

取代的吡啶-2,4-二酮类衍生物

本申请主张如下优先权：

CN202110214692.X，2021 年 02 月 25 日；

5 CN202210103134.0，2022 年 01 月 27 日；

CN 202210153298.4，2022 年 02 月 18 日。

技术领域

10 本发明涉及一系列取代的吡啶-2,4-二酮类衍生物及其制备方法，具体涉及式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

肥厚型心肌病是一种以心肌肥厚为特征的心肌疾病，常侵及室间隔，心室内腔变小，左心室血液充盈受阻，左心室舒张期顺应性下降。根据左心室流出道有无梗阻分为梗阻性及非梗阻性肥厚型心肌病，可能与遗传等有关。HCM 全球发病率约 1/500，其临床表现多样，可以无症状，也可以有心悸、劳力性呼吸困
15 难、心前区闷痛、易疲劳、晕厥甚至猝死，晚期出现左心衰的表现。

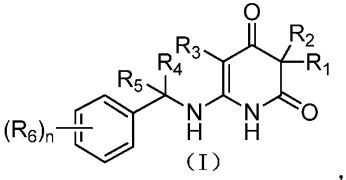
目前 HCM 治疗药物有限，主要通过 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂来改善症状，无法针对病因，延缓心肌肥厚进展，也不改善预后，治疗效果有限。

肌球蛋白和肌动蛋白是心肌收缩的物质基础，肌球蛋白横桥周期性地与肌动蛋白结合、解离，驱动肌丝滑动，导致心肌收缩。肌球蛋白具有 ATP 酶活性，通过水解 ATP 为心肌收缩提供动力。肌球蛋白变异
20 会导致肌球蛋白与肌动蛋白结合时间延长，左心室心肌过度收缩和舒张受损，导致左心室心肌肥大、纤维化，引发 HCM。MYK-461 是心肌肌球蛋白别构调控剂，其减慢磷酸水解速度、降低肌球蛋白与肌动蛋白结合时间，产生负性肌力效应，缓解因左心室心肌过度收缩所致心肌肥大等病理改变。但体内消除缓慢，药物在体内停留时间过长，不便于快速调节剂量 (Mark P.Grillo et al.Xenobiotica, 2019; 49(6):718-733)。因此，开发具有更好活性、更理想药代动力学特性的肌球蛋白抑制剂具有重要临床价值和意义。

25 此外，心肌肌节的异常已鉴别为多种心脏疾病及病状的驱动原因，如射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛和限制性心肌病等，肌球蛋白 ATP 酶抑制剂通过抑制心肌收缩，也可以在缓解上述疾病病理过程中发挥潜在治疗效应。

发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



30

其中，

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述 C₁₋₄ 烷

基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

或 R₁ 和 R₂ 与其连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R₃ 选自 H 和 F；

- 5 R₄ 选自 H、C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₄ 环烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₄ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R₅ 选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

- 10 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-COR_{a1}、-CO₂R_{a1}、-SO₂R_{a1}、-SO₂NR_{a1}R_{a2} 和 -CONR_{a1}R_{a2}，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{a1} 和 R_{a2} 分别独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

或 R_{a1} 和 R_{a2} 与其连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_c 取代；

- 15 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-COR_{b1}、-CO₂R_{b1}、-SO₂R_{b1}、-SO₂NR_{b1}R_{b2} 和 -CONR_{b1}R_{b2}，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

或 R_{b1} 和 R_{b2} 与其连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_f 取代；

- 20 R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

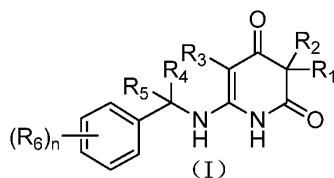
R_f 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

- 25 n 选自 1、2、3 或 4；

所述 3-6 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地包含 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 N、O、S 和 NH 的原子或原子团。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



- 30 其中，

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基；

或，R₁ 和 R₂ 与其连接的碳原子一起形成 C₄₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环烷基，其中所述 C₄₋₆ 环烷基和 5-6 元杂环

烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R_3 选自 H 和 F；

R_4 选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R_5 选自 H；

5 R_6 选自 H、F、Cl、Br、I、和 C_{1-4} 烷基；

R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-4} 烷氧基、-COR_{b1} 和 -CO₂R_{b1}；

R_{b1} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

n 选自 1 或 2；

所述 5-6 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 N、O、S 和 NH 的原子或原子团。

10 本发明的一些方案中，上述 R_{a1} 和 R_{a2} 分别独立地选自 H，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_a 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 分别独立地选自 F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 分别独立地选自 -CH₃ 和 -CH₂CH₃，其中所述 CH₃ 和 -CH₂CH₃ 分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代， R_a 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 分别独立地选自 -CH₃ 和 -CH₂CH₃，其他变量如本发明所定义。

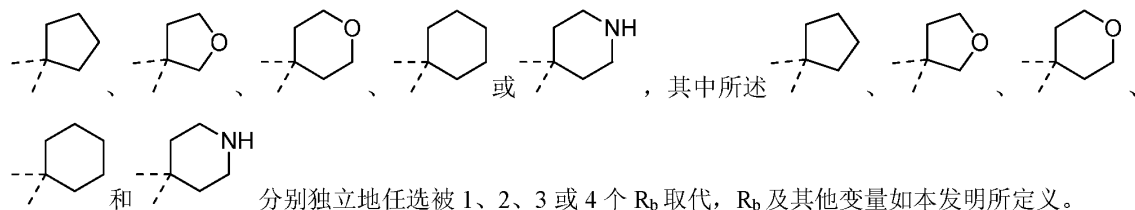
15 本发明的一些方案中，上述 R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 -CH₃ 和 -CH₂CH₃，其他变量如本发明所定义。

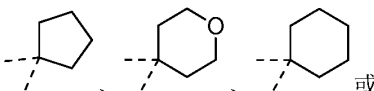
本发明的一些方案中，上述 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、-OCH₃、-COCH₃、-CO₂CH₃ 和 -CO₂CH₂CH₃，其他变量如本发明所定义。

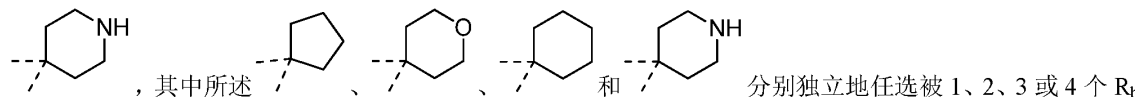
本发明的一些方案中，上述 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、-OCH₃、-COCH₃ 和 -CO₂CH₂CH₃，其他变量如本发明所定义。

20 本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基或 6 元杂环烷基，其中所述 C_{5-6} 环烷基和 6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代， R_b 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成

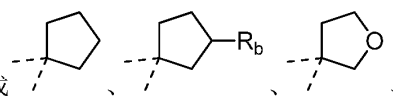


25 本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成  或

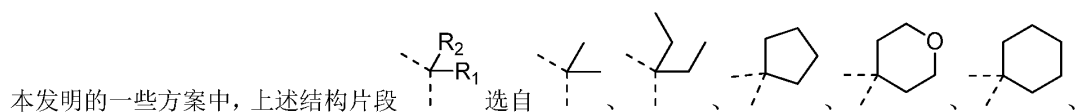
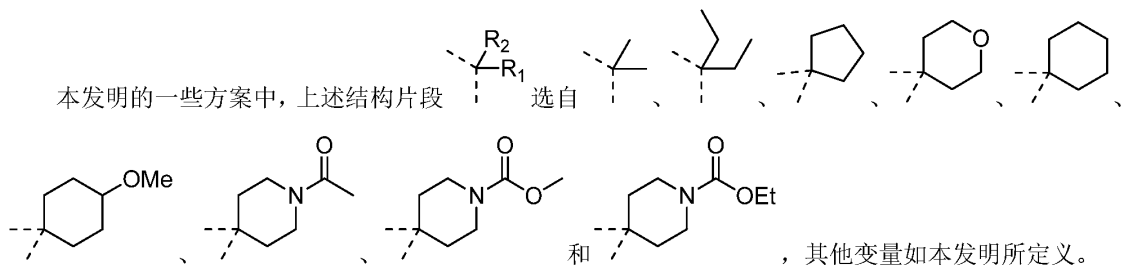
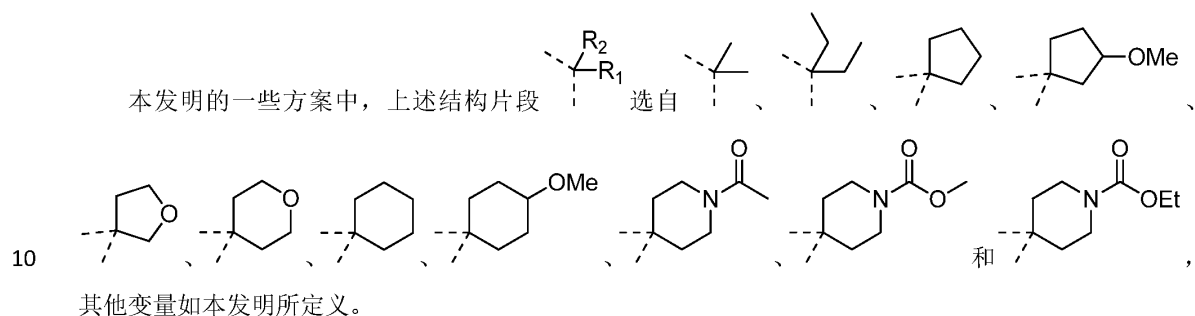
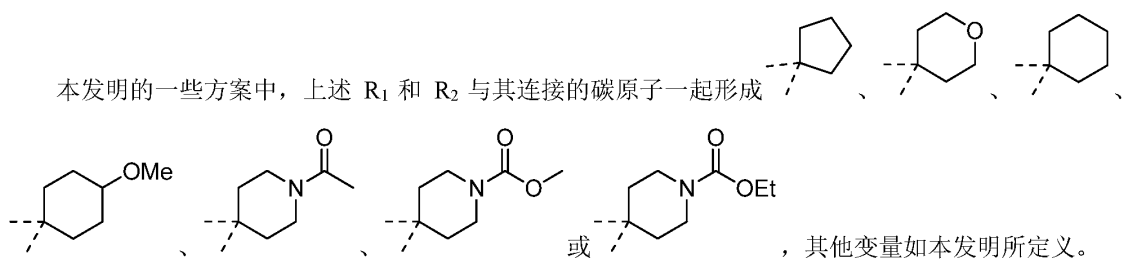
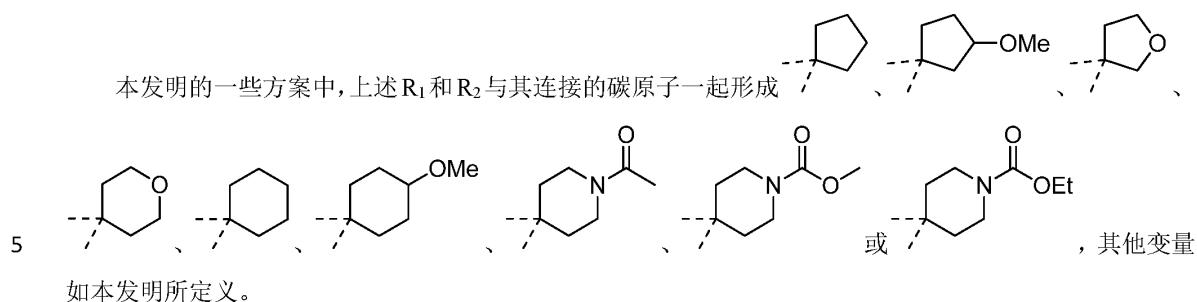
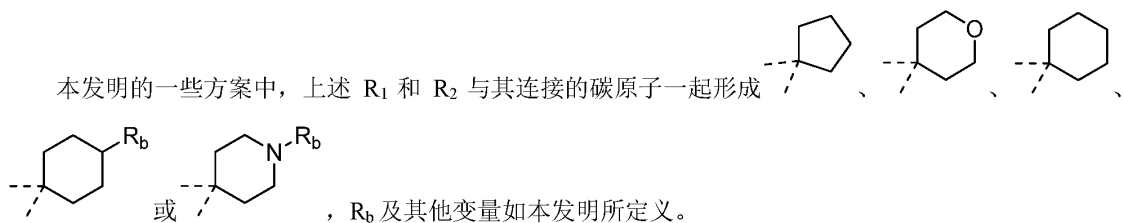
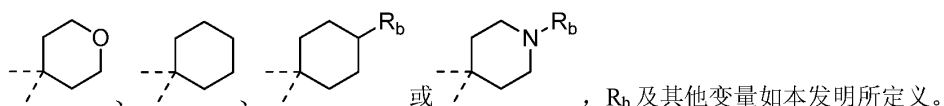


取代， R_b 及其他变量如本发明所定义。

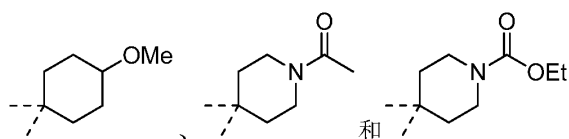
本发明的一些方案中，上述 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成



4



5



, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 C_{1-4} 烷基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 分别独立地任选被 1、

2 或 3 个 R_d 取代, R_d 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 $-CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_5 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

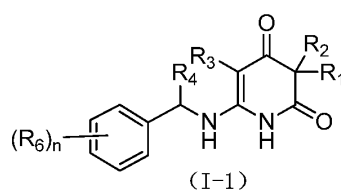
本发明的一些方案中, 上述 R_6 分别独立地选自 H、F、Cl 和 $-CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个

10 R_d 取代, R_d 及其他变量如本发明所定义。

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

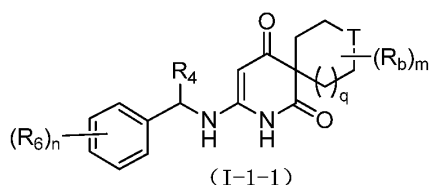
本发明的一些方案中, 上述 R_6 分别独立地选自 H、F 和 $-CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1) 所示结构:



15 其中, n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1-1) 所示结构:



其中,

n 选自 1 和 2;

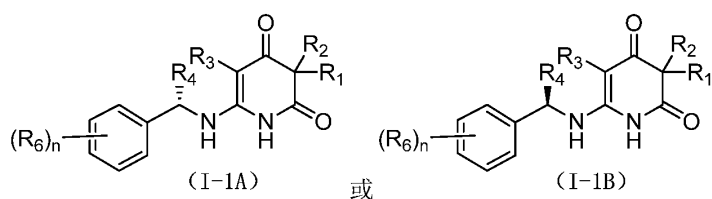
20 m 选自 0、1 和 2;

q 选自 0 和 1;

T 选自 CH_2 、O 和 NH, 当 T 选自 CH_2 和 NH 时, T 可以任选被 R_b 取代;

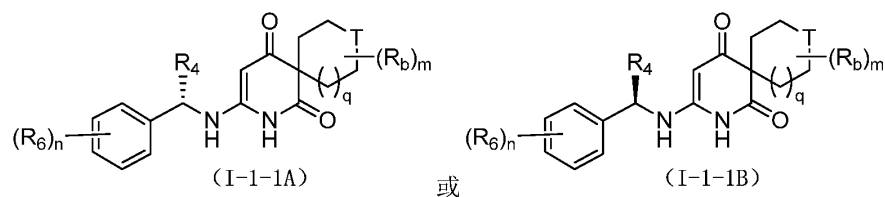
R_b 、 R_4 和 R_6 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1A) 或 (I-1B) 所示结构:



其中, n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 如本发明所定义, 且 R_4 不为 H。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1-1A) 或 (I-1-1B) 所示结构:



5 其中,

n 选自 1 和 2;

m 选自 0、1 和 2;

q 选自 0 和 1;

