

三并环类化合物及其制备方法和用途

本申请主张如下优先权：

CN201910578620.6，申请日：2019 年 06 月 28 日；

CN202010129623.4，申请日：2020 年 02 月 28 日；

CN202010561350.0，申请日：2020 年 06 月 18 日。

技术领域

本发明涉及式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为 FXIa 抑制剂的应用。

背景技术

血栓栓塞病是人类和动物在存活期间，由血管内形成的异常血凝块造成的疾病。血栓形成的原因有三：即血管受损、血液改变和血流淤滞；是由许多不同疾病、不同原因引起的一组并发症。由于各种基础疾病的差异，以及血栓栓塞部位的不同，血栓病的临床上可能表现为心肌梗死、中风、深度静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT）、肺栓塞、心房颤动和脑梗死等，尤其是以栓塞和梗塞为主要诱因的心梗、脑梗和肺梗，居各种死亡原因之首，全球每年夺走近 1200 万人生命，接近世界总死亡人数的四分之一。

人体血液凝固过程由内源性途径（intrinsic pathway）、外源性途径（extrinsic pathway）和共同途径（common pathway）组成，是通过系列凝血因子相继被激活而后加强放大，最终形成纤维蛋白的一种凝血级联反应。内源性途径（又称接触激活途径）和外源性途径（又称组织因子途径）启动生成凝血因子 Xa (Factor Xa, 简称 FXa)，再经共同途径生成凝血酶 IIa (Factor IIa, 简称 FIIa)，最终形成纤维蛋白。促凝血（止血）与抗凝血（抗栓）在人体血液系统中互相对立并保持相对平衡。当体内抗凝纤溶系统功能降低，血液中凝血与抗凝血功能失去平衡时则出现凝血，从而引起血栓或栓塞。

随着血栓形成机制的阐明，已经研究和开发出的抗血栓药物主要有抗凝药（如华法林和肝素等）、抗血小板聚集药（如阿司匹林和氯吡格雷等）和溶栓药（如尿激酶和瑞替普酶等）三大类。国内抗凝血药物市场增长迅速，其中传统品种如肝素类药物依然占据主要份额，但市场规模逐渐趋于稳定。而新型治疗药物直接凝血酶（FIIa）抑制剂（如达比加群酯等）和活化的凝血因子 Xa (FXa) 抑制剂（如利伐沙班和阿哌沙班等），表现出强大的市场活力，是肝素类药物的有力竞争者。活化凝血因子（FXa）抑制剂的使用在迅速增长，因为它们的功效和安全性在预防和治疗血栓栓塞性疾病如中风、肺栓塞和静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)等方面有良好表现。但随之而来的是与出血相关的入院率和死亡率增加，这是抗凝治疗的主要并发症。2016 年，仅在美国就有约 117,000 例住院患者因为 FXa 抑制剂相关出血而死亡，相当于每月有近 2000 例出血相关的死亡。因此，开发具有出血倾向小的抗凝药物具有重要意义。

凝血因子 XI (FXI) 是维持内源性途径所必需的一种血浆丝氨酸蛋白酶原，激活后生成活化的凝血因子 XIa (FXIa)，在凝血级联反应放大过程中发挥关键作用。在凝血级联反应中，凝血酶可反馈激活 FXI，活化的 FXI 又促使凝血酶的大量产生，从而使凝血级联反应放大。因此，针对 FXI 靶点的药物可阻断内源性途径并抑制凝血级联反应的放大，从而具有抗血栓形成的作用。近年来，有关人类凝血因子 XI (FXI) 缺陷或 FXI 水平升高与血栓性疾病发生相关的临床资料，以及动物 FXI 缺陷或敲除或被抑制的抗栓实验研究表明，相比直接的 FXa 抑制剂，抑制 FXI 可能会出血风险更小，是抗栓防治的新靶点。

人类 FXI 缺陷症，又称 C 型血友病，该类病人出血表型温和，很少出现自发性出血，罕见有关节出血和肌肉内出血，由此可见 FXI 被抑制时出血风险较小。其二，在 FXI 缺陷病人中，缺血性脑卒中及深静脉血栓的发病率明显降低，表明 FXI 被抑制有利于减少缺血性脑卒中及深静脉血栓发病风险。

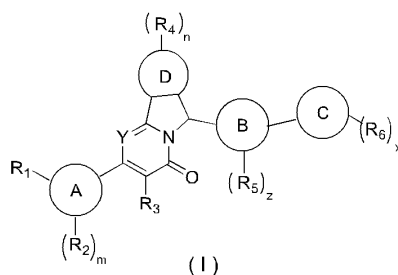
其三,在有患者及对照各 474 人关于血栓形成倾向的研究中,高 FXI 水平人群的 DVT 发生风险是其他人群的 2.2 倍,表明高水平的 FXI 是 DVT 发生的危险因素,且 FXI 水平与 DVT 的发生呈正相关。另有研究表明 FXI 水平升高可明显增加脑卒中及静脉血栓风险,如能抑制 FXI 则有可能减少血栓性疾病。

FXI 基因敲除小鼠能健康存活,且繁殖力和止血功能与野生小鼠无异,也与 FXI 缺陷病人一样表现出活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)延长而凝血酶原时间(prothrombin time, T)正常。敲除小鼠 FXI 基因能抑制动脉及静脉血栓形成,相比于几种临床应用的抗栓药物,抗栓效果与高剂量肝素等同甚至更有效,比其他药物如阿司匹林、氯吡格雷或阿加曲班更有效;而且,这些抗栓药物可能会引起小量出血,而敲除了 FXI 基因的小鼠的尾出血时间与野生型的无差异。这表明 FXI 可能是一个出血副作用小的抗栓防治靶点。已报道的 FXI 抑制剂主要包括单克隆抗体、反义寡核苷酸、化学小分子、多肽或蛋白及多肽模拟物等。目前,诺华的 FXIa 单抗 MAA-868 与拜尔公司的单抗 BAY1213790 都已进入临床 II 期研究, Ionis 与拜尔合作开发的 FXIa 反义寡核苷酸 ISIS416858/BAY2306001/IONIX-FXIRx 目前处于临床 II 期研究。BMS 与强生合作开发的小分子口服 FXIa 抑制剂 BMS-986177 已完成了多个 I 期临床研究,进入了 II 期临床试验;日本小野公司研发的小分子口服 FXIa 抑制剂 ONO-7684 进入临床 I 期研究。BMS 的静脉注射小分子 FXIa 抑制剂 BMS-962122 的临床 I 期试验已经完成。单抗和反义寡核苷酸需要注射给药,且存在价格昂贵、起效慢和可能不易控制等不足,化学小分子具有相对较好的口服生物利用度和更好的患者依从性等优势。因此,研发安全有效、特异性好和活性强的 FXIa 小分子抑制剂新药可能弥补目前临床抗凝抗栓药物易出现出血并发症的不足,满足临床未满足的需求。

血浆激肽释放酶(Plasma kallikrein, PK)是一种存在于血浆中的类似于胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶原,与凝血因子 XIa 基因相似,氨基酸序列相似度高达 58%。在血液中,大部分的血浆激肽释放酶以与高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HMWK)形成复合物的形式存在。血浆激肽酶参与血液凝固,纤溶和激肽生成,在凝血与很多炎症疾病中有作用。活化的因子 XII (Factor XIIa, FXIIa) 剪切前激肽释放酶(prekallikrein)形成激肽释放酶(PK),PK 促进 HWMK 剪切形成缓激肽(Bradykinin),从而促进凝血。血浆激肽释放酶抑制剂有可能用于治疗遗传性血管神经性水肿(hereditary angioedema, HAE)以及晚期糖尿病性黄斑水肿(advanced diabetic macular edema)等疾病。血浆激肽酶抑制剂大分子蛋白药物 Ecallantide (Kalbitor) 已经被 FDA 批准治疗 HAE,然而目前还没有小分子血浆激肽酶抑制剂被批准上市,研发安全有效的 Kallikrein 小分子抑制剂新药亦可能满足临床未满足的需求。

发明内容

在本发明的一方面,本发明提供了式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐



其中,

环 A 选自苯基和 5~6 元杂芳基;

环 B 选自 5~6 元杂芳基;

环 C 选自苯基、5~10 元杂芳基、苯并 5~9 元杂环烷基、吡啶并 5-9 元杂环烷基和苯并 5~9 元杂环烯烷基;

环 D 选自 C₃₋₅ 环烷基和 3~5 元杂环烷基;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基和 5~6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₂ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 Me;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、CH₂OH 和 C₁₋₆ 烷基;

R₅ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₆ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、COOH、、、、、、、、、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基或  任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

Y 选自 N 和 C(R₇);

R₇ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

m 选自 0、1、2 和 3;

n 选自 0、1、2 和 3;

x 选自 0、1、2 和 3;

z 选自 0、1 和 2;

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

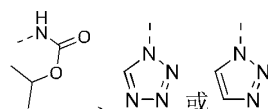
上述 3~5 元杂环烷基、5~6 元杂环烷基、5~9 元杂环烯烷基、5~9 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

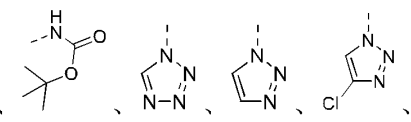
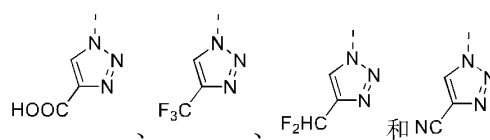
在本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、CF₃、CF₂H、CN、

CH₃O、CH₃CH₂O、、 和 Me, 其余变量如本发明所定义。

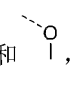
在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、四唑基和 1,2,3-三唑基, 所述四唑基或 1,2,3-三唑基任选被 R 取代, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

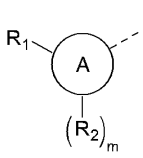
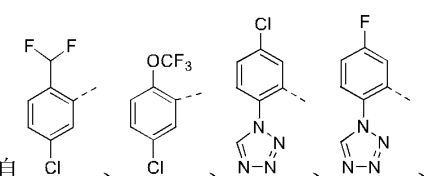
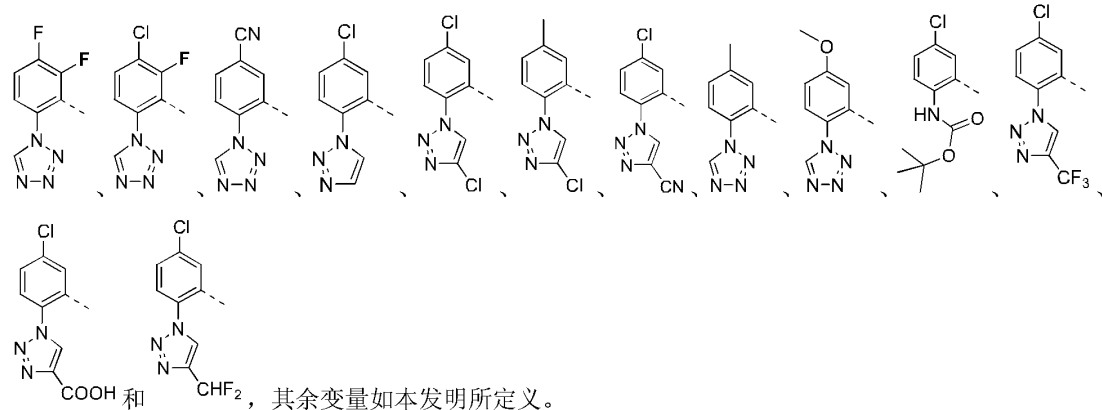
在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、、 和  , 所述


 任选被 R 取代, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

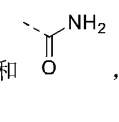
在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、-CHF₂、-OCF₃、
 
 和
 
 , 其余变量如本发明所定义。

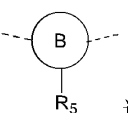
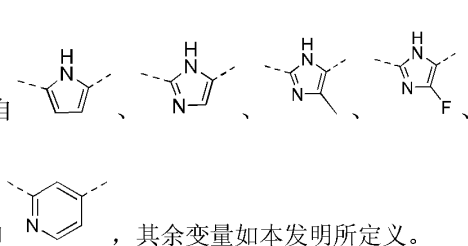
在本发明的一些方案中, 上述 R₂ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me 和
 
 , 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述结构单元
 
 选自
 
 ,
 
 , 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基和吡啶基, 其余变量如本发明所定义。

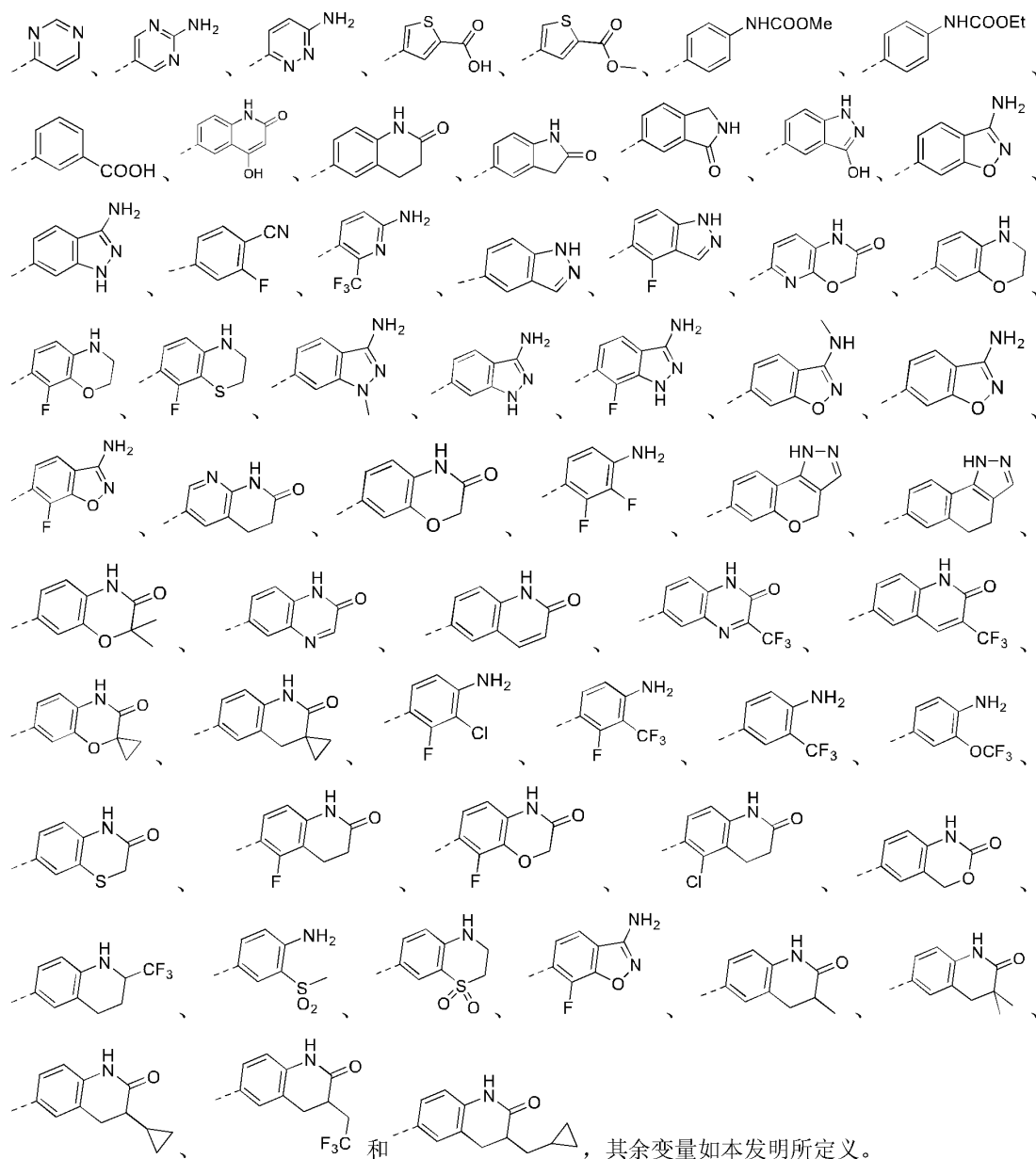
在本发明的一些方案中, 上述 R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、NH₂、Me、CN 和
 
 , 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述结构单元
 
 选自
 
 , 其余变量如本发明所定义。

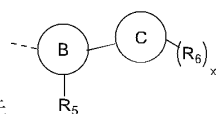
在本发明的一些方案中,上述环 C 选自噻吩基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、呋唑基、异呋唑基、1-酮基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、喹啉-2(1H)-酮基、苯并异噻唑基、1H-苯并[d]咪唑基、二氢呋喃-2-酮基、二氢呋喃-1-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、喹啉-2(1H)-酮基、1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]恶噻-2(3H)-酮基、3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4]恶噻基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪基、2H 苯并[b] [1,4]恶噻-3(4H)-酮基、3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮基、喹喔啉-2(1H)-酮基、螺[苯并[b] [1,4]恶噻-2,1'-环丙烷] -3(4H)-酮基、1,4-二氢-2H-苯并[d] [1,3]恶噻-2-酮基、2H 苯并[b] [1,4]噻嗪-3(4H)-酮基、3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4]噻嗪 1,1-二氧化物基、1,4-二氢铬烯[4,3-c]吡唑基和 4,5-二氢-1H-苯并[g]呋唑基,其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述 R₆ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、COOH、、、、、、、、、、、、、、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基,所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代,其余变量如本发明所定义。

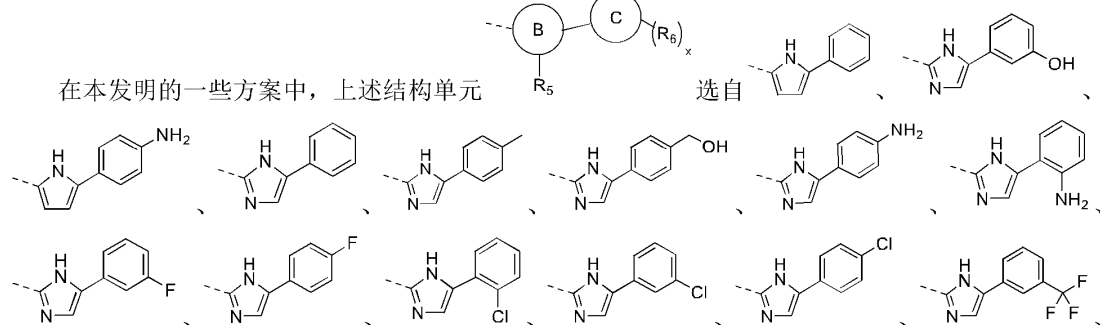
在本发明的一些方案中,上述 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、、、、、、、、、、、、



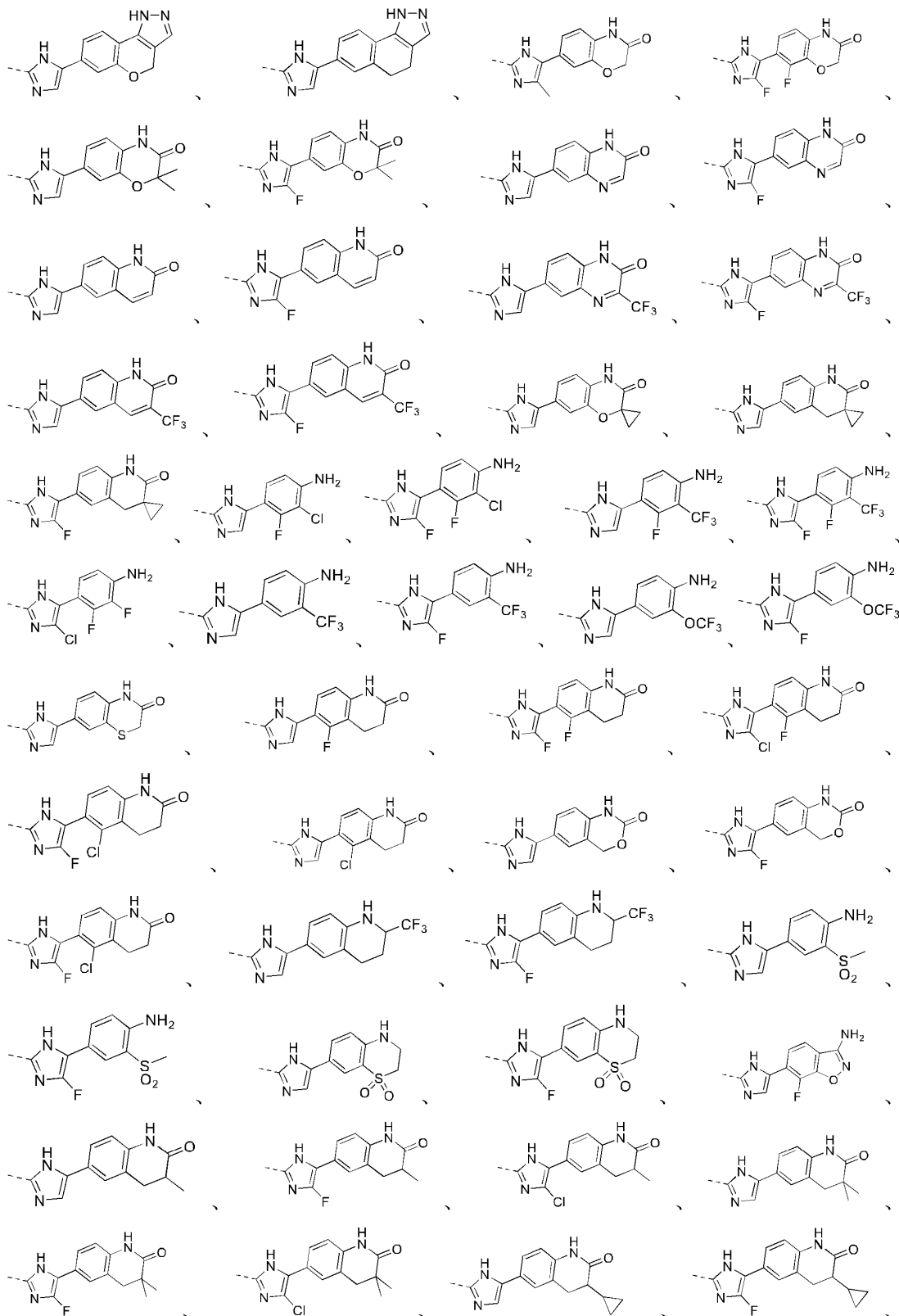
在本发明的一些方案中，上述结构单元

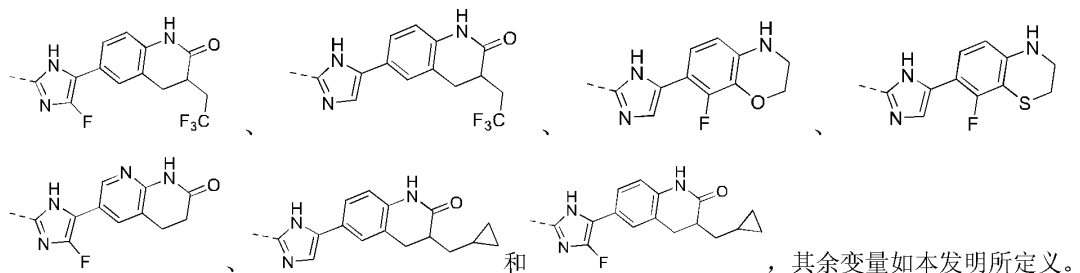


选自

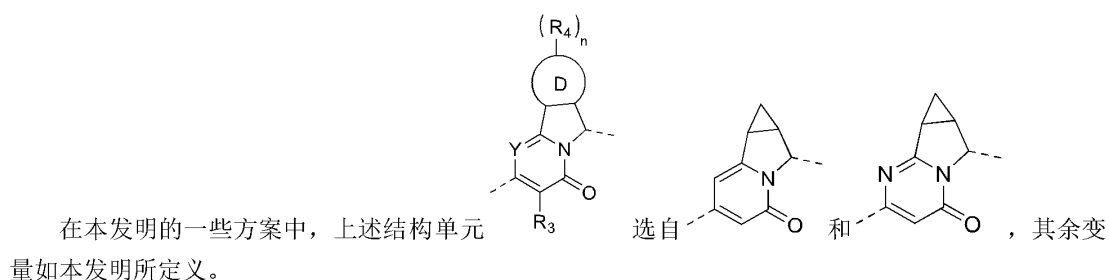
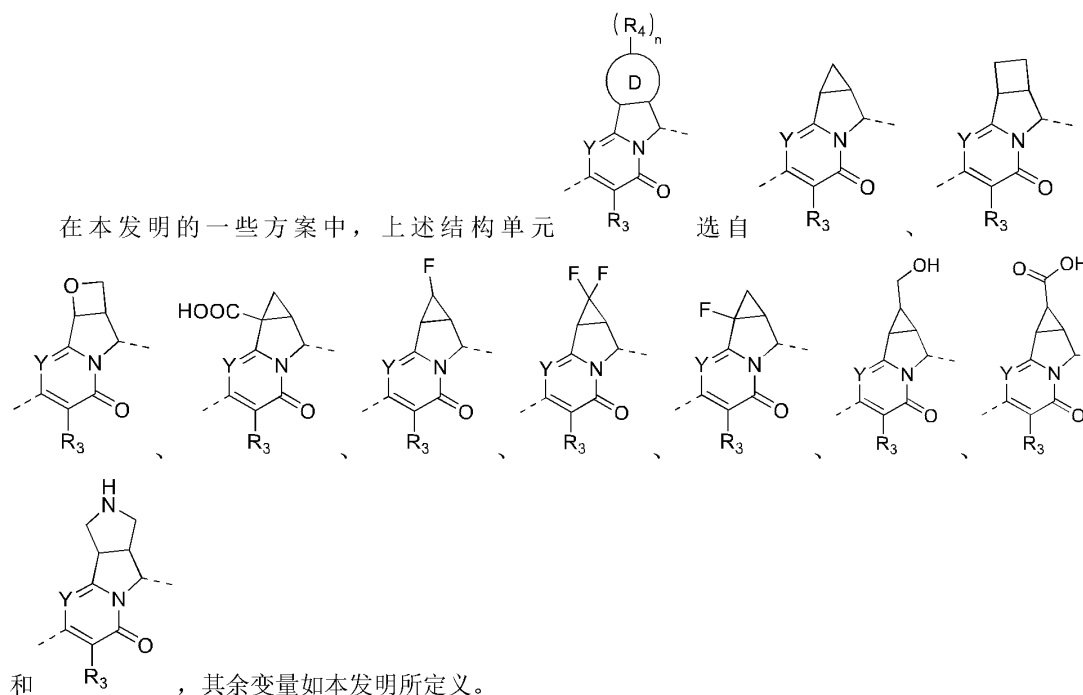




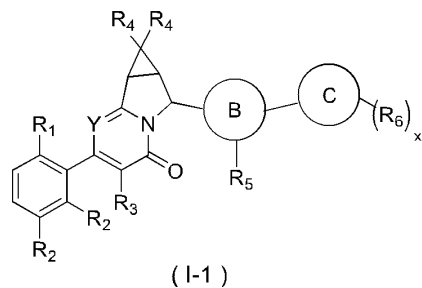




在本发明的一些方案中，上述环 D 选自环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基和吡咯烷基，其余变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



其中,

R₁ 如前面所定义;

R₂ 如前面所定义;

R₃ 如前面所定义;

R₄ 如前面所定义;

R₅ 如前面所定义;

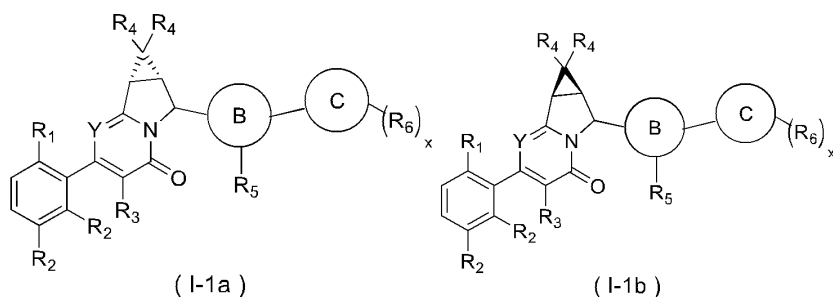
R₆ 如前面所定义;

x、Y 如前面所定义;

环 B 如前面所定义;

环 C 如前面所定义。

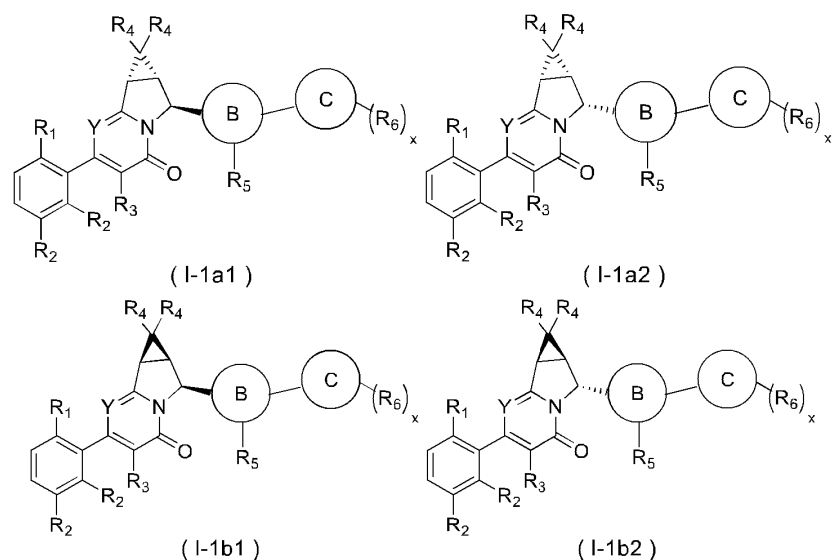
在本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自



