

苯并咪唑或氮杂苯并咪唑类化合物、其制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及化学医药技术领域，具体涉及一种苯并咪唑或氮杂苯并咪唑类化合物、其制备方法及其应用

背景技术

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是由肠道上皮 L 细胞分泌的一种肽类激素，广泛分布于胰腺、胃和小肠黏膜以及心、肺、中枢神经系统中。GLP-1 和体内的 GLP-1 受体(GLP-1R)特异性结合之后激活细胞膜内环腺苷酸(cAMP)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路，继而发挥多种作用，比如促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胰岛β细胞凋亡、延缓胃排空、抑制摄食等等。目前已经开发出 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)以作为对 II 型糖尿病的治疗。越来越多的临床实验也证实了 GLP-1RA 除了在糖尿病治疗中发挥优势作用外，还能在肥胖和非酒精性脂肪肝炎(NASH)、心血管疾病和神经系统疾病中发挥不同作用，除此之外 GLP-1 还能与肾脏、皮肤等相关受体结合影响组织代谢(四川医学,2020,41(10):1089-1093.)。

目前上市的 GLP-1 受体激动剂为多肽类药物，比如索马鲁肽、利拉鲁肽、艾赛那肽、度拉糖肽等等，但是因为肽类 GLP-1 的口服生物利用度差，服用不便，所以高度期望具有良好口服生物利用度的小分子 GLP-1 受体的激动剂。目前处于临床开发阶段的小分子 GLP-1 受体激动剂有 vTv 公司的 TTP-273 和辉瑞公司的 PF-06882961，所以迫切需要开发更多的 GLP-1 受体激动剂。

发明内容

本发明的目的之一是提供一种苯并咪唑或氮杂苯并咪唑类化合物，如通式(I)、通式(II)、通式(II')、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)、通式(VII)、通式(VIII)、通式(IX)、通式(II-3)、通式(V-3)等所述，及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物；

本发明的另一目的在于提供一种包含上述任一化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物作为活性成分，与药学上可接受的载体形成的药物组合物；

本发明的另一目的在于提供上述通式的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构

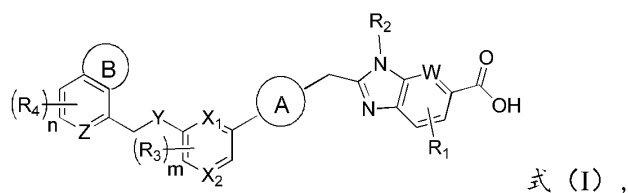
体、溶剂合物或水合物作为 GLP-1R 激动剂的用途；

本发明的另一目的在于提供上述通式的化合物或或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物在治疗和/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病、血脂异常、脑梗塞、中风、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途；优选在制备用于治疗治疗和/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病和血脂异常的药物中的用途；

本发明的另一目的在于提供上述通式化合物的制备方法。

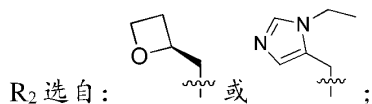
为实现上述目的，本发明采用的技术方案如下：

在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (I) 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：



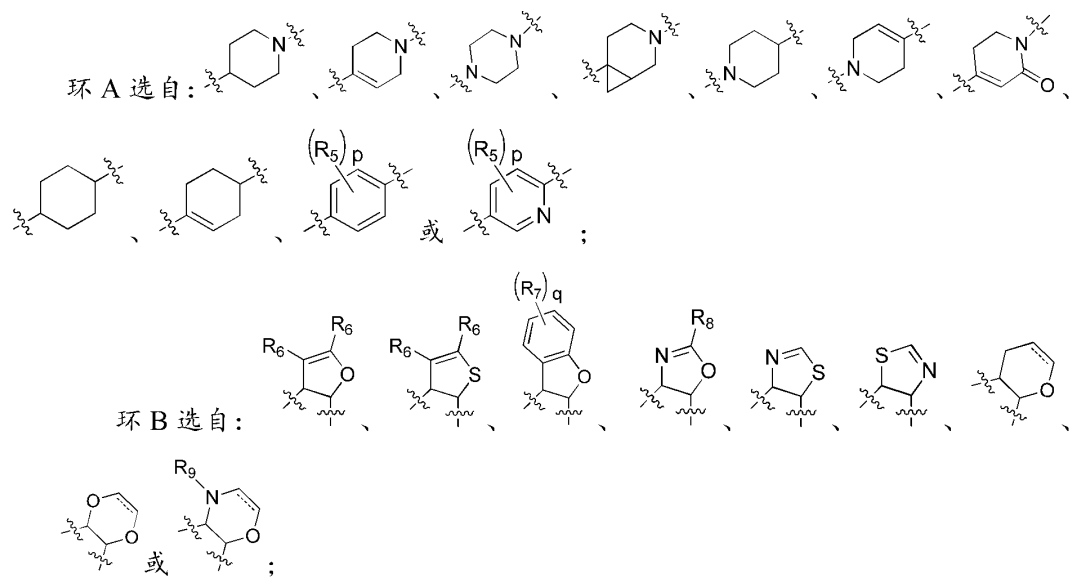
其中：

R₁ 选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的 C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



R₃ 相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的 C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₄相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

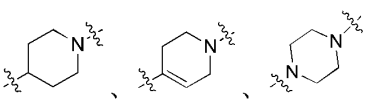


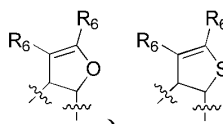
R₅相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₆相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个相邻的R₆连接形成3-6元的碳环或杂环及苯环，其中所述的C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₇ 相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氟基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的 C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基

任选的被选自卤素、氰基、C1-C6的烷基、烯基、炔基、C1-C6的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

其限制条件为当环 A 是： 时，且 Z 选自 CR₁₀ 时，环

B 不选自：；

：为单键或双键；

W 选自：N, CR₁₀；

X₁ 选自：N, CR₁₀；

X₂ 选自：N, CR₁₀；

Y 选自：O, NH；

Z 选自：N, CR₁₀；

m 选自：0、1 或 2；

n 选自：0、1 或 2；

p 选自：0、1、2 或 3；

q 选自：0、1、2、3 或 4；

R₈ 选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C1-C6 的环烷基、杂环基和芳基；

R₉ 选自：氢原子、C1-C6 的烷基和烯基；

R₁₀ 选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的 C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的被选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、烯基、炔基、C1-C6 的烷氧基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的一些实施方式中，上述的通式 (I) 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其中优选地：

R₁ 选自氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基，其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代；

R₃ 相同或不同，且各自独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基，其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代；

R₄ 相同或不同, 且各自独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代。

在本发明的一些实施方式中, 上述的通式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其中优选地:

R₅ 相同或不同, 且各自独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代;

R₆ 相同或不同, 且各自独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 或者两个相邻的 R₆ 连接形成 3-6 元的碳环或杂环及苯环, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代;

R₇ 相同或不同, 且各自独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代。

在本发明的一些实施方式中, 上述的通式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其中优选地:

W 选自: N, CR₁₀;

X₁ 选自: N, CR₁₀;

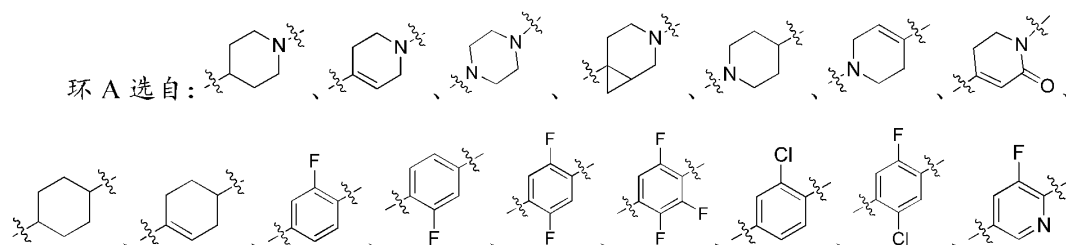
X₂ 选自: N, CR₁₀;

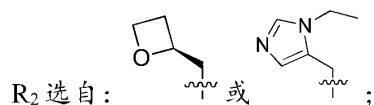
Y 选自: O;

Z 选自: N, CR₁₀;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 的烷基, 其中所述的 C1-C6 的烷基任选的被一个或多个卤素取代基所取代。

在本发明的一些实施方式中, 上述的通式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其中优选地:





R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基, 其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代;

R₅ 独立地选自: 卤素;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基; 或者, 两个相邻的 R₆ 连接形成环;

W 选自: N, CR₁₀;

X₂ 选自: N, CR₁₀;

Q 选自: N, CH;

p 选自: 0、1、2 或 3;

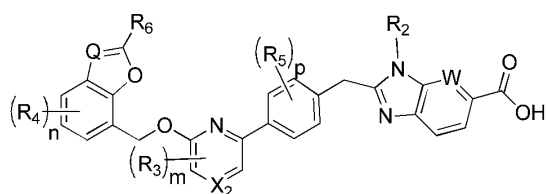
m 选自: 0、1 或 2;

n 选自: 0、1、2 或 3;

q 选自: 0、1 或 2;

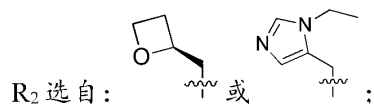
R₁₀ 选自: 氢原子、卤素。

在本发明的一些实施方式中, 上述通式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其具有通式 (II-1) 所示的结构:



式 (II-1),

其中:



R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基, 其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代;

R₅ 独立地选自: 卤素;

R₆独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6的烷基、C3-C6的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4的烯基；或者，两个相邻的R₆连接形成环；

W选自：N, CR₁₀;

X₂选自：N, CR₁₀;

Q选自：N, CH;

p选自：0、1、2或3;

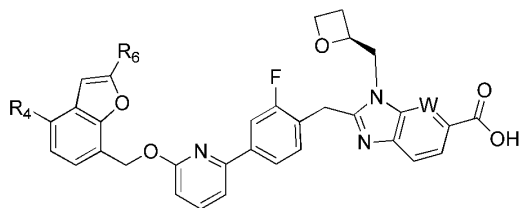
m选自：0、1或2;

n选自：0、1、2或3;

R₁₀选自：氢原子、卤素。

在本发明的一些实施方式中，上述通式(II-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其中优选地：所述R₃选自氢原子、F；R₄选自氢原子、F、Cl、氰基、CF₃、CHF₂；X₂、Q选自CH；R₁₀选自氢原子、F。

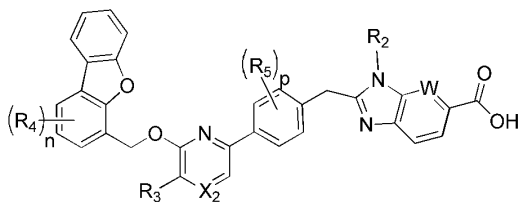
在本发明的一些实施方式中，上述通式(II-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其具有通式(II-1-1)所示的结构：



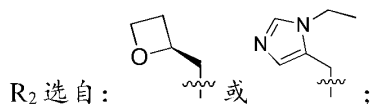
式(II-1-1)，其中优选地：R₄选自Cl、

氰基；R₆选自氢原子、F；R₁₀选自氢原子。

在本发明的一些实施方式中，上述通式(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其具有通式(II-2)所示的结构：



式(II-2)，其中：



R₂选自：

R₃独立地选自：氢原子、卤素；

R₄独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6烷基，其中C1-C6烷基可进一步被一

个或多个卤素取代；

R_5 独立地选自：卤素；

W 选自：N, CR₁₀；

X_2 选自：N, CR₁₀；

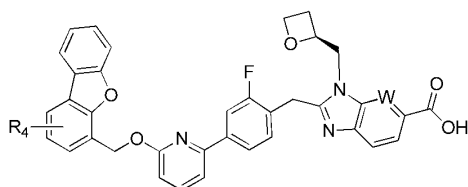
p 选自：0、1、2 或 3；

n 选自：0、1、2 或 3；

R_{10} 选自：氢原子、卤素。

在本发明的一些实施方式中，上述通式 (II-2) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其中优选地：所述 R_5 选自 F； R_3 选自氢原子、F； X_2 选自 CH； R_{10} 选自氢原子、F。