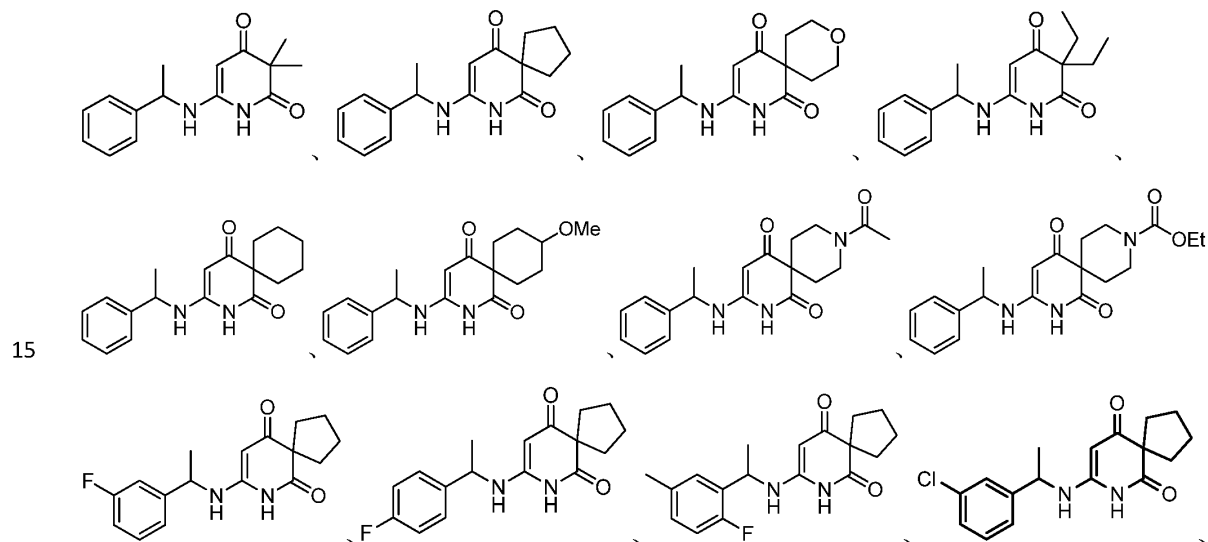
R_4 选自 C_{1-4} 烷基;

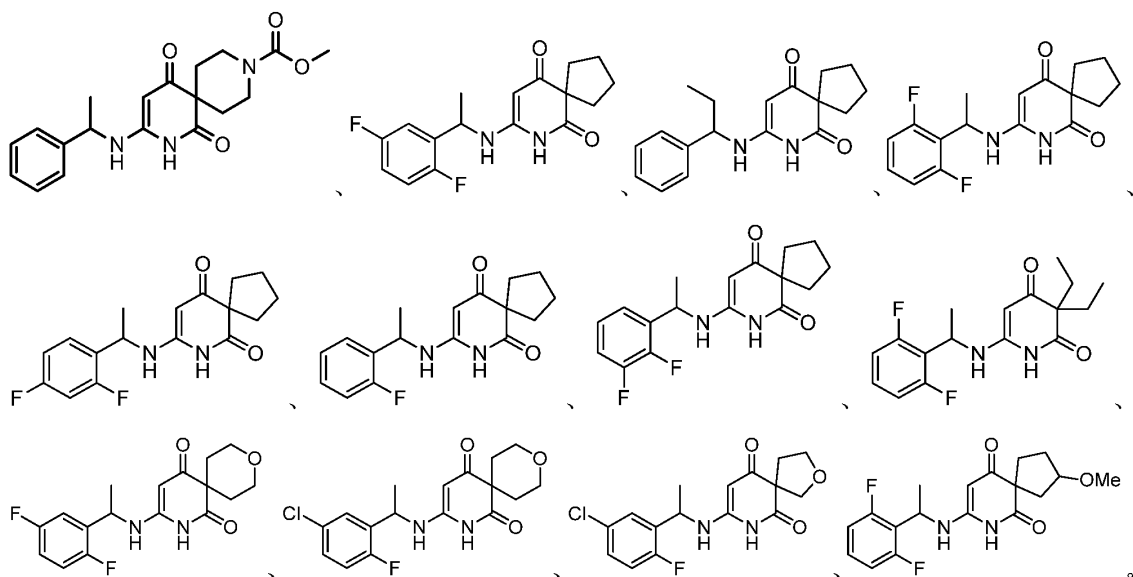
10 T 选自 CH_2 、O 和 NH, 当 T 选自 CH_2 和 NH 时, T 可以任选被 R_b 取代;

R_b 、 R_4 和 R_6 如本发明所定。

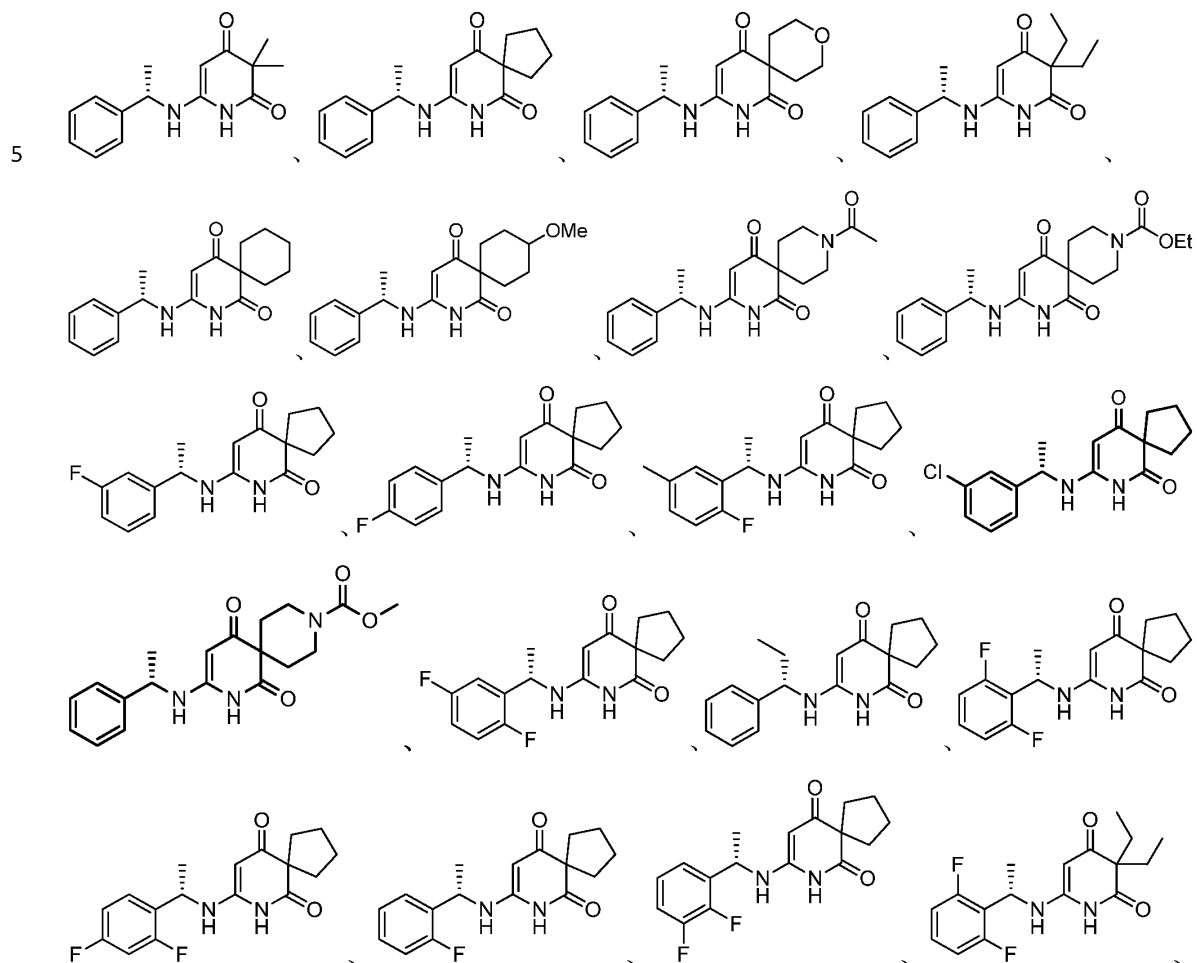
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

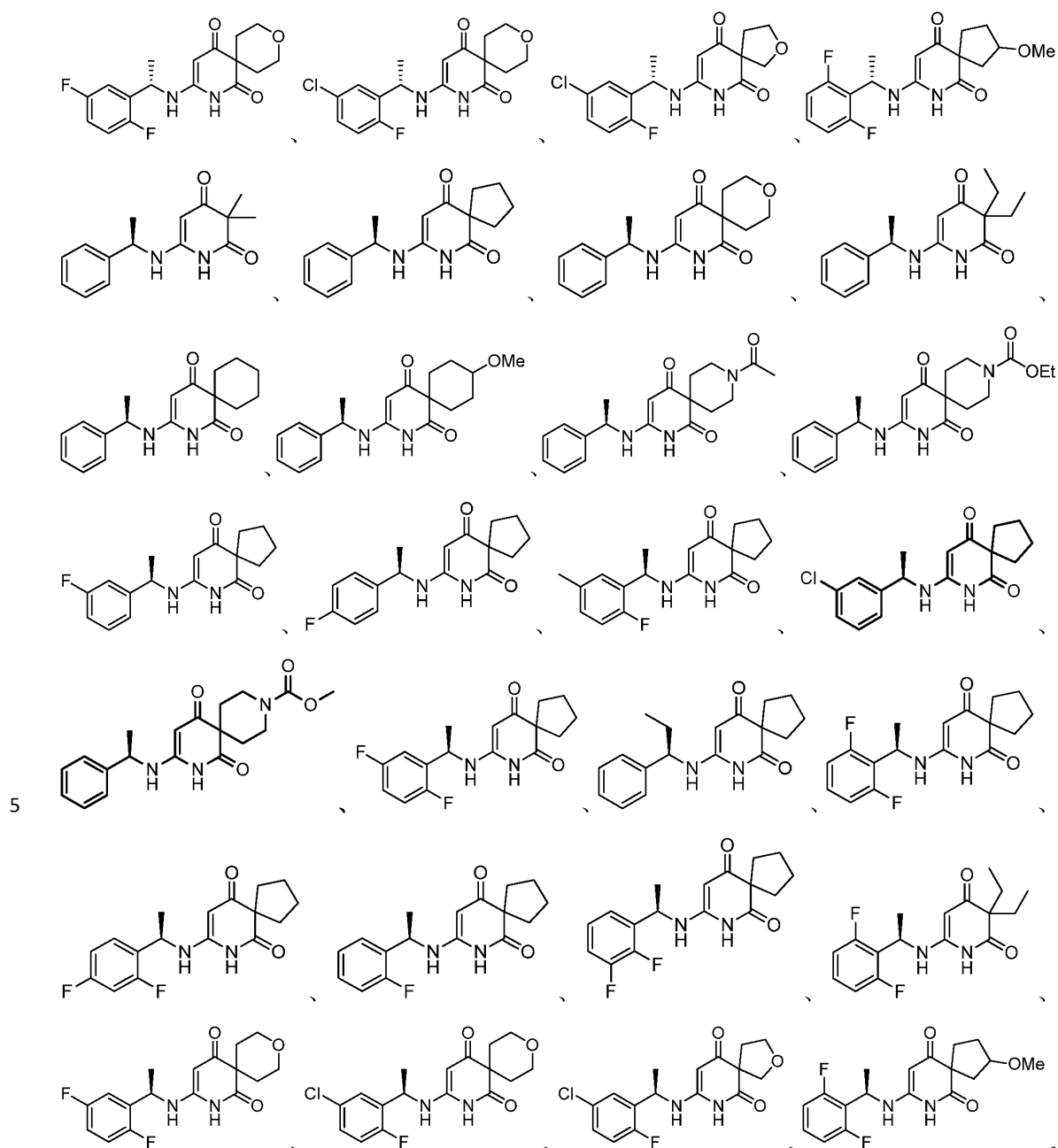
本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐,





本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐,





本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

10 本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备心肌球蛋白抑制剂药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗心衰和肥厚型心肌疾病中的应用。

15 本发明还提供了一种在需要的受试者中治疗与心肌球蛋白抑制剂相关的疾病的方法，方法包括向受试者提供有效剂量的上述任意技术方案所限定的化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物。

本发明还提供了一种在需要的受试者中治疗心衰和肥厚型心肌疾病的方法，方法包括向受试者提供有效剂量的上述任意技术方案所限定的化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物。

技术效果

本发明化合物对心肌肌球蛋白 ATP 酶有较好的抑制作用，且其具有优良的药代动力学性质。

5 定义和说明

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学

上可以实现的基础上可以是任意的。

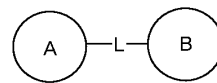
当任何变量 (例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代, 并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时, 比如 $-(CRR)_0-$, 表示该连接基团为单键。

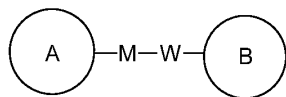
当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

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

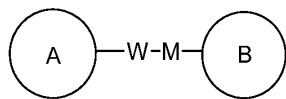
当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时, 这种取代基可以通过其任何原子相键合, 例如, 吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。



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



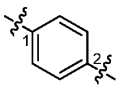
, 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

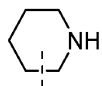


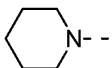
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

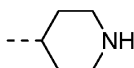
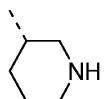
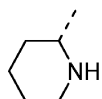
除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的, 且可连接位点存在 H 原子时, 则连接化学键时, 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直

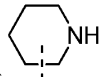
形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

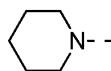
的两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。



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



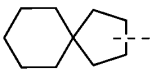
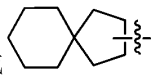
这 4 种连接方式, 即使 -N- 上画出了 H 原子, 但是  仍包括



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

哌啶基。

当某取代基的化学键与连接环上两原子的化学键相交时，说明该取代基可与环上任意原子成键。当某取代基连接的原子并没有指明的时候，该取代基可以与任意原子成键，如果取代基连接的原子在双环或者三环体系中，则说明该取代基可与该体系中任意环的任意原子成键。取代基及/或变量的组合只有在该组合

- 5 产生稳定的化合物时才被允许。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环戊基上的任意一个位置发生取代。

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

- 除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

- 除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

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

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

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

环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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

- 5 除非另有规定，“C₃₋₄ 环烷基”表示由 3 至 4 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，“C₄₋₆ 环烷基”表示由 4 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₄₋₆ 环烷基包括 C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₄₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丁基、环戊基、环己基等。

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

- 除非另有规定，术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。
- 15 20

- 除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。
- 25 30

- 除非另有规定，术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 C(=O)、NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5-6 元杂环烷基的实例包括
- 35

但不限于吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

- 5 除非另有规定，术语“6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 C(=O)、NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。6 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。
- 10 和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

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

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

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

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

本发明所使用的容积可经市售获得。

- 本发明采用下述缩略词：TEA 代表三乙胺；DIEA 代表 *N,N*-二异丙基乙胺；PE 代表石油醚；EtOAc 代表乙酸乙酯；EA 代表乙酸乙酯；THF 代表四氢呋喃；MeOH 代表甲醇；MTBE 代表甲基叔丁基醚；DCM 代表二氯甲烷；EtOH 代表乙醇；iPrOH 代表异丙醇；Boc₂O 代表二碳酸二叔丁酯；L-selectride 代表三仲丁基硼氢化锂；TCFH 代表 *N,N,N,N*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐；FA 代表甲酸；TFA 代表三氟乙酸；ACN 代
- 35 基硼氢化锂；TCFH 代表 *N,N,N,N*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐；FA 代表甲酸；TFA 代表三氟乙酸；ACN 代

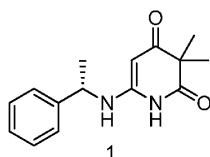
表乙腈；TLC 代表薄层色谱；HPLC 代表高效液相色谱；LCMS 代表液质联用色谱。DMSO 代表二甲亚砜；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；LDA 代表二异丙基氨基锂；DMAC 代表 *N,N*-二甲基乙酰胺；PEG-400 代表聚乙二醇 400；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；DMSO-*d*₆ 代表氘代二甲亚砜；CDCl₃ 代表氘代氯仿。