其中,

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、x、Y、环 B、环 C 如上述所定义。

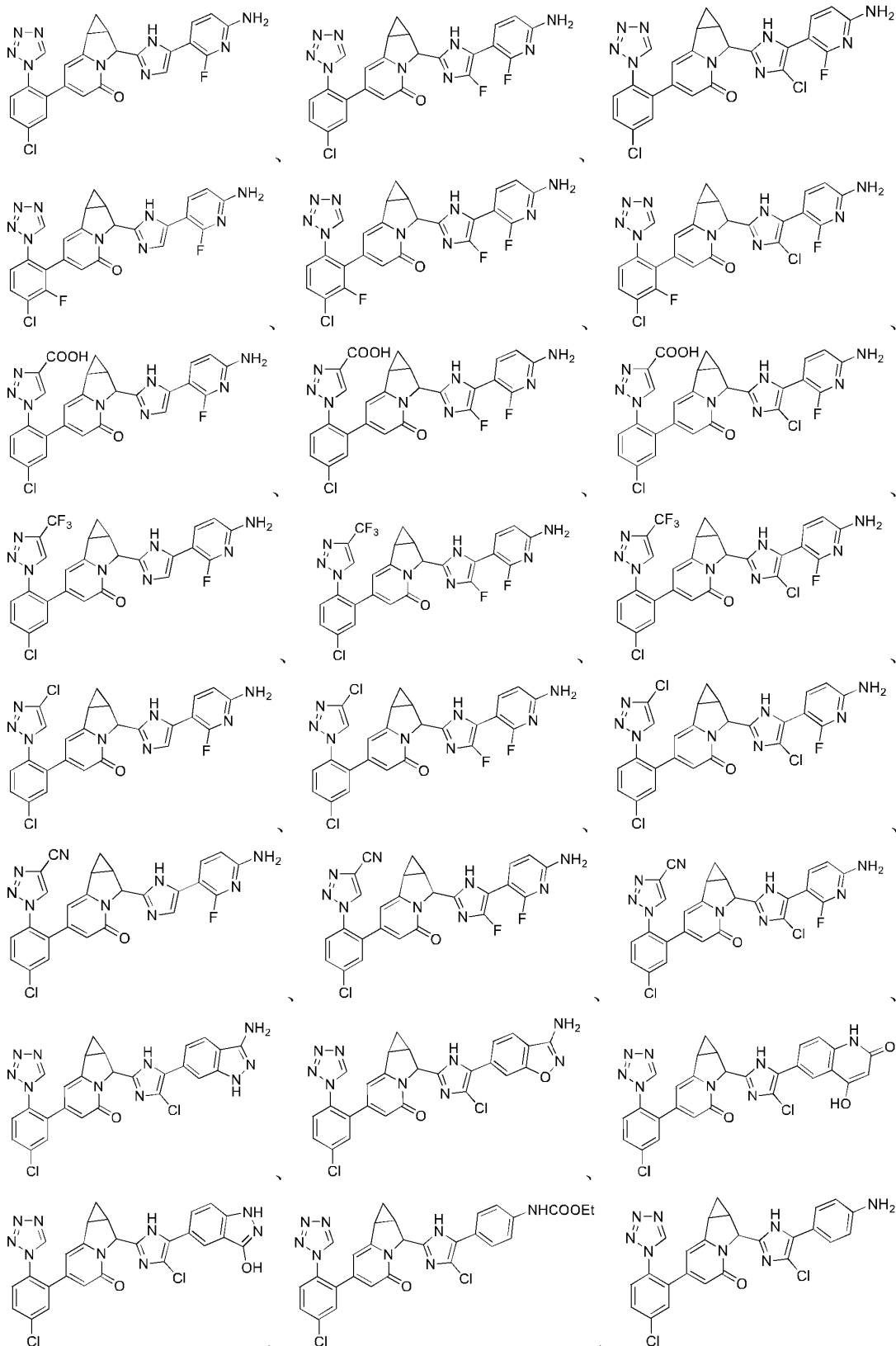
在本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

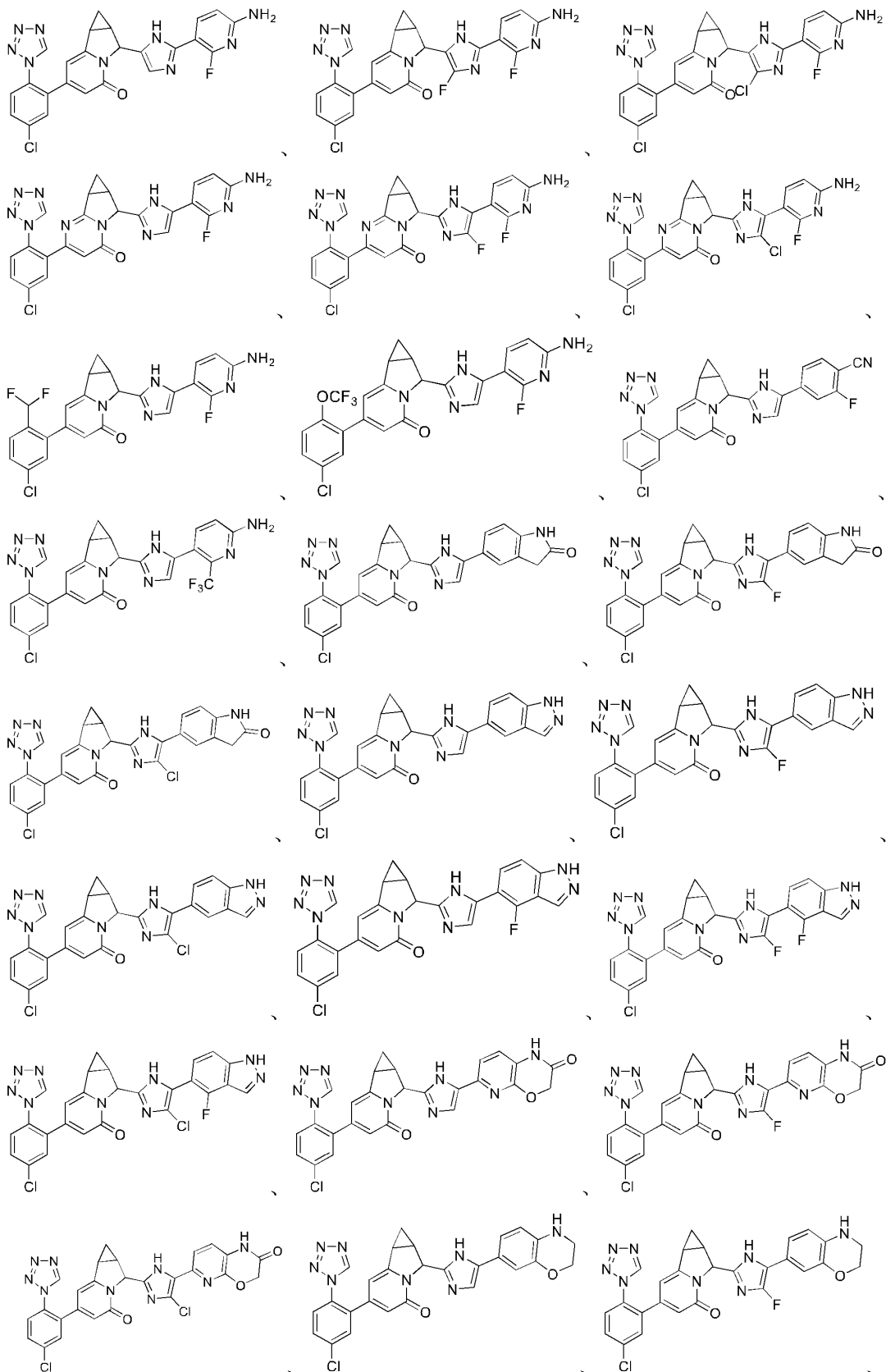


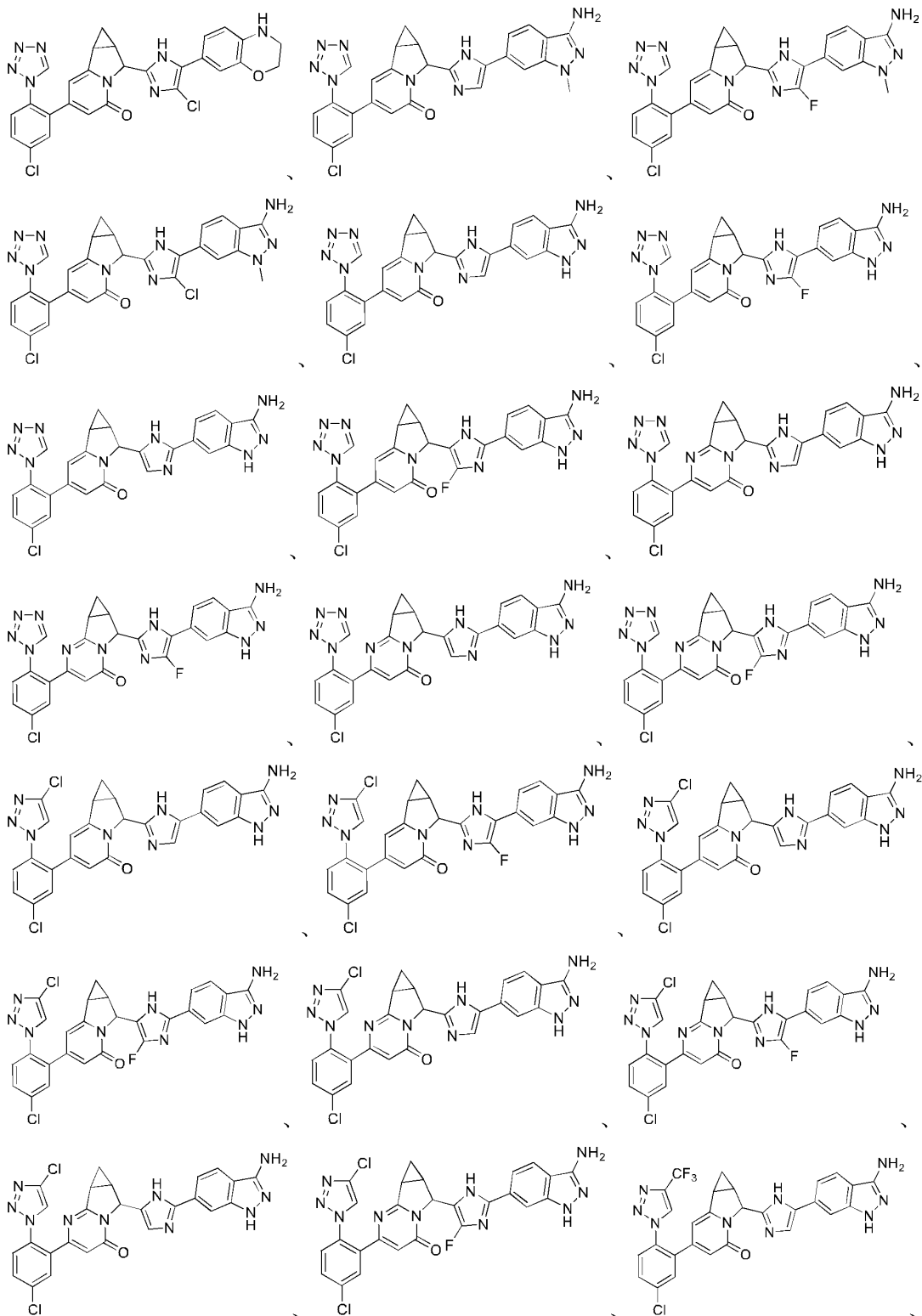
其中,

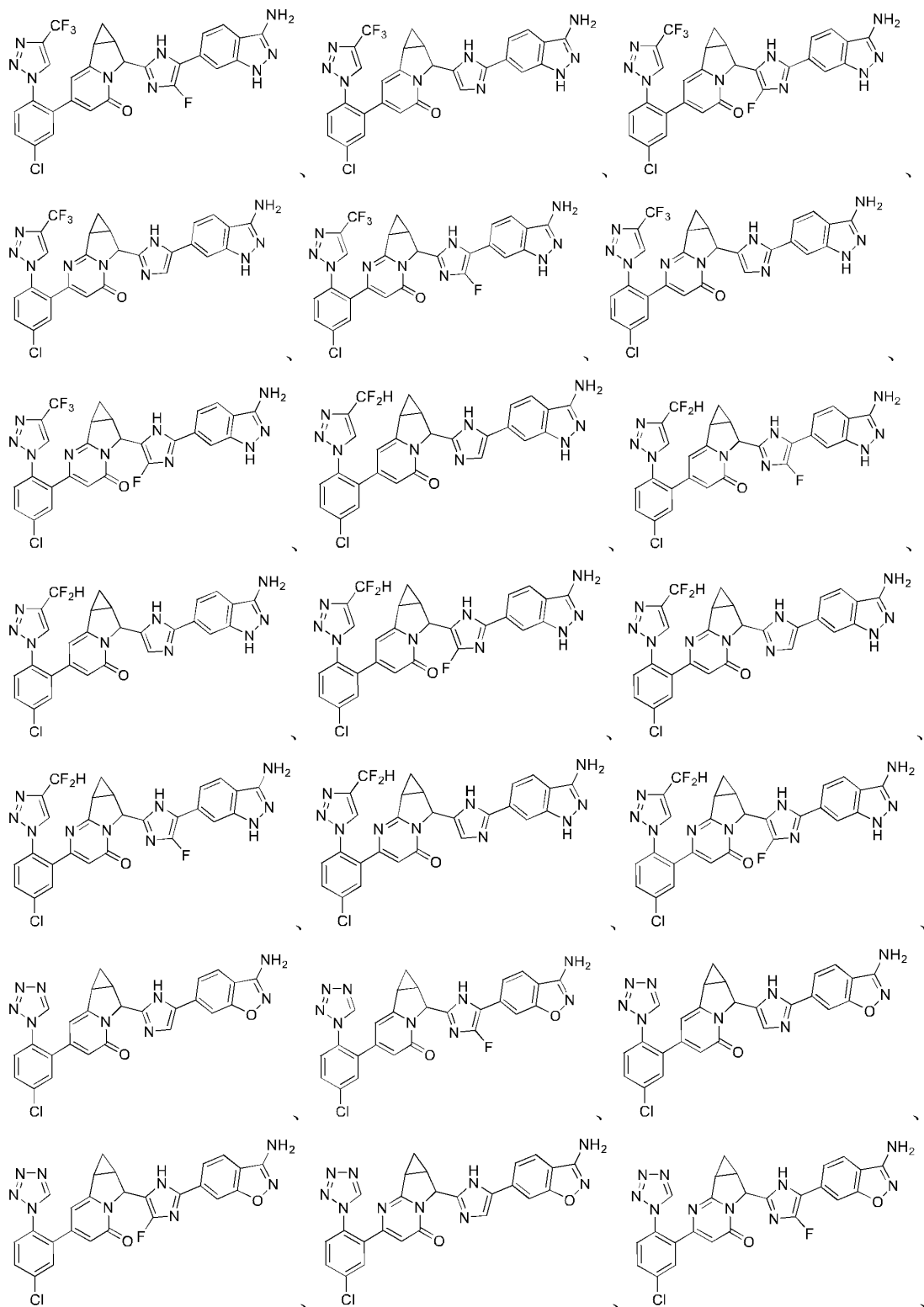
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、x、Y、环 B、环 C 如上述所定义。

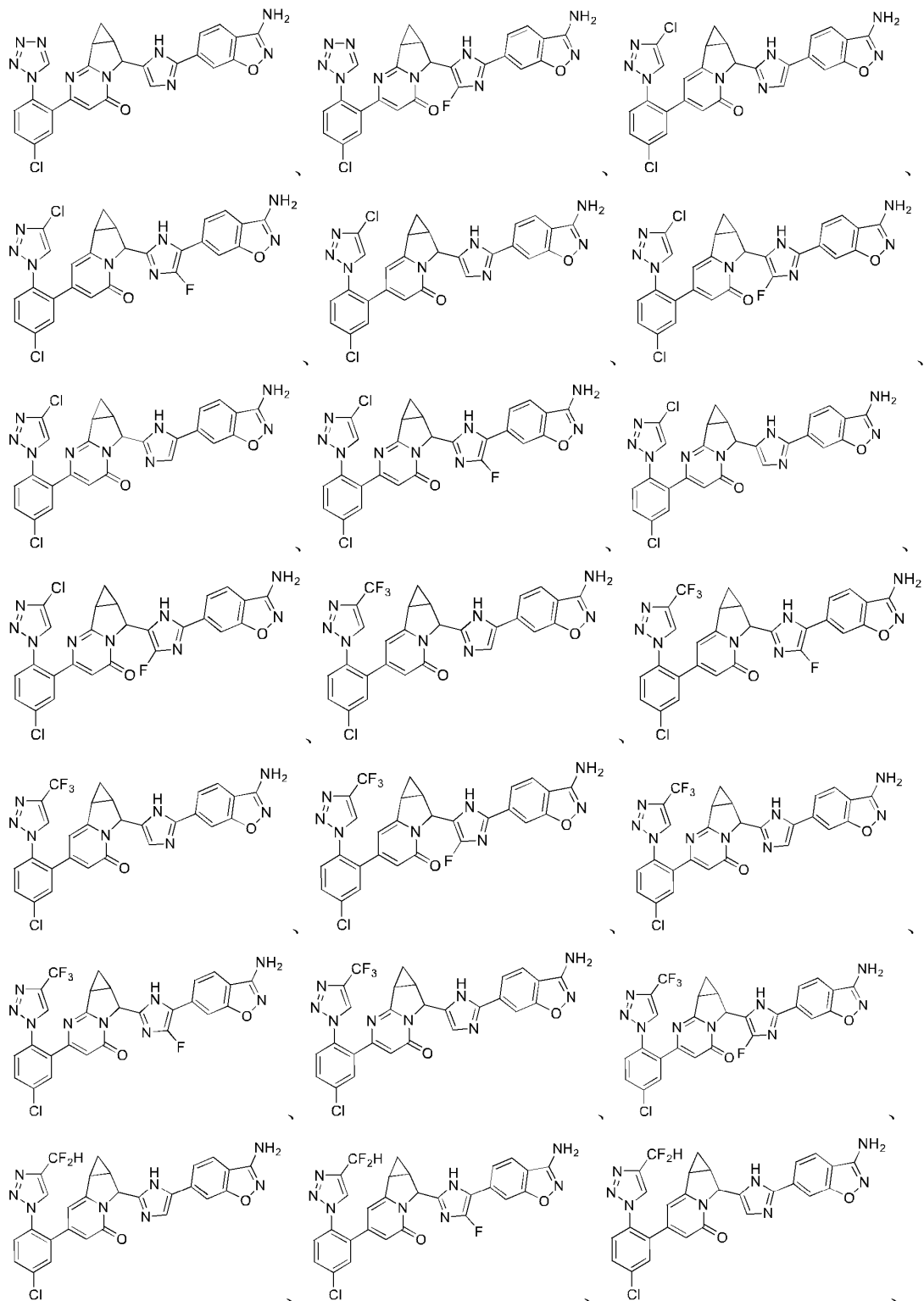
在本发明的另一方面, 本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

