

亚胺化合物及其制备方法和应用

技术领域

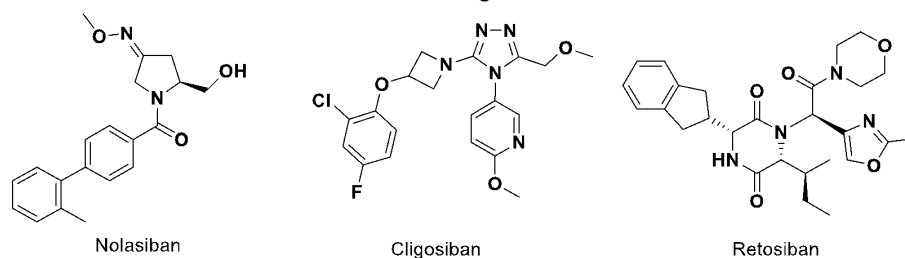
本公开属于医药领域，具体涉及一种亚胺化合物及其制备方法和应用。

背景技术

催产素(Oxytocin)是一种环状九肽，通过与其特异性受体(Oxytocin receptors, OTR)结合而发挥生理作用。已知催产素的生理作用涉及社会联系、有性生殖、分娩等多个方面。催产素受体与加压素受体(包括 V1a 受体, V1b 受体, V2 受体)的结构非常相似，其中 V1a 受体和 V2 受体主要在外周表达，分别具有调节血压和肾脏功能。V1b 受体主要在脑和下垂体中表达，可控制促肾上腺皮质激素和 β -脑内啡的释放。

已有研究表明催产素在哺乳动物特别是人的分娩中起主要的作用。在分娩过程中，催产素与其受体结合可产生强烈子宫收缩，有利于胎儿分娩。但是，不合时宜的宫缩，会导致流产和早产。下调催产素或阻断催产素与其受体的结合，可阻断催产素对于子宫的收缩作用，是抗早产的一种重要途径。

阿托西班(Atosiban)是一种肽类的催产素受体拮抗剂，已获批上市用于治疗早产。另外，已有一些催产素受体拮抗剂处于临床研究阶段，例如 Nolasiban、Cligosiban、Retosiban。

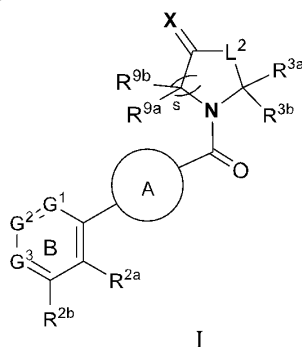


专利申请 WO2001072705A1、WO2002074741A1、WO2002102799A2、WO2004005249A1、WO2004076407A2、WO2015036160A1 公开了一系列可用作催产素受体拮抗剂的化合物，其可用于治疗性功能障碍、性欲减退障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性交疼痛障碍、早泄、预产期分娩、分娩并发症、食欲和进食疾病、良性前列腺增生、早产、痛经、充血性心力衰竭、动脉高血压、肝硬化、肾性高血压、高眼压、强迫观念与行为障碍、神经精神疾病等。

发明内容

本公开旨在提供一种可用作催产素受体拮抗剂的式 I 化合物。本发明提供的式 I 化合物具有改善的 OTR 拮抗活性。本发明提供的式 I 化合物还具有更低的 V1aR 的拮抗活性，并具备改善的 OTR/V1a 靶点选择性。

本公开提供了一种式 I 所示化合物:



或其同位素衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐；

其中, X 为 N-OR¹:

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a}、-S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b})、-Si(R^{5a})₃、-Si(R^{5a})₂(OR^{5b})、-OSi(R^{5a})₃、-Si(R^{5a})(OR^{5b})₂、-OP(O)(OR^{5a})(OR^{5b})、-P(O)(OR^{5a})(OR^{5b})、-OP(O)(OR^{5a})(R^{5b})、-P(O)(OR^{5a})(R^{5b})或 -P(O)(R^{5a})(R^{5b})；

R^{3a} 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 $-L^1-R^{3c}$ 、 $-C(O)OR^{3d}$ 、 $-C(O)N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 $-S(O)_2R^{3d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 $-P(O)(OR^{3d})(OR^{3c})$ 、 $-P(O)(OR^{3d})(R^{3c})$ 、 $-P(O)(R^{3d})(R^{3c})$ 、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环；其中，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤代 C_{2-6} 炔基的一个或多个取代基取代；

或者, R^{3a} 和 R^{3b} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基或 3-8 元杂环烯基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基和 3-8 元杂环烯基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯

基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和卤代 C₂₋₆ 炔基的一个或多个取代基取代；

每个 L¹ 独立地为 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)_n-$ ；其中，n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基；或者，R^a 和 R^b，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和卤代 C₂₋₆ 炔基的一个或多个取代基取代；

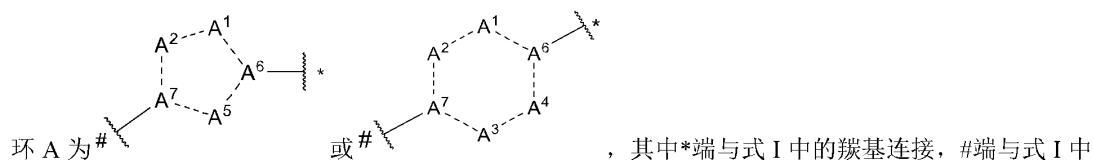
每个 R^{3c} 独立地为 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{7a})_3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{7a})_2(\text{OR}^{7b})$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{7a})_3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{7a})(\text{OR}^{7b})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{7a})(\text{OR}^{7b})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{7a})(\text{OR}^{7b})$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ；

L² 为 $-\text{C}(\text{R}^{10a})(\text{R}^{10b})_t-$ ，其中一个 C(R^{10a})(R^{10b}) 部分任选被 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 代替；

s 为 1 且 t 为 1；或者，s 为 2 且 t 为 1；或者，s 为 1 且 t 为 2；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或卤代 C₂₋₆ 炔基；或者，R^{9a} 和 R^{9b}，连同连接它们的原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基或 3-8 元杂环烯基；或者，R^{9a} 和 R^{3a} 相互连接形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地为氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或卤代 C₂₋₆ 炔基；或者，R^{10a} 和 R^{10b}，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基或 3-8 元杂环烯基；或者，R^{10a} 和 R^{3a}，连同连接它们的原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基或 3-8 元杂环烯基；



每个 A¹ 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4a}) 或 C(R^{4a})；

每个 A² 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b}) 或 C(R^{4b})；

A³ 为 CH、C(O)、N、N(R^{4c}) 或 C(R^{4c})；

每个 A⁴ 独立地为 CH、C(O)、N、N(R^{4d}) 或 C(R^{4d})；

A⁵ 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d}) 或 N(R^{4d})；

每个 A⁶ 独立地为 C 或 N；

每个 A⁷ 独立地为 C 或 N；

每个 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^{8a}$ 、 $-OC(O)R^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{8a}$ 、 $-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-N(R^{8c})C(O)R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-S(O)_2R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})S(O)_2R^{8a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-Si(R^{8a})_3$ 、 $-Si(R^{8a})_2(OR^{8b})$ 、 $-OSi(R^{8a})_3$ 、 $-Si(R^{8a})(OR^{8b})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{8a})(OR^{8b})$ 、 $-P(O)(OR^{8a})(OR^{8b})$ 、 $-OP(O)(OR^{8a})(R^{8b})$ 、 $-P(O)(OR^{8a})(R^{8b})$ 或 $-P(O)(R^{8a})(R^{8b})$;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤代 C_{2-6} 炔基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 N 或 $C(R^{2c})$;

每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-Si(R^{6a})_3$ 、 $-Si(R^{6a})_2(OR^{6b})$ 、 $-OSi(R^{6a})_3$ 、 $-Si(R^{6a})(OR^{6b})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{6a})(OR^{6b})$ 、 $-P(O)(OR^{6a})(OR^{6b})$ 、 $-OP(O)(OR^{6a})(R^{6b})$ 、 $-P(O)(OR^{6a})(R^{6b})$ 或 $-P(O)(R^{6a})(R^{6b})$;

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤代 C_{2-6} 炔基的一个或多个取代基取代;

或者, R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成 $-(CH_2)_p-$, p 为 2、3 或 4, 其中一或两个 CH_2 部分任选被 $-O-$ 或 $-NH-$ 代替;

每个 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、

C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基的一个或多个取代基取代；

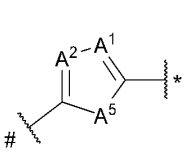
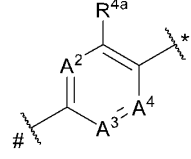
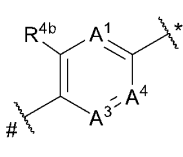
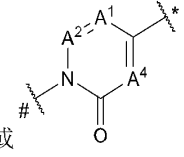
每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或卤代 C₂₋₆ 炔基；

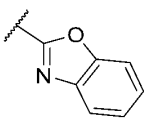
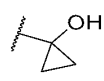
上述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O、S、Si、P 和 Se；

前提是满足以下条件(a)、(b)、(c)、(d)和(e)中的至少一个：

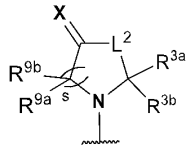
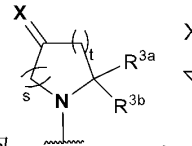
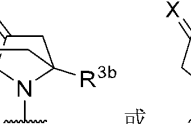
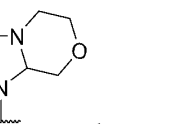
条件(a)：R^{2a} 和 R^{2b} 均不为氢；且，当 R^{2a} 为 C₁₋₆ 烷基、R^{3a} 为氢且 R^{3b} 为除 -L¹-R^{3c} 以外的基团时，则 R^{2b} 不为 C₁₋₆ 烷基；

条件(b)：R^{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或 -L¹-R^{3c} 且 R^{3b} 为 -L¹-R^{3c}；或者，R^{3a} 和 R^{3b}，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基或 3-8 元杂环烯基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基和 3-8 元杂环烯基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和卤代 C₂₋₆ 炔基的一个或多个取代基取代；

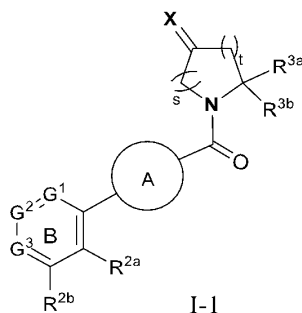
条件(c)：R^{3a} 为氢、C₁₋₆ 烷基或 -L¹-R^{3c}；R^{3b} 为 -L¹-R^{3c}；环 A 为 、、或 ，其中*端与式 I 中的羰基连接，#端与式 I 中的环 B 连接；且，R^{2a} 不为氢；其中，每个 A¹ 独立地为 CH、N 或 C(R^{4a})；每个 A² 独立地为 CH、N 或 C(R^{4b})；每个 A³ 独立地为 CH、N 或 C(R^{4c})；每个 A⁴ 独立地为 CH、N 或 C(R^{4d})；A⁵ 为 O、S、NH 或 N(R^{4d})；

条件(d)：R^{3b} 为 -CH(C₁₋₆ 烷基)-OH、、、-CH₂NHC(O)CH₂OH 或 -CH₂OCH₂CH₂OH；

条件(e)：R^{9a} 和 R^{3a} 相互连接形成 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-。

在一些实施方案中，式 I 结构中，为 、或 。

在一些实施方案中,所述式I化合物具有式I-1所示结构:



其中, s 为 1 且 t 为 1; 或者, s 为 2 且 t 为 1; 或者, s 为 1 且 t 为 2;

X 为 N-OR¹;

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

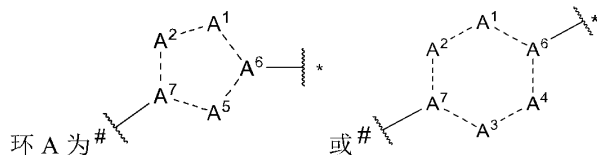
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a} 或 -S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b});

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$ 、 $-C(O)OR^{3d}$ 、 $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ 、 $-S(O)_2R^{3d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3d})(R^{3e})$ 、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 L^1 独立地为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$ ；其中， n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；或者， R^a 和 R^b ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$;



；其中*端与式 I 中的羰基连接，#端与式 I 中

的环 B 连接; 每个---键独立地为单键或双键;

每个 A¹ 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4a}) 或 C(R^{4a});

每个 A² 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b}) 或 C(R^{4b});

A³ 为 CH、C(O)、N、N(R^{4c}) 或 C(R^{4c});

每个 A⁴ 独立地为 CH、C(O)、N、N(R^{4d}) 或 C(R^{4d});

A⁵ 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d}) 或 N(R^{4d});

每个 A⁶ 独立地为 C 或 N;

每个 A⁷ 独立地为 C 或 N;

每个 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R^{8a}、-OC(O)R^{8a}、-C(O)OR^{8a}、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-N(R^{8c})C(O)R^{8a}、-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-S(O)₂R^{8a}、-N(R^{8c})S(O)₂R^{8a} 或 -S(O)₂N(R^{8a})(R^{8b});

或者, R^{4a} 和 R^{4b}, 连同连接它们的原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G¹、G² 和 G³ 各自独立地为 N 或 C(R^{2c});

每个 R^{2c} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b});

每个 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b});

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c}, 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

或者, R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成 -(CH₂)_p-, p 为 2、3 或 4, 其中一或两个 CH₂ 部分任选被 -O- 或 -NH- 代替;

条件是, 当 R^{2a} 为 C₁₋₆ 烷基, R^{3a} 为氢且 R^{3b} 为除 -L¹-R^{3c} 以外的基团时, 则 R^{2b} 不为 C₁₋₆ 烷基;

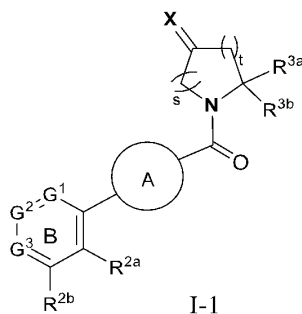
每个 R^{3d}、R^{3e}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、

3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构：



其中，s 为 1 且 t 为 1；或者，s 为 2 且 t 为 1；或者，s 为 1 且 t 为 2；

X 为 N-OR¹；

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代；

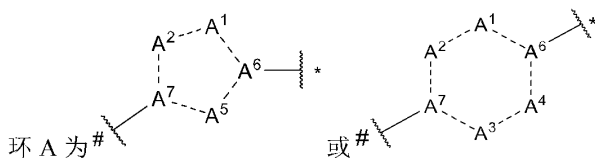
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a} 或 -S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b})；

R^{3a} 为氢、C₁₋₆ 烷基或 -L¹-R^{3c}；

R^{3b} 为 -L¹-R^{3c}；

每个 L¹ 独立地为 -[C(R^a)(R^b)]_n-；其中，n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基；或者，R^a 和 R^b，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环烷基；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{3c} 独立地为 -OR^{7a}、-SR^{7a}、-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)R^{7a}、-OC(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})、-N(R^{7c})C(O)R^{7a}、-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})、-S(O)₂R^{7a}、-N(R^{7c})S(O)₂R^{7a} 或 -S(O)₂N(R^{7a})(R^{7b})；



；其中*端与式 I 中的羰基连接，#端与式 I 中

的环 B 连接；每个---键独立地为单键或双键；

每个 A¹ 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4a})或 C(R^{4a})；

每个 A² 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b})或 C(R^{4b})；

A³ 为 CH、C(O)、N、N(R^{4c})或 C(R^{4c})；

每个 A⁴ 独立地为 CH、C(O)、N、N(R^{4d})或 C(R^{4d})；

A⁵ 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d})或 N(R^{4d})；

每个 A⁶ 独立地为 C 或 N；

每个 A⁷ 独立地为 C 或 N；

每个 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R^{8a}、-OC(O)R^{8a}、-C(O)OR^{8a}、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-N(R^{8c})C(O)R^{8a}、-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-S(O)₂R^{8a}、-N(R^{8c})S(O)₂R^{8a} 或 -S(O)₂N(R^{8a})(R^{8b})；

或者，R^{4a} 和 R^{4b}，连同连接它们的原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代；

环 B 中，G¹、G² 和 G³ 各自独立地为 N 或 C(R^{2c})；

每个 R^{2c} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b})；

每个 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b})；

或者，R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c}，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代；

或者，R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成-(CH₂)_p，p 为 2、3 或 4，其中一或两个 CH₂ 部分任选被-O-或-NH-代替；

每个 R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环

烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基的一个或多个取代基取代；

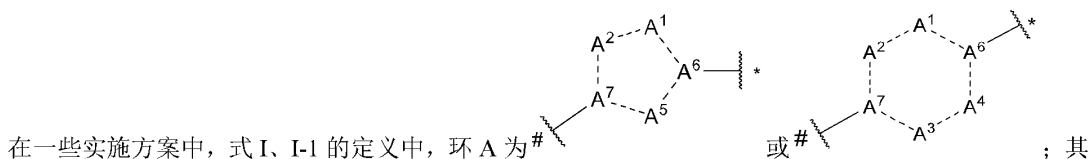
每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，s 为 1 且 t 为 1。

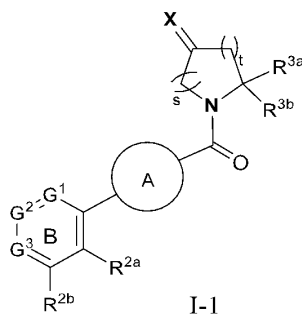
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, s 为 2 且 t 为 1。

在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，s 为 1 且 t 为 2。



中, 每个---键独立地为单键或双键, 前提是形成一个芳香环; 每个 A¹ 独立地为 CH、N、NH、O、S、N(R^{4a}) 或 C(R^{4a}); 每个 A² 独立地为 CH、N、NH、O、S、N(R^{4b}) 或 C(R^{4b}); A³ 为 CH、N、N(R^{4c}) 或 C(R^{4c}); 每个 A⁴ 独立地为 CH、N、N(R^{4d}) 或 C(R^{4d}); A⁵ 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d}) 或 N(R^{4d}); 每个 A⁶ 独立地为 C 或 N; 每个 A⁷ 独立地为 C 或 N; R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 的定义如本公开任一方案中所述。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构：



其中, s 为 1 且 t 为 1;

X 为 N-OR¹;

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

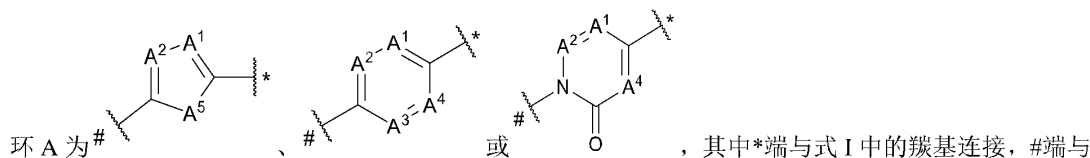
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a} 或 -S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b});

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$;

每个 L^1 独立地为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$; 其中, n 为 1、2 或 3; 每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基; 或者, R^a 和 R^b , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基;

每个 R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$;



式 I 中的环 B 连接;

每个 A^1 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4a})$;

每个 A^2 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4b})$;

A^3 为 CH、N 或 $C(R^{4c})$;

每个 A^4 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4d})$;

A^5 为 O、S、NH 或 $N(R^{4d})$;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^{8a}$ 、 $-OC(O)R^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{8a}$ 、 $-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-N(R^{8c})C(O)R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-S(O)_2R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})S(O)_2R^{8a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{8a})(R^{8b})$;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 N 或 $C(R^{2c})$;

每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$;

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环

烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

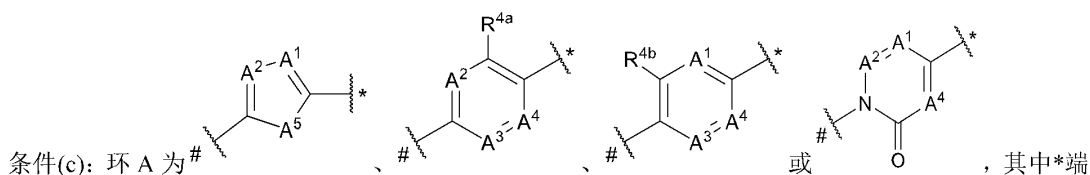
每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 羟烷基;

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S；

前提是满足以下条件(a)、(b)、(c)和(d)中的至少一个:

条件(a): R^{2a} 和 R^{2b} 均不为氢;

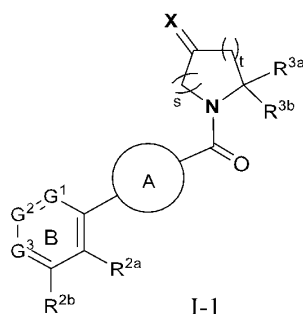
条件(b): R^{3a} 不为氢;



与式 I 中的羰基连接, #端与式 I 中的环 B 连接; 且, R^{2a}不为氢;

条件(d): R^{3b} 为 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-\text{OH}$ 。

在一些实施方案中, 所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, s 为 1 且 t 为 1;

X 为 N-OR¹;

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

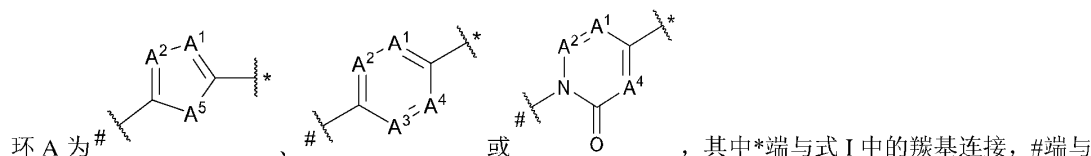
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a} 或 -S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b});

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

$$R^{3b} \text{ 为 } -L^1 - R^{3c};$$

L^1 为 $[-C(R^a)(R^b)]_n$ ；其中， n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或者， R^a 和 R^b ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；

R^{3c} 为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$ ；



式 I 中的环 B 连接；

每个 A^1 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4a})$ ；

每个 A^2 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4b})$ ；

A^3 为 CH、N 或 $C(R^{4c})$ ；

每个 A^4 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4d})$ ；

A^5 为 O、S、NH 或 $N(R^{4d})$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^{8a}$ 、 $-OC(O)R^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{8a}$ 、 $-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-N(R^{8c})C(O)R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-S(O)_2R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})S(O)_2R^{8a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{8a})(R^{8b})$ ；

或者， R^{4a} 和 R^{4b} ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代；

环 B 中， G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 N 或 $C(R^{2c})$ ；

每个 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$ ；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$ ；

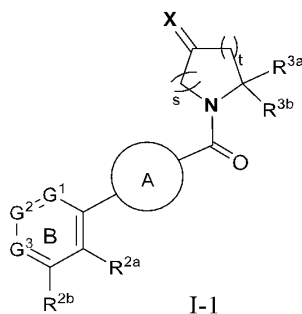
或者， R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环；其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{5c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构：



其中， s 为 1 且 t 为 1；

X 为 $N-OR^1$ ；

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代；

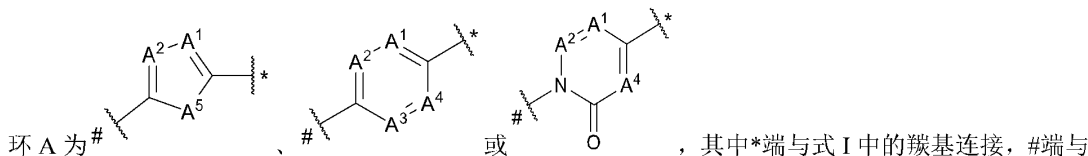
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $-C(O)OR^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5c})C(O)R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-S(O)_2R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})S(O)_2R^{5a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{5a})(R^{5b})$ ；

R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$ ；

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$ ；

每个 L^1 独立地为 $[C(R^a)(R^b)]_n$ ；其中， n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或者， R^a 和 R^b ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；

每个 R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$ ；



式 I 中的环 B 连接;

每个 A¹ 独立地为 CH、N 或 C(R^{4a});

每个 A² 独立地为 CH、N 或 C(R^{4b});

A³ 为 CH、N 或 C(R^{4c});

每个 A⁴ 独立地为 CH、N 或 C(R^{4d});

A⁵ 为 O、S、NH 或 N(R^{4d});

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R^{8a}、-OC(O)R^{8a}、-C(O)OR^{8a}、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-N(R^{8c})C(O)R^{8a}、-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-S(O)₂R^{8a}、-N(R^{8c})S(O)₂R^{8a} 或 -S(O)₂N(R^{8a})(R^{8b});

或者, R^{4a} 和 R^{4b}, 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G¹、G² 和 G³ 各自独立地为 N 或 C(R^{2c});

每个 R^{2a}、R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b});

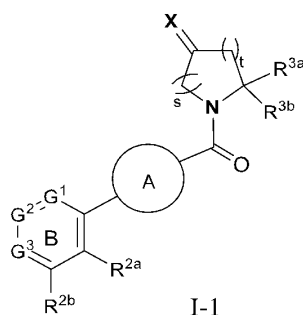
或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c}, 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 羟烷基;

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中, 所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, s 为 1 且 t 为 1;

X 为 $N-OR^1$;

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

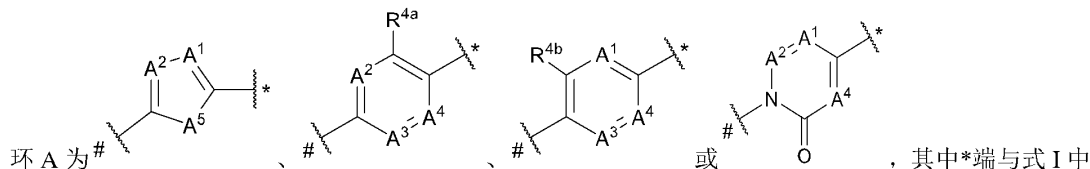
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $-C(O)OR^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5c})C(O)R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-S(O)_2R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})S(O)_2R^{5a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{5a})(R^{5b})$;

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$;

L^1 为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$; 其中, n 为 1、2 或 3; 每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基; 或者, R^a 和 R^b , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基;

R^{3c} 为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$;



的羰基连接, #端与式 I 中的环 B 连接;

每个 A^1 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4a})$;

每个 A^2 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4b})$;

每个 A^3 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4c})$;

每个 A^4 独立地为 CH、N 或 $C(R^{4d})$;

A^5 为 O、S、NH 或 $N(R^{4d})$;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^{8a}$ 、 $-OC(O)R^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{8a}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8c})\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8c})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 N 或 $\text{C}(\text{R}^{2c})$;

R^{2a} 为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{SR}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 。

每个 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{SR}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$;

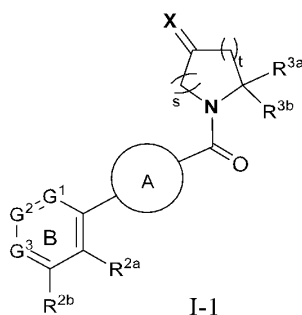
或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中, 所述式 I 化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, s 为 1 且 t 为 1;

$S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$;

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{5c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^1 为 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^1 为甲基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, L^1 为 $[-CH(R^a)]_n$; 其中, n 为 1、2 或 3; R^a 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基任选被一个或多个羟基取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, L^1 为 $[-CH(R^a)]_n$; 其中, n 为 1、2 或 3; R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个羟基取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, n 为 1。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3c} 为 $-OH$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为氢或 C_{1-6} 烷基。

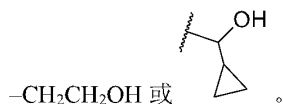
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为氢或甲基。

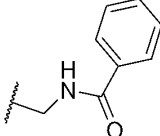
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为氢。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$, L^1 和 R^{3c} 的定义如本公开任一方案中所述。

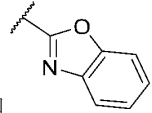
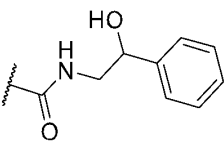
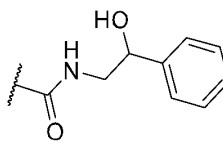
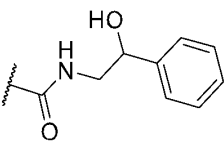
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、



在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为 、、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

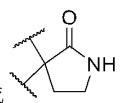
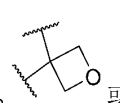
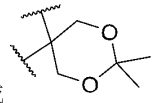
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3b} 为苯并噁唑基 (例如 )、 $-\text{C(O)NHCH}_3$ 、 $-\text{C(O)OCH}_3$ 或 、。例如 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为氢, R^{3b} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为氢, R^{3b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 为甲基, R^{3b} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

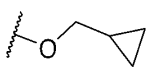
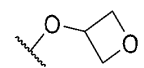
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{3a} 和 R^{3b} 相互连接形成 、 或 。

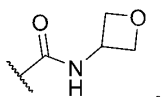
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{SR}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{C(O)R}^{8a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{8a}$ 或 $-\text{C(O)N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{SR}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{C(O)R}^{8a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{8a}$ 或 $-\text{C(O)N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被独立选自羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代。

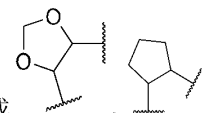
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、、 或

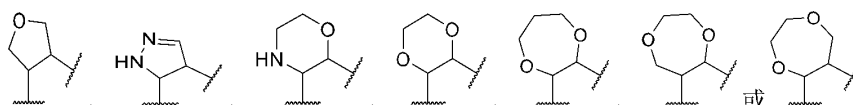


在一些实施方案中，式 I、I-I 的定义中， R^{4a} 和 R^{4b} ，连同连接它们的碳原子，一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基任选被一个或多个前述的取代基（例如 C_{1-6} 烷基、羰基）取代。

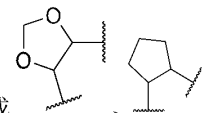
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， R^{4a} 和 R^{4b} ，连同连接它们的碳原子，一起形成 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选被一个或多个前述的取代基（例如 C_{1-6} 烷基、羰基）取代。



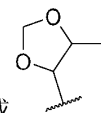
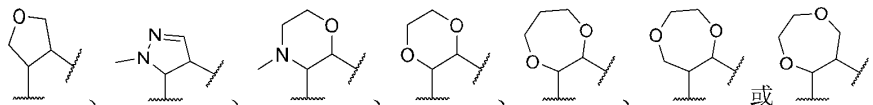
在一些实施方案中,式 I、I-1 的定义中, R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的碳原子一起形成



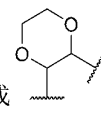
个前述的取代基（例如 C₁₋₆ 烷基、羰基）取代。



在一些实施方案中,式 I、I-1 的定义中, R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的碳原子一起形成



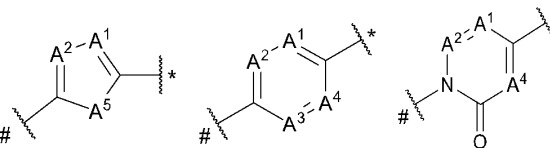
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的碳原子一起形成



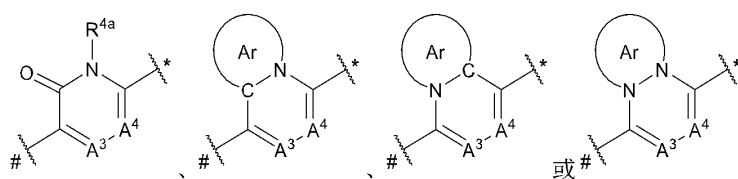
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的碳原子一起形成

在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

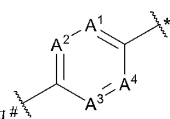
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为氟、氯、甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基，例如氟。

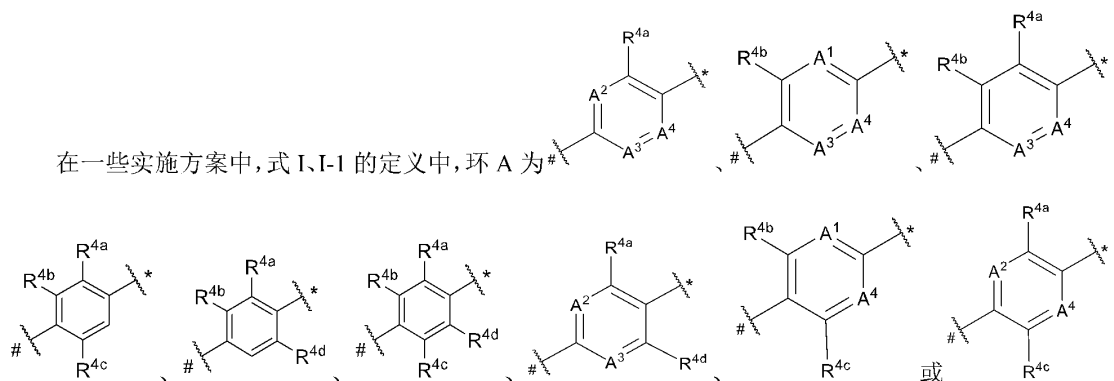


在一些实施方案中,式 I-I-1 的定义中,环 A 为 $\#$

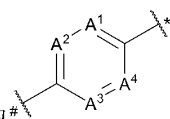


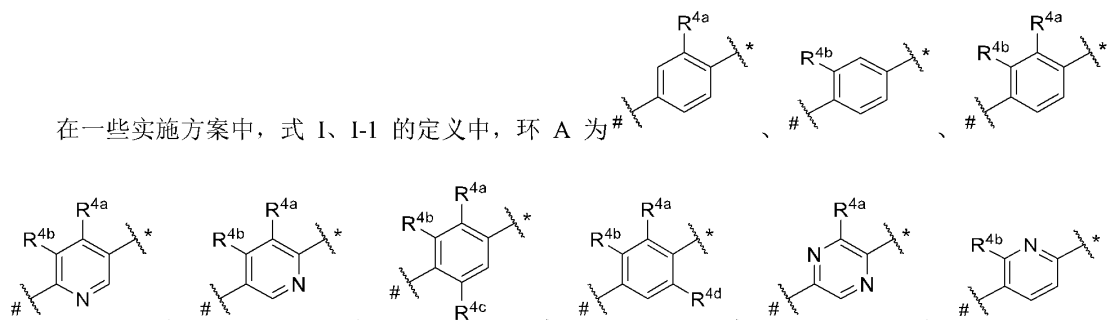
, A¹ 为 CH、N 或 C(R^{4a}), A² 为 CH、N 或 C(R^{4b}), A³ 为 CH、N 或 C(R^{4c}), A⁴ 为 CH、N 或 C(R^{4d}), A⁵ 为 O、S、NH 或 N(R^{4d}), Ar 为 3-8 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基, 其中 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 的定义如本公开任一方案中所述。

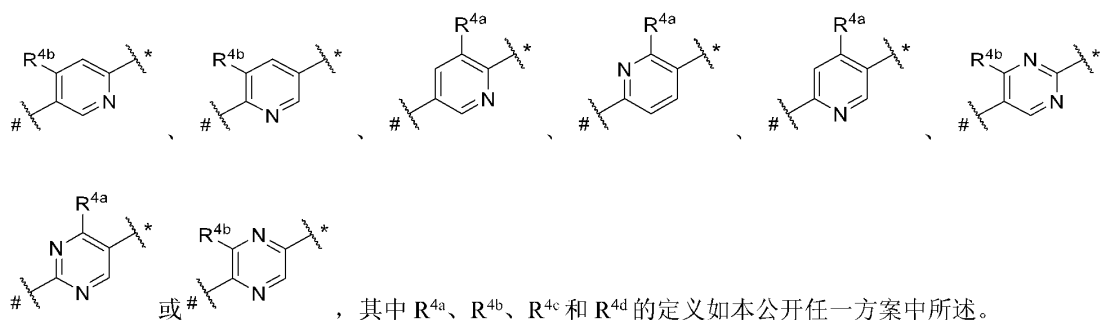
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 A¹ 为 CH、N 或 C(R^{4a}), A² 为 CH、N 或 C(R^{4b}), A³ 为 CH、N 或 C(R^{4c}), A⁴ 为 CH、N 或 C(R^{4d}); R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 的定义如本公开任一方案中所述。

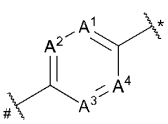


其中 A¹、A²、A³ 和 A⁴ 各自独立地为 CH 或 N, R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 的定义如本公开任一方案中所述。

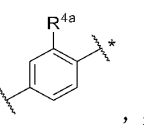
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 A¹ 为 CH 或 C(R^{4a}), A² 为 CH 或 C(R^{4b}), A³ 为 CH 或 C(R^{4c}), A⁴ 为 CH 或 C(R^{4d}); R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 的定义如本公开任一方案中所述。

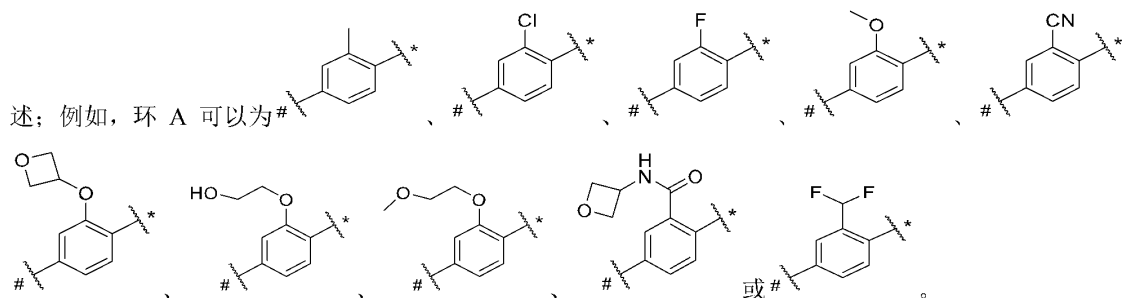


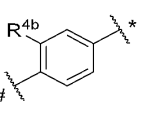


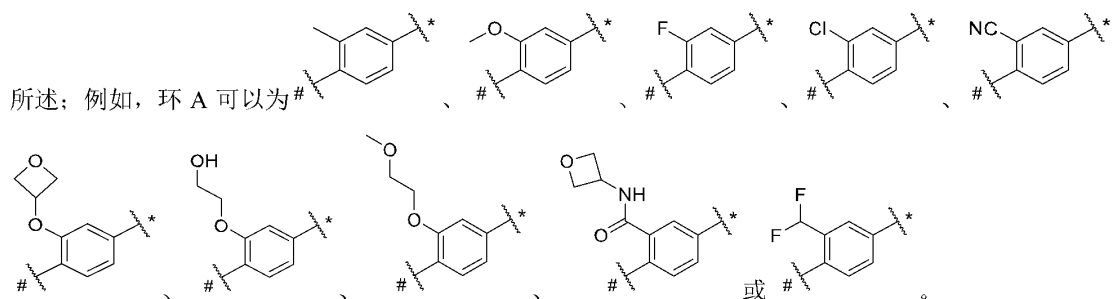
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，环 A 为 ，其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为 CH 或 N。

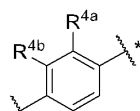


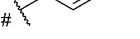
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，环 A 为 ，其中 R^{4a} 的定义如本公开任一方案中所

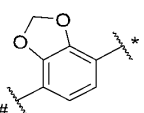
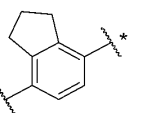
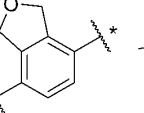
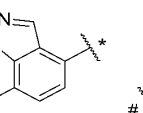
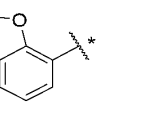


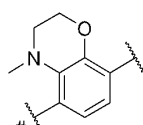
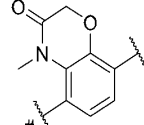
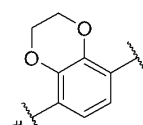
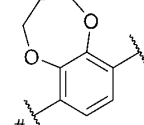
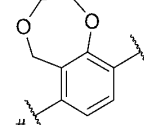
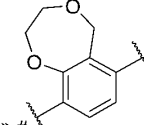
在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中，环 A 为 ，其中 R^{4b} 的定义如本公开任一方案中

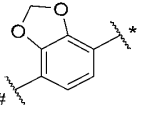


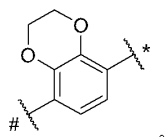


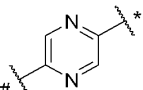
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 R^{4a} 和 R^{4b} 的定义如本公开任一

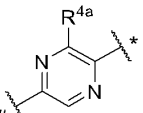
方案中所述; 例如, 环 A 可以为 , , , , ,

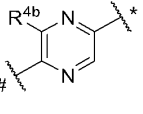
, , , ,  或 。在一些

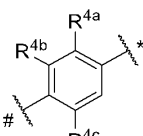
实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为

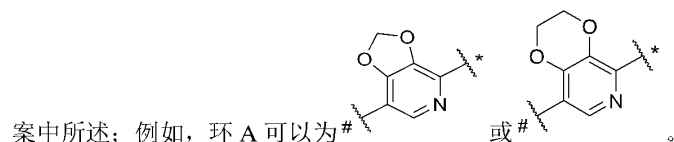
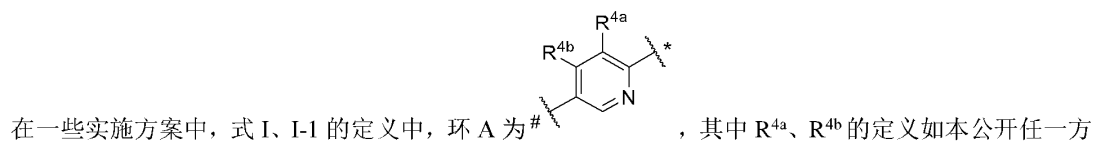
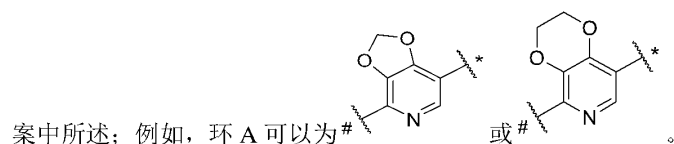
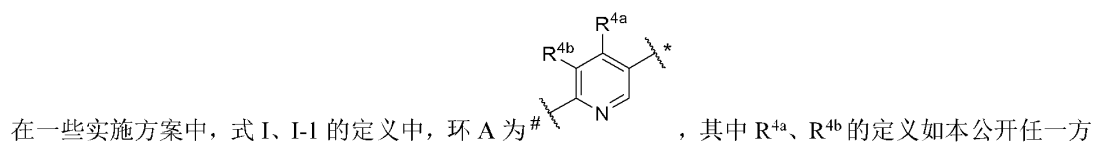
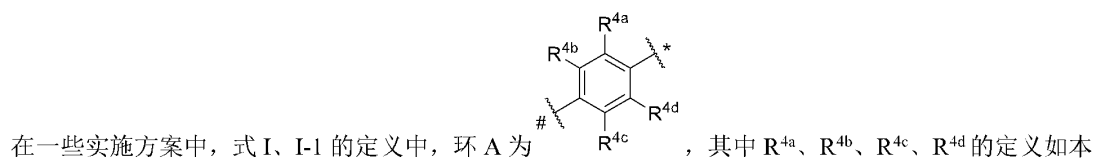
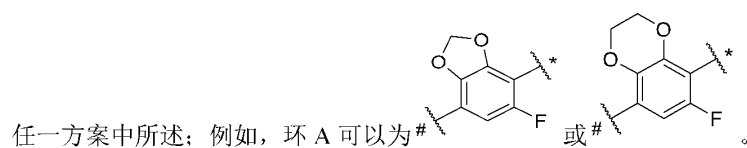
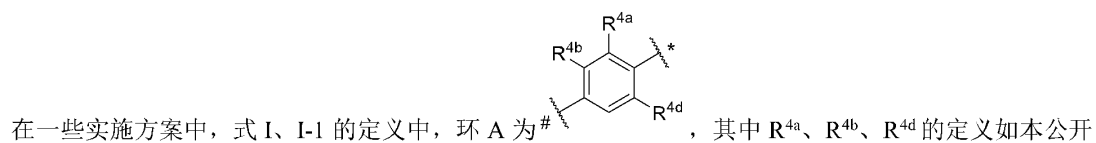
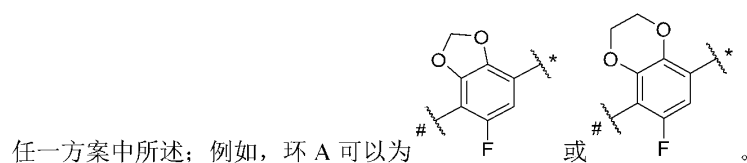


在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 。

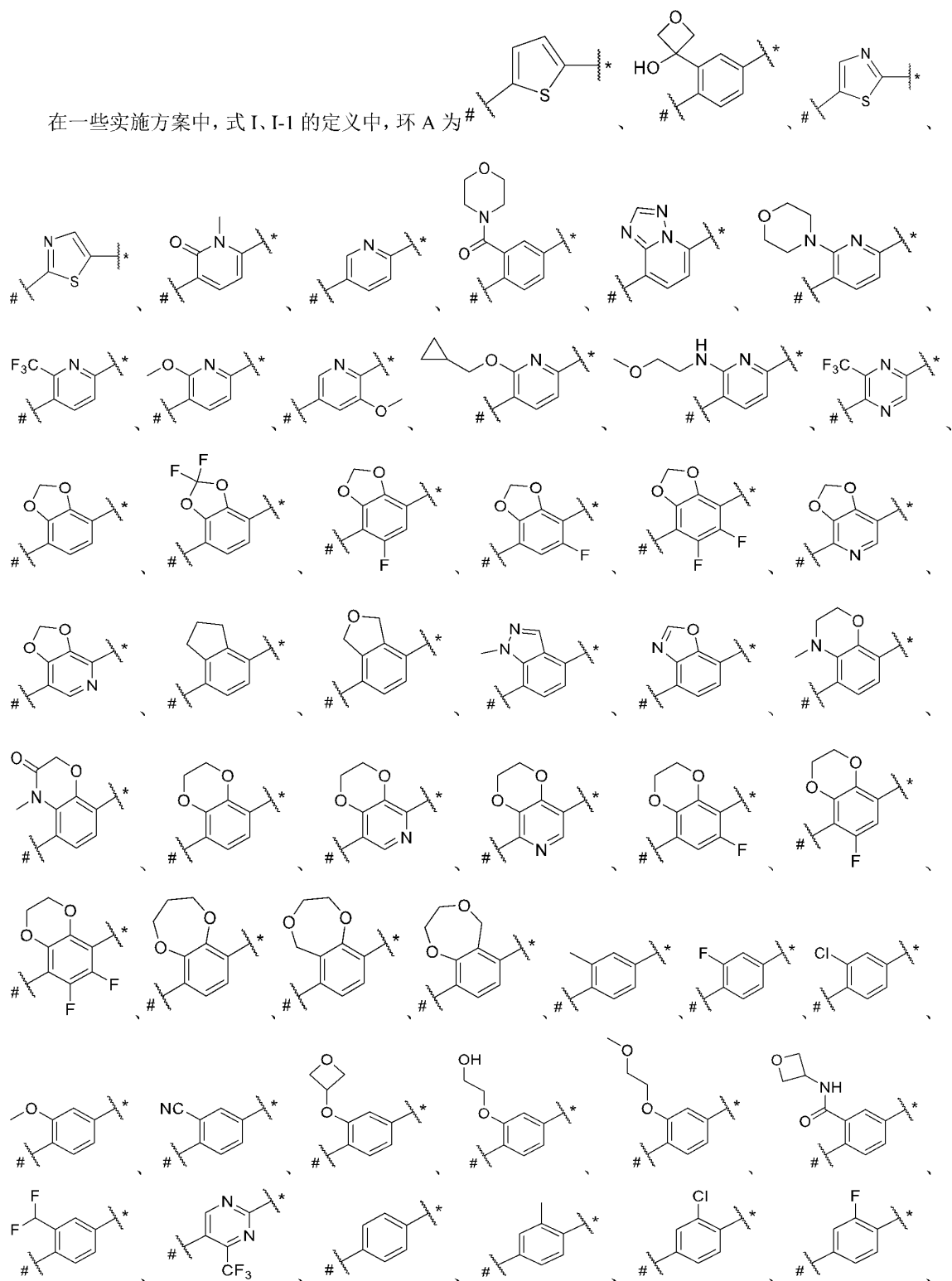
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 R^{4a} 的定义如本公开任一方案中所述。

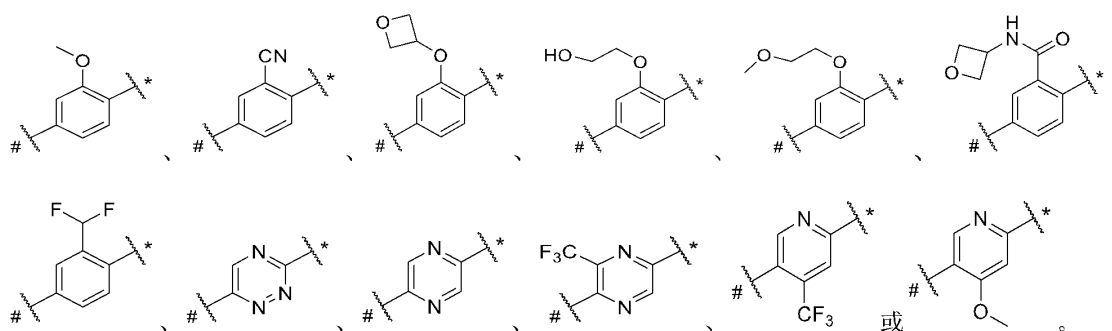
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 R^{4b} 的定义如本公开任一方案中所述。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为 , 其中 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 的定义如本公开



在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 环 A 为:





在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2c} 为氢、卤素或氰基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2c} 为氢、氟或氰基, 例如氢或氟。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^1 为 CH 或 C(F)。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^1 为 CH。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^2 为 CH 或 C(F)。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^2 为 CH。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^3 为 CH、C(F)、C(CN) 或 N, 例如 CH 或 C(F)。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, G^3 为 CH。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{2a} 取代基, 特别是卤素, 甲基等, 能够保持或提高 OTR 靶点活性, 降低 V1a 活性, 从而提高 OTR/V1a 选择性。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯或氰基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为甲基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为二氟甲基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为三氟甲基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为氯。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2a} 为氰基。

在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为氢。

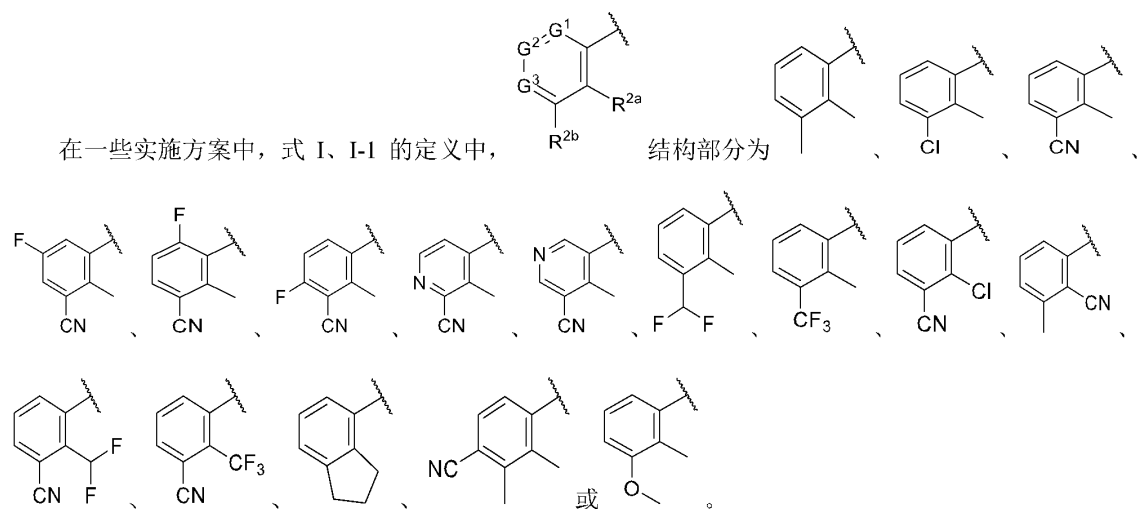
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素。

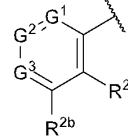
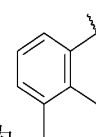
在一些实施方案中, R^{2b} 取代基, 特别是卤素、烷基、烷氧基、氰基等, 能够保持或提高 OTR 靶点活性, 降低 V1a 活性, 从而提高 OTR/V1a 选择性。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为甲基、氰基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或氯。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为甲基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为氰基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为氯。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为三氟甲基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为甲氧基。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 为二氟甲基。

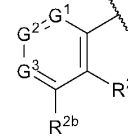
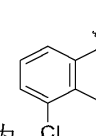
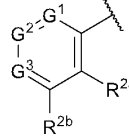
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 和 R^{2a} 的定义为以下组合(i)-(x)中的任一组:

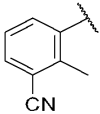
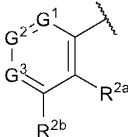
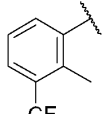
- (i) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为甲基;
- (ii) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为氯;
- (iii) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为氰基;
- (iv) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为二氟甲基;
- (v) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为三氟甲基;
- (vi) R^{2a} 为甲基; R^{2b} 为甲氧基;
- (vii) R^{2a} 为氯; R^{2b} 为氰基;
- (viii) R^{2a} 为氰基; R^{2b} 为甲基;
- (ix) R^{2a} 为二氟甲基; R^{2b} 为氰基;
- (x) R^{2a} 为三氟甲基; R^{2b} 为氰基。

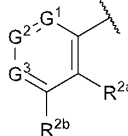
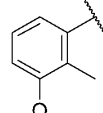
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, R^{2b} 和 R^{2a} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基, 例如环戊基。

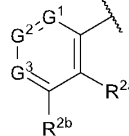
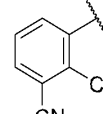
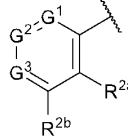


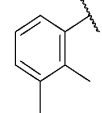
在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中,  结构部分为 。在一些实施方案中, 式 I、

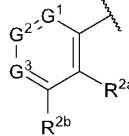
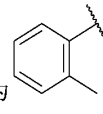
I-1 的定义中,  结构部分为 。在一些实施方案中, 式 I、I-1 的定义中, 

结构部分为 。在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， 结构部分为 。在一

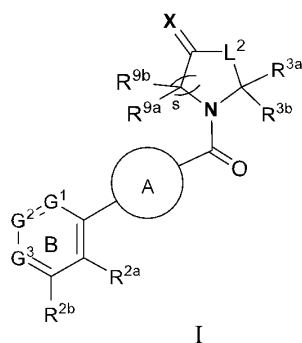
些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， 结构部分为 。在一些实施方案中，式 I、I-1 的

定义中， 结构部分为 。在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， 结构部

分为 。

在一些实施方案中，式 I、I-1 的定义中， 结构部分为 。

在一些实施方案中，提供式 I 所示化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，



I

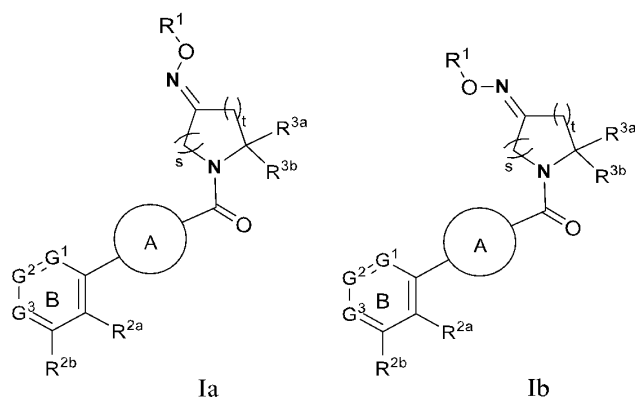
其中，X 为 N-OR¹；

R¹ 为 -CH₃；

R^{3a} 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

R^{3b} 为 -L¹-R^{3c}；

L¹ 独立地为 -[C(R^a)(R^b)]_n-；其中，n 为 1；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、-CH₃；

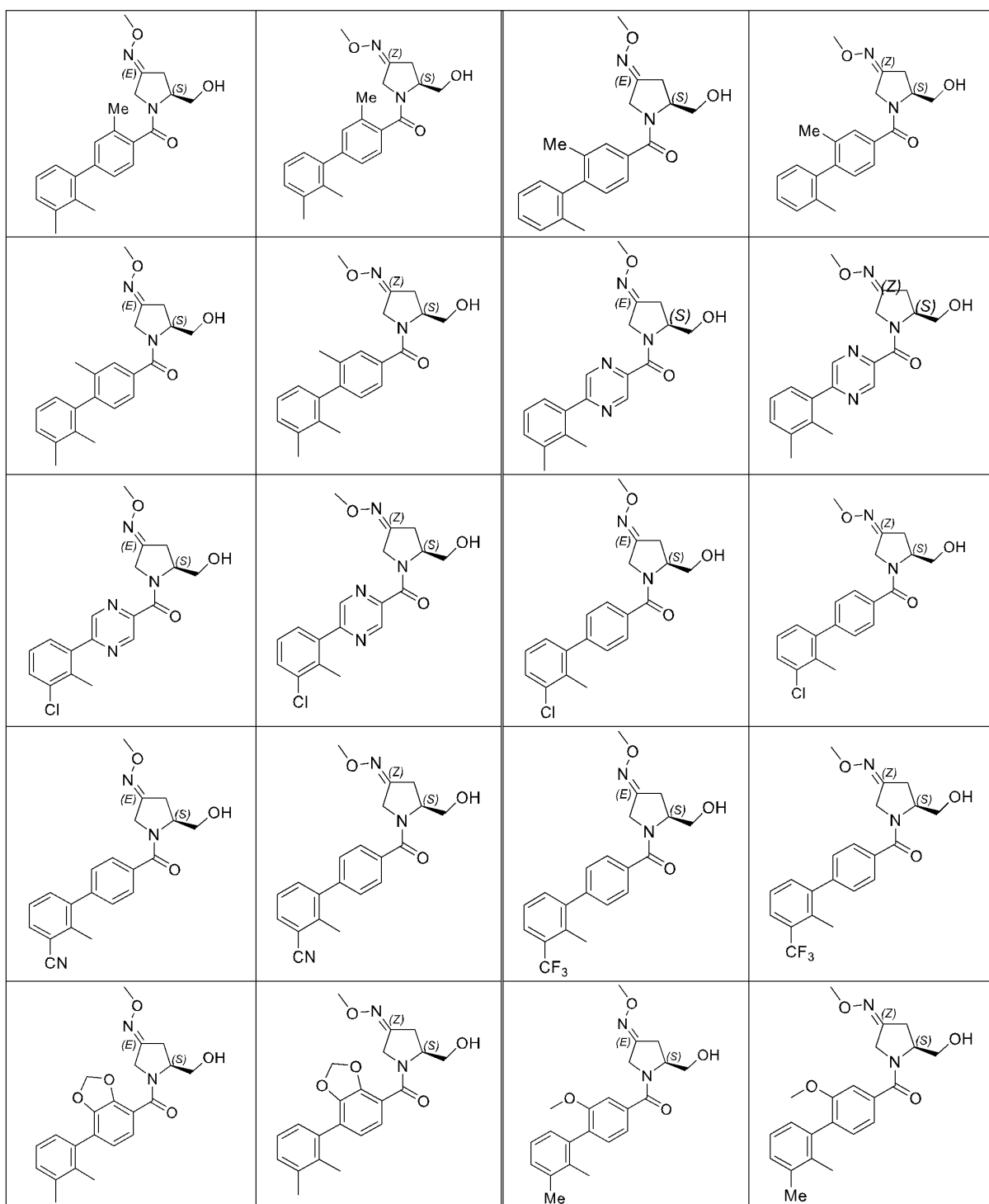


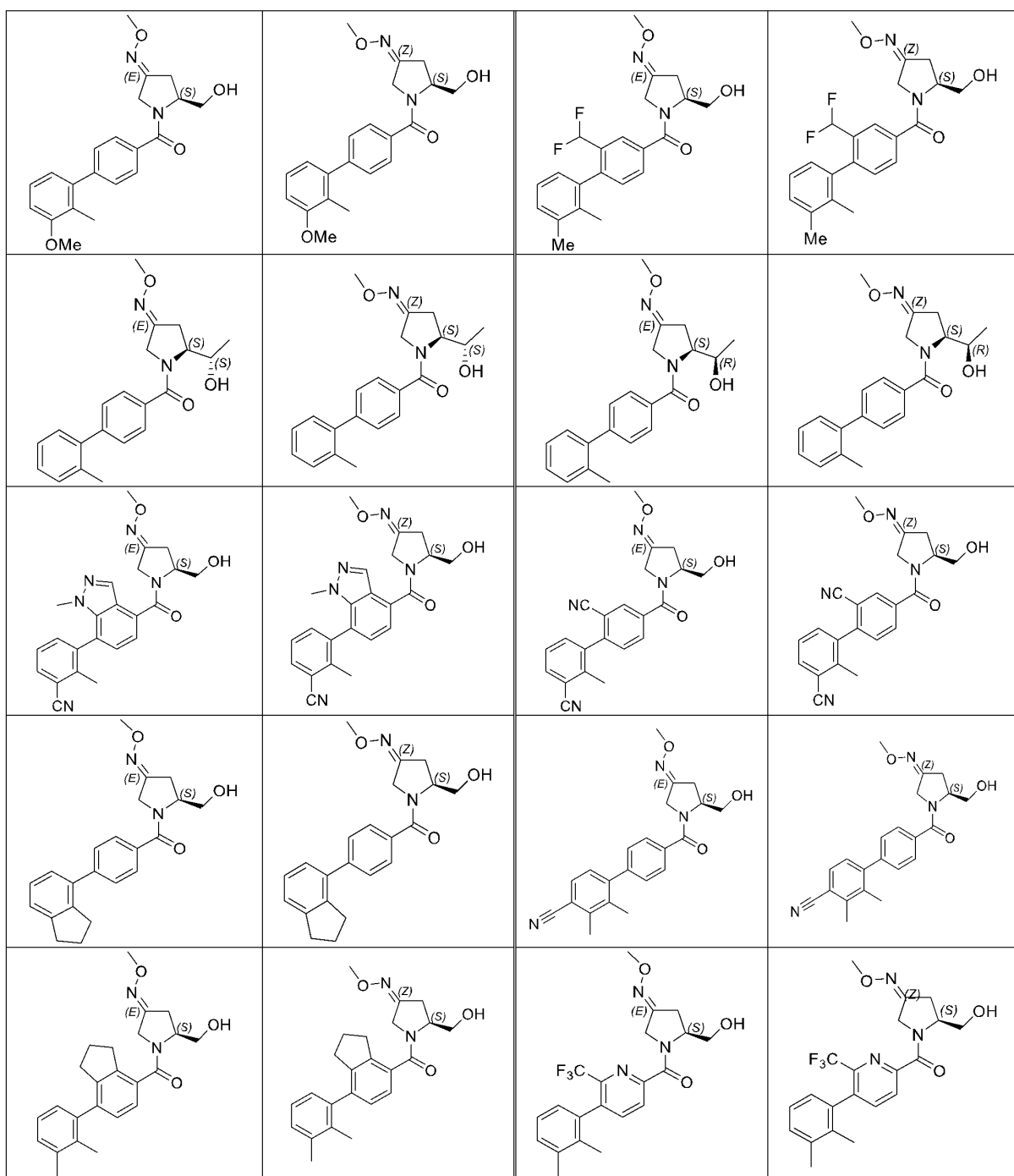
其中， R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 s 、 t 、 G^1 、 G^2 、 G^3 和环A的定义如式I、I-1中所述。

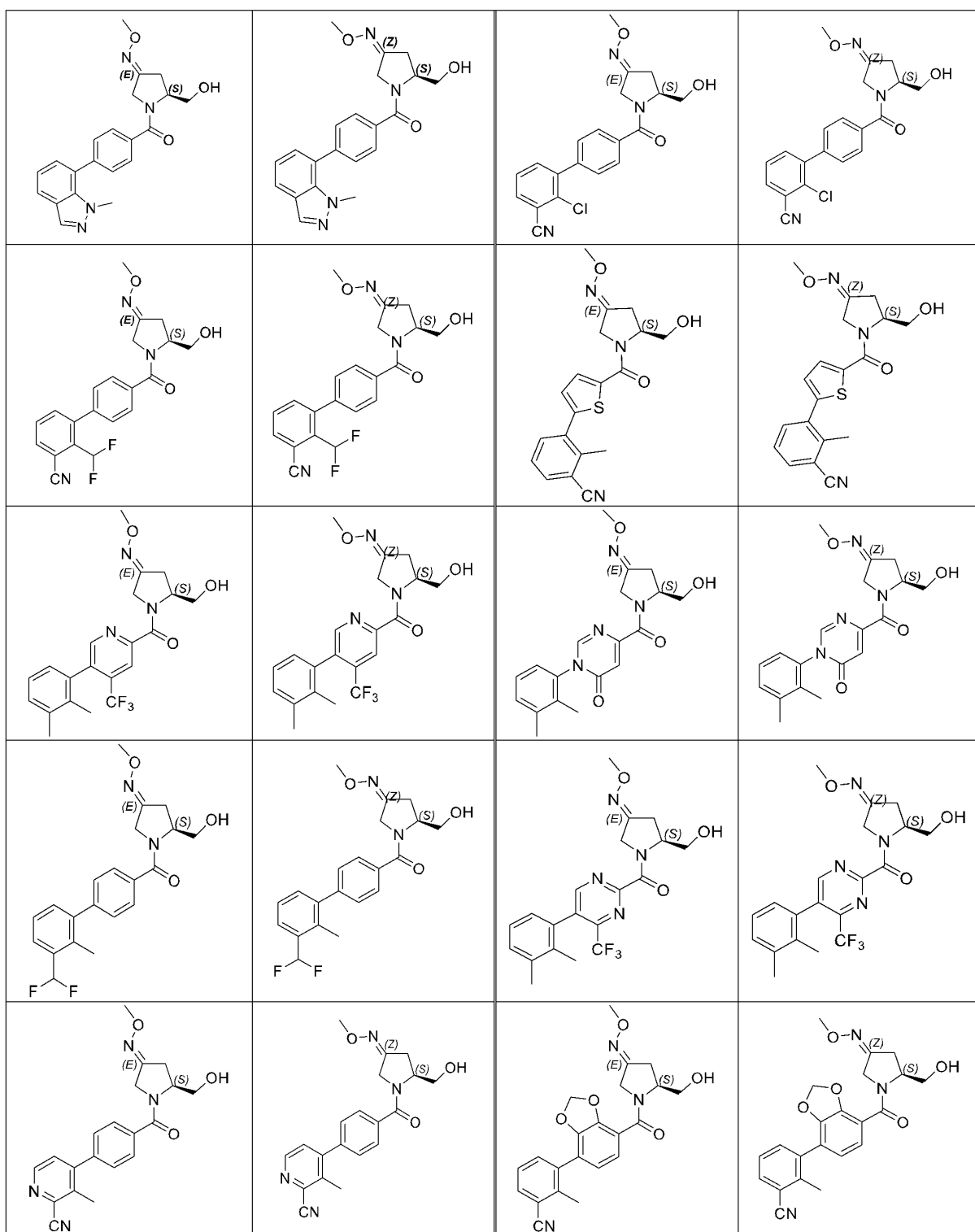
在一些实施方案中，式I、I-1、Ia、Ib中，当 R^{3a} 和 R^{3b} 连接的碳原子为手性碳原子时，其可以为*R*构型、*S*构型或者两者的混合。在一些实施方案中，式I、I-1、Ia、Ib中，当 R^{3a} 和 R^{3b} 连接的碳原子为手性碳原子时，其可以为*S*构型。

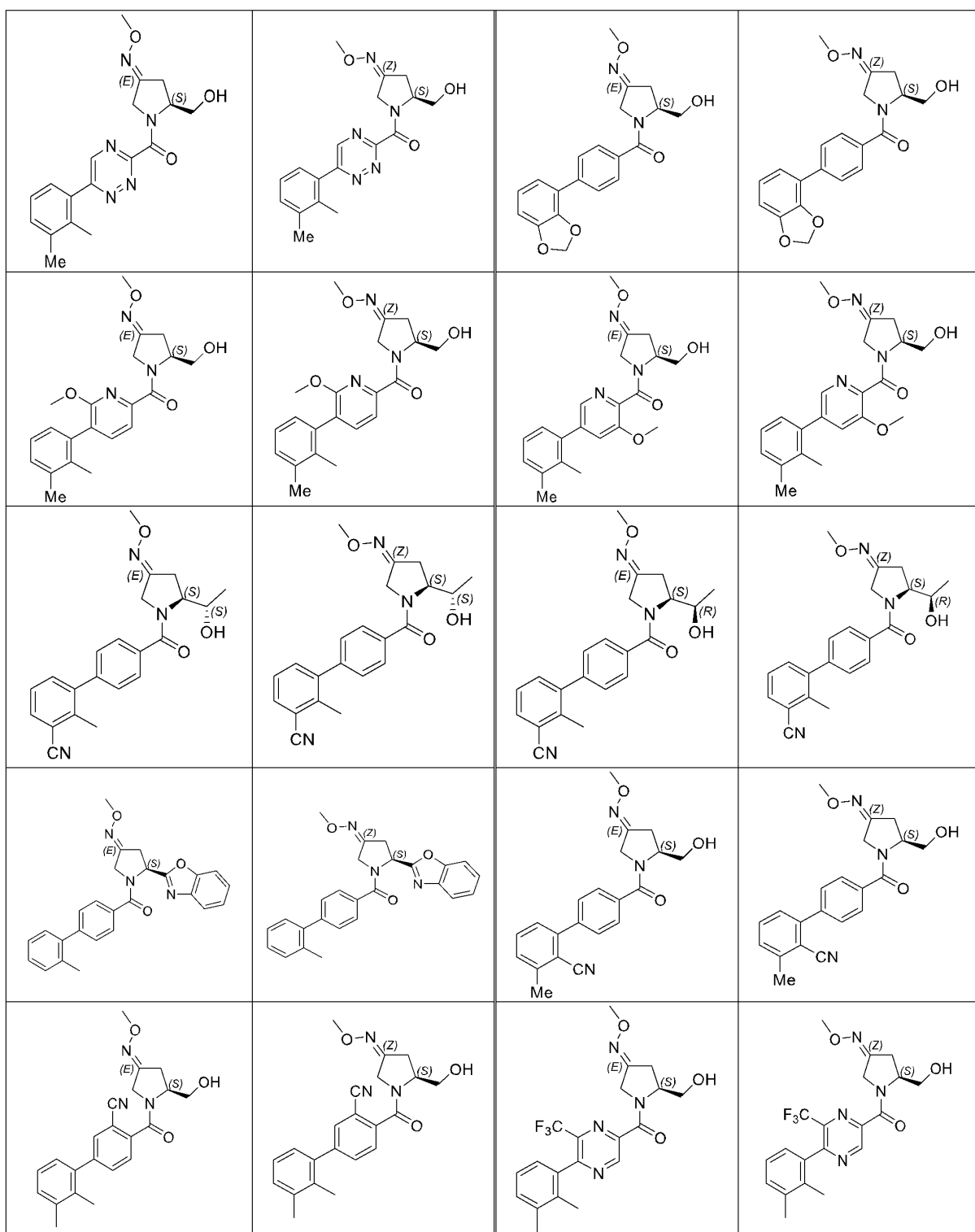
在一些实施方案中，所述化合物为以下任一化合物或其混合物（例如式Ia和其立体异构体式Ib的混合物）：

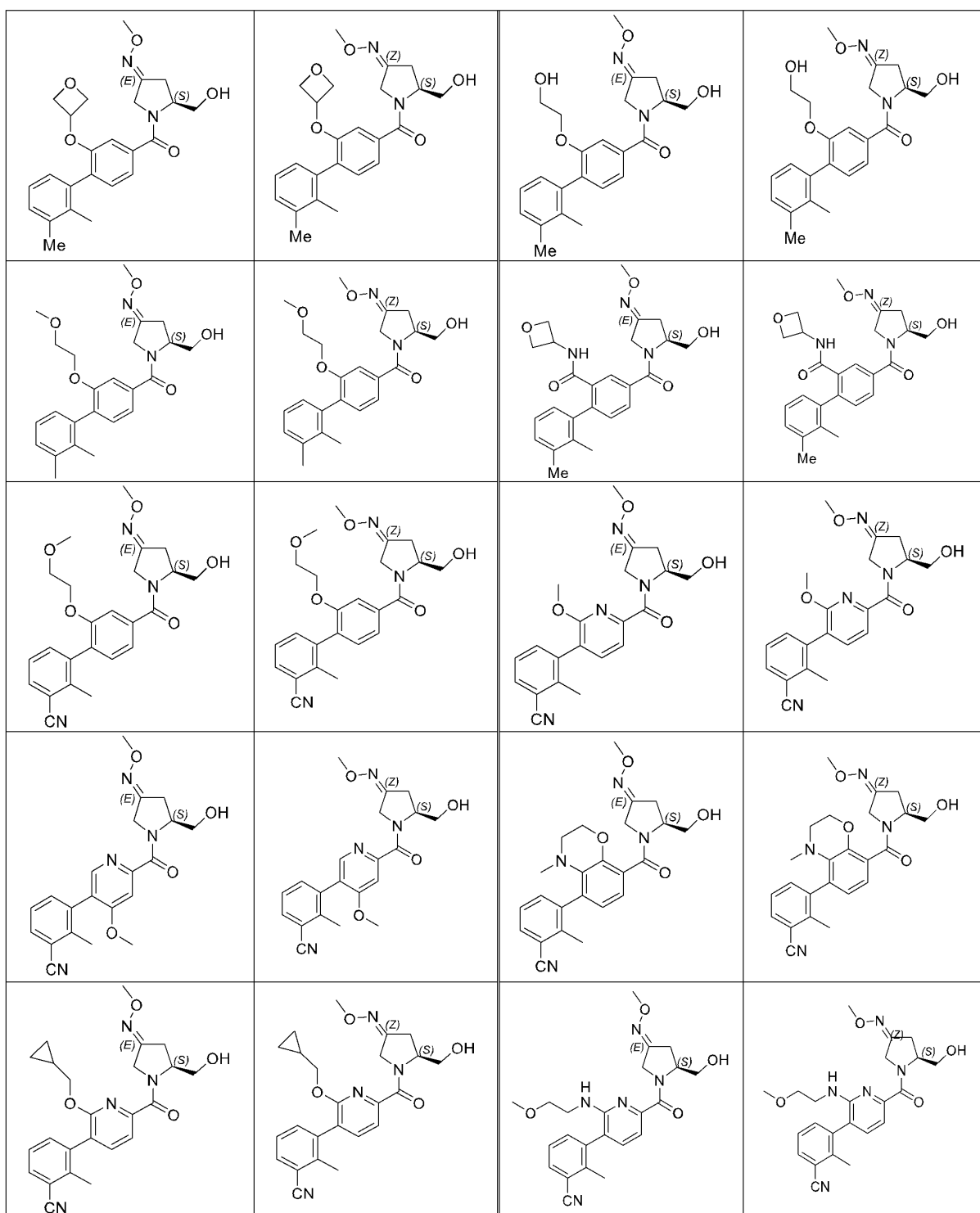
Ia	Ib	Ia	Ib

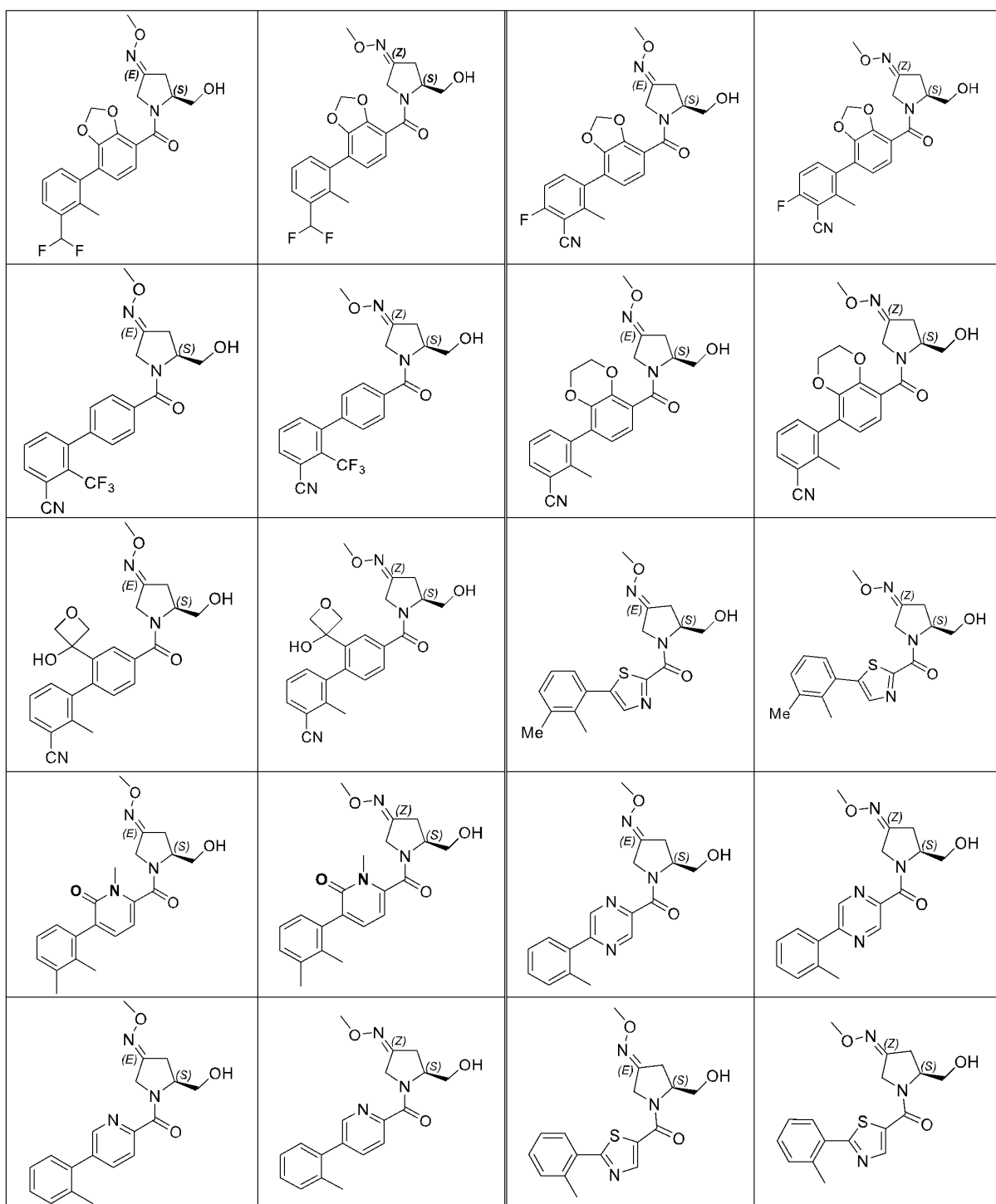


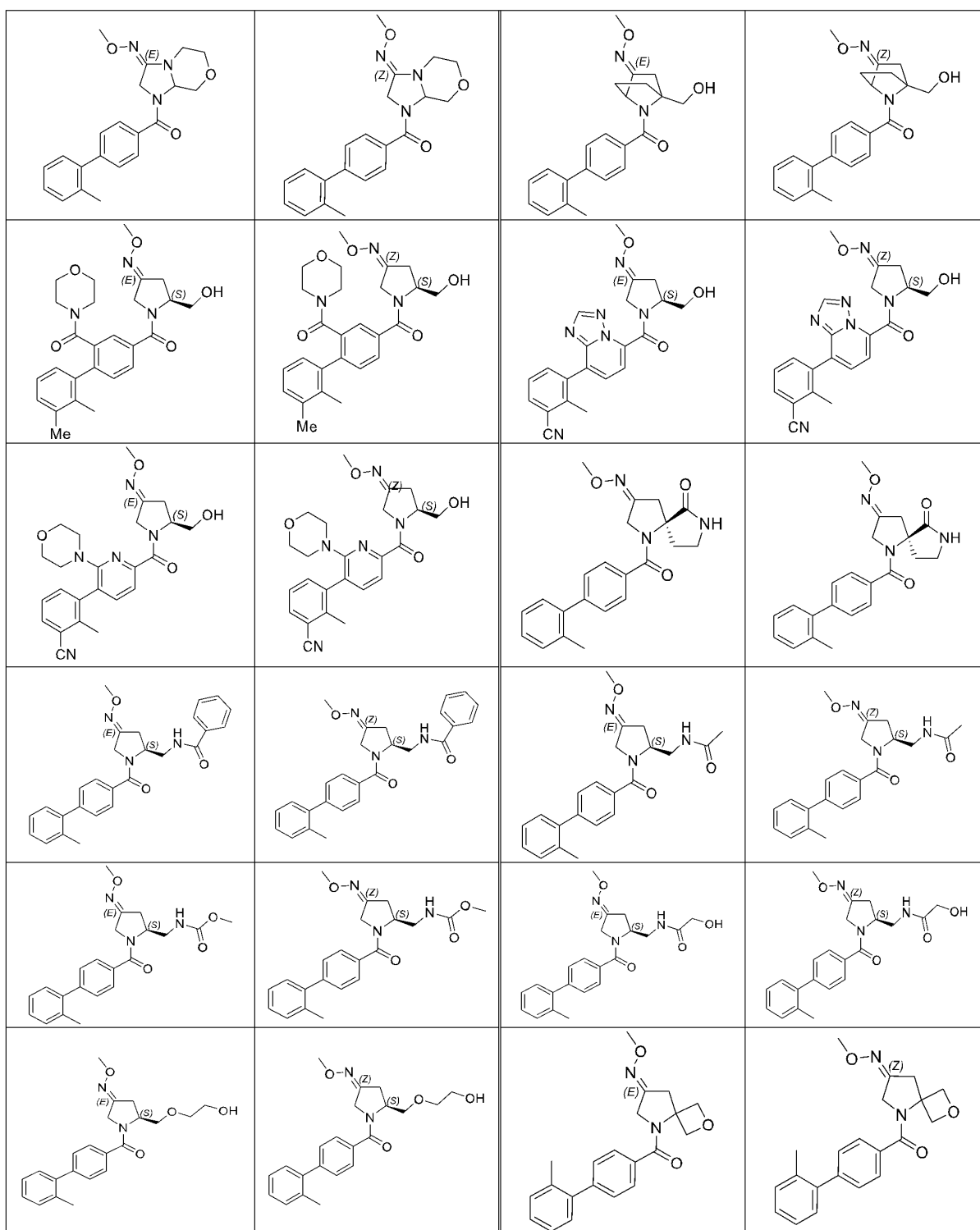


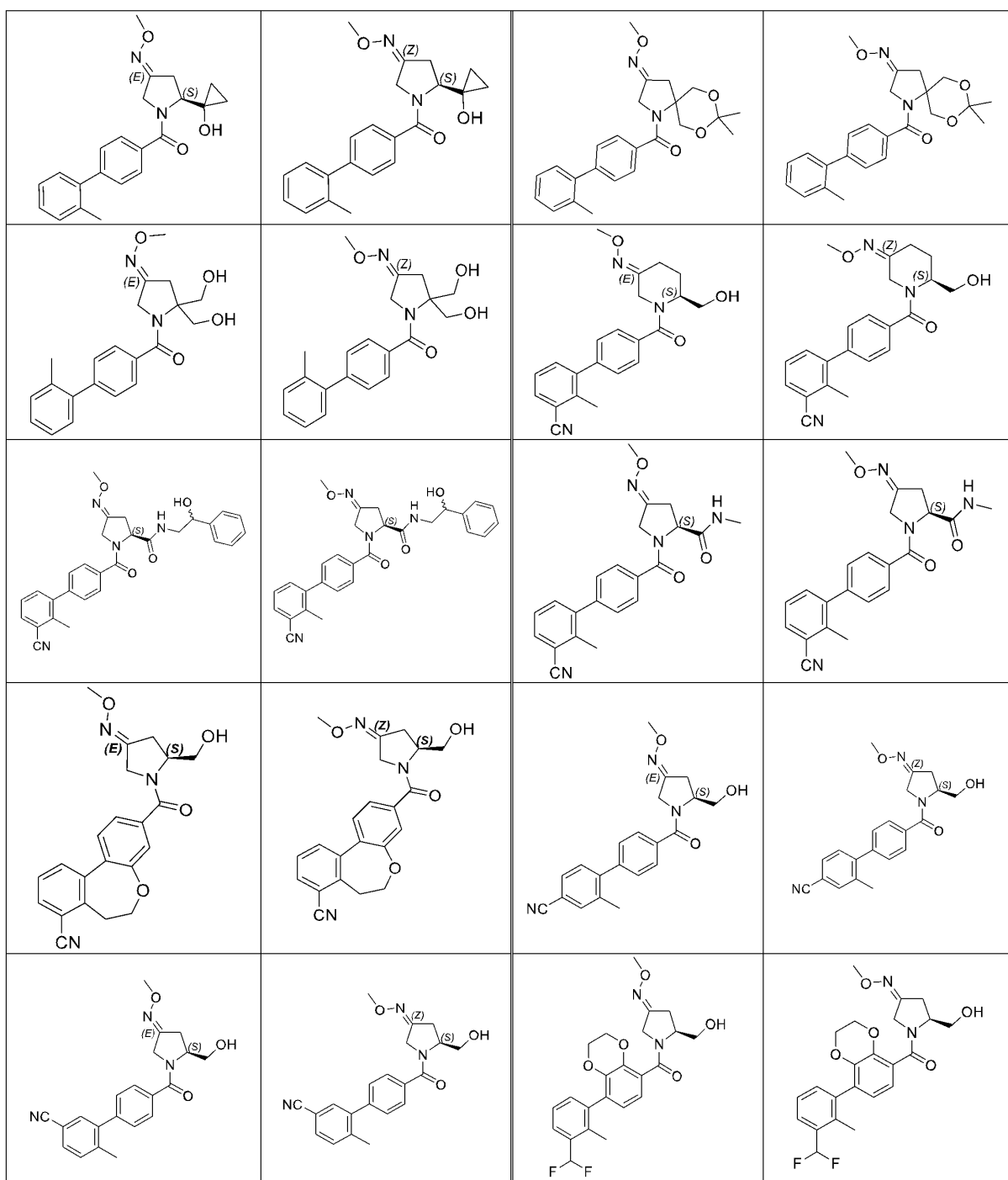


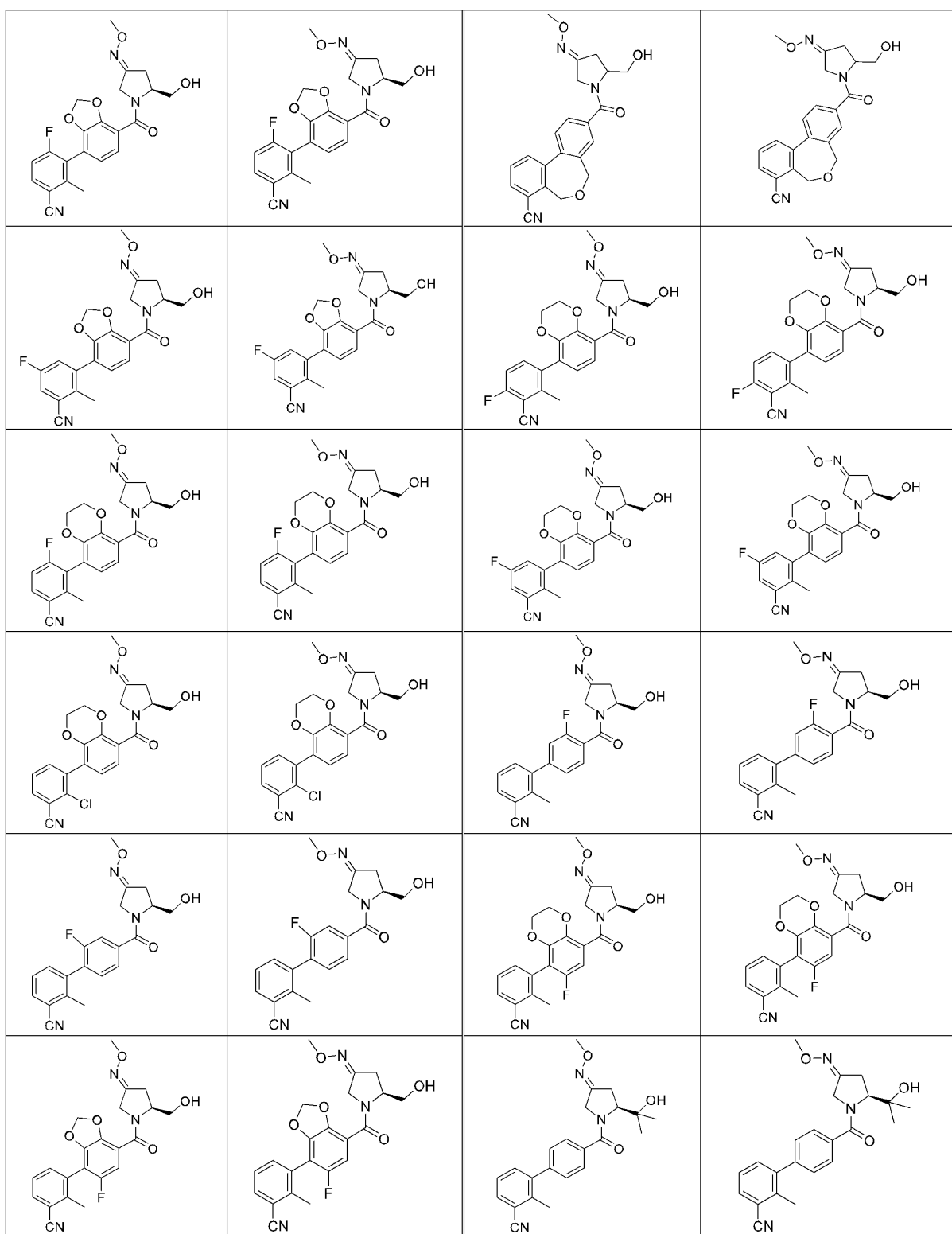


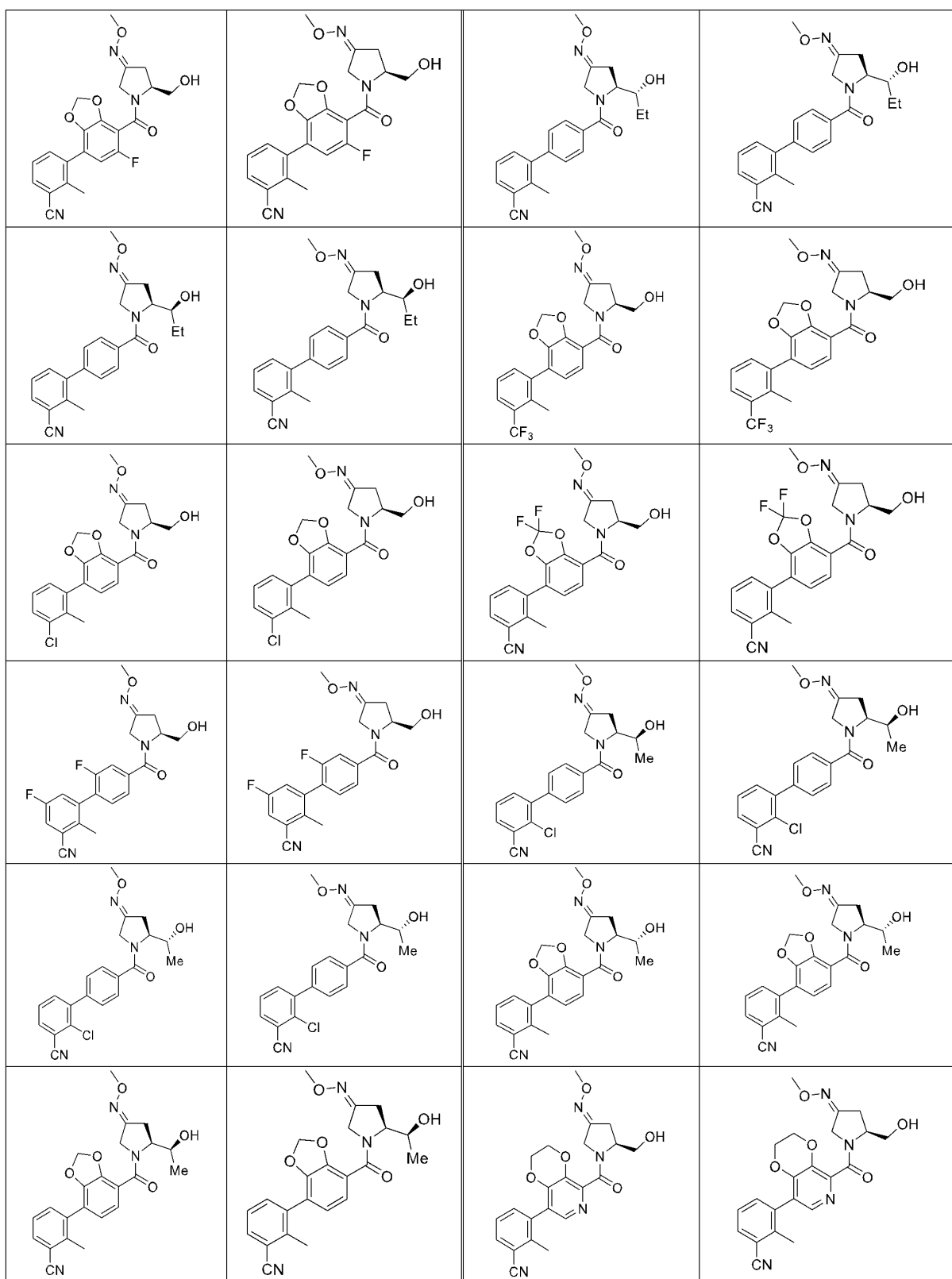


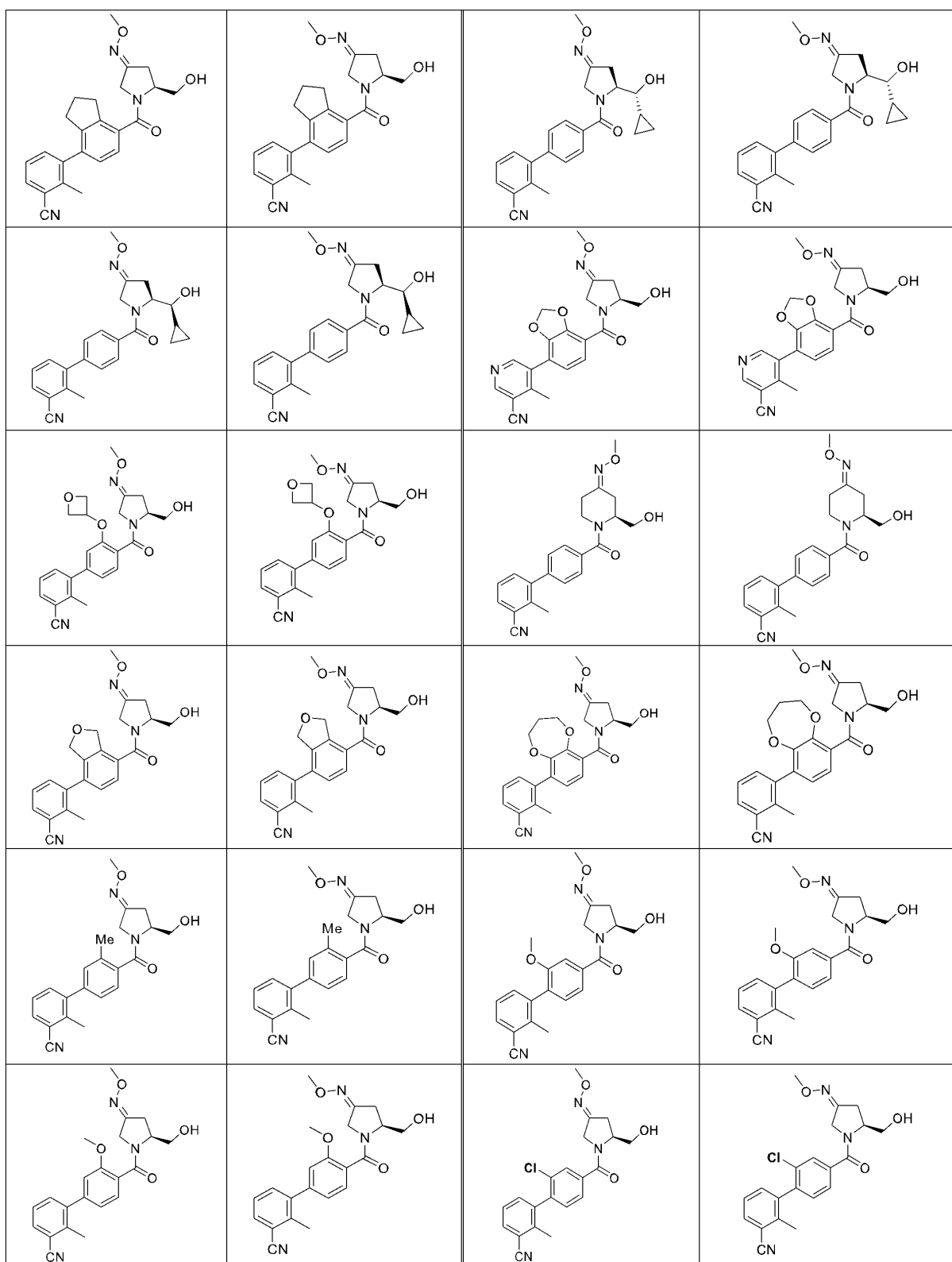


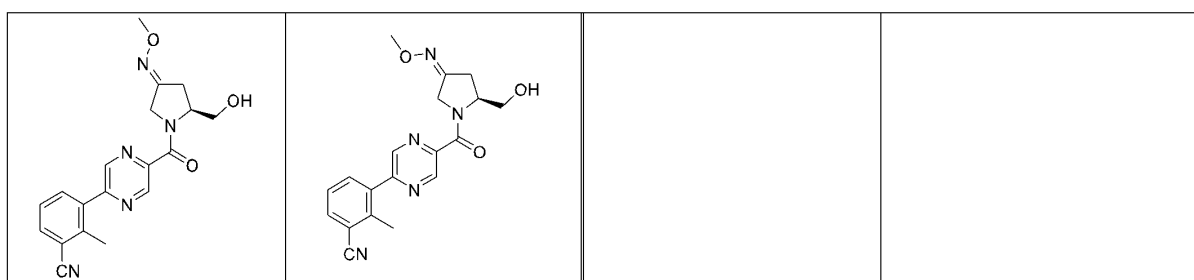










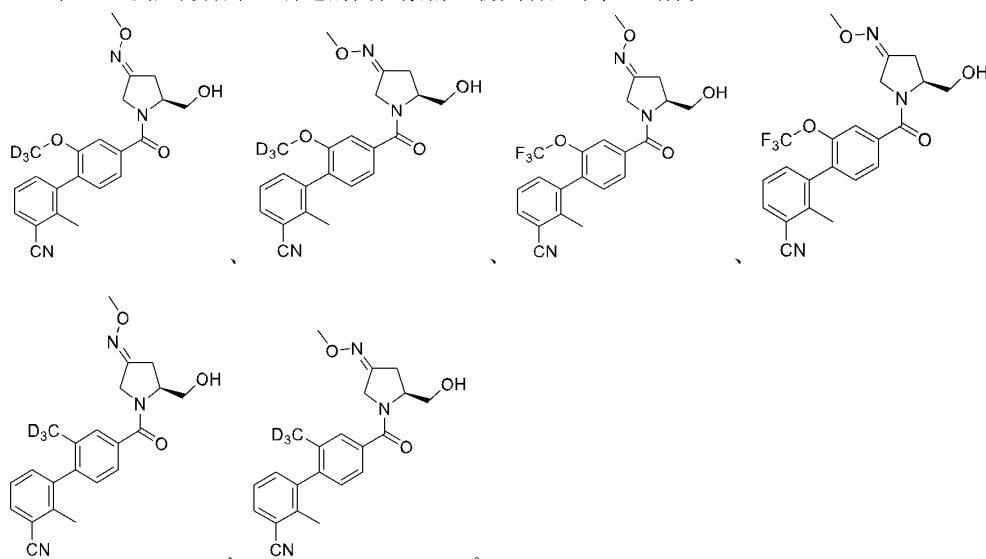


。

在一些实施方案中，式 I、I-1 为式 Ia 和其立体异构体式 Ib 中的催产素受体拮抗活性较佳者、或者所述催产素受体拮抗活性较佳者与另一者的混合物；其中，所述混合物中所述催产素受体拮抗活性较佳者的含量不少于另一者。催产素受体拮抗活性的测定方法是本领域所公知的，例如本文生物测试一中公开的方法。