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

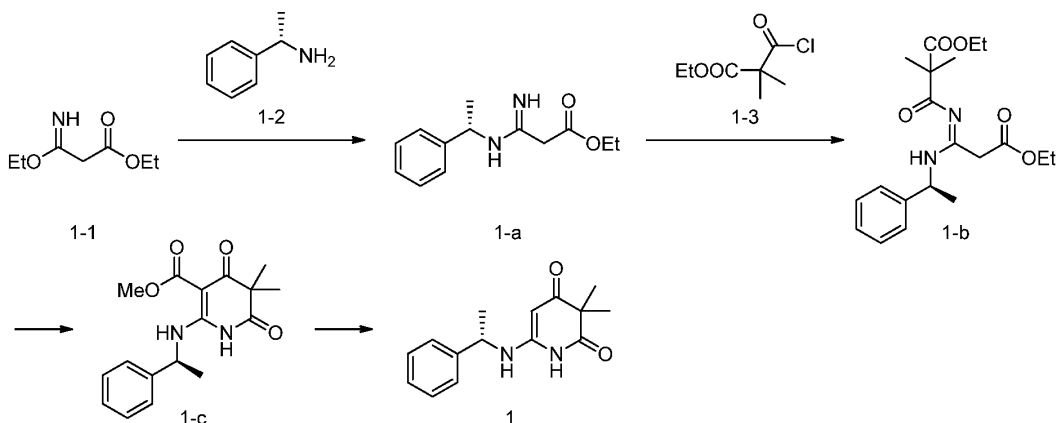
具体实施方式

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

实施例1



合成路线：



15

步骤 A: 在 20°C 下，向化合物 1-2 (929.08 mg, 7.67 mmol, 975.93 μ L, 1 eq) 和化合物 1-1 (1.5 g, 7.67 mmol, 1 eq, HCl) 的 EtOH (20 mL) 溶液中加入 DIEA (1.98 g, 15.33 mmol, 2.67 mL, 2 eq)，反应液在 20°C 下搅拌 16 小时，浓缩后得到化合物 1-a。

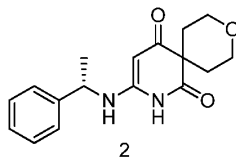
- 步骤 B: 在氮气保护 0°C 下，向化合物 1-a (1.6 g, 6.83 mmol, 1 eq) 的 THF (30 mL) 溶液中加入 DIEA (1.77 g, 13.66 mmol, 2.38 mL, 2 eq) 和化合物 1-3 (1.34 g, 7.51 mmol, 1.1 eq)，反应液在 20°C 下搅拌 1 小时，反应液浓缩，残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 1-b。LCMS(ESI) *m/z*: 377.3(M+1)。
- 20

- 步骤 C: 在氮气保护下，向化合物 1-b (1.5 g, 3.98 mmol, 1 eq) 的 MeOH (30 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (1.53 g, 15.94 mmol, 4 eq)，反应液在 20°C 下搅拌 4 小时后加入稀盐酸 (1 mol/L, 50 mL)，用 EA (50 mL) 萃取，有机相再用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，残留物通过硅胶柱层析分离
- 25

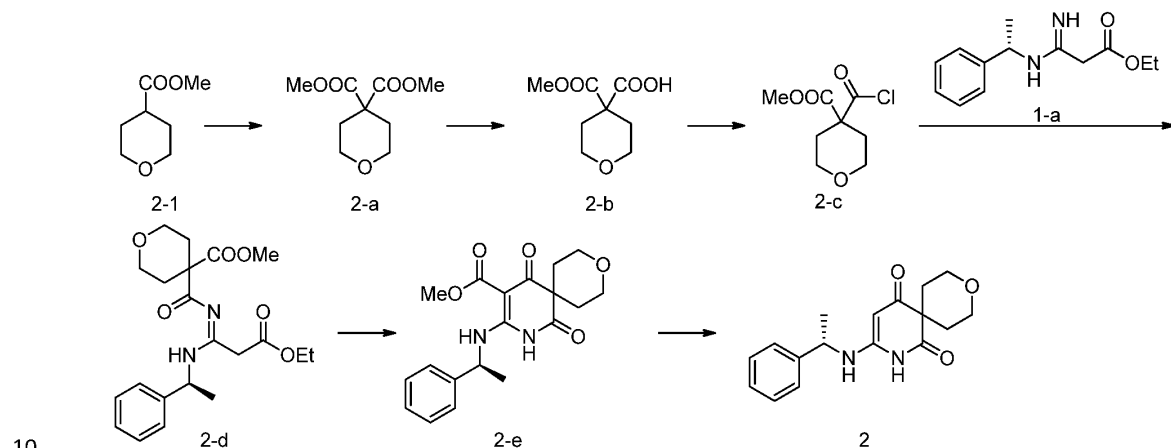
(PE: EtOAc=4:1-2:1) 得到化合物 1-c。

步骤 D: 在氮气保护下, 向化合物 1-c (0.4 g, 1.26 mmol, 1 eq) 的 DMSO (4 mL) 溶液中加入氯化锂 (107.20 mg, 2.53 mmol, 51.79 μ L, 2 eq), 反应液在 125°C 下搅拌 20 小时后过滤, 滤液通过制备 HPLC [流动相: 水 (0.1% TFA)-ACN; 梯度: 21%-51% ACN] 纯化得到化合物 1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 - 7.24 (m, 5H), 5.17 (br s, 1H), 4.63 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.57 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 259.4(M+1)。

实施例2



合成路线:



10

15

步骤 A: 在氮气保护-78°C 下, 向化合物 2-1 (5 g, 34.68 mmol, 4.63 mL, 1 eq) 的 THF (80 mL) 溶液中加入 LDA (2 M, 19.07 mL, 1.1 eq), 反应液在-78°C 下搅拌 30 分钟, 然后加入氯甲酸甲酯 (3.44 g, 36.42 mmol, 2.82 mL, 1.05 eq), 反应液缓慢升温到 20°C, 搅拌 16 小时后加入水 (200 mL) 淬灭, 然后用 EA (200 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 2-a。

20

步骤 B: 在 0°C 下, 向化合物 2-a (2.5 g, 12.36 mmol, 1 eq) 的 MeOH (20 mL) 和水 (20 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (494.51 mg, 12.36 mmol, 1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后加入水 (50 mL), 然后用 EA (50 mL) 萃取, 分液后水相用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后再用 EA (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 2-b。

步骤 C: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 2-b (1.7 g, 9.03 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (4.57 g, 45.17 mmol, 6.29 mL, 5 eq) 和 DMF (33.02 mg, 451.70 μ mol, 34.75 μ L, 0.05 eq), 然后加入草酰氯 (1.72 g, 13.55 mmol, 1.19 mL, 1.5 eq), 反应液在 20°C 搅拌 1 小时后浓缩得到化合物 2-c。

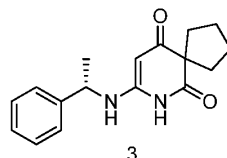
步骤 D: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 2-c (2.0 g, 9.68 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 DIEA (2.50 g, 19.36 mmol, 3.37 mL, 2 eq) 和化合物 1-a (2.27 g, 9.68 mmol, 1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 1 小时后

浓缩, 加入 EA(30 mL) 稀释, 然后加入 1N 稀盐酸 (30 mL) 洗涤, 再用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 2-d。

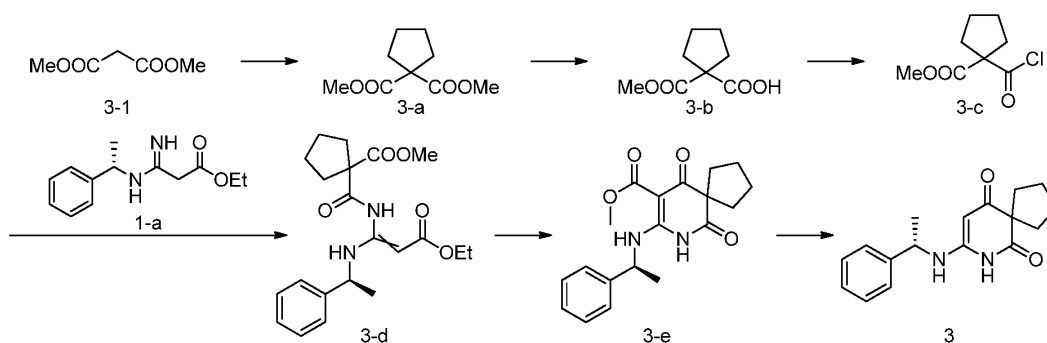
步骤 E: 在氮气保护下, 向化合物 2-d (0.35 g, 865.36 μmol , 1 eq) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入甲醇钠 (2 M, 7 mL, 16.18 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 2 小时后浓缩, 残留物加入 EA (20 mL) 稀释, 然后用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-1:1) 得到化合物 2-c。

步骤 F: 向化合物 2-c (70 mg, 195.32 μmol , 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (7 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 7.00 mL, 143.35 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 2N 的氢氧化钠水溶液调节到中性, 然后加入 EA (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过制备 HPLC [水(0.225%FA)-ACN]; 梯度: 17%-47%ACN) 纯化得到化合物 2。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.62 (br s, 1H), 7.47 - 7.20 (m, 5H), 7.05 (br s, 1H), 4.60 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 4H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.43 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 301.4(M+1)。

实施例3



15 合成路线:



步骤 A: 在氮气保护下, 向化合物 3-1 (5 g, 37.85 mmol, 4.35 mL, 1 eq) 和 1,4-二溴丁烷 (8.17 g, 37.85 mmol, 4.57 mL, 1 eq) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (10.46 g, 75.69 mmol, 2 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时后加入 EA (200 mL), 然后用水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1-10:1) 得到化合物 3-a。

步骤 B: 向化合物 3-a (4.5 g, 24.17 mmol, 1 eq) 的 MeOH (25 mL) 和水 (25 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (1.06 g, 26.58 mmol, 1.1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后加入水 (30 mL), 然后用 EA (30 mL) 萃取, 分液后水相用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后再用 EA (30 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 3-b。

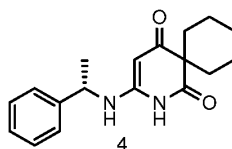
25 步骤 C: 在氮气保护-20°C 下, 向化合物 3-b (2.1 g, 12.20 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (4.94 g, 48.79 mmol, 6.79 mL, 4 eq) 和 DMF (44.57 mg, 609.83 μmol , 46.92 μL , 0.05 eq), 然后加入草酰氯 (2.01 g, 15.86 mmol, 1.39 mL, 1.3 eq), 反应液在 20°C 搅拌 1 小时后浓缩得到化合物 3-c。

步骤 D: 在氮气保护-20°C下, 向化合物 3-c (2.3 g, 12.07 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (2.44 g, 24.13 mmol, 3.36 mL, 2 eq) 和化合物 1-a (2.83 g, 12.07 mmol, 1 eq), 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 残留物加入 EA (30 mL) 稀释, 然后用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1-5:1) 得到化合物 3-d。

5 步骤 E: 在氮气保护下, 向化合物 3-d (0.7 g, 1.80 mmol, 1 eq) 的 MeOH (4 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 7.21 mL, 4 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 N 的稀盐酸调节 pH=5, 然后加入 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 3-e。

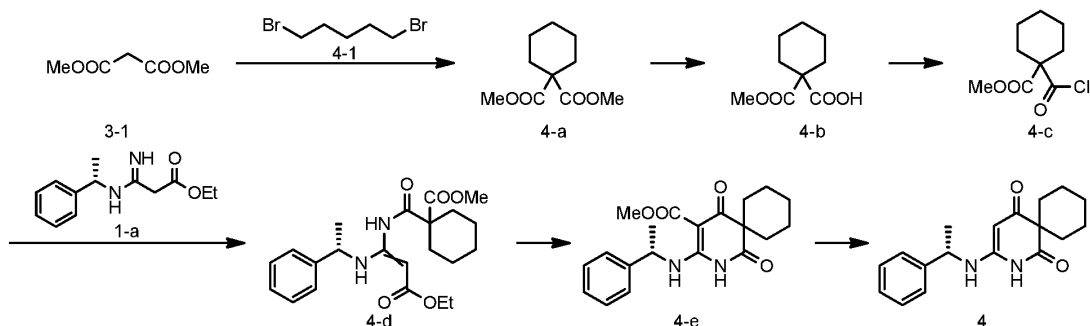
步骤 F: 向化合物 3-e (0.8 g, 2.34 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (6 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 6 mL, 10.27 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时后加入 EA (50 mL) 稀释, 然后加入 1 N 的氢氧化钠水溶液调节 pH=7, 分液后有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH (10 mL) 并搅拌 20 分钟, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 3。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.49 (br s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.92 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.60 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.43 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 285.4(M+1)。

实施例4



15

合成路线:



步骤 A: 向 3-1 (14.94 g, 113.07 mmol, 12.99 mL, 1 eq) 的 DMF (150 mL) 溶液中加入 4-1 (26 g, 113.07 mmol, 15.29 mL, 1 eq) 和碳酸钾 (31.25 g, 226.15 mmol, 2 eq)。反应液在 50 °C 下搅拌 16 小时后加入 EA (150 mL), 然后用水 (150 mL) 洗涤, 有机相再用饱和食盐水洗涤 (100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=50:1-30:1) 得到化合物 4-a。

步骤 B: 向 4-a (6.9 g, 34.46 mmol, 1 eq) 的 MeOH (40 mL) 和水 (40 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (1.38 g, 34.46 mmol, 1 eq), 反应液在 15°C 下搅拌 16 小时后加入水 (50 mL), 然后用 EA (100 mL) 萃取, 分液后水相用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后再用 EA (100 mL×2) 萃取, 合并的有机相再用饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 4-b。

步骤 C: 在 0°C 下, 向 4-b (4.5 g, 24.17 mmol, 1 eq) 的 DCM (50 mL) 溶液中加入 TEA (9.78 g, 96.67 mmol, 13.45 mL, 4 eq) 和 DMF (88.32 mg, 1.21 mmol, 92.97 μL, 0.05 eq), 然后加入草酰氯 (3.99 g, 31.42

mmol, 2.75 mL, 1.3 eq), 反应液在 10°C 搅拌 1 小时后浓缩得到化合物 4-c。

步骤 D: 在 0°C 下, 向 4-c (5 g, 24.43 mmol, 1 eq) 的 DCM (50 mL) 溶液中加入 TEA (4.94 g, 48.86 mmol, 6.80 mL, 2 eq), 然后加入 1-a (5.72 g, 24.43 mmol, 1 eq), 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=30:1-10:1) 得到化合物 4-d。

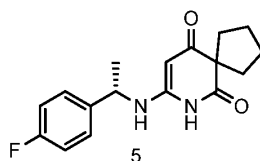
5 步骤 E: 在氮气保护下, 向 4-d (2.30 g, 5.71 mmol, 1 eq) 的 MeOH (15 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 28.57 mL, 5 eq), 反应液在 10 °C 下搅拌 16 小时, 然后在 50°C 下搅拌 3 小时, 向反应液中加入 1 N 稀盐酸调节 pH 到大约 5, 然后加入 EA (50 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 4-e。

10 步骤 F: 向 4-e (0.7 g, 1.96 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 和 THF (2 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 10.50 mL, 21.38 eq), 反应液在 50 °C 下搅拌 40 小时后加入 1 N 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 7 左右, 然后用 DCM/MeOH=10/1 (50 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH (10 mL) 并在 10°C 下搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 4。

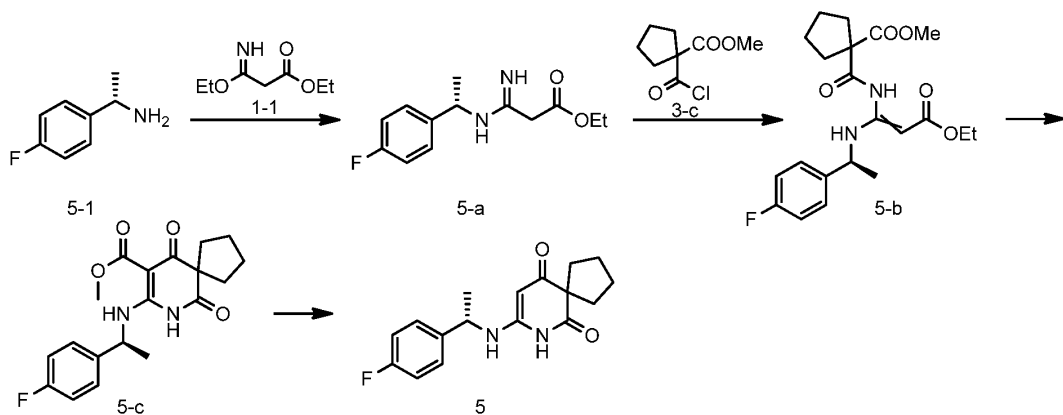
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.38 (br s, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 6.84 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 1.74 - 1.45 (m, 10H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 299.2(M+1)。

15

实施例5



合成路线:



20 步骤 A: 在氮气保护 20°C 下, 向化合物 5-1 (1.00 g, 7.19 mmol, 1 eq) 和化合物 1-1 (1.14 g, 7.19 mmol, 1 eq) 的 EtOH (15 mL) 溶液中加入 DIEA (1.86 g, 14.37 mmol, 2.50 mL, 2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 5-a。