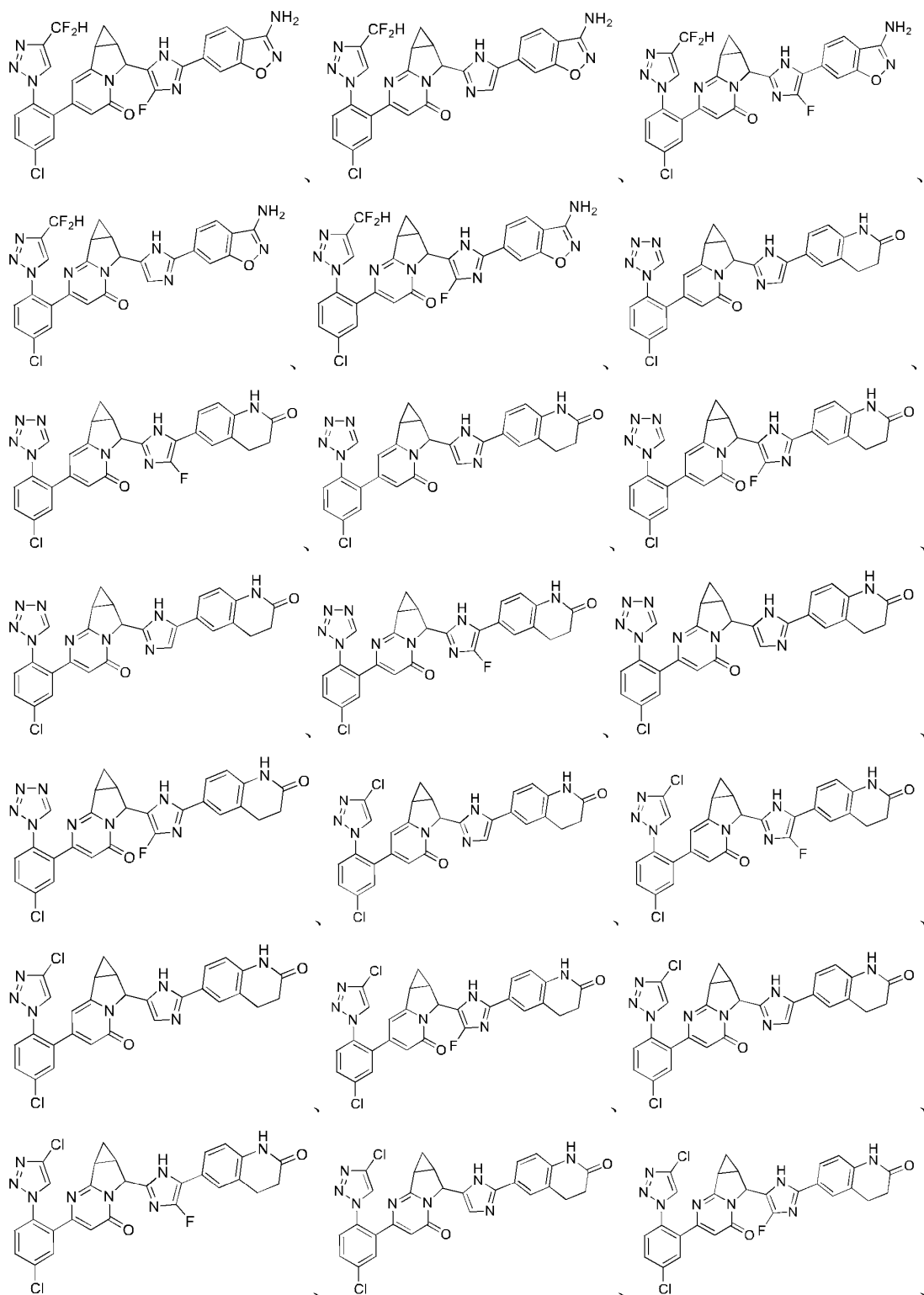


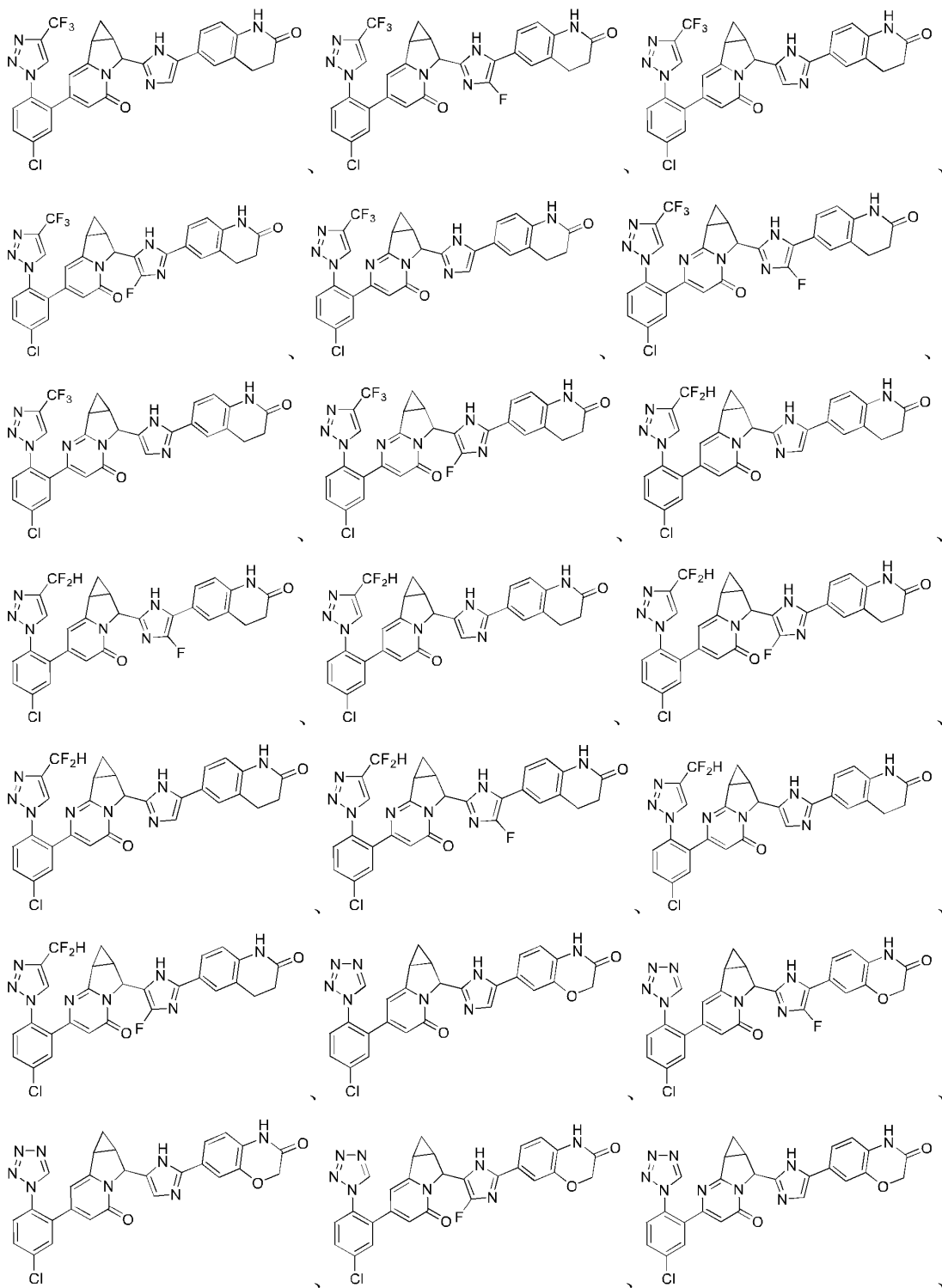


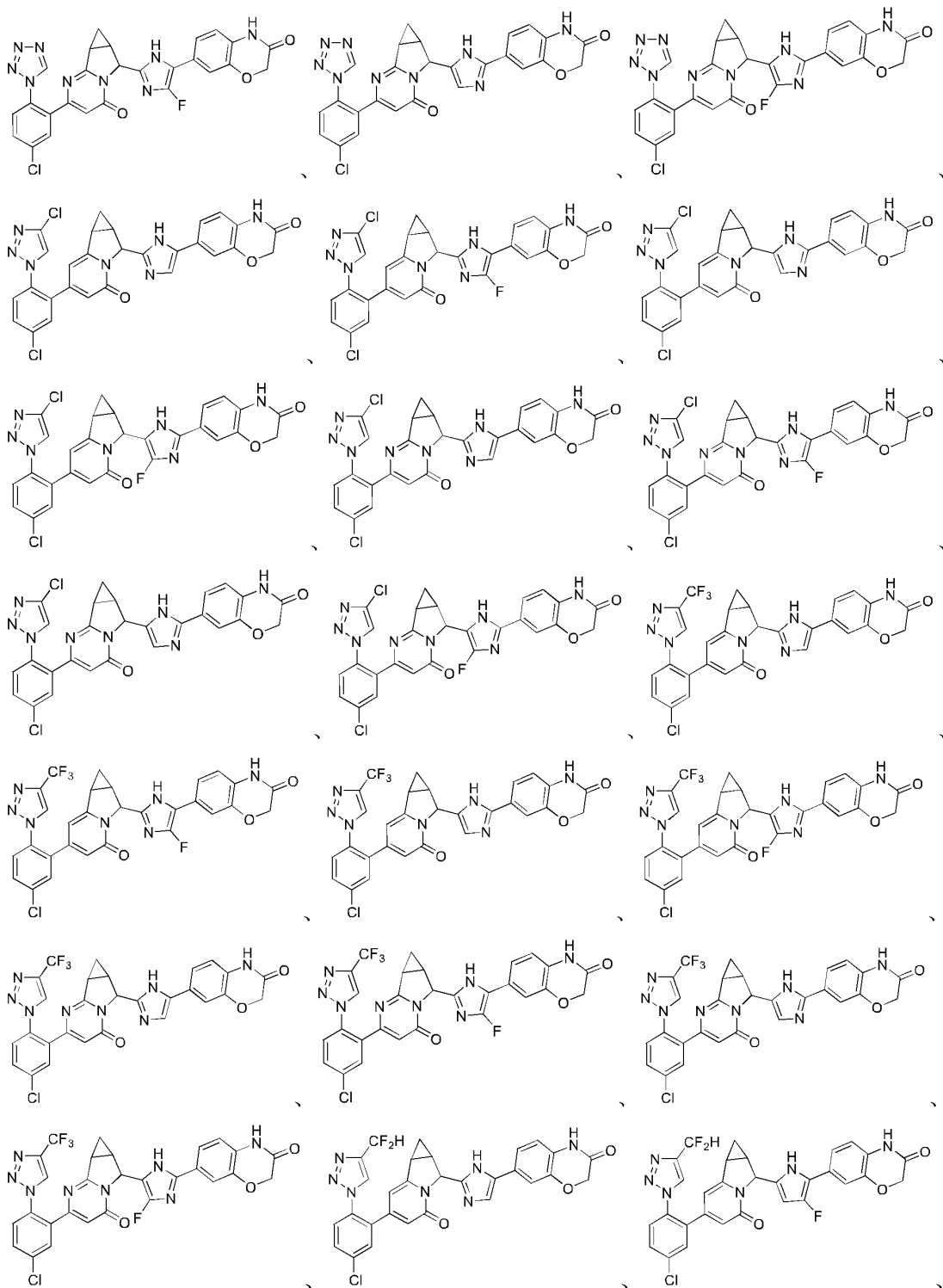




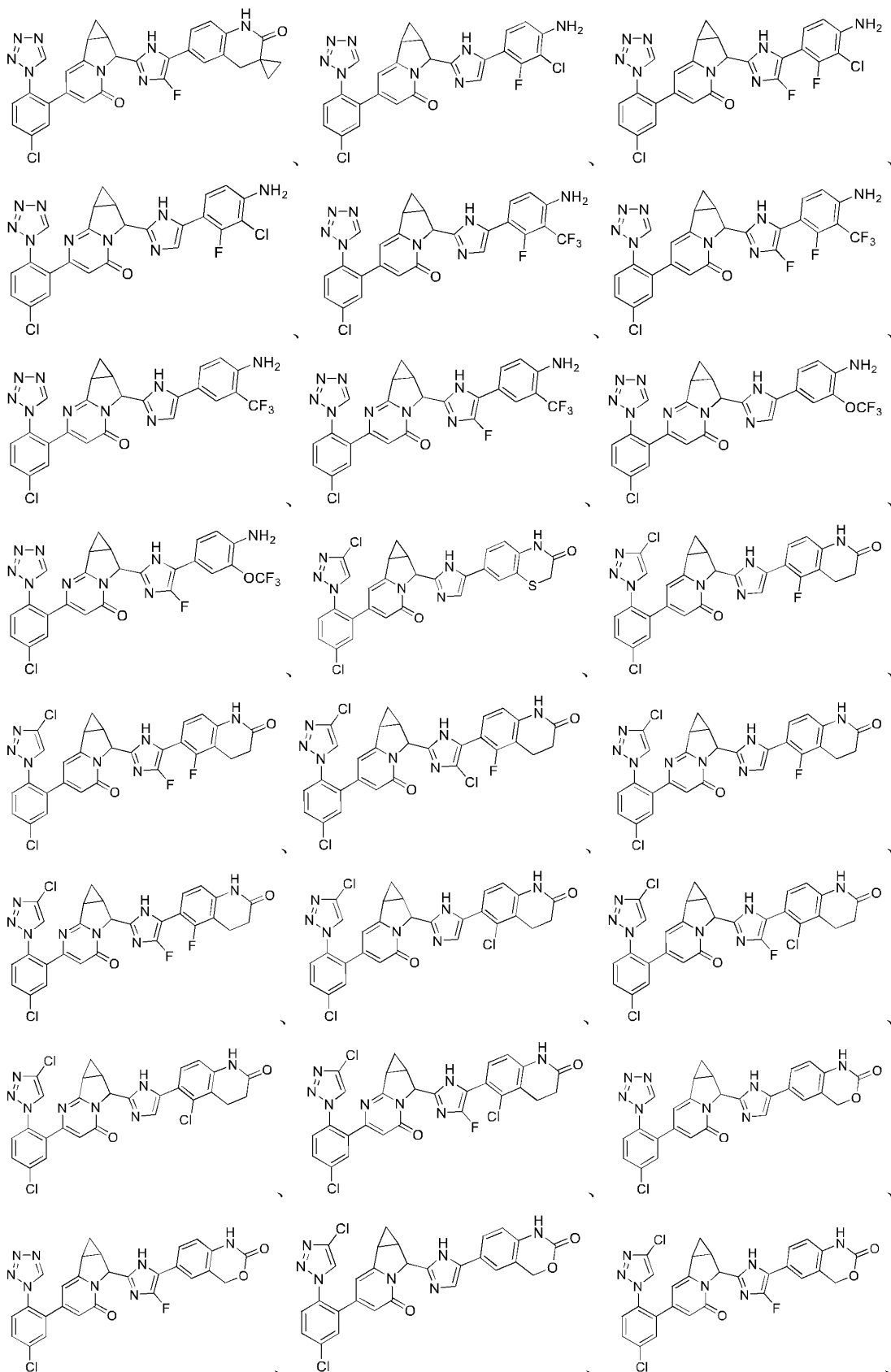


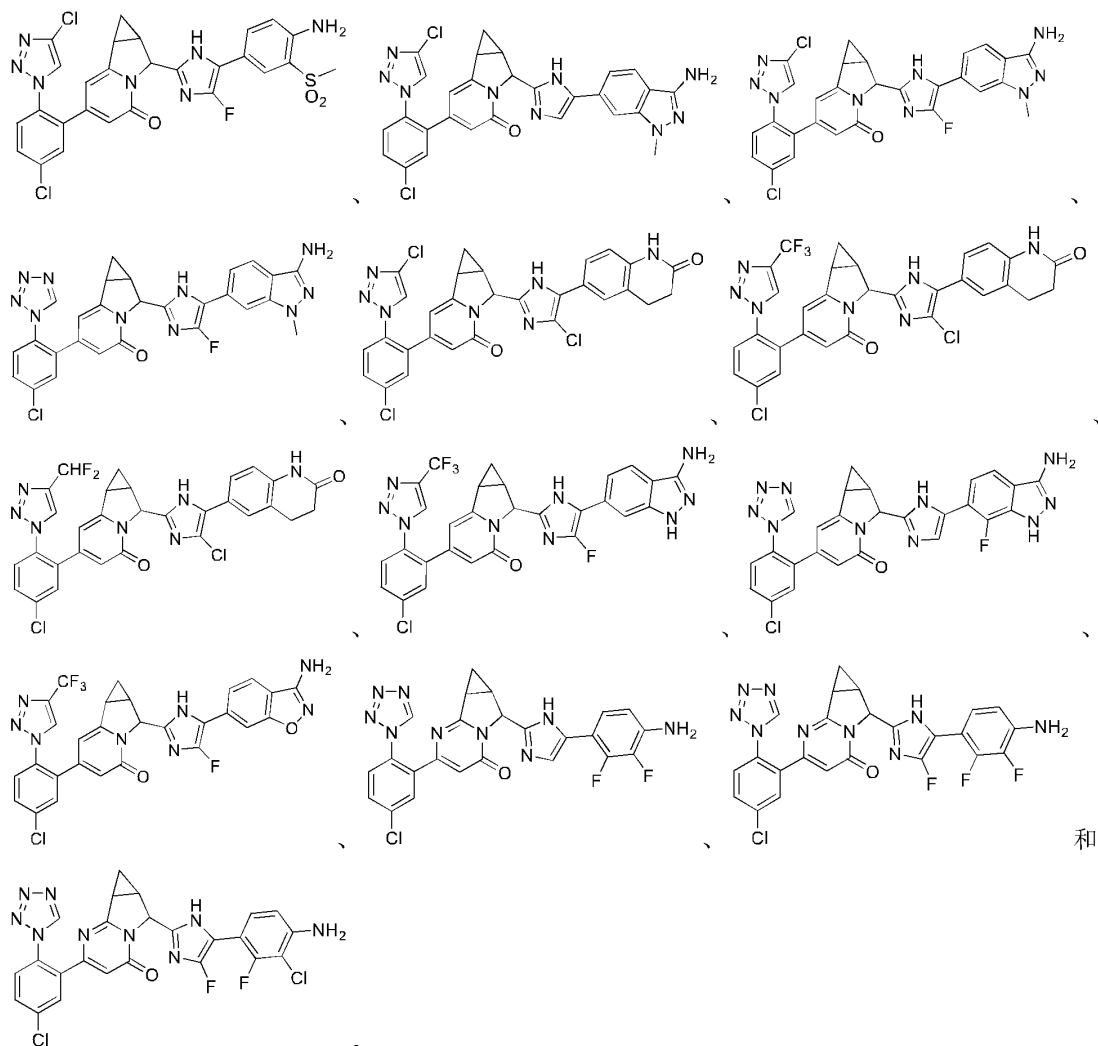












和

在本发明的另一方面，本发明还提出了一种药物组合物，所述药物组合物包含如前面所述化合物或其药学上可药用盐。

在本发明的一些方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述化合物或其可药用盐或前面所述的药物组合物在制备 FXIa 抑制剂的应用。

在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述化合物或其可药用盐或前面所述的药物组合物在制备预防和/或治疗 FXIa 因子介导的疾病的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述 FXIa 因子介导的疾病选自心脑血管疾病。

在本发明的一些方案中，上述心脑血管疾病选自血栓栓塞性疾病。

在本发明的一些方案中，上述血栓栓塞性疾病选自遗传性血管神经性水肿、晚期糖尿病性黄斑水肿、心肌梗塞、心绞痛、血管成型术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、弥散性血管内凝血、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

在本发明的再一方面，本发明还提出了一种治疗 FXIa 因子介导的疾病的方法，所述方法包含对患有 FXIa 因子介导的疾病的患者施用治疗有效量的前面所述化合物或其可药用盐或治疗有效量的前面所

述的药物组合物。

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。当本文中出现的商品名时，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的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药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。

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

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

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

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

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

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（proton tautomer）（也称质子转移互变异构体（prototropic tautomer））包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

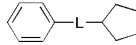
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚 (^3H), 碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如, 可用重氢取代氢形成氘代药物, 氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固, 相比于未氘代药物, 氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

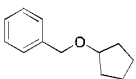
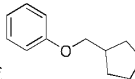
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 可以包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧 (即=O) 时, 意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代, 也可以不被取代, 除非另有规定, 取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

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

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

当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 , 此时  既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成

, 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

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

除非另有规定, 术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₃、C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 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)。C₁₋₄ 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) 等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃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C₁₋₃烷基包括C₁₋₂和C₂₋₃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)。C₁₋₃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,“C₂₋₈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8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C₂₋₈烯基包括C₂₋₆、C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃和C₂烯基等;其可以是一价、二价或者多价。C₂₋₈烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

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

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基(包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₄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4个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₄烷氧基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₄、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₄烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基(包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氧基包括C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和C₂烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

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

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

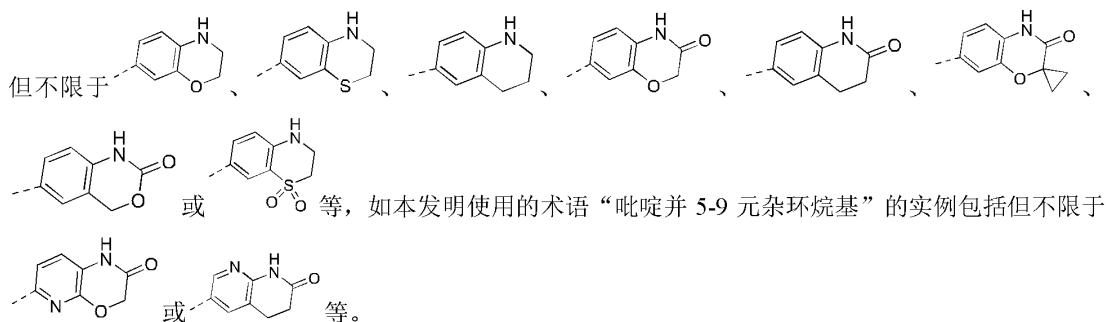
除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氨基包括C₁₋₂、C₃和C₂烷氨基等。C₁₋₃烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定,“C₃₋₆环烷基”表示由3至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体

系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定,“C₃₋₅ 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 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 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, 术语“5-9 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 9 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“5-9 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元杂环烷基。5-9 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。当术语“5-9 元杂环烷基”与其他术语联合时, 如本发明使用的术语“苯并 5~9 元杂环烷基”的实例包括

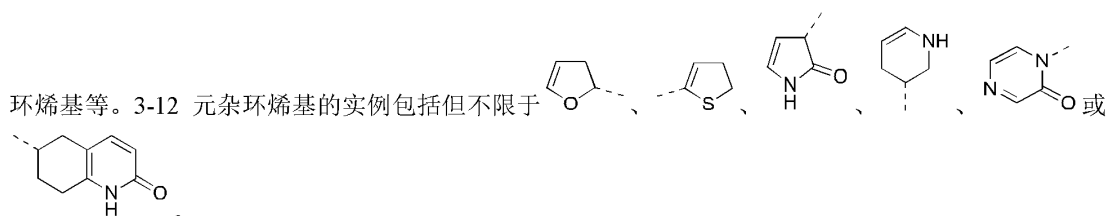


除非另有规定，术语“3-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。此外，就该“3-5 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-5 元杂环烷基包括 4-5 元、4 元、和 5 元杂环烷基等。3-5 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

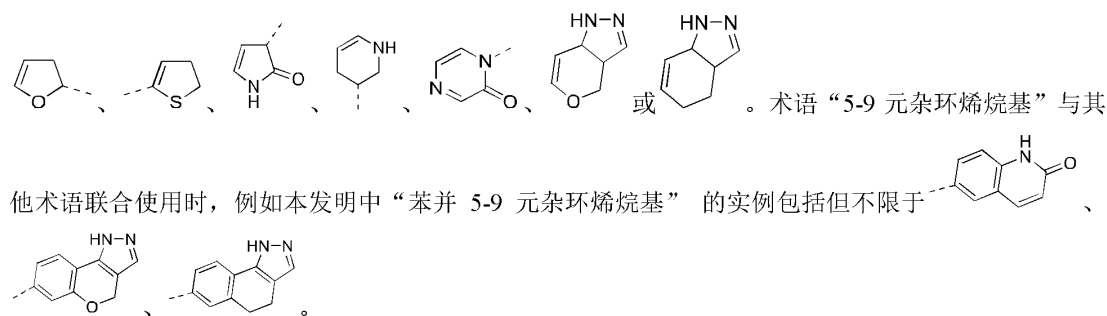
除非另有规定，术语“4-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。此外，就该“4-5 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-5 元杂环烷基包括 4 元和 5 元杂环烷基。4-5 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

除非另有规定,术语“3-4 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 4 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“3-4 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 3-4 元杂环烷基包括 3 元和 4

元杂环烷基。3-4 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基等。除非另有规定，术语“3-12 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 3 至 12 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，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，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环、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，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“3-12 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 3-12 元杂环烯基包括 3-10 元、3-8 元、3-6 元、3-5 元、4-6 元、4-5 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂



除非另有规定，术语“5-9 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 9 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，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，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-9 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烯基包括 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元杂环烯基等。5-9 元杂环烯基的实例包括但不限于



除非另有规定，本发明术语“5-12 元杂芳环”和“5-12 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-12 元杂芳基”表示由 5 至 12 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）。5-12 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 5-12 元杂芳基包括 5-10 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-12 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（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基、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、吲哚基（包括 5-吲哚基等）、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“5-10 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)。

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

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

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

9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐, 用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐, 用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时, 术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂, 以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是, 产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合, 即, 在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体, 这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

本发明所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

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

本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

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: NaHMDS 代表双(三甲基硅基)氨基钠、LiHMDS 代表双(三甲基硅基)氨基锂、DMPU 代表 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮、h 代表小时、min 代表分钟。

本发明所使用的 HPLC 分析条件: 色谱柱: waters XSelect CSH C18 4.6 * 100 mm, 3.5 μ m; 流动相: [水 (0.01 %三氟乙酸)-乙腈(0.01 %三氟乙酸)], B%: 5%~95%; 流速: 1.2 mL/min, 柱温: 40 $^{\circ}$ C。

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。

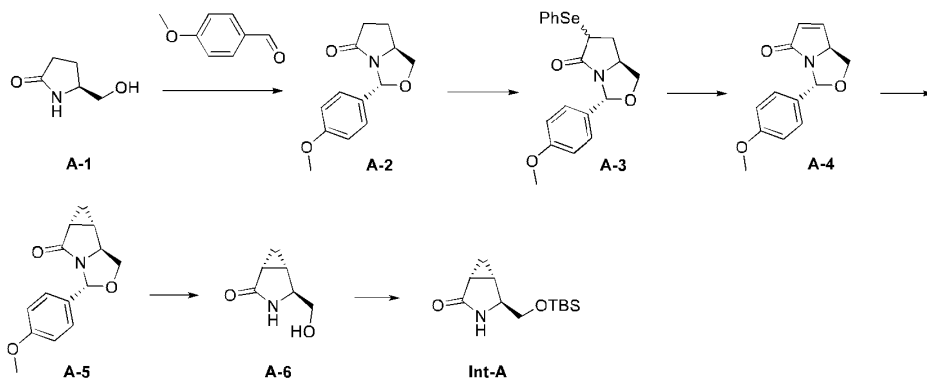
具体实施方式

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

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

中间体的制备:

1) 中间体 Int-A 的制备



步骤 1. 化合物 A-2 的合成

在室温条件下, 将化合物 A-1 (50.0 g, 0.43 mol) 溶于甲苯(500 mL)中。依次加入一水合对甲苯磺酸(1.24 g, 6.5 mmol)、对甲氧基苯甲醛(88.7 g, 0.65 mol), 反应升温至回流, 搅拌并回流分水 15 h, TLC 检测原料消失。减压除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 90 : 10), 得化合物 A-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 234.2.

步骤 2. 化合物 A-3 的合成

在 0 °C 条件下, 将化合物 A-2 (57.1 g, 0.24 mol)、DMPU (87.9 g, 0.69 mol) 溶于四氢呋喃(500 mL)中, 滴加入 NaHMDS (2.0 M 的四氢呋喃溶液, 294 mL, 0.59 mol), 该温度下搅拌 20 分钟, 冷却至 -78 °C, 滴加苯基氯化硒(47.9 g, 0.25 mol)的四氢呋喃(200 mL)溶液, 加毕搅拌反应 2 h, LCMS 检测反应结束, 加入饱和氯化铵溶液(300 mL)淬灭, 缓慢升温至室温, 分液, 水相用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(300 mL × 2)、饱和食盐水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 A-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 3. 化合物 A-4 的合成

在 0 °C 条件下, 将上一步所得化合物 A-3 溶于乙酸乙酯(300 mL)和四氢呋喃(200 mL)混合溶剂中, 加入碳酸氢钠(25.2 g, 0.3 mol), 滴加过氧化氢水溶液(100 mL), 加毕搅拌反应 1 h, LCMS 检测原料消失, 加水(200 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(300 mL × 2)、饱和食盐水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 90 : 10), 得化合物 A-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 232.2.

步骤 4. 化合物 A-5 的合成

氮气保护条件下, 将三甲基碘化亚砷(96.0 g, 436.0 mmol)溶于二甲亚砷(600 mL)中, 缓慢加入氢氧化钠(15.0 g, 374.0 mmol), 加毕室温搅拌 10 min, 升温至 55 °C, 搅拌 1 h, 该温度下滴加入化合物 A-4 (36.0 g, 155.8 mmol)的二甲亚砷(100 mL)溶液, 继续搅拌 1.5 h, LCMS 检测反应结束, 反应液冷至室温, 加水(400 mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(500 mL)搅拌后分液, 水相用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(500 mL × 2)、饱和食盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 90 : 10), 得化合物 A-5。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 1.15 - 1.12 (m, 1H).

步骤 5. 化合物 A-6 的合成

将化合物 A-5 (25.0 g, 102.0 mmol)溶于二氯甲烷(300 mL), 冷却到 0 °C, 滴加入三氟乙酸(93.1 g, 816.3 mmol), 加毕室温搅拌 1 h, LCMS 监测反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 20 : 80), 得化合物 A-6。

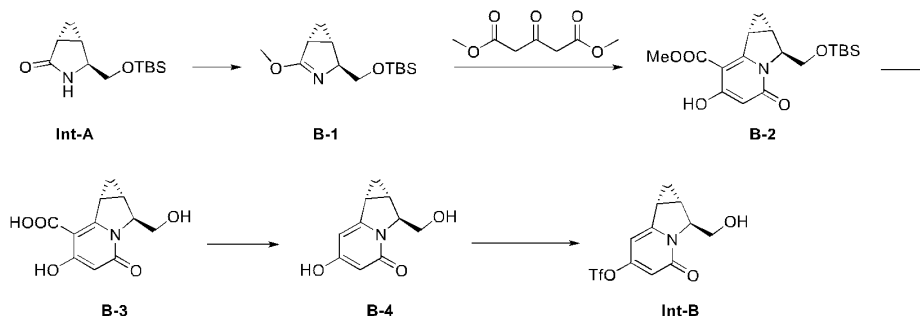
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.14 (s, 1H), 4.87 - 4.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.02 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.42 (m, 1H).

步骤 6. 化合物 Int-A 的合成

将化合物 A-6 (3 g, 23.6 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 依次加入咪唑(1.9 g, 28.3 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(4.2 g, 28.3 mmol), 室温下搅拌 12 h。加水(20 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 加饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 60 : 40 → 40 : 60), 得化合物 Int-A。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 242.2

2) 中间体 Int-B 的制备



步骤 1. 化合物 B-1 的合成

将化合物 Int-A (3.4 g, 14 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(2.5 g, 17 mmol), 室温下搅拌 3 h。冷却至 0 °C, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)和水(5 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(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, 滤液减压浓缩至干得粗品 B-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 2. 化合物 B-2 的合成

将 B-1 (3.16 g, 12.3 mmol)、3-氧代戊二酸二甲基酯(2.14 g, 14.8 mmol)和三乙胺(0.16 mL)混合, 该混合物在 70 °C 下搅拌 72 h。冷却至室温。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 60 : 40 → 80 : 20), 得化合物 B-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 366.2

步骤 3. 化合物 B-3 的合成

将化合物 B-2 (1.2 g, 3.2 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入 2.0 M 的氢氧化钠水溶液(0.66 g, 16.4 mmol), 室温下搅拌 16 h。加入 6 M 的盐酸水溶液淬灭反应, 调节溶液 pH 至 4.0, 过滤收集固体, 依次用水(15 mL)和二氯甲烷(15 mL)洗涤, 真空干燥, 得化合物 B-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 238.1

步骤 4. 化合物 B-4 的合成

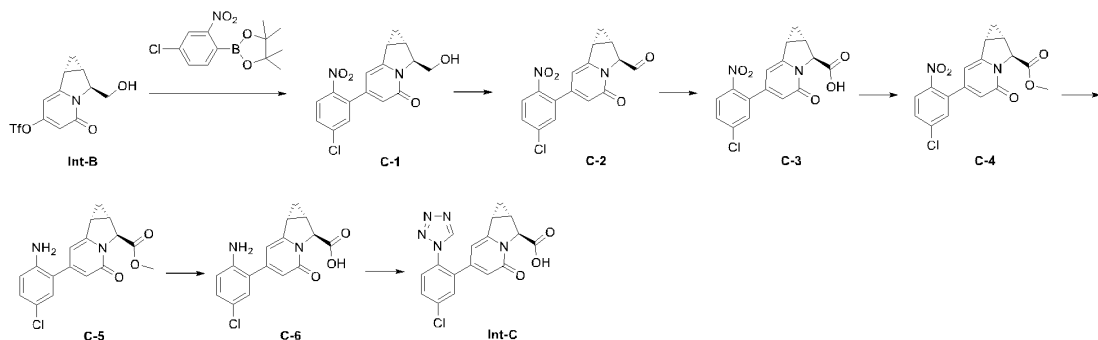
将化合物 B-3 (0.78 g, 3.2 mmol)溶于 6.0 M 盐酸水溶液(3 mL)和 12.0 M 盐酸水溶液(1 mL)中, 体系于封管中 140 °C 条件下搅拌 3 h。冷至室温, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 60 : 40 → 80 : 20), 得化合物 B-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 194.2

步骤 5. 化合物 Int-B 的合成

将化合物 B-4 (0.64 g, 3.2 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 依次加入三乙胺(0.65 mL, 4.9 mmol)和 N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺(1.76 g, 4.9 mmol), 室温下搅拌 12 h。加水(20 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, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 80 : 20 → 100 : 0), 得化合物 Int-B。

3) 中间体 Int-C 的制备(方法一)



步骤 1. 化合物 C-1 的合成

氮气保护下, 化合物 Int-B (0.75 g, 2.3 mmol) 溶于 1, 4-二噁烷(15 mL)中, 加入 5-氯-2-硝基苯硼酸频哪醇酯(0.65 g, 2.3 mmol)、氯化铯(1.05 g, 6.9 mmol)和四(三苯基膦)钯(80 mg, 0.07 mmol), 反应体系在 105 °C 下搅拌 30 min。加入水(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 C-1。
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 333.2

步骤 2. 化合物 C-2 的合成

将化合物 C-1 (0.8 g, 2.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入戴斯马丁氧化剂(1.5 g, 3.6 mmol)。室温下搅拌 3 h, 加水(1 mL)淬灭反应, 滤除固体, 减压除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 C-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 331.1

步骤 3. 化合物 C-3 的合成

10 °C 条件下, 将化合物 C-2 (1.14 g, 3.4 mmol) 溶于乙腈(10 mL)中, 依次加入水(4 mL)、磷酸二氢钠(0.12 g, 1.0 mmol)、30 % 的过氧化氢水溶液(0.4 mL, 3.4 mmol)和亚氯酸钠(0.43 g, 4.7 mmol)的水溶液(4 mL)。反应液升温至室温, 搅拌反应 12 h, 加入饱和的亚硫酸钠水溶液(1 mL)淬灭反应, 减压除去溶剂, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干得粗品 C-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 347.1

步骤 4. 化合物 C-4 的合成

0 °C 条件下, 将化合物 C-3 (1.0 g, 2.8 mmol) 溶于甲醇(20 mL)中, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷的己烷溶液(2.0 M)(14 mL, 28 mmol)。升温至室温, 搅拌 12 h, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(1 mL)淬灭反应, 减压浓缩除去甲醇, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 50 : 50 → 0 : 100), 得化合物 C-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 361.1

步骤 5. 化合物 C-5 的合成

将化合物 C-4 (260 mg, 0.72 mmol) 溶于乙醇(20 mL)中, 依次加入氯化铵(404 mg, 7.2 mmol)、铁粉(386 mg, 7.2 mmol)。升温至 70 °C 搅拌 4 h, 减压浓缩除去溶剂, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 50 : 50 → 0 : 100), 得化合物 C-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 331.1

步骤 6. 化合物 C-6 的合成

将化合物 C-5 (220 mg, 0.67 mmol) 溶于甲醇(10 mL)中, 加入氢氧化钠(80 mg, 2 mmol), 室温下搅拌

12 h。减压除去甲醇，加入 2.0 M 的盐酸水溶液，调节溶液 pH 至 4.0。乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干得粗品 C-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 317.2

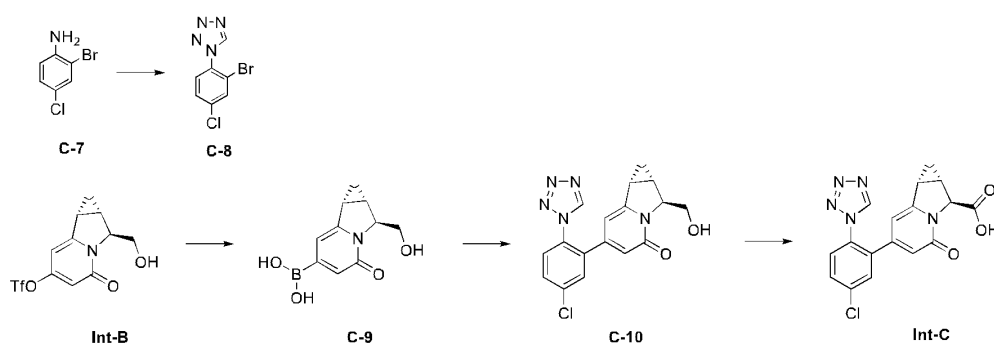
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.12 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.24 (dt, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 1.33 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.62 (q, J = 4.3 Hz, 1H)。

步骤 7. 化合物 Int-C 的合成

将化合物 C-6 (140 mg, 0.44 mmol) 溶于乙酸(2 ml)中，依次分别加入原甲酸三甲酯(188 mg, 1.77 mmol)和叠氮化钠(115 mg, 1.77 mmol)。反应体系加热到 40 °C 搅拌 16 h。滤除固体，滤液经反向柱层析纯化[水(0.05 % 的三氟乙酸溶液): 乙腈 = 100 : 0 → 5 : 95]，得化合物 Int-C。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 370.1.

4) 中间体 Int-C 的制备(方法二)



步骤 1. 化合物 C-8 的合成

化合物 C-7 (10 g, 48.4 mmol)、原甲酸三甲酯(15.4 g, 145.3 mmol)溶于乙酸(200 mL)中，分批加入叠氮钠(9.5 g, 145.3 mmol)，反应于室温搅拌 18 h。反应液缓慢滴入水(400 mL)中，待固体完全析出后过滤，滤饼用少量水淋洗，真空干燥得粗品 C-8，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 261.0

步骤 2. 化合物 C-9 的合成

氮气保护条件下，乙酸钾(6.8 g, 69.2 mmol)和联硼酸频那醇酯(17.6 g, 69.2 mmol)溶于二氧六环(100 mL)中，反应升温至 100 °C 搅拌 30 min，加入 Int-B (7.5 g, 23.1 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.7 g, 2.31 mmol)，该温度下继续搅拌 2 h，反应降温至室温直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 222.2

步骤 3. 化合物 C-10 的合成

氮气保护条件下，制备 C-9 的反应液中依次加入 C-8 (6.59 g, 25.38 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(543 mg, 1.17 mmol)、碳酸钾(4.78 g, 34.61 mmol)、二氧六环(100 mL)和水(10 mL)，反应升温至 100 °C 搅拌 2 h。反应液冷至室温，加入(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，分出有机相，水相用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 50 : 50)，得化合物 C-10。

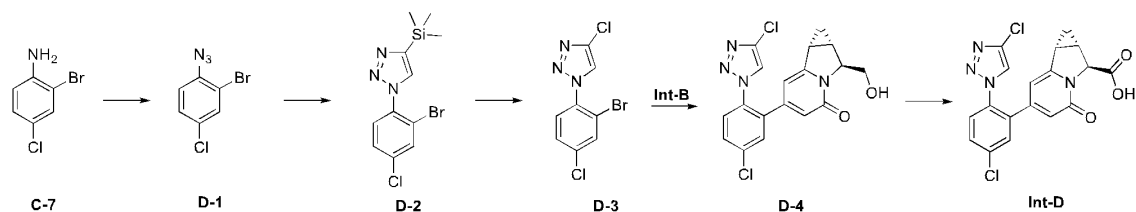
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 356.2

步骤 4. 化合物 Int-C 的合成

化合物 C-10 (3.5 g, 9.8 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中，加入戴斯-马丁氧化剂(14.6 g, 34.4 mmol)，室温搅拌 18 h。反应液加入二氯甲烷(100 mL)稀释，过滤，滤液浓缩。粗品经 C18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5% 碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5)，得化合物 Int-C。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 370.2.

5) 中间体 Int-D 的制备



步骤 1. 化合物 D-1 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 C-7 (5 g, 24.2 mmol) 和叠氮基三甲基硅烷 (3.35 g, 29.1 mmol) 溶于乙腈 (120 mL) 中, 缓慢加入亚硝酸特丁酯 (129.2 mg, 0.32 mmol), 反应升温至室温搅拌 72 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 80 : 20), 得化合物 D-1。

步骤 2. 化合物 D-2 的合成

化合物 D-1 (1 g, 4.3 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入乙炔基三甲基硅烷 (1.2 g, 12.9 mmol), 升温至 100 °C 搅拌 12 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 D-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 332

步骤 3. 化合物 D-3 的合成

化合物 D-2 (1.4 g, 4.2 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 依次加入 N-氯代丁二酰亚胺 (5.6 g, 42.0 mmol) 和氟化钾 (1.5 g, 25.2 mmol), 反应升温至 90 °C 搅拌 40 h。反应液冷至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 D-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 293.9

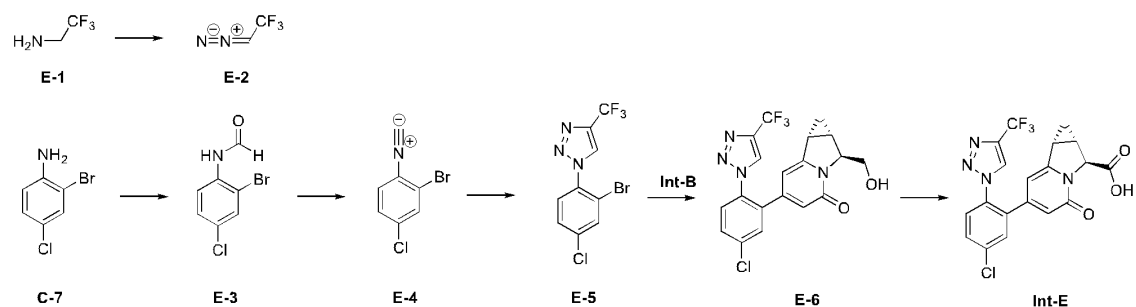
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 2H).

