37 mg, 159 μmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(872 mg, 3.17 mmol, 812 μL)，在 25 °C 下反应 12 小时。反应液浓缩，即得粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈:25%-55%)得到化合物 **14-7**。MS m/z = 428.3[M+H]⁺。将化合物 **14-7** 进行制备 SFC 分离(手性柱: DAICEL CHIRALCEL OX(250mm*50mm,10μm); 流动相:[超临界二氧化碳-甲醇(0.1% 氨水)]; 甲醇(0.1% 氨水):10%-10%)，减压浓缩后得到化合物 **14-7A** 和化合物 **14-7B**。分析 SFC: (手性柱: DAICEL CHIRALCEL OX (50mm*4.6mm,3μm); 流动相:[超临界二氧化碳-甲醇(0.05%二乙胺)]; 甲醇(0.05%二乙胺):5%-40%)，化合物 **14-7A**，Rt=1.165 分钟，ee 值 99%；MS m/z = 428.2 [M+H]⁺；化合物 **14-7B**，Rt=1.233 分钟，ee 值 95%，MS m/z = 428.2 [M+H]⁺。

步骤 7

将化合物 **14-7A** (126 mg, 295 μmol)溶于二氧六环 (2.00 mL)中，加入盐酸(12 M, 0.50 mL)，在 95 °C 下反应 12 小时。加入 2mL 水溶解，乙酸乙酯萃取 (10 mL)，冻干水相即得化合物 **14-8A** 的盐酸盐。MS m/z = 190.1[M+H]⁺。

参考步骤 7，使用化合物 **14-7B** 为原料替换化合物 **14-7A**，得到化合物 **14-8B** 的盐酸盐。MS m/z = 190.1[M+H]⁺。

步骤 8

将化合物 **4-2**(120 mg, 139 μmol)，化合物 **14-8A**(62.7 mg, 盐酸盐)，叔丁醇钠(66.7 mg, 695 μmol)和 4Å 分子筛(30.0 mg)加入到甲苯(3.00 mL)中，该反应液在 100 °C 反应 6 小时。将反应液冷却至室温，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经薄板层析(纯乙酸乙酯)纯化得到化合物 **14-9A**。MS m/z = 989.7 [M+1]⁺。

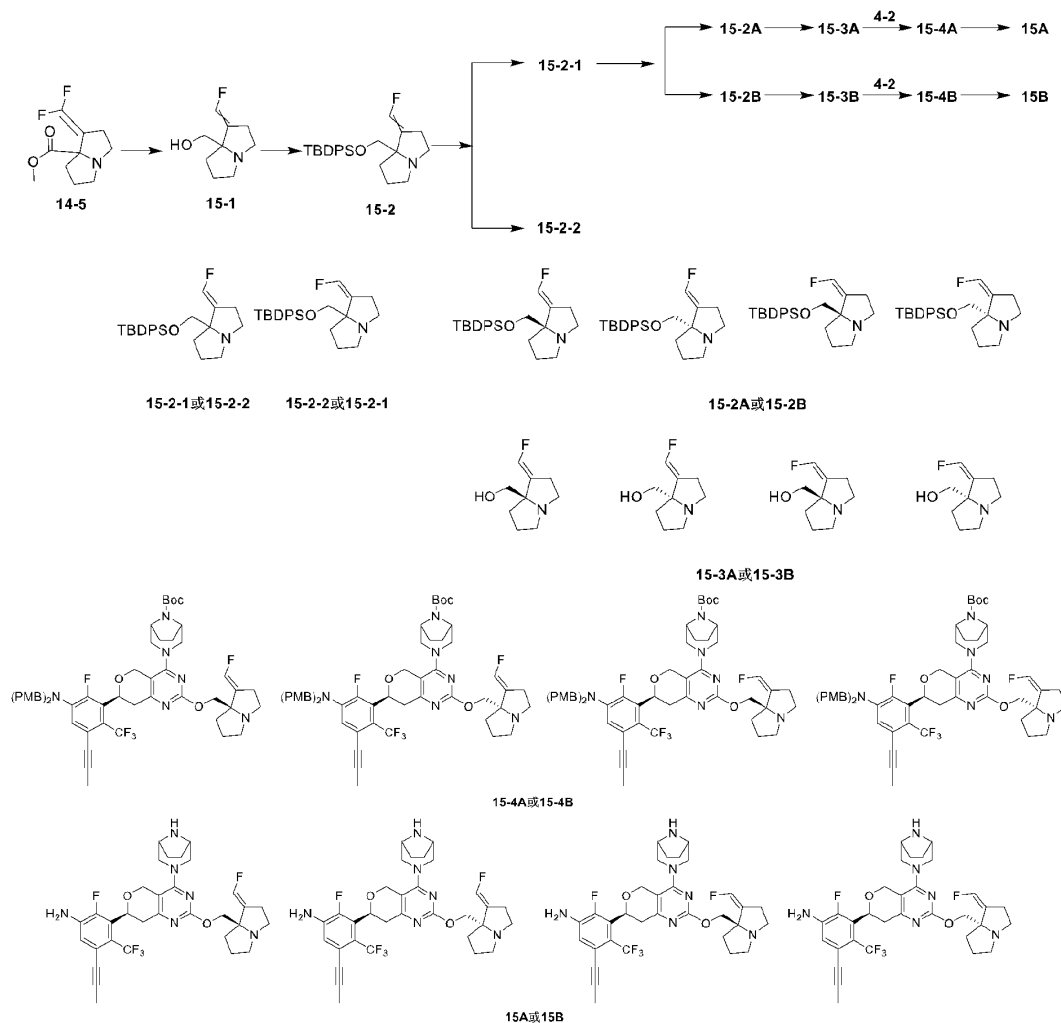
参考步骤 8，使用化合物 **14-8B** 为原料替换化合物 **14-8A**，得到化合物 **14-9B**。MS m/z = 989.6 [M+H]⁺。

步骤 9

将化合物 **14-9A** (63.0 mg, 63.7 μmol) 溶解于二氯甲烷 (4.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1.00 mL), 该反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 16%-46%) 纯化得到 **14A** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 649.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J = 3.9, 11.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.15 (br dd, J = 3.0, 13.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 3H), 2.49 - 2.05 (m, 7H), 2.04 - 1.93 (m, 4H)。

将化合物 **14-9B** (88.0 mg, 89.0 μmol) 溶解于二氯甲烷 (4.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1.00 mL), 该反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 16%-46%) 纯化得到 **14B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 649.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J = 4.1, 11.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 2H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.15 (br dd, J = 2.1, 14.3 Hz, 2H), 3.95 - 3.62 (m, 4H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 3H), 2.47 - 2.07 (m, 7H), 2.05 - 1.94 (m, 4H)。

实施例 15



步骤 1

将化合物 **14-5** (500 mg, 2.30 mmol) 溶于 2-MeTHF (5.00 mL), 加入双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠 (2.66 g, 9.21 mmol, 2.57 mL, 70% purity), 在 10 °C 下反应 2.5 小时。然后在室温下反应 12 小时, 向反应液中加入 10.0 mL 水, 浓缩除去二甲基四氢呋喃, 冻干即得化合物 **15-1**。MS m/z = 172.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **15-1** (261 mg, 1.52 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3.00 mL), 加入咪唑 (415 mg, 6.10 mmol), 4-二甲基氨基吡啶 (18.6 mg, 152 μ mol) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (838 mg, 3.05 mmol, 780 μ L), 在 45 °C 下反应 12 小时。反应液浓缩, 即得粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 35%-65%) 得到化合物 **15-2**, MS m/z = 410.3 $[M+H]^+$ 。将化合物 **15-2** 进行制备 SFC 分离(手性柱: DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*50mm, 10 μ m); 流动相: [超临界二氯甲烷-甲醇(0.1% 氨水)]; 甲醇(0.1% 氨水): 18%-18%), 减压浓缩后得到化合物 **15-2-1** 和化合物 **15-2-2**。分析 SFC: (手性柱: Chiralcel OX-3 (50mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05% 二乙胺)]; 乙醇(0.05% 二乙胺): 5%-40%), 化合物 **15-2-1**, R_t =1.18 分钟, ee 值 99%; MS m/z = 410.2 $[M+H]^+$; 化合物 **15-2-2**, R_t =1.46 分钟, ee 值 97%, MS m/z = 410.2 $[M+H]^+$ 。

对化合物 **15-2-1** 进行手性制备 HPLC 分离(手性柱: DAICEL CHIRALCEL OX (250mm*50mm, 10 μ m); 流动相: [正己烷-乙醇(0.1% 氨水)]; 乙醇(0.1% 氨水): 10%-10%), 减压浓缩后得到化合物 **15-2A** 和化合物 **15-2B**。分析 SFC: (手性柱: Chiralcel OX-3 (50mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05% 二乙胺)]; 乙醇(0.05% 二乙胺): 5%-40%), 化合物 **15-2A**, R_t =1.18 分钟, ee 值 99%; MS m/z = 410.2 $[M+H]^+$; 化合物 **15-2B**, R_t =1.21 分钟, ee 值 99%, MS m/z = 410.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **15-2A** (160 mg, 391 μ mol) 溶于二氧六环 (4.00 mL) 中, 加入盐酸(12 M, 1.00 mL), 在 95 °C 下反应 12 小时。加入 5mL 水溶解, 乙酸乙酯萃取 (3.0 mL), 冻干水相即得化合物 **15-3A** 的盐酸盐。MS m/z = 172.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **15-2B** 为原料替换化合物 **15-2A**, 得到化合物 **15-3B** 的盐酸盐。MS m/z = 172.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **4-2** (100 mg, 116 μ mol), 化合物 **15-3A** (48.1 mg, 盐酸盐), 叔丁醇钠(55.6 mg, 579 μ mol) 和 4Å 分子筛(50.0 mg) 加入到甲苯(3.00 mL) 中, 该反应液在 100 °C 反应 6 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品经制备薄层色谱分离(纯乙酸乙酯)纯化得到化合物 **15-4A**。MS m/z = 971.4 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **15-3B** 的盐酸盐为原料替换化合物 **15-3A** 的盐酸盐, 得到化合物 **15-4B**。MS m/z = 971.4 $[M+H]^+$ 。

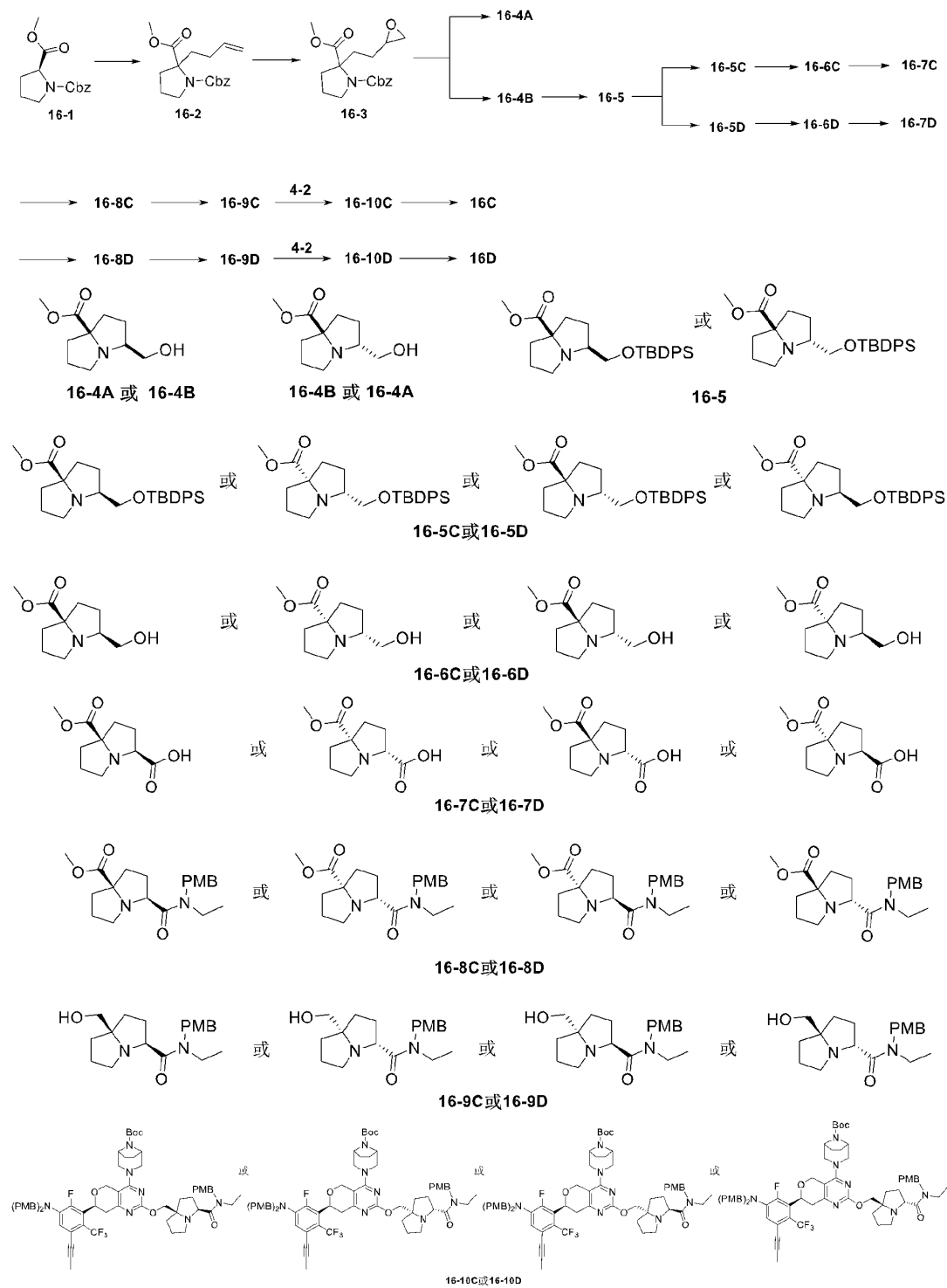
步骤 5

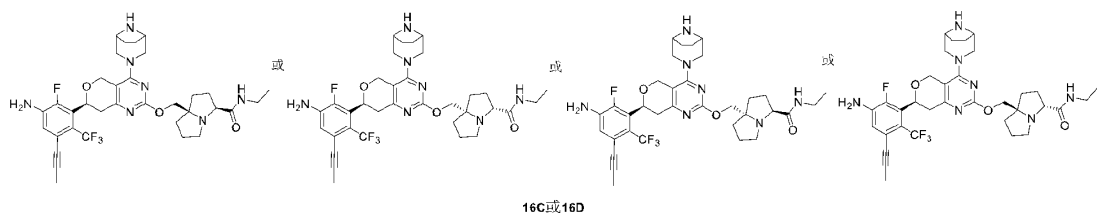
将化合物 **15-4A** (71.0 mg, 73.1 μ mol) 溶解于二氯甲烷(5.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸(1.00 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 乙腈: 35%-65%) 纯化得到化合物 **15A**。MS m/z = 631.3 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.99 - 6.71 (m, 2H), 5.14 (br dd, J = 4.1, 11.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 3.61 - 3.38 (m, 4H), 3.26 - 3.00 (m, 4H), 2.90 - 2.58 (m, 5H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.60 (m, 10H)。

将化合物 **15-4B** (61.0 mg, 62.8 μ mol) 溶解于二氯甲烷(5.00 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸(1.00 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 12 小时。将反应液直接浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 10%-40%) 纯化得到 **15B** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 631.3 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.27 - 6.84 (m, 2H), 5.19 (br dd, J

= 3.5, 11.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.50 (m, 4H), 4.34 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.15 (br dd, $J = 2.9, 14.6$ Hz, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 4H), 3.49 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 2.87 (m, 3H), 2.54 - 2.05 (m, 7H), 2.04 - 1.92 (m, 4H)。

实施例 16





步骤 1

氮气保护下, 在-70 °C 将双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (569.72 mL, 569.72 mmol, 1M) 缓慢滴加到化合物 **16-1** (100.00 g, 379.81 mmol)的四氢呋喃 (1000 mL)溶液, -70 °C 反应 1 小时。 -70 °C 条件下向反应液中滴加 4-溴-1-丁烯 (128.19 g, 949.53 mmol), 升温至 20 °C 搅拌反应 12 小时。向其中加入 1000 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (700 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 9:1), 得到化合物 **16-2**, MS m/z = 318.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **16-2** (96.00 g, 302.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (1000 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸 (135.10 g, 665.45 mmol, 85%纯度), 氮气保护下 20 °C 搅拌反应 12 小时。向其中加入饱和亚硫酸钠水溶液 (1500 mL) 淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (1000 mL) 洗涤, 有机相分离后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=6:1), 得到化合物 **16-3**, MS m/z = 334.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

向化合物 **16-3** (79.00 g, 236.97 mmol)的甲醇 (1500 mL)溶液中, 加入钯/碳 (16.64g, 156.40 mmol, 10% 纯度), 在氢气(15 psi)氛围下 20 °C 反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1 到 9: 1)分别得到化合物 **16-4A**(展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=15:1, R_f =0.5)和化合物 **16-4B**(展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=15:1, R_f =0.3)。化合物 **16-4A**: MS m/z = 200.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.71 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 5H), 1.74 - 1.66 (m, 1H)。化合物 **16-4B**: MS m/z = 200.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.90 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 4H), 1.67 - 1.54 (m, 2H)。

步骤 4

将化合物 **16-4B** (21.00 g, 105.40 mmol)溶于二氯甲烷 (200 mL)中, 0 °C 加入咪唑 (15.07 g, 221.33 mmol), 搅拌 10 分钟后加入叔丁基二苯基氯硅烷 (37.66 g, 137.02 mmol), 升温至 20 °C 搅拌反应 7 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1), 得到化合物 **16-5**, MS m/z = 438.0 $[M+H]^+$ 。再进行手性制备 HPLC 分离(色谱柱: Regis (S,S)Whelk-O 1, 25*250 mm 10 μ m;流动相: A: 正己烷, B: 乙醇; B%: 2%), 得到化合物 **16-5C** 和化合物 **16-5D**。SFC 分析方法(色谱柱: Regis (s,s) WHELK-01(4.6 mm I.D*150 mm L, 5 μ m); 流动相:[超临界二氧化碳-甲醇(0.05%二乙胺)];梯度: 甲醇(0.05%二乙胺)%: 5%-40%, 4 min), 化合物 **16-5C**, R_t =3.640 分钟, ee 值 97.06%, MS m/z = 438.0 $[M+H]^+$;化合物 **16-5D**, R_t =3.826 分钟, ee 值 97.88%, MS m/z = 438.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **16-5C** (12.00 g, 27.42 mmol), 溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液(100 mL, 4M), 50 °C 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 7: 1), 得到化合物 **16-6C**。MS m/z = 200.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **16-5D** 为原料替换化合物 **16-5C**, 得到化合物 **16-6D**。MS m/z = 200.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **16-6C** (1.00 g, 5.02 mmol)溶于 10 mL 混合溶剂(乙腈: 水=100:0.75), 0 °C 加入三氧化铬 (150.56 mg, 1.51 mmol)和高碘酸 (2.86 g, 12.55 mmol), 升温至 20 °C, 氮气保护下搅拌反应 16 小时。反应

液过滤，滤液减压浓缩，得到化合物 **16-7C**。MS $m/z = 214.0 [M+H]^+$ 。

参考步骤 6，使用化合物 **16-6D** 为原料替换化合物 **16-6C**，得到化合物 **16-7D**。MS $m/z = 214.0 [M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **16-7C** (0.20 g, 0.94 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，依次加入 N-乙基-4-甲氧基苄胺 (154.98 mg, 0.94 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (606.12 mg, 4.69 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (713.28 mg, 1.88 mmol)，室温下搅拌反应 1 小时。向反应液加水(50 mL)，乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯 = 2:1)，得到化合物 **16-8C**。MS $m/z = 361.0 [M+H]^+$ 。

参考步骤 7，使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**，得到化合物 **16-8D**。MS $m/z = 361.0 [M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **16-8C** (150 mg, 0.42 mmol) 溶于无水甲醇 (3 mL) 中，降温至 0 ℃，依次加入硼氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol)，甲醇钠/甲醇溶液 (7.49 mg, 41.62 μ mol, 30%纯度)，室温下搅拌反应 8 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯 = 1:1)，得到化合物 **16-9C**。MS $m/z = 333.3 [M+H]^+$ 。

参考步骤 8，使用化合物 **16-8D** 为原料替换化合物 **16-8C**，得到化合物 **16-9D**。MS $m/z = 333.3 [M+H]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **16-9C** (0.10 g, 0.30 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中，降温至 0 ℃，加入钠氢 (60.16 mg, 1.50 mmol, 60%纯度)，0 ℃ 下搅拌半小时后加入化合物 **4-2** (264.70 mg, 0.30 mmol)，室温下搅拌反应 1 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭，乙酸乙酯(20 mL * 3) 萃取，合并萃取后的有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯 = 2:1)，得到化合物 **16-10C**。MS $m/z = 1132.5 [M+H]^+$ 。

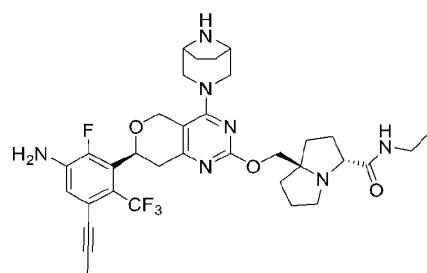
参考步骤 9，使用化合物 **16-9D** 为原料替换化合物 **16-9C**，得到化合物 **16-10D**。MS $m/z = 1132.5 [M+H]^+$ 。

步骤 11

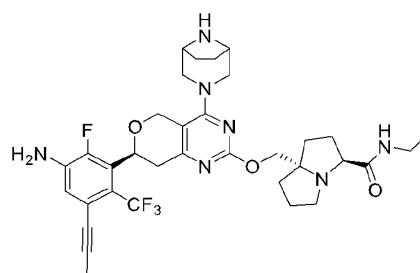
将化合物 **16-10C** (0.20 g, 0.18 mmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中，60 ℃ 下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%)，冻干后得到化合物 **16C**。MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 4.09 - 4.08 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 11H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

将化合物 **16-10D** (0.16 g, 0.14 mmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中，60 ℃ 下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%)，冻干后得到化合物 **16D**。MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 11H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

经结构确证化合物 **16C** 和 **16D** 结构如下：

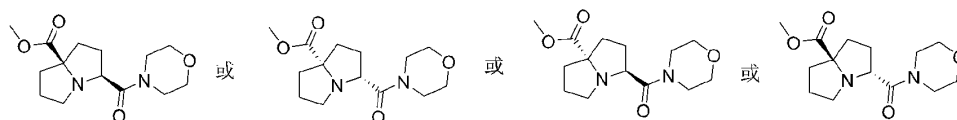
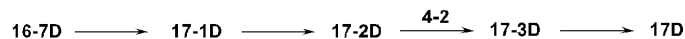
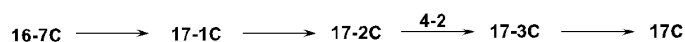


16C

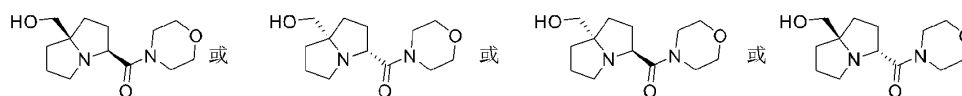


16D

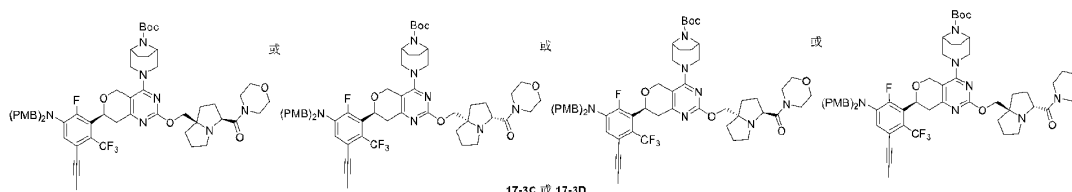
实施例 17



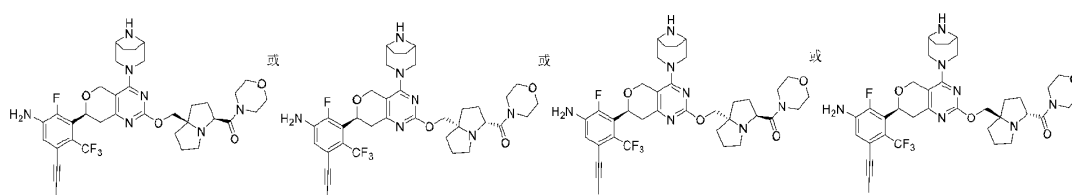
17-1C 或 17-1D



17-2C 或 17-2D



17-3C 或 17-3D



17C 或 17D

步骤 1

将化合物 **16-7C** (0.90 g, 4.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.73 g, 21.10 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (3.21 g, 8.44 mmol), 吗啉 (735.43 mg, 8.44 mmol), 25 °C 反应 12 小时。反应液加入水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **17-1C**。MS m/z = 283.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **17-1D**。MS m/z = 283.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **17-1C** (20.00 mg, 70.84 μmol)溶于甲醇 (0.5 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 加入甲醇钠 (38.27 μg , 0.71 μmol), 硼氢化钠 (8.04 mg, 212.51 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 16 小时。加入饱和氯化铵(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **17-2C**。MS m/z = 255.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **17-1D** 为原料替换化合物 **17-1C**, 得到化合物 **17-2D**。MS m/z = 255.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

将化合物 **17-2C** (66.00 mg, 259.51 μmol)溶于四氢呋喃 (10 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 加入钠氢 (31.14 mg, 1.30 mmol, 60% 纯度), 搅拌 0.5 小时, 最后加入化合物 **4-2** (228.36 mg, 259.51 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。加入水 (10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 得化合物 **17-3C**。MS m/z = 1054.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

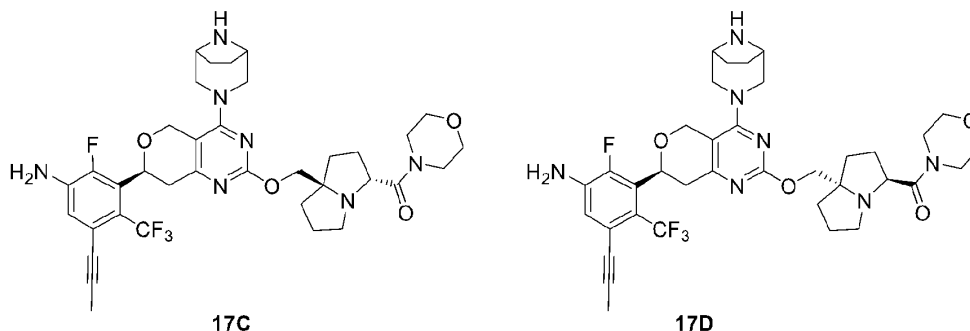
参考步骤 3, 使用化合物 **17-2D** 为原料替换化合物 **17-2C**, 得到化合物 **17-3D**。MS m/z = 1054.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

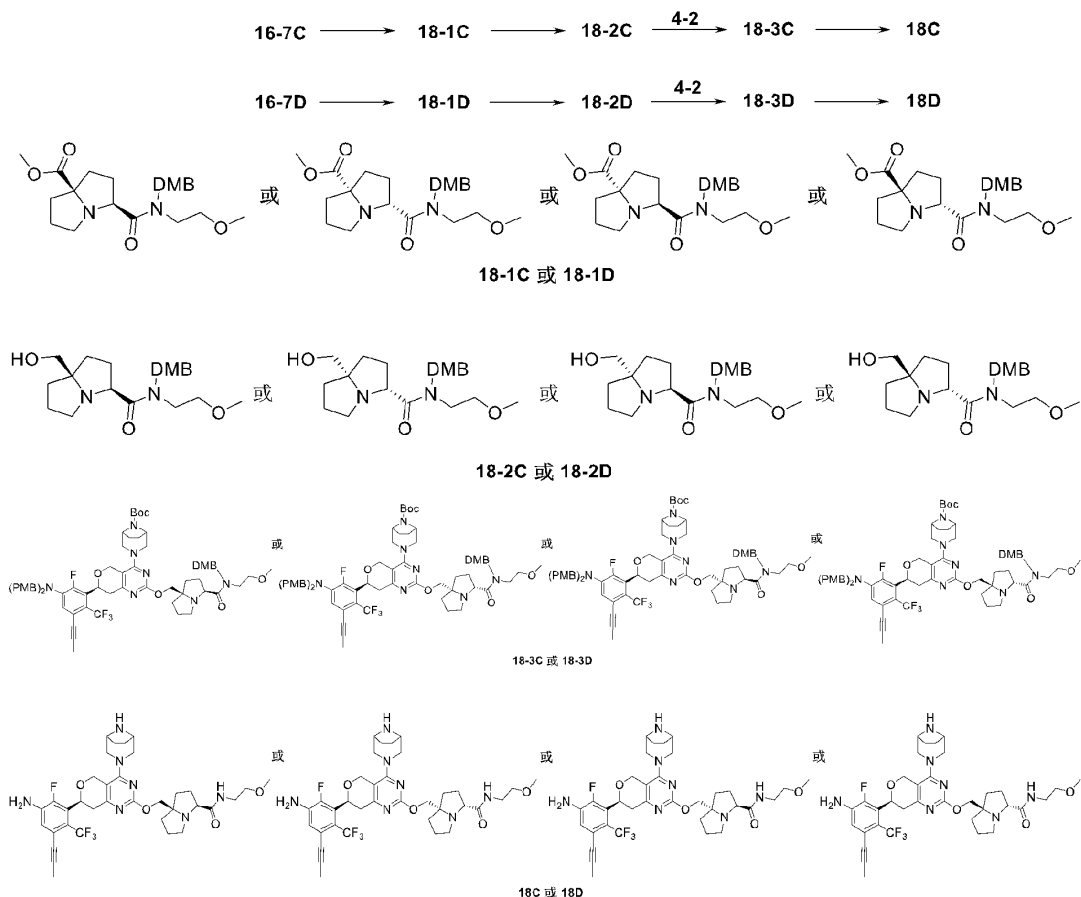
步骤 4

将化合物 **17-3C** (0.20 g, 189.72 μmol)溶于二氯甲烷 (4 mL)中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈];梯度: (乙腈):40%-75%), 冻干后得到化合物 **17C** 的甲酸盐。MS m/z = 714.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 9H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.25 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.74 - 1.66 (m, 1H)。

将化合物 **17-3D** (0.10 g, 94.86 μmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):55%-70%), 冻干后得到化合物 **17D**。MS m/z = 714.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 6H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 5H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.61-1.54 (m, 1H)。

经结构确证化合物 **17C** 和 **17D** 结构如下:

**实施例 18**



步骤 1

将化合物 **16-7C** (0.15 g, 703.47 μmol)溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.52 mmol, 612.65 μL), N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲氧基乙胺 (316.96 mg, 1.41 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氨基苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (534.96 mg, 1.41 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。有机相减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **18-1C**。MS m/z = 421.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **18-1D**。MS m/z = 421.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **18-1C** (0.27 g, 642.10 μmol)溶于四氢呋喃 (3 mL), 加入硼氢化钠 (485.84 mg, 12.84 mmol), 氯化锂 (27.22 mg, 642.10 μmol), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 16 小时。冷却至室温后加水(3 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL * 3)萃取, 有机相合并, 减压浓缩, 得化合物 **18-2C**。MS m/z = 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **18-1D** 为原料替换化合物 **18-1C**, 得到化合物 **18-2D**。MS m/z = 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

将化合物 **18-2C** (0.18 g, 321.03 μmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)后降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入钠氢 (17.12 mg, 428.04 μmol , 60% 纯度), 0 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。加入 **4-2** (188.33 mg, 214.02 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。饱和氯化铵水溶液(15 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL * 3)萃取, 有机相合并减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **18-3C**。MS m/z = 1192.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **18-2D** 为原料替换化合物 **18-2C**, 得到化合物 **18-3D**。MS m/z = 1192.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

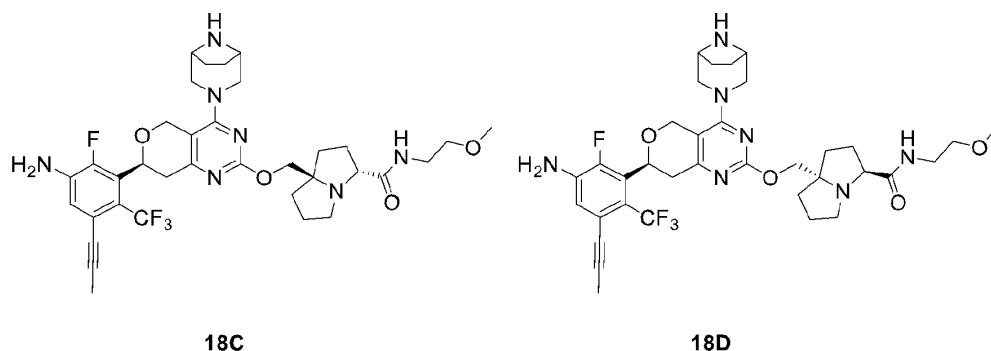
步骤 4

将化合物 **18-3C** (0.20 g, 167.74 μmol)溶于三氟乙酸 (10 mL), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。有机相减压浓缩得

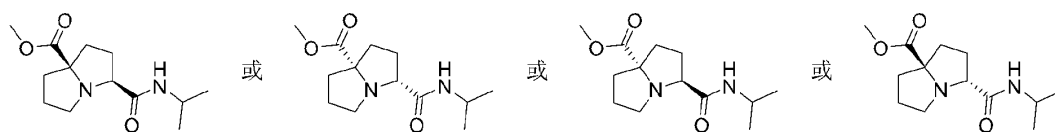
到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):55%-70%), 冻干后得到化合物 **18C**。MS $m/z = 702.6 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.77 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 5H), 1.94 - 1.89 (m, 4H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)。

称取化合物 **18-3D** (0.15 g, 125.80 μ mol), 加入二氯甲烷 (2.5 mL), 加入三氟乙酸(2.5 mL), 25 $^{\circ}$ C 反应 0.5 小时。有机相减压浓缩, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):55%-70%), 冻干后得到化合物 **18D**。MS $m/z = 702.6 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 5H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H)。

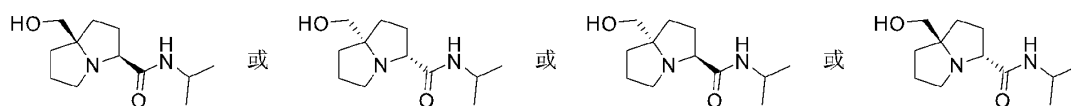
经结构确证化合物 **18C** 和 **18D** 结构如下:



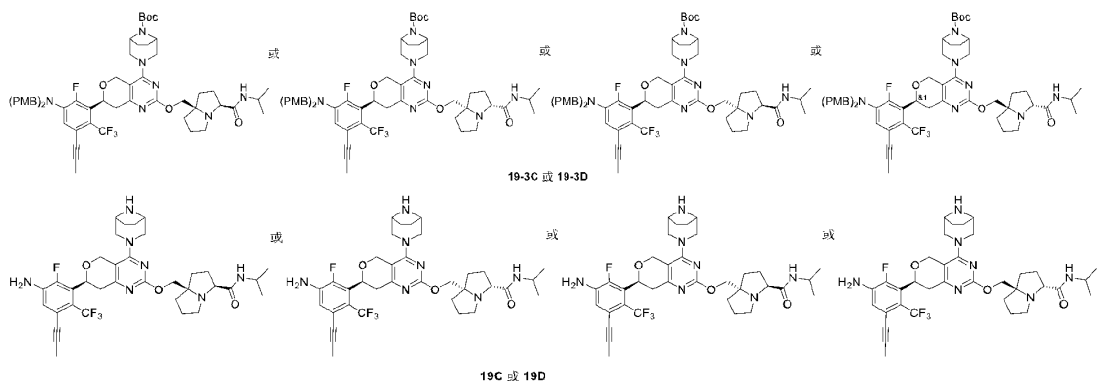
实施例 19



19-1C 或 19-1D



19-2C 或 19-2D



步骤 1

称取化合物 **16-7C** (0.40 g, 1.86 mmol), 加入二氯甲烷 (6 mL), 加入异丙胺 (166.33 mg, 2.81 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.43 g, 3.75 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.73 g, 5.63 mmol), 25 °C 反应 3 小时。加水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 得化合物 **19-1C**, MS $m/z = 255.0 [M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **19-1D**。MS $m/z = 255.0 [M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **19-1C** (0.10 g, 0.39 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (3 mL) 溶液, 降温至 0 °C, 加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (1.18 mmol, 0.47 mL, 2.5M), 25 °C 反应 15 分钟。0 °C 条件下向反应液中加入 0.2 mL 水, 加入 0.2 mL 15%NaOH 溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **19-2C**, MS $m/z = 227.1 [M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **19-1D** 为原料替换化合物 **19-1C**, 得到化合物 **19-2D**。MS $m/z = 227.1 [M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **19-2C** (50.0 mg, 0.22 mmol), 加入无水四氢呋喃 (5 mL), 0 °C 冰浴下加入氢化钠 (15.91 mg, 0.66 mmol, 60%), 25 °C 搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (0.20 g, 0.22 mmol), 25 °C 反应 1 小时。加水(5 mL)淬灭反应液, 乙酸乙酯(5 mL * 3)萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得到化合物 **19-3C**, MS $m/z = 1026.8 [M+H]^+$ 。

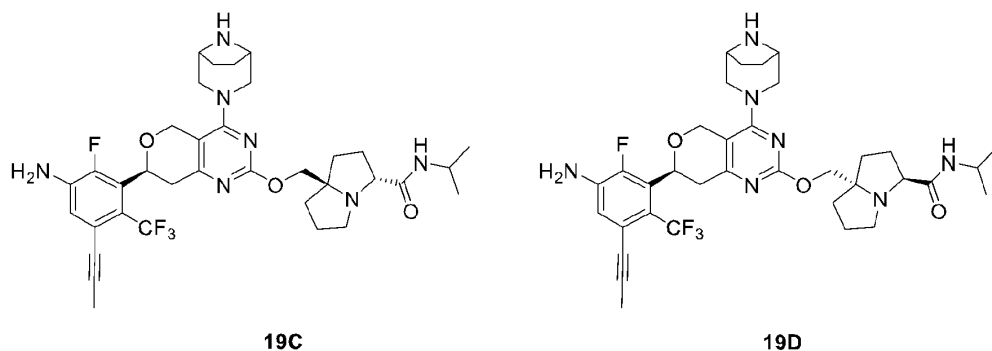
参考步骤 3, 使用化合物 **19-2D** 为原料替换化合物 **19-2C**, 得到化合物 **19-3D**。MS $m/z = 1026.8 [M+H]^+$ 。

步骤 4

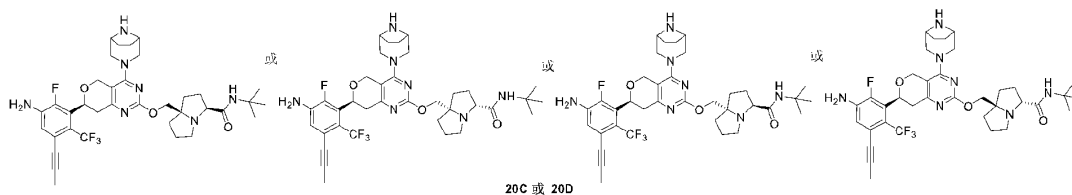
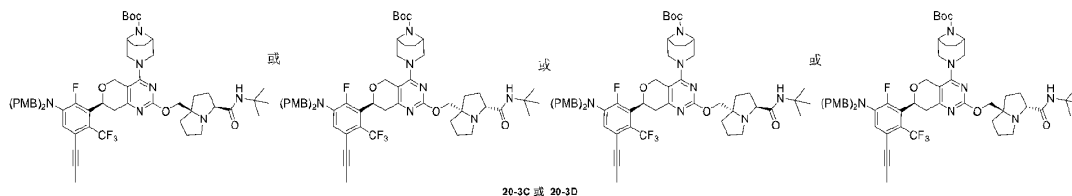
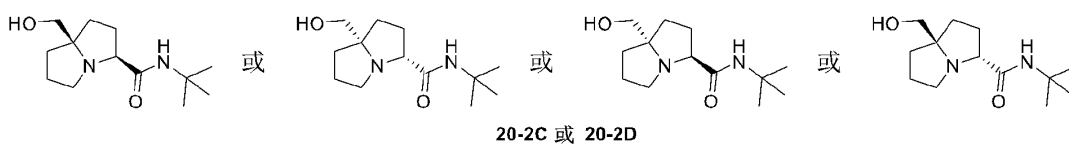
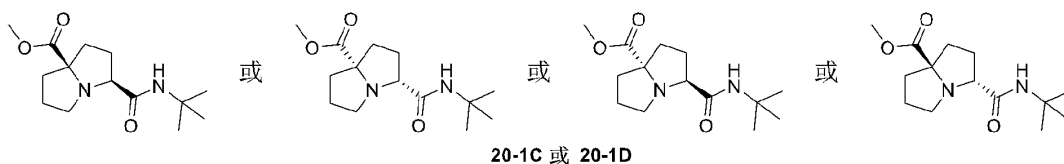
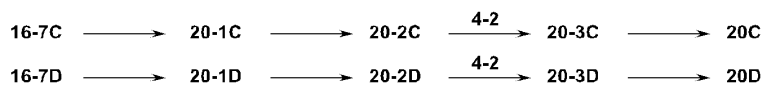
将化合物 **19-3C** (50 mg, 0.05 mmol)溶解于二氯甲烷(2 mL), 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈];(乙腈):45%-75%), 冻干后得到化合物 **19C** 的甲酸盐。MS $m/z = 686.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.45 (s, 1.52 H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.20 - 5.16 (m, 1 H), 4.84 - 4.79 (m, 1 H), 4.70 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 4.26 - 4.10 (m, 2 H), 4.08 - 3.97 (m, 4 H), 3.76 - 3.73 (m, 1 H), 3.58 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.27 - 3.21 (m, 3 H), 3.03 - 3.01 (m, 1 H), 2.93 - 2.88 (m, 1 H), 2.26 - 2.06 (m, 8 H), 2.01 - 1.94 (m, 5 H), 1.92 - 1.87 (m, 2 H), 1.17 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 6 H)。

将化合物 **19-3D** (50 mg, 0.05 mmol)溶解于二氯甲烷(2 mL), 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈];(乙腈):45%-75%), 冻干后得到化合物 **19D** 的甲酸盐。MS $m/z = 686.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1.59 H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.10 - 5.07 (m, 1 H), 4.81 - 4.78 (m, 1 H), 4.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.22 - 4.08 (m, 3 H), 3.94 - 3.88 (m, 4 H), 3.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.17 - 3.03 (m, 3 H), 2.91 - 2.78 (m, 2 H), 2.15 - 1.99 (m, 6 H), 1.98 - 1.92 (m, 6 H), 1.84 - 1.76 (m, 3 H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

经结构确证化合物 **19C** 和 **19D** 结构如下：



实施例 20



步骤 1

将化合物 **16-7C** (100 mg, 468.98 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中, 加入 2-氯-1-甲基吡啶碘化物 (179.72 mg, 703.47 μmol), 三乙胺 (142.37 mg, 1.41 mmol), 叔丁胺 (51.45 mg, 703.47 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。加水(10 mL), 乙酸乙酯(10 mL * 3)萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **20-1C**。MS m/z = 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **20-1D**。MS m/z = 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **20-1C** (300 mg, 1.12 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下冷却到 0 °C, 向其中滴加硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (1.12 mL, 2M), 升温至 50 °C 搅拌反应 8 小时。加入 3 mL 水淬灭反应, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)得到化合物 **20-2C**。MS $m/z = 241.1 [M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **20-1D** 为原料替换化合物 **20-1C**, 得到化合物 **20-2D**。MS $m/z = 241.1 [M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **20-2C** (81.90 mg, 340.93 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却到 0 °C, 向其中缓慢加入氢化钠 (20.50 mg, 853.75 μmol , 60%纯度), 然后升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。再加入化合物 **4-2** (200 mg, 227.28 μmol), 25 °C 反应 2 小时。加入 3 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯(5mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 **20-3C**。MS $m/z = 1040.8 [M+H]^+$ 。

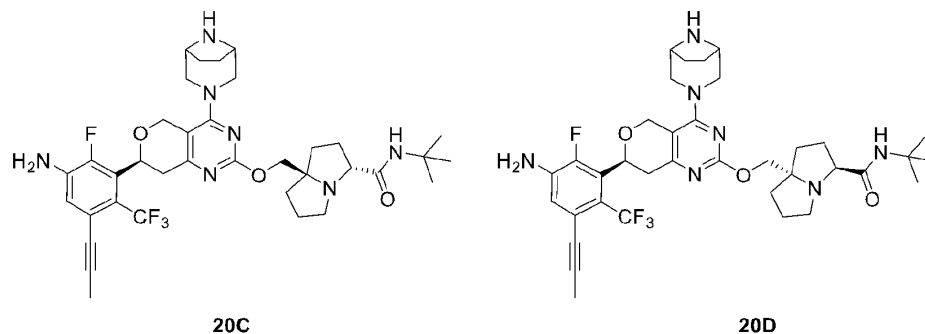
参考步骤 3, 使用化合物 **20-2D** 为原料替换化合物 **20-2C**, 得到化合物 **20-3D**。MS $m/z = 1040.8 [M+H]^+$ 。

步骤 4

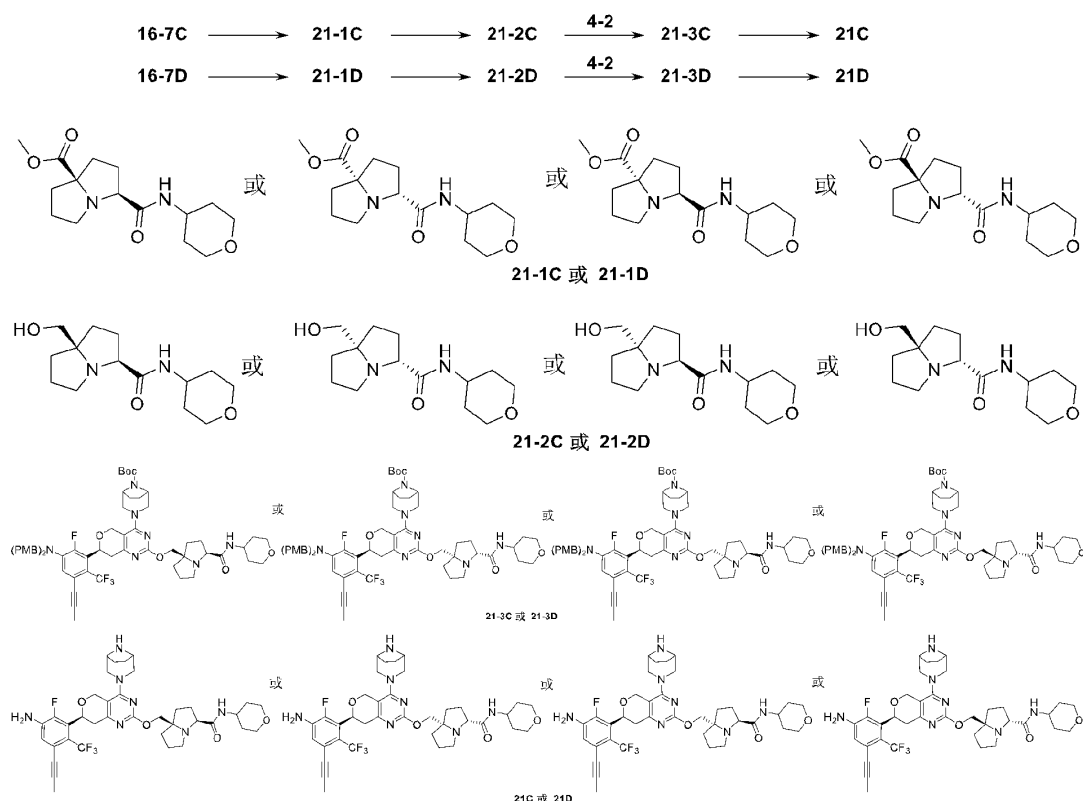
将化合物 **20-3C** (100 mg, 96.14 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (3 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈]; (乙腈):10%-40%), 冻干后得到化合物 **20C** 的甲酸盐。MS $m/z = 700.6 [M+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.02 - 1.76 (m, 12H), 1.36 (s, 9H)。

将化合物 **20-3D** (150 mg, 144.21 μmol) 溶解于二氯甲烷 (4.5 mL) 中, 然后向其中加入三氟乙酸 (1.5 mL), 该反应液在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (柱子: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%碳酸氢铵)-乙腈]; (乙腈):35%-53%), 冻干后得到化合物 **20D**。MS $m/z = 700.6 [M+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 7H), 1.74 - 1.96 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

经结构确证化合物 **20C** 和 **20D** 结构如下:



实施例 21



步骤 1

将化合物 **16-7C** (150 mg, 703.47 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 4-氨基四氢呋喃 (106.73 mg, 1.06 mmol), N-甲基咪唑 (173.27 mg, 2.11 μmol), 四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (296.07 mg, 1.06 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 3 小时。加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **21-1C**。MS m/z = 297.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **21-1D**。MS m/z = 297.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **21-1C** (300 mg, 1.01 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中, 加入甲醇钠 (21.90 mg, 404.91 μmol), 硼氢化钠 (191.50 mg, 5.06 mmol), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 24 小时。向其中加入 3 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **21-2C**。MS m/z = 269.2 268.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **21-1D** 为原料替换化合物 **21-1C**, 得到化合物 **21-2D**。MS m/z = 269.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

将化合物 **21-2C** (100 mg, 372.65 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$, 向其中缓慢加入氢氧化钠 (44.70 mg, 1.12 mmol, 60% 纯度), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 0.5 小时。再加入化合物 **4-2** (163.90 mg, 186.32 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。加入 3 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **21-3C**。MS m/z = 1068.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

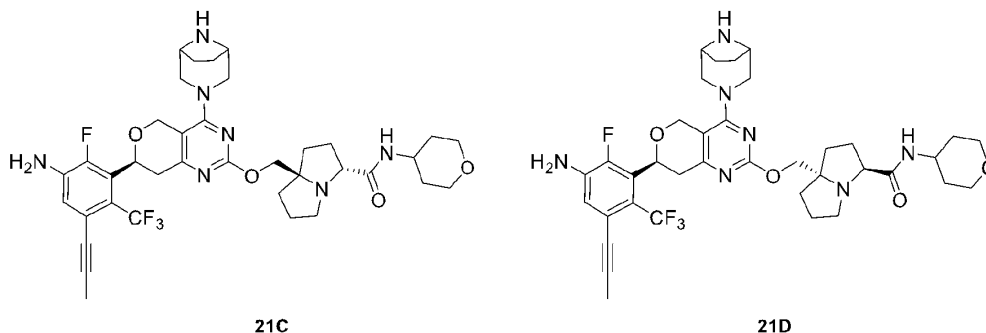
参考步骤 3, 使用化合物 **21-2D** 为原料替换化合物 **21-2C**, 得到化合物 **21-3D**。MS m/z = 1068.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 4

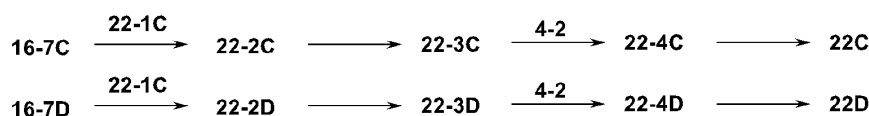
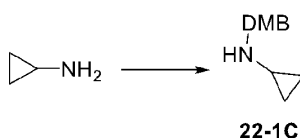
将化合物 **21-3C** (114 mg, 106.72 μmol)溶于无水二氯甲烷 (0.9 mL), 向其中加入三氟乙酸 (0.3 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈];(乙腈):10%-60%), 冻干后得到化合物 **21C** 的甲酸盐。MS $m/z = 728.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.22 (s, 1.38H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.83 - 3.79 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 4H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 6H), 1.80 - 1.52 (m, 8H), 1.47 - 1.37 (m, 2H).

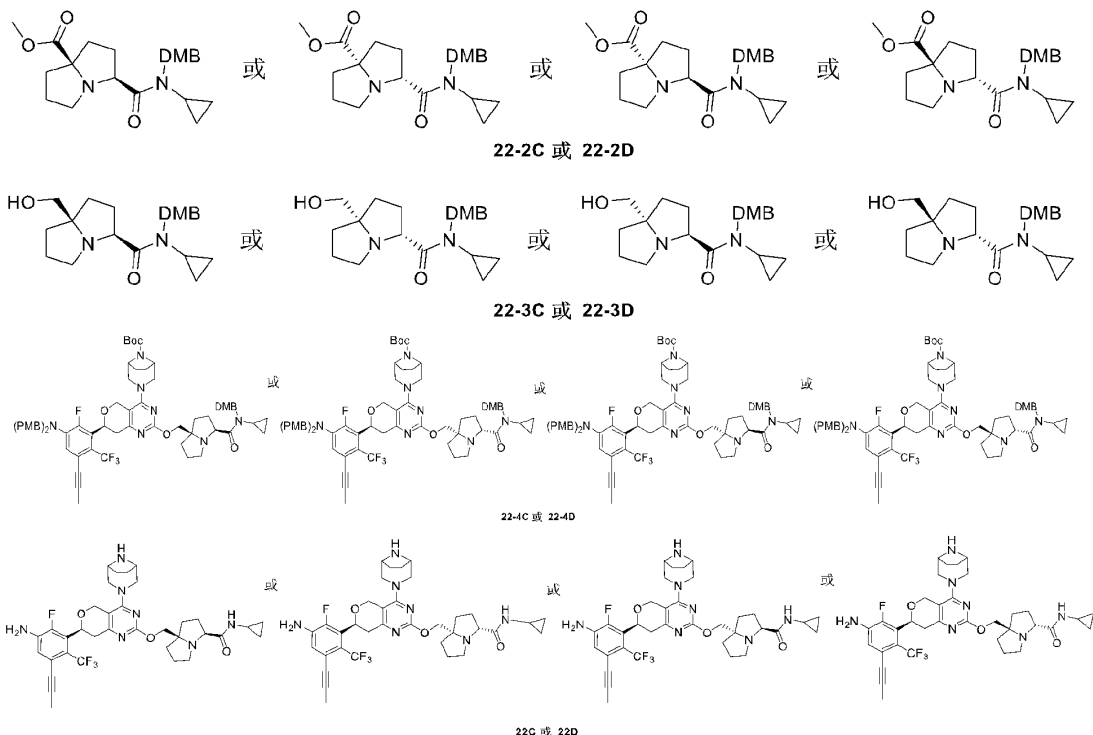
将化合物 **21-3D** (200 mg, 187.23 μmol)溶于无水二氯甲烷 (5 mL), 向其中加入三氟乙酸 (5 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈];(乙腈):10%-60%), 冻干后得到化合物 **21D** 的甲酸盐。MS $m/z = 728.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.14 (s, 0.56H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.53 (m, 14H), 1.46 - 1.38 (m, 2H)。

经结构确证化合物 **21C** 和 **21D** 结构如下:



实施例 22





步骤 1

将 2,4-二甲氧基苯甲醛 (500 mg, 3.01 mmol) 加入无水四氢呋喃 (5 mL), 加入环丙基胺 (6.02 mmol, 416.97 μ L) 和冰醋酸 (18.00 mg, 300.89 μ mol), 25 $^{\circ}$ C 反应 2 小时。向上述体系中加入硼氢化钠 (567.20 mg, 9.03 mmol), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。加水 (5 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **22-1C**。MS m/z = 208.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **16-7C** (140 mg, 656.56 μ mol) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.28 mmol, 571.80 μ L), 化合物 **22-1C** (176.90 mg, 853.54 μ mol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (499.31 mg, 1313.14 μ mol), 25 $^{\circ}$ C 反应 16 小时。加入水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **22-2C**。MS m/z = 403.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **22-2D**。MS m/z = 403.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **22-2C** (170 mg, 422.38 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 和无水甲醇 (3 mL), 加入硼氢化钠 (79.90 mg, 2.11 mmol), 氯化锂 (17.90 mg, 422.38 μ mol), 50 $^{\circ}$ C 反应 2 小时。加入水 (0.5 mL) 淬灭, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **22-3C**。MS m/z = 375.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **22-2D** 为原料替换化合物 **22-2C**, 得到化合物 **22-3D**。MS m/z = 375.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **22-3C** (104 mg, 277.72 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 加入氢化钠 (33.30 mg, 833.17 μ mol, 60% 纯度), 0 $^{\circ}$ C 反应 0.5 小时。再加入化合物 **4-2** (150.00 mg, 170.46 μ mol), 25 $^{\circ}$ C 反应 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **22-4C**。MS m/z = 1174.5 $[M+H]^+$ 。

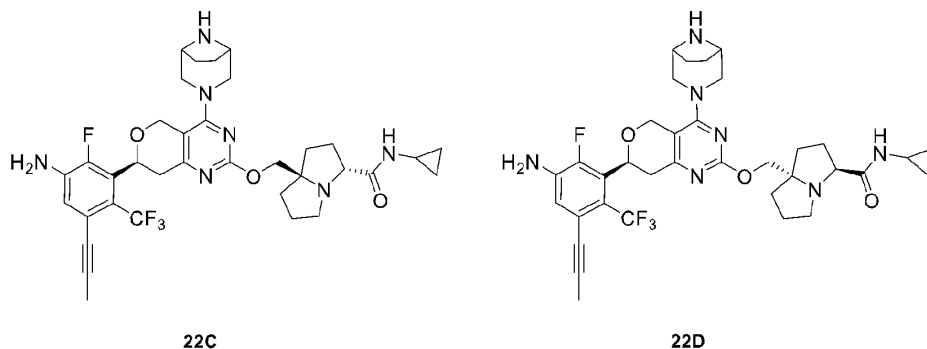
参考步骤 4, 使用化合物 **22-3D** 为原料替换化合物 **22-3C**, 得到化合物 **22-4D**。MS $m/z = 1174.5$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5

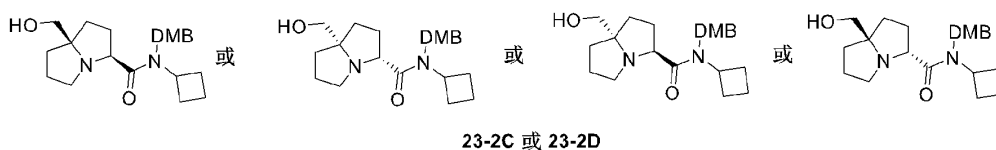
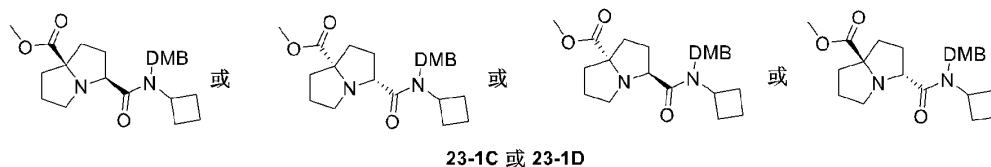
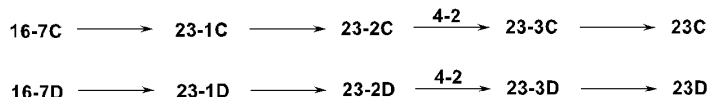
将化合物 **22-4C** (150.00 mg, 127.73 μmol) 溶于三氟乙酸 (5 mL), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(柱子: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):35%-60%), 冻干后得到化合物 **22C**。MS $m/z = 684.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 11.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 3H), 3.68 (dd, $J = 8.0$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.6$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 5H), 1.94 - 1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.53 - 0.48 (m, 2H)。

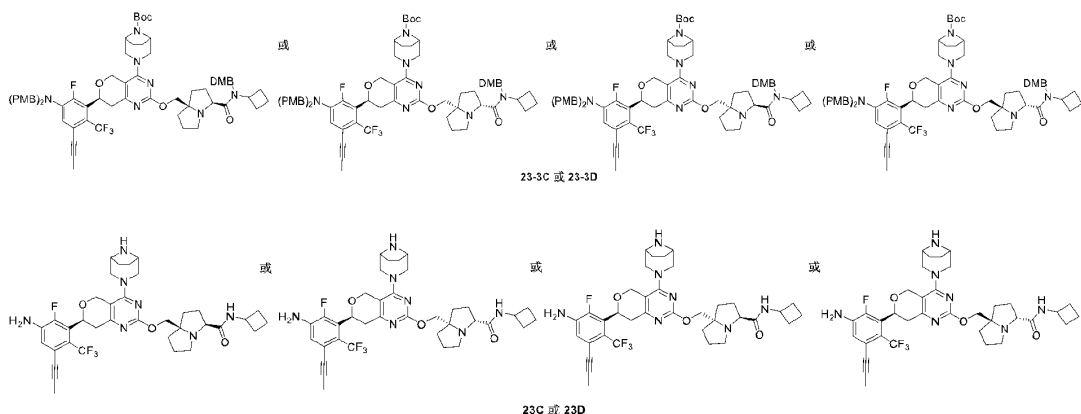
将化合物 **22-4D** (100.00 mg, 85.16 μmol) 溶于三氟乙酸 (3 mL), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):35%-70%), 冻干后得到化合物 **22D**。MS $m/z = 684.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 11.6$, 4.8 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.0$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.6$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 0.76 - 0.72 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H)。

经结构确证化合物 **22C** 和 **22D** 结构如下:



实施例 23





步骤 1

将化合物 **16-7C** (0.20 g, 937.96 μmol)溶于二甲基甲酰胺 (2 mL),依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (606.12 mg, 4.69 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (713.28 mg, 1.88 mmol), N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]环丁胺 (207.56 mg, 937.96 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 12 小时。反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **23-1C**。MS m/z = 417.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

参考步骤 1, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **23-1D**。MS m/z = 417.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **23-1C** (0.20 g, 480.18 μmol)溶于甲醇(2 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 加入甲醇钠 (2.59 mg, 48.02 μmol), 硼氢化钠 (90.83 mg, 2.40 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 16 小时。加入饱和氯化铵(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **23-2C**。MS m/z = 389.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

参考步骤 2, 使用化合物 **23-1D** 为原料替换化合物 **23-1C**, 得到化合物 **23-2D**。MS m/z = 389.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