在一些实施方案中，式 I、I-1 为式 Ia 和其立体异构体式 Ib 中的极性较大者、或者极性较大者与极性较小者的混合物；其中，所述混合物中极性较大者的含量不少于极性较小者。在一些实施方案中，式 I、I-1 为式 Ia 和其立体异构体式 Ib 中的极性较小者、或者极性较小者与极性较大者的混合物；其中，所述混合物中极性较小者的含量不少于极性较大者。两个分子的相对极性大小可通过本领域公知的实验方法进行判断；示例性的方法包括硅胶薄层色谱法、反向 HPLC 等。

在一些实施方案中，所述的同位素衍生物具有如下任一结构：



本公开还提供了一种药物组合物，其包含前述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及药用辅料。

本公开还提供了一种前述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐用作药物的应用。

本公开还提供了一种前述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，或含其的药物组合物在制备催产素受体拮抗剂中的应用。

本公开还提供了一种前述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗已知或可显示抑制催产素会产生有益效应的疾病或病症的药物中的应用。

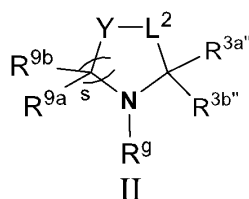
本公开还提供了一种预防和/或治疗已知或可显示抑制催产素会产生有益效应的疾病或病症的方法，所述方法包括向受试者给予有效量的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述疾病或病症为性功能障碍、性欲减退障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性交疼痛障碍、早泄、预产前分娩、分娩并发症、食欲和进食疾病、良性前列腺增生、早产、痛经、充血性心力衰竭、动脉高血压、肝硬化、肾性高血压、高眼压、强迫观念与行为障碍或神经精神疾病。

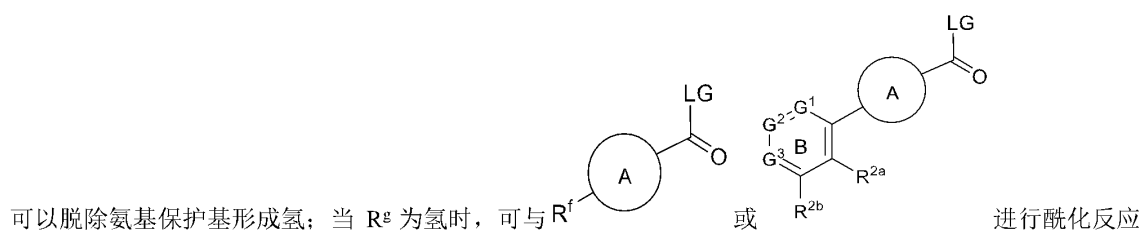
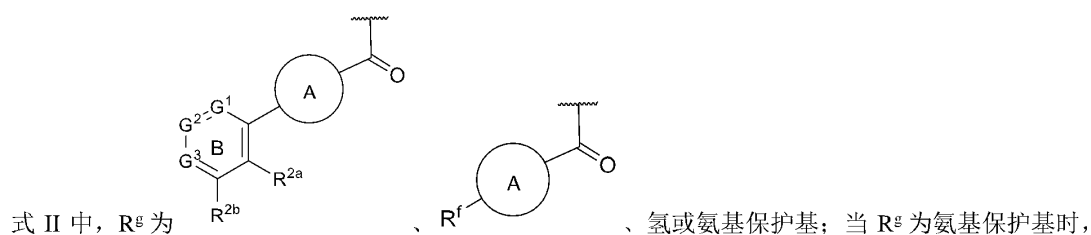
在一些实施方案中，所述疾病或病症为早产。

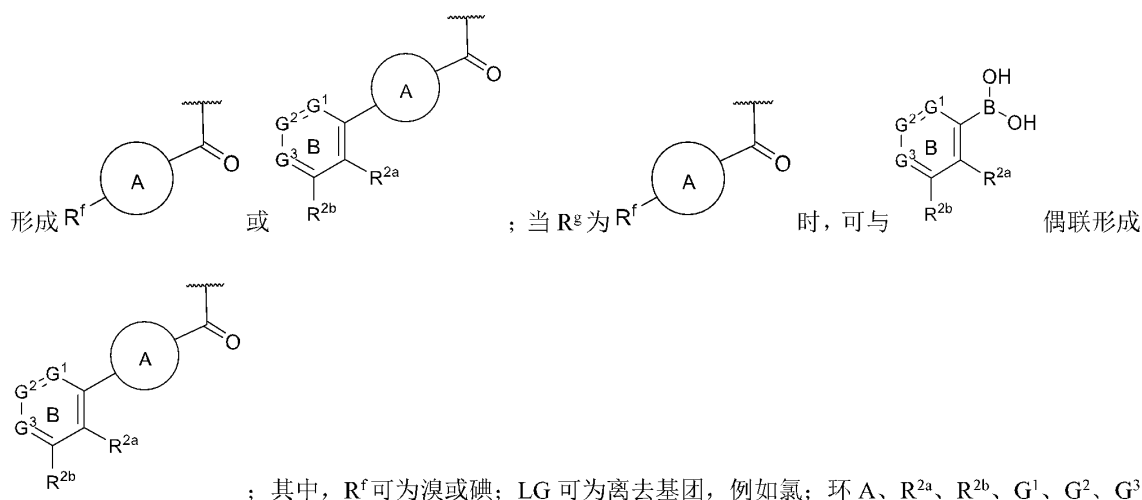
在不违背本领域常识的基础上，上述各实施方案或优选条件，可任意组合，即得本公开各较佳实例。

本公开的式 I 所示化合物可以通过参考实施例的方法和本领域公开的方法来制备。示例性的方法如下所述：



式 II 中，Y 为 CH(OH) 或 C(=N-OR¹)；当 Y 为 CH(OH) 时，可与 NH₂-OR¹ 反应形成 C(=N-OR¹)；其中，s、L²、R^{9a}、R^{9b}、R¹ 的定义如式 I 中所述：





的定义如式 I 中所述;

式 II 中, $R^{3a'}$ 为 R^{3a} 或可以通过本领域已知反应转化为 R^{3a} 的前体基团; 例如, 当 $R^{3a'}$ 为氢时, 可以将式 II 化合物与 C_{1-6} 烷基碘代物或 $I-L^1-R^{3c}$ 反应形成 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$; 其中, R^{3a} 、 L^1 和 R^{3c} 的定义如式 I 中所述;

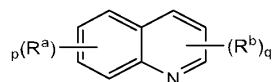
式 II 中, $R^{3b'}$ 为 R^{3b} 或可以通过本领域已知反应转化为 R^{3b} 的前体基团; 例如, 一些实施方案中, $R^{3b'}$ 可以为 $-COOMe$, 其可以被还原为 $-CH_2OH$, $-CH_2OH$ 可以进一步转化为各种基团。

定义和说明

除非另有说明, 本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理解。

当任何变量 (例如 R) 在化合物的结构中出现一次以上时, 该变量在每一种情况下的定义都是相互独立的。例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则该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。

术语“取代”或“取代基”是指基团中的氢原子被指定的基团所代替。当没有指明取代位置时, 取代可以在任何位置, 但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。以



结构为例, 其表示苯环上的氢原子被 p 个 R^a 所取代, 吡啶环上的氢原子被 q 个

R^b 所取代, 每个 R^a 、 R^b 的定义都是相互独立的。当描述某一基团被“一个或多个”所列举的取代基所取代时, 取代基的数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的, 例如取代基的数目可以为 1、2、3 或 4 个。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或状况是可能但不是必需的, 也即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。因此, 术语“任选被取代”是指可以被取代, 也可

以不被取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“氧代基”是指=O。

术语“氨基”是指-NH₂。

术语“羟基”是指-OH。

术语“硝基”是指-NO₂。

术语“氰基”是指-CN。

术语“烷基”是指饱和的直链或支链的一价烃基。本文中的 C₁₋₆ 烷基可以为 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基，其实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

术语“烯基”是指含有至少一个碳碳双键的直链或支链的一价烃基。烯基可以通过其包含的任何碳原子（例如饱和碳原子、双键碳原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 C₂₋₆ 烯基可以为 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烯基，其实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基。

术语“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的直链或支链的一价烃基。炔基可以通过其包含的任何碳原子（例如饱和碳原子、三键碳原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 C₂₋₆ 炔基可以为 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 炔基，其实例包括但不限于乙炔基。

术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基的定义如前所述。本文中的 C₁₋₆ 烷氧基可以为 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷氧基，其实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基和卤素的定义均如前所述。本文中的 C₁₋₆ 卤代烷基可以为卤代 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基，其实例包括但不限于氟代甲基（例如一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基）、氟代乙基（例如 1-氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或五氟乙基）、1-氟-2-氯乙基。在一些实施方案中，所述 C₁₋₆ 卤代烷基是 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 氟代烷基。

术语“卤代烯基”是指被一个或多个卤素取代的烯基，其中烯基和卤素的定义均如前所述。本文中的卤代 C₂₋₆ 烯基可以为卤代 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烯基，其实例包括但不限于 1-氟乙烯基、2-氟乙烯基、1-氟-2-氯乙烯基。在一些实施方案中，所述卤代 C₂₋₆ 烯基为氟代 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烯基。

术语“卤代炔基”是指被一个或多个卤素取代的炔基，其中炔基和卤素的定义均如前所述。本文中的卤代 C₂₋₆ 炔基可以为卤代 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 炔基。在一些实施方案中，所述卤代 C₂₋₆ 炔基为氟代 C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 炔基。

术语“羟烷基”是指被一个或多个羟基取代的烷基，其中烷基的定义均如前所述。本文中的 C₁₋₆ 羟烷基可以为一个或多个羟基取代的 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷基，其实例包括但不限于羟甲基、羟乙基。

术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基和卤素的定义均如前所述。本文中的卤代 C₁₋₆ 烷氧基可以为卤代 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷氧基，其实例包括但不限于三氟甲氧基。在一些实施方案中，所述卤代 C₁₋₆ 烷氧基为氟代 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 烷氧基。

术语“环烷基”是指饱和的单环或多环（例如稠环、螺环或桥环）的环状烃基。本文中的 C₃₋₈ 环烷基可以为 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ 或 C₈ 环烷基，例如 C₃ 单环环烷基、C₄ 单环环烷基、C₅ 单环或多环环烷基、C₆ 单环或多环环烷基、C₇ 单环或多环环烷基或 C₈ 单环或多环环烷基，其实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“环烯基”是指含有至少一个碳碳双键的非芳香性的单环或多环（例如稠环、螺环或桥环）的环状烃基。环烯基可以通过环上的任何原子（例如饱和碳原子、双键碳原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 C₃₋₈ 环烯基可以为 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ 或 C₈ 环烯基，例如 C₃ 单环环烯基、C₄ 单环环烯基、C₅ 单环或多环环烯基、C₆ 单环或多环环烯基、C₇ 单环或多环环烯基、C₈ 单环或多环环烯基，其实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基。

术语“杂环烷基”是指由碳原子和至少一个杂原子形成的饱和的单环或多环（例如并环、螺环或桥环）环状基团。在一些实施方案中，所述杂环烷基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S。杂环烷基可以通过环上的任何原子（例如碳原子、杂原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 3-8 元杂环烷基可以为 3、4、5、6、7 或 8 元杂环烷基，例如 3 元单环杂环烷基、4 元单环杂环烷基、5 元单环或多环杂环烷基、6 元单环或多环杂环烷基、7 元单环或多环杂环烷基、8 元单环或多环杂环烷基，其实例包括但不限于氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基。

术语“杂环烯基”是指由碳原子和至少一个杂原子形成的、含有至少一个双键的非芳香性的单环或多环（例如并环、螺环或桥环）环状基团；所述双键两端连接的原子可以是碳原子，也可以是杂原子。在一些实施方案中，所述杂环烯基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S。杂环烯基可以通过环上的任何原子（例如饱和碳原子、双键碳原子、杂原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 3-8 元杂环烯基可以为 3、4、5、6、7 或 8 元杂环烯基，例如 3 元单环杂环烯基、4 元单环杂环烯基、5 元单环或多环杂环烯基、6 元单环或多环杂环烯基、7 元单环或多环杂环烯基、8 元单环或多环杂环烯基，其实例包括但不限于二氧杂环戊烯基、二氧杂环己烯基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基。

术语“杂芳基”是指由碳原子和至少一个杂原子形成的芳香性的单环或稠环基团。在一些实施方案中，所述杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S。杂芳基可以通过环上的任何原子（例如碳原子、杂原子）与其他结构连接，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。本文中的 5-6

元杂芳基可以为 5 元杂芳基或 6 元杂芳基，其实例包括但不限于吡咯基（例如吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基）、呋喃基（例如呋喃-2-基、呋喃-3-基）、噻吩基（例如噻吩-2-基、噻吩-3-基）、噁唑基（例如噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基）、异噁唑基（例如异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基）、噻唑基（例如噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基）、异噻唑基（例如异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基）、吡唑基（例如吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基）、咪唑基（例如咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基）、噁二唑基（例如 1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基）、噻二唑基（例如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基）、吡啶基（例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基）、嘧啶基（例如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-6-基）、吡嗪基（例如吡嗪-2-基、吡嗪-3-基）。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱形成的盐。当本公开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药学上可接受的碱与这类化合物的游离形式接触的方式获得碱加成盐。当本公开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药学上可接受的酸与这类化合物的游离形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“同位素衍生物”是指化合物中的原子被其同位素原子代替后形成的衍生物。可以掺入本公开化合物中的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素（例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl ）。同位素衍生物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。在一些实施方案中，所述同位素衍生物为氘代物，例如化合物中的 1、2、3、4、5 或 6 个氢原子被氘代替形成的氘代物。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓疾病或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“有效量”是指在给予受试者时足以有效治疗或预防本文所述的疾病或病症的本公开化合物的量。有效量将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“受试者”是指即将或已经接受了化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动物为优，人类最优。

除非另有说明，本公开的化合物或同位素衍生物的各种异构体或其混合物形式，例如互变异构体、立体异构体（例如几何异构体或旋光异构体）或者它们的任意混合物（例如外消旋混合物），均包括在本发明的范围之内。旋光异构体可以是对映异构体、非对映异构体。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富

集，还可以通过与其它手性化合物成键或成盐等方式进行手性拆分获得。上文中所涉及的立体异构体混合物（例如 *E* 和 *Z* 异构体混合物、*R* 和 *S* 异构体混合物）中，各立体异构体所占比例可以在 5%-95%（例如 10%-90%、20%-80%、30%-70%、40%-60%、50%）的范围内。

本公开的化合物、同位素衍生物、药学上可接受的盐的各种存在形式，包括各种固体和其混合物形式，例如晶型、无定型、溶剂合物（例如水合物）或者它们的任意混合物，均包括在本发明的范围内。

有益效果

1. 本发明提供的式 I 化合物具有改善的 OTR 拮抗活性。
2. 本发明提供的式 I 化合物还具更低的 V1aR 的拮抗活性，并具备改善的 OTR/V1a 靶点选择性。
3. 本发明提供的式 I 化合物具有改善的暴露量 AUC、半衰期 $T_{1/2}$ 和清除率 Cl。
4. 本发明提供的式 I 化合物在口服给药后表现出较低的脑组织分布比例，降低了大脑中 OTR 拮抗靶产生的风险。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

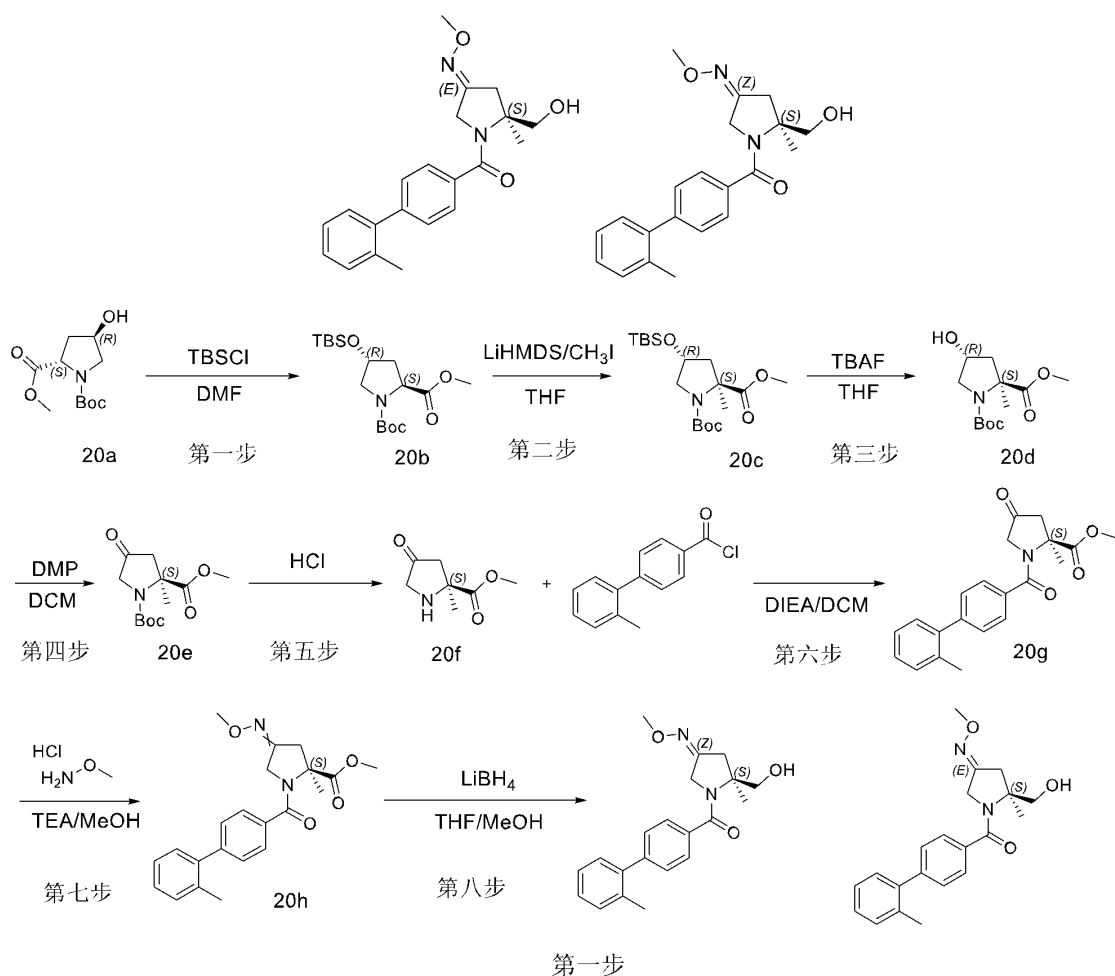
实施例中的原料和试剂均是已知且市售可得的，或者可以按照本领域已知的方法来合成。

以下实施例中，PE 表示石油醚；EA 表示乙酸乙酯；DMF 表示 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 表示二甲基亚砜；DCM 表示二氯甲烷；THF 表示四氢呋喃；TEA 表示三乙胺；Pd(dppf)Cl₂ 表示 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)；DIEA、DIPEA 表示 *N,N*-二异丙基乙胺；HATU 表示 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐；DAST 表示三氟化二乙基氨基硫；EDCI 表示 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；DMAP 表示 4-二甲氨基吡啶；TsOH 表示对甲苯磺酸；Pd(PPh₃)₄ 表示四(三苯基膦)钯；Pd(dtbpf)Cl₂ 表示 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯；Tf₂O 表示三氟甲磺酸酐；DPPF 表示 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁；Boc₂O 表示二碳酸二叔丁酯；TFA 表示三氟乙酸；ACN 表示乙腈；*t*-BuONO 表示亚硝酸叔丁酯；DPPP 表示 1,3-双(二苯基膦)丙烷；BF₃·Et₂O 表示三氟化硼乙醚络合物；*t*-BuOH 表示叔丁醇；DMP 表示 Dess-Martin 氧化剂；BTC 表示双(三氯甲基)碳酸酯；CDI 表示 *N,N'*-羰基二咪唑；TBSCl 表示叔丁基二甲基甲硅烷氯化物；LiHMDS 表示双(三甲基硅基)氨基锂；DEAD 表示偶氮二甲酸二乙酯；PPTS 表示 4-甲基苯磺酸吡啶-1-鎓；DMK 表示丙酮；NMP 表示 *N*-甲基吡咯烷酮；Prep-TLC 表示制备薄层层析；HPLC 表示高效液相色谱；rt 表示室温（20-30°C）。

实施例 C0020&C0021

(*S,E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S*, *Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



1-(叔丁基)2-甲基(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 20b

N-Boc-反式-4-羟基-*L*-脯氨酸甲酯 20a (15 g, 61.16 mmol) 溶于 DMF (200 mL) 中, 加入咪唑 (20.82 g, 305.80 mmol), 叔丁基二甲基氯硅烷 (27.65 g, 183.48 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 有机相分别用 1N HCl (100 mL), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20:1~10:1) 得到 20b (14 g, 收率: 60.5%)。

MS *m/z* (ESI): 260.1 [M+1-Boc]⁺。

第二步

1-(叔丁基)2-甲基(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 20c

将 20b (14 g, 36.99 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 在 -15°C 下滴加双三甲基硅基胺基锂 (11.14 g,

66.8 mmol), 在-15°C反应一小时, 然后-15°C下加入碘甲烷 (9.45 g, 66.8 mmol)。室温下反应 16 小时, 反应完毕, 反应液中加入饱和氯化铵溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3), 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=50:1~30:1) 得到 20c (2.7 g, 收率: 18.6%)。

MS m/z (ESI): 374.1 $[M+1]^+$ 。

第三步

1-(叔丁基)2-甲基(2*S*,4*R*)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 20d

将 20c (3.2 g, 8.57 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (3.36 g, 12.86 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 将反应液浓缩除去四氢呋喃, 然后向残余物中加入乙酸乙酯 (50 mL), 水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10:1~5:1) 得到产物 20d (1.6 g, 收率: 68.4%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.13-5.10 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.58 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 17.7 Hz, 9H)。

第四步

1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯 20e

将 20d (1.6 g, 6.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂(3.92 g, 9.25 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL), 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 2), 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (30 mL), 饱和食盐水洗涤 (30 mL)。硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=30:1~10:1) 得到 20e (1.2 g, 收率: 71.8%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.78 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

第五步

(*S*)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯 20f

将 20e (0.3 g, 1.11 mmol) 溶于 4N 盐酸/二氧六环 (10 mL) 中室温下反应 30 分钟。反应完毕, 蒸除溶剂, 得到 20f (0.18 g, 收率: 98.22%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (brs, 1H), 3.95-3.76 (m, 5H), 3.03 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.80-2.75 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H)。

第六步

(*S*)-2-甲基-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯 20g

将 20f (0.18 g, 1.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 4-(2-甲基苯基)苯甲酰氯 (0.38 g, 1.64 mmol),

三乙胺 (0.33 g, 3.27 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 向反应中加入水 (10 mL), 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 Pre-TLC 纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到 20g (0.3 g, 收率: 74.5%)。

MS m/z (ESI): 374.1 $[M+Na]^+$ 。

第七步

(*S, EZ*)-4-(甲氧基亚氨基)-2-甲基-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 20h

将 20g (0.30 g, 0.81 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 加入甲氧胺盐酸盐 (0.23 g, 2.83 mmol), 三乙胺 (0.20 g, 2.03 mmol), 60°C 下反应 16 小时。反应完毕, 浓缩反应液除去甲醇, 向残余物中加入乙酸乙酯 (20 mL), 用水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 饱和氯化钠洗涤一次 (10 mL)。硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 Pre-TLC 纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到 20h (0.2 g, 收率: 61.6%)。

MS m/z (ESI): 381.1 $[M+1]^+$ 。

第八步

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

将 20h (0.20 g, 0.50 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中, 冷却至 0°C, 氮气保护下加入硼氢化锂 (0.23 mL, 2.0 mmol), 室温反应 16 小时。加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Pre-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 C0021 (R_f =0.5) 和粗品大极性异构体 C0020 (R_f =0.4), 再将粗品通过 HPLC 制备纯化冻干后得到大极性 C0020 (11.27 mg, 收率: 6.3%) 和小极性 C0021 (7.80 mg, 收率: 4.3%)。

C0020: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 5.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

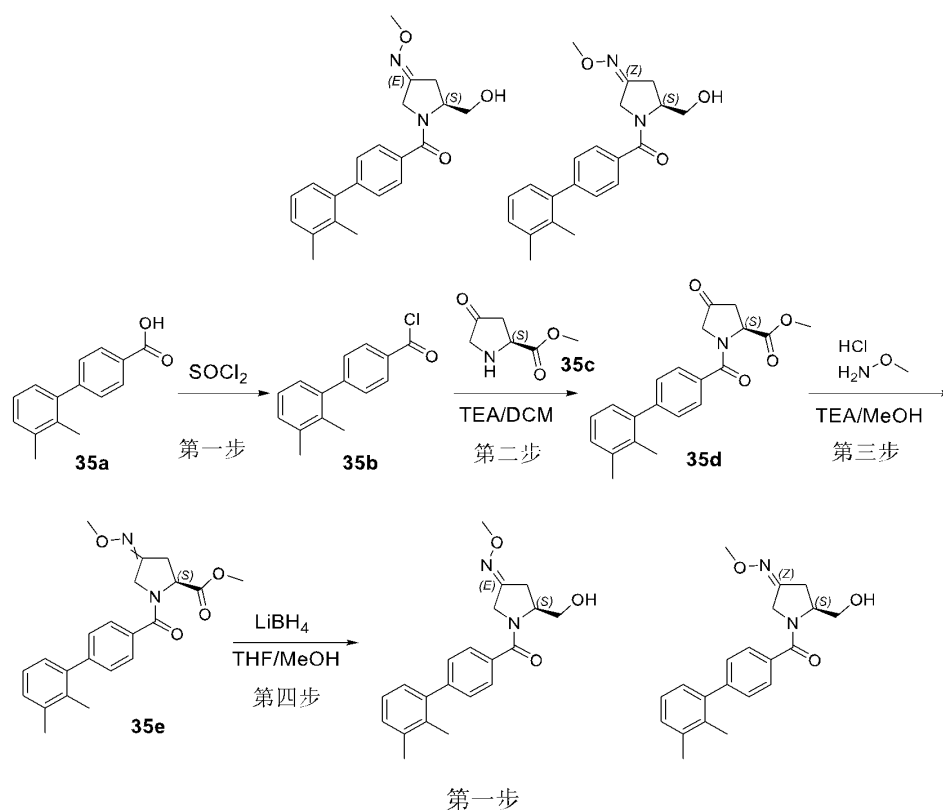
C0021: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 5.12 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.22-4.05 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.00 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

实施例 C0035 & C0036

(*S, E*)-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-碳酰氯 35b

将 35a (1.35 g, 5.37 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应三小时。反应结束后直接旋干, 无需后处理得到粗产物 35b (1.31 g, 收率: 89.7%)。

第二步

(S)-甲基 1-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-氧代吡咯烷-2-羧酸酯 35d

将 35b (1.31 g, 5.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0°C 下加入三乙胺 (2.10 g, 20.79 mmol) 和 35c (0.85 g, 5.94 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 将反应液浓缩除去二氯甲烷, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1~3:1) 得到产物 35d (900 mg, 收率: 38.4%)。

MS m/z (ESI): 351.8 $[M+1]^+$ 。

第三步

(S,EZ)-甲基 1-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-2-羧酸酯 35e

将 35d (0.9 g, 2.56 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 室温下加入甲氧胺盐酸盐 (0.43 g, 5.12 mmol) 和三乙胺 (0.65 g, 6.40 mmol), 50°C 下反应 18 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1~3:1) 得到产物 35e (0.9 g, 收率: 83.1%)。

MS m/z (ESI): 380.8 $[M+1]^+$ 。

第四步

(*S,Z*)-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,E*)-(2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 35e (120 mg, 0.30 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中, 冷却至 0°C, 氮气保护下加入硼氢化锂 (0.32 mL, 0.64 mmol), 室温反应 2 小时。加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得小极性异构体粗品 C0035 (*R_f*=0.5) 和大极性异构体粗品 C0036 (*R_f*=0.4), 粗品 C0035 经 HPLC 制备纯化冻干后得 C0035 (10 mg, 收率: 9.3%)。粗品 C0036 经 HPLC (FA) 制备纯化冻干后得 C0036 (15 mg, 收率: 14.1%)。

C0035: ESI-MS: *m/z*= 353.1 [*M*+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.76-4.01 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.71-3.57 (m, 1H), 2.88(s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

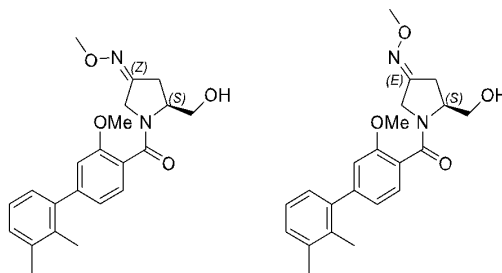
C0036: ESI-MS: *m/z*= 353.1 [*M*+1]⁺。

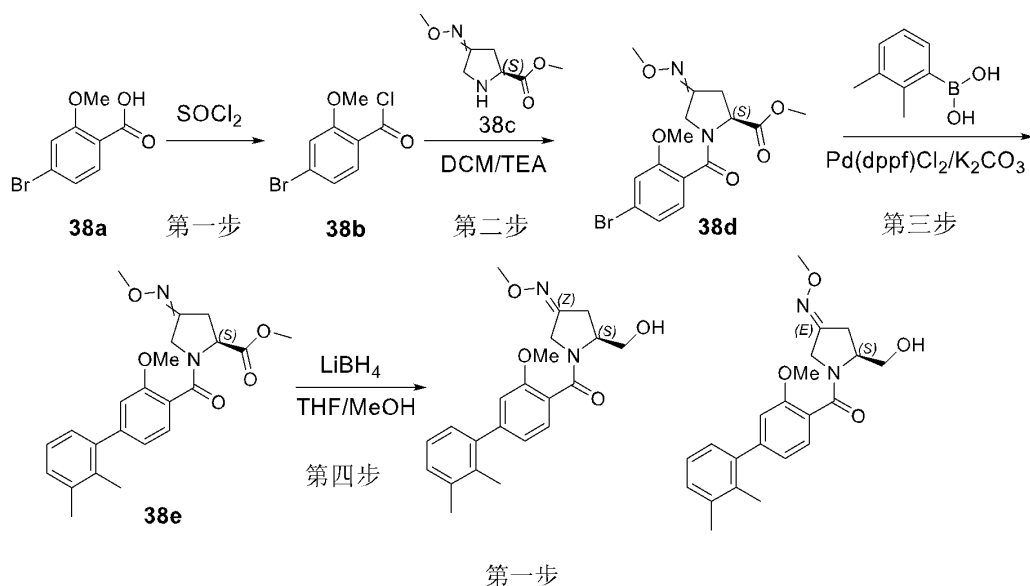
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.79-4.10 (m, 3H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

实施例 C0038&C0038A

(*S,Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲氧基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S,E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲氧基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮





4-溴-2-甲氧基苯甲酰氯 38b

将 38a (1.2 g, 5.19 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应 3 小时。反应结束后直接旋干, 无需后处理得到粗产物 38b (1.5 g)。

MS m/z (ESI): 246.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

(S,EZ)-1-(4-溴-2-甲氧基苯甲酰基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 38d

向溶有 38b (1 g, 4.01 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入 38c (0.83 g, 4.81 mmol) 和三乙胺 (2.03 g, 20.05 mmol)。氮气置换后, 混合液在室温下搅拌 20 min。反应完毕, 加入乙酸乙酯, 用饱和氯化钠洗涤, 合并有机相, 干燥, 旋干, 粗品柱层析(PE/EA=10:1~1:1) 得到 38d (1.2 g, 收率: 77.7%)。

MS m/z (ESI): 369.1 $[M+1]^+$ 。

第三步

(S,EZ)-1-(3-甲氧基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 38e

向溶有 38d (200 mg, 0.52 mmol) 的二氧六环/水 (15/1.5 mL) 的溶液中加入(2,3-二甲基苯基)硼酸 (94 mg, 0.62 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (38 mg, 52 mmol)。氮气置换后, 混合液在 85°C 下反应 2 小时。反应液冷却后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=10:1~1:1) 洗脱, 收集洗脱液, 旋蒸得到 38e (150 mg, 收率: 66.8%)。

MS m/z (ESI): 410.8 $[M+1]^+$ 。

第四步

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲氧基-2', 3'-二甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲氧基-2', 3'-二甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

在氮气保护及 0°C 下向溶有 38c (140 mg, 0.34 mmol) 的四氢呋喃/甲醇 (5/5 mL) 溶液中缓慢加入 LiBH₄ (7.4 mg, 0.34 mmol)。混合液在室温下搅拌 1 小时。反应液冷却后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 C0038A (R_f=0.5) 和粗品大极性异构体 C0038 (R_f=0.4)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物 C0038 (9.39 mg, 收率: 7.2%) 和极性小产物 C0038A (7.42 mg, 收率: 5.7%)。

C0038: MS *m/z* (ESI): 383.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.69-4.47 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 7H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.1 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

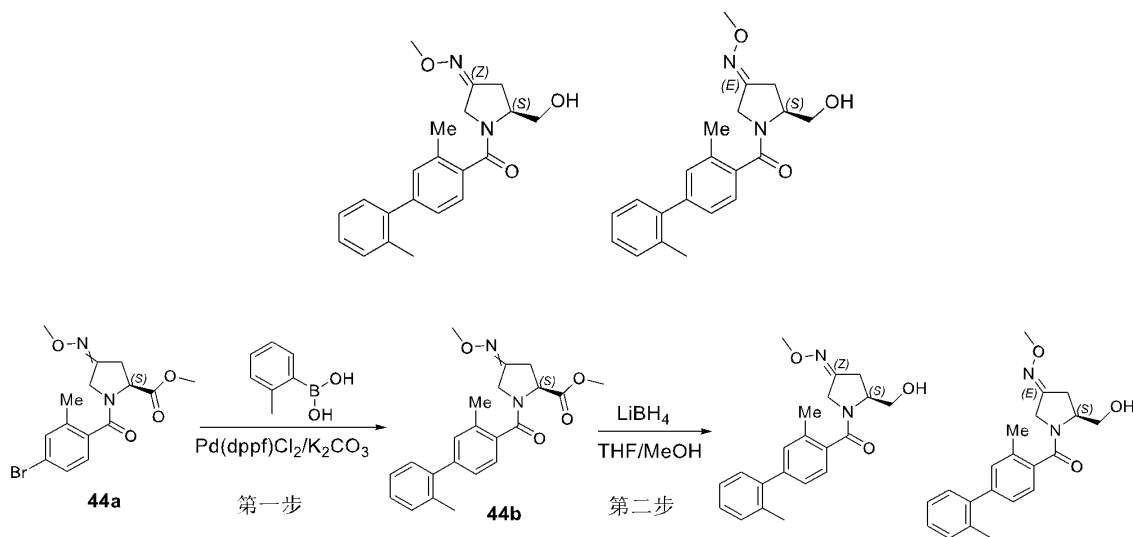
C0038A: MS *m/z* (ESI): 383.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 4.69-4.51 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 7H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

实施例 C0044 & C0044A

(*S, Z*)-(2',3-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2',3-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参照化合物 C0038 的合成方法, 得到得极性大产物 C0044 (10 mg, 收率: 14.20%) 和极性小产物 C0044A (10 mg, 收率: 14.20%)。

C0044A: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 6H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.37-3.36 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.24 (s, 1H)。

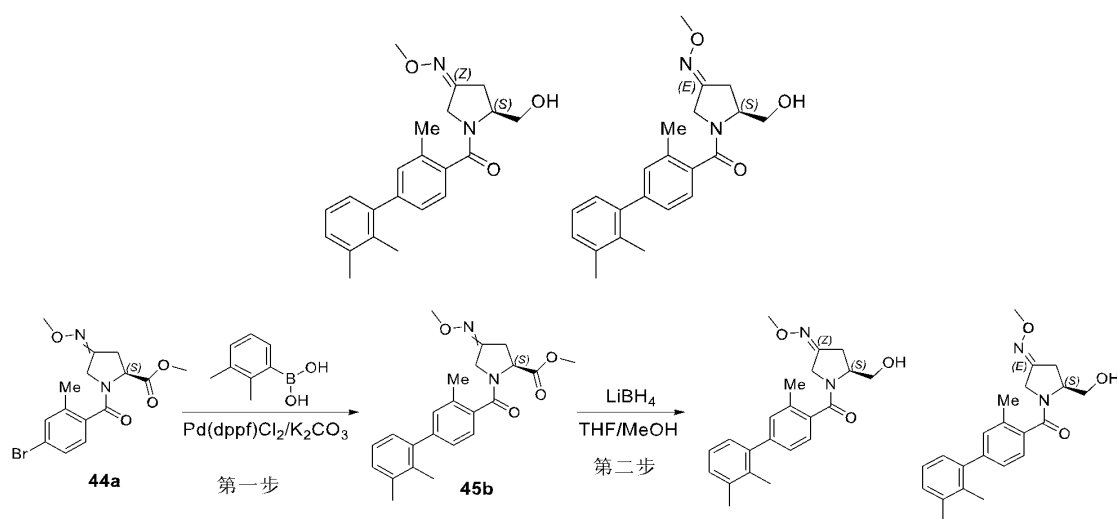
C0044: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 6H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 5H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

实施例 C0045 & C0045A

(*S*, *Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S*, *E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



参照化合物 C0038 的合成方法，得到极性大产物 C0045 (15 mg, 收率: 17.0%) 和极性小产物 C0045A (17 mg, 收率: 19.3%)。

C0045: MS m/z (ESI): 367.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 5H), 3.38 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.01-2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (d, $J=2.0$ Hz, 3H)。

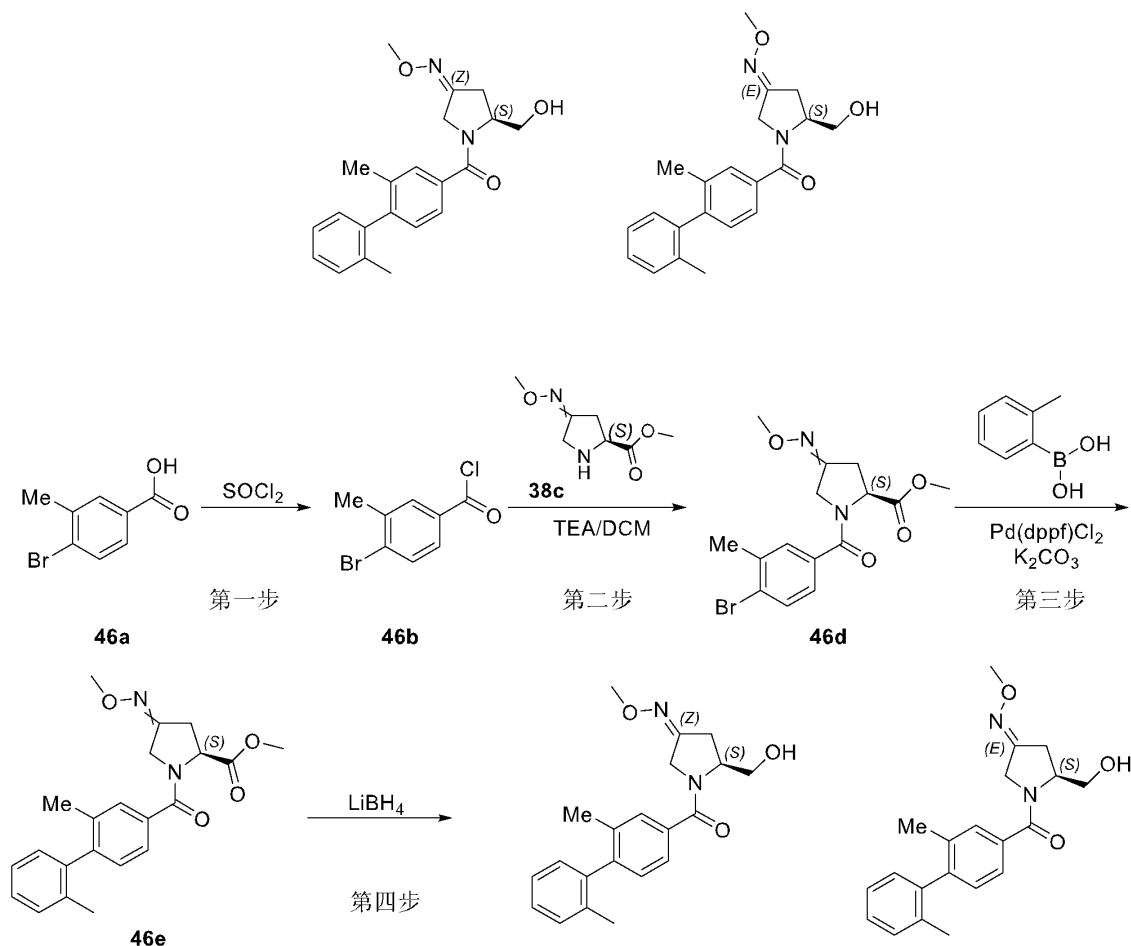
C0045A: MS m/z (ESI): 367.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 C0046 & C0046A

(*S, Z*)-(2',2-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2',2-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参照化合物 C0038 的合成方法, 得到极性大产物 C0046 ($R_f = 0.4$, 10.06 mg, 收率: 5.8%) 和极性小产物 C0046A ($R_f = 0.5$, 5.2 mg, 收率: 2.96%)。

C0046: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.66-7.52 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74-4.11 (m, 3H), 3.89-3.68 (m, 5H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.11-2.82 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

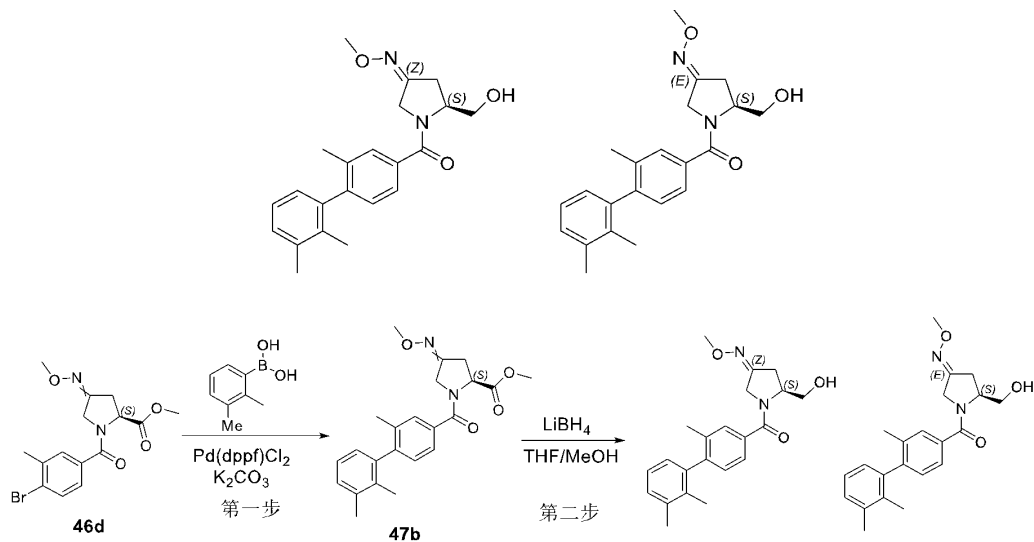
C0046A: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.83-4.06 (m, 3H), 3.96-3.37 (m, 6H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

实施例 C0047 & C0047A

(S, Z)-(2,2',3'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(S, E)-(2,2',3'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



按照上述合成路径, 参照化合物 C0038 的合成方法, 得到得极性大产物 C0047 (34.80 mg, 收率: 15.0%) 和极性小产物 C0047A (30.80 mg, 收率: 13.2%)。

C0047: MS *m/z* (ESI): 367.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.83-4.10 (m, 3H), 3.87-3.40 (m, 6H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

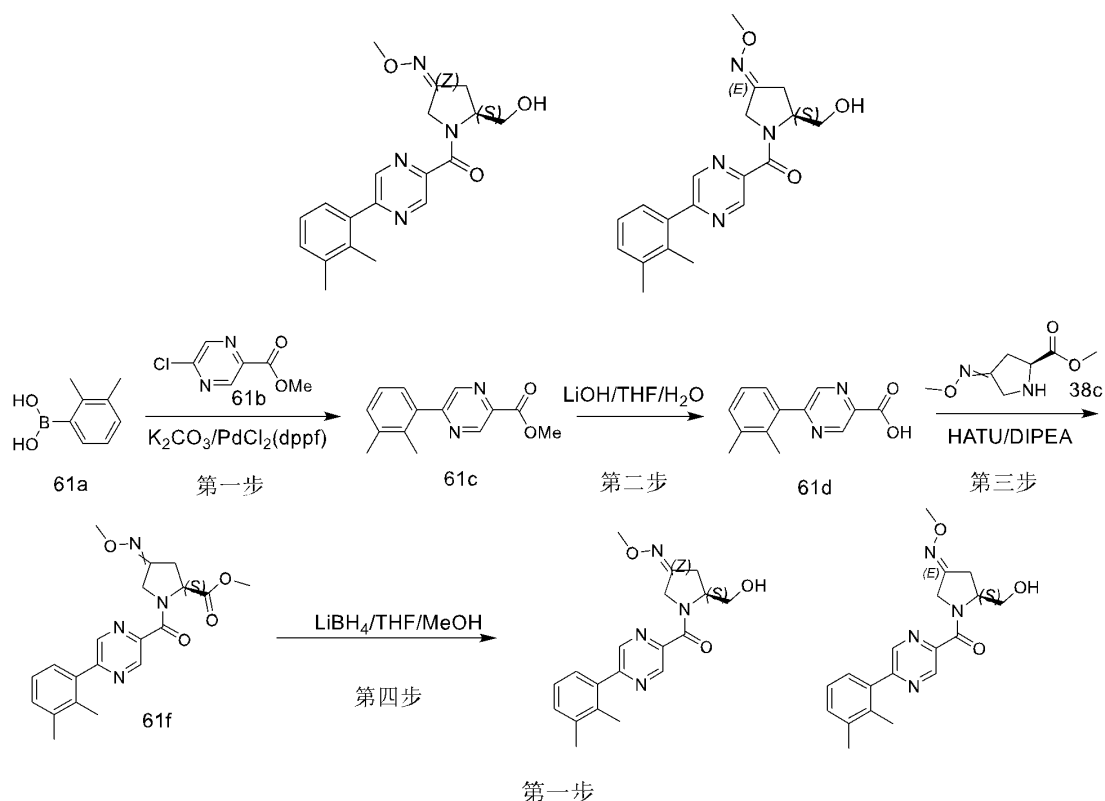
C0047A: MS *m/z* (ESI): 367.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.80-4.05 (m, 3H), 3.96-3.37 (m, 6H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

实施例 A0061 & A0042

(S, Z)-(5-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(S, E)-(5-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



5-(2,3-二甲基苯基)吡啶-2-羧酸甲酯 61c

把原料 61b (2 g, 11.59 mmol) 和 61a (1.91 g, 12.75 mmol) 溶解在 40 mL 1,4-二氧六环中, 然后加入碳酸钾 (4.81 g, 34.77 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.42 g, 0.58 mmol), 然后该反应氮气保护下, 在 75°C 条件下反应 16 小时。然后加入 50 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品经柱层析纯化获得产物 61c (1.7 g, 白色固体, 收率: 60.5%)。

MS m/z (ESI): 243[M+1]⁺。

第二步

5-(2,3-二甲基苯基)吡啶-2-羧酸 61d

把原料 61c (1.7 g, 7.02 mmol) 溶解在 5 mL 四氢呋喃和 5 mL 水中, 然后加入氢氧化锂 (0.50 g, 21.06 mmol), 该反应在 25°C 条件下反应 2 小时。然后加入 2 M 的稀盐酸调节 pH 至酸性。用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (40 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物 61d (1.4 g, 白色固体, 收率: 90.5%)。

MS m/z (ESI): 251[M+1]⁺。

第三步

(*S, EZ*)-1-(5-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-2-羧基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 **61f**

把原料 **61d** (1.45 g, 6.35 mmol) 溶解在 50 mL DMF 中, 然后加入 **38c** (1.20 g, 6.99 mmol) 和 HATU (3.14 g, 8.25 mmol), 然后缓慢加入乙基二异丙胺 (3.28 g, 25.4 mmol)。该反应在室温下反应 2 小时。然后加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (50 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 **61f** (560 mg, 白色固体, 收率: 23.1%)。

MS *m/z* (ESI): 383.3[M+1]⁺。

第四步

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

把原料 **61f** (300 mg, 0.78 mmol) 溶解在 5 mL 四氢呋喃和 5 mL 的甲醇中, 加入硼氢化锂 (0.051 g, 2.34 mmol)。该反应在 25°C 条件下反应 1 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 **A0042** (*R_f*=0.4) 和粗品大极性异构体 **A0061** (*R_f*=0.3)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物 **A0061** (101.55 mg, 收率: 35.8%) 和极性小产物 **A0042** (60 mg, 收率: 21.3%)。

A0061: MS *m/z* (ESI): 355.3[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.27 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.94-3.82 (m, 5H), 2.95-2.66 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

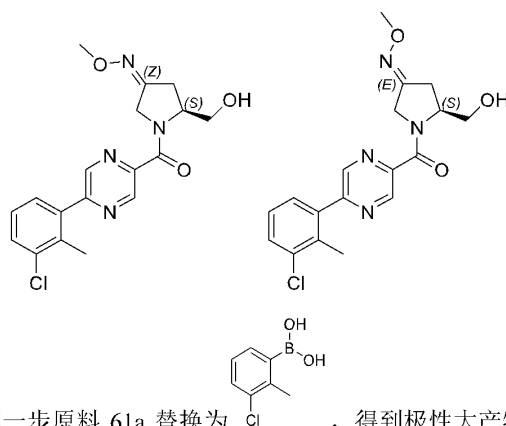
A0042: MS *m/z* (ESI): 355.3[M+1]⁺。

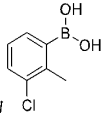
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.69-8.60 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.85-3.60 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

实施例 C0041 & C0041A

(*S, Z*)-(5-(3-氯-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(5-(3-氯-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参考 A0061 的方法, 将第一步原料 61a 替换为 , 得到极性大产物 C0041 (23.5 mg, 收率: 16.9%) 和极性小产物 C0041A (5.6 mg, 收率: 4.0%)。

C0041: MS m/z (ESI): 375.1 $[M+1]^+$ 。

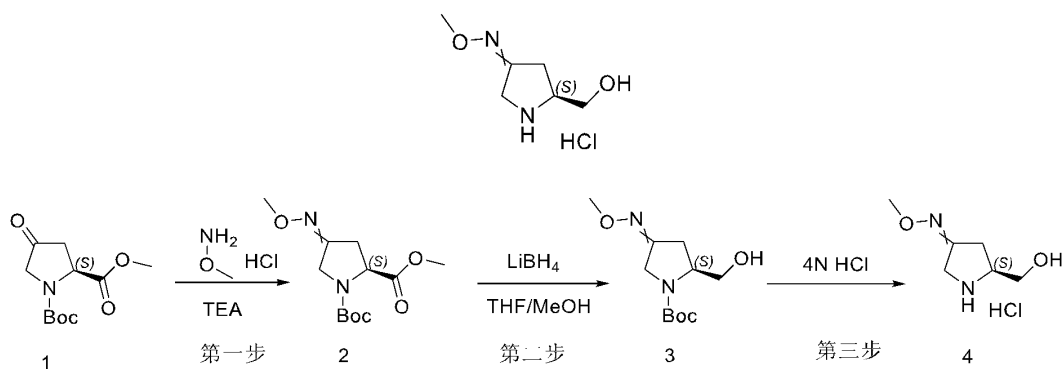
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13-9.08 (m, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 5.08-4.78 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.60-4.31 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.86-3.69 (m, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)。

C0041A: MS m/z (ESI): 375.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (dd, $J = 20, 1.2$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 16, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.10-4.79 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.63-4.20 (m, 1H), 3.88-3.67 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

中间体 4 合成

(*S*, *EZ*)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-酮 *O*-甲基肼盐酸盐



第一步

(*S*, *EZ*)-1-(叔丁基)-2-甲基 4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 2

将化合物 1 (13.5 g, 55.50 mmol) 溶于甲醇 (150 mL) 中, 加入甲氧胺盐酸盐(20.86 g, 249.75 mmol), 三

乙胺 (19.66 g, 194.25 mmol), 60°C下反应 16 小时。反应完毕, 将反应液浓缩除去甲醇, 向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3), 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂得到 2 (14 g, 收率: 88.0%), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 216.9 $[M+1-56]^+$ 。

第二步

(*S*, *EZ*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 3

将化合物 2 (14 g, 48.84 mmol)溶于四氢呋喃 (150 mL) 与甲醇 (150 mL) 的混合溶剂中, 在室温下滴加硼氢化锂 (2.13 g, 97.68 mmol), 在室温下反应 2 小时, 观察到原料没反应完全, 然后在室温下滴加硼氢化锂 (2.13 g, 97.68 mmol), 室温下再反应 2 小时, 反应完毕, 反应液中加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (500 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3), 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到 3 (10.0 g, 收率: 79.6%)。

MS m/z (ESI): 188.9 $[M+1]^+$ 。

第三步

(*S*, *EZ*)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-酮 O-甲基肼盐酸盐 4

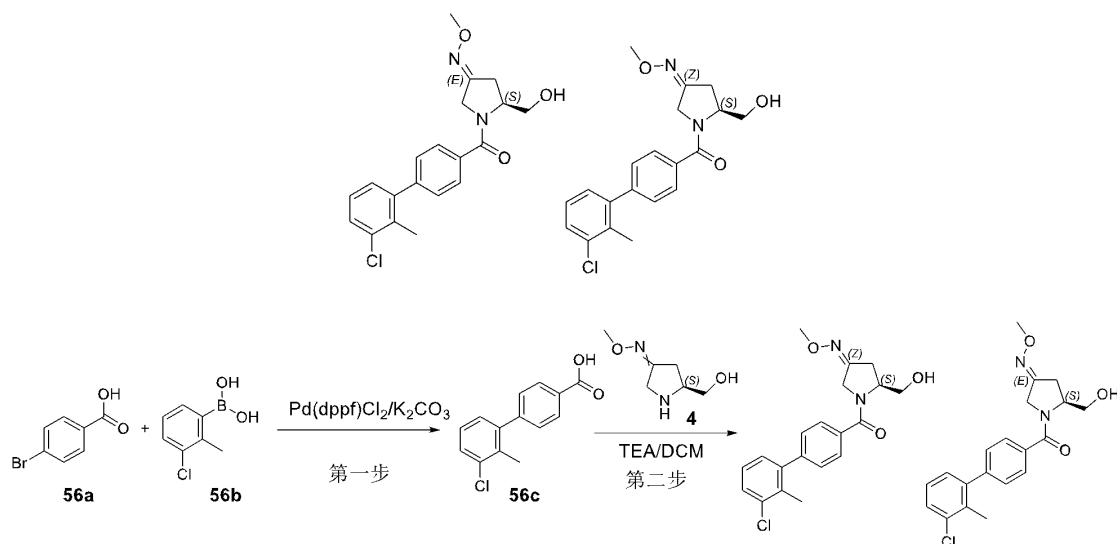
将化合物 3 (400 mg, 1.56 mmol), 溶于 4N 盐酸二氧六环溶液中 (4 mL) 中, 在室温下反应 1 小时。反应完毕, 将反应液浓缩除去溶剂得到粗产品化合物 4 (400 mg), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 145.0 $[M+1]^+$ 。

实施例 C0055&C0056

(*S*, *E*)-(3'-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S*, *Z*)-(3'-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



第一步

3'-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧酸 56c

向溶有 56a (1.0 g, 4.97 mmol) 的 1,4-二氧六环/水 (18/3 mL) 的溶液中加入 56b (1.10 g, 6.46 mmol), 碳酸钾 (1.72 g, 12.42 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (365 mg, 0.5 mmol)。氮气置换后, 混合液在 80°C 下反应 3 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 粗品经过柱层析 (PE/EA=3:1~1:1) 得到 56c (450 mg, 收率: 36.8%)。

MS m/z (ESI): 247.0 $[M+1]^+$ 。

第二步

(*S, Z*)-(3'-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(3'-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 56c (150 mg, 0.61 mmol) 和中间体 4 (120 mg) 溶于 DMF (4 mL) 中。室温下加入 HATU (254 mg, 0.67 mmol) 和三乙胺 (184 mg, 1.83 mmol)。氮气置换后反应液在室温下反应 2 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 得到粗品。粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到粗品大极性异构体 C0056 ($R_f=0.4$) 和粗品小极性异构体 C0055 ($R_f=0.5$), 再将粗品通过 HPLC 制备纯化冻干后得到大极性产物 C0056 (20.01 mg, 收率: 8.8%) 和小极性产物 C0055 (13.2 mg, 收率: 6.0%)。

C0056: MS m/z (ESI): 373.1 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.78-4.10 (m, 3H), 3.85-3.36 (m, 5H), 3.07-2.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

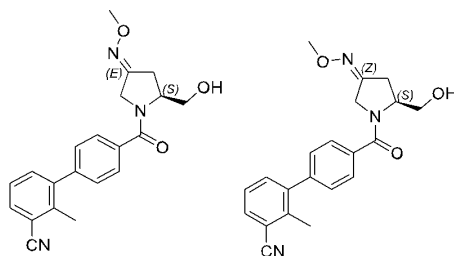
C0055: MS m/z (ESI): 373.1 $[M+1]^+$ 。

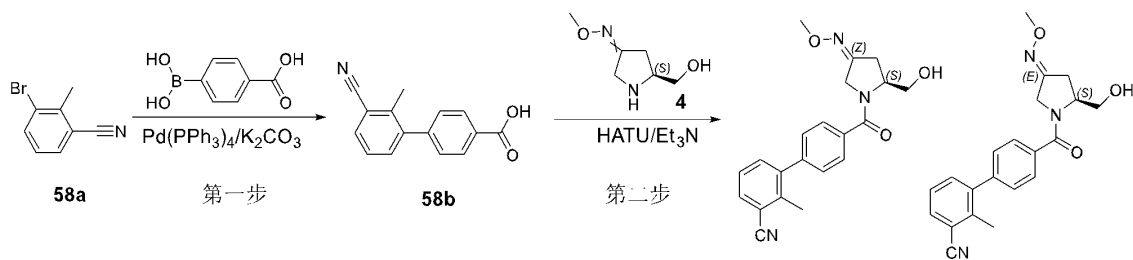
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.64-7.62 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.79-4.09 (m, 3H), 3.86-3.36 (m, 5H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 C0057 & C0058

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈





第一步

3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧酸 58b

向溶有 58a (409.72 mg, 2.09 mmol) 的甲醇 (20 mL) 和水 (10 mL) 溶液中加入 4-(二羟基硼烷基)苯甲酸 (0.38 g, 2.30 mmol), 四(三苯基磷)钯 (0.24 g, 0.21 mmol) 和碳酸钾 (0.87 g, 6.27 mmol)。氮气置换后混合物在 85°C 下反应过夜。反应结束后旋蒸除去甲醇, 水相用乙酸乙酯萃取后保留水相, 调节水相 pH 至 3~4, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层并用硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到 58b (400 mg, 收率: 72.6%)。

MS m/z (ESI): 238.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

(S, Z)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(S, E)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

向溶有 58b (400 mg, 1.69 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入中间体 4 (0.29 g, 2.03 mmol), 三乙胺 (0.51 g, 5.07 mmol) 和 HATU (0.96 g, 2.54 mmol), 氮气置换后反应液在室温下反应 2 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 得到粗品。粗品经硅胶 Pre-TLC (EA:PE=5:1) 分离得到小极性异构体 C0057 ($R_f=0.5$) 和粗品大极性异构体 C0058 ($R_f=0.4$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得小极性产物 C0057 (34 mg, 收率: 5.6%) 和大极性产物 C0058 (22 mg, 收率: 3.6%)。

C0057: MS m/z (ESI): 364.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.72-7.65 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.41-4.06 (m, 2H), 3.91-3.67 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

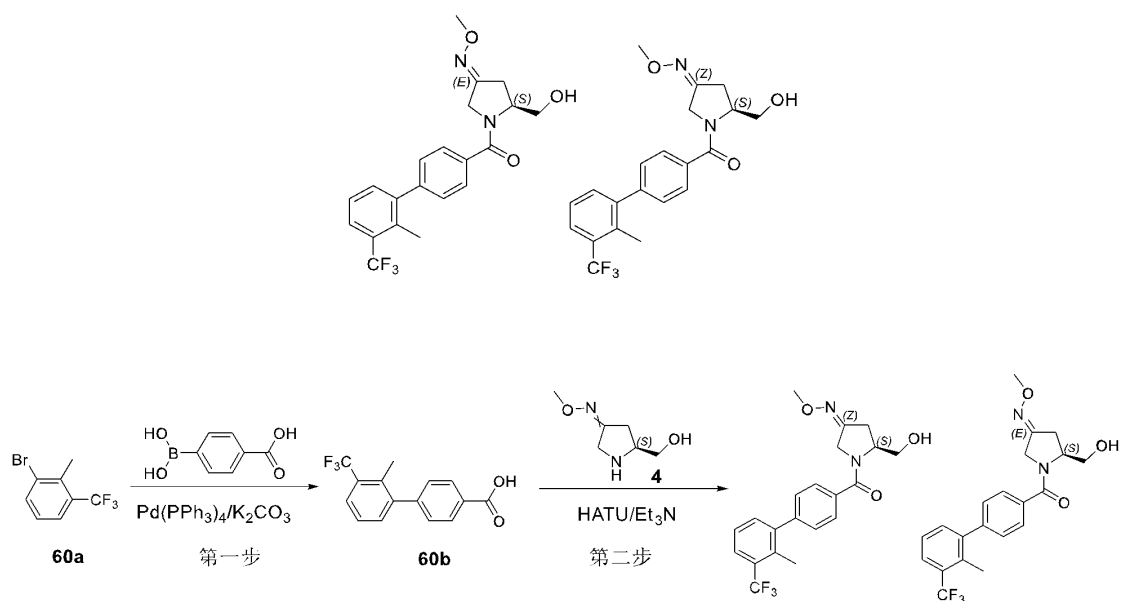
C0058: MS m/z (ESI): 364.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.72-7.65 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 4H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.48-4.08 (m, 2H), 3.88-3.67 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 C0059 & C0060

(S,E)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S,Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



按照上述合成路径，参照化合物 C0057 的合成方法，得到小极性异构体 C0059 ($R_f=0.5$) 和粗品大极性异构体 C0060 ($R_f=0.4$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0059 (36 mg, 收率: 9.9%) 和极性大产物 C0060 (27 mg, 收率: 7.5%)。

C0059: MS m/z (ESI): 407.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.71-7.64 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 4H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.43-4.01 (m, 2H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.97-2.73 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

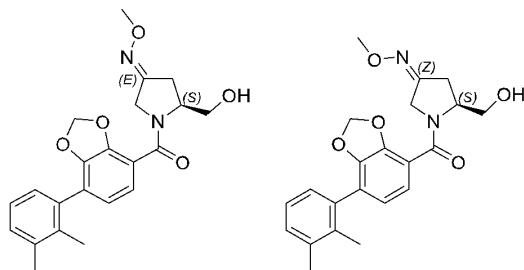
C0060: MS m/z (ESI): 407.1 $[M+1]^+$ 。

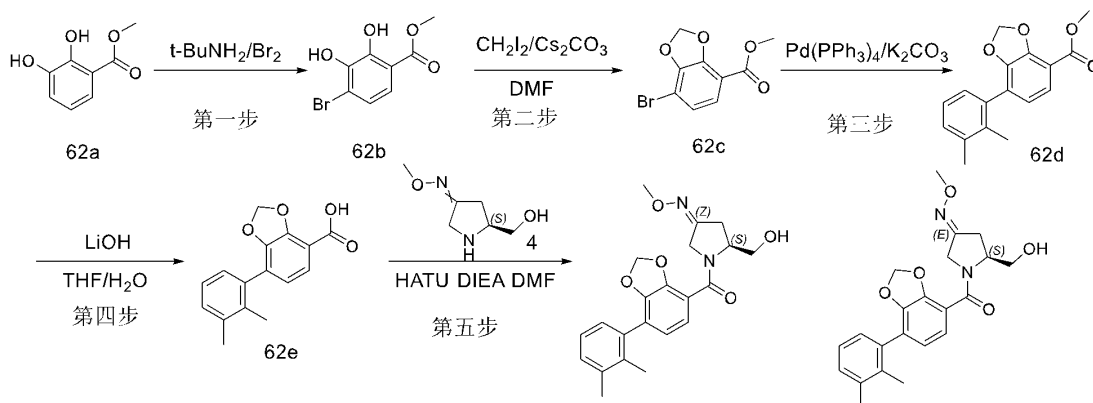
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.71-7.64 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 4H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.48-4.08 (m, 2H), 3.88-3.67 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 C0061 & C0062

(*S,E*)-(7-(2,3-二甲基苯基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(7-(2,3-二甲基苯基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮





第一步

4-溴-2,3-二羟基苯甲酸甲酯 62b

在 -60°C 下, 将液溴 (5.70 g, 35.69 mmol) 滴加到含叔丁胺 (4.35 g, 59.48 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中。将反应混合物冷却至 -78°C , 在 20 分钟内向反应混合物中滴加 62a (5 g, 29.74 mmol) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液。混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟后缓慢加热至室温。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经过反相柱纯化 (乙腈: 水=5:95 ~ 45:55) 得到产物 62b (1.3 g, 收率: 17.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

第二步

7-溴-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸甲酯 62c

向溶有 62b (1.4 g, 5.67 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入碳酸铯 (3.69 g, 11.34 mmol), 混合液搅拌 30 min 后加入二碘甲烷 (2.43 g, 9.07 mmol), 氮气置换后混合液在 70°C 下搅拌 12 小时。反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和食盐水溶液洗, 有机层合并并用硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到产物, 粗产物经硅胶 Pre-TLC 制备 (PE:EA=5:1) 提纯, 得到产物 62c (500 mg, 收率: 34.1%)。

第三步

7-(2,3-二甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸甲酯 62d

向溶有 62c (0.50 g, 1.93 mmol) 的二氧六环/水 (10 mL/1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.80 g, 5.79 mmol), 四(三苯基膦)钯 (0.21 g, 0.19 mmol) 和 (2,3-二甲基苯基)硼酸 (0.33 g, 2.19 mmol), 氮气置换后混合液在 80°C 下搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和食盐水溶液洗, 有机层合并并用硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物, 粗产物经过反相柱纯化 (乙腈: 水=5:95 ~ 70:30) 得到产物 62d (0.30 g, 收率: 54.7%)。

MS m/z (ESI): 285.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

第四步

7-(2,3-二甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸 62e

向溶有 62d (200 mg, 0.67 mmol) 的四氢呋喃/水 (6 mL/3mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (70.2 mg, 1.68 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液用 1N 的盐酸水溶液调节 pH~2, 反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和食盐水溶液洗, 有机层合并用硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物, 粗产物经过反相柱纯化 (乙腈: 水=5:95~ 50:50) 得到产物 62e (150 mg, 收率: 78.9%)。

MS m/z (ESI): 270.9 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*S, E*)-(7-(2,3-二甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮
(*S, Z*)-(7-(2,3-二甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

向溶有 62e (120 mg, 0.42 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中加入中间体 4 (91 mg, 0.63 mmol), 三乙胺 (108 mg, 0.84 mmol) 和 HATU (239 mg, 0.63 mmol), 反应液在室温下反应 16 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 得到粗品。粗品经硅胶 Pre-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 C0061 ($R_f=0.6$) 和大极性异构体 C0062 ($R_f=0.55$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得到小极性产物 C0061 (6.02 mg, 收率: 3.4%) 和大极性产物 C0062 (6.1 mg, 收率: 3.4%)。

C0061: MS m/z (ESI): 397.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18-7.01 (m, 4H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.07-6.02 (m, 2H), 4.84-4.40 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.87-3.39 (m, 5H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

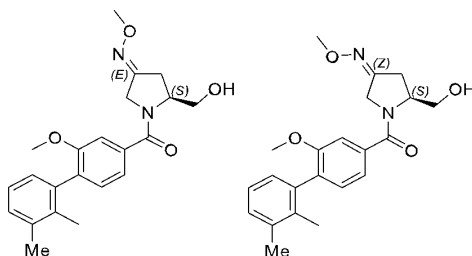
C0062: MS m/z (ESI): 397.1 $[M+1]^+$ 。

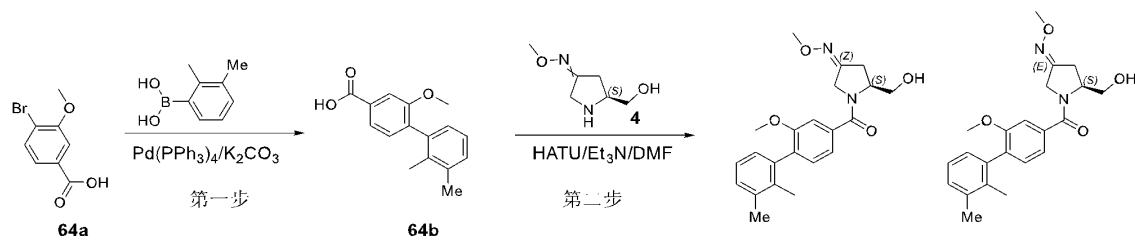
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18-7.00 (m, 4H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.08-6.01 (m, 2H), 4.84-4.33 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.87-3.41 (m, 5H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

实施例 C0063 & C0064

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-甲氧基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-甲氧基-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮





按照上述合成路径, 参照化合物 C0056 的合成方法, 得到小极性异构体 C0063 ($R_f=0.5$) 和粗品大极性异构体 C0064 ($R_f=0.4$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得小极性产物 C0063 (26 mg, 收率: 5.0%) 和大极性产物 C0064 (28 mg, 收率: 5.4%)。

C0063: MS m/z (ESI): 383.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.22-7.06 (m, 5H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.69-3.40 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

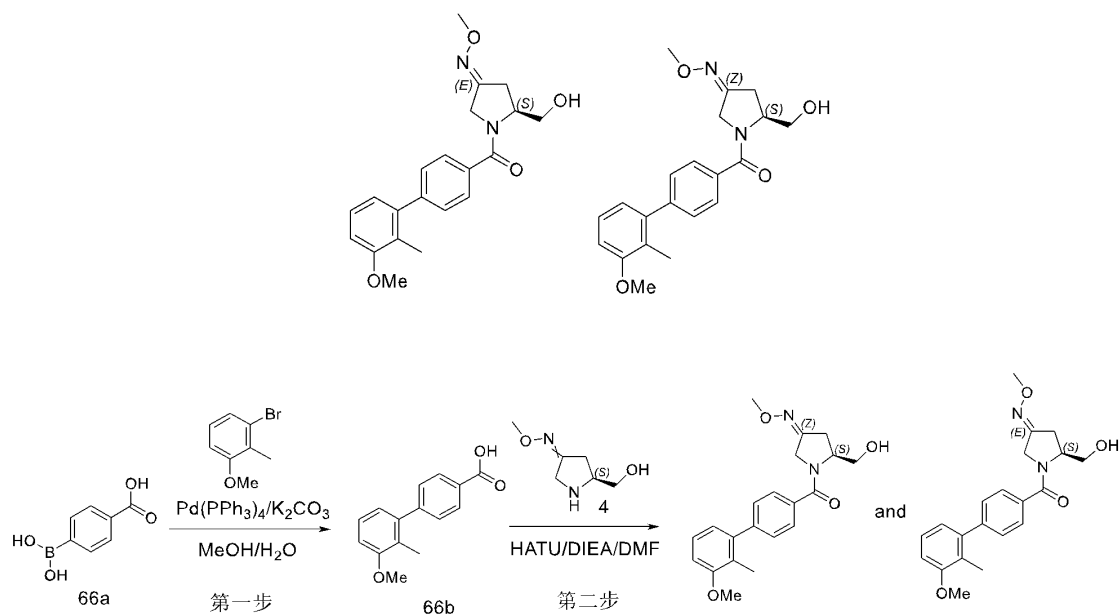
C0064: MS m/z (ESI): 383.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.21-7.06 (m, 5H), 6.93 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.78-4.49 (m, 1H), 4.43-4.11 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.72-3.43 (m, 1H), 2.99-2.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 C0065 & C0066

(*S*, *E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3'-甲氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S*, *Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3'-甲氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



第一步

3'-甲氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸 66b

将 1-溴-3-甲氧基-2-甲基苯 (500 mg, 2.49 mmol), 66a (496 mg, 2.99 mmol), 碳酸钾 (1.03 g, 7.47 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (288 mg, 0.25 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液, 氮气置换三次, 在氮气保护下, 加热至 80°C, 搅拌 17 小时。反应结束后旋蒸除去甲醇, 过滤, 滤液少量乙酸乙酯萃取后保留水相, 调节水相 pH 至 3~4, 用甲苯/四氢呋喃 (1/1) 混合溶液萃取 2 次, 合并有机层并用硫酸钠干燥, 浓缩得到 66b (470 mg, 收率: 78.0%)。

MS m/z (ESI): 241.0 $[M+1]^+$ 。

第二步

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3'-甲氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(3'-甲氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

在氮气保护下, 向溶有中间体 4 (180 mg, 1 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 二异丙基乙胺 (517 mg, 4 mmol) 和 66b (242 mg, 1 mmol), 反应液在室温下反应过夜。反应液加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层并用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗产物经硅胶 Pre-TLC (PE:EA=1:1) 纯化得到小极性产物 C0065 (15 mg, 收率: 4.1%, R_f =0.3) 和大极性产物 C0066 (20 mg, 收率: 14.6%, R_f =0.2)。

C0065: MS m/z (ESI): 369.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77-4.41 (m, 1H), 4.38-4.07 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 8H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

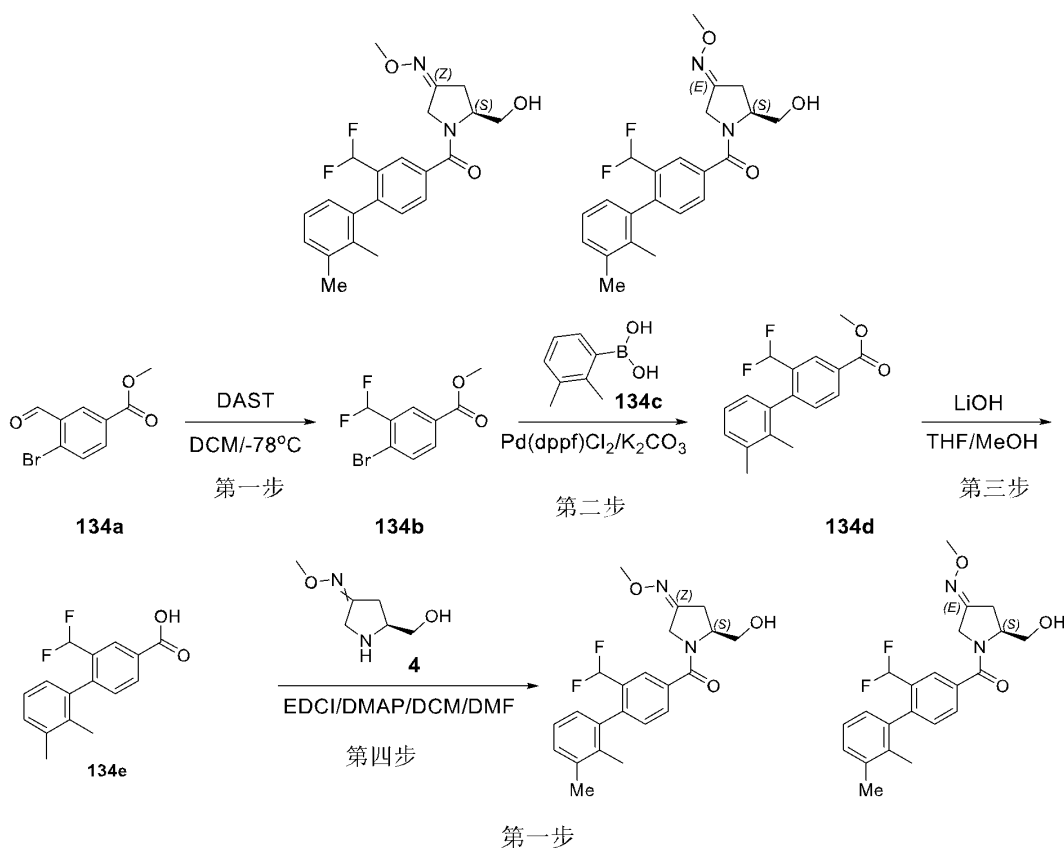
C0066: MS m/z (ESI): 369.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.53 (m, 1H), 4.53-4.09 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 7H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.98-2.73 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