步骤 4~5. 化合物 Int-D 的合成

如中间体 Int-C 的制备 (方法二) 所述 Int-B → Int-C 的合成方法, 处理化合物 Int-B 和 D-3, 得化合物 Int-D。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 403.2.

6) 中间体 Int-E 的制备



步骤 1. 化合物 E-2 的合成

0 °C, 氩气保护条件下, 2, 2, 2-三氟乙胺盐酸盐 (4050 mg, 30.0 mmol) 溶于甲苯 (60 mL) 中, 加入亚硝酸钠 (2277 mg, 33 mmol), 反应搅拌 30 min, 加入水 (6 mL), 搅拌 2 h, 升温至 10 °C, 继续搅拌 30 min。反应液于 -18 °C 静置 16 h。分出有机相, 加入无水碳酸钾 (3000 mg) 干燥 1 h, 得化合物 E-2 的甲苯溶液 (60 mL, 约 0.3-0.4 M)。直接用于后续反应。

步骤 2. 化合物 E-3 的合成

2-溴-4-氯苯胺(2500 mg, 12.2 mmol)溶于甲酸(2245 mg, 48.8 mmol)中, 加入甲酸钠(415 mg, 6.1 mmol), 室温搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯(50 mL)稀释, 依次用水(50 mL × 3)、饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 E-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H).

步骤 3. 化合物 E-4 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 E-3 (2600 mg, 11.2 mmol)和三乙胺(3393 mg, 33.6 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入三氯氧磷(2050 mg, 13.4 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 该温度下反应搅拌 1 h。反应液倾入饱和碳酸钾水溶液(60 mL)中, 经甲基叔丁基醚(50 mL × 2)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 二氯甲烷 = 100 : 0 $\rightarrow$ 70 : 30), 得化合物 E-4。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H).

步骤 4. 化合物 E-5 的合成

化合物 E-4 (1650 mg, 7.6 mmol)、E-2 (30 mL, 0.3 - 0.4 M 的甲苯溶液)、碳酸银(416 mg, 1.52 mmol)和 4A 分子筛(900 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 反应升温至 40 °C 搅拌 16 h。反应液过滤, 减压浓缩至干, 残渣溶于水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)中, 分液, 水相经乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 二氯甲烷 = 100 : 0 $\rightarrow$ 50 : 50), 得化合物 E-5。

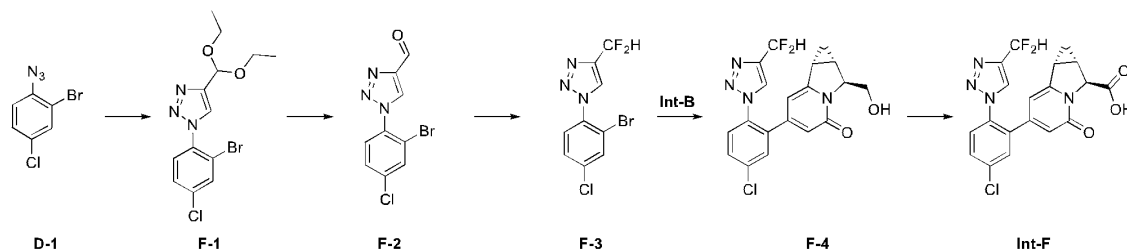
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 328.0

步骤 5~6. 化合物 Int-E 的合成

如中间体 Int-C 的制备(方法二)所述 Int-B $\rightarrow$ Int-C 的合成方法, 处理化合物 Int-B 和 E-5, 得化合物 Int-E。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 437.0.

7) 中间体 Int-F 的制备



步骤 1. 化合物 F-1 的合成

化合物 D-1 (1150 mg, 4.98 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入 3,3-二乙氧基丙-1-炔(956 mg, 7.47 mmol), 反应升温至 110 °C, 搅拌 16 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 $\rightarrow$ 50 : 50), 得化合物 F-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 362.0

步骤 2. 化合物 F-2 的合成

化合物 F-1 (1200 mg, 3.34 mmol)溶于二氧六环(20 mL)中, 加入浓盐酸(20 mL), 反应升温至 30 °C, 搅拌 16 h。反应液加水(40 mL)稀释, 用乙酸乙酯(200 mL)萃取。有机相依次经水(100 mL × 2)、饱和食盐水(100 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 F-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 288.0

步骤 3. 化合物 F-3 的合成

化合物 F-2 (950 mg, 3.33 mmol) 溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入二乙胺基三氟化硫(1072 mg, 6.66 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液倾入 0 °C 的饱和碳酸氢钠水溶液(60 mL)中, 用二氯甲烷(60 mL × 2)萃取, 合并有机相, 依次经水(100 mL)、饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 85 : 15), 得化合物 F-3。

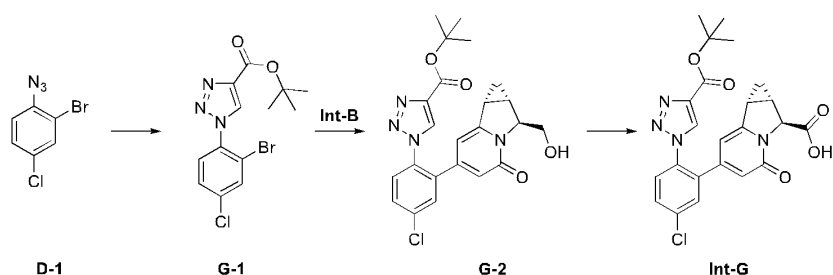
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 310.0

步骤 4~5. 化合物 Int-F 的合成

如中间体 Int-C 的制备(方法二)所述 Int-B → Int-C 的合成方法, 处理化合物 Int-B 和 F-3, 得化合物 Int-F。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 419.0.

8) 中间体 Int-G 的制备



步骤 1. 化合物 G-1 的合成

化合物 D-1 (1 g, 4.3 mmol) 溶于甲苯(10 mL)中, 加入丙炔酸叔丁酯(1.08 g, 12.9 mmol), 反应升温至 100 °C, 搅拌 16 h。反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 G-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 360

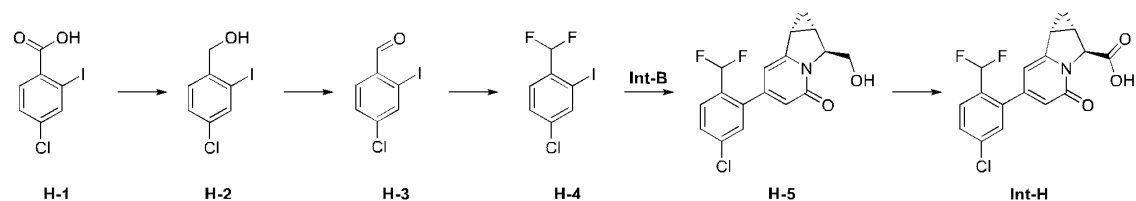
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.75 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

步骤 2~3. 化合物 Int-G 的合成

如中间体 Int-C 的制备(方法二)所述 Int-B → Int-C 的合成方法, 处理化合物 Int-B 和 G-1, 得化合物 Int-G。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 469.2.

9) 中间体 Int-H 的制备



步骤 1. 化合物 H-2 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 H-1 (1 g, 3.5 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入硼烷四氢呋喃络合物(129.2 mg, 0.32 mmol), 反应升至室温, 搅拌 60 h。反应液用 1.0 M 盐酸(8 mL)淬灭, 搅拌 1 h, 反应液加水(40 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。合并有机相, 依次经 1.0 M 氢氧化钠溶液(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 80 : 20), 得化合物 H-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 534.9

步骤 2. 化合物 H-3 的合成

0 °C条件下, 化合物 H-2 (910 mg, 3.37 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 依次加入二氧化硅(1 g)、氯铬酸吡啶盐(1.45 g, 6.74 mmol), 反应升至室温, 搅拌 2 h。反应液过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 80 : 20), 得化合物 H-3。

步骤 3. 化合物 H-4 的合成

0 °C条件下, 化合物 H-3 (0.9 g, 3.38 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入二乙胺基三氟化硫(817 mg, 5.07 mmol), 该温度下搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 90 : 10), 得化合物 H-4。

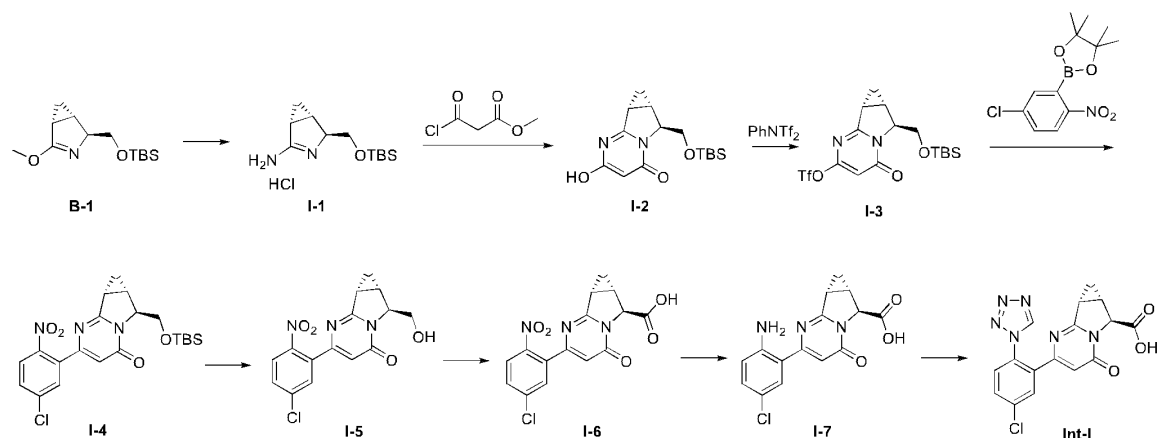
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H)。

步骤 4~5. 化合物 Int-H 的合成

如中间体 Int-C 的制备(方法二)所述 Int-B→Int-C 的合成方法, 处理化合物 Int-B 和 H-4, 得化合物 Int-H。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 352.0。

10) 中间体 Int-I 的制备



步骤 1. 化合物 I-1 的合成

化合物 B-1 (1 g, 3.9 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入氯化铵(230 mg, 4.3 mmol), 反应升温至 75 °C 搅拌 15 h, 反应液减压浓缩至干。得粗品 I-1。

步骤 2. 化合物 I-2 的合成

0 °C条件下, 化合物 I-1 (1 g, 4.2 mmol)溶于二氧六环(25 mL)中, 依次加入三乙胺(1.26 g, 12.5 mmol)和 3-氯-3-氧代丙酸甲酯(624 mg, 4.6 mmol), 反应升温至 80 °C 搅拌 18 h, 反应液用乙酸乙酯(25 mL)稀释, 加水(25 mL)分液, 水相经乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合并有机相, 依次用水(25 mL)、饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经 C-18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5%碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 I-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 309.3

步骤 3. 化合物 I-3 的合成

化合物 I-2 (220 mg, 0.71 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入 1, 1, 1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(510 mg, 1.43 mmol)和三乙胺(217 mg, 2.14 mmol), 室温搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯(10 mL)稀释, 加水(10 mL)分液, 水相经乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油

醚 = 40 : 60 → 100 : 0), 得化合物 I-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 441.2

步骤 4. 化合物 I-4 的合成

氮气保护条件下, 化合物 I-3 (200 mg, 0.46 mmol) 和 2-(5-氯-2-硝基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷(129 mg, 0.46 mmol) 溶于二氧六环(10 mL)中, 依次加入氯化铯(173 mg, 1.14 mmol)、四三苯基磷钾 (53 mg, 0.046 mmol), 反应于 105 °C 搅拌 4 h。反应液降温至室温, 经乙酸乙酯(10 mL)稀释, 加水(10 mL)分液, 水相经乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 50 : 50), 得化合物 I-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 448.2

步骤 5. 化合物 I-5 的合成

化合物 I-4 (165 mg, 0.37 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 加入 1.0 M 的盐酸水溶液(0.5 mL), 室温搅拌 3 h, 反应液减压浓缩至干。粗品用 C18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5 % 碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 I-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.1

步骤 6. 化合物 I-6 的合成

化合物 I-5 (40 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷(4 mL)中, 加入戴斯-马丁氧化剂(762.6 mg, 1.8 mmol), 室温搅拌 18 h, 反应液经二氯甲烷(10 mL)稀释, 过滤, 滤液浓缩至干。粗品用 C18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5 % 碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 I-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 348.1

步骤 7. 化合物 I-7 的合成

化合物 I-6 (65 mg, 0.19 mmol) 溶于丙酮(5 mL)和水(0.5 mL)中, 依次加入锌粉(122 mg, 1.87 mmol)和氯化铵(100 mg, 1.87 mmol), 室温搅拌 18 h。反应液经丙酮(5 mL)稀释, 滤除固体, 滤液浓缩至干。粗品用 C18 反向柱纯化(乙腈: 0.5 % 碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 I-7。

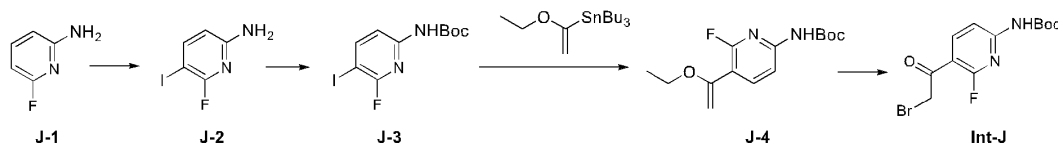
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 318.1

步骤 8. 化合物 Int-I 的合成

化合物 I-7 (18 mg, 0.057 mmol) 溶于乙酸(1 mL)中, 依次加入原甲酸三甲酯(60.1 mg, 0.057 mmol)和叠氮基三甲基硅烷(13.1 mg, 0.11 mmol), 反应于封管中升温至 85 °C 搅拌 18 h。反应液降温至室温, 经乙酸乙酯(5 mL)稀释, 加水(5 mL)分液, 水相经乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 80 : 20 → 100 : 0), 得化合物 Int-I。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 371.1

11) 中间体 Int-J 的制备



步骤 1. 化合物 J-2 的合成

0 °C 条件下, 化合物 J-1 (20.4 g, 182 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(160 mL)中, 分批加入 N-碘代丁二酰亚胺(45.0 g, 200 mmol), 升温至室温搅拌 3 h。加水(500 mL)淬灭反应, 加入石油醚和乙酸乙酯混合溶剂(800 mL × 3, v/v = 1:1)萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸钠水溶液(1500 mL)、饱和食盐水(1500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经石油醚乙酸乙酯混合溶剂(石油醚: 乙酸乙酯 = 75 : 25)打浆, 再经硅胶柱层析纯化(石油醚: 二氯甲烷 = 50 : 50 → 0 : 100), 得化合物 J-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 239.1

步骤 2. 化合物 J-3 的合成

化合物 J-2 (22.2 g, 93.28 mmol)溶于乙腈(444 mL)中,依次加入二碳酸二叔丁酯(22.4 g, 102.61 mmol)、4-二甲氨基吡啶(1.14 g, 9.33 mmol),搅拌反应 4 h。过滤除去固体,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 95 : 5),得化合物 J-3。

MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺ = 282.9

步骤 3. 化合物 J-4 的合成

氩气保护下,化合物 J-3 (15.2 g, 44.95 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(18.9 g, 52.33 mmol)、四三苯基磷钼(1.22 g, 1.06 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(75 mL)中。升温至 120 °C 搅拌反应 16 h。反应液中加入乙酸乙酯(300 mL)和 1.0 M 的氟化钾水溶液(600 mL)淬灭,搅拌 30 min,滤除固体。滤液用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩至干,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 95 : 5),得化合物 J-4。

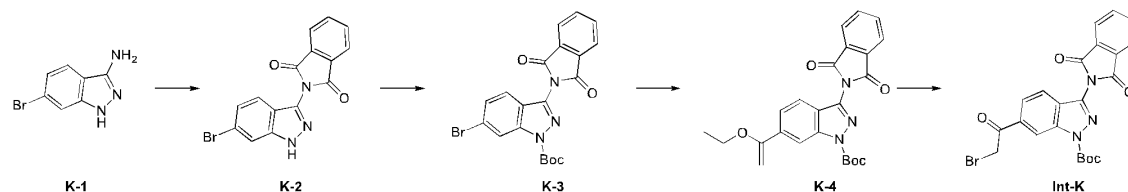
MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺ = 227.2

步骤 4. 化合物 Int-J 的合成

0 °C 条件下,化合物 J-4 (5.0 g, 17.7 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)和水(20 mL)的混合溶剂中,分批加入 N-溴代丁二酰亚胺(3.14 g, 17.7 mmol)。加毕该温度下搅拌反应 30 min。加入乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取,合并有机相。经饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL × 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 80 : 20),得化合物 Int-J。

MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺ = 276.9

12) 中间体 Int-K 的制备



步骤 1. 化合物 K-2 的合成

化合物 K-1 (2 g, 9.43 mmol)和邻苯二甲酸酐(1.40 g, 9.43 mmol)的混合物加热至 170 °C,搅拌反应 3 h。反应体系冷至室温,经甲醇/二氯甲烷(1:1, 50 mL)混合溶液打浆,得化合物 K-2,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 289.0.

步骤 2. 化合物 K-3 的合成

氮气保护下,化合物 K-2 (2.46 g, 7.19 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中,依次加入 4-二甲氨基吡啶(264 mg, 2.16 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.88 g, 8.63 mmol, 1.98 mL),反应室温搅拌 16 h。反应液中加入乙酸乙酯(800 mL)稀释,经饱和食盐水(200 mL × 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 50 : 50),得化合物 K-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 387.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 1.74 (s, 9H).

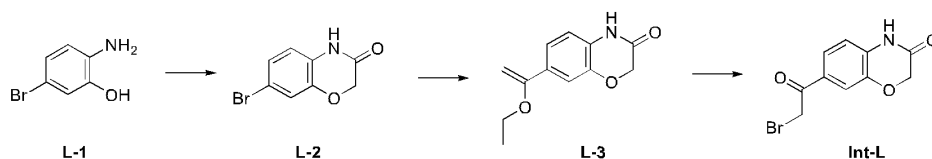
步骤 3~4. 化合物 Int-K 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法,处理化合物 K-3,得化合物 Int-K。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 429.8.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.77 (s, 9H).

13) 中间体 Int-L 的制备



步骤 1. 化合物 L-2 的合成

2-氨基-5-溴苯酚(12 g, 63.82 mmol)溶于乙腈(500 mL)中, 依次缓慢加入氯乙酰氯(5.58 mL, 70.20 mmol)、碳酸铯(62.38g, 191.46 mmol), 反应于室温搅拌 16 h。反应液减压浓缩, 残渣加入水(800 mL)稀释, 乙酸乙酯(500 mL $\times$ 2)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品 L-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

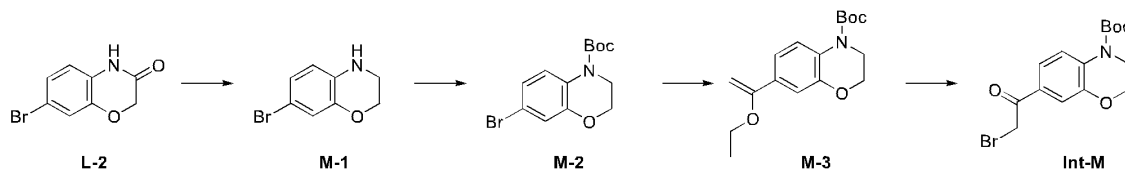
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 269.1$

步骤 2~3. 化合物 Int-L 的合成

如中间体Int-J的制备中所述J-3 $\rightarrow$ Int-J的合成方法, 处理化合物L-2, 得化合物Int-L。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.67 (s, 2H).

14) 中间体 Int-M 的制备



步骤 1. 化合物 M-1 的合成

化合物 L-1 (6.00 g, 26.31 mmol)溶于四氢呋喃(30.0 mL)中, 缓慢滴加硼酸四氢呋喃溶液(78.93 mL, 78.93 mmol, 1.0 M 的四氢呋喃溶液), 反应升温至 70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。反应液缓慢倒入冰水(200 mL)中, 乙酸乙酯(500 mL $\times$ 2)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 90 : 10 $\rightarrow$ 80 : 20), 得化合物 M-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 214.1$

步骤 2. 化合物 M-2 的合成

化合物 M-1 (3.00 g, 14.01mmol)溶于二氯甲烷(30.0 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(6.12 g, 28.03 mmol)、三乙胺(4.25 g, 42.04 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(1.71 g, 14.01 mmol), 反应于室温搅拌 16 h。反应液中加水(100 mL)稀释, 用二氯甲烷(150 mL $\times$ 2)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 90 : 10), 得化合物 M-2。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

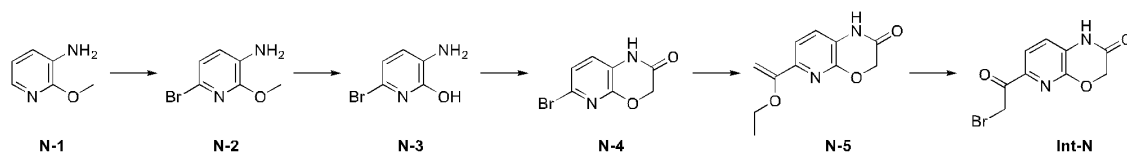
步骤 3~4. 化合物 Int-M 的合成

如中间体Int-J的制备中所述J-3 $\rightarrow$ Int-J的合成方法, 处理化合物M-2, 得化合物Int-M。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 356.0, 358.0$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 4.0$, 2H), 3.90 (t, $J = 4.0$, 2H), 1.56 (s, 9H).

15) 中间体 Int-N 的制备



步骤 1. 化合物 N-2 的合成

0 °C, 氩气保护条件下, 化合物 N-1 (19.0 g, 153 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(200 mL)中。加入 N-溴代丁二酰亚胺(30.4 g, 171 mmol)。反应于该温度下搅拌 1 h。反应液用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。合并有机相, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 80 : 20), 得化合物 N-2。

MS (ESI) m/z (M+H+CH₃CN)⁺ = 244.1

步骤 2. 化合物 N-3 的合成

氩气保护条件下, 化合物 N-2 (20.0 g, 98.5 mmol) 溶于乙酸和氢溴酸(40%, w/w)混合溶剂(200 mL, 1/1)中。反应升温至 120 °C 搅拌 1 h。冷至室温, 反应液减压浓缩, 残渣加水(50 mL)稀释, 用氢氧化钠水溶液(30% w/w)调节 pH 至 12.0。所得水相经乙酸乙酯(200 mL × 2)和二氯甲烷/甲醇(10/1, 200 mL × 2)萃取。合并有机相, 减压浓缩得粗品 N-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 188.9, 190.9

步骤 3. 化合物 N-4 的合成

化合物 N-3 (15.2 g, 80.4 mmol) 溶于乙腈 (200 mL) 中, 依次加入碳酸铯(78.5 g, 241 mmol)和氯乙酰氯 (9.98 g, 88.4 mmol), 反应混合物于 25 °C 搅拌 16 h。反应液加入饱和食盐水(500 mL)淬灭, 经二氯甲烷(200 mL × 2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 70 : 30), 得到化合物 N-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.9, 230.9

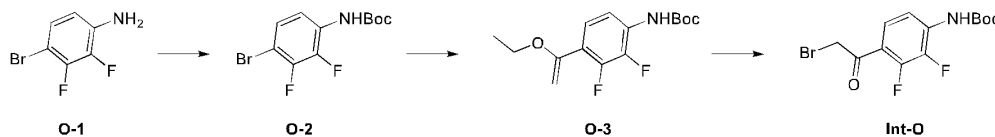
步骤 4~5. 化合物 Int-N 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 N-4, 得化合物 Int-N。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 270.9, 272.9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79 (s, 2H).

16) 中间体 Int-O 的制备



步骤 1. 化合物 O-2 的合成

0 °C 条件下, 化合物 O-1 (1.5 g, 7.21 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入 LiHMDS (14.42 mL, 1.0 M 的四氢呋喃溶液), 反应升温至 20 °C, 加入二碳酸二叔丁酯(1.89 g, 8.65 mmol)的四氢呋喃(15 mL)溶液, 反应于该温度下搅拌 15 min。反应液降温至 0 °C, 加水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(30 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 70 : 30), 得到化合物 O-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H),

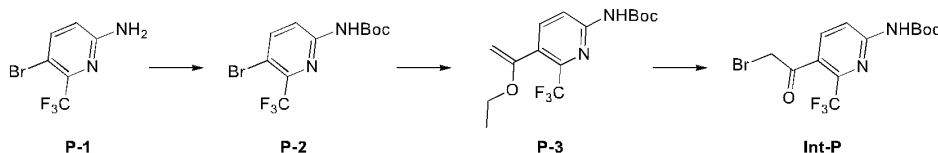
步骤 2~3. 化合物 Int-O 的合成

如中间体Int-J的制备中所述J-3 → Int-J的合成方法, 处理化合物O-2, 得化合物Int-O。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 352.0, 354.0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 1.57 - 1.55 (m, 9H).

17) 中间体 Int-P 的制备

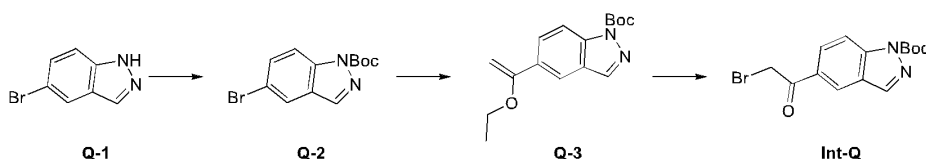


如中间体Int-O的制备中所述O-1 → Int-O的合成方法, 处理化合物P-1, 得化合物Int-P。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 382.7, 384.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

18) 中间体 Int-Q 的制备

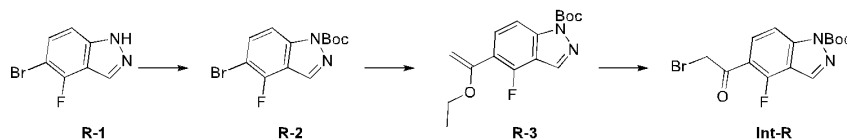


如中间体Int-O的制备中所述O-1 → Int-O的合成方法, 处理化合物Q-1, 得化合物Int-Q。

MS (ESI) m/z (M+H-100)⁺ = 284.8

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.27 - 8.14 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.66 (s, 9H).

19) 中间体 Int-R 的制备

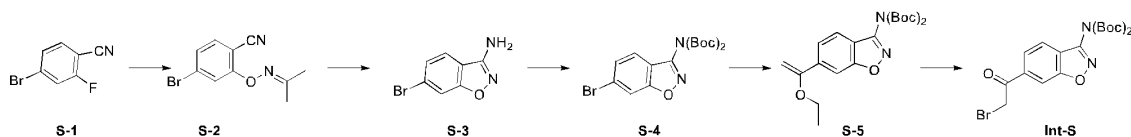


如中间体Int-O的制备中所述O-1 → Int-O的合成方法, 处理化合物R-1, 得化合物Int-R。

MS (ESI) m/z (M+H-100)⁺ = 300.8

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.18 - 7.92 (m, 2H), 4.91 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 1.2 Hz, 9H).

20) 中间体 Int-S 的制备



步骤 1. 化合物 S-2 的合成

丙酮脒(6 g, 30.0 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 加入叔丁醇钾(3.7 g, 33.0 mmol), 室温搅拌 30 min, 加入 S-1 (2.4 g, 33.0 mmol), 反应于室温继续搅拌 1 h。反应液用饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 加入甲基叔丁基醚(100 mL)和水(50 mL)稀释, 分液, 水相经甲基叔丁基醚(50 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品 S-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 255.0

步骤 2. 化合物 S-3 的合成

化合物 S-2 (8 g, 31.61 mmol) 溶于乙醇(100 mL)中, 加入浓盐酸(20 mL), 反应升温至 110 °C 搅拌 5 h。反应液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 90 : 10), 得化合物 S-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 213.0

步骤 3. 化合物 S-4 的合成

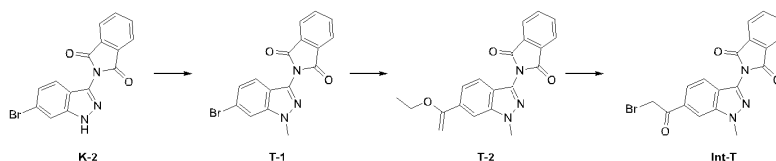
化合物 S-3 (2 g, 9.4 mmol) 溶于二氯甲烷(30 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(2.4 g, 11.3 mmol)和三乙胺(2.8 g, 28.2 mmol), 反应于室温搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 10 : 90), 得化合物 S-4。

步骤 4~5. 化合物 Int-S 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 S-4, 得化合物 Int-S。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 301.0

21) 中间体 Int-T 的制备



步骤 1. 化合物 T-1 的合成

化合物 K-2 (1 g, 2.92 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入碳酸钾(808 mg, 5.85 mmol)和碘甲烷(498 mg, 3.51 mmol), 反应于 20 °C 搅拌 4 h。反应液倒入水(150 mL)中淬灭, 过滤, 滤饼真空干燥得粗品 T-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 357.7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 4.11 (s, 3H).

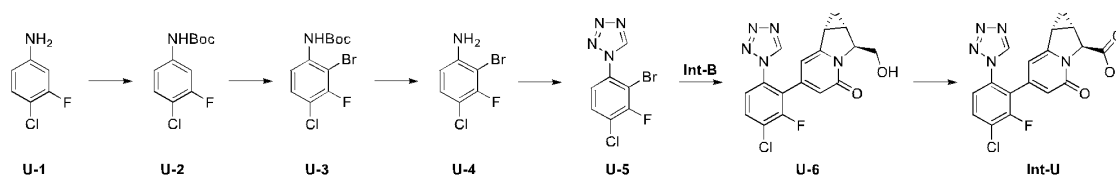
步骤 2~3. 化合物 Int-T 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 T-1, 得化合物 Int-T。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 397.9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (s, 3H).

22) 中间体 Int-U 的制备



步骤 1. 化合物 U-2 的合成

化合物 U-1 (10.2 g, 70.1 mmol) 溶于水(100 mL)中, 加入二碳酸二叔丁酯(16.8 g, 77.1 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 18 h。反应液过滤, 滤饼真空干燥, 得粗品 U-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.51 (br, 1H), 1.53 (s, 9H).