将化合物 **23-2C** (50.00 mg, 128.70 μmol)溶于四氢呋喃 (1 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 加入钠氢 (51.48 mg, 1.29 mmol, 60% 纯度), 搅拌 0.5 小时, 最后加入化合物 **4-2** (113.25 mg, 128.70 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 得化合物 **23-3C**。MS m/z = 1188.7 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **23-2D** 为原料替换化合物 **23-2C**, 得到化合物 **23-3D**。MS m/z = 1188.7 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

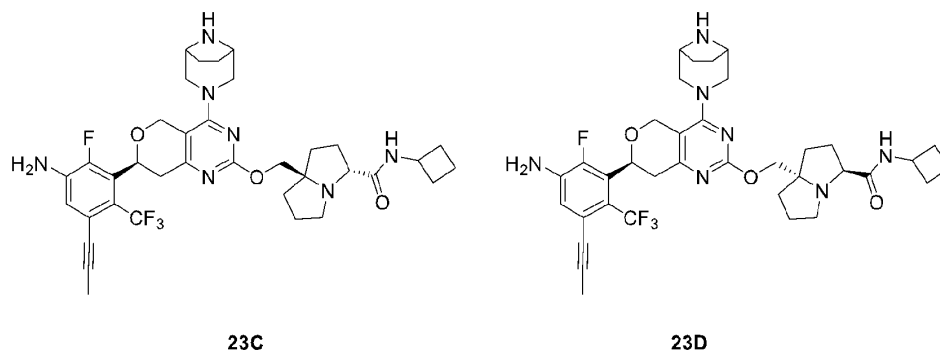
步骤 4

将化合物 **23-3C** (17 mg, 14.31 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL)中, 加入三氟乙酸 (0.3 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):55%-70%), 冻干后得到化合物 **23C**。MS m/z = 698.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 3H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 11H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 4H)。

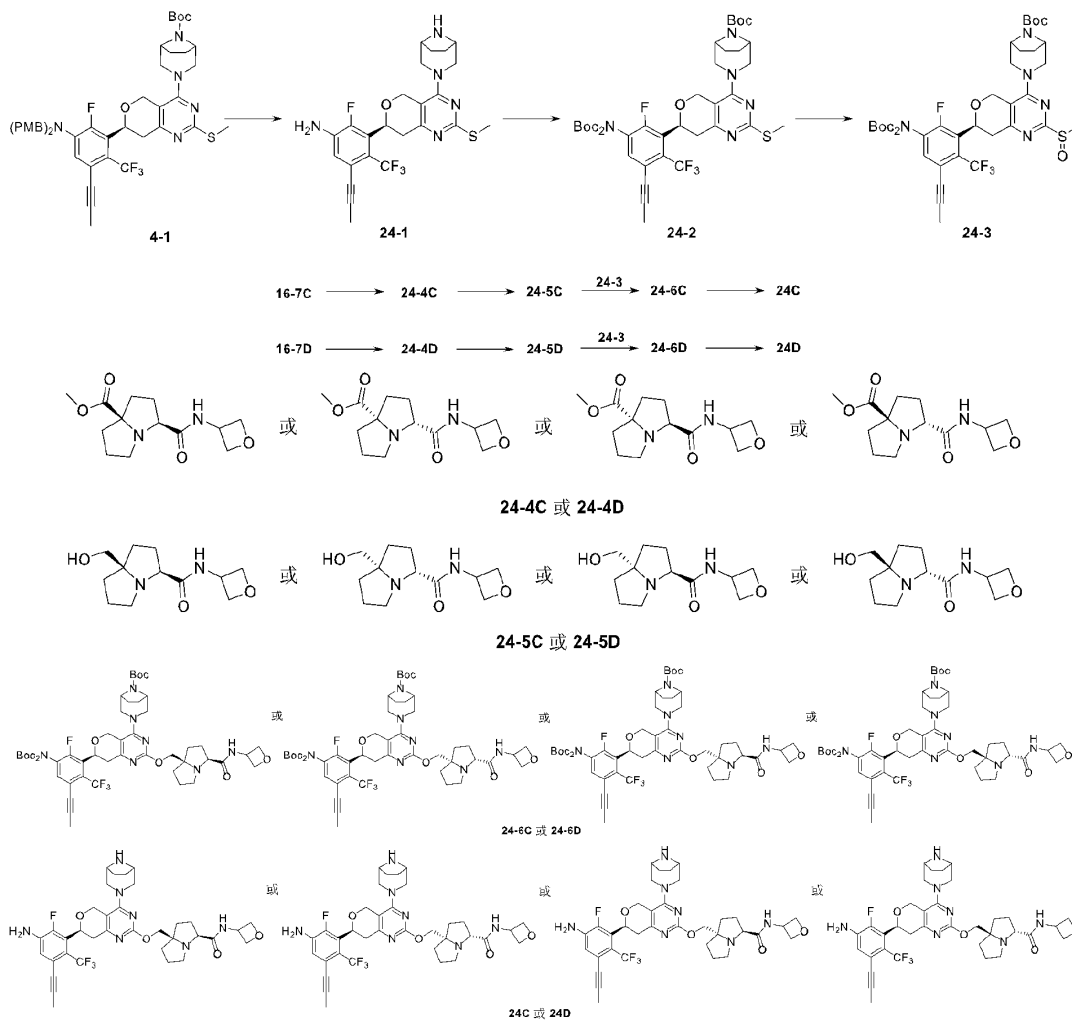
将化合物 **23-3D** (40 mg, 33.66 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL)中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):55%-70%), 冻干后得到化合物 **23D**。MS m/z = 698.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.53 (d, J

= 12.0 Hz, 3H), 3.43 - 3.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 11H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H)。

经结构确证化合物 **23C** 和 **23D** 结构如下：



实施例 24



步骤 1

将化合物 **4-1** (280 mg, 0.33 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (376 mg, 3.30 mmol), 所得反应液氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩, 残留物中加入乙酸乙酯 3 mL, 然后向其中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4M, 1 mL), 25 °C 搅拌反应 1 小时, 减压浓缩得到化合物 **24-1** 的盐酸盐。

步骤 2

将化合物 **24-1** 的盐酸盐 (160 mg), 三乙胺 (159.50 mg, 1.58 mmol) 加入到二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (1.38 g, 6.30 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (38.51 mg, 0.33 mmol), 所得反应液 25°C 氮气保护下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)得到化合物 **24-2**。MS $m/z = 808.6 [M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **24-2** (240 mg, 0.30 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (61.52 mg, 0.35 mmol, 85% 纯度), 所得反应液氮气保护下, 25°C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **24-3**。MS $m/z = 824.5 [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **16-7C** (180 mg, 0.84 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (641.95 mg, 1.69 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (218.42 mg, 1.69 mmol), 并将反应混合物在 25 °C 下搅拌 30 分钟。在上述混合物中加入 3-氧杂环丁胺盐酸盐 (92.09 mg, 1.26 mmol), 并将所得混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。用水(20 mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)得到化合物 **24-4C**。MS $m/z = 269.18 [M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **16-7D** 为原料替换化合物 **16-7C**, 得到化合物 **24-4D**。MS $m/z = 269.18 [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **24-4C** (100 mg, 0.37 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入硼氢化钠 (69.98 mg, 1.85 mmol) 和氯化锂 (78.42 mg, 1.85 mmol), 氮气保护下 25°C 反应 12 小时。用水(10 mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)得到化合物 **24-5C**。MS $m/z = 241.22 [M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **24-4D** 为原料替换化合物 **24-4C**, 得到化合物 **24-5D**。MS $m/z = 241.22 [M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **24-5C** (70 mg, 0.29 mmol) 溶解于四氢呋喃(3 mL)中, 然后加入钠氢 (12 mg, 0.29 mmol, 60% 纯度), 氮气保护下, 25°C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **24-3** (210 mg, 0.29 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 加毕, 25°C 搅拌反应 2 小时。将反应液溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 然后用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 有机相干燥, 然后过滤, 滤液减压浓缩。柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 20:1)得到化合物 **24-6C**。MS $m/z = 900.6 [M-100+1]^+$ 。

参考步骤 6, 使用化合物 **24-5D** 为原料替换化合物 **24-5C**, 得到化合物 **24-6D**。MS $m/z = 900.6 [M-100+1]^+$ 。

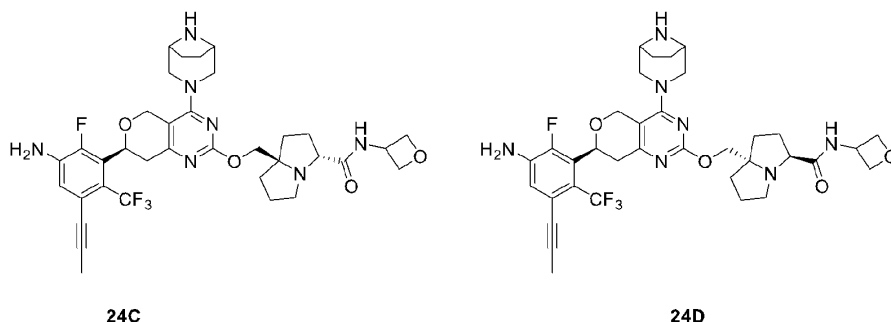
步骤 7

将化合物 **24-6C** (10 mg, 10.00 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 然后加入溴化锌 (5 mg, 20.00 μ mol), 氮气保护下, 25°C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 甲酸)-乙腈]:(乙腈):10%-40%), 冻干后得到化合物 **24C** 的甲酸盐。MS $m/z = 700.4 [M+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.27 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 13.6$

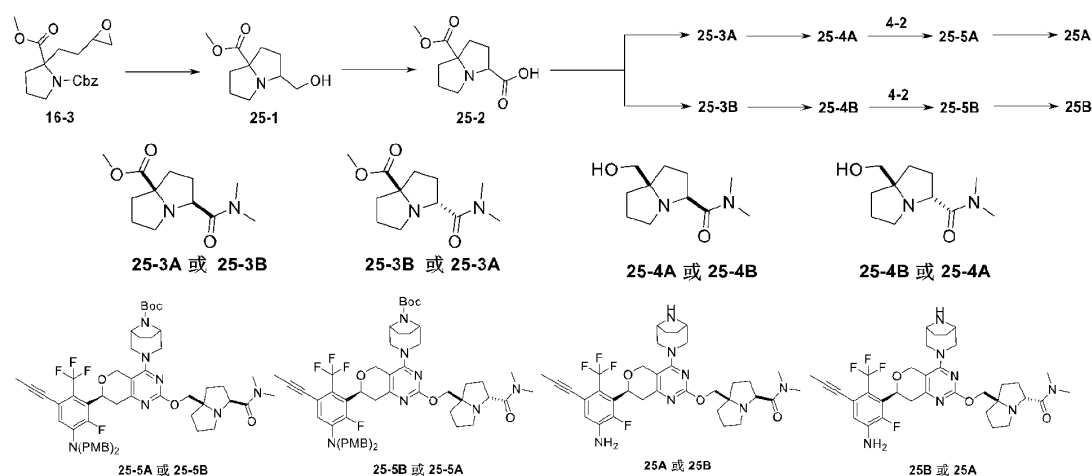
Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.93 (dd, $J = 18.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.91 (m, 2H).

将化合物 **24-6D** (30 mg, 30.00 μmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 然后加入溴化锌 (14 mg, 30.00 μmol), 氮气保护下, 25°C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; (乙腈): 10%-40%), 冻干后得到化合物 **24D** 的甲酸盐。MS $m/z = 700.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 11.0$, 4.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.72 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 3H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 5H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 3H)。

经结构确证化合物 **24C** 和 **24D** 结构如下:



实施例 25



步骤 1

将化合物 **16-3** (8.00 g, 24.00 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (1.5 g), 氢气氛围下将反应混合物在 25 °C 下搅拌 24 小时, 过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到化合物 **25-1**。MS $m/z = 200.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2

将高碘酸 (12.30 g, 53.95 mmol) 溶解在乙腈溶液 (0.075% 水) (50.0 mL) 溶液中, 在 0 °C 下缓慢加入三氧化铬 (647.40 mg, 6.47 mmol) 并搅拌 10 分钟。将化合物 **25-1** 溶解在乙腈 (50.0 mL) 中, 在 0 °C 下缓慢加入到上述混合溶液中, 加毕缓慢升温至室温, 搅拌 10 小时, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **25-2**。MS $m/z = 214.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 3

将化合物 **25-2** (0.90 g, 4.22 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (2.41 g, 6.33 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (2.73 g, 21.10 mmol), 并将反应混合物在常温下搅拌 30 分钟。在上述混合物中加入二甲胺盐酸盐 (1.72g, 21.10 mmol), 并将所得混合物在常温下搅拌 16 小时。用水(100 mL)稀释反应混合物, 并用二氯甲烷 (35 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):10%-40%), 得到化合物 **25-3A** 和化合物 **25-3B**。经 LCMS 分析方法 (色谱柱: Waters Xbridge C18, (50mm×4.6mm×3.5μm); 流动相: [A:水(0.1%氨水) B:乙腈];梯度: B%:0-10%, 0.2 min; 20-95%, 1.8 min; 95-95%, 0.7 min; 95-10%, 0.1 min;10-10%,0.7 min)化合物 **25-3A** 的 Rt=1.780 分钟, MS m/z = 241.2 [M+H]⁺, 和化合物 **25-3B** 的 Rt=1.833 分钟, MS m/z = 241.2 [M+H]⁺。

步骤 4

将化合物 **25-3A** (0.13 g, 540.99 μmol)溶解在甲醇 (5 mL)中, 在 0 °C 下加入硼氢化钠 (61.40 mg, 1.62 mmol)和 30%甲醇钠甲醇溶液 (2.92 mg, 54.10 μmol)。将反应混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭, 二氯甲烷(10mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **25-4A**。MS m/z = 213.1 [M+H]⁺。

参考步骤 4, 使用化合物 **25-3B** 为原料替换化合物 **25-3A**, 得到化合物 **25-4B**。MS m/z = 213.1 [M+H]⁺。

步骤 5

将化合物 **25-4A** (50.00 mg, 235.53 μmol)溶于四氢呋喃 (2 mL)后降温至 0 °C, 加入 NaH (16.96 mg, 706.59 μmol, 60%纯度)并搅拌 1 小时。将化合物 **4-2** (50.00 mg, 235.53 μmol)加入上述混合物中, 并将所得混合物在 25 °C 搅拌 1 小时。将所得混合物用水 (5 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(2 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **25-5A**。MS m/z = 1012.8 [M+H]⁺。

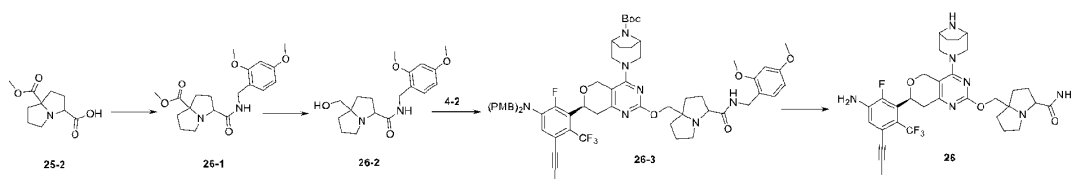
参考步骤 5, 使用化合物 **25-4B** 为原料替换化合物 **25-4A**, 得到化合物 **25-5B**。MS m/z = 1012.8 [M+H]⁺。

步骤 6

将化合物 **25-5A** (0.14 g, 138.32 μmol)溶解于三氟乙酸 (2 mL)中, 在 25 °C 下搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩以除去 TFA。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%)流动相: A 水(0.1%氨水)和 B(乙腈); 梯度: B%=30% ~70%), 冻干后得到化合物 **25A**。MS m/z = 672.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 4H), 2.79 - 2.66 (m, 4H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 11H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H)。

将化合物 **25-5B** (60.00 mg, 59.28 μmol)溶解于三氟乙酸(1 mL)中, 在 25 °C 下搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩以除去 TFA。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%)流动相: A 水(0.1%氨水)和 B(乙腈); 梯度: B%=30% ~70%), 冻干后得到化合物 **25B**。MS m/z = 672.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 3.13 (m, 3H), 2.93 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 4H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 7H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.62 - 1.55 (m, 1H)。

实施例 26



步骤 1

将化合物 **25-2** (1.00 g, 4.69 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.12 g, 16.41 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (2.67 g, 7.03 mmol), 2,4-二甲氧基苯甲胺 (1.02 g, 6.10 mmol), 25 °C 反应 2 小时。反应液加入水(50 mL), 乙酸乙酯 (40 mL * 3) 萃取, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:3), 得化合物 **26-1**。MS m/z = 363.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **26-1** (50.00 mg, 137.96 μ mol) 溶于乙醇 (1 mL), 依次加入四氢呋喃 (0.6 mL), 氯化锂 (11.70 mg, 275.92 μ mol), 硼氢化钠 (10.44 mg, 275.92 μ mol), 50 °C 反应 3 小时。冷却至室温, 加入 DCM (20 mL), 饱和食盐水 (3 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得化合物 **26-2**。MS m/z = 335.3 $[M+H]^+$ 。

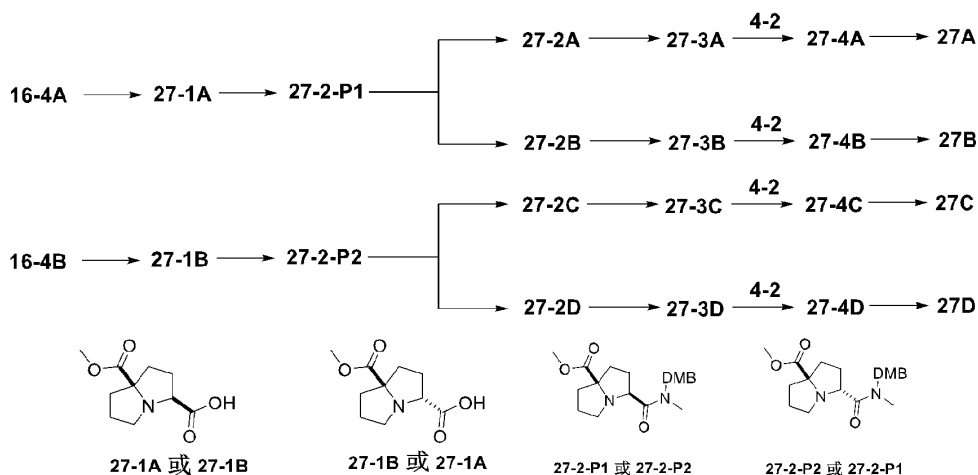
步骤 3

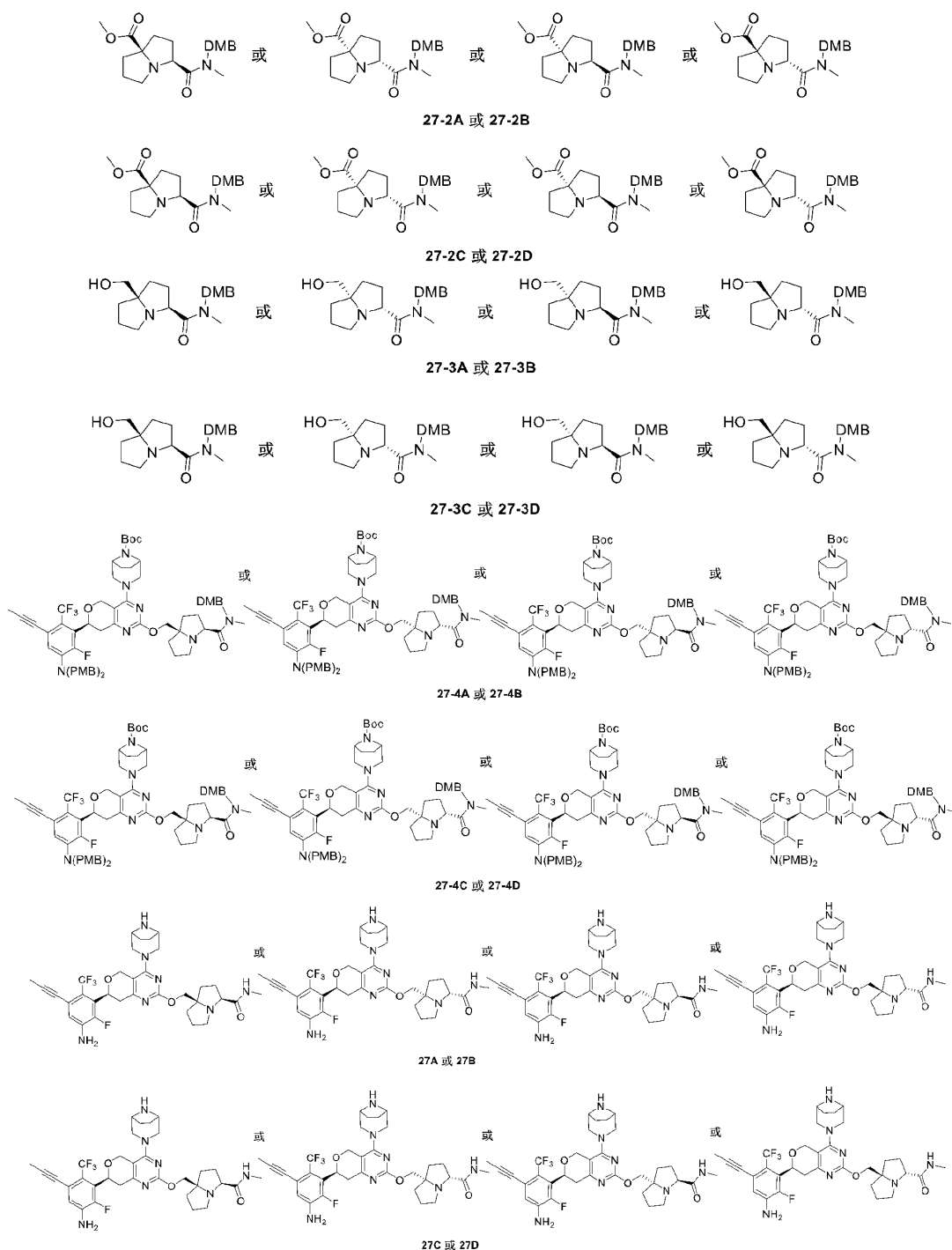
将化合物 **26-2** (30.00 mg, 89.71 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 加入叔丁醇钠 (43.11 mg, 44.85 μ mol), 搅拌 0.5 小时, 最后加入化合物 **4-2** (77.51 mg, 89.71 μ mol), 25 °C 反应 1 小时。加入水(3 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:4), 得到化合物 **26-3**。MS m/z = 1134.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **26-3** (50.00 mg, 44.08 μ mol) 溶于三氟乙酸(1 mL), 70 °C 反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-75%), 冻干后得到化合物 **26** 的甲酸盐。MS m/z = 644.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 4H), 4.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 9H), 1.86 - 1.71 (m, 2H)。

实施例 27





步骤 1

将高碘酸 (1.71 g, 7.54 mmol) 溶于 15 mL 混合溶剂 (乙腈: 水=100:0.75), 在 0 °C 下加入三氧化铬 (89.54 mg, 0.90 mmol), 搅拌 15 分钟。将化合物 16-4A (0.60 g 3.02 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 在 0 °C 下缓慢加入到上述混合溶液中, 加毕缓慢升温至室温, 搅拌 16 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 27-1A, MS m/z = 214.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-4B** 为原料替换化合物 **16-4A**, 得到化合物 **27-1B**。MS m/z = 214.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **27-1A** (0.20 g, 0.94 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入 2,4-二甲氧基-N-甲基苯甲胺 (254.92 mg 1.41 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (605.63 mg 4.69 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基胍六氟磷酸酯 (606.57 mg 1.60 mmol), 室温下反应 1 小时。向反应液中加 25 mL 水, 乙酸乙酯(15mL*3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10mL*2)和饱和食盐水 (10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **27-2-P1**, MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 **27-2-P1** 进行制备 SFC 分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 氨甲醇-乙醇]; B%: 80%-20%), 得到化合物 **27-2A** 和化合物 **27-2B**。经过分析 SFC (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10 (4.6 mm I.D*150 mm L, 5 μ m); 流动相: [A: 超临界二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺)]; 梯度: B%: 5%-40%, 4 min), 化合物 **27-2A** 的 R_t = 2.824 min, ee 值 99.05%, MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$; 化合物 **27-2B** 的 R_t = 3.327 min, ee 值 99.10%, MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **27-1B** 为原料替换化合物 **27-1A**, 得到化合物 **27-2-P2**。MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 **27-2-P2** 进行制备 SFC 分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 氨甲醇-乙醇]; B%: 80%-20%), 得到化合物 **27-2C** 和化合物 **27-2D**。经过分析 SFC (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10 (4.6 mm I.D*150 mm L, 5 μ m); 流动相: [A: 超临界二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺)]; 梯度: B%: 5%-40%, 4 min), 化合物 **27-2C** 的 R_t = 2.891 min, ee 值 95.80%, MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$; 化合物 **27-2D** 的 R_t = 3.327 min, ee 值 96.34%, MS m/z = 377.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **27-2A** (80.00 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入甲醇钠甲醇溶液 (7.66 mg, 0.04 mmol, 30% 纯度) 和硼氢化钠 (24.2 mg, 0.63 mmol), 25 °C 搅拌反应 16 小时。加入 3 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 20:1), 得化合物 **27-3A**。MS m/z = 349.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **27-2B** 为原料替换化合物 **27-2A**, 得到化合物 **27-3B**。MS m/z = 349.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **27-2C** 为原料替换化合物 **27-2A**, 得到化合物 **27-3C**。MS m/z = 349.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **27-2D** 为原料替换化合物 **27-2A**, 得到化合物 **27-3D**。MS m/z = 349.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **27-3A** (60.00 mg, 0.17 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 在 0 °C 下加入钠氢 (34.48 mg, 0.85 mmol, 60% 纯度), 搅拌反应 0.5 小时。然后将化合物 **4-2** (164.56 mg, 0.19 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液加入到上述体系中, 升温至 25 °C 继续搅拌 1 小时。加入 6 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取, 合并萃取后的有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得化合物 **27-4A**。MS m/z = 1148.5 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **27-3B** 为原料替换化合物 **27-3A**, 得到化合物 **27-4B**。MS m/z = 1148.5 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **27-3C** 为原料替换化合物 **27-3A**, 得到化合物 **27-4C**。MS m/z = 1148.5 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **27-3D** 为原料替换化合物 **27-3A**, 得到化合物 **27-4D**。MS m/z = 1148.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

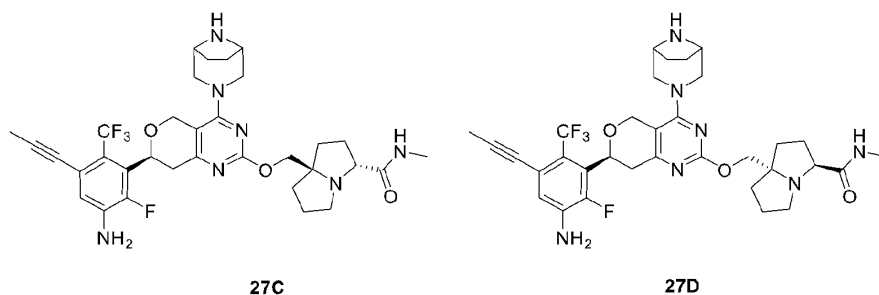
将化合物 **27-4A** (0.10 g, 87.15 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; (乙腈): 50%-70%), 冻干后得到化合物 **27A**。MS m/z = 658.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 4H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 3H)。

将化合物 **27-4B** (80.00 mg, 69.71 μmol)溶于三氟乙酸 (3 mL)中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈];(乙腈):50%-70%), 冻干后得到化合物 **27B**。MS m/z = 658.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 4H), 1.94 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 3H)。

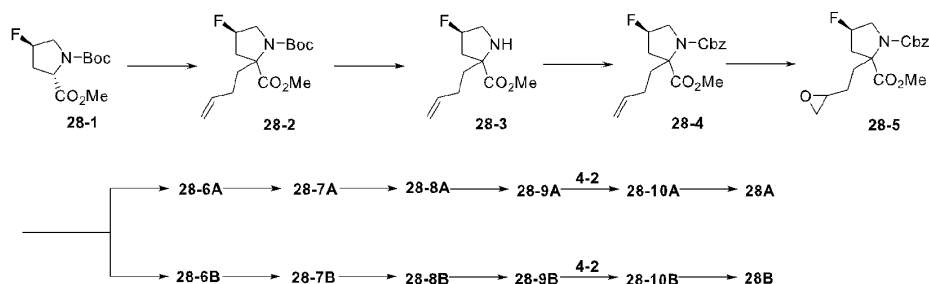
将化合物 **27-4C** (90.00 mg, 78.36 μmol)溶于三氟乙酸 (3 mL)中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈];(乙腈):50%-70%), 冻干后得到化合物 **27C**。MS m/z = 658.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H)。

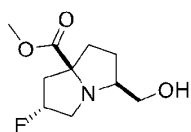
将化合物 **27-4D** (95.00 mg, 82.28 μmol)溶于三氟乙酸 (3 mL)中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈];(乙腈):50%-70%), 冻干后得到化合物 **27D**。MS m/z = 658.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

经结构确证化合物 **27C** 和 **27D** 结构如下:

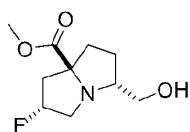


实施例 28

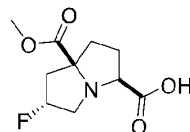




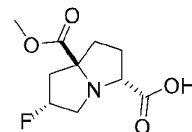
28-6A 或 28-6B



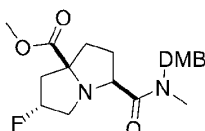
28-6B 或 28-6A



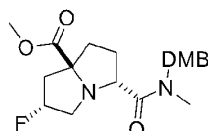
28-7A 或 28-7B



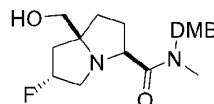
28-7B 或 28-7A



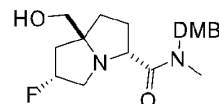
28-8A 或 28-8B



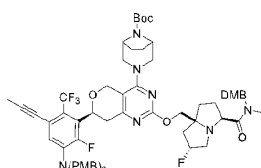
28-8B 或 28-8A



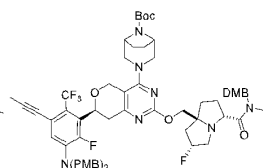
28-9A 或 28-9B



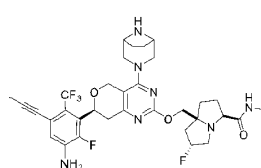
28-9B 或 28-9A



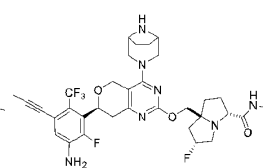
28-10A 或 28-10B



28-10B 或 28-10A



28A 或 28B



28B 或 28A

步骤 1

称取化合物 **28-1** (1 g, 4.04 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (10 mL), 干冰浴降温至 -76 °C 缓慢加入双(三甲基硅基)胺基锂 (12.12 mL, 12.12 mmol, 1M), 在 -76 °C 温度下搅拌 40 分钟, 加入 4-溴丁烯 (654.48 mg, 4.84 mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (5 mL), 继续搅拌 60 分钟。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:7) 得到化合物 **28-2**。MS m/z = 302.2 $[M+H]^+$

步骤 2

称取化合物 **28-2** (500 mg, 1.66 mmol), 加入二氯甲烷 (3 mL), 盐酸/1,4-二氧六环溶液 (3 mL), 常温反应 30 分钟。反应液直接浓缩, 得到化合物 **28-3** 的盐酸盐, MS m/z = 202.1 $[M+H]^+$

步骤 3

称取化合物 **28-3** (500 mg, 盐酸盐), 加入无水四氢呋喃 (10 mL), 0 °C 冰浴下加入氢化钠 (148.80 mg, 3.72 mmol, 60% 纯度), 0 °C 下搅拌 1 小时, 分批加入氯甲酸苄酯 (634.59 mg, 3.72 mmol), 40 °C 搅拌 16 小时。加水 (15 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:8) 得到化合物 **28-4**, MS m/z = 336.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **28-4** (300 mg, 0.89 mmol), 加入二氯甲烷 (5 mL), 加入间氯过氧苯甲酸 (307.17 mg, 1.78 mmol), 常温搅拌 2 小时。反应液中加入饱和亚硫酸钠水溶液 (1 mL), 搅拌 5 分钟, 加入水 (10 mL), 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:6) 得到化合物 **28-5**, MS m/z = 352.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

称取化合物 **28-5** (1 g, 2.85 mmol), 加入无水甲醇 (10 mL), 加入 10% 钨碳 (100 mg), 氢气置换三次。常温搅拌 1 小时。反应液直接过滤, 滤饼用甲醇 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到化合物 **28-6A** (展开剂: DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.5), MS m/z = 218.1 $[M+H]^+$, 和化合物 **28-6B** (展开剂: DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.3), MS m/z = 218.1 $[M+H]^+$

化合物 **28-6A**: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.39 - 5.21 (m, 1 H), 4.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s,

3H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H).

化合物 **28-6B**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.27 - 5.10 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.02 - 1.70 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 1H).

步骤 6

称取化合物 **28-6A** (200.00 mg, 920.65 μmol), 加入乙腈 (2 mL) 和水 (0.014 mL), 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入高碘酸 (662.87 mg, 2.30 mmol), 三氧化铬 (27.62 mg, 1.84 mmol), 室温反应 4 小时。反应液过滤, 滤饼用 10 mL 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **28-7A**, MS m/z = 232.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 6, 使用化合物 **28-6B** 为原料替换化合物 **28-6A**, 得到化合物 **28-7B**。MS m/z = 232.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **28-7A** (120 mg, 518.99 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入 N-甲基-3,4-二甲基苄胺 (92.94 mg, 622.79 μmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (394.67 mg, 1.04 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (201.22 mg, 1.56 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时。用乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1-1:1), 得化合物 **28-8A**。MS m/z = 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 7, 使用化合物 **28-7B** 为原料替换化合物 **28-7A**, 得到化合物 **28-8B**。MS m/z = 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **28-8A** (20.00 mg, 55.18 μmol) 溶于甲醇 (0.5 mL) 中, 加入硼氢化钠 (4.18 mg, 110.36 μmol), 甲醇钠 (29.81 μg , 0.55 μmol)。25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时。用乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 **28-9A**。MS m/z = 367.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 8, 使用化合物 **28-8B** 为原料替换化合物 **28-8A**, 得到化合物 **28-9B**。MS m/z = 367.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **28-9A** (20 mg, 54.58 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (0.5 mL) 中, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 氮气保护下加入钠氢 (2.62 mg, 109.16 μmol , 60% 纯度), 室温反应 1 小时。加入 5 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL * 2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得化合物 **28-10A**。MS m/z = 1166.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

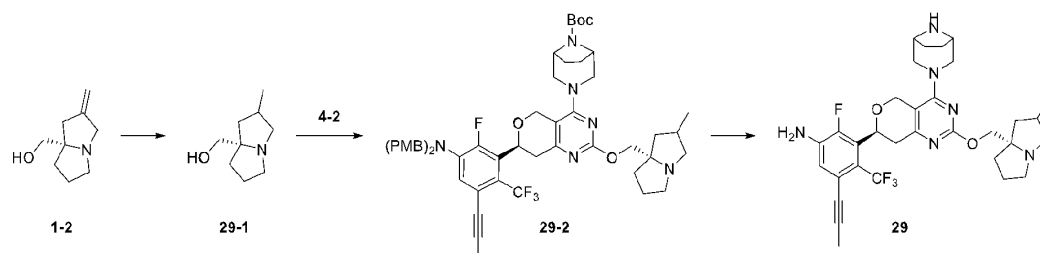
参考步骤 9, 使用化合物 **28-9B** 为原料替换化合物 **28-9A**, 得到化合物 **28-10B**。MS m/z = 1166.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 10

将化合物 **28-10A** (20 mg, 17.63 μmol) 加入到二氯甲烷 (1 mL)、三氟乙酸 (0.1 mL) 中, 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.05% 甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 冻干后得到化合物 **28A** 的甲酸盐。MS m/z = 676.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.27 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 6H), 1.97 - 1.75 (m, 3H)。

将化合物 **28-10B** (20 mg, 17.63 μmol) 加入到二氯甲烷 (1 mL)、三氟乙酸 (0.1 mL) 中, 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.05% 盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 冻干后得到化合物 **28B** 的盐酸盐。MS m/z = 676.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 7H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.68 (t, J = 8.9 Hz, 1H)。

实施例 29



步骤 1

向化合物 **1-2** (50.00 mg, 326.33 μmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中, 加入钯/碳 (16.64 mg, 10%纯度), 在氢气 (15 psi) 氛围下 20 °C 反应 16 小时。过滤, 滤液经过氮气吹干浓缩, 得到化合物 **29-1**。MS m/z = 156.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

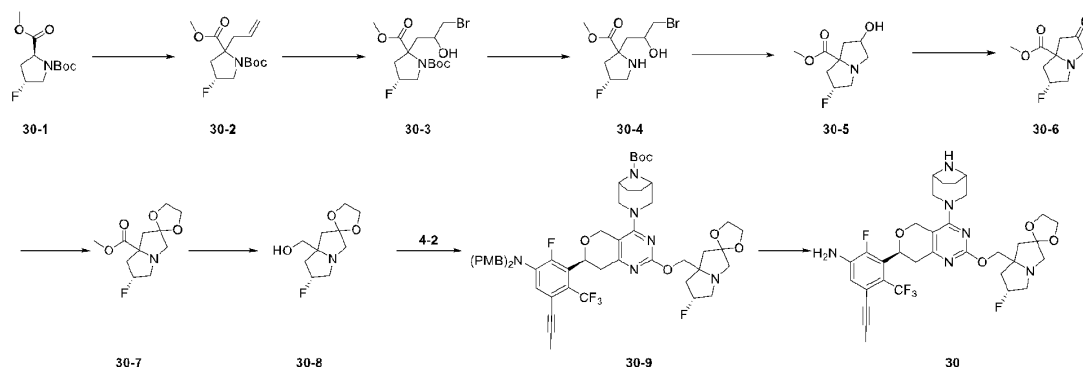
步骤 2

在 0 °C 下向化合物 **29-1** (52.00 mg, 334.97 μmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (257.54 mg, 2.68 mmol) 并搅拌 1 小时。将化合物 **4-2** (347.28 mg, 401.97 μmol) 加入上述混合物中, 并将所得混合物在 25 °C 搅拌 1 小时。加入 5 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (2 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **29-2**。MS m/z = 955.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 3

将化合物 **29-2** (0.11 g, 115.17 μmol) 溶解于三氟乙酸 (1 mL) 中在 25 °C 下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1% 甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-75%), 得到化合物 **29** 的甲酸盐。MS m/z = 615.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.53 (s, 0.71H), 6.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 3H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 3H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.90 - 1.70 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H)。

实施例 30



步骤 1

将化合物 **30-1** (10 g, 40.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 冷却至 -78 °C, 然后加入六甲基二硅基胺基锂 (1 M, 52.58 mmol, 52.58 mL), -78 °C 搅拌 0.5 小时。将烯丙基溴 (5.87 g, 48.53 mmol) 加入反应液, 然后回复室温搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取, 有机相合并, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得化合物 **30-2**。MS m/z = 288.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2

将化合物 **30-2** (200mg, 696.07 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入水 (1 mL) 搅拌均匀后加入分 3 个批次加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (123.89 mg, 696.07 μmol)。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (3 mL), 乙酸乙酯萃取 (5 mL * 3), 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得化合物 **30-3**。MS m/z = 384.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 3

将化合物 **30-3** (400 mg, 1.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 冷却至 0 °C 加入三氟乙酸 (1 mL) 后室温反应 2 小时。反应液减压浓缩后得化合物 **30-4**。MS m/z = 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 4

将化合物 **30-4** (295.78 mg, 1.04 mmol) 溶于乙腈 (4 mL), 加入碳酸钾 (719.38 mg, 5.21 mmol) 后加热至 80 °C 搅拌 3 小时。冷却至室温后过滤浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得化合物 **30-5**。MS m/z = 204.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 5

将化合物 **30-5** (500 mg, 2.46 mmol) 溶于氯甲烷, 0 °C 加入戴斯马丁氧化剂 (3.13 g, 7.38 mmol) 后室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 过滤后用乙酸乙酯萃取 (5 mL * 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得化合物 **30-6**。MS m/z = 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 6

将化合物 **30-6** (240 mg, 1.19 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入乙二醇 (0.37 g, 5.96 mmol), 对甲苯磺酸一水合物 (22.69 mg, 0.12 mmol), 升温至 90 °C 搅拌 16 小时。冷却至室温后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得化合物 **30-7**。MS m/z = 246.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **30-7** (100 mg, 0.41 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入化合物四氢铝锂 (15.48 mg, 0.41 mmol), 缓慢回复到室温下搅拌 1 小时。依次加入水 (0.02 mL), 15% 氢氧化钠水溶液 (0.02 mL), 水 (0.06 mL) 淬灭反应, 室温搅拌 0.5 小时, 过滤, 减压浓缩得化合物 **30-8**。MS m/z = 218.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

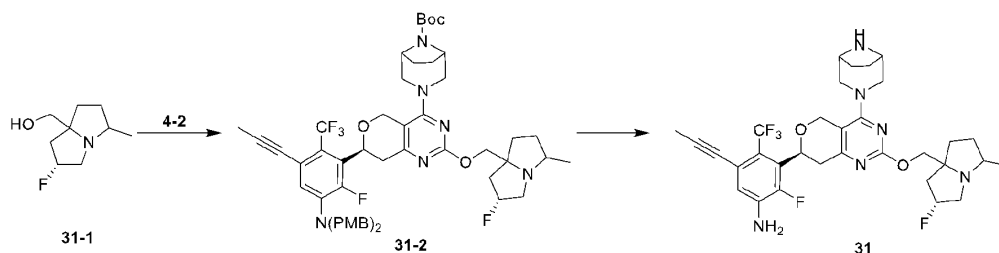
步骤 8

将化合物 **30-8** (60 mg, 0.28 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入氯化钠 (55.23 mg, 1.38 mmol, 60%纯度), 0 °C 下搅拌半小时后加入化合物 **4-2** (264.70 mg, 0.30 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。加饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得化合物 **30-9**。MS m/z = 1017.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **30-9** (0.10 g, 0.098 mmol) 在 0 °C 下加入到 10 mL 混合溶剂 (三氟乙酸: 二氯甲烷=1:3) 中, 室温搅拌反应 4 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 减压浓缩得到化合物 **30**。MS m/z = 677.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.47 (m, 2H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (M, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 7H)。

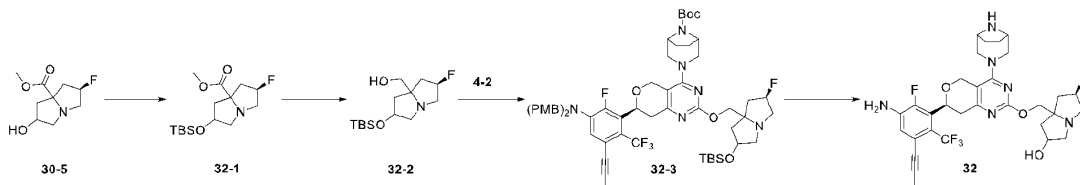
实施例 31

**步骤 1**

将化合物 **31-1** (20 mg, 57.87 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入氢氧化钠 (4.63 mg, 115.75 μmol , 60%纯度), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌半小时。加入化合物 **4-2** (50 mg, 57.87 μmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **31-2**。MS m/z = 973.7 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **31-2** (40 mg, 41.11 μmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中, 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250 * 19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 干燥后得到化合物 **31**。MS m/z = 633.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 0.5H), 5.34 - 5.31 (m, 0.5H), 5.17 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.07 - 2.83 (m, 3H), 2.47 (dd, J = 20.0 Hz, 16.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 7H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.16 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

实施例 32**步骤 1**

称取化合物 **30-5** (110.00 mg, 0.54 mmol), 加入二氯甲烷 (5 mL), 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (162.76 mg, 1.08 mmol), 咪唑 (110.16 mg, 1.62 mmol), 室温反应 16 小时加水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1), 得化合物 **32-1**, MS m/z = 318.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

称取化合物 **32-1** (85 mg, 0.27 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (3 mL) 溶液, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入四氢铝锂 (0.54 mmol, 0.22 mL, 2.5 M), 室温反应 15 分钟。0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下向反应液中加入 0.2 mL 水, 加入 0.2 mL 15% 氢氧化钠溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用 5 mL 四氢呋喃洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **32-2**, MS m/z = 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

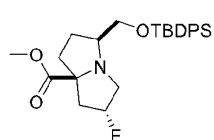
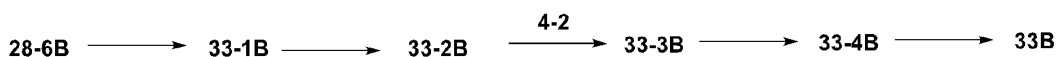
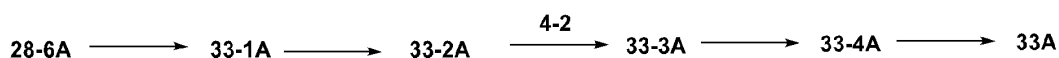
称取化合物 **32-2** (64 mg, 0.22 mmol), 加入无水四氢呋喃 (5 mL), 冰浴下加入氢氧化钠 (15.91 mg, 0.66 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (195.41 mg, 0.22 mmol), 室温反应 1 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到

化合物 **32-3**, MS $m/z = 1089.5$ $[M+H]^+$ 。

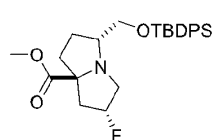
步骤 4

称取化合物 **32-3** (50 mg, 0.05 mmol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):10%-40%), 得到化合物 **32** 的盐酸盐。MS $m/z = 635.3$ $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 48.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.0 - 5.04 (m, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 4H), 4.76 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 28.0$ Hz, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 4H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.67 - 2.41 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。

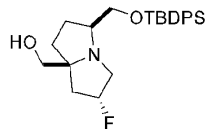
实施例 33



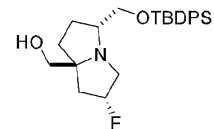
33-1A 或 33-1B



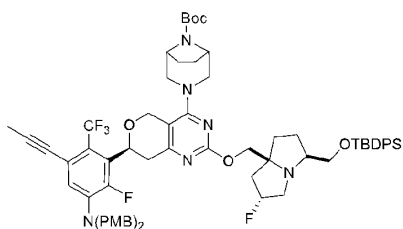
33-1B 或 33-1A



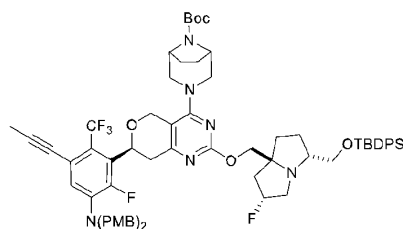
33-2A 或 33-2B



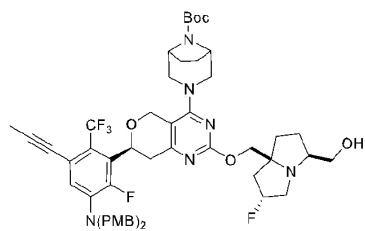
33-2B 或 33-2A



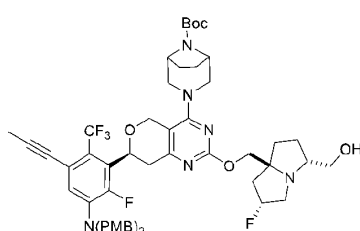
33-3A 或 33-3B



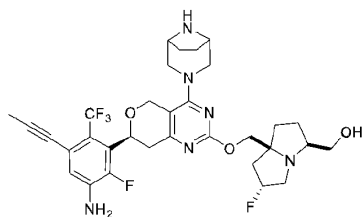
33-3B 或 33-3A



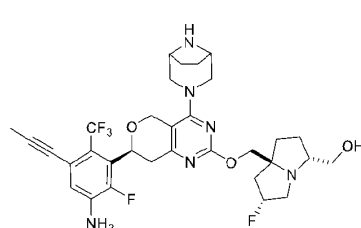
33-4A 或 33-4B



33-4B 或 33-4A



33A 或 33B



33B 或 33A

步骤 1

0 °C 下将叔丁基二苯基氯硅烷 (1.50 g, 4.83 mmol) 滴加到化合物 **28-6A** (700 mg, 3.22 mmol) 和咪唑 (658.09 mg, 9.67 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 升温至 20 °C 搅拌反应 4 小时。向其中加入 30 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (15 mL * 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得到化合物 **33-1A**。MS m/z = 456.3 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **28-6B** 为原料替换化合物 **28-6A**, 得到化合物 **33-1B**。MS m/z = 456.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

0 °C 下将四氢铝锂 (37.58 mg, 0.99 mmol) 缓慢加到化合物 **33-1A** (300 mg, 0.66 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 在 0 °C 下继续搅拌反应 0.5 小时。向其中加入 100 mg 十水硫酸钠淬灭反应, 对淬灭后的反应液进行过滤, 将滤液减压浓缩后经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 得到化合物 **33-2A**。MS m/z = 428.3 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **33-1B** 为原料替换化合物 **33-1A**, 得到化合物 **33-2B**。MS m/z = 428.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

0 °C 下将氢化钠 (46.84 mg, 1.17 mmol, 60%纯度) 缓慢加到化合物 **33-2A** (100.00 mg, 0.23 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。0 °C 搅拌反应 0.5 小时。然后将化合物 **4-2** (205.49 mg, 0.24 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液加入到上述体系中, 升温至 25 °C 继续搅拌 1 小时。向体系中加入饱和氯化铵水溶液 (6 mL) 淬

灭反应, 用乙酸乙酯 (6 mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1), 得化合物 **33-3A**。MS m/z = 1227.5 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **33-2B** 为原料替换化合物 **33-2A**, 得到化合物 **33-3B**。MS m/z = 1227.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

在 20℃ 下, 向化合物 **33-3A** (220 mg, 0.18 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (0.54 mL, 0.54 mmol, 1M) 后在 20℃ 继续搅拌反应 4 小时。向体系中加入乙酸乙酯 (20 mL), 用水 (10 mL*3) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1), 得化合物 **33-4A**。MS m/z = 989.7 $[M+H]^+$ 。

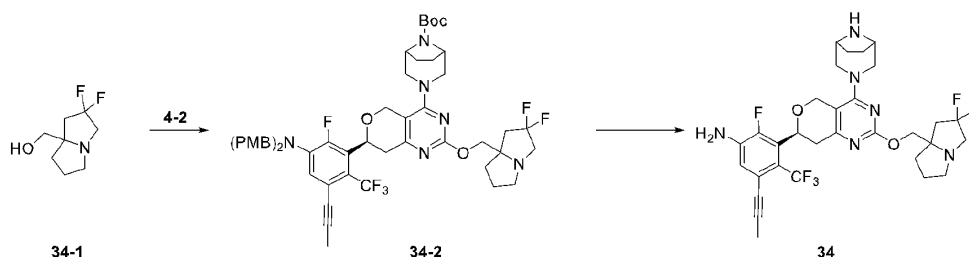
参考步骤 4, 使用化合物 **33-3B** 为原料替换化合物 **33-3A**, 得到化合物 **33-4B**。MS m/z = 989.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **33-4A** (100 mg, 0.10 mmol) 加入到三氟乙酸 (3 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]: (乙腈): 40%-70%), 干燥得到化合物 **33A**。MS m/z = 649.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 56.0, 4.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 7H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 5H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 2H)。

将化合物 **33-4B** (140 mg, 0.14 mmol) 加入到三氟乙酸 (5 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]: (乙腈): 40%-70%), 干燥得到化合物 **33B**。MS m/z = 649.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (dt, J = 52.0, 4.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)。

实施例 34



步骤 1

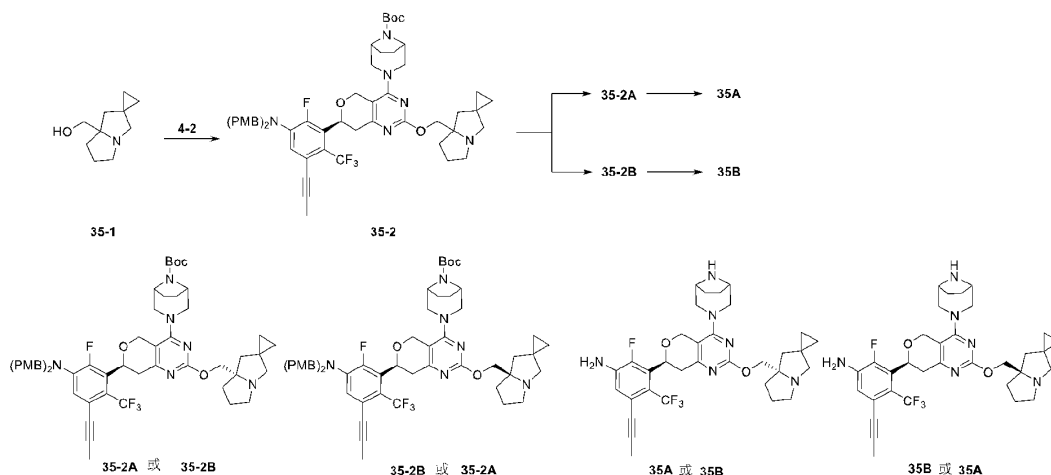
将化合物 **34-1** (40 mg, 0.23 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入氢化钠 (9.03 mg, 0.23 mmol, 60% 纯度), 0 °C 下搅拌半小时后加入化合物 **4-2** (195.03 mg, 0.23 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 **34-2**。MS m/z = 977.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **34-2** (100 mg, 0.10 mmol) 在 0 °C 下加入到 10 mL 混合溶剂 (三氟乙酸: 二氯甲烷=1:3) 中, 室温搅拌反应 4 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-70%), 减压浓缩得到化合物 **34**。MS m/z = 637.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.85 -

4.82 (m, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.31 (m, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 3H).

实施例 35



步骤 1

将化合物 **35-1** (48.40 mg, 289.37 μmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入氢化钠 (41.66 mg, 1.74 mmol, 60%纯度), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **4-2** (250 mg, 289.37 μmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 加毕, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 然后用饱和食盐水 100 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经过柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=30:1) 得到化合物 **35-2**。MS m/z = 967.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。再进行制备超临界液相色谱(SFC)分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IA, 250*40mm 10 μm ; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 乙醇(0.2% 7 Mol/L 氨的甲醇溶液); B%: 55%), 得到化合物 **35-2A** 和化合物 **35-2B**。分析 SFC 方法(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IA (100*3mm 3 μm); 流动相: [A: 超临界二氧化碳 B: 乙醇(0.1% 二乙胺)]; 梯度 B%: 40%, 8 min), 化合物 **35-2A**, R_t =1.847 分钟, ee 值 100%, MS m/z = 967.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物 **35-2B**, R_t =2.858 分钟, ee 值 97.95%, MS m/z = 967.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

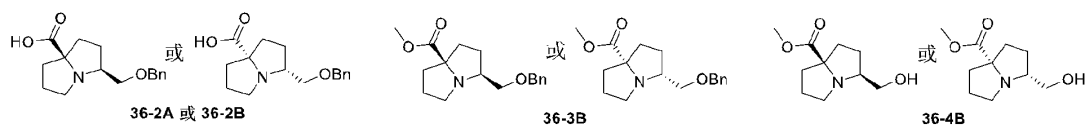
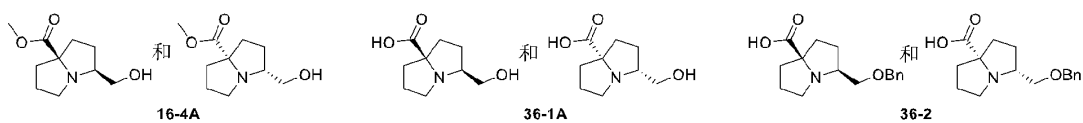
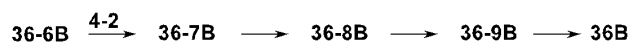
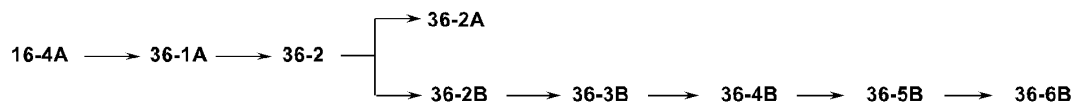
步骤 2

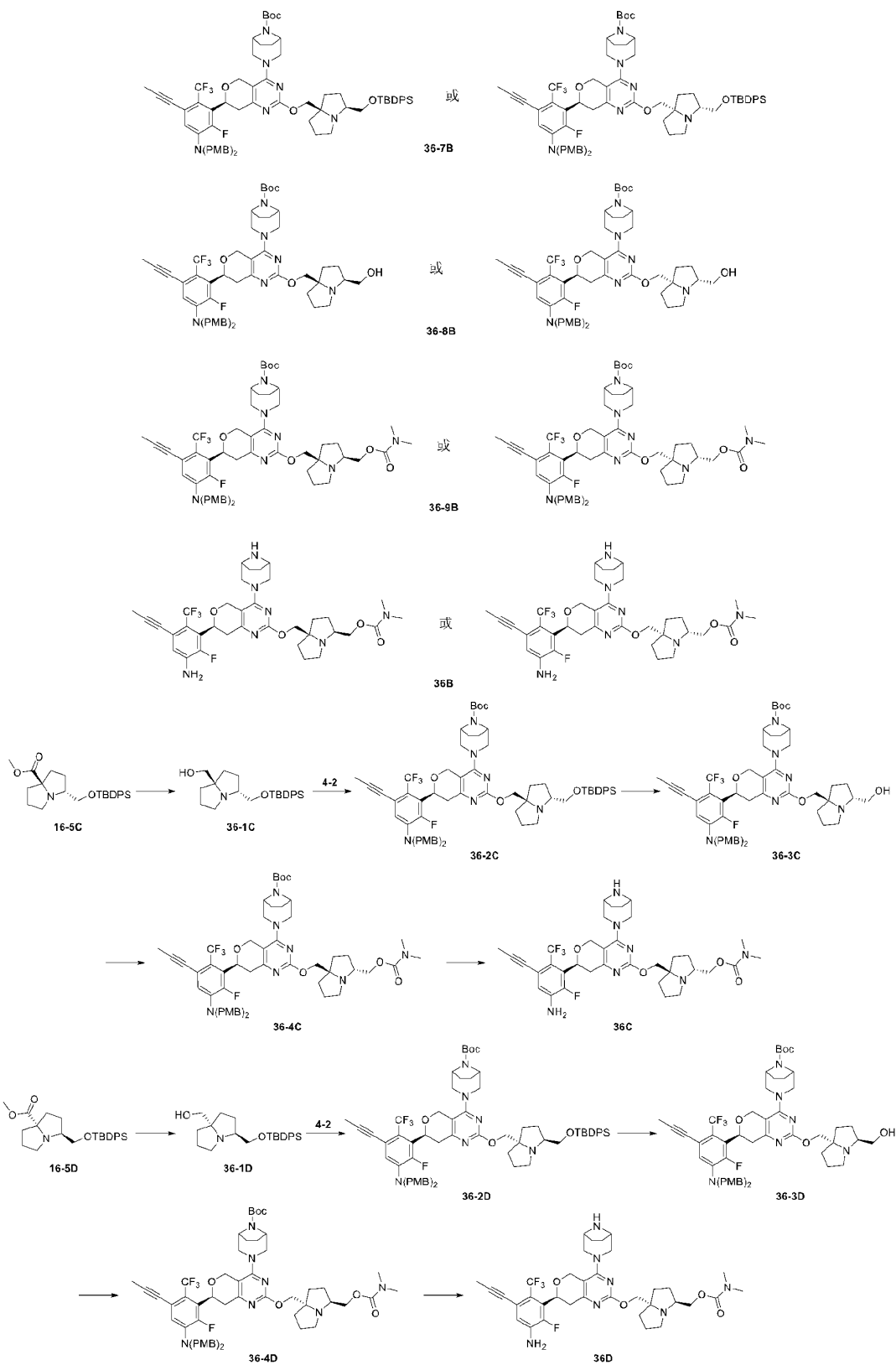
将化合物 **35-2A** (70 mg, 72.38 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1 mL), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1% 盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 干燥得到化合物 **35A** 的盐酸盐。MS m/z = 627.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 - 5.24 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 3H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.09 (m, 10H), 2.04 (s, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 4H)。

将化合物 **35-2B** (73 mg, 75.48 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1.49 g, 13.07 mmol), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1% 盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 干燥得到化合物 **35B** 的盐酸盐。MS m/z = 627.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 3H), 4.73 - 4.70 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.74 -

3.54 (m, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.47 - 2.12 (m, 10H), 2.02 (s, 3H), 0.93 - 0.78 (m, 4H).