实施例 A0134&A0145

(*S, Z*)-(2-(二氟甲基)-2', 3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(二氟甲基)-2', 3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



4-溴-3-二氟甲基苯甲酸甲酯 **134b**

将 134a (500 mg, 2.06 mmol) 溶于 DCM (5 mL), 冷却至 0°C, 加入三氟化二乙氨基硫 (0.50 g, 3.09 mmol), 然后在室温下反应 16 小时。反应液倒入饱和碳酸钠溶液中, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=30:1), 得到 **134b** (400 mg, 收率: 73.4%)。

MS *m/z* (ESI): 265 [M+1]⁺。

第二步

2-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯 **134d**

参照化合物 A0061 的合成方法, 得到 **134d** (200 mg, 收率: 45.6%)。

MS *m/z* (ESI): 291 [M+1]⁺。

第三步

2-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-羧酸 **134e**

参照化合物 A0061 的合成方法, 得到粗品 **134e** (0.2 g, 收率: 94.4%)。

MS *m/z* (ESI): 277 [M+1]⁺。

第四步

(*S,Z*)-(2-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,E*)-(2-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 134e (100 mg, 0.42 mmol), 中间体 4 (0.061 g, 0.36 mmol) 溶于 DCM (1.7 mL) 和 DMF (4 mL), 然后慢慢加入 DMAP (0.10 g, 0.84 mmol), EDCI (0.081 g, 0.42 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液用二氯甲烷稀释, 依次用盐水、1N 盐酸洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶 Prep-TLC 纯化 (EA:PE=5:1) 得到大极性粗品产物 **A0134** ($R_f=0.4$) 和小极性粗品产物 **A0145** ($R_f=0.5$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得到大极性 **A0134** (5.37 mg, 收率: 3.7%) 和小极性 **A0145** (6.82 mg, 收率: 4.6%)。

A0134: MS m/z (ESI): 403.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91-7.89 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.47-6.12 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.42-4.16 (m, 2H), 3.97-3.76 (m, 5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

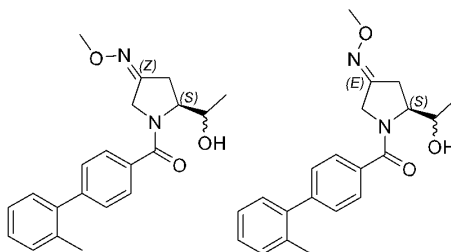
A0145: MS m/z (ESI): 403.0 $[M+1]^+$ 。

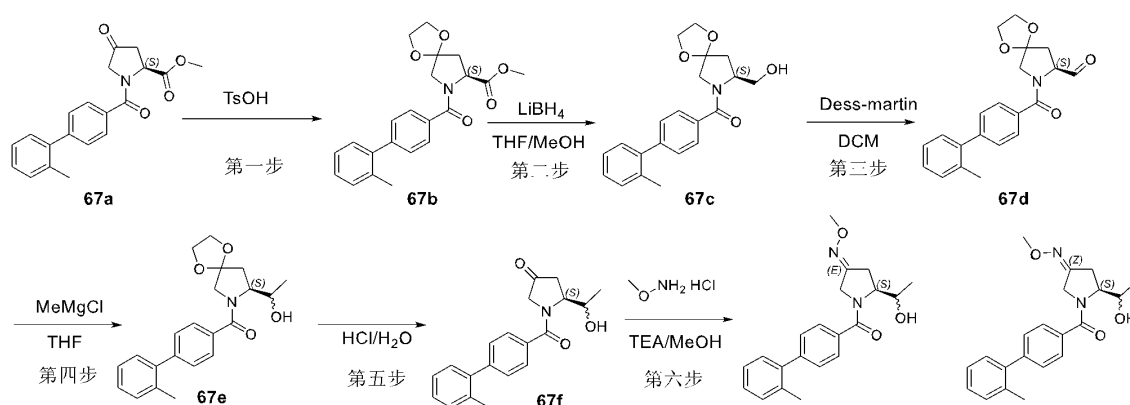
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.98-6.85 (m, 1H), 6.44-6.16 (m, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.40-4.18 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 5H), 2.95-2.69 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

实施例 C0067&C0068

(*S,Z,RS*)-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S,E,RS*)-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮





第一步

(S)-7-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬-8-羧酸甲酯 67b

将 67a (800 mg, 2.37 mmol, 参照 20g 的方法进行制备) 溶于甲苯 (7 mL) 中, 向反应中加入乙二醇 (221 mg, 3.56 mmol) 和对甲苯磺酸水合物 (90 mg, 0.47 mmol), 120°C 反应 16 小时。反应完毕, 旋蒸除去溶剂, 经 Prep-TLC (PE/EA=6/1) 得到产物 67b (500 mg, 收率: 55.3%)。

MS m/z (ESI): 382.0 $[M+1]^+$ 。

第二步

(S)-(8-(羟甲基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮 67c

将 67b (160 mg, 0.42 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 中, -10°C 滴加硼氢化锂四氢呋喃溶液 (2 mol/L, 0.42 mL), 滴加完毕反应升至室温搅拌 3 小时, 反应完毕后, 加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (3:1~1:1 PE/EA) 洗脱, 收集洗脱液并浓缩得到产物 67c (100 mg, 收率: 67.4%)。

MS m/z (ESI): 354.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

(S)-7-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬-8-甲醛 67d

将 67c (450 mg, 1.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 向反应中加入戴斯马丁氧化剂 (539 mg, 0.14 mmol), 室温反应 16 小时。反应完毕, 加入二氯甲烷和水, 使用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相旋蒸除去溶剂, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (2:1~1:1 PE/EA) 洗脱, 收集洗脱液并浓缩得到产物 67d (350 mg, 收率: 78.2%)。

MS m/z (ESI): 352.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

(S, RS)-(8-(1-羟乙基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮 67e

将 67d (320 mg, 0.91 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 在-78°C下, 加入浓度为 3M 的甲基氯化镁四氢呋喃溶液 4.5 mL, 升至室温搅拌 20 分钟。反应完毕, 往反应液中加水淬灭, 使用水和乙酸乙酯反复萃取三次, 收集有机相, 有机相再用食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂得到产物 67e (180 mg, 收率: 53.8%)。

MS m/z (ESI): 368.0 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*S, RS*)-5-(1-羟乙基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)吡咯烷-3-酮 67f

将 67e (130 mg, 0.35 mmol) 溶于盐酸 (2 mL) 和水 (20 mL) 中, 在 100°C下, 反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液调至中性, 使用水和乙酸乙酯反复萃取三次, 收集有机相, 有机相再用食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将粗品加入硅胶柱, 用 (1:1~1:2 PE/EA) 洗脱, 收集洗脱液并浓缩得到产物 67f (75 mg, 收率: 65.5%)。

MS m/z (ESI): 324.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

(*S, E, RS*)-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, Z, RS*)-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

将 67f (100 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 室温下加入甲氧胺盐酸盐 (26 mg, 0.31 mmol) 和三乙胺 (78 mg, 0.78 mmol), 50°C下反应 18 小时, 反应液旋蒸除去甲醇, 使用二氯甲烷和水萃取三次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:3) 纯化, 得到小极性粗品产物 C0067 ($R_f=0.7$) 和大极性粗品产物 C0068 ($R_f=0.5$)。再经 HPLC 制备纯化冻干后得到小极性产物 C0067 (3.94 mg, 收率: 3.6%) 和大极性产物 C0068 (8.96 mg, 收率: 8.2%)。

C0067: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

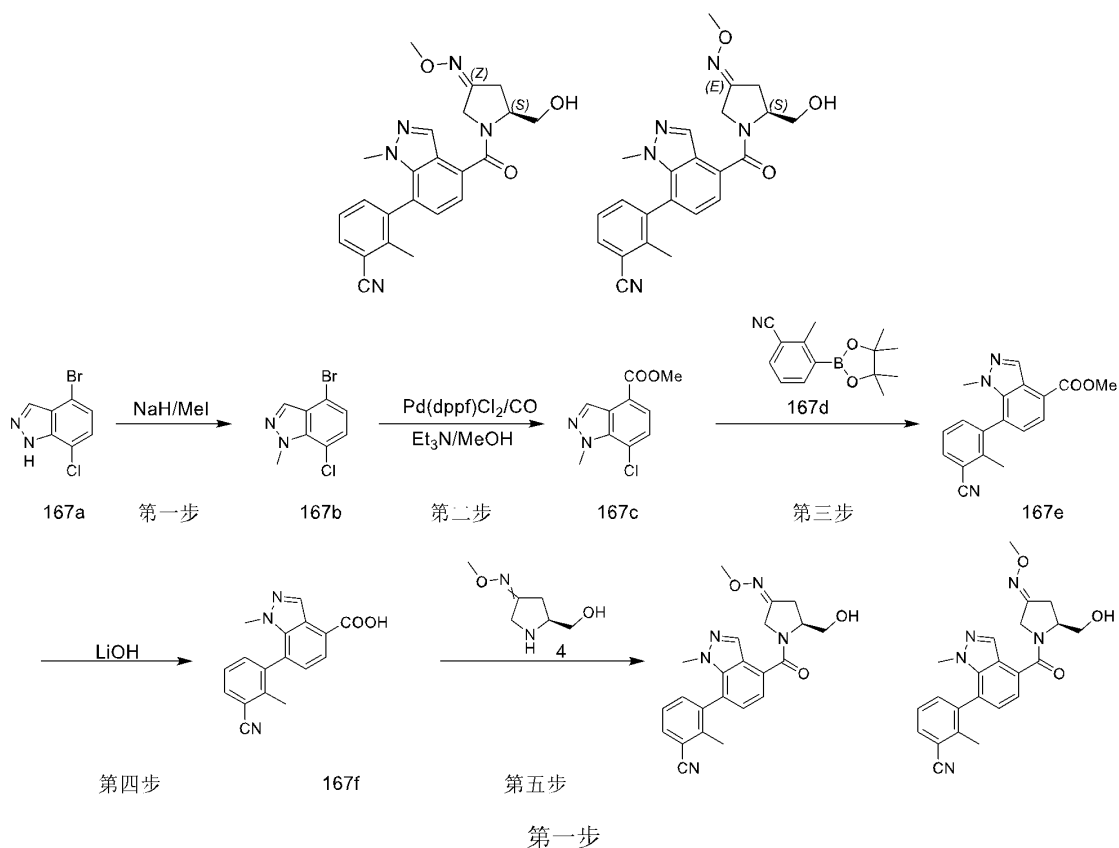
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 4.64-4.41 (m, 2H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 3H)。

C0068: MS m/z (ESI): 353.1 $[M+1]^+$ 。

实施例 A0167&A0213

3-(4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基)-2-甲基苯腈

3-(4-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基)-2-甲基苯腈



4-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡唑 167b

将 167a (4 g, 17.28 mmol) 溶于 DMF (30 mL) 中, 在 0 度下加入氢氧化钠 (1.38 g, 34.56 mmol), 继续反应 40 分钟, 加入碘甲烷 (2.94 g, 20.74 mmol), 升至 20 度反应 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭 (150 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL × 2), 干燥拌样过硅胶柱纯化 (PE:EA=76:24) 得到产物 167b (1.67 g, 收率: 39.4%)。

MS m/z (ESI): 244.9[M+1]⁺。

第二步

7-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 167c

将 167b (1.40 g, 5.70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.42 g, 0.57 mmol), 三乙胺 (1.73 g, 17.1 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 在 CO 氛围下 60 度反应 5 小时。反应液直接浓缩, 拌样过硅胶柱 (PE:EA=3:1) 得到 167c (0.73 g, 收率: 56.9%)。

MS m/z (ESI): 224.9[M+1]⁺。

第三步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 167e

将 167c (0.230 g, 1.02 mmol), 167d (0.25 g, 1.02 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.04 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.066 g, 0.10 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 在 100 度下氩气氛围中反应 16 小时。反应液直接浓缩, 拌样过硅胶柱纯化(PE:EA=3:1) 得到 167e (0.30 g, 收率: 95.9%)。

MS *m/z* (ESI): 306.0[M+1]⁺。

第四步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-羧酸 167f

将 167e (0.10 g, 0.33 mmol), 氢氧化锂 (0.042 g, 0.99 mmol) 溶于甲醇 (0.5 mL), 四氢呋喃 (0.5 mL), 水 (0.5 mL) 中, 在 40 度下反应 2 小时。加 3 毫升水, 调节 pH=2-3, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 干燥浓缩得到 167f (0.07 g, 收率: 73.4%)。

MS *m/z* (ESI): 292.1[M+1]⁺。

第五步

3-(4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基)-2-甲基苯腈

3-(4-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基)-2-甲基苯腈

将 167f (0.07 g, 0.24 mmol), 4 (0.035 g, 0.24 mmol), DMAP (0.059 g, 0.48 mmol), 溶于 DMF (3 mL)/DCM (2 mL) 中, 在 15 度下加入 EDCI (0.055 g, 0.29 mmol), 继续反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用盐水, 1*N* 盐酸洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 A0213 (R_f=0.4) 和粗品大极性异构体 A0167 (R_f=0.35)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到大极性产物 A0167 (2.14 mg, 收率: 2.05%) 和小极性产物 A0213 (2.03 mg, 收率: 1.97%)。

A0167: MS *m/z* (ESI): 418.3 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.20-3.93 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.03-2.76 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

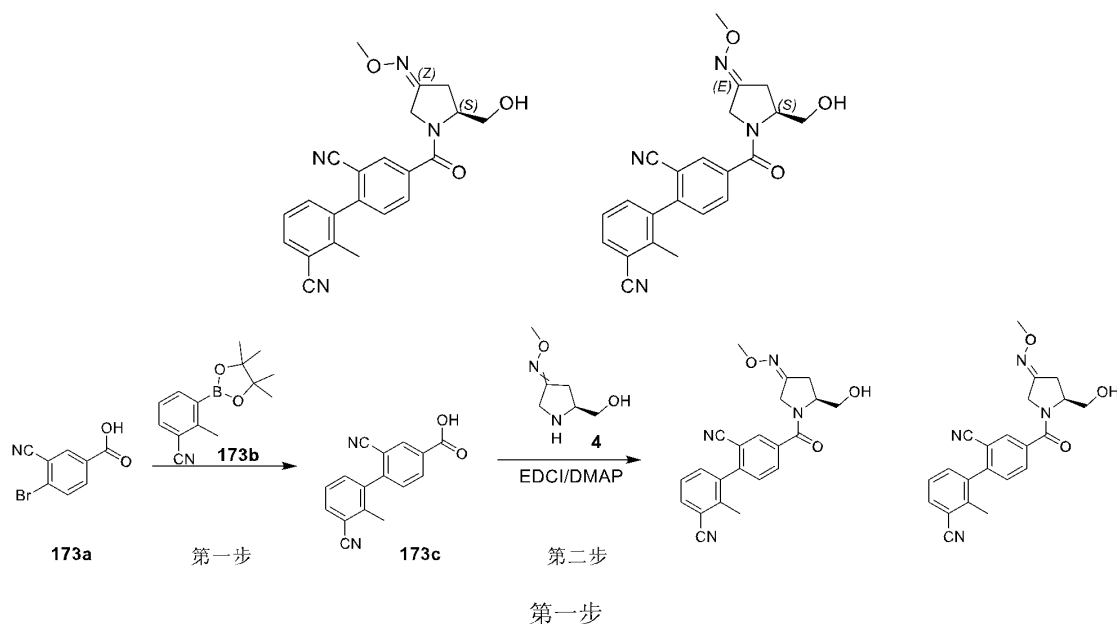
A0213: MS *m/z* (ESI): 418.3 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

实施例 A0173&A0181

2-(3-氰基-2-甲基苯基)-5-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈

2-(3-氰基-2-甲基苯基)-5-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈



3-氰基-4-(3-氰基-2-甲基苯基)苯甲酸 173c

将 173a (0.25 g, 1.11 mmol), 173b (0.27 g, 1.11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.081 g, 0.11 mmol), 碳酸钾 (0.31 g, 2.22 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 和水 (0.2 mL) 中, 氩气保护在 100 度下反应 4 小时。反应液过滤, 浓缩, 溶于乙酸乙酯 (20 mL), 用 1N 盐酸洗涤, 干燥浓缩得到产物 173c (350 mg, 粗品)。

MS *m/z* (ESI): 263.0[M+1]⁺。

第二步

2-(3-氰基-2-甲基苯基)-5-[(2S, 4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈

2-(3-氰基-2-甲基苯基)-5-[(2S, 4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈

将 173c (0.20 g, 0.76 mmol), 4 (0.19 g, 0.99 mmol), DMAP (0.19 g, 1.52 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 和 DCM (2 mL) 中, 在 15 度下加入 EDCI (0.19 g, 0.99 mmol), 继续反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用盐水, 1N 盐酸洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 A0181 (R_f=0.4) 和粗品大极性异构体 A0173 (R_f=0.35)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0173 (36.03 mg, 收率: 11.6%) 和极性小产物 A0181 (25.85 mg, 收率: 7.25%)。

A0173: MS *m/z* (ESI): 389.1 [M+1]⁺。

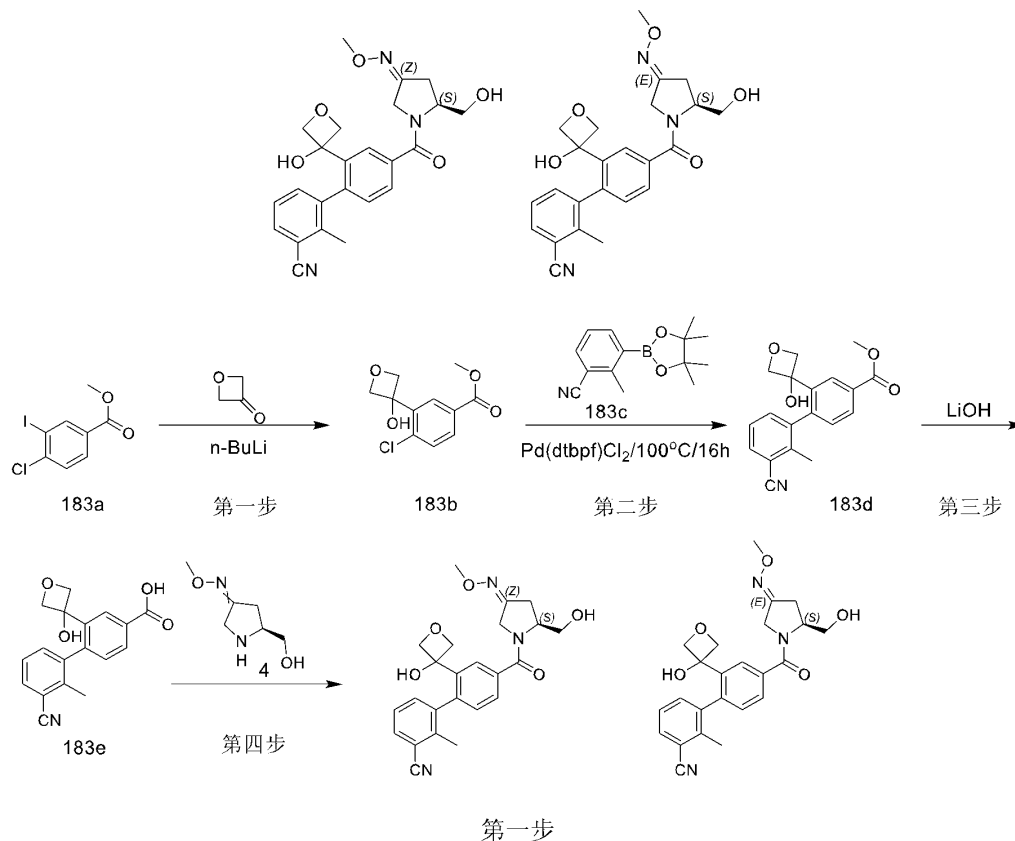
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.89 (brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.85-2.69 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

A0181: MS *m/z* (ESI): 389.1 [M+1]⁺。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.96 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.89 (brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.88 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 A0183&A0184

3-(4-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-2-甲基苯腈
3-(4-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-2-甲基苯腈



4-氯-3-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸甲酯 183b

将 183a (2 g, 6.75 mmol), 氧杂环丁烷-3-酮 (1.46 g, 20.25 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 在 -60 至 -70 度下滴加正丁基锂 (0.56 g, 8.78 mmol), 滴加完毕反应 30-60 分钟, 用饱和氯化铵 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 干燥浓缩, 拌样硅胶柱纯化得到 183b (0.55 g, 收率: 33.6%)。

MS m/z (ESI): 225.0[M-17+1] $^+$ 。上述合成路径中第二步至第四步, 参照化合物 A0167 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 A0184 (R_f =0.4) 和粗品大极性异构体 A0183 (R_f =0.35)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0183 (15.58 mg, 收率: 15.6%) 和极性小产物 A0184 (18.67 mg, 收率: 18.0%)。

A0183: MS m/z (ESI): 436.0 [M+1] $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.04-4.87 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.48-4.10 (m, 3H), 3.98-3.86 (m, 5H), 3.80-3.52 (m, 2H), 2.96-2.59 (m, 2H), 2.34 (d, J = 8.8 Hz, 3H)。

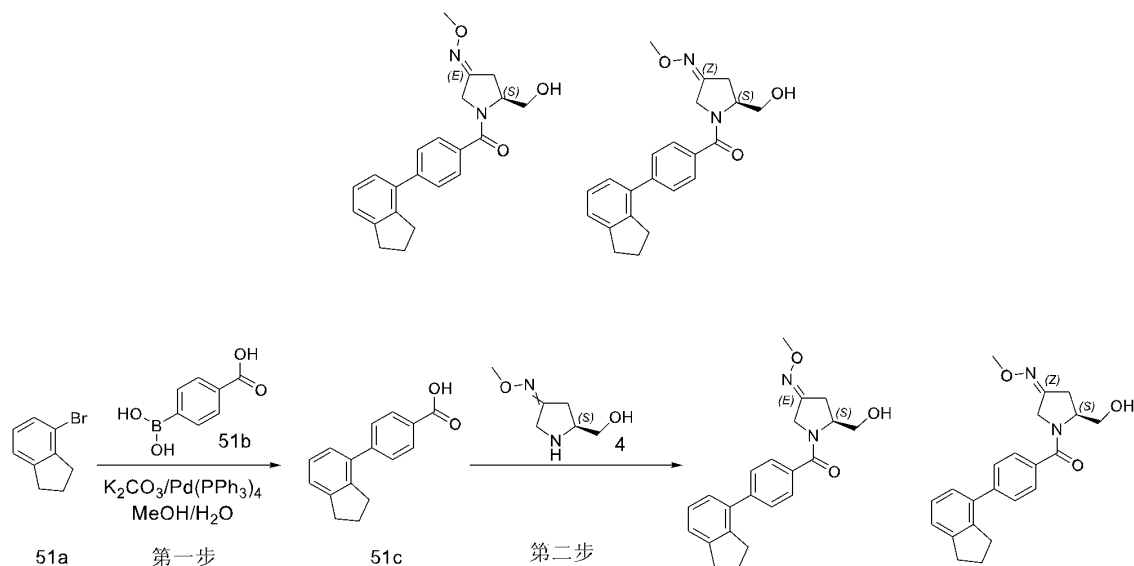
A0184: MS m/z (ESI): 436.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04-4.86 (m, 2H), 4.54-4.22 (m, 5H), 4.00-3.83 (m, 5H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34 (d, J = 8.8 Hz, 3H)。

实施例 C0050 & C0051

(*S*, *E*)-(4-(2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S*, *Z*)-(4-(2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



按照上述合成路径，参照化合物 C0055 的合成方法，得到小极性异构体 C0050 ($R_f=0.6$)和粗品大极性异构体 C0051 ($R_f=0.4$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性小产物 C0050 (29.1 mg, 收率: 11.2%)和极性大产物 C0051 (26.2 mg, 收率: 10.0%)。

C0050: MS m/z (ESI): 365.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.62-7.53 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.83-3.68 (m, 7H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H)。

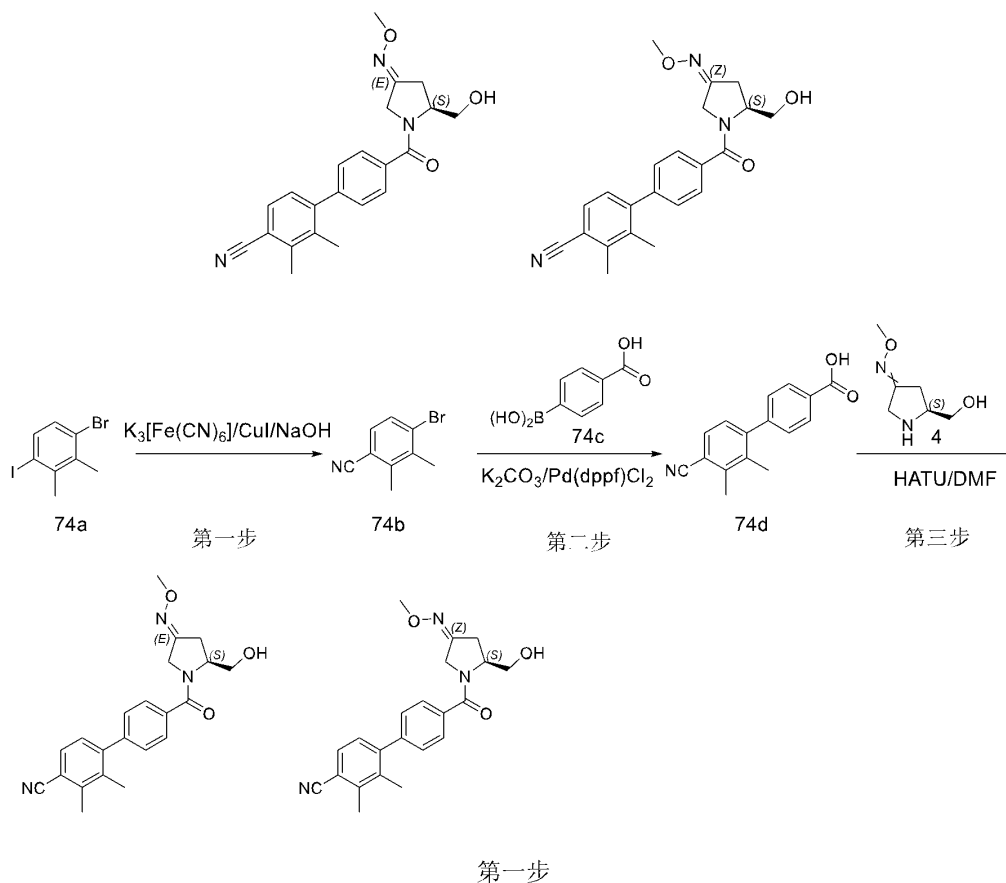
C0051: MS m/z (ESI): 365.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.62-7.55 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.76-4.09 (m, 3H), 3.84-3.38 (m, 5H), 2.99-2.75 (m, 6H), 2.08-2.01 (m, 2H)。

实施例 C0074 & C0075

(S, E)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二甲基-[1,1'-联苯]-4-甲腈

(S, Z)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二甲基-[1,1'-联苯]-4-甲腈



4-溴-2,3-二甲基苯腈 74b

将 74a (2 g, 6.43 mmol) 溶于乙二醇 (30 mL) 中, 继续加入铁氰化钾 (2.12 g, 6.43 mmol), 氢氧化钠 (0.51 g, 12.86 mmol) 和碘化亚铜 (0.12 g, 0.64 mmol), 反应在 140 度搅拌 18 小时。反应完毕, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干, 粗品柱层析 (PE/EA=10:1) 得到 74b (0.9 g, 收率: 66.6%)。

MS m/z (ESI): 210.0 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第二步至第三步, 参照化合物 C0065 的合成方法, 得到粗品小极性产物 C0074 ($R_f=0.4$) 和粗品大极性产物 C0075 ($R_f=0.3$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性小产物 C0074 (11 mg, 收率: 7.3%) 和极性大产物 C0075 (40 mg, 收率: 26.7%)。

C0074: MS m/z (ESI): 378.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.36 (m, 2H), 4.11-3.66 (m, 6H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

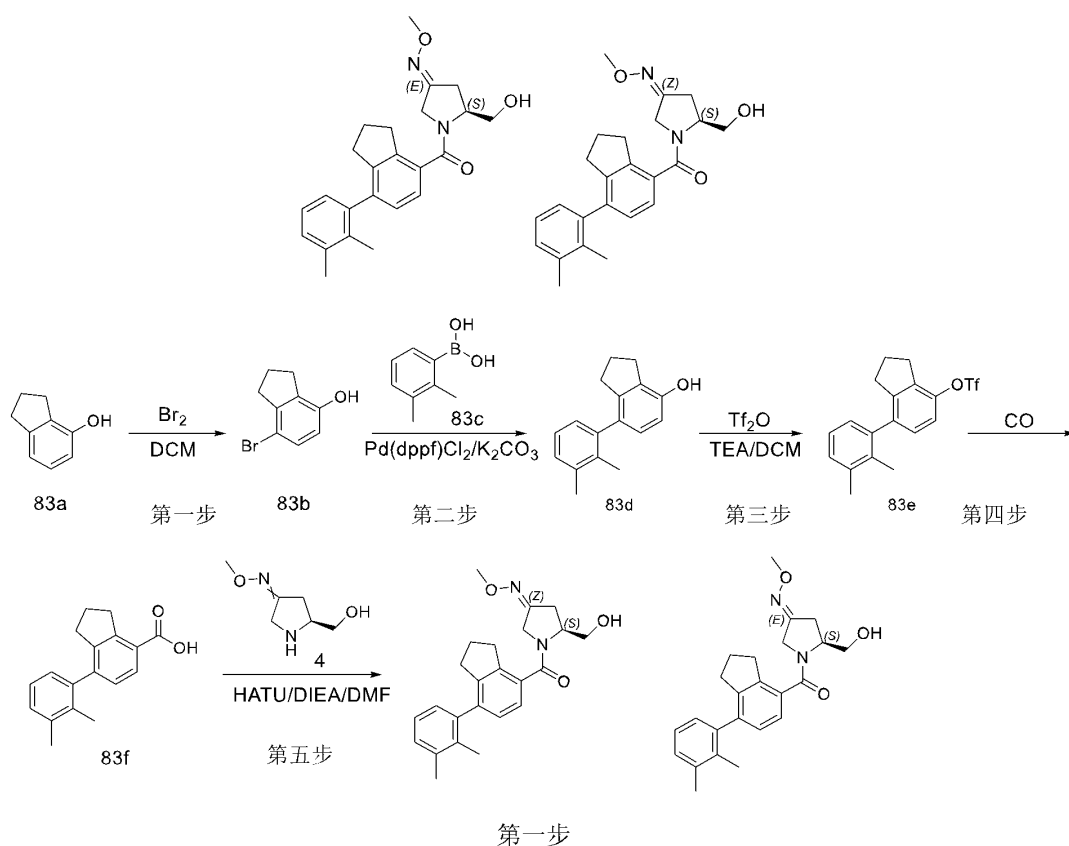
C0075: ESI-MS: m/z = 378.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.42-4.06 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 4H), 3.35-3.11 (m, 1H), 3.30-2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

实施例 C0082 & C0083

(*S,E*)-(7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



7-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-4-醇 83b

将 83a (1.0 g, 7.45 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气保护, 冰浴下滴加液溴 Br_2 (1.43 g, 8.94 mmol), 混合液在室温下反应 2 小时。反应结束后, 将反应液倒入硫代硫酸钠溶液 (10%) 中, 收集有机相, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 合并有机层并用饱和食盐水洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到粗品, 粗品经柱层析 (PE:EA=10:1~5:1) 分离得到 83b (1.1 g, 收率: 63.7%)。

MS m/z (ESI): 212.8 $[M+1]^+$ 。

第二步

7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茛-4-醇 83d

向溶有 83b (1.0 g, 4.41 mmol) 的二氧六环/水 (20/4 mL) 的溶液中加入 83c (860 mg, 5.73 mmol), 碳酸钾 (1.52 g, 11.03 mmol), 氮气保护, 室温下加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (323 mg, 0.44 mmol)。氮气置换后, 混合液在 80°C 下反应 3 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 粗品经柱层析 (PE:EA=6:1~4:1) 分离得到 83d (1.2 g, 粗品)。

MS m/z (ESI): 239.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茛-4-基三氟甲磺酸酯 83e

将 83d (1.2 g, 4.73 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 室温下依次加入三乙胺 (1.44 g, 14.19 mmol) 和三氟甲磺酸酐 (2.0 g, 7.10 mmol), 混合液在室温下反应 16 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 粗品经柱层析 (PE:EA=1:0~5:1) 分离得到 83e (1.1 g, 收率: 60.8%)。

MS m/z (ESI): 271.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茛-4-甲酸 83f

将 83e (700 mg, 1.85 mmol) 溶于乙腈/水 (14/2 mL) 中, 室温下加入 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (76 mg, 0.18 mmol), 三乙胺 (370 mg, 3.66 mmol) 和醋酸钯 (43 mg, 0.19 mmol)。一氧化碳置换三次, 加压至 3 MPa, 混合液在 80°C 下反应 16 小时。反应完毕浓缩反应液, 粗品经 C18 反相硅胶柱分离得到 83f (230 mg, 收率: 45.7%)。

MS m/z (ESI): 267.0 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*S,Z*)-(7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,E*)-(7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

向溶有 83f (110 mg, 0.41 mmol) 的 DMF 溶液中加入 4 (80.0 mg, 0.55 mmol), HATU (170 mg, 0.45 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (160 mg, 1.42 mmol), 室温下反应 2 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 得到粗品。粗产物经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:2), 得到粗品小极性产物 C0082 ($R_f=0.4$) 和大极性产物 C0083 ($R_f=0.3$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性小产物 C0082 (10.55 mg, 收率: 6.5%) 和极性大产物 C0083 (14.05 mg, 收率: 8.6%)。

C0082: MS m/z (ESI): 393.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93

(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.73-4.49 (m, 1H), 4.21-3.31 (m, 7H), 3.09-2.83 (m, 4H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 5H)。

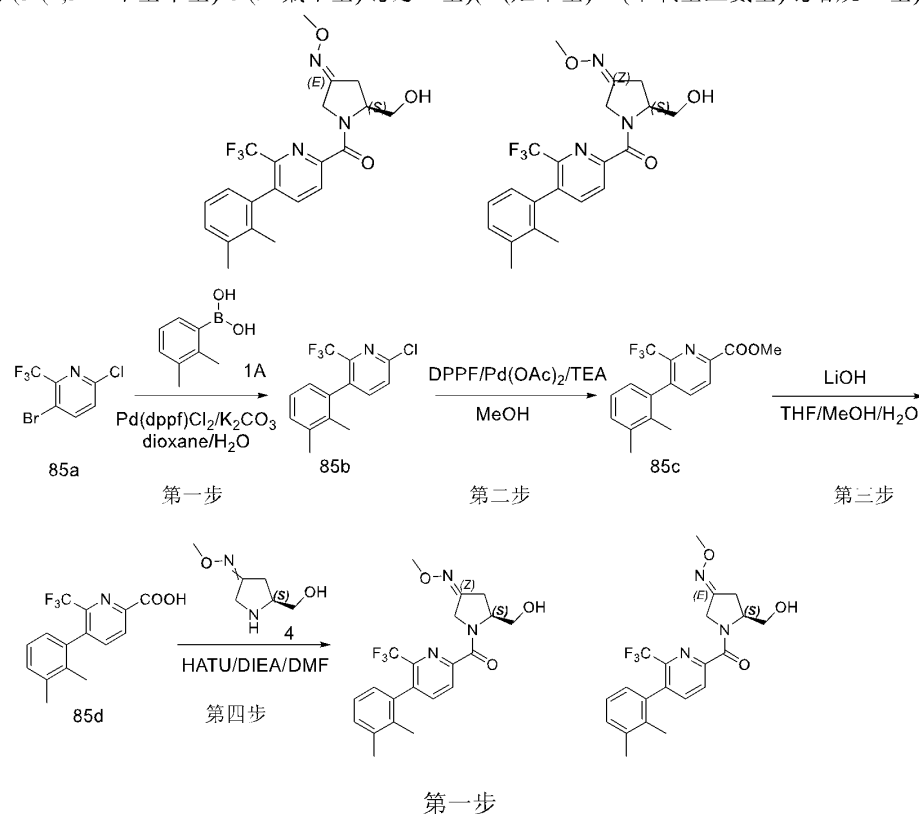
C0083: MS m/z (ESI): 393.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.25-3.73 (m, 6H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.09-2.83 (m, 3H), 2.80-2.55 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 5H)。

实施例 C0084 & C0085

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



6-氯-3-(2,3-二甲基苯基)-2-(三氟甲基)吡啶 85b

向溶有 85a (500 mg, 1.92 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 的溶液中加入 1A (720 mg, 4.80 mmol), 碳酸钾 (663 mg, 4.80 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (78.40 mg, 0.096 mmol), 氮气置换后混合液在 80°C 下反应 3 小时。反应结束后, 反应液加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=5:95 到 70:30 梯度洗脱) 得到产物 85b (300 mg, 收率: 51.9%)。

MS m/z (ESI): 285.9 $[M+1]^+$ 。

第二步

5-(2,3-二甲基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯 85c

向溶有 85b (200 mg, 1.92 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入三乙胺 (203.4 mg, 2.01 mmol), 醋酸钨 (30.1 mg, 0.13 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (74.3 mg, 0.13 mmol), 反应液用一氧化碳气球置换后在 70°C 下反应 16 小时。反应结束后, 将反应液浓缩除去甲醇, 残余物加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE/EA=4:1, R_f =0.5) 得到产物 85c (150 mg, 收率: 69.3%)。

MS m/z (ESI): 309.9 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第三步至第四步, 参照化合物 C0061 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 C0084 (R_f =0.6) 和粗品大极性异构体 C0084 (R_f =0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0084 (38.0 mg, 收率: 12.7%) 和极性大产物 C0085 (26.0 mg, 收率: 18.6%)。

C0084: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.18-8.09 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.52-4.11 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 3H), 3.64-3.39 (m, 2H), 3.30-2.66 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

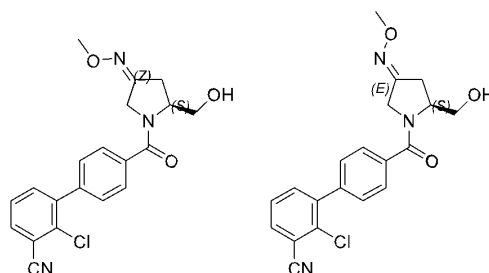
C0085: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

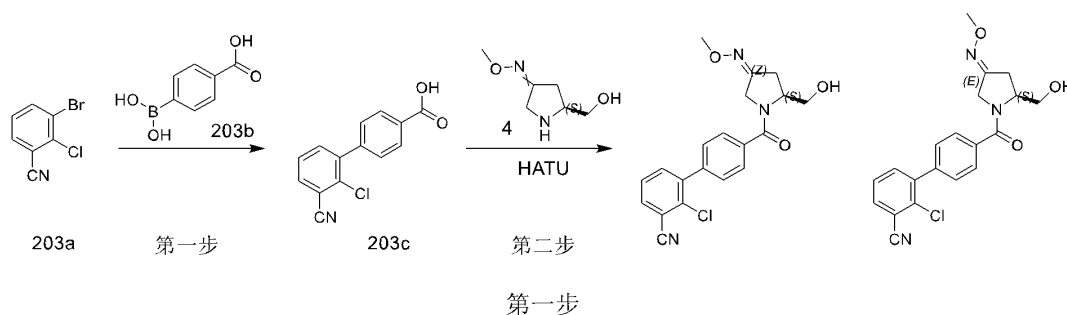
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.16-8.11 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.63-4.12 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.99-2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31-1.89 (m, 3H)。

实施例 A0203&A0217

2-氯-3-(4-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈

2-氯-3-(4-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈





4-(2-氯-3-氰苯基)苯甲酸 203c

将 203a (0.3 g, 1.39 mmol), 203b (0.28 g, 1.67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.051 g, 0.069 mmol), 碳酸钾 (0.38 g, 2.78 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 在 100 度下反应 16 小时。反应液用 10 毫升乙酸乙酯稀释, 过滤, 浓缩, 再溶于 10 毫升乙酸乙酯中, 用 1N 盐酸洗涤, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相干燥浓缩得到 203c (150 mg, 收率: 42.0%)。

MS m/z (ESI): 257.9[M+1]⁺.

第二步

2-氯-3-(4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈2-氯-3-(4-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈

将 203c (0.10 g, 0.39 mmol), 4 (0.056 g, 0.39 mmol), DIPEA (0.15 g, 1.17 mmol)溶于 DMF (2 mL) 中, 在 20 度下加入 HATU (0.18 g, 0.47 mmol), 继续反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用盐水, 1N 盐酸洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 A0217 (Rf=0.4) 和粗品大极性异构体 A0203 (Rf=0.35)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物 A0203 (5.44 mg、收率: 3.32%) 和极性小产物 A0217 (3.64 mg、收率: 1.99%)。

A0203: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$.

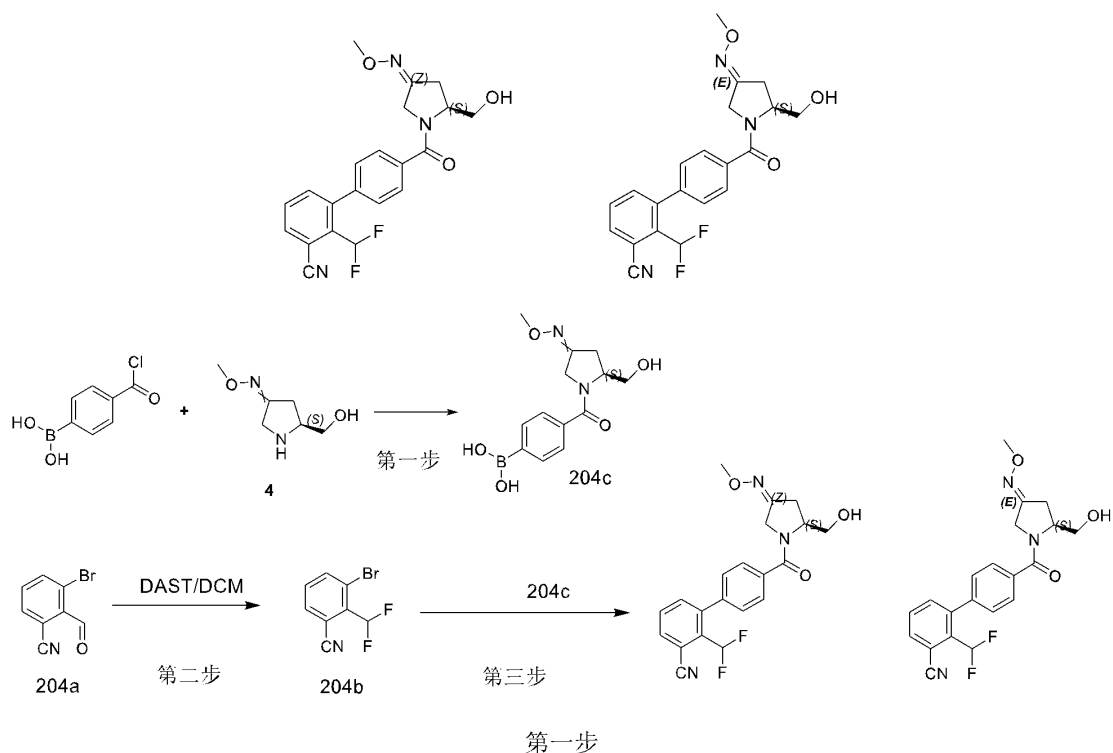
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 3H), 4.89 (brs, 1H), 4.42-4.18 (m, 2H), 3.98-3.77 (m, 5H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.65 (d, J = 17.2 Hz, 1H).

A0217: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 4.91 (brs, 1H), 4.55-4.17 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 5H), 3.24-2.89 (m, 3H)。

实施例 A0204&A0218

2-(二氟甲基)-3-(4-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈2-(二氟甲基)-3-(4-[2*S*, 4*E*]-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈



在 0℃下，向溶有 4 (2.00 g, 13.88 mmol)的二氯甲烷 (20 mL)溶液中加入 4-甲酰氯苯硼酸 (2.21 g, 12.00 mmol)和三乙胺 (3.51 g, 34.7 mmol)，混合液在室温下反应 1 小时。反应结束后过滤，滤液水 (20 mL) 洗，有机层用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经正向硅胶柱 (PE:EA=1:3)纯化得到产物 204c (2.81 g, 收率：80%)

第二步

3-溴-2-(二氟甲基)苯腈 204b

将 204a (0.13 g, 0.62 mmol) 溶于 DCM (1 mL) 中，在 15 度下加入 DAST (0.15 g, 0.93 mmol)，继续反应 16 小时。用 3 毫升饱和碳酸氢钠淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并有机相干燥浓缩得到 204b (130 mg, 粗品)。

MS m/z (ESI): 231.8[M+1]⁺。

第三步

2-(二氟甲基)-3-(4-[(2S,4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈

2-(二氟甲基)-3-(4-[(2S,4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)苯腈

将 204b (0.065 g, 0.28 mmol), 204c (0.082 g, 0.28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.028 mmol), 碳酸钾 (0.077 g, 0.56 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 中，在 100 度下反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，依次用盐水，1N 盐酸洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3)

得到粗品小极性异构体 A0218 ($R_f=0.4$) 和粗品大极性异构体 A0204 ($R_f=0.35$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物 A0204 (28.55 mg, 收率: 24.8%) 和极性小产物 A0218 (23.95 mg, 收率: 21.0%)。

A0204: MS m/z (ESI): 400.3 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92-7.84 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 4H), 7.60-7.33 (m, 2H), 6.66 (td, $J = 53.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.88 (brs, 1H), 4.42-4.12 (m, 2H), 4.03-3.74 (m, 5H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H)。

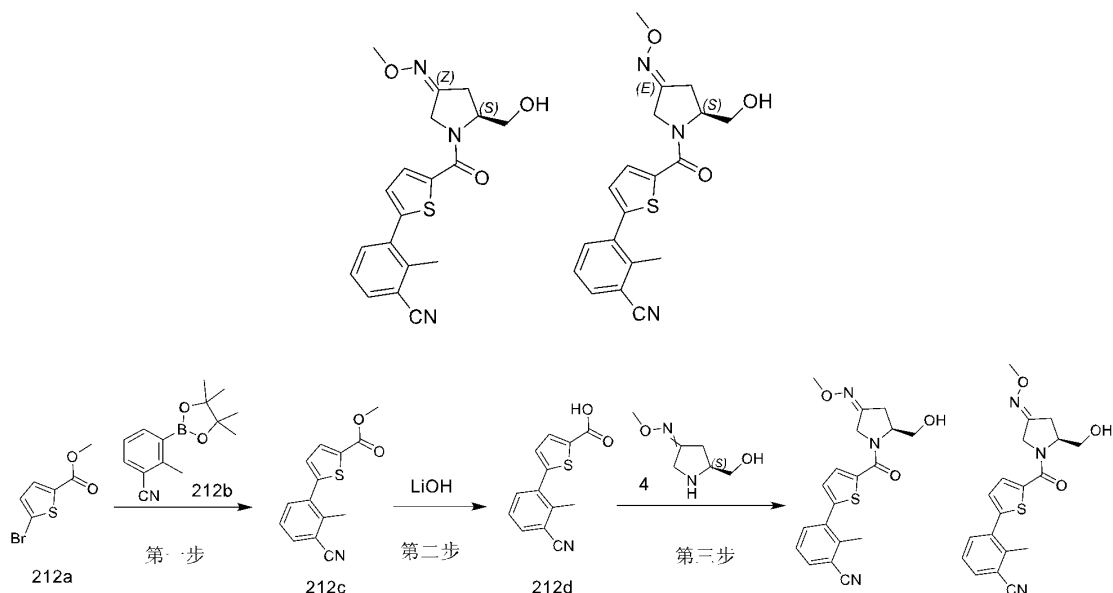
A0218: MS m/z (ESI): 400.3 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.38-4.13 (m, 2H), 3.93-3.72 (m, 5H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H)。

实施例 A0212&A0221

3-(5-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]噻吩-2-基)-2-甲基苯腈

3-(5-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]噻吩-2-基)-2-甲基苯腈



按照上述合成路径, 参照化合物 A0167 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 A0221 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 A0212 ($R_f=0.55$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物 A0212 (9.55 mg, 收率: 6.16%) 和极性小产物 A0221 (9.00 mg, 收率: 5.61%)。

A0212: MS m/z (ESI): 370.0 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。

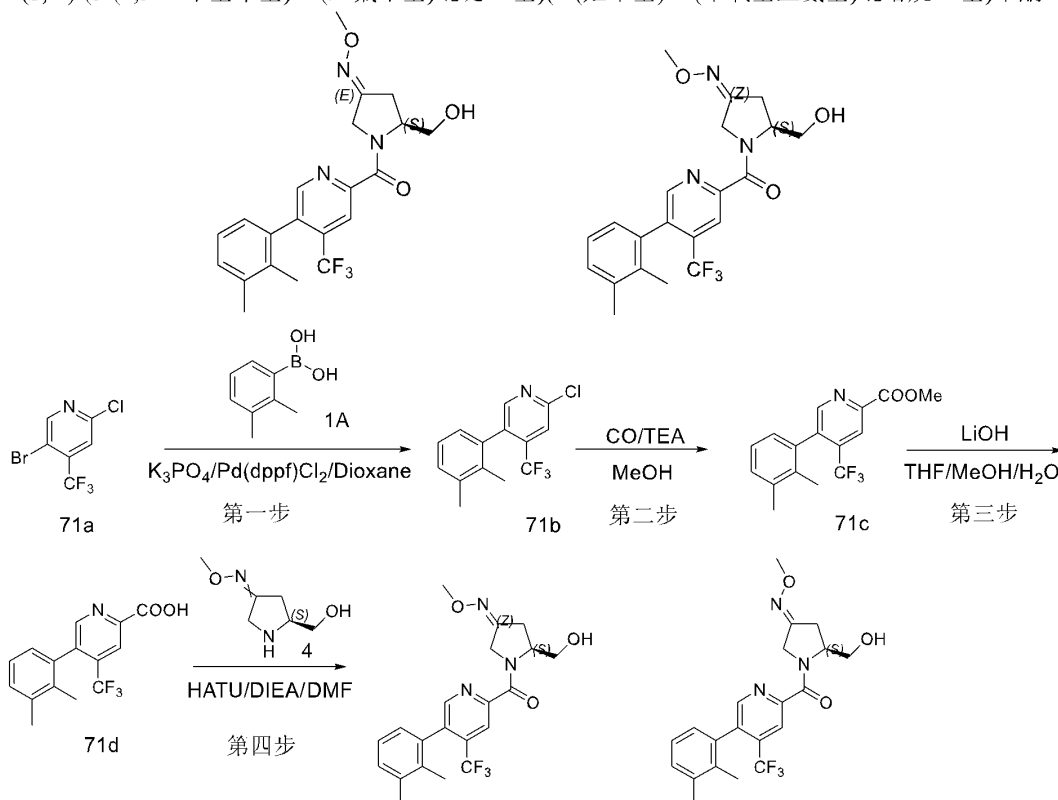
A0221: MS m/z (ESI): 370.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

实施例 C0070 & C0071

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



按照上述合成路径, 参照化合物 C0084 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 C0070 (R_f =0.6) 和粗品大极性异构体 C0071 (R_f =0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0070 (30.0 mg, 收率: 21.4%) 和极性大产物 C0071 (19.0 mg, 收率: 13.6%)。

C0070: MS m/z (ESI): 422.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63-8.59 (m, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.94-4.67 (m, 1H), 4.52-4.12 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.65-3.36 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.89 (m, 3H)。

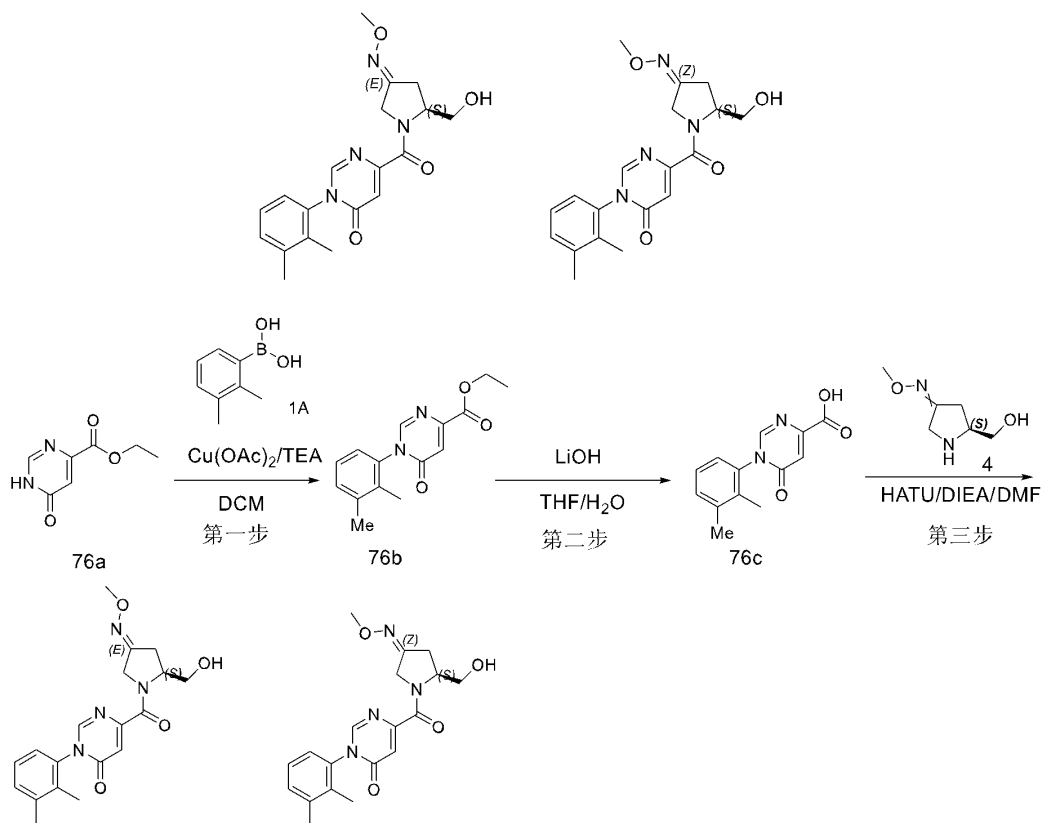
C0071: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65-8.59 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.54-4.13 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.01-2.67 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.89 (m, 3H)。

实施例 C0076 & C0077

(*S, E*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)嘧啶-4(3*E*)-酮

(*S, Z*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)嘧啶-4(3*H*)-酮



第一步

1-(2,3-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-甲酸乙酯 76b

将 76a (500 mg, 2.97 mmol) 溶入二氯甲烷 (30 mL)，继续加入 1A (535 mg, 3.56 mmol)，一水合醋酸铜 (1.19 g, 5.94 mmol)，吡啶 (1.17 g, 14.85 mmol)，三乙胺 (0.60 g, 5.94 mmol)，沸石 (1 g) 和 1,10-菲罗啉 (0.54 g, 2.97 mmol)，氮气置换后混合液在室温下反应 17 小时。反应结束后，反应液过滤除去不溶性固体，滤液旋蒸除去溶剂，加水 (20 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤，硫酸钠干燥后蒸除溶剂，残余物通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=5:95 到 70:30 梯度洗脱) 得到产物 76b (60 mg, 收率: 7.4%)。

MS m/z (ESI): 273.0 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第二步至第三步, 参照化合物 C0061 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 C0076 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 C0077 ($R_f=0.55$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0076 (1.9 mg, 收率: 2.5%) 和极性大产物 C0077 (4.9 mg, 收率: 6.5%)。

C0076: MS m/z (ESI): 371.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.38 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.66-3.48 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

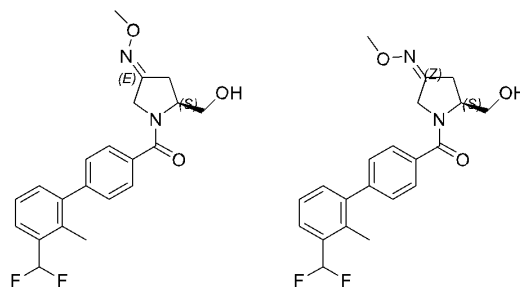
C0077: MS m/z (ESI): 371.1 $[M+1]^+$ 。

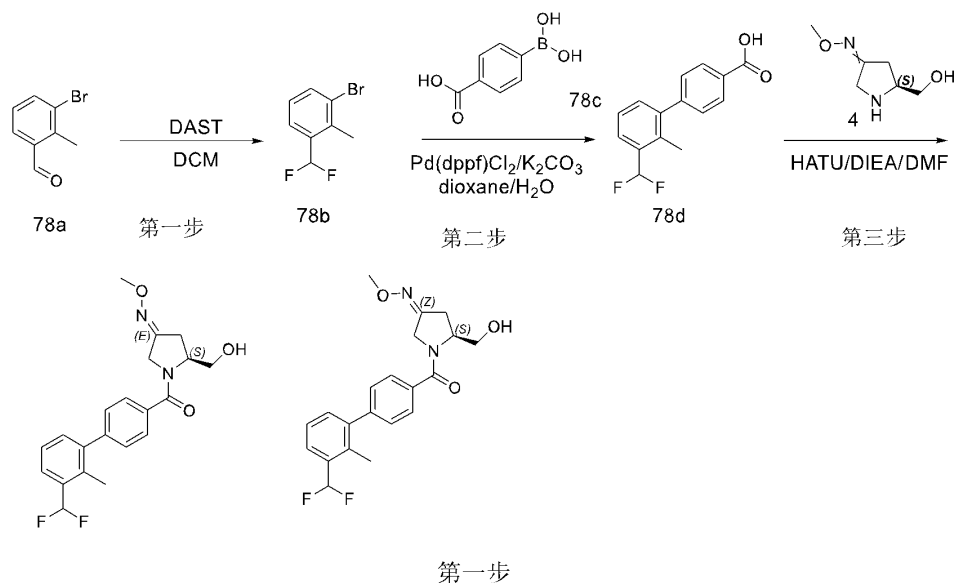
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.38 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.03-2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

实施例 C0078 & C0079

(*S, E*)-(3'-(二氟甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(3'-(二氟甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮





1-溴-3-(二氟甲基)-2-甲基苯 78b

将 78a (1 g, 5.02 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，氮气保护，在 0 摄氏度下，向反应液中滴加二乙胺基三氟化硫 (0.95 g, 5.89 mmol)，室温反应 16 小时。反应结束后，反应液加水 (20 mL)，用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤，硫酸钠干燥后蒸除溶剂，溶剂旋干后得到产物 78b (500 mg, 收率：44.1%)。

上述合成路径第二步至第三步，参照化合物 C0065 的合成方法，得到粗品小极性异构体 C0078 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 C0079 ($R_f=0.5$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0078 (29.0 mg, 收率：14.5%) 和极性大产物 C0079 (57.6 mg, 收率：28.8%)。

C0078: MS m/z (ESI): 389.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.65-7.55 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.12-6.84 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.76-4.08 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.35 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。

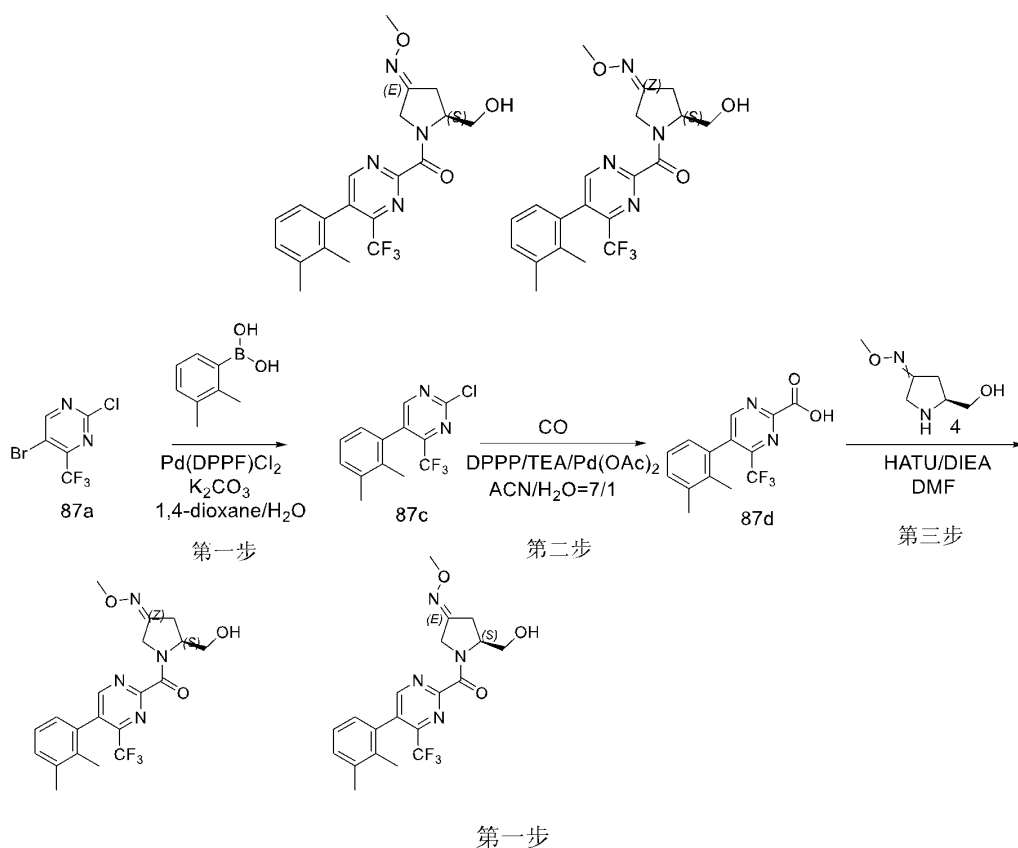
C0079: MS m/z (ESI): 389.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.65-7.55 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.12-6.85 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.77-4.09 (m, 3H), 3.88-3.80 (m, 3H), 3.73-3.37 (m, 2H), 2.98-2.76 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

实施例 C0086 & C0087

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



2-氯-5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶 87c

向溶有 87a (500 mg, 1.91 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中加入 (2,3-二甲基苯基)硼酸 (290 mg, 1.93 mmol), 碳酸钾 (580 mg, 4.19 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (140 mg, 0.19 mmol), 氮气置换后混合液在 80°C 下反应 2 小时。反应结束后, 反应液加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶正相柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1 到 3:1 梯度洗脱) 得到产物 87c (320 mg, 收率: 57.2%)。

MS m/z (ESI): 286.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-甲酸 87d

向溶有 87c (260 mg, 0.89 mmol) 的乙腈 (7 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中, 室温下加入 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (37 mg, 0.09 mmol), 三乙胺 (185 mg, 1.83 mmol) 和醋酸钯 (20 mg, 0.089 mmol)。一氧化碳置换三次, 加压至 4 MPa, 混合液在 80°C 下反应 4 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 粗品经 C18 反相硅胶柱 (乙腈: 水=30:70 到 75:25 梯度洗脱) 分离得到 87d (170 mg, 收率: 63.3%)。

MS m/z (ESI): 296.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

室温下, 向溶有 87d (170 mg, 0.52 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 4 (120 mg, 0.75 mmol), HATU (220 mg, 0.58 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (200 mg, 1.55 mmol), 室温下反应 2 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=2:5) 得到粗品小极性异构体 C0086 (*R*_f=0.6) 和粗品大极性异构体 C0087 (*R*_f=0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0086 (16.89 mg, 收率: 7.73%) 和极性大产物 C0087 (20.29 mg, 收率: 9.29%)。

C0086: MS *m/z* (ESI): 423.1 [*M*+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.98-8.95 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81-4.26 (m, 3H), 3.92-3.73 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

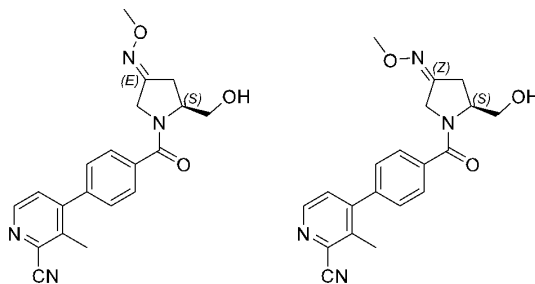
C0087: MS *m/z* (ESI): 423.1 [*M*+1]⁺。

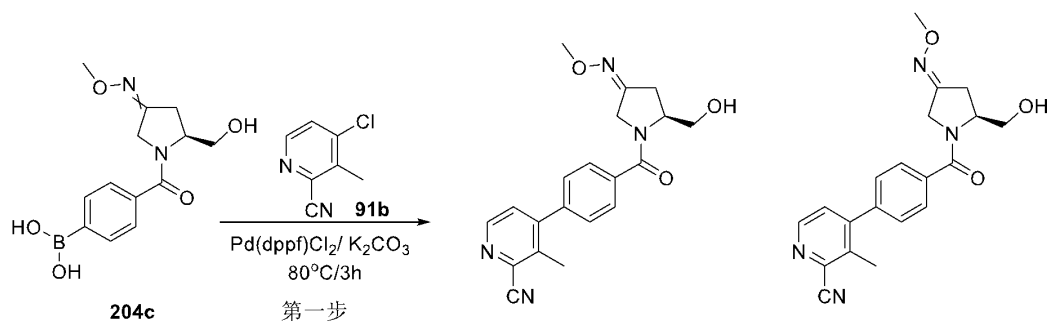
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.83-4.30 (m, 3H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

实施例 C0090 & C0091

(*S, E*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

(*S, Z*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈





(*S, E*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

(*S, E*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

将 204c (150 mg, 0.50 mmol), 91b (88.5 mg, 0.58 mmol) 和碳酸钾 (175 mg, 1.27 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.052 mmol), 80°C 下反应 3 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 过滤, 收集滤液并浓缩。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到小极性异构体 C0090 (R_f=0.65, 17.5 mg, 收率: 8.55%) 和粗品大极性异构体 C0091 (R_f=0.60)。粗品大极性异构体再通过 HPLC 制备纯化冻干后得到 C0091 (23.68 mg, 收率: 12.8%)。

C0090: MS *m/z* (ESI): 365.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 3H), 4.76-4.06 (m, 3H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.73-3.36 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)。

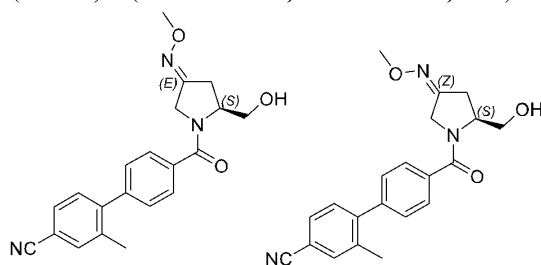
C0091: MS *m/z* (ESI): 365.1 [M+1]⁺。

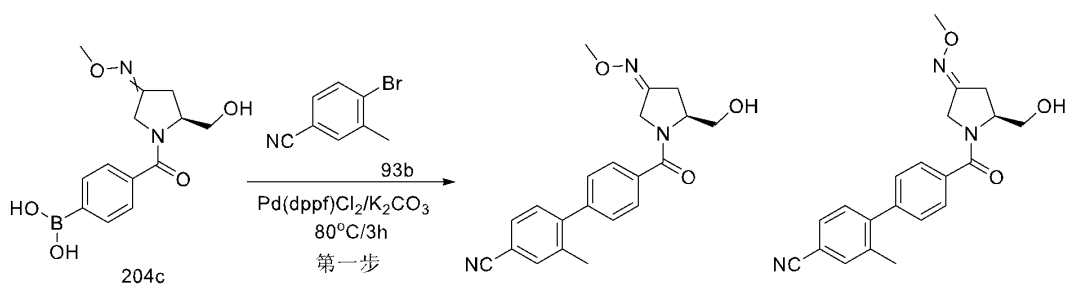
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 4.76-4.06 (m, 3H), 3.90-3.37 (m, 5H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

实施例 C0092 & C0093

(*S, E*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

(*S, Z*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈





第一步

(*S, Z*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

(*S, E*)-4-(4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-3-甲基吡啶甲腈

将 204c (150 mg, 0.51 mmol), 93b (100 mg, 0.51 mmol) 和碳酸钾 (175 mg, 1.27 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.052 mmol), 80°C 下反应 3 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 过滤, 收集滤液并浓缩。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (EA:PE=3:1) 得到小极性异构体 C0092 (R_f=0.60, 26.23 mg, 收率: 13.6%) 和粗品大极性异构体 C0093 (R_f=0.55)。粗品大极性异构体再通过 HPLC 制备纯化冻干后得到 C0093 (36.68 mg, 收率: 19.6%)。

C0092: MS *m/z* (ESI): 364.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 3H), 4.76-4.04 (m, 3H), 3.93-3.36 (m, 5H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

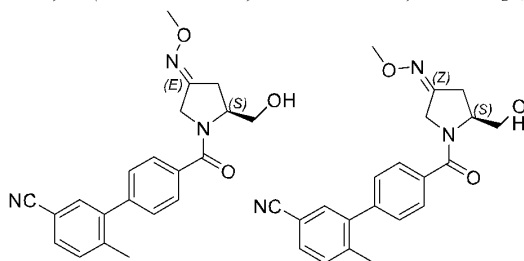
C0093: MS *m/z* (ESI): 364.1 [M+1]⁺。

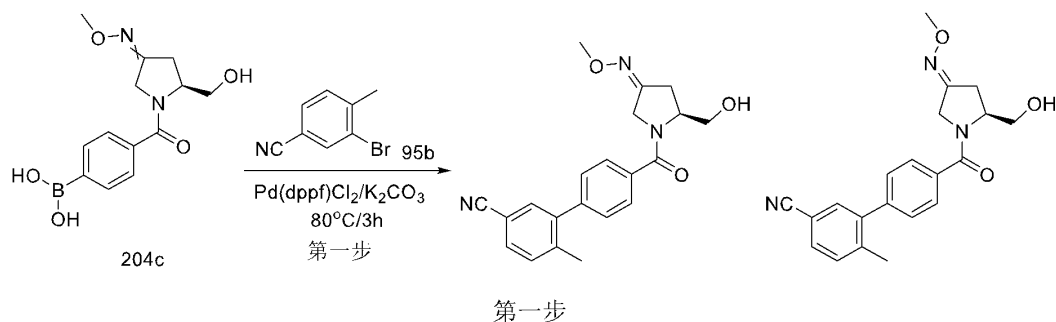
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.6-7.61 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.75-4.08 (m, 3H), 3.88-3.38 (m, 5H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

实施例 C0094 & C0095

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈





(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 204c (150 mg, 0.51 mmol), 95b (100 mg, 0.51 mmol) 和碳酸钾 (175 mg, 1.27 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.052 mmol), 80°C 下反应 3 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 过滤, 收集滤液并浓缩。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (EA:PE=3:1) 得到小极性异构体 C0094 (*R*_f=0.60, 30.22 mg, 收率: 16.07%) 和粗品大极性异构体 C0095 (*R*_f=0.55)。粗品大极性异构体再通过 HPLC 制备纯化冻干后得到 C0095 (46.49 mg, 收率: 26.82%)。

C0094: MS *m/z* (ESI): 364.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.67-7.59 (m, 4H), 7.51-7.44 (m, 3H), 4.77-4.07 (m, 3H), 3.94-3.38 (m, 5H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

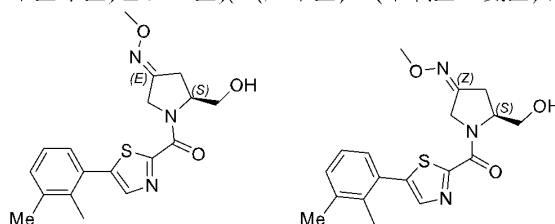
C0095: MS *m/z* (ESI): 364.1 [M+1]⁺。

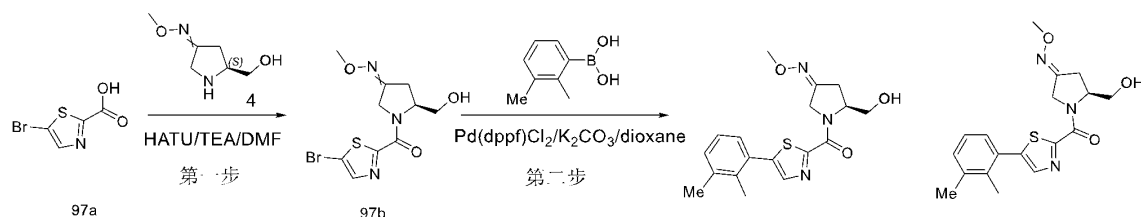
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.63-7.60 (m, 4H), 7.51-7.44 (m, 3H), 4.76-4.08 (m, 3H), 3.88-3.38 (m, 5H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)。

实施例 C0096 & C0097

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)噻唑-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)噻唑-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮





第一步

(S, E)-(5-(2,3-二甲基苯基)噻唑-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 97b

向溶有 97a (450 mg, 2.16 mmol) 的 DMF (9 mL) 溶液中加入 4 (373.69 mg, 2.59 mmol), HATU (0.99 g, 2.59 mmol) 和 TEA (0.66 g, 6.48 mmol), 氮气置换后混合液在室温下反应 30 分钟。反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和氯化钠溶液洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经反相柱纯化 (H₂O:ACN=95:5~50:50), 得到产物 97b (450 mg, 收率: 56.0%)。

MS *m/z* (ESI): 333.8, 335.8 [M+1]⁺。

第二步

(S, E)-(5-(2,3-二甲基苯基)噻唑-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮*(S, Z)*-(5-(2,3-二甲基苯基)噻唑-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

向溶有 97b (200 mg, 0.60 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入 (2,3-二甲基苯基) 硼酸 (0.11 g, 0.72 mmol), 碳酸钾 (0.25 g, 1.80 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.049 g, 0.060 mmol), 氮气置换后反应液 95°C 下反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和氯化钠溶液洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0096 (R_f=0.6, 21.0 mg, 收率: 9.6%) 和大极性异构体 C0097 (R_f=0.5, 55.0 mg, 收率: 25.1%)。

C0096: MS *m/z* (ESI): 360.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 5.66-5.15 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.59-4.19 (m, 1H), 3.90-3.64 (m, 5H), 3.05-2.82 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

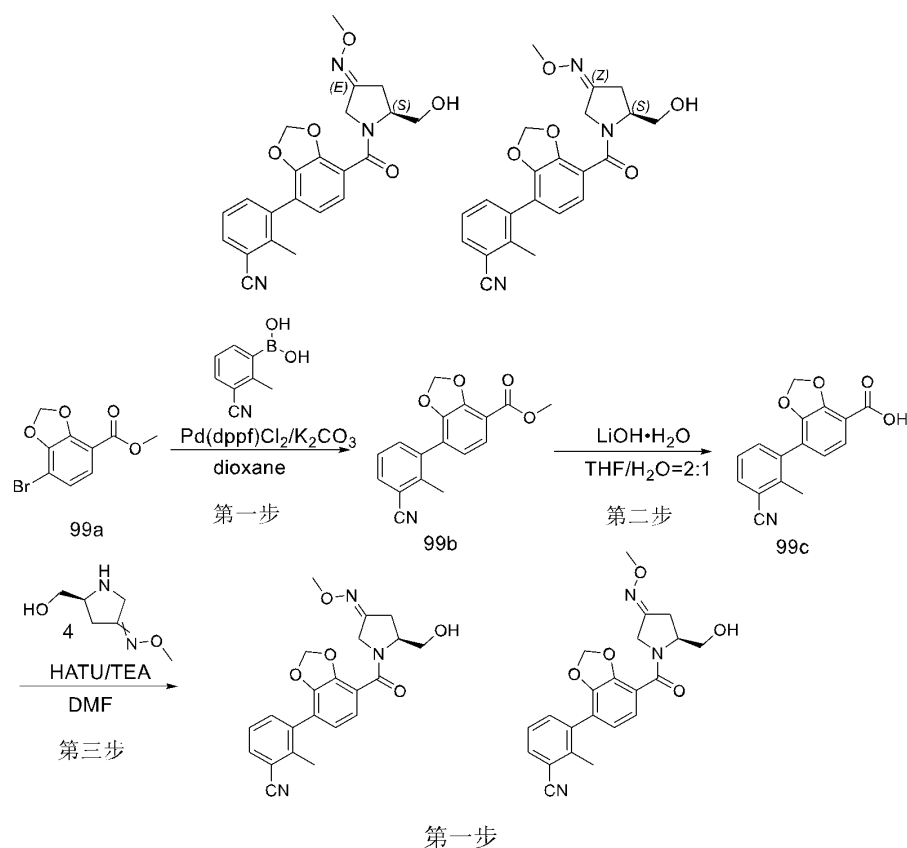
C0097: MS *m/z* (ESI): 360.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 5.66-5.09 (m, 1H), 4.180-4.69 (m, 1H), 4.59-4.26 (m, 1H), 3.90-3.64 (m, 5H), 3.05-2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 C0098 & C0099

3-(7-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2*H*-1,3-苯并二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈

3-(7-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2*H*-1,3-苯并二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈



7-(3-氰基-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-羧酸甲酯 99b

向溶有 99a (200 mg, 0.77 mmol) 的二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中加入 (3-氰基-2-甲基苯基)硼酸 (140 mg, 0.87 mmol), 碳酸钾 (210 mg, 1.52 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0.077 mmol), 氮气置换后混合液在 90°C 下反应 3 小时。反应液经过滤, 旋干后用硅胶 Prep-TLC 提纯 (PE:EA=5:1) 得到产物 99b (150 mg, 收率: 65.8%)。

MS *m/z* (ESI): 296.1 [M+1]⁺。

第二步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-羧酸 99c

向溶有 99b (160 mg, 0.54 mmol) 的 THF (8 mL) 和水 (4 mL) 溶液中加入 LiOH (90.63 mg, 2.16 mmol), 混合液在室温下搅拌过夜。反应液用布氏漏斗过滤, 滤液除去甲醇后用 EA 萃取, 收集水相, 盐酸调节水相 pH 至 1-3 后用 EA 萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到产物 99c (100 mg, 收率: 65.6%)。

第三步

3-(7-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2*H*-1,3-苯并二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈

3-(7-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2*H*-1,3-苯并二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈

向溶有 4 (74 mg, 0.52 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 99c (120 mg, 0.69 mmol), 三乙胺 (270 mg, 2.07 mmol) 和 HATU (390 mg, 0.43 mmol), 氮气置换后反应液在室温下反应 2 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 得到粗品。粗品经硅胶 Pre-TLC (EA:PE=5:1) 分离得到小极性异构体 C0098 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 C0099 ($R_f=0.5$)。将粗品大极性异构体通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性大产物 C0099 (14.0 mg, 收率: 7.97%)。

C0098: MS m/z (ESI): 408.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.16-6.06 (m, 2H), 4.72-4.13 (m, 3H), 3.87-3.68 (m, 4H), 3.39-3.38 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

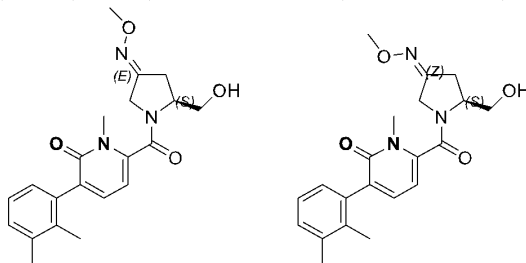
C0099: MS m/z (ESI): 408.1 $[M+1]^+$ 。

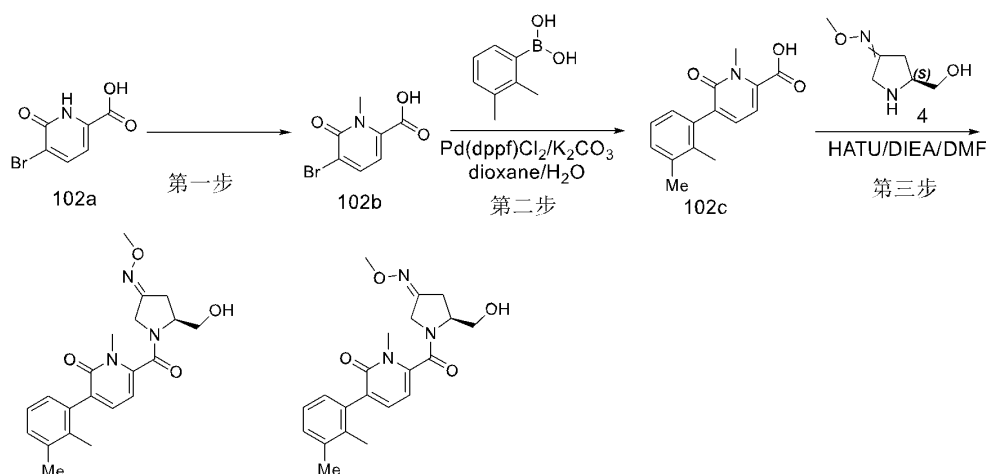
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 19.6, 5.2$ Hz, 2H), 4.72-4.15 (m, 3H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.39-3.38 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。

实施例 C0102 & C0103

(*S,E*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

(*S,Z*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮





第一步

5-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸 102b

将 102a (50 mg, 0.23 mmol) 溶入水 (7 mL) 和甲醇 (1 mL) 的混合溶液中, 加入碘甲烷 (326 mg, 2.30 mmol) 和氢氧化钾 (43 mg, 0.76 mmol), 在 110 度微波反应 4 小时。反应结束后, 反应液浓缩除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 溶剂旋干后得到产物 102b (33 mg, 收率: 62.0%)。

第二步

5-(2,3-二甲基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酸 102c

向溶有 102b (700 mg, 3.02 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL) 混合溶液中加入 (2,3-二甲基苯基)硼酸(453 mg, 3.02 mmol), 碳酸钾 (1252 mg, 9.06 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (221 mg, 0.30 mmol), 氮气置换后混合液在 105°C 下反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (20 mL), 使用稀盐酸调 pH 值至 3-4, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 有机相合并后用无水硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 溶剂旋干后得到产物 102c (720 mg, 收率: 92.8%)。

MS *m/z* (ESI): 258.0 [M+1]⁺。

第三步

(*S,E*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

(*S,Z*)-3-(2,3-二甲基苯基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向溶有 102c (700 mg, 2.72 mmol) 的 DMF 溶液中加入 4 (392 mg, 2.72 mmol), HATU (1551 mg, 4.08 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (879 mg, 6.80 mmol), 反应液在室温下反应 16 小时。反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 C0102 (R_f=0.5) 和粗品大极性异构体 C0103

(R_f=0.4)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0102 (30.0 mg, 收率: 2.8%) 和极性大产物 C0103 (50.0 mg, 收率: 4.7%)。

C0102: MS *m/z* (ESI): 384.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 4.70-4.15 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 3H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

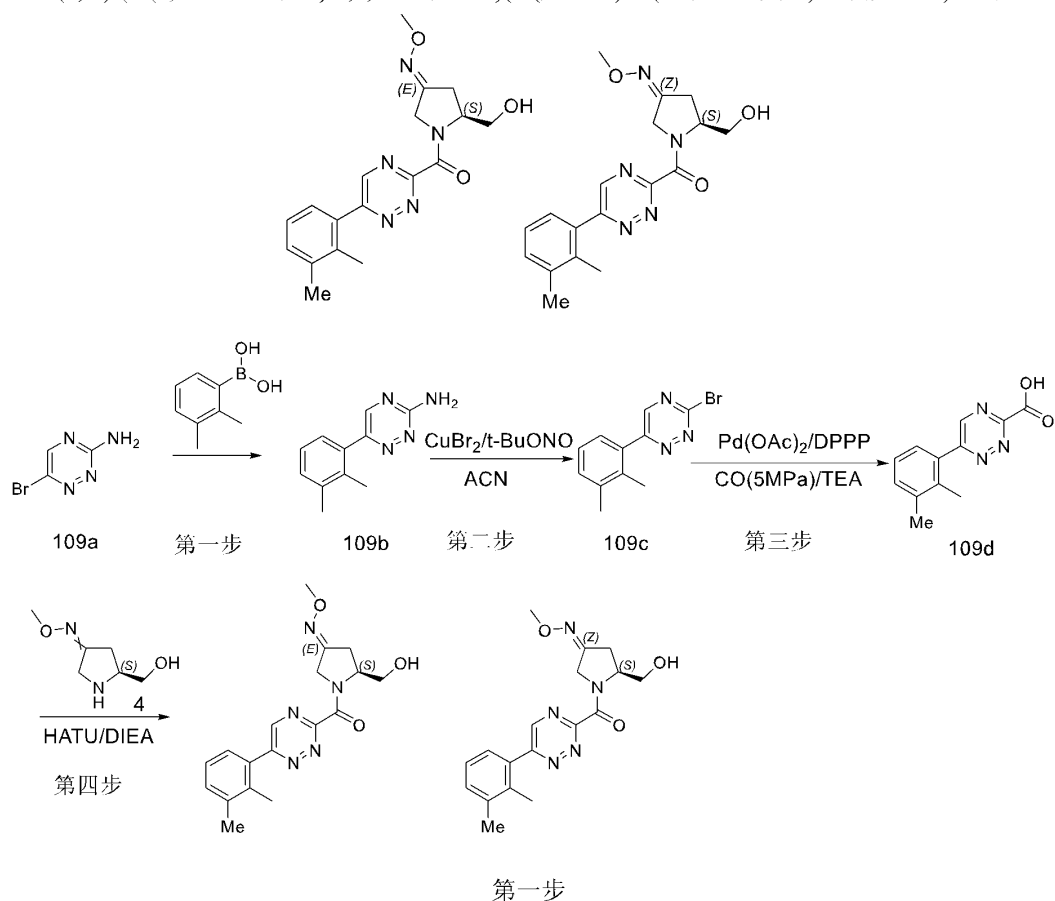
C0103: MS *m/z* (ESI): 384.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00-7.98 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 4.68-3.91 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47-3.31 (m, 1H), 3.13-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

实施例 C0108&C0109

(*S, E*)-(6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺 109b

将 109a (3.7 g, 21.14 mmol), (2,3-二甲基苯基)硼酸(4.12 g, 27.48 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (219 mg, 0.34 mmol) 和碳酸钾 (7.3 g, 52.85 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换三次, 在氮气保护下, 25°C 搅拌 17 小时。乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 浓缩物快速硅胶柱层析 (PE:EA=3:1) 纯化得到黄色固体 109b (4.0 g, 收率: 94.5%)。

MS *m/z* (ESI): 201.0 [M+1]⁺。

第二步

3-溴-6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪 109c

将 109b (4.0 g, 19.98 mmol) 和溴化铜 (8.9 g, 40 mmol) 加入到乙腈 (500 mL) 中, 缓慢滴加亚硝酸叔丁酯 (3.09 g, 29.97 mmol), 加热至 30°C, 搅拌 1 小时。过滤, 浓缩, 浓缩物快速柱层析 (PE:EA=1:1), 得到黄色油状物 109c (2.05 g, 收率: 38.8%)。

MS *m/z* (ESI): 263.8, 265.8 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

第三步

6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-甲酸 109d

将 109c (2.0 g, 7.57 mmol), 醋酸钯 (170 mg, 0.76 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (624 mg, 1.51 mmol) 和三乙胺 (1.68 g, 16.65 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, CO 置换三次体系, 在高压釜中加压至 5MPa, 70°C 搅拌 5 小时。浓缩, C18 反相柱层析 (乙腈:水=10:90) 得到黄色固体 109d (980 mg, 收率: 56.4%)。

MS *m/z* (ESI): 228.1 [M-1]⁺。

第四步

(*S, Z*)-(6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(6-(2,3-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 109d (500 mg, 2.18 mmol), 4(393.75 mg, 2.18 mmol), HATU (1.24 g, 3.27 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (845 mg, 6.54 mmol) 溶于 DMF (20 mL), 室温下搅拌 2 小时。乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 饱和食盐水 (100 mL × 4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 C0108 (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体 C0109 (R_f=0.5)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0108 (46 mg, 收率: 5.9%) 和极性大产物 C0109 (43 mg, 收率: 5.5%)。

C0108: MS *m/z* (ESI): 356.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13-9.11 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 1H),

4.66-4.43 (m, 1H), 4.53-4.18 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.83-3.78 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.24 (m, 3H)。