步骤 2. 化合物 U-3 的合成

-78 °C 条件下, 化合物 U-2 (1.00 g, 4.07 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 滴加入异丁基锂(10.18 mL, 10.18 mmol), 反应于该温度搅拌 2 h, 滴加入 1,2-二溴乙烷 (1.30 g, 6.92 mmol), 反应缓慢升至 25 °C 继续搅拌 16 h。反应液加入水(30 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥,

过滤，滤液减压浓缩，粗品经反向 C18 柱层析纯化(乙腈：0.1%三氟乙酸水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5)，得化合物 U-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

步骤 3. 化合物 U-4 的合成

化合物 U-3 (800 mg, 2.46 mmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)中，加入三氟乙酸(3.0 mL)，反应于 25 °C 搅拌 2 h。反应液减压浓缩除去有机溶剂，得粗品 U-4，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 224.1

步骤 4. 化合物 U-5 的合成

化合物 U-4(500 mg, 2.23 mmol)溶于乙酸(10.0 mL)中，依次加入原甲酸三乙酯 (1.32 g, 8.91 mmol) 和叠氮化钠(579.27 mg, 8.91 mmol)，反应于 25 °C 下搅拌 2 h。反应液直接经反向 C18 柱层析纯化(乙腈：0.1%三氟乙酸水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5)，得化合物 U-5。

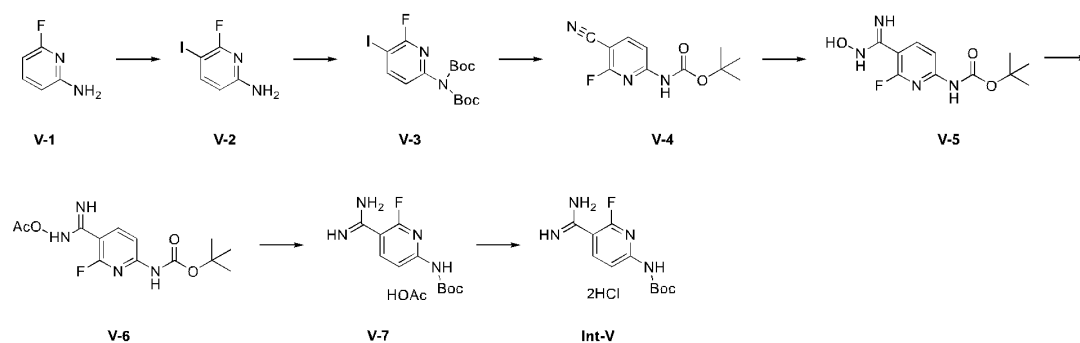
MS (ESI) m/z : ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 277.1.

步骤 5~6. 化合物 Int-U 的合成

如中间体 Int-C 的制备(方法二)所述 Int-B→Int-C 的合成方法，处理化合物 Int-B 和 U-5，得化合物 Int-U。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 388.1

23) 中间体 Int-V 的制备



步骤 1. 化合物 V-2 的合成

0 °C条件下，化合物 V-1 (469.8 g, 4.19 mol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(3.760 L)中，分批加入碘代丁二酰亚胺(1037 g, 4.61 mol)，反应升温至室温搅拌 18 h。反应体系加入水(12 L)淬灭，经乙酸乙酯(4.0 L x 3)萃取，合并有机相，经饱和食盐水(3.0 L x 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品 V-2，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H).

步骤 2. 化合物 V-3 的合成

化合物 V-2 (540.0 g, 2.27 mol)溶于乙腈(5.67 L)中，依次加入二碳酸二叔丁酯(1090.2 g, 4.99 mol)和二甲基氨基吡啶(13.87 g, 0.11 mol)，反应于室温搅拌 3 h。反应体系减压浓缩除去溶剂，粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚 = 0 : 100 → 90 : 10)，得化合物 V-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.47 (s, 18H).

步骤 3. 化合物 V-4 的合成

氮气保护条件下，化合物 V-3 (669.6 g, 1.53 mol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(4.70 L)中，依次加入氰化锌(269.1 g, 2.29 mol)和四三苯基磷钼(176.6 g, 152.8 mmol)，反应升温 105 °C 搅拌 6 h。反应体系冷至室温，加入水(10 L)淬灭，经乙酸乙酯(5.0 L x 3)萃取，合并有机相，经饱和食盐水(10.0 L x 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚 = 0 : 100 → 90 : 10)，得

化合物 V-4。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

步骤 4. 化合物 V-5 的合成

化合物 V-4 (234.8 g, 0.99 mol) 溶于乙醇(1.78 L)中, 依次加入盐酸羟胺(137.7 g, 1.98 mol)和二异丙基乙基胺(307.3 g, 2.38 mol), 反应升温至 60 °C 搅拌 1 h。反应体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经水(1.8 L)和乙醇(0.9 L)打浆纯化, 得 V-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 5. 化合物 V-6 的合成

化合物 V-5 (182.0 g, 674.6 mmol) 溶于乙酸(192.0 mL)中, 加入乙酸酐(960.0 mL), 反应于室温搅拌 30 min。反应体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经正庚烷(0.3 L)打浆纯化, 得 V-6。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

步骤 6. 化合物 V-7 的合成

化合物 V-6 (200.0 g, 0.64 mol) 溶于乙酸(1.00 L)中, 加入氢氧化钡/炭(40 g, 20%), 反应于氢气气氛下搅拌 18 h。反应体系过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩得粗品 V-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

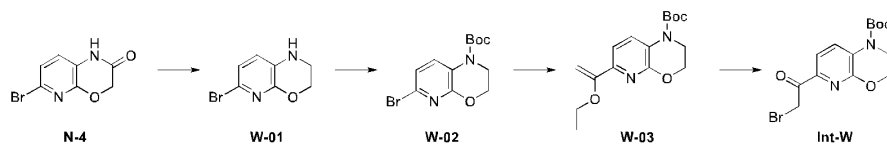
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

步骤 7. 化合物 Int-V 的合成

化合物 V-7 (396.0 g, 1.26 mol) 溶于氯化氢得甲醇溶液(660.0 mL, 4.0 M)中, 反应于室温下搅拌 30 min。反应体系过滤, 固体真空干燥, 得 Int-V。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H) (d, $J = 36.6$ Hz, 4H), 8.24 – 8.11 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

24) 中间体 Int-W 的制备

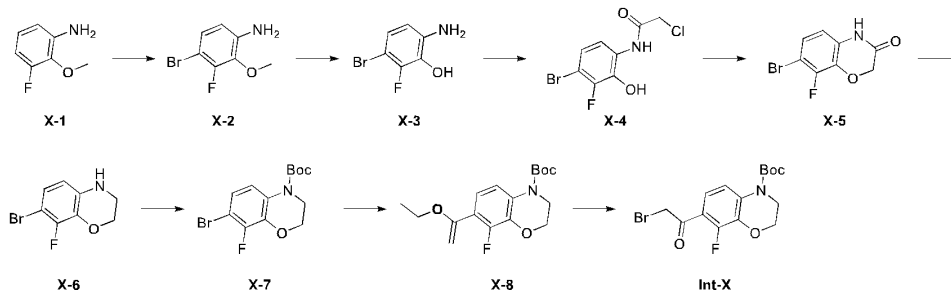


如中间体 Int-M 的制备中所述 L-2 $\rightarrow$ Int-M 的合成方法, 处理化合物 N-4, 得化合物 Int-W。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 357.0, 359.0$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.44 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.57 (s, 9H)。

25) 中间体 Int-X 的制备



步骤 1. 化合物 X-2 的合成

化合物 X-1 (2.82 g, 20.0 mmol) 溶于醋酸(10 mL)中, 缓慢滴加入液溴(0.82 mL, 16.0 mmol)的醋酸(10

mL)溶液, 室温搅拌 1 h。体系过滤, 滤饼用 3.0 M 氢氧化钠水溶液调 pH 至 12, 乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取, 合并有机相, 依次经水(40 mL)、饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 30 : 70), 得化合物 X-2。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 220.0, 222.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.02 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.74 (d, J = 0.9 Hz, 3H).

步骤 2. 化合物 X-3 的合成

氮气保护条件下, 化合物 X-2 (2.2 g, 10.0 mmol)溶于氢溴酸 (40 mL, 44 %水溶液)中, 反应升温至 100 °C搅拌 16 h。体系减压浓缩除去溶剂, 得粗品 X-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 206.0, 208.0

步骤 3. 化合物 X-4 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 X-3 (2.0 g, 10.0 mmol)、三乙胺(2.1 mL, 15.0 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 滴加入氯乙酰氯(0.87 mL, 11.0 mmol), 反应于该温度下搅拌 2 h。体系加入饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 50 : 50), 得化合物 X-4。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 282.0, 284.0

步骤 4. 化合物 X-5 的合成

氮气保护条件下, 化合物 X-4 (1.55 g, 5.45 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入碳酸钾(904 mg, 6.54 mmol), 反应于室温搅拌 3 h。体系中加入水(40 mL)和乙酸乙酯(40 mL), 分液, 有机相依次经水(60 mL x 2)、饱和食盐水(60 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 60 : 40), 得化合物 X-5。

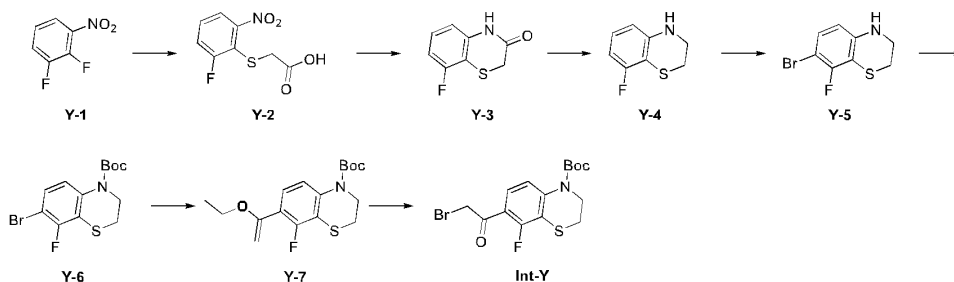
MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 246.0, 248.0

步骤 5~8. 化合物 Int-X 的合成

如中间体 Int-M 的制备中所述 L-2 → Int-M 的合成方法, 处理化合物 X-5, 得化合物 Int-X。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 374.2, 376.2

26) 中间体 Int-Y 的制备



步骤 1. 化合物 Y-2 的合成

氮气保护条件下, 化合物 Y-1 (2.50 g, 15.7 mmol)、三乙胺(22 mL, 157.1 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水 (5 mL)中, 滴加入巯基乙酸(1.41 mL, 20.4 mmol), 反应升温至 70 °C搅拌 16 h。体系中加入二氯甲烷(30 mL)稀释, 水洗(30 mL x 3), 水相用 2.0 M 的盐酸调 pH 至 4.0, 二氯甲烷(30 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 Y-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 254.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 2H).

步骤 2. 化合物 Y-3 的合成

氮气保护条件下, 化合物 Y-2 (3.16 g, 13.67 mmol)、碳酸钾(17.4 g, 125.6 mmol)溶于水(60 mL)中, 缓慢滴加入保险粉(16.4 g, 94.2 mmol)的水(40 mL)溶液, 反应于 30 °C 搅拌 16 h。体系中加入浓盐酸调 pH 至 3.0, 继续搅拌 1 小时, 冷至 0 °C, 过滤, 得粗品 Y-3。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 184.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.21 (td, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H).

步骤 3. 化合物 Y-4 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 Y-3 (1.83 g, 10.0 mmol)的四氢呋喃(30 mL)的溶液滴加入氢化锂铝的四氢呋喃悬浊液(10.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 M)中, 反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。体系冷却至 0 °C, 依次加入冰水(0.4 mL)、15 %氢氧化钠水溶液(0.4 mL)、水(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 Y-4。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 170.0

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (td, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 6.40 (ddd, J = 9.3, 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.06 – 3.02 (m, 2H).

步骤 4. 化合物 Y-5 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 Y-4 (1.62 g, 9.57 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)的溶液中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(1.45 g, 8.14 mmol), 反应于该温度下搅拌 1 h。体系中加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭, 经二氯甲烷(30 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 40 : 60), 得化合物 Y-5。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 248.0, 250.0

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H).

步骤 5. 化合物 Y-6 的合成

氮气保护条件下, 化合物 Y-5 (1.03 g, 4.15 mmol)、4-二甲氨基吡啶(25 mg, 0.21 mmol)溶于二碳酸二叔丁酯(7.6 mL, 33.2 mmol)中, 反应升温至 50 °C 搅拌 16 h。体系冷却至室温, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 10 : 90), 得化合物 Y-6。

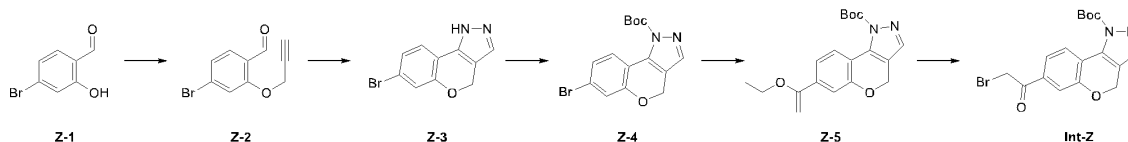
MS(ESI) m/z (M-55)⁺ = 292.0, 294.0

步骤 6~7. 化合物 Int-Y 的合成

如中间体 Int-M 的制备中所述 M-2 → Int-M 的合成方法, 处理化合物 Y-6, 得化合物 Int-Y。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 390.0, 392.0

27) 中间体 Int-Z 的制备



步骤 1. 化合物 Z-2 的合成

化合物 Z-1 (3.4 g, 16.91 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 依次加入碳酸钾(9.35 g, 67.66 mmol)、炔丙基溴(2.80 g, 23.68 mmol, 2.00 mL), 反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。体系过滤, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 30 : 70), 得化合物 Z-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 4.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

步骤 2. 化合物 Z-3 的合成

氮气保护条件下, 化合物 Z-2 (1.5 g, 6.27 mmol) 溶于乙醇(20 mL)中, 加入 4-甲基苯磺酰肼(1.17 g, 6.27 mmol), 反应于 20 °C 搅拌 3 h。体系经乙酸乙酯(200 mL)稀释, 饱和食盐水(50 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚(10 mL)打浆纯化, 得化合物 Z-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 250.6.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.31 (s, 2H).

步骤 3. 化合物 Z-4 的合成

氮气保护条件下, 化合物 Z-3 (1 g, 3.98 mmol) 溶于吡啶(10 mL)中, 加入 4-二甲基氨基吡啶(146 mg, 1.19 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.04 g, 4.78 mmol, 1.10 mL), 反应于 80 °C 搅拌 16 h。体系经乙酸乙酯(300 mL)稀释, 饱和食盐水(80 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 30 : 70), 得化合物 Z-4。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 372.9

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 5.27 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).

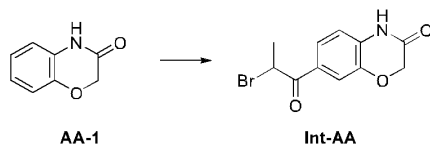
步骤 4~5. 化合物 Int-Z 的合成

如中间体 Int-M 的制备中所述 M-2 → Int-M 的合成方法, 处理化合物 Z-4, 得化合物 Int-Z。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 392.8.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 5.33 - 5.31 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 9H).

28) 中间体 Int-AA 的制备

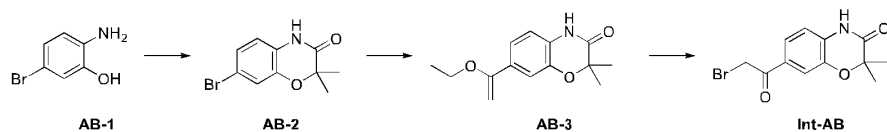


步骤 1. 化合物 Z-2 的合成

化合物 AA-1 (1.49 g, 10.0 mmol) 和 2-溴丙酰溴(4.32 g, 20.0 mmol) 溶于二氯甲烷(25 mL)中, 加入三氯化铝(3.47 g, 26.0 mmol), 反应于回流状态下搅拌 4 h。体系冷至室温, 倾入冰水中, 滤出固体, 真空干燥, 得化合物 Int-AA。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (br, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 3H).

29) 中间体 Int-AB 的制备



步骤 1. 化合物 AB-2 的合成

化合物 AB-1 (5.00 g, 26.6 mmol) 和 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(6.75 g, 34.6 mmol) 溶于丙酮(100 mL)中, 加入碳酸钾(11.0 g, 79.8 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 16 h, 升温至回流继续搅拌 16 h。体系冷至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 25 : 75), 得化合物 AB-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 256.2, 258.2.

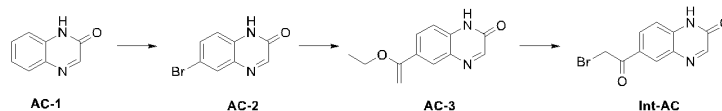
步骤 2~3. 化合物 Int-AB 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AB-2, 得化合物 Int-AB。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (br, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.84 (s,

2H), 1.43 (s, 6H).

30) 中间体 Int-AC 的制备



步骤 1. 化合物 AC-2 的合成

化合物 AC-1 (5.0 g, 34.21 mmol) 和硫酸银 (5.33 g, 17.11 mmol) 溶于浓硫酸 (30 mL) 中, 加入液溴 (6.01 g, 37.63 mmol, 1.94 mL), 反应于 20 °C 搅拌 16 h。体系倾入冰水 (100 mL) 中, 搅拌 30 min, 过滤, 固体真空干燥, 经甲醇 (30 mL) 打浆纯化, 得化合物 AC-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

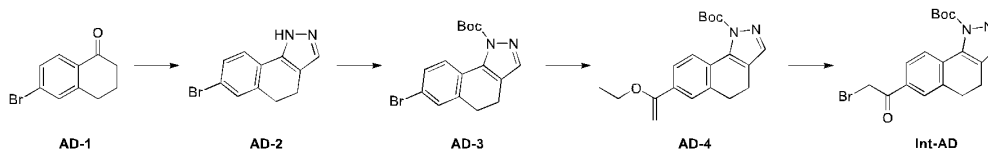
步骤 2~3. 化合物 Int-AC 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 $\rightarrow$ Int-J 的合成方法, 处理化合物 AC-2, 得化合物 Int-AC。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 269.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).

31) 中间体 Int-AD 的制备



步骤 1. 化合物 AD-2 的合成

化合物 AD-1 (700 mg, 3.11 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 加入三(二甲氨基)甲烷 (2.26 g, 15.55 mmol, 2.69 mL), 反应于室温搅拌 1 h。继续加入三(二甲氨基)甲烷 (2.26 g, 15.55 mmol, 2.69 mL), 反应于 20 °C 搅拌 16 h。体系减压浓缩除去溶剂, 粗品溶于乙酸 (6 mL) 中, 加入水合肼 (915.80 mg, 15.55 mmol, 889.13 μ L, 85% purity), 20 °C 搅拌 15 min。体系用浓氨水调节 pH 至 11.0, 经二氯甲烷 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 50 : 50), 得化合物 AD-2。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 248.7, 250.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H).

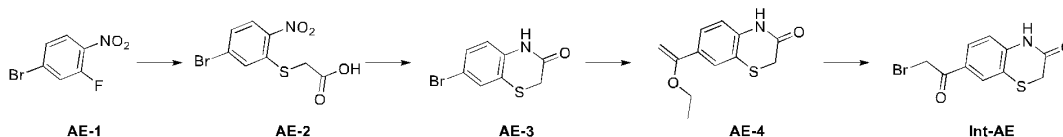
步骤 2~4. 化合物 Int-AD 的合成

如中间体 Int-O 的制备中所述 O-1 $\rightarrow$ Int-O 的合成方法, 处理化合物 AD-2, 得化合物 Int-AD。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 336.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 1.68 (s, 9H).

32) 中间体 Int-AE 的制备



步骤 1. 化合物 AE-2 的合成

氮气保护下, 化合物 AE-1 (2.20 g, 10.0 mmol) 和三乙胺 (14 mL, 100.0 mmol) 溶于乙腈 (7 mL) 和水 (3.5

mL)中,滴加入巯基乙酸(0.9 mL, 13.0 mmol),反应升温至 70 °C 搅拌 16 h。体系中加入二氯甲烷(20 mL)稀释,经水(20 mL x 3)萃取,合并水相,加入 2.0 M 的盐酸调节 pH 至 4.0,二氯甲烷(20 mL x 3)萃取,合并有机相,经饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得粗品 AE-2,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+NH_4$)⁺ = 309.0, 311.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H).

步骤2. 化合物AE-3的合成

30 °C, 氮气保护条件下, 化合物 AE-2 (2.48 g, 8.49 mmol)、碳酸钾(9.4 g, 67.92 mmol)溶于水(30 mL)中, 缓慢滴加入保险粉(8.87 g, 50.94 mmol)的水(20 mL)溶液, 反应于该温度下搅拌 16 h。体系中加入浓盐酸调节 pH 至 3.0。继续搅拌 1 h。体系冷至 0 °C, 过滤, 固体真空干燥, 得粗品 AE-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

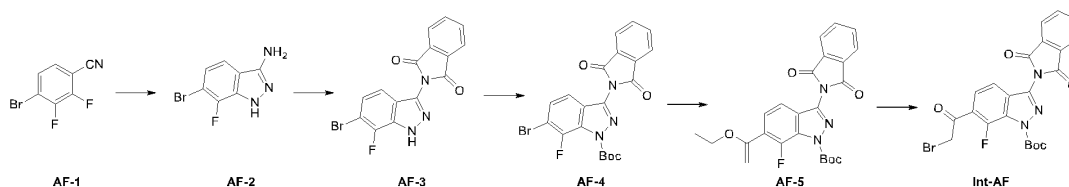
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 244.0, 246.0

步骤 3~4. 化合物 Int-AE 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AE-3, 得化合物 Int-AE。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 286.0, 288.0

33) 中间体 Int-AF 的制备



步骤 1. 化合物 AF-2 的合成

氮气保护下, 化合物 AF-1 (3 g, 13.76 mmol)溶于乙醇(30 mL)中, 滴加入水合肼(3.24 g, 55.05 mmol, 3.20 mL, 85 %), 反应升温至 90 °C 搅拌 2 h。体系中加入丙酮(50 mL)淬灭反应, 经乙酸乙酯(300 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(100 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 AF-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 229.9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 5.62 (br s, 2H).

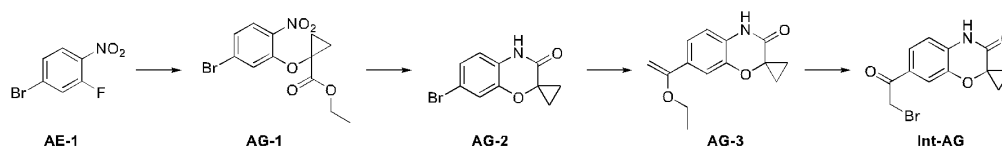
步骤 2~5. 化合物 Int-AF 的合成

如中间体 Int-K 的制备中所述 K-1 → Int-K 的合成方法, 处理化合物 AF-2, 得化合物 Int-AF。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 403.8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, J = 3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 3.1, 5.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.74 (s, 9H).

34) 中间体 Int-AG 的制备



步骤 1. 化合物 AG-1 的合成

氮气保护下, 化合物 1-羟基环丙羧酸乙酯(683 mg, 5.25 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 缓慢加入氢氧化钠(240 mg, 6.00 mmol, 60 %), 该混合物在 25 °C 条件下搅拌 15 min, 依次加入 15-冠-5 (0.1 mL)、化

物 AE-1 (1.10 g, 5.00 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 16 h。反应液倾入冰水(10 mL)中, 经乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 25 : 75), 得化合物 AG-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 330.2。

步骤 2. 化合物 AG-2 的合成

化合物 AG-1 (1.40 g, 4.24 mmol) 溶于乙酸(20.0 mL)中, 加入还原铁粉(2.37 g, 42.4 mmol), 反应于 60 °C 搅拌 3 h。体系过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 25 : 75), 得化合物 AG-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 253.9。

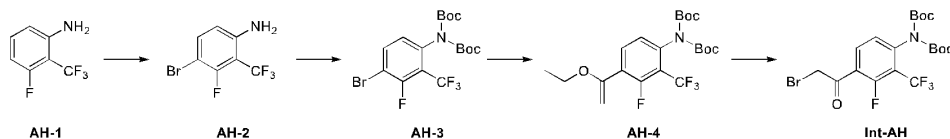
步骤 3~4. 化合物 Int-AG 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AG-2, 得化合物 Int-AG。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 295.9。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (br, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 2H)。

35) 中间体 Int-AH 的制备



步骤 1. 化合物 AH-2 的合成

氮气保护下, 化合物 AH-1 (3 g, 16.75 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 分批加入溴代丁二酰亚胺(3.13 g, 17.59 mmol), 反应于室温搅拌 1 h。体系中加入水(200 mL)淬灭反应, 经乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取, 合并有机相, 经水(80 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 20 : 80), 得化合物 AH-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.42 - 6.40 (m, 1H), 4.32 (br s, 2H)。

步骤 2. 化合物 AH-3 的合成

化合物 AH-2 (1.5 g, 5.81 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(3.81 g, 17.44 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(71.02 mg, 581.37 μmol), 反应升温至 80 °C 搅拌 3 h。体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 20 : 80), 得化合物 AH-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 347.9。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.73 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 1.40 (s, 18H)。

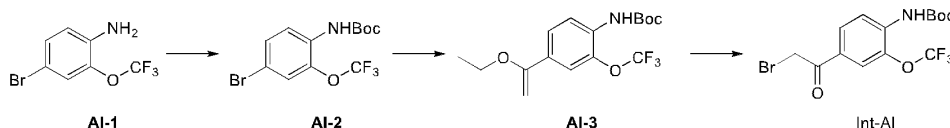
步骤 3~4. 化合物 Int-AH 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AH-3, 得化合物 Int-AH。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 523.8。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

36) 中间体 Int-AI 的制备



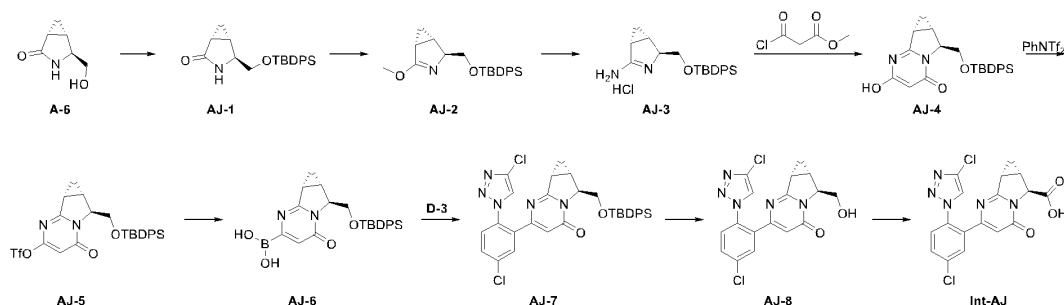
如中间体 Int-O 的制备中所述 O-1 → Int-O 的合成方法, 处理化合物 AI-1, 得化合物 Int-AI。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 398.0。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.55

(s, 9H).

37) 中间体 Int-AJ 的制备



步骤 1. 化合物 AJ-1 的合成

化合物 A-6 (40 g, 314.6 mmol) 溶于二氯甲烷(1500 mL)中, 加入咪唑(26 g, 377.5 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(104 g, 377.5 mmol), 室温搅拌 18 h。反应液过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 25 : 75), 得化合物 AJ-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 366.3

步骤 2. 化合物 AJ-2 的合成

化合物 AJ-1 (20 g, 54.71 mmol) 溶于二氯甲烷(400 mL)中, 加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(11.33 mg, 76.60 mmol), 室温下搅拌 3 h。体系冷至 0 °C, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)淬灭, 搅拌 1 h, 加入水(400 mL)和二氯甲烷(400 mL), 分液, 水层经二氯甲烷(200 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 AJ-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 3. 化合物 AJ-3 的合成

化合物 AJ-2 (20 g, 52.69 mmol) 溶于甲醇(200 mL)中, 加入氯化铵(4.23 g, 79.04 mmol), 反应升温至 75 °C 搅拌 5 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(甲醇: 二氯甲烷 = 0 : 100 → 10 : 90), 得化合物 AJ-3。

步骤 4. 化合物 AJ-4 的合成

化合物 AJ-3 (12 g, 29.92 mmol) 和丙二酸单甲酯钾盐(11.7 g, 74.81 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 依次加入 N, N-二异丙基乙胺 (19.3 g, 149.62 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (14.3 g, 74.81 mmol), 反应升温至 70 °C 搅拌 36 h。体系经乙酸乙酯(100 mL)稀释, 加入水(100 mL), 分液, 水相经乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取, 合并有机相, 依次经水(100 mL)、饱和盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经 C18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5 % 碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 AJ-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 433.2

步骤 5. 化合物 AJ-5 的合成

化合物 AJ-4 (6 g, 13.87 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(9.91 g, 27.74 mmol)和三乙胺(4.21 g, 41.61 mmol), 搅拌 5 h。体系经乙酸乙酯(50 mL)稀释, 加入水(50 mL), 分液, 水层经乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 经饱和盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 40 : 60 → 100 : 0), 得化合物 AJ-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 565.2

步骤 6. 化合物 AJ-6 的合成

氮气保护条件下, 乙酸钾(260.72 mg, 2.66 mmol)和联硼酸频那醇酯(574.59 mg, 2.66 mmol)溶于二氧六环(10 mL)中, 加热至 100 °C 搅拌 30 min, 加入 AJ-5 (0.5 g, 0.89 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]

二氯化钼(65.88 mg, 0.09 mmol), 反应于 100 °C 继续搅拌 2 h, 反应液冷却至室温直接进行下一步反应。

步骤 7. 化合物 AJ-7 的合成

氮气保护条件下, 化合物 D-3 (337.23 mg, 1.15 mmol)、碳酸钾(4.78 mg, 1.33 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼(36.60 mg, 0.05 mmol)、二氧六环(10 mL)和水(1 mL)加入到步骤 2 中反应液中, 反应升温至 100 °C 搅拌 2 h。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(20 mL)稀释, 加水(20 mL), 分液, 水相经乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 50 : 50), 得化合物 AJ-7。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 630.3

步骤 8. 化合物 AJ-8 的合成

化合物 AJ-7 (472 mg, 0.75 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 依次加入醋酸(0.085 mL, 1.5 mmol)和四丁基氟化铵(1.5 mL, 1.5 mmol, 1.0 M 的四氢呋喃溶液), 室温搅拌 18 h。反应液加入 1.0 M 稀盐酸(1.5 mL)淬灭, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 分液, 有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 50 : 50), 得化合物 AJ-8。

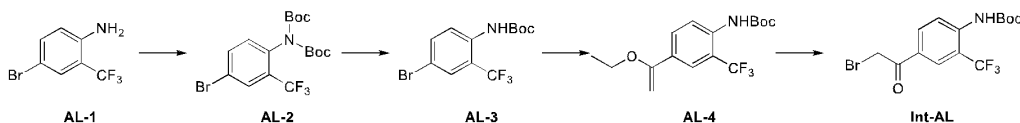
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 390.2

步骤 9. 化合物 Int-AJ 的合成

化合物 AJ-8 (140 mg, 0.36 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入戴斯-马丁氧化剂(532.59 mg, 1.26 mmol), 室温搅拌 18 h。反应液加入二氯甲烷(10 mL)稀释, 加入水(10 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经 C18 反向柱层析纯化(乙腈: 0.5 %碳酸氢铵水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 Int-AJ。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 404.0

38) 中间体 Int-AL 的制备



步骤 1. 化合物 AL-2 的合成

化合物 AL-1 (2 g, 8.33 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(5.46 g, 25.00 mmol, 5.74 mL)和 4-二甲氨基吡啶(101.80 mg, 833.26 μmol), 反应于升温至 80 °C 搅拌 3 h。反应液直接用于下一步反应。

步骤 2. 化合物 AL-3 的合成

化合物 AL-2 (3.67 g, 8.34 mmol, 步骤 1 反应液)溶于甲醇(30 mL)中, 加入碳酸钾(3.46 g, 25.01 mmol), 反应于升温至 70 °C 搅拌 3 h。体系滤除固体, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 20 : 80), 得化合物 AL-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 285.8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 1.53 (s, 9H).