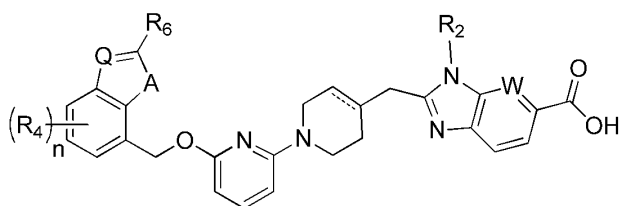
在本发明的一些实施方式中，上述通式 (II-2) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其具有通式 (II-2-1) 所示的结构：



式 (II-2-1)，其中优选地：所述 R_4 选自氢原

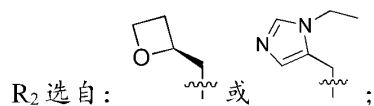
子、Cl、氟基； R_{10} 选自氢原子。

在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (III) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：



式 (III)，

其中：



R_2 选自：或；

R_4 独立地选自：氢原子、卤素、氟基；

R_6 独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃；

W 选自：N, CR₁₀；

Q 选自: N, CH;

A 选自: O, S;

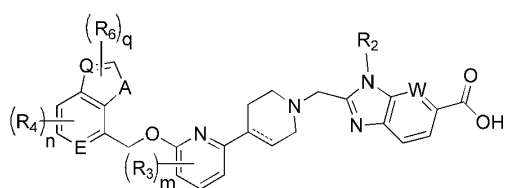
n 选自: 0、1、2 或 3;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素;

$\diagup$: 为单键或双键;

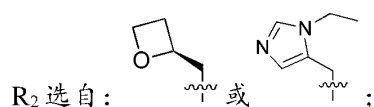
优选地, 所述 R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素; R₁₀ 选自氢原子。

在本发明的一些实施方式中, 提供了一种如通式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



式 (IV),

其中:



R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氟基;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基; 或者, 两个相邻的 R₆ 连接形成环。

W 选自: N, CR₁₀;

Q 选自: N, CH;

A 选自: O, S;

E 选自: N, CH;

m 选自: 0、1 或 2;

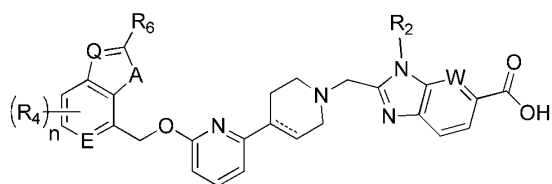
n 选自: 0、1 或 2;

q 选自: 0、1 或 2;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素;

当 E 为 CH, 且 Q 为 CH 时, 两个相邻的 R₆ 连接成环;

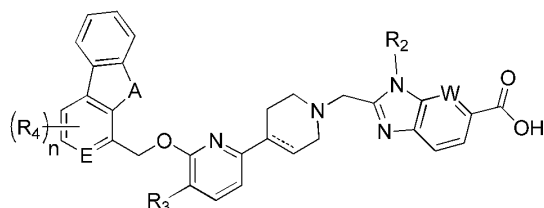
优选地, 其具有通式 (IV-1) 所示的结构:



式 (IV-1)，其中所述 R_{10} 选自氢原子、

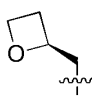
F；Q、E 中至少一个为 N；A 选自 O； R_6 选自氢原子、F；n 为 1；

或者，优选地，其具有如通式 (IV-2) 所示的结构：

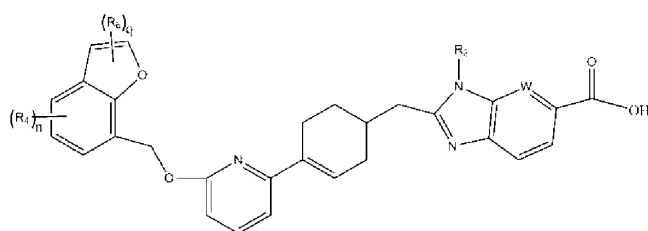


式 (IV-2)；进一步优选地，所述 R_3

选自氢原子、F； R_{10} 选自氢原子、F；A 选自 O；E 选自 CH；n 为 1；更进一步优选地，

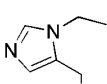
R_2 选自：； R_{10} 选自氢原子。

在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (V) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：

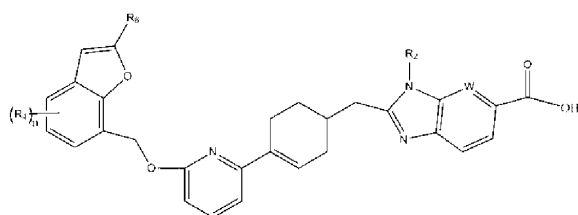


式 (V)，其中： R_2 选自：



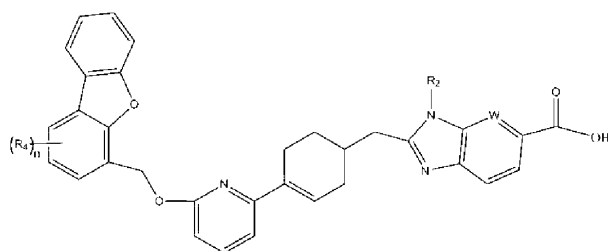
或 ； R_4 独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基，其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代； R_6 独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基；或者，两个相邻的 R_6 连接形成环；W 选自：N， CR_{10} ；n 选自：0、1、2 或 3；q 选自：0、1 或 2； R_{10} 选自：氢原子、卤素；

优选地，其具有如通式 (V-1) 所示的结构：



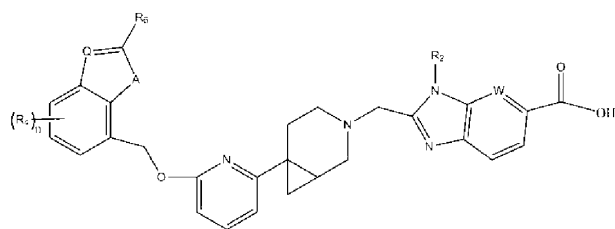
式 (V-1)；进一步优选地， R_4 选自氢原子、F、Cl、氟基、 CF_3 、 CHF_2 ； R_6 选自氢原子、F； R_{10} 选自氢原子； n 为 1；更进一步优选地， R_4 选自氢原子、Cl、氟基；

或者，优选地，其具有如通式 (V-2) 所示的结构：



式 (V-2)；进一步优选地，所述 R_4 选自氢原子、Cl； R_{10} 选自氢原子； n 为 1。

在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (VI) 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：

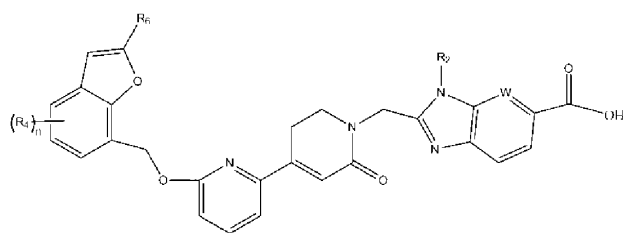


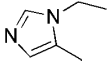
式 (VI)，其中： R_2 选自：



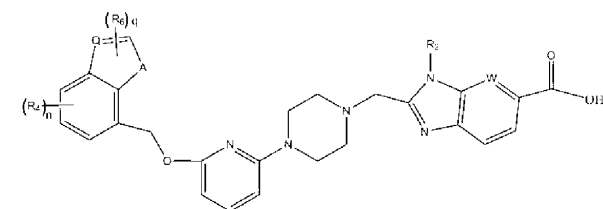
或 ； R_4 独立地选自：氢原子、卤素、氟基； R_6 独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基； W 选自：N， CR_{10} ； Q 选自：N，CH； A 选自：O、S； n 选自：0、1 或 2； R_{10} 选自氢原子、卤素。

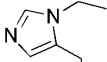
在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (VII) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：

式(VII), 其中: R_2 选自:

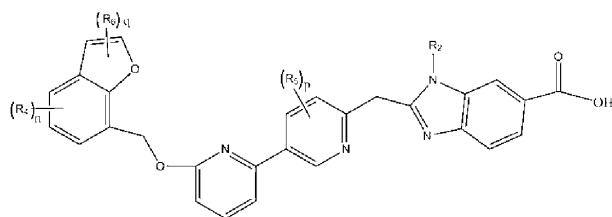
或 ; R_4 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基; R_6 独立地选自: 氢原子、卤素; W 选自 N、CR₁₀; n 选自: 0、1 或 2; R_{10} 选自氢原子、卤素。

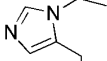
在本发明的一些实施方式中, 提供了一种如通式(VIII)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:

式(VIII), 其中: R_2 选自:

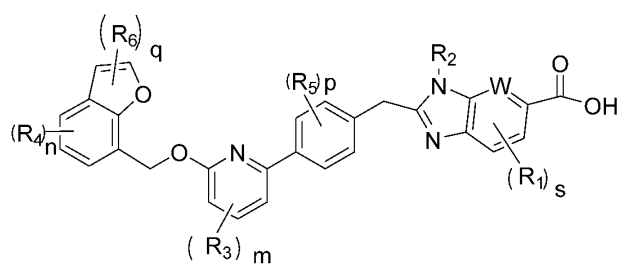
或 ; R_4 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基; R_6 独立地选自: 氢原子、C2-C4 的烯基; 或者, 两个 R_6 连接形成环; W 选自 N、CR₁₀; Q 选自: N, CH; A 选自: O、S; n 选自: 0、1 或 2; q 选自: 0 或 1; R_{10} 选自氢原子、卤素。

在本发明的一些实施方式中, 提供了一种如通式(IX)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:

式(IX), 其中: R_2 选自:

或 ; R_4 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基; R_5 选自氢原子、F; R_6 独立地选自: 氢原子、卤素; n 选自: 0、1 或 2; q 选自: 0 或 1。

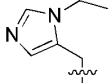
在本发明的一些实施方式中, 提供了一种如通式(II-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



式 (II-3)

其中:

R₁ 选自: 氢原子、卤素;

R₂ 独立地选自:  或  ;

R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基;

R₅ 独立地选自: 卤素;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基;

W 选自: N, CH;

p 选自: 0、1、2 或 3;

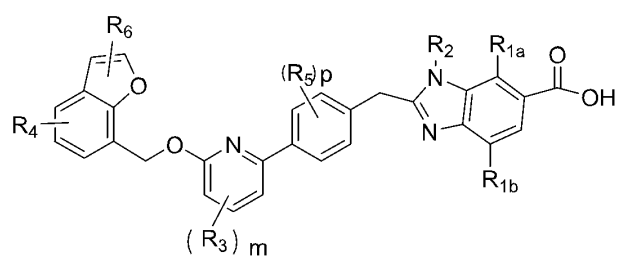
m 选自: 0、1 或 2、3;

n 选自: 0、1、2 或 3;

q 选自: 0、1 或 2;

s 选自 0、1 或 2;

优选地, 其具有通式 (II-3-1) 所示的结构:



式 (II-3-1)

其中, R_{1a}、R_{1b} 独立地选自氢原子、F;

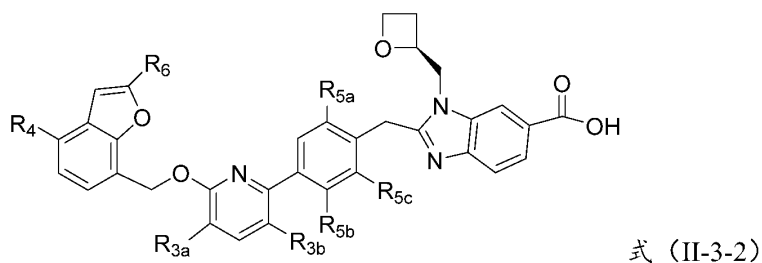
R₂ 为:  ;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素;

m 选自 1 或 2;

p 选自: 1、2 或 3;

进一步优选地, 其具有通式 (II-3-2) 所示的结构:



其中, R_{3a} 、 R_{3b} 独立地选自 F、氢原子;

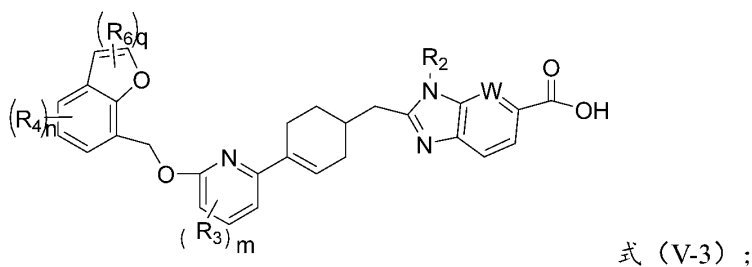
R_4 独立地选自 F、Cl、氰基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 独立地选自氢原子、F;