实施例 36





步骤 1

将化合物 **16-4A** (2 g, 10.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化锂 (480.78 mg, 20.08 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **36-1A**。MS m/z = 186.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **36-1A** (300 mg, 1.12 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (2.11 g, 6.48 mmol) 和溴化苄 (738.73 mg, 4.32 mmol), 25 °C 搅拌反应 8 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40 mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈): 5%-40%), 减压浓缩得到化合物 **36-2** 的甲酸盐。再进行制备 SFC 分离 (色谱柱: UniChiral CND-5H, 20*250 mm; 流动相: [超临界二氧化碳 - 甲醇]; 梯度: 甲醇: 30%), 得到化合物 **36-2A** 和化合物 **36-2B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: UniChiral CND-5H, 20*250 mm; 流动相: [超临界二氧化碳 - 甲醇]; 梯度: 甲醇: 30%)。化合物 **36-2A**, R_t = 2.968 分钟, ee 值 99.02%, MS m/z = 276.2 $[M+H]^+$; 化合物 **36-2B**, R_t = 3.287 分钟, ee 值 99.08%, MS m/z = 276.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **36-2B** (700 mg, 2.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (18.58 mg, 254.23 μ mol), 冷却到 0 °C。然后向其中缓慢加入氯化亚砷 (1.21 g, 10.17 mmol), 25 °C 反应 2 小时。加入 3 mL 甲醇淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **36-3B**。MS m/z = 290.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **36-3B** (500 mg, 1.73 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入钯碳 (200 mg), 氢气(15 psi) 氛围下 25 °C 反应 4 小时。过滤, 甲醇 (20 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 得到粗品。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到化合物 **36-4B**。MS m/z = 200.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **36-4B** (300 mg, 1.51 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入咪唑 (307.51 mg, 4.52 mmol), 叔丁基二苯基氯硅烷 (620.77 mg, 2.26 mmol), 25 °C 反应 4 小时。减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **36-5B**。MS m/z = 438.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **36-5B** (250 mg, 571.24 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下冷却到 -78 °C, 加入四氢铝锂 (43.36 mg, 1.14 mmol), 继续在 -78 °C 下搅拌反应 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 过滤, 用乙腈 (10 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 得到粗品。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到化合物 **36-6B**。MS m/z = 410.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **36-6B** (209.48 mg, 511.39 μ mol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却到 0 °C, 分批加入氢氧化钠 (40.86 mg, 1.02 mmol, 60%纯度), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **4-2** (300 mg, 340.93 μ mol), 25 °C 反应 2 小时。加入水 (3 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **36-7B**。MS m/z = 1209.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **36-7B** (180 mg, 148.82 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (83.19 mg, 297.65 μ mol), 25 °C 反应 4 小时。减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 得到化合物 **36-8B**。MS m/z = 971.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **36-8B** (100 mg, 102.98 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入 N,N' -羰基二咪唑 (50.09 mg, 308.93 μmol), 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入二甲胺 (9.29 mg, 205.95 μmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **36-9B**。MS m/z = 1042.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 10

将化合物 **36-9B** (80 mg, 76.76 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40 mm * 5 μm ; 流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈]; (乙腈):10%-40%), 干燥得到化合物 **36B** 的甲酸盐。MS m/z = 702.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 0.38H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 4H), 4.05 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 3.01 - 2.85 (m, 8H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 10H), 1.88 - 1.75 (m, 3H)。

步骤 11

将化合物 **16-5C** (100 mg, 228.50 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 氮气保护下冷却到 -78 °C, 加入四氢铝锂 (17.34 mg, 456.00 μmol), -78 °C 下继续搅拌反应 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 过滤, 用乙腈 (10 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 得到粗品。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到化合物 **36-1C**。MS m/z = 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 11, 使用化合物 **16-5D** 为原料替换化合物 **16-5C**, 得到化合物 **36-1D**。MS m/z = 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 12

将化合物 **36-1C** (104.74 mg, 255.70 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 冷却到 0 °C, 分批加入氢化钠 (20.00 mg, 510.00 μmol , 60%纯度), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **4-2** (150 mg, 170.47 μmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **36-2C**。MS m/z = 1209.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 12, 使用化合物 **36-1D** 为原料替换化合物 **36-1C**, 得到化合物 **36-2D**。MS m/z = 1209.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 13

将化合物 **36-2C** (90 mg, 74.41 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (41.60 mg, 148.83 μmol), 25 °C 搅拌反应 4 小时。减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 得到化合物 **36-3C**。MS m/z = 971.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 13, 使用化合物 **36-2D** 为原料替换化合物 **36-2C**, 得到化合物 **36-3D**。MS m/z = 971.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 14

将化合物 **36-3C** (200 mg, 205.96 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入 N,N' -羰基二咪唑 (100.18 mg, 617.86 μmol), 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入二甲胺 (18.58 mg, 411.9 μmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **36-4C**。MS m/z = 1042.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

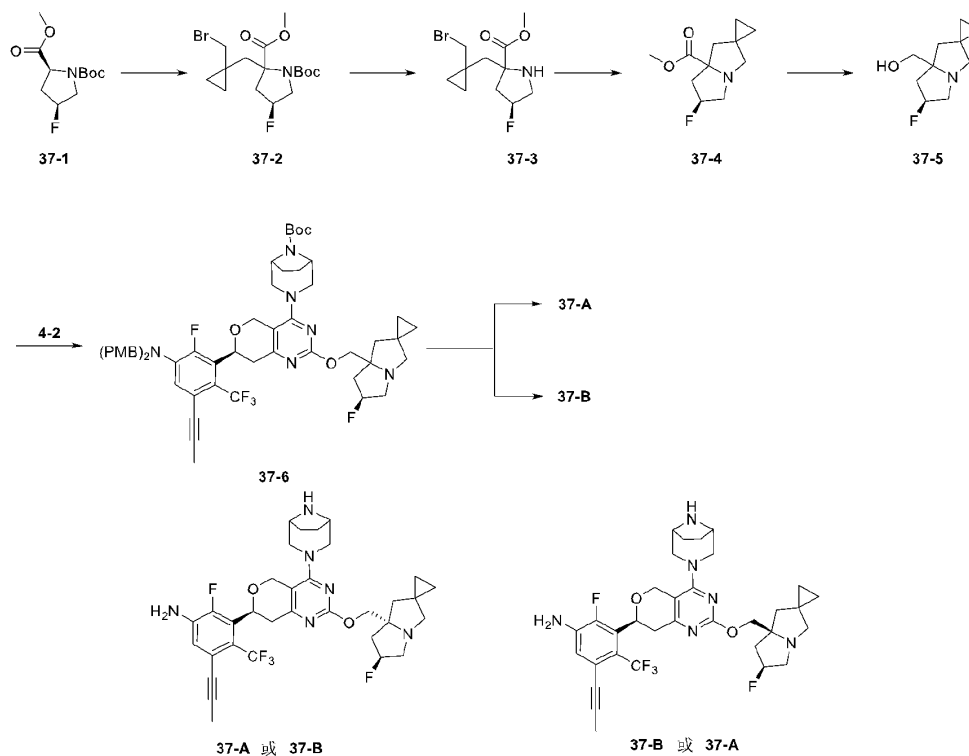
参考步骤 14, 使用化合物 **36-3D** 为原料替换化合物 **36-3C**, 得到化合物 **36-4D**。MS m/z = 1042.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 15

将化合物 **36-4C** (80 mg, 76.76 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈];(乙腈):10%-40%), 减压浓缩得到化合物 **36C** 的甲酸盐。MS m/z = 702.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 0.24 H), 6.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 4.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.0, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 7H), 2.27 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.73 (m, 2H)。

参考步骤 15, 使用化合物 **36-4D** 为原料替换化合物 **36-4C**, 得到化合物 **36D** 的甲酸盐。MS $m/z = 702.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 0.60 H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 7H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 9H), 1.87 - 1.79 (m, 1H)。

实施例 37



步骤 1

氮气保护下, 在 $-70^\circ C$ 将双三甲基硅基胺基锂 (5.02 g, 30 mmol, 1M in THF) 缓慢滴加到化合物 **37-1** (5 g, 20.22 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液, $-70^\circ C$ 反应 1 小时。 $-70^\circ C$ 条件下向反应液中滴加 1,1-双-溴甲基环丙烷 (9.1 g, 39.93 mmol), 升温至 $25^\circ C$ 搅拌反应 12 小时。向其中加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **37-2**。MS $m/z = 294.12$ $[M-Boc+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **37-2** (1.00 g, 2.54 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4M, 5 mL), $25^\circ C$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **37-3** 的盐酸盐。MS $m/z = 294.10$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **37-3** (839.78 mg, 盐酸盐) 溶解于乙腈 (10 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (2.21 g, 15.99 mmol), $25^\circ C$ 搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **37-4**。MS $m/z = 214.19$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **37-4** (570 mg, 2.67 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下加入氢化铝锂 (202.90 mg, 5.35 mmol), 氮气保护下 25 °C 反应 2 小时。用水 (10 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 **37-5**。MS m/z = 186.24 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

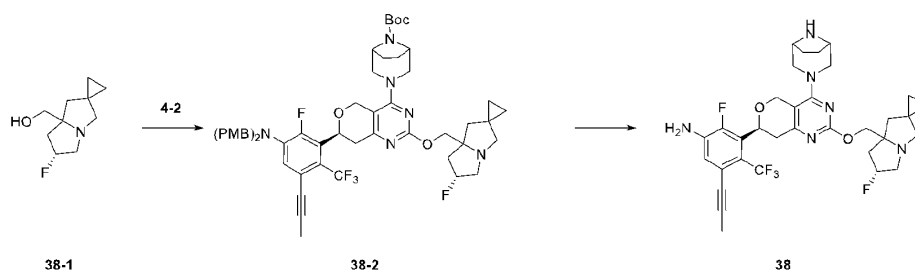
将化合物 **37-5** (100 mg, 0.53 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 然后加入钠氢 (110 mg, 4.58 mmol, 60%纯度), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **4-2** (300 mg, 0.34 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 加毕, 25 °C 搅拌反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释然后用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相干燥, 然后过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **37-6**。MS m/z = 985.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **37-6** (250 mg, 0.25 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (2 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):10%-40%), 干燥得到化合物 **37-A** 的盐酸盐和 **37-B** 的盐酸盐。经 HPLC 分析方法 (色谱柱: Waters Xbridge C18, (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 流动相: [A:水(0.1%碳酸氢铵) B:乙腈]; 梯度: B%:0-0%, 1.5 min; 0-85%, 4.0 min; 85-85%, 4.49 min; 85-0%, 0.01 min), 化合物 **37-A** 的 R_t = 5.868 分钟和化合物 **37-B** 的 R_t = 6.003 分钟。化合物 **37-A** 的盐酸盐: MS m/z = 645.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 3H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.7 - 4.19 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.87 - 2.57 (m, 3H), 2.22 - 2.03 (m, 7H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)。

化合物 **37-B** 的盐酸盐: MS m/z = 645.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.26 - 5.24 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 5H), 4.36 - 4.20 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.13 - 2.67 (m, 5H), 2.30 - 2.13 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 4H)。

实施例 38



步骤 1

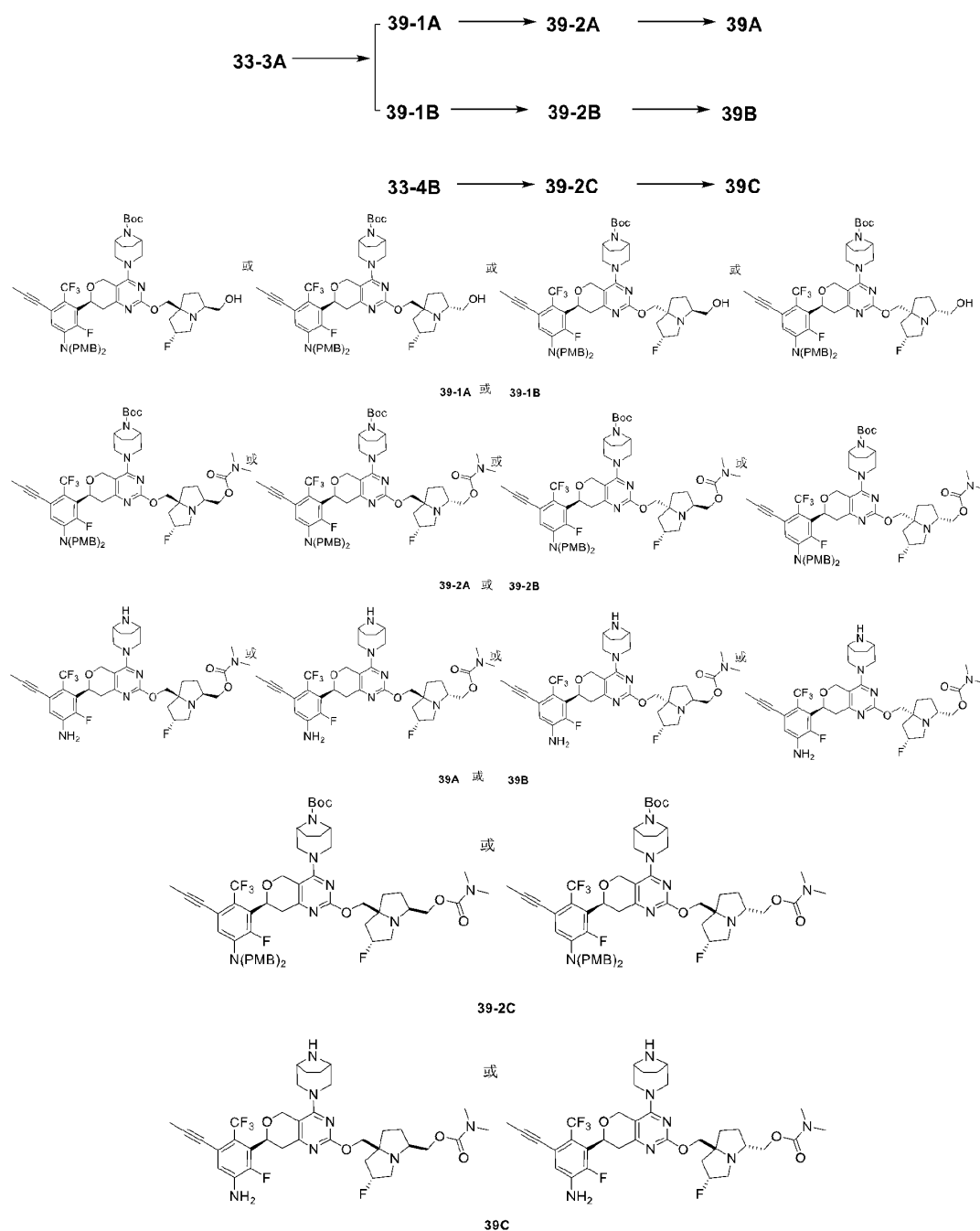
将化合物 **38-1** (100 mg, 0.54 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入钠氢 (65 mg, 2.70 mmol, 60%纯度), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **4-2** (373 mg, 0.44 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 加毕, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 然后用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相干燥, 然后过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **38-2**。MS m/z = 985.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **38-2** (180 mg, 0.18 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (0.5 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge,

250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):10%-40%, 干燥得到化合物 **38** 的盐酸盐。
 MS m/z = 645.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 - 4.87 (m, 5H), 4.30 - 4.11 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.78 - 3.58 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.85 - 0.69 (m, 2H).

实施例 39



步骤 1

将化合物 **33-3A** (20 mg, 16.29 μmol) 加入到四丁基氟化铵 (0.5 mL, 1M 四氢呋喃溶液) 中, 室温搅拌反应 2 小时。用乙酸乙酯 (3 mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得化合物 **39-1A** 和化合物 **39-1B**。化合物 **39-1A**, MS m/z = 989.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1, R_f = 0.18)。化合物 **39-1B**, MS m/z = 989.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1, R_f = 0.14)。

步骤 2

将 **39-1A** (30 mg, 30.33 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 室温加入 $\text{N}_2\text{N}'$ -羰基二咪唑 (14.75 mg, 90.99 μmol), 室温反应 30 分钟, 加入二甲胺 (2.05 mg, 45.49 μmol), 室温反应 3 小时。加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备薄层色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得化合物 **39-2A**。MS m/z = 1060.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **39-1B** 为原料替换化合物 **39-1A**, 得到化合物 **39-2B**。MS m/z = 1060.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **33-4B** 为原料替换化合物 **39-1A**, 得到化合物 **39-2C**。MS m/z = 1060.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

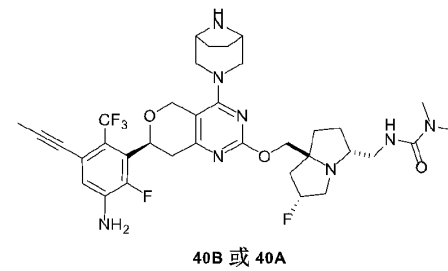
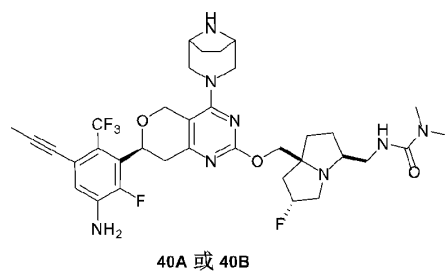
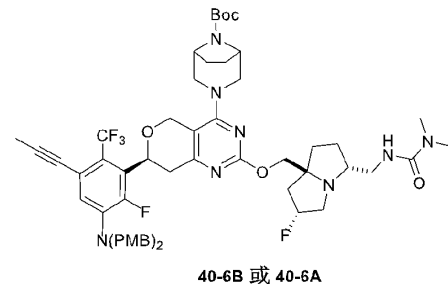
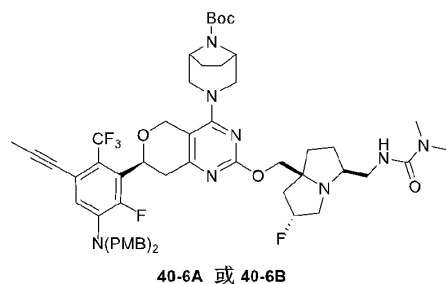
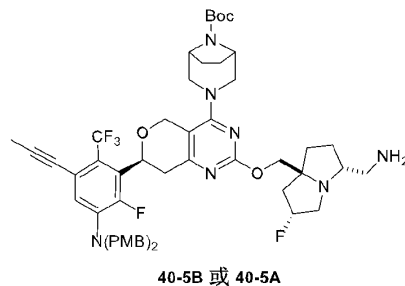
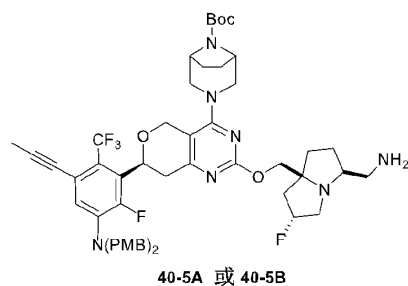
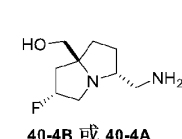
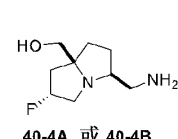
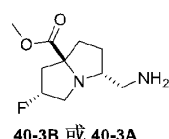
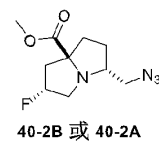
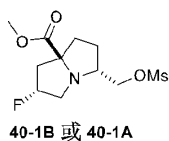
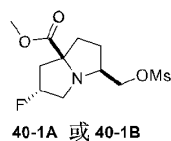
将化合物 **39-2A** (20 mg, 17.63 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-40%), 减压浓缩得到化合物 **39A** 的甲酸盐。MS m/z = 720.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 2.87H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.445.11 (m, 2H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 8H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 2.07 - 1.86 (m, 9H)。

将化合物 **39-2B** (20 mg, 17.63 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-40%), 减压浓缩得到化合物 **39B** 的甲酸盐。MS m/z = 720.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 2.90H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 1H), 4.81 - 4.79 (s, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.08 - 2.84 (m, 9H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 5H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 1H)。

将化合物 **39-2C** (200 mg, 188.65 μmol) 溶解在三氟乙酸 (5 mL) 中, 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-70%), 得到化合物 **39C**。MS m/z = 720.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.20 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 5H), 3.57 - 3.41 (m, 5H), 3.24 - 3.10 (m, 3H), 3.06 - 2.92 (m, 7H), 2.85 (dd, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

实施例 40





步骤 1

称取化合物 **28-6A** (420 mg, 1.93 mmol), 加入二氯甲烷 (10 mL), 加入三乙胺 (586.91 mg, 5.80 mmol), 甲基磺酰氯 (332.21 mg, 2.90 mmol), 25 °C 反应 2 小时。加饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL), 乙酸乙酯 (5mL * 3)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得化合物 **40-1A**。MS m/z = 296.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **28-6B** 为原料替换化合物 **28-6A**, 得到化合物 **40-1B**。MS m/z = 296.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **40-1A** (405 mg, 1.37 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入叠氮化钠 (178.30 mg, 2.74 mmol), 80 °C 反应 16 小时。有机相减压浓缩, 得化合物 **40-2A**。MS m/z = 243.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **40-1B** 为原料替换化合物 **40-1A**, 得到化合物 **40-2B**。MS m/z = 243.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **40-2A** (250 mg, 1.03 mmol), 加入甲醇 (10 mL), 加入钪碳 (109.82 mg, 1.03 mmol), 在氢气 (15 psi) 氛围下, 25 °C 反应 16 小时。反应液过滤, 滤饼用 10 mL 甲醇洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **40-3A**。MS $m/z = 217.2 [M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **40-2B** 为原料替换化合物 **40-2A**, 得到化合物 **40-3B**。MS $m/z = 217.2 [M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **40-3A** (180 mg, 832.36 μmol), 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 所得溶液冷却到 0 °C, 然后向其中滴加四氢铝锂 (1 M, 2.5 mL), 搅拌反应 2 小时。将反应液小心用 0.1 mL 水淬灭, 然后加入 0.5 g 无水硫酸钠搅拌 2 分钟, 垫硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃 20 mL 淋洗, 收集滤液, 减压浓缩得到化合物 **40-4A**。MS $m/z = 189.2 [M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **40-3B** 为原料替换化合物 **40-3A**, 得到化合物 **40-4B**。MS $m/z = 189.2 [M+H]^+$ 。

步骤 5

称取化合物 **40-4A** (105 mg, 557.79 μmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 加入钠氢 (66.93 mg, 1.67 mmol, 60% 纯度), 0 °C 反应 0.5 小时。加入 **4-2** (490.83 mg, 557.79 μmol), 25 °C 反应 1 小时。加饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得化合物 **40-5A**。MS $m/z = 988.7 [M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **40-4B** 为原料替换化合物 **40-4A**, 得到化合物 **40-5B**。MS $m/z = 988.7 [M+H]^+$ 。

步骤 6

称取化合物 **40-5A** (140 mg, 141.69 μmol), 加入四氢呋喃 (10 mL), 加入 N,N'-羰基二咪唑 (45.95 mg, 283.37 μmol), 25 °C 反应 1 小时。加二甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 14.74 μL), 25 °C 反应 2 小时。有机相减压浓缩, 反相柱分离 (Flash Spherical C18, 水: 乙腈 = 3:2) 得化合物 **40-6A**。MS $m/z = 1059.7 [M+H]^+$ 。

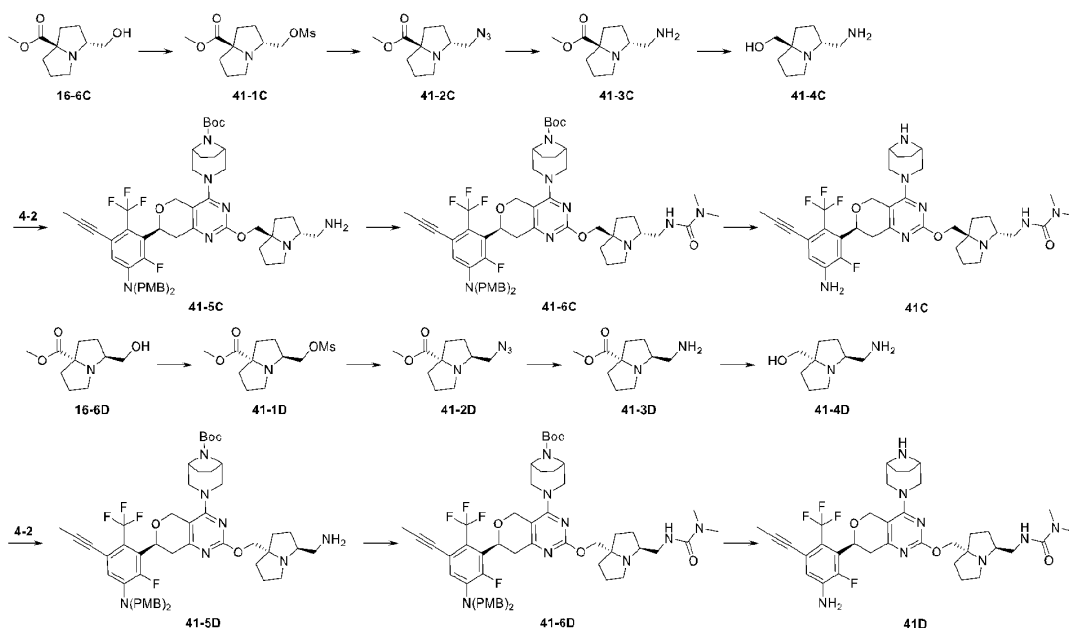
参考步骤 6, 使用化合物 **40-5B** 为原料替换化合物 **40-5A**, 得到化合物 **40-6B**。MS $m/z = 1059.7 [M+H]^+$ 。

步骤 7

称取化合物 **40-6A** (50 mg, 47.21 μmol), 加入二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 反应 0.5 小时。有机相减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 40%-75%), 得到化合物 **40A**。MS $m/z = 719.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.36 - 5.03 (m, 2H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 5H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 5H), 1.87 - 1.60 (m, 6H)。

称取化合物 **40-6B** (50 mg, 47.21 μmol), 加入二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 反应 0.5 小时。有机相减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1% 甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 40%-75%), 得到化合物 **40B** 的甲酸盐。MS $m/z = 719.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47 (s, 1.3H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 6H), 2.62 - 2.16 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 7H), 1.94 - 1.89 (m, 2H)。

实施例 41

**步骤 1**

将化合物 **16-6C** (216 mg, 1.08 mmol) 和三乙胺 (438.79 mg, 4.34 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 在 0 °C 下加入甲基磺酰氯 (248.37 mg, 2.17 mmol), 0 °C 反应 4 小时。加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **41-1C**。MS m/z = 278.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **16-6D** 为原料替换化合物 **16-5C**, 得到化合物 **41-1D**。MS m/z = 278.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **41-1C** (300.7 mg, 1.08 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入叠氮化钠 (211.46 mg, 3.25 mmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩得到粗品化合物 **41-2C**。MS m/z = 225.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **41-1D** 为原料替换化合物 **41-1C**, 得到化合物 **41-2D**。MS m/z = 225.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **41-2C** (243.0 mg, 粗品) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 分批加入钯碳 (230.6 mg, 216.71 mmol, 10% 纯度), 在 25 °C 氢气环境下搅拌, 反应 16 小时。过滤, 滤饼用甲醇 (15 mL * 3) 洗涤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **41-3C**。MS m/z = 199.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **41-2D** 为原料替换化合物 **41-2C**, 得到化合物 **41-3D**。MS m/z = 199.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **41-3C** (214.8 mg, 粗品) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 置换氮气, 然后降至 -78 °C, 向其中缓慢加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (866.73 μ L, 2.17 mmol, 2.5M), 在 -78 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (0.3 mL) 淬灭反应, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (15 mL * 3) 洗涤, 减压浓缩, 得粗品化合物 **41-4C**。MS m/z = 171.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **41-3D** 为原料替换化合物 **41-3C**, 得到化合物 **41-4D**。MS m/z = 171.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **41-4C** (184.5 mg, 粗品) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 0 °C, 向其中缓慢加入氢化钠 (86.69 mg, 2.17 mmol, 60% 纯度), 在 0 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **4-2** (1.14 g, 1.30 mmol), 继续在 0 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (0.5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相。减压浓

缩, C18 反相柱层析纯化 (乙腈: 水 = 2 : 3), 得到化合物 **41-5C**。MS m/z = 970.0 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **41-4D** 为原料替换化合物 **41-4C**, 得到化合物 **41-5D**。MS m/z = 970.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **41-5C** (183 mg, 188.64 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 25 $^{\circ}$ C 下加入 N,N' -羰基二咪唑 (61.18 mg, 377.28 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入二甲胺的四氢呋喃溶液 (141.49 μ L, 282.99 μ mol, 2 M), 在 25 $^{\circ}$ C 下继续搅拌反应 2 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, C18 反相柱层析纯化 (乙腈: 水 = 2 : 3), 得到化合物 **41-6C**。MS m/z = 1041.8 $[M+H]^+$ 。

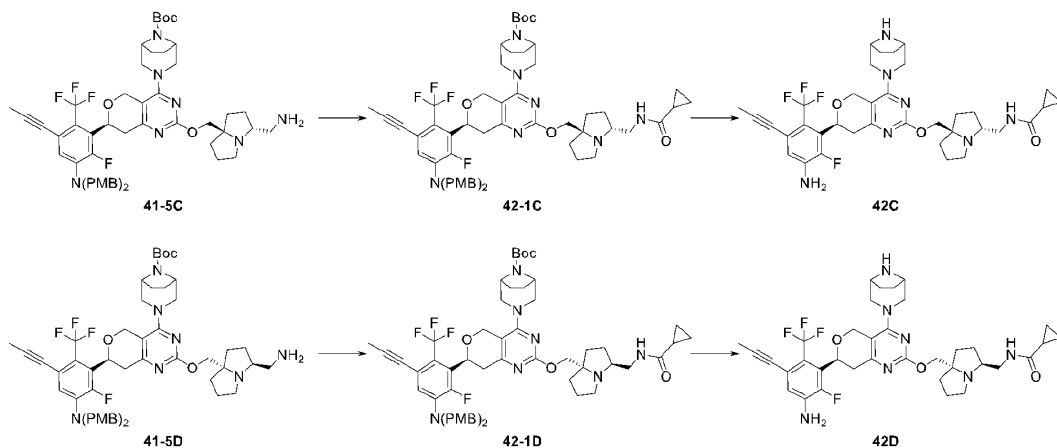
参考步骤 6, 使用化合物 **41-5D** 为原料替换化合物 **41-5C**, 得到化合物 **41-6D**。MS m/z = 1041.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **41-6C** (90 mg, 86.44 μ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge C18 250*19 mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%氨水)-乙腈]; (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **41C**。MS m/z = 701.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 5H), 3.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 8H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.51 (m, 9H), 1.47 - 1.41 (m, 1H)。

将化合物 **41-6D** (30 mg, 28.81 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-75%), 干燥后得到化合物 **41D** 的甲酸盐。MS m/z = 701.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ CN) δ ppm 8.10 (s, 0.13H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 16.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.20 - 2.15 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 9H), 1.90 - 1.83 (m, 2H)。

实施例 42



步骤 1

将环丙甲酸 (6.66 mg, 77.31 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入 N,N' -二异丙基乙胺 (19.98 mg, 154.62 μ mol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (29.4 mg, 77.31 μ mol), 室温下搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **41-5C**, 室温下继续搅拌反应 2 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10

mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1), 得到化合物 **42-1C**。MS m/z = 1038.8 $[M+H]^+$ 。

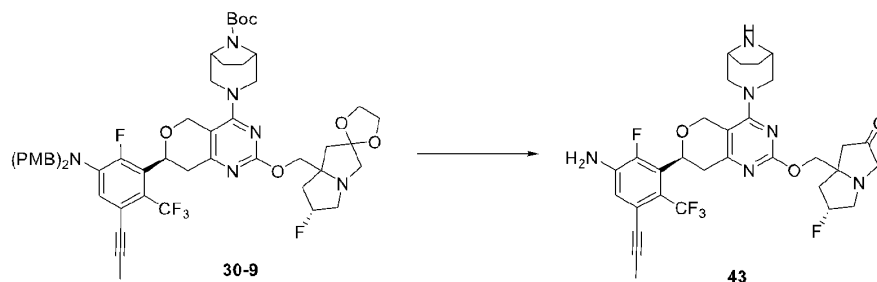
参考步骤 1, 使用化合物 **41-5D** 为原料替换化合物 **41-5C**, 得到化合物 **42-1D**。MS m/z = 1038.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **42-1C** (25 mg, 24.08 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: SunFire C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; (乙腈): 6%-36%), 干燥后得到化合物 **42C**。MS m/z = 698.5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.05 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 6H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.75 - 0.72 (m, 2H)。

将化合物 **42-1D** (25 mg, 24.08 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 然后向其中加入三氟乙酸 (0.5 mL), 该反应液在 25 $^{\circ}$ C 下反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: SunFire C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; (乙腈): 10%-36%), 干燥后得到化合物 **42D** 的甲酸盐。MS m/z = 698.5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2.55H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 2.91 (dd, J = 20.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 9H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 0.89 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)。

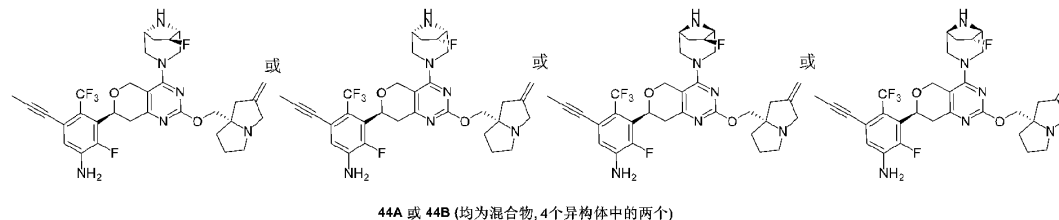
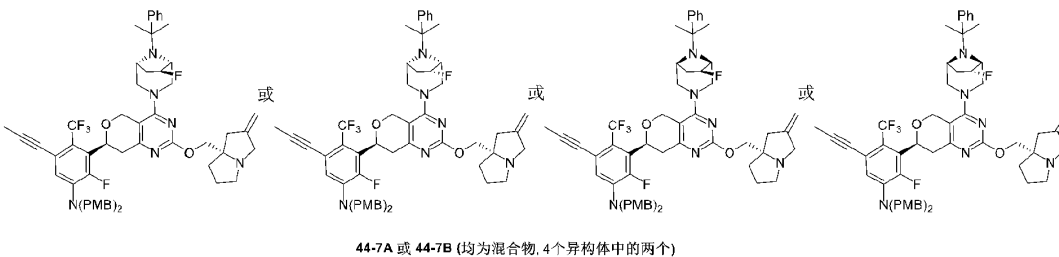
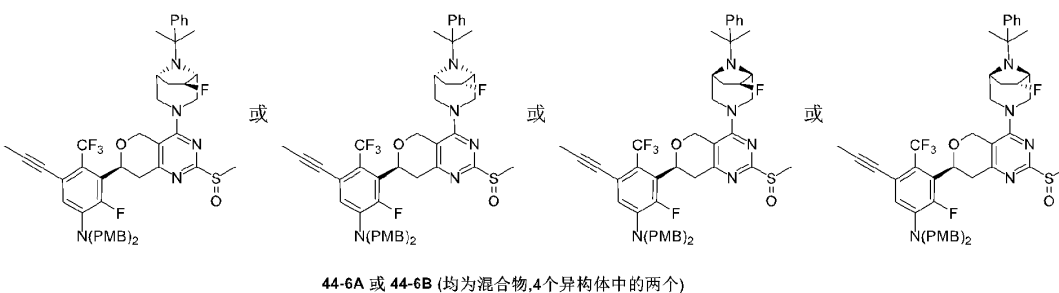
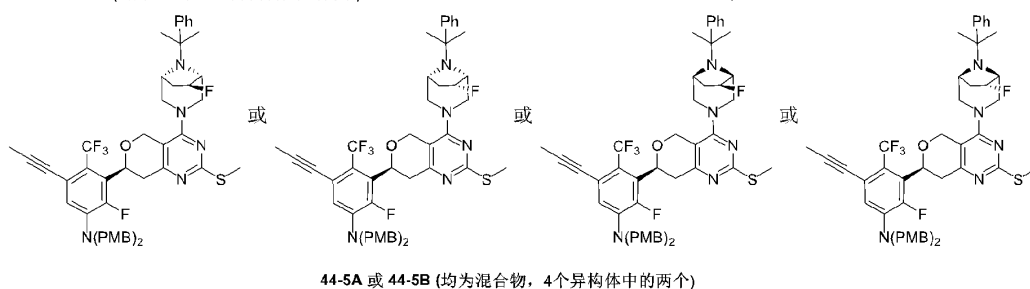
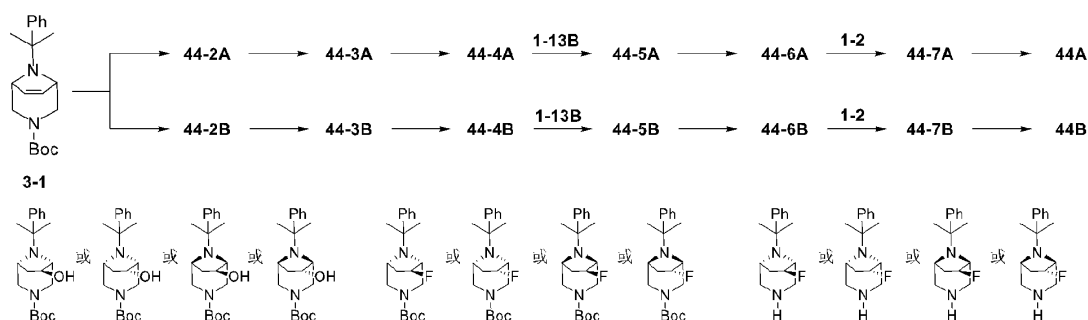
实施例 43



步骤 1

将化合物 **30-9** (100 mg, 0.10 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 室温下依次加入水 (1.5 mL) 和浓盐酸 (1.5 mL), 然后加热至 75 $^{\circ}$ C 搅拌 32 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-70%), 减压浓缩得到化合物 **43**。MS m/z = 633.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 1H)。

实施例 44



步骤 1

将化合物 **3-1** (4 g, 12.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 加入硼烷四氢呋喃溶液 (3.14 g, 36.54 mmol, 1 M), 60 °C 下搅拌反应 1.5 小时。加入 2M 氢氧化钠溶液 (1.95 g, 48.71 mmol), 加入双氧水 (6.90 g, 60.89 mmol), 室温搅拌 3 小时, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相

合, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **44-2A** 和化合物 **44-2B**。化合物 **44-2A** (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1, $R_f=0.5$), MS $m/z = 347.2 [M+H]^+$; 化合物 **44-2B** (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1, $R_f=0.3$), MS $m/z = 347.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **44-2A** (1 g, 2.89 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入二乙氨基三氟化硫 (1.4 g, 8.66 mmol), 0 °C 下搅拌反应 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **44-3A**。MS $m/z = 349.1 [M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **44-2B** 为原料替换化合物 **44-2A**, 得到化合物 **44-3B**。MS $m/z = 349.1 [M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **44-3A** (200mg, 574.0 μmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 加入稀盐酸 (2 mL, 1 M), 25 °C 下搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 得到化合物 **44-4A**。MS $m/z = 249.2 [M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **44-3B** 为原料替换化合物 **44-3A**, 得到化合物 **44-4B**。MS $m/z = 249.2 [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **44-4A** (140 mg, 563.75 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温下加入 N,N-二异丙基乙胺 (72.86 mg, 563.75 μmol) 和 **1-13B** (443 mg, 563.75 μmol), 升温至 100 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **44-5A**。MS $m/z = 884.5 [M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **44-4B** 为原料替换化合物 **44-4A**, 得到化合物 **44-5B**。MS $m/z = 884.5 [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **44-5A** (260 mg, 294.11 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (50.75 mg, 294.11 μmol , 85%纯度), 室温下搅拌反应 2 小时。加入饱和亚硫酸钠水溶液 (2 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **44-6A**, MS $m/z = 900.6 [M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **44-5B** 为原料替换化合物 **44-5A**, 得到化合物 **44-6B**。MS $m/z = 900.6 [M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 (S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯啉-7A(5H)-基)甲醇 (66.4 mg, 433.3 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 0 °C 下加入钠氢 (20.8 mg, 866.66 μmol , 60% 纯度), 搅拌反应 0.5 小时, 加入 **44-6A** (260 mg, 289.0 μmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 2 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3L) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **44-7A**。MS $m/z = 989.7 [M+H]^+$ 。

参考步骤 6, 使用化合物 **44-6B** 为原料替换化合物 **44-6A**, 得到化合物 **44-7B**。MS $m/z = 989.7 [M+H]^+$ 。

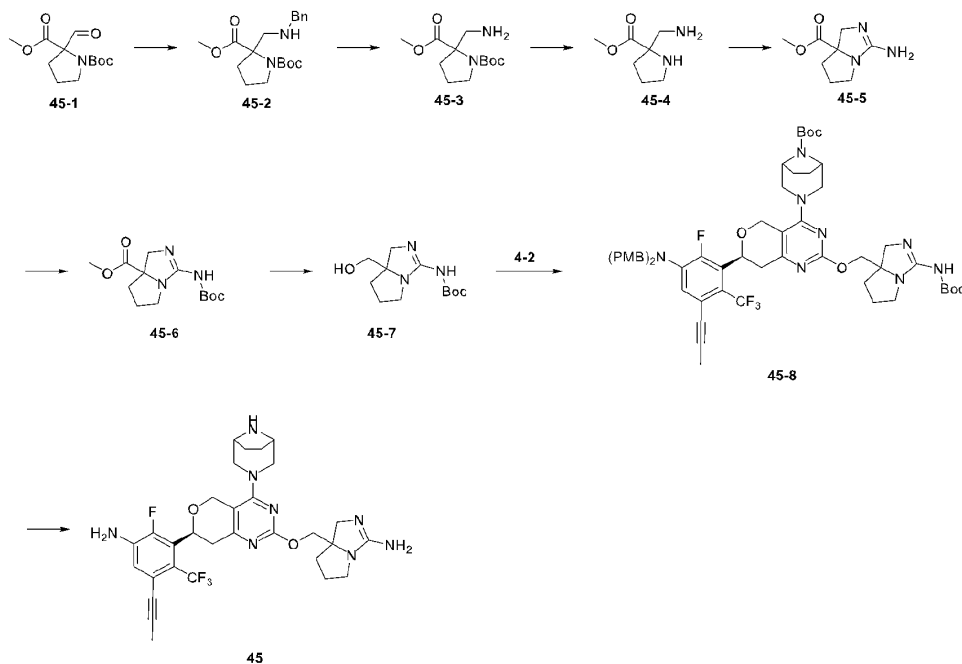
步骤 7

将化合物 **44-7A** (150 mg, 151.65 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL), 25 °C 下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]-乙腈; 梯度: (乙腈):30%-55%), 干燥后得到化合物 **44A**。MS $m/z = 631.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.63 - 5.34 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 45.8, 14.6$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.78 - 3.51 (m, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 20.9$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 6H), 2.02 (s, 3H)。

将化合物 **44-7B** (80 mg, 80.88 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire,

250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈];梯度: (乙腈):40%-75%, 干燥后得到化合物 **44B** 的甲酸盐。
 MS m/z = 631.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 3H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.33 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.48 (m, 7H), 3.28 - 3.11 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 4H).

实施例 45



步骤 1

将化合物 **45-1** (2 g, 7.77 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入苯胺 (832.96 mg, 7.77 mmol), 氰基硼氢化钠 (977 mg, 15.55 mmol) 和冰醋酸 (46.68 mg, 0.78 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 40:1), 得化合物 **45-2**。MS m/z = 349.0 [M+H]⁺。

步骤 2

向化合物 **45-2** (1.78 g, 5.11 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中, 加入钯/碳 (1.5 g, 10% 纯度), 在氢气 (15 psi) 氛围下 20 °C 反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得化合物 **45-3**。MS m/z = 259.0 [M+H]⁺。

步骤 3

将化合物 **45-3** (1 g, 3.87 mmol), 溶于氯化氢/乙酸乙酯溶液 (10 mL, 4M), 25 °C 搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 得化合物 **45-4**。MS m/z = 159.0 [M+H]⁺。

步骤 4

将化合物 **45-4** (600 mg, 3.79 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入溴化氰 (803.46 mg, 7.59 mmol), 碳酸钾 (1.05 g, 7.59 mmol)。50 °C 下搅拌反应 16 小时。过滤, 反应液减压浓缩得化合物 **45-5**。MS m/z = 184.1 [M+H]⁺。

步骤 5

将化合物 **45-5** (600 mg, 3.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (662.79 mg, 6.55 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (2.86 g, 13.10 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (200.05 mg, 1.64 mmol)。25 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 40:1) 得化合物 **45-6**。MS m/z = 284.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **45-6** (270 mg, 0.95 mmol) 溶于无水甲醇 (3 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入硼氢化钠 (33.33 mg, 0.83 mmol), 甲醇钠的甲醇溶液 (17.16 mg, 95.3 μ mol, 30%), 室温下搅拌反应 8 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 **45-7**, MS m/z = 256.1 $[M+H]^+$ 。

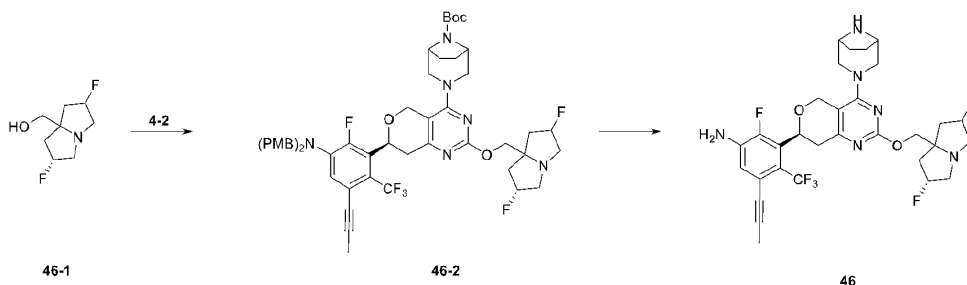
步骤 7

将化合物 **45-7** (100 mg, 0.39 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入钠氢 (31.33 mg, 0.78 mmol, 60% 纯度), 0 °C 下搅拌半小时后加入化合物 **4-2** (344.66 mg, 0.39 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1), 得化合物 **45-8**。MS m/z = 1055.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **45-8** (100 mg, 0.94 mmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中, 25 °C 下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge C18 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; (乙腈): 55%-80%), 干燥得到化合物 **45**。MS m/z = 615.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.21 (m, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 6H), 2.02 (m, 5H)。

实施例 46



步骤 1

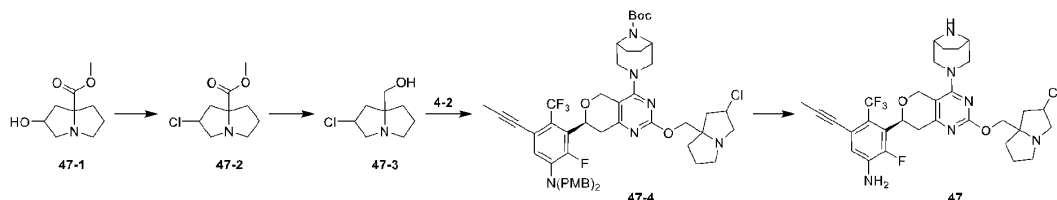
将化合物 **46-1** (50 mg, 0.28 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入钠氢 (20 mg, 0.84 mmol, 60% 纯度), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **4-2** (243 mg, 0.28 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 加毕, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液溶解于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 然后用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 有机相干燥, 然后过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到化合物 **46-2**。MS m/z = 977.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **46-2** (50 mg, 51.00 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1 mL), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 盐酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 干燥得到化合物 **46** 的盐酸盐。MS m/z = 637.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H),

5.28 - 5.25 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H).

实施例 47



步骤 1

将化合物 **47-1** (150 mg, 809.85 μmol) 溶于氯化亚砷 (5 mL) 中, 加热至 80°C 回流搅拌 2 小时。恢复至室温后减压浓缩得到粗品化合物 **47-2**。MS $m/z = 204.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **47-2** (40 mg, 粗品) 溶于无水甲醇 (3 mL) 中, 降温至 0°C , 依次加入硼氢化钠 (22.29 mg, 392.8 μmol), 甲醇钠/甲醇溶液 (7.49 mg, 41.62 μmol , 30%), 室温下搅拌反应 8 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **47-3**。MS $m/z = 176.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

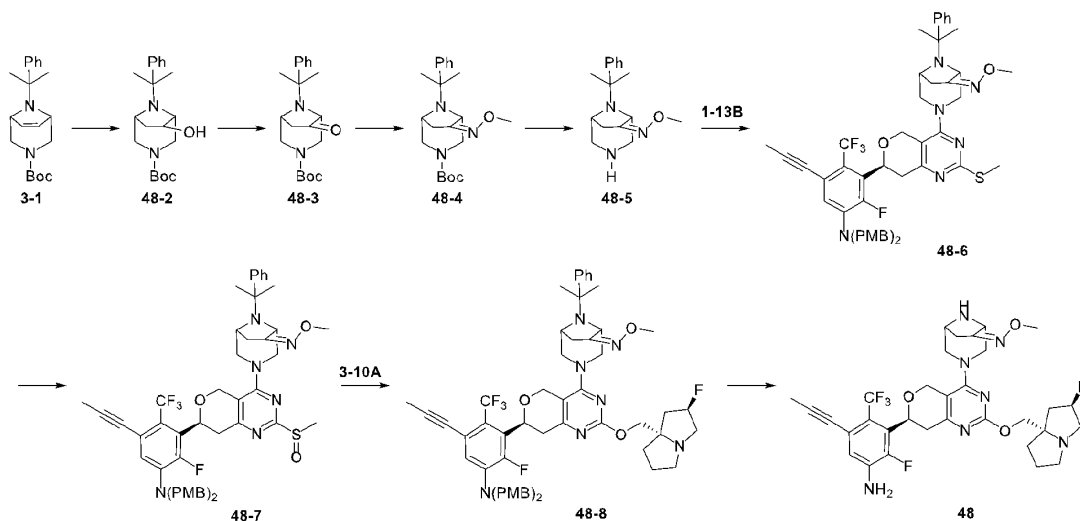
步骤 3

将化合物 **47-3** (19.96 mg, 113.64 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0°C , 加入氢化钠 (4.55 mg, 113.64 μmol , 60%), 0°C 下搅拌半小时。加入化合物 **4-2** (50 mg, 56.82 μmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **47-4**。MS $m/z = 975.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **47-4** (40 mg, 41.00 μmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中, 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250×19 mm, $5 \mu\text{m}$; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 干燥后得到化合物 **47**。MS $m/z = 635.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 8H), 1.93 - 1.85 (m, 3H)。

实施例 48

**步骤 1**

将化合物 **3-1** (500 mg, 1.52 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 0 °C 下加入三氟化硼乙醚溶液 (6.08 mL, 6.08 mmol, 1 M), 升温至 25 °C 搅拌反应 8 小时。0 °C 下用 5% 的氢氧化钠溶液 (5 mL) 淬灭反应, 继续搅拌 1 小时。乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **48-2**。MS m/z = 347.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **48-2** (220 mg, 634.99 μ mol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (404 mg, 952.48 μ mol), 在 0 °C 下搅拌反应 1 小时。加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **48-3**。MS m/z = 345.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **48-3** (100 mg, 290.32 μ mol) 溶于无水乙醇 (2 mL) 中, 加入甲氧基胺盐酸盐 (29.1 mg, 348.38 μ mol) 和吡啶 (34.5 mg, 435.48 μ mol), 25 °C 下搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 加入二氯甲烷 (10 mL) 溶解, 依次用 2M 盐酸水溶液 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **48-4**。MS m/z = 374.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **48-4** (80 mg, 214.20 μ mol) 溶于盐酸-乙酸乙酯溶液 (4M, 2 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 得到化合物 **48-5**。MS m/z = 274.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **48-5** (50 mg, 182.90 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 **1-13B** (143.7 mg, 182.90 μ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (118.2 mg, 914.50 μ mol), 升温至 100 °C 搅拌反应 2 小时。恢复至室温, 加水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **48-6**。MS m/z = 909.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **48-6** (135 mg, 148.51 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (33.2 mg, 163.36 μ mol), 25 °C 下搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 得到粗品化合物 **48-7**。MS m/z = 925.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

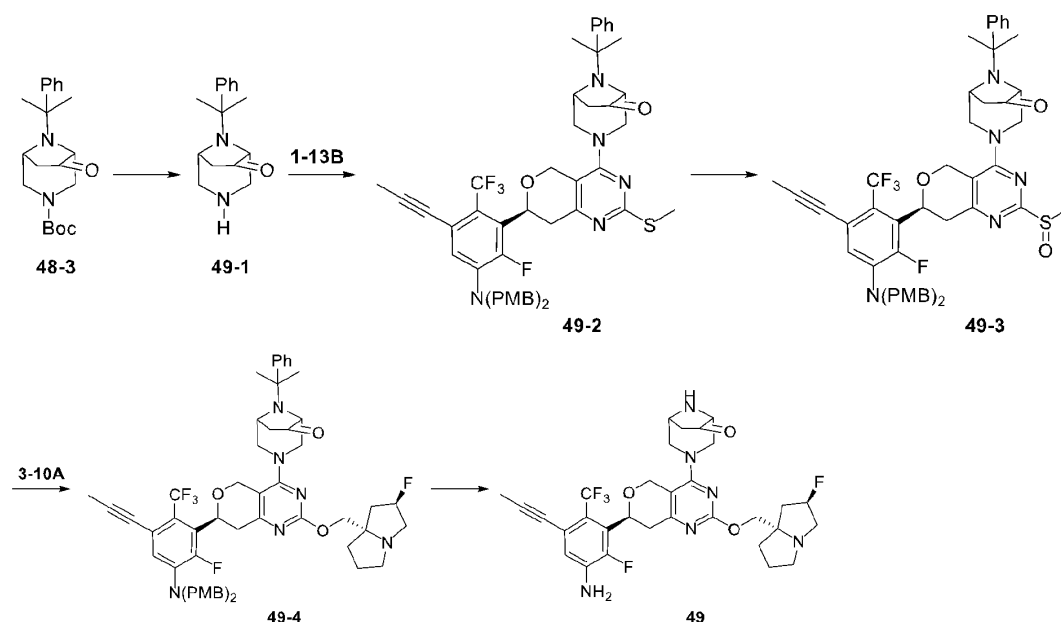
将化合物 **3-10A** (25.6 mg, 160.53 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 在 0 °C 下加入氢氧化钠 (6.4 mg, 160.53 μmol , 60%), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **48-7** (135 mg, 粗品), 在 25 °C 下继续搅拌反应 1 小时。加入 5 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **48-8**。MS m/z = 1020.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **48-8** (60 mg, 58.82 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 25 °C 下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.05%甲酸)-乙腈]; (乙腈): 10%-50%), 干燥后得到化合物 **48** 的甲酸盐。MS m/z = 662.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 0.41H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 20.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 4H)。

实施例 49



步骤 1

将化合物 **48-3** (60 mg, 174.19 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 25 °C 下加入盐酸乙酸乙酯溶液 (5 mL, 4 M), 搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 得到化合物 **49-1**。MS m/z = 245.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **49-1** (40 mg, 163.71 μmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 25 °C 下加入 N,N-二异丙基乙胺 (105.8 mg, 818.56 μmol) 和 **1-13B** (128.6 mg, 163.71 μmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 1 小时。恢复至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **49-2**。MS m/z = 880.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **49-2** (120 mg, 136.36 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (47.1 mg, 272.73

μmol), 25 °C 下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **49-3**。MS $m/z = 896.3 [M+H]^+$ 。

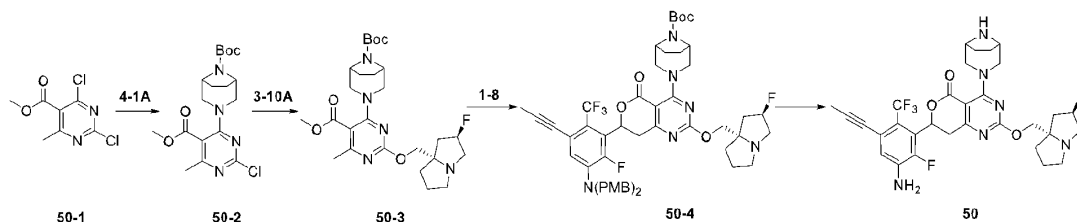
步骤 4

将化合物 **3-10A** (41.9 mg, 263.16 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 0 °C 下加入钠氢 (5.8 mg, 394.74 μmol , 60%), 搅拌反应半小时后加入化合物 **49-3** (120 mg, 133.88 μmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **49-4**。MS $m/z = 991.8 [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **49-4** (120 mg, 121.08 μmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中, 25 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 干燥后得到化合物 **49**。MS $m/z = 633.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 32.0$ Hz, 16.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.56 (m, 5H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)。

实施例 50



步骤 1

将 **50-1** (1.8 g, 8.14 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.1 g, 16.29 mmol, 2.84 mL) 和化合物 **4-1A** (1.82 g, 8.55 mmol)。在 25 °C 下搅拌 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **50-2**, MS $m/z = 397.1 [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **50-2** (100 mg, 251.97 μmol) 和 化合物 **3-10A** (72.21 mg, 453.55 μmol) 溶于超干四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 0 °C 下加入氢化钠 (29.02 mg, 1.21 mmol, 60%纯度)。升温至 25 °C 下搅拌 2 小时。加入水 (2 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL * 2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (5 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2), 得到化合物 **50-3**, MS $m/z = 520.5 [M+H]^+$ 。

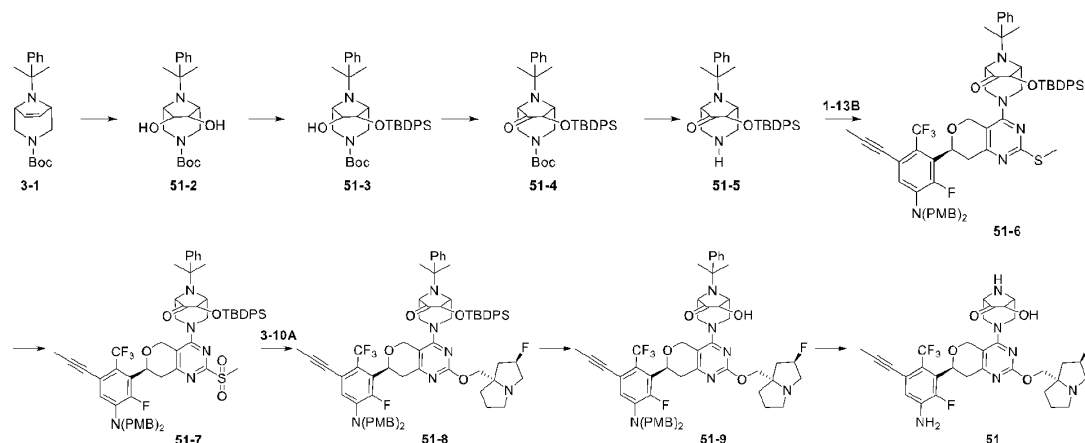
步骤 3

将化合物 **50-3** (100 mg, 192.45 μmol) 溶于超干四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 -78 °C 下缓慢滴加二异丙基氨基锂 (24.74 mg, 230.94 μmol , 2.0 M 四氢呋喃溶液), -78 °C 下搅拌反应 40 分钟。将 **1-8** 溶于超干四氢呋喃 (1 mL) 中, 在 -78 °C 下缓慢滴加到上述体系中。升温至 0 °C 下搅拌 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 制备薄层色谱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **50-4**, MS $m/z = 973.7 [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **50-4** (85 mg, 87.36 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 在 25 °C 下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-75%), 干燥后得到化合物 **50** 的甲酸盐。MS m/z = 633.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.48 (s, 0.50 H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 20.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 6H), 1.86 - 1.78 (m, 1H)。

实施例 51



步骤 1

将化合物 **3-1** (1 g, 3.04 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入二水合钨酸钾 (26.70 mg, 91.34 μmol) 和 N-甲基吗啉氧化物 (713.36 mg, 6.09 mmol), 室温搅拌 16 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **51-2**。MS m/z = 363.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **51-2** (600 mg, 1.66 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入咪唑 (338.07 mg, 4.97 mmol) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (545.99 mg, 1.99 mmol), 室温搅拌 3 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **51-3**。MS m/z = 601.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **51-3** (300 mg, 499.28 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (317.65 mg, 748.93 μmol), 搅拌反应 2 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **51-4**。MS m/z = 599.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **51-4** (100 mg, 166.99 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温下加入溴化锌 (45.13 mg, 200.39 μmol), 室温搅拌 2 小时。过滤, 并用二氯甲烷 (20 mL) 洗涤滤饼三次, 合并滤液, 减压浓缩, 得到化合物 **51-5**。MS m/z = 499.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **51-5** (80 mg, 160.41 μmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温下加入 N,N-二异丙基乙胺 (103.66 mg, 802.04 μmol) 和 **1-13B** (126.04 mg, 160.41 μmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱

和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **51-6**。MS m/z = 1134.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **51-6** (120 mg, 105.78 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下加入间氯过氧苯甲酸 (53.69 mg, 264.46 μmol), 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **51-7**。MS m/z = 1166.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **3-10A** (40.95 mg, 257.20 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入氢化钠 (10.29 mg, 257.20 μmol , 60%纯度), 0 °C 下搅拌半小时。加入化合物 **51-7** (120 mg, 102.88 μmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **51-8**。MS m/z = 1246.0 $[M+H]^+$ 。

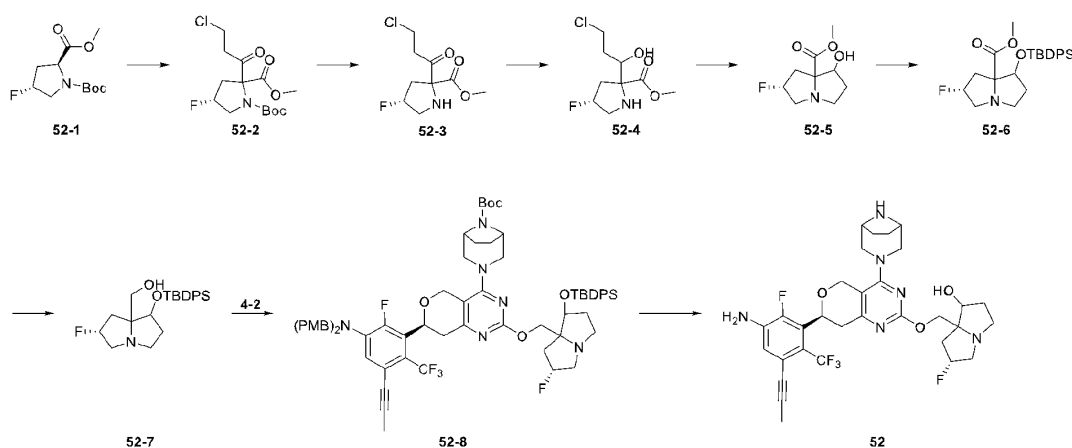
步骤 8

将化合物 **51-8** (85 mg, 68.25 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 室温下加入四丁基氟化铵 (0.34 mL, 341.23 μmol), 继续搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **51-9**。MS m/z = 1007.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **51-9** (80 mg, 79.44 μmol) 加入到三氟乙酸 (4 mL) 中, 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250 * 19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 干燥后得到化合物 **51**。MS m/z = 649.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 2H), 4.28 - 3.82 (m, 7H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.06 - 2.02 (m, 5H)。

实施例 52



步骤 1

称取化合物 **52-1** (500 mg, 2.02 mmol), 加入无水四氢呋喃 (15 mL), 氮气置换保护, 干冰丙酮浴降温-

70 °C, 加入双三甲基硅基胺基锂 (2.02 ml, 2.02 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液), -70 °C 搅拌 30 分钟, 加入氯丙酰氯 (384.81 mg, 3.03 mmol) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液, -70 °C 搅拌 15 分钟。加饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 有机相合并后减压浓缩, 粗品经柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1) 得化合物 **52-2**。MS m/z = 338.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **52-2** (50 mg, 0.15 mmol), 加入二氯甲烷 (3 mL), 降温至 0 °C, 加入三氟乙酸 (0.5 ml), 室温反应 15 分钟。反应液直接浓缩, 得到化合物 **52-3**。MS m/z = 238.1 $[M+H]^+$