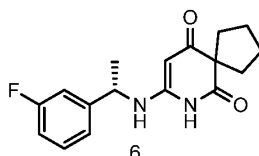
25 步骤 B: 在氮气保护 20°C 下, 向 5-a (1.81 g, 7.17 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (1.45 g, 14.35 mmol, 2.00 mL, 2 eq), 然后加入 3-c (1.37 g, 7.17 mmol, 1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (40 mL) 稀释, 然后用水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1-10:1) 得到化合物 5-b。

步骤 C: 在氮气保护 20°C 下, 向 5-b (600 mg, 1.48 mmol, 1 eq) 的 MeOH (6 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 5.90 mL, 4 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 反应液加入到水 (40 mL) 中, 然后用 EA (40 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=5:1-1:1) 得到化合物 5-c。

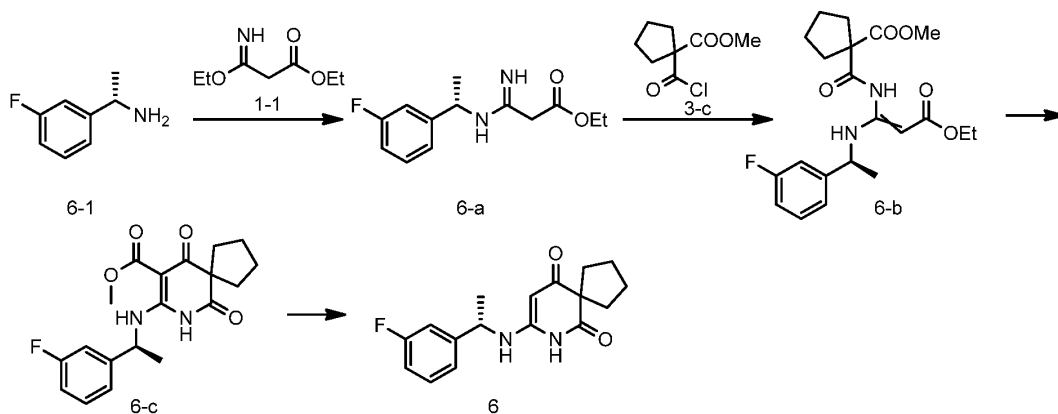
5 步骤 D: 在 20°C 下, 向 5-c (550 mg, 1.53 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 3.82 mL, 10 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 EA (40 mL), 然后加入 1 N 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 7 左右, 分液, 水相再用 EA (40 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH (5 mL) 并搅拌, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 5。

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.48 (br s, 1H), 7.38 (dd, *J*=5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.91 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.62 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.61 (m, 4H), 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 302.8(M+1)。

实施例6



合成路线:



15

步骤 A: 在氮气保护 20°C 下, 向化合物 6-1 (1.00 g, 7.19 mmol, 1 eq) 和化合物 1-1 (1.14 g, 7.19 mmol, 1 eq) 的 EtOH (15 mL) 溶液中加入 DIEA (1.86 g, 14.37 mmol, 2.50 mL, 2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 6-a。

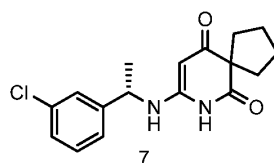
20 步骤 B: 在氮气保护 20°C 下, 向 6-a (1.81 g, 7.17 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (1.45 g, 14.35 mmol, 2.00 mL, 2 eq), 然后加入 3-c (1.37 g, 7.17 mmol, 1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (40 mL) 稀释, 然后用水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1-10:1) 得到化合物 6-b。

25 步骤 C: 在氮气保护 20°C 下, 向 6-b (750.00 mg, 1.85 mmol, 1 eq) 的 MeOH (8 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 8 mL, 4.34 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 冷却到室温后加入 EA (30 mL), 然后用 1 N 盐酸调节 pH 到 7 左右, 分液, 水相再用 EA (40 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (40 mL), 无水硫酸

钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=5:1-1:1) 得到化合物 6-c。

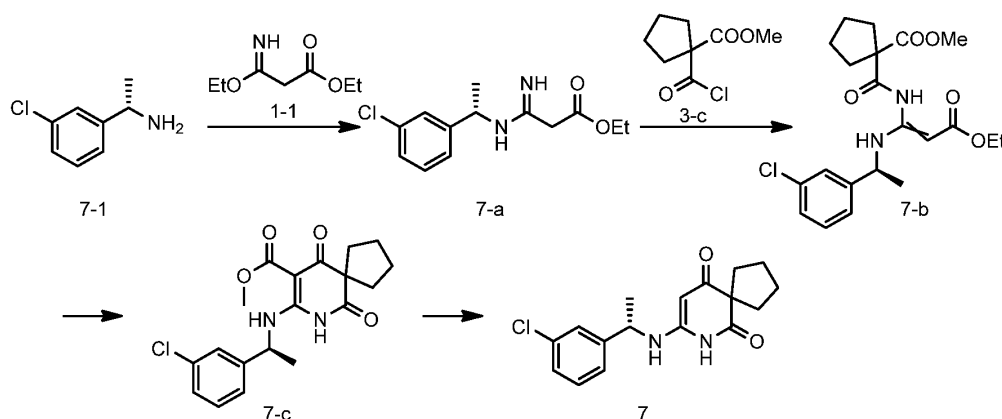
步骤 D: 在 20°C 下, 向 6-c (550 mg, 1.53 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 3.82 mL, 10 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入水 (40 mL), 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7 左右, 用 EA (40 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH (6 mL), 搅拌 15 分钟后过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 6。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.51 (br s, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.09 (dt, *J*=1.6, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.63 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 4H), 1.42 (d, *J*=6.7 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 302.8(M+1)。

实施例 7



10

合成路线:



15

步骤 A: 在氮气保护 20°C 下, 向化合物 7-1 (0.76 g, 4.88 mmol, 1 eq) 和化合物 1-1 (777.38 mg, 4.88 mmol, 1 eq) 的 EtOH (15 mL) 溶液中加入 DIEA (1.26 g, 9.77 mmol, 1.70 mL, 2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 7-a。

步骤 B: 在氮气保护 20°C 下, 向 7-a (1.31 g, 4.87 mmol, 1 eq) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 TEA (986.53 mg, 9.75 mmol, 1.36 mL, 2 eq), 然后加入 3-c (1.23 g, 6.45 mmol, 1.32 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (40 mL) 稀释, 然后用水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1-10:1) 得到化合物 7-b。

20

步骤 C: 在氮气保护 20°C 下, 向 7-b (750 mg, 1.77 mmol, 1 eq) 的 MeOH (8 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 8 mL, 4.51 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 冷却到室温后加入 EA (30 mL), 然后用 1 N 盐酸调节 pH 到 7 左右, 分液, 水相再用 EA (60 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (60 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=4:1-1:1) 得到化合物 7-c。

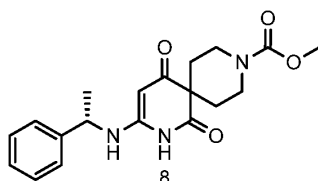
25

步骤 D: 在 20°C 下, 向 7-c (575.11 mg, 1.53 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 3.82 mL, 10 eq), 反应液在 40°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入水 (40 mL), 然后加入饱和碳酸氢钠水

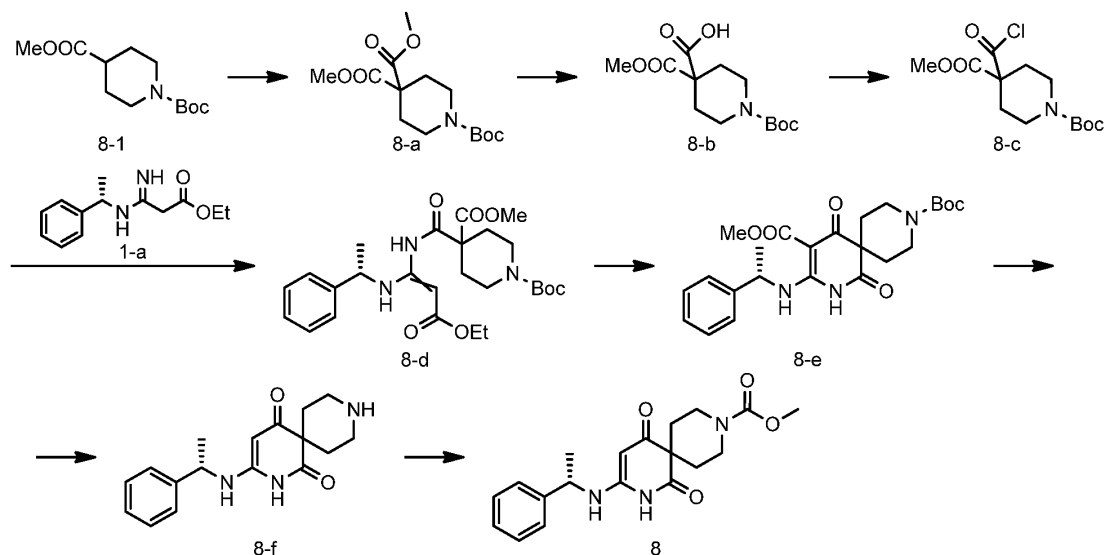
溶液调节 pH 到 7 左右, 用 EA (40 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH (4 mL), 搅拌 15 分钟后过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 7。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.95 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.63 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3H);

5 LCMS(ESI) *m/z*: 318.8(M+1)。

实施例8



合成路线:



10 步骤 A: 在氮气保护-78°C下, 向化合物 8-1 (20 g, 82.20 mmol, 1 eq) 的 THF (200 mL) 溶液中滴加 LDA (2 M, 49.32 mL, 1.2 eq), 反应液在-78°C下搅拌 1 小时, 然后加入氯甲酸甲酯 (8.54 g, 90.42 mmol, 7.00 mL, 1.1 eq), 反应液缓慢升温到 20°C, 搅拌 4 小时后加入饱和氯化铵水溶液 (600 mL) 淬灭, 然后用 EA (600 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 8-a。

15 步骤 B: 向化合物 8-a (27 g, 89.60 mmol, 1 eq) 的 MeOH (200 mL) 和水 (200 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (3.58 g, 89.60 mmol, 1 eq), 反应液在 15°C 下搅拌 16 小时后加入水 (200 mL), 然后用 EA (200 mL) 萃取, 分液后水相用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后再用 EA (300 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 8-b。

20 步骤 C: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 8-b (23 g, 80.05 mmol, 1 eq) 的 DCM (200 mL) 溶液中加入 TEA (32.40 g, 320.21 mmol, 44.57 mL, 4 eq) 和 DMF (292.56 mg, 4.00 mmol, 307.95 μL, 0.05 eq), 然后加入草酰氯 (13.21 g, 104.07 mmol, 9.11 mL, 1.3 eq), 反应液在 10°C 搅拌 1 小时后浓缩得到化合物 8-c。

步骤 D: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 1-a (23.38 g) 的 DCM (200 mL) 溶液中加入 TEA (23.83 g, 235.47 mmol, 32.78 mL, 3 eq), 然后加入化合物 8-c (24 g, 78.49 mmol, 1 eq) 的 DCM (200 mL) 溶液, 反应液在 10°C

下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-5:1) 得到化合物 8-d。

步骤 E: 在氮气保护下, 向化合物 8-d (13.4 g, 26.61 mmol, 1 eq) 的 MeOH (130 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 130 mL, 4.89 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 3 小时后浓缩, 残留物用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5~6, 用 EA (200 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物

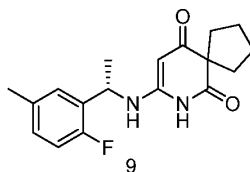
5 通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=3:1-1:1) 得到化合物 8-c。

步骤 F: 向化合物 8-c (7.5 g, 16.39 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (150 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 150 mL, 36.60 eq), 反应液在 80°C 下搅拌 16 小时, 冷却后向反应液中加入 2N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8~9, 然后用 EA/iPrOH=7:1 (200 mL×4) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 8-f。

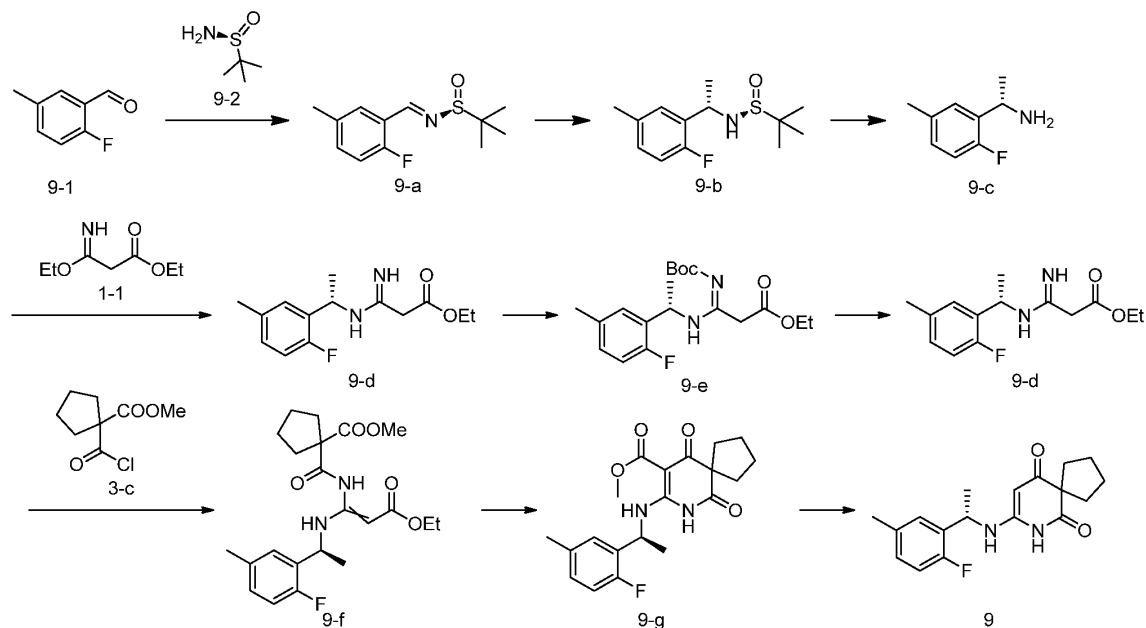
步骤 G: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 8-f (0.15 g, 501.06 μmol, 1 eq) 的 DCM (3 mL) 溶液中加入 DIEA (194.27 mg, 1.50 mmol, 261.83 μL, 3 eq), 然后加入氯甲酸甲酯 (49.72 mg, 526.11 μmol, 40.75 μL, 1.05 eq) 的 DCM (1 mL) 溶液, 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 残留物通过制备 HPLC [流动相: 水 (0.05% 氨水)-ACN; 梯度: 15%-45% ACN] 纯化得到化合物 8。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.80 - 9.51 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

15 LCMS(ESI) *m/z*: 358.2(M+1)。

实施例9



合成路线:



20 步骤 A: 在氮气保护下, 向 9-1 (10 g, 72.39 mmol, 1 eq) 和 9-2 (9.21 g, 76.01 mmol, 1.05 eq) 的 DCM (200

mL) 溶液中加入碳酸铯 (35.38 g, 108.59 mmol, 1.5 eq), 反应液在 15°C 下搅拌 16 小时后过滤, 滤液浓缩得到化合物 9-a。

步骤 B: 在氮气保护-78°C 下, 向 9-a (9 g, 37.29 mmol, 1 eq) 的 THF (100 mL) 溶液中缓慢滴加甲基溴化镁 (3 M, 24.86 mL, 2 eq), 反应液在-78°C 下搅拌 1 小时后, 将反应液缓慢滴加到饱和氯化铵水溶液 (800 mL) 中, 用 EA (200 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 9-b。

步骤 C: 向 9-b (12 g, 46.63 mmol, 1 eq) 的 MeOH (100 mL) 溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 100 mL, 8.58 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时, 浓缩后得到化合物 9-c 的盐酸盐。

步骤 D: 向 9-c 的盐酸盐 (7.5 g) 的 EtOH (100 mL) 溶液中加入 1-1 (9.58 g, 48.96 mmol, 1 eq, HCl) 和 DIEA (25.31 g, 195.83 mmol, 34.11 mL, 4 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 9-d。

步骤 E: 向 9-d (15 g, 56.33 mmol, 1 eq) 的 DCM (150 mL) 溶液中加入 Boc₂O (18.44 g, 84.49 mmol, 19.41 mL, 1.5 eq) 和 TEA (17.10 g, 168.98 mmol, 23.52 mL, 3 eq), 反应液在 15°C 下搅拌 16 小时后, 减压浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=15:1) 得到化合物 9-e。