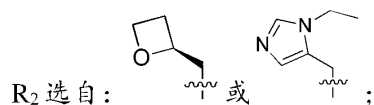
R_6 独立地选自氢原子、F、Cl;

更进一步优选地, R_{3a} 、 R_{3b} 不同时为 F, R_{5a} 、 R_{5c} 独立地选自氢原子、F, R_{5b} 为氢原子。

在本发明的一些实施方式中, 提供了一种如通式 (V-3) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



其中:



R_3 独立地选自: 氢原子、卤素;

R_4 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基;

R_6 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基;

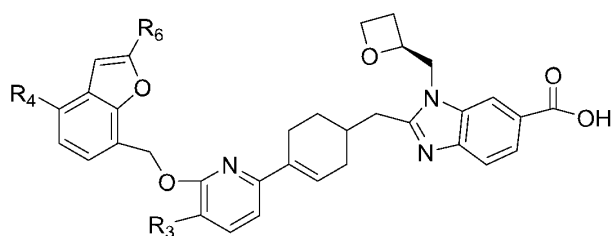
W 选自: N, CH;

m 选自: 0、1 或 2;

n 选自：0、1、2 或 3；

q 选自：0、1 或 2；

优选地，其具有通式 (V-3-1) 所示的结构：



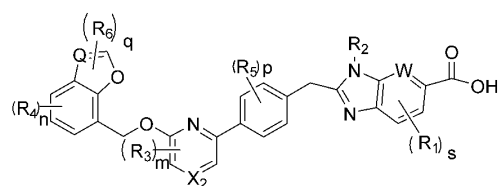
式 (V-3-1)

其中， R_3 选自氢原子、卤素； R_4 选自氢原子、卤素、氰基； R_6 选自氢原子、卤素；

进一步优选地， R_3 选自氢原子、F； R_4 选自氢原子、Cl、氰基； R_6 选自氢原子、Cl；

进一步优选地， R_4 为 Cl。

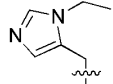
在本发明的一些实施方式中，提供了一种如通式 (II') 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物：



式 (II')

其中：

R_1 选自：氢原子、卤素；

R_2 选自： 或 ；

R_3 独立地选自：氢原子、卤素；

R_4 独立地选自：氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基，其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代；

R_5 独立地选自：氢原子、卤素；

R_6 独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基；

W 选自：N， CR_{10} ；

X_2 选自：N， CR_{10} ；

Q 选自：N，CH；

p 选自：0、1、2 或 3；

m 选自：0、1、2 或 3；

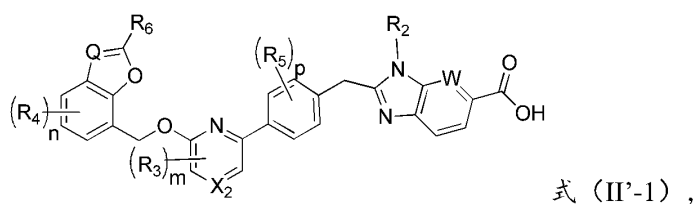
n 选自：0、1、2 或 3；

q 选自：0、1 或 2；

s 选自 0、1 或 2；

R₁₀ 选自：氢原子、卤素；

优选地，其具有通式 (II'-1) 所示的结构：



其中：

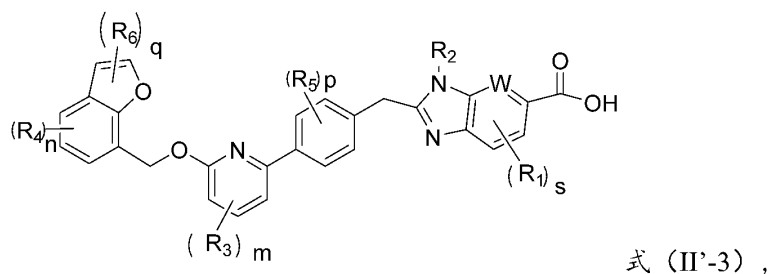
所述 R₃ 选自氢原子、F；

R₄ 选自氢原子、F、Cl、氰基、CF₃、CHF₂；

X₂、Q 选自 CH；R₁₀ 选自氢原子、F；

或者，

优选地，其具有通式 (II'-3) 所示的结构：



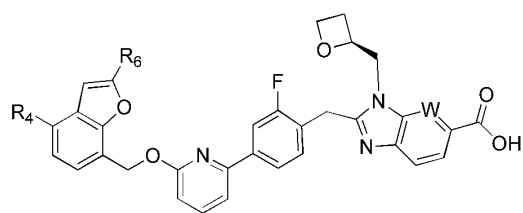
其中：

R₄ 独立地选自：氢原子、卤素、氰基；

R₆ 独立地选自：氢原子、卤素、C1-C6 的烷基；

W 选自：N，CH。

在本发明的一些实施方式中，上述通式 (II'-1) 所示的结构进一步为通式 (II'-1-1) 所示的结构：



式 (II'-1-1) ,

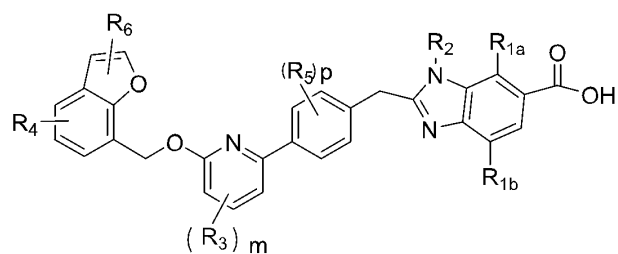
其中:

所述 R_4 选自 Cl、氟基;

R_6 选自氢原子、F;

R_{10} 选自氢原子。

在本发明的一些实施方式中, 上述通式 (II'-3) 所示的结构进一步为通式 (II'-3-1) 所示的结构:

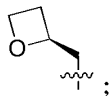


式 (II'-3-1) ,

其中:

R_{1a} 、 R_{1b} 独立地选自氢原子、F;

R_2 为:

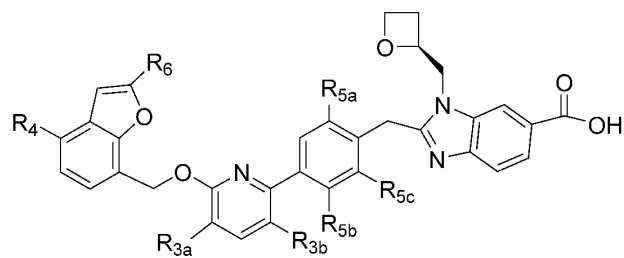


R_6 独立地选自: 氢原子、卤素;

m 选自 1 或 2;

p 选自: 1、2 或 3;

优选地, 通式 (II'-3) 所示的结构进一步为通式 (II'-3-2) 所示的结构:



式 (II'-3-2)

其中:

R_{3a}、R_{3b} 独立地选自 F、氢原子；

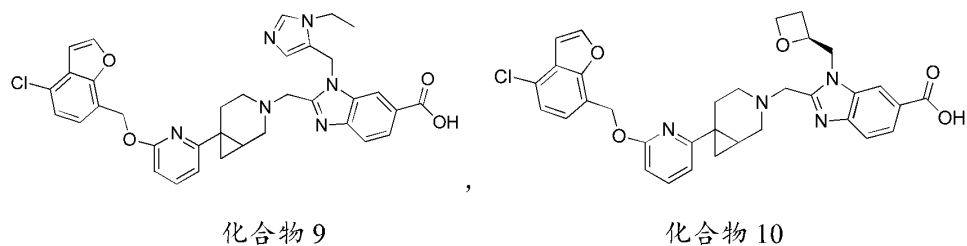
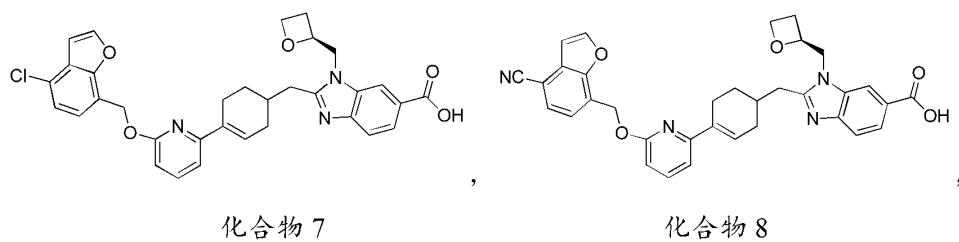
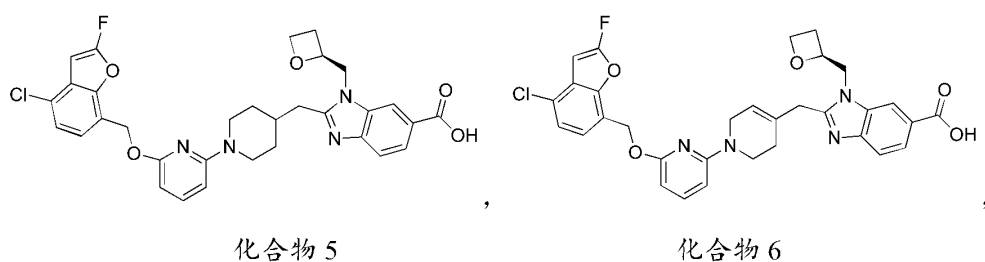
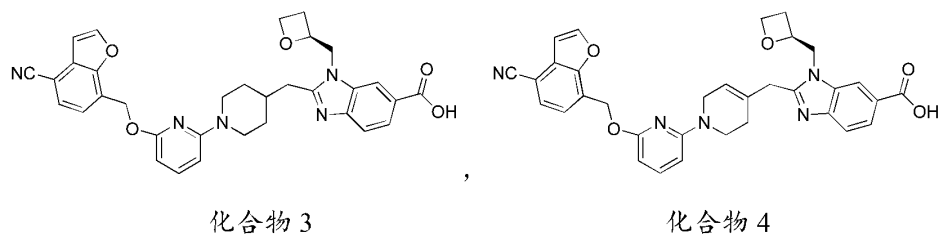
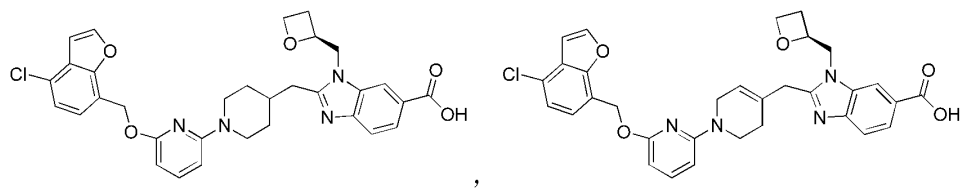
R₄ 独立地选自 F、Cl、氰基；

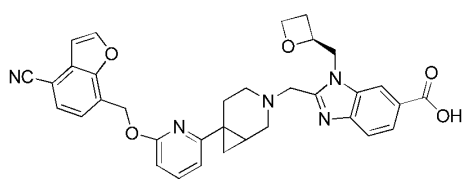
R_{5a}、R_{5b}、R_{5c} 独立地选自氢原子、F；

R₆ 独立地选自氢原子、F、Cl；

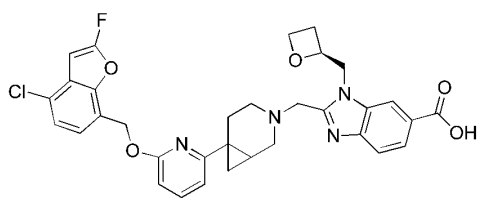
进一步优选地，R_{3a}、R_{3b} 不同时为 F，R_{5a}、R_{5c} 独立地选自氢原子、F，R_{5b} 为氢原子。