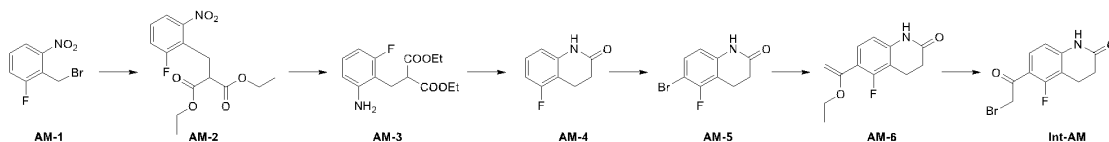
步骤 3~4. 化合物 Int-AL 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AL-3, 得化合物 Int-AL。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 328.0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

39) 中间体 Int-AM 的制备



步骤 1. 化合物 AM-2 的合成

0 °C 条件下, 氢化钠(666.6 mg, 16.7 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(13 mL)中, 滴加入丙二酸二乙酯(2.5 g, 15.4 mmol), 该温度下搅拌 10 min。滴加化合物 AM-1 (3.0 g, 12.8 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(12 mL)溶液, 反应于 0 °C 搅拌 1 h。体系经饱和氯化铵溶液(30 mL)淬灭反应, 加入水(60 mL), 经乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(80 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得化合物 AM-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 314.0

步骤 2. 化合物 AM-3 的合成

化合物 AM-2 (4.0 g, 12.8 mmol)溶于乙醇(30 mL)中, 加入氢氧化钡/炭(180 mg, 1.3 mmol, 5%湿), 体系于室温、氢气氛下搅拌 16 h。体系过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩, 得粗品 AM-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 284.0

步骤 3. 化合物 AM-4 的合成

化合物 AM-3 (3.1 g, 10.9 mmol)溶于醋酸(8 mL)中, 缓慢加入浓盐酸(1.0 mL), 反应升温至 90 °C 搅拌 1 h。体系冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.0, 加水(30 mL)稀释, 经乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得化合物 AM-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 166.0

步骤 4. 化合物 AM-5 的合成

化合物 AM-4 (1.0 g, 6.1 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入溴代丁二酞(1.1 g, 6.2 mmol), 反应于室温下搅拌 16 h。体系加水(20 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 35 : 65), 得化合物 AM-5。

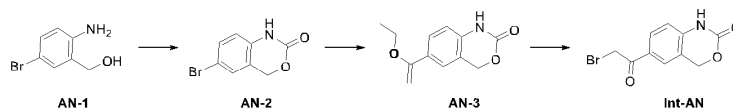
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 243.8

步骤 5~6. 化合物 Int-AM 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AM-5, 得化合物 Int-AM。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 288.0

40) 中间体 Int-AN 的制备



步骤 1. 化合物 AN-2 的合成

氮气保护条件下, 化合物 AN-1 (1.57 g, 7.77 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入三光气(2.31 g, 7.77 mmol), 反应于室温下搅拌 1 h。体系加水(30 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得化合物 AN-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.0, 210.0

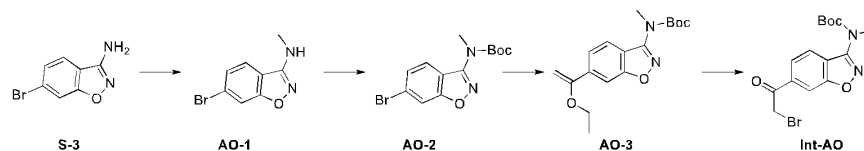
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 5.27 (s, 2H).

步骤 2~3. 化合物 Int-AN 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 $\rightarrow$ Int-J 的合成方法, 处理化合物 AN-2, 得化合物 Int-AN。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 270.0, 272.0

41) 中间体 Int-AO 的制备



步骤 1. 化合物 AO-1 的合成

化合物 S-3 (500 mg, 2.00 mmol) 和多聚甲醛 (54 mg, 1.80 mmol) 溶于二氯甲烷 (26 mL) 中, 反应于室温下搅拌 1 h, 加入三乙基硅烷 (233 mg, 2.00 mmol) 和三氟乙酸 (684 mg, 6.00 mmol), 升温至 55 °C 搅拌 16 h。体系冷却到室温, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 8.0, 分出有机相, 水相经二氯甲烷 (30 mL $\times$ 4) 萃取, 合并有机相, 经饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 35 : 65), 得化合物 AO-1。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 228.9

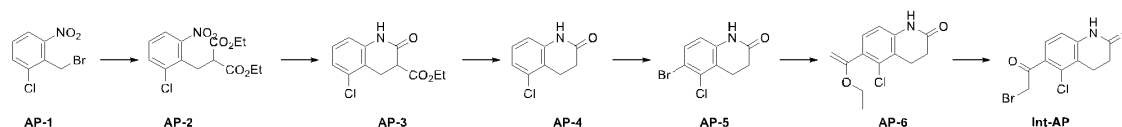
步骤 2~4. 化合物 Int-AO 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-2 $\rightarrow$ Int-J 的合成方法, 处理化合物 AO-1, 得化合物 Int-AO。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+55$) $^+$ = 314.8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

42) 中间体 Int-AP 的制备



步骤 1. 化合物 AP-2 的合成

0 °C 条件下, 氢化钠 (3.36 g, 84.0 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (160 mL) 中, 滴加入丙二酸二乙酯 (10.8 g, 67.2 mmol), 该温度下搅拌 10 min。滴加化合物 AP-1 (14.0 g, 56.0 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (160 mL) 溶液, 反应于 0 °C 搅拌 1 h。体系倒入饱和氯化铵水溶液中 (50 mL) 淬灭, 经乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 20 : 80), 得化合物 AP-2。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 330.0

步骤 2. 化合物 AP-3 的合成

化合物 AP-2 (12.0 g, 36.4 mmol) 溶于乙腈 (200 mL) 中, 加入雷尼镍 (1.20 g), 反应在氢气氛下, 室温搅拌 16 h。过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 40 : 60), 得化合物 AP-3。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 254.1

步骤 3. 化合物 AP-4 的合成

化合物 AP-3 (4.80 g, 18.9 mmol) 溶于乙酸 (30.0 mL) 中, 缓慢滴加入浓盐酸 (15 mL), 反应升温至 90 °C 搅拌 1 h。体系冷却到室温, 加入水 (50 mL), 经乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 AP-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 182.1

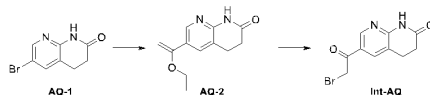
步骤 4~6. 化合物 Int-AP 的合成

如中间体 Int-AM 的制备中所述 AM-4 → Int-AM 的合成方法, 处理化合物 AP-4, 得化合物 Int-AP。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 303.9

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (br, 1H), 7.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H)。

43) 中间体 Int-AQ 的制备

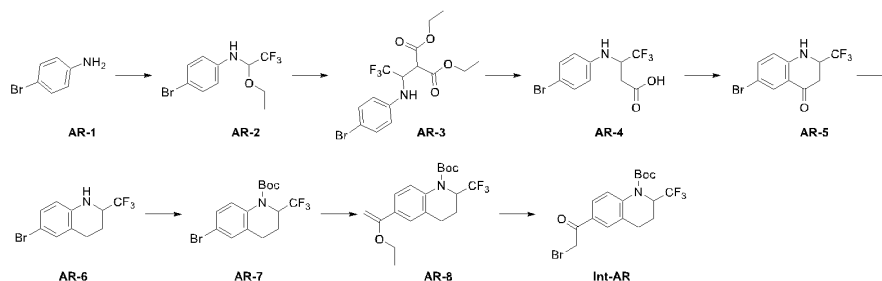


如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AQ-1, 得化合物 Int-AQ。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 268.8

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 13.5, 2.2 Hz, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 2H)。

44) 中间体 Int-AR 的制备



步骤 1. 化合物 AR-2 的合成

化合物 AR-1 (23.9 g, 138.8 mmol) 和三氟乙醛缩半乙醇 (20.0 g, 138.8 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中, 缓慢加入对甲苯磺酸一水合物 (1.40 g, 7.36 mmol)。反应升温至 90 °C 搅拌 3 h。体系冷却到室温, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 10 : 90), 得化合物 AR-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 300.2

步骤 2. 化合物 AR-3 的合成

0 °C 条件下, 氢化钠 (4.04 g, 101 mmol, 60 %) 溶于甲苯 (300 mL) 中, 缓慢滴加入丙二酸二乙酯 (16.2 g, 101 mmol), 滴加完毕, 反应于 0 °C 下搅拌 30 min, 继续滴加入 AR-2 (25.0 g, 83.9 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液, 反应缓慢升温至室温, 并搅拌 36 h。体系倒入冰水 (500 mL) 中, 0 °C 条件下加入 1.0 M 的稀盐酸调节 pH 至 7.0, 经乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 10 : 90), 得化合物 AR-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 412.1

步骤 3. 化合物 AR-4 的合成

0 °C 条件下, 化合物 AR-3 (23.5 g, 57.0 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中, 缓慢滴加入 2.0 M 的氢氧化钠水溶液 (150 mL), 反应于回流状态下搅拌 2 h。体系冷却到 0 °C, 加入 1.0 M 的稀盐酸缓慢调节 pH 至 4.0, 经乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 10 : 90 → 50 : 50; 甲醇: 二氯甲烷 = 10 : 80), 得化合物 AR-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 311.9

步骤 4. 化合物 AR-5 的合成

化合物 AR-4 (8.90 g, 28.5 mmol) 加入到多聚磷酸 (20.0 g) 中, 反应升温至 120 °C 搅拌 0.5 h。体系冷

却到室温, 加入冰水(100 mL), 经乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 10 : 90 → 20 : 80), 得化合物 AR-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 296.0

步骤 5. 化合物 AR-6 的合成

化合物 AR-5 (2.10 g, 7.14 mmol) 溶于乙醇(20 mL)中, 加入二甘醇(20 mL)和 95 % 水合肼(1.13 g, 21.4 mmol), 反应升温至 100 °C 反应 2 h。体系冷却到室温, 加入氢氧化钾(801 mg, 14.3 mmol), 并在室温下搅拌 15 min, 体系减压浓缩除去水和乙醇。剩余物升温至 200 °C 搅拌 1.5 h。体系冷却到室温, 加入冰水(50 mL), 经乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 50 : 50), 得化合物 AR-6。

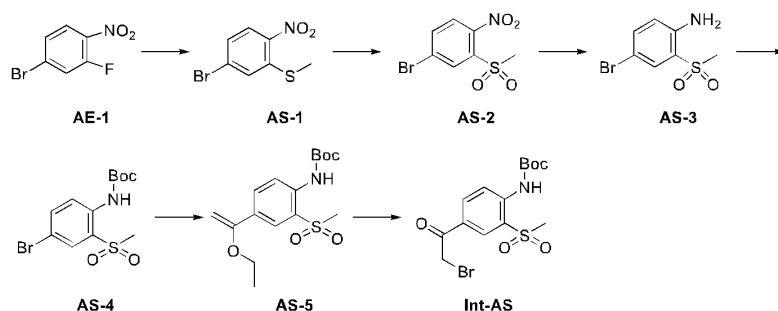
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 280.0

步骤 6~8. 化合物 Int-AR 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-2 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AR-6, 得化合物 Int-AR。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87-7.85 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.78-2.56 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

45) 中间体 Int-AS 的制备



步骤 1. 化合物 AS-1 的合成

0 °C 条件下, 化合物 AE-1 (6.60 g, 30.0 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(70.0 mL)中, 加入甲硫醇钠(5.04 g, 72.0 mol), 反应于该温度下搅拌 2 h。反应液倒入冰水(50.0 mL)中, 析出黄色固体, 过滤, 固体干燥得粗品 AS-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 248.0

步骤 2. 化合物 AS-2 的合成

0 °C 条件下, 化合物 AS-1 (3.60 g, 14.5 mmol) 溶于水/二氯甲烷/乙腈(15.0 mL/9.00 mL/9.00 mL)混合溶剂中, 依次缓慢加入高碘酸钠(12.4 g, 58.0 mmol)和四正丙基过钨酸铵(1.02 g, 2.90 mmol), 反应于室温下搅拌 3 h。反应液倒入冰水中(50.0 mL), 搅拌 10 min, 经二氯甲烷(100 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 35 : 65), 得化合物 AS-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 - 8.23 (m, 2H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 3.54 (s, 3H)。

步骤 3. 化合物 AS-3 的合成

化合物 AS-2 (2.40 g, 8.57 mmol) 溶于乙醇(50.0 mL)中, 加入还原铁粉(4.80 g, 85.7 mmol)和氯化铵(2.30 g, 42.9 mmol), 反应升温至 80 °C 搅拌 16 h。体系冷至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 50 : 50), 得化合物 AS-3。

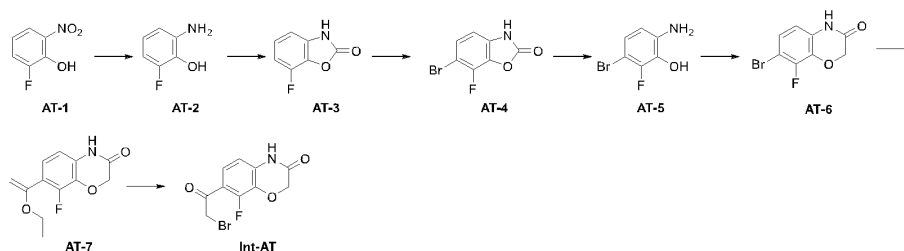
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 252.0

步骤 4~6. 化合物 Int-AS 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-2 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AS-3, 得化合物 Int-AS。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.30 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

46) 中间体 Int-AT 的制备



步骤 1. 化合物 AT-2 的合成

化合物 2-氟-6-硝基苯酚(5.00 g, 31.83 mmol)溶于甲醇(80.0 mL)中, 加入钯/炭(500 mg, 10% w/w), 反应于氢气氛下室温搅拌 2 h。反应液过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩, 得粗品 AT-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 128.1$

步骤 2. 化合物 AT-3 的合成

氮气保护条件下, 化合物 AT-2 (3.50 g, 27.53 mmol)溶于四氢呋喃(30.0 mL)中, 加入 N, N'-羰基二咪唑(8.04 g, 49.56 mmol), 反应升温至 60 °C 搅拌 2 h。体系冷却至室温, 加入 2.0 M 盐酸调节 pH 至 5.0, 经乙酸乙酯(200 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 15 : 85 $\rightarrow$ 20 : 80), 得化合物 AT-3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.95 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H)

步骤 3. 化合物 AT-4 的合成

化合物 AT-3 (2.00 g, 13.06 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(10.0 mL)中, 缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺(2.32 g, 13.06 mmol), 反应于 25 °C 下搅拌 3 h。粗品经反相 C18 柱层析纯化(乙腈: 0.1 % 三氟乙酸水溶液 = 5 : 95 $\rightarrow$ 95 : 5), 得化合物 AT-4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.12 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H).

步骤 4. 化合物 AT-5 的合成

化合物 AT-4 (2.50 g, 10.78 mmol)溶于水(60.0 mL)中, 分批加入氢氧化钠(646.48 mg, 16.16 mmol), 反应升温至 100 °C 搅拌 6 h。体系加入 6.0 M 盐酸调节 pH 至 7.0, 经乙酸乙酯(300 mL)萃取, 有机相减压浓缩, 粗品经反相 C18 柱层析纯化(乙腈: 0.1 % 三氟乙酸水溶液 = 5 : 95 $\rightarrow$ 95 : 5), 得化合物 AT-5。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 246.9$

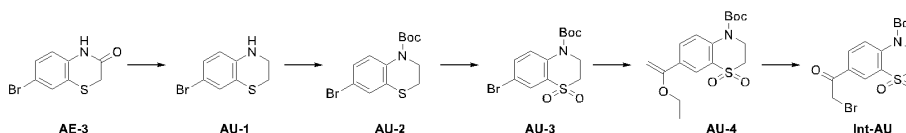
步骤 5~7. 化合物 Int-AT 的合成

如中间体 Int-L 的制备中所述 L-1 $\rightarrow$ Int-L 的合成方法, 处理化合物 AT-5, 得化合物 Int-AT。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 287.9$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.74 (s, 2H).

47) 中间体 Int-AU 的制备



步骤 1. 化合物 AU-1 的合成

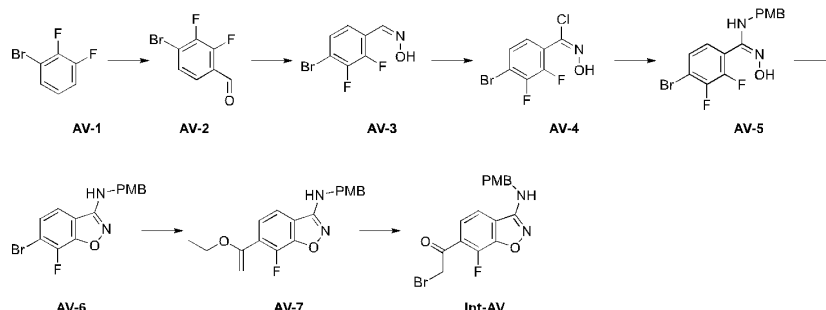
步骤2. 化合物 AU-2 的合成

步骤3. 化合物 AU-3 的合成

步骤 4~5. 化合物 Int-AU 的合成

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

48) 中间体 Int-AV 的制备

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 2H).

化合物 AV-2 (2 g, 9.1 mmol)溶于乙醇/水(30 mL, v/v = 8/1)中, 依次加入盐酸羟胺(1.25 g, 18.2 mmol)和乙酸钠(2.24 g, 27.3 mmol), 反应于室温下搅拌 2 h。体系减压浓缩除去有机相, 过滤, 固体经水(20 mL)

洗涤, 真空干燥, 得粗品 AV-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H).

步骤 3. 化合物 AV-4 的合成

化合物 AV-3 (2.1 g, 8.94 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入氯代丁二酰亚胺 (1.19 g, 8.94 mmol), 反应于室温搅拌 1 h。体系加水 (100 mL) 淬灭, 经乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (250 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 AV-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H).

步骤 4. 化合物 AV-5 的合成

化合物 AV-4 (1 g, 3.72 mmol) 和三乙胺 (375 mg, 3.72 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 加入对甲氧基苄胺 (509 mg, 3.72 mmol), 反应于室温下搅拌 1 h。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 50 : 50), 得化合物 AV-5。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 370.9

步骤 5. 化合物 AV-6 的合成

化合物 AV-5 (940 mg, 2.54 mmol) 和 1, 8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (425 mg, 2.79 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中。反应于微波条件下, 加热至 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 $\rightarrow$ 25 : 75), 得化合物 AV-6。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 350.9

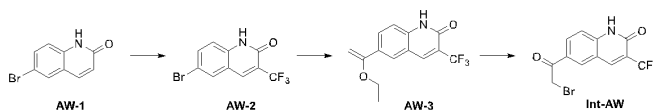
步骤 6~7. 化合物 Int-AV 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 $\rightarrow$ Int-J 的合成方法, 处理化合物 AV-6, 得化合物 Int-AV。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 394.8

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.90 – 7.69 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

49) 中间体 Int-AW 的制备



步骤 1. 化合物 AW-2 的合成

化合物 6-溴喹啉-2-酮 (3.00 g, 13.39 mmol)、三乙酸锰二水合物 (14.36 g, 53.56 mmol) 和三氟甲基亚磺酸钠 (6.27 g, 40.17 mmol) 溶于冰乙酸 (100 mL) 中, 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 h。体系中加入水 (350 mL), 经乙酸乙酯 (500 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 5 : 95 $\rightarrow$ 10 : 90), 得化合物 AW-2。

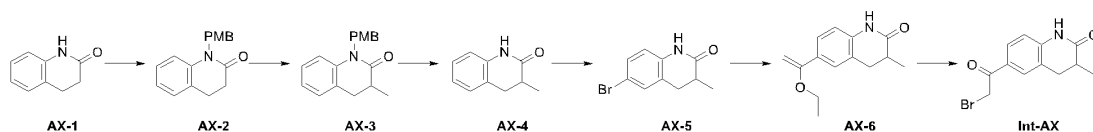
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 293.9

步骤 2~3. 化合物 Int-AW 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 $\rightarrow$ Int-J 的合成方法, 处理化合物 AW-2, 得化合物 Int-AW。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

50) 中间体 Int-AX 的制备



步骤 1. 化合物 AX-2 的合成

0 °C条件下, 化合物 AX-1 (5.89 g, 40.0 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 分批加入氢化钠(2.08 g, 52.0 mmol, 60 %), 该温度下搅拌 0.5 h, 滴加对甲氧基氯化苄(8.14 g, 52.0 mmol), 反应升温至 25 °C搅拌 19 h。反应液加入水(100 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 20 : 80), 得化合物 AX-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 268.1

步骤 2. 化合物 AX-3 的合成

-78 °C条件下, 化合物 AX-2 (2.67 g, 10.0 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 缓慢滴加入双(三甲基硅基)胺基锂(11.4 mL, 11.4 mmol, 1.0 M 的四氢呋喃溶液), 混合物于该温度下搅拌 0.5 h, 缓慢滴加碘甲烷(1.56 g, 11.0 mmol), 滴加完毕, 反应缓慢升至室温搅拌 16 h。反应液加入水(50 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 10 : 90), 得化合物 AX-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 282.1

步骤 3. 化合物 AX-4 的合成

化合物 AX-3 (1.94 g, 6.90 mmol)溶于三氟乙酸(7.87 g, 69.0 mmol)中, 加入苯甲醚(746 mg, 6.90 mmol), 反应升温至 65 °C搅拌 3 h。体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 25 : 75), 得化合物 AX-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 162.1

步骤 4. 化合物 AX-5 的合成

化合物 AX-4 (1.02 g, 6.34 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(15.0 mL)中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(2.29 g, 6.34 mmol), 反应于 25 °C下搅拌 3 h。体系中加入水(50 mL), 经乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 20 : 80), 得化合物 AX-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 239.9

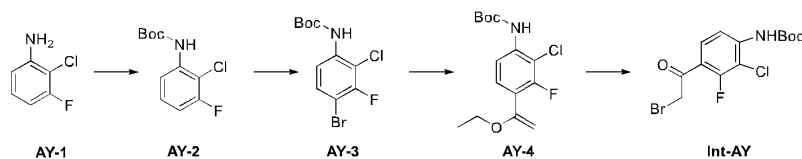
步骤 5~6. 化合物 Int-AX 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AX-5, 得化合物 Int-AX。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 282.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (br, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.02 - 3.01 (m, 1H), 2.73 - 2.51 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H)。

51) 中间体 Int-AY 的制备



步骤 1. 化合物 AY-2 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 AY-1 (1.0 mg, 6.87 mmol)溶于四氢呋喃(7 mL)中, 滴加入双(三甲基硅基)胺基锂(13.8 mL, 13.8 mmol, 1.0 M 的四氢呋喃溶液), 缓慢升至室温, 滴加入二碳酸二叔丁酯(1.50 g, 6.87 mmol)的四氢呋喃溶液(4 mL), 反应于室温下搅拌 1 h。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 0 : 100 → 10 : 90), 得化合物 AY-2。

MS (ESI) m/z (M-55)⁺ = 190.0

步骤 2. 化合物 AY-3 的合成

0 °C条件下, 化合物 AY-2 (690 mg, 2.81 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入溴代丁二酰

亚胺(474 mg, 2.67 mmol), 反应于室温下搅拌 40 h。粗品经反相 C18 柱层析纯化(乙腈: 0.5 %三氟乙酸水溶液 = 5 : 95 → 95 : 5), 得化合物 AY-3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

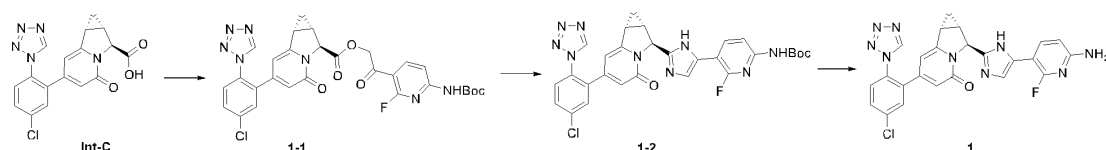
步骤 3~4. 化合物 Int-AY 的合成

如中间体 Int-J 的制备中所述 J-3 → Int-J 的合成方法, 处理化合物 AY-3, 得化合物 Int-AY。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.92 – 7.80 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

具体化合物制备实施例

实施例 1: 化合物 1 的制备



步骤 1. 化合物 1-1 的合成

将化合物 Int-C (34.0 mg, 0.11 mmol)、Int-J (40 mg, 0.12 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (22.4 mg, 0.16 mmol)。室温搅拌 4 h, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 50 : 50), 得化合物 1-1。

MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 622.2

步骤 2. 化合物 1-2 的合成

将化合物 1-1 (50 mg, 0.08 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 与冰醋酸 (0.2 mL) 中, 加入醋酸铵 (61.6 mg, 0.8 mmol), 反应体系升温至 100 °C 封管搅拌 16 h, 冷至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 50 : 50), 得化合物 1-2。

MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 602.1

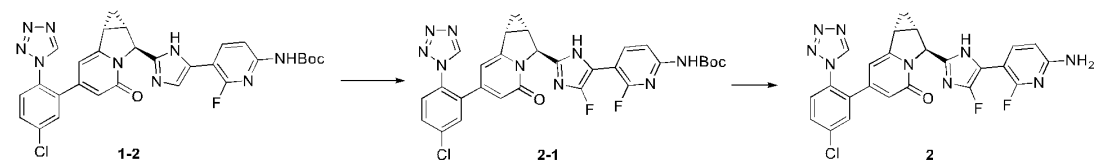
步骤 3. 化合物 1 的合成

将化合物 1-2 (25 mg, 0.041 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 3 h。减压浓缩, 所得粗品经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Xtimate® C18 10 μm 21.2 * 250 mm; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min), 得化合物 1 (HPLC 保留时间 4.290 min)。

MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 502.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.28 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.42 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备



步骤 1. 化合物 2-1 的合成

将化合物 1-2 (32 mg, 0.053 mmol) 和吡啶 (0.012 mL, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.5 mL) 和乙腈 (1.5 mL)

中,降温至-18℃,反应体系中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(28.2 mg, 0.079 mmol),搅拌2 h,依次加入乙酸乙酯(5 mL)、亚硫酸钠水溶液(5 mL)和水(5 mL),分出有机相,水相用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。合并有机相,依次用1.0 M 盐酸(5 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 20 : 80 → 0 : 100),得化合物2-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 620.2

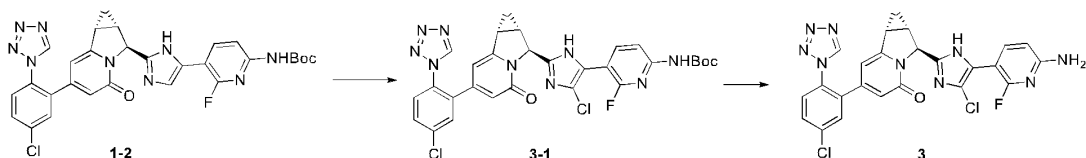
步骤2. 化合物2的合成

将化合物2-1 (20 mg, 0.032 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,加入三氟乙酸(2 mL),室温搅拌3 h。减压浓缩除去溶剂,粗品经高效制备液相分离(分离条件:色谱柱: Xtimate® C18 10 μm 21.2 * 250 mm; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min),得化合物2 (HPLC 保留时间 4.778 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 520.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.23 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.50 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例3: 化合物3的制备



步骤1. 化合物3-1的合成

化合物1-2 (20 mg, 0.033 mmol)溶于四氢呋喃(2.0 mL)中,加入N-氯代丁二酰亚胺(4.4 mg, 0.033 mmol),反应于室温搅拌72 h。反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 20 : 80),得化合物3-1。

步骤2. 化合物3的合成

化合物3-1 (10 mg, 0.016 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,加入三氟乙酸(2 mL),室温搅拌2 h。减压浓缩除去溶剂,粗品经高效制备液相分离(分离条件:色谱柱: Xtimate® C18 10 μm 21.2 * 250 mm; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min),得化合物2 (HPLC 保留时间 4.800 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 536.2

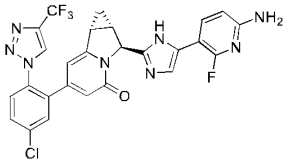
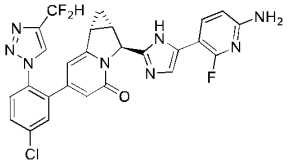
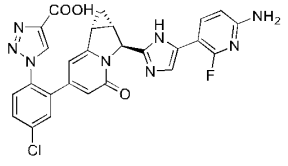
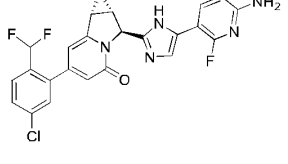
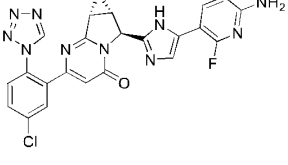
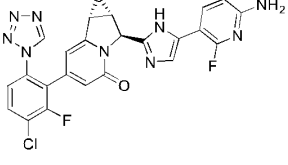
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.61 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H), 0.62 - 0.53 (m, 1H).