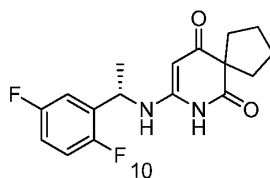
步骤 F: 向 9-e (8.00 g, 21.83 mmol, 1 eq) 的 EtOAc (50 mL) 溶液中加入 HCl/EtOAc (4 M, 51.61 mL, 9.46 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 反应液浓缩后得到化合物 9-d 的盐酸盐。

步骤 G: 在氮气保护-20°C 下, 向 9-d 的盐酸盐 (8.80 g) 的 DCM (60 mL) 溶液中加入 TEA (10.03 g, 99.13 mmol, 13.80 mL, 3 eq) 和 3-c (2.83 g, 12.07 mmol, 1 eq), 反应液在-20°C 下搅拌 1 小时, 升温到 20°C 下搅拌 15 小时后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=30:1-10:1) 得到化合物 9-f。

步骤 H: 在氮气保护下, 向 9-f (3.5 g, 8.32 mmol, 1 eq) 的 MeOH (40 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 41.62 mL, 5 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 N 稀盐酸调节 pH 到大约 5, 然后加入 EA (100 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 9-g。

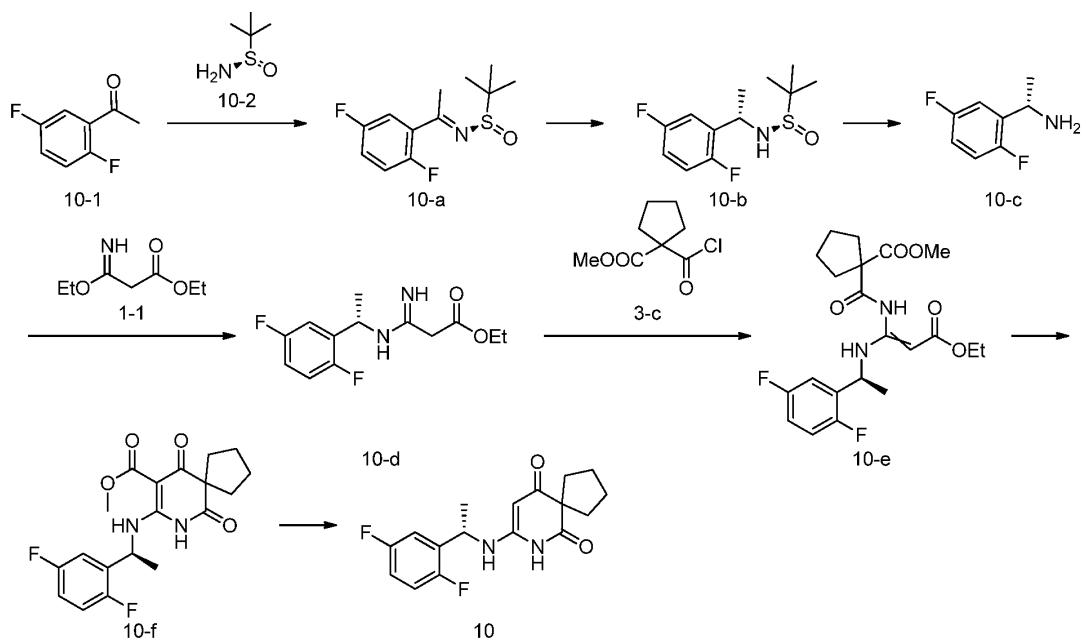
步骤 J: 向 9-g (3 g, 8.01 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (60 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 60 mL, 29.95 eq), 反应液在 70°C 下搅拌 16 小时后, 加入 2 N 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8~9, 过滤, 滤饼先通过硅胶柱层析分离 (DCM: MeOH=1:0-10:1), 然后加入 MTBE (50 mL) 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 9。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.52 (br s, 1 H) 7.19 (br d, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 6.91 (br d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 4.40 (s, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 4 H) 1.64 - 1.72 (m, 4 H) 1.45 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); LCMS(ESI) *m/z*: 317.2(M+1)。

实施例10



30

合成路线:



步骤 A: 在 20℃下, 向 10-1 (5 g, 32.02 mmol, 4.07 mL, 1 eq) 的 THF (50 mL) 的溶液中加入 10-2 (4.66 g, 38.43 mmol, 1.2 eq) 和钛酸四乙酯 (21.92 g, 96.07 mmol, 19.92 mL, 3 eq), 反应液在 60℃下搅拌 16 小时, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 冷却到 0℃后缓慢加入水 (20 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 10-a。

步骤 B: 在氮气保护-78℃下, 向 10-a (9 g, 34.71 mmol, 1 eq) 的 THF (100 mL) 的溶液缓慢滴加 L-selectride (1 M, 41.65 mL, 1.2 eq), 反应液在-78℃下搅拌 2 小时后缓慢加入到饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 用 EA 萃取 (100 mL×2), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离(PE: EtOAc=5:1-3:1)得到化合物 10-b。

步骤 C: 在 20℃下, 向 10-b (6.6 g) 的 MeOH (50 mL) 溶液中加入 HCl/MeOH (200 mmol, 50 mL, 7.92 eq), 反应液搅拌 16 小时后浓缩得到化合物 10-c 的盐酸盐。

步骤 D: 在 20℃下, 向 10-c 的盐酸盐 (1g) 的 EtOH (10 mL) 溶液中加入 1-1 (1.51 g, 7.74 mmol, 1.5 eq, HCl) 和 DIEA (4.00 g, 30.96 mmol, 5.40 mL, 6 eq), 反应液在 20℃下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 10-d。

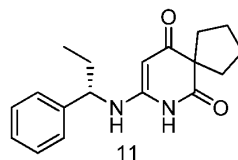
步骤 E: 在氮气保护-20℃下, 向 10-d (1.54 g, 8.08 mmol, 1 eq) 的 DCM (15 mL) 溶液中加入 TEA (2.45 g, 24.24 mmol, 3.37 mL, 3 eq), 然后加入 3-c (1.39 g, 5.14 mmol, 6.37 mL, 1 eq) 的 DCM (15 mL) 溶液, 反应液在 20℃下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (30 mL) 稀释, 然后用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-5:1) 得到化合物 10-e。

步骤 F: 在氮气保护下, 向 10-e (0.648 g, 1.53 mmol, 1 eq) 的 MeOH (7.6 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 6.43 mL, 1 eq), 反应液在 20℃下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后加入 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 10-f。

步骤 G: 向 10-f (348 mg, 919.74 μmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 4 mL, 17.40 eq), 反应液在 50℃下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 EA (30 mL), 然后加入 1 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8 左右, 分液后有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MeOH

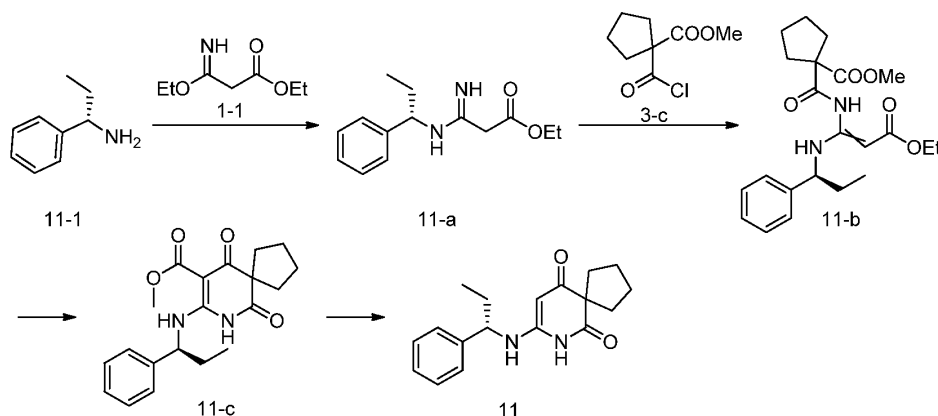
(10 mL) 并搅拌 20 分钟, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 10。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.60 - 9.47 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.96 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.70 (br s, 4H), 1.48 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 321.2(M+1)。

实施例11



5

合成路线:



步骤 A: 在 20°C 下, 向 11-1 (1g, 7.40 mmol, 1.06 mL, 1 eq) 的 EtOH (15 mL) 溶液中加入 1-1 (1.18 g, 7.40 mmol, 1.0 eq, HCl) 和 DIEA (2.87 g, 22.19 mmol, 3.86 mL, 3 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 12 小时, 浓缩后得到化合物 11-a。

10

步骤 B: 在氮气保护-20°C 下, 向 11-a (2.44 g, 9.83 mmol, 6.91 mL, 1 eq) 的 DCM (15 mL) 溶液中加入 TEA (4.32 g, 42.65 mmol, 5.94 mL, 3 eq), 然后加入 3-c (2.71 g, 14.22 mmol, 6.37 mL, 1 eq) 的 DCM (15 mL) 溶液, 反应液在 20°C 搅拌 16 小时, 浓缩, 残留物加入 EA (30 mL) 稀释, 然后用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-8:1) 得到化合物 11-b。

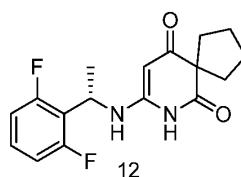
15

步骤 C: 在氮气保护下, 向 11-b (0.743 g, 1.47 mmol, 1 eq) 的 MeOH (9.2 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 7.37 mL, 5 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 约等于 5, 然后加入 EA (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 11-c。

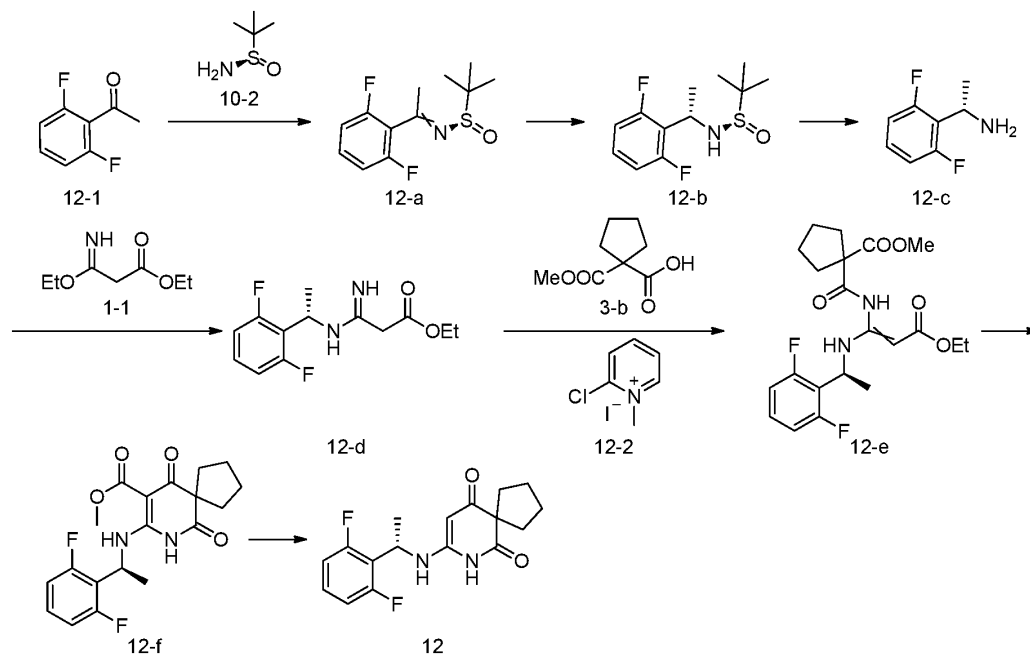
20

步骤 D: 向 11-c (399 mg, 1.12 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 4 mL, 17.40 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时后加入 EA (30 mL) 稀释, 然后加入 2 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8 左右, 过滤, 滤饼加入 MeOH (10 mL) 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 11。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.52 (br s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.97 - 6.85 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 299.1(M+1)。

实施例12



合成路线:



步骤 A: 在 20°C 下, 向 12-1 (10 g, 64.05 mmol, 8.33 mL, 1 eq) 的 THF (100 mL) 的溶液中加入 10-2 (17.08 g, 140.91 mmol, 2.2 eq) 和钛酸四乙酯 (43.83 g, 192.15 mmol, 39.85 mL, 3 eq), 反应液在 60°C 下搅拌 16 小时, 冷却到 0°C 后向反应液中加入 EA (100 mL), 缓慢加入水 (30 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 12-a。

步骤 B: 在氮气保护-78°C 下, 向 12-a (5.45 g, 21.01 mmol, 1 eq) 的 THF (50 mL) 的溶液缓慢滴加 L-selectride (1 M, 25.21 mL, 1.2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时, 在 0°C 下将反应液缓慢加入到饱和氯化铵水溶液 (40 mL) 中, 用 EA 萃取 (30 mL×2), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=8:1-1:1) 得到化合物 12-b。

步骤 C: 在 20°C 下, 向 12-b (3.14 g, 12.00 mmol, 1 eq) 的 MeOH (30 mL) 溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 30 mL, 10.00 eq), 反应液搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (20 mL), 搅拌 0.5 小时后过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 12-c 的盐酸盐。

步骤 D: 在 20°C 氮气保护下, 向 12-c 的盐酸盐 (1.84 g) 的 EtOH (20 mL) 溶液中加入 1-1 (1.87 g, 11.72 mmol, 1 eq) 和 DIEA (4.54 g, 35.16 mmol, 6.12 mL, 3 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 12 小时, 浓缩后得到化合物 12-d。

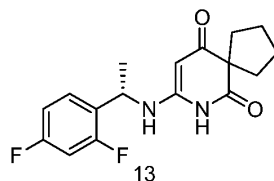
步骤 E: 在氮气保护下, 向 12-d (9.11 g, 33.71 mmol, 1 eq) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 3-b (5.80 g, 33.71 mmol, 1 eq), DIEA (6.53 g, 50.56 mmol, 8.81 mL, 1.5 eq), 然后加入 12-2 (12.92 g, 50.56 mmol, 1.5 eq), 反应

液在 20°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 残留物加入水 (50 mL) 稀释, 然后用 EA (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1) 得到化合物 12-e。

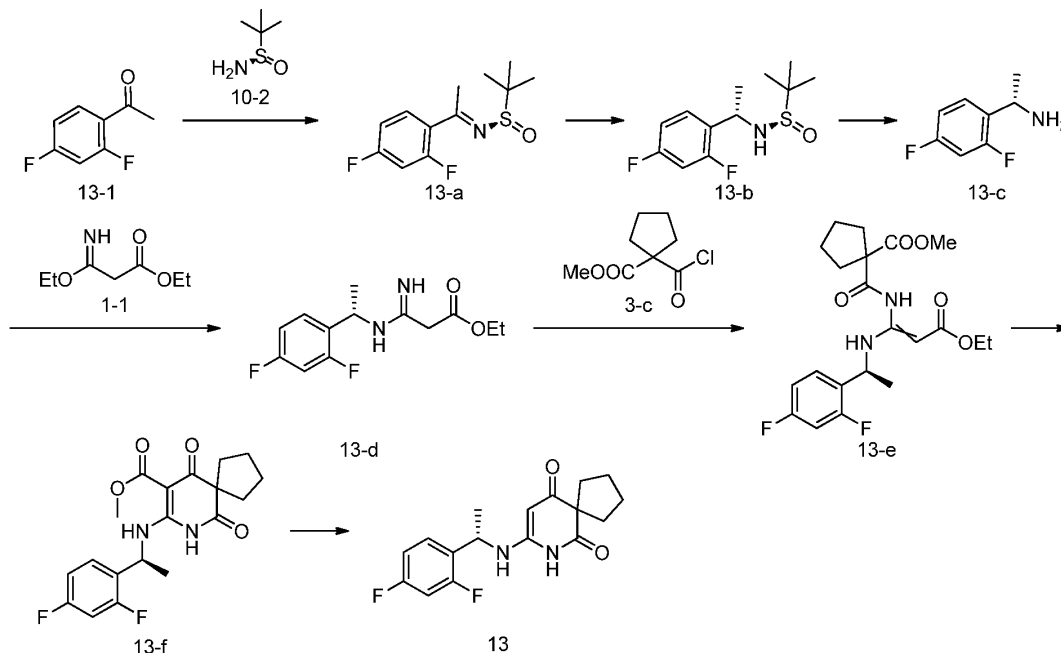
步骤 F: 在氮气保护下, 向 12-e (3.78 g, 8.91 mmol, 1 eq) 的 MeOH (44.56 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 44.56 mL, 5 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后加入 EA (50 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=5:1-2:1) 得到化合物 12-f。