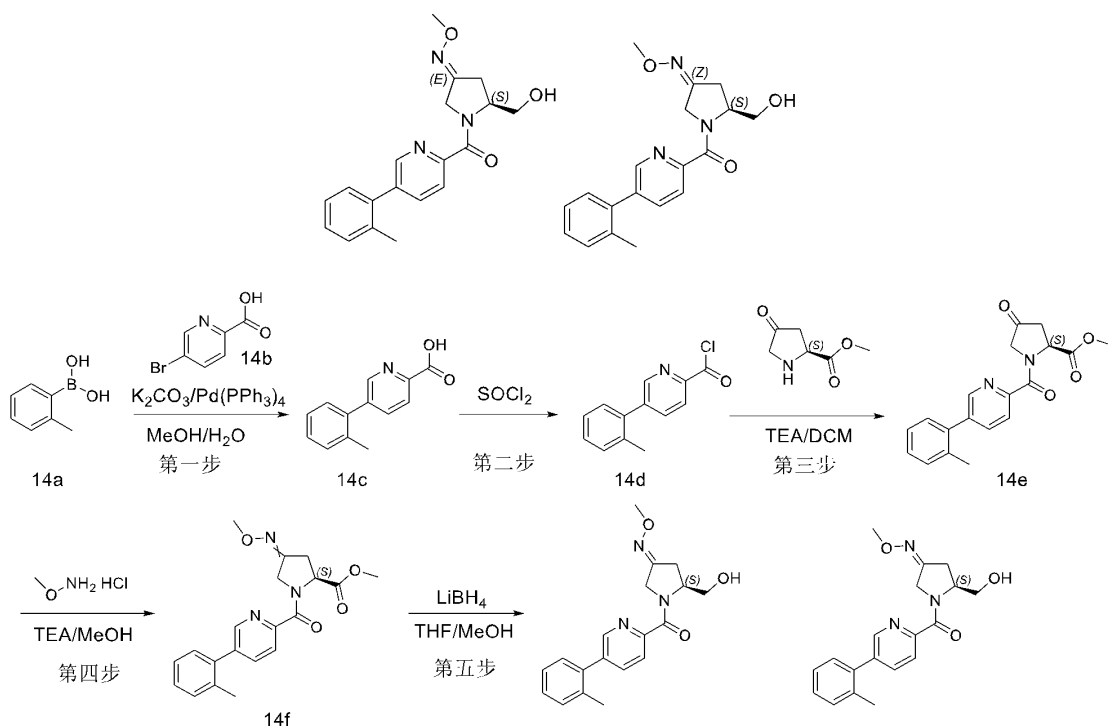
C0109: MS m/z (ESI): 356.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13-9.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 1H), 4.65-4.17 (m, 3H), 3.83-3.74 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.24 (m, 3H)。

实施例 C0014&C0015

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲基)吡啶-2-基)甲酮

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲基)吡啶-2-基)甲酮



第一步

5-(邻甲基)吡啶-2-甲酸 14c

将 14a (0.74 g, 5.44 mmol), 14b (1 g, 4.95 mmol) 溶于甲醇 (7 mL) 和水 (14 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入碳酸钾 (2.26 g, 16.32 mmol) 和四三苯基磷钯 (63 mg, 0.054 mmol), 氮气保护, 80°C 下反应 16 小时。反应完毕, 浓缩除去甲醇, 向反应液中加入水 (10 mL), 用 6M 盐酸调节 pH 值至 3, 再用甲苯/四氢呋喃萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到 14c (0.7 g, 收率: 58.5%)。

MS m/z (ESI): 214.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

5-(邻甲苯基)吡啶-2-酰氯 14d

将 14c (0.7 g, 3.28 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL) 中, 在 80°C 下反应 2 小时, 反应完毕, 浓缩反应液得到 14d 粗品 (0.43 g, 收率: 50.8%)。

第三步

(S)-4-氧代-1-(5-(邻甲苯基)吡啶-2-甲酰基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 14e

将(S)-4-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (0.3 g, 1.47 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0°C 下加入三乙胺 (0.52 g, 5.14 mmol) 和 14d (0.43 g, 1.76 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 将反应液浓缩除去二氯甲烷, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1 到 3:1 梯度洗脱) 得到产物 14e (230 mg, 收率: 46.3%)。

MS m/z (ESI): 339.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

(S,EZ)-4-(甲氧基亚氨基)-1-(5-(邻甲苯基)吡啶-2-甲酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 14f

将 14e (0.5 g, 1.40 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 室温下加入甲氧胺盐酸盐 (230 mg, 2.80 mmol) 和三乙胺 (350 mg, 3.5 mmol), 50°C 下反应 18 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1 到 3:1 梯度洗脱) 得到 14f (230 mg, 收率: 40.1%)。

MS m/z (ESI): 368.1 $[M+1]^+$ 。

第五步

(S,Z)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲苯基)吡啶-2-基)甲酮

(S,E)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲苯基)吡啶-2-基)甲酮

将 14f (230 mg, 0.59 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却至 0 度, 氮气保护下加入硼氢化锂 (0.62 mL, 1.23 mmol), 室温反应 2 小时。加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得大极性异构体 C0015 ($R_f=0.4$, 66.09 mg, 收率: 32.2%) 和小极性异构体 C0014 ($R_f=0.5$, 48.22 mg, 收率: 23.0%)。

C0014: MS m/z (ESI): 340.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.58 (m, 1H), 7.98-7.81 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 4.90-4.62 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.47-4.10 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

C0015: MS m/z (ESI): 340.1 $[M+1]^+$ 。

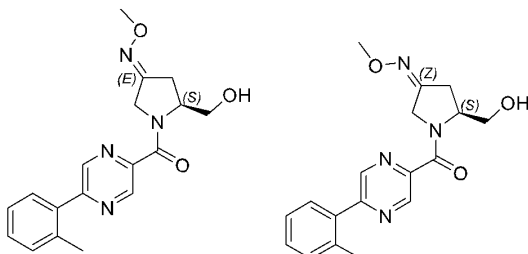
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64-8.58 (m, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.89-4.59 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.48-4.10 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H),

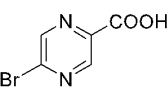
2.99-2.81 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 C0012&C0013

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲苯基)吡嗪-2-基)甲酮

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(5-(邻甲苯基)吡嗪-2-基)甲酮



参照实施例 C0014&C0015, 将 14b 替换为 。粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离

得大极性异构体 C0013 ($R_f=0.4$, 98.17 mg, 收率: 24.3%) 和小极性异构体 C0012 ($R_f=0.5$, 75.55 mg, 收率: 19.0%)。

C0012: MS m/z (ESI): 341.0 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07-9.01 (m, 1H), 8.87-8.84 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.50-4.12 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

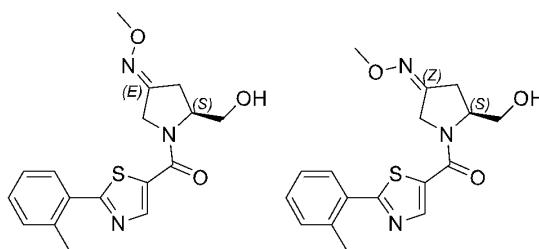
C0013: MS m/z (ESI): 341.0 $[M+1]^+$ 。

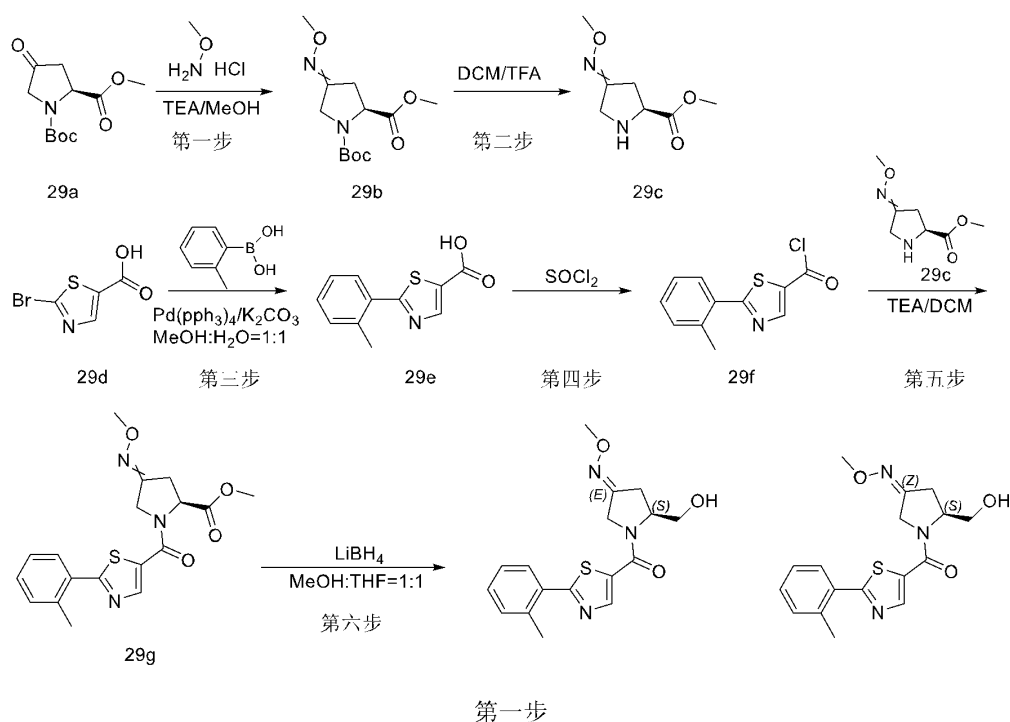
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09-9.02 (m, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 4.83-4.62 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 4.50-4.12 (m, 1H), 4.50-4.12 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.01-2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

实施例 C0029&C0030

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(邻甲苯基)噻唑-5-基)甲酮

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(邻甲苯基)噻唑-5-基)甲酮





1-(叔丁基) 2-甲基 (S, EZ)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 29b

向溶有 29a (5.0 g, 20.55 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入甲氧胺盐酸盐 (1.16 g, 24.66 mmol) 和三乙胺 (4.57 g, 45.21 mmol), 氮气置换后混合液在 60°C 下反应过夜。直接旋干的粗产物经硅胶柱层析 (PE:EA=5:1) 得到 29b (3.2 g, 收率: 56.0%)。

MS m/z (ESI): 173.0 $[M+1-56]^+$ 。

第二步

(S, EZ)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 29c

向溶有 29b (3.2 g, 11.75 mmol) 的 DCM (8 mL) 溶液中加入 TFA (1.34 g, 11.75 mmol), 反应液在室温下搅拌 20 min。反应结束后直接旋干得到粗产物 29c (2.0 g, 收率: 89.0%)。

MS m/z (ESI): 217 $[M+1-56]^+$ 。

上述合成路径第三步至第四步, 参照化合物 C0014 的合成方法, 得到 2-(邻甲苯基)噻唑-5-羧基氯粗品。

第五步

(2S,4EZ)-4-(甲氧基氨基)-1-(2-(2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 29g

向溶有 29f (400 mg, 1.68 mmol) 和 29c (433.89 mg, 2.52 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 TEA (0.68 g, 6.72 mmol), 混合液在室温下搅拌 1 小时。反应结束后旋干得到粗产物。粗产物经制备色谱纯化 (ACN:H₂O=5:95~45:55) 得到 29g (400 mg, 收率: 62.4%)。

MS m/z (ESI): 374.1 $[M+1]^+$ 。

第六步

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(邻甲苯基)噻唑-5-基)甲酮

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(邻甲苯基)噻唑-5-基)甲酮

在 0°C 下,向溶有 29g (390 mg, 1.04 mmol) 的 THF (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 溶液中缓慢加入 LiBH₄ (0.023 g, 1.04 mmol), 混合液在室温下搅拌 1 小时。反应结束后混合液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品小极性异构体 C0029 (R_f=0.5) 和粗品大极性异构体 C0030 (R_f=0.4)。再分别经过手性拆分提纯得到极性小产物 C0029 (15.9 mg, 收率: 4.41%) 和极性大产物 C0030 (21.4 mg, 收率: 5.87%)。

C0029: MS *m/z* (ESI): 346.1 [M+1]⁺。

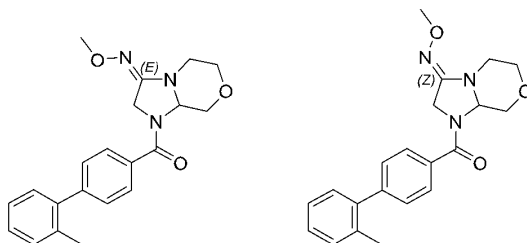
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.87-4.56 (m, 3H), 3.91-3.71 (m, 5H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)。

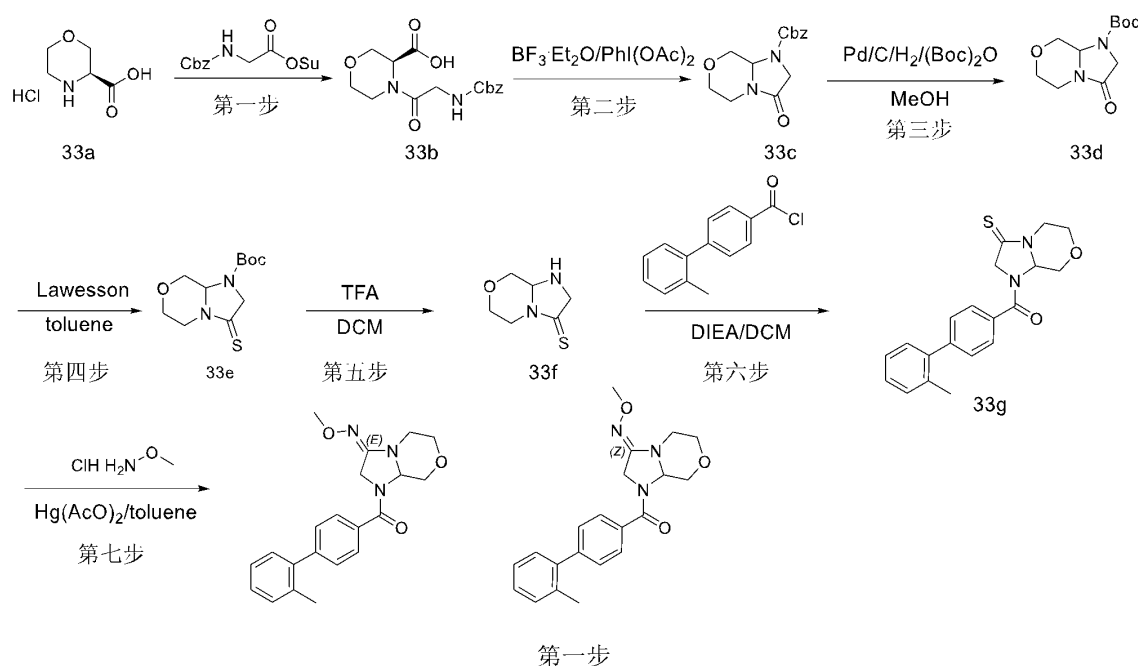
C0030: MS *m/z* (ESI): 346.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.87-4.60 (m, 3H), 3.91-3.75 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

实施例 C0033

(*EZ*)-(3-(甲氧基亚氨基)六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噻嗪-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮





(S)-4-(((苄氧基)羰基)甘氨酸)吗啉-3-甲酸 33b

将 33a (4.67 g, 15.25 mmol)、CbzOSu (7 g, 22.8 mmol) 和三乙胺 (2.31 g, 22.88 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加热至 80°C, 搅拌 17 小时。反应液冷却, 浓缩, C18 反相柱层析 (乙腈/水=50/50) 纯化, 浓缩得到白色固体 33b (3.06 g, 收率: 62.2%)。

MS m/z (ESI): 323.1 $[M+H]^+$ 。

第二步

3-氧代六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-羧酸苄酯 33c

将 33b (2 g, 6.21 mmol) 和二乙酸碘苯 (4.00 g, 12.42 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL), 冷却至 0°C, 缓慢滴加三氟化硼乙醚 (1.76 g, 12.42 mmol), 室温下反应 24 小时。碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 分液, 水相萃取 (100 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, C18 反相柱层析 (水: 乙腈=60:40) 纯化得到无色油状物 33c (1.2 g, 收率: 70.0%)。

MS m/z (ESI): 277.1 $[M+H]^+$ 。

第三步

3-氧代六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 33d

将 33c (0.2 g, 0.72 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 在氮气状态下加入二碳酸二叔丁酯 (0.2 g, 0.94 mmol) 和钯炭 (10%, 39 mg), 氢气置换三次, 室温搅拌 16 小时。反应完毕, 将反应液过滤除去钯炭, 浓缩除去甲醇得到粗品产物 33d (0.1 g, 收率: 57.0%)。

MS m/z (ESI): 243.1 $[M+H]^+$ 。

第四步

3-硫代六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 33e

将 33d (0.8 g, 3.30 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 加入劳森试剂 (1.33 g, 3.30 mmol), 加热至 50 度, 反应半小时。反应完毕, 过滤除去固体杂质, 旋干溶剂, 通过反相制备纯化得到 33e (0.6 g, 收率: 62.6%)。

MS *m/z* (ESI): 259.0 [M+H]⁺。

第五步

四氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3(2*H*)-硫酮 33f

将 33e (0.68 g, 2.63 mmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL) 室温下反应 3 小时。反应完毕, 蒸除溶剂, 得到 33f (0.4 g, 收率: 96.0%)。

MS *m/z* (ESI): 159.0 [M+H]⁺。

第六步

(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)(3-硫代六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-基)甲酮 33g

将 33f (0.7 g, 4.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基氯 (1.02 g, 4.42 mmol), 三乙胺 (1.34 g, 13.26 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 向反应中加入水 (10 mL), 用二氯甲烷萃取 (10 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 Pre-TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 得到 33g (1 g, 收率: 56.4%)。

MS *m/z* (ESI): 353.1 [M+H]⁺。

第七步

(E*Z*)-(3-(甲氧基亚氨基)六氢-1*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

将 33g (0.2 g, 0.57 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入甲氧胺盐酸盐 (0.19 g, 2.28 mmol), 乙酸汞 (0.36 g, 1.14 mmol), 100°C 下反应 2 小时。反应完毕, 向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL), 用水洗涤 (10 mL × 2), 饱和氯化钠洗涤一次 (10 mL)。硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 粗品通过 HPLC (HCOOH) 制备纯化冻干后得到 C0033 (80 mg, 收率: 38.6%)。

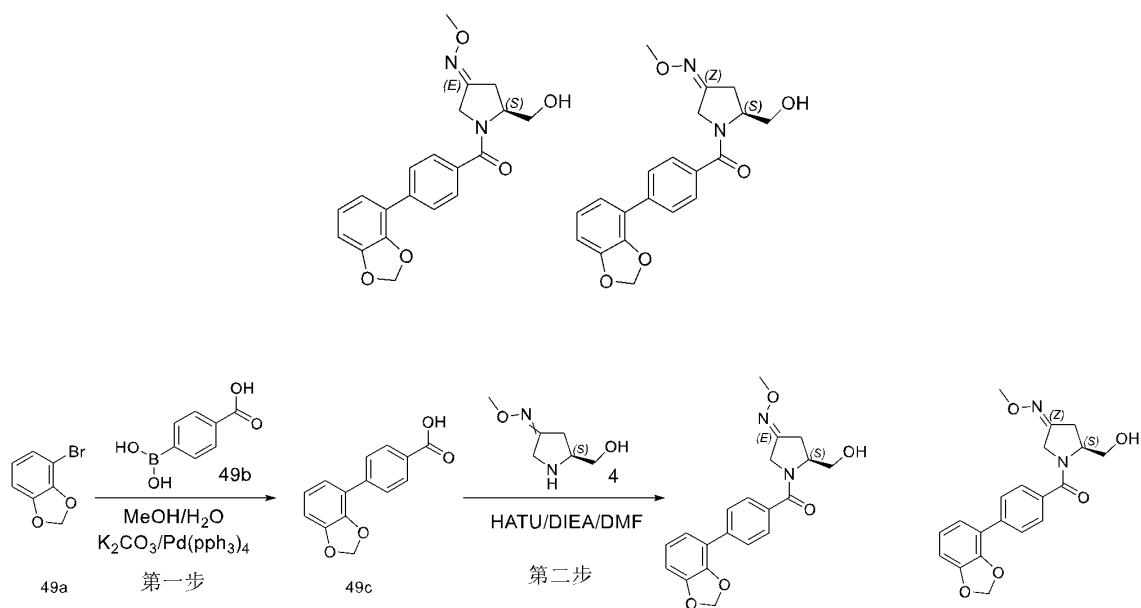
MS *m/z* (ESI): 366.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72-7.62 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 5.46-5.34 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 C0048 & C0049

(*S, E*)-(4-(苯并[*d*][1,3]二氧戊环-4-基)苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(4-(苯并[*d*][1,3]二氧戊环-4-基)苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



按照上述合成路径, 参照化合物 A0203 的合成方法, 得到小极性异构体 C0048 ($R_f=0.4$) 和粗品大极性异构体 C0049 ($R_f=0.3$)。再将粗品通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0048 (39 mg, 收率: 15.3%) 和大极性产物 C0049 (30 mg, 收率: 11.8%)。

C0048: MS m/z (ESI): 369.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.87-7.85 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.80-4.08 (m, 3H), 4.18-3.65 (m, 5H), 2.87-2.85 (m, 2H)。

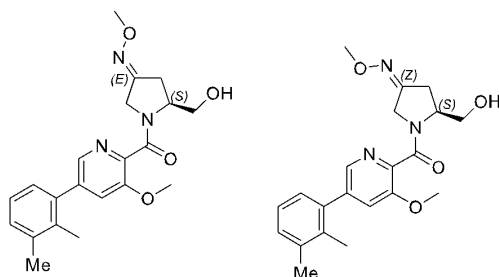
C0049: MS m/z (ESI): 369.1 $[M+1]^+$ 。

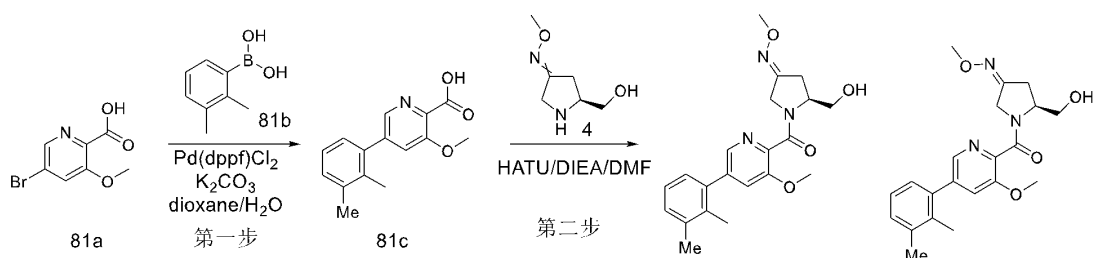
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.79-4.36 (m, 2H), 4.35-3.69 (m, 6H), 2.98-2.67 (m, 2H)。

实施例 C0080 & C0081

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮





按照上述合成路径, 参照化合物 C0102 的合成方法, 得到小极性异构体 C0080 ($R_f=0.4$) 和粗品大极性异构体 C0081 ($R_f=0.3$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性小产物 C0080 (19.2 mg, 收率: 4.29%) 和极性大产物 C0081 (22.69 mg, 收率: 5.07%)。

C0080: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 4.80-4.55 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 4H), 3.88-3.83 (m, 3H), 3.71-3.40 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

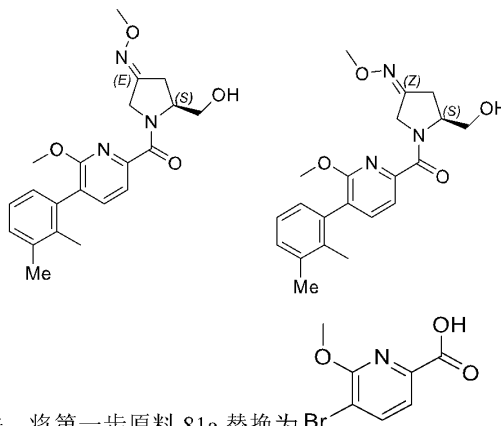
C0081: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$ 。

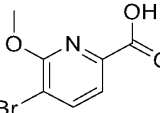
1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.26-3.99 (m, 2H), 3.93-3.92 (m, 3H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.98-2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

实施例 C0072 & C0073

(*S, E*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, Z*)-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-甲氧基吡啶-2-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参考 C0080 & C0081 的方法, 将第一步原料 81a 替换为 , 得到上述化合物。

粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:5) 分离得到粗品小极性产物 C0072 ($R_f = 0.4$) 和纯品大极性产物 C0073 ($R_f = 0.3$, 20 mg, 收率: 18.7%)。将粗品小极性异构体再通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0072 (34.9 mg, 收率: 9.72%)。

C0072: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.64-7.18 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.81-4.73 (m, 2H), 4.60-4.19 (m, 1H), 3.93-3.58 (m, 8H), 3.02-2.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

C0073: MS m/z (ESI): 384.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.64-7.54 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.56-4.24 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 8H), 2.99-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

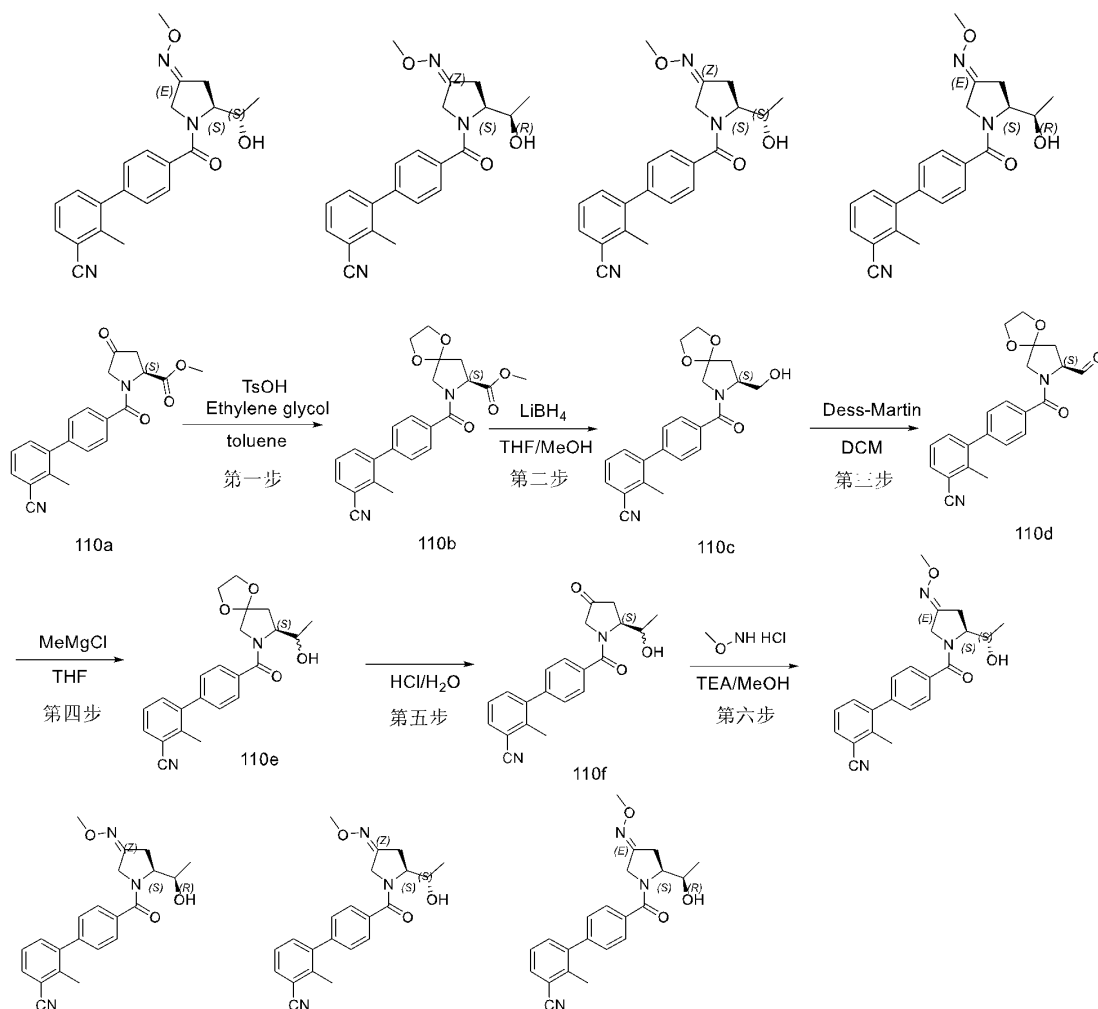
实施例 C0110&C0111&C0112&C0113

(*S, S, E*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, S, Z*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, R, Z*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, R, E*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

甲基(*S*)-7-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬-8-羧酸酯 110b

将 110a (1.8 g, 4.97 mmol, 参照实施例 C0035 & C0036 中 35d 的方法制备) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 向反应中加入乙二醇 (463 mg, 7.46 mmol) 和对甲苯磺酸水合物 (331 mg, 1.74 mmol), 120 度反应 16 小时。反应完毕, 旋蒸除去溶剂, 柱层析 (PE/EA=6/1) 得到产物 110b (500 mg, 收率: 24.8%)。

MS *m/z* (ESI): 406.8 [M+1]⁺。

第二步

(*S*)-4'-(8-(羟甲基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈 110c

将 110b (6 g, 14.76 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 和四氢呋喃 (100 mL), -10 度滴加硼氢化锂四氢呋喃溶液 (2 M, 14.8 mL), 滴加完毕反应升至室温搅拌 3 小时, 反应完毕后, 加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐洗干燥过滤旋干将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=3:1 到 1:1) 洗脱, 收集洗脱液并浓缩得到产物 110c (4 g, 收率: 71.6%)。

MS *m/z* (ESI): 378.9 [M+1]⁺。

第三步

(*S*)-4'-(8-甲酰基-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈 110d

将 110c (4.2 g, 11.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 向反应中加入戴斯马丁氧化剂 (4.71 g, 11.1 mmol), 室温反应 16 小时。反应完毕, 加入二氯甲烷和水, 使用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相旋蒸除去溶剂, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=2:1 到 1:1) 洗脱, 收集洗脱液并浓缩得到产物 110d (3.5 g, 收率: 83.8%)。

MS *m/z* (ESI): 376.9 [M+1]⁺。

第四步

(*S*)-4'-(8-(1-羟乙基)-1,4-二氧-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈 110e

将 110d (3.5 g, 9.30 mmol) 溶于四氢呋喃 (125 mL) 中, 在 -78 度下, 加入浓度为 3M 的甲基氯化镁四氢呋喃溶液 24.7 mL, 升至室温搅拌 20 分钟。反应完毕, 往反应液中加水淬灭, 使用水和乙酸乙酯反复萃取三次, 收集有机相, 有机相再用食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂得到产物 110e (1.5 g, 收率: 41.1%)。

MS *m/z* (ESI): 392.9 [M+1]⁺。

第五步

(*S*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-氧代吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈 110f

将 110e (50 mg, 0.13 mmol) 溶于盐酸 (2 mL) 和水 (20 mL) 中, 在 105 度下, 反应 20 分钟。反应完毕后, 将反应液调至中性, 使用水和乙酸乙酯反复萃取三次, 收集有机相, 有机相再用食盐水洗涤一次, 无

水硫酸钠干燥，过滤，将粗品加入硅胶柱，用 (PE/EA=1:1 到 1:2) 洗脱，收集洗脱液并浓缩得到产物 110f (28 mg, 收率: 63.0%)。

MS m/z (ESI): 348.9 $[M+1]^+$ 。

第六步

(*S, S, E*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, R, E*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, S, Z*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, R, Z*)-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 110f (400 mg, 1.15 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，室温下加入甲氧基胺基盐酸盐 (144 mg, 1.72 mmol) 和三乙胺 (349 mg, 3.45 mmol), 50°C 下反应 18 小时，反应液旋蒸除去甲醇，使用二氯甲烷和水萃取三次，合并有机相，盐水洗一次后干燥过滤旋干，残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:2) 得到粗品小极性异构体 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 ($R_f=0.5$)。再分别通过手性拆分为得到极性小产物第一个峰 C0110 (30 mg, 收率: 6.9%, 出峰时间: 5.85 min), 极性小产物第二个峰 C0111 (52 mg, 收率: 12.0%, 出峰时间: 7.98 min), 手性分析方法如下: 仪器: 高通量半制备色谱 GX-281; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IA-3.0cm 柱子; 流动相: 正己烷: 乙醇 = 40: 60; 柱温: 30°C; 流速: 25 ml/min; 检测波长: 254 nm;

极性大产物第一个峰 C0112 (72 mg, 收率: 12.6%, 出峰时间: 6.59 min), 极性大产物第二个峰 C0113 (47 mg, 收率: 10.9%, 出峰时间: 8.42 min), 手性分析方法如下: 仪器: 高通量半制备色谱 GX-281; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK® IC-3.0cm 柱子; 流动相: 正己烷: 乙醇 = 40: 60; 柱温: 30°C; 流速: 25 ml/min; 检测波长: 254 nm。

C0110: MS m/z (ESI): 378.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.67 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.45-4.02 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

C0111: MS m/z (ESI): 378.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.66 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.61-4.07 (m, 4H), 3.86-3.83 (m, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.22-1.21 (m, 3H)。

C0112: MS m/z (ESI): 378.1 $[M+1]^+$ 。

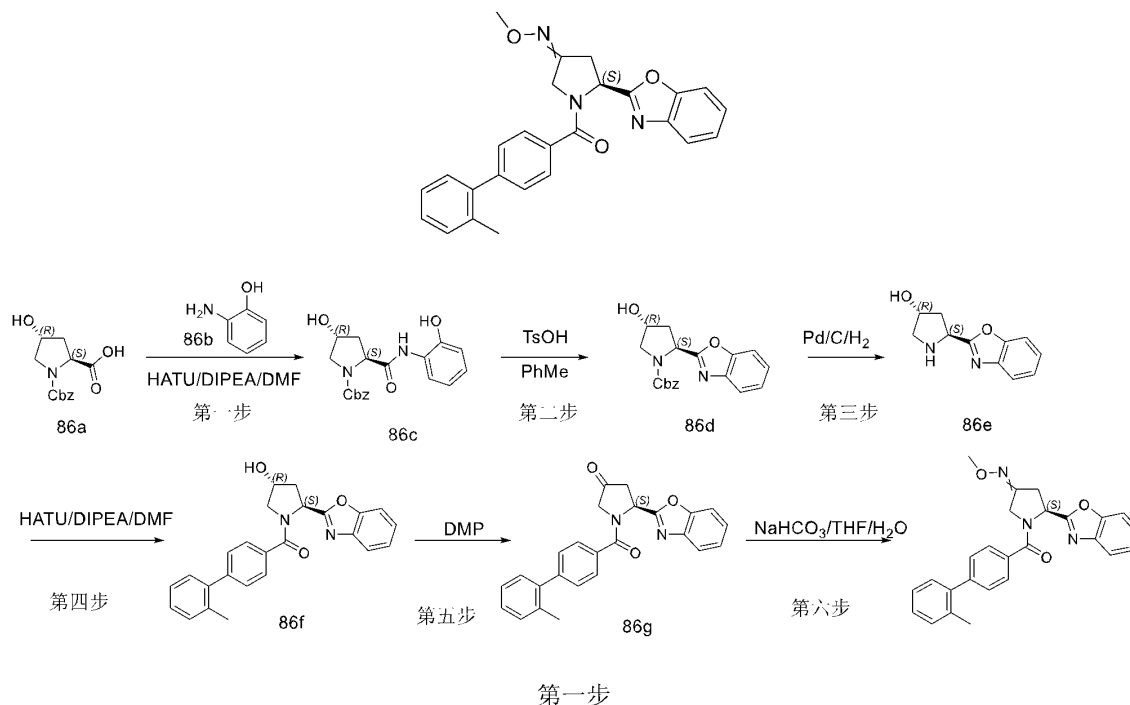
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.66 (m, 3H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.62-4.40 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 3H)。

C0113: MS m/z (ESI): 378.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.67 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.47-4.03 (m, 4H), 3.87-3.78 (m, 3H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.17-1.16 (m, 3H)。

实施例 A0086

(S, EZ)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮



(2S, 4R)-苄基 4-羟基-2-((2-羟基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸酯 86c

把 86a (9 g, 33.93 mmol) 和乙基二异丙胺 (17.54 g, 135.72 mmol) 溶解在 100 mL 的 DMF 中, 然后加入 HATU (16.77 g, 44.11 mmol), 反应 5 分钟后加入 86b (4.44 g, 40.72 mmol), 然后该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (50 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到粗品产物 86c (5 g, 收率: 41.3%)。

MS m/z (ESI): 357.2 $[M+1]^+$ 。

第二步

苄基 (2S, 4R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸酯 86d

把 86c (5.3 g, 14.87 mmol) 溶解在 50 mL 的甲苯中, 然后加入甲苯-4-磺酸(0.51 g, 2.97 mmol), 该反应在 110 度条件下回流反应 16 小时。然后加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (50 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 86d (184 mg, 收率: 3.66%)。

MS m/z (ESI): 339.2 $[M+1]^+$ 。

第三步

(3*R*, 5*S*)-5-(苯并[*d*]噻唑-2-基)吡咯烷-3-醇 86e

把原料 86d (270 mg, 0.8 mmol) 溶解在 5 mL 的甲醇中, 然后加入湿钯炭(0.085 g, 0.8 mmol), 置换 H₂ 之后, 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。将该反应液过滤, 用甲醇冲洗滤饼两次。然后将滤液浓缩获得粗产品 86e (140 mg)。

MS *m/z* (ESI): 205.2 [M+1]⁺。

第四步

((2*S*, 4*R*)-2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 86f

把 86e (140 mg, 0.69 mmol) 和 4-(2-甲基苯基)苯甲酸 (0.18 g, 0.83 mmol) 溶解在 5 mL 的 DMF 中, 然后加入 HATU (0.34 g, 0.90 mmol) 和乙基二异丙胺(0.36 g, 2.76 mmol), 然后该反应在室温条件下反应 2 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 86f (140 mg, 收率: 51.3%)。

MS *m/z* (ESI): 399.2 [M+1]⁺。

第五步

((*S*)-5-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-1-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-3-酮 86g

把原料 86f (260 mg, 0.65 mmol) 溶解在 5 mL 的二氯甲烷中, 然后加入戴斯马丁试剂 (0.55 g, 1.3 mmol), 然后该反应在 25 度条件下反应 16 小时。然后加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应液。用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产物 86g (250 mg, 收率: 96.6%)。

MS *m/z* (ESI): 397.2 [M+1]⁺。

第六步

(*S*, *EZ*)-(2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

把 86g (270 mg, 0.68 mmol) 和甲氧胺盐酸盐 (0.17 g, 2.04 mmol) 溶解在 2 mL 的四氢呋喃和 2 mL 的水中, 然后加入碳酸氢钠 (0.17 g, 2.04 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 5 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品经制备分离纯化获得产物 A0086 (55.67 mg, 收率: 96.6%)。

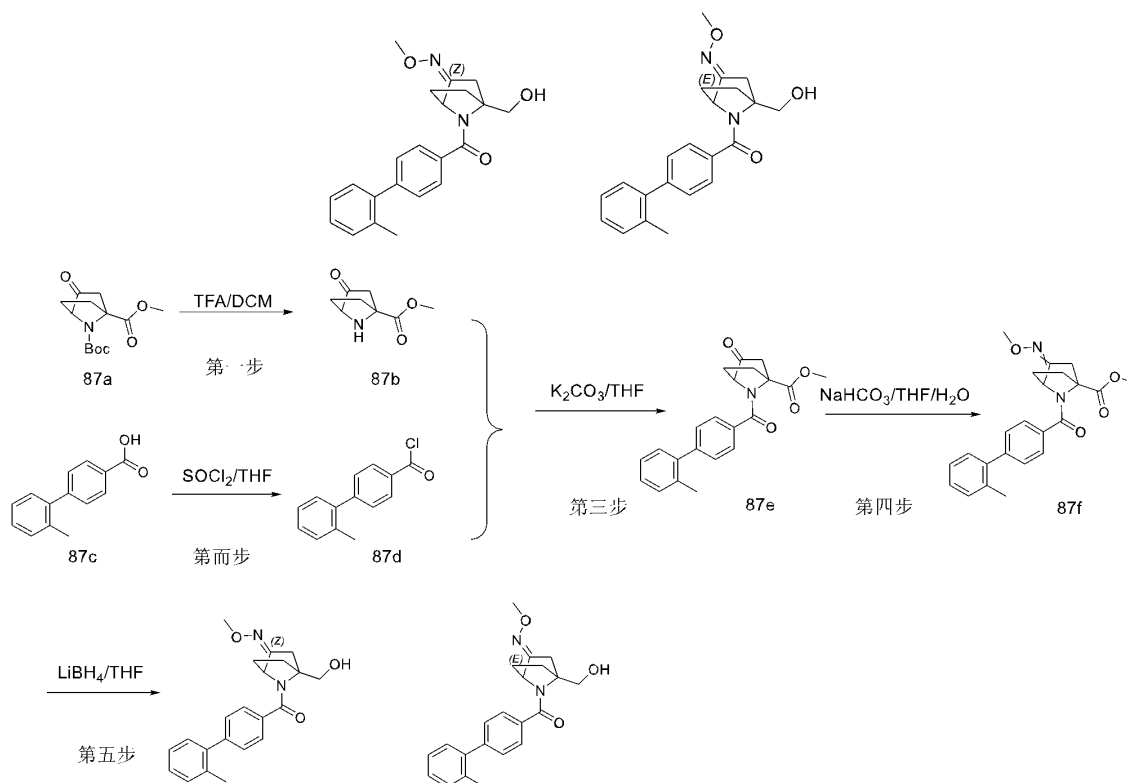
MS *m/z* (ESI): 426.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78-7.62 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.68-4.33 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.34-3.11 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H)。

实施例 A0087&A0101

[(3*Z*)-3-(甲氧基亚氨基)-7-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基]甲酮

[(3E)-3-(甲氧基亚氨基)-7-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基]甲酮



第一步

3-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 87d

把 87a (20 mg, 0.074 mmol) 溶解在 5mL 的二氯甲烷中, 然后加入三氟乙酸(4.59 g, 40.26 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 30 min。然后该反应液减压浓缩, 得到粗产物 87b (125 mg)。

MS *m/z* (ESI): 170.0 [M+1]⁺。

第三步

7-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)-3-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 87e

把 87d (125 mg, 0.74 mmol) 和 87b (0.20 g, 0.89 mmol) 溶解在 5 mL 的四氢呋喃溶液中, 加入碳酸钾 (0.31 g, 2.22 mmol), 然后该反应在 25 度条件下反应 6 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩获得粗产品 87e (268 mg)。

MS *m/z* (ESI): 364.3 [M+1]⁺。

第四步

(E)-3-(甲氧基亚氨基)-7-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 87f

把 87e (200 mg, 0.55 mmol) 溶解在 2 mL 的四氢呋喃和 2 mL 的水中, 然后加入甲氧胺盐酸盐 (0.18 g, 2.2 mmol) 和碳酸氢钠 (0.14 g, 1.65 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩获得产物 87f (299 mg)。

MS m/z (ESI): 364.2[M+1]⁺。

第五步

[(3Z)-3-(甲氧基亚氨基)-7-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基]甲酮

[(3E)-3-(甲氧基亚氨基)-7-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基]甲酮

把 87f (100 mg, 0.25 mmol) 溶解在 2 mL 的四氢呋喃溶液中, 置换氮气之后。然后加入硼氢化锂 (8.2 mg, 0.38 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。然后加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (5 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 A0101 (R_f =0.4) 和粗品大极性异构体 A0087 (R_f =0.3)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得极性大产物获得的残留物经制备纯化, 得到极性大产物 A0087 (3.3 mg, 收率: 3.5%) 和极性小产物 A0101 (2.94 mg, 收率: 3.15%)。

A0087: MS m/z (ESI): 365.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 5.39-5.30 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H)。

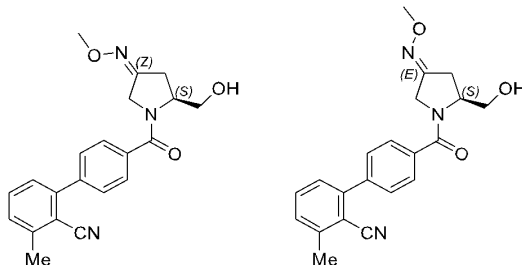
A0101: MS m/z (ESI): 365.0 [M+1]⁺。

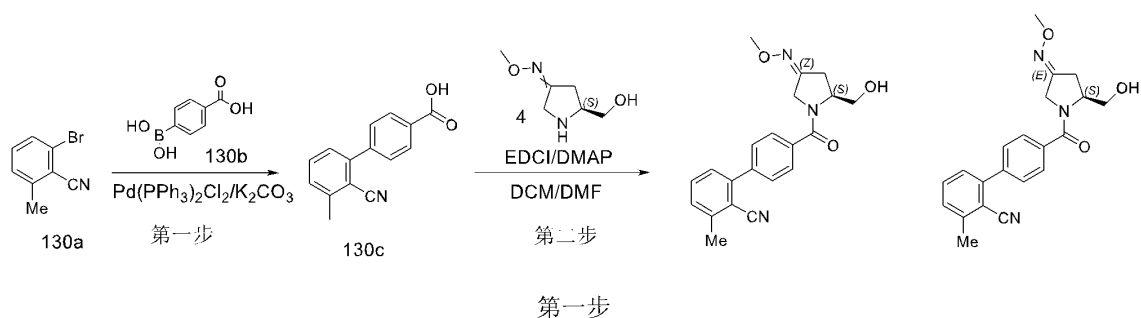
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 6H), 5.38-5.30 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 7H), 2.20-2.12 (m, 1H)。

实施例 A0130& A0144

(*S*, *Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈

(*S*, *E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈





2'-氰基-3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧酸 130c

氩气保护下 130a (200 mg, 1.02 mmol), 130b (0.17 g, 1.02 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(0.072 g, 0.10 mmol), 碳酸钾 (0.70 g, 5.1 mmol) 混合于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 反应液在 100 度下搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯, 水相用 1N 盐酸调至 pH=4~5, 有固体析出, 过滤, 固体干燥, 得到 130c (120 mg, 收率: 44.6%)。

MS m/z (ESI): 238 $[M+1]^+$ 。

第二步

(S, Z)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈

(S, E)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈

将 130c (100 mg, 0.42 mmol), 4 (0.061 g, 0.36 mmol) 溶于 DCM (1.7 mL) 和 DMF (4 mL), 然后慢慢加入 4-二甲氨基吡啶 (0.10 g, 0.84 mmol), EDCI (0.081 g, 0.42 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩除去二氯甲烷, 加入 20 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=1:3) 分离得到小极性异构体 A0144 ($R_f=0.4$) 和大极性异构体 A0130 ($R_f=0.3$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0130 (11.53 mg, 收率: 7.15%) 和极性小产物 A0144 (9.14 mg, 收率: 5.76%)。

A0130: MS m/z (ESI): 364.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64-7.58 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.43-4.17 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 4H)。

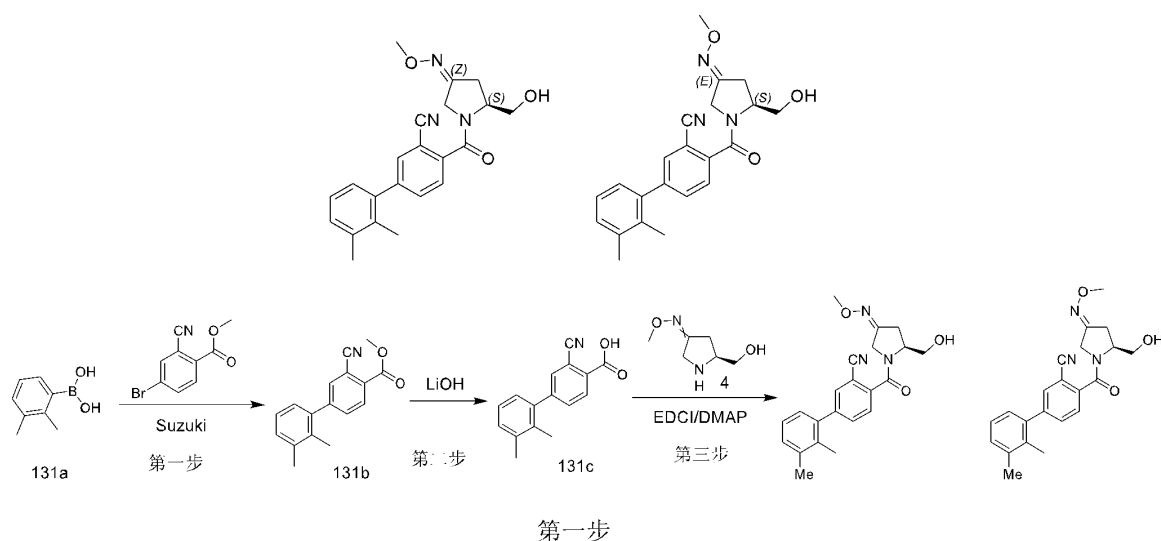
A0144: MS m/z (ESI): 364.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64-7.61 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.47-4.16 (m, 2H), 4.00-3.72 (m, 5H), 2.99-2.68 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。

实施例 A0131&A0153

5-(2, 3-二甲基苯基)-2-[(2S, 4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈

5-(2, 3-二甲基苯基)-2-[(2S, 4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯腈



2-氰基-4-(2,3-二甲基苯基)苯甲酸甲酯 131b

将 131a (0.200 g, 1.33 mmol), 4-溴-2-氰基苯甲酸甲酯 (0.30 g, 1.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.13 mmol), 碳酸钾 (0.37 g, 2.66 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 在氩气保护下 100 度反应 12 小时。反应液直接浓缩过柱纯化得到 131b (0.300 g, 收率: 67.8%)。

MS *m/z* (ESI): 266.0 [M+1]⁺。

第二步

2-氰基-4-(2,3-二甲基苯基)苯甲酸 131c

将 131b (0.200 g, 0.75 mmol), 氢氧化锂 (0.094 g, 2.25 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 和水 (1 mL), 四氢呋喃 (1 mL) 中, 在 40 度下反应 1-2 小时。反应液用 1M 的盐酸调节 pH=3-4, 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3), 合并有机相干燥浓缩得到粗品 131c (0.210 g)。

MS *m/z* (ESI): 252.1 [M+1]⁺。

第三步

5-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚胺)吡咯烷-1-羰基]苯腈

5-(2,3-二甲基苯基)-2-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚胺)吡咯烷-1-羰基]苯腈

将 131c (0.080 g, 0.32 mmol), 4 (0.082 g, 0.32 mmol), EDCI (0.074 g, 0.38 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (0.078 g, 0.64 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.7 mL), 二氯甲烷 (0.3 mL) 中, 在 15 度下反应 2-12 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:2) 分离得到小极性异构体 A0153 (R_f=0.25) 和大极性异构体 A0131 (R_f=0.2), 再分别通过 HPLC 制备纯化, 冻干得到极性大的产物 A0131 (9.52 mg, 收率: 7.32%) 和 A0153 (4.51 mg, 收率: 3.68%)。

A0131: MS m/z (ESI): 378.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.67-7.56 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.28-3.75 (m, 6H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

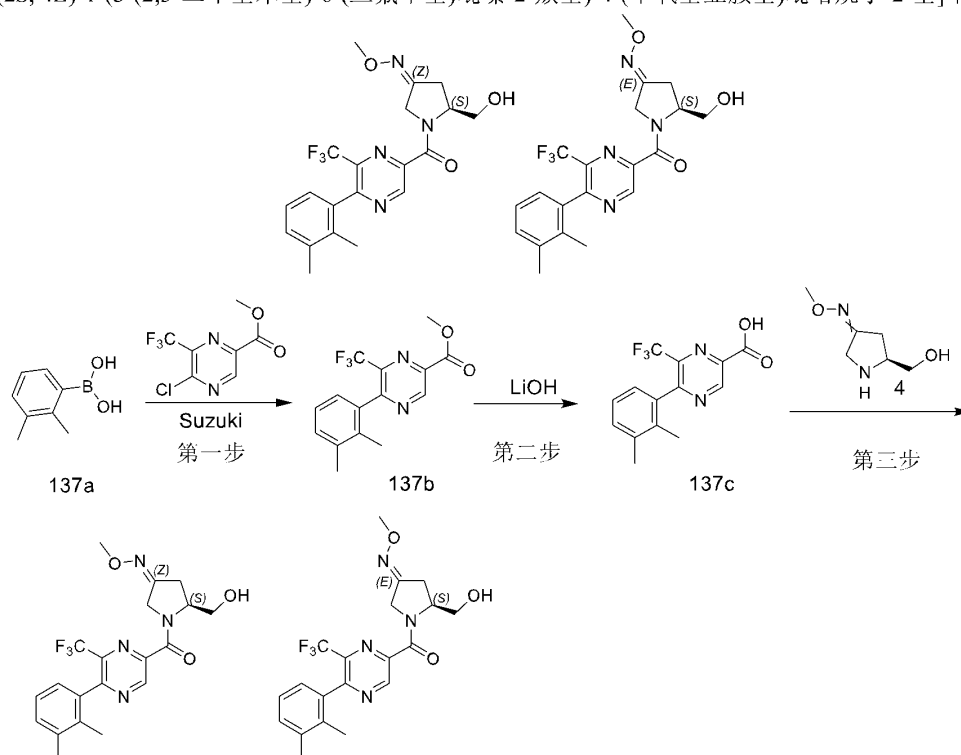
A0153: MS m/z (ESI): 378.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.66-7.56 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.20-3.70 (m, 6H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

实施例 A0137&A0154

[(2*S*, 4*Z*)-1-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-(三氟甲基)吡嗪-2-羧基)-4-(甲氧基亚胺基)吡咯烷丁-2-基]甲酮

[(2*S*, 4*E*)-1-(5-(2,3-二甲基苯基)-6-(三氟甲基)吡嗪-2-羧基)-4-(甲氧基亚胺基)吡咯烷丁-2-基]甲酮



按照上述合成路径, 参照化合物 A0131 的合成方法, 得极性大产物 A0154 (15.93 mg, 收率: 11.8%) 和 A0137 (4.71 mg, 收率: 3.48%)。

A0137: MS m/z (ESI): 423.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.14-4.32 (m, 3H), 3.93-3.80 (m, 5H), 3.03-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

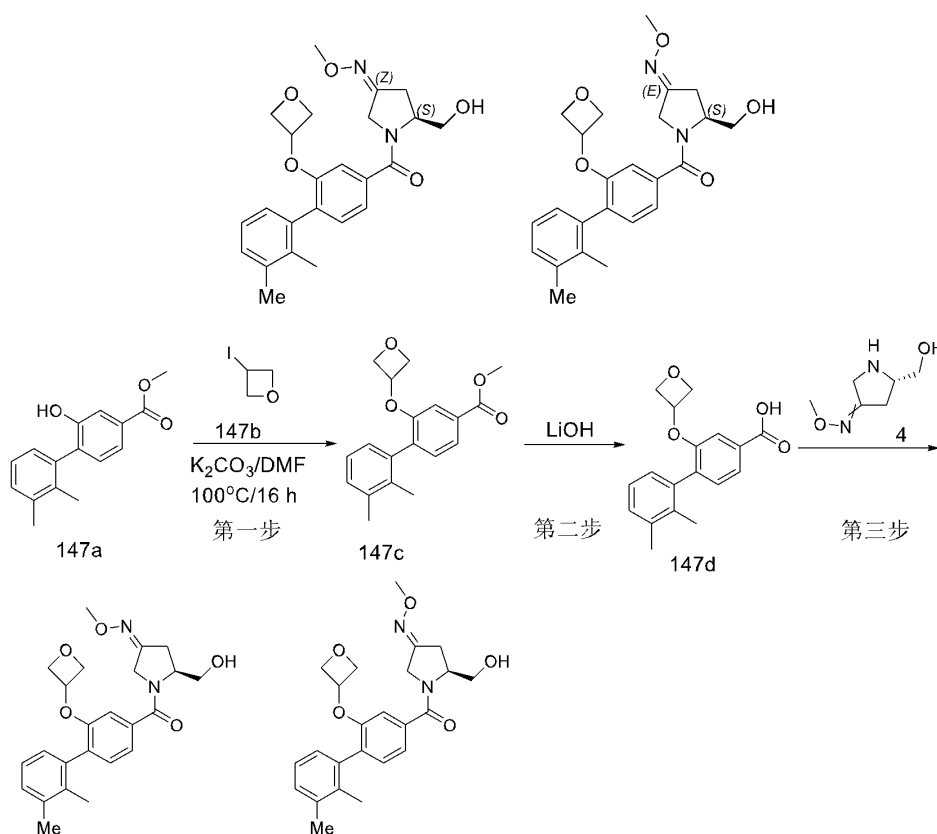
A0154: MS m/z (ESI): 423.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.20-4.25 (m, 3H), 3.99-3.78 (m, 5H), 3.03-2.83 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

实施例 A0147&A0170

(*S, Z*)-(2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参考实施例 A0131&A0153 第一步 131b 的合成方法, 将原料 4-溴-2-氰基苯甲酸甲酯替换为 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯, 即可得到 147a。

第一步

2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-羧酸甲酯 147c

氩气保护下 147a (300 mg, 1.17 mmol), 147b (0.22 g, 1.17 mmol), 碳酸钾 (0.49 g, 3.51 mmol) 混合于 DMF (3 mL) 中。反应液在 100 度下反应 16 小时。反应液加入乙酸乙酯, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=1:5) 得到 147c (290 mg, 收率: 47.6%)。

MS m/z (ESI): 313.0 $[M+1]^+$ 。

第二步

2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-羧酸 147d

147c (290 mg, 0.56 mmol) 溶于甲醇 (3 mL), THF (3 mL), 水 (3 mL), 加入氢氧化锂 (0.067 g, 2.80 mmol), 反应液在 40 度下搅拌 2 小时。反应液用 1N 盐酸调至 pH 为 4~5, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品 147d (260 mg)。

MS m/z (ESI): 299.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

(*S, Z*)-(2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 147d (260 mg, 0.52 mmol), 4 (0.061 g, 0.36 mmol) 溶于 DCM (3 mL) 和 DMF (7 mL), 然后慢慢加入 4-二甲氨基吡啶 (0.13 g, 1.04 mmol), EDCI (0.10 g, 0.52 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩除去二氯甲烷, 加入 30 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 A0170 (R_f =0.3) 和大极性异构体 A0147 (R_f =0.2)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0147 (60.71 mg, 收率: 27.1%) 和极性小产物 A0170 (58.91 mg, 收率: 26.0%)。

A0147: MS m/z (ESI): 425.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.12 (m, 4H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 3H), 4.15-3.92 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.98-2.72 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

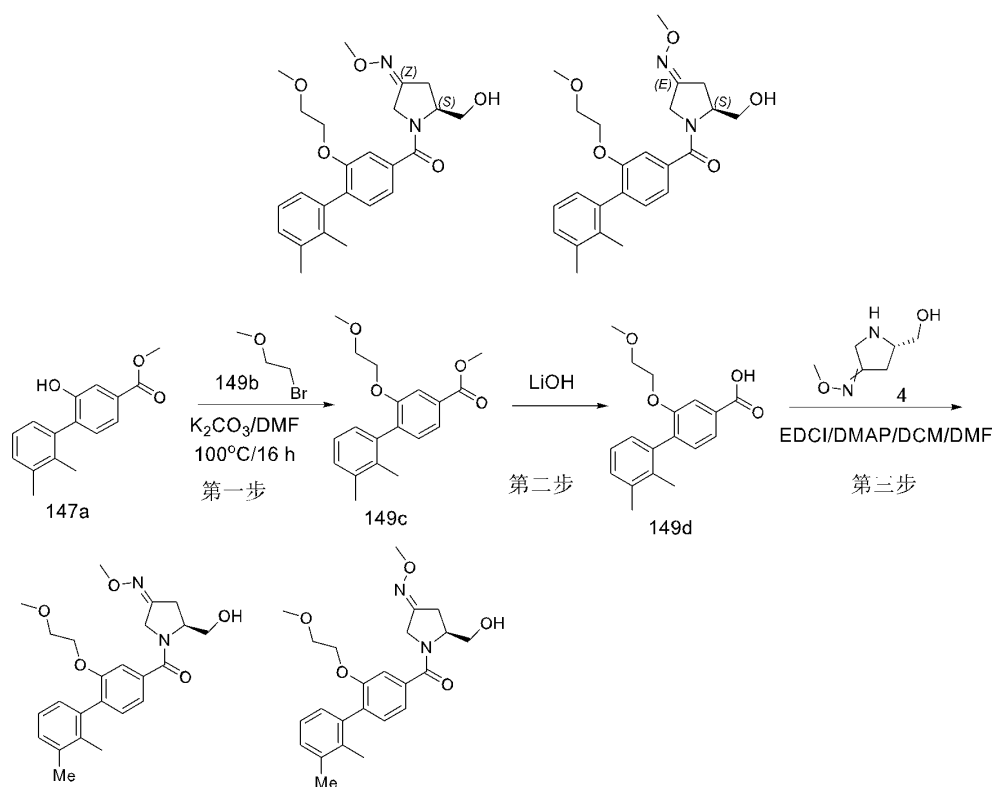
A0170: MS m/z (ESI): 425.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20-7.15 (m, 4H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 1H), 5.45-5.23 (m, 1H), 5.08-4.94 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.65-3.92 (m, 5H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.68-3.45 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

实施例 A0149&A0171

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(2-甲氧基乙氧基)-2', 3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2-(2-甲氧基乙氧基)-2', 3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



按照上述合成路径，参照化合物 A0147 的合成方法，得到小极性异构体 A0171 (Rf=0.35) 和大极性异构体 A0149 (Rf=0.3)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0149 (38.84 mg, 收率: 9.05%) 和极性小产物 A0171 (42.95 mg, 收率: 9.99%)。

A0149: MS m/z (ESI): 427.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.25-7.09 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.20-3.93 (m, 3H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.79 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

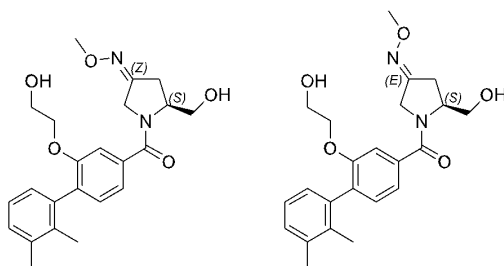
A0171: MS m/z (ESI): 427.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36-7.07 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.61-4.20 (m, 2H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.85-3.72 (m, 3H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

实施例 A0148&A0169

(*S*, *Z*)-(2-(2-羟基乙氧基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S, E*)-(2-(2-羟基乙氧基)-2',3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



参照实施例 A0149&A0171, 将 149b 替换为 。粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 A0169 (R_f=0.25) 和大极性异构体 A0148 (R_f=0.2)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0148 (61.98 mg, 收率: 15.87%) 和极性小产物 A0169 (60.43 mg, 收率: 15.39%)。

A0148: MS m/z (ESI): 413.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22-7.09 (m, 5H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.62-4.12 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.75 (d, $J = 34.0$ Hz, 3H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.02-2.78 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

A0169: MS m/z (ESI): 413.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21-7.09 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.63-4.14 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.45 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

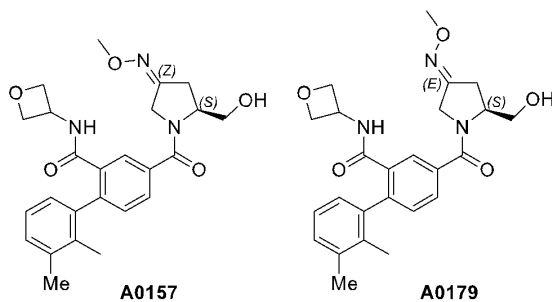
实施例 A0157&A0179

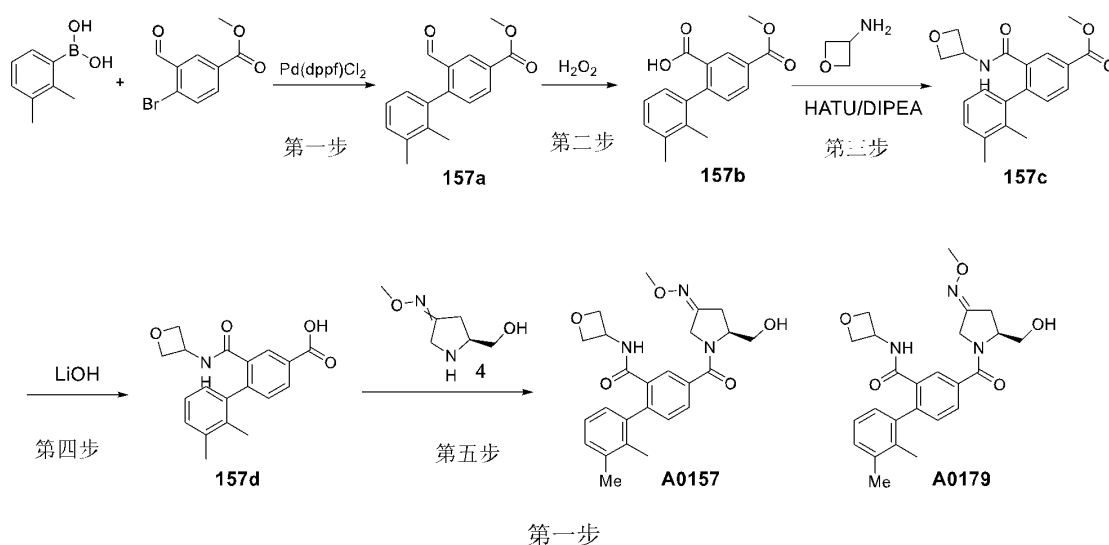
(*S*, *Z*)-4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2', 3'-二甲基-*N*-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,1'-联苯]-2-羧酰胺

胺

(*S*, *E*)-4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2', 3'-二甲基-*N*-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,1'-联苯]-2-羧酰胺

胺





第一步

4-(2,3-二甲基苯基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯 157a

氩气保护下，4-溴-3-甲酰基苯甲酸甲酯 (3 g, 12.34 mmol)，2,3-二甲基苯硼酸 (2.78 g, 18.51 mmol)，[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.90 g, 1.23 mmol)，碳酸钾 (5.12 g, 37.02 mmol) 混合于1,4-Dioxane (30 mL) 和水 (5 mL) 中。反应液在100度下搅拌16小时。反应液加入乙酸乙酯稀释，用饱和食盐水，饱和碳酸氢钠依次洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=5:1）得到产物157a (2.0 g, 收率：54.35%)。MS *m/z* (ESI): 269.2 [M+1]⁺。

第二步

4-(2,3-二甲基苯基)-3-羧基苯甲酸甲酯 157b

把原料 4-(2,3-二甲基苯基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯 157a (1 g, 3.73 mmol, Purity 100%) 溶解在乙腈 (10 mL) 和水 (10 mL) 中，然后加入一水合磷酸二氢钠 (1.54 g, 11.19 mmol)，双氧水 (0.13 g, 3.73 mmol) 和亚氯酸钠 (1.86 g, 20.52 mmol)。室温条件下反应 16 小时。加入 20ml 水，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (30 mL×3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 4-(2,3-二甲基苯基)-3-羧基苯甲酸甲酯 157b (650 mg, 收率：61.34%)。MS *m/z* (ESI): 285.3 [M+1]⁺。

第三步

4-(2,3-二甲基苯基)-3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯 157c

将 157a (100 mg, 0.35 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中，然后加入 HATU (0.16 g, 0.42 mmol) 和乙基二异丙胺 (0.18 g, 1.4 mmol)，在室温条件下反应 30 分钟。然后加入 3-氧杂环丁胺 (0.031 g, 0.42 mmol)，该反应在室温条件下反应 5 小时。然后加入 20 mL 水，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相再

用食盐水洗涤(10 mL × 2)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 157c(104 mg, 收率: 87.1%)。

MS m/z (ESI): 340.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

2', 3'-二甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸 157d

将 157c (104 mg, 0.31 mmol) 溶解 THF (2 mL)，甲醇 (2 mL) 和水 (1 mL) 中，然后加入氢氧化锂水合物 (0.039 g, 0.93 mmol)，该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入 20 mL 水，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 157d (70 mg, 收率: 70.0%)。

MS m/z (ESI): 326.2 $[M+1]^+$ 。

第五步

(S, Z)-4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2', 3'-二甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,1'-联苯]-2-羧酰胺

(S, E)-4-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2', 3'-二甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,1'-联苯]-2-羧酰胺

将 157d (75 mg, 0.23 mmol) 和 4 (0.036 g, 0.25 mmol) 溶解在二氯甲烷 (7 mL) 和 DMF (3 mL) 中，然后加入 EDCI (0.044 g, 0.23 mmol), 4-二甲氨基吡啶(0.056 g, 0.46 mmol)，然后该反应在室温条件下反应 16 小时。加入 10 mL 水，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:2) 分离得到小极性异构体 A0179 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0157 ($R_f=0.2$)，再分别通过 HPLC 制备纯化，冻干得到极性大的产物 A0157 (4.08 mg, 收率: 3.69%) 和极性小的产物 A0179 (0.72 mg, 收率: 0.59%)。

A0157: MS m/z (ESI): 452.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.06-5.88 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.42-4.11 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 8H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.07-1.98 (m, 3H)。

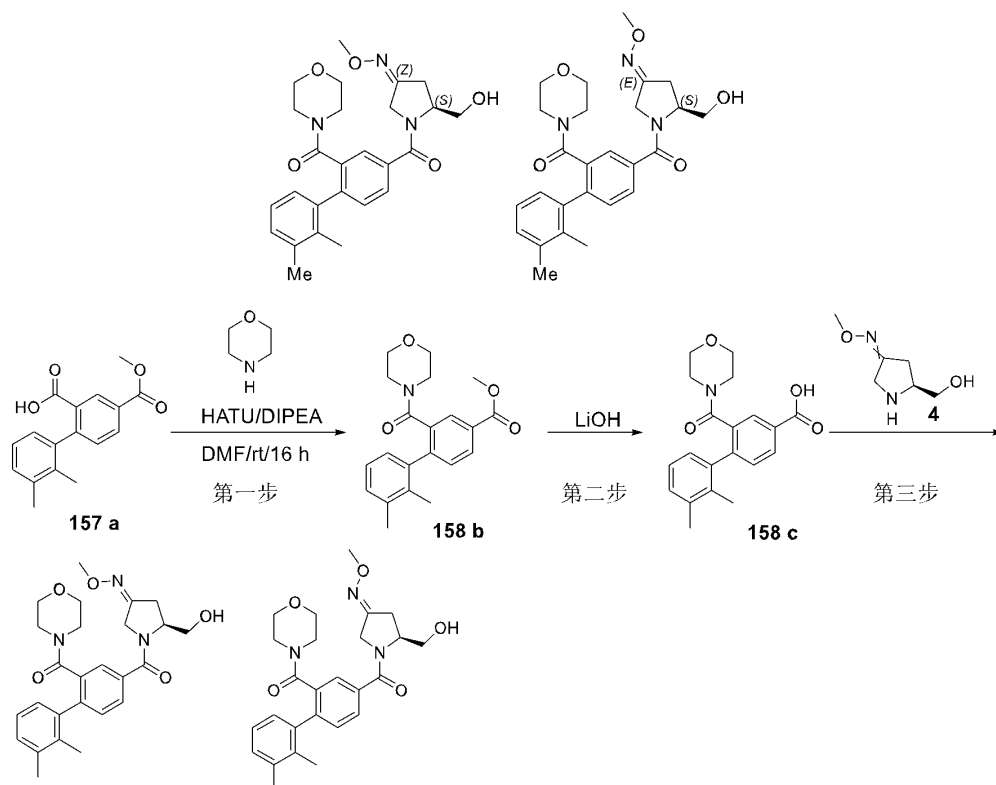
A0179: MS m/z (ESI): 452.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.10-8.09 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.42-4.11 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 8H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 3H)。

实施例 A0158&A0180

(2S, 4Z)-(2', 3'-二甲基-2-(吗啉-4-羰基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(2*S*, 4*E*)-(2', 3'-二甲基-2-(吗啉-4-羰基)-[1, 1'-联苯]-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



按照上述合成路径, 参照化合物 A0157 的合成方法, 得到小极性异构体 A0180 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0158 ($R_f=0.2$), 再分别制备分离纯化, 得到极性大产物 A0158 (10.74 mg, 收率: 6.17%) 和极性小产物 A0180 (9.01 mg, 收率: 5.29%)。

A0158: MS m/z (ESI): 465.9[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65-7.52 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 3.95-3.72 (m, 5H), 3.67-3.25 (m, 4H), 3.12-2.58 (m, 6H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.15-2.03 (m, 3H)。

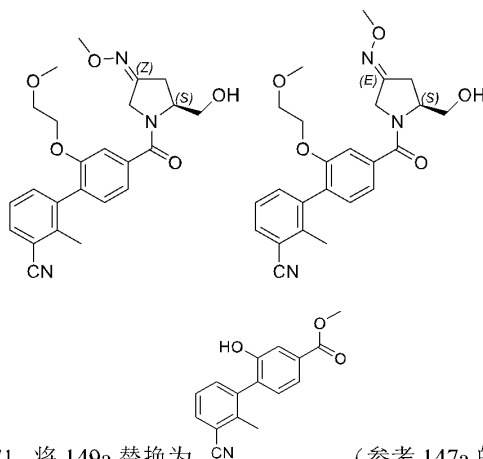
A0180: MS m/z (ESI): 465.9[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64-7.51 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 5H), 3.72-3.22 (m, 4H), 3.18-2.50 (m, 6H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 3H)。

实施例 A0191&A0199

(*S*, *Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2'-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-[1, 1'-联苯]-3-甲腈

(*S*, *E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2'-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-[1, 1'-联苯]-3-甲腈



参照实施例 A0149&A0171, 将 149a 替换为 (参考 147a 的方法制备)。粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:3) 分离得到小极性异构体 A0199 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0191 ($R_f=0.2$), 再分别通过 HPLC 制备纯化, 冻干得到极性大的产物 A0191 (12.1 mg, 收率: 2.76%) 和极性小的产物 A0199 (9.17 mg, 收率: 2.14%)。

A0191: MS m/z (ESI): 438.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64-7.62 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.48-4.05 (m, 4H), 3.98-3.78 (m, 5H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

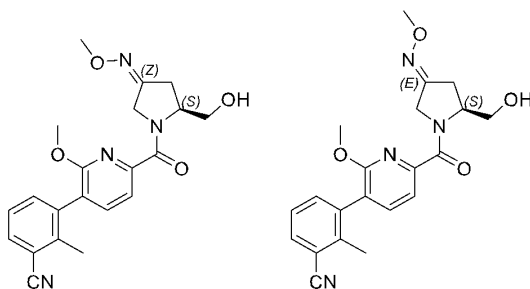
A0199: MS m/z (ESI): 438.0 $[M+1]^+$ 。

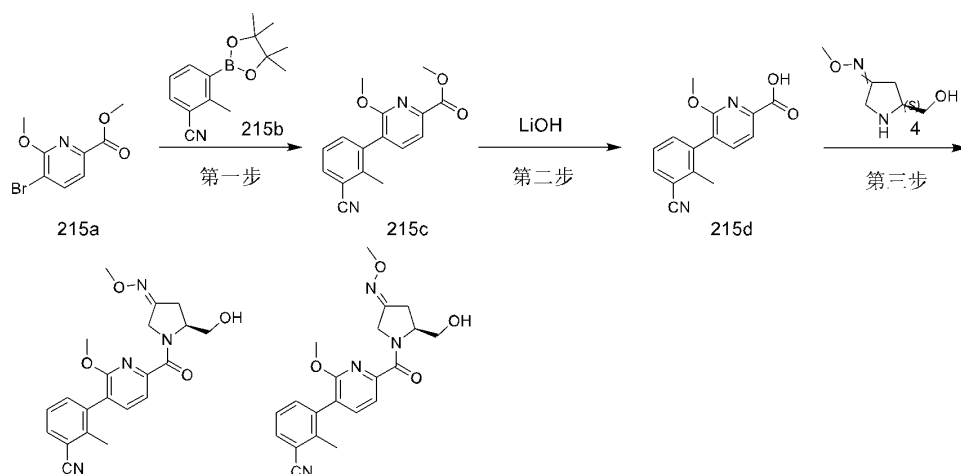
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 3H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.52-4.05 (m, 4H), 3.98-3.68 (m, 5H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98-2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

实施例 A0215&A0222

3-(6-[(2S, 4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

3-(6-[(2S, 4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯腈





按照上述合成路径, 参照化合物 C0061 的合成方法, 得到小极性异构体 A0222 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0215 ($R_f=0.2$), 再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0215 (8.93 mg, 收率: 6.56%) 和极性小产物 A0222 (7.91 mg, 收率: 5.68%)。

A0215: MS m/z (ESI): 395.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.73-7.57 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 2H), 5.20-4.75 (m, 3H), 4.02-3.72 (m, 8H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

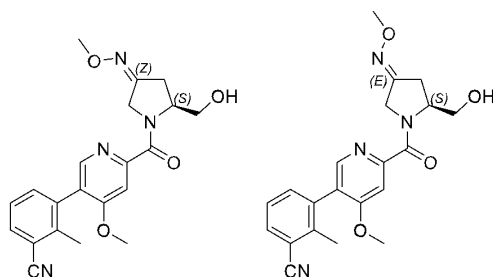
A0222: MS m/z (ESI): 395.0 $[M+1]^+$ 。

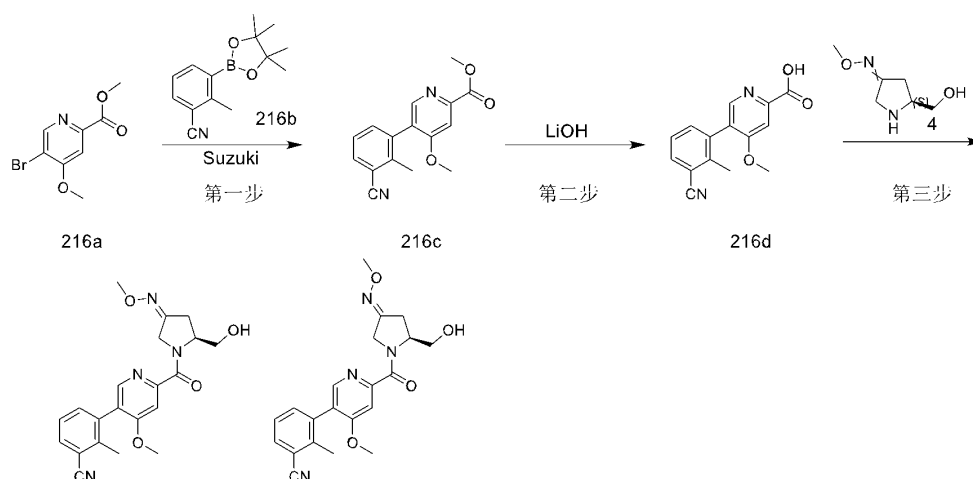
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.73-7.66 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 5.20-4.75 (m, 3H), 4.00-3.72 (m, 8H), 2.99-2.63 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

实施例 A0216&A0223

3-(6-[(2*S*, 4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

3-(6-[(2*S*, 4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯腈





按照上述合成路径，参照化合物 C0061 的合成方法，得到极性大产物 A0216 (5.53 mg, 收率: 4.71%) 和极性小产物 A0223 (3.47 mg, 收率: 2.68%)。

A0216: MS m/z (ESI): 395.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.26-8.20 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 4.95-4.71 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 6H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)。

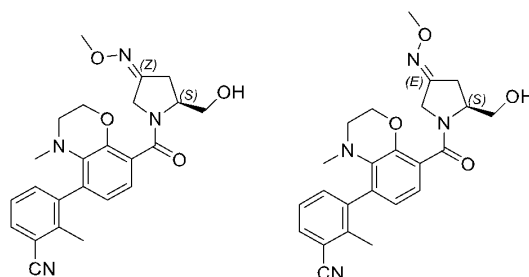
A0223: MS m/z (ESI): 395.0 $[M+1]^+$ 。

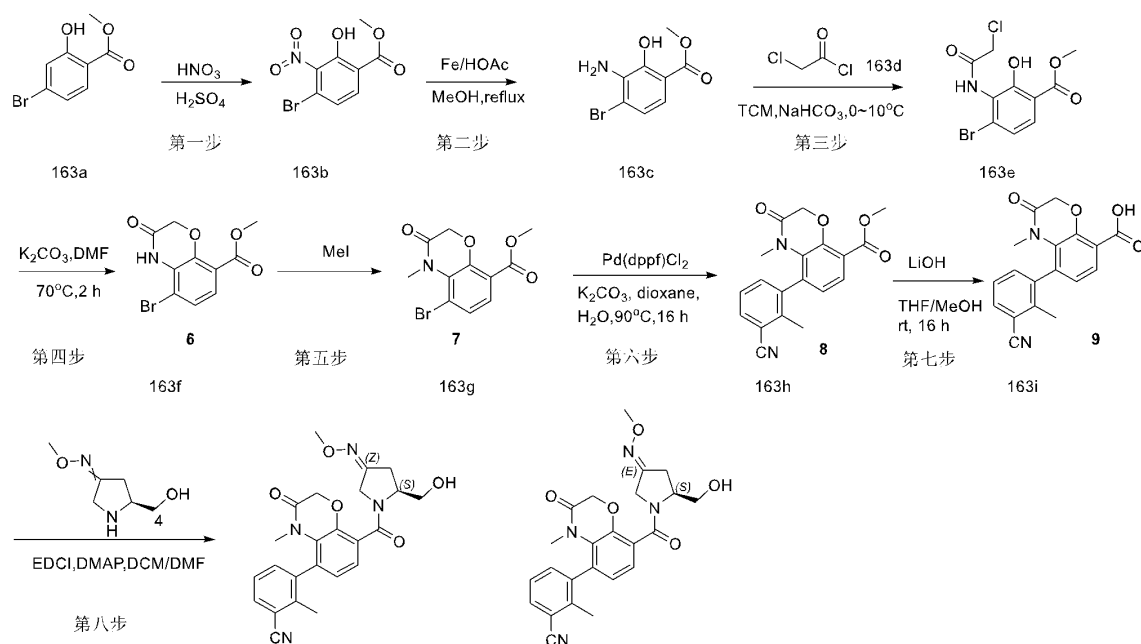
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.22-8.19 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.95-4.88 (m, 2H), 4.88-4.72 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 6H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.98-2.65 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

实施例 A0163&A0193

(*S*, *Z*)-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-基)-2-甲基苯腈

(*S*, *E*)-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-基)-2-甲基苯腈





第一步

4-溴-2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯 163b

将 163a (12 g, 51.94 mmol) 溶于浓硫酸 (30 mL), 冷却至 0 度, 慢慢滴加浓硝酸 (3.6 g, 57.13mmol) 反应液在 0 度下反应 1 小时。反应液倒入冰水中, 有固体析出, 固体收集, 滤液用乙酸乙酯萃取, 合并固体, 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5:1), 得到 163b (3.0 g, 收率: 18.83%)。

MS m/z (ESI): 275.9 $[M+1]^+$ 。

第二步

3-氨基-4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 163c

氩气保护下, 163b (2.5 g, 9.06 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和醋酸 (10mL), 加入铁粉 (2.53g, 45.3mmol) 反应液在回流 2 小时。反应液加入水, 用饱和碳酸氢钠中和, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4:1), 得到 163c (1g, 收率: 44.87%)。

MS m/z (ESI): 246.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

4-溴-3-(2-氯乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯 163e

将 163c (200 mg, 0.81 mmol) 溶于氯仿 (5 mL), 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (0.34 g, 4.05 mmol), 控制温度 0~10 度, 慢慢滴加 163d (0.11 g, 0.97 mmol), 滴加完毕, 反应液在室温下搅拌 4 小时。反应液加入二氯甲烷, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到 163e (150 mg, 收率: 57.22%)。

MS m/z (ESI): 322.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

5-溴-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯 163f

将 163e (150 mg, 0.47 mmol) 溶于 DMF (8 mL), 加入碳酸钾 (0.26 g, 1.88 mmol), 反应液在 70 度下反应 2 小时。反应液加入乙酸乙酯, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 163f (100 mg, 收率: 67.65%)。

MS m/z (ESI): 286.0 $[M+1]^+$ 。

第五步

5-溴-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯 163g

将 163f (100 mg, 0.47 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 加入碳酸钾 (0.13 g, 0.94 mmol) 和碘甲烷 (133 mg, 0.94 mmol), 反应液在室温下反应 2 小时。反应液加入乙酸乙酯, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 163g (100 mg, 收率: 95.3%)。

MS m/z (ESI): 300.0 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第六步至第八步, 参照化合物 A0134 的合成方法, 得到小极性异构体 A0193 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0163 ($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0163 (7.67 mg, 收率: 5.08%) 和极性小产物 A0193 (30.57 mg, 收率: 21.64%)。

A0163: MS m/z (ESI): 449.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.69 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.53-7.36 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.44-2.27 (m, 3H)。

A0193: MS m/z (ESI): 449.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.70 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.30-4.02 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 3H)。

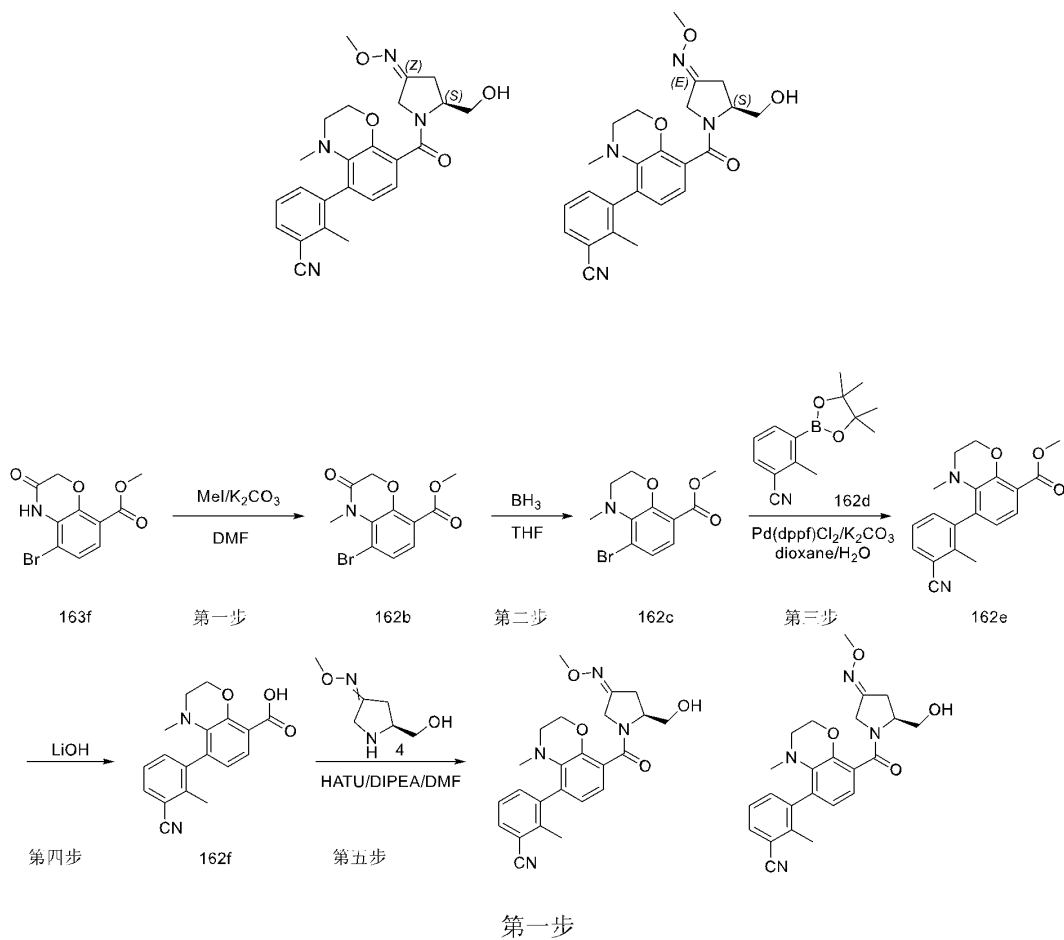
实施例 A0162&A0206

(*S, Z*)-3-(8-(2-羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-2-甲基

苯腈

(*S, E*)-3-(8-(2-羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-2-甲基

苯腈



5-溴-4-甲基-3-氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-羧酸甲酯 162b

163f (300 mg, 1.05 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入碳酸钾 (440 mg, 3.15 mmol) 和碘甲烷 (227 mg, 1.57 mmol), 反应液在室温下反应 2 小时。反应液加入乙酸乙酯, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到淡黄色粗品产物 162b (200 mg, 产率: 57.20%)。