实施例4~9:

以中间体Int-D、Int-E、Int-F、Int-G、Int-H、Int-I、Int-U为原料,按照实施例1的制备中所述合成方法,分别与中间体Int-J反应,得目标化合物,数据如下表1所示。

表1: 实施例4-9的化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例4		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 535.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.98 - 5.95 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 1.33 - 1.30 (m, 1H), 0.57 - 0.54 (m, 1H).

实施例 5		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 569.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 3H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.07 – 5.95 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 1H), 0.67 (br s, 1H)
实施例 6		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 551.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 10.5, 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.02 – 5.97 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.77 (q, J = 4.6, 3.9 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.35 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 0.67 (s, 1H).
实施例 7		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 545.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.40 – 2.37 (m, 1H), 1.36 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 0.75 – 0.56 (m, 1H).
实施例 8		MS(ESI) m/z :(M+H) ⁺ =502.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.50 – 12.42 (s, 1H), 7.79 – 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (dd, J = 8.2, 10.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 – 6.79 (m, 2H), 6.44 – 6.40 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.40 – 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 – 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.51 – 5.47 (s, 1H), 2.91 – 2.84 (ddd, J = 3.3, 7.0, 9.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 1.41 – 1.33 (td, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 0.77 – 0.72 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 9		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 503.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.29 (s, 1H), 9.77 – 9.69 (m, 1H), 8.03 – 7.81 (m, 4H), 7.24 – 7.09 (m, 1H), 6.45 – 6.21 (m, 4H), 5.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.23 (td, J = 9.8, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 2H), 0.84 (q, J = 4.5 Hz, 1H).
实施例 10		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 520.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.35 (s, 1 H), 7.94 – 7.84 (m, 2 H), 7.59 – 7.56 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.50 – 6.48 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 2.92 – 2.90 (m, 1 H), 2.42 – 2.41 (m, 1 H), 1.50 – 1.48 (m, 1 H), 0.75 – 0.74 (m, 1 H).

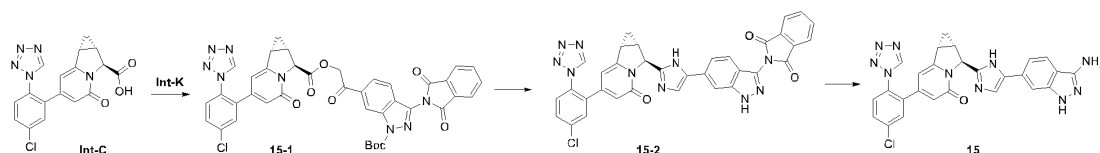
实施例 11~14:

化合物 11~14 的合成可以通过化合物 1 的制备→化合物 2 的制备中所述合成方法,以中间体 Int-D、Int-E、Int-F、Int-I 为原料,分别与中间体 Int-J 反应制备。分析数据如下表 2 所示。

表 2: 实施例 11-14 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
-----	-----	------

实施例 11		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 553.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.97 – 5.94 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 0.57 – 0.54 (m, 1H).
实施例 12		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 587.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 0.49 – 0.46 (m, 1H).
实施例 13		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 569.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.75 – 8.72 (m, 1H), 7.77 (s, 3H), 7.57 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 56 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.27 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.50 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 14		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 521.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.51 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.48 – 2.47 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 1.34 – 1.31 (m, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 1H).

实施例 15:**步骤 1. 化合物 15-1 的合成**

化合物 Int-C (20 mg, 0.054 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 依次加入二异丙基乙胺(21 mg, 0.162 mmol)、Int-K (39.3 mg, 0.081 mmol)。反应于 25 °C 搅拌 16 h。反应液过滤后浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 80 : 20 → 100 : 0), 得化合物 15-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 773.1

步骤 2. 化合物 15-2 的合成

化合物 15-1 (15 mg, 0.194 mmol) 溶于甲苯(2 mL)和乙酸(0.2 mL)中, 加入乙酸铵(29 mg, 3.8 mmol), 反应加热至 110 °C 搅拌 16 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚 = 80 : 20 → 100 : 0), 得化合物 15-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 653.2

步骤 3. 化合物 15 的合成

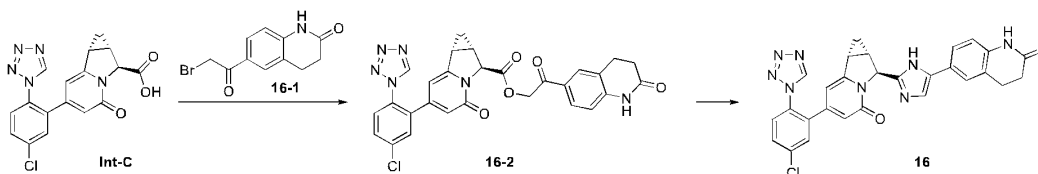
化合物 15-2 (10 mg, 0.015 mmol) 溶于甲醇(0.5 mL)中, 加入水合肼(0.5 mL), 反应于室温搅拌 3 h。反应液减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Xtimate® C18 10 μ m 21.2*250 mm; 流

动相: [水 (10 mM 乙酸)-乙腈]; 流速: 30 mL/min, 得化合物 15 (HPLC 保留时间 3.192 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 523.2

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.26 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 5H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.38 – 1.33 (m, 1H), 0.58 (q, J = 4.5 Hz, 1H).

实施例 16:



步骤 1. 化合物 16-2 的合成

化合物 Int-C (20 mg, 0.054 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (56 mg, 0.41 mmol)、16-1 (52 mg, 0.19 mmol)。反应于 25 °C 搅拌 3 h。反应液经乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 16-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 557.2

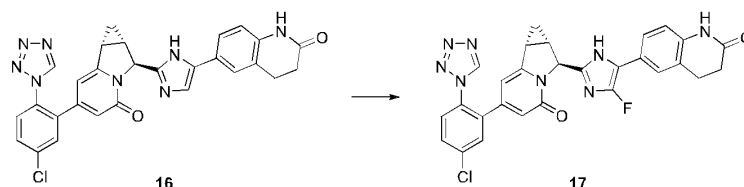
步骤 2. 化合物 16 的合成

化合物 16-2 (109 mg, 0.195 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 和醋酸 (0.3 mL) 中, 加入醋酸铵 (151 mg, 1.96 mmol), 反应于封管中 100 °C 搅拌 16 h。反应液减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 × 21.2 mm; 流动相: [水 (0.1% 三氟乙酸)-乙腈], B %: 30 % - 50 %; 流速: 30 mL/min), 得化合物 16 (HPLC 保留时间 3.192 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 537.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 3H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 – 2.73 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 0.57 (q, J = 4.5 Hz, 1H).

实施例 17:



步骤 1. 化合物 17 的合成

-18 °C 条件下, 化合物 16 (27 mg, 0.05 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和乙腈 (3 mL) 中, 依次加入吡啶 (12 mg, 0.150 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (20 mg, 0.055 mmol), 反应升温至 -8 °C 搅拌 2 h。反应液经乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 加入亚硫酸钠饱和水溶液 (10 mL), 搅拌 10 min, 添加水 (10 mL), 分液, 水层经乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 依次 1.0 M 盐酸水溶液 (10 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL)、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 × 21.2 mm; 流动相: [水 (0.1% 三氟乙酸)-乙腈], B %: 30 % - 50 %; 流速: 30 mL/min), 得化合物 17 (HPLC 保留时间 4.778 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 555.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.81 – 7.80 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.90 (t, J =

7.7 Hz, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 0.61 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H).

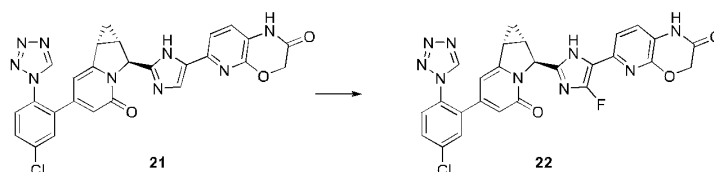
实施例 18~21:

化合物 18~21 的合成可以通过化合物 16 的制备中所述合成方法, 以市售化合物 4-溴乙酰基-2-氟苯腈、5-(溴乙酰)-2-氧吡啶以及中间体 Int-L、Int-N 为原料, 分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 3 所示。

表 3: 实施例 18-21 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 18		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 511.2 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 9.25 (s, 1H), 7.76 – 7.39 (m, 7H), 6.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 0.59 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H).
实施例 19		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 523.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 3H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.76 – 2.74 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 0.57 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H).
实施例 20		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 539.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.75 (br s, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 0.57 (br s, 1H).
实施例 21		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 540.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.27 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.59 – 0.54 (m, 1H).

实施例 22:



化合物 22 的合成可以通过化合物 17 的制备中所述合成方法, 以化合物 21 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 558.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.74 – 2.70 (m, 1H), 2.17 – 2.14 (m, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 0.56 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H).

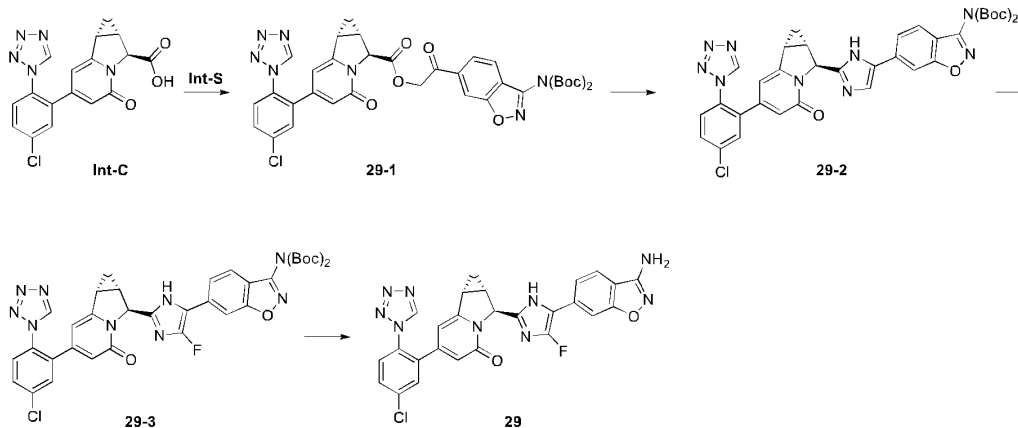
实施例 23~28:

化合物 23~28 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法,以中间体 Int-M、Int-O、Int-P、Int-Q、Int-R 和 Int-S 为原料,分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 4 所示。

表 4: 实施例 23-28 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 23		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 525.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.94 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 3H), 7.24 – 6.95 (m, 3H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.86 – 5.41 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 1H), 0.54 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 24		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 519.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.26 – 1.23 (m, 1H), 0.51 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 25		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 552.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 – 6.50 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 0.50 – 0.48 (m, 1H).
实施例 26		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 508.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 1.35 – 1.29 (m, 1H), 0.60 – 0.57 (m, 1H).
实施例 27		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 526.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.32 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.79 – 7.77 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 1.35 – 1.30 (m, 1H), 0.59 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 28		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 524.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.74 – 7.50 (m, 7H), 6.31 – 6.23 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 0.53 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 29:

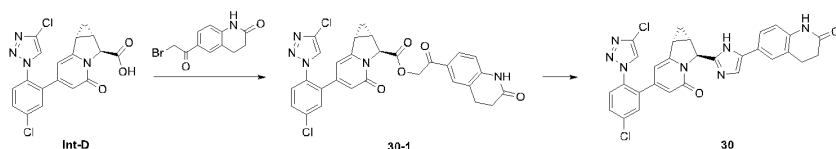


化合物 29 的合成可以通过化合物 1 的制备→化合物 2 的制备中所述合成方法，以中间体 Int-C 和中间体 Int-S 反应制备。分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 542.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 4H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.16 (ddd, J = 8.0, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.59 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 30:

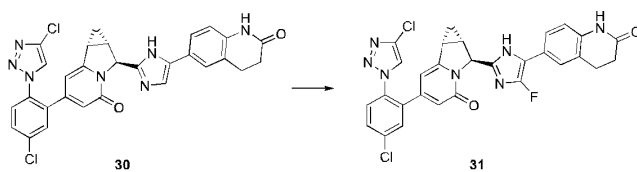


化合物 30 的合成可以通过化合物 16 的制备中所述合成方法，以 Int-D 和 16-1 为原料制备，分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 570.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 6.79 – 6.78 (m, 1H), 5.99 – 5.93 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.80 – 2.78 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.56 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 31:

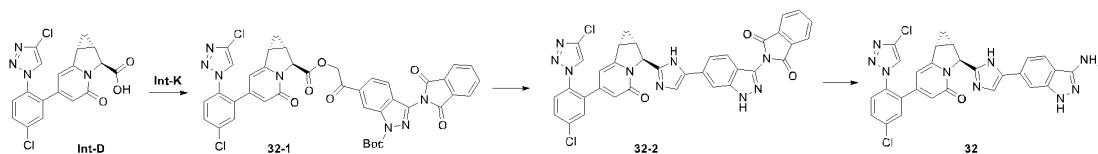


化合物 31 的合成可以通过化合物 17 的制备中所述合成方法，以化合物 30 为原料制备，分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 588.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 – 2.73 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.60 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 32:

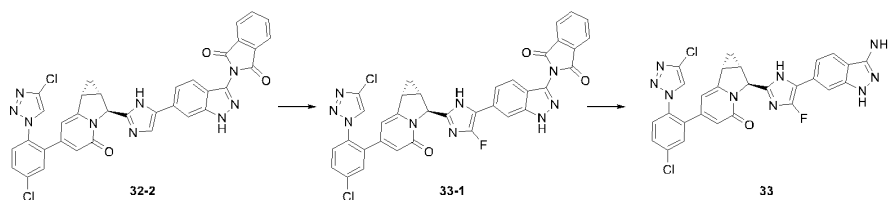


化合物 32 的合成可以通过化合物 15 的制备中所述合成方法, 以 Int-D 和 Int-K 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 556.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 6H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 5.91 – 5.87 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.25 – 2.23 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 0.50 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 33:



步骤 1. 化合物 33-1 的合成

-18 °C 条件下, 化合物 32-2 (74 mg, 0.108 mmol) 溶于四氢呋喃(1 mL)和乙腈(3 mL)中, 依次加入吡啶(26 mg, 0.324 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(57 mg, 0.16 mmol), 反应升温至 -10 °C 搅拌 2 h。反应液经乙酸乙酯(10 mL)稀释, 加入亚硫酸钠饱和水溶液(10 mL), 搅拌 10 min, 添加水(10 mL), 分液, 水层经乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并有机相, 依次 1.0 M 盐酸水溶液(10 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 100 : 0 → 0 : 100), 得到目标化合物 33-1。

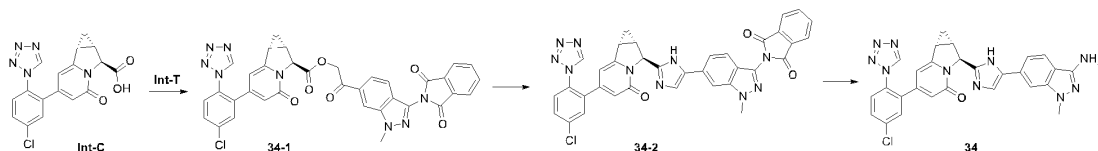
步骤 2. 化合物 33 的合成

化合物 33-1 (30 mg, 0.053 mmol) 溶于甲醇(2 mL)中, 加入水合肼(2 mL), 反应于室温搅拌 3 h。反应液减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 × 21.2 mm; 流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈], B %: 30 % - 50 %; 流速: 30 mL/min), 得化合物 33 (HPLC 保留时间 4.514 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 574.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 5.10 – 7.08 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.93 – 5.88 (m, 1H), 5.34 – 5.32 (m, 2H), 2.72 – 2.70 (m, 1H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 0.57 – 0.54 (m, 1H).

实施例 34:

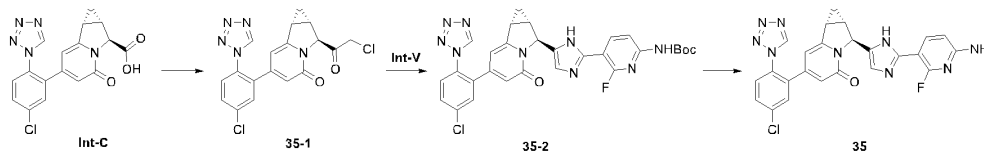


化合物 34 的合成可以通过化合物 15 的制备中所述合成方法, 以 Int-C 和 Int-T 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 537.2

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 3H), 7.60 – 7.58 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.01 – 5.91 (m, 2H), 5.47 – 5.33 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 1.35 – 1.29 (m, 1H), 0.61 – 0.58 (m, 1H).

实施例 35:



步骤 1. 化合物 35-1 的合成

0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 Int-C (550 mg, 1.49 mmol) 溶于二氯甲烷(2.5 mL)中, 加入 1-氯-N, N, 2-三甲基丙烯胺(399 mg, 2.98 mmol), 该温度下搅拌 1 h 后, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷(1.49 mL, 2.0 M 的正己烷溶液), 继续搅拌 2 h, 滴加入氯化氢的二氧六环溶液(1.49 mL, 4.0 M), 搅拌 1 h。反应液中加入二氯甲烷(20 mL)和水(10 mL)稀释, 分液, 水相用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 依次经饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)、饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 100 : 0 $\rightarrow$ 95 : 5), 得化合物 35-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 402.2

步骤 2. 化合物 35-2 的合成

化合物 35-1 (100 mg, 0.24 mmol) 溶于乙腈(5 mL)中, 依次加入 Int-V (139 mg, 0.48 mmol)、碳酸钾(99 mg, 0.73 mmol)和碘化钾(55 mg, 0.48 mmol), 反应升温至 80 °C 搅拌 16 h, 反应液冷至室温, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 20 : 80 $\rightarrow$ 0 : 100), 得化合物 35-2。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 602.2

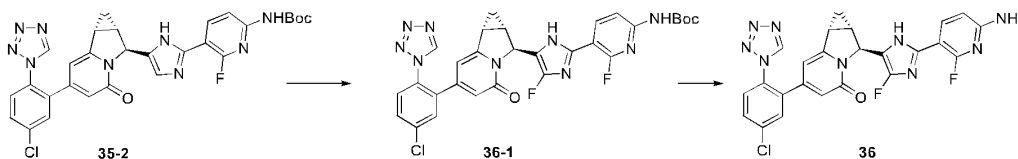
步骤 3. 化合物 35 的合成

如化合物 1 的制备中所述 1-2 $\rightarrow$ 1 的合成方法, 处理化合物 35-2, 得目标化合物 35。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 502.0

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.35 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.00 – 5.76 (m, 2H), 5.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.22 – 1.19 (m, 1H), 0.38 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 36:

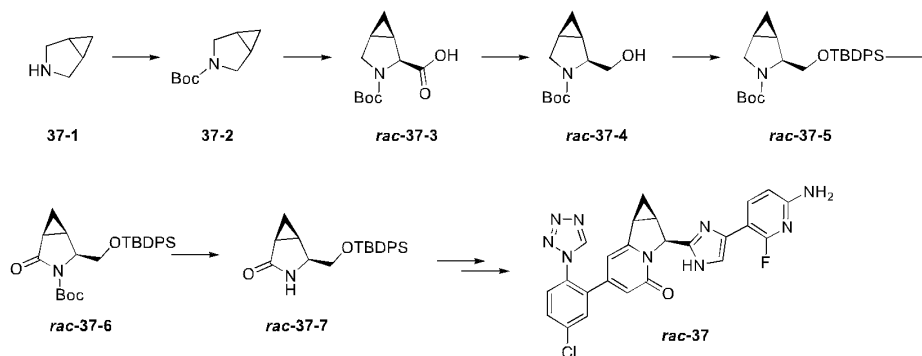


化合物 36 的合成可以通过化合物 2 的制备中所述合成方法, 以 35-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 520.1

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 10.5, 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 6.69 (s, 2H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.63 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 0.46 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

实施例 37:



步骤 1. 化合物 37-2 的合成

化合物 **37-1** (20 g, 167.2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(100 mL)中,依次加入 1.0 M 的氢氧化钠溶液(334 mL)和二碳酸二叔丁酯(54.7 g, 250.8 mmol),反应于室温搅拌 15 h。反应液减压浓缩,加水(500 mL),经石油醚萃取(1500 mL)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 90 : 10),得化合物 **37-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.38 (dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 1.48 (ddd, $J = 7.8, 3.9, 2.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.65 (tdt, $J = 7.8, 4.7, 0.9$ Hz, 1H)。

步骤 2. 化合物 *rac-37-3* 的合成

-60 °C, 氮气保护条件下,化合物 **37-2** (11 g, 60 mmol) 和 3,7-二丙基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(15.22 g, 72.36 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中,缓慢滴加入仲丁基锂的正己烷溶液(53 mL, 1.3 M),反应于该温度下搅拌 5 h,加入磨碎的干冰(15 g),继续搅拌 2 h。反应液中缓慢加入水(200 mL)淬灭反应,经甲基叔丁基醚萃取(600 mL)反萃,水相用 1.0 M 稀盐酸调节 pH 至 2~3,经甲基叔丁基醚萃取(600 mL)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品 *rac-37-3*,不经进一步纯化直接用于下一步反应。
MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 226.0

步骤 3. 化合物 *rac-37-4* 的合成

0 °C条件下,化合物 *rac-37-3* (10 g, 44 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)中,缓慢滴加入硼烷四氢呋喃络合物(55 mL, 1.0 M),反应升温至室温搅拌 16 h。反应液降温至 0 °C,缓慢滴加入饱和氯化铵溶液(200 mL)淬灭反应,经乙酸乙酯(900 mL)萃取,有机相经饱和食盐水(200 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 85 : 15),得化合物 *rac-37-4*。
MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 114.2

步骤 4. 化合物 *rac-37-5* 的合成

化合物 *rac-37-4* (8.5 g, 40.1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中,依次加入叔丁基二苯基氯硅烷(22 g, 80.3 mmol)和咪唑(5.47 g, 80.2 mmol),反应于室温搅拌 40 h。反应液加入水(300 mL)淬灭反应,经乙酸乙酯(900 mL)萃取,有机相经饱和食盐水(200 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 97 : 3),得化合物 *rac-37-5*。
MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 452.2

步骤 5. 化合物 *rac-37-6* 的合成

高碘酸钠(15.1 g, 70.8 mmol)和氧化钨(94 mg, 0.71 mmol)溶于水(100 mL)中,加入化合物 *rac-37-5* (8 g, 7.1 mmol)的乙酸乙酯(50 mL)溶液,反应于室温下搅拌 3 h。反应液加入饱和亚硫酸钠溶液(100 mL)淬灭,过滤,滤液用乙酸乙酯(750 mL)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 85 : 15),得化合物 *rac-37-6*。
MS (ESI) m/z (M+H-100) $^+$ = 366.2

步骤 6. 化合物 *rac-37-7* 的合成

化合物 *rac*-37-6(7.8 g, 16.75 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入三氟乙酸(10 mL), 反应于室温下搅拌 3 h, 反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(150 mL)淬灭, 用二氯甲烷(600 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 → 60 : 40), 得化合物 *rac*-37-7。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 366.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 3.86 (dt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 1.69 – 1.66 (m, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 1H), 0.56 (q, J = 4.0 Hz, 1H).

步骤 7. 化合物 *rac*-37 的合成

化合物 *rac*-37 的合成依次按照 Int-B → Int-C → 化合物 1 的制备中所述合成方法, 以 *rac*-37-7 为原料制备, 分析数据如下。

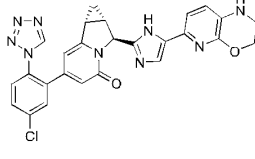
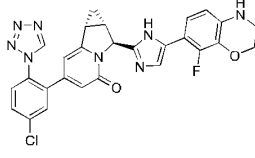
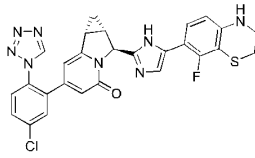
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 502.2.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.31 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 8.4, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 1H).

实施例 38~47:

化合物 38~47 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-W、Int-X、Int-Y、Int-Z、Int-AD、Int-AH、Int-AI、Int-AL、Int-AR 和 Int-AY 为原料, 分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 5 所示。

表 5: 实施例 38-47 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 38		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 526.20 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 3H), 7.27 – 7.06 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 1H), 6.14 – 5.92 (m, 3H), 5.44 (s, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 2H), 3.28 – 3.26 (m, 2H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.26 – 2.24 (m, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 0.56 – 0.53 (m, 1H).
实施例 39		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 543.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.43–6.37 (m, 1H), 6.05 – 5.94 (m, 2H), 5.92 – 5.88 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.17 – 4.13 (m, 2H), 2.75 – 2.71 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.54 (q, J = 4.4 Hz, 1H).
实施例 40		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 559.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 3H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 6.43 – 6.30 (m, 2H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.93 – 5.90 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 1.30 – 1.27 (m, 1H), 0.55 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

实施例 41		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 508.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.66 – 0.55 (m, 1H).
实施例 42		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 560.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.63 – 7.34 (m, 5H), 5.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 1.28 – 1.22 (m, 1H), 0.52 (q, J = 4.3 Hz, 1H).
实施例 43		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 569.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 0.52 – 0.49 (m, 1H).
实施例 44		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 567.0 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 9.25 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.27 – 2.22 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 0.57 – 0.54 (m, 1H).
实施例 45		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 551.0 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 9.24 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.27 – 2.22 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 0.57 – 0.54 (m, 1H).
实施例 46		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 591.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 3H), 7.35 – 7.15 (m, 3H), 6.68 – 6.59 (m, 1H), 6.44 – 6.25 (m, 1H), 6.01 – 5.88 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 0.58 – 0.52 (m, 1H).
实施例 47		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 535.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 3H), 7.57 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.58 – 0.55 (m, 1H).

实施例 48~52:

化合物 48~52 的合成可以通过化合物 1 的制备→化合物 2 的制备中所述合成方法,以中间体 Int-O、Int-AI、Int-AL、Int-AH 和 Int-AR 为原料,分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 6 所示。

表 6: 实施例 48-52 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 48		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 537.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.50 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 3H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 1.31 – 1.28 (m, 1H), 0.60 – 0.55 (m, 1H).
实施例 49		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 585.0 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 11.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 0.57 (s, 1H).
实施例 50		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 569.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.25 – 1.20 (m, 1H), 0.54 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H).
实施例 51		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 587.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.25 – 1.20 (m, 1H), 0.51 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H).
实施例 52		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 609.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.56 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 3H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 3H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 1H), 0.60 – 0.57 (m, 1H).

实施例 53~57:

化合物 53~57 的合成可以通过化合物 16 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-AA、Int-AB、Int-AC、Int-AG 和 Int-AN 为原料, 分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 7 所示。

表 7: 实施例 53-57 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 53		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 553.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.94 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 3H), 7.13 – 6.84 (m, 3H), 5.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 1.24 – 1.22 (m, 1H), 0.50 – 0.49 (m, 1H).

实施例 54		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 567.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 6.01 – 5.93 (m, 1H), 5.91 – 5.84 (m, 1H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.29 – 1.25 (m, 1H), 0.57 – 0.50 (m, 1H).
实施例 55		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 536.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 3H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.73 – 2.70 (m, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 1.27 – 1.24 (m, 1H), 0.53 (q, J = 4.3 Hz, 1H).
实施例 56		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 565.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 3H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.77 – 2.74 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.27 – 1.14 (m, 4H), 0.59 – 0.56 (m, 1H).
实施例 57		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 539.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.98 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.70 – 2.66 (m, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 1H), 0.52 – 0.49 (m, 1H).

实施例 58~59:

化合物 58~59 的合成可以通过化合物 16 和 17 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-AW 和 Int-AX 为原料, 分别与中间体 Int-C 反应制备。分析数据如下表 8 所示。

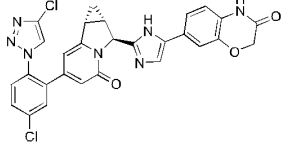
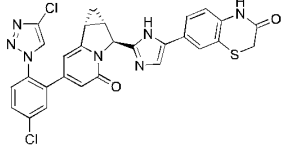
表 8: 实施例 58-59 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 58		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 621.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.00 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 2.77 – 2.74 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 1H), 0.66 – 0.62 (m, 1H).
实施例 59		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 569.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.24 – 1.22 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.55 – 0.54 (m, 1H).

实施例 60~61:

化合物 60~61 的合成可以通过化合物 30 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-L、Int-AE 为原料, 分别与中间体 Int-D 反应制备。分析数据如下表 9 所示。

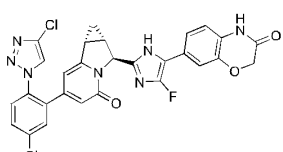
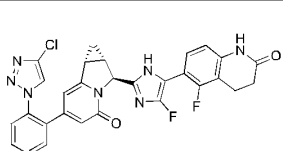
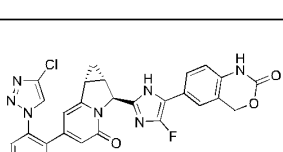
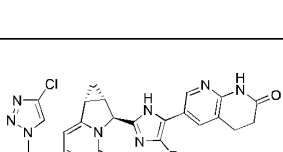
表 9: 实施例 60~61 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 60		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 572.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 6.89 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 1.36 – 1.32 (m, 1H), 0.68 – 0.62 (m, 1H).
实施例 61		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 588.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 – 5.92 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 1H), 0.60 – 0.53 (m, 1H).

实施例 62~64:

化合物 62~64 的合成可以通过化合物 31 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-L、Int-AM、Int-AN 和 Int-AQ 为原料, 分别与中间体 Int-D 反应制备。分析数据如下表 10 所示。

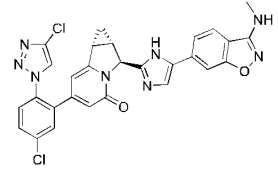
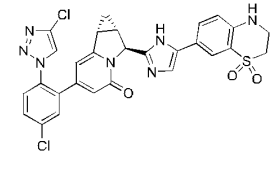
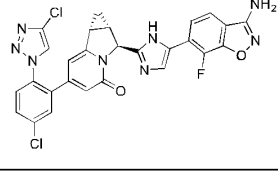
表 10: 实施例 62~64 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 62		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 590.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.62 – 0.59 (m, 1H).
实施例 63		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 606.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.58 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 – 2.73 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.59 – 0.56 (m, 1H).
实施例 64		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 590.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 1H), 2.15 – 2.11 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 1H), 0.56 – 0.53 (m, 1H).
实施例 65		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 588.8 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 4H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 0.64 – 0.60 (m, 1H).