在本发明的一些实施方式中，提供了如下所示的化合物，但不限于以下具体化合物：

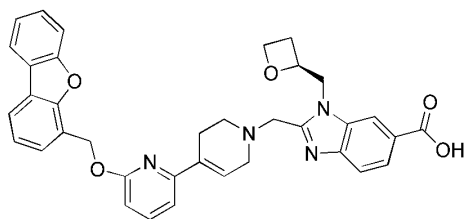




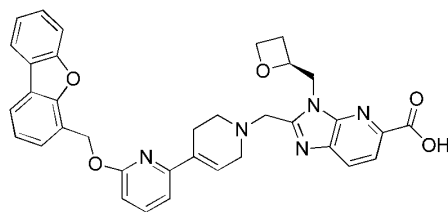
化合物 11



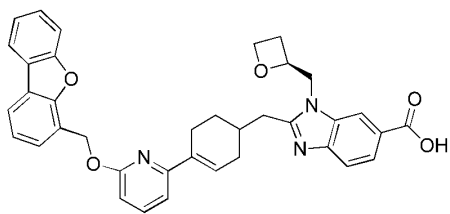
化合物 12



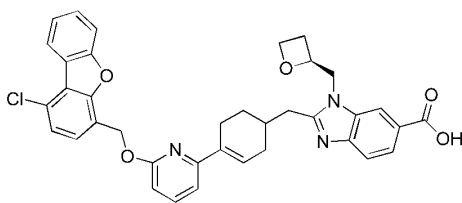
化合物 13



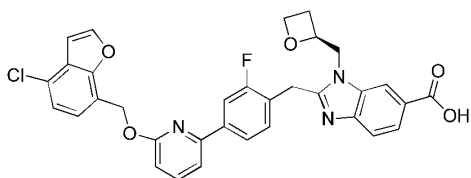
化合物 14



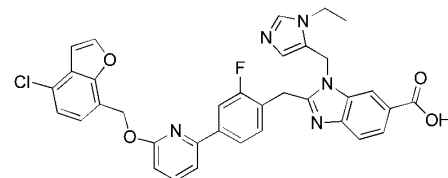
化合物 15



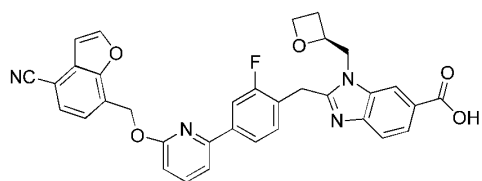
化合物 16



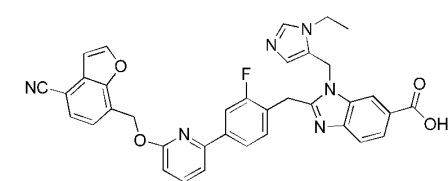
化合物 17



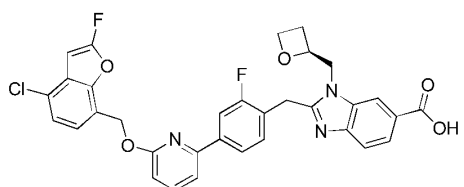
化合物 18



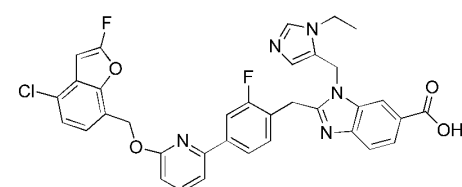
化合物 19



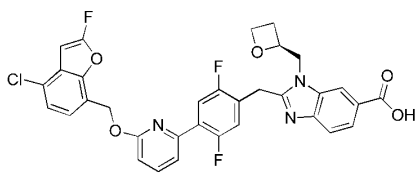
化合物 20



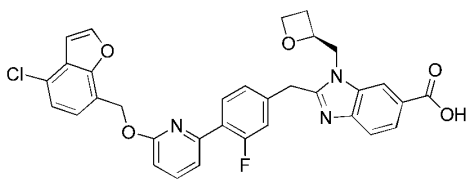
化合物 21



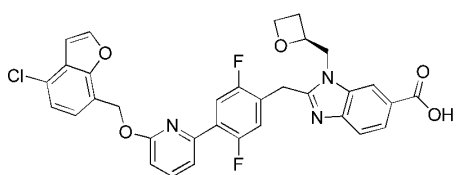
化合物 22



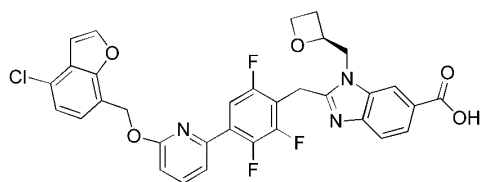
化合物 23



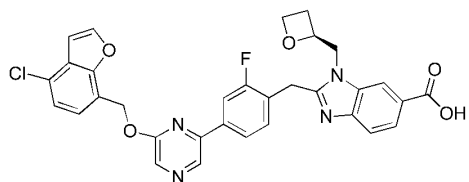
化合物 24



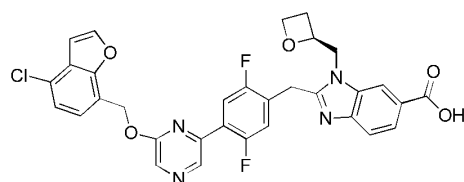
化合物 25



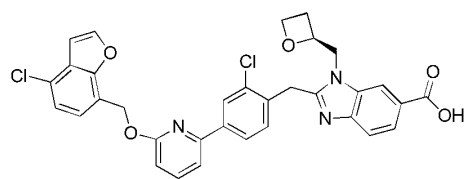
化合物 26



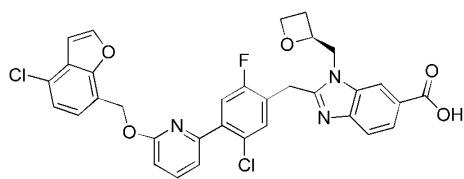
化合物 27



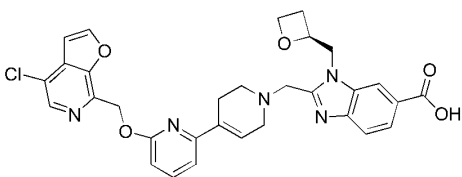
化合物 28



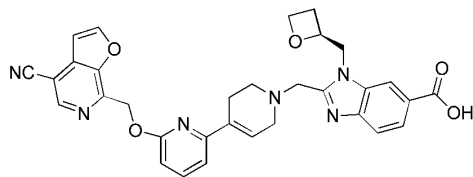
化合物 29



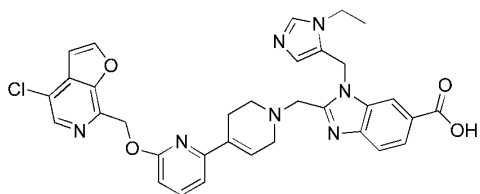
化合物 30



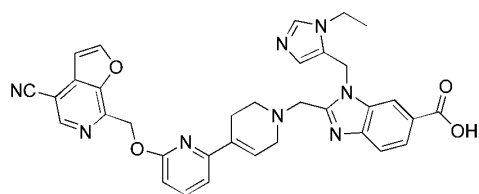
化合物 31



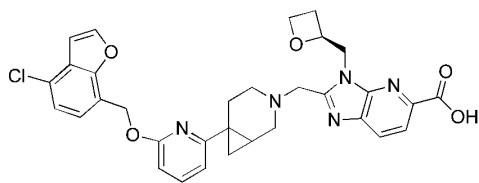
化合物 32



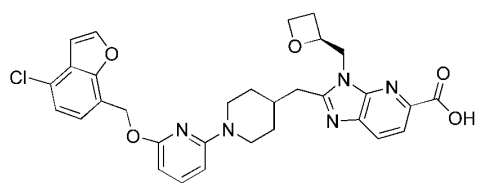
化合物 33



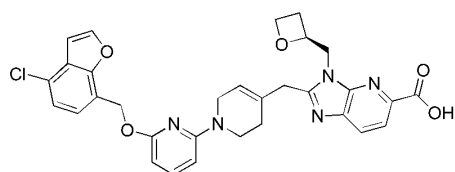
化合物 34



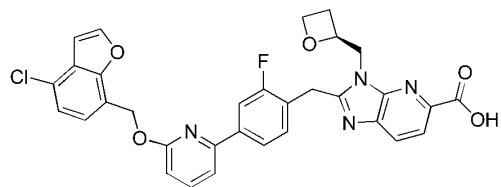
化合物 35



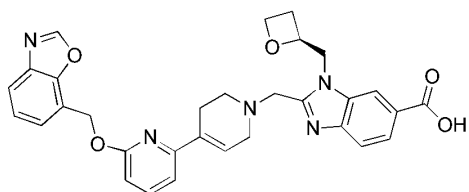
化合物 36



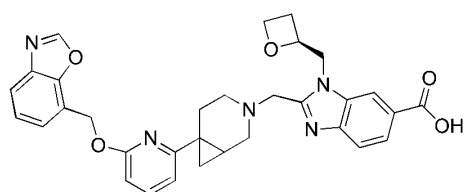
化合物 37



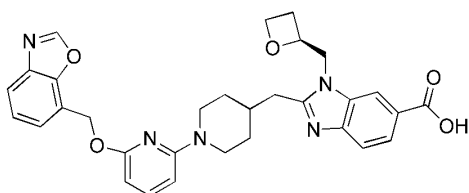
化合物 38



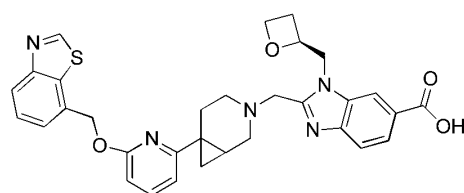
化合物 39



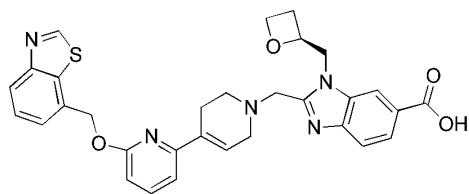
化合物 40



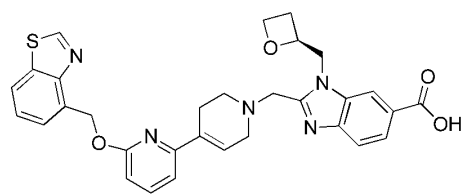
化合物 41



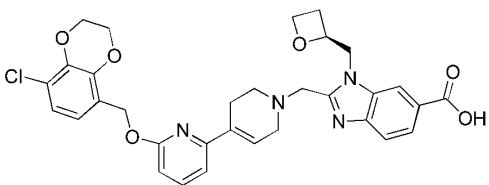
化合物 42



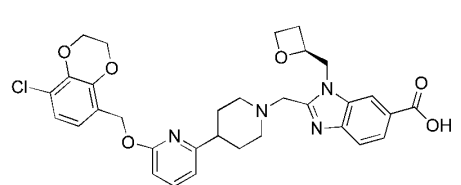
化合物 43



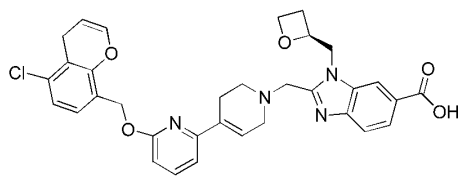