步骤 3

称取化合物 **52-3** (50 mg, 0.22 mmol), 加入甲醇 (3 mL), 冰浴下加入硼氢化钠 (41.80 mg, 1.10 mmol), 室温搅拌 1 小时。加 1N 盐酸 (1 mL) 淬灭反应, 反应液直接减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 30:1) 得到化合物 **52-4**。MS m/z = 240.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **52-4** (100 mg, 0.42 mmol), 加入乙腈 (4 mL), 室温下加入碳酸钾 (115.92 mg, 0.84 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。反应液直接减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到化合物 **52-5**。MS m/z = 204.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

称取化合物 **52-5** (50 mg, 0.25 mmol), 加入二氯甲烷 (3 mL), 加入叔丁基二苯基氯硅烷 (137.43 mg, 0.50 mmol) 和咪唑 (68 mg, 1.00 mmol), 再加入 4-二甲基氨基吡啶 (15.86 mg, 0.13 mmol), 40 °C 搅拌 16 小时。加水 (10 ml) 稀释反应液, 用二氯甲烷 (10 ml * 3) 萃取, 有机相干燥减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇=30:1) 得到化合物 **52-6**。MS m/z = 442.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

称取化合物 **52-6** (50 mg, 0.11 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (3 mL) 溶液, 降温至 0 °C, 加入四氢铝锂 (0.10 ml, 0.22 mmol, 2.5M 四氢呋喃溶液), 室温反应 15 分钟。0 °C 条件下向反应液中加入水 (0.2 mL), 加入 15% 氢氧化钠溶液 (0.2 mL) 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用四氢呋喃 (5 mL) 洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 **52-7**。MS m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 。

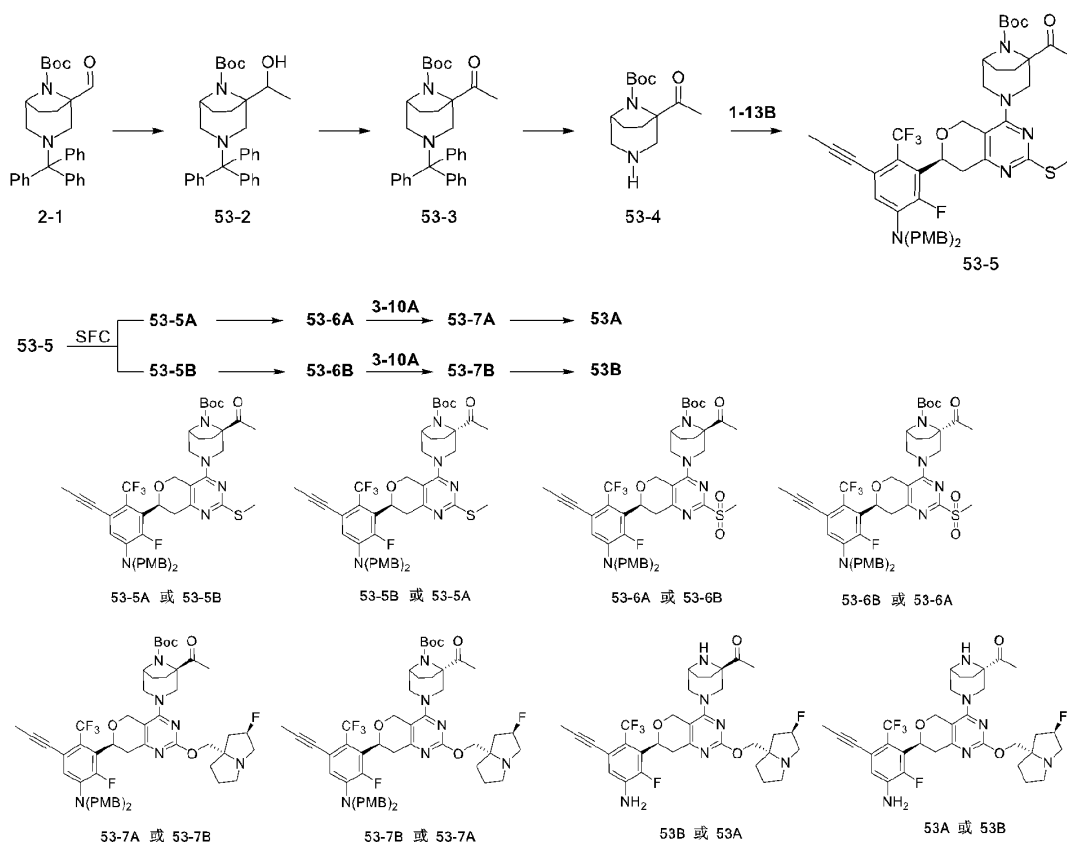
步骤 7

称取化合物 **52-7** (90 mg, 0.22 mmol), 加入无水四氢呋喃 (5 mL), 冰浴下加入 60% 的氢化钠 (15.91 mg, 0.66 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (195.41 mg, 0.22 mmol), 室温反应 1 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应液, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇=20:1) 得到化合物 **52-8**。MS m/z = 1213.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 8

称取化合物 **52-8** (60 mg, 0.05 mmol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 得到化合物 **52** 的甲酸盐。MS m/z = 635.5 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (s, 0.91H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.27 (m, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 2H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.61 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 2H)。

实施例 53



步骤 1

将化合物 **2-1** (200 mg, 414.41 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下在 -60°C 滴加甲基溴化镁溶液 (186 μL , 1.86 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液), 滴加完成后缓慢升至室温, 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **53-2**。MS m/z = 499.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **53-2** (230 mg, 461.24 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0°C , 加入戴斯-马丁氧化剂 (391.26 mg, 922.48 μmol), 0°C 下继续搅拌反应 2 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **53-3**。MS m/z = 497.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **53-3** (100 mg, 201.35 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下加入盐酸乙酸乙酯溶液 (5 mL, 4M), 并继续搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 得到化合物 **53-4**。MS m/z = 255.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **53-4** (50 mg, 196.60 μmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温下加入 N,N-二异丙基乙胺 (127.04 mg, 983.00 μmol) 和 **1-13B** (185.37 mg, 235.92 μmol)。升温至 80°C 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **53-5**。将化合物 **53-5** 再进行制备 SFC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IG-

10, 25*250mm*10 μ m; 流动相: A:超临界二氧化碳; B:乙醇+氨甲醇 (0.05%); B%: 40%), 得到化合物 **53-5A** 和化合物 **53-5B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IG-10, 4.6*150mm*5 μ m; 流动相: A:超临界二氧化碳; 流动相 B:乙醇+二乙胺 (0.05%); B%: 40%), 化合物 **53-5A**, $R_t = 3.202$ 分钟, $MS\ m/z = 890.8\ [M+H]^+$; 化合物 **53-5B**, $R_t = 7.309$ 分钟, $MS\ m/z = 890.8\ [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **53-5A** (40 mg, 44.94 μ mol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下加入间氯过氧苯甲酸 (19.39 mg, 112.36 μ mol), 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **53-6A**。MS $m/z = 922.7\ [M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **3-10A** (17.27 mg, 108.46 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0 $^{\circ}$ C, 加入氢氧化钠 (4.34 mg, 108.46 μ mol, 60%纯度), 0 $^{\circ}$ C 下搅拌半小时, 加入化合物 **53-6A** (40 mg, 43.38 μ mol), 升温至 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **53-7A**。MS $m/z = 1001.8\ [M+H]^+$ 。

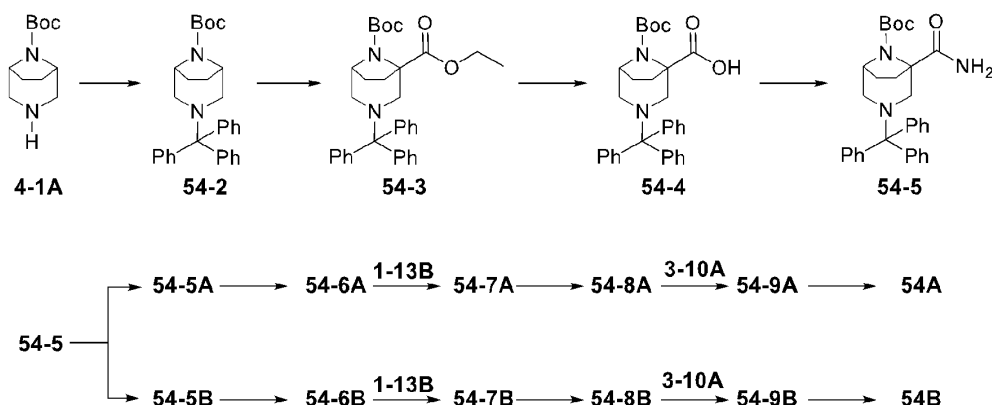
步骤 7

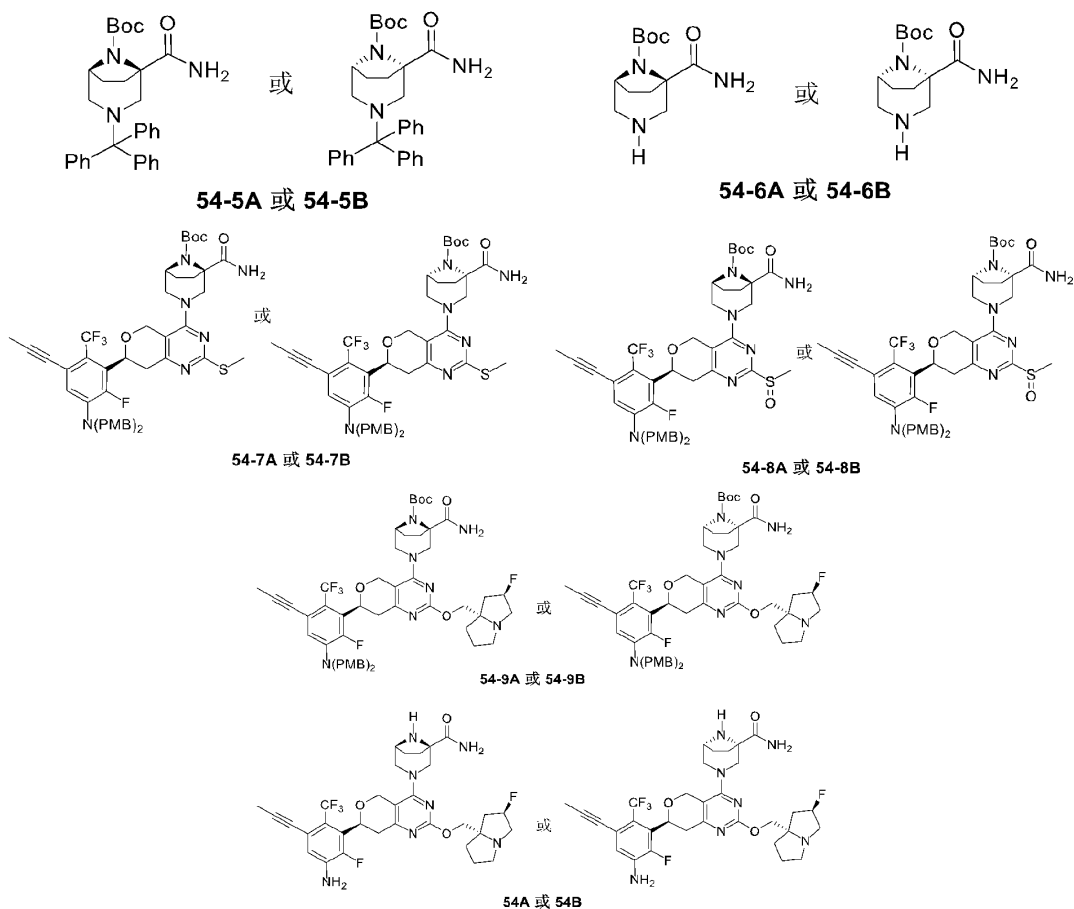
将化合物 **53-7A** (20 mg, 19.98 μ mol) 加入三氟乙酸 (4 mL) 中, 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250 * 19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):55%-70%), 干燥后得到化合物 **53A** 的甲酸盐。MS $m/z = 661.5\ [M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1.56H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 20.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 2H)。

步骤 8

参考步骤 **5-7**, 使用化合物 **53-5B** 为原料替换化合物 **53-5A**, 最终得到化合物 **53B** 的甲酸盐。MS $m/z = 661.5\ [M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 0.87H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.15 - 3.96 (m, 3H), 3.91 - 3.68 (m, 4H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 6H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。

实施例 54





步骤 1

将化合物 **4-1A** (5 g, 23.55 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 加入三乙胺 (9.53 g, 94.21 mmol), 三苯基氯甲烷 (7.22 g, 25.91 mmol), 25 °C 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **54-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49-7.47 (m, 6H), 7.27-7.23 (m, 6H), 7.15-7.12 (m, 3H), 4.15 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。

步骤 2

将化合物 **54-2** (200 mg, 0.44 mmol) 溶于无水乙醚 (5 mL), -40 °C 加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (77 mg, 0.66 mmol), -40 °C 反应 5 分钟, 再加入仲丁基锂 (0.858 mL, 0.66 mmol, 1.3M 正己烷溶液), -40 °C 反应 30 分钟。降温至 -70 °C, 缓慢加入氯甲酸乙酯 (96 mg, 0.88 mmol), -70 °C 反应 30 分钟。升温至室温后加饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **54-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48-7.46 (m, 6H), 7.27-7.23 (m, 6H), 7.15-7.11 (m, 3H), 4.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H)。

步骤 3

将化合物 **54-3** (240 mg, 0.46 mmol) 溶于水 (1 mL) 和乙醇 (2 mL), 加入氢氧化钾 (128 mg, 2.30 mmol), 110 °C 反应 16 小时。加入稀盐酸 (2 mL, 1 M) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **54-4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.44 (s,

1H), 7.41-7.29 (m, 12H), 7.18-7.14 (m, 3H), 3.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).

步骤 4

将化合物 **54-4** (120 mg, 0.24 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (70 mg, 0.36 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (55 mg, 0.36 mmol), 25 °C 反应 10 分钟, 加入氨水 (0.25 mL, 0.24 mmol), 25 °C 反应 2 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并减压浓缩, 得到化合物 **54-5**。MS $m/z = 498.4$ $[M+H]^+$ 。再进行制备 SFC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 氨甲醇-乙醇]; B%: 80%-20%), 得到化合物 **54-5A** 和化合物 **54-5B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AS-10 (4.6 mm I.D*150 mm L, 5 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05% 二乙胺)]; 梯度: 乙醇(0.05% 二乙胺) 5%-40%, 4 min), 化合物 **54-5A** 的 $R_t = 2.824$ min, ee 值 97.05%, MS $m/z = 498.4$ $[M+H]^+$; 化合物 **54-5B** 的 $R_t = 3.327$ min, ee 值 96.10%, MS $m/z = 498.4$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **54-5A** (0.036 g, 72.34 μ mol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 加入稀盐酸 (0.5 mL, 1M), 25 °C 反应 12 小时。减压浓缩, 得到化合物 **54-6A**, MS $m/z = 256.3$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **54-5B** 为原料替换化合物 **54-5A**, 得到化合物 **54-6B**。MS $m/z = 256.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **54-6A** (20 mg, 78.34 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (30.37 mg, 235.01 μ mol) 和中间体 **1-13B** (73.86 mg, 94.00 μ mol), 100 °C 反应 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相合并减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **54-7A**, MS $m/z = 891.3$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 6, 使用化合物 **54-6B** 为原料替换化合物 **54-6A**, 得到化合物 **54-7B**。MS $m/z = 891.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **54-7A** (45 mg, 50.51 μ mol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (8.72 mg, 50.51 μ mol, 85% 纯度), 氮气保护下 20 °C 搅拌反应 2 小时。加入饱和亚硫酸钠水溶液 (2 mL) 淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 洗涤, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 有机相分离后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6:1), 得到化合物 **54-8A**, MS $m/z = 907.3$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 7, 使用化合物 **54-7B** 为原料替换化合物 **54-7A**, 得到化合物 **54-8B**。MS $m/z = 907.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **3-10A** (11.85 mg, 74.42 μ mol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 0 °C 加入钠氢 (3.57 mg, 148.85 μ mol, 60% 纯度), 搅拌反应 0.5 小时, 向其中加入 **54-8A** (45.00 mg, 49.62 μ mol), 25 °C 反应 2 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **54-9A**。MS $m/z = 1002.8$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 8, 使用化合物 **54-8B** 为原料替换化合物 **54-8A**, 得到化合物 **54-9B**。MS $m/z = 1002.8$ $[M+H]^+$ 。

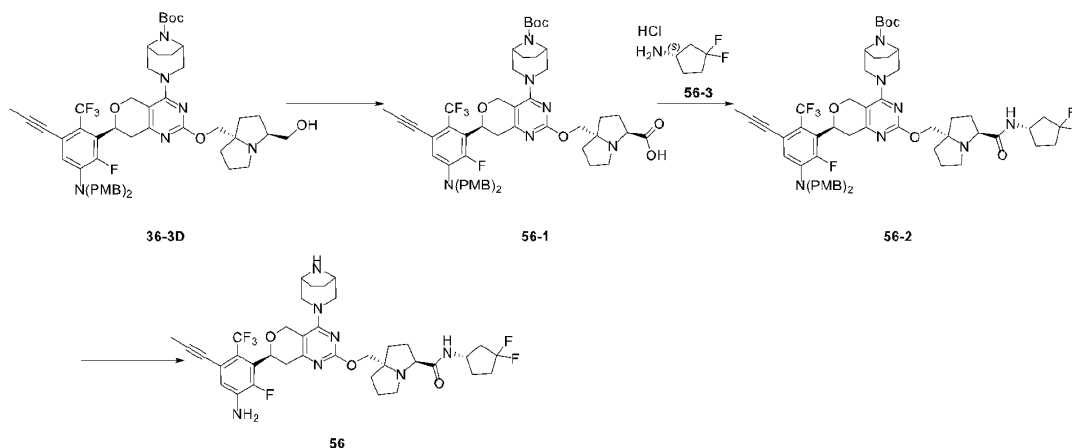
步骤 9

将化合物 **54-9A** (48 mg, 47.90 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]-乙腈; 梯度: (乙腈): 40%-75%, 干燥后得到化合物 **54A**。MS $m/z = 662.5$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.0$ Hz, 4.0 Hz,

1H), 2.64-2.46 (m, 2H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H)。

将化合物 **54-9B** (46 mg, 45.90 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 55%-70%), 干燥后得到化合物 **54B** 的甲酸盐。MS m/z = 662.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.38 (s, 0.41H), 6.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.12 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87-3.67 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.02 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.65-2.44 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 7H), 1.91-1.87 (m, 1H)。

实施例 56



步骤 1

称取化合物 **36-3D** (445 mg, 458.25 μmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (13 mL), 加入重铬酸吡啶盐 (1.38 g, 3.67 mmol), 室温搅拌 24 小时。加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水 (150 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩得化合物 **56-1**, 粗品直接用于下一步反应。MS m/z = 985.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

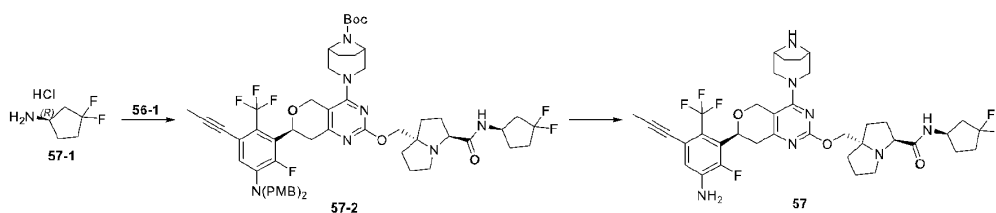
称取化合物 **56-1** (200 mg, 粗品), 加入二氯甲烷 (2.5 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (154.40 mg, 406.08 μmol), 二异丙基乙胺 (78.72 mg, 609.12 μmol), 加入 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐 (24.59 mg, 203.03 μmol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到 **56-2**。MS m/z = 1088.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **56-2** (95 mg, 87.30 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 30%-70%, 得到化合物 **56**。MS m/z = 748.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

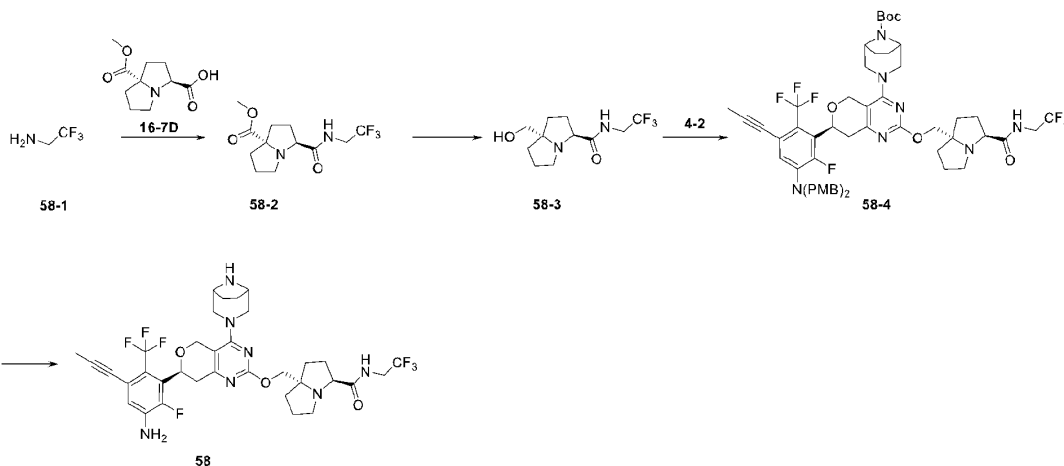
¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.32 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.03 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 8H), 1.79 - 1.64 (m, 3H)。

实施例 57



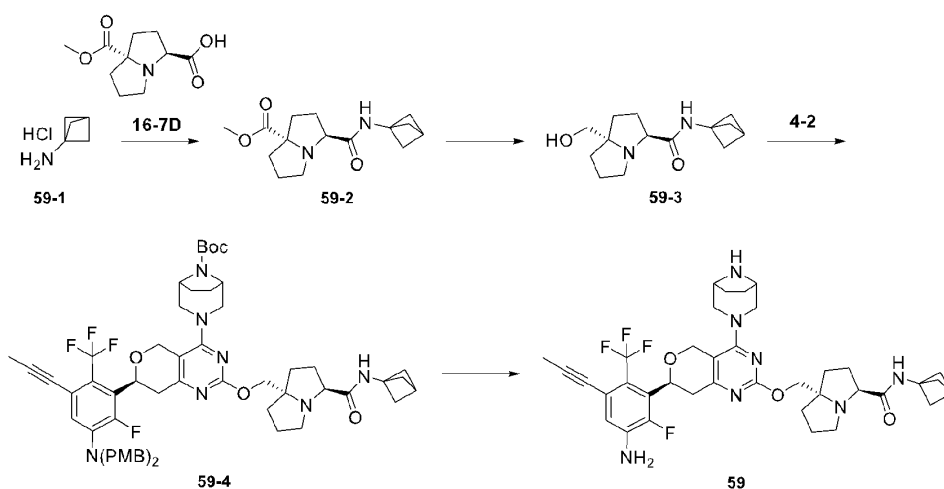
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 **57-1** 为原料替换化合物(*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **57** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):49%-69%), 干燥后得到化合物 **57**。MS m/z = 748.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 5H), 2.06 - 1.96 (m, 6H), 1.94 - 1.82 (m, 6H), 1.78 - 1.67 (m, 3H)。

实施例 58



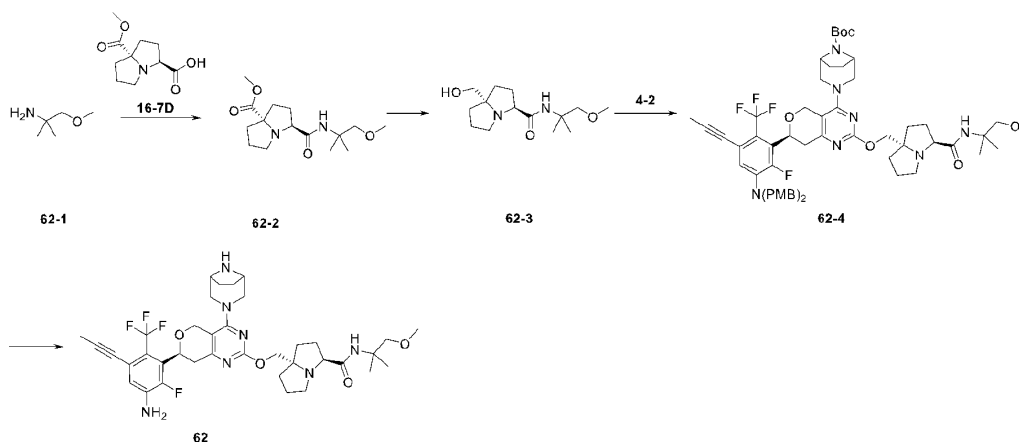
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **58-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **58** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **58**。MS m/z = 726.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 7H), 1.97 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)。

实施例 59



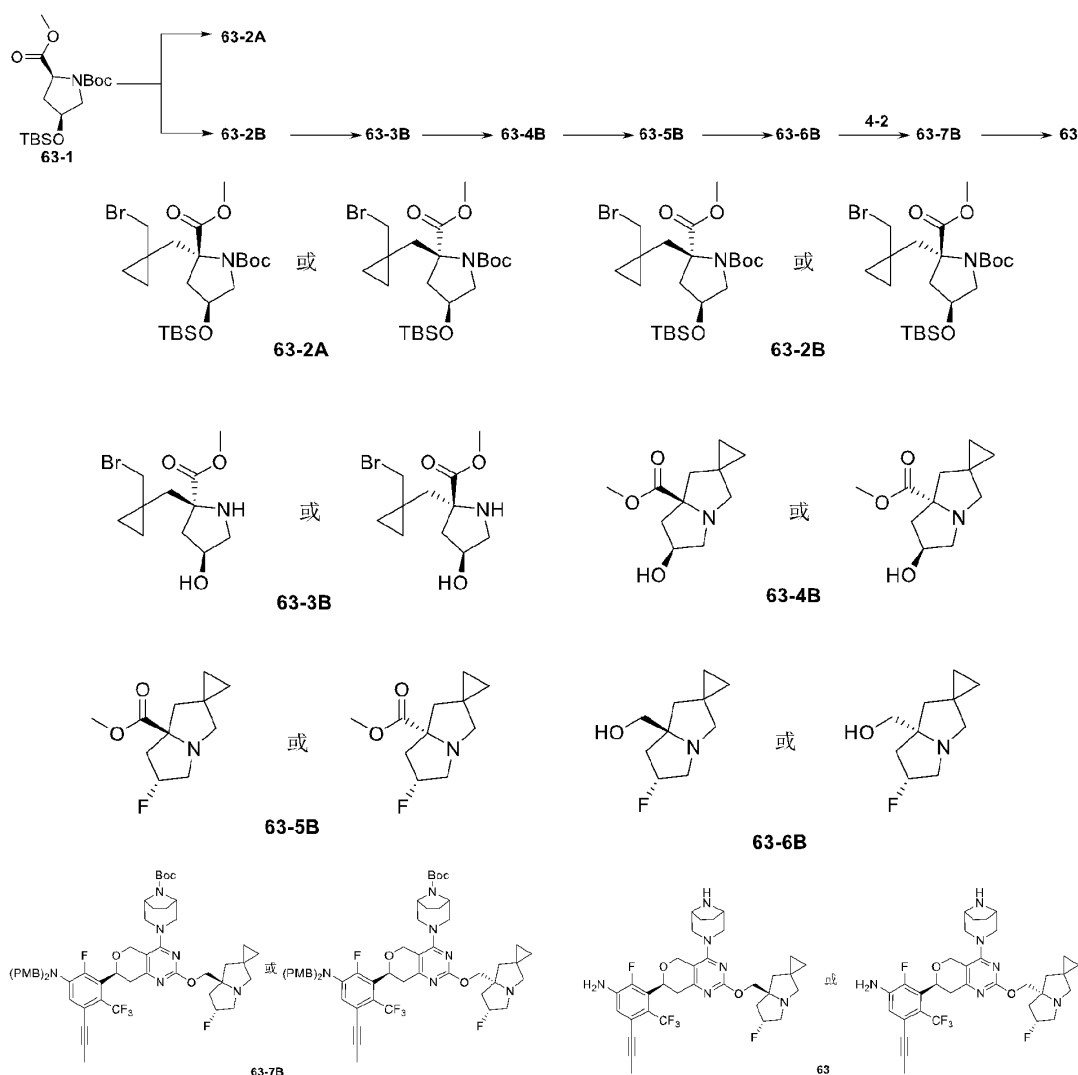
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **59-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **59** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **59**。MS m/z = 710.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 8H), 2.04 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.82 (m, 7H), 1.75 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 62



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)胺为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **62** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **62**。MS m/z = 730.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 6H), 1.95 - 1.79 (m, 7H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。

实施例 63



步骤 1

氮气保护下，在-70℃将双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液（3.49 g, 20.86 mmol）缓慢滴加到化合物 **63-1**（2.5 g, 6.95 mmol）的四氢呋喃（30 mL）溶液，-70℃反应1小时。-70℃条件下向反应液中滴加1,1-双-溴甲基环丙烷（4.75 g, 20.86 mmol），升温至25℃搅拌反应12小时。向其中加入饱和氯化铵水溶液（30 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50 mL*3）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯 = 5:1），得到化合物 **63-2A** 和化合物 **63-2B**。化合物 **63-2A**（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 = 8:1, R_f = 0.45）；化合物 **63-2B**（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 = 8:1, R_f = 0.5）。

化合物 **63-2A**：MS m/z = 507.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 5H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.37 (m, 9H), 0.96 - 0.91 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 9H), 0.76 - 0.71 (m, 1H), 0.65 - 0.46 (m, 2H), 0.18 - 0.00 (m, 6H)。

化合物 **63-2B**：MS m/z = 507.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.16 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.45 - 1.42 (m, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 - 0.51 (m, 4H), 0.05 (s, 6H)。

步骤 2

将化合物 **63-2B** (200 mg, 0.39 mmol) 溶解于二氯甲烷(2 mL)中, 然后加入氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (2 mL, 4M), 25 °C 搅拌反应 15 小时。将反应减压浓缩得到化合物 **63-3B** 的盐酸盐。MS m/z = 292.04 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **63-3B** (193 mg, 盐酸盐) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (270 mg, 1.95 mmol), 25 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到化合物 **63-4B**。MS m/z = 212.17 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **63-4B** (180 mg, 0.85 mmol) 溶于超干二氯甲烷 (5 mL) 中, -78 °C 下加入二乙胺基三氟化硫 (412.02 mg, 2.56 mmol), 氮气保护下 -78 °C 反应 4 小时。反应液用二氯甲烷 (30 mL) 和水 (10 mL) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **63-5B**。MS m/z = 214.14 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **63-5B** (30 mg, 0.14 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 中, 氮气保护下加入氢化铝锂 (10.69 mg, 0.28 mmol), 氮气保护下 25 °C 反应 0.5 小时。用水 (10 mL) 稀释反应液并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **63-6B**。MS m/z = 186.18 $[M+H]^+$ 。

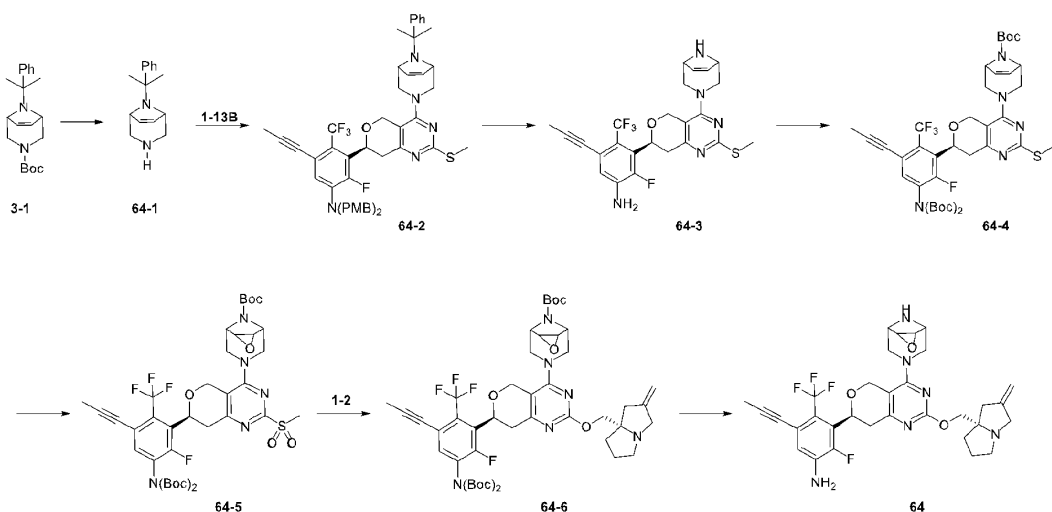
步骤 6

将化合物 **63-6B** (20 mg, 0.10 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 然后加入钠氢 (5.18 mg, 0.21 mmol, 60%纯度), 氮气保护下, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时, 然后向其中加入化合物 **4-2** (93 mg, 0.10 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 加毕, 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 然后用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经过柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **63-7B**。MS m/z = 985.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **63-7B** (15 mg, 0.03 mmol) 溶解于二氯甲烷 (1 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.1%盐酸)-乙腈];梯度: (乙腈):10%-40%, 干燥得到化合物 **63** 的盐酸盐。MS m/z = 645.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 5H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 4H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 4H), 0.88 (s, 4H)。

实施例 64

**步骤 1**

将化合物 **3-1** (2.0 g, 6.09 mmol) 溶于盐酸二氧六环 (20 mL, 4M) 中, 25 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **64-1**。MS $m/z = 229.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **64-1** (650 mg, 2.85 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 室温下加入化合物 **1-13B** (2.03 g, 2.59 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.0 g, 7.76 mmol), 升温至 100 °C 搅拌反应 2 小时。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得化合物 **64-2**。MS $m/z = 864.3 [M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **64-2** (1.34 g, 1.55 mmol) 溶于二氯甲烷 (18 mL) 中, 室温下加入三氟乙酸 (18 mL)。升温至 40 °C 搅拌反应 48 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **64-3**。MS $m/z = 506.3 [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **64-3** (900 mg, 1.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 室温下加入三乙胺 (900.74 mg, 8.90 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (43.50 mg, 356.06 μ mol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.36 g, 6.23 mmol)。室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **64-4**。MS $m/z = 806.4 [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **64-4** (170 mg, 210.95 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 25 °C 下加入间氯过氧苯甲酸 (214.13 mg, 1.05 mmol, 85% 纯度), 升温至 35 °C 搅拌反应 20 小时。用饱和亚硫酸钠 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **64-5**。MS $m/z = 854.5 [M+H]^+$ 。

步骤 6

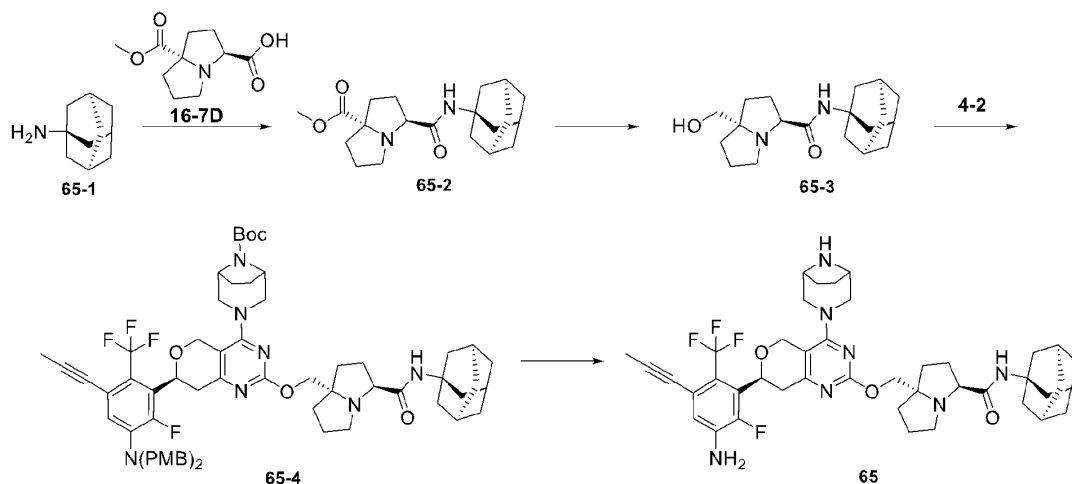
将化合物 **1-2** (20 mg, 130.53 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 0 °C 下加入钠氢 (7.83 mg, 195.80 μ mol, 60%), 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **64-5** (111.46 mg, 130.53 μ mol), 升温至 25 °C 搅拌反应 1.5 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得化合物 **64-6**。MS $m/z = 827.6 [M-100+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **64-6** (45 mg, 48.54 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.4 mL), 室温下搅拌反应 1.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: SunFire prep c18,

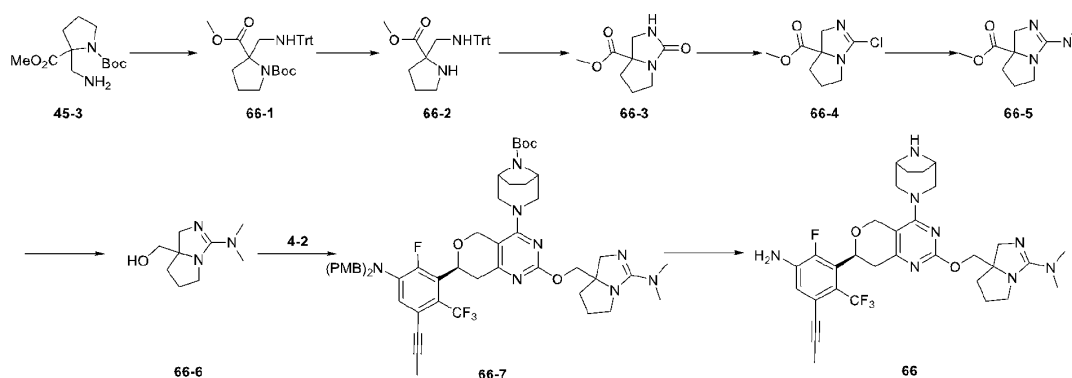
250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈): 50%-80%), 干燥后得到化合物 **64**。MS m/z = 627.31 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 4H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 1H)。

实施例 65



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **65-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **65** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):45%-72%), 干燥后得到化合物 **65**。MS m/z = 778.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 20.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 15H), 1.90 - 1.82 (m, 7H), 1.74 - 1.68 (m, 8H)。

实施例 66



步骤 1

称取化合物 **45-3** (4.2 g, 16.26 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL), 加入三乙胺 (1.65 g, 16.26 mmol, 2.27 mL), 冰浴下加入三苯基氯甲烷 (4.53 g, 16.26 mmol), 室温搅拌 12 小时, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石

油醚: 乙酸乙酯 = 9:1) 得到化合物 **66-1**。MS $m/z = 501.4 [M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **66-1** (6.3 g, 12.58 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL), 加入 2,6-二甲基吡啶 (2.70 g, 25.17 mmol, 2.92 mL), 冰浴下加入三氟甲磺酸三甲基硅酯 (4.20 g, 18.88 mmol), 0 °C 下反应 2 小时, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (100 mL*3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **66-2**。MS $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **66-2** (3 g, 7.49 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL), 加入三光气 (2.22 g, 7.49 mmol), 室温下反应 2 小时, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到粗品, 二次色谱分离 (Flash Spherical C18 色谱柱; [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):0%-20%) 得到化合物 **66-3**。MS $m/z = 185.1 [M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **66-3** (480 mg, 2.61 mmol) 溶于三氯氧磷 (5 mL), 80 °C 反应 2 小时, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **66-4**。MS $m/z = 203.1 [M+H]^+$ 。

步骤 5

称取化合物 **66-4** (194 mg, 粗品) 溶于乙腈 (5 mL), 加入碳酸钾 (395.65 mg, 2.88 mmol), 二甲胺 (129.48 mg, 2.88 mmol, 2M 四氢呋喃溶液), 80 °C 反应 12 小时, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1) 得到化合物 **66-5**。MS $m/z = 212.1 [M+H]^+$ 。

步骤 6

称取化合物 **66-5** (70 mg, 331.34 μmol) 溶于甲醇 (2 mL), 加入氯化锂 (28.09 mg, 662.69 μmol), 硼氢化钠 (25.07 mg, 662.69 μmol), 室温下反应 2 小时, 减压浓缩, 色谱分离 (Flash Spherical C18, 色谱柱; [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):0%-20%) 得到化合物 **66-6**。MS $m/z = 184.3 [M+H]^+$ 。

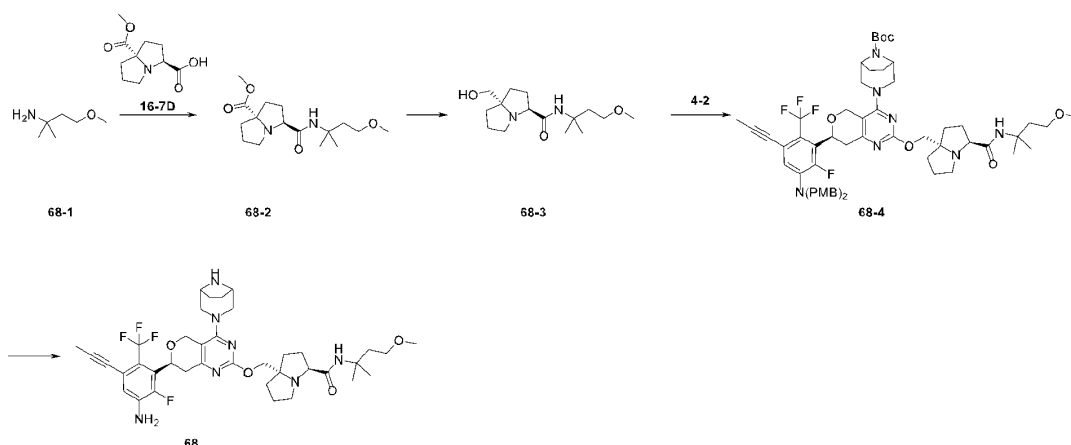
步骤 7

称取化合物 **66-6** (65 mg, 354.71 μmol), 加入无水四氢呋喃 (1 mL), 冰浴下加入氢氧化钠 (17.02 mg, 709.41 μmol , 60%), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (312.13 mg, 354.71 μmol), 室温反应 1 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应液, 乙酸乙酯 (5 mL*3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **66-7**。MS $m/z = 983.7 [M+H]^+$ 。

步骤 8

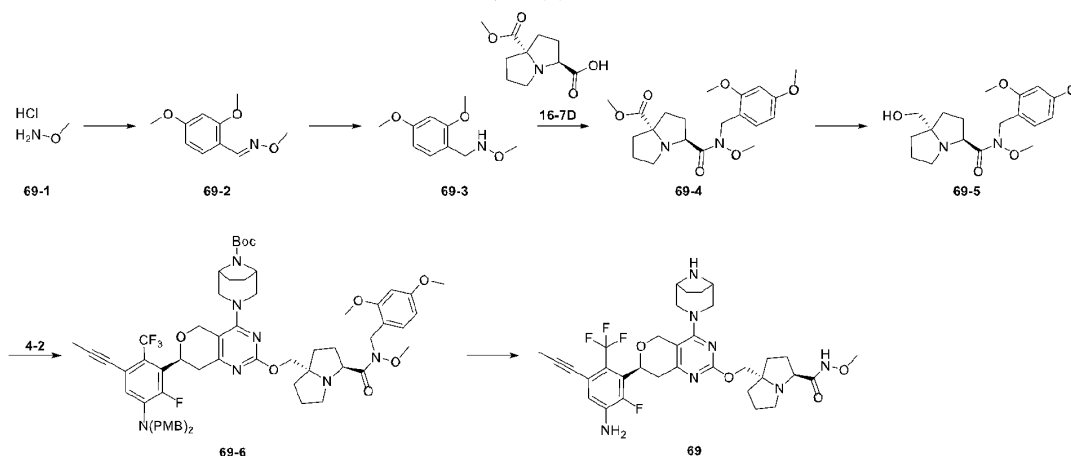
称取化合物 **66-7** (45 mg, 45.77 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: SunFire prep C18, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-70%), 得到化合物 **66** 的甲酸盐。MS $m/z = 643.5 [M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1.28H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 6H), 2.91 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.99 - 1.90 (m, 1H)。

实施例 68



参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **68-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **68** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **68**。MS m/z = 744.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 5H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 7H), 1.96 - 1.77 (m, 8H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.36 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。

实施例 69



步骤 1

将化合物 **69-1** (1.7 g, 20.46 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 和水 (12 mL) 中, 依次加入 2,4-二甲氧基苯甲醛 (2 g, 12.04 mmol) 和乙酸钠 (1.48 g, 18.05 mmol), 25 $^{\circ}C$ 搅拌反应 3 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **69-2**。MS m/z = 196.1 $[M+H]^+$ 。

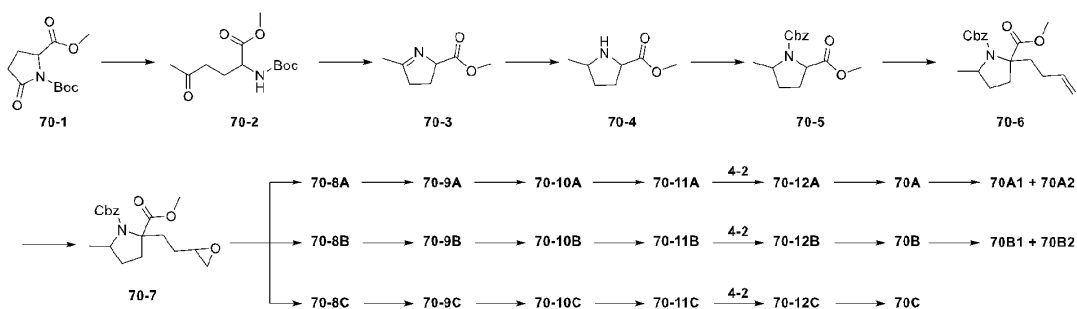
步骤 2

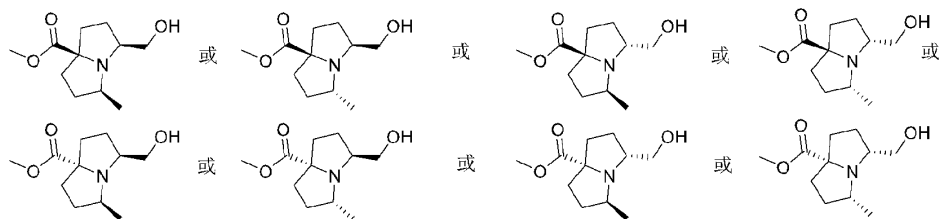
将化合物 **69-2** (1.00 g, 粗品) 溶于冰醋酸 (8 mL) 中, 加入氰基硼氢化钠 (644 mg, 10.25 mmol), 25 $^{\circ}C$ 搅拌反应 4 小时。加入 2 N 氢氧化钠溶液, 调节 pH = 9, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:2), 得到化合物 **69-3**。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm δ 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 3.84 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 3.37 (s, 3H)。

步骤 3

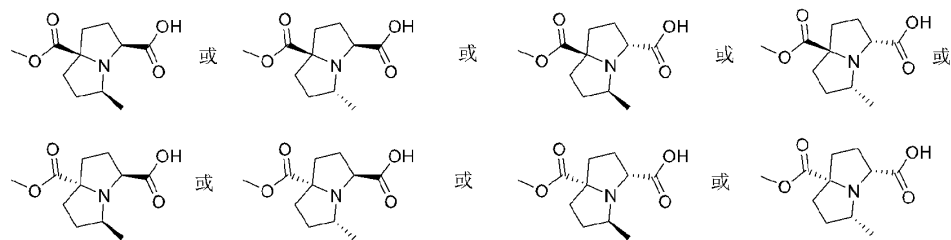
参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10, 以 **69-3** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **69** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-75%), 干燥后得到化合物 **69**。MS m/z = 674.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 1.93 (m, 11H), 1.85 - 1.65 (m, 4H)。

实施例 70

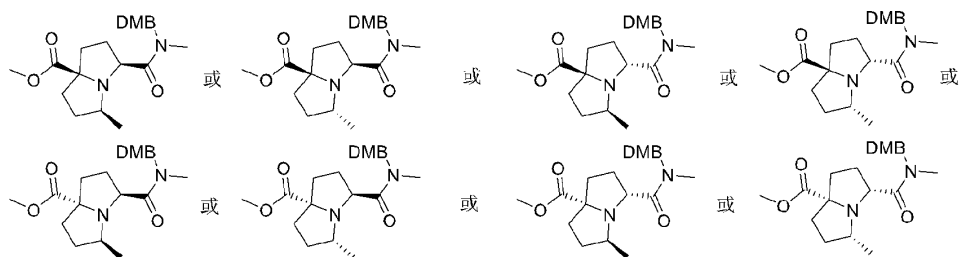




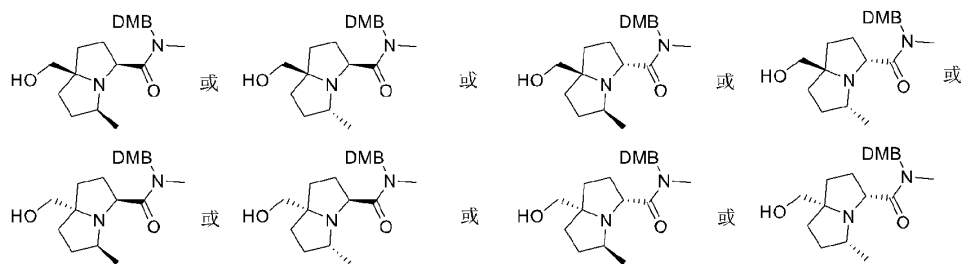
70-8A (8个异构体中的3个混合物) 或 **70-8B** (8个异构体中的2个混合物) 或 **70-8C** (8个异构体中的3个混合物)



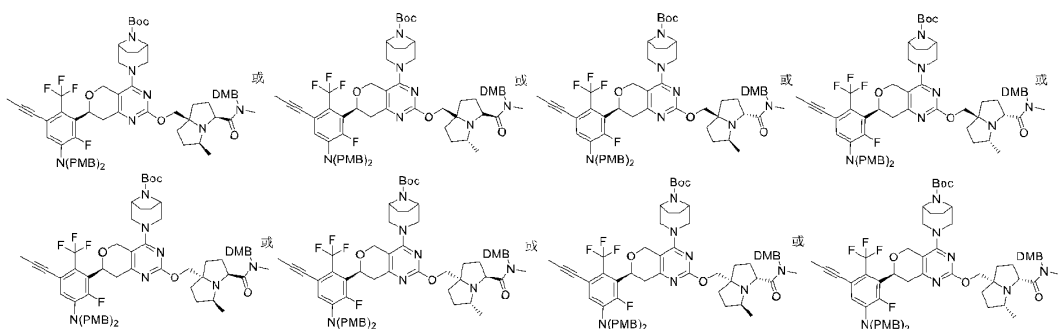
70-9A (8个异构体中的3个混合物) 或 **70-9B** (8个异构体中的2个混合物) 或 **70-9C** (8个异构体中的3个混合物)



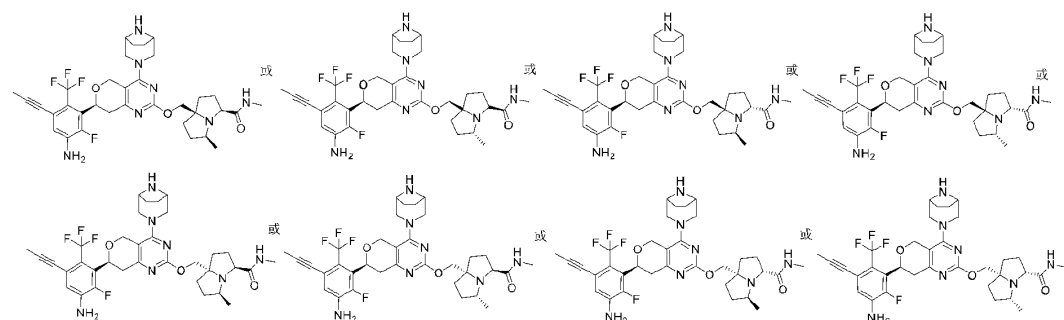
70-10A (8个异构体中的3个混合物) 或 **70-10B** (8个异构体中的2个混合物) 或 **70-10C** (8个异构体中的3个混合物)



70-11A (8个异构体中的3个混合物) 或 **70-11B** (8个异构体中的2个混合物) 或 **70-11C** (8个异构体中的3个混合物)



70-12A (8个异构体中的3个混合物) 或 70-12B (8个异构体中的2个混合物) 或 70-12C (8个异构体中的3个混合物)



70A1 (单一异构体) 或 70A2 (3个异构体混合物) 或 70B1 (单一异构体) 或 70B2 (2个异构体混合物) 或 70-C (3个异构体混合物)

步骤 1

将化合物 **70-1** (2.00 g, 8.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 0 °C 下缓慢滴加甲基溴化镁溶液 (3.56 mL, 12.69 mmol, 3 M 四氢呋喃溶液), 升温至 25 °C 搅拌反应 12 小时。0 °C 下加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1), 得到化合物 **70-2**。MS m/z = 160.3 [M-Boc+H]⁺。

步骤 2

将化合物 **70-2** (4.00 g, 15.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入三氟乙酸 (5 mL), 25 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品 **70-3**。MS m/z = 142.1 [M+H]⁺。

步骤 3

将化合物 **70-3** (120 mg, 粗品) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中, 加入钯/碳 (12 mg, 10%纯度), 在氢气 (15 psi) 氛围下 25 °C 搅拌反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 **70-4**。MS m/z = 144.1 [M+H]⁺。

步骤 4

将化合物 **70-4** (120 mg, 0.84 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入碳酸钾 (173 mg, 1.26 mmol), 降温至 0 °C, 缓慢滴加氯甲酸苄酯 (172 mg, 1.01 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 2 小时。加入冰水 (1 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **70-5**。MS m/z = 278.3 [M+H]⁺。

步骤 5

将化合物 **70-5** (150 mg, 0.54 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 °C 下加入双三甲基硅基胺基锂 (0.65 mL, 0.65 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液), 0 °C 搅拌反应 30 分钟。接着缓慢滴加 4-溴-1-丁烯 (88 mg, 0.65 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 6 小时。加入饱和氯化铵溶液 (2 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30:1), 得到化合物 **70-6**。MS m/z = 332.2 [M+H]⁺。

步骤 6

将化合物 **70-6** (500 mg, 1.51 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 °C 下缓慢加入间氯苯甲酸 (781 mg, 4.53 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 6 小时。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **70-7**。MS m/z = 348.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **70-7** (1.60 g, 4.61 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 加入钨/碳 (100 mg, 10%纯度), 在氢气 (15 psi) 氛围下搅拌反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **70-8A** (8 个异构体中的任何 3 个混合物) (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, R_f = 0.6) 和 **70-8B** (8 个异构体中的任何 2 个混合物) (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, R_f = 0.5) 和 **70-8C** (8 个异构体中的任何 3 个混合物) (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, R_f = 0.2)。MS m/z = 214.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 8

将化合物 **70-8A** (180 mg, 843.99 μ mol) 溶于 4 mL 混合溶剂 (乙腈: 水 = 100:0.75) 中, 0 °C 下加入高碘酸 (534.39 mg, 2.34 mmol) 和三氧化铬 (28.13 mg, 281.33 μ mol), 升温至 25 °C 搅拌反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **70-9A**。MS m/z = 228.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 8, 使用化合物 **70-8B** 或 **70-8C** 为原料替换化合物 **70-8A**, 分别得到化合物 **70-9B**, MS m/z = 228.1 $[M+H]^+$ 或化合物 **70-9C**, MS m/z = 228.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 9

将化合物 **70-9A** (200 mg, 0.80 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (227 mg, 1.76 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (435 mg, 1.14 mmol) 和 1-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基甲胺 (160 mg, 0.80 mmol), 25 °C 搅拌反应 6 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **70-10A**。MS m/z = 391.3 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 9, 使用化合物 **70-9B** 或 **70-9C** 为原料替换化合物 **70-9A**, 分别得到化合物 **70-10B**, MS m/z = 391.3 $[M+H]^+$ 或化合物 **70-10C**, MS m/z = 391.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 10

将化合物 **70-10A** (200.00 mg, 0.51 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 0 °C 下加入甲醇钠 (55 mg, 1.02 mmol) 和硼氢化钠 (194 mg, 5.12 mmol), 升温至 60 °C 搅拌反应 16 小时。加入十水合硫酸钠 (1.0 g) 淬灭反应, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **70-11A**。MS m/z = 363.3 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 10, 使用化合物 **70-10B** 或 **70-10C** 为原料替换化合物 **70-10A**, 分别得到化合物 **70-11B**, MS m/z = 363.3 $[M+H]^+$ 或化合物 **70-11C**, MS m/z = 363.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 11

将化合物 **70-11A** (40.28 mg, 111.12 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL) 中, 0 °C 下加入氢化钠 (4.44 mg, 185.19 μ mol, 60%), 升温至 25 °C 搅拌反应 1 小时。加入化合物 **4-2** (80 mg, 92.60 μ mol), 25 °C 继续搅拌反应 4 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (100%乙酸乙酯), 得到化合物 **70-12A**。MS m/z = 1162.8 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 11, 使用化合物 **70-11B** 或 **70-11C** 为原料替换化合物 **70-11A**, 分别得到化合物 **70-12B**, MS m/z = 1162.8 $[M+H]^+$ 或化合物 **70-12C**, MS m/z = 1162.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 12

将化合物 **70-12A** (30 mg, 25.81 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到 **70A** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-35%), 干燥后分别得到化合物 **70A1** (单一异构体) 的甲酸盐和 **70A2** (3 个异构体混合物) 的甲酸盐。HPLC 分析方法 (色谱柱: Agilent InfinityLab

Poroshell 120 EC-C18 4.6*100mm 2.7um; 流动相 A: 90% (5 mM 磷酸二氢钾水溶液) - 10%乙腈; 流动相 B: 90%乙腈 - 10%水; 梯度: B%: 0 - 85%, 9 分钟; 化合物 **70A1**, Rt=5.792 分钟; 化合物 **70A2**, Rt=6.000 分钟 (peak 1) + 6.089 分钟 (peak 2) + 11.8 分钟 (peak 3)。

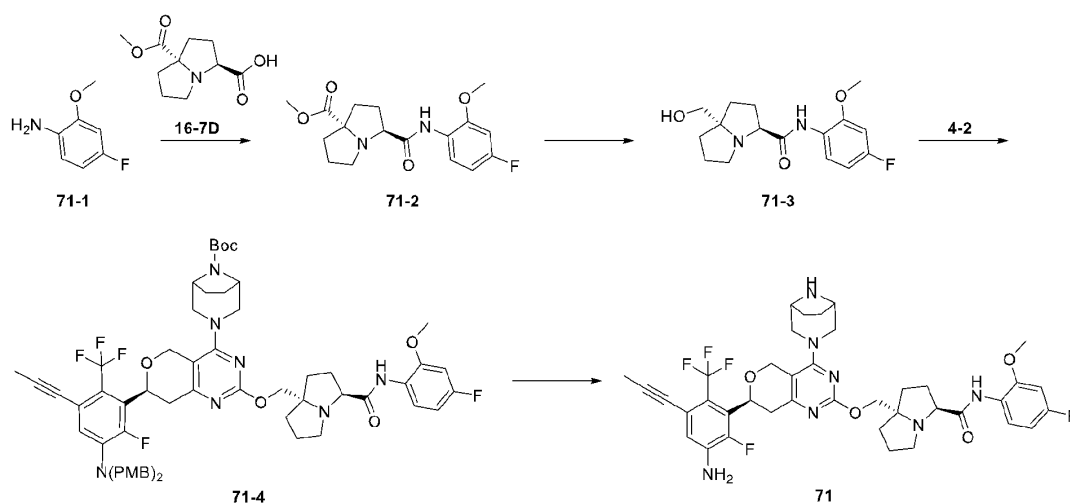
化合物 **70A1** (单一异构体): MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.22 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 10H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。化合物 **70A2** (3 个异构体混合物): MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2.98H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 6H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.76 - 2.75 (m, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 11H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.13 - 1.10 (m, 3H)。

将化合物 **70-12B** (40 mg, 34.41 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}C$ 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到 **70B** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters SunFire, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):12%-28%), 干燥后分别得到化合物 **70B1** (单一异构体) 的甲酸盐和 **70B2** (2 个异构体混合物) 的甲酸盐。HPLC 分析方法 (色谱柱: Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4.6*100mm 2.7um; 流动相 A: 90% (5 mM 磷酸二氢钾水溶液) - 10%乙腈; 流动相 B: 90%乙腈 - 10%水; 梯度: B%: 0 - 85%, 9 分钟); 化合物 **70B1**, Rt=3.517 分钟; 化合物 **70B2**, Rt=3.524 分钟 (peak 1) + 3.550 分钟 (peak 2)。

化合物 **70B1** (单一异构体): MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1.21H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 20.0, 12.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.24 (dd, $J = 20.0, 12.0$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 3H), 2.02 (s, 5H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.54 (q, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。化合物 **70B2** (2 个异构体混合物): MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.19 - 5.16 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.38 - 4.13 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.74 - 2.73 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 7H), 1.89 - 1.66 (m, 5H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 3H)。

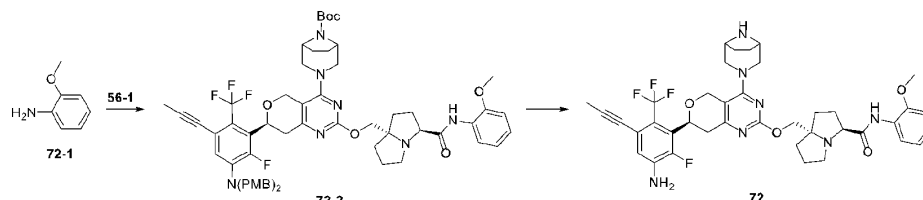
将化合物 **70-12C** (28 mg, 24.09 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}C$ 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):35%-80%), 干燥后得到化合物 **70C** (3 个异构体混合物)。MS $m/z = 672.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 9H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。