步骤 G: 向 12-f (389 mg, 1.03 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 3.91 mL, 15.21 eq), 反应液在 60°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 2 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8 左右, 过滤, 滤饼加入 MTBE (5 mL) 并搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 12。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.52 (br s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.14 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 4H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 321.1(M+1)。

实施例 13



15 合成路线:



步骤 A: 在 20°C 下, 向 13-1 (3 g, 19.21 mmol, 2.42 mL, 1 eq) 的 THF (30 mL) 的溶液中加入 10-2 (4.66 g, 38.43 mmol, 2 eq) 和钛酸四乙酯 (13.15 g, 57.64 mmol, 11.95 mL, 3 eq), 反应液在 60°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 EA (60 mL), 冷却到 0°C 后缓慢加入水 (10 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液用饱和食盐水

洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 13-a。

- 步骤 B: 在氮气保护-78°C下, 向 13-a (3 g, 11.57 mmol, 1 eq) 的 THF (20 mL) 的溶液缓慢滴加 L-selectride (1 M, 13.88 mL, 1.2 eq), 反应液在-78°C下搅拌 2 小时, 在 0°C下将反应液缓慢的加入到饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 中, 用 EA (20 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 5 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=5:1-2:1) 得到化合物 13-b。

步骤 C: 向 13-b (1.26 g, 4.81 mmol, 1 eq) 的 MeOH (15 mL) 溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 15 mL, 12.48 eq), 反应液在 20°C下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入 EA (20 mL) 并搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤饼真空干燥得到化合物 13-c 的盐酸盐。

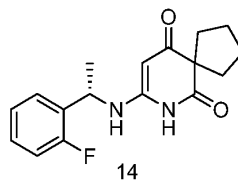
- 步骤 D: 在氮气保护 20°C下, 向 13-c 的盐酸盐 (0.553 g) 的 EtOH (5 mL) 溶液中加入 1-1 (560.12 mg, 3.52 mmol, 1 eq) 和 DIEA (1.36 g, 10.56 mmol, 1.84 mL, 3 eq), 反应液在 20°C下搅拌 12 小时, 浓缩后得到化合物 13-d。

- 步骤 E: 在氮气保护-20°C下, 向 3-c (1.05 g, 5.51 mmol, 1 eq) 的 DCM (15 mL) 溶液中加入 TEA (1.67 g, 16.52 mmol, 2.30 mL, 3 eq), 然后加入 13-d (950.02 mg, 3.52 mmol), 反应液在 20°C下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入水 (50 mL) 稀释, 然后用 EA (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗 15 涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=8:1-1:1) 得到化合物 13-e。

步骤 F: 在氮气保护下, 向 13-e (483 mg, 1.14 mmol, 1 eq) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 5.69 mL, 5 eq), 反应液在 50°C下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后加入 EA (30 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 13-f。

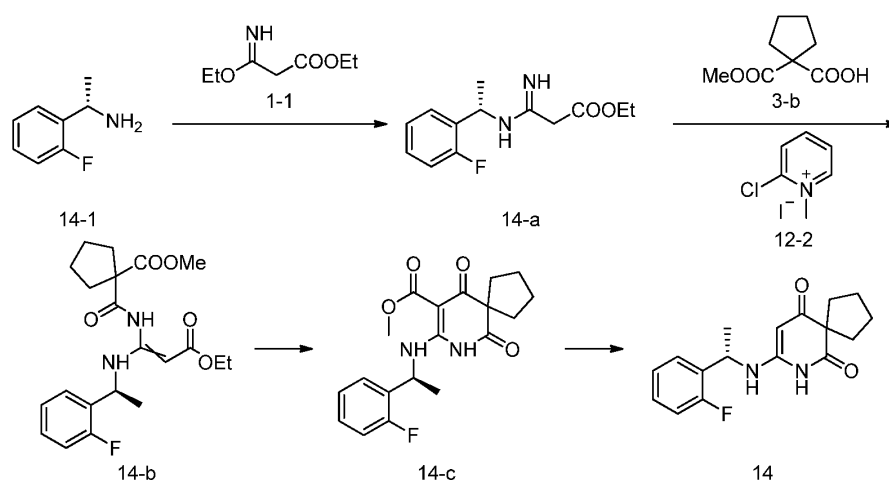
- 步骤 G: 向 13-f (117 mg, 309.22 μmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 2 mL, 25.87 eq), 反应液在 60°C下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 2 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8 左右, 过滤, 滤饼加入 MTBE (10 mL) 并搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 13。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.54 (br s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (br t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); 25 LCMS(ESI) *m/z*: 321.1(M+1)。

实施例14



合成路线:

30



步骤 A: 在 20℃下, 向 14-1 (0.8 g, 5.75 mmol, 1 eq) 的 EtOH (10 mL) 溶液中加入 1-1 (915.04 mg, 5.75 mmol, 1 eq) 和 DIEA (1.49 g, 11.50 mmol, 2.00 mL, 2 eq), 反应液在 25℃下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 14-a。

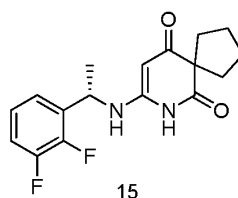
5 步骤 B: 向 14-a (1 g, 3.48 mmol, 87.68% 纯度, 1 eq) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 DIEA (673.77 mg, 5.21 mmol, 908.04 μ L, 1.5 eq), 然后加入 12-2 (1.33 g, 5.21 mmol, 1.5 eq) 和 3-b (598.40 mg, 3.48 mmol, 1 eq), 反应液在 25℃搅拌 0.5 小时, 浓缩, 残留物加入水 (50 mL), 然后用 EA (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1) 得到化合物 14-b。

10 步骤 C: 在氮气保护下, 向 14-b (231 mg, 568.34 μ mol, 1 eq) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 2.84 mL, 5 eq), 反应液在 50℃下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 约等于 5, 加入水 (20 mL) 稀释, 然后用 EA (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 14-c。

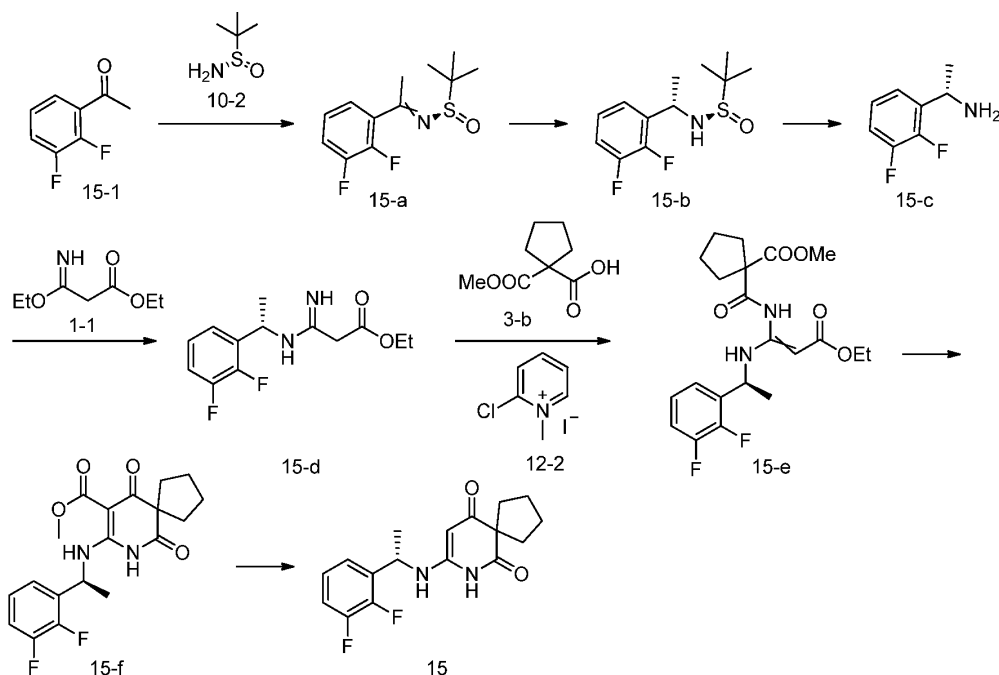
15 步骤 D: 向 14-c (170 mg, 433.99 μ mol, 92% 纯度, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (8.29 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 8.29 mL, 76.4 eq), 反应液在 50℃下搅拌 16 小时, 加入 1 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 9 左右, 用 EA (5 mL $\times$ 4) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物加入 MTBE (5 mL) 并搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 14。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.70 (br s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 303.2(M+1)。

20

实施例15



合成路线:



步骤 A: 在 20℃ 下, 向 15-1 (1 g, 6.37 mmol, 99.53% 纯度, 1 eq) 的 THF (10 mL) 的溶液中加入 10-2 (927.16 mg, 7.64 mmol, 1.2 eq) 和钛酸四乙酯 (4.36 g, 19.11 mmol, 3.97 mL, 3 eq), 反应液在 50℃ 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 10-2 (386.02 mg, 3.19 mmol, 0.5 eq), 在 50℃ 下继续搅拌 1.5 小时, 冷却到 0℃ 后向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 缓慢加入水 (20 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤 (10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 15-a。

步骤 B: 在氮气保护-78℃ 下, 向 15-a (950 mg, 3.66 mmol, 1 eq) 的 THF (10 mL) 的溶液缓慢滴加 L-selectride (1 M, 4.40 mL, 1.2 eq), 反应液在-78℃ 下搅拌 2 小时, 在 0℃ 下将反应液缓慢加入到饱和氯化铵水溶液 (15 mL) 中, 加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (15 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=5:1) 得到化合物 15-b。

步骤 C: 在 20℃ 下, 向 15-b (1.15 g, 4.39 mmol, 1 eq) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 1.10 mL, 1 eq), 反应液在 20℃ 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 15-c 的盐酸盐。

步骤 D: 在 20℃ 氮气保护下, 向 15-c 的盐酸盐 (0.887 g) 的 EtOH (10 mL) 溶液中加入 1-1 (898.41 mg, 4.59 mmol, 8.14e-1 eq, HCl) 和 DIEA (2.92 g, 22.58 mmol, 3.93 mL, 4 eq), 反应液在 20℃ 下搅拌 16 小时, 浓缩后得到化合物 15-d。

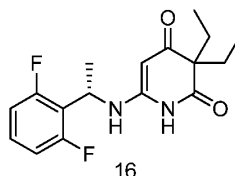
步骤 E: 在氮气保护下, 向 15-d (2.3 g, 8.51 mmol, 1 eq) 的 THF (25 mL) 溶液中加入 3-b (1.47 g, 8.51 mmol, 1 eq), DIEA (1.65 g, 12.76 mmol, 2.22 mL, 1.5 eq), 然后加入 12-2 (3.26 g, 12.76 mmol, 1.5 eq), 反应液在 20℃ 下搅拌 32 小时后浓缩, 残留物加入水 (50 mL) 稀释, 然后用 EA (10 mL×4) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (15 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=20:1) 得到化合物 15-e。

步骤 F: 在氮气保护下, 向 15-e (260 mg, 612.58 μmol, 1 eq) 的 MeOH (3 mL) 溶液中加入甲醇钠 (1 M, 3 mL, 4.90 eq), 反应液在 50℃ 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后加入

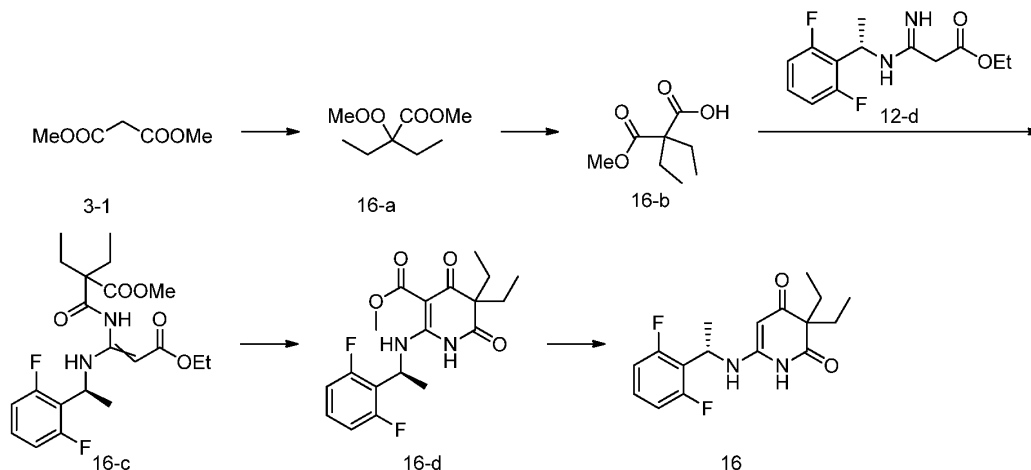
水 (10 mL), 用 EA (5 mL×4) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过薄层色谱法分离 (PE: EtOAc=20:1) 得到化合物 15-f。

步骤 G: 向 15-f (60 mg, 158.58 μ mol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 2 mL, 50.45 eq), 反应液在 60°C 下搅拌 19 小时, 向反应液中加入 1 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 到 9 左右, 过滤, 滤饼加入 MTBE (2 mL) 并搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 15。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.55 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.40 (s, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 321.2(M+1)。

实施例 16



10 合成路线:



步骤 A: 在氮气保护下, 向化合物 3-1 (5 g, 37.85 mmol, 4.35 mL, 1 eq) 和碘乙烷 (12.99 g, 83.26 mmol, 6.66 mL, 2.2 eq) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸铯 (27.13 g, 83.26 mmol, 2.2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后加入水 (200 mL), 然后 EA (200 mL) 萃取, 有机相再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 16-a。

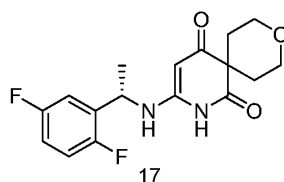
步骤 B: 向化合物 16-a (7 g, 37.19 mmol, 1 eq) 的 MeOH (40 mL) 和水 (40 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (1.64 g, 40.91 mmol, 1.1 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入水 (100 mL), 然后用 MTBE (100 mL) 萃取, 分液后水相用 1M 稀盐酸调节 pH 到 5 左右, 然后再用 EA (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 16-b。

步骤 C: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 12-d (1.2 g, 4.44 mmol, 1 eq) 和 16-b (928.09 mg, 5.33 mmol, 1.2 eq) 的 ACN (20 mL) 溶液中加入 N-甲基咪唑 (1.82 g, 22.20 mmol, 1.77 mL, 5 eq) 和 TCFH (2.49 g, 8.88 mmol, 2 eq), 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=1:0-10:1) 得到化合物 16-c。

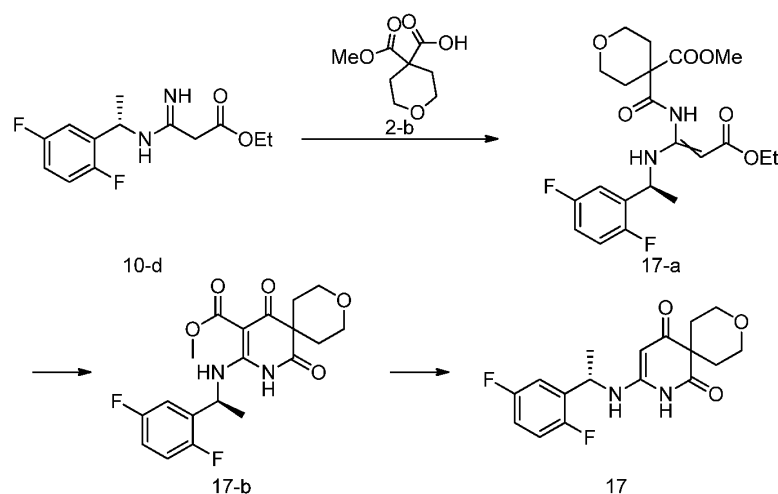
步骤 D: 在氮气保护下, 向化合物 16-c (1.55 g, 3.63 mmol, 1 eq) 的 MeOH (20 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (1.75 g, 18.17 mmol, 5 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 反应液倒入到 1 N 的稀盐酸 (20 mL) 中, 浓缩, 残留物加入水 (30 mL), 用 EA (30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 16-d。