化合物 44



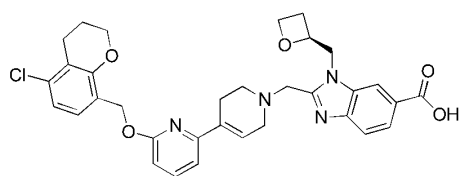
化合物 45



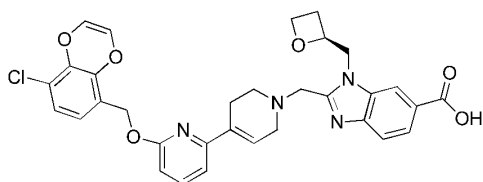
化合物 46



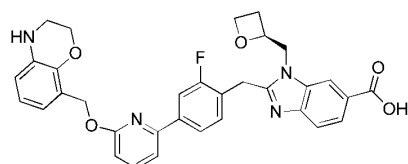
化合物 47



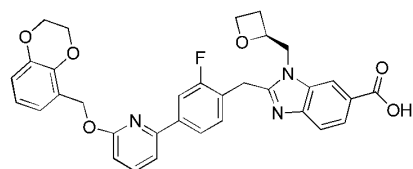
化合物 48



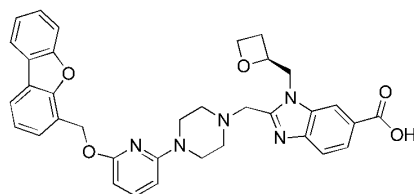
化合物 49



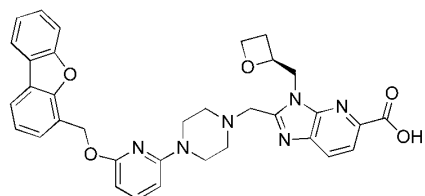
化合物 50



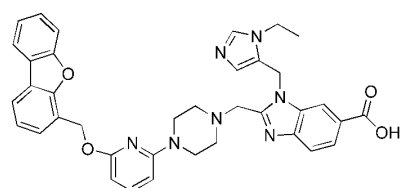
化合物 51



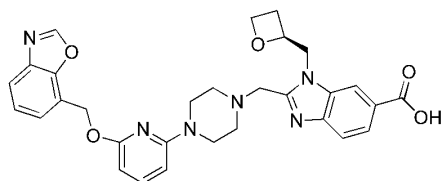
化合物 52



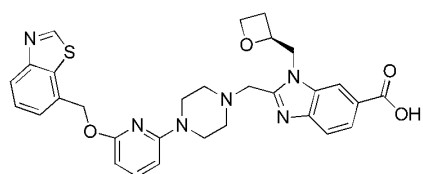
化合物 53



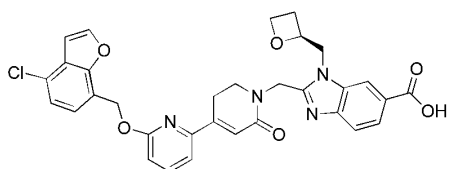
化合物 54



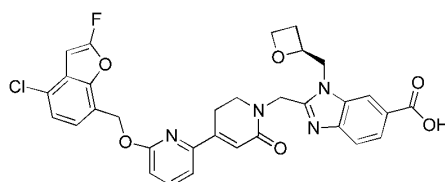
化合物 55



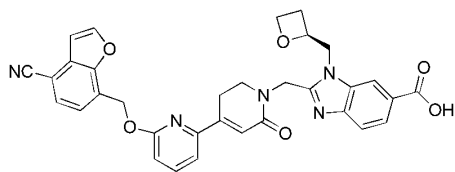
化合物 56



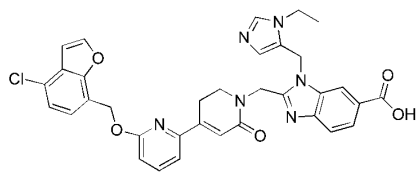
化合物 57



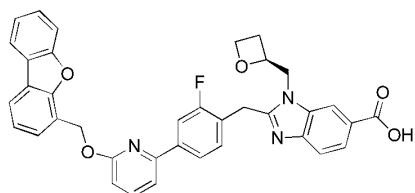
化合物 58



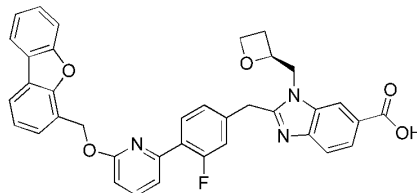
化合物 59



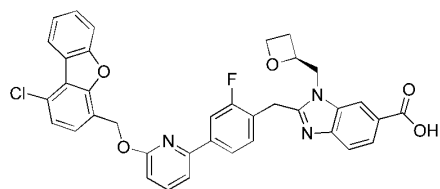
化合物 60



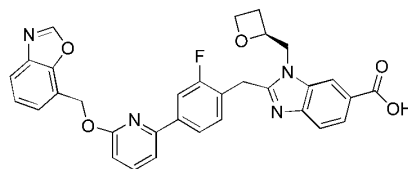
化合物 61



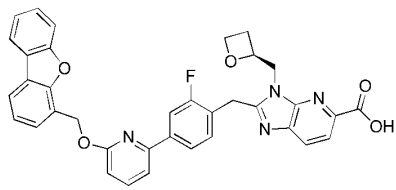
化合物 62



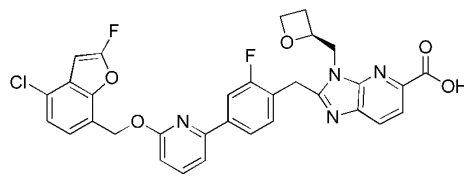
化合物 63



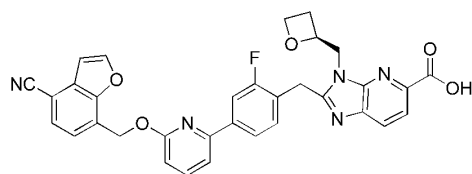
化合物 64



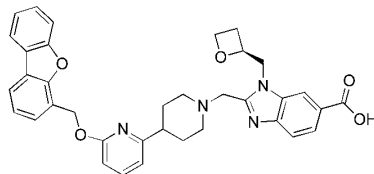
化合物 65



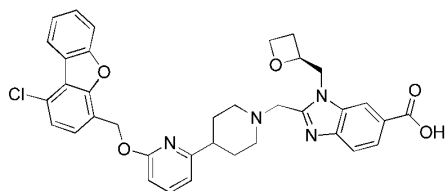
化合物 66



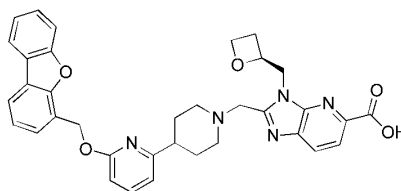
化合物 67



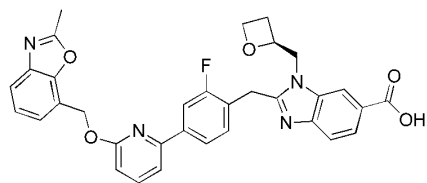
化合物 68



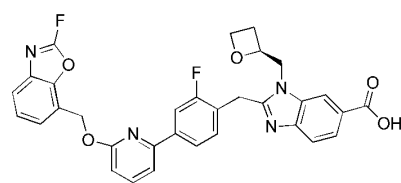
化合物 69



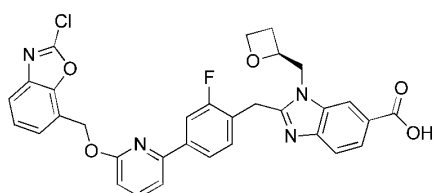
化合物 70



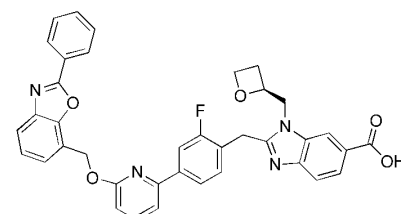
化合物 71



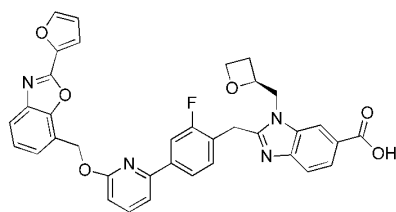
化合物 72



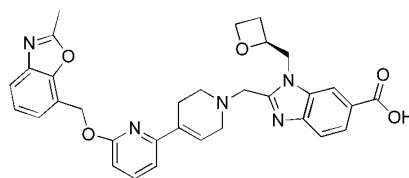
化合物 73



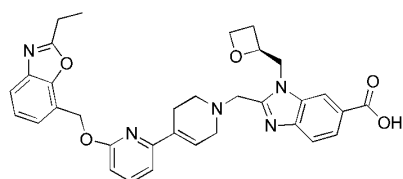
化合物 74



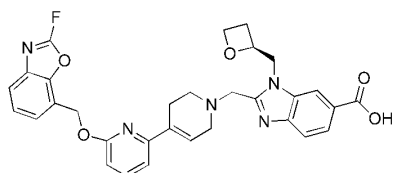
化合物 75



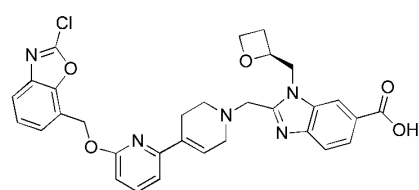
化合物 76



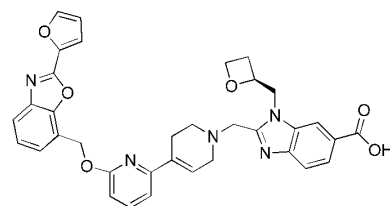
化合物 77



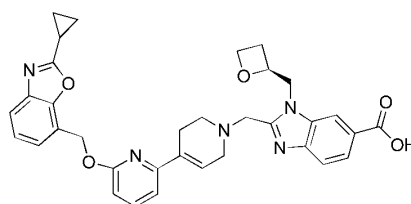
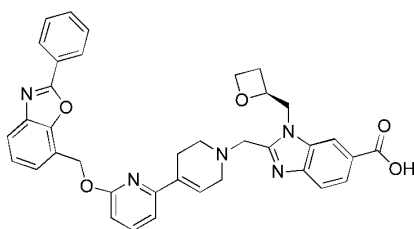
化合物 78