实施例 71



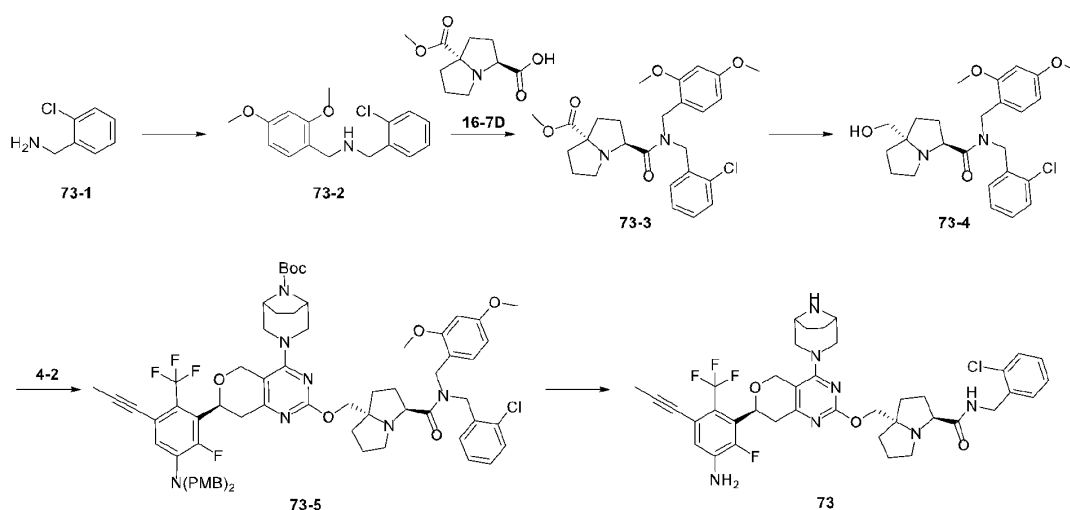
参考实施例 **16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **71-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **71** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18 250 * 19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 60%-80%), 干燥后得到化合物 **71**。MS m/z = 768.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.69 (m, 12H), 1.61 - 1.52 (m, 1H)。

实施例 72



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **72-1** 为原料替换化合物 (*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **72** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 55%-80%), 干燥后得到化合物 **72**。MS m/z = 750.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 9H), 1.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 1H)。

实施例 73



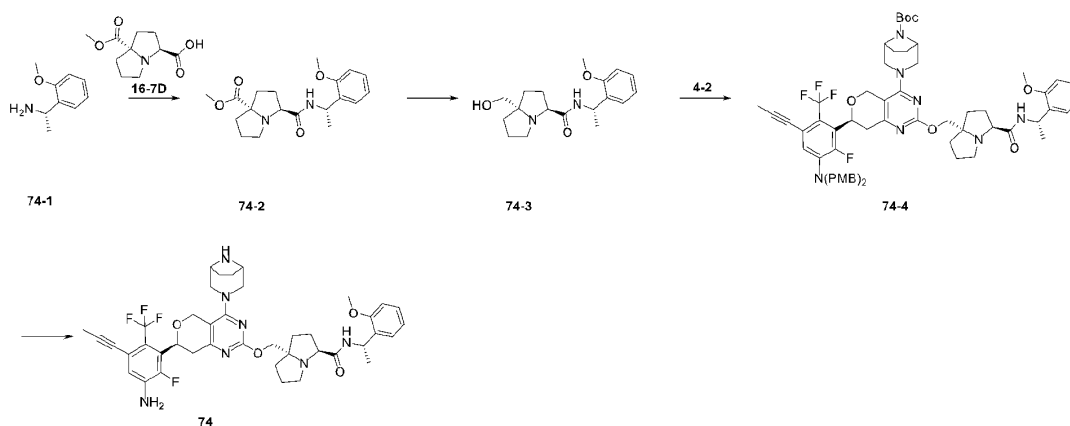
步骤 1

将化合物 **73-1** (1 g, 7.06 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 加入 2,4-二甲氧基苯甲醛 (1.41 g, 8.47 mmol), 氰基硼氢化钠 (1.33 g, 21.19 mmol) 和醋酸 (42.41 mg, 706.23 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 柱层析分离 (甲醇: 二氯甲烷 = 1:20), 得到化合物 **73-2**。MS m/z = 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **73-2** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **73** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm ; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 35%-70%), 干燥后得到化合物 **73**。MS m/z = 768.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.41 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 5H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

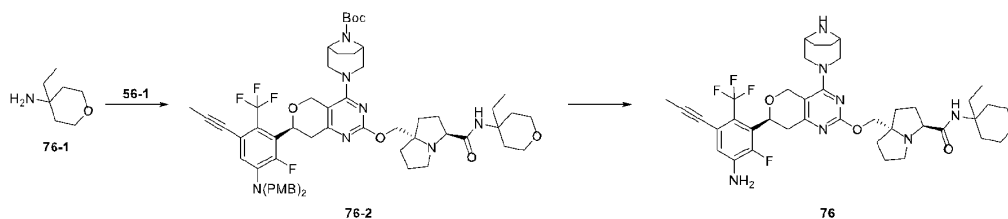
实施例 74



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **74-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到

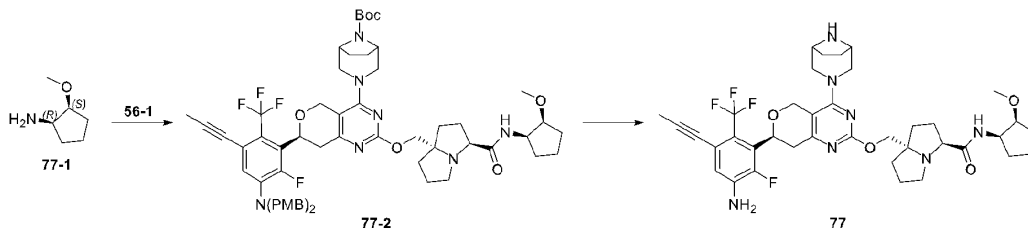
化合物 **74** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-70%), 干燥后得到化合物 **74**。MS m/z = 778.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 4H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 7H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.42 (d, J = 4.0 Hz, 3H)。

实施例 76



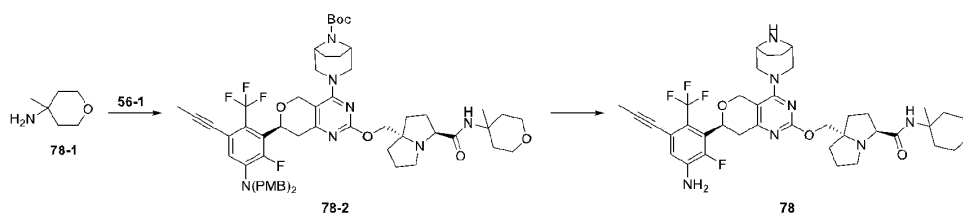
参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **76-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **76** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-70%), 干燥后得到化合物 **76**。MS m/z = 756.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.54 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 4H), 2.05 - 1.83 (m, 12H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 0.86 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

实施例 77



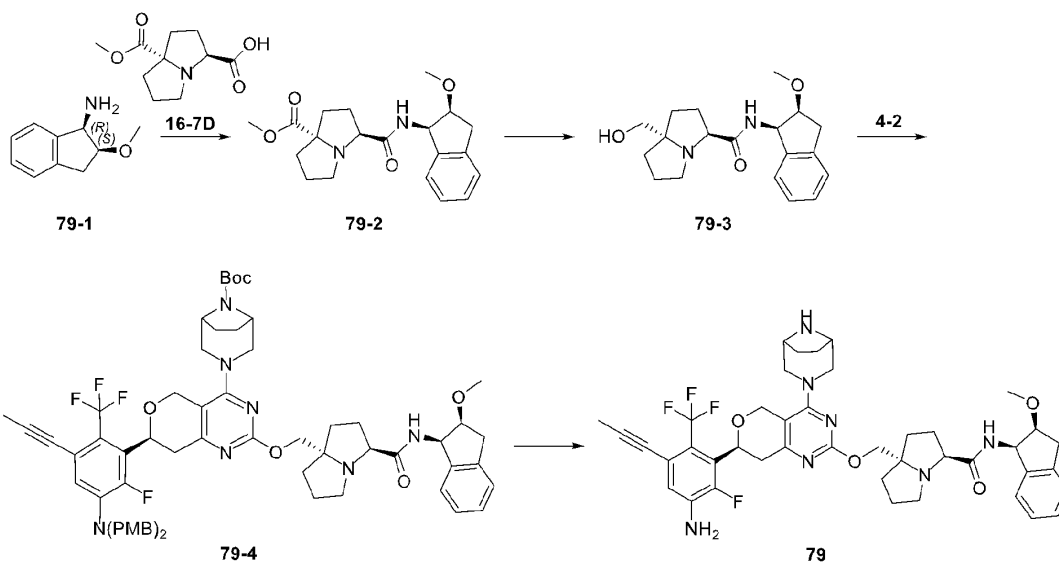
参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **77-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **77** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-70%), 干燥后得到化合物 **77**。MS m/z = 742.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 20.0, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 10H), 1.88 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)。

实施例 78



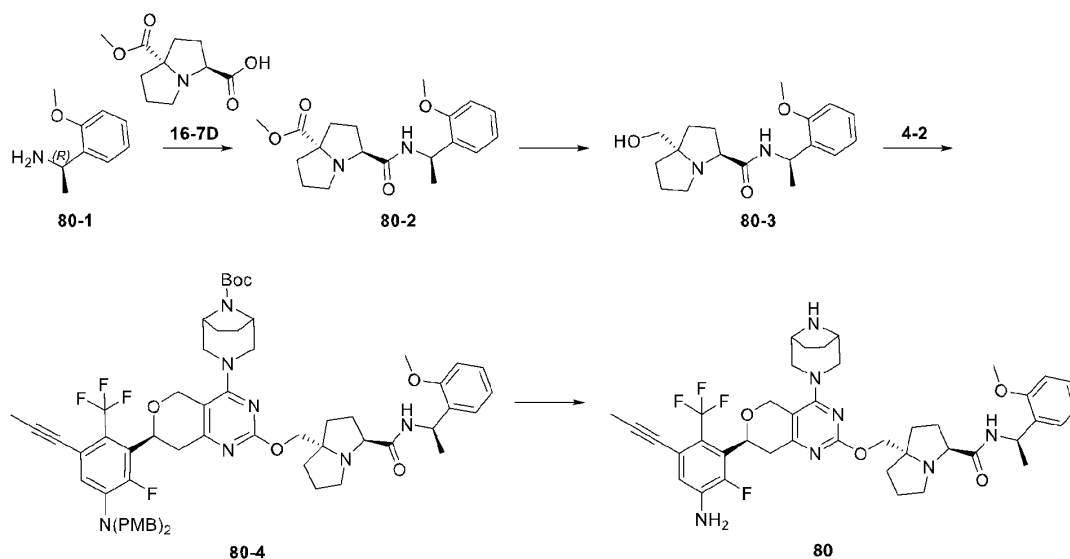
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **78-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **78** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):28%-36%), 干燥后得到化合物 **78**。MS m/z = 742.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 4H), 2.03 - 1.99 (m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 5H), 1.83 (s, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

实施例 79



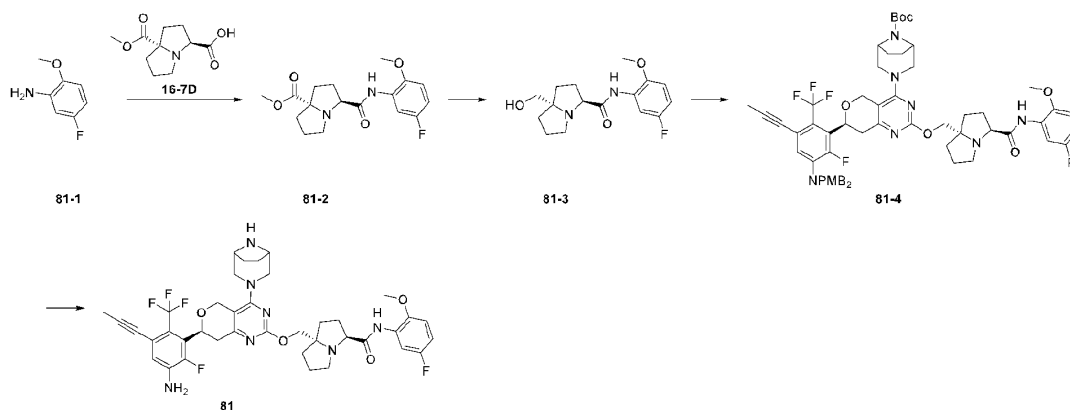
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **79-1** 为原料替换化合物 N-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **79** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-90%), 干燥后得到化合物 **79**。MS m/z = 790.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.23 - 7.08 (m, 4H), 6.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.61 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 4.19 - 3.83 (m, 5H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.24 - 2.99 (m, 5H), 2.85 - 2.43 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 9H), 1.80 - 1.54 (m, 4H)。

实施例 80



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **80-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **80** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-70%), 干燥后得到化合物 **80**。MS $m/z = 778.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.32 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 5.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 5H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

实施例 81

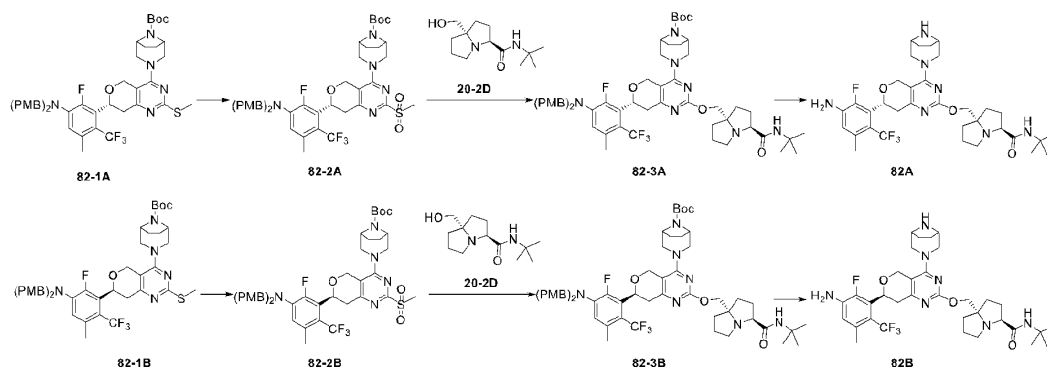


步骤 1

参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **81-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **81** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **81**。MS $m/z = 768.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.27

- 3.20 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 5H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.81 (s, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H).

实施例 82



步骤 1

在 0 °C 下将间氯过氧苯甲酸 (344.96 mg, 1.70 mmol, 85%纯度) 缓慢加到化合物 **82-1A** (700 mg, 0.85 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 升温至 25 °C 反应 1 小时。向反应液加入 5% 硫代硫酸钠溶液 (4 mL), 用二氯甲烷 (10 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1), 得化合物 **82-2A**。MS $m/z = 856.5$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用化合物 **82-1B** 为原料替换化合物 **82-1A**, 得到化合物 **82-2B**。MS $m/z = 856.5$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

0 °C 下将氢化钠 (25.72 mg, 0.64 mmol, 60%纯度) 缓慢加到化合物 **20-2D** (30.89 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。0 °C 搅拌反应 0.5 小时。然后将化合物 **82-2A** (110 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液加入到上述体系中, 升温至 25 °C 继续搅拌 1 小时。向体系中加入饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (6 mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得化合物 **82-3A**。MS $m/z = 1016.7$ $[M+H]^+$ 。

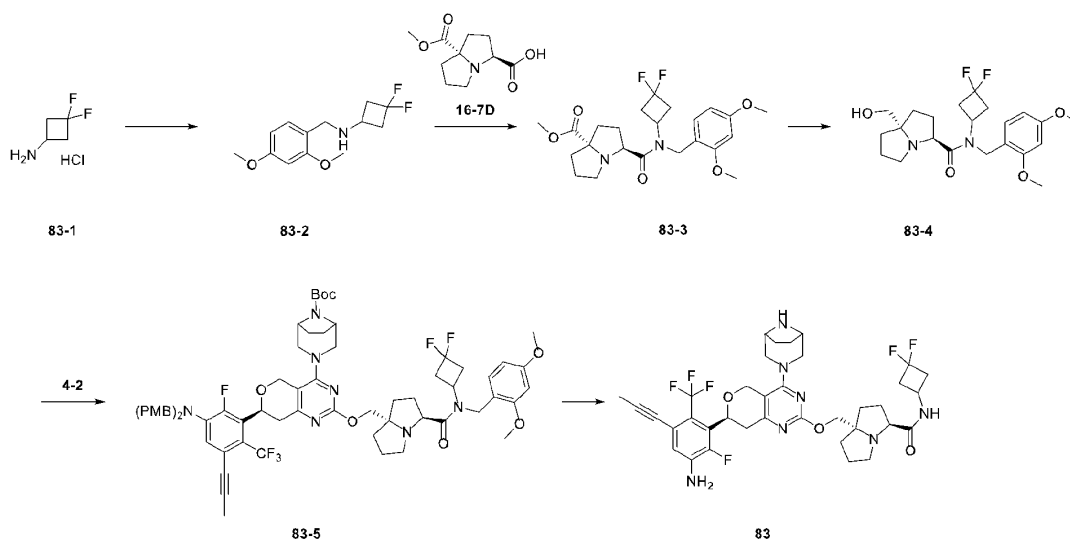
参考步骤 2, 使用化合物 **82-2B** 为原料替换化合物 **82-2A**, 得到化合物 **82-3B**。MS $m/z = 1016.7$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **82-3A** (105 mg, 0.11 mmol) 加入到三氟乙酸 (5 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩后, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; (乙腈): 40%-70%), 干燥得到化合物 **82A**。MS $m/z = 676.5$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 7H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

将化合物 **82-3B** (120 mg, 0.11 mmol) 加入到三氟乙酸 (5 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩后, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; (乙腈): 40%-70%), 干燥后得到化合物 **82B**。MS $m/z = 676.5$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 3H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 7H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

实施例 83



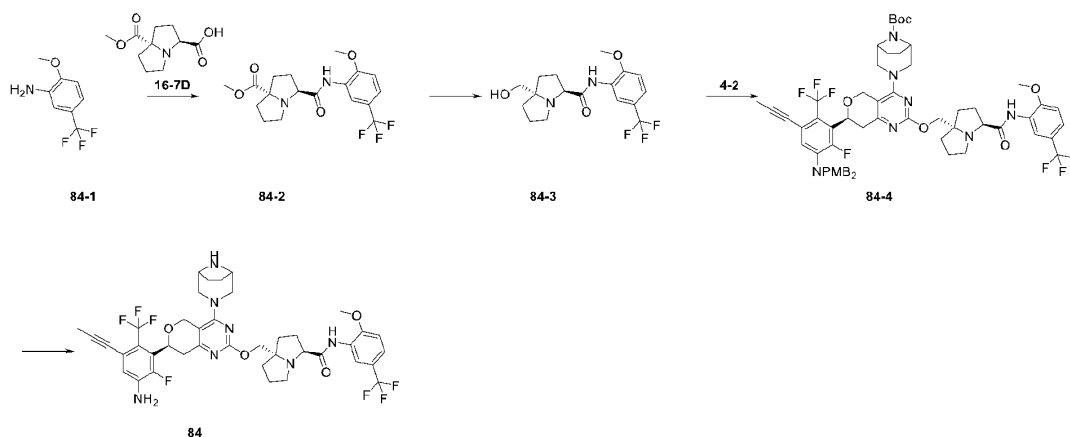
步骤 1

称取化合物 **83-1** (100 mg, 696.56 μ mol), 加入甲醇 (1 mL), 在冰浴下加入 2,4-二甲氧基苯甲醛 (104.17 mg, 626.90 μ mol), 搅拌 0.5 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (87.55 mg, 1.39 mmol), 反应室温搅拌 15 小时。加水 (3 ml) 淬灭, 乙酸乙酯 (2 ml*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3 ml*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 15:1) 纯化得到 **83-2**, MS m/z = 258.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

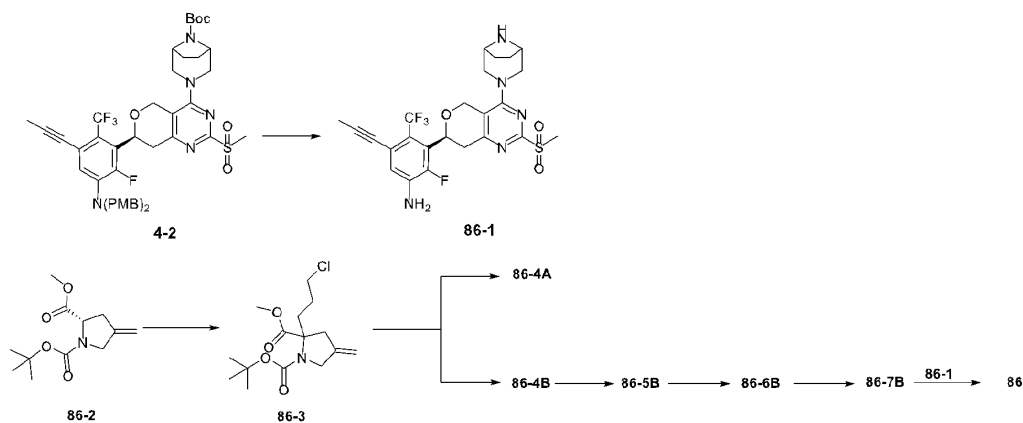
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **83-2** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **83** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **83**。MS m/z = 734.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.67 - 6.64 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.09 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.99 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 6H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)。

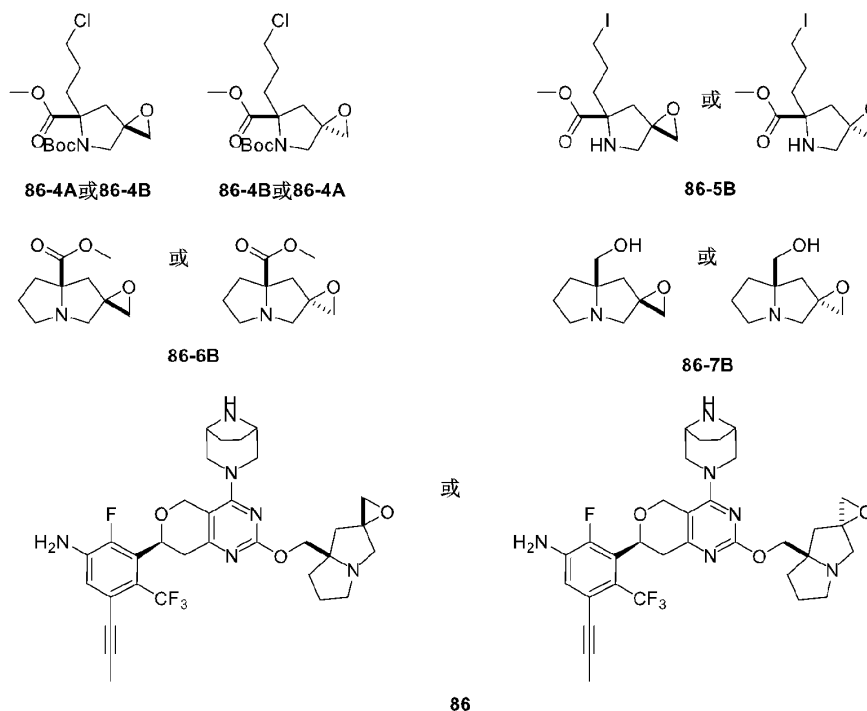
实施例 84



参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **84-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **84** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **84**。MS m/z = 818.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 4H)。

实施例 86



**步骤 1**

将化合物 **4-2** (100 mg, 113.64 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.2 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (5 mL) 溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (10 mL * 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **86-1**。MS $m/z = 540.4$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

称取化合物 **86-2** (1 g, 4.15 mmol), 加入无水四氢呋喃 (15 mL) 溶液, 氮气置换保护下降温至 -70 $^{\circ}\text{C}$, 加入六甲基二硅基氨基锂 (8.3 mL, 8.30 mmol, 1M 四氢呋喃溶液), 搅拌 0.5 小时后再加入 1-氯-3-碘丙烷 (1.27 g, 6.22 mmol), -70 $^{\circ}\text{C}$ 反应两小时。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mL * 3), 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到化合物 **86-3**。MS $m/z = 318.3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

称取化合物 **86-3** (40 mg, 126.18 μmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL), 加入间氯过氧苯甲酸 (43.40 mg, 252.36 μmol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30:1) 得到化合物 **86-4A** (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1, $R_f = 0.45$), MS $m/z = 334.3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 和化合物 **86-4B** (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1, $R_f = 0.40$), MS $m/z = 334.3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 4

称取化合物 **86-4B** (1 g, 3.00 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入三甲基碘硅烷 (899.14 mg, 4.49 mmol), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。反应液直接浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 1:10), 得到化合物 **86-5B**。MS $m/z = 326.1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 5

称取化合物 **86-5B** (100 mg, 429.18 μmol), 加入乙腈 (3 mL), 加入碳酸钾 (118.4 mg, 858.36 μmol), 60 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时。反应液直接浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **86-6B**。MS $m/z = 198.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 6

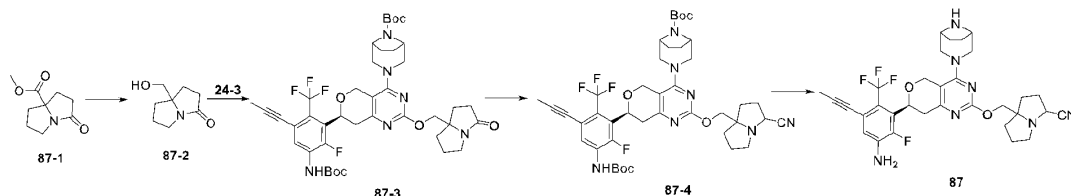
称取化合物 **86-6B** (100 mg, 0.51 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (3 mL) 溶液, 降温至 -40 $^{\circ}\text{C}$,

加入四氢铝锂 (0.41 mL, 1.02 mmol, 2.5 M 四氢呋喃溶液), -40 °C 反应 15 分钟。加入二氯甲烷 (5 mL) 稀释, 0 °C 条件下向反应液中加入水 (0.2 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (0.2 mL) 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩, 得到化合物 **86-7B**。MS m/z = 170.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **86-7B** (30 mg, 176.47 μ mol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 0 °C 加入氢化钠 (10 mg, 60%纯度), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 再加入 **86-1** (95 mg, 176.47 μ mol), 室温搅拌 1 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (6 mL*5), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-70%), 干燥后得到化合物 **86**。MS m/z = 629.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 3H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 6H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.74 - 1.59 (m, 1H)。

实施例 87



步骤 1

将化合物 **87-1** (800 mg, 4.37 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下冷却到 0 °C, 然后向其中加入硼氢化锂 (190.25 mg, 8.73 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 4 小时。加入水 (8 mL) 淬灭反应, 过滤, 滤饼用乙腈 (20 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **87-2**。MS m/z = 156.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **87-2** (150 mg, 966.53 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (8 mL) 中, 冷却到 0 °C, 缓慢加入氢化钠 (46.39 mg, 1.93 mmol, 60%纯度), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **24-3** (489.69 mg, 676.57 μ mol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。加入水 (4 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **87-3**。MS m/z = 815.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

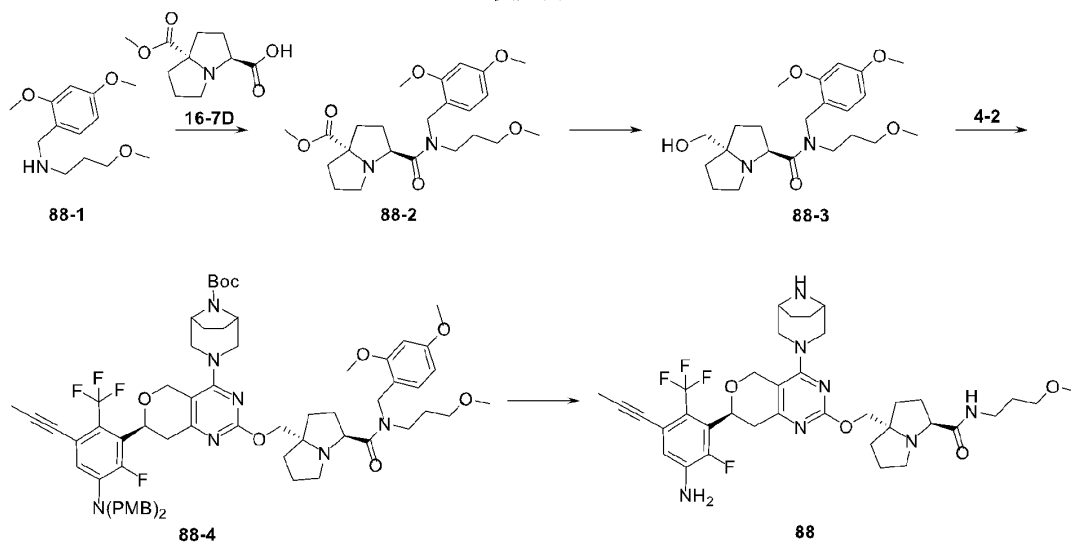
将化合物 **87-3** (500 mg, 613.60 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却到 0 °C, 缓慢加入 LDBIPA (二异丁基异丙基氢化铝锂) (10 mL, 0.44 M 四氢呋喃溶液), 升温至 25 °C 搅拌反应 8 小时。通过薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 检测, 原料消失后缓慢加入三甲基氰硅烷 (304.36 mg, 3.07 mmol), 25 °C 继续搅拌反应 4 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **87-4**。MS m/z = 826.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **87-4** (80 mg, 96.87 μ mol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温下加入三甲基碘硅烷 (96.91 mg, 484.33 μ mol), 升温至 50 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18 250 * 19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-85%), 减压浓缩得到化合物 **87**。MS m/z = 626.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J

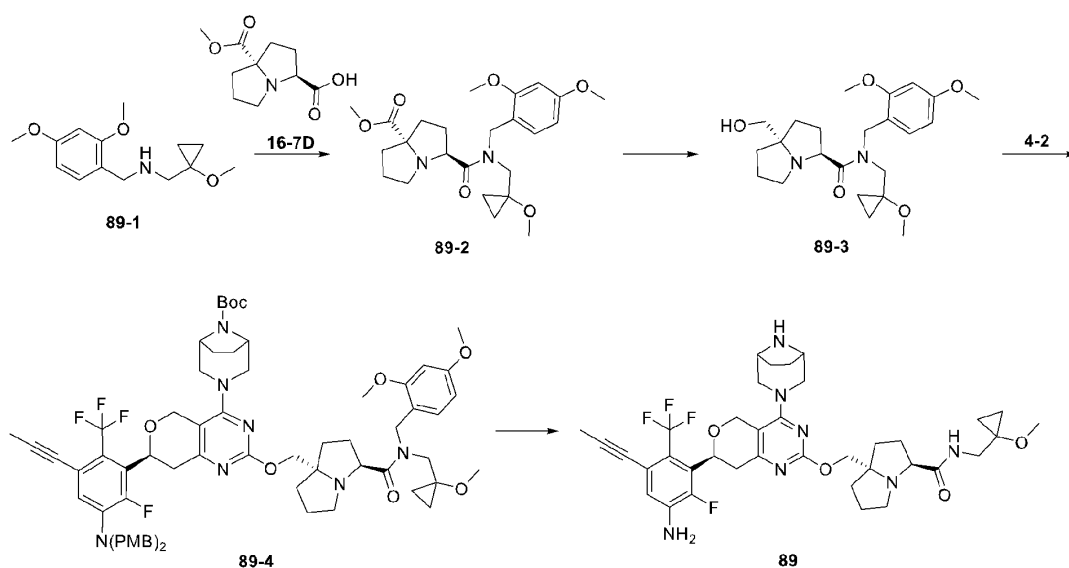
= 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.43 - 1.93 (m, 11H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 88



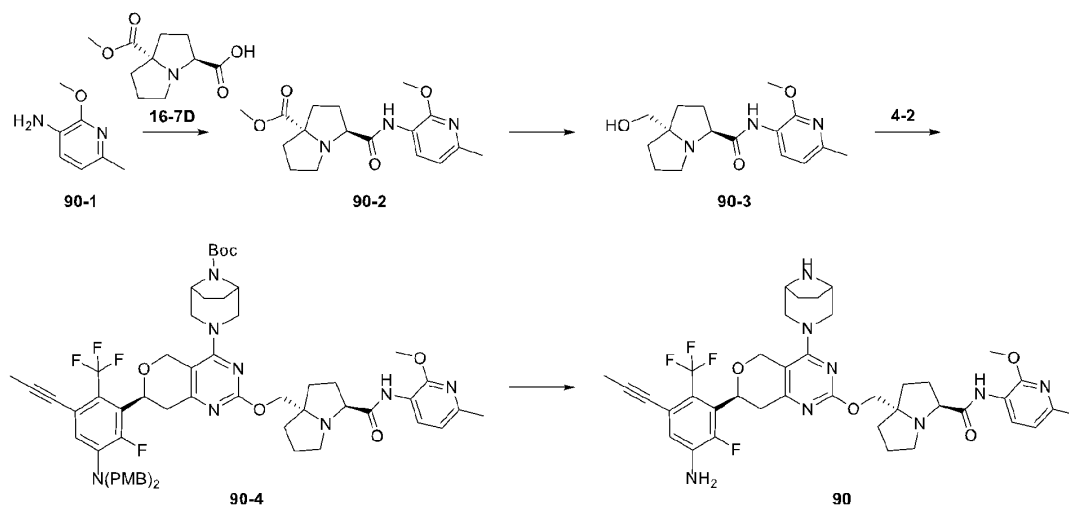
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **88-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **88** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **88**。MS m/z = 716.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 5H), 1.96 - 1.86 (m, 6H), 1.81 - 1.71 (m, 4H)。

实施例 89



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **89-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **89** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*30mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-80%), 干燥后得到化合物 **89**。MS m/z = 728.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.05 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 8H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 0.68 - 0.58 (m, 2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)。

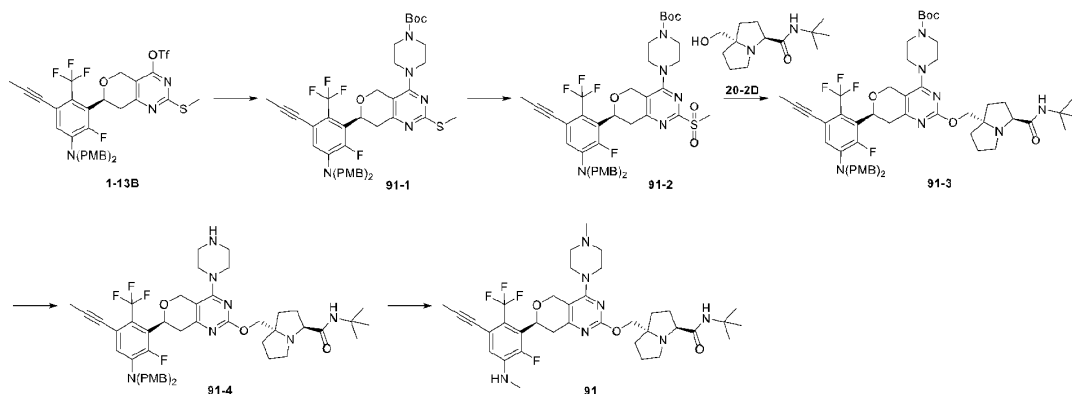
实施例 90



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **90-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **90** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250 * 19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):60%-90%), 干燥后得到化合物 **90**。MS m/z = 765.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.0 Hz,

1H), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.65 (m, 4H).

实施例 91



步骤 1

将化合物 **1-13B** (300 mg, 381.80 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 室温下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (148.04 mg, 1.15 mmol), 1-叔丁氧羰基哌嗪 (142.22 mg, 763.60 μmol), 升温至 50 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **91-1**。MS $m/z = 822.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **91-1** (130 mg, 158.17 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (68.24 mg, 395.42 μmol), 25 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **91-2**。MS $m/z = 854.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **20-2D** (28.15 mg, 117.11 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入氢化钠 (14.05 mg, 351.32 μmol , 60%), 0 °C 下搅拌半小时。加入化合物 **91-2** (100 mg, 117.11 μmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (20 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (100% 乙酸乙酯), 得到化合物 **91-3**。MS $m/z = 1014.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4

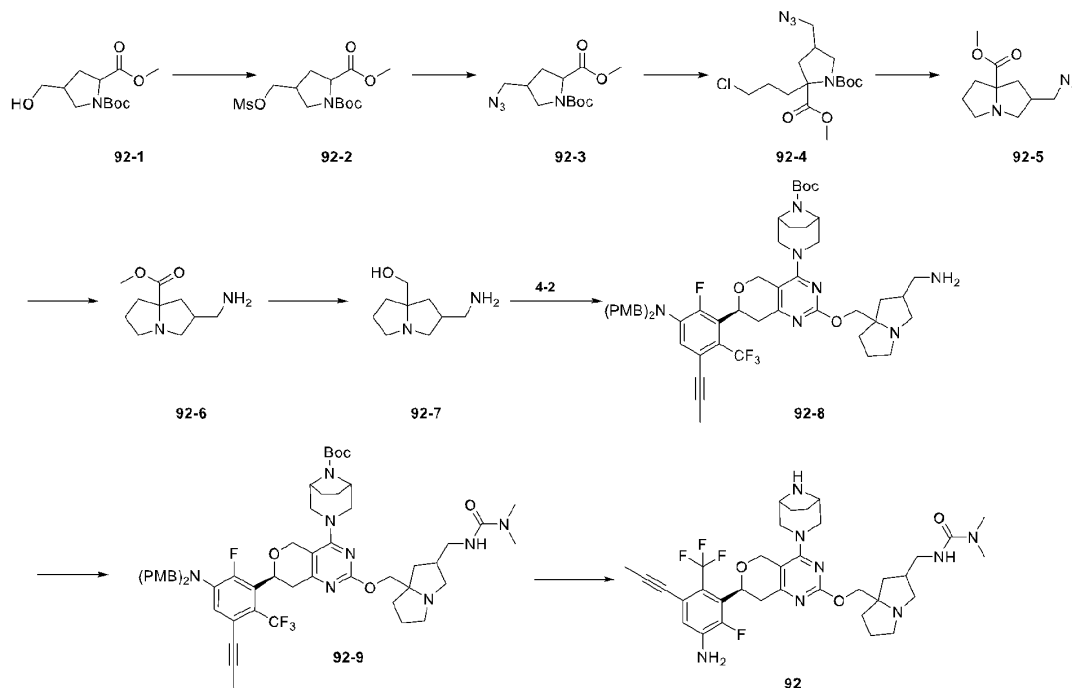
将化合物 **91-3** (100 mg, 98.6 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入溴化锌 (66.6 mg, 295.8 μmol), 25 °C 搅拌反应 4 小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷 (20 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到粗品化合物 **91-4**。MS $m/z = 914.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **91-4** (30.00 mg, 粗品) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 加入多聚甲醛 (3.00 mg, 98.46 μmol) 和醋酸 (187.6 μL , 3.28 μmol), 25 °C 搅拌反应 2 小时。加入氨基硼氢化钠 (4.13 mg, 65.64 μmol), 25 °C 继续搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-85%), 干燥后得到化合物 **91**。MS $m/z = 702.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H),

4.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 5H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 5H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

实施例 92



步骤 1

称取化合物 **92-1** (600 mg, 2.31 mmol), 加入二氯甲烷 (6 mL), 室温加入三乙胺 (351.22 mg, 3.47 mmol), 甲基磺酰氯 (530.13 mg, 4.63 mmol), 室温反应 4 小时。加水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩得化合物 **92-2**。MS $m/z = 238.0$ $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **92-2** (500 mg, 1.48 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 室温加入叠氮化钠 (289.03 mg, 4.45 mmol), 80 °C 反应 4 小时。加入水 (15 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 1:1) 得到化合物 **92-3**。MS $m/z = 185.1$ $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **92-3** (210 mg, 738.63 μ mol), 氮气保护下加入四氢呋喃 (3 mL), 降温至 -78 °C, 加入双三甲基硅基胺基锂 (247.18 mg, 1.48 mmol, 1M 四氢呋喃溶液), -78 °C 反应 30 分钟, 加入 1-氯-3-碘丙烷 (226.50 mg, 1.11 mmol), 室温反应 2 小时。加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到化合物 **92-4**。MS $m/z = 260.9$ $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **92-4** (800 mg, 1.83 mmol), 加入二氯甲烷 (10 mL), 加入溴化锌 (1.24 g, 5.50 mmol), 室温反应 16 小时。加水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到化合物 **92-5**。MS $m/z = 225.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5

向化合物 **92-5** (60 mg, 267.55 μmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中, 加入钨/碳 (10 mg, 10%纯度), 在氢气 (15 psi) 氛围下 20 °C 反应 16 小时。过滤, 滤液经过氮气吹干浓缩, 得到化合物 **92-6**。MS m/z = 199.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 6

在 0 °C 下, 向化合物 **92-6** (200 mg, 1.00 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四氢铝锂 (94.8 mg, 1.03 mmol), 在上述温度下搅拌反应 0.3 小时。用十水硫酸钠淬灭反应, 过滤, 减压浓缩得化合物 **92-7**。MS m/z = 171.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

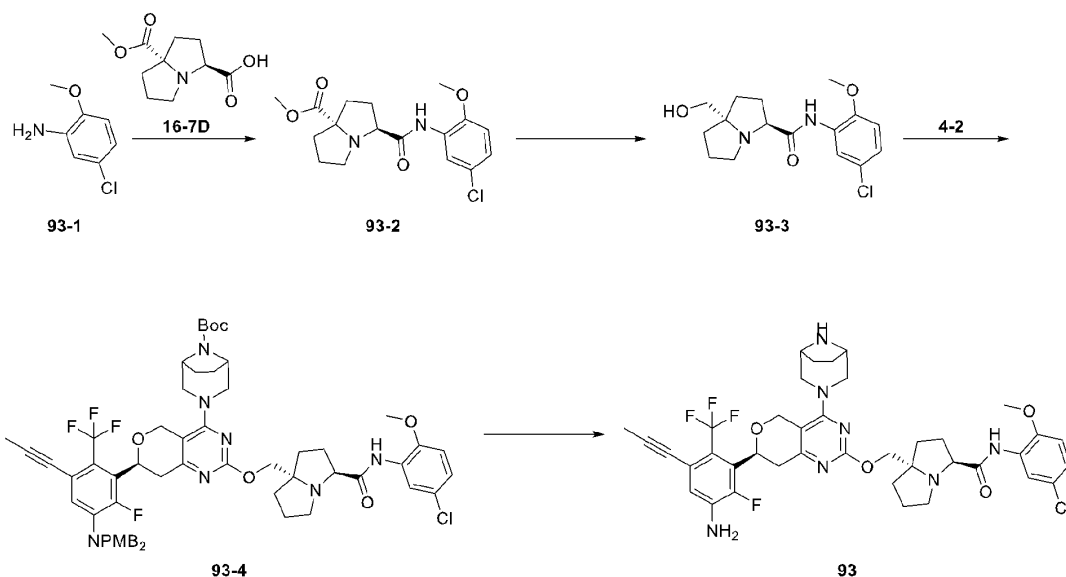
步骤 7

称取化合物 **92-7** (8.71 mg, 51.14 μmol), 加入无水四氢呋喃 (1 mL), 在冰浴下, 加入氢化钠 (1.23 mg, 51.14 μmol , 60%纯度), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (30 mg, 34.09 μmol), 室温反应 1 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应液, 乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15:1), 得化合物 **92-8**。MS m/z = 970.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8

参考实施例 39 合成步骤 7 到 8, 以 **92-8** 为原料替换 **39-6B**, 最终得到化合物 **92** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; (乙腈): 60%-90%), 干燥后得到化合物 **92**。MS m/z = 701.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H)。

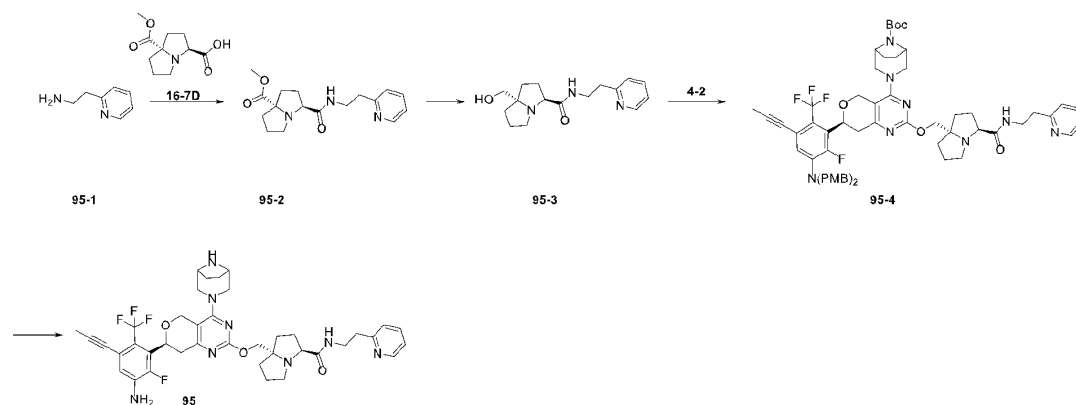
实施例 93



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以 **93-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **93** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-40%), 干燥后得到化合物 **93**。MS m/z = 784.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m,

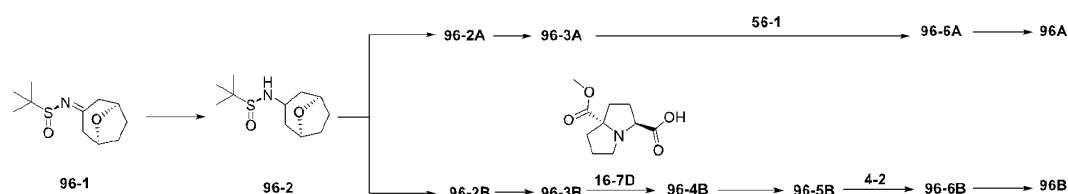
1H), 3.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 1H)。

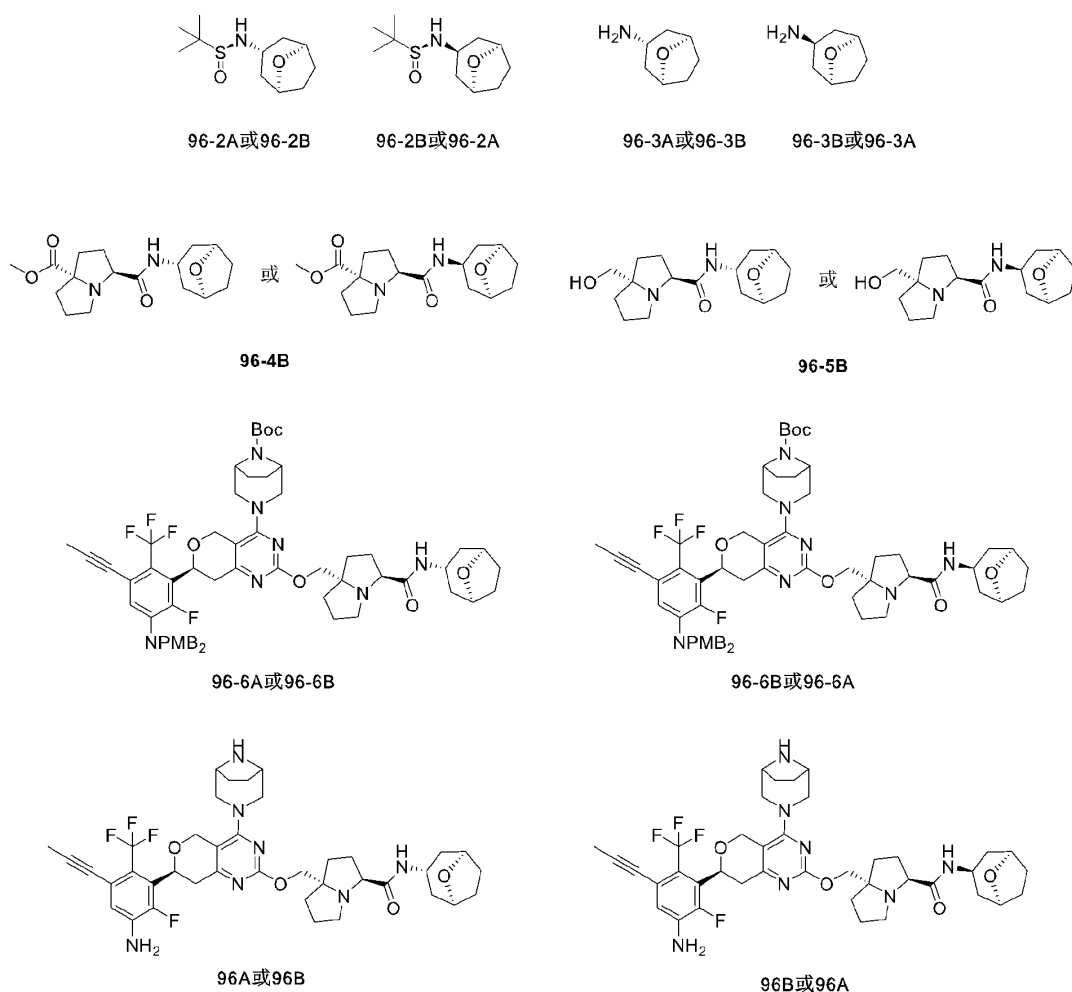
实施例 95



参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **95-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **95** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **95**。MS $m/z = 749.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 7H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 2H)。

实施例 96



**步骤 1**

称取化合物 **96-1** (3 g, 13.08 mmol), 加入甲醇 (30 mL), 加入硼氢化钠 (1.48 g, 39.24 mmol), 室温搅拌 15 分钟。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到 **96-2**。MS $m/z = 232.2$ $[M+H]^+$ 。再进行制备超临界液相色谱(SFC) (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC-10, 25*250 mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 氨甲醇-甲醇]; B%: 5%-40%), 得到化合物 **96-2A** 和化合物 **96-2B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC-3 (100*3 mm 3 μ m); 流动相: [A: 超临界二氧化碳 B: 甲醇 (0.05% 二乙胺)]; 梯度 B%: 5%-40%, 4 min), 化合物 **96-2A**, $R_t = 2.817$ 分钟, ee 值 100%, MS $m/z = 232.2$ $[M+H]^+$; 化合物 **96-2B**, $R_t = 3.662$ 分钟, ee 值 98.78%, MS $m/z = 232.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **96-2A** (300 mg, 1.30 mmol), 加入盐酸二氧六环溶液 (10 mL, 4M), 室温搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到 **96-3A** 的盐酸盐, 粗品直接用于下一步反应。MS $m/z = 128.1$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **96-2B** 为原料替换化合物 **96-2A**, 得到化合物 **96-3B** 的盐酸盐。MS $m/z = 128.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **56-1** (60 mg, 60.91 μ mol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (39.37 mg, 103.55 μ mol), 二异丙基乙胺 (39.36 mg, 304.55 μ mol), 加入 **96-3A** (11.62

mg, 91.36 μmol), 室温搅拌 3 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到化合物 **96-6A**。MS m/z = 1094.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

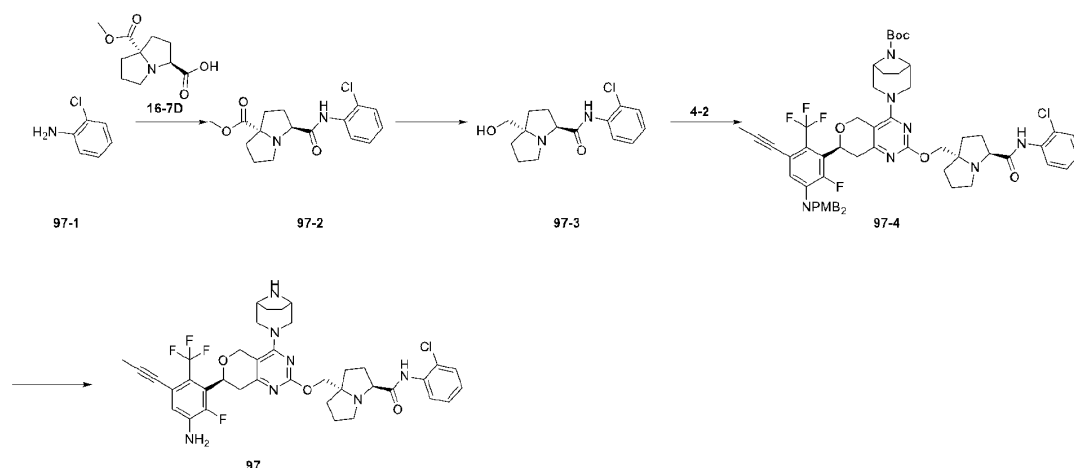
步骤 4

称取化合物 **96-6A** (20 mg, 18.28 μmol), 加入二氯甲烷 (0.5 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%, 得到化合物 **96A**。MS m/z = 754.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.67 (m, 15H), 1.62 - 1.56 (m, 2H)。

步骤 5

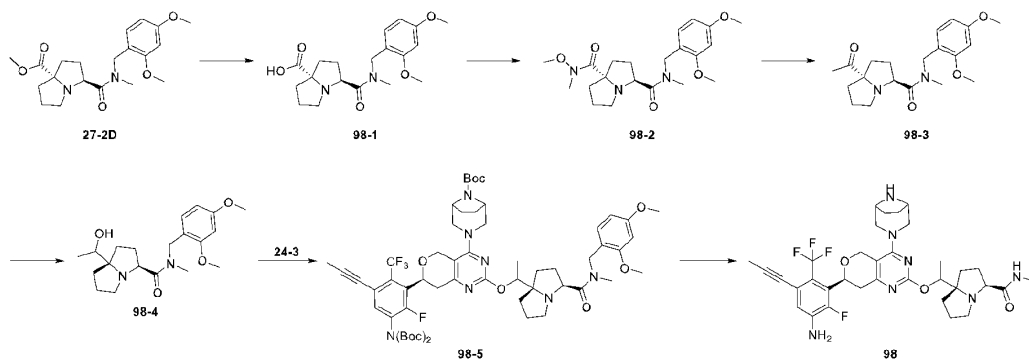
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以 **96-3B** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **96B** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **96B**。MS m/z = 754.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 7H), 2.04 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.86 (m, 8H), 1.74 - 1.69 (m, 3H)。

实施例 97



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以邻氯苄胺为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **97** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **97**。MS m/z = 754.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.67 (m, 4H)。

实施例 98

**步骤 1**

将化合物 **27-2D** (400 mg, 1.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂一水络合物 (89.36 mg, 2.12 mmol), 升温至 50 °C 搅拌反应 4 小时。恢复至室温, 用乙酸乙酯 (6 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **98-1**。MS $m/z = 361.2$ $[M-H]^-$ 。

步骤 2

将化合物 **98-1** (300 mg, 829 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入 N,N -二异丙基乙胺 (320.72 mg, 2.49 mmol) 和 N,N,N',N' -四甲基- O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (377.9 mg, 994.8 μmol), 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入二甲羟胺盐酸盐 (96.96 mg, 994.8 mmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **98-2**, MS $m/z = 406.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **98-2** (150.00 mg, 370.16 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下冷却到 -78 °C, 缓慢滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (0.30 mL, 296.13 μmol , 1M), 在 -78 °C 下搅拌反应 2 小时。加入水 (4 mL) 淬灭反应, 过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, C18 反相柱层析分离 (流动相: [水(0.1% 甲酸)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 0%-30%), 得到化合物 **98-3**。MS $m/z = 361.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **98-3** (90 mg, 249.86 μmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 冷却到 0 °C, 分批加入硼氢化钠 (47.26 mg, 1.25 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 8 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到粗品化合物 **98-4**。MS $m/z = 363.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5

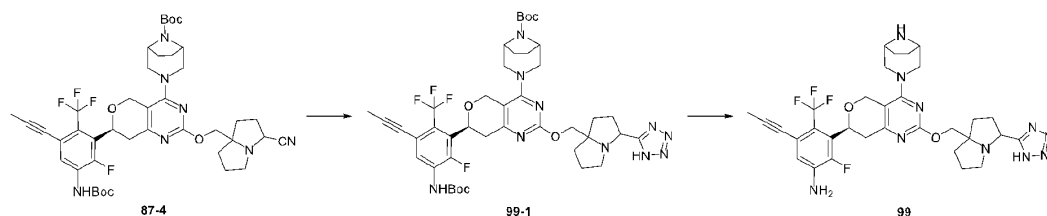
将化合物 **98-4** (50 mg, 粗品) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入氢化钠 (11.05 mg, 0.28 mmol, 60%纯度), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **24-3** (94.92 mg, 110.48 μmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。加入水 (3 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 **98-5**。MS $m/z = 1022.8$ $[M-Boc+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **98-5** (60 mg, 53.50 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18 250 * 19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 30%-85%), 减压浓缩得到化合物 **98**。MS $m/z = 672.3$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 20.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.32 -

2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

实施例 99



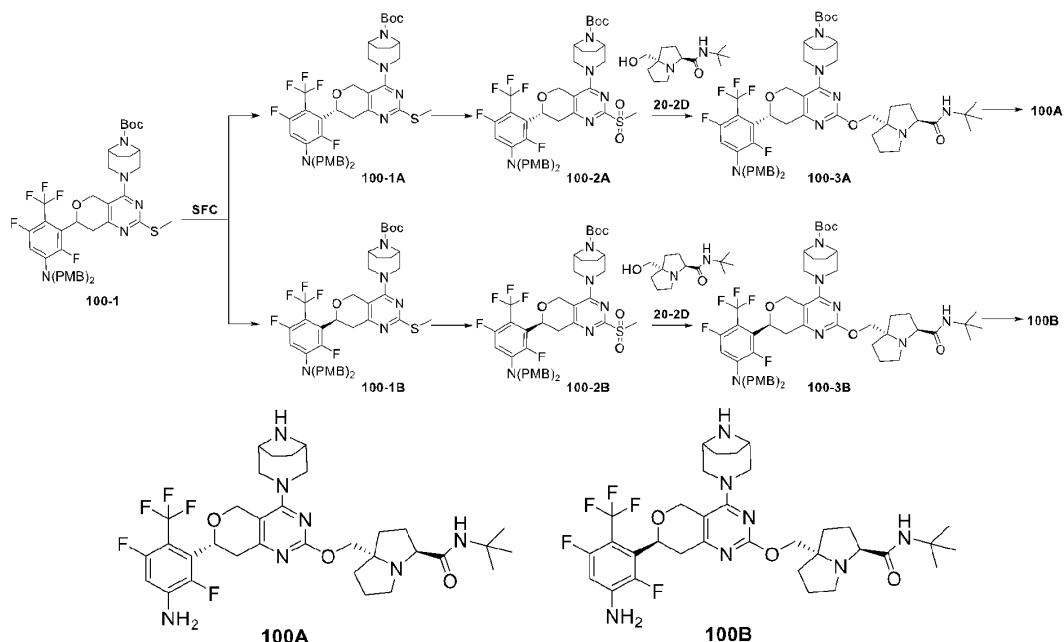
步骤 1

将化合物 **87-4** (100 mg, 121.08 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 0 °C 下加入叠氮化钠 (78.72 mg, 1.21 mmol) 和氯化铵 (64.77 mg, 1.21 mmol), 升温至 70 °C 搅拌反应 48 小时。加入水 (6 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **99-1**。MS $m/z = 869.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **99-1** (100 mg, 115.09 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18 250 * 19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 10%-50%), 减压浓缩得到化合物 **99**。MS $m/z = 669.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm δ 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 1.83 (m, 12H)。

实施例 100



步骤 1

将化合物 **100-1** (390 mg, 471.41 μmol) 进行制备 SFC 分离 (色谱柱: Regis (S,S)WheIk-O 1, 25*250 mm 10 mm;; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 异丙醇 50%+乙腈 50%+ (0.05%) 氨甲醇, 梯度: B%: 50%), 得到化合物 **100-1A** 和 **100-1B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®WHELK-O1 (4.6 mm*150 mm, 5 μm); 流动相: [A:超临界二氧化碳;B:异丙醇 50%+乙腈 50% (0.05%二乙胺)];梯度 B%: 50%), 化合物 **100-1A**, $R_t = 7.180$ 分钟, $MS\ m/z = 828.6\ [M+H]^+$; 化合物 **100-1B**, $R_t = 9.250$ 分钟, $MS\ m/z = 828.6\ [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **100-1A** (170 mg, 205.49 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (91.71 mg, 451.75 μmol , 85%), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时。加入饱和亚硫酸钠 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **100-2A**。 $MS\ m/z = 860.5\ [M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **100-1B** 为原料替换化合物 **100-1A**, 得到化合物 **100-2B**。 $MS\ m/z = 860.5\ [M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **20-2D** (39.97 mg, 166.30 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入氢化钠 (9.07 mg, 226.77 μmol , 60%), 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **100-2A** (130 mg, 151.18 μmol), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1.5 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **100-3A**。 $MS\ m/z = 1020.7\ [M+H]^+$ 。

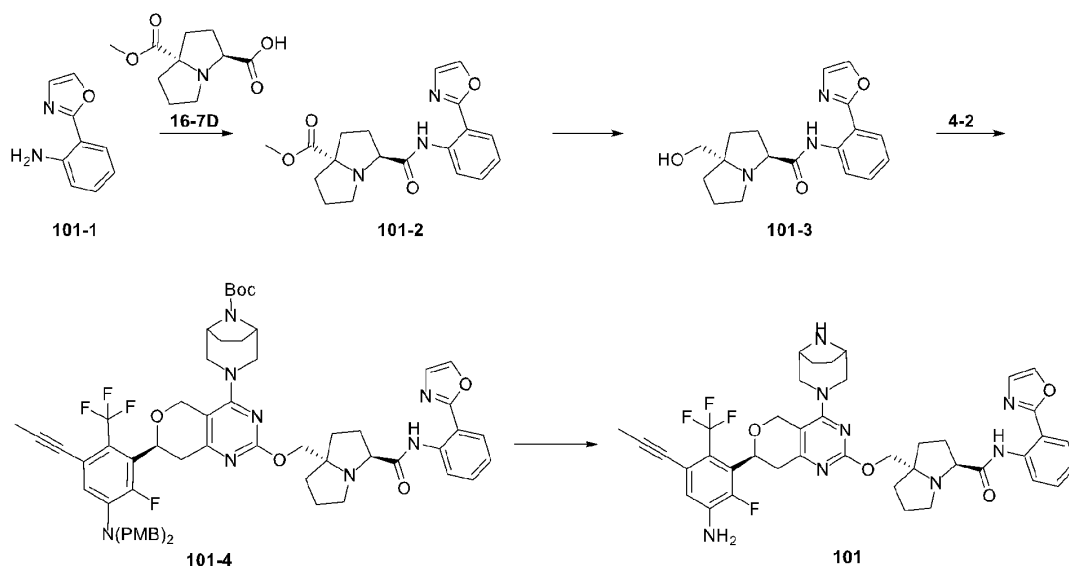
参考步骤 3, 使用化合物 **100-2B** 为原料替换化合物 **100-2A**, 得到化合物 **100-3B**。 $MS\ m/z = 1020.7\ [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **100-3A** (95 mg, 93.13 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.4 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应半小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%氨水) -乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-80%), 干燥后得到化合物 **100A**。 $MS\ m/z = 680.5\ [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.60 - 6.55 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.0, 4.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J = 8.0, 4.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.22 (dd, $J = 16.0, 8.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 7H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

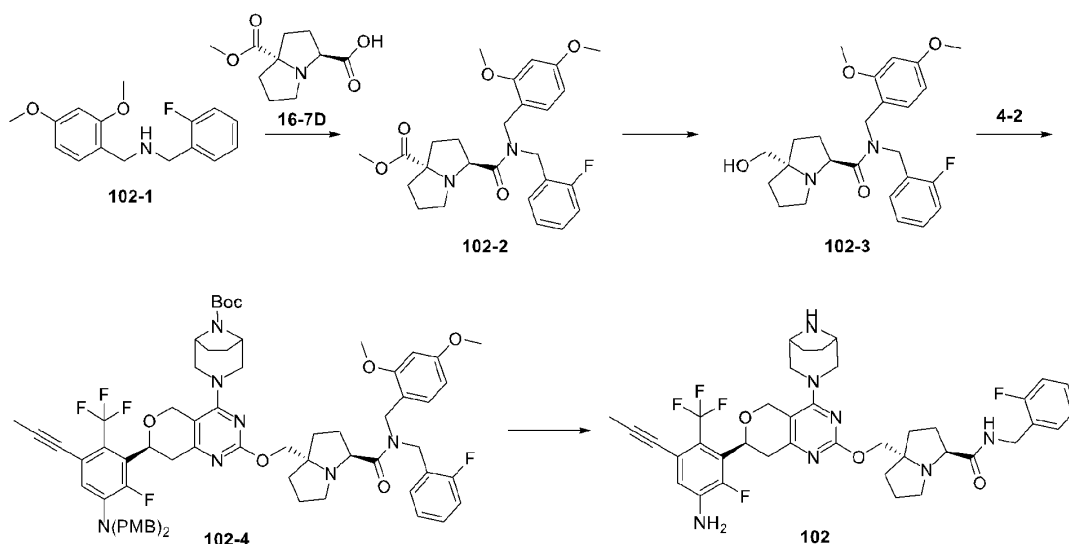
将化合物 **100-3B** (90 mg, 88.22 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.4 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应半小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%氨水) -乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-80%), 干燥后得到化合物 **100B**。 $MS\ m/z = 680.5\ [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.61 - 6.56 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 8.0, 4.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 16.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 8.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.0, 4.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.22 (dd, $J = 20.0, 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J = 12.0\ \text{Hz}$, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 8.0\ \text{Hz}$, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 7H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

实施例 101



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **101-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **101** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250 * 19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 65%-70%), 干燥后得到化合物 **101**。MS m/z = 787.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H)。

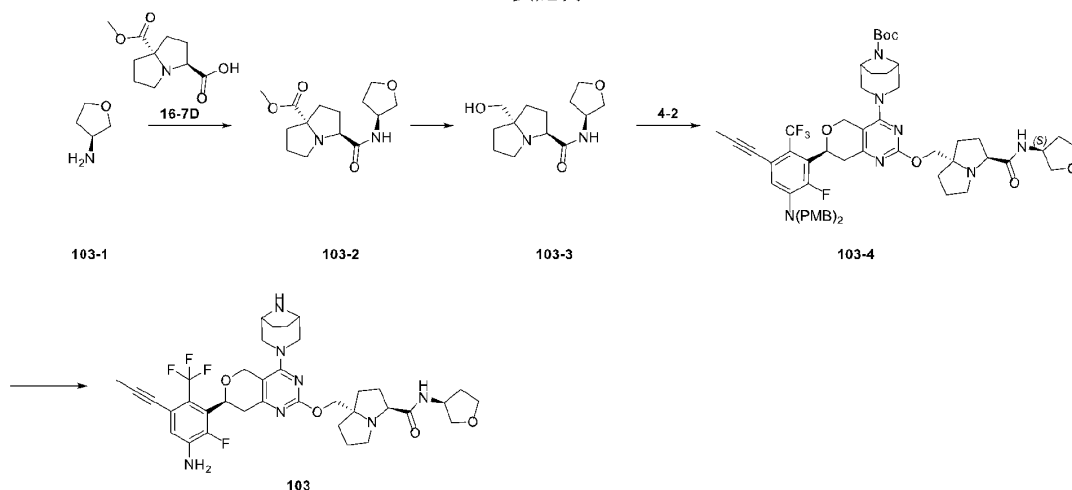
实施例 102



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **102-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **102** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 20%-50%), 干燥后得到化合物 **102**。MS m/z = 752.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz,

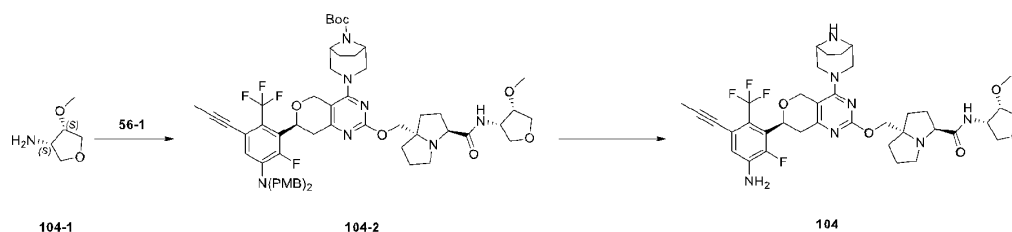
CD₃OD) δ ppm 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H).