实施例 66~68:

化合物 66~68 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-AO、Int-AU、Int-AV 为原料, 分别与中间体 Int-D 反应制备。分析数据如下表 11 所示。

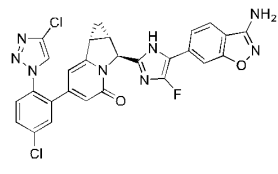
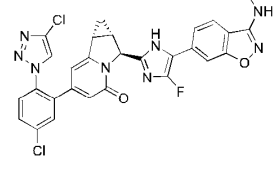
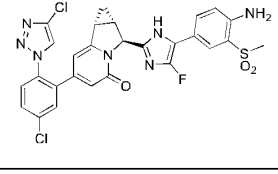
表 11: 实施例 66-68 化合物结构及其分析数据

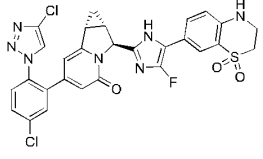
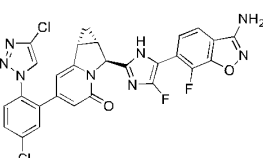
实施例	结构式	分析数据
实施例 66		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 571.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 6H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 5.90 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 0.55 – 0.54 (m, 1H).
实施例 67		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 606.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 4H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 0.80 - 0.75 (m, 1H).
实施例 68		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 575.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 4H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.93 - 5.92 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.29 – 1.26 (m, 1H), 0.55 – 0.52 (m, 1H).

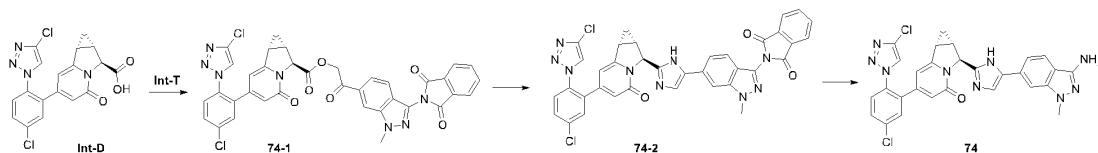
实施例 69~73:

化合物 69~73 的合成可以通过化合物 1 的制备→化合物 2 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-S、Int-AO、Int-AS、Int-AU 和 Int-AV 为原料, 分别与中间体 Int-D 反应制备。分析数据如下表 12 所示。

表 12: 实施例 69~73 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 69		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 575.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.00 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 0.66 - 0.63 (m, 1H).
实施例 70		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 589.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 4H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.73 – 2.70 (m, 1H), 2.19 – 2.15 (m, 1H), 1.27 – 1.24 (m, 1H), 0.58 – 0.56 (m, 1H).
实施例 71		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 611.8 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.72 – 2.68 (m, 1H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.28 -

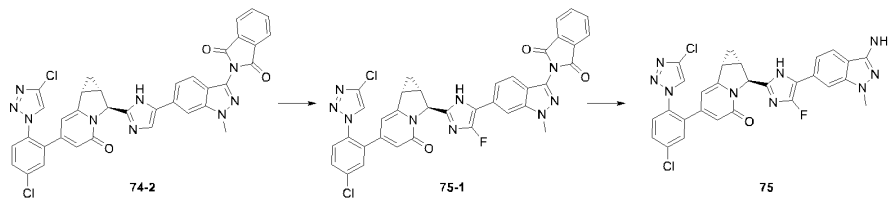
		1.22 (m, 1H), 0.56 - 0.53 (m, 1H).
实施例 72		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 624.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 4H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.44 - 3.42 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 0.61 - 0.57 (m, 1H).
实施例 73		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 593.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.00 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 0.63 - 0.59 (m, 1H).

实施例 74:

化合物 74 的合成可以通过化合物 15 的制备中所述合成方法, 以 Int-D 和 Int-T 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 570.2

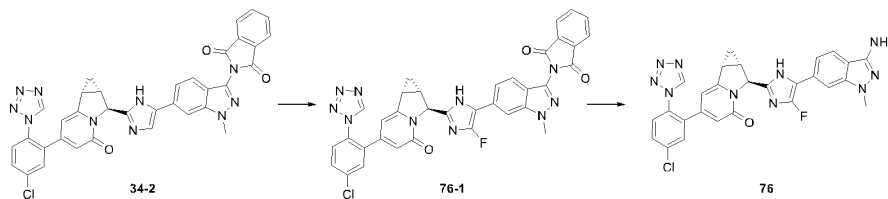
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 2H), 5.49 - 5.33 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 0.60 - 0.57 (m, 1H).

实施例 75:

化合物 75 的合成可以通过化合物 33 的制备中所述合成方法, 以 74-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 588.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 1H), 0.65 - 0.61 (m, 1H).

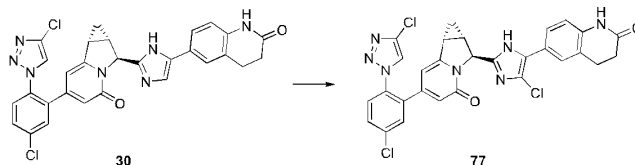
实施例 76:

化合物 76 的合成可以通过化合物 33 的制备中所述合成方法, 以 34-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 555.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.78 – 2.75 (m, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.66 – 0.63 (m, 1H).

实施例 77:



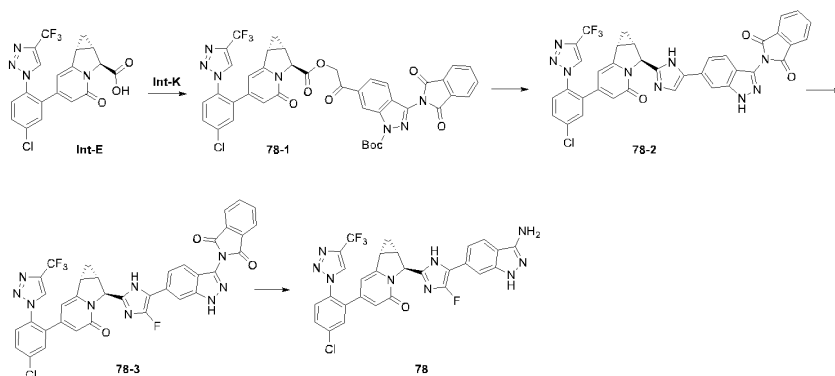
步骤 1. 化合物 77 的合成

化合物 30 (900 mg, 1.58 mmol) 溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入 N-氯代丁二酰亚胺(210.7 mg, 1.58 mmol), 反应升温至 55 °C 搅拌 36 h, 体系冷至室温, 经乙酸乙酯(20 mL)稀释, 加水(20 mL), 搅拌 20 min, 分液, 水相经乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(甲醇: 二氯甲烷 = 0 : 100 → 10 : 90), 得化合物 77。再经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 × 21.2 mm; 流动相: [水 (0.1 % 三氟乙酸)-乙腈], B %: 30 % - 50%; 流速: 30 mL/min), 得化合物 77 (HPLC 保留时间 5.295 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 604.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.49 – 2.47 (m, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.61 – 0.58 (m, 1H).

实施例 78:

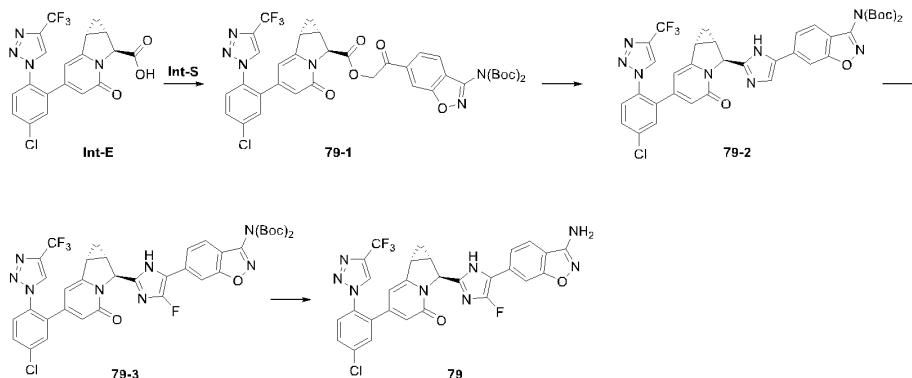


化合物 78 的合成可以通过化合物 32, 33 的制备中所述合成方法, 以 Int-E 和 Int-K 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 608.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.29 (m, 3H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 1H), 0.48 – 0.45 (m, 1H).

实施例 79:

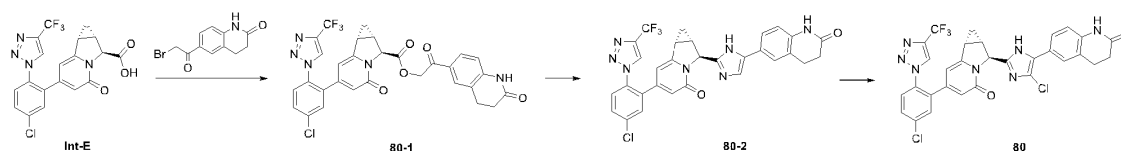


化合物 79 的合成可以通过化合物 29 的制备中所述合成方法, 以 Int-E 和 Int-S 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 609.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.26 – 1.22 (m, 1H), 0.51 – 0.48 (m, 1H).

实施例 80:

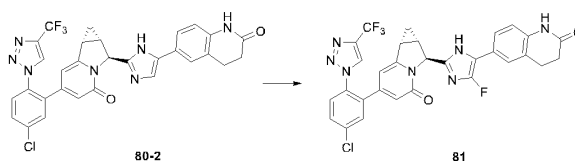


化合物 80 的合成可以通过化合物 30 和 77 的制备中所述合成方法, 以 Int-E 和 16-1 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 638.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.41 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J = 8.1, 6.2, 4.5 Hz, 1H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.46 – 0.43 (m, 1H).

实施例 81:

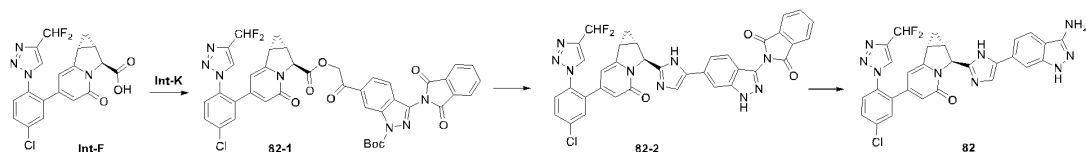


化合物 81 的合成可以通过化合物 17 的制备中所述合成方法, 以化合物 80-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 622.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 3H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.55 – 0.52 (m, 1H).

实施例 82:

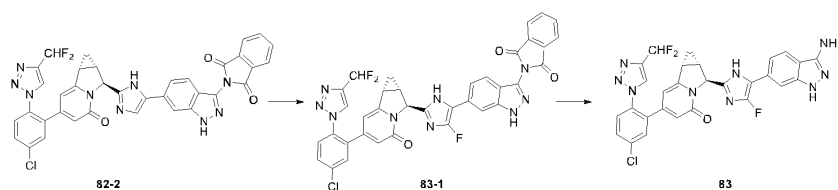


化合物 82 的合成可以通过化合物 32 的制备中所述合成方法, 以 Int-F 和 Int-K 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 572.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.78 – 7.77 (m, 3H), 7.60 – 7.24 (m, 4H), 6.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.47 – 5.24 (m, 3H), 2.79 – 2.77 (m, 1H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 0.51 – 0.50 (m, 1H).

实施例 83:

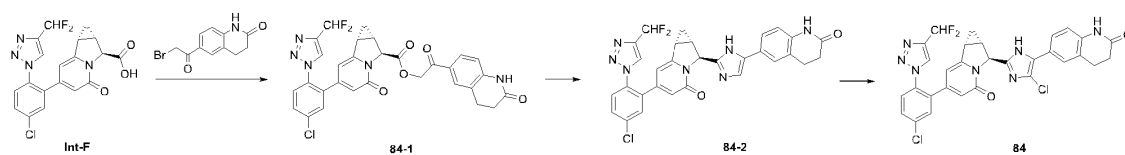


化合物 83 的合成可以通过化合物 33 的制备中所述合成方法, 以 82-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 590.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.49 – 0.47 (m, 1H).

实施例 84:

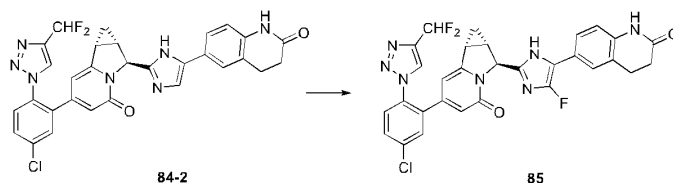


化合物 84 的合成可以通过化合物 30 和 77 的制备中所述合成方法, 以 Int-F 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 620.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.11 (m, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 0.48 – 0.45 (m, 1H).

实施例 85:



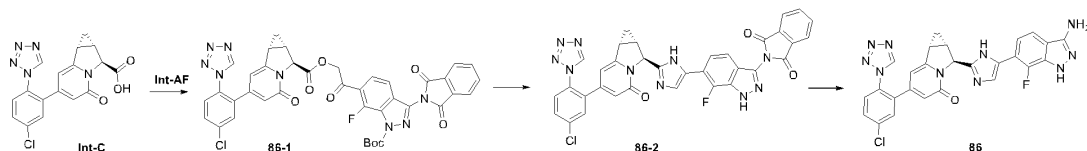
化合物 85 的合成可以通过化合物 17 的制备中所述合成方法, 以化合物 84-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 604.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.66 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 3H), 7.32 –

7.18 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.24 – 1.19 (m, 1H), 0.48 – 0.45 (m, 1H).

实施例 86:

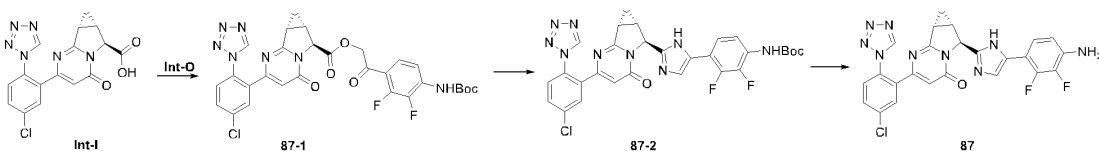


化合物 86 的合成可以通过化合物 32 的制备中所述合成方法, 以 Int-C 和 Int-AF 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 541.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.27 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 3H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 5.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.27 – 2.22 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 0.55 – 0.51 (m, 1H).

实施例 87:

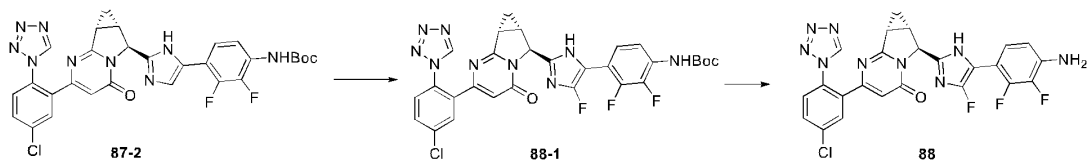


化合物 87 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法, 以 Int-I 和 Int-O 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 520.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.53 (br s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 1.38 – 1.33 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 1H).

实施例 88:



化合物 88 的合成可以通过化合物 2 的制备中所述合成方法, 以 87-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 538.2

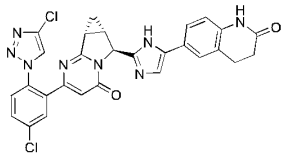
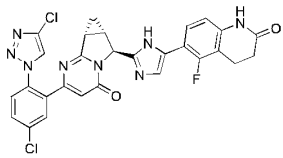
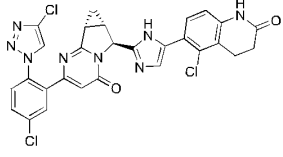
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.72 (br s, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 0.87 – 0.83 (m, 1H).

实施例 89~91:

化合物 89~91 的合成可以通过化合物 30 的制备中所述合成方法, 以 16-1 以及中间体 Int-AM、Int-AP 为原料, 分别与中间体 Int-AJ 反应制备。分析数据如下表 13 所示。

表 13: 实施例 89~91 化合物结构及其分析数据

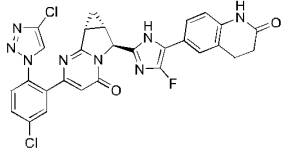
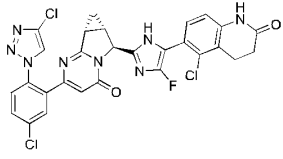
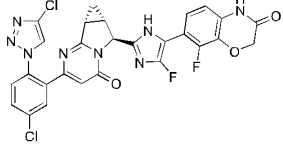
实施例	结构式	分析数据
-----	-----	------

实施例 89		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 571.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 3H), 6.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 1H).
实施例 90		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 589.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 1H), 0.89 – 0.86 (m, 1H).
实施例 91		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 605.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 1.39 – 1.35 (m, 1H), 0.89 – 0.85 (m, 1H).

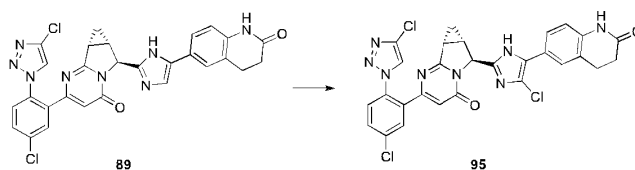
实施例 92~94:

化合物 92~94 的合成可以通过化合物 31 的制备中所述合成方法, 以 16-1 以及中间体 Int-AP、Int-AT 为原料, 分别与中间体 Int-AJ 反应制备。分析数据如下表 14 所示。

表 14: 实施例 92~94 化合物结构及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
实施例 92		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 589.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.75 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 1H), 0.86 – 0.83 (m, 1H).
实施例 93		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 623.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.97 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 0.83 – 0.80 (m, 1H).
实施例 94		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 609.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 0.84 – 0.80 (m, 1H).

实施例 95:

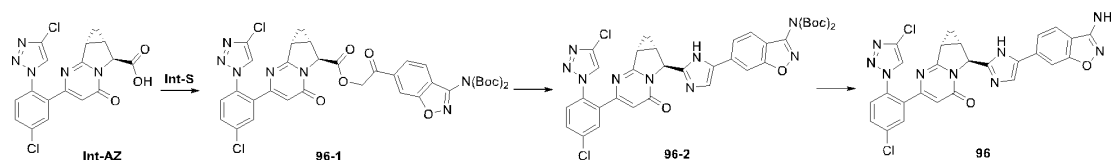


化合物 95 的合成可以通过化合物 77 的制备中所述合成方法, 以化合物 89 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 605.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 1H).

实施例 96:

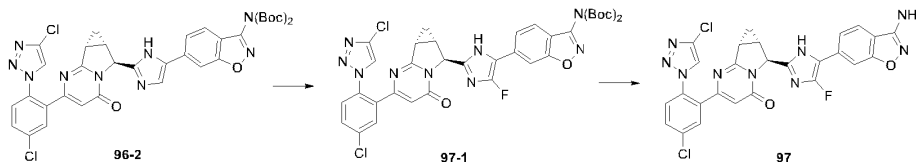


化合物 96 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法, 以中间体 Int-AJ 和 Int-S 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 558.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 0.85 - 0.82 (m, 1H).

实施例 97:

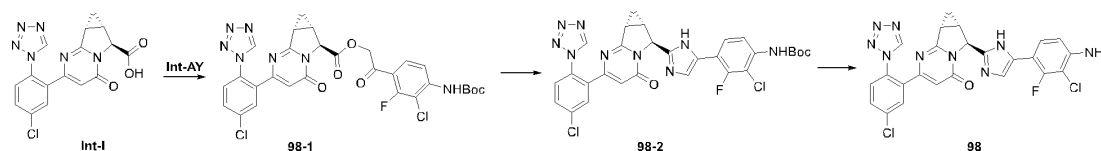


化合物 97 的合成可以通过化合物 2 的制备中所述合成方法, 以化合物 96-2 为原料制备, 分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 576.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 0.96 - 0.93 (m, 1H).

实施例 98:



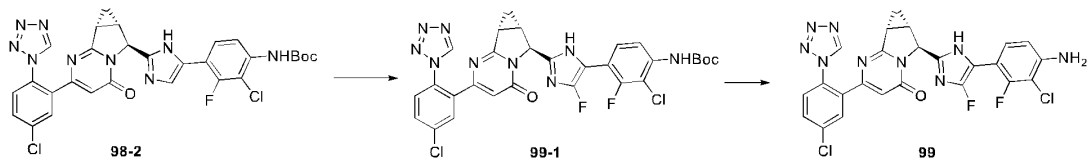
化合物 98 的合成可以通过化合物 1 的制备中所述合成方法, 以 Int-I 和 Int-AY 为原料制备, 分析

数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 536.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 1H), 0.79 – 0.75 (m, 1H).

实施例 99:

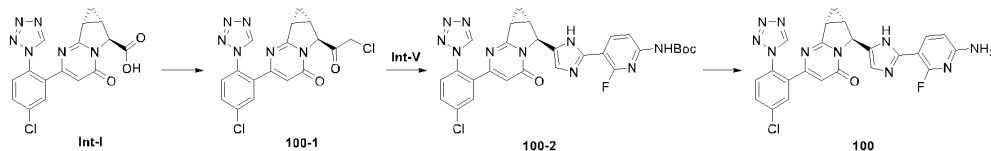


化合物 99 的合成可以通过化合物 2 的制备中所述合成方法，以 98-2 为原料制备，分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 554.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 0.80 – 0.76 (m, 1H).

实施例 100:

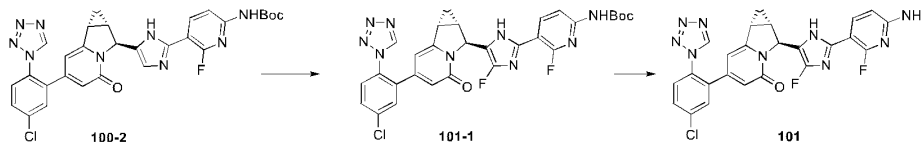


化合物 100 的合成可以通过化合物 35 的制备中所述合成方法，以中间体 Int-I 为原料制备，分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 503.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.42 – 6.39 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.19 – 2.16 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 0.71 – 0.68 (m, 1H).

实施例 101:



化合物 101 的合成可以通过化合物 2 的制备中所述合成方法，以化合物 100-2 为原料制备，分析数据如下。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 521.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 0.81 – 0.78 (m, 1H).

实施例 102 效果实施例:

一. 本发明化合物对凝血因子 XIa(FXIa) 抑制的生物活性

1. 测试方法

凝血因子 XIa 蛋白酶(FXIa) 分解特异性底物产生黄色的对硝基苯胺 (p-nitroaniline, pNA), pNA 在 405 nm 处有强吸收。通过检测化合物在 405 nm 处的吸光度来测定化合物对凝血因子 XIa 的抑制活

性。

2. 试剂、耗材与仪器

实验中所用凝血因子 XIa 蛋白酶购自 Abcam 公司, 货号 ab62411; 凝血因子 XIa 特异性底物购自 HYPHEN BioMed, 货号 Biophen cs-21(66); tris-HCl 购自 Invitrogen, 货号 15567-027; NaCl 购自 ABCONE, 货号 S39168; 吐温 20 购自 Amersco, 货号 0777-1L。

缓冲液: 100 mM tris-HCl, 200 mM NaCl, 0.02% 吐温 20, pH=7.4。

ECHO 液体工作站购自 Labcyte, 型号 ECHO550; Bravo 液体工作站购自 Agilent, 型号 16050-101; 多功能酶标仪购自 PerkinElmer, 型号 EnVision; 384 孔化合物板购自 Labcyte, 货号 LP-0200; 384 孔实验板购自 PerkinElmer, 货号 6007650。

3. 化合物配制

将化合物溶于 100%DMSO, 20 mM, 在氮气柜常温储存。

4. 试验方法:

- 使用 100%DMSO 将 20mM 待测化合物稀释至 2 mM, 将参考化合物稀释至 0.4 mM; 使用 Bravo 液体工作站 3 倍梯度连续稀释化合物, 10 个浓度点。
- 使用 ECHO 液体工作站转移 10 nL 化合物至对应的 384 孔实验板, 双复孔; 化合物反应终浓度为 1000, 333.3, 111.1, 37.0, 12.3, 4.1, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05 nM。参考化合物反应终浓度为 200, 66.7, 22.2, 7.4, 2.47, 0.82, 0.27, 0.09, 0.03, 0.01 nM。
- 转移 10 nL DMSO 至高信号对照孔, 转移 10 nL 0.4 mM 参考化合物至低信号对照孔。
- 使用缓冲液配制 0.1 $\mu\text{g/mL}$ FXIa 酶溶液, 加 10 μL 酶溶液至 384 孔实验板; 使用缓冲液配制 5mM 底物溶液, 加 10 μL 底物溶液至 384 孔实验板。FXIa 终浓度为 0.05 $\mu\text{g/mL}$, 底物的终浓度为 2.5 mM。
- 将 384 孔实验板离心, 在 37°C 孵育 15 分钟。
- 使用 EnVision 在 405 nm 处测吸光值。

在本实施例中测定了本发明的化合物对 FXIa 的半数抑制活性(IC_{50})如下表 15 中所示, 其中:

表 15. 本发明的化合物对 FXIa 抑制的 IC_{50} 值(nM)

编号	FXIa IC_{50}	编号	FXIa IC_{50}
实施例 1	6.50	实施例 68	3.54
实施例 2	6.70	实施例 69	0.36
实施例 14	2.84	实施例 70	2.16
实施例 15	0.82	实施例 75	5.27
实施例 16	4.74	实施例 76	0.76
实施例 17	0.83	实施例 77	3.18
实施例 20	6.30	实施例 78	1.41
实施例 24	8.65	实施例 79	1.02
实施例 28	0.82	实施例 80	6.36
实施例 29	0.50	实施例 81	5.37
实施例 31	4.63	实施例 82	4.84
实施例 32	2.72	实施例 83	0.83
实施例 33	0.85	实施例 86	0.31
实施例 34	11.85	实施例 87	5.04

实施例 36	3.34	实施例 88	2.85
实施例 41	3.26	实施例 89	12.49
实施例 42	8.71	实施例 90	6.33
实施例 48	3.93	实施例 91	3.93
实施例 49	6.40	实施例 92	4.24
实施例 50	7.02	实施例 95	2.47
实施例 55	5.18	实施例 96	5.24
实施例 57	8.32	实施例 97	1.19
实施例 58	3.25	实施例 101	3.58
实施例 59	1.41		
实施例 62	6.76		
实施例 64	4.78		

可见本发明中化合物的具有较好的 FXIa 酶抑制活性。

二. 本发明化合物对人血液体外抗凝血作用的测试

1. 测试方法

活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 测定试剂与血浆混合后不断反应致使光密度改变直至凝固点, 利用半自动凝血分析仪通过光学比浊法对凝血时间 (clotting time, CT) 进行测定。通过检测不同浓度化合物处理后血浆的凝血时间来测定化合物对人血的体外抗凝活性, 计算化合物延长凝血时间对应的浓度。

2. 试剂、耗材与仪器

实验中所用人源血浆来自辉源生物科技(上海)有限公司; 活化部分凝血活酶时间测定试剂盒购自泰州中勤世帝生物技术有限公司, 货号 SS00220005。

半自动凝血分析仪购自深圳市盛信康科技有限公司, 型号 SK5004; 测量杯购自深圳市盛信康科技有限公司。Bravo 液体工作站购自 Agilent, 型号 16050-101; 384 孔化合物板购自 Labcyte, 货号 LP-0200。

3. 化合物配制

将化合物溶于 100%DMSO, 20 mM, 在氮气柜常温储存。

4. 试验方法

- 提前半小时温育试剂盒中的 NaCl 试剂, APTT 试剂平衡至室温。
- 使用 Bravo 液体工作站 2 倍梯度连续稀释化合物, 14 个浓度点。
- 测量杯中加入 0.75 μ L 化合物, 双复孔; 加入 50 μ L 血浆, 加入 50 μ L APTT 试剂, 混匀后放入凝血分析仪 37°C 孵育 3 分钟。
- 开始 APTT 测定, 加入 50 μ L NaCl 起始反应, 统计凝血时间。
- 使用 100%DMSO 代替化合物测定对照凝血时间, DMSO 终浓度 0.5%。

5. 数据处理

使用 Graphpad Prism 进行曲线拟合数据, 计算 CT2.0, 即 2 倍空白对照的 aPTT 所对应的化合物最终浓度。在本实施例中测定了本发明的化合物对人血液凝集的抑制如下表中所示, 其中:

表 16. 本发明的化合物的 CT2.0 (μ M)

编号	CT2.0 (μ M)	编号	CT2.0 (μ M)
实施例 1	1.72	实施例 68	0.65

实施例 2	0.55	实施例 69	0.86
实施例 14	0.55	实施例 70	1.32
实施例 15	0.47	实施例 75	1.42
实施例 16	0.63	实施例 76	0.43
实施例 17	0.54	实施例 77	0.82
实施例 20	0.88	实施例 78	0.86
实施例 24	0.90	实施例 79	0.72
实施例 28	0.07	实施例 80	3.50
实施例 29	0.37	实施例 81	2.28
实施例 31	2.38	实施例 82	1.04
实施例 32	0.26	实施例 83	0.82
实施例 33	0.69	实施例 86	0.20
实施例 34	0.58	实施例 87	0.67
实施例 36	0.42	实施例 88	0.82
实施例 41	1.20	实施例 89	1.29
实施例 42	1.08	实施例 90	0.63
实施例 48	3.65	实施例 91	2.27
实施例 49	6.86	实施例 92	0.83
实施例 50	3.16	实施例 95	3.76
实施例 55	0.67	实施例 96	0.26
实施例 57	0.54	实施例 97	0.68
实施例 58	1.21	实施例 101	0.51
实施例 59	0.84		
实施例 62	2.32		
实施例 64	1.11		

可见本发明中的化合物对人血液凝集具有明显的抑制活性。

实施例 103 药代动力学实验：

本实验例对大鼠通过静脉注射和口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件： 雄性 Sprague Dawley 大鼠，分别单次给予待测化合物 1 mg/Kg (静脉注射，溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline)和 2 mg/Kg (灌胃给药，溶剂 0.5% MC)，给药后 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 hr 经颌下静脉采血，每个样品采集约 0.20 mL，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS)，测得浓度用以计算药代动力学参数。结果如下表 17 和表 18 所示。

表 17：静脉给药 (1 mg/kg) 的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	V _z (mL/Kg)	Cl (mL/min/kg)
实施例 36	1.65	6528.72	348.72	2.66
实施例 90	3.41	26929.84	179.84	0.63

表 18: 灌胃注射给药 (2 mg/kg) 的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	F (%)
实施例 36	1.63	709.00	3305.90	25.32
实施例 90	3.16	1830.00	17605.06	28.4

可见本发明化合物在大鼠体内药代吸收良好, 具有药代动力学优势。