5 步骤 E: 向化合物 16-d (0.15 g, 394.34 μ mol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入盐酸 (4 M, 5 mL, 50.72 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 N 氢氧化钠调节 pH 到大约 7, 然后浓缩掉 1,4-二氧六环, 残留物加入 MTBE (20 mL), 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 16。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.69 (br s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 7H), 0.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); LCMS(ESI) m/z: 323.4(M+1)。

实施例 17



合成路线:



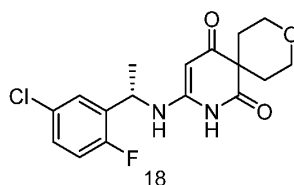
15 步骤 A: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 2-b (325.84 mg, 1.73 mmol, 1.3 eq) 和 10-d (0.36 g, 1.33 mmol, 1 eq) 的 ACN (10 mL) 溶液中加入 N-甲基咪唑 (546.80 mg, 6.66 mmol, 530.88 μ L, 5 eq) 和 TCFH (747.45 mg, 2.66 mmol, 2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-5:1) 得到化合物 17-a。

20 步骤 B: 在氮气保护下, 向化合物 17-a (0.34 g, 771.96 μ mol, 1 eq) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (370.94 mg, 3.86 mmol, 5 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入 1 N 的稀盐酸调节到 pH 到大约 5, 浓缩, 残留物加入水 (10 mL), 用 EA (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-2:1) 得到化合物 17-b。

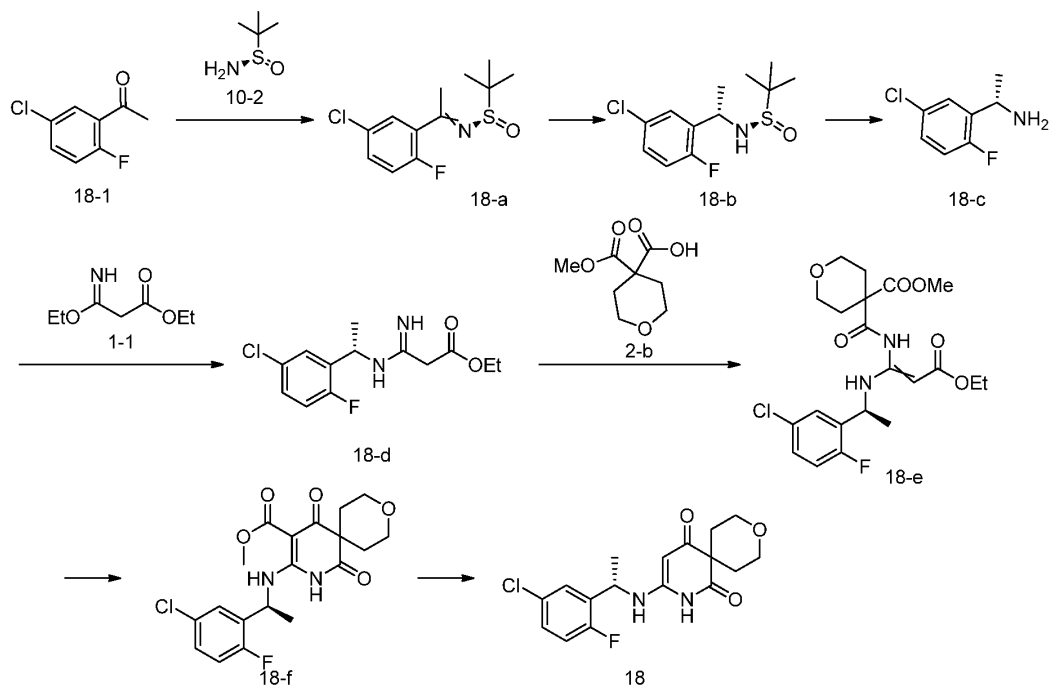
步骤 C: 在氮气保护下, 向化合物 17-b (0.15 g, 380.35 μ mol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入

盐酸 (4 M, 5 mL, 52.58 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 20 小时, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到大约 7, 然后浓缩掉 1,4-二氧六环, 残留物加入水 (10 mL) 和 MTBE (20 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 17。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.67 (br s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (dt, *J* = 4.1, 8.1 Hz, 1H), 7.07 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 337.3(M+1)。

实施例 18



合成路线:



步骤 A: 在 20°C 下, 向 18-1 (6.89 g, 39.92 mmol, 1 eq) 的 THF (70 mL) 的溶液中加入 10-2 (5.81 g, 47.91 mmol, 1.2 eq) 和钛酸四乙酯 (27.32 g, 119.77 mmol, 24.84 mL, 3 eq), 反应液在 60 °C 下搅拌 16 小时, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 冷却到 0°C 后缓慢加入水 (20 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 18-a。

步骤 B: 在氮气保护-78°C 下, 向 18-a (7.1 g, 25.75 mmol, 1 eq) 的 THF (100 mL) 的溶液缓慢滴加 L-selectride (1 M, 25.75 mL, 1 eq), 反应液缓慢升到 0°C 并搅拌 1 小时, 向反应液中加入 0.5 N 稀盐酸 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL), 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-3:1) 得到化合物 18-b。

步骤 C: 向 18-b (2 g, 7.20 mmol, 1 eq) 中加入 HCl/MeOH (4 M, 25 mL, 13.89 eq) 溶液, 反应液在 50°C 下搅拌 1 小时后浓缩得到化合物 18-c 的盐酸盐。

步骤 D: 在氮气保护 20°C 下, 向 18-c 的盐酸盐 (2 g) 的 EtOH (30 mL) 溶液中加入 1-1 (2.05 g, 10.47 mmol, 1.1 eq, HCl) 和 DIEA (3.69 g, 28.56 mmol, 4.97 mL, 3 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 16 小时后浓缩, 残留物加入水 (50 mL), 然后用醋酸调节 pH 到大约 5, 用 EA 萃取 (50 mL), 分液后水相再用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到大约 9, 然后用 EA 萃取 (50 mL×2), 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 18-d。

步骤 E: 在氮气保护 0°C 下, 向化合物 2-b (1.02 g, 5.44 mmol, 1.3 eq) 和 18-d (1.2 g, 4.19 mmol, 1 eq) 的 ACN (10 mL) 溶液中加入 N-甲基咪唑 (1.72 g, 20.93 mmol, 1.67 mL, 5 eq) 和 TCFH (2.35 g, 8.37 mmol, 2 eq), 反应液在 20°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-5:1) 得到化合物 18-e。

10 步骤 F: 在氮气保护下, 向化合物 18-e (1.2 g, 2.63 mmol, 1 eq) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (1.01 g, 10.51 mmol, 4 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 1 小时, 向反应液中加入 1 N 的稀盐酸调节到 pH 到大约 5, 浓缩, 残留物加入水 (10 mL), 用 EA (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离 (PE: EtOAc=10:1-2:1) 得到化合物 18-f。

步骤 G: 在氮气保护下, 向化合物 18-f (0.69 g, 1.68 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 溶液中加入 15 盐酸 (4 M, 15 mL, 35.72 eq), 反应液在 50°C 下搅拌 16 小时, 向反应液中 1 N 氢氧化钠水溶液调节 pH 到大约 7, 然后浓缩掉 1,4-二氧六环, 残留物加入水 (50 mL) 和 MTBE (50 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼高真空干燥后得到化合物 18。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.63 (br s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.59 (br dd, *J* = 14.3, 19.1 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); LCMS(ESI) *m/z*: 353.3(M+1)。

20 生物活性测试:

实验例 1: 心肌肌球蛋白 ATP 酶活性的抑制效应实验

实验试剂:

心肌原肌球蛋白/肌钙蛋白复合物 (Cytoskeleton, Cat. # TT05)
心肌肌球蛋白 S1 (Cytoskeleton, Cat. # MYS03)
25 心肌肌动蛋白 (Cytoskeleton, Cat. # AD99-A)
ATP 酶测定生化试剂盒 (Cytoskeleton, Cat. # BK051)

实验步骤:

- 1) 准备化合物
 - a) 在 Echo 中用 DMSO 对化合物进行 4 倍稀释, 8 个浓度梯度, 并分别转移 200 nL 化合物到 96 孔板 (Corning-3696) 中。
 - b) 1000 rpm 离心 15 秒, 封板待用。
- 2) 准备 F-肌动蛋白
 - a) 配置缓冲液 5 mM Pipes-KOH pH 7.0, 500 μM ATP, 500 μM 二硫苏糖醇, 并加入 2.5 mL 缓冲液溶解 1 mg F-肌动蛋白, 蛋白浓度为 0.4 mg/mL。
 - b) 室温放置 10 分钟以充分溶解蛋白。

- c) 加入 2.0 mM MgCl₂ 和 2.0 mM EGTA，室温放置 20 分钟以形成蛋白聚合物。
- 3) 准备细肌丝
- a) 加入 200 μL 冰水溶解 1 mg 心肌原肌球蛋白/肌钙蛋白复合物，蛋白浓度为 5 mg/mL。
- b) 加入 1000 μL 步骤 1 中准备的 F-肌动蛋白，混匀。
- 5 c) 室温放置 20 分钟。
- d) 87K xg 4℃ 离心 1.5 小时。
- e) 配置 PM12 缓冲液 12 mM Pipes-KOH, pH 7.0, 2 mM MgCl₂，并加入 1200 μL 缓冲液重悬蛋白。
- 4) 准备反应溶液，并开始实验
- a) 加入 250 μL 冰的 PM12 缓冲液到 250 μg S1 肌球蛋白中，蛋白浓度为 1 mg/mL。
- 10 b) 按照下面的顺序，依次加入试剂混合，以得到反应混合液：
- 400 μL 的 PM12，
- 400 μL 的 5x MSEG（来自 ATP 酶测定生化试剂盒），
- 1200 μL 的肌动蛋白/心肌原肌球蛋白/肌钙蛋白复合物，
- 40 μL 的肌球蛋白 S1，
- 15 40 μL 的 100x PNP（来自 ATP 酶测定生化试剂盒），
- 10.4 μL 的 100 mM ATP。
- c) 加入 10 μL 440 μM CaCl₂ 溶液到 96 孔板中，放置到 37℃ 培养箱预热。
- d) 加入 100 μL 反应混合液到 96 孔板中，1000 rpm 离心 10 秒。
- e) 在 SpectraMax 340PC 上连续读数 10 分钟，间隔 30 秒，仪器温度 37℃，波长 360 nm。
- 20 数据分析：
- 用 Prism 分析数据，实验结果见表 1。

表 1 本发明化合物对心肌肌球蛋白 ATP 酶活性的抑制效应 IC₅₀ 值测试结果

化合物	IC ₅₀ (μM)
1	14
2	3.97
3	0.73
4	2.2
5	2.08
6	1.71
7	0.3
9	0.04
10	0.22
11	0.51
12	0.06
13	1.08
14	1.19
15	0.21

结论：本发明化合物具有较好的心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制活性。

实验例 2：大鼠体内药代动力学评价

25 实验目的：

检测本发明化合物在大鼠体内的药代动力学参数

实验方案:

- 1) 实验药品: 本发明化合物;
- 2) 实验动物: 4 只 7-9 周龄的雄性 SD 大鼠, 随机分为 2 组, 每组 2 只;
- 5 3) 药物配制: 称取适量药物, 溶于 DMAC: PEG-400: 30% 2-HP-β-CD=5:25:70 的混合溶剂中, 配置成 0.2 mg/mL;

实验操作:

- 第1组动物通过尾静脉单次注射给予剂量为0.2 mg/kg、浓度为0.2 mg/mL的药物, 第2组动物通过灌胃给予剂量为1 mg/kg、浓度为0.2 mg/mL的化合物。动物于给药后0.0833 (仅尾静脉注射组)、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24小时采集血浆样品。
- 10

数据分析:

使用LC-MS/MS方法测定血浆样品中的药物浓度, 得出测试药物的药代动力学测试结果见表2。

表2 本发明化合物的药代动力学测试结果

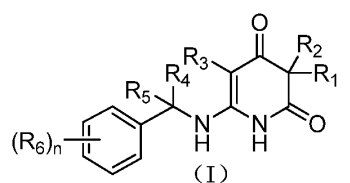
化合物3	尾静脉注射组	清除率	初始浓度	分布容积	半衰期	曲线面积
		Cl (mL/Kg/min)	C ₀ (nM)	Vd (L/Kg)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)
		8.11	773	1.6	2.31	1331
	灌胃给药组	最高浓度	最高浓度时间	曲线面积	生物利用度	--
		C _{max} (nM)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)	F (%)	--
		1385	4.81	7316	110	--
化合物7	尾静脉注射组	清除率	初始浓度	分布容积	半衰期	曲线面积
		Cl (mL/Kg/min)	C ₀ (nM)	Vd (L/Kg)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)
		2.93	3695	0.885	3.86	3533
	灌胃给药组	最高浓度	最高浓度时间	曲线面积	生物利用度	--
		C _{max} (nM)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)	F (%)	--
		2140	5.96	14802	88.1	--
化合物9	尾静脉注射组	清除率	初始浓度	分布容积	半衰期	曲线面积
		Cl (mL/Kg/min)	C ₀ (nM)	Vd (L/Kg)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)
		4.78	4818	1.73	5.93	2114
	灌胃给药组	最高浓度	最高浓度时间	曲线面积	生物利用度	--
		C _{max} (nM)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)	F (%)	--
		1945	7.35	8110	76.7	--
化合物10	尾静脉注射组	清除率	初始浓度	分布容积	半衰期	曲线面积
		Cl (mL/Kg/min)	C ₀ (nM)	Vd (L/Kg)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)
		6.0	1460	2.7	6.37	1294
	灌胃给药组	最高浓度	最高浓度时间	曲线面积	生物利用度	--
		C _{max} (nM)	T _{1/2} (h)	AUC (nM•h)	F (%)	--
		1307	4.83	7929	123	--

--表示不存在

- 15 结论: 本发明化合物具有良好的大鼠体内药代动力学性质。

权 利 要 求

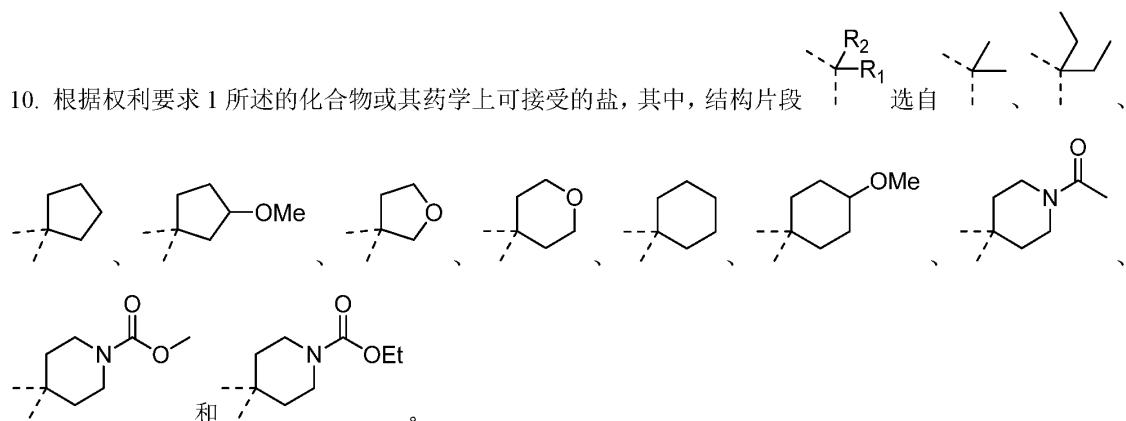
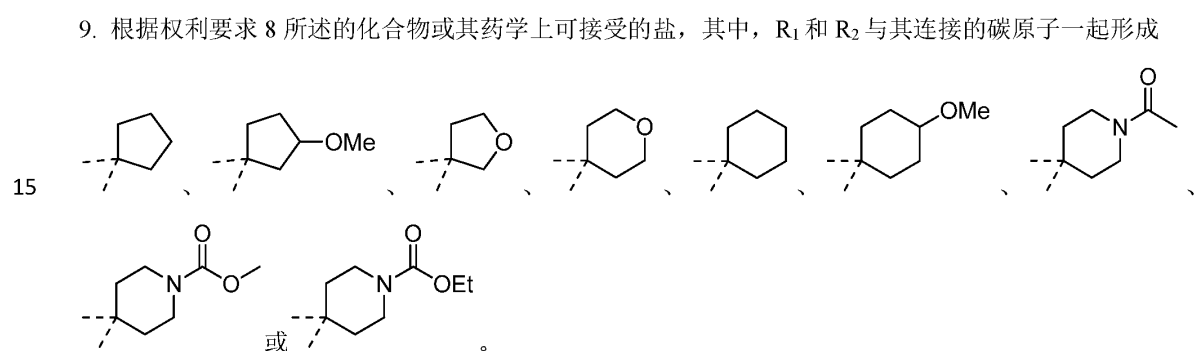
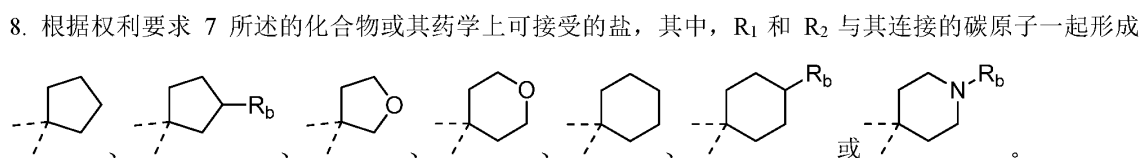
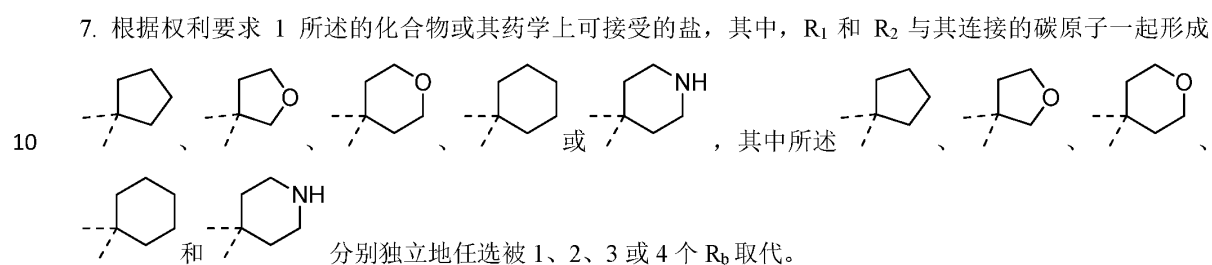
1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