实施例 103



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 103-1 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **103** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-70%), 干燥后得到化合物 **103**。MS m/z = 714.5 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.72 (m, 4H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 5H), 1.95 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H).

实施例 104



步骤 1

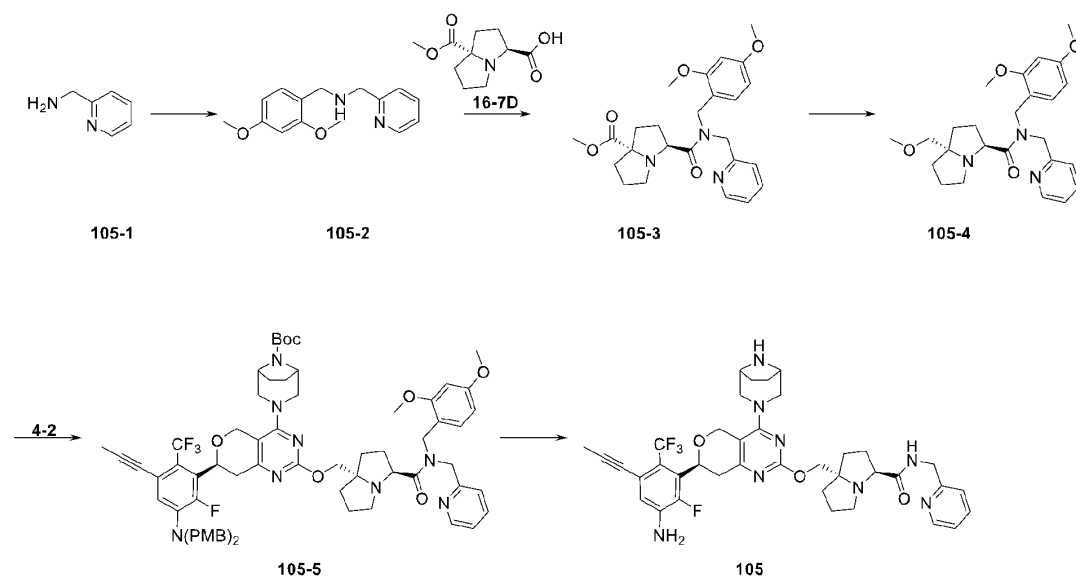
称取化合物 **56-1** (60 mg, 60.91 μ mol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入 *N,N,N,N*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (39.37 mg, 103.55 μ mol), 二异丙基乙胺 (39.36 mg, 304.55 μ mol) 和 化合物 **104-1** (14.27 mg, 121.82 μ mol), 室温搅拌 3 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到 **104-2**。MS m/z = 1084.7 [$M+H$]⁺。

步骤 2

称取化合物 **104-2** (35 mg, 32.28 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小

时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **104**。MS m/z = 744.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 105



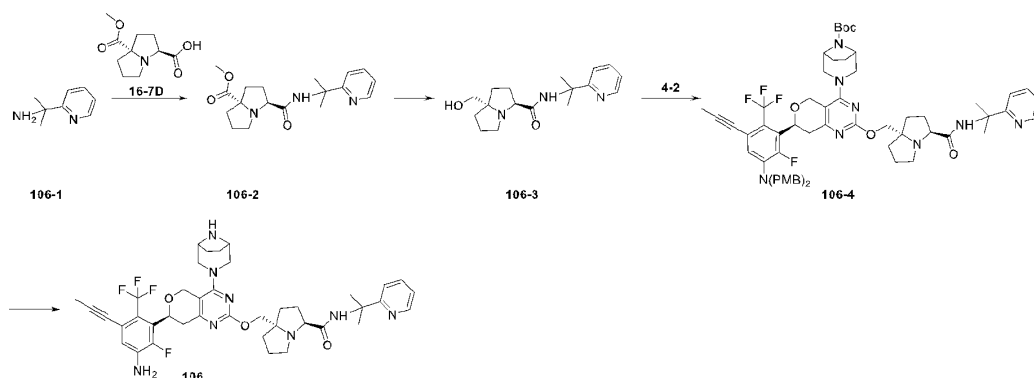
步骤 1

称取化合物 **105-1** (500 mg, 4.62 mmol) 加入甲醇 (5 mL), 在冰浴下加入 2,4-二甲氧基苯甲醛 (768.32 mg, 4.62 mmol) 搅拌 0.5 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (581.11 mg, 9.25 mmol), 室温搅拌 15 小时。加水 (10 ml) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 ml*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 ml*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 15: 1) 纯化得到化合物 **105-2**。MS m/z = 259.17 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

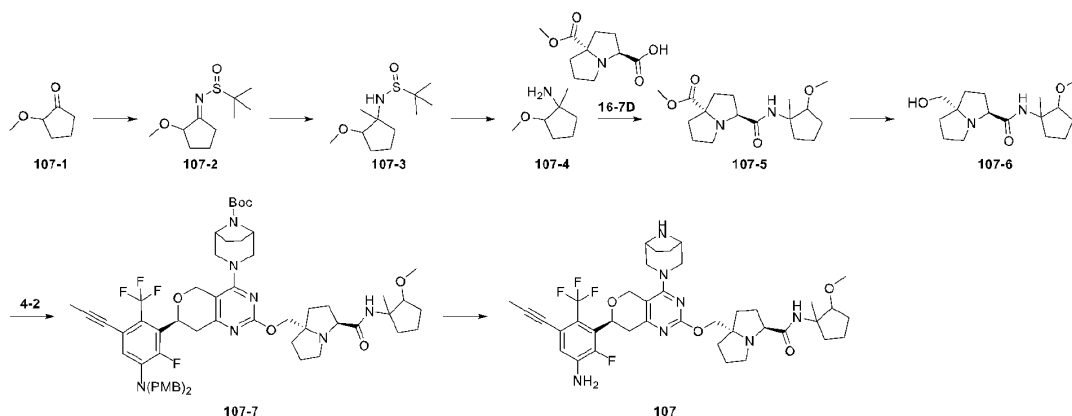
参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **105-2** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **105** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **105**。MS m/z = 735.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 - 8.47 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 4H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.66 (m, 9H)。

实施例 106



参考**实施例 16** 合成步骤 7 到 10，以化合物 **106-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺，最终得到化合物 **106** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **106**。MS m/z = 763.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.97 - 1.80 (m, 7H), 1.76 - 1.63 (m, 8H)。

实施例 107



步骤 1

将化合物 **107-1** (2.2 g, 19.27 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (25 mL) 中，加入叔丁基亚磺酰胺 (2.34 g, 19.27 mmol) 和原钛酸四异丙酯 (16.43 g, 57.82 mmol)。25 $^{\circ}C$ 搅拌反应 3 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取，合并萃取后的有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)，得到化合物 **107-2**。MS m/z = 218.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **107-2** (2.1 g, 9.66 mmol) 溶于甲基溴化镁的四氢呋喃溶液中 (15 mL, 1M) 中，升温至 60 $^{\circ}C$ 搅拌反应 16 小时。加入氯化铵饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取，合并萃取后的有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1)，得到化合物 **107-3**。MS m/z = 234.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

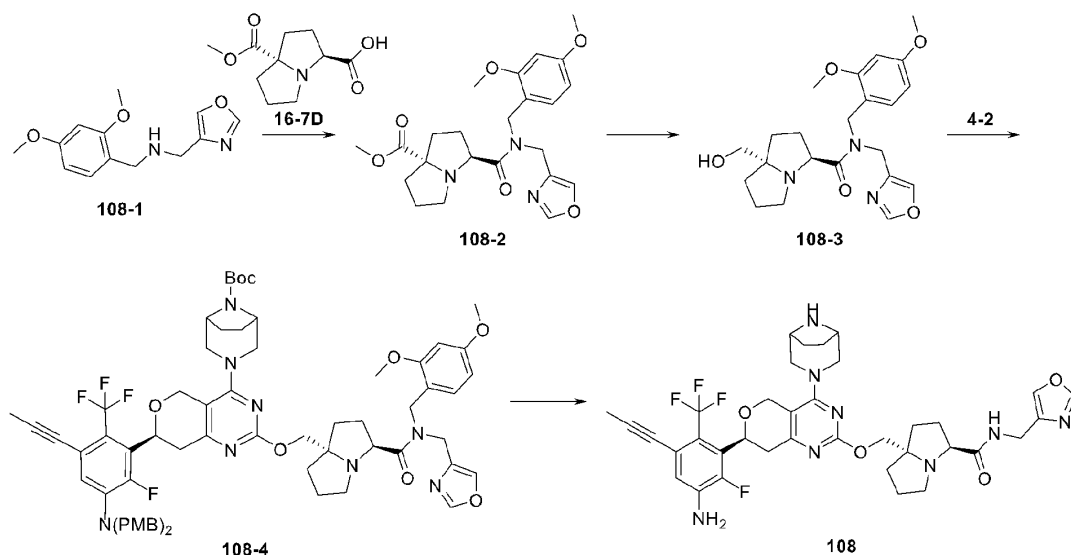
将化合物 **107-3** (340 mg, 1.46 mmol) 溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液中 (2 mL, 4M) 中，25 $^{\circ}C$ 搅拌反

应 3 小时。减压浓缩, C18 反相柱层析分离 (流动相 A: 水 (0.1%三氟乙酸), 流动相 B: 乙腈, 梯度: 0-20% B), 得到化合物 **107-4**。MS $m/z = 130.2 [M+H]^+$ 。

步骤 4

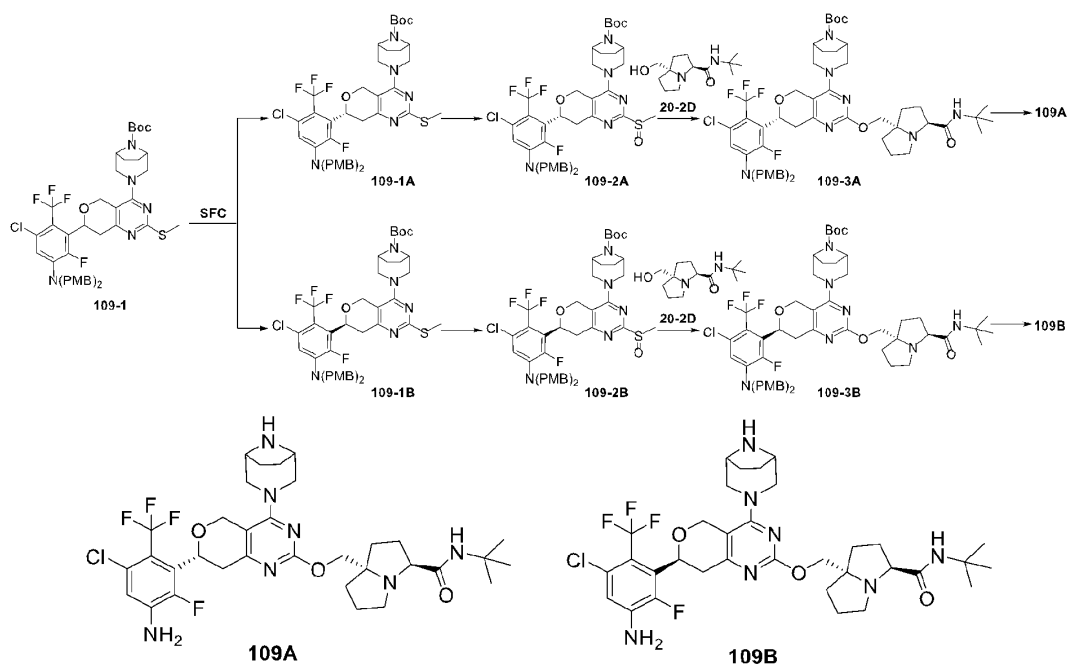
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以 **107-4** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **107** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: sunfire-C18, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 25%-60%), 干燥后得到化合物 **107** 的甲酸盐。MS $m/z = 756.6 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47 (s, 1.82H), 6.88 (dd, $J = 24.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 4H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 12H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 5H)。

实施例 108



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **108-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **108** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*30mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-80%), 干燥后得到化合物 **108**。MS $m/z = 725.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 20.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 109



步骤 1

将化合物 **109-1** (500 mg, 592.90 μmol) 进行制备 SFC 分离 (色谱柱: Regis (S,S)WheIk-O 1, 25*250 mm 10 mm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 异丙醇 50%+乙腈 50%+ (0.05%) 氨甲醇; 梯度: B%: 50%), 得到化合物 **109-1A** 和 **109-1B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®WHELK-O1 (4.6 mm*150 mm, 5 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-异丙醇 50%+乙腈 50% (0.05% 二乙胺)]; 梯度 50% (异丙醇 50%+乙腈 50% (0.05% 二乙胺)), 化合物 **109-1A**, $R_t = 3.322$ 分钟, $\text{MS } m/z = 844.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物 **109-1B**, $R_t = 4.143$ 分钟, $\text{MS } m/z = 844.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **109-1A** (210 mg, 249.02 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (101.10 mg, 498.04 μmol , 85%), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时。加入饱和亚硫酸钠 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (5 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **109-2A**。MS $m/z = 860.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **109-1B** 为原料替换化合物 **109-1A**, 得到化合物 **109-2B**。MS $m/z = 860.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **20-2D** (35 mg, 145.63 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入氢化钠 (5.82 mg, 145.63 μmol , 60%), 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **109-2A** (125.29 mg, 145.63 μmol), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1.5 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **109-3A**。MS $m/z = 1036.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **109-2B** 为原料替换化合物 **109-2A**, 得到化合物 **109-3B**。MS $m/z = 1036.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

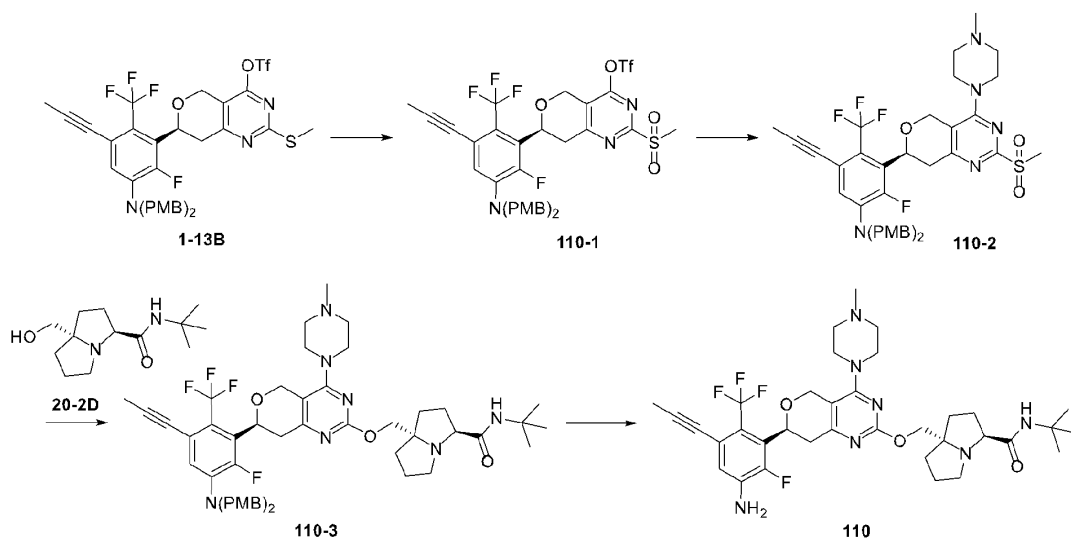
步骤 4

将化合物 **109-3A** (100 mg, 96.47 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18

150*40mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):50%-85%),干燥后得到化合物 **109A**。MS m/z = 696.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 7H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

将化合物 **109-3B** (90 mg, 88.22 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge C18 150*40mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):50%-90%),干燥后得到化合物 **109B**。MS m/z = 696.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 4.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 7H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

实施例 110



步骤 1

将化合物 **1-13B** (200 mg, 254.53 μ mol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (129.19 mg, 636.34 μ mol), 25 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得到化合物 **110-1**。MS m/z = 818.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **110-1** (200 mg, 244.57 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (94.83 mg, 733.72 μ mol) 和 1-甲基哌嗪 (48.99 mg, 489.15 μ mol), 升温至 50 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **110-2**。MS m/z = 768.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

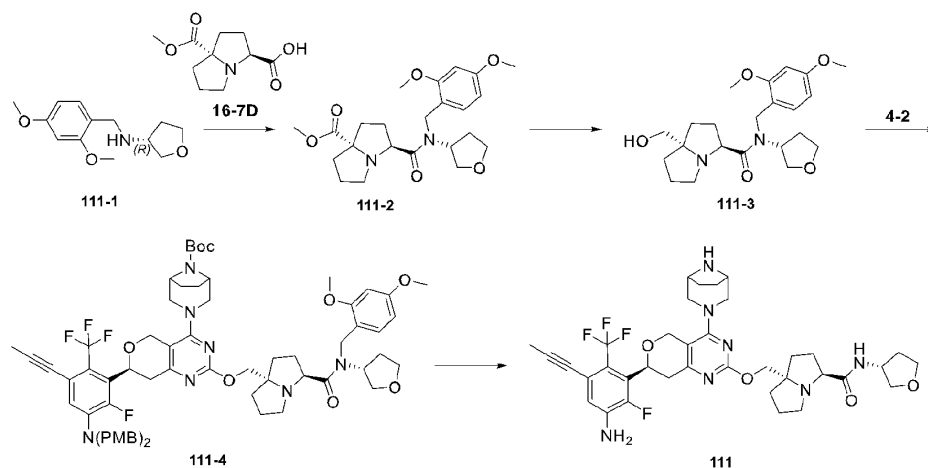
将化合物 **20-2D** (46.95 mg, 195.36 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 0 °C 下加入氢化钠 (15.63 mg, 390.71 μ mol, 60%), 0 °C 下搅拌反应半小时。加入化合物 **110-2** (100 mg, 130.24 μ mol), 升温至 25 °C 搅拌反应 1 小时。加入氯化铵的饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的

有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **110-3**。MS m/z = 928.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

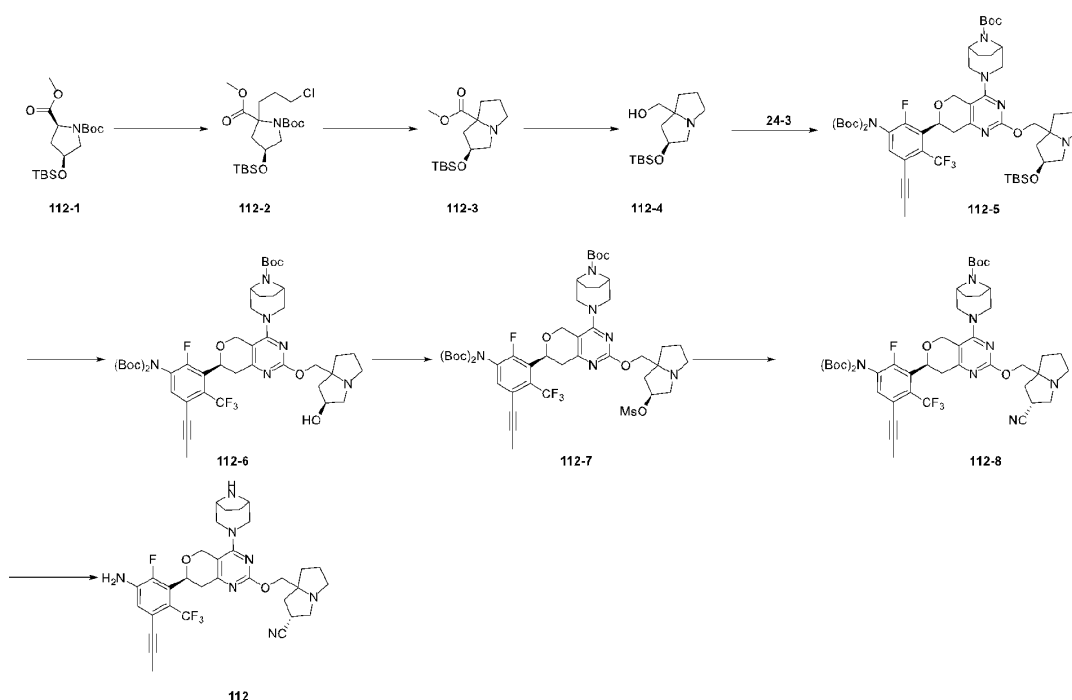
将化合物 **110-3** (100 mg, 107.75 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-70%), 干燥后得到化合物 **110**。MS m/z = 688.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 20.0, 4.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 5H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

实施例 111



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **111-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **111** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-60%), 干燥后得到化合物 **111**。MS m/z = 714.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 3H), 3.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 3H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.82 (m, 7H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。

实施例 112



步骤 1

称取化合物 **112-1** (1 g, 2.78 mmol), 加入无水四氢呋喃 (10 mL), -78°C 加入双三甲基硅基胺基锂 (930.79 mg, 5.56 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液), 搅拌 0.5 小时, 加入 1-氯-3-碘丙烷 (852.93 mg, 4.17 mmol), 室温反应 3 小时。加入 15 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **112-2**, MS $m/z = 436.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2

将化合物 **112-2** (800 mg, 1.83 mmol) 和溴化锌 (1.24 g, 5.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温反应 3 小时, 减压浓缩。粗品溶解到乙腈 (8 mL) 中, 室温加入碳酸钾 (507.11 mg, 3.67 mmol), 室温反应 3 小时。减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得化合物 **112-3**, MS $m/z = 300.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

称取化合物 **112-3** (1.00 g, 3.34 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 降温至 0°C , 加入四氢铝锂 (380.20 mg, 10.02 mmol, 2.5 M 四氢呋喃溶液), 0°C 反应 1 小时。加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 0°C 条件下向反应液中加入水 (0.4 mL) 和 15% 氢氧化钠溶液 (0.4 mL) 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用 (10 mL) 二氯甲烷洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩, 得到化合物 **112-4**, MS $m/z = 272.0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 4

称取化合物 **112-4** (145.45 mg, 535.78 μmol), 加入无水四氢呋喃 (2 mL), 在冰浴下, 加入氢化钠 (12.86 mg, 535.78 μmol , 60% 纯度), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **24-3** (300 mg, 357.19 μmol), 室温反应 1 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应液, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1), 得化合物 **112-5**, MS $m/z = 1031.7$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 5

将化合物 **112-5** (130.00 mg, 126.06 μmol) 加入到四丁基氟化铵 (0.5 mL, 1 M in THF) 中, 室温搅拌反应 2 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应液, 用乙酸乙酯 (3 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1), 得化

合物 **112-6**。MS $m/z = 817.6$ $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 7

称取化合物 **112-6** (80.00 mg, 87.24 μmol)，加入二氯甲烷 (2 mL)，室温加入三乙胺 (26.48 mg, 261.72 μmol)和甲基磺酰氯 (22.49 mg, 196.29 μmol)，室温反应 1 小时。加水 (10 mL)，二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取，饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相减压浓缩得化合物 **112-7**，粗品直接用于下一步反应。MS $m/z = 895.6$ $[M+H-Boc]^+$ 。

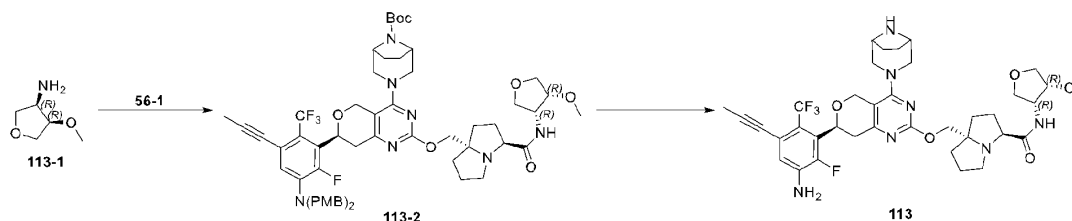
步骤 8

称取化合物 **112-7** (120.00 mg, 粗品)，加入二氯甲烷 (2 mL)，0 $^{\circ}\text{C}$ 加入三乙胺 (17.66 mg, 174.48 μmol)，氰化钠 (14.99 mg, 130.86 μmol)，70 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时。加入饱和碳酸钠 (15 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取，合并萃取后的有机相，用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷：甲醇=15:1) 得到化合物 **112-8**，MS $m/z = 826.4$ $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 9

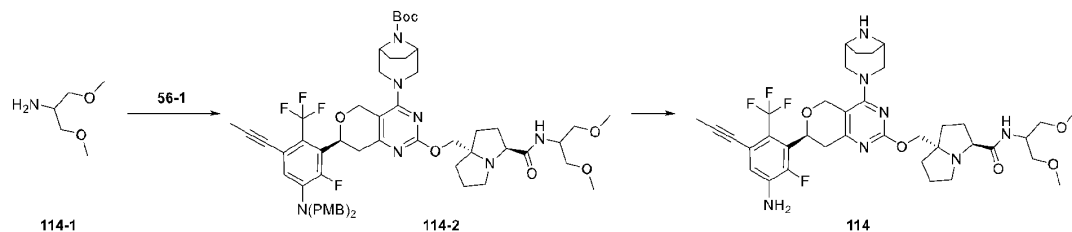
将化合物 **112-8** (20 mg, 21.60 μmol) 加入到二氯甲烷 (1 mL) 和三氟乙酸 (0.5 mL) 溶液中，20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-70%)，得到化合物 **112**。MS $m/z = 626.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 - 3.97 (m, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 4H), 1.77 - 1.62 (m, 2H)。

实施例 113



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3，以化合物 **113-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐，最终得到化合物 **113** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 30 x 250 mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-85%)，干燥后得到化合物 **113**。MS $m/z = 744.6$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 5H), 3.61 - 3.47 (m, 4H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.69 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.77 (m, 11H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)。

实施例 114

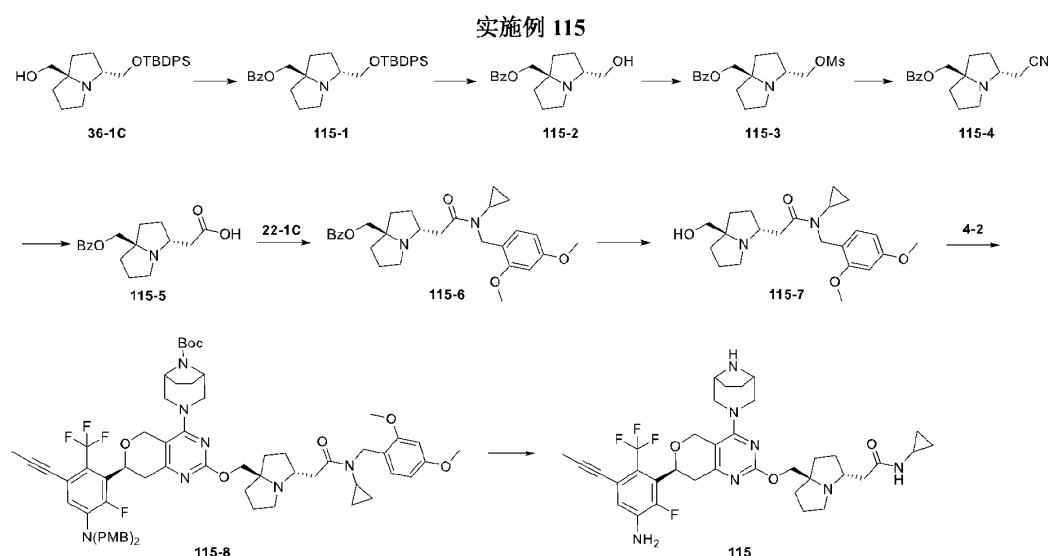


步骤 1

称取化合物 **56-1** (35 mg, 35.53 μmol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (22.97 mg, 60.40 μmol), 二异丙基乙胺 (22.96 mg, 177.65 μmol), 加入化合物 **114-1** (8.47 mg, 71.06 μmol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到化合物 **114-2**。MS m/z = 1086.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **114-2** (17 mg, 15.65 μmol), 加入二氯甲烷 (0.5 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%, 得到化合物 **114**。MS m/z = 746.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 5H), 3.34 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 5H), 1.95 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。



步骤 1

将化合物 **36-1C** (800 mg, 1.95 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入三乙胺 (592.86 mg, 5.86 mmol) 和苯甲酰氯 (549.04 mg, 3.91 mmol), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **115-1**。MS m/z = 514.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **115-1** (900 mg, 1.75 mmol) 溶于盐酸二氧六环溶液 (4M, 15 mL) 中, 升温至 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 48 小时。反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **115-2**。MS m/z = 276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **115-2** (420 mg, 1.53 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入三乙胺 (617.41 mg, 6.10 mmol) 和甲基磺酰氯 (349.47 mg, 3.05 mmol), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩,

得到化合物 **115-3**。MS $m/z = 354.2 [M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **115-3** (460 mg, 1.30 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入氰化钠 (138.06 mg, 2.60 mmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 16 小时。恢复至室温, 加入饱和碳酸氢钠调至 pH=9, 用乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **115-4**。MS $m/z = 285.2 [M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **115-4** (300 mg, 1.06 mmol) 溶于无水二氧六环 (10 mL) 中, 加入浓盐酸 (3 mL, 1.06 mmol, 12M), 升温至 50 °C 搅拌反应 20 小时。恢复至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH=6, 减压浓缩, C18 反相柱层析分离 (流动相: [水(0.1%碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 0%-5%), 得到化合物 **115-5**。MS $m/z = 304.2 [M+H]^+$ 。

步骤 6

将化合物 **115-5** (280 mg, 923.02 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入化合物 **22-1C** (382.63 mg, 1.85 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (357.88 mg, 2.77 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (526.44 mg, 1.38 mmol), 25 °C 搅拌反应 3 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (100%乙酸乙酯), 得到化合物 **115-6**。MS $m/z = 493.4 [M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **115-6** (70 mg, 142.10 μ mol) 溶于甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (17.89 mg, 426.30 μ mol), 25 °C 搅拌反应 1 小时。过滤, 滤饼用甲醇 (5 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, C18 反相柱层析分离 (流动相: [水(0.1%碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 0%-35%), 得到化合物 **115-7**。MS $m/z = 389.4 [M+H]^+$ 。

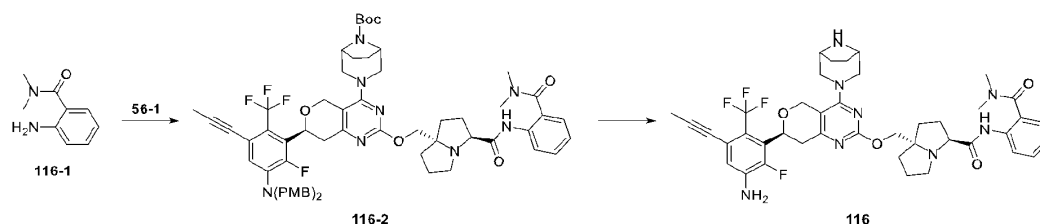
步骤 8

将化合物 **115-7** (45 mg, 115.83 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 0 °C 下加入氢化钠 (6.95 mg, 173.75 μ mol, 60%), 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **4-2** (225 mg, 255.69 μ mol), 升温至 25 °C 继续搅拌反应 1 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到化合物 **115-8**。MS $m/z = 1188.9 [M+H]^+$ 。

步骤 9

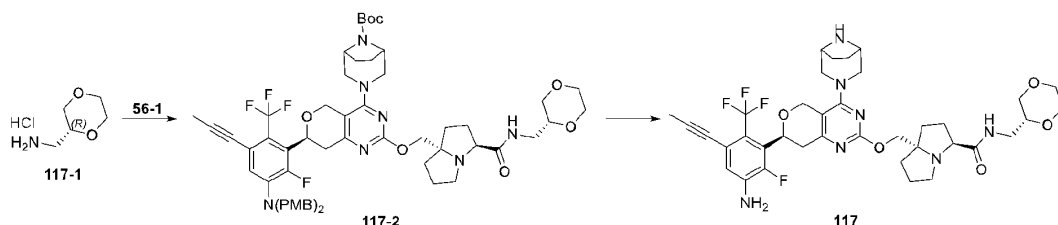
将化合物 **115-8** (70 mg, 58.91 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.6 mL), 升温至 35 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: sunfire-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水) -乙腈]; 梯度: (乙腈): 32%-52%), 干燥后得到化合物 **115**。MS $m/z = 698.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 8H), 1.98 - 1.86 (m, 6H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.50 - 0.42 (m, 2H)。

实施例 116



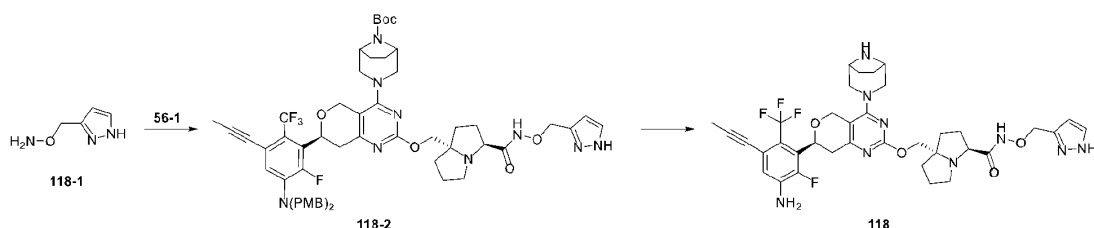
参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **116-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **116** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 60%-90%), 干燥后得到化合物 **116**。MS m/z = 791.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 3H), 3.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 2.02 (m, 4H), 1.99 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 3H)。

实施例 117



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以 **117-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **117D** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 40%-80%), 干燥后得到化合物 **117**。MS m/z = 744.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 20.0, 8.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)。

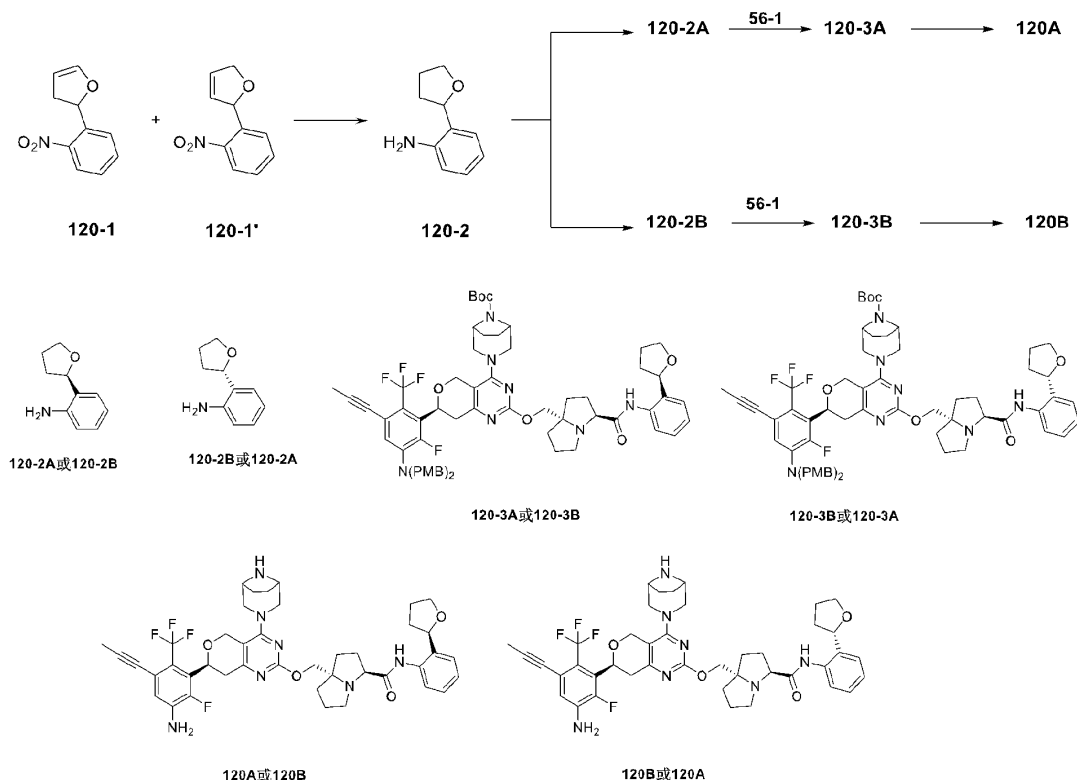
实施例 118



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以 **118-1** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **118** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 40%-68%), 干燥后得到化合物 **118**。MS m/z = 740.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.0

Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 7H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 120



步骤 1

称取化合物 **120-1** 和 **120-1'** 混合物 (4.4 g, 23.01 mmol), 加入甲醇 (100 mL), 加入钨碳 (1.1 g, 10.36 mmol), 三乙胺 (11.64 g, 115.07 mmol), 在氢气 (15 psi) 氛围下, 25 °C 反应 16 小时。反应液过滤, 滤饼用 10 mL 甲醇洗涤, 滤液浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **120-2**, MS $m/z = 164.1$ $[M+H]^+$ 。再进行制备超临界液相色谱(SFC) (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC-10, 25*250 mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇(0.05%二乙胺); B%: 10%), 得到化合物 **120-2A** 和化合物 **120-2B**。分析 SFC 方法(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC-3 (100*3 mm 3 μ m); 流动相:[A:超临界二氧化碳 B:甲醇(0.05% 二乙胺)];梯度 B%:5%-40%, 4 min), 化合物 **120-2A**, $R_t = 2.158$ 分钟, ee 值 100%, MS $m/z = 164.1$ $[M+H]^+$; 化合物 **120-2B**, $R_t = 2.398$ 分钟, ee 值 100%, MS $m/z = 164.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **56-1** (20 mg, 20.30 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (13.12 mg, 34.52 μ mol), 二异丙基乙胺 (7.87 mg, 60.91 μ mol), 加入 **120-2A** (4.97 mg, 30.45 μ mol), 室温搅拌 16 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到 **120-3A**。MS $m/z = 1130.8$ $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **120-2B** 为原料替换化合物 **120-2A**, 得到化合物 **120-3B**。MS $m/z = 1130.8$ $[M+H]^+$ 。

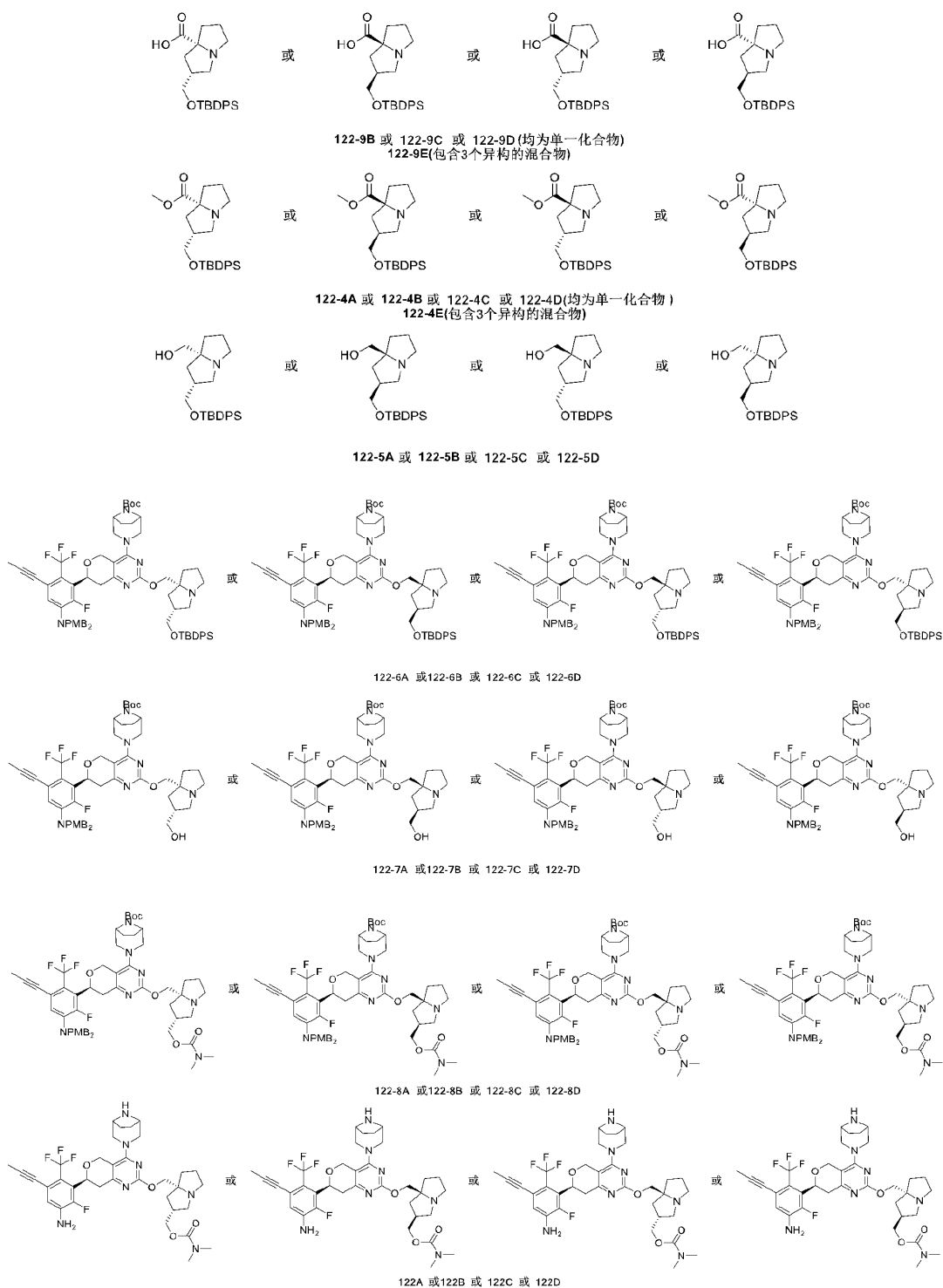
步骤 3

称取化合物 **120-3A** (15 mg, 13.27 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5

称取化合物 **120-3B** (20 mg, 17.69 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):30%-70%), 得到化合物 **120B**。MS m/z = 790.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.68 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.98 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 3.88 - 2.78 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 1.89 (m, 13H), 1.86 - 1.64 (m, 5H)。

实施例 122





步骤 1

称取化合物 **122-1** (4.4g, 16.97 mol), 加入二氯甲烷 (40 mL), 加入咪唑 (2.31g, 33.94mmol), 加入叔丁

基二苯基氯硅烷 (7g, 25.45 mmol), 室温反应 16 小时。加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **122-2**。MS m/z = 498.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **122-2** (5.6 g, 11.25 mmol), 氮气保护下加入四氢呋喃 (60 mL), 降温至 -78 °C, 加入双三甲基硅基胺基锂 (16.88mmol, 16.88mL, 1M), -78 °C 反应 30 分钟, 加入 1-氯-3-碘丙烷 (3.45 g, 16.88 mmol), 室温反应 2 小时。加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到化合物 **122-3**。MS m/z = 574.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **122-3** (5.7 g, 9.93mmol), 加入二氯甲烷 (100 mL), 加入溴化锌 (6.71g, 29.78 mmol), 室温反应 16 小时。加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL*3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到化合物 **122-4**。MS m/z = 438.4 $[M+H]^+$ 。将化合物 **122-4** 进行制备拆分超临界液相色谱 (SFC) (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®OJ-10, 25*250mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 乙醇-二乙胺]; B%, 10%), 得到化合物 **122-4A** 和 **122-4E** (混合物)。分析 SFC 方法 (色谱柱: ChiralPak OJ-3(100mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05%二乙胺)]; (乙醇(0.05%-二乙胺)): 5%-40%), 化合物 **122-4A** 的 R_t = 2.621 分钟, MS m/z = 438.4 $[M+H]^+$; 化合物 **122-4E** 的 R_t = 1.912-2.026 分钟, MS m/z = 438.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

在 25°C 下, 向化合物 **122-4E** (2.0 g, 4.57 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入水 (5 mL) 和氢氧化锂 (547.21 mg, 20.85 mmol), 将混合溶液在 25 °C 下搅拌反应 16 小时。向体系中加入 20 mL 饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得化合物 **122-9E** (混合物)。MS m/z = 424.2 $[M+H]^+$ 。将化合物 **122-9E** 进行制备拆分超临界液相色谱 (SFC) (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC-10, 25*250mm 10 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: [0.05% 氨甲醇-乙醇]; B%, 40%), 得到化合物 **122-9B**, **122-9C** 和 **122-9D**。分析 SFC 方法 (色谱柱: ChiralPak IC-3(100mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05%氨甲醇)]; (乙醇(0.05%氨甲醇)): 5%-40%), 化合物 **122-9B** 的 R_t = 6.561 分钟, MS m/z = 424.2 $[M+H]^+$; 化合物 **122-9C** 的 R_t = 7.912 分钟, MS m/z = 424.2 $[M+H]^+$; 化合物 **122-9D** 的 R_t = 10.380 分钟, MS m/z = 424.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

0 °C 向化合物 **122-9B** (450 mg, 1.06 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中缓慢加入草酰氯 (269.66 mg, 2.12 mmol), 0 °C 搅拌反应 0.5 小时。然后将上述反应液在 0 °C 下缓慢加入甲醇 (6 mL) 溶液中, 继续搅拌 0.5 h。将反应液减压浓缩。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得化合物 **122-4B**。MS m/z = 438.3 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **122-9C** 为原料替换化合物 **122-9B**, 得到化合物 **122-4C**。 m/z = 438.3 $[M+1]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **122-9D** 为原料替换化合物 **122-9B**, 得到化合物 **122-4D**。 m/z = 438.3 $[M+1]^+$ 。

步骤 6

参考实施例 36 合成步骤 11 到 15, 以化合物 **122-4A** 为原料替换化合物 **16-5C**, 最终得到化合物 **122A** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1% 甲酸)-乙腈]; (乙腈): 40%-70%), 干燥后得到化合物 **122A** 的甲酸盐。MS m/z = 702.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (s, 1.77H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 8H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 1.65 (m, 12H), 1.33 - 1.30 (m, 1H)。

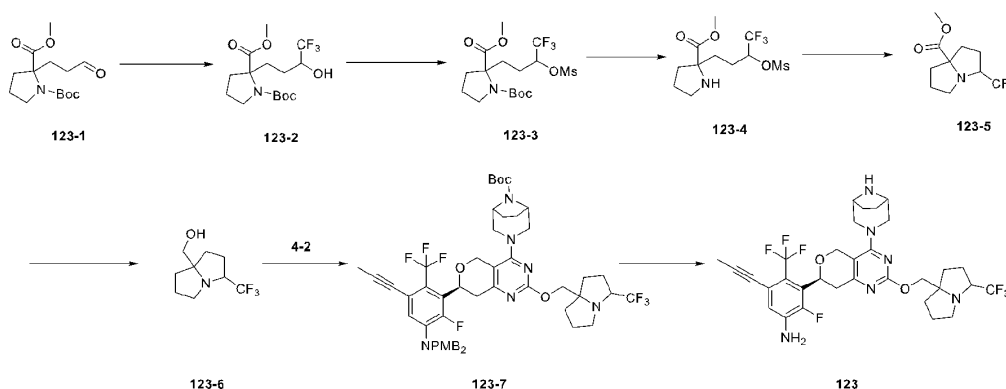
参考实施例 36 合成步骤 11 到 15, 以化合物 **122-4B** 为原料替换化合物 **16-5C**, 最终得到化合物 **122B** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1% 甲酸)-乙腈]; (乙腈): 40%-70%), 干燥得到化合物 **122B** 的甲酸盐。MS m/z = 702.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO

- d_6) δ ppm 8.24 (s, 1.63H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 5H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 8H), 2.68 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 5H), 1.60 - 1.49 (m, 2H).

参考实施例 36 合成步骤 11 到 15, 以化合物 122-4C 为原料替换化合物 16-5C, 最终得到化合物 122C 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈];(乙腈):40%-70%), 干燥后得到化合物 122C 的甲酸盐。MS $m/z = 702.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (s, 1.95H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 5H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 8H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 8H), 1.57 - 1.49 (m, 2H).