MS m/z (ESI): 300.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

甲基 5-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-羧酸酯 162c

162b (200 mg, 0.67 mmol) 溶于 THF (10 mL), 加入硼烷-四氢呋喃络合物 (1.01 mL, 1.01 mmol), 反应液在室温下搅拌 8 小时。反应液加甲醇淬灭, 浓缩干, 得到粗品 162c (180 mg)。

MS m/z (ESI): 286.1 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第三步至第五步, 参照化合物 A0134 的合成方法, 得到极性大产物 A0162 (14.54 mg, 收率: 9.86%) 和极性小产物 A0206 (12.12 mg, 收率: 8.27%)。

A0162: MS m/z (ESI): 435.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.71-7.61 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.32-4.02 (m, 4H), 3.87 (d, $J = 21.2$ Hz, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.50-2.18 (m, 7H)。

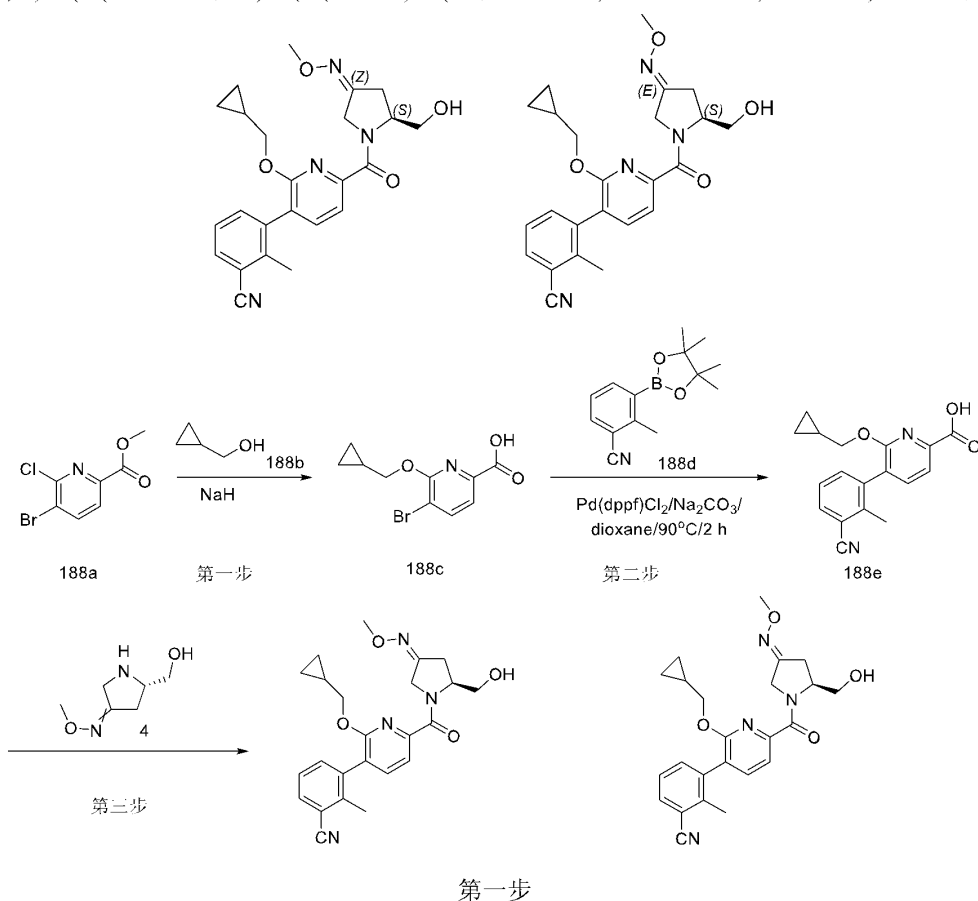
A0206: MS m/z (ESI): 435.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.35-3.98 (m, 4H), 3.88 (d, $J = 18.4$ Hz, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 7H)。

实施例 A0188&A0230

(*S, Z*)-3-(2-(环丙基甲氧基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(2-(环丙基甲氧基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈



5-溴-6-(环丙基甲氧基)吡啶甲酸 188c

室温下，188b (6.67 g, 87.6 mmol) 慢慢加入 NaH (0.12 g, 5 mmol)，搅拌 10 分钟，然后加入 188a (250

mg, 1.0 mmol), 反应液在 100 度下反应 16 小时。反应液减压浓缩, 加入水 (5mL), 2N 盐酸, 调至 pH 为 3~4, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品 188c (200 mg, 收率: 70.03%)。

MS m/z (ESI): 272.0 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第二步至第三步, 参照化合物 C0102 的合成方法, 得到小极性异构体 A0230 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0188 ($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0188 (3.52 mg, 收率: 1.96%) 和极性小产物 A0230 (7.95 mg, 收率: 3.90%)。

A0188: MS m/z (ESI): 435.0 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.85-7.65 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.97-4.72 (m, 3H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.94-3.70 (m, 5H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H)。

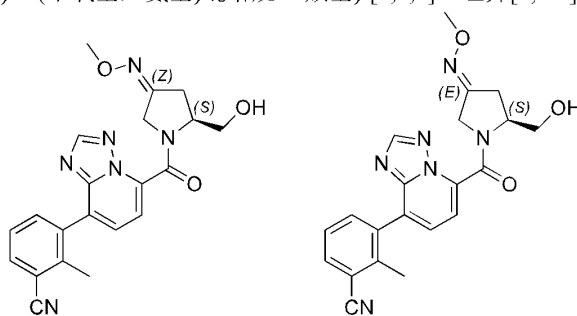
A0230 :MS m/z (ESI): 435.0 $[M+1]^+$ 。

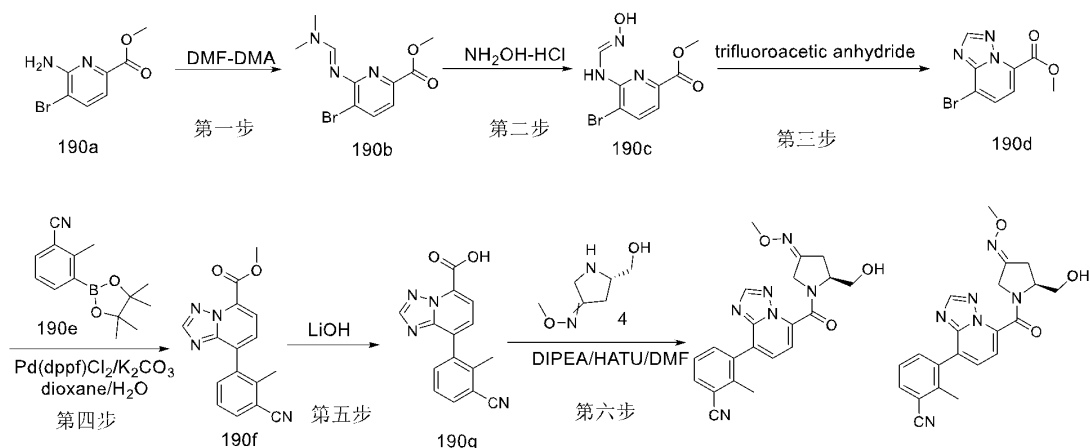
1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.72-7.53 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.72-4.54 (m, 1H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.93-3.78 (m, 3H), 3.32-3.18 (m, 4H), 2.95-2.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H)。

实施例 A0190&A0208

(*S, Z*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈





第一步

甲基 5-溴-6-((二甲基氨基)亚甲基)氨基)吡啶甲酸酯 190b

190a (1 g, 4.33 mmol), DMF-DMA (1.03 g, 8.66 mmol) 溶于甲苯 (20 mL), 反应液在 110 度下反应 4 小时。反应液浓缩, 得到红棕色粗品产物 190b (1.0 g)。

MS m/z (ESI): 287.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

5-溴-6-(*N'*-羟基甲咪胺)吡啶酸甲酯 190c

氩气保护下, 190b (1.2 g, 4.19 mmol), 盐酸羟胺 (0.58 g, 8.38 mmol), 醋酸钠 (0.69 g, 8.38 mmol) 混合于乙醇 (12 mL), 反应液在 50 度下搅拌 4 小时。反应液冷却至室温, 有白色固体析出, 过滤, 得到粗品 190c (1 g)。

MS m/z (ESI): 273.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步

8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-羧酸甲酯 190d

室温下 190c (1 g, 3.65 mmol) 溶于 THF (10 mL), 慢慢滴加三氟乙酸酐 (2.30 g, 10.95 mmol), 然后反应液升温至 75 度, 搅拌 3 小时。反应完毕, 在 0 度下, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5:1), 得到 190d (420 mg, 收率: 44.95%)。

MS m/z (ESI): 255.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

上述合成路径第四步至第六步, 参照化合物 A0212 的合成方法, 得到小极性异构体 A0208 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0190 ($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0190 (29.99 mg, 收率: 17.26%) 和极性小产物 A0208 (28.31 mg, 收率: 16.29%)。

A0190: MS m/z (ESI): 405.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.44 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.05-3.82 (m, 5H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H)。

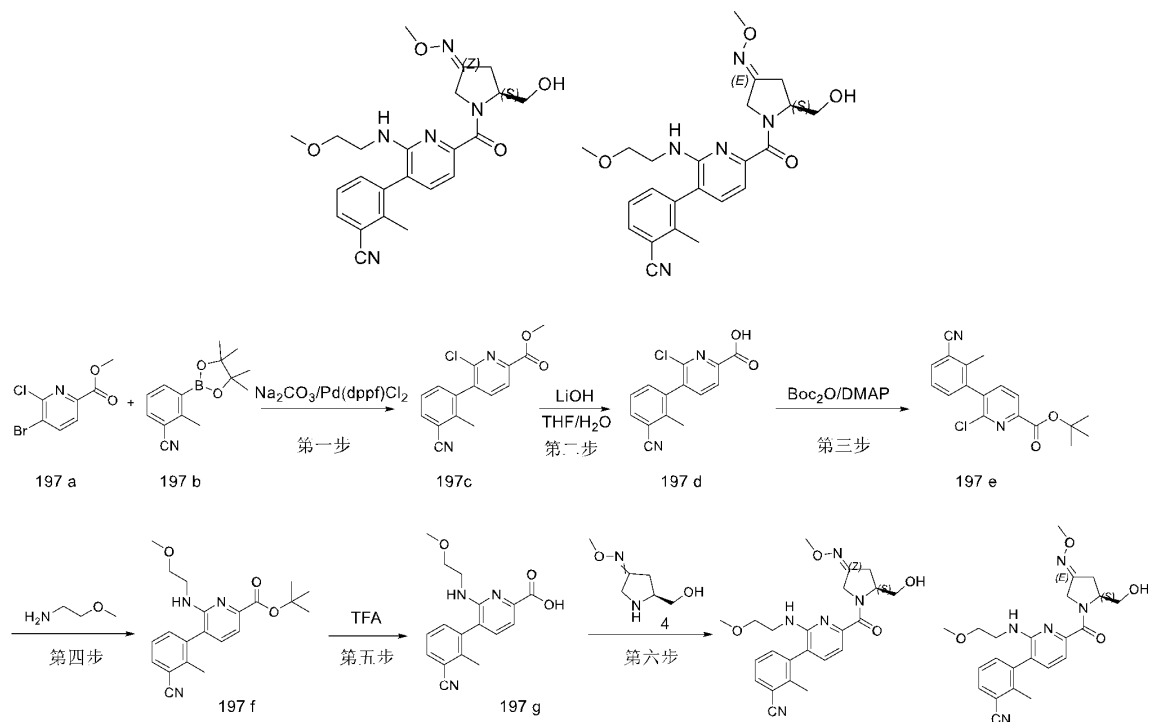
A0208: MS m/z (ESI): 405.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.38 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.55-7.33 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.36-4.12 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

实施例 A0197& A0197A

(*S, Z*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈



第一步

6-氯-5-(3-氰基-2-甲基苯基)吡啶甲酸甲酯 197c

将原料 197a (3 g, 11.98 mmol) 和 197b (3.49 g, 14.38 mmol) 溶解在二氧六环(50 mL) 和水 (5 mL) 中, 然后加入碳酸钠 (3.81 g, 35.94 mmol) 和二氯[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]钯(II) (0.39 g, 0.60 mmol)。置换氮气之后, 该反应在 100 度条件下反应 2 小时。然后加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有

机相，有机相再用食盐水洗涤 (50 mL × 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产物经柱层析纯化得到产物 197c (3.04 g, 收率: 88.53%)。

MS m/z (ESI): 287.2 $[M+1]^+$ 。

第二步

6-氯-5-(3-氰基-2-甲基苯基)吡啶甲酸 197d

将原料 197c (3 g, 10.46 mmol) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 和水 (15 mL) 中，然后加入氢氧化锂水合物 (2.19 g, 52.30 mmol)，该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入 50 mL 水，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (50 mL × 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 197d (2.4 g, 收率: 84.11%)。

MS m/z (ESI): 273.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

6-氯-5-(3-氰基-2-甲基苯基)吡啶-2-羧酸叔丁酯 197e

将原料 197d (1.5 g, 5.50 mmol) 和叔丁氧羰基酸酐 (3.00 g, 13.75 mmol) 溶解在叔丁醇 (30 mL) 中，然后加入 DMAP (0.34 g, 2.75 mmol)，然后该反应在 80 度条件下反应 16 小时。然后将反应液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 197e (1.3 g, 收率: 71.88%)。

MS m/z (ESI): 329.2 $[M+1]^+$ 。

第四步

5-(3-氰基-2-甲基苯基)-6-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡啶-2-羧酸叔丁酯 197f

将原料 197e (200 mg, 0.61 mmol) 和 2-甲氧基乙烷-1-胺 (0.14 g, 1.83 mmol) 溶解在 DME (5 mL) 中，然后加入乙酸铯 (0.014 g, 0.061 mmol) 和 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯 (0.057 g, 0.12 mmol)，碳酸铯 (0.60 g, 1.83 mmol)，然后该反应在 100 度条件下反应 16 小时。然后加入 10 mL 水，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到产物 197f (20 mg, 收率: 8.95%)。

MS m/z (ESI): 368.0 $[M+1]^+$ 。

第五步

5-(3-氰基-2-甲基苯基)-6-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡啶-2-羧酸 197g

将原料 197f (20 mg, 0.054 mmol) 溶解在二氯甲烷 (1 mL) 中，然后加入三氟乙酸 (0.38 g, 3.30 mmol)，然后该反应在室温条件下反应 2 小时。然后将反应液减压浓缩，得到产物 197g (15 mg, 收率: 88.51%)。

MS m/z (ESI): 312.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

(S, Z)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

将原料 197g (15 mg, 0.048 mmol) 和 4 (0.014 g, 0.096 mmol) 溶解在二氯甲烷(1 mL) 和 DMF (0.3 mL) 中, 然后加入 EDCI (0.0092 g, 0.048 mmol), DMAP (0.012 g, 0.096 mmol), 然后该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (5 mL×3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗产品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到大极性异构体 A0197 (*R*_f=0.25) 和小极性异构体 A0197A (*R*_f=0.3), 再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0197 (4.25 mg, 收率: 20.16%) 和痕量的极性小产物 A0197A。

A0197: MS *m/z* (ESI): 438.0 [M+1]⁺。

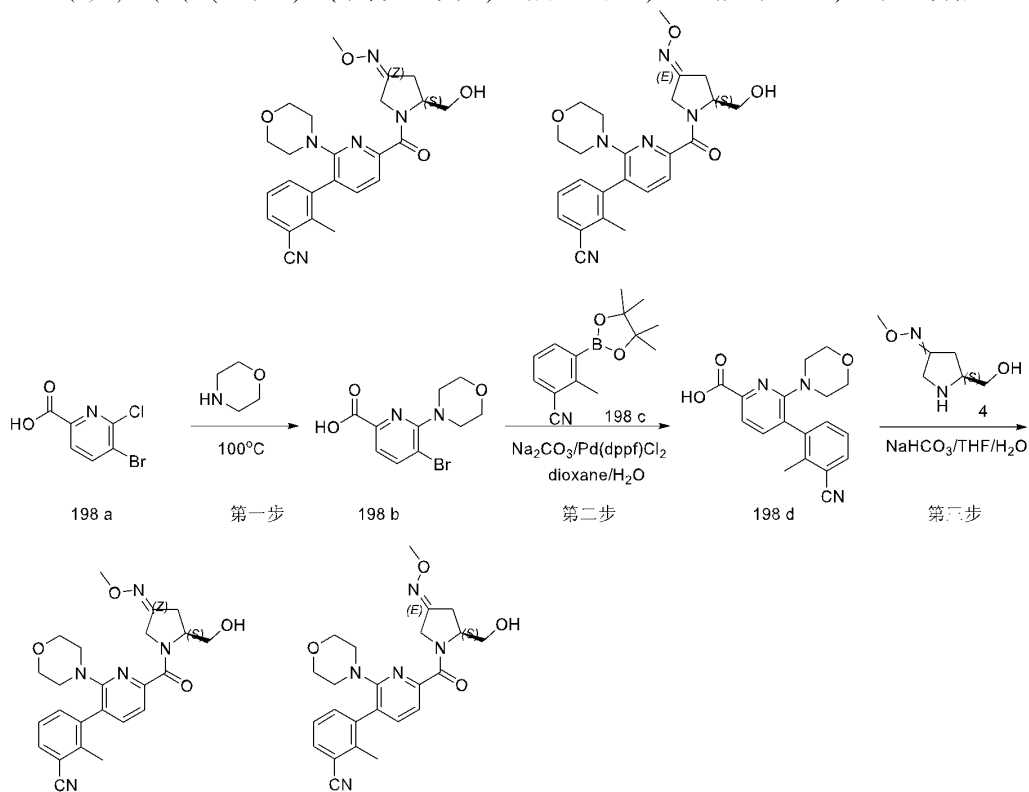
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.75-7.69 (m, 1H), 7.53-7.23 (m, 4H), 4.88-4.68 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.75-3.35 (m, 6H), 3.30-3.25 (m, 5H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

A0197A: MS *m/z* (ESI): 438.0 [M+1]⁺。

实施例 A0198&A0231

(*S, Z*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉吡啶-3-基)-2-甲基苯腈



第一步

5-溴-6-(吗啉-4-基)吡啶-2-羧酸 198b

将 198a (190 mg, 0.80 mmol) 和吗啉 (0.5 mL, 4 mmol) 混合在一起。然后该反应在 120 度条件下反应 16 小时。然后将反应液减压浓缩, 得到产物 198b (135 mg, 收率: 58.52%)。

MS m/z (ESI): 287.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

5-(3-氰基-2-甲基苯基)-6-(吗啉-4-基)吡啶-2-羧酸 198d

将原料 198b (110 mg, 0.38 mmol) 和 198c (0.12 g, 0.49 mmol) 溶解在二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 然后加入碳酸钠 (0.12 g, 1.14 mmol) 和二氯[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]钯(II) (24.77 mg, 0.038 mmol)。置换氮气之后, 该反应在 100 度条件下反应 2 小时。然后把反应液减压浓缩, 得到粗产物经柱层析纯化得到产物 198d (120 mg, 收率: 96.86%)。

第三步

(*S, Z*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

(*S, E*)-3-(6-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉吡啶-3-基)-2-甲基苯腈

将原料 197d (105 mg, 0.31 mmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (0.26 g, 3.1 mmol) 的水溶液 (2 mL)。反应 10 分钟后, 在 0 度下滴加 4 (0.054 g, 0.37 mmol), 然后该反应在 25 度条件下反应 2 小时。反应液用 5 mL 乙酸乙酯稀释, 用水洗涤 2 次, 干燥浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 A0231 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0198 ($R_f=0.2$), 再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0198 (1.58 mg, 收率: 1.14%) 和极性小产物 A0231 (1.8 mg, 收率: 1.30%)。

A0198: MS m/z (ESI): 450.0 $[M+1]^+$ 。

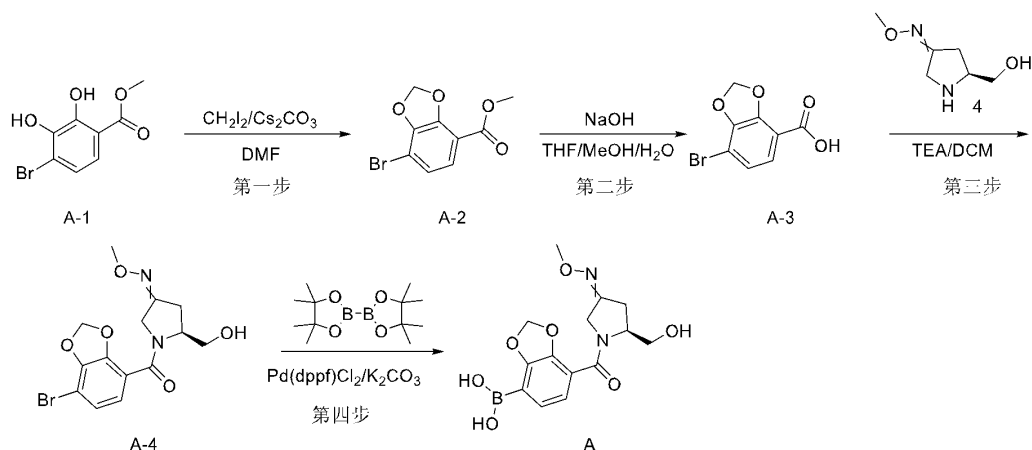
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68-7.37 (m, 5H), 5.00-4.50 (m, 4H), 3.98-3.81 (m, 4H), 3.57-3.48 (m, 5H), 3.10-2.63 (m, 5H), 2.42 (s, 3H)。

A0231: MS m/z (ESI): 450.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.06-7.37 (m, 5H), 5.00-3.75 (m, 8H), 3.56-3.30 (m, 3H), 3.28-3.00 (m, 2H), 3.22-2.60 (m, 5H), 2.42 (s, 3H)。

共用中间体 A

(*S*)-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧戊环-4-基)硼酸



第一步

7-溴苯并[d][1,3]二氧戊环-4-羧酸甲酯 A-2

向溶有 A-1 (6.40 g, 25.91 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液中加入二碘甲烷 (9.02 g, 33.68 mmol), 碳酸铯 (16.88 g, 51.82 mmol), 氮气置换后混合液在 70°C 下反应 3 小时。反应结束后, 反应液过滤除去碳酸铯, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 向滤液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 2)。有机相合并后用饱和盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=5:95 到 50:50 梯度洗脱) 得到产物 A-2 (2.2 g, 收率: 32.78%)。

MS *m/z* (ESI): 260.0 [M+1]⁺。

第二步

7-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸 A-3

向溶有 A-2 (950 mg, 3.67 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL)/甲醇 (5 mL)/水 (5 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (734 mg, 18.35 mmol), 反应液在室温下反应 3 小时。反应结束后, 将反应液浓缩除去甲醇, 向残余物加入乙酸乙酯 (100 mL), 用 1N HCl 调节 pH~3 后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2)。有机相合并后用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂得到产品 A-3 (800 mg, 收率: 89.03%)。

MS *m/z* (ESI): 244.0 [M-1]⁺。

第三步

(S,EZ)-(7-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 A-4

向溶有 A-3 (1.7 g, 6.49 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.69 g, 20.82 mmol), 4 (1.5 g, 8.33 mmol) 和 HATU (3.17 g, 8.33 mmol), 反应液在室温下反应 90 分钟。反应结束后, 向反应液中加入水 (50 mL) 后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2), 有机相经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=5:95 到 60:40 梯度洗脱) 得到产物 A-4 (2.38 g, 收率:

92.42%).

MS m/z (ESI): 372.2 $[M+1]^+$.

第四步

(S,EZ)-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)硼酸 A

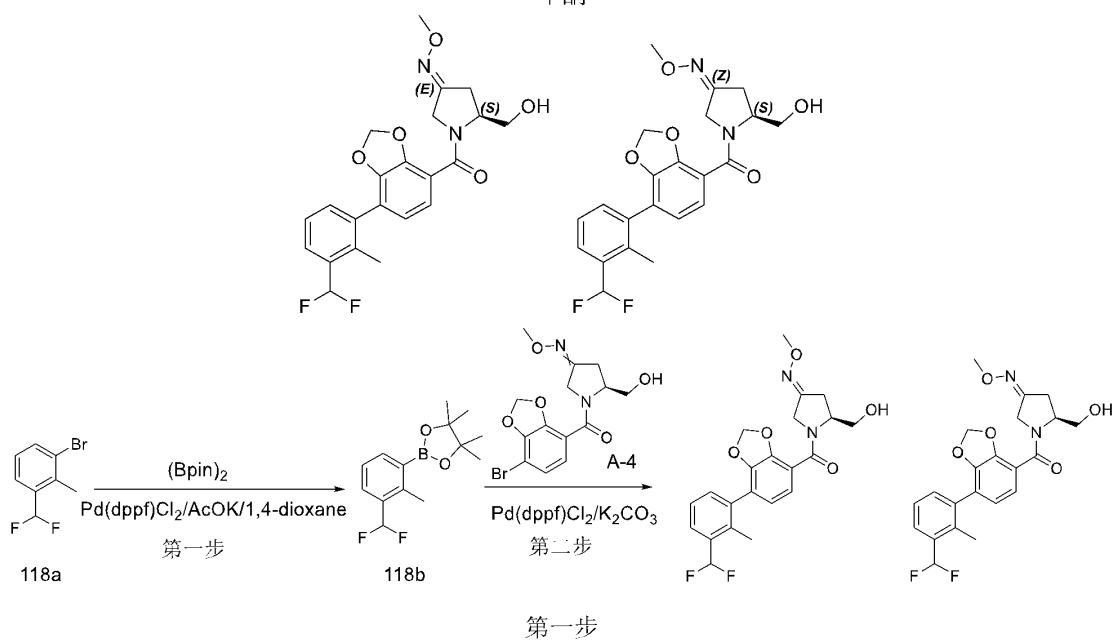
将 A-4 (1.60 g, 4.31 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.97 g, 7.76 mmol) 和乙酸钾 (1.27 g, 12.93 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 氮气置换后, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (320 mg, 0.44 mmol), 80°C 下反应 4 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干。残余物通过 C18 反相硅胶柱纯化 (乙腈: 水=15:85 到 60:40 梯度洗脱) 后得到 A (650 mg, 收率: 44.87%)。

MS m/z (ESI): 337.0 $[M+1]^+$.

实施例 C0117&C0118

(*S, E*)-(7-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)苯并[*d*] [1,3]二氧戊环-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基) 甲酮

(*S*, *Z*)-(7-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)苯并[*d*] [1,3]二氧戊环-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基) 甲酮



3-二氟甲基-2-甲基苯硼酸频那醇酯 118b

向溶有 118a (150 mg, 0.68 mmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中加入联硼酸频那醇酯 (0.35 g, 1.36 mmol), 碳酸钾 (0.20 g, 2.04 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.050 g, 0.068 mmol), 氮气置换后混合液在 75℃下反应

3 小时, TLC 监测原料反应完后, 无需后处理, 直接投入下一步。

第二步

(*S, E*)-(7-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)苯并[*d*] [1,3]二氧戊环-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)

甲酮

(*S, Z*)-(7-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)苯并[*d*] [1,3]二氧戊环-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)

甲酮

向 118b 的反应液中加入 A-4 (200 mg, 0.54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.044 g, 0.054 mmol), 碳酸钾 (0.22 g, 1.62 mmol) 和水 (1 mL), 氮气置换后反应液在 95°C 下反应 2 小时。反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Prep-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到粗品小极性异构体 C0117 (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体 C0118 (R_f=0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0117 (2.0 mg, 收率: 0.86%) 和极性大产物 C0118 (2.0 mg, 收率: 0.86%)。

C0117: MS *m/z* (ESI): 433.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.57-7.56 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.11-6.84 (m, 3H), 6.09-6.04 (m, 2H), 4.72-4.14 (m, 3H), 3.87-3.31 (m, 5H), 2.95-2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

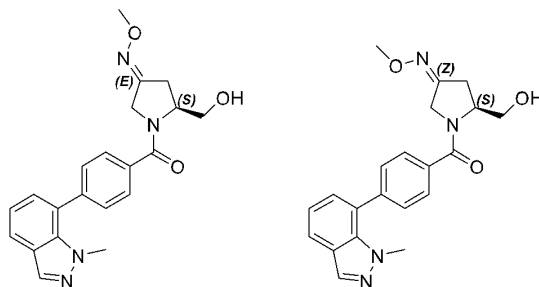
C0118: MS *m/z* (ESI): 433.1 [M+1]⁺。

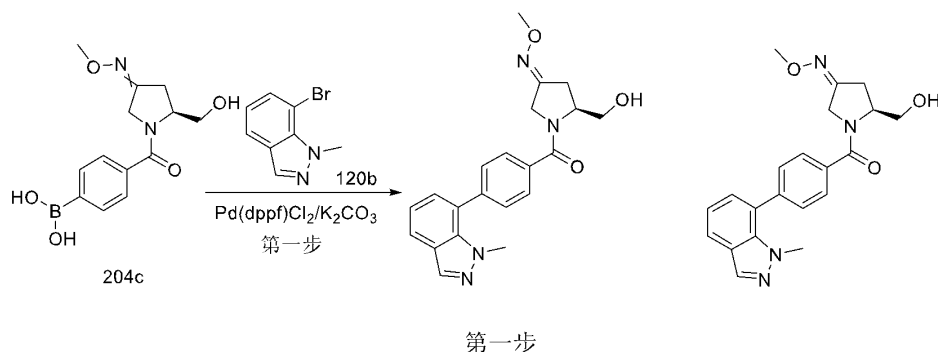
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.57-7.56 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.11-6.84 (m, 3H), 6.10-6.05 (m, 2H), 4.72-4.16 (m, 3H), 3.87-3.31 (m, 5H), 3.12-2.66 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

实施例 C0120 & C0121

(*S, Z*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-7-基)苯基)甲酮

(*S, E*)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-7-基)苯基)甲酮





(*S, Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-7-基)苯基)甲酮

(*S, E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-7-基)苯基)甲酮

按照上述合成路径, 参照化合物 A0204 的合成方法, 得到小极性异构体 C0120 (20 mg, 收率: 31.9%) 和大极性异构体 C0121 (22 mg, 收率: 35.1%)。

C0120: MS m/z (ESI): 379.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.08 (s, 1H), 7.81-7.79 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 8H), 3.63 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 2H)。

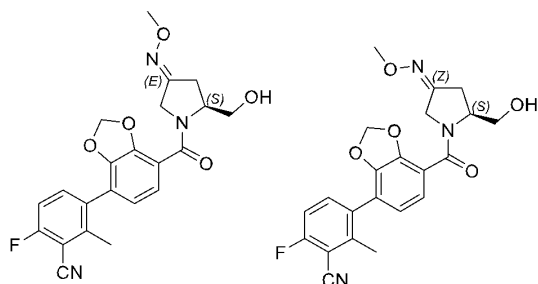
C0121: MS m/z (ESI): 379.1 $[M+1]^+$ 。

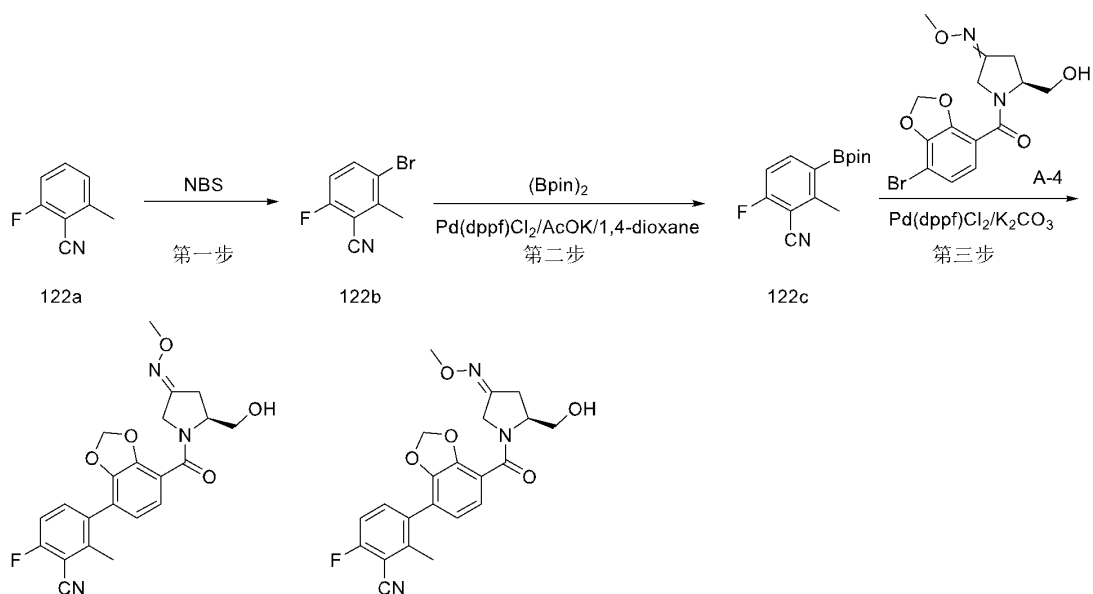
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.08 (s, 1H), 7.81-7.79 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.78-3.79 (m, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.97-2.65 (m, 2H)。

实施例 C0122 & C0123

(*S, E*)-6-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈

(*S, Z*)-6-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧戊环-4-基)-2-甲基苯腈





第一步

将 122a (1 g, 7.40 mmol) 溶于三氟甲磺酸 (15 mL) 后, 在 0 度缓慢加入 NBS (1.32 g, 7.40 mmol), 温度恢复到室温搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 使用二氯甲烷进行萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到产物 122b (1.45 g, 收率: 91.55%)。

上述合成路径第二步至第三步,参照化合物 C0117 的合成方法,得到粗品小极性异构体 C0122 (Rf=0.4) 和粗品大极性异构体 C0123 (Rf=0.3)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到小极性异构体 C0122 (5 mg, 收率: 1.8%) 和大极性异构体 C0123 (10 mg, 收率: 3.5%)。

C0122: MS m/z (ESI): 426.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12-6.07 (m, 2H), 4.74-3.70 (m, 8H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

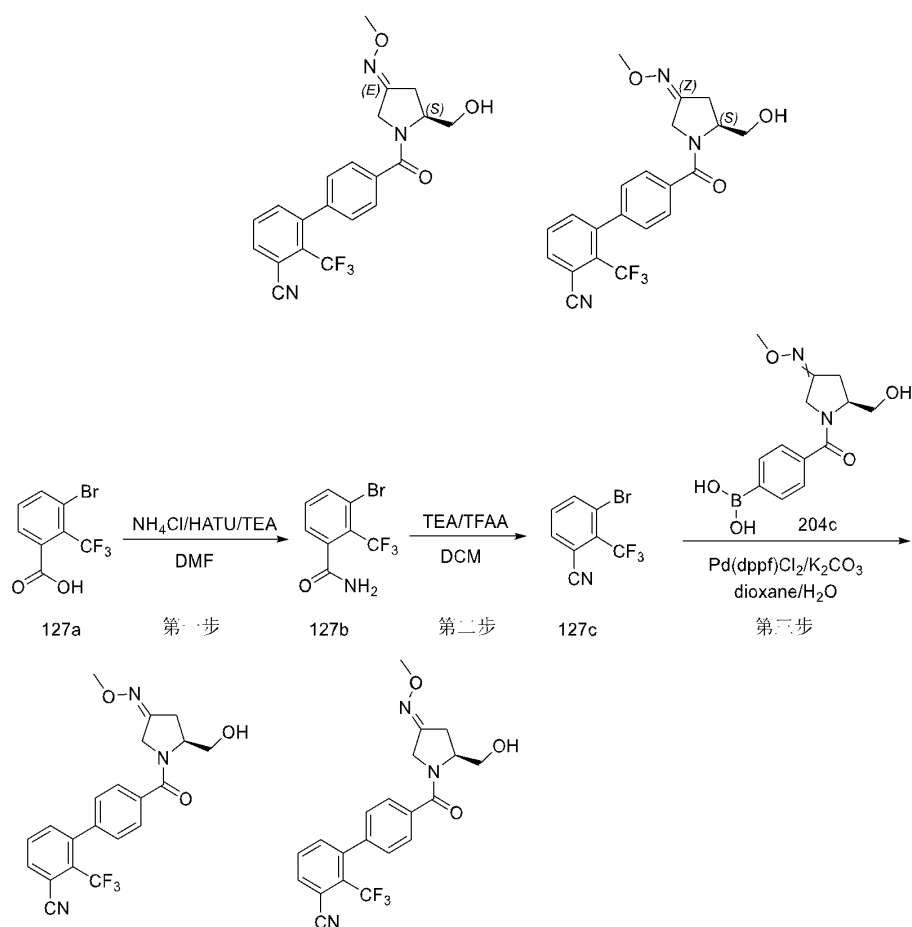
C0123: MS m/z (ESI): 426.1 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.64-7.60 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.13-6.07 (m, 2H), 4.71-4.14 (m, 4H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.13-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

实施例 C0126&C0127

(S, E)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(S, Z)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

3-溴-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 127b

将 127a (500 mg, 1.86 mmol), HATU (780 mg, 2.05 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (750 mg, 7.44 mmol) 和氯化铵 (200 mg, 3.72 mmol), 室温下反应 2 小时。反应结束后, 过滤, 滤液通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=15:85 到 60:40 梯度洗脱) 得到产物 127b (350 mg, 收率: 70.26%)。

MS m/z (ESI): 268.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

3-溴-2-(三氟甲基)苯腈 127c

将 127b (330 mg, 1.23 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (190 mg, 1.88 mmol), 氮气保护, 0°C 下滴加三氟乙酸酐 (390 mg, 1.86 mmol), 室温下反应 4 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 残留物通过 C18 反向柱纯化 (乙腈: 水=20:80 到 70:30 梯度洗脱) 得到产物 127c (150 mg, 收率: 48.73%)。

MS m/z (ESI): 250.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步

(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 204c (120 mg, 0.41 mmol), 127c (100 mg, 0.40 mmol) 和碳酸钾 (145 mg, 1.05 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (0.8 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.041 mmol), 80°C 下反应 2 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 过滤, 收集滤液并浓缩。残余物经过硅胶 Prep-TLC 纯化 (PE:EA=1:4) 得到小极性异构体 C0126 (Rf=0.6, 26.32 mg, 收率: 13.53%) 和大极性异构体 C0127 (Rf=0.50, 46.55 mg, 收率: 25.67%)。

C0127: MS *m/z* (ESI): 418.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.76-4.03 (m, 3H), 3.90-3.38 (m, 5H), 3.07-2.84 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H)。

C0126: MS *m/z* (ESI): 418.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.83-4.00 (m, 3H), 3.95-3.36 (m, 5H), 2.98-2.77 (m, 2H)。

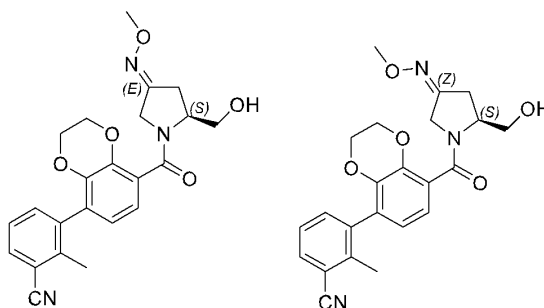
实施例 C0132 & C0133

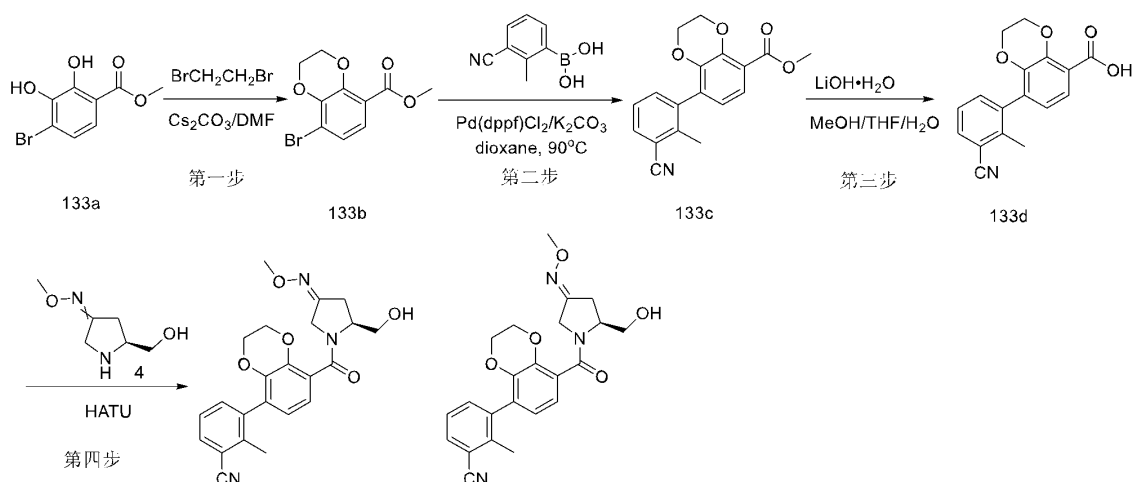
(*S, E*)-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己二烯-5-基)-2-甲基

苯腈

(*S, Z*)-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己二烯-5-基)-2-甲基

苯腈





按照上述合成路径，参照化合物 C0061 的合成方法，得到大极性产物 C0133 (54 mg, 收率：12.2%) 和小极性产物 C0132 (38 mg, 收率：8.6%)。

C0132: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.8$, 2.7 Hz, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 5H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

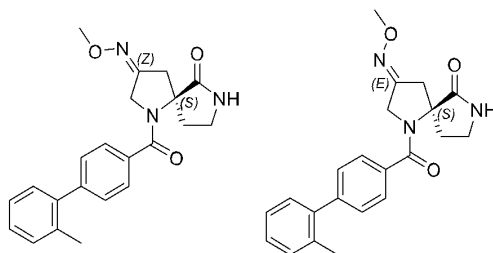
C0133: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

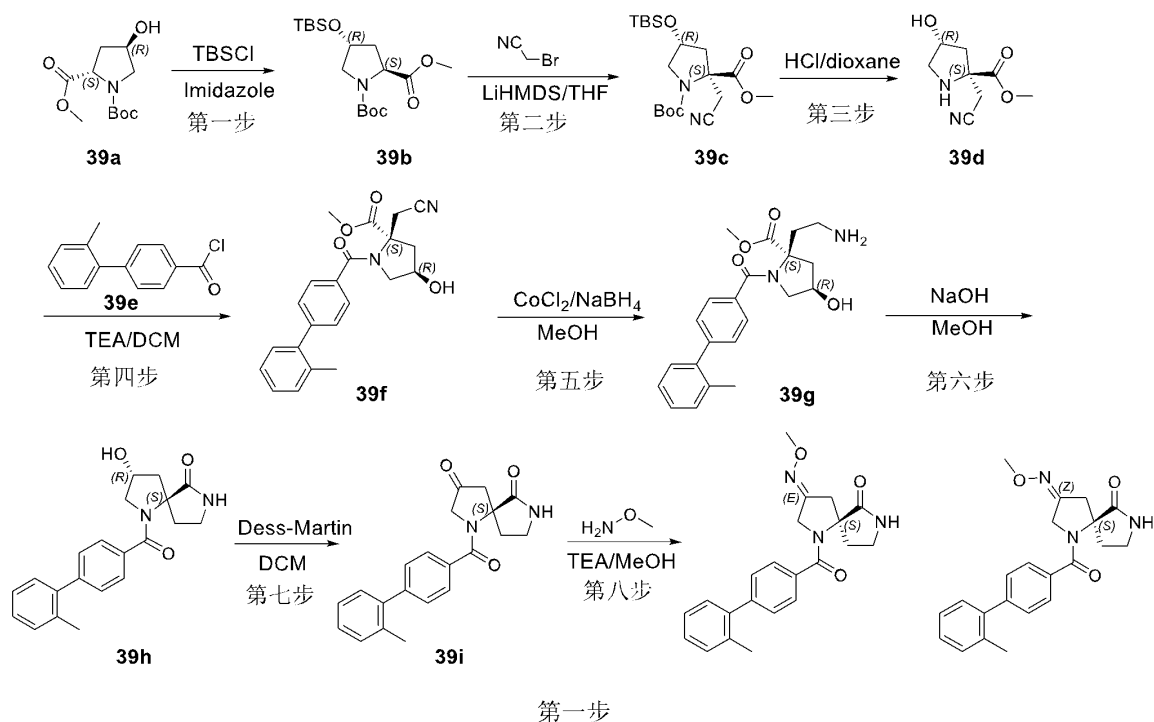
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 6.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.48-4.24 (m, 5H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

实施例 C0039 & C0040

(*S*, *Z*)-3-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-1,7-二氮螺[4.4]壬-6-酮

(*S*, *E*)-3-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-1,7-二氮螺[4.4]壬-6-酮





1-(叔丁基)2-甲基(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-吡咯烷-1,2-二羧酸酯 39b

将 39a (10 g, 40.77 mmol), 叔丁基二甲基甲硅烷氯化物 (12.29 g, 81.54 mmol) 和咪唑 (6.94 g, 101.93 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 氮气置换后混合液在室温下搅拌过夜。反应液冷却后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=10:1) 洗脱, 收集洗脱液, 旋蒸得到 39b (13.5 g, 收率: 87.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43-4.31 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.059 (s, 6H)。

第二步

1-(叔丁基)2-甲基(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氰基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 39c

在 0°C 及氮气保护下向溶有 39b (7.9 g, 21.97 mmol) 和碘化钾 (0.36 g, 2.20 mmol) 的 THF (100 mL) 中逐滴加入 LiHMDS (7.35 g, 43.94 mmol), 搅拌 20 分钟后冷却至 -78°C, 在 -78°C 下逐滴加入 2-溴乙腈 (5.27 g, 43.94 mmol), 滴加结束后将反应液逐渐升至室温, 在室温下反应过夜。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=50:1~5:1) 洗脱, 收集洗脱液, 旋蒸得到 39c (2.0 g, 收率: 20.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.45-4.07 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 9H), 0.79-0.76 (m, 9H), 0.01-0.00 (m, 6H)。

第三步

(2*S*, 4*R*)-2-(氰基甲基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯 39d

将 39c (2.0 g, 5.02 mmol) 溶于盐酸二氧六环溶液 (10 mL) 中。混合液在室温下反应 1 小时。反应结束后将反应液直接旋干, 得到粗品 39d (1.0 g)。

MS *m/z* (ESI): 185.1 [M+1]⁺。

第四步

(2*S*, 4*R*)-2-(氰基甲基)-4-羟基-1-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 39f

向溶有 39d (1 g, 5.43 mmol) 和 39e (1.88 g, 8.14 mmol) 的 DCM (20 mL) 中加入三乙胺 (1.65 g, 16.29 mmol)。氮气置换后反应液在室温下搅拌 20 分钟。反应液用二氯甲烷/水萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸, 将粗品加入硅胶柱, 用 (PE/EA=10:1~1:1) 洗脱, 收集洗脱液, 旋干后得到产物 39f (900 mg, 收率: 39.4%)。

MS *m/z* (ESI): 379.0 [M+1]⁺。

第五步

(2*S*, 4*R*)-2-(2-氨基乙基)-4-羟基-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 39g

在氮气保护下, 向溶有 39f (500 mg, 1.32 mmol) 的甲醇 (20 mL) 和水 (0.2 mL) 的溶液中加入氯化钴 (1.88 g, 7.92 mmol) 和 NaBH₄ (0.20 g, 5.28 mmol), 混合液在 -20°C~0°C 反应 4 小时。反应结束后用水淬灭, 反应液用布氏漏斗过滤, 反应残液在 45°C 下旋干得到粗产物 39g (500 mg)。

MS *m/z* (ESI): 383.0 [M+1]⁺。

第六步

(3*R*, 5*S*)-3-羟基-1-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-6-酮 39h

在氮气保护下, 向溶有 39g (500 mg, 1.31 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (0.42 g, 10.48 mmol), 混合液在室温下搅拌 3 小时。反应完成后, 反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸得到粗品, 粗品经薄层制备色谱提纯 (二氯甲烷:甲醇=10:1) 得到 39h (220 mg, 收率: 38.4%)。

MS *m/z* (ESI): 351.0 [M+1]⁺。

第七步

1-(4-(2-甲基苯基)苯甲酰基)-1,7-二氮螺[4.4]壬烷-3,6-二酮 39i

在氮气保护下, 向溶解有 39h (200 mg, 0.57 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 DMP (290.11 mg, 0.68 mmol)。反应在室温下反应过夜。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸, 得到粗产物, 粗产物经制备薄层色谱纯化 (EA:MeOH=20:1), 得到产物 39i (110 mg, 收率: 52.5%)。

MS *m/z* (ESI): 348.8 [M+1]⁺。

第八步

(*S, E*)-3-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-1,7-二氮螺[4.4]壬-6-酮

(*S, Z*)-3-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-1,7-二氮螺[4.4]壬-6-酮

向溶解有 39i (110 mg, 0.32 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入甲氧基胺 (0.080 g, 0.96 mmol) 和三乙胺 (0.097 g, 0.96 mmol), 氮气置换后在室温下反应过夜。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯/水萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸, 得到粗产物。粗品经硅胶 Pre-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 C0039 (R_f=0.5) 和粗品大极性异构体 C0040 (R_f=0.4)。将粗品小极性异构体通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0039 (28.2 mg, 收率: 23.5%)。将粗品大极性异构体 C0040 (R_f=0.4) 通过 HPLC 制备纯化, 冻干后得到极性大产物 C0040 (36.1 mg, 收率: 30.2%)。

C0039: MS *m/z* (ESI): 378.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 4H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 4H)。

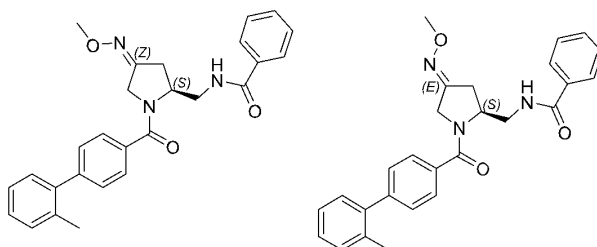
C0040: MS *m/z* (ESI): 378.1 [M+1]⁺。

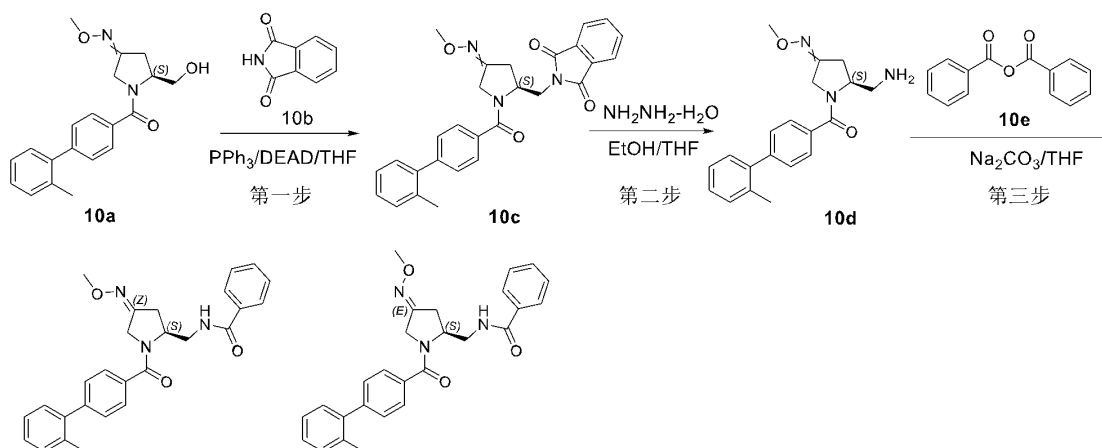
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 4.41-4.31 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 4H)。

实施例 C0009&C0010

(*S, Z*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)苯甲酰胺

(*S, E*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)苯甲酰胺





第一步

(S, EZ)-2-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)异吲哚-1,3-二酮 10b

将 10a (500 mg, 1.48 mmol) 和异吲哚-1,3-二酮 10b (290 mg, 1.97 mmol) 溶于四氢呋喃 (12 mL) 中, 室温下, 依次加入三苯基磷 (390 mg, 1.48 mmol) 和偶氮二甲酸二乙酯 (260 mg, 1.48 mmol), 室温下反应 16 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷和水溶解, 分离有机相, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (70 mL × 3) 洗涤, 干燥有机相, 旋干, 得到粗品。粗品经过柱纯化 (PE:EA=1:1 到纯 EA) 得到 10c (630 mg, 收率: 82.08%)。

MS *m/z* (ESI): 468.1 [M+1]⁺。

第二步

(S, EZ)-2-(氨基甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮 10d

将 10c (620 mg, 1.19 mmol) 溶于乙醇 (7 mL) 和四氢呋喃 (7 mL) 中, 室温下, 加入水合肼 (240 mg, 4.79 mmol)。室温反应 4 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷和水溶解, 调节 pH 值至 7~8, 分离有机相, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (70 mL × 2) 洗涤, 干燥有机相, 旋干, 得到粗品, 将粗品用反相柱层析 (H₂O/ACN=1: 2) 得到 10d (190 mg, 收率: 44.8%)。

MS *m/z* (ESI): 338.1 [M+1]⁺。

第三步

(S, Z)-N-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)苯甲酰胺

(S, E)-N-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)苯甲酰胺

将 10d (60 mg, 0.17 mmol) 和苯甲酸酐 (45 mg, 1.12 mmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 加入饱和碳酸钠溶液 (0.5 mL), 室温反应 16 小时。反应完毕后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 食盐水 (70 mL × 2) 洗涤后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 TLC 板纯化

(PE:EA=1:3), 冻干后得大极性异构体 C0010 ($R_f=0.6$, 33.19 mg, 收率: 43.6%) 和小极性异构体 C0009 ($R_f=0.7$, 13.51 mg, 收率: 16.8%)。

C0010: MS m/z (ESI): 342.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 8.69-8.57 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.48-7.22 (m, 8H), 4.86 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.14-3.93 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 3H), 3.61-3.23 (m, 2H), 3.14-2.75 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。

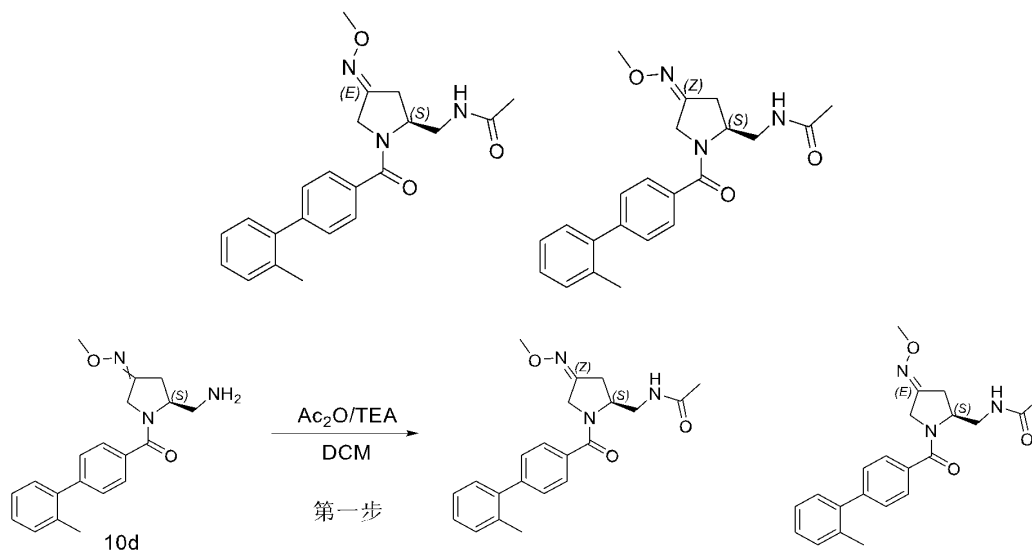
C0009: MS m/z (ESI): 342.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 8.69-8.57 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.49-7.22 (m, 8H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.22-3.97 (m, 1H), 3.90-3.75 (s, 3H), 3.51-3.22 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

实施例 C0003&C0006

(*S, E*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

(*S, Z*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺



第一步

(*S, Z*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

(*S, E*)-*N*-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

将 *EZ* 混合物 10d (60 mg, 0.18 mmol) 和三乙胺 (20.04 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冷却至 0°C, 缓慢滴加乙酸酐 (20.21 mg, 0.20 mmol), 室温下搅拌 17 小时。饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 分液, 干燥, 浓缩, 制备硅胶薄层色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1.5), 得到大极性产物 C0003 ($R_f=0.4$, 15

mg, 收率: 21.7%) 和小极性产物 C0006 (Rf=0.5, 12 mg, 收率: 17.6%)。

C0003: MS m/z (ESI): 380.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07-7.98 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 4.69-4.28 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.11-3.91 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 3H)。

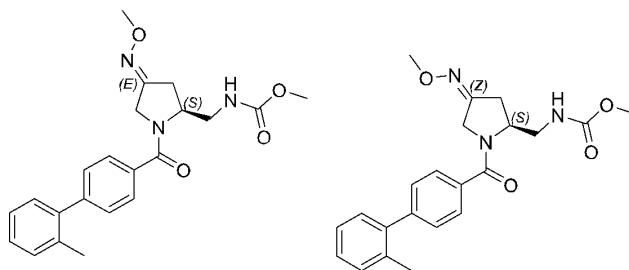
C0006: MS m/z (ESI): 380.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 4.93-4.52 (m, 1H), 4.40-4.07 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.73-3.47 (m, 2H), 3.04-2.73 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 3H), 2.22-1.85 (m, 3H)。

实施例 C0004&C0007

(*S, E*)-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲酸甲酯

(*S, Z*)-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲酸甲酯



参照实施例 C0003&C0006, 将原料醋酸酐替换为氯甲酸甲酯。粗品经硅胶 Prep-TLC (PE:EA=1:3) 分离得到大极性产物 C0004 (Rf=0.3, 10 mg, 收率: 10.2%) 和小极性产物 C0007 (Rf=0.4, 12 mg, 收率: 12.5%)。

C0004: MS m/z (ESI): 396.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62-7.53 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.24-2.85 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

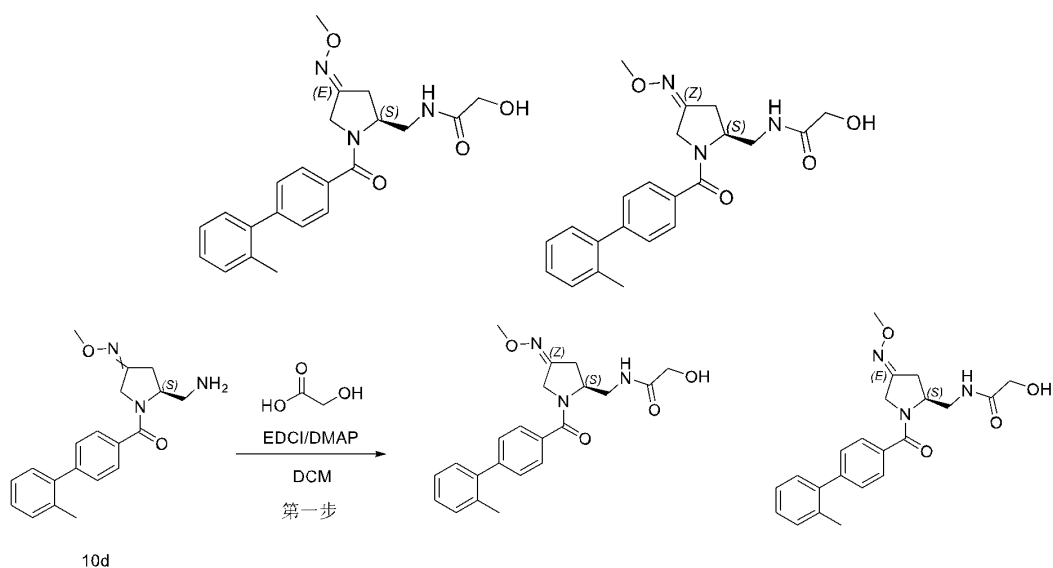
C0007: MS m/z (ESI): 396.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.21 (m, 9H), 4.71-4.32 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 3H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 2H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 3H)。

实施例 C0005&C0008

(*S, E*)-2-羟基-N-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

(*S, Z*)-2-羟基-N-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺



第一步

(*S, Z*)-2-羟基-*N*-((4-(4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

(*S, E*)-2-羟基-*N*-((4-(4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺

将 *EZ* 混合物 10d (96 mg, 0.28 mmol)、2-羟基乙酸 (21.3 mg, 0.28 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (10.3 mg, 0.084 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入 EDCI (59.0 mg, 0.31 mmol), 室温下搅拌 17 小时。饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 分液, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (DCM:EA=1:3), 得到大极性产物 C0005 ($R_f=0.3$, 25.0 mg, 收率: 21.2%) 和小极性产物 C0008 ($R_f=0.4$, 8 mg, 收率: 6.7%)。

C0005: MS m/z (ESI): 396.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04-7.96 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.43 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.10-3.91 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 5H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

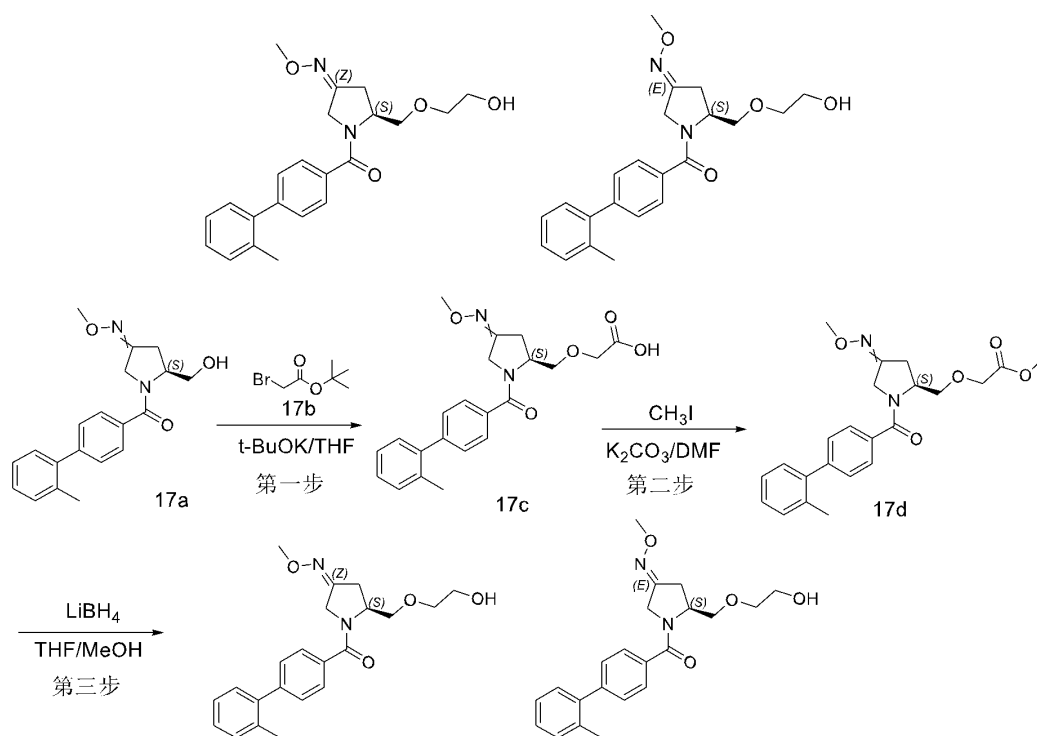
C0008: MS m/z (ESI): 396.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 4H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.70-4.39 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 5H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 C0017&C0018

(*S, Z*)-(2-((2-羟基乙氧基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(*S, E*)-(2-((2-羟基乙氧基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮



第一步

(S, EZ)-2-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸 17c

将化合物 17a (500 mg, 1.36 mmol) 和 17b (340 mg, 1.71 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 冷却至 0 度, 氮气保护下加入叔丁醇钾 (460 mg, 4.02 mmol)。35 度下反应 16 小时。反应完毕, 加入水淬灭反应, 浓缩反应液, 向残留物中加入甲醇, 过滤, 滤液经 C18 反相柱层析 (H₂O/ACN=95:5 到 40:60) 得到 17c (260 mg, 收率: 43.5%)。

MS *m/z* (ESI): 397.1 [M+1]⁺。

第二步

(S, EZ)-2-((4-(甲氧基亚氨基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸甲酯 17d

将 29c (230 mg, 0.55 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 室温下依次加入碳酸钾 (230 mg, 1.66 mmol) 和碘甲烷 (120 mg, 0.84 mmol), 室温反应 16 小时。反应完毕, 将反应液经 C18 反相柱层析 (H₂O/ACN=95:5 到 20:80) 得到 17d (150 mg, 收率: 63.0%)。

MS *m/z* (ESI): 411.0 [M+1]⁺。

第三步

(S, Z)-2-((2-羟基乙氧基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(S, E)-2-((2-羟基乙氧基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

将 17d(135 mg, 0.30 mmol) 溶于 THF (1.5 mL) 和甲醇 (1.5 mL) 中, 冷却至 0 度, 氮气保护下加入硼氢化锂 (0.23 mL, 0.46 mmol), 室温反应 1.5 小时。加水淬灭反应, 浓缩反应液, 将残留物溶解在二氯甲烷和水中, 分层后水相再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得大极性异构体 C0018 ($R_f=0.4$) 和小极性异构体 C0017 ($R_f=0.5$), 再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得大极性产物 C0018 (7.77 mg, 收率: 6.86%) 和小极性产物 C0017 (5.46 mg, 收率: 4.6%)。

C0018: MS m/z (ESI): 383.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.61 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.32-4.09 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.18-2.74 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

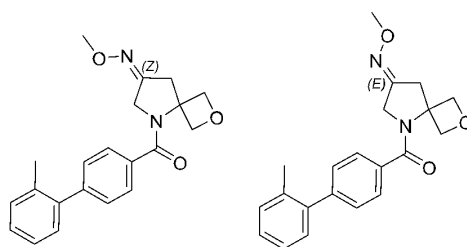
C0017: MS m/z (ESI): 383.1 $[M+1]^+$ 。

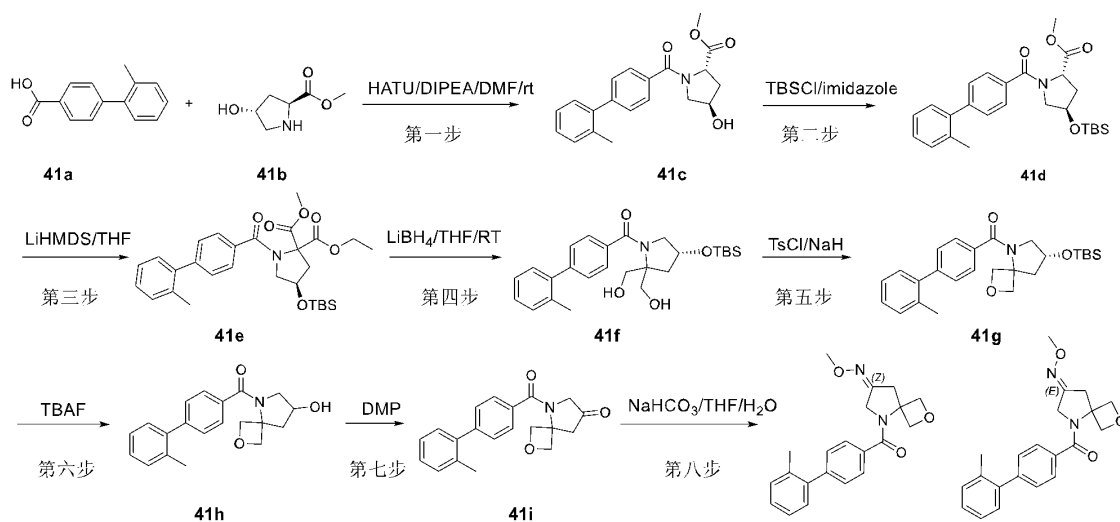
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d$) δ 7.61 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.67-4.38 (m, 2H), 4.32-4.09 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 A0041&A0112

(Z)-(7-(甲氧基亚氨基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

(E)-(7-(甲氧基亚氨基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮





第一步

(2*S*, 4*R*)-4-羟基-1-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 41c

把原料 41a (3 g, 14.13 mmol) 和 41b (2.46 g, 16.96 mmol) 溶解在 50 mL DMF 中, 然后加入 HATU (6.98 g, 18.37 mmol) 和乙基二异丙胺 (7.30 g, 56.52 mmol), 然后该反应在室温条件下反应 3 小时。然后加入饱和氯化铵溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 41c (4.5 g, 无色油, 收率: 93.8%)。

MS m/z (ESI): 340.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 41d

把原料 41c (4.5 g, 13.26 mmol) 和咪唑 (1.81 g, 26.52 mmol) 溶解在 100 mL DMF 中, 然后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (2.44 g, 16.18 mmol)。该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入碳酸氢钠溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 41d (4.2 g, 白色固体, 收率: 69.8%)。

MS m/z (ESI): 454.2 $[M+1]^+$ 。

第三步

(4*R*)-2-乙基-2-甲基-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2,2-二羧酸盐 41e

把原料 41d (5.1 g, 11.24 mmol) 溶解在 50 mL 的四氢呋喃中, 置换氮气之后, 把该反应体系降至 -70 度, 然后加入二(丙-2-基)氮杂锂 (1.81 g, 16.86 mmol), 反应 1.5 小时之后, 加入氯甲酸乙酯 (2.44 g, 22.48 mmol), 该反应体系在 -70 度条件下反应 16 小时。然后在冰浴下加入 100 mL 饱和氯化铵淬灭反应液。用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤,

滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 41e (5.3 g, 无色油, 收率: 89.7%)。

MS m/z (ESI): 526.1 $[M+1]^+$ 。

第四步

(*R*)-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2,2-双(羟甲基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 41f

把原料 41e (5 g, 9.51 mmol) 溶解在 40 mL 的四氢呋喃中，然后加入硼氢化锂(414.26 mg, 19.02 mmol)，该反应在室温条件下反应 16 小时。然后向反应液中加入 100 mL 的水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥之后，过滤浓缩获得粗产品经过柱层析纯化获得产物 41f (1.2 g, 白色固体, 收率: 27.7%)。

MS m/z (ESI): 456.4 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*R*)-(7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 41g

把原料 41f (450 mg, 0.99 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中，置换氮气之后，在冰浴条件下缓慢加入 60% 钠氢 (118.80 mg, 4.95 mmol)，冰浴条件下搅拌 15 分钟后，然后再加入对甲苯磺酰氯 (0.19 g, 0.99 mmol)，该反应保持在冰水浴条件下反应 2 小时，然后缓慢升至室温反应过夜。然后加入 20 mL 水，用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的粗产物制备分离纯化得到产物 41g (38 mg, 白色固体, 收率: 8.8%)。

MS m/z (ESI): 438.1 $[M+1]^+$ 。

第六步

(7-羟基-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 41h

将原料 41g (35 mg, 0.080 mmol) 溶解在 1 mL 四氢呋喃中，然后加入四丁基氟化铵 (0.10 g, 0.40 mmol)，该反应在 25 度条件下反应 2 小时。然后加入 5 mL 水。用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (5 mL $\times$ 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法纯化，得到产物 41h (24 mg, 白色固体, 收率: 92.8%)。

MS m/z (ESI): 324.2 $[M+1]^+$ 。

第七步

5-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-7-酮 41i

把原料 41h (24 mg, 0.074 mmol) 溶解在 2 mL 的二氯甲烷中，然后加入戴斯马丁试剂 (0.063 g, 0.15 mmol)，该反应在 25 度条件下反应 16 小时。然后加入 5 mL 水，用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相，有机相再用食盐水洗涤 (5 mL $\times$ 3)，有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到产物 41i (23 mg, 白色固体, 收率: 96.4%)。

MS m/z (ESI): 322.0 $[M+1]^+$ 。

第八步

(Z)-(7-(甲氧基亚氨基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

(E)-(7-(甲氧基亚氨基)-2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛-5-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

将原料 41i (24 mg, 0.066 mmol) 溶解在 0.5 mL 的四氢呋喃和 0.5 mL 的水中, 然后甲氧基氯化铵 (0.019 g, 0.22 mmol) 和碳酸氢钠 (0.14 g, 1.65 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。然后向反应体系中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 有机相在用饱和食盐水洗涤两次。经无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产物。粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=3:1) 分离得到小极性产物 A0041 ($R_f=0.4$) 和大极性产物 A0112 ($R_f=0.3$), 再分别经过 HPLC 纯化得到小极性产物 A0041 (3.16 mg, 收率: 12.1%) 和大极性产物 A0112 (4.93 mg, 收率: 18.8%)。

A0041: MS m/z (ESI): 351.3 $[M+1]^+$ 。

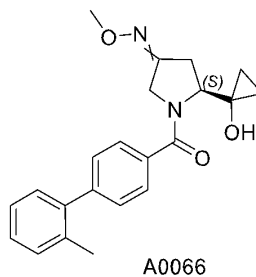
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 5.76-5.71 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 3H), 3.28 (d, $J = 31.2$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H)。

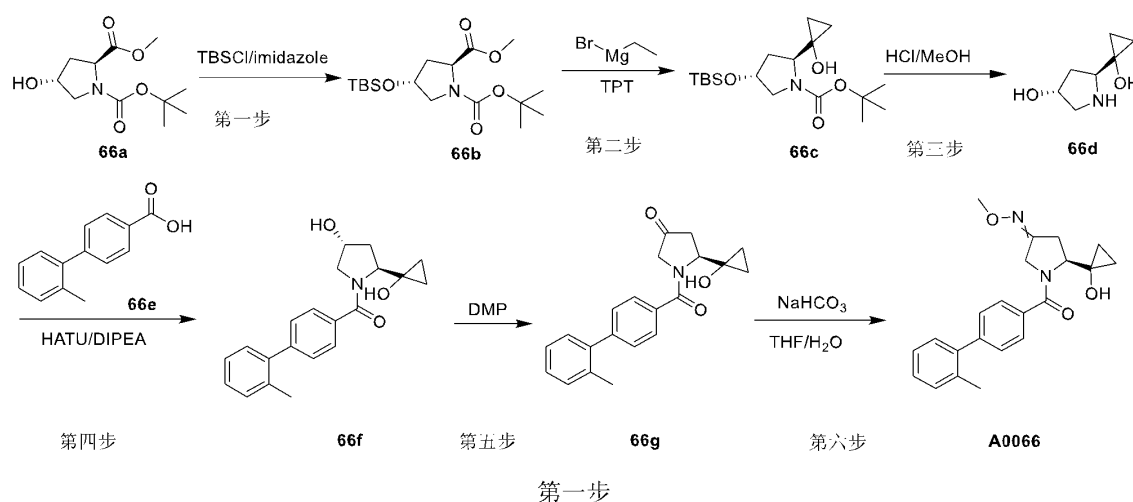
A0112: MS m/z (ESI): 351.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 5.76-5.71 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 32.4$ Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.30 (d, $J = 31.2$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H)。

实施例 A0066

(S, EZ)-(2-(1-羟基环丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮 A0066





(2*S*, 4*R*)-1-叔丁基-2-甲基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 **66b**

把原料 66a (10 g, 40.77 mmol) 和咪唑 (5.55 g, 81.54 mmol) 溶解在 100 mL DMF, 然后加入叔丁基二甲基甲硅烷氯化物 (7.50 g, 49.74 mmol)。该反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 66b (14 g, 无色油, 收率: 95.5%)。

MS *m/z* (ESI): 360.0 [M+1]⁺。

第二步

(2*S*, 4*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **66c**

将 66b (2 g, 5.56 mmol), 四异丙醇钛 (0.32 g, 1.11 mmol) 溶于 15 mL 四氢呋喃中, 在 0 度下滴加乙基溴化镁 (3.70 g, 27.80 mmol) (注射泵滴加速度: 40 毫升每小时, 总共 27.8 毫升), 滴加完毕 10 分钟后, 移走冰浴在室温 25 度下反应 24 小时。将反应液缓慢倒入冰的饱和氯化铵溶液中, 搅拌半小时, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 浓缩过柱子得到产物 66c (0.730 g, 黄色固体, 收率: 18%)。

MS *m/z* (ESI): 258.2 [M+1]⁺。

第三步

(2*S*, 4*R*)-4-羟基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **66d**

把原料 66c (1.09 g, 3.05 mmol) 溶解在 10.89 mL 的盐酸甲醇溶液中, 该反应在 50 度条件下反应 30 分钟。然后将该混合物浓缩除去溶剂获得粗产品 66d (440 mg, 黑色油状物)。

MS *m/z* (ESI): 144.3 [M+1]⁺。

第四步

((2*S*, 4*R*)-4-羟基-2-(1-羟基环丙基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 **66f**

把原料 66d (440 mg, 3.07 mmol) 和 66e (0.78 g, 3.68 mmol) 溶解在 20 mL DMF, 然后加入 HATU (1.52

g, 3.99 mmol) 和乙基二异丙胺 (1.59 g, 12.28 mmol), 反应在室温条件下反应 16 小时。然后加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 66f (600 mg)。

MS m/z (ESI): 338.3 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*S*)-5-(1-羟基环丙基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-3-酮 66g

把 66f (300 mg, 0.89 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中, 然后加入戴斯马丁试剂 (0.75 g, 1.78 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。向反应液中加入 10 mL 的饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取两次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产品, 粗产品经过柱层析纯化获得产物 66g (210 mg, 无色油, 收率: 70.4%)。

MS m/z (ESI): 336.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

(*S*, *EZ*)-(2-(1-羟基环丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮 A0066

把原料 66g (100 mg, 0.30 mmol) 和甲氧基氯化铵 (0.07 g, 0.90 mmol) 溶解在 1 mL 四氢呋喃和 1 mL 水中, 然后加入碳酸氢钠 (0.076 g, 0.90 mmol), 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。向反应体系中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产品, 粗产品经过柱层析纯化获得产物 A0066 (100 mg, 收率: 92.0%)。

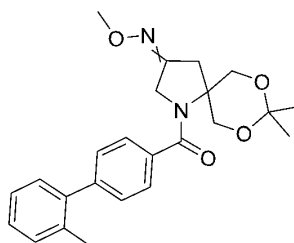
MS m/z (ESI): 365.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 4H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 2.99-2.67 (m, 4H), 2.28 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.18-1.14 (m, 2H)。

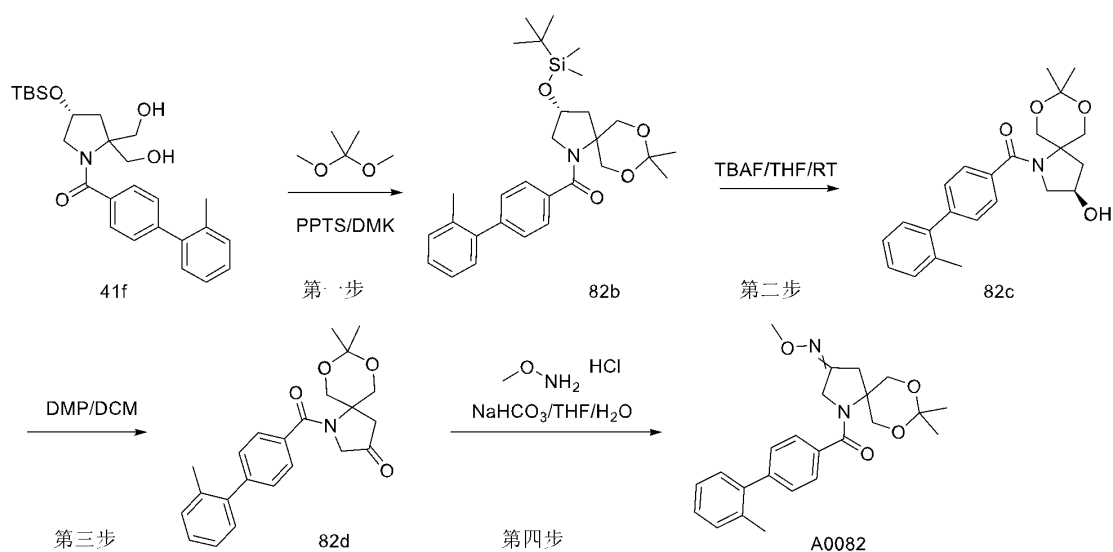
实施例 A0082

(*EZ*)-(3-(甲氧基亚氨基)-8,8-二甲基-7,9-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-1-基)(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮

A0082



A0082



第一步

(R)-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-8,8-二甲基-7,9-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 82b

把原料 41f (370 mg, 0.81 mmol) 溶解在 20 mL 的丙酮中, 然后加入 2,2-二甲氧基丙烷 (0.42 g, 4.05 mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶-1-鎓 (40.71 mg, 0.16 mmol), 该反应在室温条件下反应 16 小时。然后向反应液中加入 20 mL 水淬灭, 乙酸乙酯萃取两次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产品, 粗产品经过柱层析纯化得到产物 82b (303 mg, 白色固体, 收率: 75.3%)。

MS *m/z* (ESI): 438.2 [M+1]⁺。

第二步

(R)-(3-羟基-8,8-二甲基-7,9-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 82c

把原料 82b (240 mg, 0.48 mmol) 溶解在 10 mL 的四氢呋喃中, 置换氮气之后, 然后加入四丁基氟化铵 (0.26 mL, 0.96 mmol), 室温条件下反应 5 小时之后, 该反应体系在 45 度条件下反应 1 小时。然后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤 (10 mL × 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗产品用硅胶柱层析法纯化, 得到产物 82c (170 mg, 白色固体, 收率: 92.0%)。

MS *m/z* (ESI): 382.1 [M+1]⁺。

第三步

8,8-二甲基-1-(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-羰基)-7,9-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-3-酮 82d

把原料 82c (170 mg, 0.45 mmol) 溶解在 5 mL 的二氯甲烷中, 然后加入戴斯马丁试剂 (0.38 g, 0.90

mmol), 然后该反应在在 25 度条件下反应 5 小时。向反应液中加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取两次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产品, 粗产品经过柱层析纯化获得产物 82d (177 mg, 白色固体, 收率: 100%)。

MS m/z (ESI): 380.1[M+1]⁺。

第四步

(*EZ*)-(3-(甲氧基亚氨基)-8,8-二甲基-7,9-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮 A0082

把原料 82d (147 mg, 0.39 mmol) 和甲氧胺盐酸盐 (0.098 g, 1.17 mmol) 溶解在 1 mL 四氢呋喃和 1 mL 水中, 然后加入碳酸氢钠 (0.098 g, 1.17 mmol) 该反应在 25 度条件下反应 16 小时。向反应体系中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩获得粗产品, 粗产品经过柱层析纯化获得产物 A0082 (100 mg, 白色固体, 收率: 63.2%)。

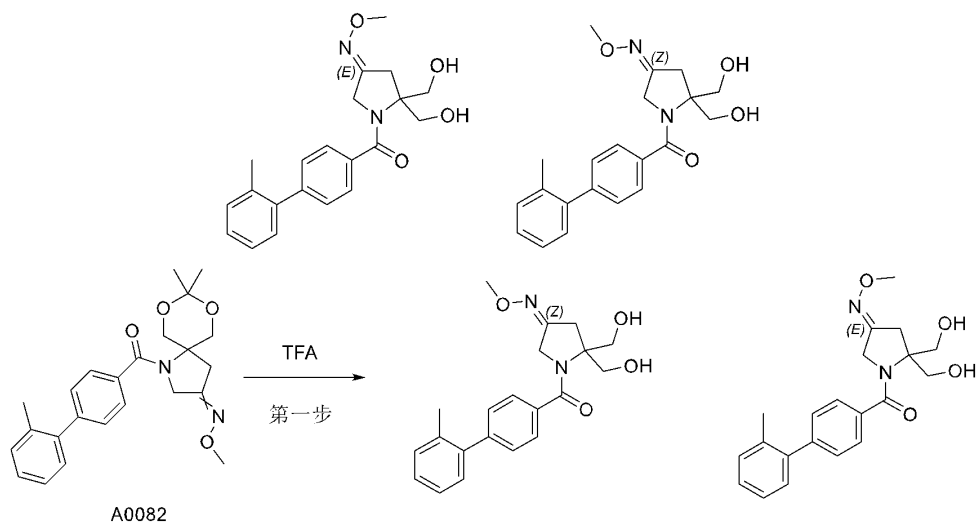
MS m/z (ESI): 351.2 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 22.0 Hz, 3H), 3.53 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

实施例 A0040&A0083

(*E*)-(2,2-双(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

(*Z*)-(2,2-双(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮



第一步

(*Z*)-(2,2-双(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

(*E*)-(2,2-双(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(2'-甲基-[1, 1'-联苯]-4-基)甲酮

把原料 A0082 (40 mg, 0.098 mmol) 溶解在 0.5 mL 的二氯甲烷中, 然后加入三氟乙酸, 该混合物在 25 度条件下反应 1 小时。然后把反应液浓缩去除溶剂获得粗产品。用二氯甲烷溶解粗产品之后, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥之后, 过滤浓缩之后获得的粗产品通过 HPLC 分离纯化, 得到大极性产物 A0040 (保留时间: 1.835 min, 5.61mg, 收率: 14.3%) 和小极性产物 A0083 (保留时间: 1.843 min, 3.53 mg, 收率: 8.9%)。HPLC 条件:

仪器: 岛津制备液相 SIL-10AP

色谱柱: Welch Xtimate C18, 21.2*250mm, 10um

流动相:A:0.05%NH₃.H₂O 水溶液 B:乙腈

柱温: 室温

流速: 20ml/min

检测波长: 210nm

A0040: MS *m/z* (ESI): 369.3 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

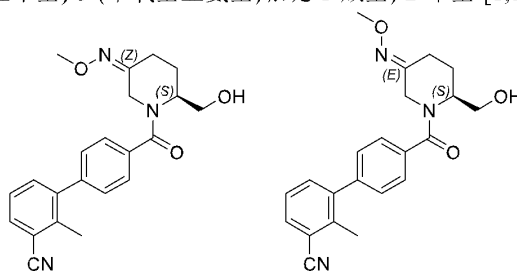
A0083: MS *m/z* (ESI): 369.3 [M+1]⁺。

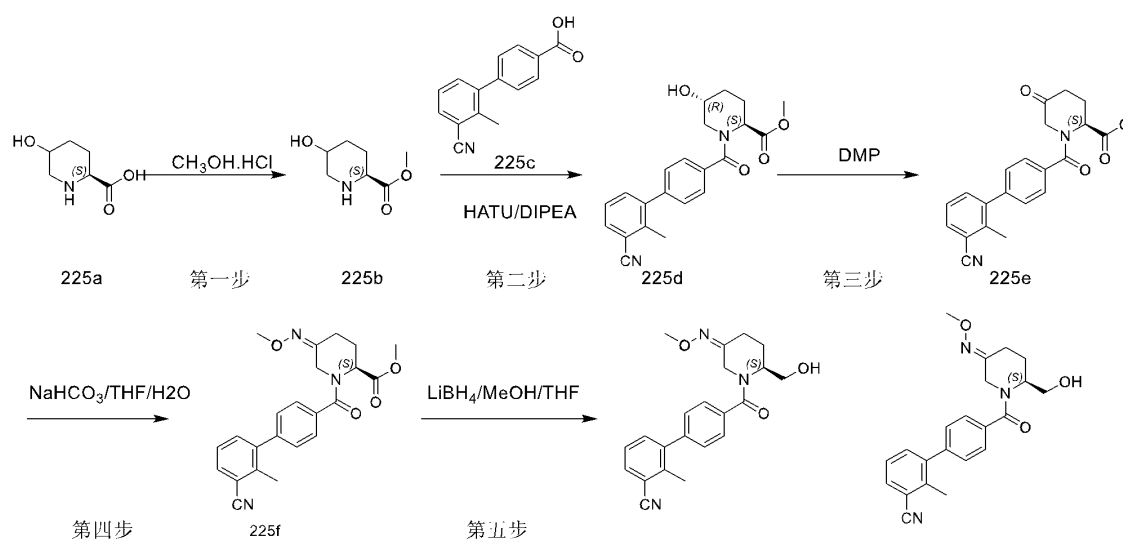
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.52-7.38 (m, 4H), 7.30-7.19 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 5H), 2.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H)。

实施例 A0225&A0234

(*S*, *Z*)-4'-(2-(羟甲基)-5-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S*, *E*)-4'-(2-(羟甲基)-5-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈





第一步

(2*S*)-5-羟基哌啶-2-羧酸甲酯 225b

将 225a (500 mg, 3.44 mmol) 溶于盐酸甲醇 (5 mL) 中, 反应液在 65 度下反应 2 小时。反应液浓缩得到粗品 225b (530 mg, 收率: 96.66%)。