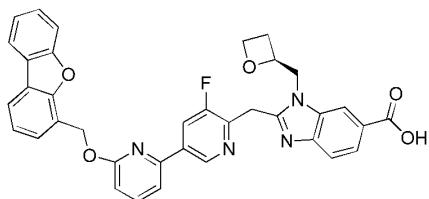
化合物 79



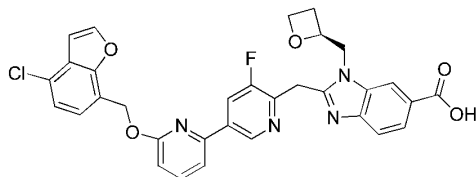
化合物 80



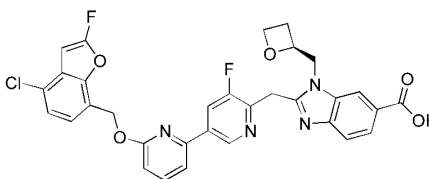
化合物 81



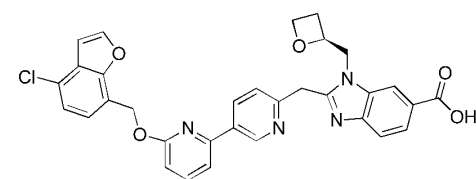
化合物 82



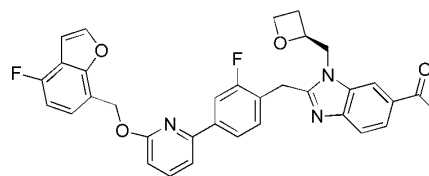
化合物 83



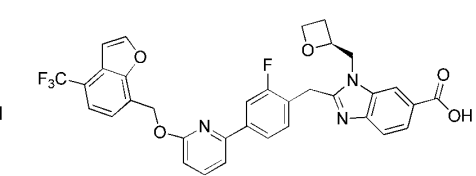
化合物 84



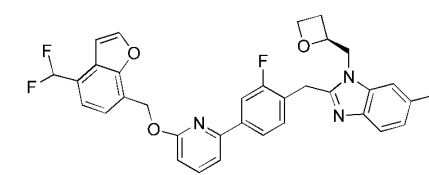
化合物 85



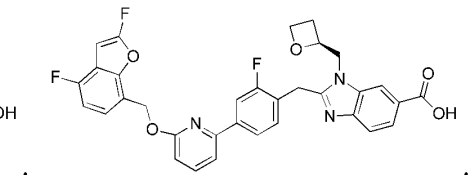
化合物 86



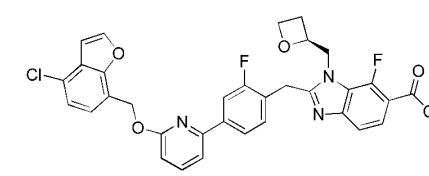
化合物 87



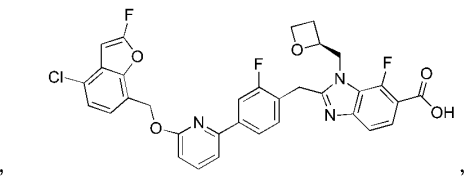
化合物 88



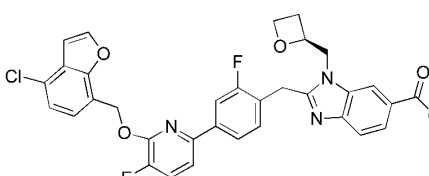
化合物 89



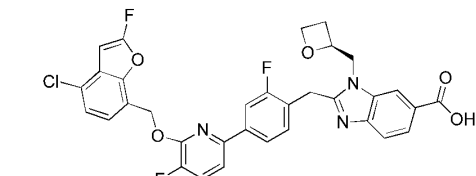
化合物 90



化合物 91



化合物 92

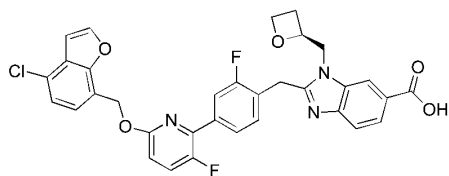


化合物 93

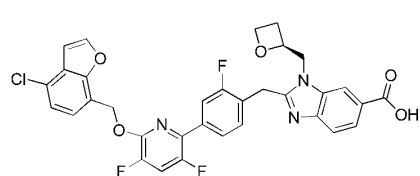


化合物 94

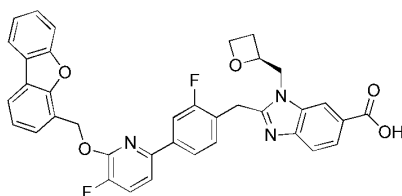




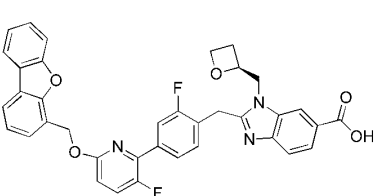
化合物 95



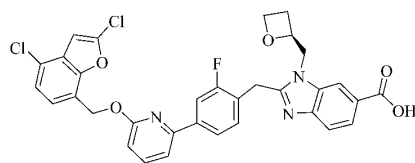
化合物 96



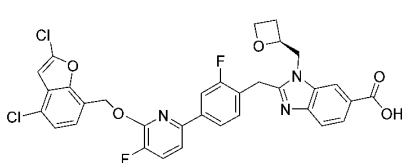
化合物 97



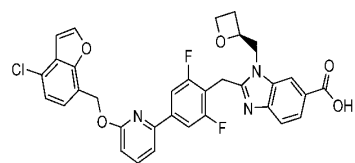
化合物 98



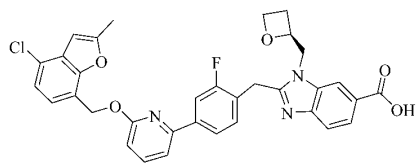
化合物 99



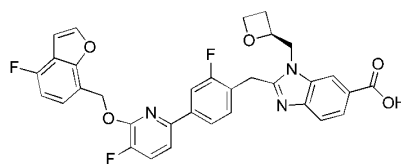
化合物 100



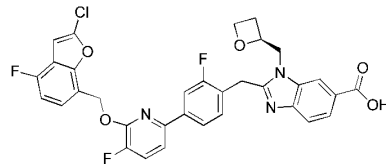
化合物 101



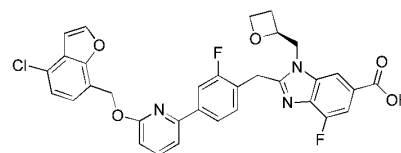
化合物 102



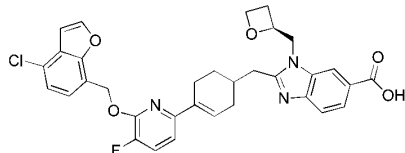
化合物 103



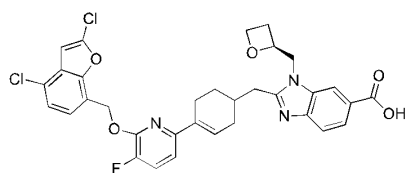
化合物 104



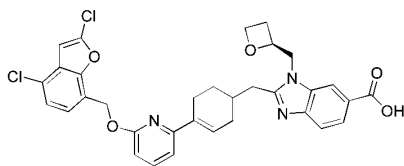
化合物 105



化合物 106



化合物 107



化合物 108

在本发明的一些实施方式中，提供了一种药物组合物，其至少包含一种本文中描述的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂。

在本发明的一些实施方式中，提供了本文中描述的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，以及前述的药物组合物在制备用于 GLP-1 受体激动剂的药物中的用途。

在本发明的一些实施方式中，提供了本文中描述的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，以及前述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病、血脂异常、脑梗塞、中风、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途；优选在制备用于治疗 and/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病和血脂异常的药物中的用途。

定义和一般术语：

以下术语等用于描述本发明。应该理解，如本领域普通技术人员所理解的那样，没有具体定义的术语被赋予与在本发明的上下文中使用该术语一致的含义。

本发明所使用的术语“烷基”是指饱和脂肪族烃基基团，该术语包括直链和支链烷基。诸如，C₁-C₆烷基。“C₁-C₆烷基”指具有 1 至 6 个碳原子的烷基，例如具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子的烷基，包括但不限于甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、己基(例如正己基)等。

本发明所使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟、氯。

本发明所使用的术语“烯基”是指含有碳碳双键的脂肪族烃基基团，优选具有 2 至 10

个碳原子的直链或支链，如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

本发明所使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳碳三键的直链或支链烃基，优选具有2至10个碳原子的直链或支链烃基，如，乙炔基、丙炔基和丁炔基。

本发明所使用的术语“环烷基”是指非芳香族的单或多环系，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基，优选环丙基。

本发明所使用的术语“杂环基”是指“杂环基”或“杂环”，其含有1个或多个选自O、N或S的杂原子的饱和或不饱和的单环或多环系，优选3-10元的单环或多环。

本发明所使用的术语“芳基”是指芳族基团，诸如苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基和联苯基，优选苯基。

本发明所使用的术语“杂芳基”是指含有1个或多个选自O、N或S的杂原子的芳香环，所述杂芳基可以为单-、双-或三环环系，如：喹啉基、吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑、吲哚基等。

本发明所使用的术语“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药学上可接受的酸或碱制备。

本发明所使用的术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成但是原子和基团的空间排列不同的化合物。这些包括对映体、非对映体、几何异构体、阻转异构体或构象异构体。

本发明所使用的术语“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物，缺乏光学活性，以及它们的混合物，如外消旋混合物。

本发明所使用的“溶剂合物”来描述包括有任一上述化学式的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。当所述溶剂是水时，采用术语“水合物”。

本发明所使用的术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质，代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。

本发明的化合物还可在组成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用放射性同位素进行放射标记，如氘(D)、氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)

或碳-14(^{14}C)。本发明化合物的所有同位素变型, 不论放射与否, 均涵盖在本发明的范围内。

此外, 任一上述化学式的化合物的前药和酯也涵盖在本发明的范围内。

取得的有益技术效果:

1) 本发明的化合物具备优异的生物活性, 例如, 化合物 14、化合物 17、化合物 18、化合物 19、化合物 21、化合物 38、化合物 67、化合物 87、化合物 91、化合物 92、化合物 93、化合物 94、化合物 95、化合物 96、化合物 97、化合物 99、化合物 100、化合物 101、化合物 102、化合物 103、化合物 104、化合物 105、化合物 106、化合物 107 和化合物 108 等 25 个化合物的体外细胞活性显著优于现有技术化合物; 例如, 化合物 17、化合物 19、化合物 21、化合物 38、化合物 61、化合物 93、化合物 94、化合物 99、化合物 100、化合物 106 和化合物 107 在体内的降糖效果还显著优于现有技术化合物。

2) 本发明的化合物具备良好的药代动力学性质, 例如能够有效延长半衰期和增加血浆暴露量, 化合物 21、化合物 93、化合物 94、化合物 99、化合物 100 等的体内半衰期显著优于现有技术化合物。

3) 本发明的化合物还具备安全的 hERG 心脏毒性。

附图说明

图 1 显示本发明化合物 17、化合物 19、化合物 38 和化合物 61 与对比比例的血糖浓度曲线。

图 2 显示本发明化合物 17、化合物 19、化合物 38 和化合物 61 与对比比例的血糖 AUC(0-120min)。

图 3 显示本发明化合物 17、化合物 93 和化合物 100 与对比比例的血糖浓度曲线。

图 4 显示本发明化合物 17、化合物 93 和化合物 100 与对比比例的血糖 AUC(0-120min)。

图 5 显示本发明化合物 21、化合物 94、化合物 99、化合物 106 和化合物 107 与对比比例的血糖浓度曲线。

图 6 显示本发明化合物 21、化合物 94、化合物 99、化合物 106 和化合物 107 与对比比例的血糖 AUC(0-120min)。

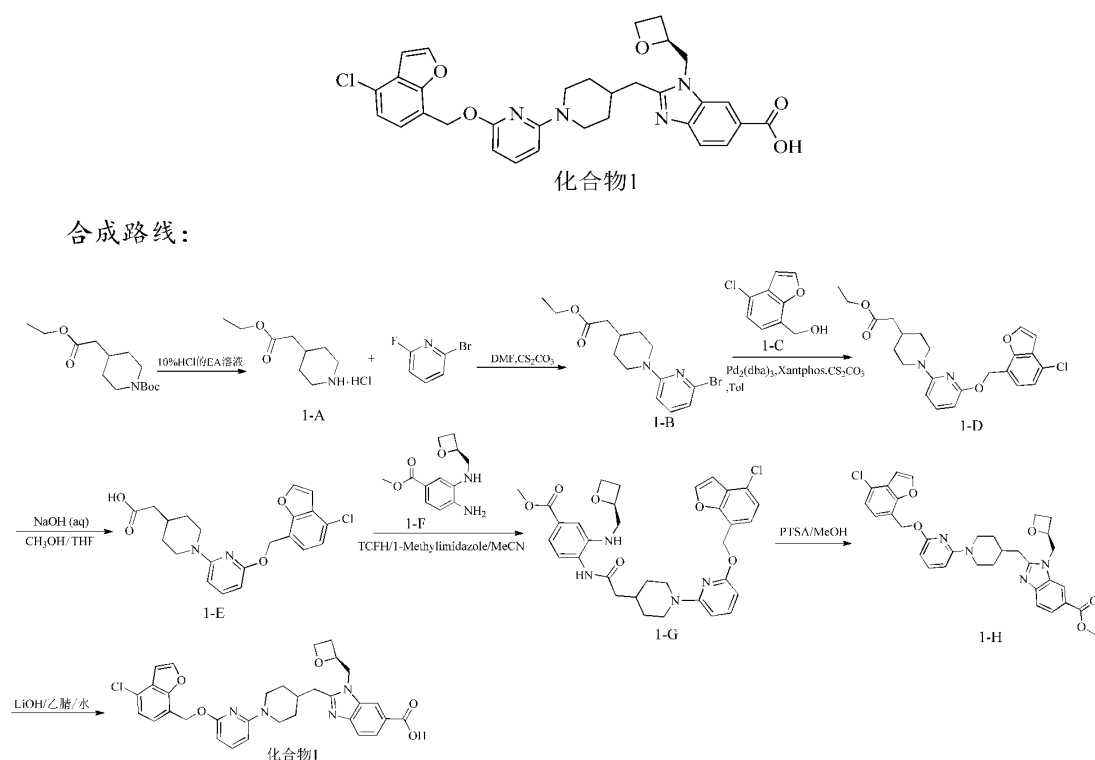
具体实施方式

下面结合实施例对本申请进一步说明, 给出本申请的实施细节, 但需要指出的是下

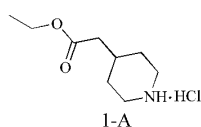
面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本申请，而不能理解为对本申请的限制。对于本领域技术人员根据现有技术对其进行修改或替代仍属于本申请的保护范围。本申请实施例中使用的试剂均可通过商购获得。

实施例 1:

化合物 1 的合成:

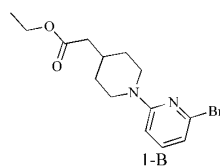


化合物 1-A:



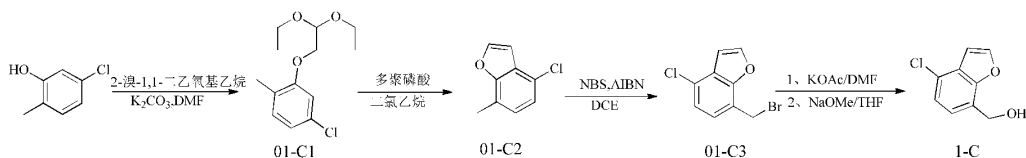
50mL 圆底烧瓶中，称入 2.0g 化合物 1-Boc-4-哌啶乙酸乙酯 (1.0eq)，加入 5mL 乙酸乙酯，随后加入 20mL 10% 的盐酸乙酸乙酯溶液，反应混合液室温下搅拌反应 3-4h。TLC 显示原料 1-Boc-4-哌啶乙酸乙酯反应完全，随后反应液减压浓缩，得到化合物 1-A (4-哌啶乙酸乙酯盐酸盐)。该产品不需纯化直接用于下一步反应。

化合物 1-B:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 589.9 mg 化合物 1-A (1.0eq), 加入 10ml DMF, 加入 1.85g Cs_2CO_3 (2.0eq), 反应液室温条件下搅拌 30min 后, 再加入 500mg 2-溴-6-氟吡啶 (1.0eq), 搅拌均匀后置于 70℃ 下加热反应 1-2h, TLC 点板显示原料 2-溴-6-氟吡啶反应完全。停止加热并冷却至室温, 向反应液中加入 16mL 水, 随后用 10mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 10mL×2 水洗涤 2 次, 再用饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 随后过滤, 滤液减压浓缩得棕红色油状化合物 1-B (850mg, 收率 91.50%)。该产品不需纯化直接用于下一步。

化合物 1-C:



化合物 01-C1:

500mL 圆底烧瓶中, 称入 10.0g 5-氯-2-甲基苯酚 (1.0eq), 20.74g 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷 (1.5eq) 和 14.54g K_2CO_3 (1.5eq), 加入 200mL DMF。随后反应混合液在氮气保护条件下, 搅拌均匀后置于 120℃ 条件下加热反应 16h, TLC 显示原料 5-氯-2-甲基苯酚反应完全, 停止加热并冷却至室温, 随后向反应液中加入 400mL 水, 用 150mL×3 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 有机相用 200mL×2 水洗涤 2 次, 200mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 随后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状物粗品, 柱层析纯化 (PE 为洗脱剂) 后得到化合物 01-C1 (12.39g, 收率 68.41%)。

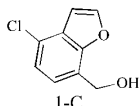
化合物 01-C2:

500mL 圆底烧瓶中, 称入 12.39g 化合物 01-C1 (1.0eq)、24.33g 多聚磷酸 (1.5eq), 加入 250ml 甲苯。随后反应混合液在氮气保护条件下, 搅拌均匀后置于 90℃ 条件下加热反应 15h。TLC 显示化合物 01-C1 反应完全, 停止加热并冷却至室温后, 反应用 250mL 水淬灭, 静置分层。有机相用 150mL 水洗 1 次, 再用 150mL×2 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 2 次, 150mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状化合物 01-C2, 未经纯化直接用于下一步。

化合物 01-C3:

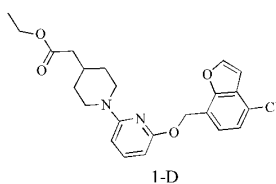
250mL 圆底烧瓶中, 将上述得到的化合物 01-C2 粗品 9.25g、11.85g NBS(1.2eq)和 1.82g 偶氮二异丁腈(0.2eq), 加入 100mL DCE(1,2-二氯乙烷), 搅拌均匀后置于 72℃ 条件下加热反应 12h。TLC 显示原料基本反应完全, 停止加热。稍冷后, 减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(PE 为洗脱剂), 得到油状化合物 01-C3 (9.0g, 收率 66.04%)。

化合物 1-C:



250mL 圆底烧瓶中, 称入 9.0g 化合物 01-C3 (1.0eq), 加入 90mL DMF 搅拌溶解, 再加入 36.0g 乙酸钾(10.0eq), 室温下搅拌 2.5h。TLC 显示原料反应完全, 加入 270mL 水及 100mL 乙酸乙酯, 静置分液。水相再用 100mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次。合并乙酸乙酯有机相, 有机相用 100mL×2 水洗涤 2 次, 100mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状物。随后向该油状物中加入 40mL THF, 搅拌均匀后加入 14.68mL 5mol/L 的甲醇钠溶液, 室温下搅拌反应 1.5h, TLC 显示原料消失。停止反应, 向反应液中加入 120mL 水及 100mL 乙酸乙酯, 静置分液。水相再用 100mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 有机相用 100mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状物粗品。柱层析纯化得到灰白色固体化合物 1-C (4.5g, 收率 67.5%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.12 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

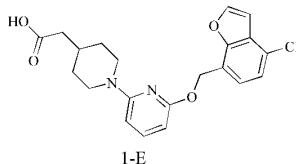
化合物 1-D:



100mL 圆底烧瓶中, 称入 850mg 化合物 1-B (1.0eq), 加入 473.63mg 化合物 1-C (1.0eq), 1.69g Cs₂CO₃ (2.0eq), 300.42mg Xantphos (0.2eq), 237.54mg Pd₂(dba)₃ (0.1eq), 加入 32mL 甲苯搅拌均匀, 氮气置换 3 次。随后在氮气保护下置于 110℃ 条件下加热反应 4-5h, TLC 点板显示两原料反应完全。停止加热并冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 随后向滤液中加入 50mL 水, 静置分液, 甲苯相用 30mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状物。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=95/5 洗脱

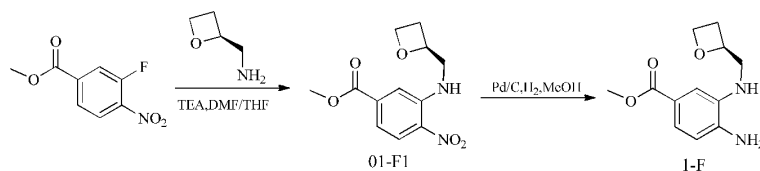
剂), 得油状化合物 1-D (640mg, 收率 57.45%)。

化合物 1-E:



100mL 圆底烧瓶中, 称入 640mg 化合物 1-D (1.0eq), 加入 30mL MeOH/THF=1/1 (体积比) 的混合溶液, 再加入 4.5mL 2mol/L 的 NaOH 溶液, 反应混合液置于 40℃ 条件下加热反应 2h, TLC 点板显示原料反应完全。停止加热并冷却至室温, 减压浓缩反应液, 随后加入 15mL 水, 并用 2mol/L 的盐酸溶液调节反应液 pH=4 左右, 再用 15mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 30mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状化合物 1-E (560mg, 收率 93.76%)。

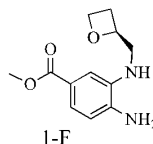
化合物 1-F:



化合物 01-F1:

500mL 圆底烧瓶中，称入 9.0g 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.0eq)，加入 180mL DMF 以及 180mL THF，再加入 13.00mL TEA (2.0eq)，搅拌均匀后加入 4.8g (S)-2-(氨基甲基)氧杂环丁烷(1.2eq)。室温下搅拌反应 16 小时，TLC 显示原料基本反应完全。随后将混合物在减压下浓缩去除 THF，向剩余 DMF 溶液中加入 540mL 水，搅拌析晶 3-4h。过滤，得到黄色固体化合物 01-F1 (9.88g，收率 82.47%)。

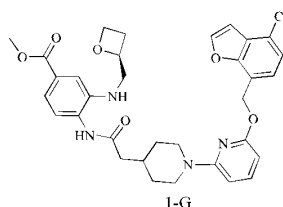
化合物 1-F:



250mL 圆底烧瓶中，称入 6.0g 化合物 01-F1 (1.0eq)，加入 90mL 甲醇搅拌形成悬浮液。再加入 600mg Pd/C (10%)，氢气置换 3 次，反应液在室温下于氢气氛围中反应 3h。TLC 显示原料反应完全。随后，垫硅藻土将混合反应液过滤，滤液减压下浓缩，获得褐色油状化合物 1-F (5.3g, 收率 100%)，¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.41 (dd, J = 8.1,

1.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.67 (dd, $J = 14.1, 7.7$ Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.16 (brs, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 12.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 1H)。

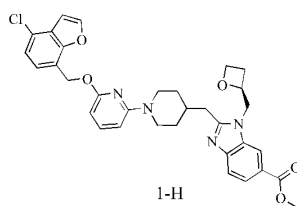
化合物 1-G:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 560mg 化合物 1-E (1.0eq), 加入 10mL 乙腈, 再加入 314mg 化合物 1-F (0.95eq), 反应液置于 0℃ 下搅拌 10min。再加入 460mg N-甲基咪唑 (4.0eq)

以及 550mg TCFH (N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐, 1.4eq), 加毕, 反应液保持 0℃ 反应 1h, 随后撤去冰浴恢复室温反应 1-2h, TLC 点板显示两原料反应完全。有大量固体物析出, 过滤, 滤饼用 1mL 乙腈洗涤, 获得类白色固体化合物 1-G (310mg, 收率 35.75%)。

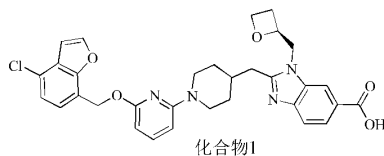
化合物 1-H:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 310mg 化合物 1-G (1.0eq), 加入 9mL 甲醇, 再加入 94.71mg pTSA (对甲苯磺酸, 1.1eq), 随后反应液置于 85℃ 条件下加热反应 1.5h, TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压浓缩, 再加入 10mL 水以及 15mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 10mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用 30mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。柱层析纯化 (洗脱剂为 DCM:MeOH=98:2), 得白色泡沫状化合物 1-H (240mg, 收率 79.85%)。MS m/z (ESI): 601.2213 (M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 3H), 4.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 3H),

2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 2H)。

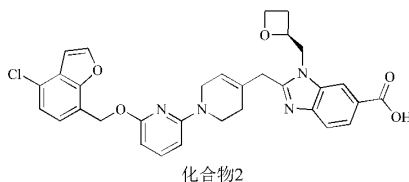
化合物 1:



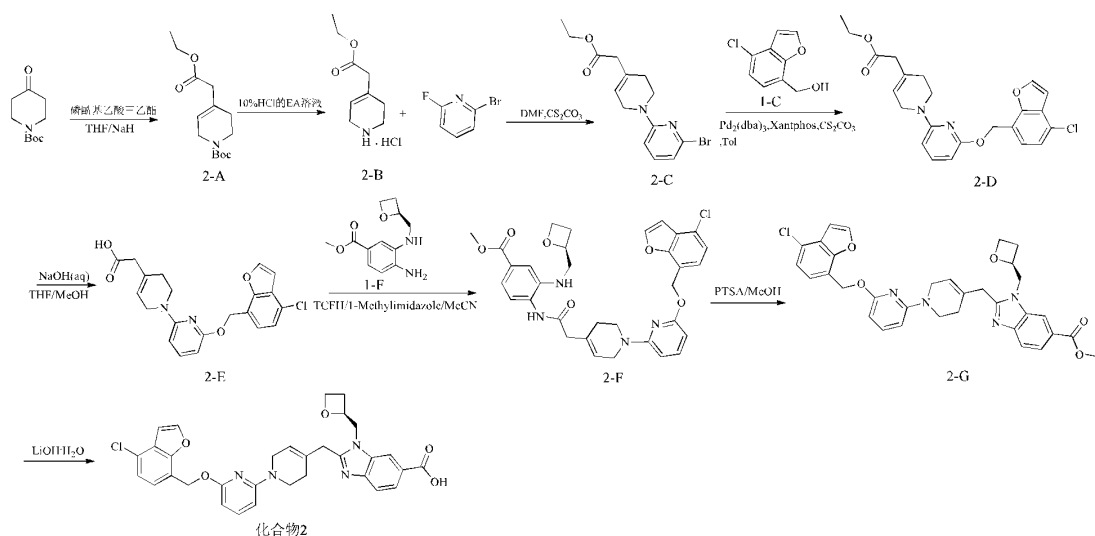
50mL 圆底烧瓶中, 称入 240mg 化合物 1-H (1.0eq), 加入 5mL 乙腈, 2.5mL 甲醇及 2.5mL 水, 再加入 25.18mg LiOH·H₂O (1.5eq), 反应液搅拌均匀后置于 45℃ 下加热反应 4-5h, TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向浓缩液中加入 5mL 水, 并用柠檬酸调节 pH=4-5, 再加入乙酸乙酯 10mL, 静置分液, 水相用 10mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化后得化合物 1 (150mg, 收率 63.87%), MS m/z (ESI): 587.2058(M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 15.6, 2.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 4.23 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 3H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 1.71 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H)。