参考实施例 36 合成步骤 11 到 15, 以化合物 122-4D 为原料替换化合物 16-5C, 最终得到化合物 122D 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5mm; 流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈];(乙腈):40%-70%), 干燥后得到化合物 122D 的甲酸盐。MS $m/z = 702.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.24 (s, 1.30H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.53 - 3.28 (m, 2H), 3.17 - 2.81 (m, 11H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.54 (m, 9H), 1.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H)。

实施例 123



步骤 1

将化合物 123-1 (800 mg, 2.81 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 降温至 0 $^{\circ}C$, 加入 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (598 mg, 4.21 mmol), 四丁基氟化铵 (2.8 mL, 1M 四氢呋喃溶液)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯(10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1), 得化合物 123-2。MS $m/z = 356.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 123-2 (350 mg, 0.98 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入甲基磺酰氯 (226 mg, 1.97 mmol), 三乙胺 (200 mg, 1.97 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩得到粗品化合物 123-3。MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 123-3 (350 mg, 粗品) 溶于盐酸二氧六环溶液 (5 mL, 4M) 溶液中, 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩得到粗品化合物 123-4。MS $m/z = 334.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **123-4** (250 mg, 粗品), 溶于乙腈 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (311 mg, 2.25 mmol)。反应液在 65 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **123-5**。MS m/z = 238.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **123-5** (100 mg, 粗品) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 降温至 0 ℃, 缓慢加入四氢铝锂 (0.8 mL, 0.83 mmol, 1M), 室温下搅拌反应 1 小时。缓慢加入十水硫酸钠淬灭, 将反应液过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **123-6**。MS m/z = 210.2 $[M+H]^+$ 。

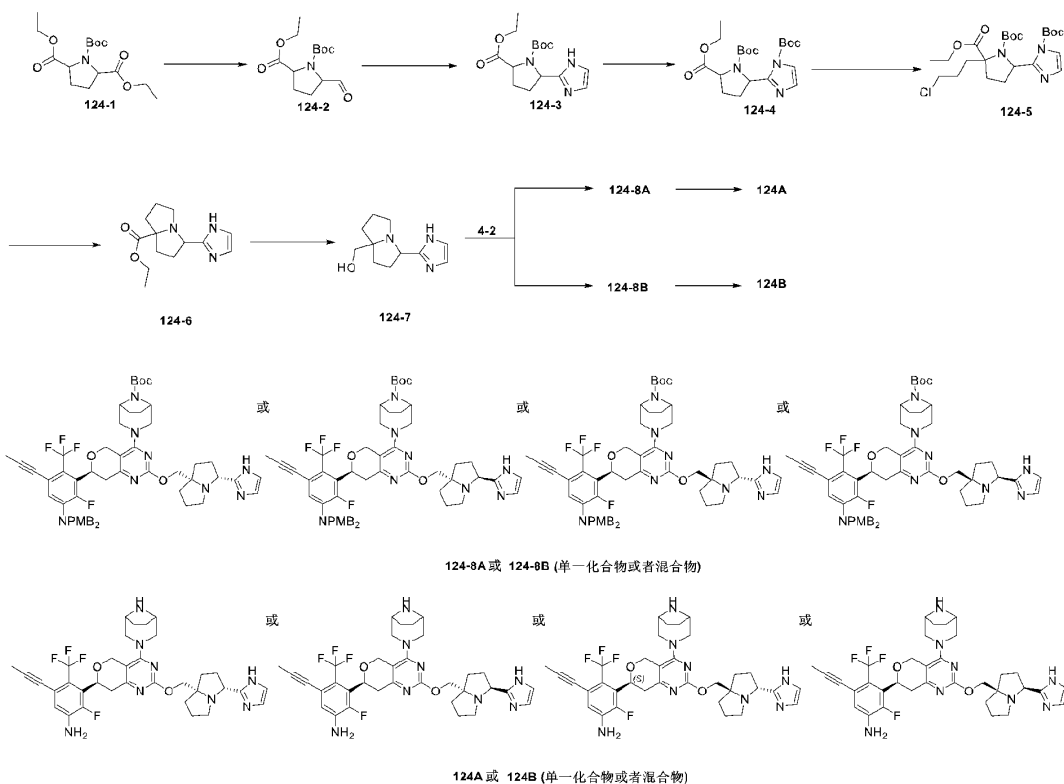
步骤 6

将化合物 **123-6** (70 mg, 粗品) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 降温至 0 ℃, 加入钠氢 (31.33 mg, 0.78 mmol, 60%纯度), 0 ℃ 下搅拌半小时后加入化合物 **4-2** (294 mg, 0.33 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。加氯化铵的饱和水溶液 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2), 得到化合物 **123-7**。MS m/z = 1009.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

将化合物 **123-7** (40 mg, 39.64 μmol) 加入到三氟乙酸 (1 mL) 中, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Xbridge C18 250*19mm*5 μm ;流动相:[水(0.1% 氨水)-乙腈];(乙腈):55%-80%), 干燥得到化合物 **123**。MS m/z = 669.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.83 - 3.82 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.10 - 2.09 (m, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 7H), 1.9 - 1.89 (m, 4H), 1.62 - 1.59 (m, 1H)。

实施例 124



步骤 1

称取化合物 **124-1** (1.55 g, 4.92 mmol), 氮气保护下加入乙醚 (20 mL), 降温至 -78 °C, 加入二异丁基氢化铝 (7.38 mol, 7.38 mL, 1 M 四氢呋喃溶液), -78 °C 条件反应 1 小时。0 °C 条件下向反应液中加入水 (1 mL), 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **124-2**。MS m/z = 272.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **124-2** (600 mg, 2.21 mmol), 加入甲醇 (15 mL), 40% 的乙二醛水溶液 (1.28 mL, 8.85 mmol) 和 25% 的氨水 (1.86 mL, 13.27 mmol), 室温反应 16 小时。减压浓缩, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到化合物 **124-3**。MS m/z = 310.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **124-3** (200 mg, 646.50 μ mol), 加入二氯甲烷 (5 mL), 加入二碳酸二叔丁酯 (282 mg, 1.29 mmol), 加入三乙胺 (196 mg, 1.94 mmol), 加入 4-二甲氨基吡啶 (15.8 mg, 129.3 μ mol), 室温反应 2 小时。加水 (15 mL), 二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **124-4**。MS m/z = 410.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **124-4** (210 mg, 512.80 μ mol), 氮气保护下加入四氢呋喃 (10 mL), 降温至 -78 °C, 加入 LiHMDS (1.03 mmol, 1.03 mL, 1 M in THF), -78 °C 反应 30 分钟, 加入 1-氯-3-碘丙烷 (209 mg, 1.03 mmol), 室温反应 2 小时。加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 **124-5**。MS m/z = 486.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

称取化合物 **124-5** (140 mg, 288.07 μ mol), 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 后, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (0.5 mL, 4 M), 室温反应 30 分钟, 减压除去有机溶剂, 加入甲醇 (5 mL), 加入氨甲醇溶液 (0.2 mL, 1.4 mmol, 7 M), 室温反应 30 分钟。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到化合物 **124-6**。MS m/z = 250.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

称取化合物 **124-6** (90 mg, 361 μ mol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 降温至 0 °C, 加入四氢铝锂 (541.5 μ L, 541.5 μ mol, 1 M 四氢呋喃溶液), 0 °C 反应 2 小时。加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 0 °C 条件下向反应液中加入水 (0.2 mL), 加入 15% 氢氧化钠溶液 (0.2 mL) 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩, 得到化合物 **124-7**。MS m/z = 208.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 7

称取化合物 **124-7** (40 mg, 192.98 μ mol), 加入无水四氢呋喃 (5 mL), 在冰浴下, 加入 60% 纯度的氢化钠 (23.16 mg, 964.92 μ mol), 室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 **4-2** (169.82 mg, 192.98 μ mol), 室温反应 1 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应液, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到 **124-8A** (二氯甲烷: 甲醇=10: 1, R_f =0.45), MS m/z = 1007.8 $[M+H]^+$ 和 **124-8B** (二氯甲烷: 甲醇=10: 1, R_f =0.4)。MS m/z = 1007.8 $[M+H]^+$ 。

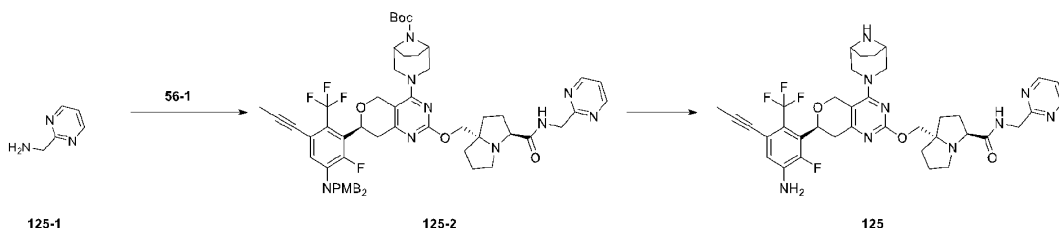
步骤 8

称取化合物 **124-8A** (28 mg, 27.80 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%; 干燥后得到化合物 **124A**。MS m/z = 667.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.99 - 6.72 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.46 -

3.41 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.09 - 2.83 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.61 (m, 8H)。

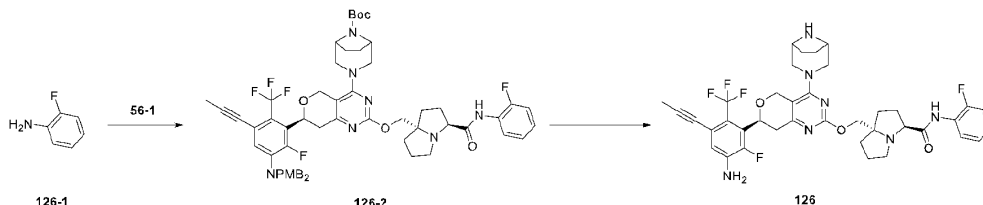
称取化合物 **124-8B** (56 mg, 55.60 μmol)，加入二氯甲烷 (1 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%，干燥后得到化合物 **124B**。MS $m/z = 667.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.02 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 3.53 - 3.50 (m, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 20.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 7H), 1.83 - 1.67 (m, 6H)。

实施例 125



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3，以化合物 **125-1** 为原料替换 (S)-3,3-二氟环戊烷胺盐酸盐，最终得到化合物 **125** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%甲酸)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%)，得到化合物 **125** 的甲酸盐。MS $m/z = 736.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.45 (brs, 0.91H), 7.37 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 3H), 4.48 - 4.24 (m, 4H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 6H)。

实施例 126



步骤 1

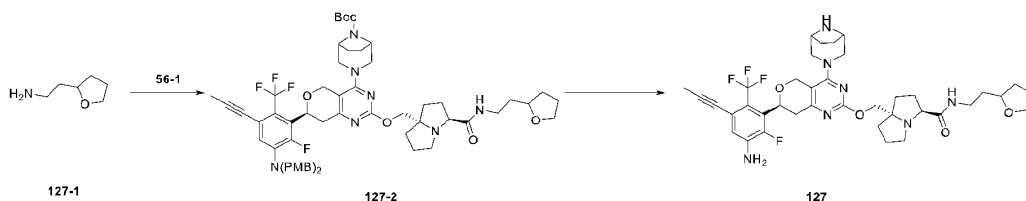
称取化合物 **56-1** (50 mg, 50.76 μmol)，加入乙腈 (1 mL)，加入 N,N,N',N' -四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (15.67 mg, 55.83 μmol)， N -甲基咪唑 (8.75 mg, 106.59 μmol)，加入化合物 **126-1** (8.46 mg, 76.14 μmol)，室温搅拌 16 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到 **126-2**，MS $m/z = 1078.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **126-2** (17 mg, 15.77 μmol)，加入二氯甲烷 (0.5 mL)，加入三氟乙酸 (0.5 mL)，室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%)，得到化合物 **126**。MS $m/z = 738.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.08

(m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 5H), 2.04 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 2H)。

实施例 127



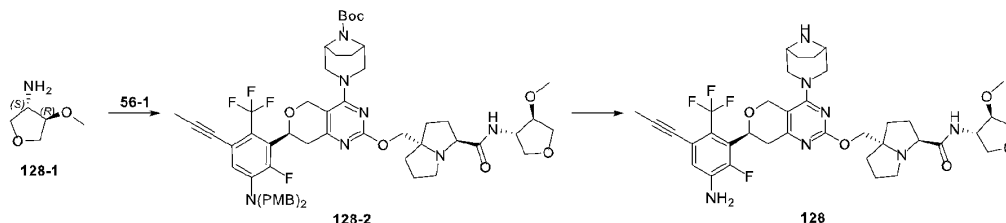
步骤 1

称取化合物 **56-1** (60 mg, 60.91 μmol), 加入乙腈 (1 mL), 加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (18.80 mg, 67.00 μmol), N-甲基咪唑 (10.50 mg, 127.91 μmol) 和化合物 **127-1** (10.52 mg, 91.36 μmol), 室温搅拌 16 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到 **127-2**。MS m/z = 1082.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

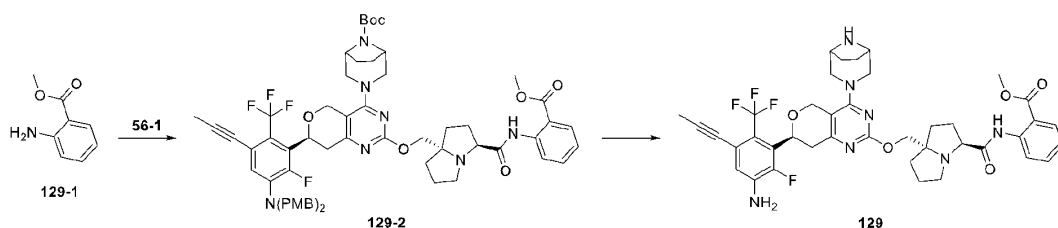
称取化合物 **127-2** (15 mg, 13.86 μmol), 加入二氯甲烷 (0.5 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **127**。MS m/z = 742.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.77 (m, 9H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 1H)。

实施例 128



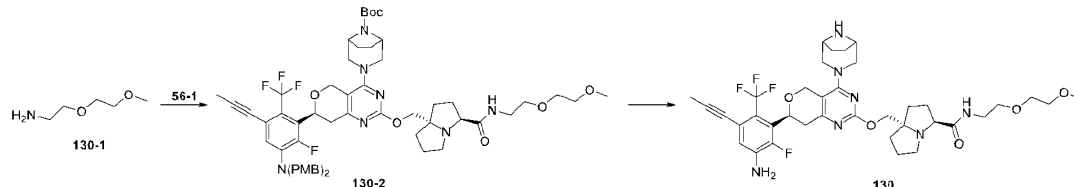
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 **128-1** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **128** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xtimate C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-42%), 干燥后得到化合物 **128**。MS m/z = 744.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 2H)。

实施例 129



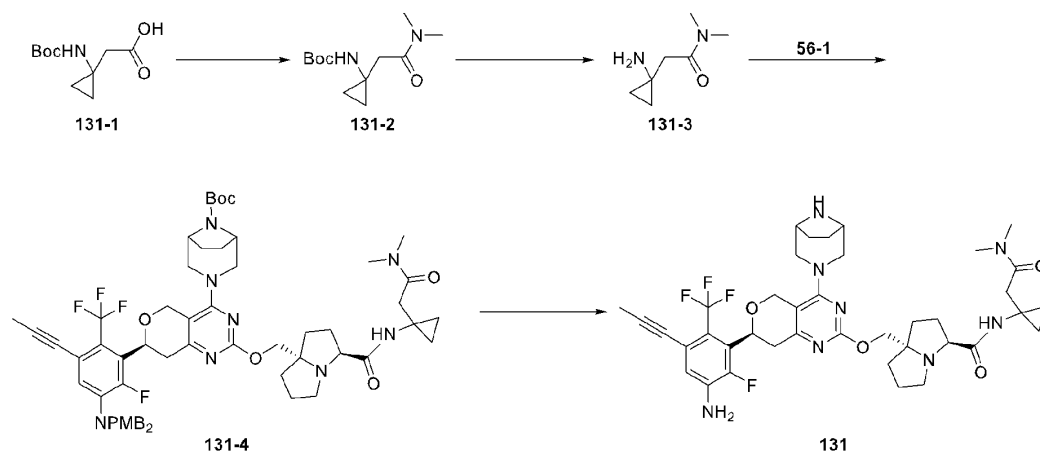
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 129-1 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 129 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):60%-80%), 干燥后得到化合物 129。MS m/z = 778.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 5H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 5H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H)。

实施例 130



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 130-1 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 130 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Ximate C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%), 干燥后得到化合物 130。MS m/z = 746.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 7H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 131



步骤 1

将化合物 **131-1** (85 mg, 394.90 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL), 加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (330.30 mg, 789.80 μmol), N,N-二异丙基乙胺 (153.12 mg, 1184.70 μmol), 二甲胺盐酸盐 (35.61 mg, 789.80 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 色谱分离 (Flash Spherical C18; [水(0.1%甲酸)-乙腈];梯度: (乙腈):0%-40%) 后得到化合物 **131-2**, MS m/z = 243.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

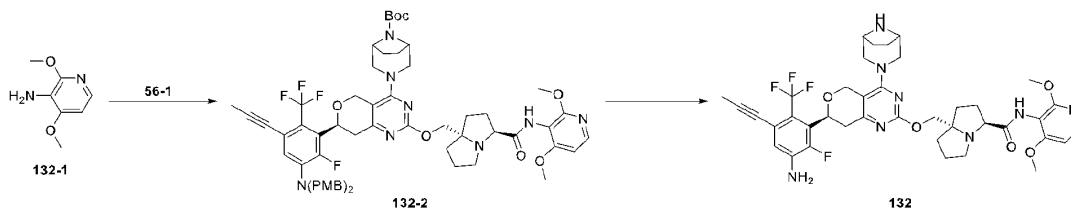
步骤 2

称取化合物 **131-2** (45 mg, 185.71 μmol), 加入盐酸 (1.0 mL, 2.5 M), 25 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品化合物 **131-3** 的盐酸盐, MS m/z = 143.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3

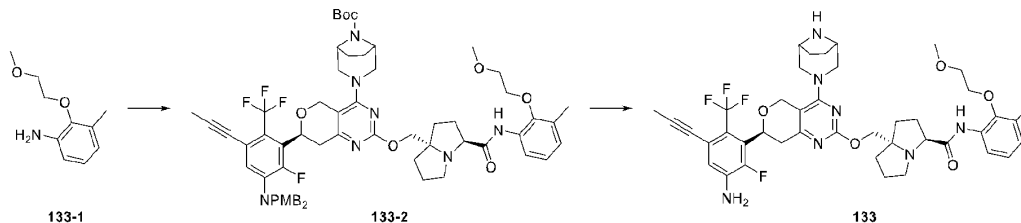
参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **131-3** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **131** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):10%-40%), 得到化合物 **131**。MS m/z = 769.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.52 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 6H), 1.97 - 1.80 (m, 7H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 0.80 (s, 4H)。

实施例 132



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **132-1** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **132** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-乙腈];梯度: (乙腈): 10%-40%), 干燥后得到化合物 **132**。MS m/z = 781.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.90 (d, J = 12.0 Hz, 6H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 3H)。

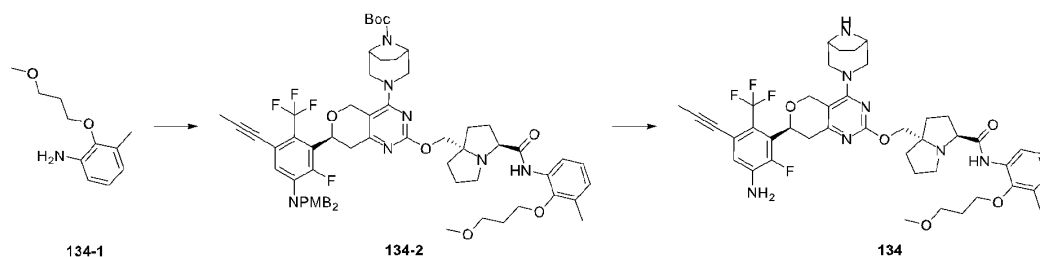
实施例 133



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **133-1** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **133** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **133**。MS m/z = 808.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81

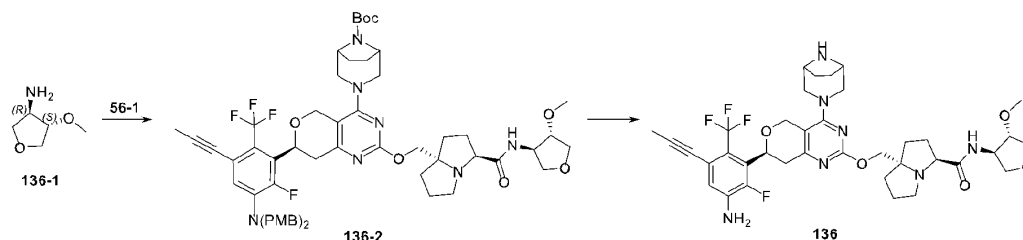
- 4.78 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 3H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.99 (m, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H)。

实施例 134



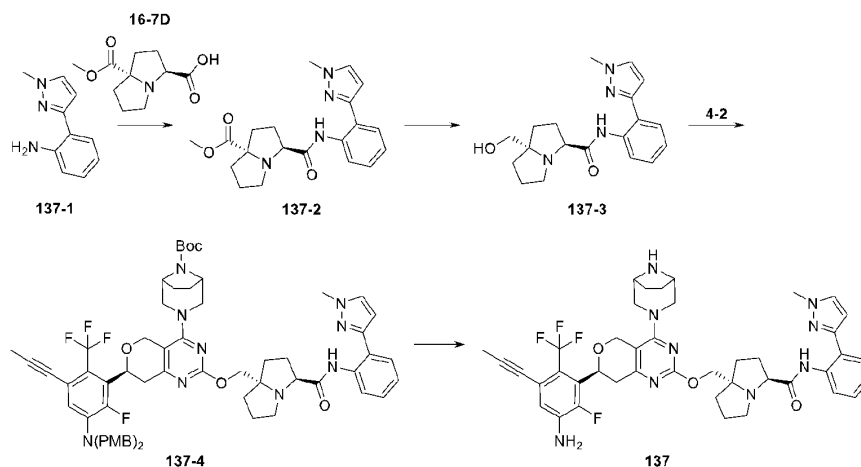
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 2-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基苯胺为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **134** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **134**。MS $m/z = 822.6 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.04 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 5H), 3.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 4H), 2.06 - 2.02 (m, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 4H)。

实施例 136



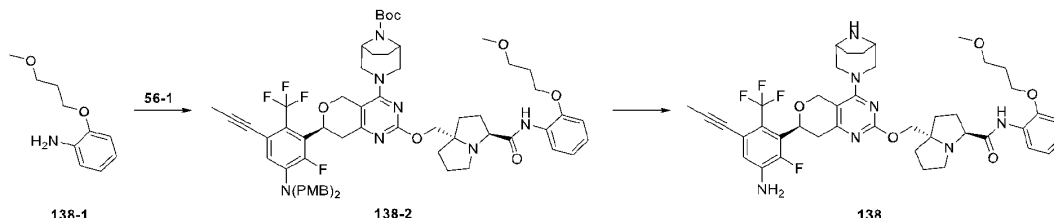
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 **136-1** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **136** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*30mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-80%), 干燥后得到化合物 **136**。MS $m/z = 744.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 3H), 3.44 - 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 5H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 2H)。

实施例 137



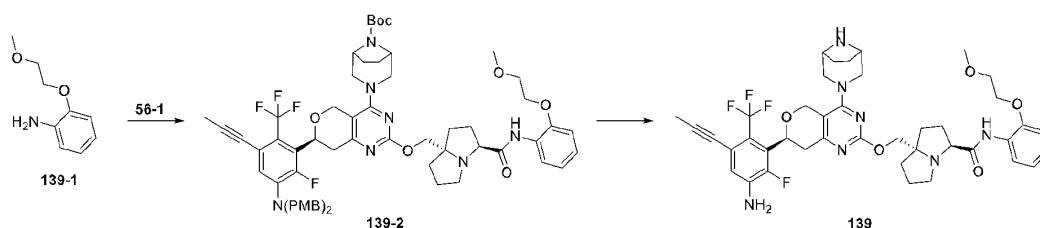
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **137-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **137** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*30mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-80%), 干燥后得到化合物 **137**。MS m/z = 800.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 7H), 1.88 - 1.70 (m, 5H), 1.61 - 1.55 (m, 1H)。

实施例 138



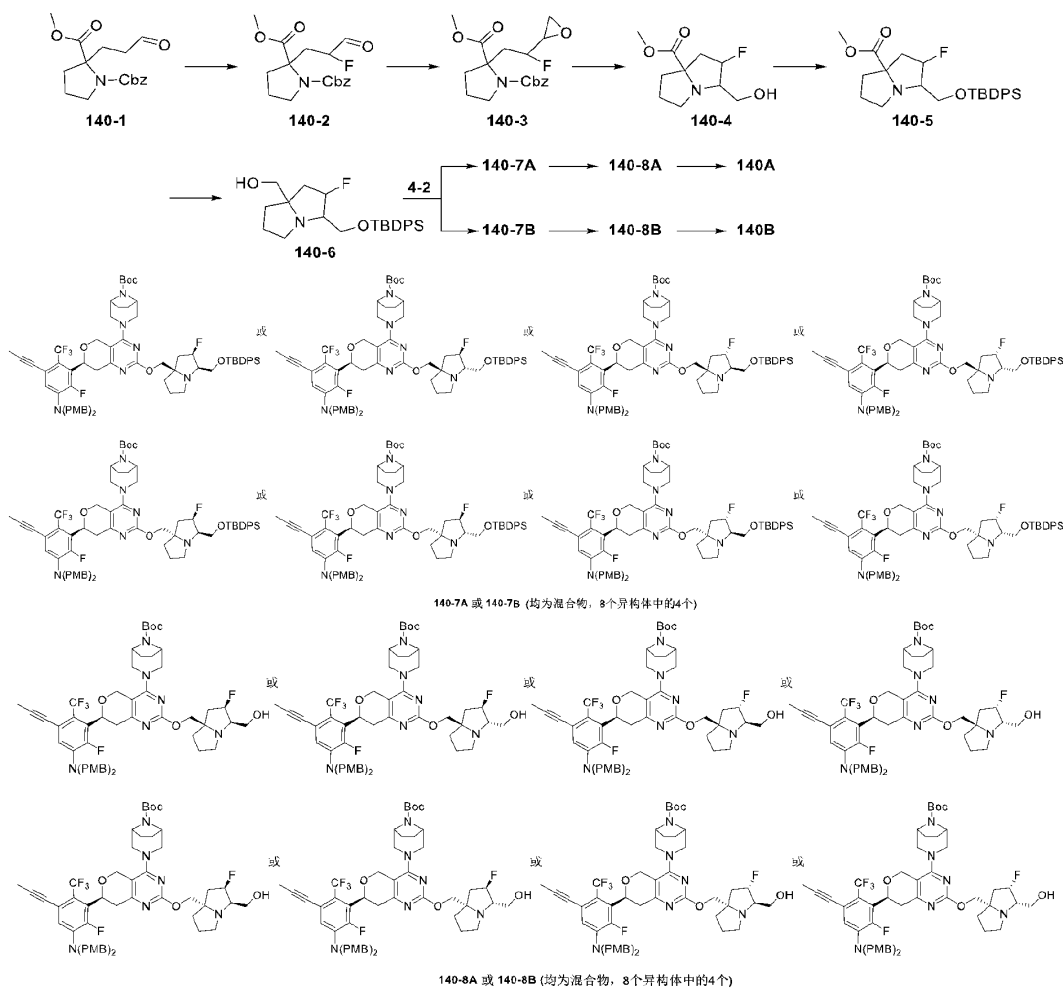
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **138-1** 为原料替换化合物 (*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **138** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):33%-62%), 干燥后得到化合物 **138**。MS m/z = 808.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 4H), 4.05 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 5H), 3.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 13H), 1.80 - 1.70 (m, 2H)。

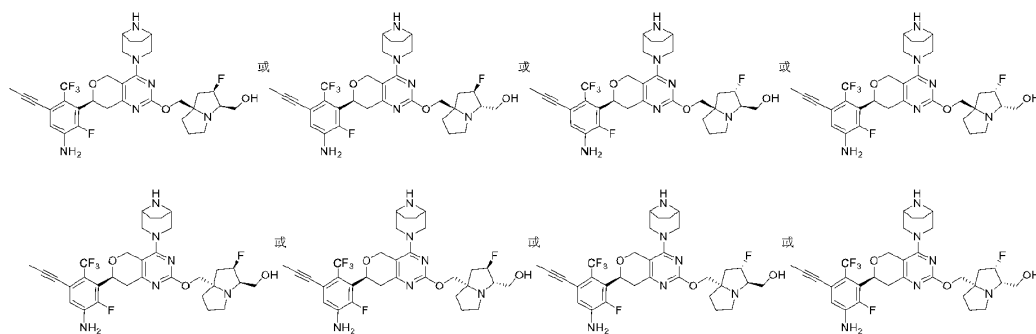
实施例 139



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **139-1** 为原料替换化合物(*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **139** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):50%-85%), 干燥后得到化合物 **139**。MS m/z = 794.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 3H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 4H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H)。

实施例 140





140A 或 140B (均为混合物, 8个异构体中的4个)

步骤 1

将化合物 **140-1** (1.1 g, 3.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 0 °C 下加入三乙胺 (1.05 g, 10.33 mmol) 和三氟甲磺酸三甲基硅酯 (1.53 g, 6.89 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 3 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 石油醚 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 将残余物用乙腈 (20 mL) 溶解后, 加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-二四氟硼酸盐 (1.83 g, 5.17 mmol), 25 °C 搅拌反应 12 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **140-2**。MS m/z = 338.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

在 0 °C 下, 将氢化钠 (70.43 mg, 2.93 mmol, 60%) 溶于无水二甲基亚砜 (8 mL) 中, 升温至 55 °C 搅拌反应 2 小时。降温至 0 °C, 加入三甲基碘化亚砜 (587.13 mg, 2.67 mmol), 升温至 25 °C 搅拌反应 15 分钟。加入化合物 **140-2** (450 mg, 1.33 mmol), 25 °C 继续搅拌反应 2 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **140-3**。MS m/z = 352.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

将化合物 **140-3** (400 mg, 1.14 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入钯碳 (121.15 mg, 1.14 mmol, 10%), 在氢气 (15 psi) 氛围下室温搅拌反应 12 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **140-4**。MS m/z = 218.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

将化合物 **140-4** (210 mg, 966.69 μ mol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 0 °C 下加入咪唑 (65.81 mg, 966.69 μ mol) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (265.70 mg, 966.69 μ mol), 升温至 25 °C 搅拌反应 3 小时。反应液浓缩, 用硅胶制备板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物 **140-5**。MS m/z = 456.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

将化合物 **140-5** (200 mg, 438.95 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL) 中, 0 °C 下滴加氢化铝锂溶液 (658.4 μ L, 658.42 μ mol, 1 M 四氢呋喃溶液), 升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 硅胶制备板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到化合物 **140-6**。MS m/z = 428.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

将 **140-6** (61.73 mg, 70.15 μ mol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 0 °C 下加入氢化钠 (2.53 mg, 105.23 μ mol, 60%), 升温至 25 °C 搅拌反应 45 分钟, 加入化合物 **4-2** (30 mg, 70.15 μ mol), 25 °C 继续搅拌反应 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 硅胶制备板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **140-7A** (混合物) 和 **140-7B** (混合物)。化合物 **140-7A** (混合物) (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1, R_f = 0.6), MS m/z =

步骤 7

参考步骤 7, 使用化合物 **140-7B** 为原料替换化合物 **140-7A**, 得到化合物 **140-8B** (混合物)。MS m/z = 989.7 $[M+H]^+$ 。

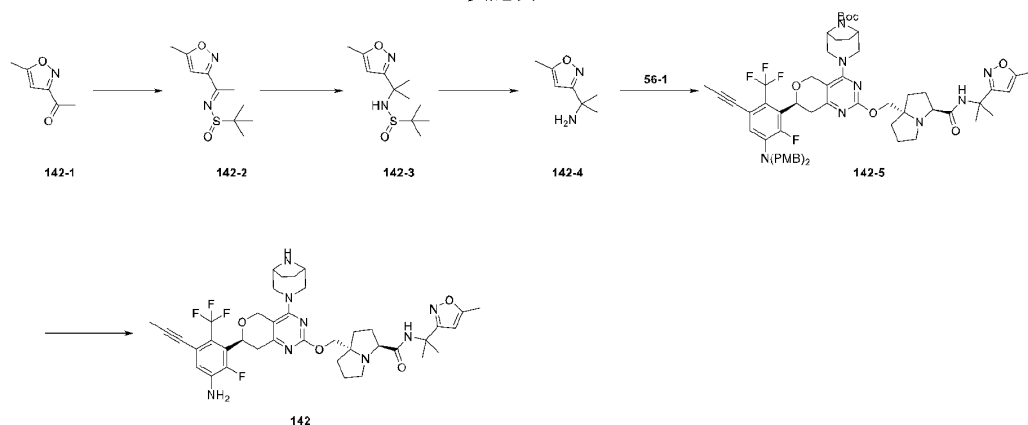
将化合物 **140-8B** (18 mg, 18.20 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.3 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: sunfire-C18, 19 $\times$ 250mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):12%-30%), 干燥后得到化合物 **140B** 的甲酸盐 (混合物)。MS m/z = 649.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1.10H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 1.84 (m, 10H), 1.72 - 1.64 (m, 1H)。

[illegible]

称取化合物 **141-2** (80 mg, 74.89 μmol), 加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):5%-50%, 得到化合物 **141**。MS m/z = 728.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.88 (m, 6H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 3H)。

实施例 142



步骤 1

称取化合物 **142-1** (500 mg, 4.0 mmol), 加入四氢呋喃 (5 mL), 加入钛酸四异丙酯 (2.27 g, 8.0 mmol), 加入叔丁基亚磺酰胺 (581 mg, 4.8 mmol), 70 °C 搅拌 4 小时。加入水 (1 mL) 淬灭, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到化合物 **142-2**, MS $m/z = 229.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **142-2** (400 mg, 1.75 mmol), 氮气保护下加入无水四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 降温至 -78 °C, 加入甲基溴化镁 (1.75 mL, 5.26 mmol, 3.0 M in THF), 缓慢恢复至室温反应 2 小时。加入 (0.2 mL) 水淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **142-3**, MS $m/z = 245.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **142-3** (100 mg, 0.49 mmol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入盐酸乙酸乙酯 (1 mL, 4 mmol, 4.0 M), 室温搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **142-4** 的盐酸盐。MS $m/z = 141.2$ $[M+H]^+$ 。

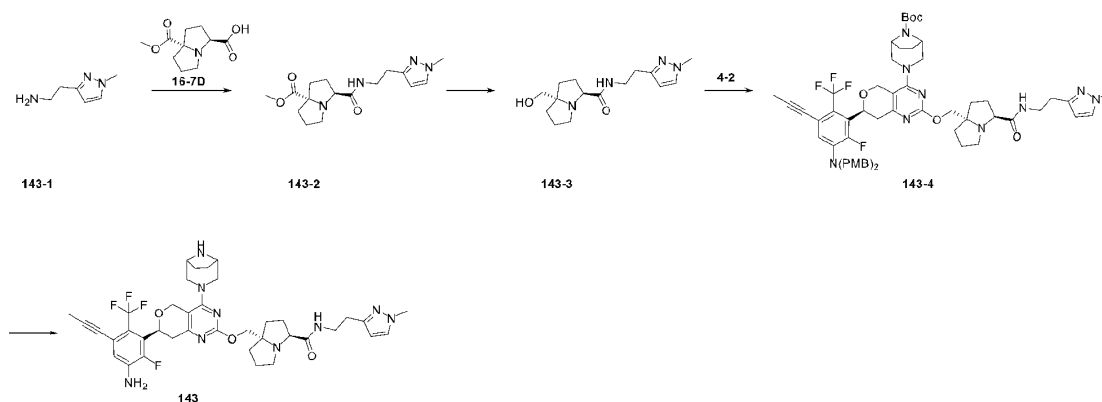
步骤 4

称取化合物 **56-1** (50 mg, 50.76 μ mol), 加入乙腈 (2 mL), *N*-甲基咪唑 (12.5 mg, 152.28 μ mol), *N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸盐 (21.4 mg, 76.14 μ mol) 和 **142-4** (14.2 mg, 盐酸盐), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:5) 得到化合物 **142-5**, MS $m/z = 1107.8$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5

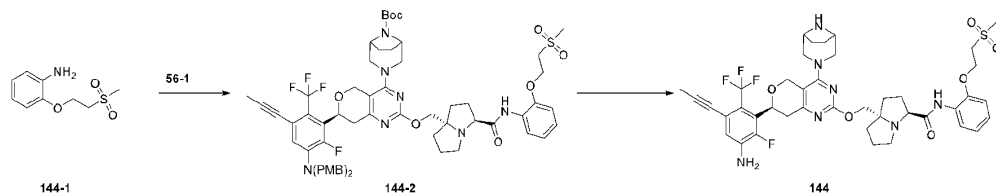
称取化合物 **142-5** (30 mg, 27.09 μ mol), 加入二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **142**, MS $m/z = 767.6$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.99 - 2.66 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.15 - 1.79 (m, 12H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

实施例 143



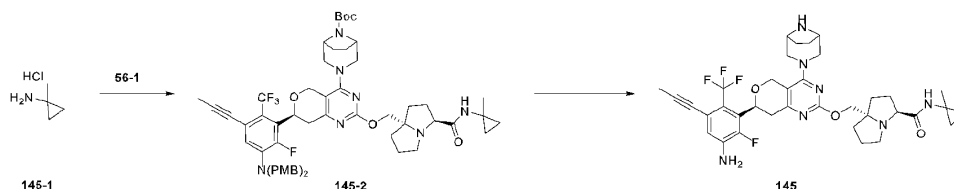
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 143-1 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 143 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 143。MS m/z = 752.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 3.01 - 2.72 (m, 6H), 2.22 - 2.05 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.70 (m, 3H)。

实施例 144



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 144-1 为原料替换 (*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 144 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 144。MS m/z = 842.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 4H), 2.04 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 5H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)。

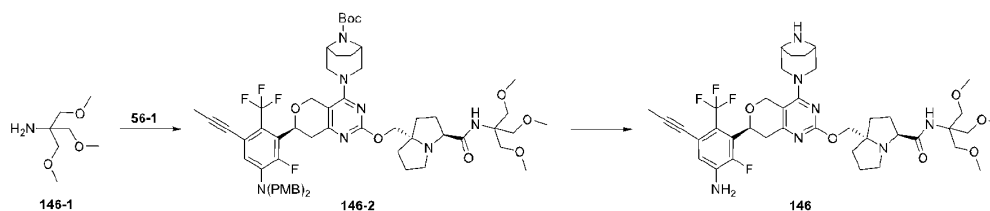
实施例 145



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 145-1 为原料替换 (*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 145 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%

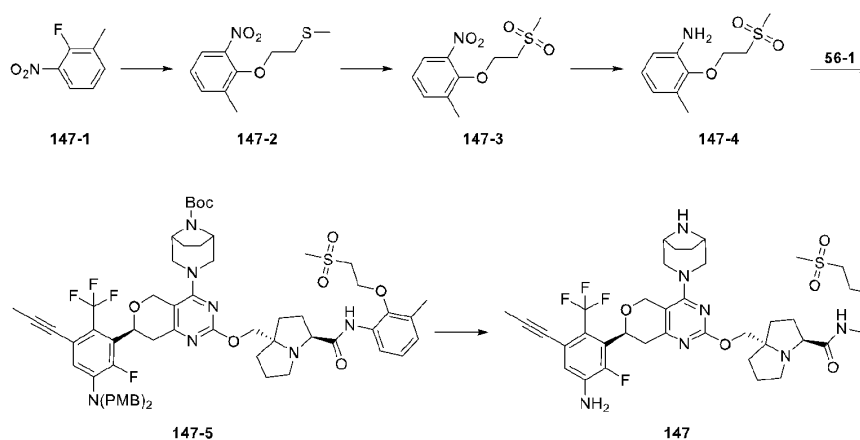
氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **145**。MS m/z = 698.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.82 (m, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.73 - 0.69 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

实施例 146



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **146-1** 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **146** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1%碳酸氢氨)-乙腈];梯度: (乙腈):35%-75%), 干燥后得到化合物 **146**。MS m/z = 790.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.17 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.23 (s, 9H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 3H)。

实施例 147



步骤 1

将化合物 2-甲硫基乙醇 (500 mg, 5.43 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 室温下依次加入碳酸钾 (2.25 g, 16.28 mmol) 和化合物 **147-1** (841.62 mg, 5.43 mmol), 升温至 50 $^{\circ}C$ 搅拌反应 12 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1), 得到化合物 **147-2**。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.70 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

步骤 2

将化合物 **147-2** (600 mg, 2.64 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (1.37 g, 7.92 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。加入饱和亚硫酸钠水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃

取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1), 得到化合物 **147-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

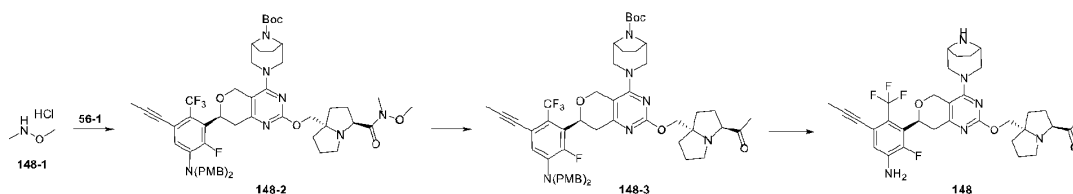
步骤 3

将化合物 **147-3** (300 mg, 1.16 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (12.31 mg, 115.71 μ mol), 氢气氛围下 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得到化合物 **147-4**。MS *m/z* = 230.1 [M+H]⁺。

步骤 4

参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **147-4** 为原料替换化合物 (S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **147** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-70%), 干燥后得到化合物 **147**。MS *m/z* = 856.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.94 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 6H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.04 - 1.94 (m, 7H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H)。

实施例 148



步骤 1

将化合物 **56-1** (50 mg, 0.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (16 mg, 0.13 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (25 mg, 0.07 mmol) 和化合物 **148-1** (6 mg, 0.06 mmol), 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 6 小时。反应液减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **148-2**。MS *m/z* = 1028.7 [M+H]⁺。

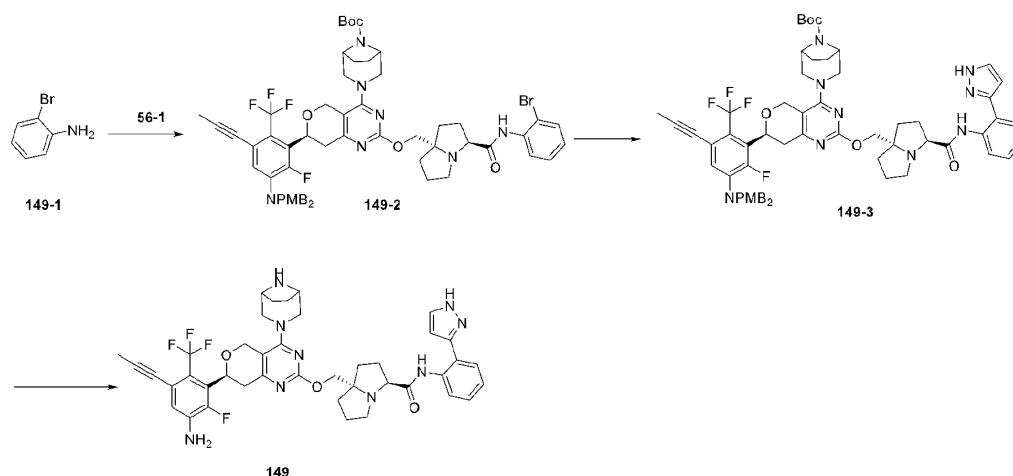
步骤 2

将化合物 **148-2** (30 mg, 28.19 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 0 $^{\circ}$ C 下加入甲基溴化镁 (58 mmol, 2.5 M in THF), 升温至 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。加入饱和氯化铵溶液 (1 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **148-3**。MS *m/z* = 983.7 [M+H]⁺。

步骤 3

将化合物 **148-3** (20 mg, 20.34 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 30%-60%), 干燥后得到化合物 **148**。MS *m/z* = 643.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 5H), 2.05 - 2.01 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 5H), 1.73 - 1.69 (m, 3H)。

实施例 149



步骤 1

称取化合物 **56-1** (60 mg, 60.91 μmol), N,N,N',N' -四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (20.51 mg, 73.09 μmol), 化合物 **149-1** (20.96 mg, 121.82 μmol), N -甲基咪唑 (17.50 mg, 213.18 mmol), 加入无水乙腈 (2 mL), 在氮气保护下, 室温搅拌 12 小时, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **149-2**. MS $m/z = 1138.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

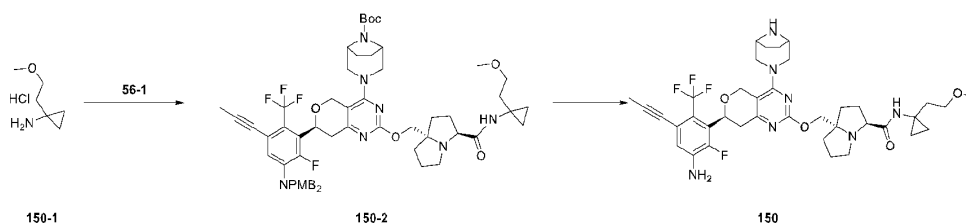
步骤 2

称取化合物 **149-2** (30 mg, 26.34 μmol), 碳酸铯 (25.74 mg, 79.01 μmol), 吡啶-3-硼酸 (8.84 mg, 79.01 μmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (4.46 mg, 5.27 μmol), 加入 1,4-二氧六环 (0.25 mL), 水 (1 mL), 氮气保护下 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **149-3**. MS $m/z = 1126.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3

称取化合物 **149-3** (15 mg, 13.32 μmol), 加入二氯甲烷 (0.5 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **149**, MS $m/z = 786.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H)。

实施例 150



步骤 1

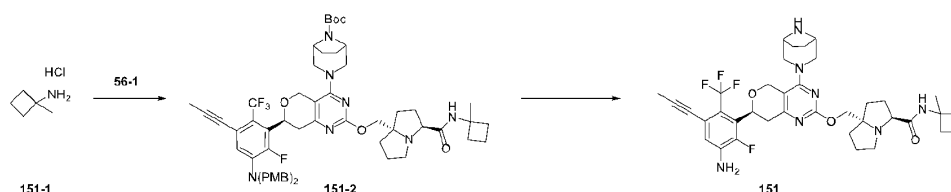
称取化合物 **56-1** (50 mg, 50.76 μmol), 加入二氯甲烷 (2.0 mL), 加入 N,N,N,N -四甲氧基- O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (38.60 mg, 101.52 μmol), 二异丙基乙胺 (19.68 mg, 152.27 μmol), 加入化合物 **150-**

1 (11.69 mg, 101.52 μmol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到化合物 **150-2**。MS m/z = 1082.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

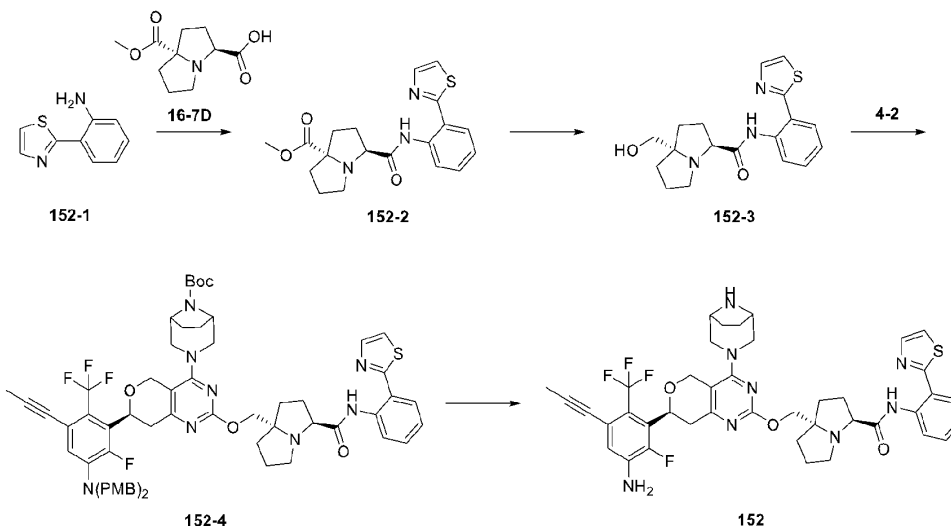
称取化合物 **150-2** (50 mg, 46.20 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **150**。MS m/z = 742.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 5H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 5H), 1.94 - 1.78 (m, 8H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 4H)。

实施例 151



参考实施例 **56** 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **151-1** 为原料替换 (S)-3,3-二氟环戊烷胺盐酸盐, 最终得到化合物 **151** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **151**。MS m/z = 712.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 9H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)。

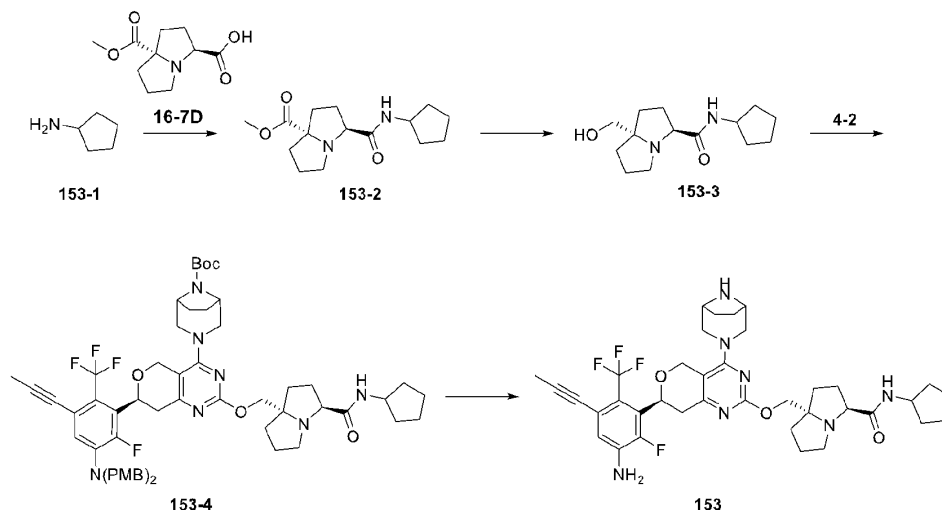
实施例 152



参考实施例 **16** 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **152-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **152** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):25%-60%), 干燥后得到化合物 **152**。MS m/z = 803.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR

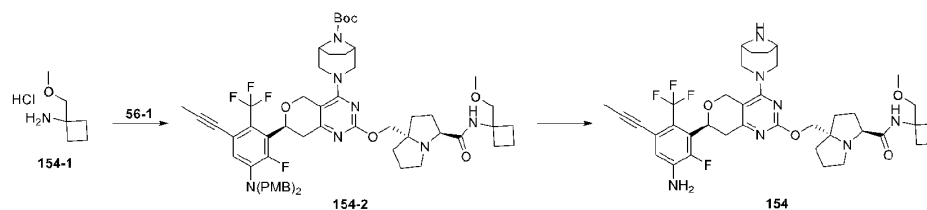
(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 20.0, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 5H), 1.91 - 1.67 (m, 7H)。

实施例 153



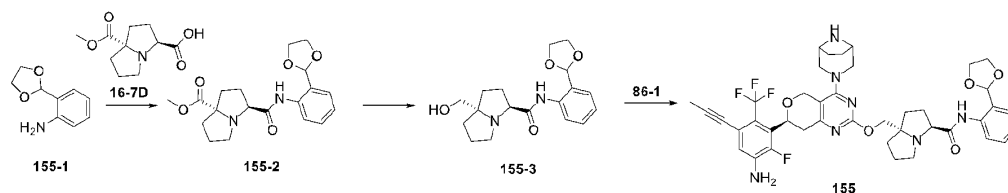
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **153-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **153** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-85%), 干燥后得到化合物 **153**。MS m/z = 712.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 3H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 11H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 2H)。

实施例 154



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 **154-1** 为原料替换化合物 (*S*)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 **154** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 50%-70%), 干燥后得到化合物 **154**。MS m/z = 742.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 5H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.30 - 2.01 (m, 10H), 1.97 - 1.80 (m, 9H), 1.76 - 1.68 (m, 2H)。

实施例 155



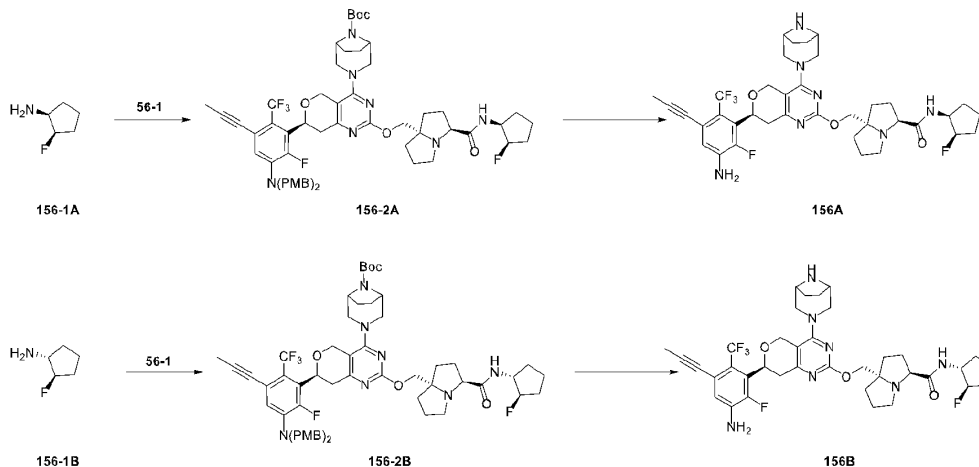
步骤 1

参考实施例 16 合成步骤 7 到 8, 以化合物 **155-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **155-3**。MS $m/z = 333.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2

将化合物 **155-3** (45 mg, 135.38 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入钠氢 (8.12 mg, 203.07 μmol , 60% 纯度), 搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 **86-1** (73.04 mg, 135.38 μmol), 升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1.5 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge Prep C18, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈): 60%-80%), 干燥后得到化合物 **155**。MS $m/z = 792.6 [M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 5H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H)。

实施例 156



步骤 1

称取化合物 **56-1** (90 mg, 101.15 μmol), 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.5 mL), 加入 *N,N,N,N*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (69.44 mg, 182.74 μmol), 二异丙基乙胺 (70.72 mg, 548.22 μmol) 和化合物 **156-1A** (28.23 mg, 274.41 μmol), 室温搅拌 1 小时。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **156-2A**。MS $m/z = 1070.7 [M+H]^+$ 。

参考步骤 1, 使用 化合物 **156-1B** 为原料替换化合物 **156-1A**, 得化合物 **156-2B**。MS $m/z = 1070.7 [M+H]^+$ 。

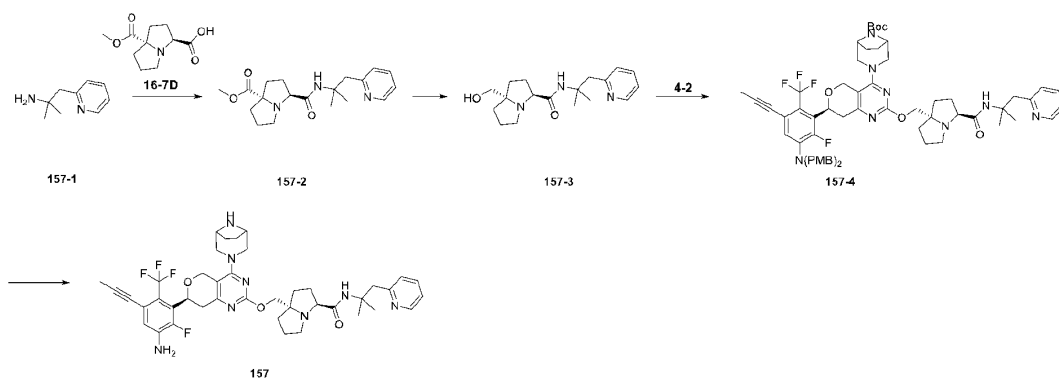
步骤 2

称取化合物 **156-2A** (60 mg, 56.07 μmol), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓

缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):5%-50%), 得到化合物 **156A**。MS m/z = 730.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 3H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.96 (s, 5H), 1.96 - 1.77 (m, 10H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H)。

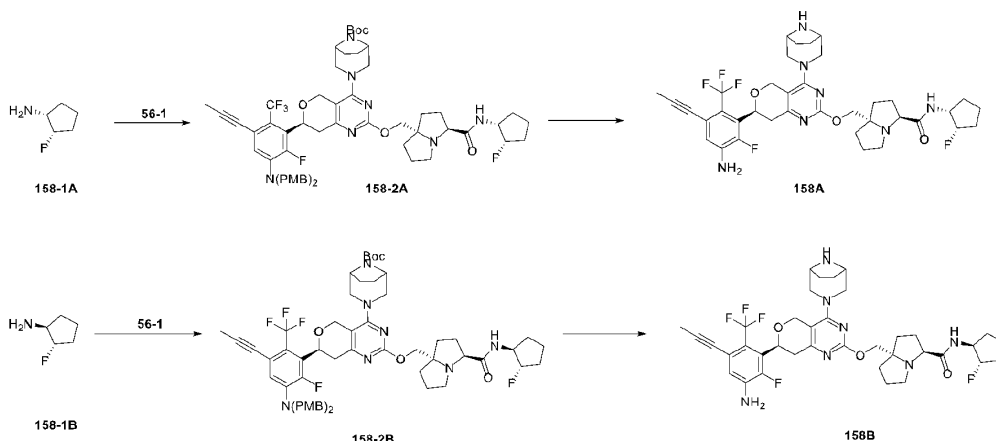
称取化合物 **156-2B** (50 mg, 46.69 μ mol), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):5%-50%), 得到化合物 **156B**。MS m/z = 730.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 2H), 4.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.66 (m, 14H), 1.58 - 1.50 (m, 1H)。

实施例 157



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **157-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **157** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-60%), 干燥后得到化合物 **157**。MS m/z = 777.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 - 8.40 (m, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 3H), 4.10 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

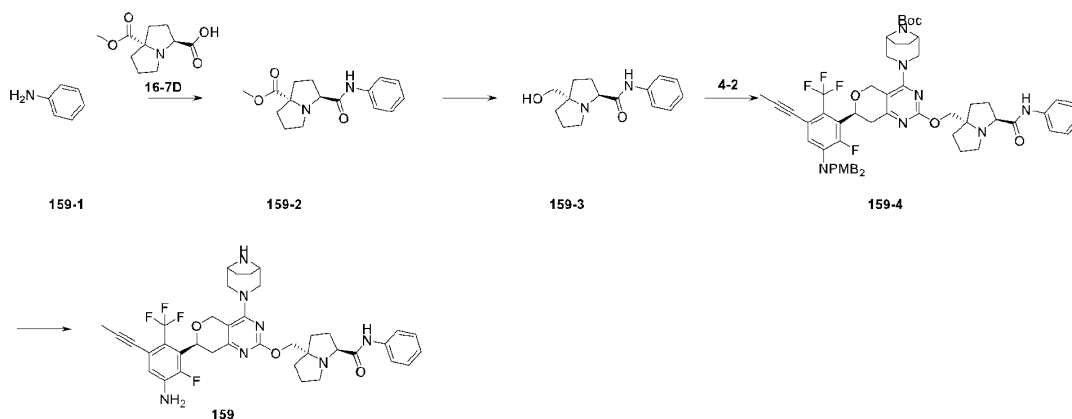
实施例 158



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 化合物 **158-1A** 为原料替换 (S)-3,3-二氟环戊烷胺盐酸盐, 最终得到化合物 **158A** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%, 干燥后得到化合物 **158A**。MS m/z = 730.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.05 (m, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 3H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 4H), 1.97 - 1.89 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 6H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 2H)。

参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以 化合物 **158-1B** 为原料替换 (S)-3,3-二氟环戊烷胺盐酸盐, 最终得到化合物 **158B** 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%, 干燥后得到化合物 **158B**。MS m/z = 730.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 2H), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.11 (m, 3H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.92 (m, 5H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H)。

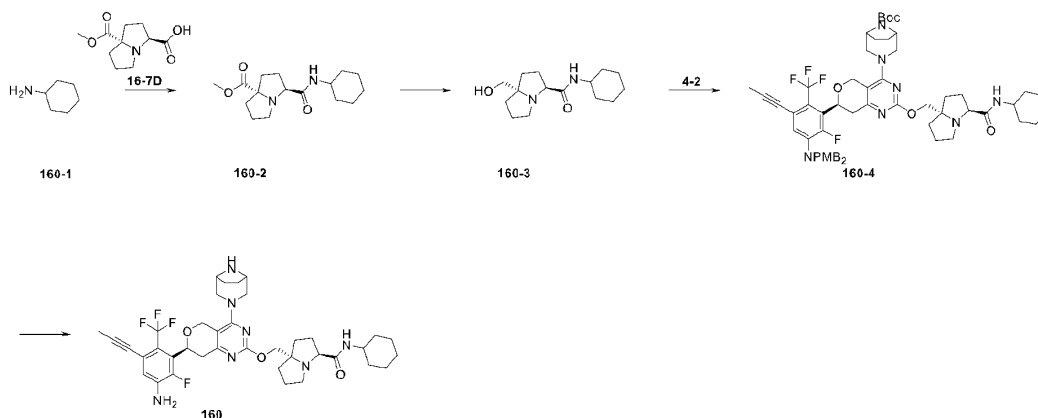
实施例 159



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **159-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **159** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%, 干燥后得到化合物 **159**。MS m/z = 720.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.57

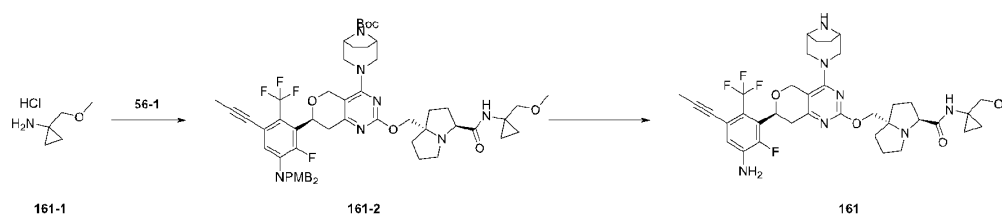
- 3.52 (m, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 7H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 160



参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **160-1** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **160** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):45%-70%), 干燥后得到化合物 **160**。MS $m/z = 726.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.94 - 1.80 (m, 8H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 3H)。

实施例 161



步骤 1

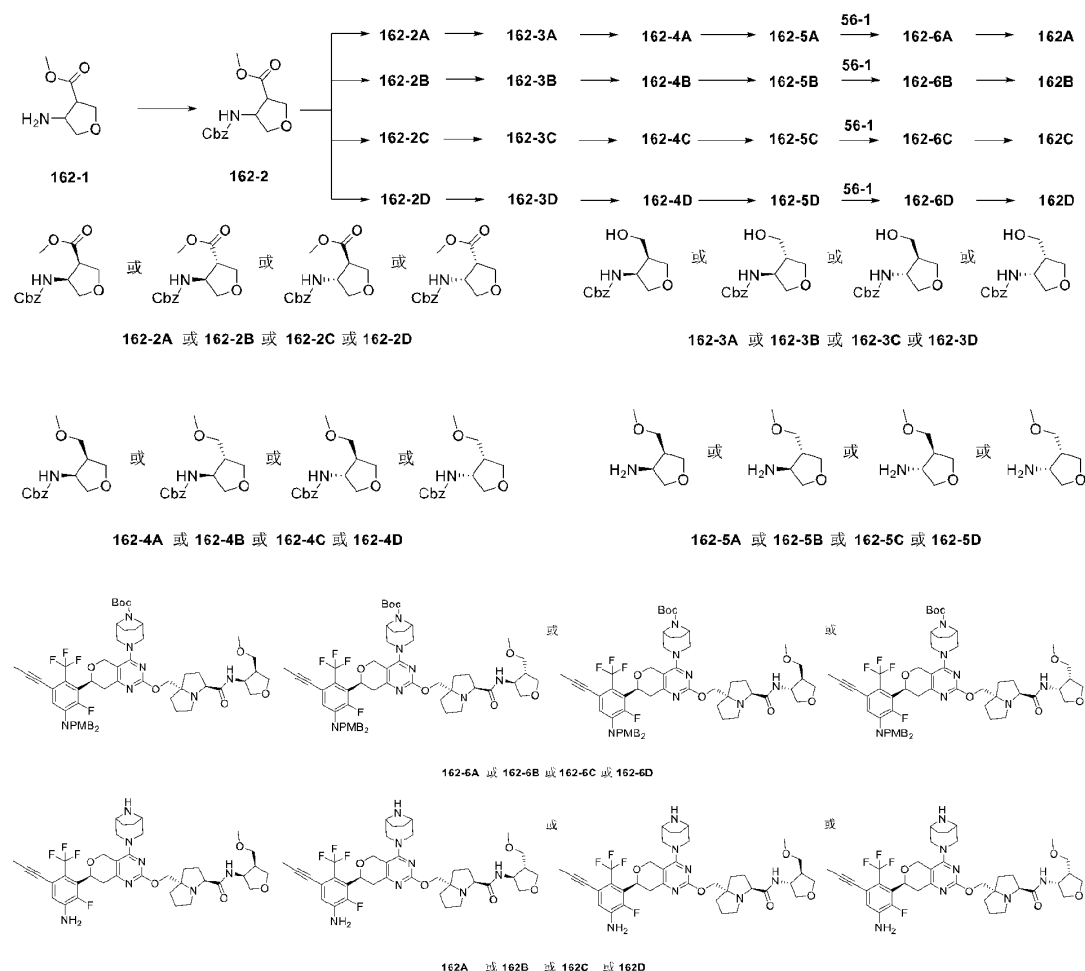
称取化合物 **56-1** (50 mg, 50.76 μ mol), 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入 *N,N,N,N*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (28.95 mg, 76.14 μ mol), 二异丙基乙胺 (32.80 mg, 253.78 μ mol) 和化合物 **161-1** (13.97 mg, 101.51 μ mol), 室温搅拌 1 小时。柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **161-2**。MS $m/z = 1068.7$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **161-2** (45 mg, 42.12 μ mol), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):5%-50%), 得到化合物 **161**。MS $m/z = 728.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 5H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m,

2H), 0.84 - 0.72 (m, 4H)。

实施例 162



步骤 1

称取化合物 **162-1** (1.2 g, 8.27 mmol), 加入四氢呋喃 (30 mL), 水(30 mL), 加入碳酸钠 (2.63 g, 24.80 mmol), 氯甲酸苄酯 (2.12 g, 12.40 mmol), 室温搅拌 1 小时。加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 得到化合物 **162-2**, MS m/z = 280.0 $[M+H]^+$ 。再进行制备超临界液相色谱(SFC) (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AD-10, 25*250 mm 10 μ m; 流动相:A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇 + (0.05%) 氨甲醇; B%: 20%), 得到化合物 **162-2A**, **162-2B**, **162-2C** 和化合物 **162-2D**。分析 SFC 方法(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®AD-3 (100*3 mm 3 μ m); 流动相:[A:超临界二氧化碳 B:甲醇(0.05%二乙胺)];梯度 B%:5%-40%, 4 min), 化合物 **162-2A**, R_t = 2.317 分钟, ee 值 97.96%, MS m/z = 280.0 $[M+H]^+$; 化合物 **162-2B**, R_t = 2.817 分钟, ee 值 100%, MS m/z = 280.0 $[M+H]^+$; 化合物 **162-2C**, R_t = 2.951 分钟, ee 值 99.12%, MS m/z = 280.0 $[M+H]^+$; 化合物 **162-2D**, R_t = 3.332 分钟, ee 值 100%, MS m/z = 280.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2

称取化合物 **162-2A** (190 mg, 680.30 μ mol), 加入无水四氢呋喃 (2 mL), 氮气保护, -60 $^{\circ}$ C 下加入四氢铝锂 (77.46 mg, 2.04 mmol, 2.5 M 四氢呋喃溶液), -60 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时, 加入 (10 mL) 二氯甲烷稀释, 0 $^{\circ}$ C

条件下向反应液中加入 (0.1 mL) 水, 加入(0.1 mL) 15% 氢氧化钠溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 40:1) 得到化合物 **162-3A**。MS m/z = 252.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **162-2B** 为原料替换化合物 **162-2A**, 得到化合物 **162-3B**。MS m/z = 252.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **162-2C** 为原料替换化合物 **162-2A**, 得到化合物 **162-3C**。MS m/z = 252.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 2, 使用化合物 **162-2D** 为原料替换化合物 **162-2A**, 得到化合物 **162-3D**。MS m/z = 252.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **162-3A** (115 mg, 457.66 μmol), 加入无水二氯甲烷 (3 mL), 加入 4Å 分子筛 (780.15 mg, 457.66 μmol), 三甲基氧鎓四氟硼酸 (135.38 mg, 915.32 μmol) 和四甲基(1, 8-萘二胺) (245.20 mg, 1.14 mmol)。氮气保护, 室温搅拌 2 小时。加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到化合物 **162-4A**。MS m/z = 266.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **162-3B** 为原料替换化合物 **162-3A**, 得到化合物 **162-4B**。MS m/z = 266.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **162-3C** 为原料替换化合物 **162-3A**, 得到化合物 **162-4C**。MS m/z = 266.2 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 3, 使用化合物 **162-3D** 为原料替换化合物 **162-3A**, 得到化合物 **162-4D**。MS m/z = 266.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4

称取 **162-4A** (65 mg, 245.00 μmol), 加入甲醇 (10 mL), 加入钯碳 (26.07 mg, 245.00 μmol), 在氢气(15 psi)氛围下 20 °C 反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **162-5A**。MS m/z = 132.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **162-4B** 为原料替换化合物 **162-4A**, 得到化合物 **162-5B**。MS m/z = 132.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **162-4C** 为原料替换化合物 **162-4A**, 得到化合物 **162-5C**。MS m/z = 132.1 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 4, 使用化合物 **162-4D** 为原料替换化合物 **162-4A**, 得到化合物 **162-5D**。MS m/z = 132.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5

称取 **162-5A** (11.98 mg, 91.36 μmol), 加入二氯甲烷 (1.0 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (39.37 mg, 103.55 μmol), 二异丙基乙胺 (23.62 mg, 182.73 μmol), 加入 **56-1** (60 mg, 60.91 μmol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到化合物 **162-6A**。MS m/z = 1098.7 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **162-5B** 为原料替换化合物 **162-5A**, 得到化合物 **162-6B**。MS m/z = 1098.7 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **162-5C** 为原料替换化合物 **162-5A**, 得到化合物 **162-6C**。MS m/z = 1098.7 $[M+H]^+$ 。

参考步骤 5, 使用化合物 **162-5D** 为原料替换化合物 **162-5A**, 得到化合物 **162-6D**。MS m/z = 1098.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 6

称取化合物 **162-6A** (65 mg, 29.59 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5