MS m/z (ESI): 160.1 $[M+1]^+$ 。

第二步

(2*S*, 5*R*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-羟基哌啶-2-羧酸甲酯 225d

将 225c (500 mg, 2.11 mmol) 和 225b (400 mg, 2.53 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中。然后加入 HATU (1.6 g, 4.22 mmol), 乙基二异丙胺 (1.09 g, 8.44 mmol), 反应液在室温条件下反应 16 小时。反应液加入乙酸乙酯, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到 225d (750 mg, 收率: 94.04%)。

MS m/z (ESI): 379.2 $[M+1]^+$ 。

第三步

(2*S*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-氧代哌啶-2-羧酸甲酯 225e

将 225d (860 mg, 2.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后加入戴斯马丁试剂 (1.93 g, 4.54 mmol), 反应液在 25 度下搅拌 16 小时。然后把反应液减压浓缩, 得到的粗产物经柱层析纯化得到 225e (330 mg, 收率: 31.63%)。

MS m/z (ESI): 377.2 $[M+1]^+$ 。

第四步

(2*S*, 5*Z*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(甲氧基亚氨基)哌啶-2-羧酸甲酯 225f

将 225e (500 mg, 1.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 然后加入甲氧基氯化铵 (0.33 g, 3.99 mmol) 和碳酸氢钠 (0.34 g, 3.99 mmol), 反应液在 25 度下搅拌 16 小时。然后向反应体系中加入 20 毫升水, 用乙酸乙酯萃取, 再用饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩获得粗产物 225f (300 mg, 收率: 55.7%)。

MS m/z (ESI): 406 $[M+1]^+$ 。

第五步

(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-5-(甲氧基氨基)吡啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-5-(甲氧基氨基)吡啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 225f (300 mg, 0.74 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (2 mL), 然后加入硼氢化锂 (24.18 mg, 1.11 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC (EA:PE=2:1) 分离得到小极性异构体 A0234 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0225 ($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0225 (20.06 mg, 收率: 6.89%) 和极性小产物 A0234 (18.79 mg, 收率: 6.34%)。

A0225: MS m/z (ESI): 378.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 3H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 6H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.56-3.22 (m, 5H), 3.29-3.06 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 1H)。

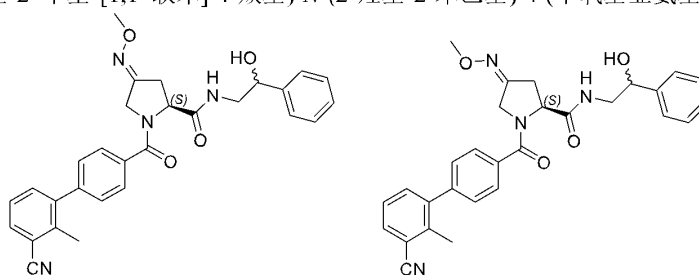
A0234: MS m/z (ESI): 378.0 $[M+1]^+$ 。

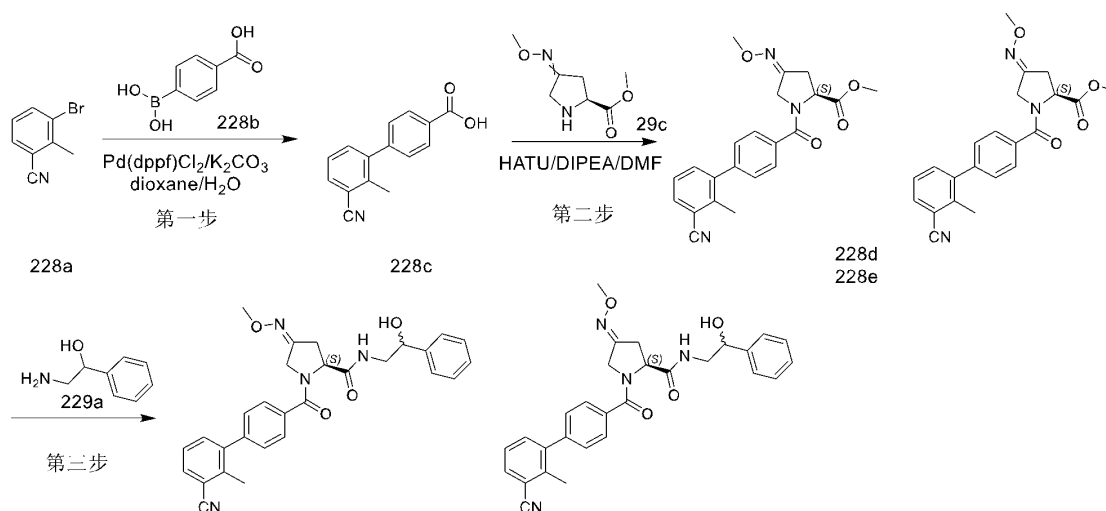
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 5H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H)。

实施例 A0229&A0233

(2*S, E*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-*N*-(2-羟基-2-苯乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-甲酰胺

(2*S, Z*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-*N*-(2-羟基-2-苯乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-甲酰胺





上述合成路径第一步至第二步，参照化合物 C0057 的合成方法，得到大极性产物 228d ($R_f=0.3$, 75 mg, 收率: 15.15%) 和小极性产物 228e ($R_f=0.4$, 80 mg, 收率: 16.16%)。

MS m/z (ESI): 392.2 $[M+1]^+$ 。

第三步

(2*S*, *Z*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-*N*-(2-羟基-2-苯乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-2-甲酰胺

(2*S*, *E*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-*N*-(2-羟基-2-苯乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-2-甲酰胺

将上步大极性 228d (50 mg, 0.13 mmol), 229a (0.089 g, 0.65 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 在 65 度下反应 16 小时。反应液通过 HPLC 制备纯化冻干得到产物 A0229 (10.02 mg, 收率: 15.33%)。

A0229: MS m/z (ESI): 497.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 9H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.38-4.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H)。

将上步小极性 228e (55 mg, 0.14 mmol), 229a (0.19 g, 1.40 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 在 70 度下反应 8 小时。反应液通过 HPLC 制备纯化冻干得到产物 A0233 (27.94 mg, 收率: 38.87%)。

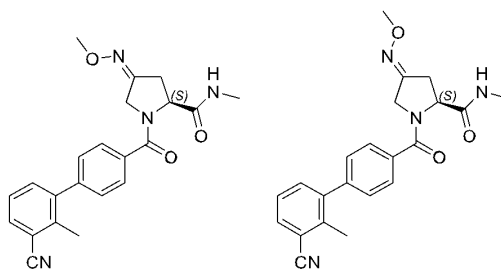
A0233: MS m/z (ESI): 497.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 9H), 7.26-7.13 (m, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.62 (m, 1H), 3.49-3.18 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H)。

实施例 A0228&A0232

(*S*, *Z*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基亚氨基)-*N*-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

(*S*, *E*)-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基亚氨基)-*N*-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



参照实施例 A0229&A0233, 将原料 229a 替换为甲胺乙醇溶液, 分别得到 A0228&A0232。

A0228: MS m/z (ESI): 391.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.67-7.59 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 44.8, 15.2$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 4H), 2.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H)。

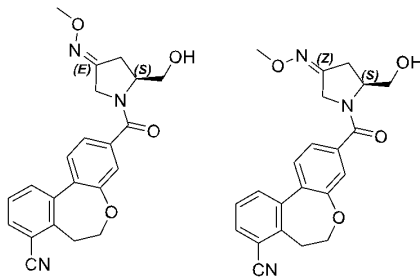
A0232: MS m/z (ESI): 391.0 $[M+1]^+$ 。

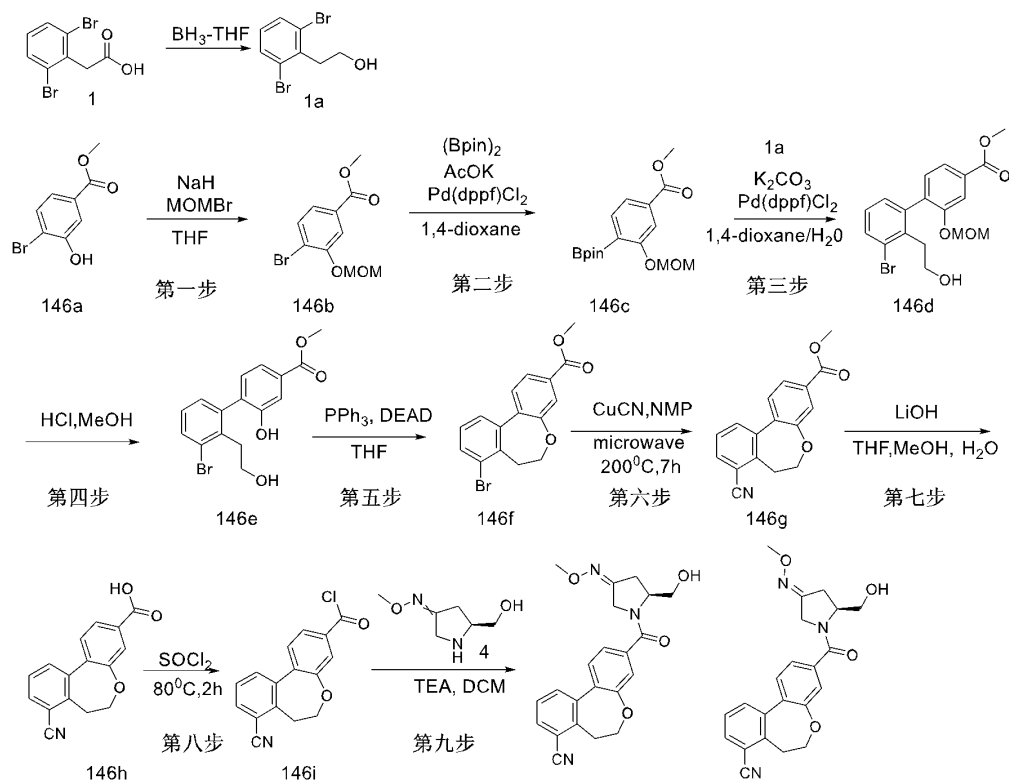
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.67-7.61 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 4H), 6.84-6.76 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 44.8, 15.6$ Hz, 2H), 3.89-3.80 (m, 3H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H)。

实施例 C0145&C0146

(*S, E*)-3-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢二苯并[*b, d*]噻庚英-8-甲腈

(*S, Z*)-3-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢二苯并[*b, d*]噻庚英-8-甲腈





中间体 1a

2-(2,6-二溴苯基)乙烷-1-醇

将 1 (5 g, 17.01 mmol) 溶入四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气置换三次, 在 0 度缓慢滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1 M, 25.5 mL), 滴加完毕后, 反应温度升至 80 度, 反应 1 小时。LCMS 监测反应完全, 将反应瓶置于冰水中冷却, 加水 and 甲醇淬灭反应, 旋蒸除去部分溶剂, 加入乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 旋蒸除去溶剂得到粗品产物 1a (4.2 g, 收率: 88.19%)。

MS m/z (ESI): 303.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

第一步

4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯 146b

向溶有 146a (4 g, 17.31 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中加入 NaH (1.73 g, 43.27 mmol), 氮气保护, 0 度搅拌 30 分钟, 接着加入 溴甲基甲氧基醚 (3.24 g, 25.96 mmol) 反应升温至室温, 继续搅拌 30 分钟。反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 使用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠, 过滤浓缩, 残余物通过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE/EA=10:1, $R_f=0.5$) 得到产物 146b (4.6 g, 收率: 96.6%)。

MS m/z (ESI): 275.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

3-(甲氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 146c

向溶有 146b (4.6 g, 16.72 mmol) 的 1,4-二氧六环 (50 mL) 溶液中加入联硼酸频那醇酯 (5.94 g, 23.41 mmol), 乙酸钾 (3.28 mg, 33.44 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钼(II) (1.22 g, 1.67 mmol), 氮气置换后在 90°C 下反应 3 小时。反应结束后, 反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE/EA=10:1, R_f=0.5) 得到产物 146c (4.8 g, 收率: 89.11%)。

MS *m/z* (ESI): 323.0 [M+1]⁺。

第三步

3'-溴-2'-(2-羟乙基)-2-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯 146d

向溶有 146c (4.8 g, 14.90 mmol) 的 1,4-二氧六环 (42 mL) 和水 (7 mL) 溶液中加入 1a (4.59 g, 16.39 mmol), 碳酸钾 (4.12 g, 29.80 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钼(II) (1.09 g, 1.49 mmol), 氮气置换后在 80°C 下反应 3 小时。反应结束后, 反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE/EA=6:1, R_f=0.6) 得到产物 146d (1.8 g, 收率: 30.57%)。

MS *m/z* (ESI): 416.8 [M+Na]⁺。

第四步

3'-溴-2-羟基-2'-(2-羟乙基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯 146e

将 146d (2 g, 5.06 mmol) 溶入 4M 甲醇盐酸 (20 mL) 溶液中, 室温反应 2 小时, 反应完毕后, 反应液减压浓缩, 所得残余物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至 pH=7, 使用乙酸乙酯进行萃取两遍, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得到产物 146e (1.3 g, 收率: 73.0%)。

MS *m/z* (ESI): 350.9 [M+1]⁺。

第五步

8-溴-6,7-二氢二苯并[b, d]氧杂环丙烷-3-羧酸甲酯 146f

向溶有 146e (1.3 g, 3.70 mmol) 的四氢呋喃 (80 mL) 溶液中加入三苯基膦 (1.36 g, 5.18 mmol), 氮气保护, 缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (897.81 mg, 4.44 mmol), 室温反应 16 小时。反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 使用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠, 过滤浓缩。粗品通过正向硅胶柱纯化 (PE/EA=8:1 到 1:1) 得到产物 146f (670 mg, 收率: 54.3%)。

MS *m/z* (ESI): 332.8 [M+1]⁺。

第六步

8-氰基-6,7-二氢二苯并[b, d]噻庚英-3-羧酸甲酯 146g

向溶有 146f (650 mg, 1.95 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (12 mL) 溶液中加入氰化亚铜 (180 mg, 2.01

mmol), 氮气保护, 微波加热到 200°C, 反应 7 小时。反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 使用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠, 过滤浓缩得到粗品, 将粗品通过正向硅胶柱纯化 (PE/EA=8:1 到 3:1) 得到产物 146g (350 mg, 收率: 64.24%)。

MS m/z (ESI): 280.0 $[M+1]^+$ 。

第七步

8-氰基-6,7-二氢二苯并[*b,d*]噁庚英-3-甲酸 146h

向溶有 146g (350 mg, 1.13 mmol, 90%) 的四氢呋喃/甲醇/水 (6 mL/6 mL/4 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (226 mg, 5.65 mmol), 室温反应 16 小时。反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 用稀盐酸调节 pH 值到 4~5, 使用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠, 过滤浓缩得到粗品 146h (300 mg, 收率: 90.25%)。

MS m/z (ESI): 266.0 $[M+1]^+$ 。

第八步

8-氰基-6,7-二氢二苯并[*b,d*]噁庚英-3-碳酰氯 146i

将 146h (300 mg, 1.13 mmol, 90%) 溶于二氯亚砷 (6 mL) 中, 加热到 80°C, 反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得到粗品 146i (300 mg, 收率: 93.5%)。直接用于下一步反应。

第九步

(*S,Z*)-3-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢二苯并[*b,d*]噁庚英-8-甲腈

(*S,E*)-3-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-6,7-二氢二苯并[*b,d*]噁庚英-8-甲腈

向溶有 146i (300 mg, 0.95 mmol, 90%) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 4 (240 mg, 1.50 mmol, 90%) 和三乙胺 (480 mg, 4.75 mmol), 反应液在室温下反应 16 小时。反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (70 mL $\times$ 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 蒸除溶剂。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0145 (R_f =0.6, 43.40 mg, 收率: 10.39%) 和大极性异构体 C0146 (R_f =0.55, 51.12 mg, 收率: 12.01%)。

C0145: MS m/z (ESI): 392.1 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.87-4.07 (m, 5H), 3.90-3.38 (m, 5H), 3.12-2.86 (m, 4H)。

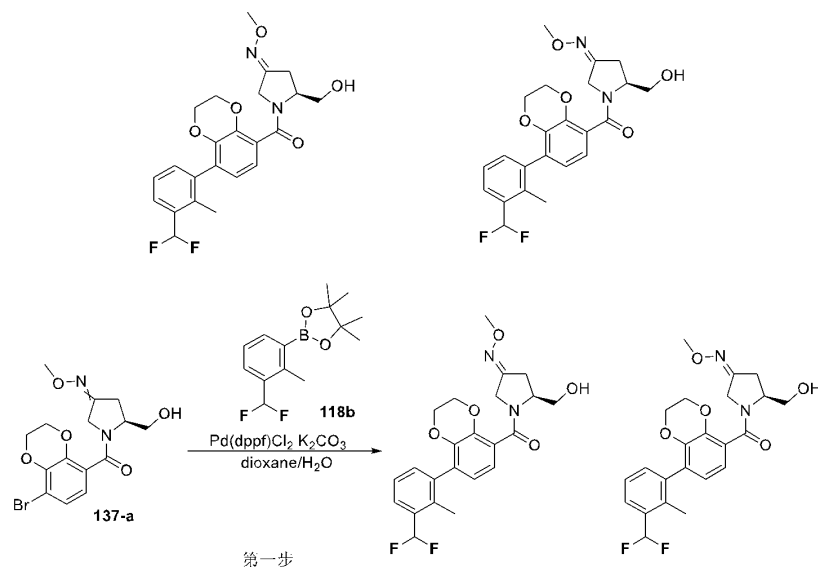
C0146: MS m/z (ESI): 392.1 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.76-4.05 (m, 5H), 3.91-3.38 (m, 5H), 3.14-2.63 (m, 4H)。

实施例 C0136&C0137

(*S,E*)-(8-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(8-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



第一步

(*S,E*)-(8-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(8-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

参照共用中间体 A-4 的合成路线，用二溴乙烷代替二碘甲烷得到化合物 137-a。将 137-a (235 mg, 0.61 mmol)，118b (245.32 mg, 0.92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (39.76 mg, 0.061 mmol) 和碳酸钾 (129.31 mg, 1.22 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 混合液中，氮气置换后加热至 65°C 反应 2 小时。反应结束后，反应液加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤，硫酸钠干燥后蒸除溶剂，残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 (R_f=0.6) C0136 (80.05 mg, 收率: 26.01%) 和大极性异构体 (R_f=0.55) (C0137) (72.45 mg, 收率: 24.59%)。

C0136: MS *m/z* (ESI): 447.1 [M+1]⁺, Rt= 3.372 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.13-6.74 (m, 3H), 4.70-3.96 (m, 7H), 3.93-3.66 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.04-2.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

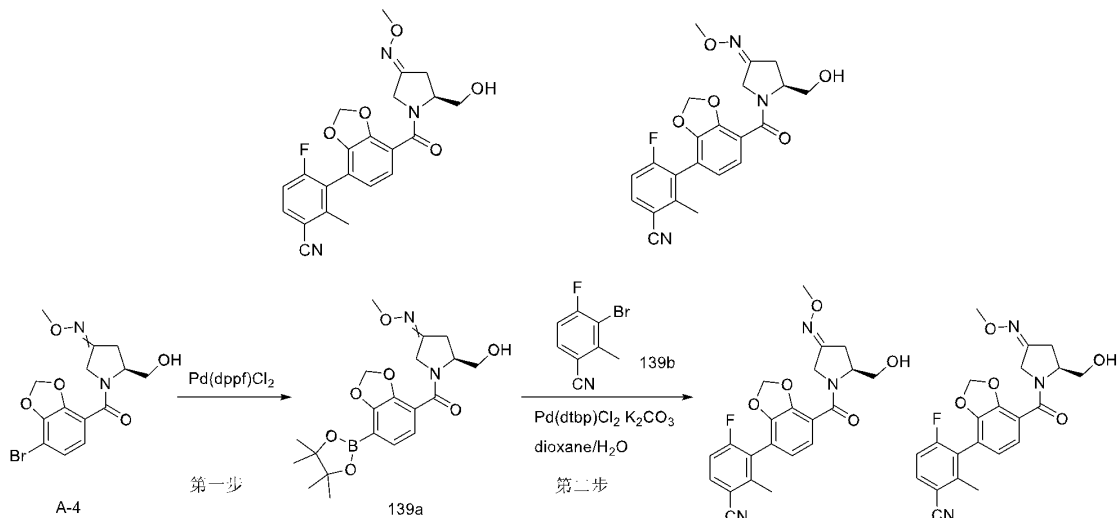
C0137: MS *m/z* (ESI): 447.1 [M+1]⁺, Rt= 3.298 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.09-6.78 (m, 3H), 4.71-3.98 (m, 7H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.97-2.67 (m, 2H).

实施例 C0138&C0139

4-氟-3-(7-((*S,E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

4-氟-3-(7-((*S,Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈



第一步

(*S,EZ*)-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)硼酸 139a

将 A-4 (1.0 g, 2.69 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.37 g, 5.38 mmol) 和乙酸钾 (527 mg, 5.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 氮气置换后, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (219 mg, 0.27 mmol), 80 °C 下反应 3 小时。反应结束后倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 分层后水相再萃取一次, 合并有机相, 盐水洗一次后干燥过滤旋干。残余物通过硅胶柱层析 (10:1 到 3:1 石油醚: 乙酸乙酯) 洗脱后得到 139a (620 mg, 收率: 55%)。MS *m/z* (ESI): 419.2 [M+1]⁺。

第二步

4-氟-3-(7-((*S,E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

4-氟-3-(7-((*S,Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

将 139a (200 mg, 0.54 mmol), 139b (139 mg, 0.65 mmol), Pd(dtpf)Cl₂ (35.19 mg, 0.061 mmol) 和碳酸钾 (223.90 mg, 1.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 混合液中, 氮气置换后加热至 65 °C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0138 (42 mg, 收率: 18.34%, R_f=0.6) 和大极性异构体 C0139 (44 mg, 收率: 19.21%, R_f=0.5)。

C0138: MS *m/z* (ESI): 426.0 [M+1]⁺, R_t= 3.052 min

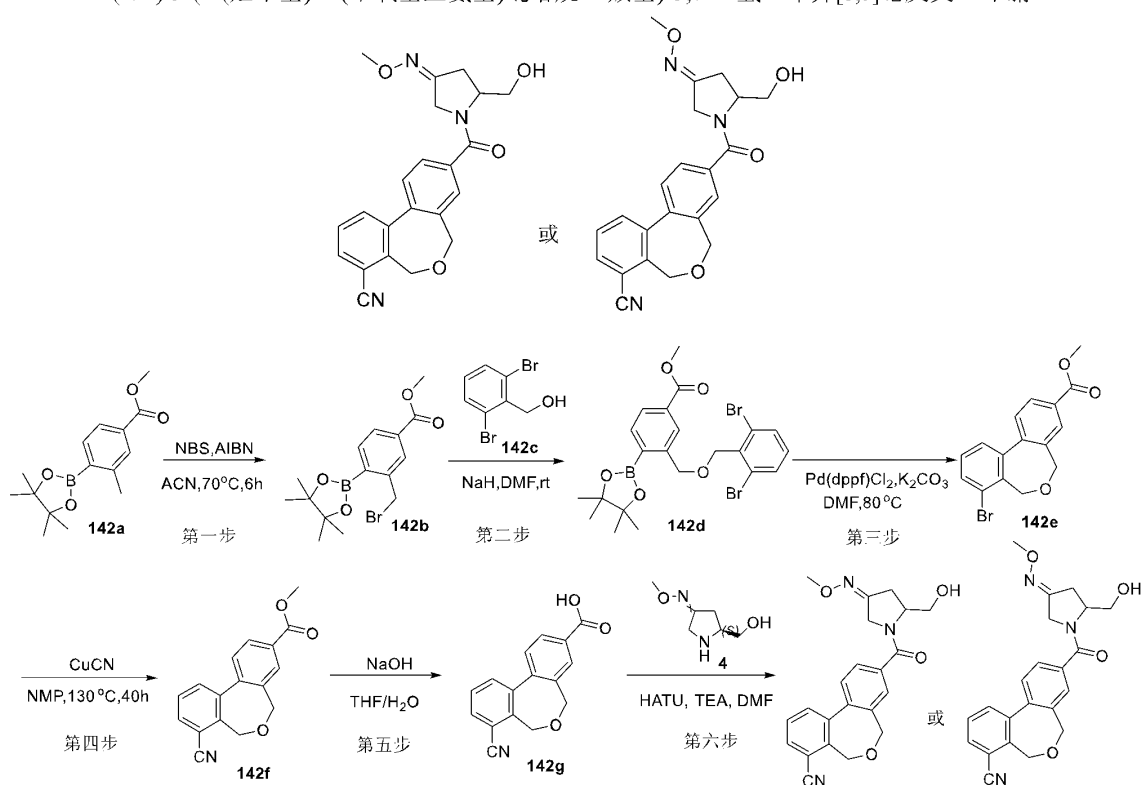
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.80 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13-6.05 (m, 2H), 4.83-4.14 (m, 3H), 3.87-3.68 (m, 4H), 3.41-3.40 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 3H).

C0139: MS m/z (ESI): 426.0 $[\text{M}+1]^+$, $R_t = 3.000$ min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.80 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13-6.05 (m, 2H), 4.83-4.16 (m, 3H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.26-2.42 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 3H).

实施例 C0142

(*Z/E*)-9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-5,7-二氢二苯并[*c,e*]噁庚英-4-甲腈



第一步

3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 142b

将 142a (4.0 g, 14.49 mmol) 溶于乙腈 (80 mL) 中, 室温下加入 NBS (2.58 g, 14.49 mmol) 和 2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (23.8 g, 0.14 mmol), 反应液在 70°C 搅拌 6 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 将残留物加入硅胶柱, 用(20:1 到 15:1 PE/EA) 洗脱, 收集洗脱液得到产物 142b (4.8 g, 收率: 85.87%)。

MS m/z (ESI): 354.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

3-(((2,6-二溴苄基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 142d

将 142c (1.6 g, 6.02 mmol) 溶于 DMF (40 mL) 中, 氮气保护, 0°C 下加入氢化钠 (360 mg, 9 mmol, Purity 60%), 搅拌 0.5 h 后加入 142b (2.8 g, 7.49 mmol)。室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水淬灭反应, 将反应液倒入水/乙酸乙酯(100 mL/100mL)中, 分离有机相, 用饱和食盐水洗(100mL × 3), 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液并浓缩得到粗品。粗品经过正相硅胶柱(PE:EA=20:1-12:1)纯化得到 142d (1.0 g, 收率: 24.71%)。

MS m/z (ESI): 539.6 $[M+1]^+$ 。

第三步

8-溴-5,7-二氢二苯并[c,e]噁庚英-3-甲酸甲酯 142e

将 142d (1.0 g, 1.85 mmol) 和碳酸钾 (645 mg, 4.67 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (136 mg, 0.19 mmol)。反应液在氮气保护, 80 °C 下搅拌 2.0 小时。将反应液倒入乙酸乙酯和水(100 mL/100 mL)的混合溶剂中, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (2×100 mL), 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液(3×500mL)洗涤, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品, 将粗品加到 2mm 的 TLC 板上, 用(4:1 PE/EA) 洗脱得到产物 142e (250 mg, 收率: 40.52%)。MS m/z (ESI): 333.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

8-氧基-5,7-二氢二苯并[c,e]噁庚英-3-甲酸甲酯 142f

142e (250 mg, 0.75 mmol) 溶于 NMP (6 mL) 中, 室温下加入氧化亚铜 (75 mg, 0.84 mmol)。在 130 °C 下反应 40 小时。将反应液过滤, 液滤液加入 C18 反相硅胶柱, 用(ACN/H₂O = 25/75 到 80/20)洗脱, 收集洗脱液得到 142f (100 mg, 收率: 47.72%)。MS m/z (ESI): 279.9 $[M+1]^+$ 。

第五步

8-氧基-5,7-二氢二苯并[c,e]噁庚英-3-甲酸 142g

将 142f (95 mg, 0.34 mmol) 和氢氧化钠 (55 mg, 1.38 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)和水 (4 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌 16 小时。浓缩反应液, 将残留物溶于乙酸乙酯和水的混合溶液中, 分离, 水相用稀盐酸调节 Ph 值到 3~4, 再用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液(3×70mL)洗, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 142g (80 mg, 收率: 88.66%)。

MS m/z (ESI): 266.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

(Z/E)-9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-5,7-二氢二苯并[c,e]噁庚英-4-甲腈 C0142

将 142g (60 mg, 0.23 mmol) 和 HATU (96 mg, 0.25 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (0.12 g, 1.15 mmol) 和 4 (60 mg, 0.37 mmol)。室温下搅拌 2 小时。反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取

(40 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (70 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后, 过滤, 收集滤液并浓缩。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA = 1:5) 得到大极性异构体 ($R_f=0.55$) C0142 (10.38 mg, 收率: 11.01%)。

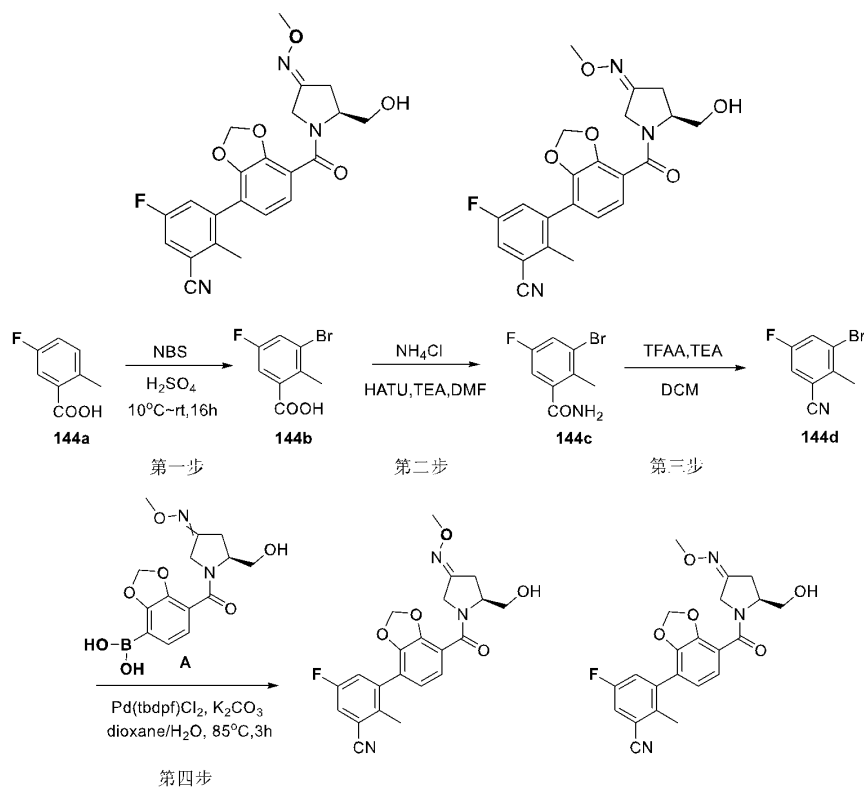
C0142: MS m/z (ESI): 392.1 $[M+1]^+$, $R_t=2.739$ min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 4H), 4.78-4.07 (m, 7H), 3.89-3.36 (m, 5H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H).

实施例 C0143&C0144

(*S,E*)-5-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-5-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈



第一步

3-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸 144b

将 144a (10 g, 64.88 mmol) 溶于浓硫酸 (80 mL) 中, 0°C 下分批加入 NBS (11.55 g, 64.88 mmol), 反应液在 0°C 搅拌 3h 后, 升至室温搅拌 16h。反应结束后, 将反应液滴加到冰水中, 加入乙酸乙酯 (150 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (3×80 mL), 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液 (3×100 mL) 洗, 有机层合并并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩; 将粗品用硅胶柱层析 (16:1 到 10:1 二氯甲烷: 甲醇) 洗脱得到 144b (6.2 g, 收率: 22.56%, 纯度: 50%)。

MS m/z (ESI): 230.9 $[M-1]^+$ 。

第二步

3-溴-5-氟-2-甲基苯甲酰胺 144c

将 144b (6.2 g, 13.30 mmol, 50%) 和 HATU (11.13 g, 29.26 mmol) 溶于 DMF (60 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (10.77 g, 106.4 mmol) 和氯化铵 (2.56 g, 47.88 mmol), 混合液在室温下反应过夜。将反应液过滤, 滤液经过 C18 反向柱纯化 (ACN:H₂O=15:85~60:40) 得到 144c (2.0 g, 收率: 64.79%)。

MS m/z (ESI): 231.8 $[M+1]^+$ 。

第三步

3-溴-5-氟-2-甲基苯腈 144d

将 144c (2 g, 7.93 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入三乙胺 (1.20 g, 11.89 mmol), 0°C 下滴加三氟乙酸酐 (2.50 g, 11.89 mmol)。室温搅拌 16 h。浓缩反应液, 将残留物溶于乙酸乙酯和水的混合液中, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (3 × 50 mL), 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液 (3 × 70 mL) 洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 收集滤液并浓缩。将残留物加入硅胶柱, 用 (10:1 PE/EA) 洗脱, 收集洗脱液浓缩得到 144d (1.4 g, 收率: 75.89%)。

第四步

(*S,E*)-5-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-5-氟-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

将 A (200 mg, 0.60 mmol), 144d (150 mg, 0.70 mmol) 和碳酸钾 (250 mg, 1.80 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (39 mg, 0.06 mmol), 氮气置换后混合液在 85°C 下反应 3h。反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (70 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 (R_f=0.6) C0143 (43.32 mg, 收率: 15.16%) 和大极性异构体 (R_f=0.55) C0144 (60.88 mg, 收率: 23.02%)。

C0143: MS m/z (ESI): 426.0 $[M+1]^+$, R_t= 3.552 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.56 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.18-6.08 (m, 2H), 4.76-4.11 (m, 3H), 3.89-3.38 (m, 5H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

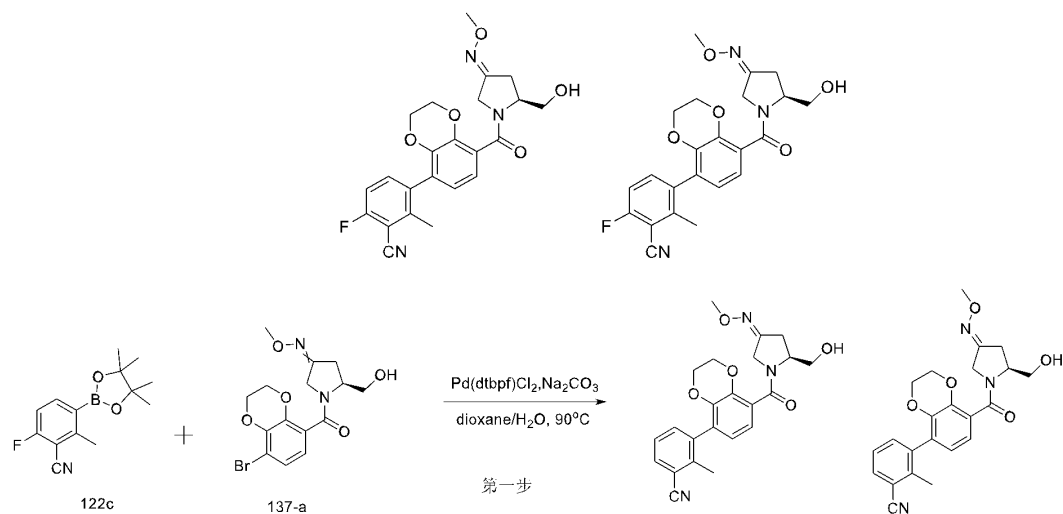
C0144: MS m/z (ESI): 440.0 $[M+1]^+$, R_t= 2.370 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.56 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14-6.08 (m, 2H), 4.78-4.11 (m, 3H), 3.88-3.38 (m, 5H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.81-2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

实施例 C0147 & C0148

(*S,Z*)-6-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-6-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈



第一步

(*S,Z*)-6-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-6-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

将 137-a (250 mg, 0.65 mmol), 122c (255 mg, 0.98 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (42 mg, 0.065 mmol) 和碳酸钠 (138 mg, 1.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL) 的混合液中, 氮气置换三次, 在氮气保护, 加热至 65°C, 反应 2 小时。反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2)。有机相合并后用饱和盐水 (150 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化(EA)得到小极性异构体 C0147 (R_f=0.6) (71 mg, 收率: 23.79%) 和大极性异构体 C0148 (R_f=0.5) (81 mg, 收率: 27.71%)。

C0147: MS *m/z* (ESI): 440.0 [M+1]⁺, R_t= 3.146 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.49-4.25 (m, 5H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.55-3.54 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

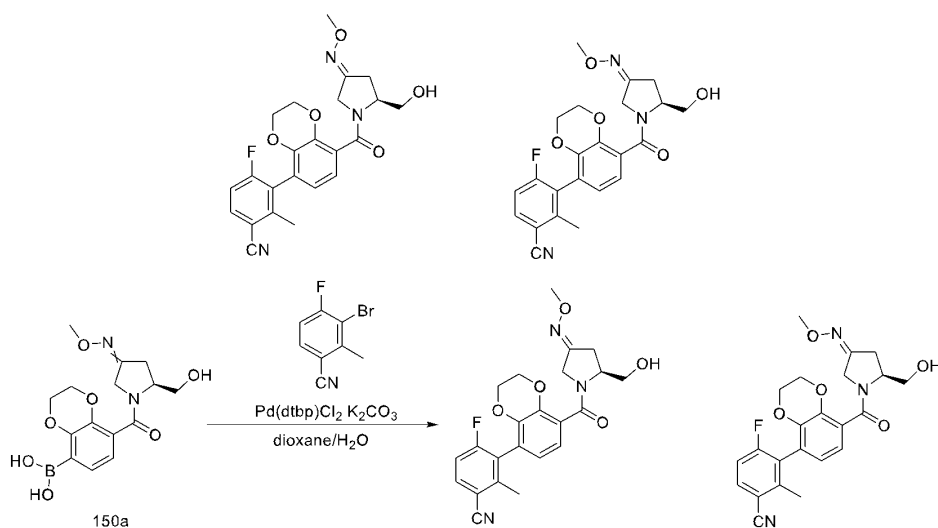
C0148: MS *m/z* (ESI): 440.0 [M+1]⁺, R_t= 3.097 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61-7.57 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.47-4.25 (m, 5H), 4.08-3.86 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

实施例 C0149&C0150

4-氟-3-(8-((*S,E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

4-氟-3-(8-((*S,Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈



第一步

4-氟-3-(8-((*S,E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈
4-氟-3-(8-((*S,Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

参照共用中间体 A 的合成路线, 用二溴乙烷代替二碘甲烷, 得到化合物 150a。向溶有 150a (207.49 mg, 0.48 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 溶液中加入 3-溴-4-氟-2-甲基苯腈 (123.28 mg, 0.58 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (31.28 mg, 0.048 mmol) 和碳酸钾 (132.68 mg, 0.96 mmol), 氮气置换后混合液在 65°C 下反应 3h。反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到小极性异构体 (R_f=0.6) C0149 (34 mg, 收率: 15.69%) 和粗品大极性异构体 (R_f=0.5)。粗品大极性异构体经 HPLC 制备纯化冻干后得到大极性产物 C0150 (34 mg, 收率: 15.69%)。

C0149: MS *m/z* (ESI): 439.44 [M+1]⁺, R_t= 3.011 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.75 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.34-4.11 (m, 5H), 4.08-3.70 (m, 5H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

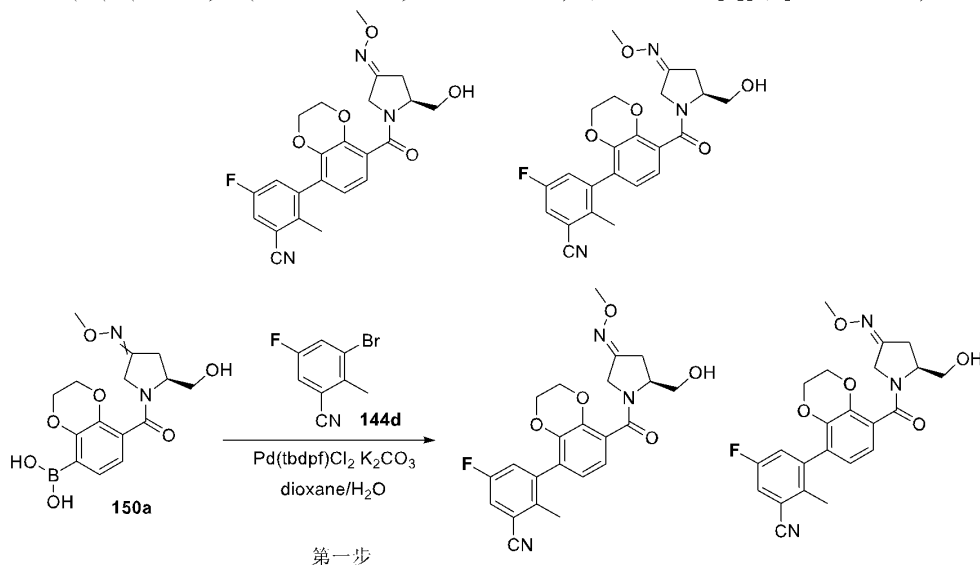
C0150: MS *m/z* (ESI): 439.44 [M+1]⁺, R_t= 2.959 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.75 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66-4.46 (m, 1H), 4.37-4.11 (m, 5H), 4.08-3.70 (m, 5H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.98-2.67 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

实施例 C0151&C0152

(*S,E*)-5-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-5-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈



第一步

(*S,E*)-5-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-5-氟-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

将 150a (700 mg, 2.00 mmol), 144d (450 mg, 2.10 mmol) 和碳酸钾 (830 mg, 6.01 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (130 mg, 0.20 mmol), 氮气置换后混合液在 80°C 下反应 3h。反应液加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (40 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 (R_f=0.6) C0151 (112 mg, 收率: 11.69%) 和粗品大极性异构体 (R_f=0.55), 将粗品大极性异构体再经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到 C0152 (104 mg, 收率: 11.43%)。

C0151: MS *m/z* (ESI): 440.1 [M+1]⁺, R_t=2.481 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.51 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71-3.97 (m, 7H), 3.89-3.38 (m, 5H), 2.99-2.76 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

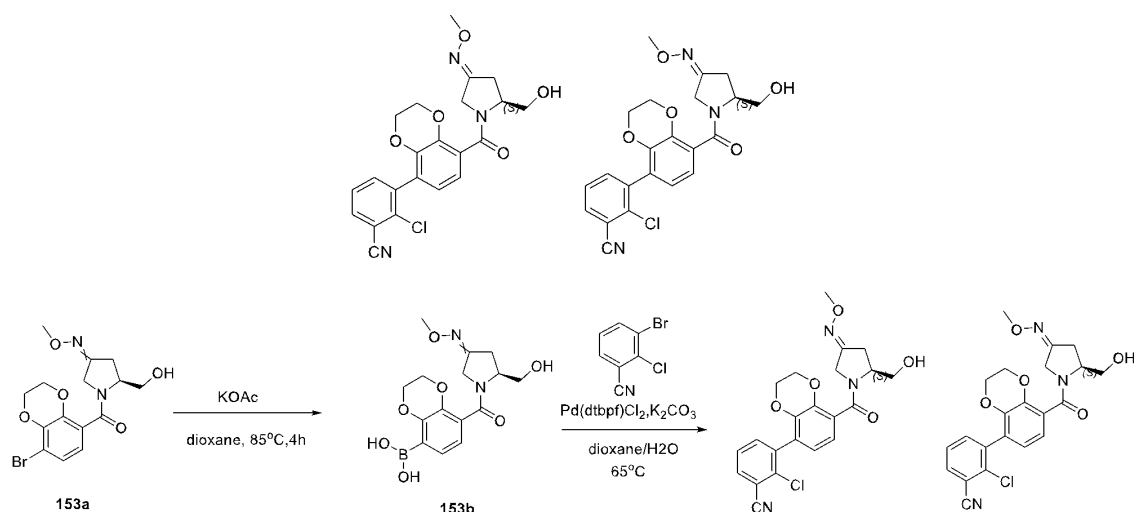
C0152: MS *m/z* (ESI): 440.0 [M+1]⁺, R_t=2.370 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.51 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64-4.017 (m, 7H), 3.89-3.38 (m, 5H), 2.93-2.66 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

实施例 C0153&C0154

(*S,E*)-2-氯-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)苯腈

(*S,Z*)-2-氯-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)苯腈



第一步

(*S*)-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)硼酸 153b

向溶有 153a (350 mg, 0.86 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 溶液中加入联硼酸频那醇酯 (436.8 mg, 1.72 mmol), 醋酸钾 (253.2 mg, 2.58 mmol) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (26.9 mg, 0.086 mmol), 反应液用氮气置换后在 85°C 下反应 10 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤饼用二氧六环洗涤 (4 mL), 有机相合并后残余物直接使用在下一步。

MS *m/z* (ESI): 350.8 [M+1]⁺。

第二步

(*S,E*)-2-氯-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)苯腈

(*S,Z*)-2-氯-3-(8-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)苯腈

将 3-溴-2-氯苯腈 (130 mg, 0.61 mmol) 溶于 153b 的二氧六环/水 (15 mL/2 mL) 溶液中, 溶液中加入碳酸钾 (250 mg, 1.83 mmol) 和 [1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯, 反应液用氮气置换后在 65°C 下反应 3 小时。反应结束后, 反应液加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:2) 得到小极性异构体 C0153 (48.80 mg, 收率: 13.54%) (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体 C0154 (R_f=0.55)。再通过 HPLC 纯化得到大极性异构体 C0154 (23.93 mg, 收率: 8.99%)。

C0153: MS *m/z* (ESI): 442.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.83-7.81 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.70-4.00 (m, 7H), 3.88-3.83 (m, 3H), 3.83-3.67 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 3H)。

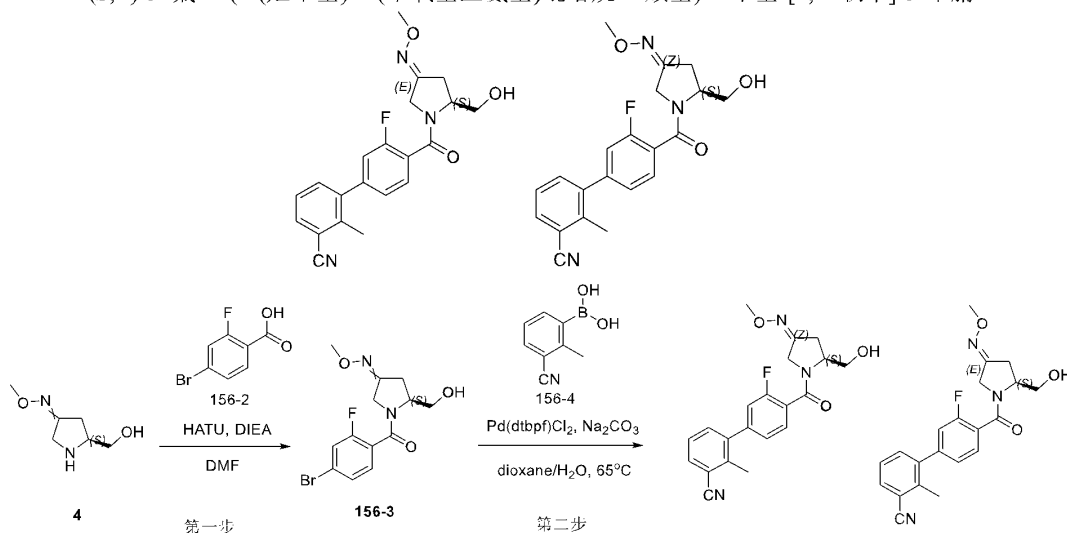
C0154: MS *m/z* (ESI): 442.0 [M+1]⁺。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.83-7.81 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.68-4.05 (m, 7H), 3.88-3.80 (m, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.93-2.47 (m, 2H).

实施例 C0155 & C0156

(*S,Z*)-3'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,E*)-3'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

(*S*)-(4-溴-2-氟苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 156-3

将 156-2 (450 mg, 2.05 mmol), 4 (370 mg, 2.05 mmol) 和 HATU (1.17 g, 3.07 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 加入二异丙基乙胺 (1.06 g, 8.2 mmol), 室温下搅拌 2 小时。反应液直接 C18 反相柱层析纯化 (乙腈: 水 = 40: 60), 浓缩得到黄色油状物 156-3 (364 mg, 收率: 51.33%)。

MS m/z (ESI): 344.8, 346.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

(*S,Z*)-3'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,E*)-3'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 156-3 (362 mg, 1.05 mmol), 156-4 (219 mg, 1.37 mmol, Purity 100%), Pd(dtbpf)Cl₂ (68 mg, 0.11 mmol) 和碳酸钠 (334 mg, 3.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL), 氮气置换三次, 在氮气保护下, 加热至 65°C, 搅拌 5 小时。反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到小极性异构体 C0155 (80 mg, 收率: 19.83%, R_f=0.6) 和大极性异构体 C0156 (100 mg, 收率: 24.74%, R_f=0.55)。

C0155: MS m/z (ESI): 382.1 $[M+1]^+$, $R_t=3.113$ min

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

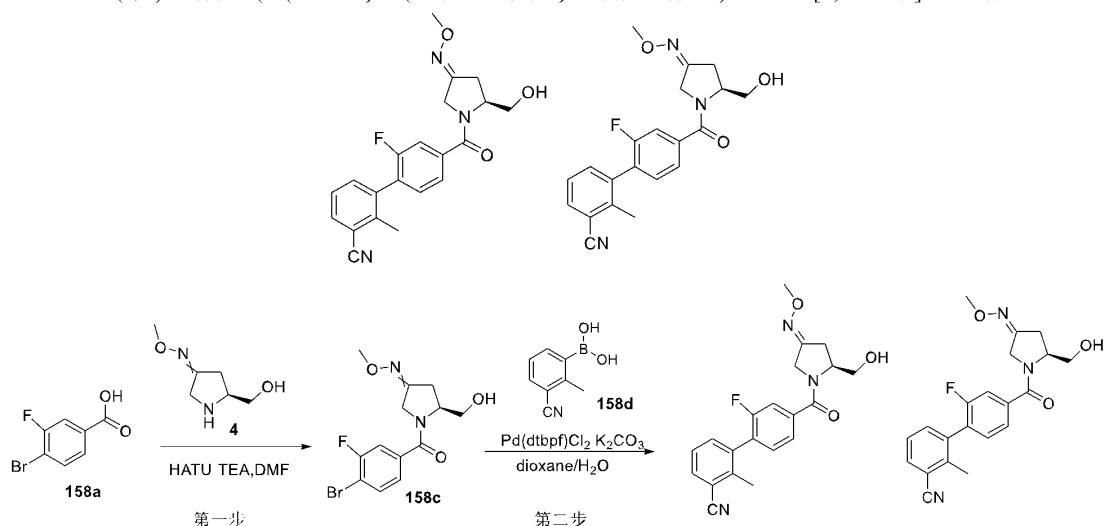
C0156: MS m/z (ESI): 382.1 $[M+1]^+$, $R_t=3.072$ min

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.01 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

实施例 C0157&C0158

(*S,E*)-2'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-2'-氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



按照上述合成路径, 参照化合物 C0155 的合成方法, 得到小极性异构体($R_f=0.6$) C0157 (75.02 mg, 收率: 30.17%) 和粗品大极性异构体粗品($R_f=0.55$)。粗品再经过 Pre-HPLC 纯化得到 C0158 (87.47 mg, 收率: 35.07%)。

C0157: MS m/z (ESI): 382.1 $[M+1]^+$, $R_t=3.191$ min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 4.77-4.04 (m, 3H), 3.90-3.38 (m, 5H), 2.94-2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

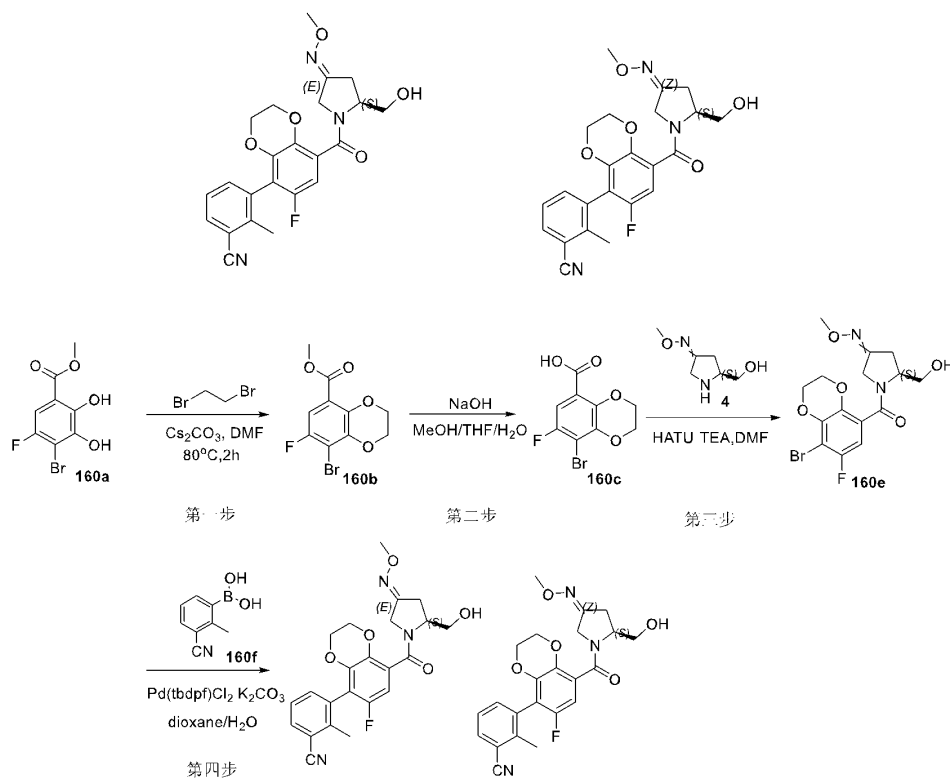
C0158: MS m/z (ESI): 382.1 $[M+1]^+$, $R_t=3.179$ min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 5H), 4.78-4.08 (m, 3H), 3.91-3.39 (m, 5H), 3.10-2.85 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

实施例 C0159&C0160

3-(6-氟-8-((*S,E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

3-(6-氟-8-((*S,Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈



第一步

8-溴-7-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-甲酸甲酯 160b

向溶有 160a (100 mg, 2.64 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入碳酸铯 (1.38 g, 4.22 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (0.55 g, 2.90 mmol), 混合液在 80°C 下搅拌 2h。反应液用乙酸乙酯/水 (3×50/30 mL) 萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液 (4 × 80mL) 洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液并浓缩得到粗产物。粗品经过 C18 反向柱纯化 (ACN:H₂O=25:75~80:20) 得到 160b (430 mg, 收率: 55.93%)。

MS m/z (ESI): 291.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

8-溴-7-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-甲酸 160c

向溶有 160b (430 mg, 1.48 mmol) 的 THF (3 mL), 甲醇 (3 mL) 和水 (6 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (296 mg,

7.4 mmol), 混合液在室温下搅拌 16h。反应液旋蒸除去大部分溶剂后, 用少量乙酸乙酯萃取, 水相用 2M 盐酸调节 pH 至 5~4, 再用乙酸乙酯 (3 * 50 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液并浓缩得到产物 160c (330 mg, 收率: 80.63%)。

MS m/z (ESI): 276.8 $[M-1]^+$ 。

第三步

(S)-(8-溴-7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 160c

向溶有 160c (330 mg, 1.19 mmol) 的 DMF (6 mL) 溶液中加入 4 (250 mg, 1.73 mmol), HATU (500 mg, 1.31 mmol) 和三乙胺 (500 mg, 4.94 mmol), 混合液在室温下反应过夜。反应液经过 C18 反向柱纯化 (ACN:H₂O=25:75~80:20) 得到 160e (200 mg, 收率: 41.64%)。

MS m/z (ESI): 403.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

3-(6-氟-8-((S,E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈
3-(6-氟-8-((S,Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)-2-甲基苯腈

向溶有 160e (200 mg, 0.50 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入 160f (100 mg, 0.62 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (30 mg, 0.051 mmol) 和碳酸钾 (200 mg, 1.45 mmol), 氮气置换后混合液在 80°C 下反应 3h。反应液加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。有机相合并后用饱和盐水 (40 mL×3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体(R_f=0.6) C0159 (40 mg, 收率: 13.86%) 和粗品大极性异构体(R_f=0.55) C0160 (42.05 mg, 收率: 16.63%)。

C0159: MS m/z (ESI): 440.0 $[M+1]^+$, R_t= 3.150 min

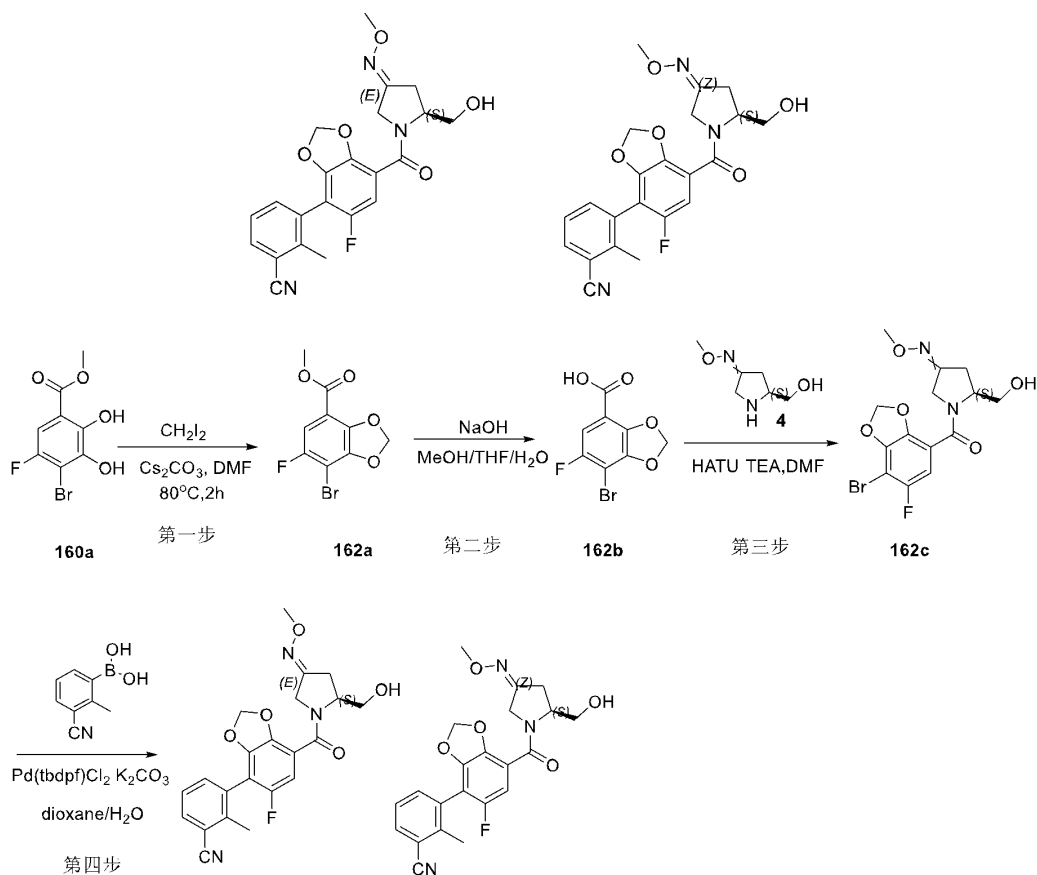
¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.53-4.25 (m, 5H), 4.23-3.85 (m, 2H), 3.83-3.56 (m, 4H), 3.28-2.68 (m, 3H), 2.31 (s, 3H).

C0160: MS m/z (ESI): 440.0 $[M+1]^+$, R_t= 3.179 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.37-4.03 (m, 6H), 3.89-3.42 (m, 5H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

实施例 C0161&C0162

3-(5-氟-7-((S,E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈
3-(5-氟-7-((S,Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈



按照上述合成路径, 参照化合物 C0159 的合成方法, 得到小极性异构体($R_f=0.6$) (C0161)(20 mg, 收率: 4.18%) 和粗品大极性异构体($R_f=0.55$) C0162 (32.06 mg, 收率: 14.60%)。

C0161: MS m/z (ESI): 426.0 $[M+1]^+$, $R_t=3.310$ min

1H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.76 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 2H), 4.69-3.41 (m, 8H), 3.07-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

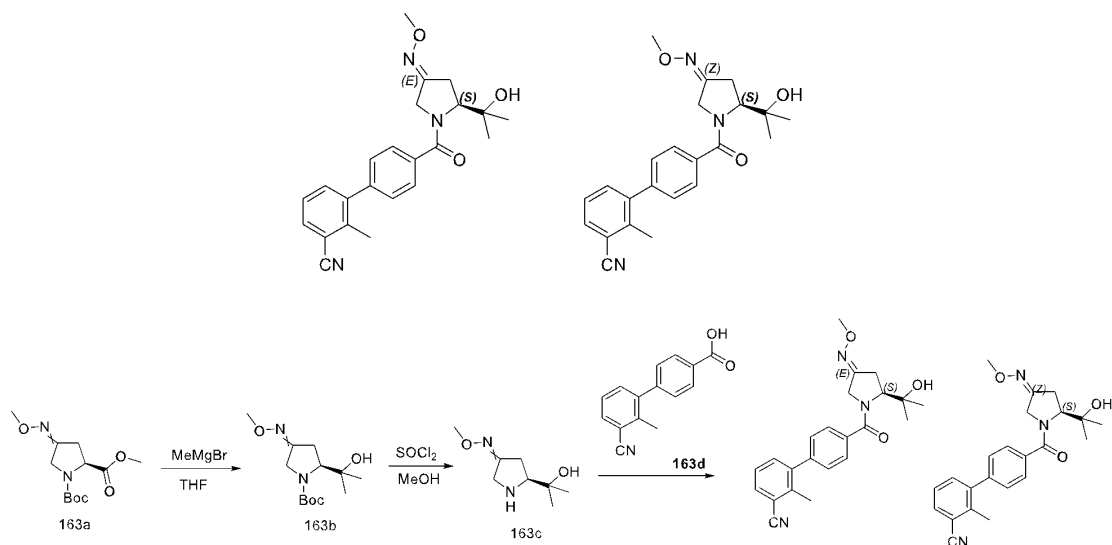
C0162: MS m/z (ESI): 426.0 $[M+1]^+$, $R_t=3.106$ min

1H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.15-6.08 (m, 2H), 4.68-4.19 (m, 3H), 3.88-3.41 (m, 5H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

实施例 C0163 & C0164

(*S,E*)-4'-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

(*S*)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 163b

在冰浴下, 向溶有 163a (1.0 g, 3.49 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3.5 mL, 10.47 mmol), 滴加完毕后, 反应液在室温搅拌 2 小时。反应结束后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 得到产物 163b (700 mg, 收率: 69.99%)。

MS m/z (ESI): 181.0 [M+1-56]⁺

第二步

(*S*)-5-(2-羟基丙-2-基)吡咯烷-3-酮 *O*-甲基脒 163c

将氯化亚砷 (1.4 mL) 滴加到甲醇 (9.5 mL) 中, 反应液在室温下搅拌十五分钟, 然后将上述溶液加入到 163b (350 mg, 1.22 mmol) 中, 反应液在室温下反应 30 分钟。反应结束后, 将反应液浓缩除去甲醇, 得到粗产品 163c (300 mg) 直接使用在下一步。

MS m/z (ESI): 173.0 [M+1]⁺

第三步

(*S,E*)-4'-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

向溶有 163c (300 mg) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 163d (290 mg, 1.22 mmol), HATU (600 mg, 1.3 mmol) 和三乙胺 (370 mg, 3.66 mmol), 反应液在室温下反应 2 小时。反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC

纯化 (PE:EA=1:2) 得到小极性异构体 C0163 ($R_f=0.6$)和粗品大极性异构体 C0164 ($R_f=0.55$)。再通过 HPLC 纯化得到极性大产物 C0164 (26.0 mg, 收率: 18.6%)。

C0163: MS m/z (ESI): 392.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.72-7.68 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.89-2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H)。

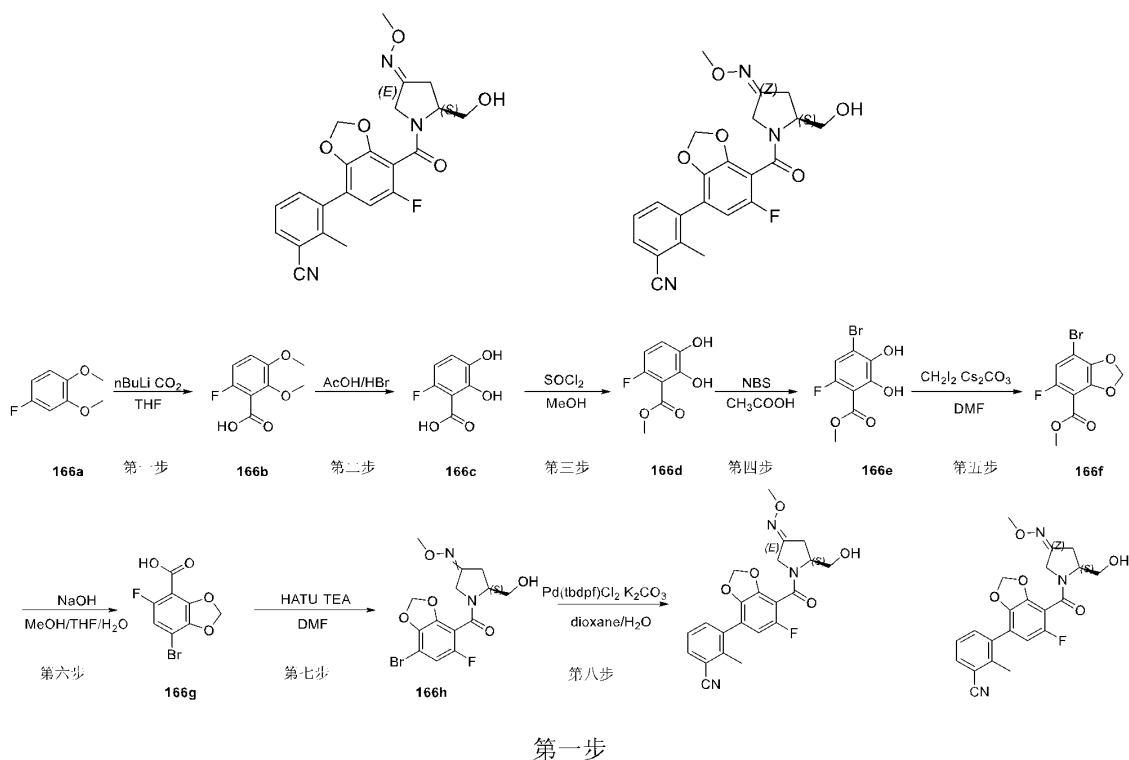
C0164: MS m/z (ESI): 392.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.72-7.68 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.30-1.29 (m, 6H)。

实施例 C0165&C0166

(*S,Z*)-3-(6-氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(6-氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈



第一步

6-氟-2,3-二甲氧基苯甲酸 166b

在-78℃下, 向溶有 166a (10 g, 64.04 mmol)的 THF (150 mL)溶液中逐滴加入正丁基锂(4.5 g, 70.44 mmol), 搅拌 1h 后将反应液倒入干冰四氢呋喃溶液中。反应结束后, 反应液缓慢加水淬灭, 1M HCl 水溶

液调节 pH 至 2~3 用乙酸乙酯萃取，合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗，有机层合并用无水硫酸钠干燥，过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经 PE/EA 打浆得到产物 166b(8 g, 收率: 62.41%)

MS m/z (ESI): 199.1 $[M-1]^+$ 。

第二步

6-氟-2,3-二羟基苯甲酸 166c

将 166b(8 g, 39.97 mmol)溶于氢溴酸醋酸溶液中，混合液在 130°C下反应 2 h。反应结束后，反应液旋蒸后得到产物 166c(6.5 g, 收率: 94.49%)。

MS m/z (ESI): 171.1 $[M-1]^+$ 。

第三步

6-氟-2,3-二羟基苯甲酸甲酯 166d

在 0°C下向溶有 166c (6.5 g, 37.77 mmol)的甲醇 (100 mL)溶液中滴加氯化亚砷(6.74 g, 56.66 mmol)，滴加完成后将反应液升温至 75°C反应 24h。将反应液直接旋干，用乙酸乙酯/水(3 * 50/30 mL)萃取，合并有机层并用饱和 NaCl 溶液(3 * 20mL)洗，有机层合并用无水硫酸钠干燥，过滤并旋蒸得到粗产物，粗产物经过快速反向柱纯化(ACN:H₂O=5:95~55:45)得到产物 166d (5.4 g, 收率: 76.82%)。

MS m/z (ESI): 185.1 $[M-1]^+$ 。

第四步

4-溴-6-氟-2,3-二羟基苯甲酸甲酯 166e

向溶有 166d(5.4 g, 29.01 mmol)的醋酸 (60 mL)溶液中加入 NBS (5.16 g, 29.01 mmol)，混合液在 70°C下反应过夜。反应液旋干后得到粗产物，粗产物经过快速反相柱纯化(ACN:H₂O=5:95 to 45:55)得到产物 166e (3 g, 收率: 39.02%)。

MS m/z (ESI): 264.8, 266.8 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第五步至第八步，参照化合物 C0159 的合成方法，得到小极性异构体(R_f=0.6) (C0165)(90 mg, 收率: 19.85%) 和粗品大极性异构体(R_f=0.55)。粗品大极性异构体通过手性拆分冻干后得到极性大产物 C0166 (54 mg, 收率: 13.32%)。

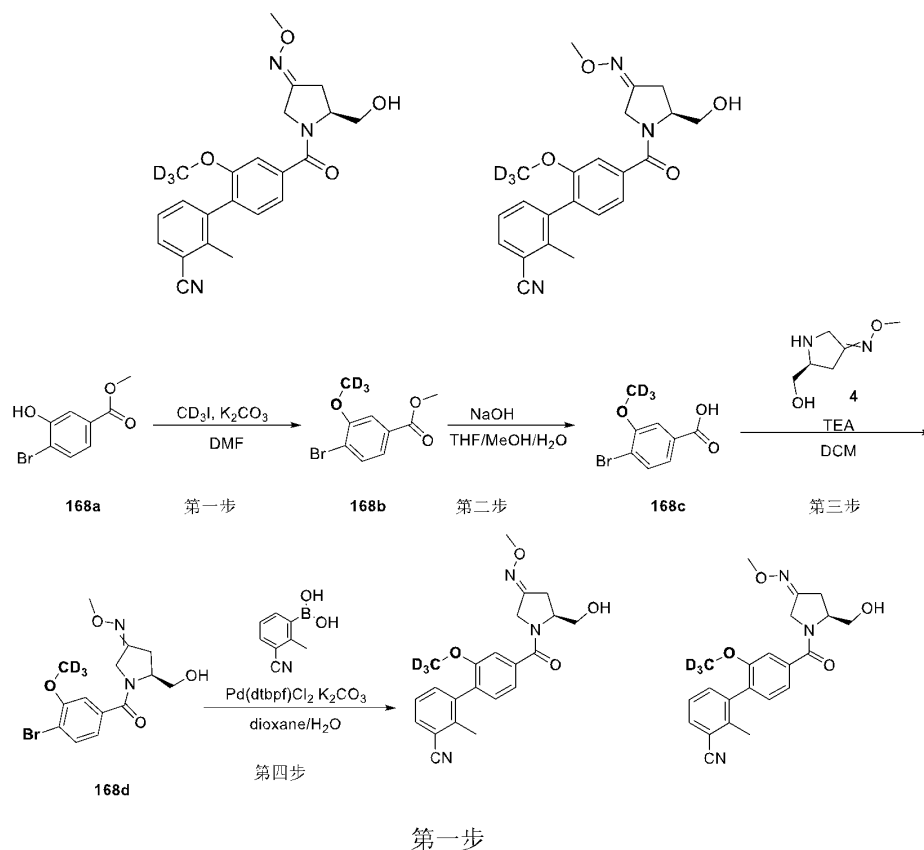
C0165: MS m/z (ESI): 426.1 $[M+1]^+$, R_t= 3.186 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.85-6.67 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 2H), 4.69-4.14 (m, 3H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 1H), 2.95-2.47 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 3H).

C0166: MS m/z (ESI): 426.1 $[M+1]^+$, R_t= 3.123 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 6.14-6.10 (m, 2H), 4.67-4.14 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.44-3.43 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.48 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

实施例 C0167&C0168

3-(4-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(甲基-*d*₃氧基)苯基)-2-甲基苯腈3-(4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(甲基-*d*₃氧基)苯基)-2-甲基苯腈4-溴-3-(甲基-*d*₃氧基)苯甲酸甲酯 168b

向溶有 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯 168a (3 g, 12.98 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液中加入碳酸钾 (3.59 g, 25.96 mmol) 和氘代碘甲烷 (2.82 g, 19.47 mmol), 反应液在室温下反应 8h。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯/水(3×10/10 mL)萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液(3×10mL)洗, 有机层合并用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经过硅胶柱层析(PE:EA=5:1)提纯得到产物 168b (3 g, 收率: 93.13%)。

MS *m/z* (ESI): 247.9, 249.9 [M+1]⁺。

上述合成路径第二步至第四步, 参照化合物 C0159 的合成方法, 得到小极性异构体(R_f=0.65) C0167 (180 mg, 收率: 22.15%) 和粗品大极性异构体 (R_f=0.55)。大极性异构体经 HPLC 制备纯化冻干后得到大极性产物 C0168 (130 mg, 收率: 23.57%)。

C0167: MS *m/z* (ESI): 397.1 [M+1]⁺, R_t= 3.056 min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 4.76-4.12 (m, 3H), 3.84-3.40 (m, 5H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

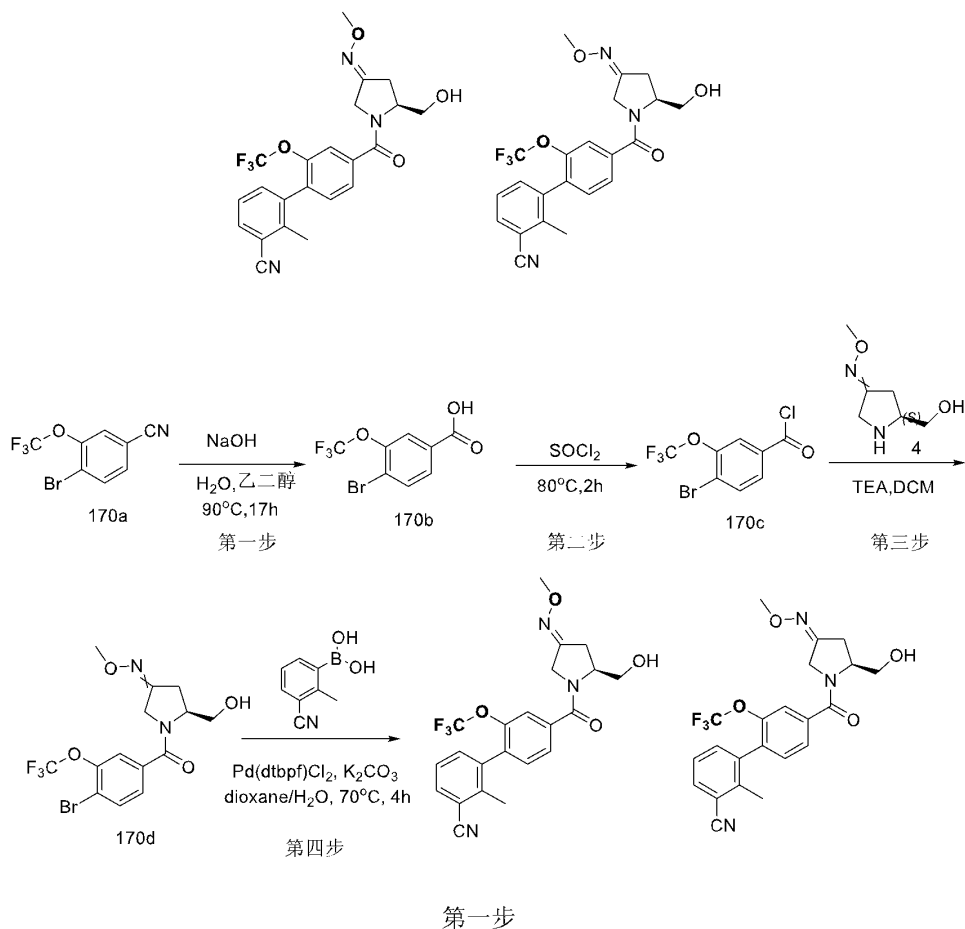
C0168: MS m/z (ESI): 397.1 $[\text{M}+1]^+$, $R_t = 3.071$ min

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 4.75-4.10 (m, 3H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.97-2.73 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

实施例 C0169 & C0170

(*S, E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈



4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酸 170b

将 170a (600 mg, 2.26 mmol) 溶于乙二醇 (10 mL) 中, 室温下加入氢氧化钠 (366 mg, 9.15 mmol) 的水 (5 mL) 溶液。反应液在 90 °C 下搅拌 16 h。浓缩反应液, 加水稀释 (25 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL), 水相再用稀盐酸 (2 mol/L) 调节 pH 到 4~5, 乙酸乙酯萃取 (50 mL * 3), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集

滤液并浓缩得到 170b (400 mg, 收率: 62.22%)。

MS m/z (ESI): 284.8 $[M+1]^+$ 。

第二步

4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酰氯 170c

将 170b (400 mg, 1.40 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应 2h。反应完毕, 浓缩反应液, 向残留物中加入二氯甲烷, 再次浓缩得到 170c (400 mg, 收率: 93.92%)。粗品直接用于下一步反应。因用甲醇送样, 所以检测到的是甲酯。

MS m/z (ESI): 300.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

(*S,EZ*)-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 170d

将 4 (300 mg, 2.08 mmol) 和三乙胺 (670 mg, 6.62 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 170c (400 mg, 1.32 mmol), 室温下反应 2h。浓缩反应液, 将粗品用正相硅胶柱纯化 (PE:EA=3:1~1:1) 得到 170d (500.0 mg, 收率: 84.87%)。

MS m/z (ESI): 410.8 $[M+1]^+$ 。

第四步

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 170d (220 mg, 0.54 mmol), 3-氰基-2-甲基苯硼酸 (100 mg, 1.15 mmol) 和碳酸钾 (220 mg, 1.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (38 mg, 0.011 mmol)。混合物在 70 °C 下搅拌 4 h。反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×3)。有机相合并后用饱和盐水 (70 mL×3) 洗涤, 硫酸钠干燥后过滤, 收集滤液并蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到粗品小极性异构体 C0169 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 C0170 ($R_f=0.55$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0169 (43.0 mg, 收率: 17.92%) 和极性大产物 C0170 (45.0 mg, 收率: 18.78%)。

C0169: MS m/z (ESI): 448.0 $[M+1]^+$, $R_t=3.420$ min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.77 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 4.77-4.07 (m, 3H), 3.98-3.37 (m, 5H), 2.88 (brs, 2H), 2.33 (s, 3H)。

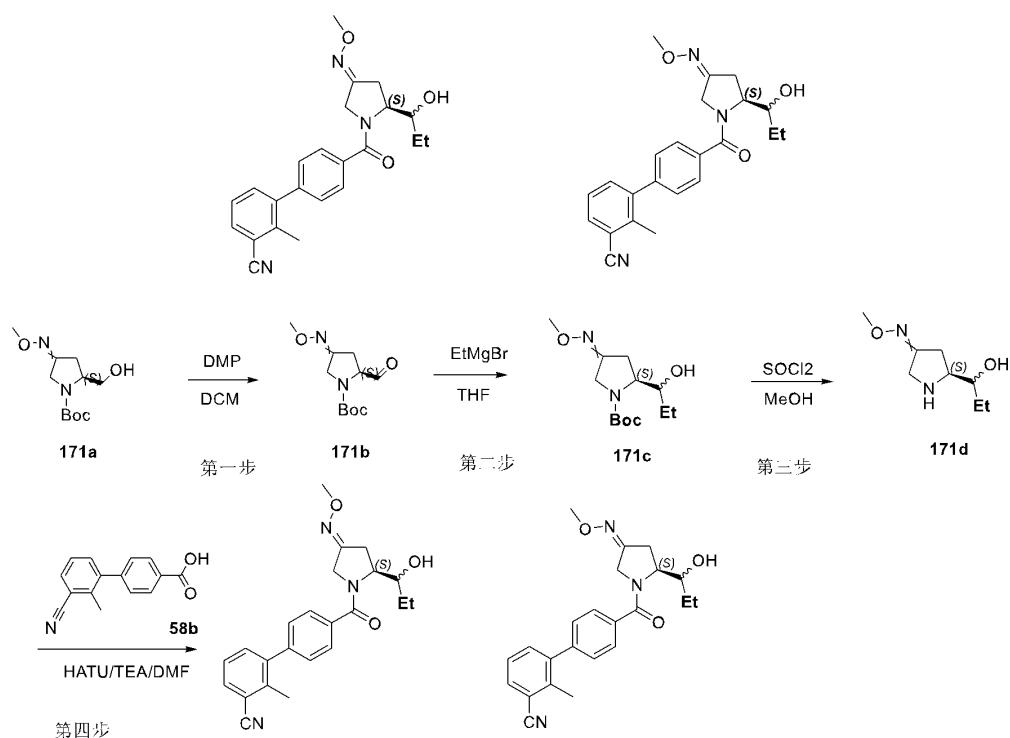
C0170: MS m/z (ESI): 448.0 $[M+1]^+$, $R_t=3.410$ min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.76-4.07 (m, 3H), 3.94-3.35 (m, 5H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)。

实施例 C0171 & C0172

(*S,E*)-4'-(2-(1-羟丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(S,Z)-4'-(2-(1-羟丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

(S,EZ)-2-甲酰基-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 171b

向溶有 171a (2.0 g, 7.78 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入 DMP (3.96 g, 9.34 mmol), 氮气置换后混合液在室温下反应 16 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (200 mL), 滤液分别用饱和碳酸氢钠洗涤 (50 mL), 饱和盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5:1 到 2:1 梯度洗脱)得到产物 171b (1.0 g, 收率: 50.4%)。

MS *m/z* (ESI): 187.0 [M+1-56]⁺。

第二步

(S,EZ)-2-(1-羟丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 171c

在 -78°C 下, 向溶有 171b (1.0 g, 3.92 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中滴加乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (12.5 mL, 12.54 mmol), 反应液在 -78°C 下反应 2 小时, 然后在室温搅拌 6 小时。反应结束后, 向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 2) 洗涤, 残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 3:1 梯度洗脱)得到产物 171c (500 mg, 收率: 44.48%)。

MS *m/z* (ESI): 217.0 [M+1-56]⁺。

第三步

(S,EZ)-5-(1-羟丙基)吡咯烷-3-酮 *O*-甲基脒 171d

将氯化亚砷 (1.5 mL) 滴加到甲醇 (10 mL) 中, 反应液在室温下搅拌十五分钟, 然后将上述溶液加入到 171c (500 mg, 1.74 mmol) 中, 反应液在室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液浓缩除去甲醇, 得到粗产品 171d (500 mg) 直接使用在下一步。

MS *m/z* (ESI): 173.0 [M+1]⁺。

第四步

(S,E)-4'-(2-(1-羟丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(S,Z)-4'-(2-(1-羟丙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

向溶有 171d (500 mg) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 58b (412.8 mg, 1.74 mmol), HATU (860.1 mg, 2.26 mmol) 和三乙胺 (528 mg, 5.22 mmol), 反应液在室温下反应 2 小时。反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:2) 得到粗品小极性异构体 C0171 (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体 C0172 (R_f=0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0171 (43.10 mg, 收率: 12.7%) 和极性大产物 C0172 (37.01 mg, 收率: 5.4%)。

C0171: MS *m/z* (ESI): 392.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.72-7.67 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 4.71-3.47 (m, 7H), 3.12-2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.67-1.06 (m, 2H), 1.04-0.58 (m, 3H)。

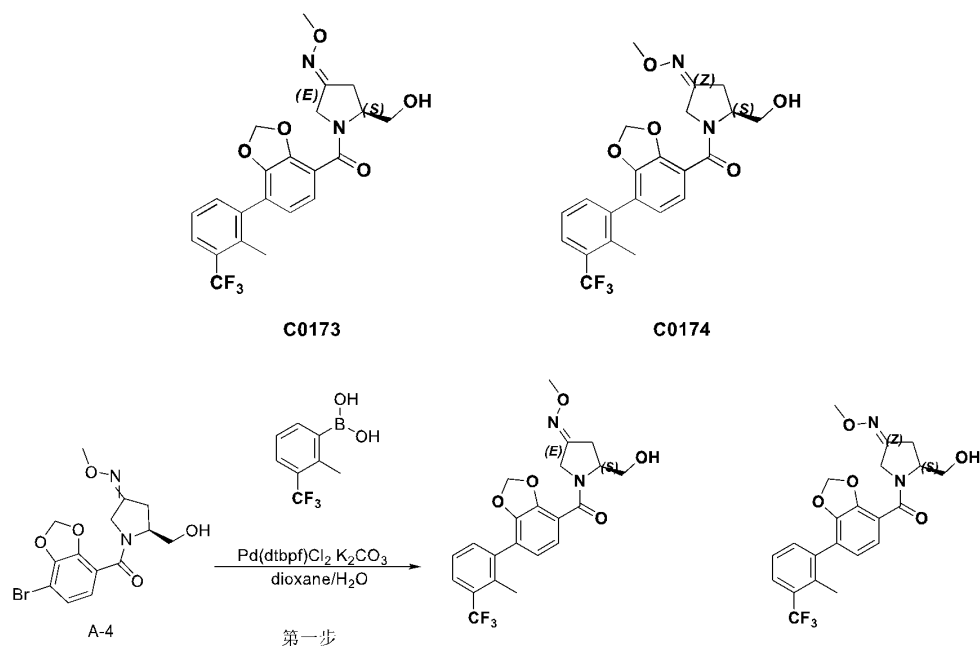
C0172: MS *m/z* (ESI): 392.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.72-7.67 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.68-3.64 (m, 7H), 2.91-2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.67-1.24 (m, 2H), 1.06-0.57 (m, 3H)。

实施例 C0173&C0174

(S,E)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(7-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酮

(S,Z)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)(7-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酮



第一步

(S,E)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(7-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酮

(S,Z)-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)(7-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酮

将 A-4 (200 mg, 0.54 mmol), 3-三氟甲基-2-甲基苯硼酸 (132.16 mg, 0.65 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (35.19 mg, 0.061 mmol) 和碳酸钾 (223.90 mg, 1.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 混合液中, 氮气置换后加热至 65°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0173 (42 mg, 收率: 14.71%) (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体。粗品大极性异构体通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性大产物 C0174 (42 mg, 收率: 17.23%)。

C0173: MS *m/z* (ESI): 451.1 [M+1]⁺, R_t= 3.732 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 2H), 4.72-4.14 (m, 3H), 3.99-3.68 (m, 4H), 3.47-3.31 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

C0174: MS *m/z* (ESI): 451.1 [M+1]⁺, R_t= 3.671 min

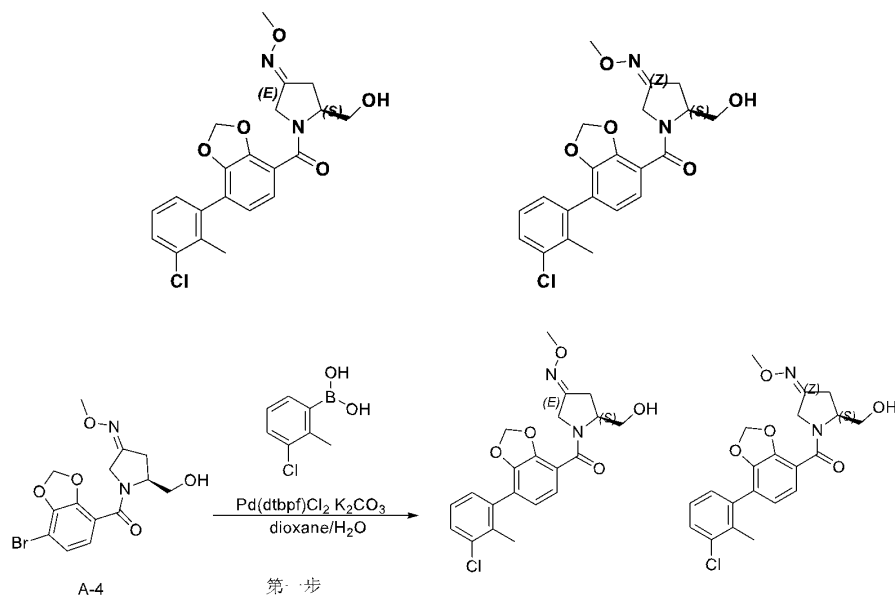
¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 19.2, 5.2 Hz, 1H), 4.70-4.16 (m, 3H),

3.88-3.69 (m, 4H), 3.41-3.40 (m, 1H), 2.96-2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

实施例 C0175&C0176

(*S,E*)-(7-(3-氯-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(7-(3-氯-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮



第一步

(*S,E*)-(7-(3-氯-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

(*S,Z*)-(7-(3-氯-2-甲基苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将 A-4 (200 mg, 0.54 mmol), 3-氯-2-甲基苯硼酸 (110.42 mg, 0.65 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (35.19 mg, 0.061 mmol) 和碳酸钾 (223.90 mg, 1.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 混合液中, 氮气置换后加热至 65°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0175 (52 mg, 收率: 17.74%) (R_f=0.6) 和粗品大极性异构体。粗品大极性异构体通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性大产物 C0176 (40 mg, 收率: 17.73%)。

C0175: MS *m/z* (ESI): 417.0 [M+1]⁺, R_t= 3.666 min

¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.42-7.40 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.09-6.04 (m, 2H), 4.70-4.13 (m, 3H), 3.87-3.67 (m, 4H), 3.40 (brs, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

C0176: MS *m/z* (ESI): 417.0 [M+1]⁺, R_t= 3.596 min

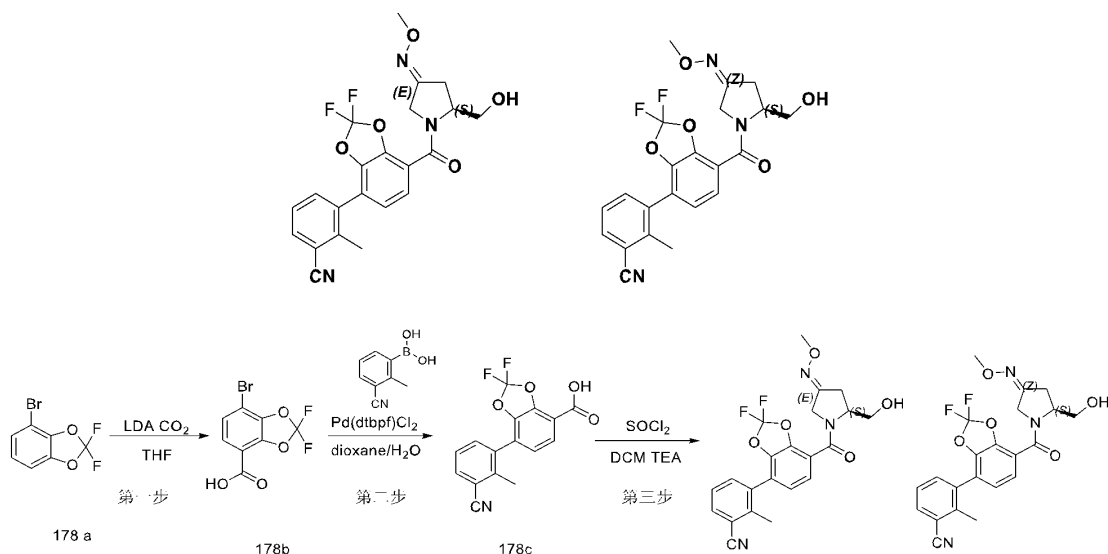
¹H NMR (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz) δ 7.42-7.40 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*

= 8.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 19.2, 5.2 Hz, 2H), 4.70-4.15 (m, 3H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

实施例 C0177&C0178

(*S,E*)-3-(2,2-二氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(2,2-二氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈



第一步

7-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸 178b

在-78℃下向正丁基锂(0.92 g, 14.35 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液中依次加入二异丙胺(1.45 g, 14.35 mmol)和 4-溴-2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯 178a (3.4 g, 14.35 mmol), 混合液在-78℃下反应 2h 后倒入干冰中。反应结束后, 将反应液直接旋干得到粗产物 178b (3.6 g, 收率: 71.44%)。

MS m/z (ESI): 280.8, 282.8 $[M-1]^-$ 。

第二步

7-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸 178c

向溶有 178b (1.5 g, 5.34 mmol)的 1,4-二氧六环 (100 mL)和水 (10 mL)溶液中加入(3-氰基-2-甲基苯基)硼酸 (1.03 g, 6.41 mmol), 碳酸钾 (1.48 g, 10.68 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (31.46 mg, 0.043 mmol), 混合液在 65℃下反应 3h。反应液旋蒸除去大部分溶剂, 6M 盐酸水溶液调节 pH 至 3~4, 四氢呋喃/甲苯(5:1)萃取, 收集有机相, 经干燥, 过滤, 旋蒸后得到粗产物。粗产物依次用 PE/EA, 乙腈打浆得到产物 178c (510 mg, 收

率: 30.12%)。MS m/z (ESI): 316.0 $[M-1]^-$ 。

第三步

(*S,E*)-3-(2,2-二氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(2,2-二氟-7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

将 178c (510 mg, 1.61 mmol)溶于氯化亚砷(10 mL)中, 混合液在 75°C下加热 2h 后旋干加到溶有 [(2*S*,4*EZ*)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-基]甲醇 (348.17 mg, 2.42 mmol)和三乙胺 (488.75 mg, 4.83 mmol)的二氯甲烷 (5 mL)溶液中。混合液在室温下反应 2h。反应结束后, 反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体 C0177 (20 mg, 收率: 2.81%) (R_f =0.5) 和粗品大极性异构体 (R_f =0.45)。粗品大极性异构体通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性大产物 C0178 (15.5 mg, 收率: 2.17%)。

C0177: MS m/z (ESI): 444.0 $[M+1]^+$, R_t = 4.350 min

1H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.74-4.14 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.12-2.60 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

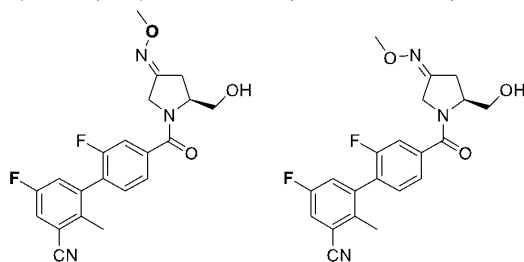
C0178: MS m/z (ESI): 444.0 $[M+1]^+$, R_t = 3.430 min

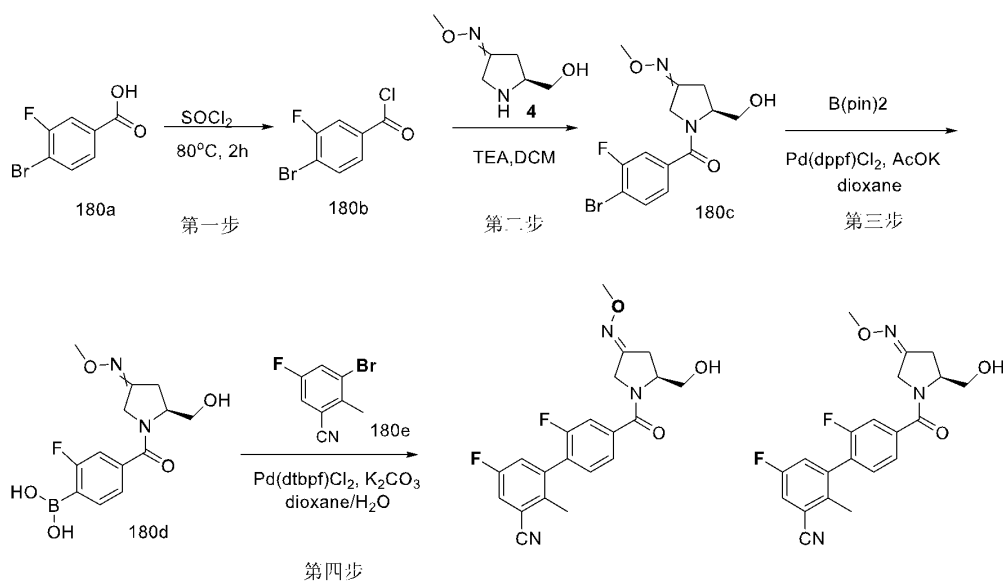
1H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.81-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.74-4.14 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

实施例 C0179&C0180

(*S,E*)-2',5-二氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-2',5-二氟-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈





第一步

4-溴-3-氟苯甲酰氯 180b

将 180a (350 mg, 1.60 mmol) 溶于氯化亚砷 (7 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应 2h。反应完毕, 浓缩反应液, 向残留物中加入二氯甲烷, 再次浓缩得到 180b (400 mg, 收率: 94.87%)。粗品, 直接用于下一步反应。因用甲醇送样, 所以检测到的是甲酯。

MS m/z (ESI): 233.0 $[M+1]^+$ (取样甲醇淬灭监测)。

第二步

(S,EZ)-(4-溴-3-氟苯基)(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 180c

将 4 (350 mg, 2.18 mmol) 和三乙胺 (770 mg, 7.60 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 180b (400 mg, 1.52 mmol), 室温下反应 2h。过滤, 收集滤液并浓缩, 残余物通过柱层析 (PE:EA=1:0~1:1) 分离得到产物 180c (320 mg, 收率: 61.15%)。

MS m/z (ESI): 345.9 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第三步至第四步, 参照化合物 C0138 的合成方法, 得到粗品小极性异构体 C0179 ($R_f=0.6$) 和粗品大极性异构体 C0180 ($R_f=0.55$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0179 (20.0 mg, 收率: 9.48%) 和极性大产物 C0180 (21.24 mg, 收率: 10.26%)。

C0179: MS m/z (ESI): 400.0 $[M+1]^+$, $R_t=3.294$ min。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.60 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 4.76-4.11 (m, 3H), 3.84-3.36 (m, 5H), 2.87 (brs, 2H), 2.35 (s, 3H)。

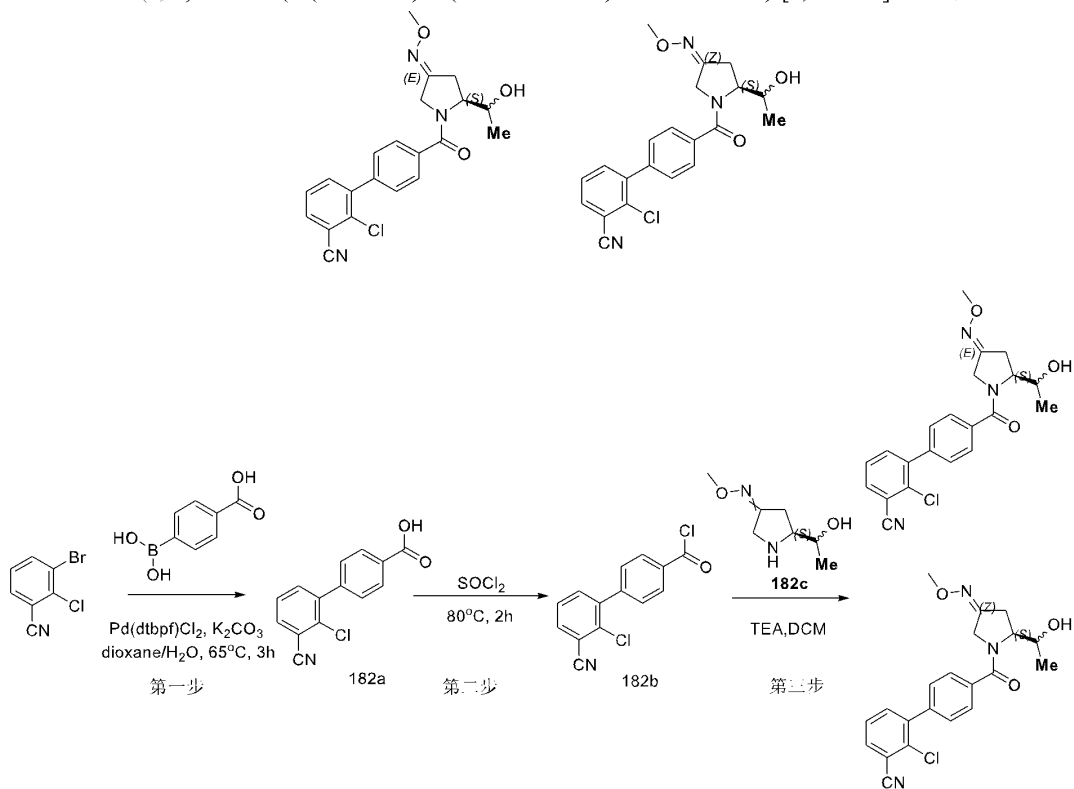
C0180: MS m/z (ESI): 400.1 $[M+1]^+$, $R_t=3.238$ min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.60 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 4.74-4.09 (m, 3H), 3.88-3.39 (m, 5H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 1H), 2.35 (s, 3H).