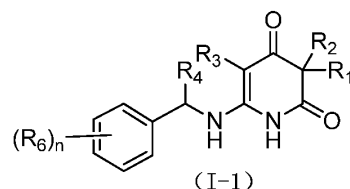
其中,

- 5 R_1 和 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;
或 R_1 和 R_2 与其连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代;
 R_3 选自 H 和 F;
- 10 R_4 选自 H、C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₄ 环烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₄ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;
 R_5 选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;
 R_6 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;
- 15 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-COR_{a1}、-CO₂R_{a1}、-SO₂R_{a1}、-SO₂NR_{a1}R_{a2} 和 -CONR_{a1}R_{a2}, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_{a1} 和 R_{a2} 分别独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;
或 R_{a1} 和 R_{a2} 与其连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代;
- 20 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-COR_{b1}、-CO₂R_{b1}、-SO₂R_{b1}、-SO₂NR_{b1}R_{b2} 和 -CONR_{b1}R_{b2}, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;
或 R_{b1} 和 R_{b2} 与其连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_f 取代;
- 25 R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基;
 R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基;
 R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基;
 R_f 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基;
R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;
- 30 n 选自 1、2、3 或 4;
所述 3-6 元杂环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地包含 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 N、O、S 和 NH 的原子或原子团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 分别独立地选自 F 和 Cl。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 和 R_2 分别独立地选自 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 其中所述 CH_3 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代。
- 5 4. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 和 R_2 分别独立地选自 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{b1} 和 R_{b2} 分别独立地选自 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
6. 根据权利要求 1 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

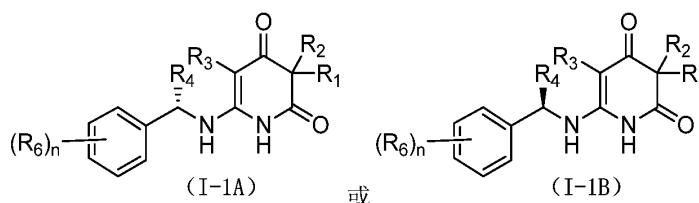


13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H。
14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 分别独立地选自 H、F、Cl 和 $-CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代。
15. 根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 分别独立地选自 H、F、Cl 和 $-CH_3$ 。
- 5 16. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式 (I-1) 所示结构:



其中, n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 如权利要求1所定义。

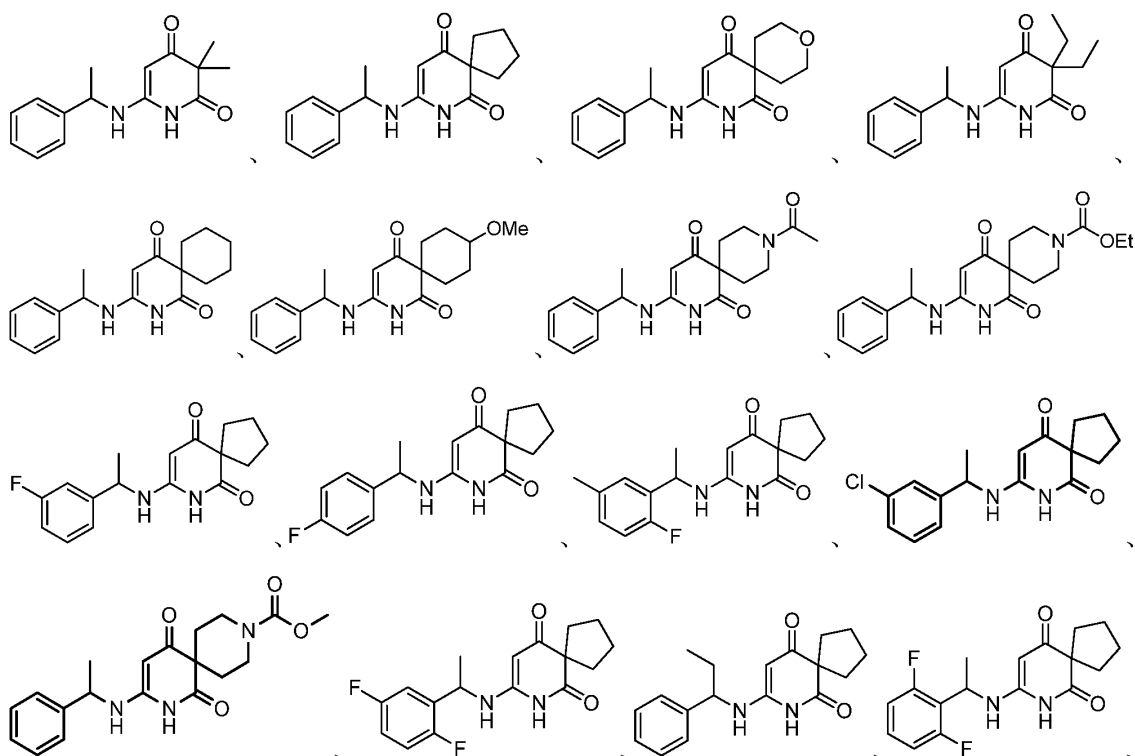
17. 根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式 (I-1A) 或 (I-1B) 所示结构:

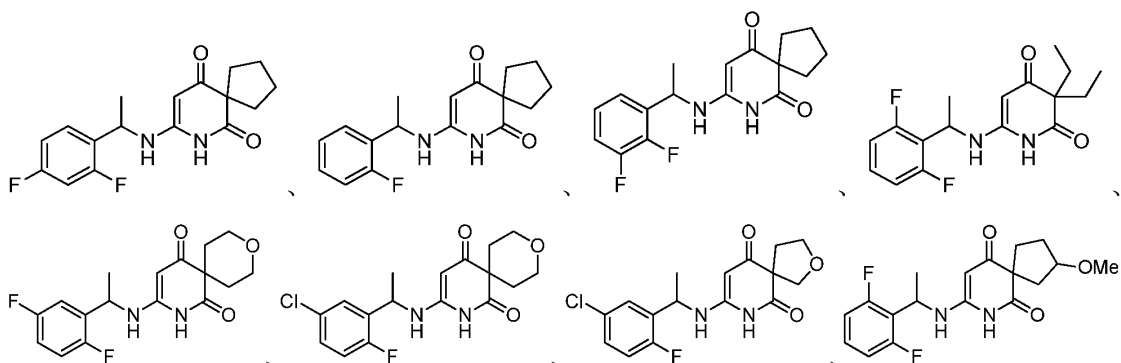


10

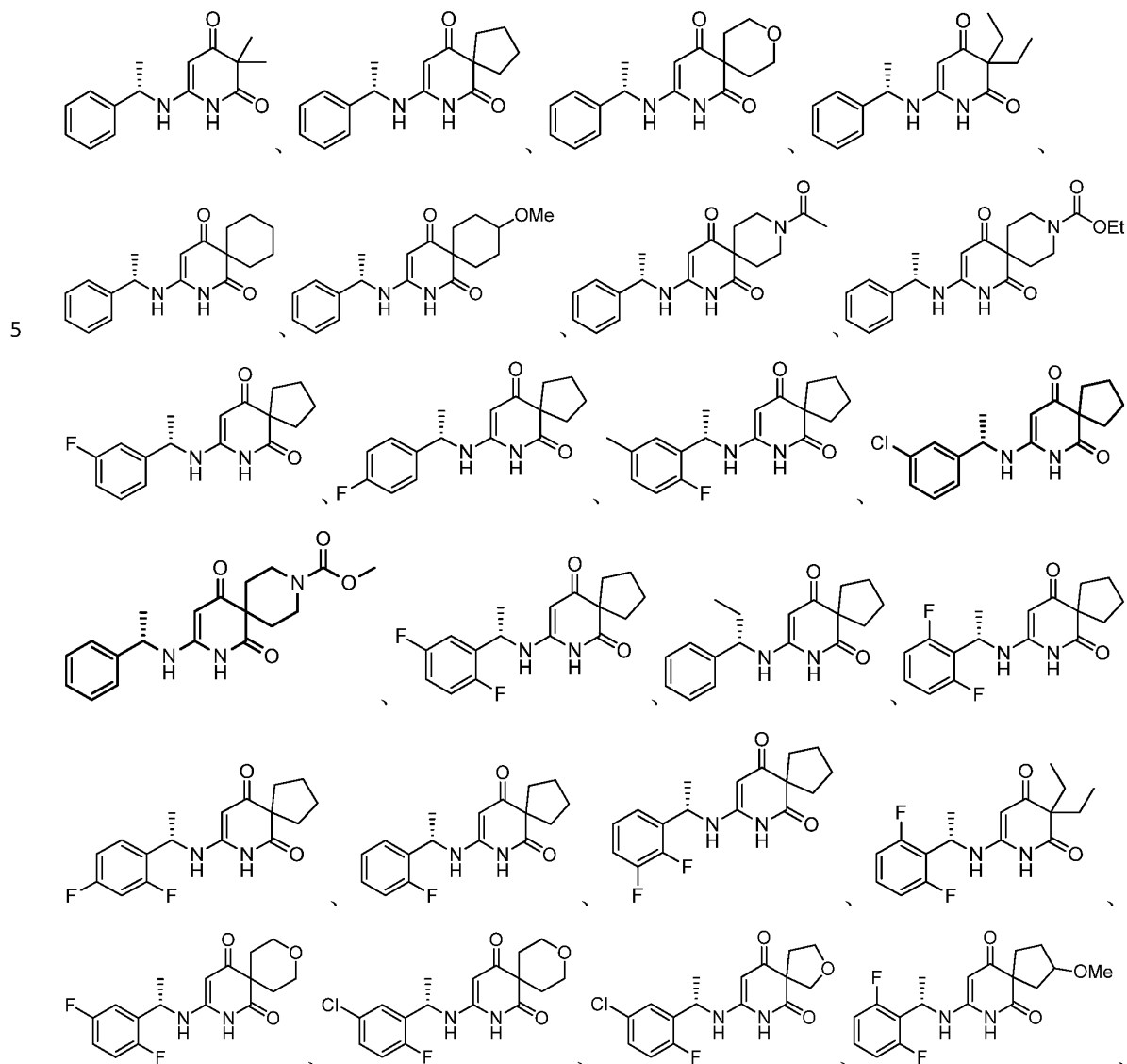
其中, n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 如权利要求16所定义, 且 R_4 不为 H。

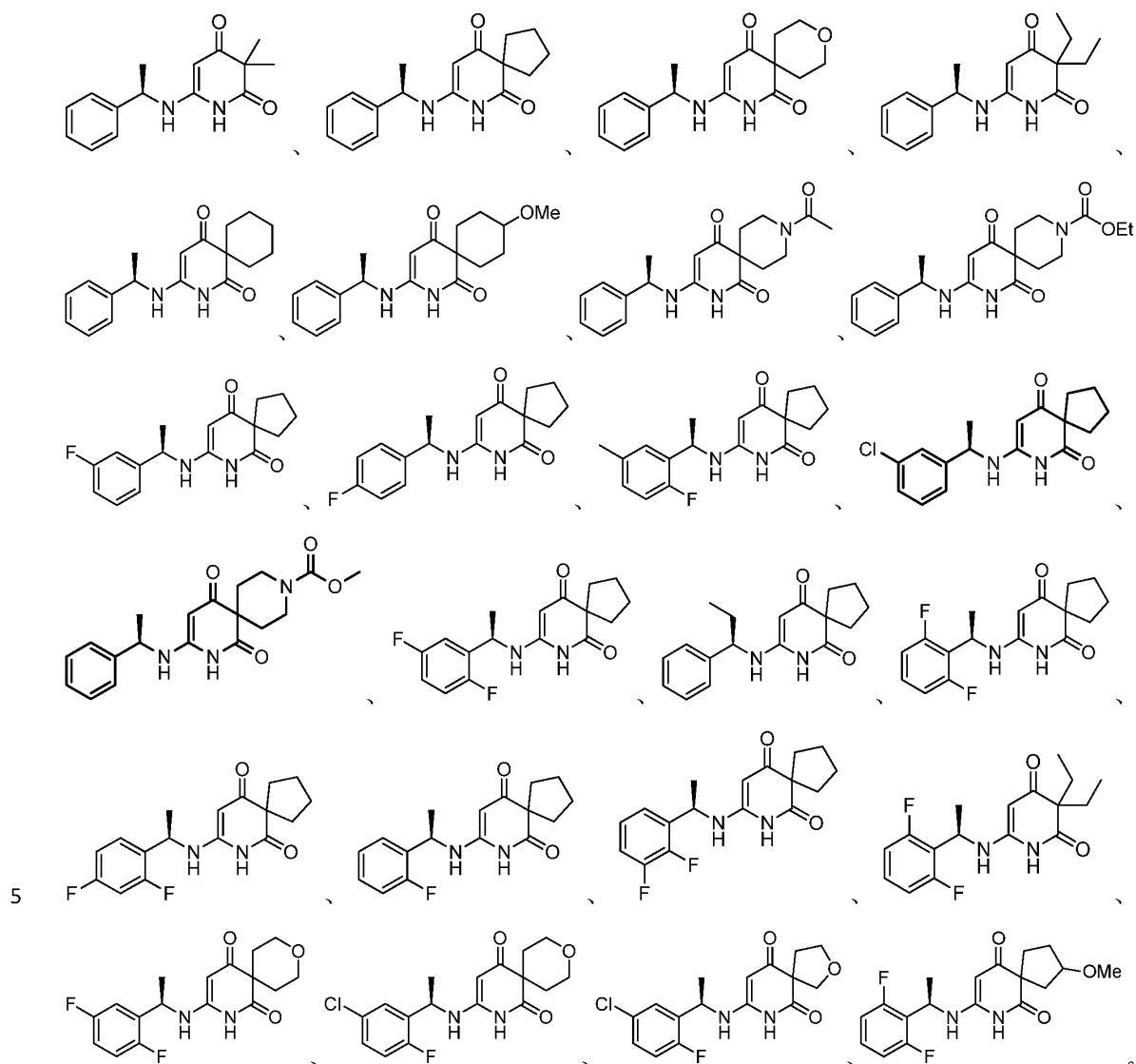
18. 下式化合物或其药学上可接受的盐,





19. 下式化合物或其药学上可接受的盐,





5

10

20. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据权利要求 1~19 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

21. 根据权利要求 1~19 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备心肌肌球蛋白抑制剂药物中的应用。

22. 根据权利要求 1~19 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备治疗心衰和肥厚型心肌疾病中的应用。