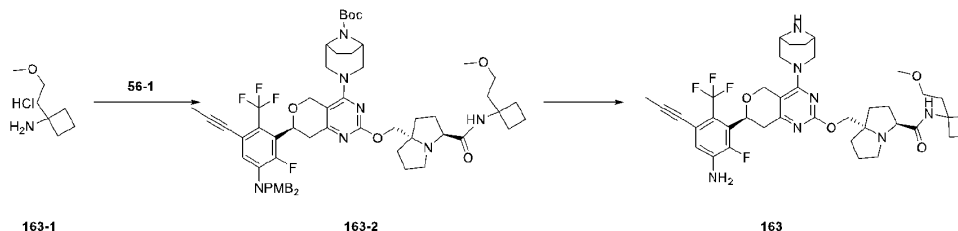
小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):30%-70%),得到化合物 **162A**。MS m/z = 758.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 3H)。

称取化合物 **162-6B** (65 mg, 29.59 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):30%-70%),得到化合物 **162B**。MS m/z = 758.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 3H), 4.08 - 3.90 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 5H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 5H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H)。

称取化合物 **162-6C** (65 mg, 29.59 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):30%-70%),得到化合物 **162C**。MS m/z = 758.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.51 - 3.37 (m, 4H), 3.34 - 3.32 (m, 3H), 3.21 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H)。

称取化合物 **162-6D** (65 mg, 29.59 μ mol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μ m;流动相:[水(0.1%氨水)-乙腈];梯度:(乙腈):30%-70%),得到化合物 **162D**。MS m/z = 758.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 5H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (s, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H)。

实施例 163



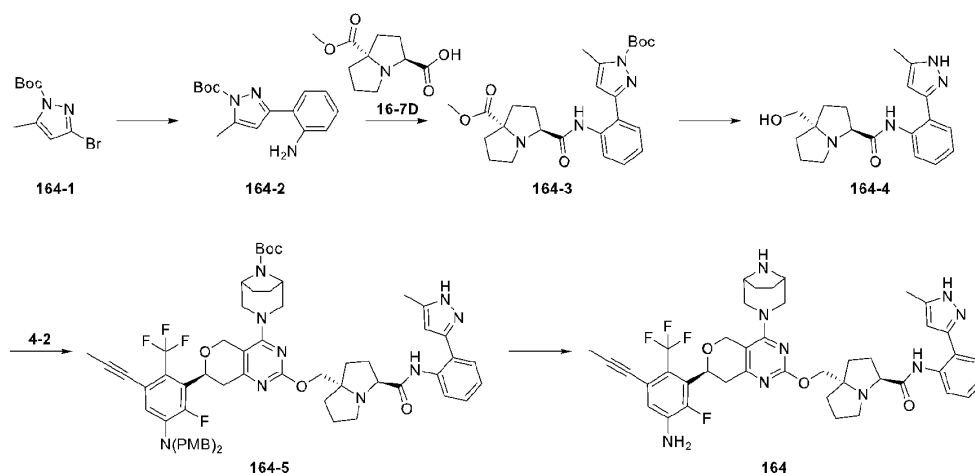
步骤 1

称取化合物 **56-1** (50 mg, 50.76 μ mol), 加入二氯甲烷 (2.0 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (38.60 mg, 101.52 μ mol), 二异丙基乙胺 (19.68 mg, 152.27 μ mol), 加入化合物 **163-1** (19.68 mg, 152.28 μ mol), 室温搅拌 2 小时。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0:1) 得到化合物 **163-2**。MS m/z = 1096.8 [M+H]⁺。

步骤 2

称取化合物 **163-2** (30 mg, 27.37 μmol), 加入二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈):30%-70%), 得到化合物 **163**。MS m/z = 756.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.01 - 1.79 (m, 10H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)。

实施例 164



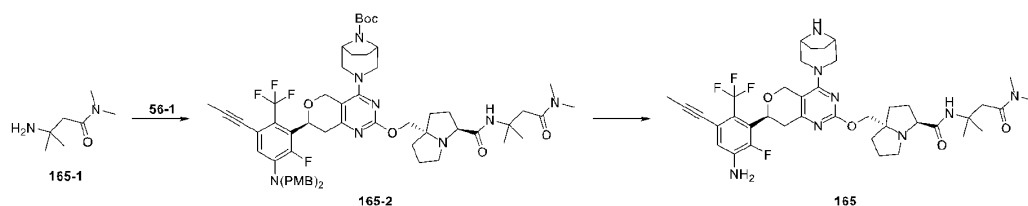
步骤 1

将化合物 **164-1** (300 mg, 1.15 mmol) 和 2-氨基苯硼酸 (188.80 mg, 1.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (168.13 mg, 229.78 μmol) 和碳酸钾 (476.36 mg, 3.45 mmol)。在氮气保护下, 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 4 小时。恢复至室温, 加入水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取, 合并萃取后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **164-2**, MS m/z = 274.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2

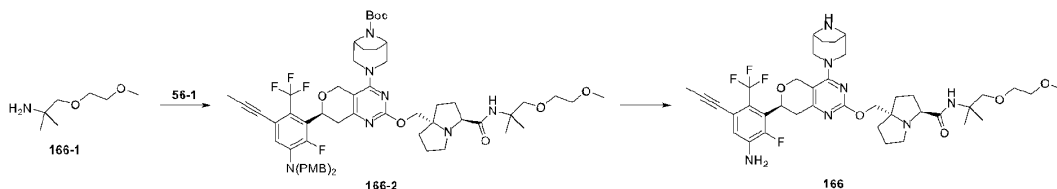
参考实施例 16 合成步骤 7 到 10, 以化合物 **164-2** 为原料替换化合物 *N*-乙基-4-甲氧基苄胺, 最终得到化合物 **164** 粗品。将粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18 250*19 mm, 5 μm ; 流动相: [水 (0.1%氨水)-乙腈]; 梯度: (乙腈): 45%-85%), 干燥后得到化合物 **164**。MS m/z = 800.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.98 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.04 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.25 (s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 5H), 1.66 - 1.54 (m, 4H)。

实施例 165



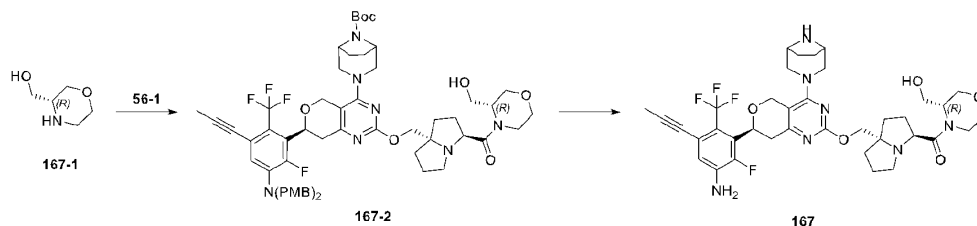
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 165-1 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 165 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):40%-70%), 干燥后得到化合物 165。MS m/z = 771.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 7H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

实施例 166



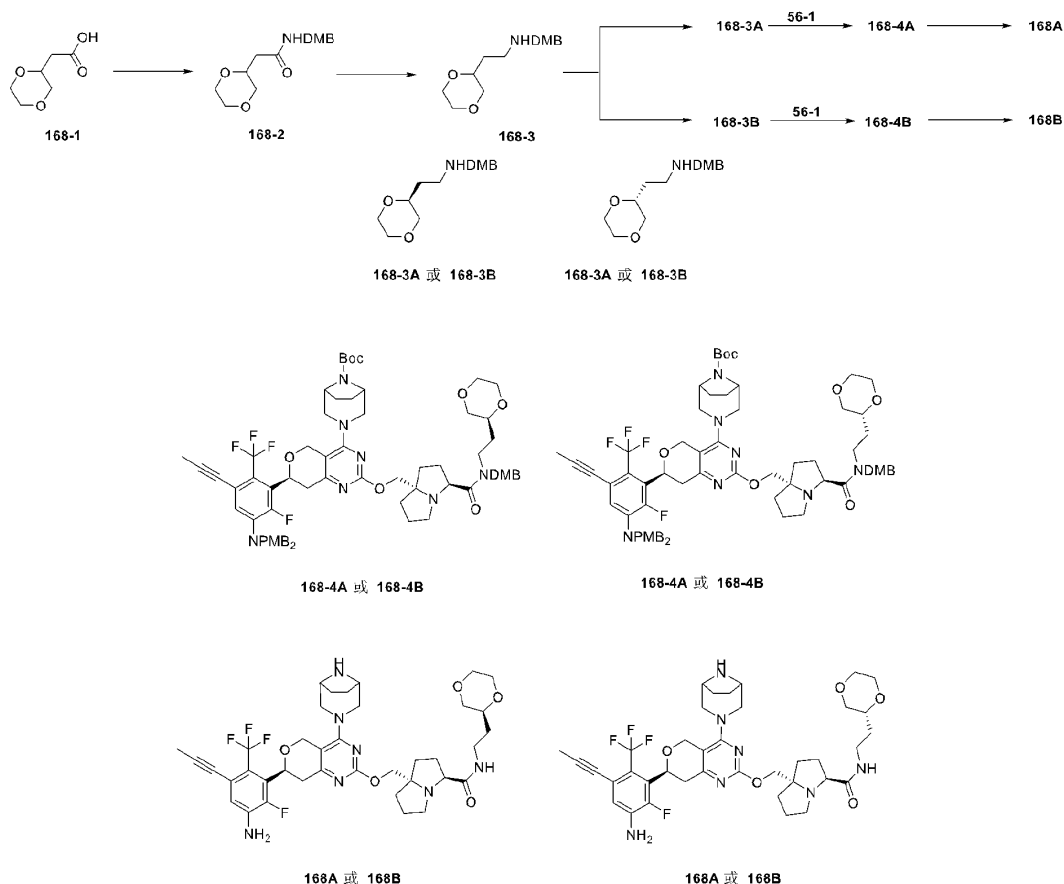
参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 166-1 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 166 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 甲酸) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):20%-65%), 干燥后得到化合物 166 的甲酸盐。MS m/z = 774.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1.32H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 6H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 12H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 167



参考实施例 56 合成步骤 2 到 3, 以化合物 167-1 为原料替换化合物(S)-3,3-二氟环戊胺盐酸盐, 最终得到化合物 167 粗品。粗品进行制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Xbridge-C18, 30 x 250mm, 5 μ m; 流动相: [水 (0.1% 氨水) - 乙腈]; 梯度: (乙腈):35%-75%), 干燥后得到化合物 167。MS m/z = 744.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 5H), 3.49 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 8H), 1.63 - 1.52 (m, 2H)。

实施例 168



步骤 1

称取化合物 **168-1** (200 mg, 1.37 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL), 加入 N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (780.54 mg, 2.05 mmol), 二异丙基乙胺 (530.62 mg, 4.11 mmol) 和 2,4-二甲氧基苯甲胺 (457.65 mg, 2.74 mmol), 25 °C 反应 12 hr。向其中加入 10 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **168-2**。MS m/z = 296.1 $[M+H]^+$

步骤 2

称取化合物 **168-2** (450 mg, 1.52 mmol), 加入四氢呋喃 (10 mL), 在 0 °C 加入四氢铝锂 (2.5 M, 4.57 mmol, 1.83 mL), 60 °C 反应 12 hr。向其中加入 3 mL 水淬灭反应, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 反向分离, 得到化合物 **168-3**。MS m/z = 281.95 $[M+H]^+$ 。再进行手性制备 HPLC 分离 (色谱柱: Regis (S,S) Whelk-O 1, 25*250 mm 10 mm; 流动相: A: 正己烷, B: 乙醇; B%: 20%), 得到化合物 **168-3A** 和化合物 **168-3B**。分析 SFC 方法 (色谱柱: Regis (s,s) WHELK-01 (4.6 mm I.D*150 mm L, 5 μ m); 流动相: [A: 超临界二氧化碳 B: 甲醇 (0.05% 二乙胺)]; 梯度 B%: 5%-40%, 15 min), 化合物 **168-3A**, R_t = 7.591 分钟, ee 值 99.38%, MS m/z = 281.99 $[M+H]^+$; 化合物 **168-3B**, R_t = 9.609 分钟, ee 值 92.14%, MS m/z = 281.96 $[M+H]^+$ 。

步骤 3

称取化合物 **168-3A** (70 mg, 248.80 μ mol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入化合物 **56-1** (269.60 mg, 273.68 μ mol), N,N,N,N-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (141.90 mg, 373.21 μ mol) 和二异丙基乙胺 (96.47 mg, 746.41 μ mol), 25 °C 反应 12 小时。向其中加入 10 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10

mL * 3) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯 = 1:1），得到化合物 **168-4A**。MS $m/z = 1248.9 [M+H]^+$ 。

参考步骤 3，使用化合物 **168-3B** 为原料替换化合物 **168-3A**，得到化合物 **168-4B**。MS $m/z = 1248.9 [M+H]^+$ 。

步骤 4

称取化合物 **168-4A** (50 mg, 40.06 μmol)，加入三氟乙酸(2 mL)，室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):5%-50%)，得到化合物 **168A**。MS $m/z = 758.6 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 5H), 3.61 - 3.49 (m, 5H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 3H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H)。

称取化合物 **168-4B** (110 mg, 88.11 μmol)，加入三氟乙酸 (1 mL) 和二氯甲烷 (3 mL)，25 $^\circ\text{C}$ 反应 1 hr。将反应液减压浓缩得到粗品，粗品进行制备高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge, 250*19mm, 5 μm ;流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];梯度: (乙腈):30%-70%)，得到化合物 **168B**。MS $m/z = 758.5 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.66 - 4.63(m, 1H), 4.18 - 4.13(m, 2H), 4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 5H), 3.63 - 3.46 (m, 5H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.96-2.67 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 8H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

生物测试数据

实验例 1. AsPC-1 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 目的

通过 HTRF 的方法，评估化合物对 KRAS^{G12D} 突变的胰腺癌 AsPC-1 细胞 p-ERK 水平的抑制活性。

2. 实验材料:

ASPC-1 细胞购 ATCC; RPMI-1640 培养基购自 Gibco; 胎牛血清购自 Hyclone; Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 购自 Bioauxilium-

表 1.Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 成分表

成分名称	储存温度
Advanced PhosphoERK1/2 Eu Cryptate antibody	$\leq -16^\circ\text{C}$
Advanced PhosphoERK1/2 d2 antibody	$\leq -16^\circ\text{C}$
Blocking reagent (stock solution 100X)	$\leq -16^\circ\text{C}$
Lysis buffer # 1 (stock solution 4X)	$\leq -16^\circ\text{C}$
Detection buffer (ready-to-use)	$\leq -16^\circ\text{C}$

3. 实验方法:

- 1) ASPC-1 细胞种于白底 384 孔细胞培养板中，8 μL 细胞悬液每孔，每孔包含 7500 个细胞，细胞板放入二氧化碳培养箱，37 度过夜孵育；
- 2) 将待测化合物用 100% DMSO 稀释到 3 mM 作为第一个浓度，然后再用移液器进行稀释成 3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1 μM 十个浓度。取 2 μL 化合物加入 198 μL 细胞饥饿培养基，混匀后，取 15 μL 化合物溶液加入 35 μL 细胞饥饿培养基并混匀，随后将最后一步的化合物溶液以每孔 4 μL 加入到对应细胞板孔中，细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 3 小时，此时化合物浓度为 3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1 nM，

- 3) 结束孵育后，每孔加入 3 μ L 5X 细胞裂解液每孔，室温摇晃孵育 30 分钟；
- 4) 使用 Detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍，并按 1:1 比例混匀，按每孔 5 μ L 加入到细胞培养板，常温孵育 2 h。
- 5) 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm。

4. 数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min})\times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出）。表 1 提供了本发明的化合物对 p-ERK 的抑制作用。

Max 孔：阳性对照孔读值为 1X 裂解液

Min 孔：阴性对照孔读值为 0.5%DMSO 细胞孔细胞裂解液

5 实验结果

结果见表 2。

表 2 化合物对 AsPC-1 细胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	AsPC-1 p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的盐酸盐	164
化合物 3A 的三氟乙酸盐	28.9

实验结论：本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的 AsPC-1 细胞 p-ERK 具有显著的抑制作用。

实验例 2. AsPC-1 细胞 p-ERK 抑制测试

实验材料：

1640 培养基，盘尼西林/链霉素抗生素购自 Gibco，胎牛血清购自 Biosera。CellTiter-Glo（细胞活率化学发光检测试剂）试剂购自 Promega。AsPC-1 细胞系购自 ATCC，Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

将 AsPC-1 (KRAS^{G12D} 突变，胰腺癌)细胞种于超低吸附 96 孔黑壁板中，80 μ L 细胞悬液每孔，其中包含 10000 个 AsPC-1 细胞系购自 ATCC 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进 5 倍稀释 8 个浓度，即从 2 mM 稀释至 25.6 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μ L 培养基，再按照对应位置，转移 2 μ L 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20 μ L 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μ M 至 0.128 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 10 天。另准备一块细胞板，在加药当天读取信号值作为最大值（下面方程式中 Max 值）参与数据分析。

向细胞板中加入每 100 μ L 的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 30 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min})\times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出）。表 3 提供了本发明的化合物对 AsPC-1 细胞 pERK 水平的抑制活性。

表 3 化合物对 AsPC-1 细胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	AsPC-1 p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 5A 的三氟乙酸盐	7.4
化合物 7 的三氟乙酸盐	24.9
化合物 12 的三氟乙酸盐	35.0

实验结论：本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的 AsPC-1 细胞 p-ERK 具有显著的抑制作用。

实验例 3. AsPC-1、Panc0403 细胞 p-ERK 抑制测试

实验方法:

第一天, 铺 6000/孔的 ASPC-1 (ATCC, CRL-1682, KRAS^{G12D} 突变, 胰腺癌)或 PANC04.03 (ATCC, CRL-2555, KRAS^{G12D} 突变, 胰腺癌)在 384 孔板中 (康宁, 354663), 在 37℃, 5% CO₂ 的培养箱中培养过夜。第二天, 用 echo 655 将梯度稀释的化合物加入细胞板中 (DMSO 含量为 0.1%), 37℃, 5% CO₂ 孵育 1.5 小时。加入 40 μL 8%的细胞组织固定液, 室温固定 20 分钟。弃上清, 用 PBS 洗两次, 每次两分钟。加入 40 μL 甲醇, 室温透化 10 分钟。弃上清, 用 PBS 洗两次, 每次两分钟。加入 20 μL 固定液, 室温封闭 1 小时。弃上清, 加入 20 μL 配制好的一抗稀释液 (1: 1000 稀释的 Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) (D13.14.4E) XP® Rabbit mAb 和 1: 2000 稀释的 GAPDH(D4C6R) Mouse mAb), 4℃冰箱孵育过夜。第三天, 弃去一抗, 用 1xPBST 洗 3 次, 每次 3 分钟。加入配制好的二抗稀释液 (1: 2000 稀释的 IRDye 800CW Goat anti-Rabbit IgG (H+L) (0.5mg) 和 1: 2000 稀释的 IRDye 680RD Goat anti Mouse IgG (H+L) (0.5mg)), 室温避光孵育 1 小时。弃去二抗, 用 1xPBST 洗 3 次, 每次 3 分钟。倒置 1000 转离心 1 分钟, 晾干后使用 Li-Cor Odyssey 机器分别在 800 nM 和 700 nM 处对 pERK 信号和 GAPDH 信号进行量化。

实验结果

结果见表 4。

表 4 化合物对 AsPC-1、Panc0403 细胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	AsPC-1 p-ERK IC ₅₀ (nM)	Panc0403 p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 4B 的三氟乙酸盐	5.6	9.0
化合物 9B 的三氟乙酸盐	12	21.1
化合物 10 的三氟乙酸盐	9.3	19.7
化合物 13A 的三氟乙酸盐	6.1	7.8
化合物 14B 的三氟乙酸盐	19.4	23.9
化合物 15B 的三氟乙酸盐	5.3	5.0
化合物 16D	1.9	4.5
化合物 17D	22.4	23.8
化合物 18D	3.2	6.9
化合物 19D 的甲酸盐	1.1	3.6
化合物 20D	0.4	1
化合物 21D 的甲酸盐	10.9	13.7
化合物 22D	1.3	4.2
化合物 23D	0.6	2.1
化合物 24D 的甲酸盐	4.7	8.2
化合物 25B	110	121
化合物 27D	6.2	12.6
化合物 28B 的盐酸盐	35.1	33.3
化合物 29 的甲酸盐	43.8	27.0
化合物 30	>1000	592.0
化合物 31	190.0	335.0
化合物 32 的盐酸盐	628.0	371.2

化合物 33A	305.0	157.7
化合物 33B	273.0	84.2
化合物 34	560.0	257.3
化合物 35A 的盐酸盐	113.0	50.9
化合物 35B 的盐酸盐	42.0	11.9
化合物 36B 的甲酸盐	44.7	98.7
化合物 36C 的甲酸盐	30.3	72.2
化合物 36D 的甲酸盐	6.2	12.4
化合物 37A 的盐酸盐	251.4	576.6
化合物 37B 的盐酸盐	31.0	61.4
化合物 38 的盐酸盐	3.7	4.1
化合物 39A 的甲酸盐	77.7	162.0
化合物 39B 的甲酸盐	1066.9	1932.8
化合物 39C	12.0	22.7
化合物 40A	2166.1	3898.3
化合物 40B 的甲酸盐	564.3	1007.1
化合物 41C	1356.6	1847.7
化合物 41D 的甲酸盐	274.0	392.9
化合物 42D 的甲酸盐	25.9	44.7
化合物 43	5741.0	8645.0
化合物 44A	137.5	114.6
化合物 44B 的甲酸盐	2802.0	523.9
化合物 45	>1000	>10000
化合物 46 的盐酸盐	1162.0	331.8
化合物 47	142.0	57.4
化合物 48 的甲酸盐	600.6	2179.4
化合物 49	100.3	135.8
化合物 50 的甲酸盐	52.0	132.6
化合物 51	2959.7	>10000
化合物 52 的盐酸盐	179.6	437.3
化合物 53A 的甲酸盐	33.9	34.6
化合物 53B 的甲酸盐	1143.2	1396.3
化合物 54A	557.7	457.7
化合物 54B 的甲酸盐	9284.9	>10000

化合物 55 的甲酸盐	5449.9	9852.7
化合物 58	1.2	2.6
化合物 59	1.4	2.9
化合物 60	2789.2	4865.6
化合物 61	1115.5	1732.5
化合物 42C	249.6	399.7
化合物 62	0.9	1.3
化合物 63 的盐酸盐	19.6	33.1
化合物 64	95.2	285.1
化合物 65	8.5	19.0
化合物 66 的甲酸盐	3140.8	6966.0
化合物 67	5767.6	>10000
化合物 68	0.7	1.8
化合物 69	16.5	21.4
化合物 70A1 的甲酸盐	5600.4	>10000
化合物 70A2 的甲酸盐	>10000	>10000
化合物 70B1 的甲酸盐	559.4	1220.6
化合物 70B2 的甲酸盐	866.5	1977.1
化合物 70C	10.1	15.8
化合物 71	3179.4	>10000
化合物 72	54.5	124.6
化合物 73	2.4	4.0
化合物 74	2.1	3.5
化合物 75	33.8	63.5
化合物 76	0.9	1.8
化合物 77	0.7	1.4
化合物 78	0.9	1.8
化合物 79	6.9	16.1
化合物 80	1.6	3.6
化合物 81	3.8	5.3
化合物 82B	1.0	1.8
化合物 82A	37.8	94.6
化合物 83	0.7	1.4
化合物 84	6.3	13.6

化合物 85 的甲酸盐	1855.5	3770.3
化合物 86	12.1	17.5
化合物 87	212.4	338.9
化合物 88	1.7	2.9
化合物 89	0.9	1.4
化合物 90	1.6	2.3
化合物 91	5366.1	5439.3
化合物 92	933.3	1489.4
化合物 93	51.0	60.9
化合物 94	294.4	448.6
化合物 95	2.6	4.8
化合物 96A	1.5	2.8
化合物 96B	3.0	3.3
化合物 97	3.3	4.5
化合物 98	>10000	>10000
化合物 99	>10000	>10000
化合物 100A	1078.2	1642.3
化合物 100B	7.6	6.3
化合物 101	2563.1	3108.3
化合物 102	2.4	2.7
化合物 57	1.2	1.6
化合物 103	28.5	28.3
化合物 104	3.4	3.3
化合物 105	4.2	4.1
化合物 106	3.1	3.7
化合物 107 的甲酸盐	3.4	7.1
化合物 108	5.0	7.5
化合物 109B	1.9	2.8
化合物 109A	235.3	658.2
化合物 110	695.9	1405.3
化合物 111	2.5	4.3
化合物 112	74.6	131.7
化合物 113	1.2	2.2
化合物 56	0.5	1.2

化合物 114	0.6	1.1
化合物 115	564.7	1091.8
化合物 116	5.2	14.2
化合物 117	3.1	4.6
化合物 118	114.5	169.5
化合物 119A	2236.8	9032.0
化合物 119B	2996.5	>10000
化合物 120A	12.0	37.7
化合物 120B	2.0	5.0
化合物 121	55.2	75.4
化合物 122A 的甲酸盐	73.9	94.9
化合物 122B 的甲酸盐	59.7	54.4
化合物 122C 的甲酸盐	90.4	123.5
化合物 122D 的甲酸盐	9.0	11.1
化合物 123	934.3	1703.1
化合物 124A	172.5	344.7
化合物 124B	42.8	39.5
化合物 125 的甲酸盐	7.6	7.3
化合物 126	2.0	2.9
化合物 127	1.3	1.4
化合物 128	2.2	2.4
化合物 129	77.4	124.7
化合物 130	4.3	5.0
化合物 131	14.8	28.6
化合物 132	2.0	5.1
化合物 133	9.9	21.0
化合物 134	15.6	41.6
化合物 135	24.8	45.6
化合物 136	2.7	5.1
化合物 137	649.2	1300.6
化合物 138	4.5	12.5
化合物 139	4.3	11.4
化合物 140A 的甲酸盐	30.3	57.7
化合物 140B 的甲酸盐	60.2	113.7

化合物 141	0.6	1.2
化合物 142	0.4	0.9
化合物 143	2.1	4.2
化合物 144	2.0	5.3
化合物 145	0.3	0.7
化合物 146	0.3	0.7
化合物 147	3.4	10.0
化合物 148	162.2	266.1
化合物 149	>10000	>10000
化合物 150	1.2	2.8
化合物 151	0.5	1.3
化合物 152	39.8	61.6
化合物 153	0.6	1.4
化合物 154	0.7	1.5
化合物 155	4.8	11.0
化合物 156A	0.4	0.8
化合物 157	1.9	3.6
化合物 158A	0.5	1.1
化合物 159	2.2	3.6
化合物 160	0.7	1.5
化合物 161	0.8	2.4
化合物 162A	2.1	4.5
化合物 162D	2.1	4.7
化合物 163	0.3	0.7
化合物 164	12.2	30.9
化合物 165	6.4	15.4
化合物 166 的甲酸盐	1.4	2.9
化合物 167	62.8	122.6
化合物 168A	4.4	8.2
化合物 168B	4.0	8.5
化合物 156B	0.4	0.7
化合物 158B	0.7	1.1
化合物 162B	1.8	2.0
化合物 162C	3.1	4.1

实验结论：本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的 AsPC-1、Panc0403 细胞 p-ERK 具有显著的抑制作用。

实验例 4. AsPC-1、Panc0403 细胞增殖抑制测试

实验方法:

将 ASPC-1 (ATCC, CRL-1682, KRAS^{G12D} 突变, 胰腺癌)和 PANC04.03 (ATCC, CRL-2555, KRAS^{G12D} 突变, 胰腺癌)细胞均以 2000 细胞/孔/195μL 的密度接种到 CellCarrier-96 ULA/CS 孔板 (PE, 6055330) 中, 将稀释后的化合物加入细胞板中, 在 37°C 细胞培养箱中培养 7 天。CellTiter-Glo® 3D 检测试剂盒 (3D-CTG, Promega, G9683) 与细胞在室温下放置 30 min 后, 在测定板中加入等体积的 CTG 并振荡 20 分钟进行细胞裂解; 将细胞在室温下放置 1 h, 并使用 BMG (PHERAstar FSX) 读取发光信号。在对照组和空白组之间对处理孔的化合物存活率百分比进行计算。含有细胞培养基的孔作为空白组, 把含有细胞和相同百分比 DMSO 的孔作为对照组。

抑制率 (%) = (对照组发光读数 - 化合物处理孔发光读数) / (对照组发光读数 - 空白组发光读数) * 100%; 然后通过拟合 4-参数逻辑模型或 Excel 分析数据以计算 IC₅₀ 值, IC₅₀ 是曲线上 50%抑制时的浓度。

实验结果

结果见表 5。

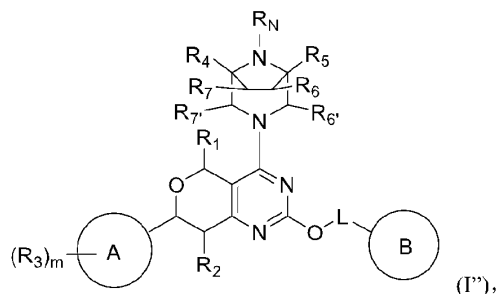
表 5 化合物对 AsPC-1、Panc0403 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	AsPC-1 IC ₅₀ (nM)	Panc0403 IC ₅₀ (nM)
化合物 4B 的三氟乙酸盐	34.3	295
化合物 9B 的三氟乙酸盐	48.5	409
化合物 10 的三氟乙酸盐	55.7	415
化合物 13A 的三氟乙酸盐	20.7	142
化合物 14B 的三氟乙酸盐	96.5	414
化合物 15B 的三氟乙酸盐	6.0	97
化合物 16D	2.3	15.5
化合物 17D	67.3	644
化合物 18D	2.8	12.6
化合物 19D 的甲酸盐	2.9	7.9
化合物 20D	0.7	3.7
化合物 21D 的甲酸盐	2.1	6.8
化合物 22D	3.4	14.1
化合物 23D	1.7	5.3
化合物 24D 的甲酸盐	6.3	54
化合物 25B	124	
化合物 27D	8.7	71.4
化合物 28B 的盐酸盐	69.8	124

实验结论: 本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的 AsPC-1、Panc0403 细胞具有显著抗增殖抑制作用。

权 利 要 求

1. 式(I'')所示的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐:

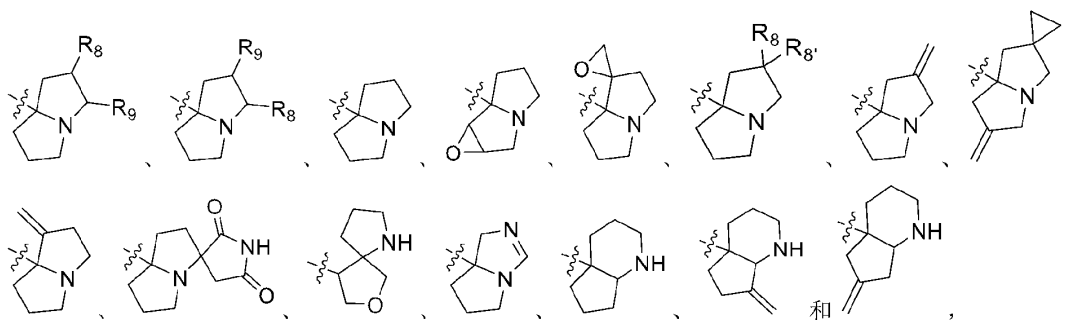


其中,

R_N 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代;

环 A 选自 C_6 芳基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自



其中环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代;

L 选自 $-C(R_{L1}R_{L2})-$, 其中 R_{L1} 和 R_{L2} 分别独立地选自 H、D 和 C_{1-3} 烷基;

R_1 和 R_2 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN;

各 R_3 独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代;

各 R_a 独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I;

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $=NO(C_{1-3} \text{ 烷基})$, 其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代;

或者, R_6 和 R_7 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基;

各 R_b 独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$;

R_8 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代;

或者, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基, 其中所述 C_{3-5} 环烷基和 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代;

R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b3}R_{b4}$ 和 $-CH_2R_c$;

各 R_{10} 独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 、 $-NH-C(=O)-R_d$ 、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 或 F 取代, 并且所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、

3、4或5个 R_{s1} 取代;

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基分别独立地任选被1、2、3或4个 R_{e1} 取代;

或者, R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成3-6元杂环烷基,其中所述3-6元杂环烷基任选被1、2、3或4个 R_{e1} 取代;

R_{b3} 和 R_{b4} 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基分别独立地任选被1、2、3或4个 R_{e2} 取代;

或者, R_{b3} 和 R_{b4} 与他们相连的氮原子一起形成3-6元杂环烷基,其中所述3-6元杂环烷基任选被1、2、3或4个 R_{e2} 取代;

R_c 选自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-(C=O)NR_{C1}R_{C2}$ 、 $-O(C=O)NR_{C1}R_{C2}$ 、 $-NR_{C0}(C=O)R_{C1}$ 和 $-NR_{C0}(C=O)NR_{C1}R_{C2}$;

R_{C0} 、 R_{C1} 和 R_{C2} 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环烷基;

R_d 选自 C_{1-3} 烷基;

R_{e1} 选自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氨基、二 C_{1-3} 烷氨基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;

R_{e2} 选自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氨基、二 C_{1-3} 烷氨基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基分别独立地任选被1、2、3、4或5个 R_{s1} 取代,并且其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个 R_{s2} 取代;

或者,两个或者两个以上 R_{e2} 与他们相连的碳原子一起形成 C_6 芳基或者5或6元杂芳基;

R_{s1} 选自氧代、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氨基、二 C_{1-6} 烷氨基、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 和 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$;

R_{s2} 选自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氨基、二 C_{1-6} 烷氨基、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 和 $-(C=O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$;和

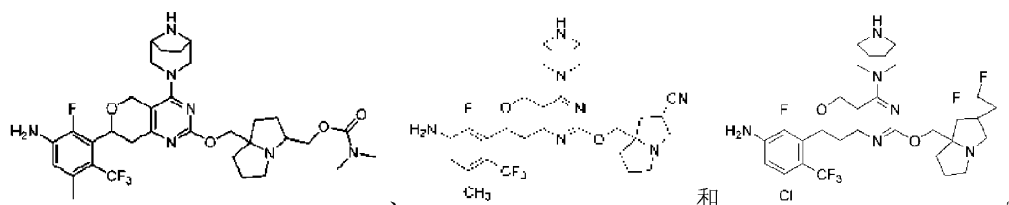
m 选自0、1、2、3、4和5;

条件是,

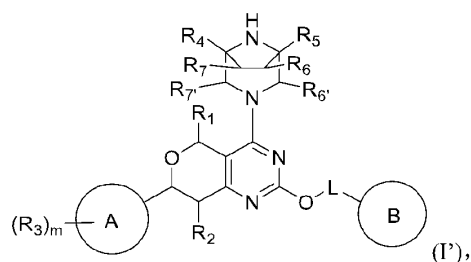
1)当环B选自,所述被1个 R_{10} 取代, R_{10} 为F时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为H;

2)当环B选自,所述任选被1、2、3或4个 R_{10} 取代时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为H;和

3)所述化合物不为



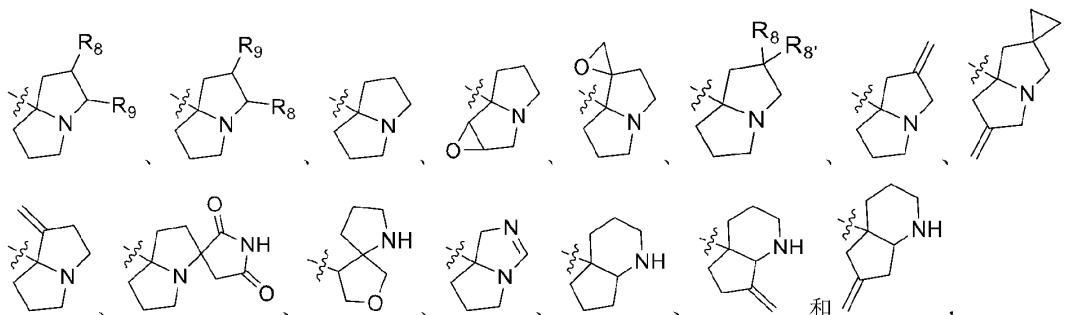
2. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中 R_N 为 H。
3. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中 R_N 为任选被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基。
4. 式(I')所示的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中，

环 A 选自 C_6 芳基和 5-6 元杂芳基；

环 B 选自



其中环 B 任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代；

L 选自 $-CH_2-$ ，其中所述 $-CH_2-$ 任选被 1 或 2 个 D 取代；

R_1 和 R_2 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I 和 CN；

各 R_3 独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

各 R_a 独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 分别独立地选自氧代、H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)-R_d$ 、 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $NO(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

或者， R_6 和 R_7 与他们相连的碳原子一起形成 3-5 元杂环烷基；

各 R_b 独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ ；

R_8 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

或者, R_8 和 R_8' 与他们相连的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基, 其中所述 C_{3-5} 环烷基和 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{10} 取代;

R_9 选自 $-C(=O)-NR_{b1}R_{b2}$ 和 $-CH_2R_c$;

各 R_{10} 独立地选自氧代、D、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 $-S-R_d$ 、 $-S(=O)-R_d$ 、 $-S(=O)_2-R_d$ 和 $-NH-C(=O)-R_d$, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 OH 取代;

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{e1} 取代;

或者, R_{b1} 和 R_{b2} 与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环烷基;

R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-O(C=O)NR_{c1}R_{c2}$ 、 $-NR_{c0}(C=O)R_{c1}$ 和 $-NR_{c0}(C=O)NR_{c1}R_{c2}$;

R_{c0} 、 R_{c1} 和 R_{c2} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基;

R_d 选自 C_{1-3} 烷基;

R_{e1} 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基; 和

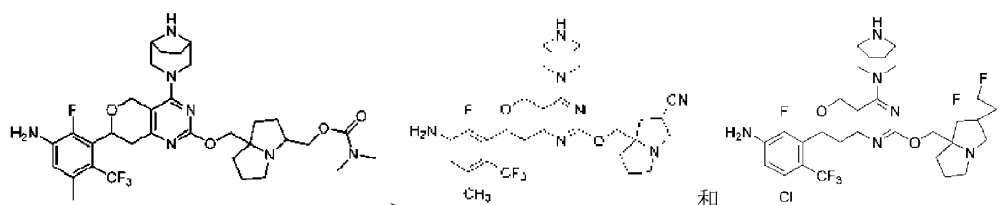
m 选自 0、1、2、3、4 和 5;

条件是,

1) 当环 B 选自 , 所述  被 1 个 R_{10} 取代, R_{10} 为 F 时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H;

2) 当环 B 选自 , 所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代时, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 至少有一个不为 H; 和

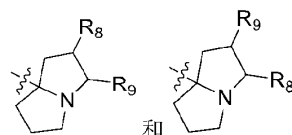
3) 所述化合物不为

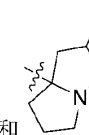


5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 A 选自 C_6 芳基。

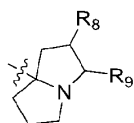
6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 A 选自 5 元杂芳基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 B 选自



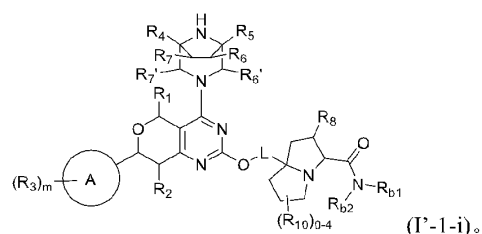
和 , 并且任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 B 选自

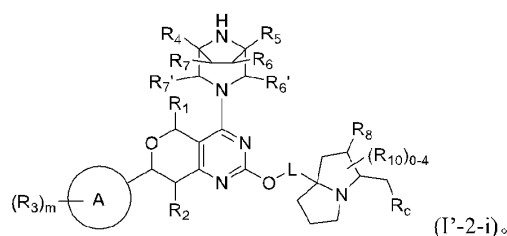


，并且任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代。

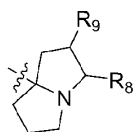
9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-1-i)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



10. 根据权利要求 8 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-2-i)的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

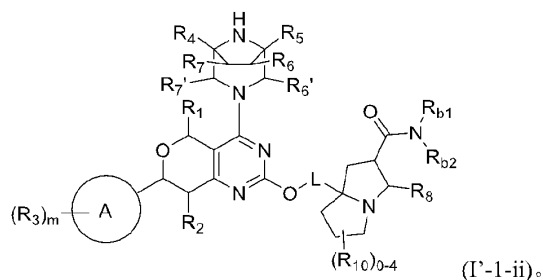


11. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 B 选自

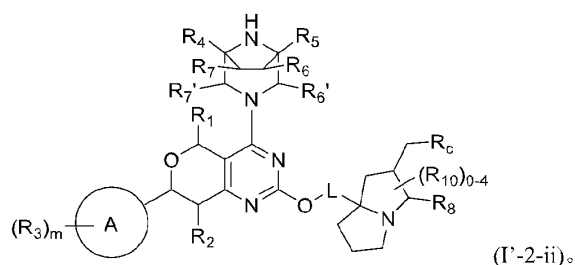


，并且任选被 1、2、3 或 4 个 R_{10} 取代。

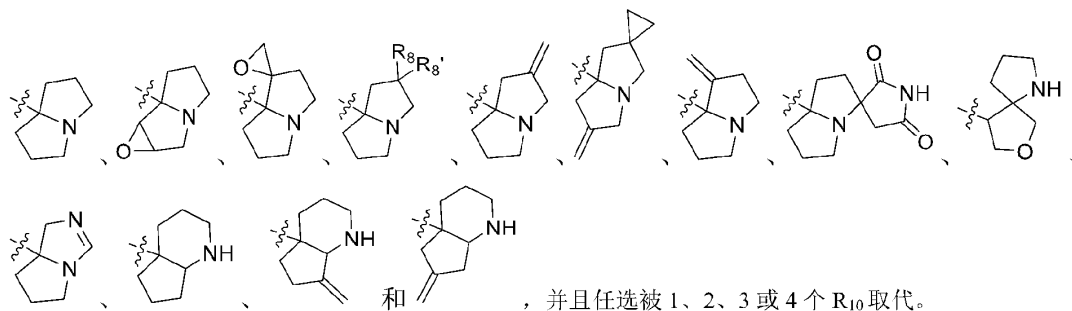
12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-1-ii)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



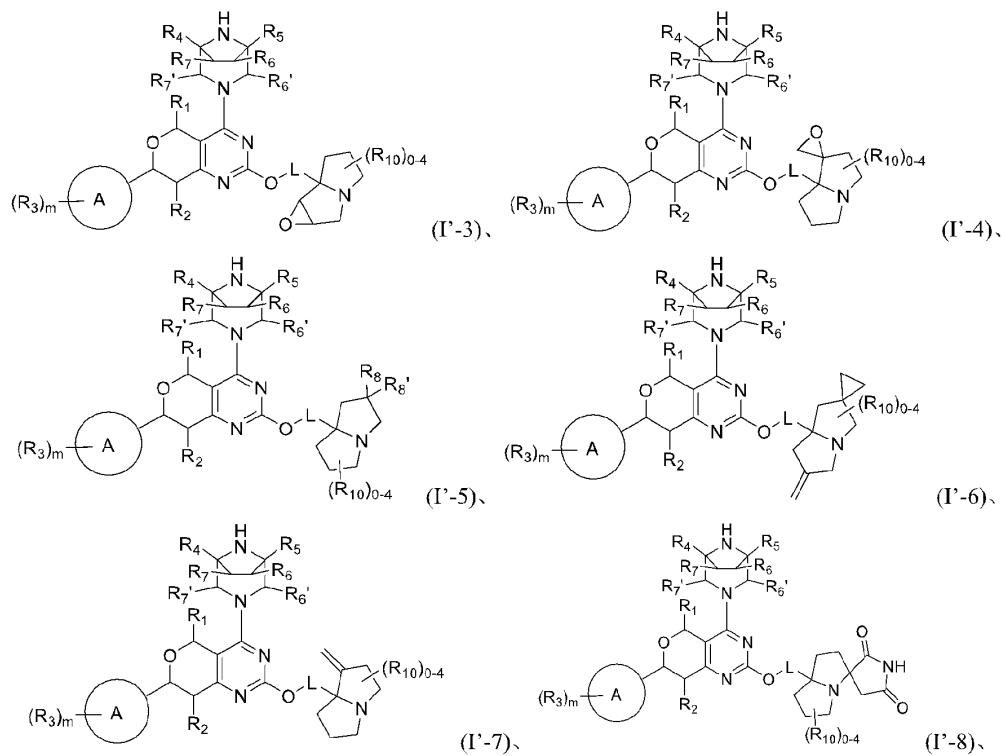
13. 根据权利要求 11 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-2-ii)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,

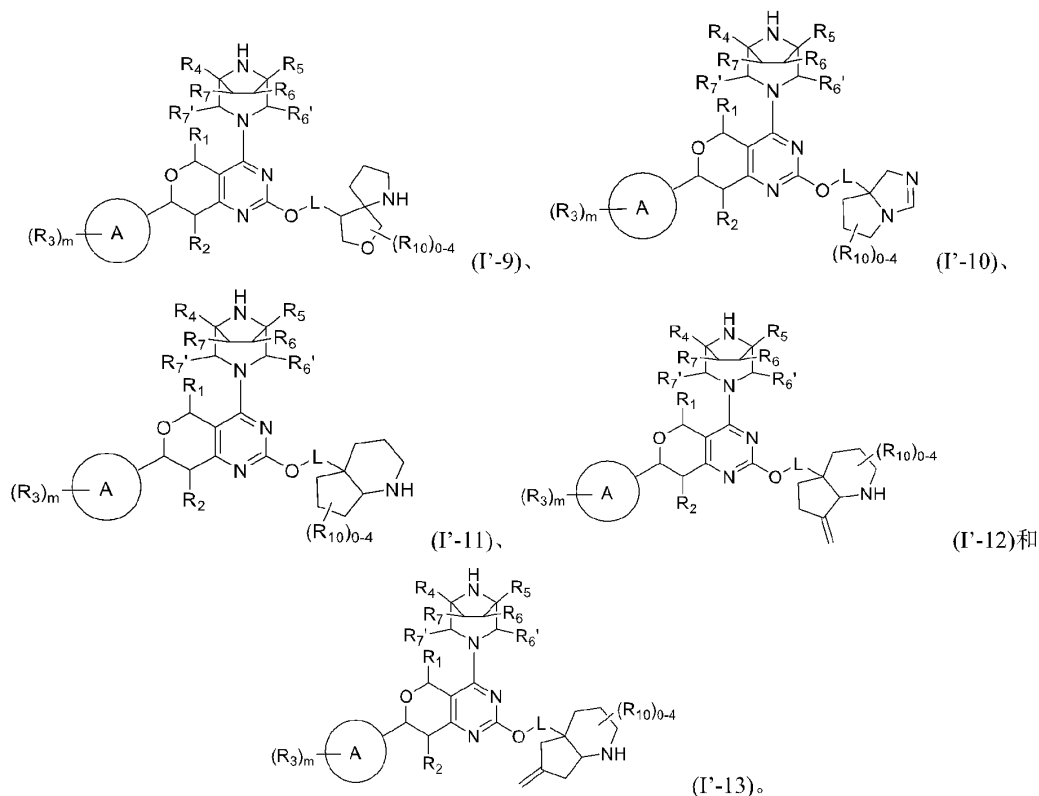


14. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中环 B 选自



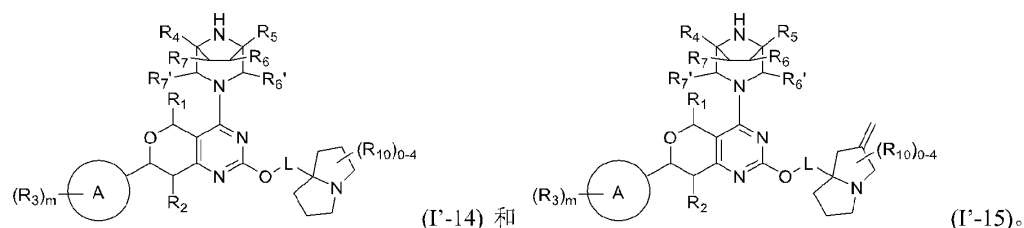
15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)、(I'-10)、(I'-11)、(I'-12)和(I'-13)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，





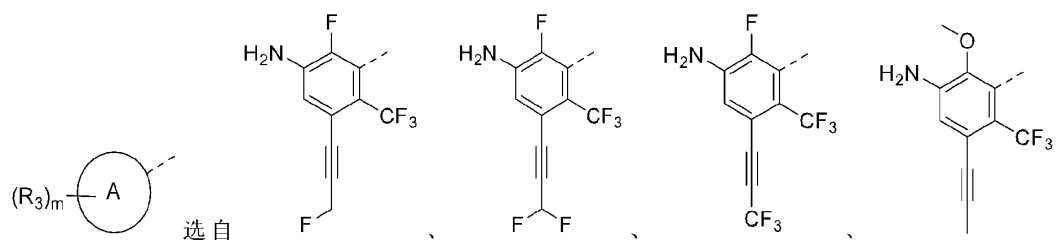
16. 根据权利要求 7 至 13 和 15 中任一所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 选自 H。

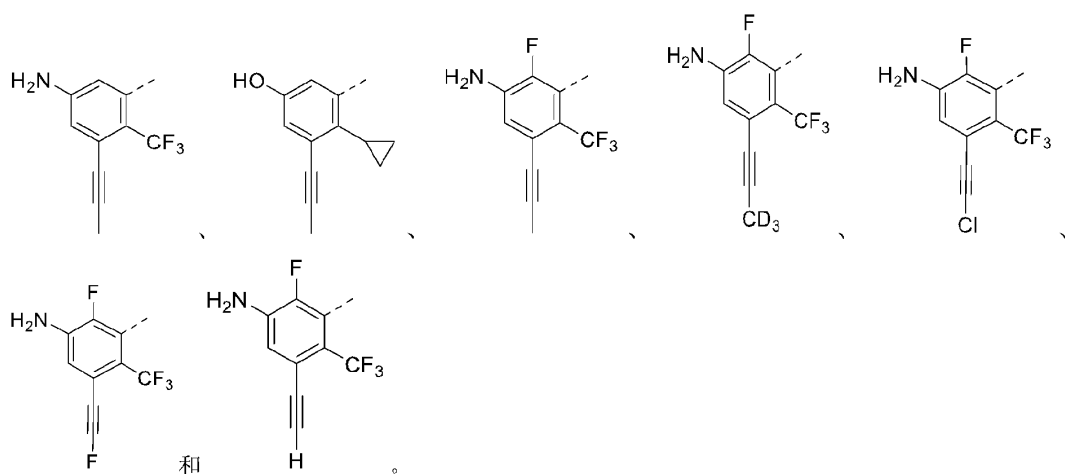
17. 根据权利要求 14 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-14)和(I'-15)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



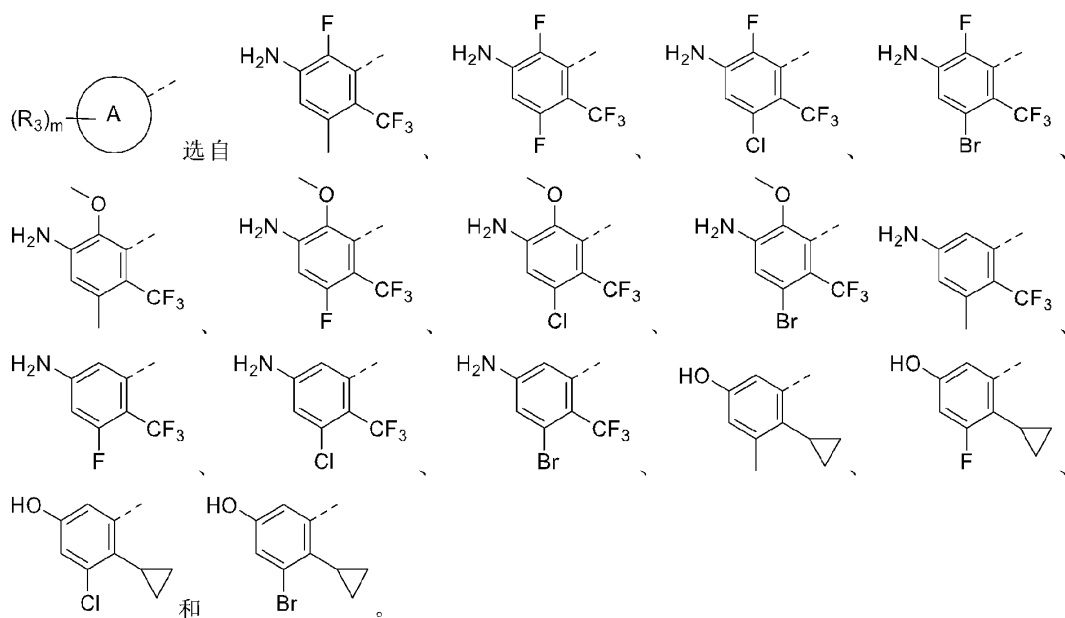
18. 根据权利要求 1 至 5 和 7 至 17 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 A 选自苯基, 并且被至少一个 R_3 取代, 各 R_3 独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2F$ 、 $-C\equiv CCHF_2$ 、 $-C\equiv CCF_3$ 、 $-C\equiv CCD_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCl$ 、 $-C\equiv CF$ 和环丙基。

19. 根据权利要求 1 至 5 和 7 至 17 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中

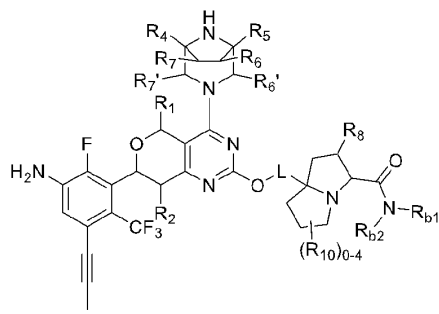




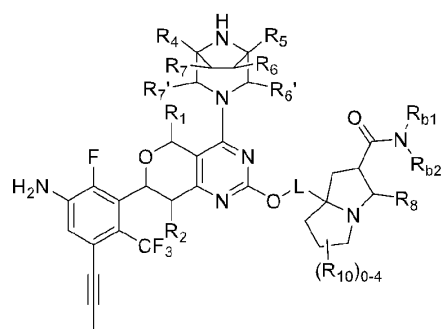
20. 根据权利要求 1 至 5 和 7 至 17 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中



21. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-1'-i)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,

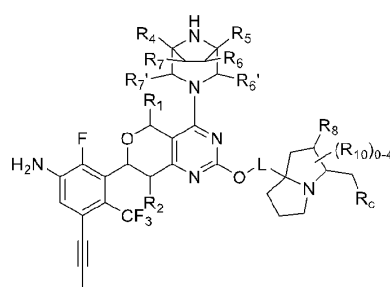


22. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-1'-ii)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



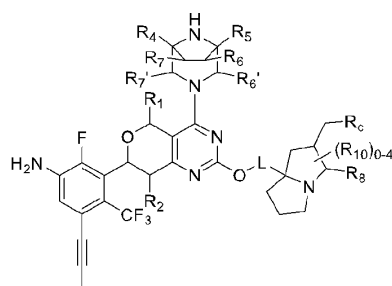
(I'-1'-ii)。

23. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式(I'-2'-i)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



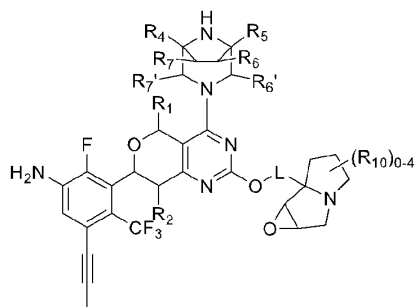
(I'-2'-i)。

24. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式(I'-2'-ii)的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，

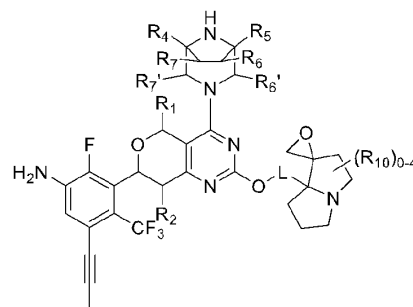


(I'-2'-ii)。

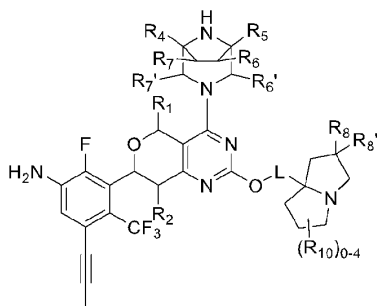
25. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，其选自式(I'-3')、(I'-4')、(I'-5')、(I'-6')、(I'-7')、(I'-8')、(I'-9')、(I'-10')、(I'-11')、(I'-12')和(I'-13')的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



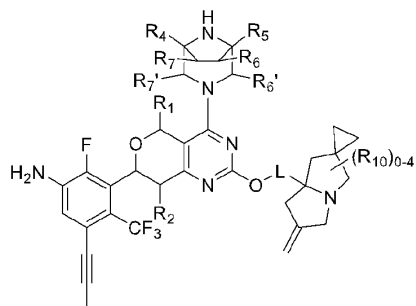
(I'-3') 、



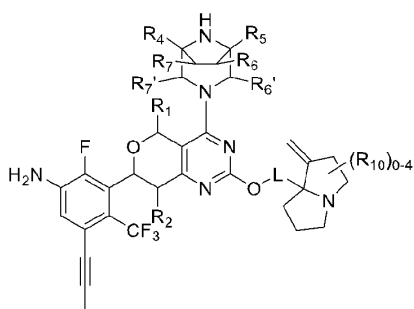
(I'-4') 、



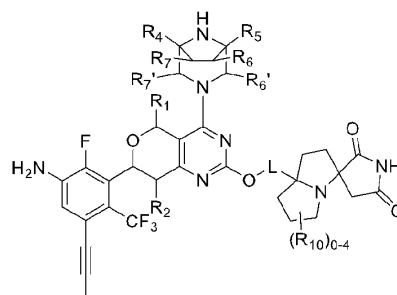
(I'-5') 、



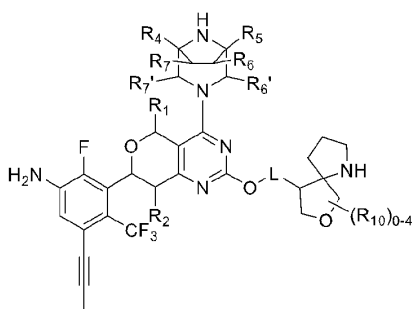
(I'-6') 、



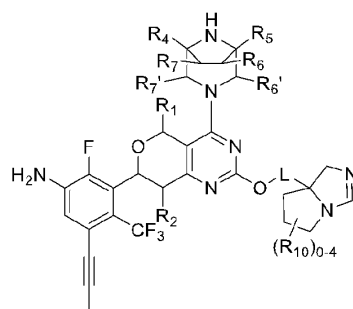
(I'-7') 、



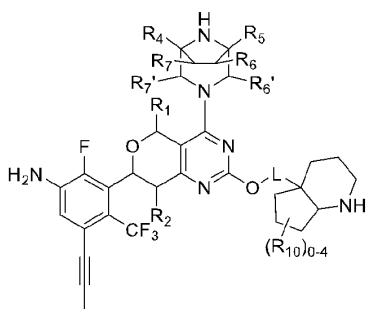
(I'-8') 、



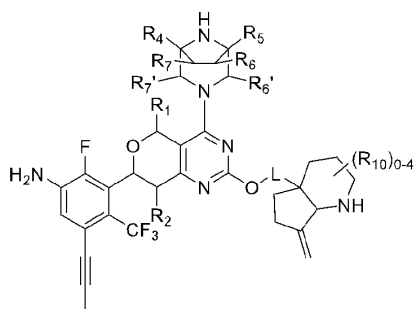
(I'-9') 、



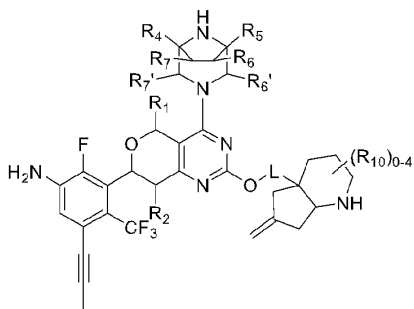
(I'-10') 、



(I'-11')、



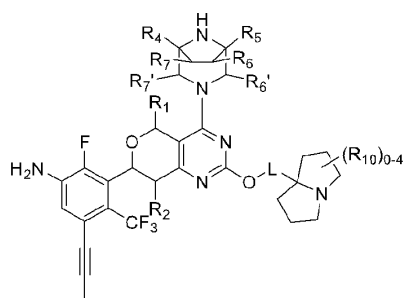
(I'-12')或



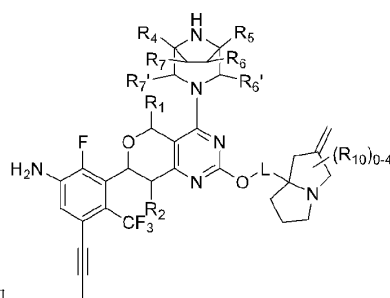
(I'-13')。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_6' 和 R_7' 选自 H。

27. 根据权利要求 19 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(I'-14')和(I'-15')的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



(I'-14')



(I'-15')

28. 根据权利要求 1 至 27 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 L 选自 $-C(R_{L1}R_{L2})-$, 并且 R_{L1} 和 R_{L2} 分别独立地选自 H 和 D。

29. 根据权利要求 1 至 27 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 L 选自 $-C(R_{L1}R_{L2})-$, 并且 R_{L1} 和 R_{L2} 分别选自 H。

30. 根据权利要求 1 至 27 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 L 选自 $-C(R_{L1}R_{L2})-$, 并且 R_{L1} 和 R_{L2} 至少有一个选自 C_{1-3} 烷基。

31. 根据权利要求 1 至 30 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 选自 H。

32. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自表 1。

33. 根据权利要求 32 所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自表 2 和表 2a。

34. 权利要求 1 至 33 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 KRAS 突变相关疾病或病症的药物中的用途。

35. 根据权利要求 1 至 33 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其用于治疗 KRAS 突变相关疾病或病症。

36. 一种治疗 KRAS 突变相关疾病或病症的方法, 包括对有需要的受试者施用根据权利要求 1 至 33 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求 34 所述的用途、根据权利要求 35 使用的化合物或权利要求 36 所述的方法, 其中所述 KRAS 突变为 KRAS G12D 突变。