实施例 C0181 & C0182

(*S, E*)-2-氯-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S, Z*)-2-氯-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

2'-氯-3'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羧酸 182a

将 3-溴-2-氯苯腈 (1.4 g, 6.47 mmol), 4-羧基苯硼酸 (1.17 g, 7.05 mmol) 和碳酸钾 (2.24 mg, 16.18 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (21 mL) 和水 (3 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (420 mg, 0.64 mmol)。混合物在 65 °C 下搅拌 3 h。浓缩反应液, 加入水 (60 mL), 用乙酸乙酯 (45 mL $\times$ 2) 萃取, 用稀盐酸 (2 N) 将水相的 pH 值调至 4 左右, 过滤, 用水 (30 mL $\times$ 3) 冲洗滤饼, 收集固体, 用乙腈打浆, 过滤收集固体并干燥得到 182a (1.0 g, 收率: 60.00%)。

MS m/z (ESI): 257.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

4-溴-3'-氰基苯甲酰氯 182b

将 182a (600 mg, 2.32 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应 2h。反应完毕, 浓缩反应液, 向残留物中加入二氯甲烷, 再次浓缩得到 182b (600 mg, 收率: 88.50%)。粗品, 直接用于下一步反应。因用甲醇送样, 所以检测到的是甲酯。

MS m/z (ESI): 271.9 $[M+1]^+$ 。

第三步

(*S,E*)-2-氯-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-2-氯-4'-(2-(1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 182c (400 mg, 2.28 mmol, 参照 171d 的方法制备, 用甲基溴化镁代替乙基溴化镁, 得到化合物 182c) 和三乙胺 (1.0 g, 9.88 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 182b (600 mg, 1.96 mmol), 室温下反应 2h。过滤, 收集滤液并浓缩, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到粗品。再通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0181 (139.05 mg, 收率: 17.83%) 和极性大产物 C0182 (156.34 mg, 收率: 20.05%)。

C0181: MS m/z (ESI): 398.1 $[M+1]^+$, R_t = 3.200 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.85 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 3H), 4.62-4.20 (m, 3H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99-2.68 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 3H)。

C0182: MS m/z (ESI): 398.1 $[M+1]^+$, R_t = 3.137 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.85 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 3H), 4.62-4.20 (m, 3H), 4.05-3.77 (m, 4H), 2.88-2.74 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

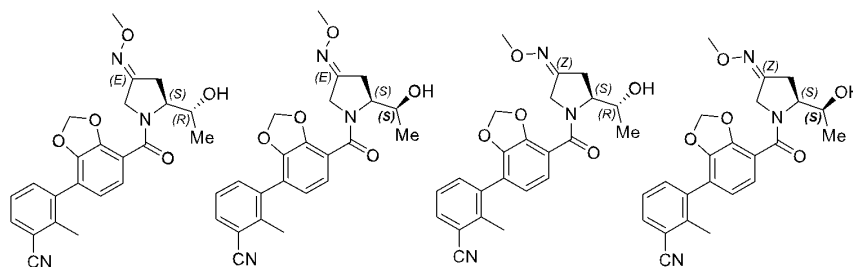
实施例 C0184&C0185&C0186

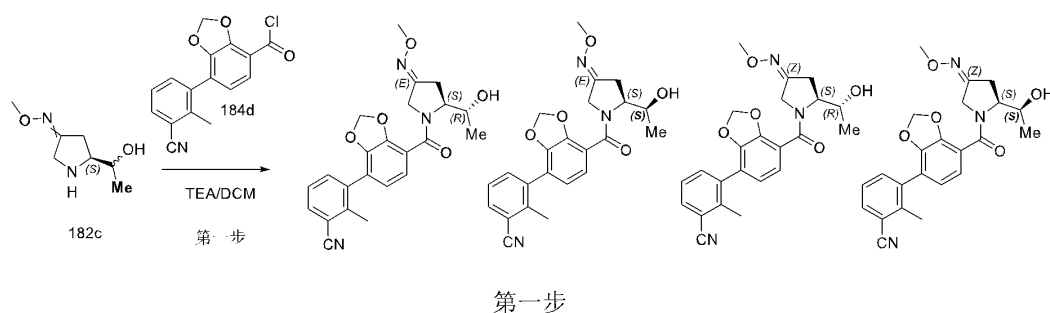
(*S,E*)-3-(7-(2-((*R*)-1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(7-(2-((*S*)-1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(7-(2-((*R*)-1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(7-(2-((*S*)-1-羟乙基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲基苯腈





向溶有 182c (700 mg) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 184d (700 mg), 三乙胺(528 mg, 5.22 mmol), 反应液在室温下反应 2 小时。反应液加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂, 残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:2) 得到粗品小极性异构体 C0184 和 C0185 ($R_f=0.6$)和粗品大极性异构体 C0186 ($R_f=0.55$)。再通过 HPLC 纯化得到小极性异构体 C0184 (10.26 mg, 收率: 1.01%) 和 C0185 (13.81 mg, 收率: 1.38%) 和极性大产物 C0186 (104.15 mg, 收率: 5.52%)。C0184 ($RT=10.5$ min) 是 TLC 小极性的两个异构体中, 在 prep-HPLC 上大极性的峰, C0185 ($RT=10.9$ min) 是 TLC 小极性的两个异构体中, 在 prep-HPLC 上小极性的峰(TLC 上 C0184 和 C0185 完全重合, 无法区分); HPLC 条件: 色谱柱: Waters xbridge C18 SN.325|3831918909, 19*150mm, 5 μ m, 流动相: A: 0.1%碳酸氢铵水溶液, B: 乙腈, B 的梯度变化为 0-3 分钟 35%的 B, 3-12 分钟 35%到 50%, 12 到 16 分钟 98%的 B, 柱温: 室温, 流速: 15ml/min, 检测波长: 214nm。

C0186, $RT=11.0$ min; HPLC 条件: 色谱柱: Waters xbridge C18 SN.315|3818611211, 19*150mm, 5 μ m, 流动相: A: 0.1%碳酸氢铵水溶液, B: 乙腈, B 的梯度变化为 0-3 分钟, 30%的 B, 3-12 分钟 30%到 55%, 12 到 16 分钟 98%的 B; 柱温: 室温; 流速: 15ml/min, 检测波长: 214nm。

C0184: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.86-7.84 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.16-6.12(m, 2H), 4.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.67-3.93 (m, 4H), 3.81-3.76 (m, 3H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.86-0.79 (m, 1H)。

C0185: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.85 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.14-6.10 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 3H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 3H), 1.07 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.82-0.80 (m, 1H)。

C0186: MS m/z (ESI): 422.1 $[M+1]^+$ 。

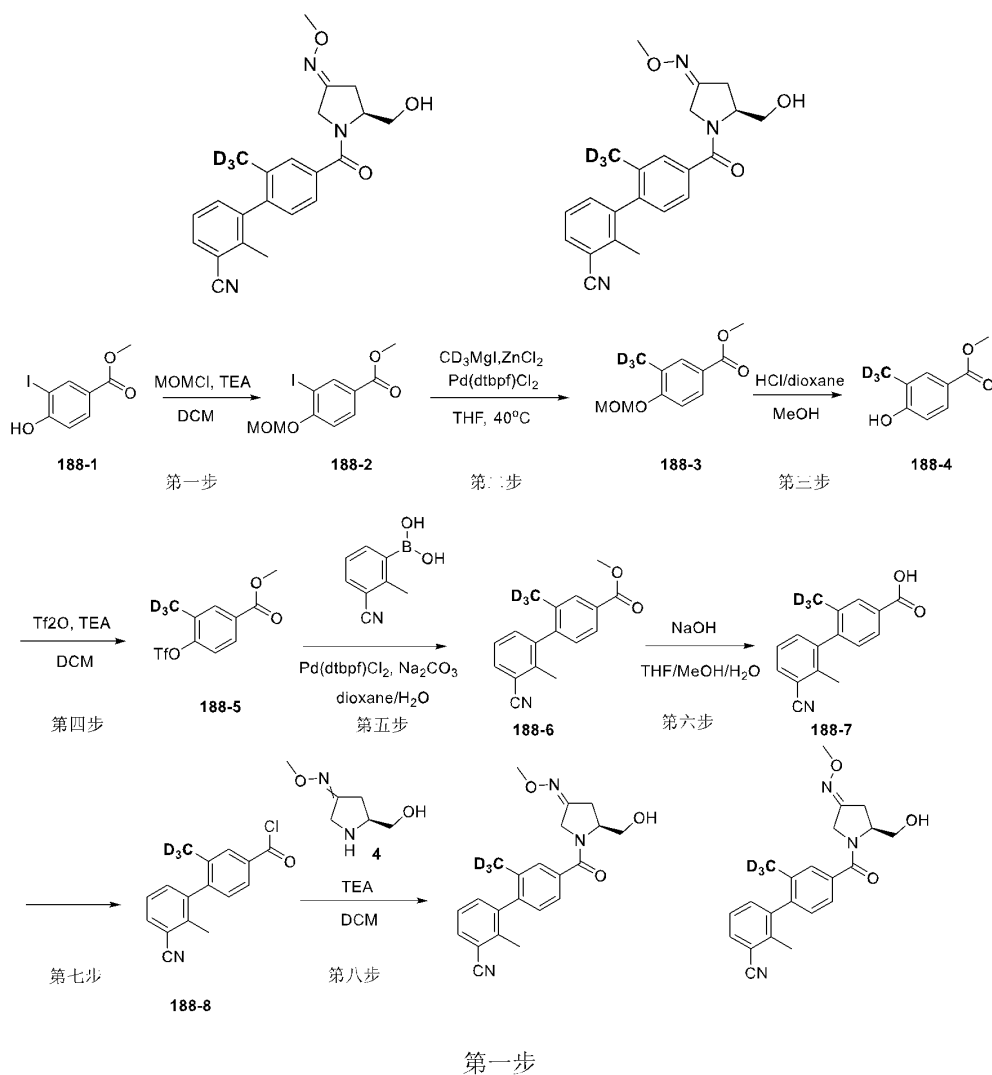
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H),

7.04-7.00 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.17-6.09 (m, 2H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.65-4.25 (m, 2H), 4.12-3.93 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 3H), 2.87-2.58 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 3H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

实施例 C0187 & C0188

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-3-甲腈



3-碘-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯 188-2

将 188-1 (2.0 g, 7.19 mmol) 和三乙胺 (1.46 g, 14.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 氮气保护, 0°C 下滴加氯甲基甲醚 (1.36 g, 14.38 mmol), 室温搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取, 合并有机层并用饱和食盐水 (3×60 mL) 洗涤, 有机层合并并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化 (PE/EA=3:1), 收集洗脱液, 浓缩得到 188-2 (2.0 g, 收率: 77.69%)。

MS m/z (ESI): 322.9 $[M+1]^+$ 。

第二步

4-(甲氧基甲氧基)-3-(甲基- d_3)苯甲酸甲酯 188-3

将氘代甲基碘化镁 (39.74 mL, 39.74 mmol; 1M 乙醚溶液)溶于 THF (200 mL), 冷却至 0°C, 缓慢滴加 0.7M 的氯化锌 (2.7 g, 19.87 mmol)的四氢呋喃溶液, 加毕, 室温下搅拌 5 小时。加入 188-2 (2.0 g, 6.21 mmol) 和 Pd(dtbpf)Cl₂ (405 mg, 0.62 mmol), 室温下搅拌过夜。饱和氯化铵溶液(200 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(200 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (200 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析(PE:EA=5:1)纯化得到棕色油状物 188-3 (1.3 g, 收率: 98.18%)。

MS m/z (ESI): 214.0 $[M+1]^+$ 。

第三步

4-羟基-3-(甲基- d_3)苯甲酸甲酯 188-4

将 188-3 (1.3 g, 6.10 mmol)溶于甲醇 (30 mL), 加入 4M 的 HCl/二氧六环溶液(30 mL), 室温下搅拌 2 小时。浓缩, 残余物正相硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得到棕色固体 188-4 (1.0 g, 收率: 96.95%)。

MS m/z (ESI): 170.0 $[M+1]^+$ 。

第四步

3-(甲基- d_3)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯甲酸甲酯 188-5

将 188-4 (1.0 g, 5.91 mmol)和三乙胺 (1.79 g, 17.73 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟甲磺酸酐 (3.33 g, 11.82 mmol), 室温下搅拌 2 小时。二氯甲烷(50 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤(50 mL $\times$ 2), 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1) 得到黄色油状物 188-5 (1.4 g, 收率: 78.63%)。

MS m/z (ESI): 302.2 $[M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

第五步

3'-氰基-2'-甲基-2-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯 188-6

将(3-氰基-2-甲基苯基)硼酸 (1.08 g, 6.72 mmol), 188-5 (1.35 g, 4.48 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (292 mg, 0.45 mmol), 碳酸钠 (1.42 g, 13.44 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (50 mL)和水 (5 mL), 氮气置换三次, 在氮气保护下, 65°C搅拌 3 小时。乙酸乙酯 (100 mL)稀释, 饱和食盐水(100 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得到黄色油状物 188-6 (600 mg, 收率: 49.90%)。

MS m/z (ESI): 269.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

3'-氰基-2'-甲基-2-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-4-甲酸 188-7

将 188-6 (550 mg, 2.05 mmol)溶于四氢呋喃 (30 mL), 甲醇 (10 mL)和水 (10 mL)的混合溶剂, 加入氢氧化钠 (410 mg, 10.25 mmol), 室温下搅拌 2 小时。浓缩, 水相用 1M 盐酸调节 pH 到 2, 乙酸乙酯(50 mL ×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色固体 188-7 (470 mg, 收率: 90.17%)。

MS m/z (ESI): 255.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (brs, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)。

第七步

3'-氰基-2'-甲基-2-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-4-甲酰氯 188-8

将 188-7 (470 mg, 1.85 mmol)溶于氯化亚砷 (10 mL), 加热至 85°C, 搅拌 2 小时。浓缩, 得到黄色固体 188-8 (500 mg, 收率: 99.19%)。

MS m/z (ESI): 269.0 $[M+1]^+$ (取样甲醇淬灭监测)。

第八步

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-2'-(甲基- d_3)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 188-8 (500 mg, 1.83 mmol), 4 (496 mg, 2.75 mmol), 三乙胺 (741 mg, 7.32 mmol)溶于二氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌 3 小时。饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶 PTLC (EA)纯化得到小极性异构体 C0187 (88 mg, 收率: 11.40%, R_f = 0.6)和大极性异构体粗产物 (R_f = 0.55), 大极性异构体通过 HPLC(NH_4HCO_3)纯化得到 C0188 (109 mg, 收率: 15.45%)。

C0187: MS m/z (ESI): 381.1 $[M+1]^+$, R_t = 3.222 min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85-7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61-4.01 (m, 3H), 3.78-3.51 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.75-2.74 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

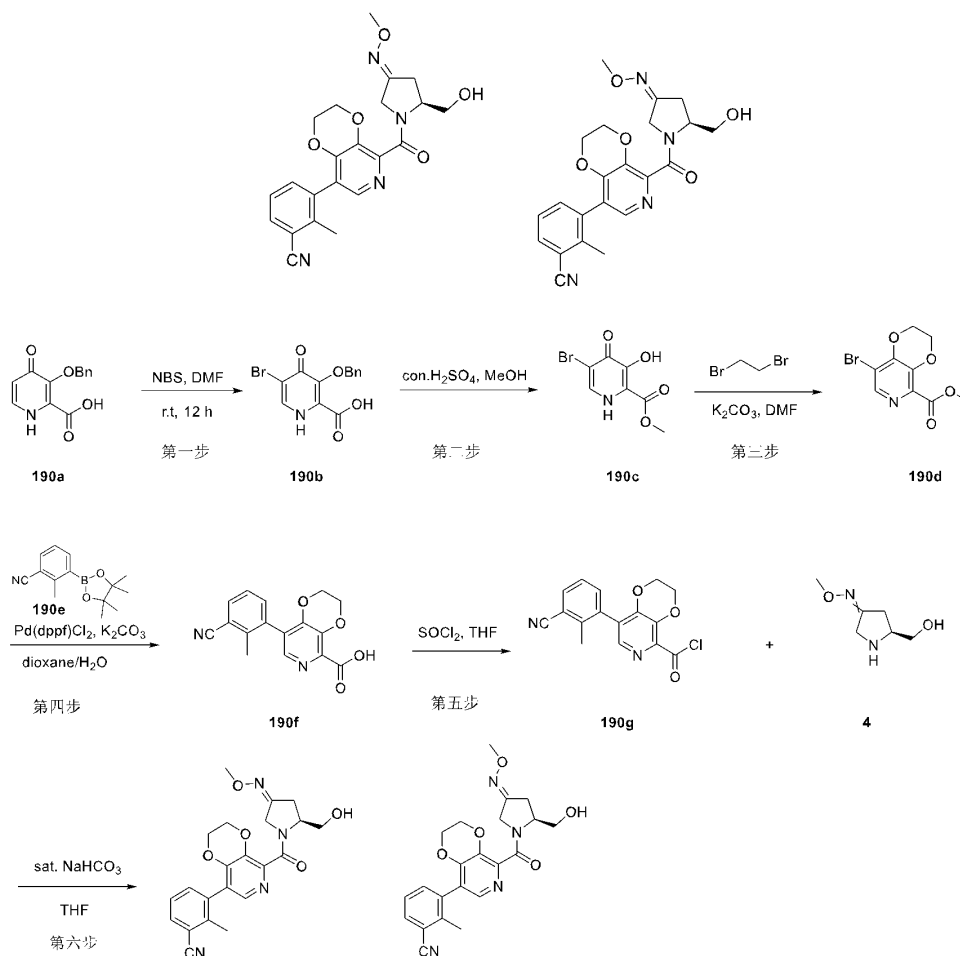
C0188: MS m/z (ESI): 381.1 $[M+1]^+$, R_t = 3.223 min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85-7.82 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.60-3.97 (m, 3H), 3.81-3.54 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

实施例 C0189&C0190

(*S,E*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈



第一步

3-(苄氧基)-5-溴-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸 190b

将 190a (4.5 g, 18.35mmol) 溶于 DMF (45 mL) 中, 分批加入 NBS (3.59 g, 20.19 mmol), 20 度反应 16 小时。反应用水淬灭 (200 mL), 乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥后蒸除溶剂得到 190b 产物粗品 (3.5 g, 收率: 58.8%)。

MS m/z (ESI): 323.9 $[M+1]^+$ 。

第二步

5-溴-3-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 190c

将 190b (400 mg, 1.23 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 缓慢加入浓硫酸 (920 mg, 9.38 mmol), 80 度反应 16 小时。反应液浓缩后反相柱纯化 (水: 乙腈=80: 20) 得到 190c (200 mg, 收率: 65.6%)。

MS m/z (ESI): 247.8 $[M+1]^+$ 。

第三步

8-溴-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸甲酯 190d

将 190c (200 mg, 0.81 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (340 mg, 2.43 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (180 mg, 0.97 mmol), 90 度反应 5 小时。反应用水淬灭 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 硫酸钠干燥过滤浓缩。粗品用大板纯化 (EA/PA=1/1) 得到 190d (100 mg, 收率: 45.2%)。

MS *m/z* (ESI): 275.9 [M+1]⁺。

第四步

8-(3-氰基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-5-羧酸 190f

将 190d (80 mg, 0.29 mmol), 190e (110 mg, 0.43 mmol) 和碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.05 mmol), 氮气置换后混合液在 90 度下反应 2 小时。反应用水淬灭 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥过滤浓缩。粗品用大板纯化 (EA/PA=1/1) 得到 190f (60 mg, 收率: 69.4%)。

MS *m/z* (ESI): 297.2 [M+1]⁺。

第五步

8-(3-氰基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-5-碳酰氯 190g

将 190f (60 mg, 0.2 mmol) 置于 THF (2 mL), 加入二氯亚砷 (0.15 mL) 和一滴 DMF, 60 度反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得到粗品 190g (64 mg, 收率: 100%)。直接用于下一步反应。

第六步

(*S,E*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-*c*]吡啶-8-基)-2-甲基苯腈

将 4 (43 mg, 0.3 mmol) 置于 THF (4 mL) 中, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (1 mL), 再加入 190g (64 mg, 0.2 mmol) 25 度反应 2 小时。反应用水淬灭 (10 mL), 二氯甲烷萃取 (10 mL × 2)。有机相合并后用饱和盐水 (10 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥过滤浓缩。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:3) 得到小极性异构体 C0189 (R_f=0.6, 8.4 mg, 收率: 9.76%) 和大极性异构体 C0190 (R_f=0.55, 9.6 mg, 收率: 11.9%)。

C0189: MS *m/z* (ESI): 423.0 [M+1]⁺, R_t= 2.693 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.89 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 2H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 5H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.76-3.50 (m, 2H), 2.99-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。

C0190: MS *m/z* (ESI): 423.0 [M+1]⁺, R_t= 2.656 min

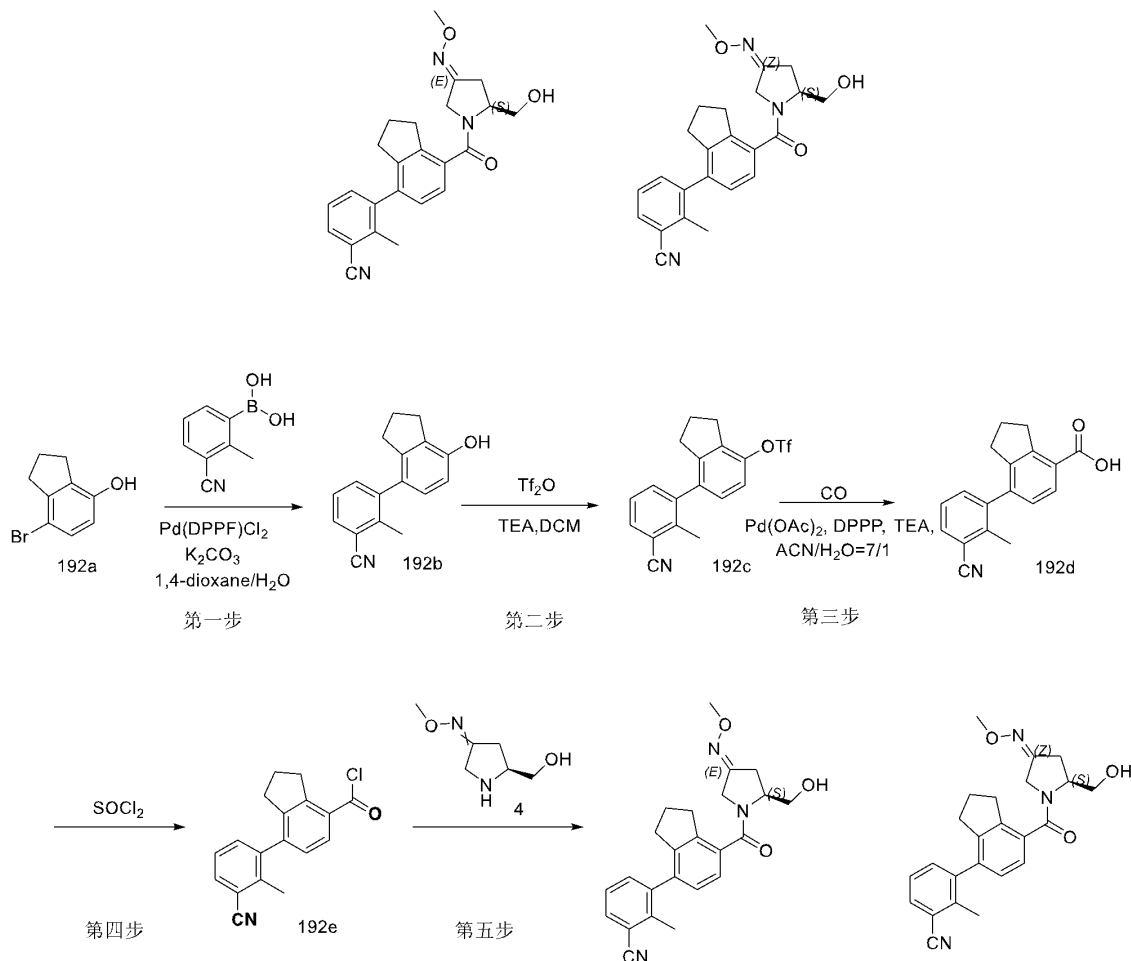
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.89 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 4.89-4.76 (m, 1H),

4.47-4.37 (m, 5H), 4.21-4.01 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.79-3.51 (m, 2H), 3.01-2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

实施例 C0191 & C0192

(*S,E*)-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-2-甲基苯腈



上述合成路径第一步至第三步,参照化合物 C0082 的合成方法,得到产物 192d (650 mg, 收率: 59.59%)。

MS *m/z* (ESI): 277.8 [M+1]⁺

第四步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-碳酰氯 192e

将 192d (350 mg, 1.26 mmol) 溶于氯化亚砷 (6 mL) 中, 混合液在 80°C 下反应 2h。反应完毕, 浓缩反应液, 向残留物中加入二氯甲烷, 再次浓缩得到 192e (350 mg, 收率: 93.77%)。粗品直接用于下一步反应。因用甲醇送样, 所以检测到的是甲酯。

MS m/z (ESI): 292.0 [M+1]⁺

第五步

(*S,E*)-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-2-甲基苯腈

(*S,Z*)-3-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-2-甲基苯腈

将 4 (250 mg, 1.56 mmol) 和三乙胺 (600 mg, 5.90 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护, 室温下加入 192e (350 mg, 1.18 mmol), 室温下反应 2h。过滤, 收集滤液并浓缩, 得到粗品。粗产物经制备硅胶薄层色谱提纯 (PE:EA=1:3), 得到粗品小极性产物 (*R*_f=0.6) 和大极性产物 (*R*_f=0.55)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干后得到极性小产物 C0191 (75.0 mg, 收率: 15.36%) 和极性大产物 C0192 (105.22 mg, 收率: 21.99%)。

C0191: MS m/z (ESI): 404.1 [M+1]⁺, *R*_t= 3.577 min

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.70 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.73-4.50 (m, 1H), 4.20-3.34 (m, 7H), 3.10-2.83 (m, 4H), 2.73-2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H).

C0192: MS m/z (ESI): 404.1 [M+1]⁺, *R*_t= 3.519 min

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.70 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72-4.47 (m, 1H), 4.25-3.35 (m, 7H), 3.09-2.86 (m, 3H), 2.79-2.54 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H).

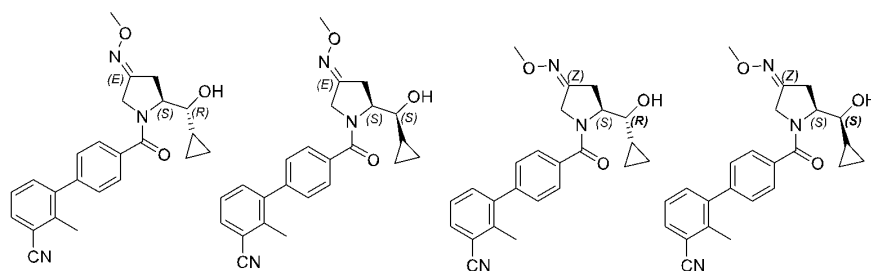
实施例 C0193 & C0194 & C0195

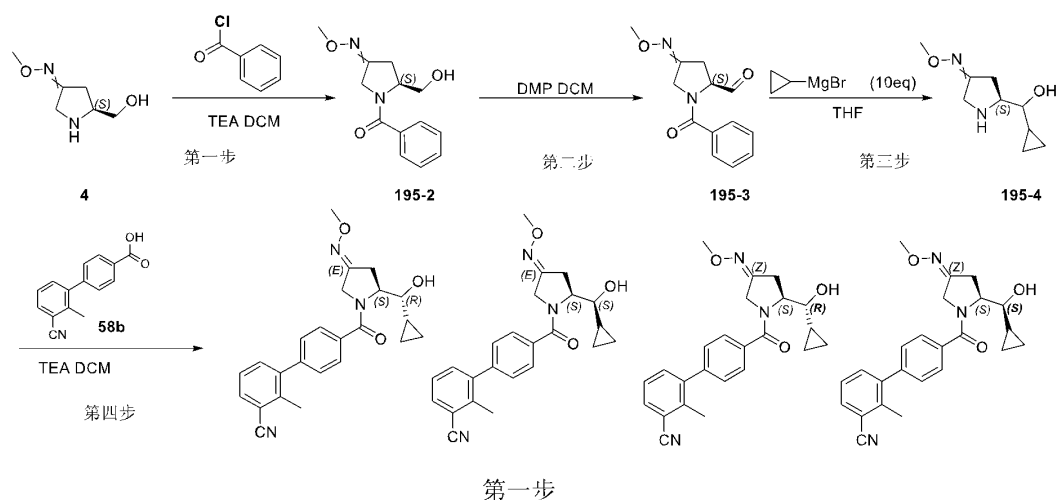
4'-((2*S,E*)-2-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,E*)-2-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,Z*)-2-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,Z*)-2-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈





[(2*S*,4*EZ*)-1-苯甲酰基-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-基]甲醇 195-2

在 0℃下, 向溶有 4 (1 g, 6.94 mmol)的二氯甲烷 (20 mL)溶液中加入苯甲酰氯 (1.3 g, 9.25 mmol)和三乙胺 (3.51 g, 34.7 mmol), 混合液在室温下反应 1 小时。反应结束后过滤, 滤液水 (20 mL) 洗, 有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经正向硅胶柱 (PE:EA=1:3)纯化得到产物 195-2 (920 mg, 收率: 53.42%)。

MS *m/z* (ESI): 249.0 [M+1]⁺。

第二步

(2*S*,4*EZ*)-1-苯甲酰基-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-2-甲醛 195-3

向溶有 195-2 (900 mg, 3.62 mmol)的 DCM (20 mL)溶液中加入 Dess-Martin (2.00 g, 4.71 mmol), 混合液在室温下反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯/水 (3×50/30 mL) 萃取, 合并有机层并用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸得到粗产物。粗产物经反相柱纯化 (ACN:H₂O=5:95~45:55)得到产物 195-3 (450 mg, 收率: 50.41%)。

MS *m/z* (ESI): 247.0 [M+1]⁺。

第三步

(5*S*,*EZ*)-5-((*RS*)-环丙基(羟基)甲基)吡咯烷-3-酮 *O*-甲基脒 195-4

将 195-3 (417 mg, 1.69 mmol)溶于四氢呋喃 (10 mL), 冷却至 0℃, 缓慢滴加环丙基溴化镁四氢呋喃溶液 (16.9 mL, 16.9 mmol), 室温下搅拌 5 小时。冷却到 0℃, 缓慢加入 4M HCl/二氧六环溶液 (5 mL)中和, 加毕, 30℃下浓缩, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 184.9 [M+1]⁺。

第四步

4'-((2*S*,*E*)-2-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,E*)-2-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,Z*)-2-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

4'-((2*S,Z*)-2-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 4-(3-氰基-2-甲基苯基)苯甲酸 58b (400 mg, 1.69 mmol) 溶于氯化亚砷 (10 mL), 加热至 80 摄氏度, 搅拌 3 小时。浓缩后溶于二氯甲烷(10 mL)中, 缓慢滴加到 195-4 (300 mg, 1.63 mmol)和三乙胺 (660 mg, 6.52 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 室温下搅拌 2 小时。饱和食盐水 (20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶 Prep-TLC (EA) 纯化得到粗产物, 粗产物通过 prep-HPLC (色谱柱: Waters xbrige C18 SN.325|3831918909, 19*150mm, 5um, 流动相: A: 0.1%碳酸氢铵水溶液, B: 乙腈, B 的梯度变化为 0-3 分钟, 35%的 B, 3-15 分钟 35%到 50%, 15 到 20 分钟, 98%的 B, 柱温: 室温, 流速: 15ml/min, 检测波长: 214nm) 纯化得到三个异构体: C0193 (13 mg, 收率: 1.97%, 制备第四个峰, RT: 15.0 min), C0194 (25 mg, 收率: 3.80%, 制备第二、三峰, RT: 13.8 min), C0195 (12 mg, 收率: 1.82%, 制备第一个峰, RT: 13.1 min)。

C0193: MS *m/z* (ESI): 404.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.44(m, 6H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.69-4.23 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.00-2.67(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.87-0.51 (m, 1H), 0.44-0.14 (m, 4H).

C0194: MS *m/z* (ESI): 404.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.44(m, 6H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.83-3.93 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.00-2.67(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.89-0.52 (m, 1H), 0.44-0.18 (m, 4H).

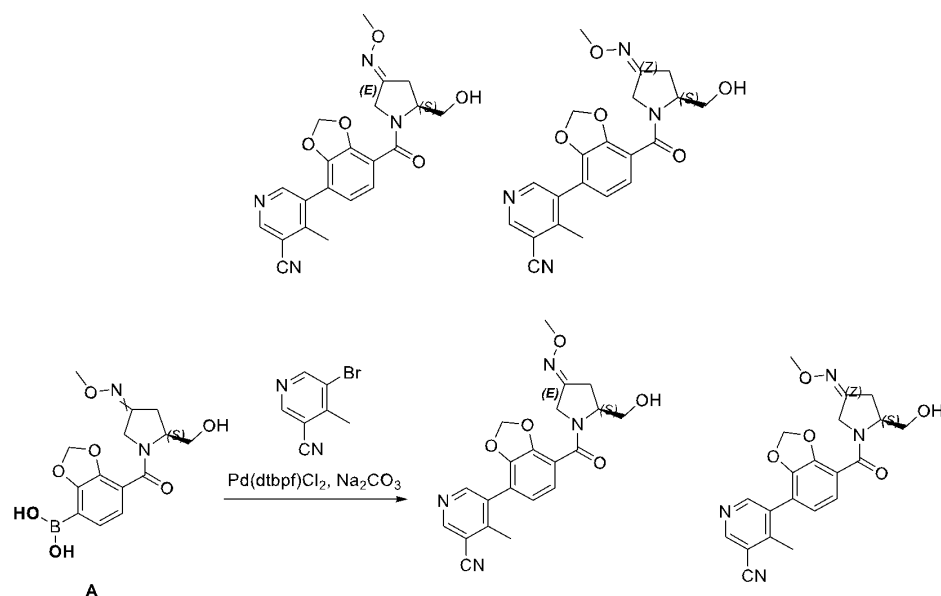
C0195: MS *m/z* (ESI): 404.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.63-7.46(m, 6H), 4.97-4.96 (m, 1H), 4.81-4.31 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 3.02-2.67(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.83-0.55 (m, 1H), 0.46-0.11 (m, 4H).

实施例 C0196&C0197

(*S,E*)-5-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基烟腈

(*S,Z*)-5-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基烟腈



第一步

(*S,E*)-5-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基烟腈

(*S,Z*)-5-(7-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基烟腈

将 A (200 mg, 0.60 mmol), 3-溴-4-甲基烟腈 (154 mg, 0.78 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (39 mg, 0.060 mmol)和碳酸钠 (190 mg, 1.80 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL)和水 (1 mL)中, 氮气置换三次后, 在 85 °C下搅拌 3 小时。反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 2)。有机相合并后用饱和食盐水 (70 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂。残余物经过硅胶 Pre-TLC 纯化 (PE:EA=1:5) 得到小极性异构体粗产物 C0196 (R_f=0.5)和大极性异构体粗产物 C0197 (R_f=0.4), C0196 粗产物通过 HPLC (NH₄HCO₃)纯化得到 C0196 (30.1 mg, 收率: 12.35%), C0197 粗产物通过 HPLC (NH₄HCO₃)纯化得到 C0197 (41 mg, 收率: 16.84%)。

C0196: MS *m/z* (ESI): 409.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17-6.12 (m, 2H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57-4.16 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

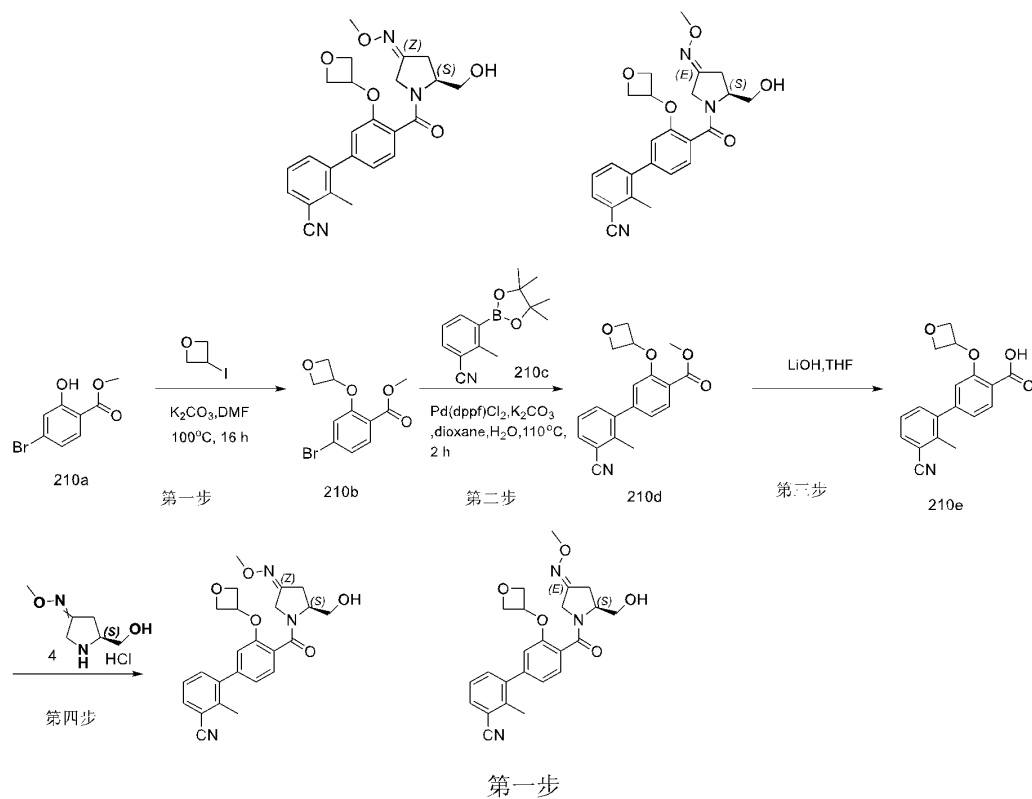
C0197: MS *m/z* (ESI): 409.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17-6.12 (m, 2H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55-4.02 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

实施例 A0210&A0220

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈



4-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酸甲酯 210b

210a (300 mg, 1.30mmol), 3-碘氧杂环丁烷 (0.24 g, 1.3 mmol), 碳酸钾 (0.54 g, 3.90 mmol)混合于 DMF (4 mL)。反应液在 100 度下搅拌 16 小时。乙酸乙酯(20mLx3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5:1), 得到产物 210b(270 mg, 收率: 72.42%)。

MS m/z (ESI): 287.1 $[M+1]^+$ 。

上述合成路径第二步至第四步, 参照化合物 C0061 的合成方法, 得到小极性异构体 A0220 ($R_f=0.25$) 和大极性异构体 A0210 ($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0210 (20.09 mg, 收率: 9.54%) 和极性小产物 A0220(10.95 mg, 收率: 5.13%)。

A0210: MS m/z (ESI): 436.0 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68-7.63 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 2H), 4.85-4.72 (m, 3H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 5H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

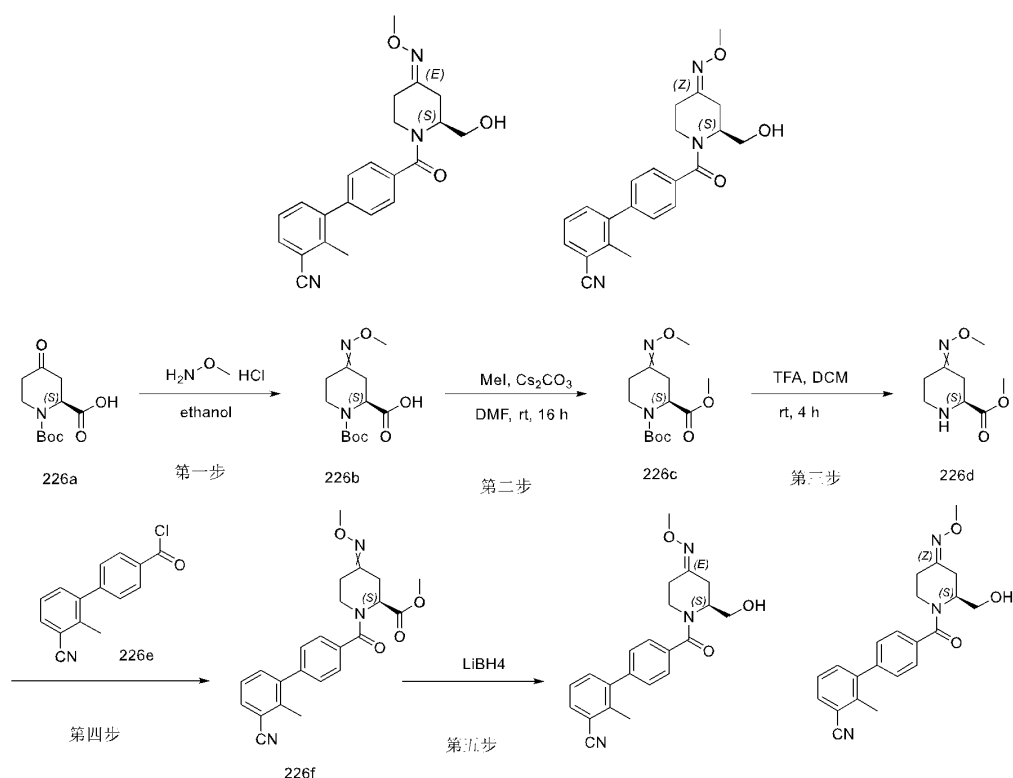
A0220: MS m/z (ESI): 436.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.60-7.58 (m, 1H), 7.46-7.28 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.35-6.24 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.97-4.95 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 3H), 4.38-4.21 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.97-3.78 (m, 5H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 A0226&A0249

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



第一步

(*S,ZE*)-1-(叔丁氧羰基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-2-羧酸 226b

226a(400 mg, 1.64 mmol), 甲氧胺盐酸盐(0.15 g, 1.80 mmol), TEA (0.18 g, 1.80 mmol) 混合于乙醇(10 mL)中, 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液在 100 度下搅拌 16 小时。乙酸乙酯(20mLx3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到产物 226b(160 mg, 收率: 35.73%)。

MS m/z (ESI): 273.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步

(*S,ZE*)-1-叔丁基-2-甲基-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1,2-二羧酸酯 226c

226b (400 mg, 1.47 mmol), 碳酸钾 (0.61 g, 4.41 mmol) 混合于 DMF (8 mL), 加入碘甲烷(0.42 g, 0.18 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液加入乙酸乙酯, 饱和碳酸氢钠洗涤, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到 226c(200mg, 收率: 47.55%)。

MS m/z (ESI): 287.1 $[M+1]^+$ 。

第三步

(*S,ZE*)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-2-羧酸甲酯 226d

226c(200 mg, 0.53 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入 TFA (1mL), 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到粗品 226d (130 mg)。

MS m/z (ESI): 187.1 $[M+1]^+$

第四步

(*S,ZE*)-甲基-1-(3'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-2-羧酸酯 226f

将 226d (100 mg, 0.54 mmol), TEA (160 mg, 1.62 mmol) 溶于 DCMF (8mL), 然后加入 226e(150 mg, 0.59 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液加入 5 mL 水稀释, 二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:3)分离得到 226f(100 mg, 收率:45.93%)。

MS m/z (ESI): 406.1 $[M+1]^+$

第五步

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

将 226f (100 mg, 0.25 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和 THF(2 mL), 然后加入硼氢化锂(16 mg, 0.75 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液加入 5 mL 水稀释, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤(10 mL $\times$ 3), 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC(EA:PE=3:1)分离得到小极性异构体 A0249(R_f =0.25)和大极性异构体 A0226(R_f =0.2)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0226 (3.91 mg, 收率: 4.07%) 和极性小产物 A0249 (12.50 mg, 收率: 13.20%)。

A0226: MS m/z (ESI): 378.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 5.10-4.74 (m, 1H), 3.86-3.52 (m, 5H), 3.42-3.12 (m, 2H), 2.75-2.12 (m, 7H)。

A0249: MS m/z (ESI): 378.0 $[M+1]^+$ 。

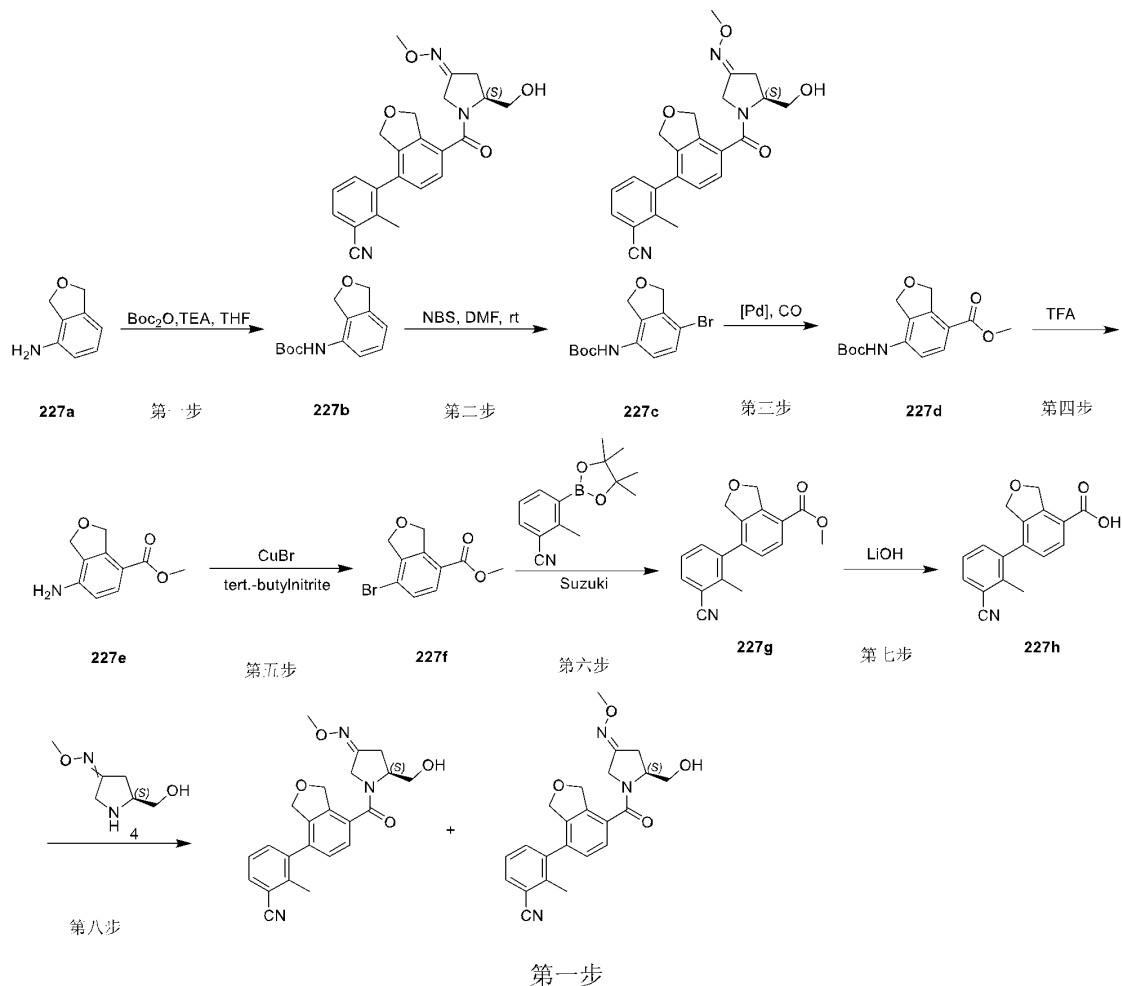
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.31-

7.22 (m, 3H), 5.08-4.72 (m, 1H), 3.86-3.10 (m, 7H), 2.78-2.10 (m, 7H).

实施例 A0227&A0256

3-(7-[(2S,4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)-2-甲基苯腈

3-(7-[(2S,4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)-2-甲基苯腈



N-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯 227b

将 227a (1 g, 7.40 mmol) 溶于甲醇(15 mL)中, 在 50 度下反应 2 小时, 反应直接浓缩得到黄色油状产物 227b (1.7 g, 粗品)。

MS m/z (ESI): 180.1 $[M-55+1]^+$ 。

第二步

N-(7-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯 227c

将 227b (0.085 g, 0.63 mmol) 溶于 DMF(10 mL)中, 在 20 度下缓慢加入 NBS (1.29 g, 7.23 mmol), 继续

反应 16 小时。反应液用油泵拉干，拌样过硅胶柱子(PE/EA=85/15)，浓缩得到黄色固体产物 227c (2.0 g, 收率：88.10%)。

MS m/z (ESI): 258.0 $[M-55+1]^+$ 。

第三步

7-[(叔丁氧基)羰基]氨基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-羧酸甲酯 227d

将 227c (0.860 g, 2.74 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.20 g, 0.27 mmol), 碳酸钠 (1.16 g, 10.96 mmol) 混合于甲醇(20 mL)中, 在 2M CO 氛围下, 120 度反应 16 小时。反应液直接浓缩拌样过硅胶柱子(PE/EA=78/22), 浓缩得到淡黄色固体产物 227d (480 mg, 收率: 59.78%)。

MS m/z (ESI): 238.1 $[M-55+1]^+$ 。

第四步

7-氨基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-羧酸甲酯 227e

将 227d (0.450 g, 1.53 mmol) 溶于提前在 0 度下冷却好的 TFA/DCM 溶于中, 在 0 度下反应 5-10min, 立即浓缩干, 用二氯甲烷带一次, 送 LCMS, 显示底物消耗完毕, 一个主峰就是产物。反应液直接浓缩, 二氯甲烷带两次, 用 10 毫升乙酸乙酯稀释, 加入 10 毫升饱和碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取 3 次(10 毫升 x3), 合并有机相干燥浓缩得到淡黄色固体产物 227e(295 mg, 收率: 99.53%)。

MS m/z (ESI): 194.2 $[M+1]^+$ 。

第五步

7-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-羧酸甲酯 227f

将 227e(0.280 g, 1.45 mmol), CuBr (0.31 g, 2.17 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.22 g, 2.17 mmol) 混合于乙腈 (10 mL) 中 70 度下反应 6 小时。反应液过滤浓缩, 拌样过硅胶柱子(PE/EA=85/15), 浓缩得到淡黄色固体产物 227f (200 mg, 收率: 53.68%)。

MS m/z (ESI): 257.0 $[M+1]^+$ 。

第六步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-羧酸甲酯 227g

将 227f (200 mg, 0.78 mmol), 2-甲基-3-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯腈(0.19 g, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.057 g, 0.078 mmol), 碳酸钾 (0.22 g, 1.56 mmol) 混合于 1,4-二氧六环 (3 mL), 水 (0.6 mL) 中, 在 100 度下氩气保护反应 16 小时。反应液直接浓缩, 拌样过硅胶柱子(PE/EA=84/16), 浓缩得到淡黄色固体产物 227g (110 mg, 收率: 48.20%)。

MS m/z (ESI): 294.1 $[M+1]^+$ 。

第七步

7-(3-氰基-2-甲基苯基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-羧酸 227h

将 227g (0.110 g, 0.38 mmol), 氢氧化锂 (0.080 g, 1.9 mmol)溶于四氢呋喃 (4 mL), 甲醇 (4 mL), 水 (4 mL)中, 在 40 度下反应 2 小时。反应液浓缩除去部分溶剂, 用 1M 盐酸调节 Ph=2-3, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相干燥浓缩。得到黄色固体产物 227h (100 mg, 收率: 95.48%)。

MS m/z (ESI): 294.1 $[M+1]^+$ 。

第八步

3-(7-[(2S,4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)-2-甲基苯腈

3-(7-[(2S,4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)-2-甲基苯腈

将 227h (100 mg, 0.36 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 在 20 度下加入二氯亚砷 (0.21 g, 1.80 mmol), 在 40 度下反应 2 小时, LCMS/TLC 显示底物消耗完毕, 一个新点, (说明酰氯做成), 反应液直接浓缩, 二氯甲烷带两次, 溶于无水 THF 中, 缓慢滴加到 4 (0.067 g, 0.47 mmol), 碳酸氢钠 (0.24 g, 2.88 mmol) 的 THF (4 mL), 水 (4 mL) 的碱性溶液中(事先溶解配制好), 滴加完毕在 20 度下继续反应 16 小时, 反应液直接用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC(EA:PE=3:1)分离得到小极性异构体 A0256(Rf=0.30)和大极性异构体 A0227(Rf=0.25)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0227(8.76 mg, 收率: 6.26%) 和极性小产物 A0256 (5.84 mg, 收率: 4.17%)。

A0227: MS m/z (ESI): 406.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.68-7.66 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.38-4.78 (m, 4H), 4.39-4.12 (m, 2H), 3.98-3.70 (m, 5H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

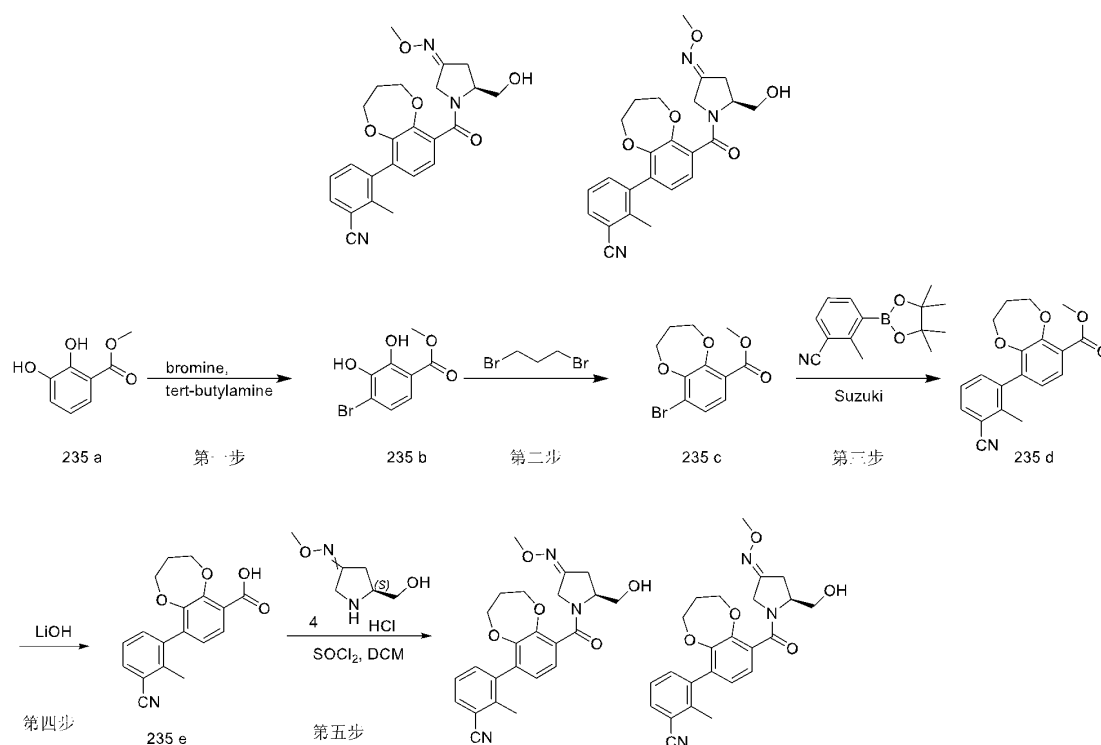
A0256: MS m/z (ESI): 406.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.68-7.66 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.90-4.78 (brs, 2H), 4.38-4.12 (m, 2H), 3.98-3.55 (m, 5H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.00-2.68 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 A0235&A0253

(*S,Z*)-3-(9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯-6-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯-6-基)-2-甲基苯腈



上述合成路径第一步至第四步,参照化合物 C0061 的合成方法,得到产物 235e (560 mg, 收率: 61.12%)。

MS m/z (ESI): 310.0 $[M+1]^+$

第五步

(*S,Z*)-3-(9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯-6-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(9-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯-6-基)-2-甲基苯腈

把原料 235e (150 mg, 0.48 mmol) 溶解在二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后加入亚硫酰氯 (4.92 g, 41.35 mmol), 该反应在 40 度条件下反应 2 小时。反应结束后浓缩反应液获得粗品。把原料 4 (0.10 g, 0.72 mmol) 溶解在四氢呋喃(2 mL)中。然后加入碳酸氢钠(0.28 g, 3.36 mmol)的水溶液。反应 10 分钟后, 0 度滴加酰氯, 然后该反应在室温条件下反应 2 小时。然后加入 10ml 水。用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC(EA:PE=2:1)分离得到小极性异构体 A0235($R_f=0.25$)和大极性异构体 A0253($R_f=0.2$)。得到小极性异构体 A0235($R_f=0.4$)和大极性异构体 A0253($R_f=0.3$)再分别通过 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18, 21.2*250mm, 10um, 流动相: A: 10mmol/L 碳酸氢铵水溶液 B: 乙腈, B 的梯度变化为 17 分钟从 30%到 50%, 柱温: 室温, 流速: 25ml/min, 检测波长: 214nm) 纯化冻干得到极性大产物 A0253(9.42 mg, 收率: 4.39%, RT: 11.64 min) 和极性小产物

A0235 (6.98 mg, 收率: 3.06%, RT: 11.64 min)。

A0235: MS m/z (ESI): 436 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.63 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.45 – 3.92 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (brs, 2H)。

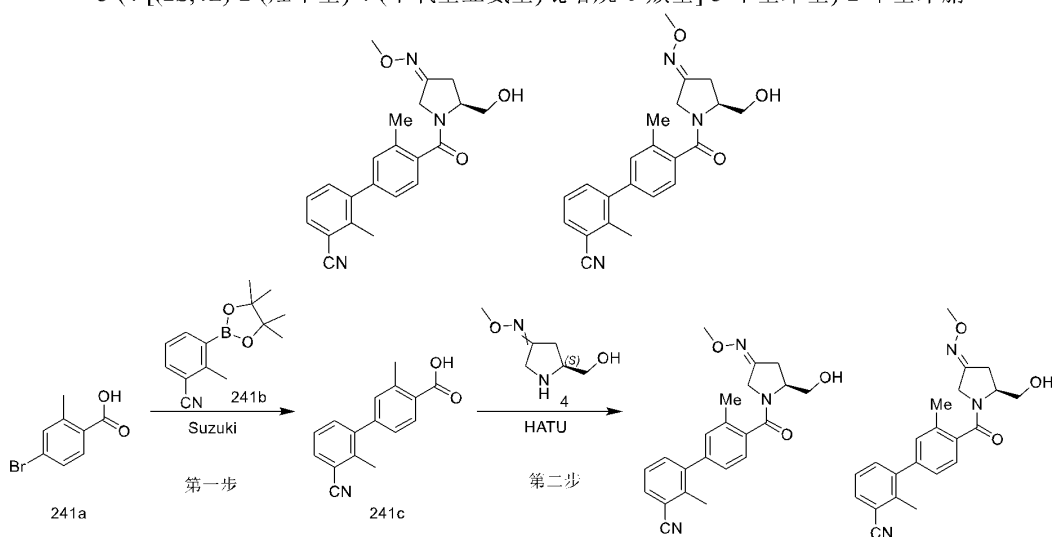
A0253: MS m/z (ESI): 436 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 4.55 – 3.94 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 18.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.19 (brs, 2H)。

实施例 A0241&A0244

3-(4-[(2S,4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-3-甲基苯基)-2-甲基苯腈

3-(4-[(2S,4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基氨基)吡咯烷-1-羰基]-3-甲基苯基)-2-甲基苯腈



按照上述合成路径, 参照化合物 C0102 的合成方法, 得到极性大产物 A0241(12.32 mg, 收率: 7.99%) 和极性小产物 A0244 (9.53 mg, 收率: 6.20%)。

A0241: MS m/z (ESI): 378.2 $[M+1]^+$ 。

^1H -NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.83 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.13 (brs, 1H), 2.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

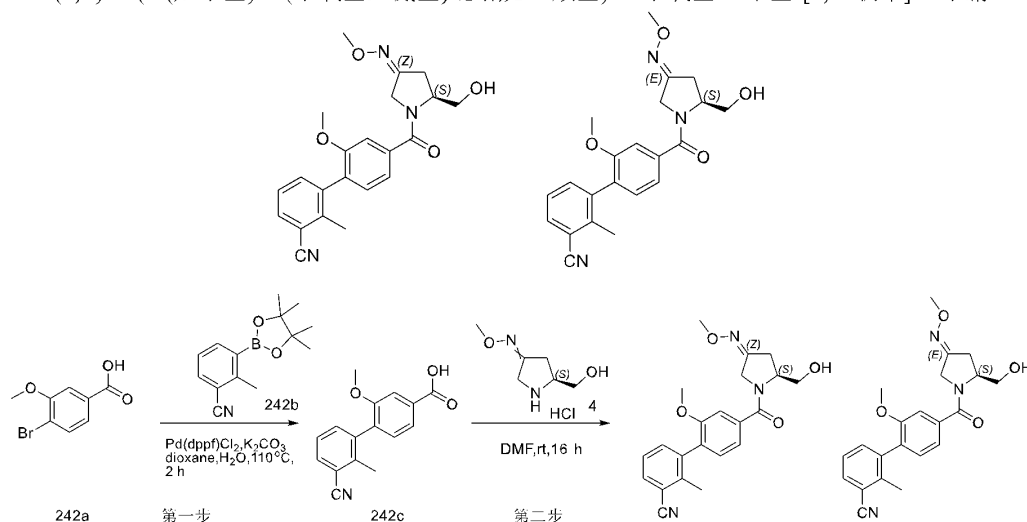
A0244 MS m/z (ESI): 378.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 3H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.26 (brs, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.71 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

实施例 A0242&A0248

(*S,Z*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2'-甲氧基-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈

(*S,E*)-4'-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)-2'-甲氧基-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲腈



按照上述合成路径, 参照化合物 C0102 的合成方法, 得到小极性异构体 A0248(R_f =0.25)和大极性异构体 A0242(R_f =0.2)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0242 (8.95 mg, 收率: 2.98%) 和极性小产物 A0248(6.96 mg, 收率: 2.32%)。

A0242: MS m/z (ESI): 394.0 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 4.86 (brs, 1H), 4.45 – 4.16 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 8H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)。

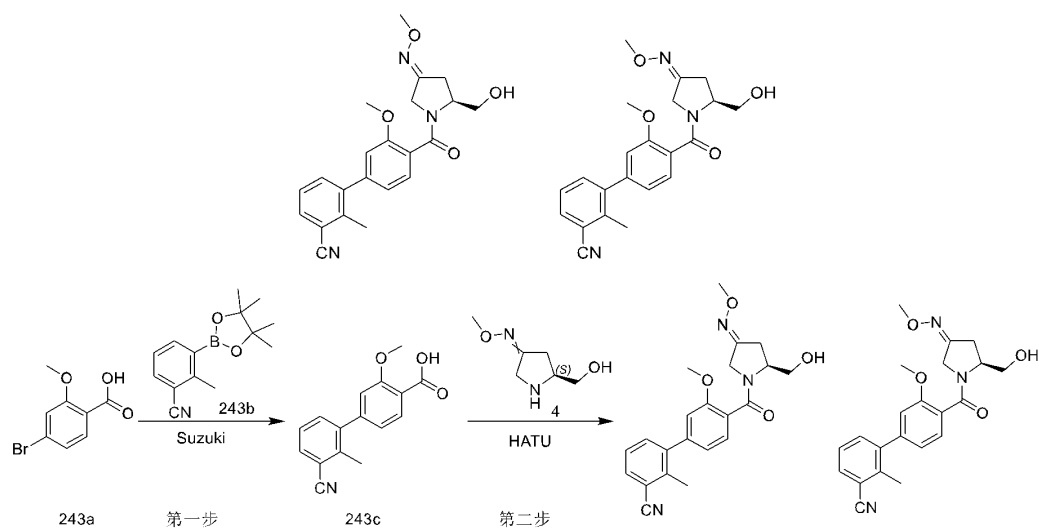
A0248: MS m/z (ESI): 394.0 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.63-7.61 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 8.8 Hz, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 3H), 4.87 (brs, 1H), 4.57 – 4.18 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 8H), 3.08 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.59 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

实施例 A0243&A0245

3-(4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-3-甲基苯基)-2-甲基苯腈

3-(4-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]-3-甲基苯基)-2-甲基苯腈



按照上述合成路径, 参照化合物 C0102 的合成方法, 得到极性大产物 A0243 (6.19 mg, 收率: 3.72%) 和极性小产物 A0245 (4.16 mg, 收率: 2.56%)。

A0243: MS m/z (ESI): 394.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.18 -3.81 (m, 11H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。

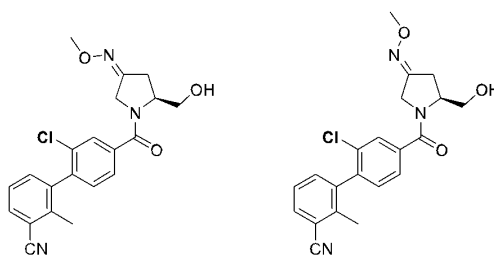
A0245: MS m/z (ESI): 394.2 $[M+1]^+$ 。

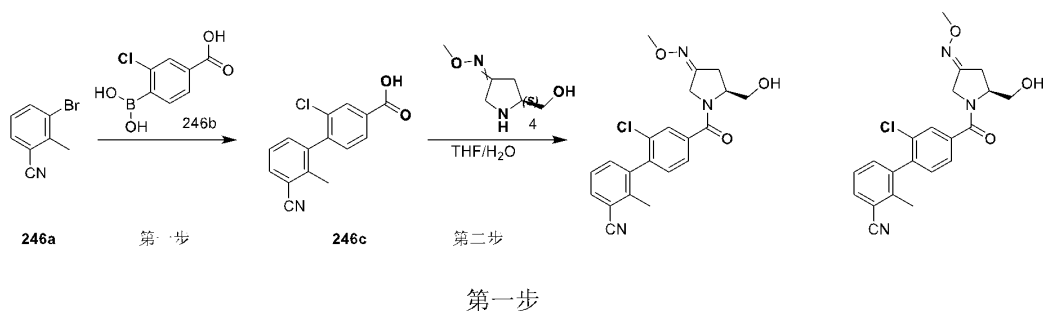
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.12-3.58 (s, 10H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 18.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

实施例 A0246&A0250

3-(2-氯-4-[(2S,4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)-2-甲基苯腈

3-(2-氯-4-[(2S,4E)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)-2-甲基苯腈





3-氯-4-(3-氰基-2-甲基苯基)苯甲酸 246c

将 246a (0.400 g, 2.04 mmol), 246b (0.41 g, 2.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.075 g, 0.10 mmol), 碳酸钾(0.56 g, 4.08 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中, 在氩气保护下 120 度反应 16 小时。反应液滴加到 50 毫升 1M 盐酸中, 加乙酸乙酯萃取(50 毫升×3), 浓缩, 拌样过硅胶柱子(DCM/MeOH=85/15), 浓缩得到黄色产物 246c (180 mg, 收率: 32.47%)。

MS *m/z* (ESI): 272.1[M+1]⁺。

第二步

3-(2-氯-4-[(2*S*,4*Z*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)-2-甲基苯腈

3-(2-氯-4-[(2*S*,4*E*)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基)-2-甲基苯腈

将 246c (180 mg, 0.66 mmol)溶于 DCM (10 mL)中, 在 20 度下加入二氯亚砷 (0.24 g, 1.98 mmol), 在 40 度下反应 2 小时, TLC 显示底物消耗完毕, 一个新点, (说明酰氯做成), 反应液直接浓缩, 二氯甲烷溶解后旋蒸带两次, 溶于无水 THF 中, 缓慢滴加到 4 (0.095 g, 0.66 mmol), 碳酸氢钠 (0.44 g, 5.28 mmol) 的 THF (5 mL), 水 (5 mL) 的碱性溶液中(事先溶解配制好), 滴加完毕在 20 度下继续反应 1-2 小时, 反应液直接用乙酸乙酯萃取(15 毫升×3), 合并有机相过滤浓缩, 粗品经硅胶 Prep-TLC(EA:PE=3:1)分离得到小极性异构体 A0250(R_f=0.35)和大极性异构体 A0246(R_f=0.3)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0246(23.49 mg, 收率: 8.61%) 和极性小产物 A0250 (18.69 mg, 收率: 6.88%)。

A0246: MS *m/z* (ESI): 398.2 [M+1]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71-7.66 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (brs, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 5H), 2.99-2.66 (m, 3H), 2.34 (s, 3H)。

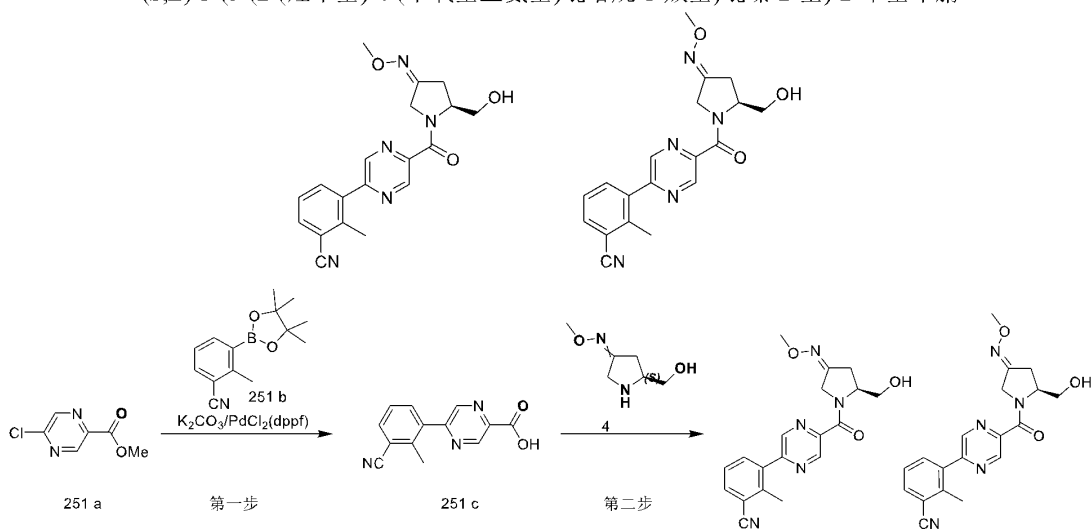
A0250: MS *m/z* (ESI): 398.2 [M+1]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71-7.66 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 3.94-3.68 (m, 5H), 3.22 (d, *J* = 34.4 Hz, 1H), 2.97-2.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

实施例 A0251&A0252

(*S,Z*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯腈



第一步

5-(3-氰基-2-甲基苯基)吡嗪-2-羧酸 251c

把原料 251a(500 mg, 2.90 mmol) 和 251b(0.85 g, 3.48 mmol) 溶解在 1,4 二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中, 然后加入二氯[1,1-双(二叔丁基膦基)二茂铁]钯(II)(189.01 mg, 0.29 mmol) 和碳酸钾(1.20 g, 8.7 mmol)。置换氮气之后, 该反应在 100 度条件下反应 5 小时。然后用乙酸乙酯萃取反应液, 收集水相, 水相用 1M 的 HCl 调节 $pH=3$, 再用乙酸乙酯萃取水相, 有机相收集之后用饱和食盐水洗涤两次。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到产物 251c (330 mg, 收率: 47.61%)。

MS m/z (ESI): 240 $[M+1]^+$ 。

第二步

(*S,Z*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯腈

(*S,E*)-3-(5-(2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯腈

把原料 251c(150 mg, 0.63 mmol) 溶解在二氯甲烷(2 mL)中, 然后加入亚硫酰氯(1.5 mL, 20.68 mmol), 然后该反应在 40 度条件下反应 2 小时。反应结束后浓缩反应液获得粗产品。然后把另一原料 4 (0.14 g, 0.95 mmol) 溶解在四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入饱和的碳酸氢钠 (0.37 g, 4.41 mmol) 的水(2 mL)溶液中, 反应十分钟后, 把做好的酰氯滴加到反应液中, 然后该反应在室温条件下反应 2 小时。然后加入水。用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 有机相再用食盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶 Prep-TLC(EA:PE=3:1)分离纯化得到小极性异构体 A0251($R_f=0.25$)和大极性异构体 A0252($R_f=0.2$)。再分别通过 HPLC 制备纯化冻干得到极性大产物 A0252(45.24 mg, 收率: 19.08%)和极性

小产物 A0251(35.16 mg, 收率: 15.08%)。

A0251: MS m/z (ESI): 366.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.30 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.96 – 3.66 (m, 5H), 2.93-2.67 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

A0252: MS m/z (ESI): 366.2 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.32 – 9.26 (m, 1H), 8.77 – 8.60 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.07 – 4.75 (m, 2H), 4.01 – 3.64 (m, 5H), 3.28 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.93-2.67 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

生物测试例

测试例一、本发明化合物在稳定表达 OTR 细胞中对 Ca^{2+} 流动能力影响的测定

试验目的:

测量本发明化合物对 OTR/HEK293 稳转细胞株所表达 OTR 活性的拮抗作用。

试剂耗材:

DMEM 培养基 (Invitrogen, 11965)

F12 培养基 (Invitrogen, 11765)

胎牛血清 (Excell, FSP500)

Geneticin (Invitrogen, 10131)

Penicillin/Streptomycin (Invitrogen, SV30010)

Fluo-4 Direct 试剂盒 (Invitrogen, F10471)

384 孔细胞板 (Greiner, 781090)

384 孔化合物板 (Greiner, 781280)

试验仪器:

FLIPR 仪器 (Molecular Device)

EHCO 仪器 (Labcyte)

细胞计数仪 (Beckman, Vi-cell XR)

试验方法:

1. 细胞准备:

对于培养的细胞, 用预热的 DPBS 洗两遍, 加入适量胰酶 37°C 消化 1 分钟, 再加入适量培养基终止消化; 细胞于 1000 转, 离心 5 分钟; 轻轻弃去上清, 不要碰到底部细胞块。用培养基重悬细胞, 取出 1 mL

用 Vi-CELL™ 计数并测定活力；用培养基将细胞稀释至 1×10^6 细胞/mL (20000 细胞/20 μ L) 种于 384 孔细胞板中，37°C，5% CO₂ 培养 16-20h。

2. 试剂准备：

配制 250 mM Probenecid 溶液：按照试剂盒操作说明，在 77 mg probenecid 中加入 1 mL FLIPR 缓冲盐溶液，现用现配；Fluo-4 Direct™ (2 $\times$, 8 μ M) 加样缓冲液配制：按照试剂盒操作说明，提前将试验所需用量的 Fluo-4 Direct™ 取出融化，每管加入 10 mL FLIPR 缓冲盐溶液和 0.2 mL 250 mM Probenecid 溶液，避光振荡涡旋 >5 分钟，现用现配。

3. 化合物检测：

激动剂参照化合物板制备：将激动剂用 ECHO 进行 3 倍 10 个点的稀释，用 ECHO 转移 750 nL 至相应化合物板。

参照和待测化合物板制备：对于受试化合物，用 ECHO 3 倍稀释为 10 个点，转移 900 nL 至相应化合物板。对于参照化合物，用试验用缓冲盐溶液 3 倍稀释 10 个点，转移 30 μ L 至化合物板；

加 30 μ L 试验用缓冲盐溶液至相应的化合物板，1000 转离心 1 分钟；

将前一天准备好的细胞板从培养箱中取出，每孔加入 20 μ L 2 $\times$ Fluo-4 Direct™ 缓冲液，总体积是 40 μ L。

5% CO₂，37°C 培养箱孵育 50 分钟，室温放置 10 分钟。

将化合物板、细胞板和枪头放入仪器。

对于激动剂参照化合物板：运行 FLIPR 仪器软件，按照设定程序，添加 10 μ L 既定浓度的激动剂参照化合物到细胞板中，读取荧光信号。读数后，将数据导出，计算每个细胞系的 EC₈₀，准备 6 $\times$ EC₈₀ 浓度的激动剂。

对于化合物板：运行 FLIPR 仪器软件，按照设定程序，添加 10 μ L 既定浓度的检测化合物及参照化合物到细胞板中，读取荧光信号。再添加 10 μ L 6 $\times$ EC₈₀ 浓度的参照化合物激动剂到细胞板中，读取荧光信号。对于化合物的拮抗剂检测，通过软件中“Max-Min”，“Read 1 to Maximum allowed”方法导出数据，使用 Prism 拟合数据。

测试例二、本发明化合物在稳定表达 V1aR 细胞中对 Ca²⁺流动能力影响的测定

试验目的：

测量本发明化合物对 V1a-CHO 稳转细胞株所表达 V1aR 活性的拮抗作用。

试剂耗材：

F-12 (Hyclone, SH30026.01)

FLIPR CALCIUM 6 ASSAY KIT (Molecular Device, R8191)

Fetal Bovine Serum (FBS) (AusGeneX, FBS500-S)
Hygromycin B (Solarbio, H8080-1g)
DMSO (Sigma, D4540)
HBSS (Gibco 14025-092)
Probenecid (MCE, HY-BO545)
0.36mL 96 Round V-bottom Deep Well Plates for Laboratory (碧傲森 P-0.36-BSA-96)
384 孔锥形底聚丙烯板 (Nunc, 264573)
Corning® 384-well Flat Clear Bottom Black Polystyrene TC-treated Microplates (Corning 3764)

试验仪器:

生物安全柜 (ECSO, AC2-6S1-TC)
二氧化碳细胞培养箱 (ECSO, CCI-170B-8)
倒置显微镜 (Olympus , CKX53)
微孔板低速离心机 (湘智, TD5B)
FLIPR® Penta (Molecul Device, 5.0)

试验方法:

1. 细胞铺板: 消化收集 V1a-CHO 细胞, 经重悬计数后接种至 384 孔细胞板, 接种密度为: 1.2×10^4 cells/25 μ L/well。然后将细胞板置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱培养约 16-20 h;
2. 第二天: 准备 Assay Buffer 后, 冻融 20 $\times$ Component A 至室温, 用 Assay buffer 将其稀释至 1 $\times$ loading buffer, 置于室温备用;
3. 将细胞板中培养基去除, 迅速向每孔中加入 40 μ L 1 $\times$ loading buffer, 离心后将细胞板置于 37°C 条件下避光孵育 120 分钟;
4. 配制梯度稀释阳性化合物、梯度稀释待测化合物和激动剂工作液, 梯度稀释阳性化合物/梯度稀释待测化合物与激动剂 1:1 混合后, 转移 20 μ L/孔至 384 孔化合物 source 板内;
5. 将细胞板、激动剂 source 板及枪头放至 FLIPR 仪器相应位置, 利用 FLIPR Tetra 将步骤 4 中稀释好的 10 μ L 激动剂加入各试验孔中, 并在 515 nm-575 nm 波长下收集数据。
6. 通过信号值与化合物浓度作图, 用 GraphPad Prism 软件非线性回归方法进行曲线拟合及 IC₅₀ 计算。

测试例一和二的试验结果:

实施例编号	OTR IC ₅₀ (nM)	V1aR IC ₅₀ (nM)	实施例编号	OTR IC ₅₀ (nM)	V1aR IC ₅₀ (nM)
Nolasiban	70.96	389	C0003	2331	-
C0021	74.03	862	C0004	628.3	-

C0035	81.24	661	C0005	1793	-
C0036	32.14	790	C0006	1736	-
C0038	13.45	1369	C0007	533.9	-
C0041	49.31	1754	C0008	1008	-
C0044	78.48	5514	C0009	860.2	-
C0045	16.03	3498	C0013	853	-
C0046	22.13	1850	C0015	887.5	-
C0047	11.20	2399	C0017	140.5	-
A0061	99.76	2392	C0018	545.4	-
C0056	10.17	2760	C0030	1825	-
C0058	17.69	2249	C0033	1900	-
C0060	17.91	3208	C0039	295.2	-
C0062	10.61	2742	C0057	82.93	-
C0064	11.00	584	C0051	114.7	-
C0066	72.88	2157	C0071	236.9	-
A0134	13.12	5821	C0073	42.23	5026
C0067	12.99	223	C0075	46.81	20028
A0041	575.2	-	C0077	672.7	-
A0066	197.2	-	C0079	27.73	930.2
A0083	538.8	-	C0081	129.2	-
A0086	237.2	-	C0083	11.13	2921
A0087	1080	-	C0085	161.2	-
A0112	815.3	-	C0087	176.2	-
A0130	646.7	-	C0091	279.5	-
A0131	171.9	-	C0093	1145	-
A0215	58.75	11180	C0095	1255	-
A0137	152.9	-	C0097	815.4	-
A0144	1112	-	C0098	55.89	13182
A0147	23.5	-	C0099	17.52	5285
A0148	34.35	732.4	C0103	1485	-

A0149	17.12	-	C0109	367.1	-
A0153	484.6	-	C0110	98.11	-
A0157	119	6742	C0111	12.58	2351
A0158	1522	-	C0112	7.515	602.4
A0162	31.52	587.4	C0113	55.32	1559
A0163	202.4	-	C0118	32.93	1140
A0167	49.75	1481	C0123	16.14	9057
A0173	36.05	8769	C0127	102.2	-
A0179	165.3	-	C0132	11.43	8371
A0183	1484	-	C0133	8.189	2350
A0188	43.86	-	C0146	228.3	-
A0190	1508	-	A0222	111.8	-
A0191	16.82	1021	A0249	3065	-
A0197	402.6	-	C0162	8.349	747.2
A0198	967.5	-	A0229	122.3	-
A0203	20.77	1358	A0232	393.7	-
A0204	155.8	-	A0233	48.32	-
A0212	384.5	-	A0216	198.2	-
A0225	483	-	A0251	363.2	-
A0226	1046	-	C0135	39.3	3907
A0228	431.7	-	C0137	7.435	-
A0247	25.05	-	C0139	40.55	-
C0163	71.97	-	C0142	2940	-
A0248	57.76	-	C0144	59.87	-
A0234	241.7	-	C0164	20.59	1870
A0235	23.16	1357	C0148	157.7	-
A0240	17.32	-	C0150	7.067	4049
A0241	20.26	6132	C0152	6.629	9805
A0242	10.78	1551	C0154	5.315	1609
A0243	34.07	7363	C0156	73.62	-

A0244	42.77	-	C0158	17.19	519.8
A0245	58.11	-	C0160	21.85	529.1
A0246	24.11	1851			

- 表示未测定

试验结论：

从表中数据可以看出，本发明实施例化合物对 OTR 均表现出拮抗作用。针对部分实施例化合物同时测试了 OTR 和 V1aR 活性，它们对 OTR 表现出较强的拮抗作用，对 V1aR 的拮抗作用较弱，说明对 OTR 具有明显的选择性。

测试例三：SD 大鼠药代动力学测定

研究目的：

本研究受试动物选用雌性 SD 大鼠，应用 LC/MS/MS 法定量测定大鼠静脉注射（2 mg/kg）或口服（5 mg/kg）给予受试化合物不同时间点血浆中的药物浓度，以评价受试药物在大鼠体内的药代动力学特征。

实验方案

试验药品

本发明实施例化合物，自制。

试验动物

SD 大鼠（雌性，180-220g，6~8 周龄，北京维通利华，动物生产许可证号 SCXK（京）2021-0006）。

制剂处方

静脉给药溶媒：5% DMSO + 10% Solutol + 85% Saline。

口服给药溶媒：5% DMSO + 95% PEG400。

试验操作

将受试化合物的澄清或悬浮溶液经尾静脉注射到 SD 大鼠体内（过夜禁食），或经口灌胃给予到 SD 大鼠体内（过夜禁食）。于静脉注射给药 0h（给药前）和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24h 从颈静脉穿刺采血 0.25 mL，置于添加了肝素钠的抗凝管中，在 4℃，将混合物充分涡旋混合并在 6000rpm 下离心 3 分钟；口服灌胃给药于 0h（给药前）和给药后 0.083, 0.25, 1, 2, 4, 6, 8, 24h 从颈静脉穿刺采血，置于添加了肝素钠的抗凝管中，将混合物充分涡旋混合并以 6000rpm 离心 3 分钟。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 Phoenix WinNonlin8.2.0 药动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果

SD 大鼠药代试验结果见下表所示：

实施例	给药方式	曲线面积 AUC _{0-t} (h*ng/mL)	半衰期 T _{1/2} (h)	清除率 Cl(mL/kg/min)
Nolasiban	IV (2 mpk)	3051	2.8	11.1
	PO (5 mpk)	7705	2.71	-
C0058	IV (2 mpk)	4638	3	7.4
	PO (5 mpk)	11426	3.11	-
A0203	IV (2 mpk)	7156	5.23	4.66
	PO (5 mpk)	16035	5.97	-

- 表示未测定

试验结论

从试验结果可看出，本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC、半衰期 T_{1/2} 和清除率 Cl 都表现良好。

测试例四：SD 大鼠血-脑分布测定

研究目的：

本研究受试动物选用雌性 SD 大鼠，应用 LC/MS/MS 法定量测定大鼠口服（5 mg/kg 或 10 mg/kg）给予受试化合物三个不同时间点（0.5h, 2h, 4h 或 6h）血浆和脑组织中的药物浓度，以评价受试药物在大鼠体内的药代动力学特征。

实验方案

试验药品

本发明实施例化合物，自制。

试验动物

SD 大鼠（雌性，180-220g，6~8 周龄，北京维通利华，动物生产许可证号 SCXK（京）2021-0006）。

制剂处方

口服给药溶媒：5% DMSO + 95% PEG400 或者(50%Labrasol+50%Water)混合液。

试验操作

将受试化合物的澄清或悬浮溶液经口灌胃给予到 SD 大鼠体内（过夜禁食）。于经口灌胃给药给 0 h（给药前）和给药后 0.5 h, 2 h, 4 h 或 6 h 从颈静脉穿刺采血 0.25 mL，置于添加了肝素钠的抗凝管中。血液样本采集后置于湿冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆，分离后的血浆放入-80℃冰箱冻存。采集完血液后，

动物颈椎脱臼致死，解剖取整个脑组织，采集的脑组织先用生理盐水润洗，再用吸水纸擦干，然后放入-80℃冰箱冻存。分析前从-80℃冰箱中取出脑组织样品和血浆样品，待脑组织样品其完全解冻后称取一定量的脑组织，加入50%甲醇/水，匀浆。采用LC-MS/MS法测定血浆和脑组织药物浓度，使用Phoenix WinNonlin8.2.0药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果

SD大鼠药代试验结果见下表所示：

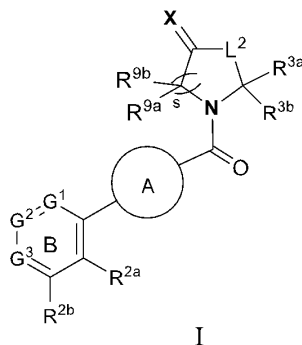
实施例	给药剂量	血浆曲线面积 AUC _{0-t} (h*ng/mL)	大脑组织曲线面积 AUC _{0-t} (h*ng/g)	大脑/血浆暴露 量比值
Nolasiban	10 mg/kg	5695	18727	3.29
C0058	5 mg/kg	3516	1109	0.32
C0099	5 mg/kg	1455	150	0.10
C0112	5 mg/kg	1566	818	0.52
C0152	5 mg/kg	2051	169	0.08
A0203	5 mg/kg	6666	2579	0.39

试验结论

从试验结果可看出，本发明实施例化合物在口服给药后表现出低水平的脑组织药物浓度和较低的脑组织分布比例，对大脑中OTR拮抗所产生的脱靶效应风险较低。

权利要求书

1. 一种式 I 所示化合物:



或其同位素衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐；

其中, X 为 N-OR¹;

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a}、-S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b})、-Si(R^{5a})₃、-Si(R^{5a})₂(OR^{5b})、-OSi(R^{5a})₃、-Si(R^{5a})(OR^{5b})₂、-OP(O)(OR^{5a})(OR^{5b})、-P(O)(OR^{5a})(OR^{5b})、-OP(O)(OR^{5a})(R^{5b})、-P(O)(OR^{5a})(R^{5b})或-P(O)(R^{5a})(R^{5b})；

R^{3a}为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、苯基、5-6元杂芳基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烯基或-L¹-R^{3c};

R^{3b} 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 $-L^1-R^{3c}$ 、 $-C(O)OR^{3d}$ 、 $-C(O)N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 $-S(O)_2R^{3d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 $-P(O)(OR^{3d})(OR^{3c})$ 、 $-P(O)(OR^{3d})(R^{3c})$ 、 $-P(O)(R^{3d})(R^{3c})$ 、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环；其中，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和卤代 C_{2-6} 炔基的一个或多个取代基取代；

或者, R^{3a}和R^{3b}, 连同连接它们的碳原子, 一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基或3-8元杂环烯基, 所述C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基和3-8元杂环烯基任选被独立选自卤素、羟

基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤代C₂₋₆炔基的一个或多个取代基取代；

每个L¹独立地为-[C(R^a)(R^b)]_n-；其中，n为1、2或3；每个R^a和R^b各自独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环烷基；或者，R^a和R^b，连同连接它们的碳原子，一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环烷基；其中，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤代C₂₋₆炔基的一个或多个取代基取代；

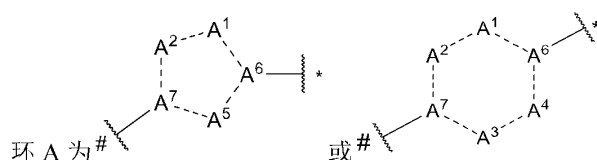
每个R^{3c}独立地为-OR^{7a}、-SR^{7a}、-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)R^{7a}、-OC(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})、-N(R^{7c})C(O)R^{7a}、-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})、-S(O)₂R^{7a}、-N(R^{7c})S(O)₂R^{7a}、-S(O)₂N(R^{7a})(R^{7b})、-Si(R^{7a})₃、-Si(R^{7a})₂(OR^{7b})、-OSi(R^{7a})₃、-Si(R^{7a})(OR^{7b})₂、-OP(O)(OR^{7a})(OR^{7b})、-P(O)(OR^{7a})(OR^{7b})、-OP(O)(OR^{7a})(R^{7b})、-P(O)(OR^{7a})(R^{7b})或-P(O)(R^{7a})(R^{7b})；

L²为-[C(R^{10a})(R^{10b})]_t-，其中一个C(R^{10a})(R^{10b})部分任选被-O-或-N(R^{10a})-代替；

s为1且t为1；或者，s为2且t为1；或者，s为1且t为2；

R^{9a}和R^{9b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或卤代C₂₋₆炔基；或者，R^{9a}和R^{9b}，连同连接它们的原子，一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基或3-8元杂环烯基；或者，R^{9a}和R^{3a}相互连接形成-CH₂-或-CH₂CH₂-；

R^{10a}和R^{10b}各自独立地为氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或卤代C₂₋₆炔基；或者，R^{10a}和R^{10b}，连同连接它们的碳原子，一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基或3-8元杂环烯基；或者，R^{10a}和R^{3a}，连同连接它们的原子，一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基或3-8元杂环烯基；



，其中*端与式 I 中的羰基连接，#端与式 I 中的

的环 B 连接；每个----键独立地为单键或双键；

每个A¹独立地为CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4a})或C(R^{4a})；

每个A²独立地为CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b})或C(R^{4b})；

A³为CH、C(O)、N、N(R^{4c})或C(R^{4c})；

每个A⁴独立地为CH、C(O)、N、N(R^{4d})或C(R^{4d})；

A⁵为CH、N、O、S、NH、C(R^{4d})或N(R^{4d})；

每个A⁶独立地为C或N；

每个 A⁷ 独立地为 C 或 N;

每个 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R^{8a}、-OC(O)R^{8a}、-C(O)OR^{8a}、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-N(R^{8c})C(O)R^{8a}、-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-S(O)₂R^{8a}、-N(R^{8c})S(O)₂R^{8a}、-S(O)₂N(R^{8a})(R^{8b})、-Si(R^{8a})₃、-Si(R^{8a})₂(OR^{8b})、-OSi(R^{8a})₃、-Si(R^{8a})(OR^{8b})₂、-OP(O)(OR^{8a})(OR^{8b})、-P(O)(OR^{8a})(OR^{8b})、-OP(O)(OR^{8a})(R^{8b})、-P(O)(OR^{8a})(R^{8b})或-P(O)(R^{8a})(R^{8b});

或者, R^{4a} 和 R^{4b}, 连同连接它们的原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和卤代 C₂₋₆ 炔基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G¹、G² 和 G³ 各自独立地为 N 或 C(R^{2c});

每个 R^{2a}、R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a}、-S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b})、-Si(R^{6a})₃、-Si(R^{6a})₂(OR^{6b})、-OSi(R^{6a})₃、-Si(R^{6a})(OR^{6b})₂、-OP(O)(OR^{6a})(OR^{6b})、-P(O)(OR^{6a})(OR^{6b})、-OP(O)(OR^{6a})(R^{6b})、-P(O)(OR^{6a})(R^{6b})或-P(O)(R^{6a})(R^{6b});

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c}, 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和卤代 C₂₋₆ 炔基的一个或多个取代基取代;

或者, R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成-(CH₂)_p-, p 为 2、3 或 4, 其中一或两个 CH₂ 部分任选被-O-或-NH-代替;

每个 R^{3d}、R^{3e}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环烯基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代

基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烯基、苯基和5-6元杂芳基的一个或多个取代基取代；

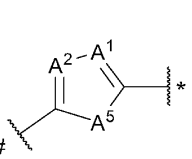
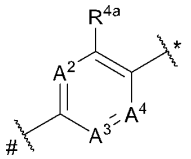
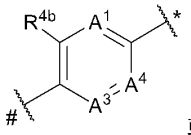
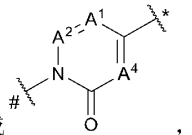
每个R^{5c}、R^{6c}、R^{7c}和R^{8c}各自独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或卤代C₂₋₆炔基；

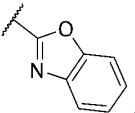
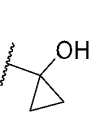
上述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为1、2、3或4个，每个杂原子独立地为N、O、S、Si、P和Se；

前提是满足以下条件(a)、(b)、(c)、(d)和(e)中的至少一个：

条件(a)：R^{2a}和R^{2b}均不为氢；且，当R^{2a}为C₁₋₆烷基、R^{3a}为氢且R^{3b}为除-L¹-R^{3c}以外的基团时，则R^{2b}不为C₁₋₆烷基；

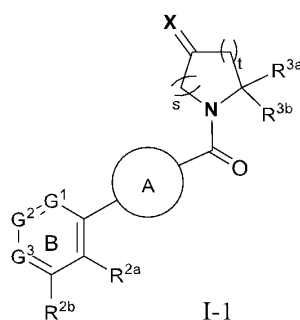
条件(b)：R^{3a}为C₁₋₆烷基或-L¹-R^{3c}且R^{3b}为-L¹-R^{3c}；或者，R^{3a}和R^{3b}，连同连接它们的碳原子，一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基或3-8元杂环烯基，所述C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烯基和3-8元杂环烯基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和卤代C₂₋₆炔基的一个或多个取代基取代；

条件(c)：R^{3a}为氢、C₁₋₆烷基或-L¹-R^{3c}；R^{3b}为-L¹-R^{3c}；环A为、、或，其中*端与式I中的羰基连接，#端与式I中的环B连接；且，R^{2a}不为氢；其中，每个A¹独立地为CH、N或C(R^{4a})；每个A²独立地为CH、N或C(R^{4b})；每个A³独立地为CH、N或C(R^{4c})；每个A⁴独立地为CH、N或C(R^{4d})；A⁵为O、S、NH或N(R^{4d})；

条件(d)：R^{3b}为-CH(C₁₋₆烷基)-OH、、、-CH₂NHC(O)CH₂OH或-CH₂OCH₂CH₂OH；

条件(e)：R^{9a}和R^{3a}相互连接形成-CH₂-或-CH₂CH₂-。

2. 如权利要求1所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有式I-I所示结构：



I-1

其中, s 为 1 且 t 为 1; 或者, s 为 2 且 t 为 1; 或者, s 为 1 且 t 为 2;

X 为 $N-OR^1$;

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

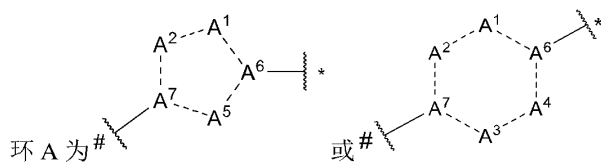
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $-C(O)OR^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5c})C(O)R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-S(O)_2R^{5a}$ 、 $-N(R^{5c})S(O)_2R^{5a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{5a})(R^{5b})$;

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$ 、 $-C(O)OR^{3d}$ 、 $-C(O)N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 $-S(O)_2R^{3d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3d})(R^{3c})$ 、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 L^1 独立地为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$; 其中, n 为 1、2 或 3; 每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基; 或者, R^a 和 R^b , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

每个 R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$;



; 其中*端与式 I 中的羰基连接, #端与式 I 中

的环 B 连接; 每个----键独立地为单键或双键;

每个 A^1 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、 $N(R^{4a})$ 或 $C(R^{4a})$;

每个 A^2 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b})或 C(R^{4b});

A^3 为 CH、C(O)、N、N(R^{4c})或 C(R^{4c});

每个 A^4 独立地为 CH、C(O)、N、N(R^{4d})或 C(R^{4d});

A^5 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d})或 N(R^{4d});

每个 A^6 独立地为 C 或 N;

每个 A^7 独立地为 C 或 N;

每个 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^{8a}$ 、 $-OC(O)R^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{8a}$ 、 $-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-N(R^{8c})C(O)R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-S(O)_2R^{8a}$ 、 $-N(R^{8c})S(O)_2R^{8a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{8a})(R^{8b})$;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} , 连同连接它们的原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

环 B 中, G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 N 或 C(R^{2c});

每个 R^{2c} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$;

每个 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-OC(O)R^{6a}$ 、 $-C(O)OR^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-N(R^{6c})C(O)R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-S(O)_2R^{6a}$ 、 $-N(R^{6c})S(O)_2R^{6a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{6a})(R^{6b})$;

或者, R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c} , 连同连接它们的碳原子, 一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代;

或者, R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成 $-(CH_2)_p-$, p 为 2、3 或 4, 其中一或两个 CH_2 部分任选被 $-O-$ 或 $-NH-$ 代替;

条件是, 当 R^{2a} 为 C_{1-6} 烷基, R^{3a} 为氢且 R^{3b} 为除 $-L^1-R^{3c}$ 以外的基团时, 则 R^{2b} 不为 C_{1-6} 烷基;

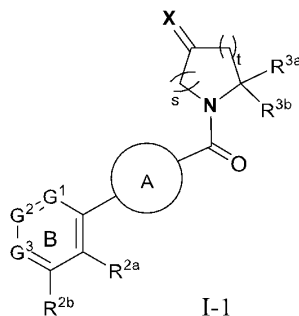
每个 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

6 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c}和 R^{8c}各自独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或 C₁₋₆羟烷基;

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, s 为 1 且 t 为 1; 或者, s 为 2 且 t 为 1; 或者, s 为 1 且 t 为 2;

X 为 N-OR¹;

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{1a} 取代;

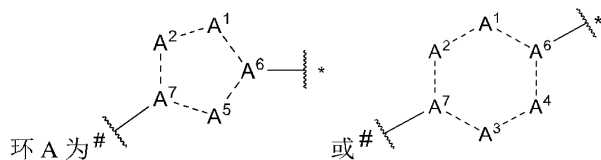
每个 R^{1a} 独立地为卤素、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{5a}、-SR^{5a}、-N(R^{5a})(R^{5b})、-C(O)R^{5a}、-OC(O)R^{5a}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-N(R^{5c})C(O)R^{5a}、-N(R^{5c})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})、-S(O)₂R^{5a}、-N(R^{5c})S(O)₂R^{5a} 或 -S(O)₂N(R^{5a})(R^{5b});

R^{3a} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 $-L^1-R^{3c}$;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$;

每个 L^1 独立地为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$ ；其中， n 为 1、2 或 3；每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；或者， R^a 和 R^b ，连同连接它们的碳原子，一起形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环烷基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-N(R^{7c})C(O)R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-S(O)_2R^{7a}$ 、 $-N(R^{7c})S(O)_2R^{7a}$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})(R^{7b})$;



；其中*端与式I中的羰基连接，#端与式I中

的环 B 连接；每个----键独立地为单键或双键；

每个 A¹ 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4a})或 C(R^{4a})；

每个 A² 独立地为 CH、C(O)、N、NH、O、S、N(R^{4b})或 C(R^{4b})；

A³ 为 CH、C(O)、N、N(R^{4c})或 C(R^{4c})；

每个 A⁴ 独立地为 CH、C(O)、N、N(R^{4d})或 C(R^{4d})；

A⁵ 为 CH、N、O、S、NH、C(R^{4d})或 N(R^{4d})；

每个 A⁶ 独立地为 C 或 N；

每个 A⁷ 独立地为 C 或 N；

每个 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R^{8a}、-OC(O)R^{8a}、-C(O)OR^{8a}、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-N(R^{8c})C(O)R^{8a}、-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-S(O)₂R^{8a}、-N(R^{8c})S(O)₂R^{8a} 或 -S(O)₂N(R^{8a})(R^{8b})；

或者，R^{4a} 和 R^{4b}，连同连接它们的原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代；

环 B 中，G¹、G² 和 G³ 各自独立地为 N 或 C(R^{2c})；

每个 R^{2c} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b})；

每个 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-N(R^{6c})C(O)R^{6a}、-N(R^{6c})C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-S(O)₂R^{6a}、-N(R^{6c})S(O)₂R^{6a} 或 -S(O)₂N(R^{6a})(R^{6b})；

或者，R^{2b} 和 R^{2a} 或 R^{2c}，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个取代基取代；

或者，R^{2a} 和 R^{4b} 相互连接形成-(CH₂)_p，p 为 2、3 或 4，其中一或两个 CH₂ 部分任选被-O-或-NH-代替；

每个 R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选与另外的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基形成稠环；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环

烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基的一个或多个取代基取代；

每个 R^{5c}、R^{6c}、R^{7c} 和 R^{8c} 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

上述杂环烷基和杂芳基中的杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 和 S。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，R^{2b} 为 C₁₋₆ 烷基、氰基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或卤素；优选甲基、氰基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或氯。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，R^{2a} 为卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；优选甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯或氰基。

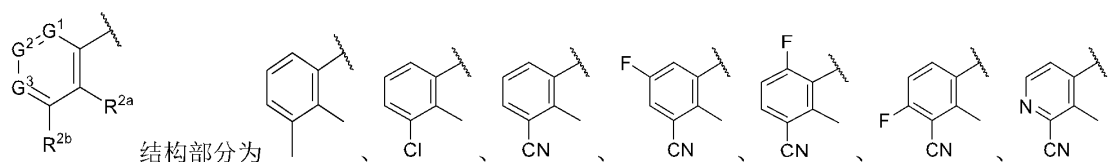
6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，R^{2b} 和 R^{2a}，连同连接它们的碳原子，一起形成 C₃₋₈ 环烷基，优选环戊基。

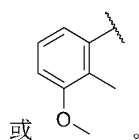
7. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，R^{2b} 和 R^{2a} 的定义为以下组合(i)-(x)中的任一组；

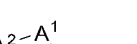
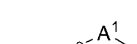
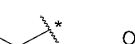
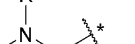
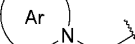
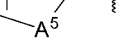
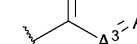
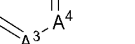
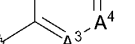
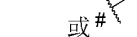
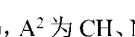
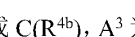
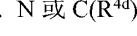
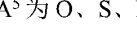
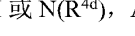
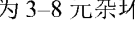
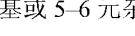
- (i) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为甲基；
- (ii) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为氯；
- (iii) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为氰基；
- (iv) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为二氟甲基；
- (v) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为三氟甲基；
- (vi) R^{2a} 为甲基；R^{2b} 为甲氧基；
- (vii) R^{2a} 为氯；R^{2b} 为氰基；
- (viii) R^{2a} 为氰基；R^{2b} 为甲基；
- (ix) R^{2a} 为二氟甲基；R^{2b} 为氰基；
- (x) R^{2a} 为三氟甲基；R^{2b} 为氰基。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，G¹ 为 CH 或 C(F)；G² 为 CH 或 C(F)；G³ 为 CH、C(F)、C(CN)或 N；优选 G¹ 为 CH；G² 为 CH；G³ 为 CH。

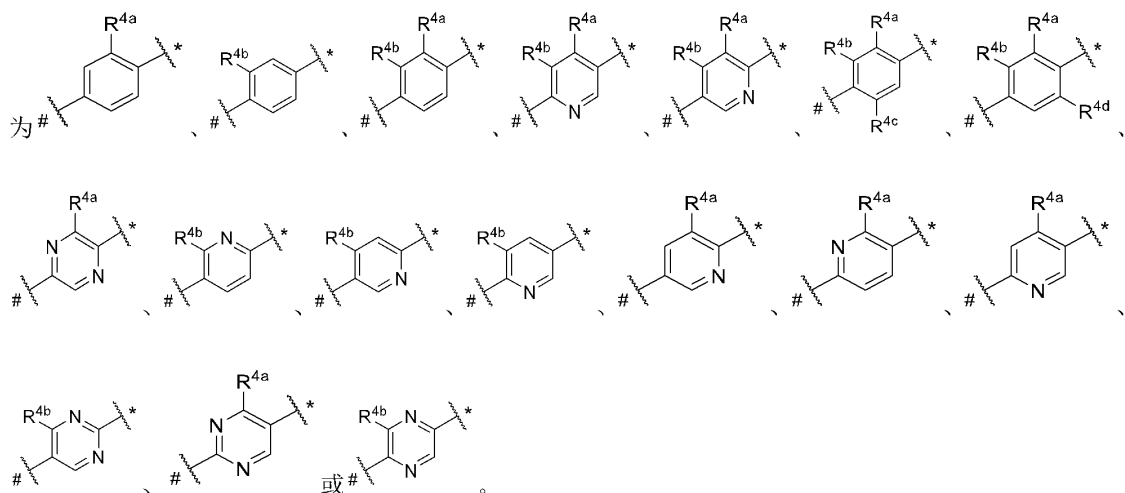
9. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，



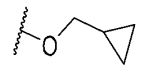
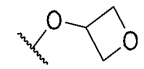
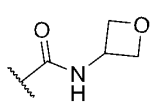
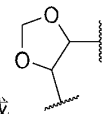
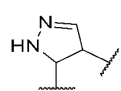
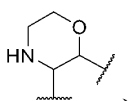
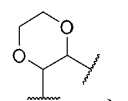
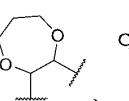
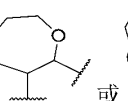
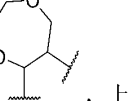


为 # 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, 环 A

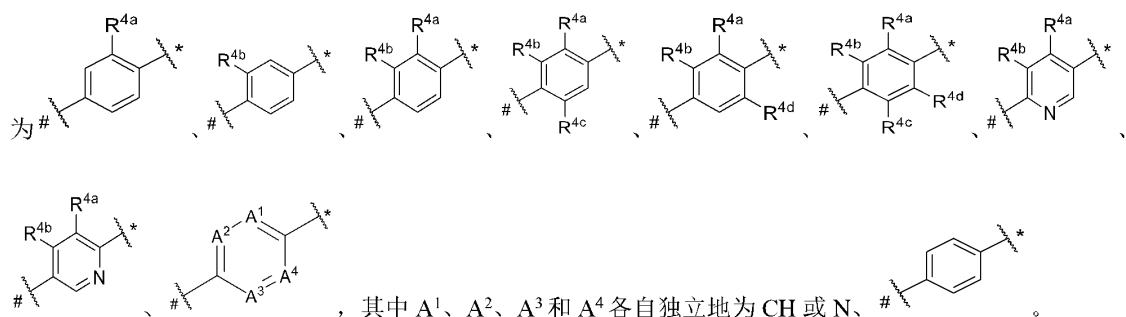


244

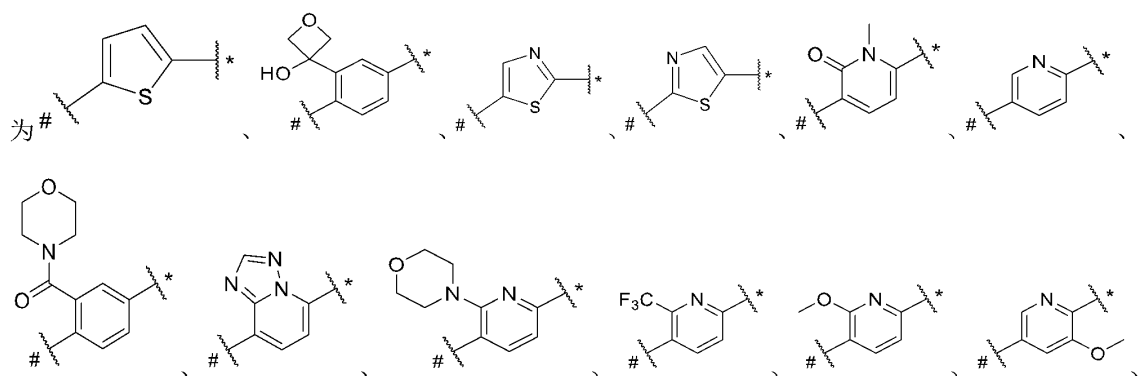
甲基、甲氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、、 或 ；或者 R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的碳原子一起形成 、、、、、、、 或 ，上述环任选被独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个取代基取代。

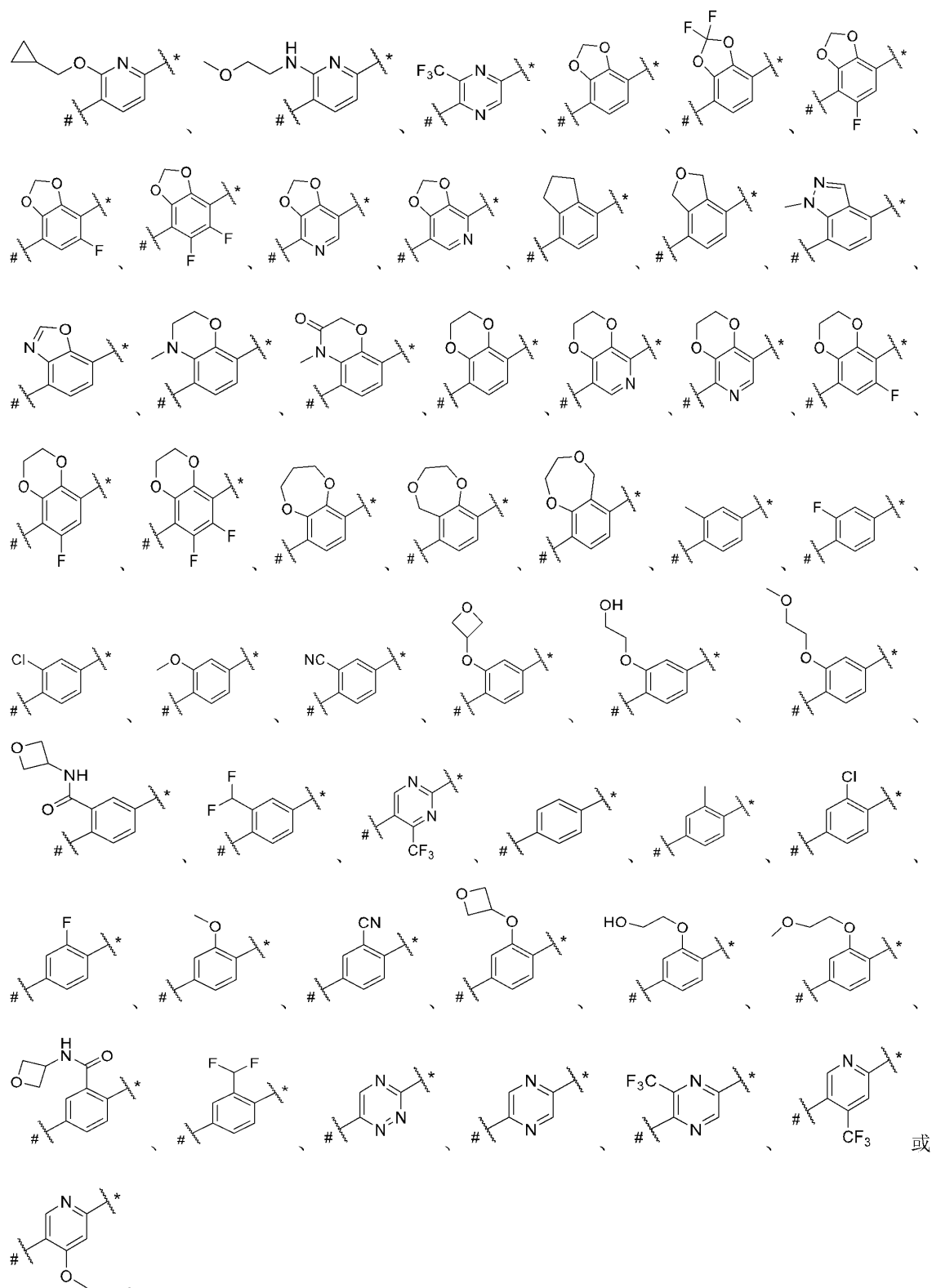
13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于， R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；优选 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地为氟、氯、甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基。

14. 如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A



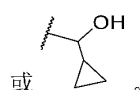
15. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A



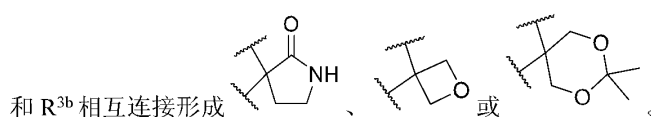


16. 如权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^{3a} 为氢或为 C_{1-6} 烷基。

17. 如权利要求 1-16 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$; L^1 为 $-[CH(R^a)]_n-$; 其中, n 为 1、2 或 3; R^{3c} 为 $-OH$; R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个羟基取代; 优选 R^{3b} 为 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$



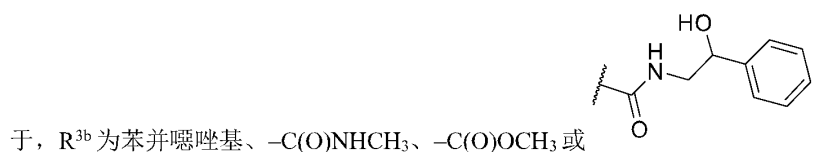
18. 如权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^{3a}



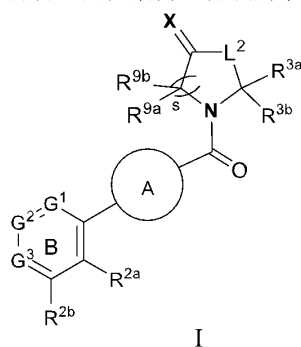
19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, s 为 1 且 t 为 1。

20. 如权利要求 1-19 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, R^1 为 C_{1-6} 烷基; 优选 R^1 为甲基。

21. 如权利要求 1、2 和 4-16 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在



22. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐,



其中, X 为 $N-OR^1$;

R^1 为 $-CH_3$;

R^{3a} 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{3b} 为 $-L^1-R^{3c}$;

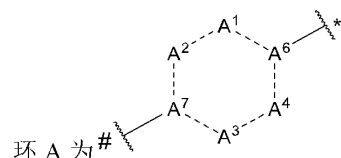
L^1 独立地为 $-[C(R^a)(R^b)]_n-$; 其中, n 为 1; 每个 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 $-CH_3$;

R^{3c} 独立地为 $-OR^{7a}$; 所述 R^{7a} 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

L^2 为 $-[C(R^{10a})(R^{10b})]_t-$;

s 为 1 且 t 为 1;

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为氢;



, 其中*端与式 I 中的羰基连接, #端与式 I 中的环 B 连接; 每个----键

独立地为单键或双键;

A^1 为 CH 或 $C(R^{4a})$;

A^2 为 CH 或 $C(R^{4b})$;

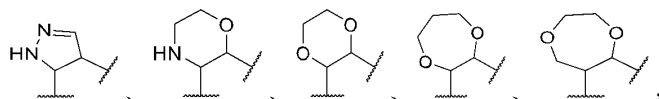
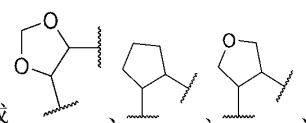
A^3 为 CH;

A^4 为 CH;

每个 A^6 独立地为 C 或 N;

每个 A^7 独立地为 C 或 N;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立的选自 H, 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 连同连接它们的原子一起形成

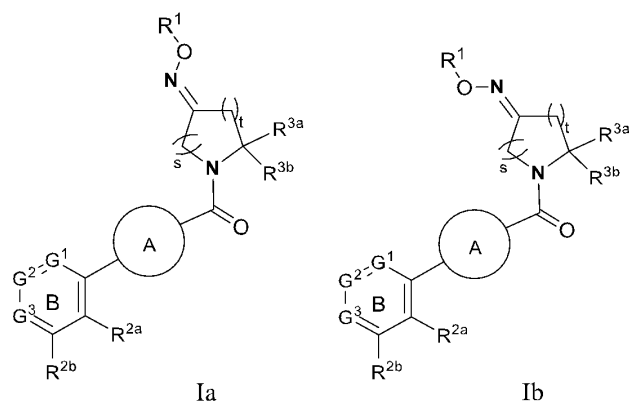


环 B 中, G^1 、 G^2 和 G^3 为 CH;

R^{2a} 为卤素或 $-CH_3$;

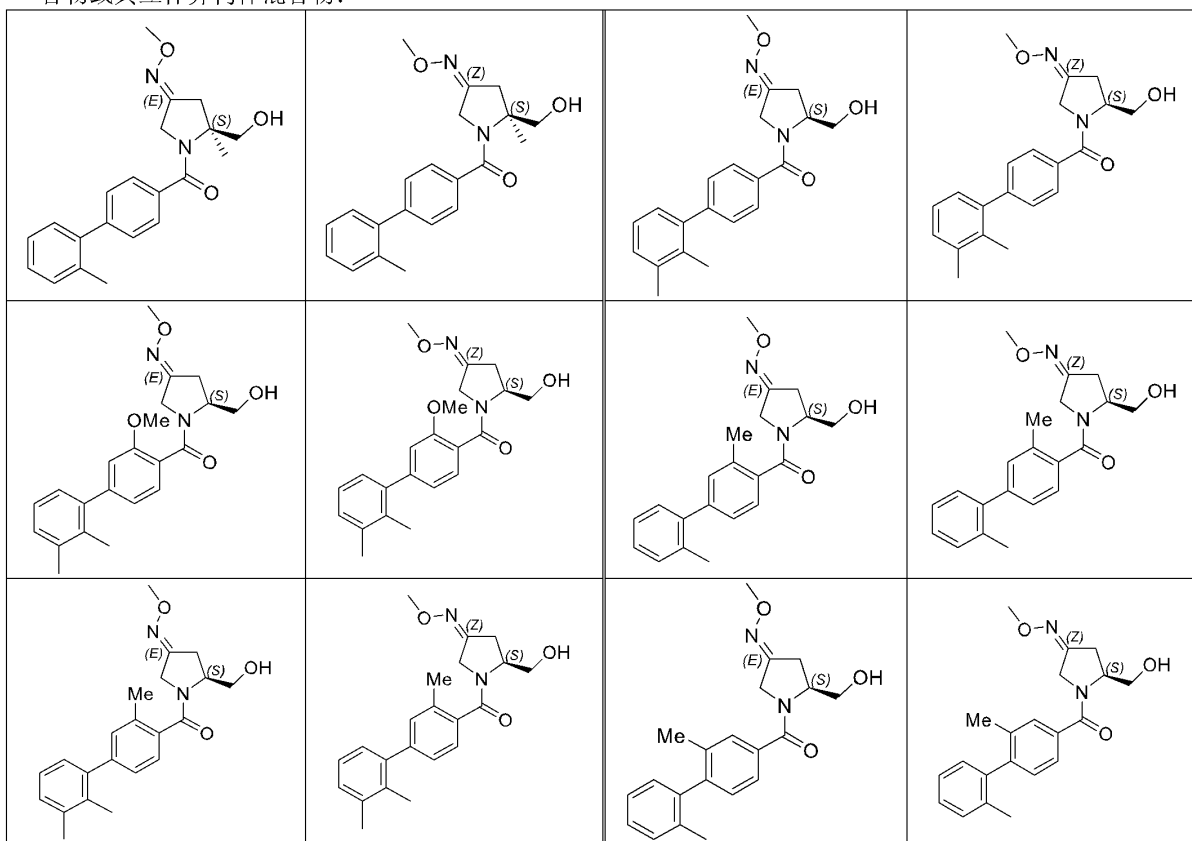
R^{2b} 为氰基。

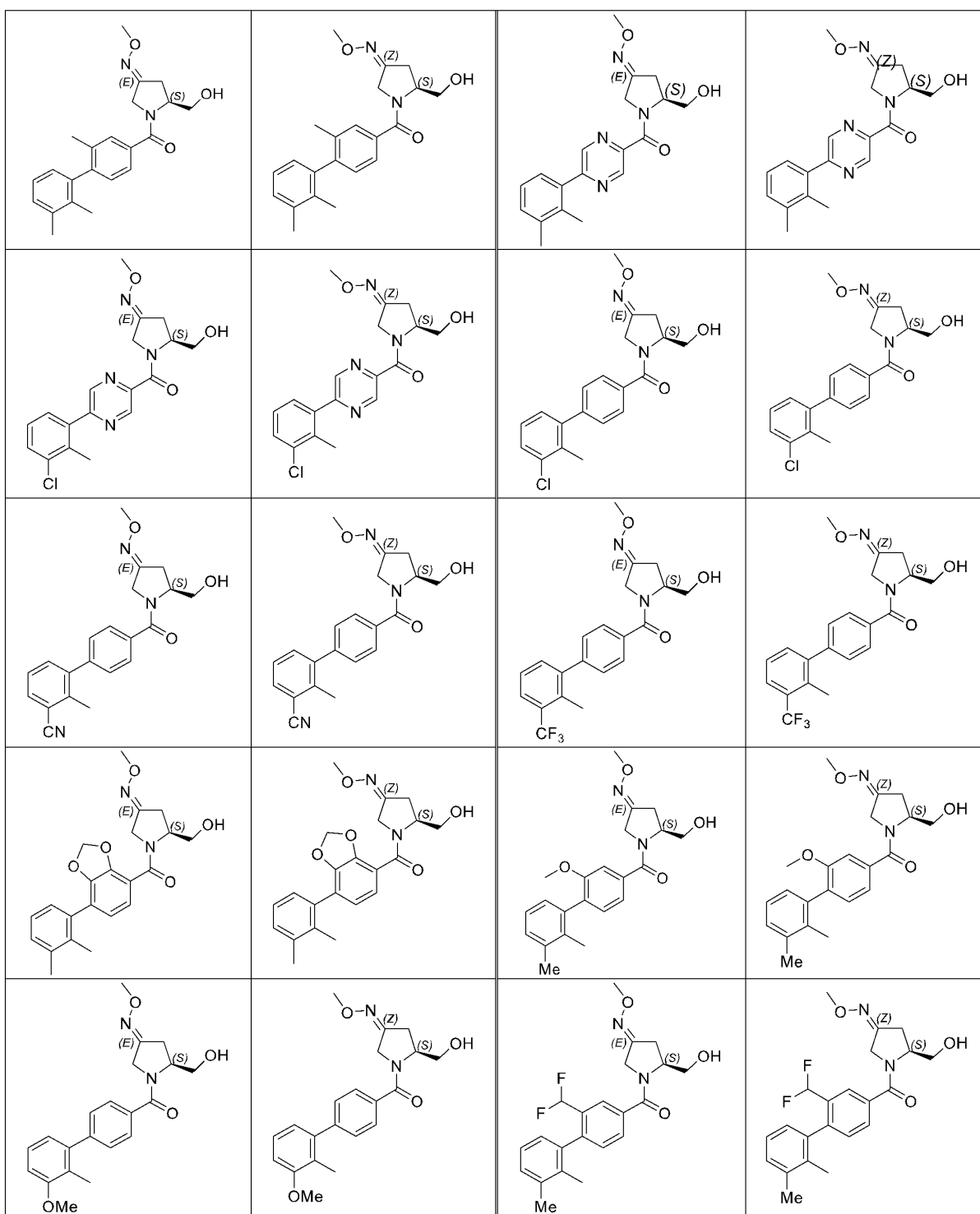
23. 如权利要求 1 所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物为下式 Ia 所示化合物、或其立体异构体式 Ib 所示化合物、或式 Ia 与式 Ib 的混合物:

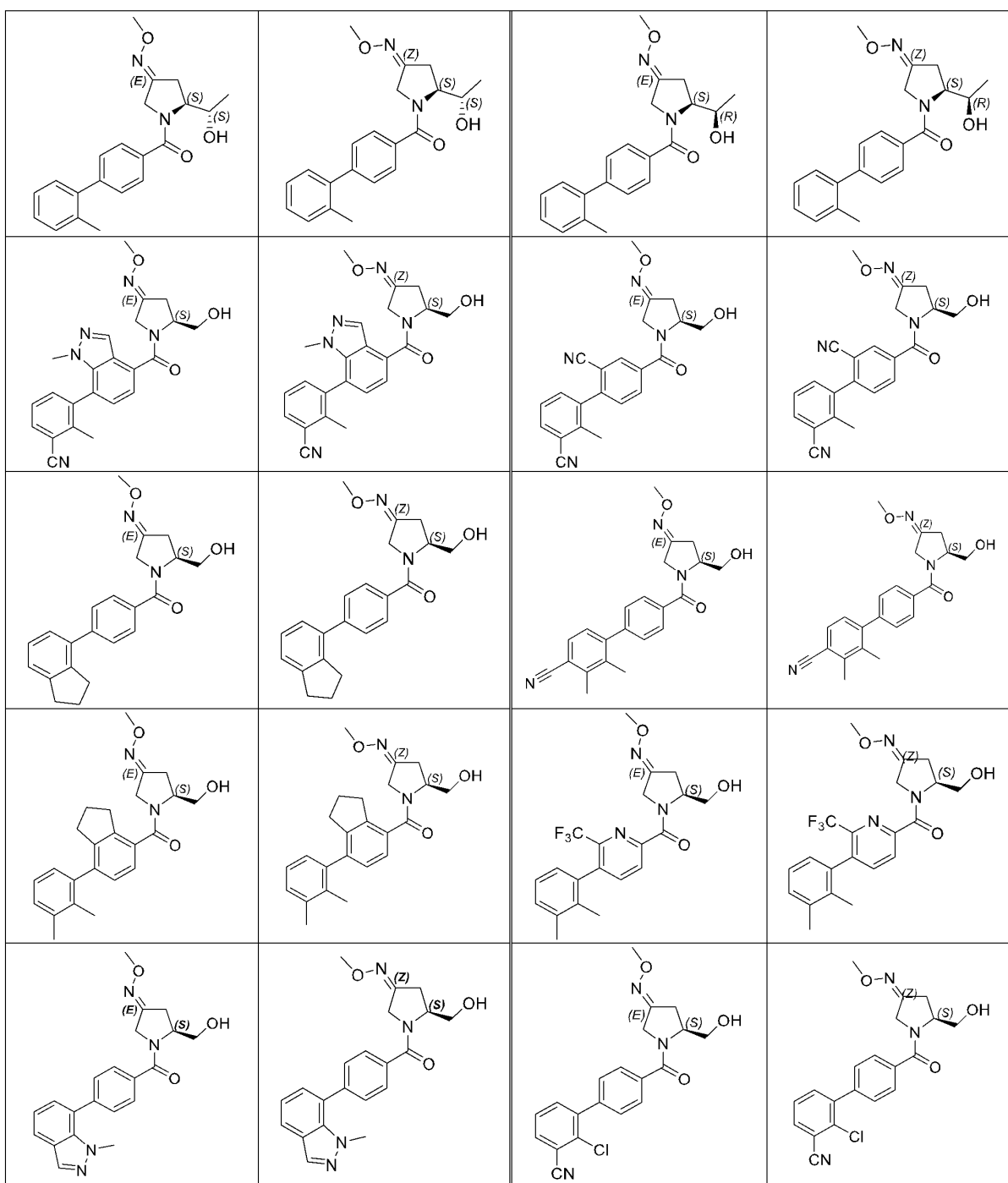


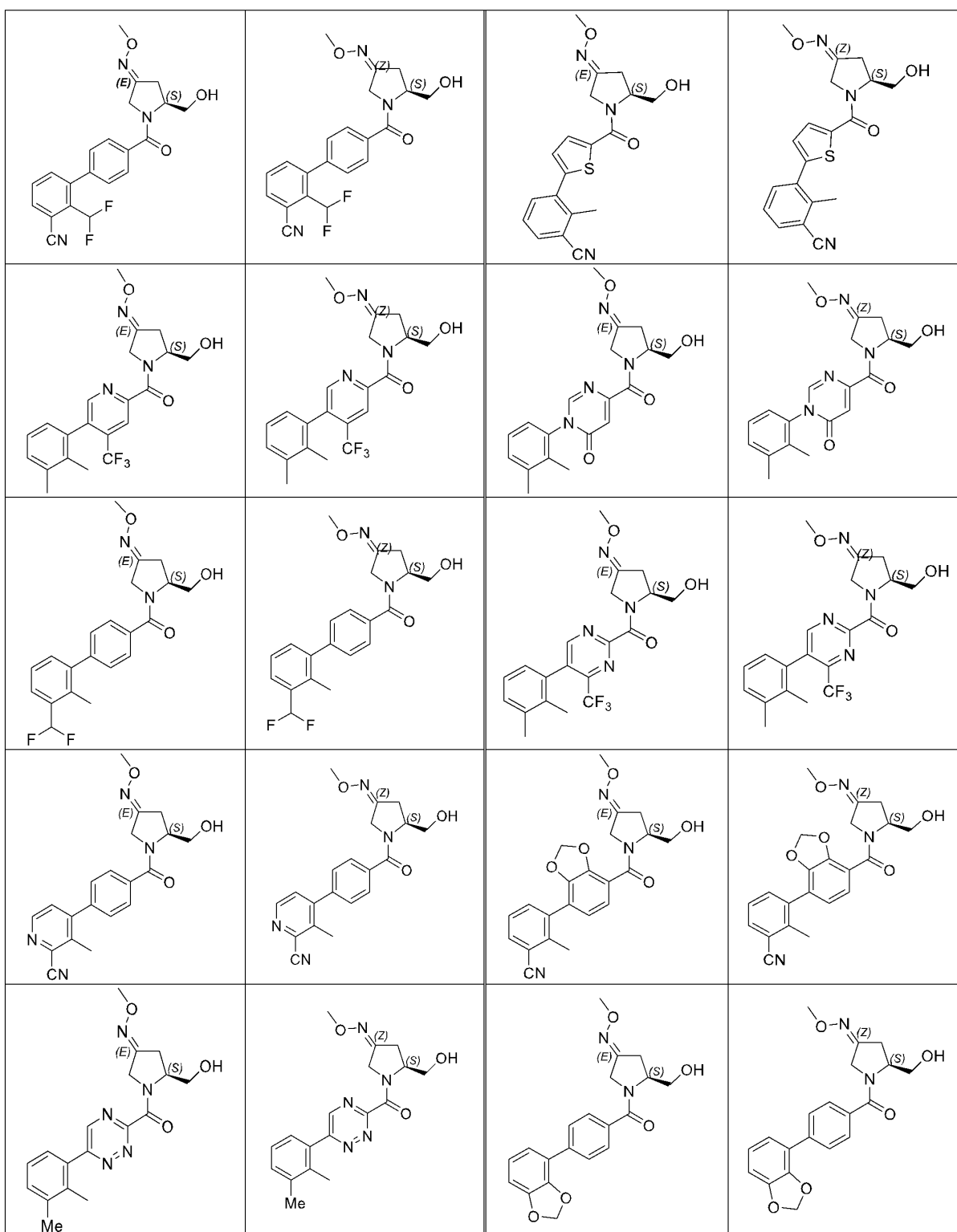
其中， R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 s 、 t 、 G^1 、 G^2 、 G^3 和环A的定义如权利要求1-22中任一所述。

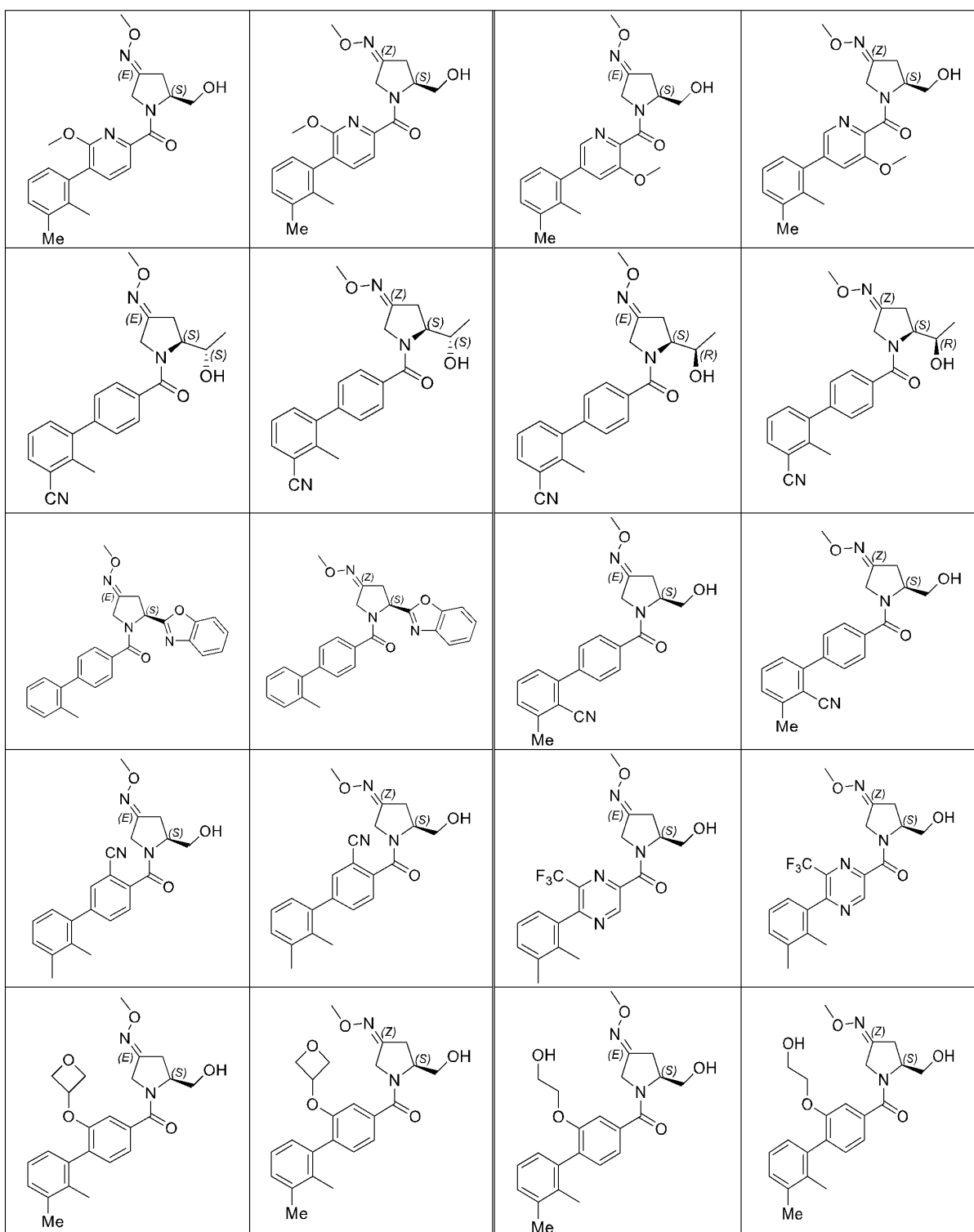
24. 一种化合物、其同位素衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐，其中所述化合物为以下任一化合物或其立体异构体混合物：

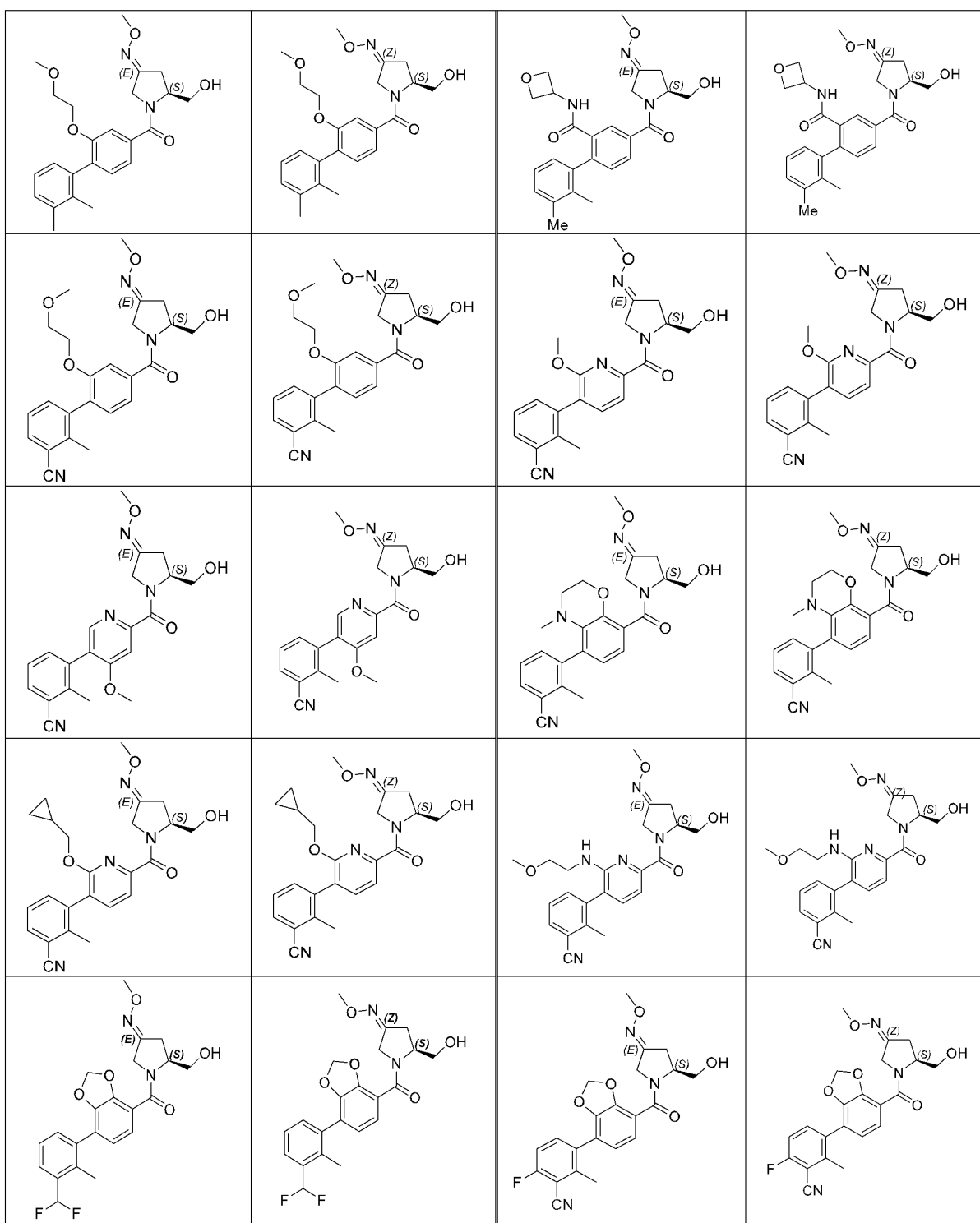


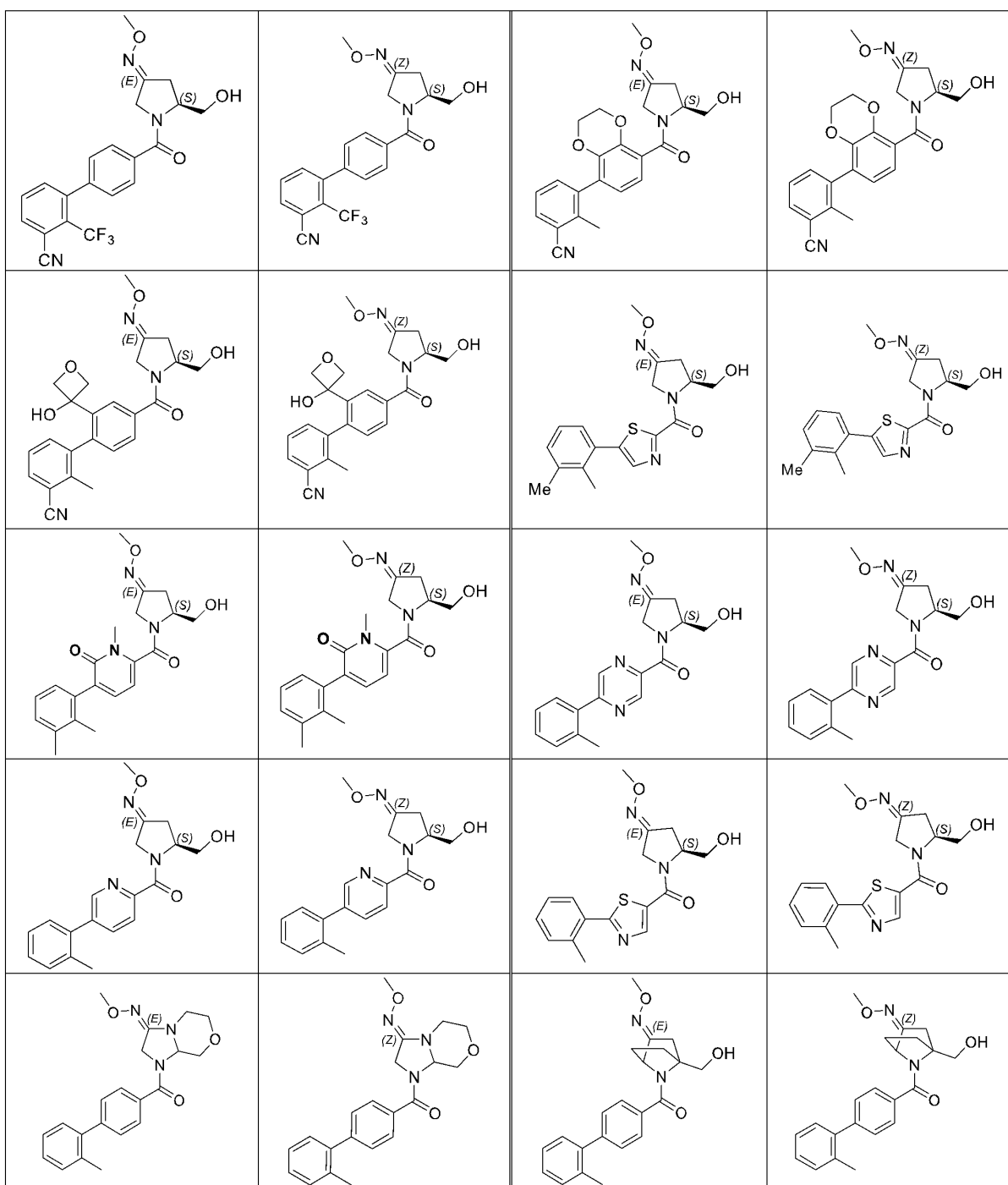


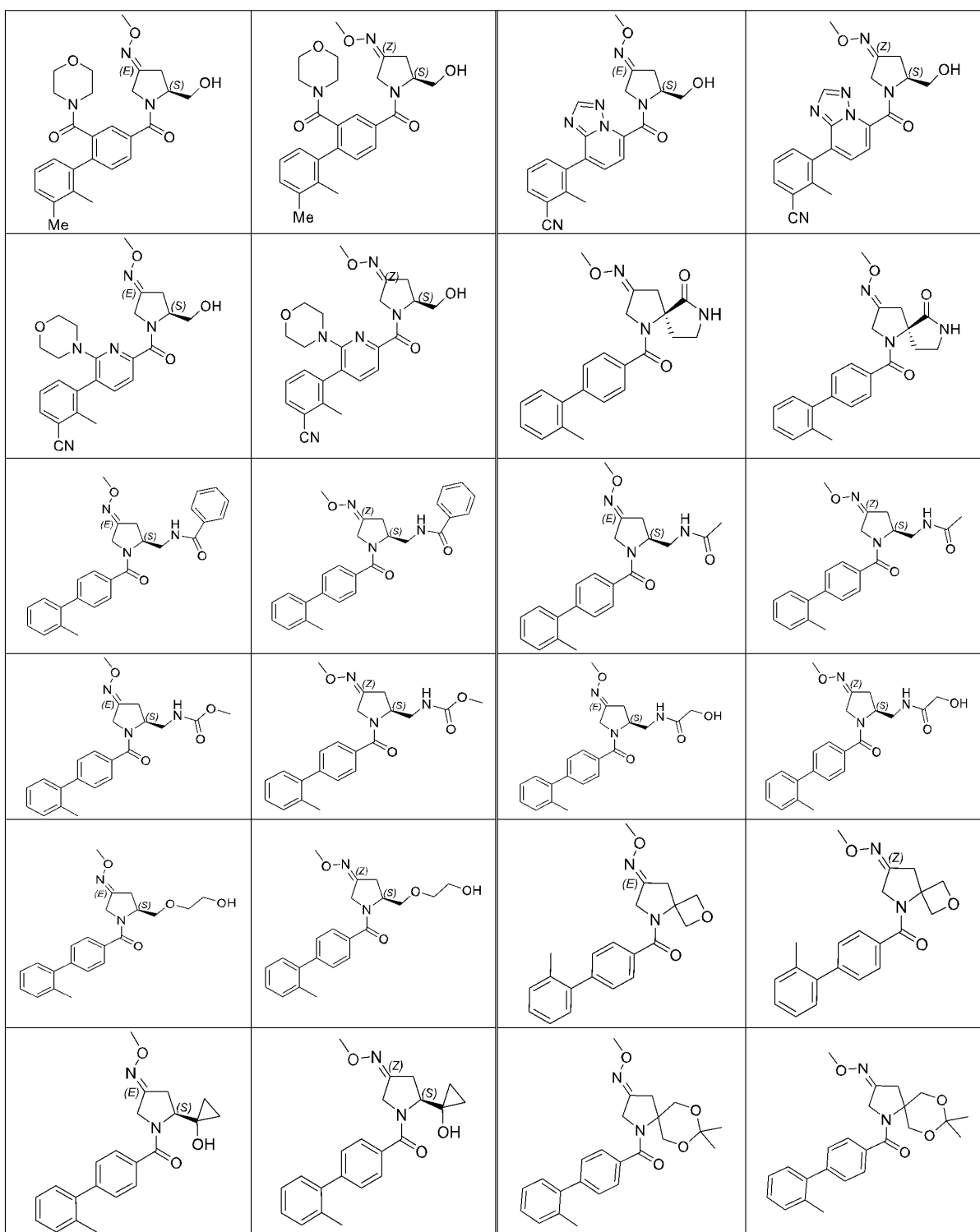


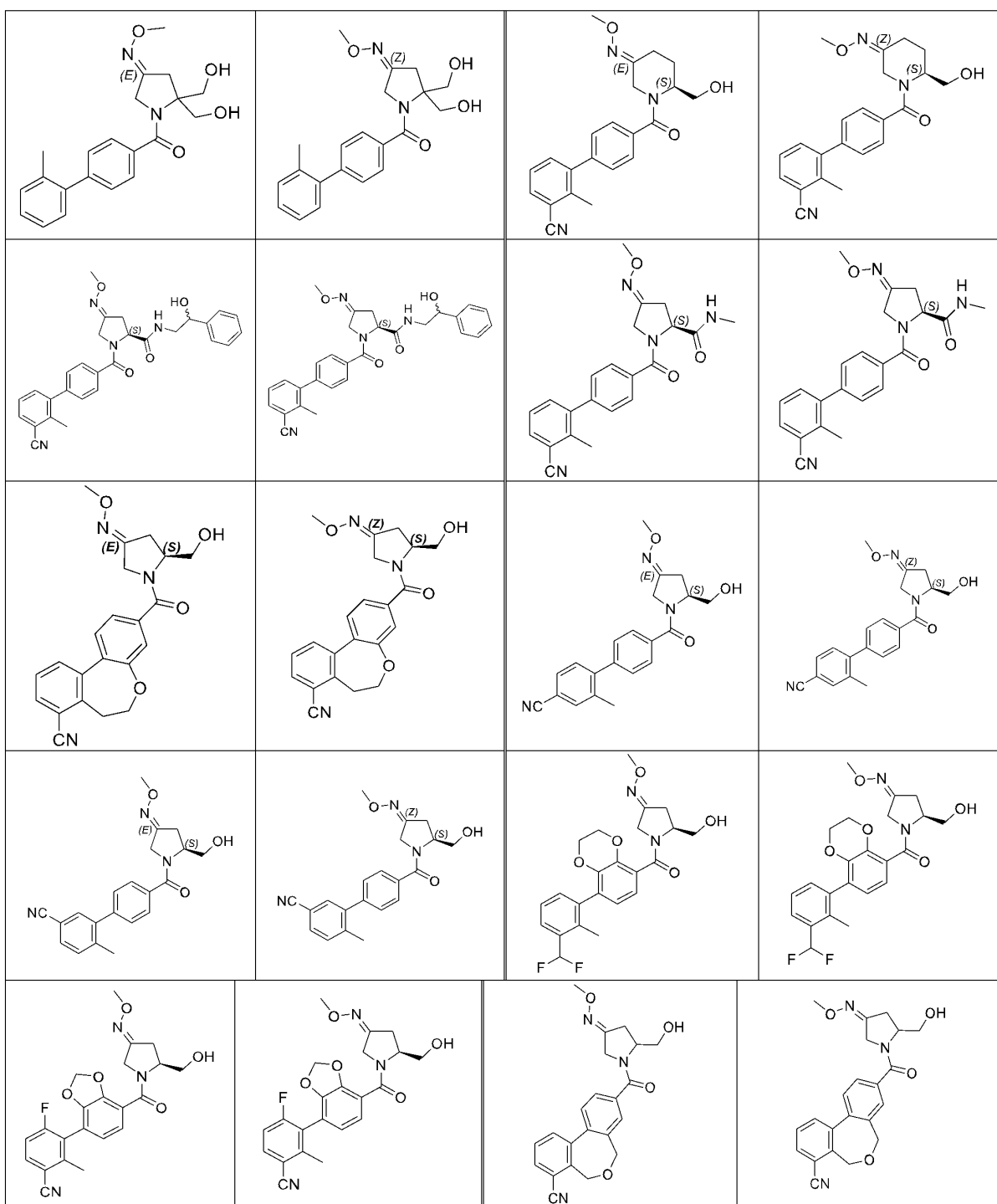


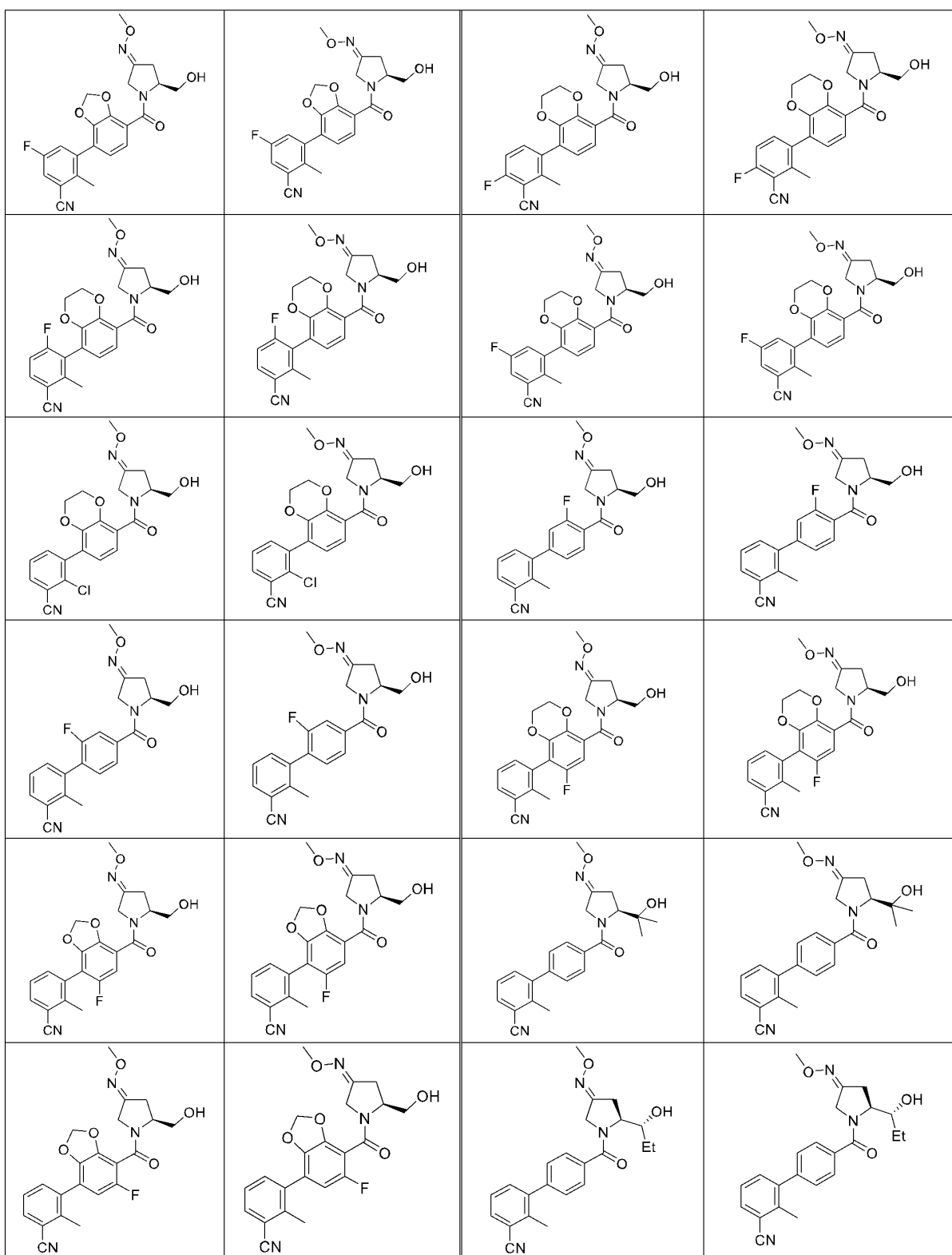


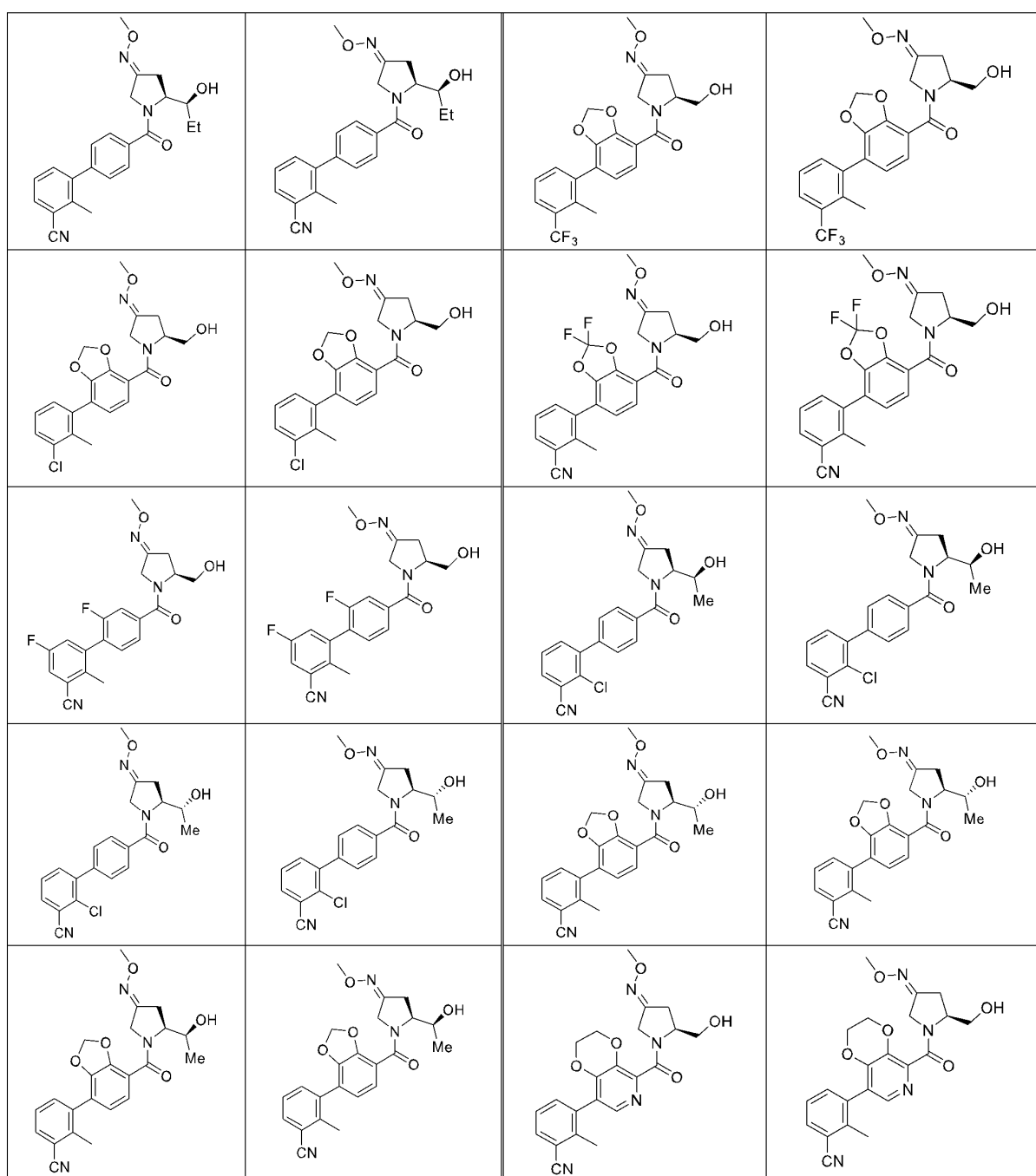


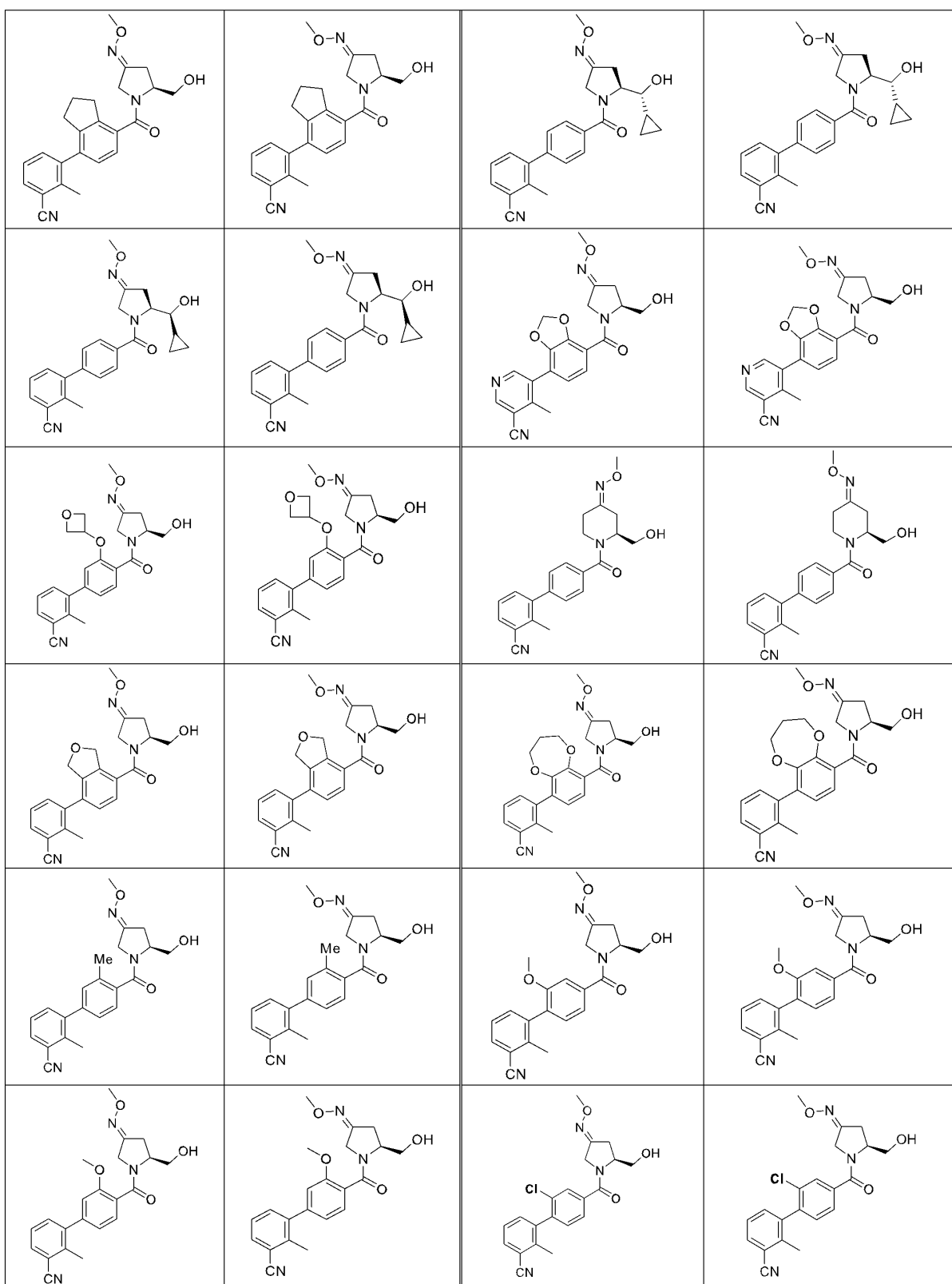


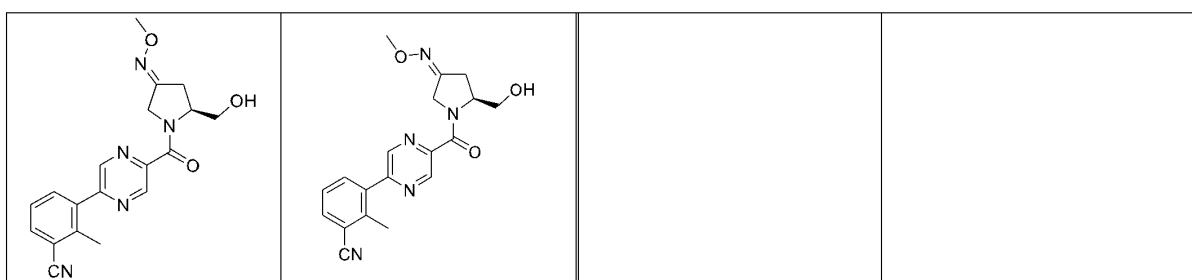












。

25. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及药用辅料。

26. 一种如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，或含其的药物组合物在制备催产素受体拮抗剂中的用途；或者一种如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，或含其的药物组合物在抑制催产素受体中的用途。

27. 一种如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗已知或可显示抑制催产素会产生有益效应的疾病或病症的药物中的用途；或者一种如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，在用于预防和/或治疗已知或可显示抑制催产素会产生有益效应的疾病或病症中的用途；或者一种如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐在预防和/或治疗已知或可显示抑制催产素会产生有益效应的疾病或病症中的用途。

28. 如权利要求 27 所述的用途，其特征在于，所述疾病或病症为性功能障碍、性欲减退障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性交疼痛障碍、早泄、预产前分娩、分娩并发症、食欲和进食疾病、良性前列腺增生、早产、痛经、充血性心力衰竭、动脉高血压、肝硬化、肾性高血压、高眼压、强迫观念与行为障碍或神经精神疾病；优选所述疾病或病症为早产。