实施例 2:

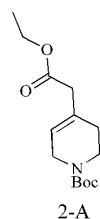
化合物 2 的合成:



合成路线:

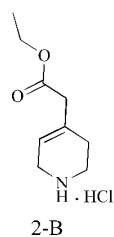


化合物 2-A:



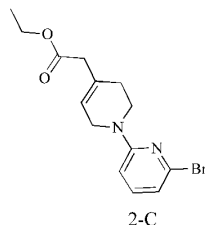
250mL 圆底烧瓶中, 加入 75mL 无水 THF, 室温下分批次加入 2.9g NaH (60%, 2.3eq), 随后搅拌 30min, 滴加 9.13mL 磷酸基乙酸三乙酯 (1.4eq), 滴加完毕, 反应液搅拌 1h。随后再分批加入 6.5g 1-Boc-4-哌啶酮 (1.0eq)。随后反应液室温下搅拌反应 2-3h, TLC 显示原料反应完全。向反应液中缓慢滴加 150mL 水淬灭, 用 100mL×3 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 有机相用 100mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到的油状物。柱层析纯化 (PE/EA=95/5), 得化合物 2-A (1.67g, 收率 18.9%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ=5.54 (tt, J=3.2, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.91 (tq, J=2.8, 1.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.03 (d, J=1.7 Hz, 2H), 2.16 (tt, J=5.7, 2.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

化合物 2-B:



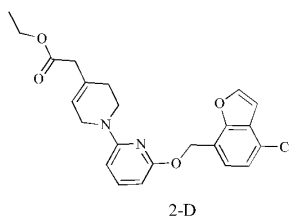
50mL 圆底烧瓶中, 称入 1.67g 化合物 2-A (1.0eq), 加入 4mL 乙酸乙酯搅拌溶解。随后加入 20mL 10% 的氯化氢乙酸乙酯溶液, 随后反应液室温下搅拌反应 4h, TLC 显示原料反应完全。减压浓缩反应液得到化合物 2-B 盐酸盐。未经纯化直接用于下一步反应。

化合物 2-C:



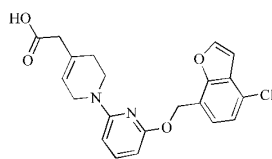
250mL 圆底烧瓶中, 称入上步所得的化合物 2-B 盐酸盐 (1.0eq), 加入 25mL DMF, 加入 6.17g 碳酸铯 (3.0eq)。反应液室温下搅拌 30min, 再加入 1.11g 2-溴-6-氟吡啶 (1.0eq), 随后反应液置于 70℃ 条件下加热反应 1h, TLC 显示原料反应完全。随后将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 20mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 有机相用 25mL×2 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到油状化合物 2-C (1.57g, 收率 77.72%)。未纯化直接用于下一步反应。

化合物 2-D:



100mL 圆底烧瓶中, 称入 960.0mg 化合物 2-C (1.0eq), 加入 512.0mg 化合物 1-C (0.95eq), 1.92g Cs₂CO₃ (2.0eq), 340.8mg Xantphos (0.2eq), 269mg Pd₂(dba)₃ (0.1eq), 32mL 甲苯, 搅拌均匀, 反应液氮气置换 3 次, 随后在氮气保护下置于 110℃ 下加热反应 16h, TLC 点板显示两原料反应完全。反应液停止加热冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状物。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=95/5 洗脱剂), 得油状化合物 2-D (402mg, 收率 33.5%)。

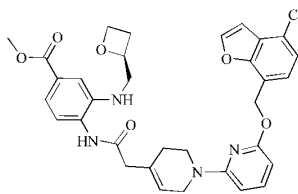
化合物 2-E:



2-E

100mL 圆底烧瓶中, 称入 402mg 化合物 2-D (1.0eq), 加入 10mL MeOH/THF=1/1 的混合溶液, 再加入 1.6mL 2mol/L 的 NaOH 溶液, 随后反应液置于 40℃ 下加热反应 2-3h, TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向浓缩液中加入 15mL 水, 并用 2mol/L 的盐酸溶液调节反应液 pH=4 左右, 水相用 15mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 15mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得浅绿色油状化合物 2-E 共 402mg 粗品, 未经纯化直接用于下一步反应。

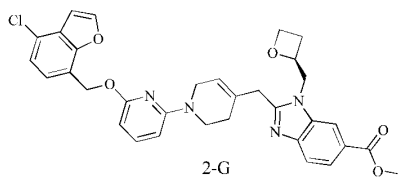
化合物 2-F:



2-F

50mL 圆底烧瓶中, 称入 402mg 化合物 2-E (1.0eq), 加入 8mL 乙腈, 加入 226.23mg 化合物 1-F (0.95eq), 随后反应液置于 0℃ 下搅拌 10min。再加入 336.0mg N-甲基咪唑 (4.0eq) 以及 396.0mg TCFH (1.4eq), 加毕, 反应液保持 0℃ 反应 3-4h, TLC 点板显示两原料反应完全。反应液加入 10mL 水以及 15mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 15mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得浅绿色油状化合物, 硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH=98:2) 得化合物 2-F (365mg, 收率 61.66%)。

化合物 2-G:

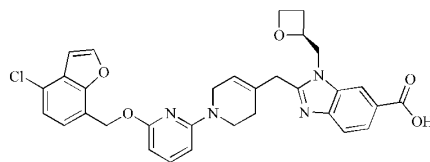


2-G

50mL 圆底烧瓶中, 称入 365mg 化合物 2-F (1.0eq), 加入 11mL 甲醇, 加入 112.10mg pTSA (1.1eq), 反应液置于 80℃ 条件下加热反应 05h, TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温, 向反应液中加入 5mL 水以及饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH=8 左右, 再加入 15mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 15mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机

相用 10mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（洗脱剂为 DCM:MeOH=98:2），得黄色泡沫状化合物 2-G（270mg，收率 76.3%）。

化合物 2:

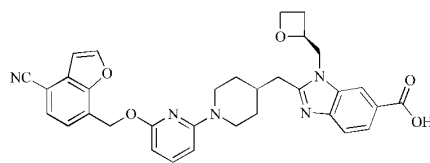


化合物2

50mL 圆底烧瓶中，称入 270mg 化合物 2-G（1.0eq），加入 THF/MeOH/水=6mL/6mL/3mL 的混合溶液，加入 28.37mg LiOH·H₂O（1.5eq），反应液置于室温下加热反应过夜，TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温，并减压浓缩，向浓缩液中加入 5mL 水，用柠檬酸调节 pH=4-5，随后水相用 10mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，有机相用 10mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得油状物，加入 1mL 甲醇打浆，过滤得化合物 2（180mg，收率 68.2%）。MS m/z (ESI): 585.1902(M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.19–6.08 (m, 2H), 5.66–5.59 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.18 (qd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.52–4.33 (m, 3H), 4.03–3.83 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 2.78–2.67 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.24 (s, 2H)。

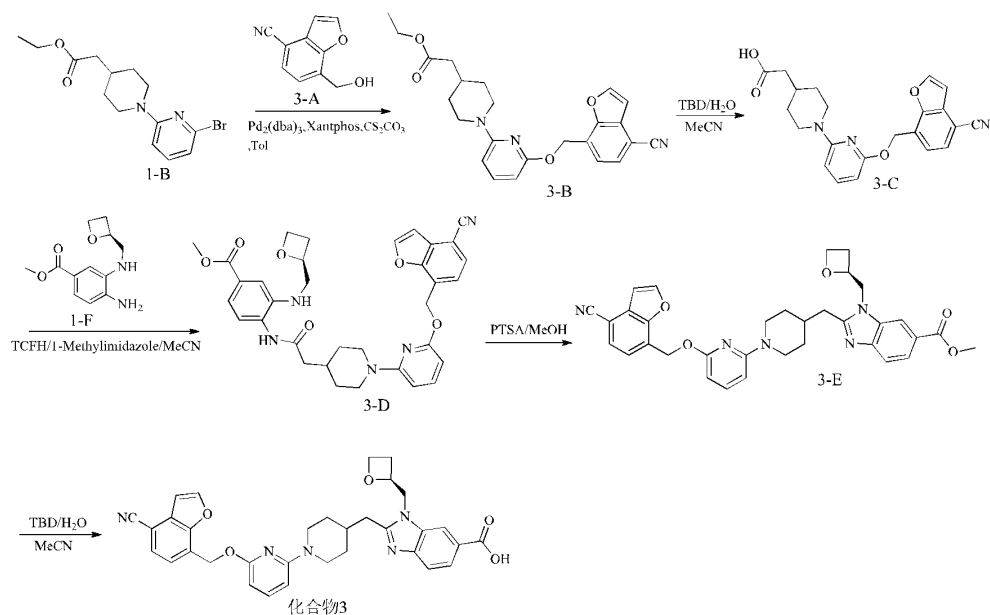
实施例 3:

化合物 3 的合成:

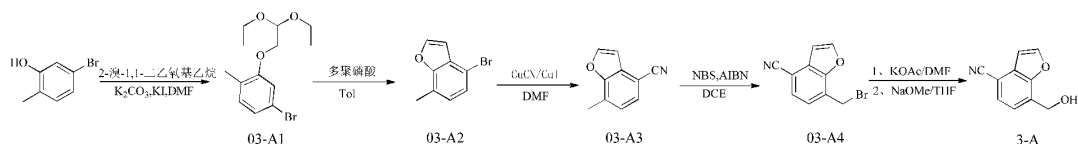


化合物3

合成路线:



化合物 3-A:



化合物 03-A1:

500mL 圆底烧瓶中, 称入 10.0g 5-溴-2-甲基苯酚(1.0eq), 加入 200mL DMF、12.5g 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.2eq), 15.0g 碳酸钾(2.0eq)以及 1.0g KI(0.11eq), 反应液搅拌均匀后置于 120℃ 条件下加热搅拌反应 16h。TLC 显示原料基本反应完全, 随后反应液冷却到室温, 向反应液中加入 200mL 水淬灭, 并用 200mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次。合并乙酸乙酯有机相, 有机相用 200mL×2 水洗 2 次, 再用 200mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。柱层析纯化(PE 为洗脱剂)得油状化合物 03-A1 (7.6g, 收率 46.9%)。

化合物 03-A2:

500mL 圆底烧瓶中, 称入 7.6g 化合物 03-A1 (1.0eq), 加入 150mL 甲苯, 20.96g 多聚磷酸(2.5eq)。随后反应液置于 90℃ 条件下加热搅拌反应 10h, TLC 显示原料基本反应完全。随后反应液冷却至室温后, 向反应液中加入 200mL 水, 搅拌后静置分层。甲苯相用饱和 NaHCO₃ 150mL 洗涤, 饱和食盐水 150mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状化合物 03-A2 (5.4g)。未经纯化直接用于下一步。

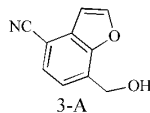
化合物 03-A3:

150mL 圆底烧瓶中, 称入 3.76g 化合物 03-A2 (1.0eq)、4.79g CuCN(3.0eq)以及 6.79g CuI (2.0eq), 加入 56.4mL DMF, 反应液搅拌均匀后置于 150℃ 条件下加热搅拌反应 9h, TLC 显示原料基本反应完全。随后反应液冷却至室温后, 向反应液中加入 150mL 水以及 150mL 乙酸乙酯, 反应体系中产生大量固体, 随后通过硅藻土过滤, 滤液静置分层, 收集乙酸乙酯相。有机相用 30mL×2 25%的氨水溶液洗涤 2 次, 再用 50mL×2 水洗涤 2 次, 50mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩获得黄色固体粗品。柱层析纯化(PE 为洗脱剂), 得到白色固体化合物 03-A3 (2.1g, 收率 75%), ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

化合物 03-A4:

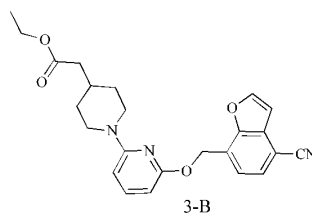
50mL 圆底烧瓶中, 称入 2.1g 化合物 03-A3 (1.0eq)、2.85g NBS (1.2eq)以及 438.7mg 偶氮二异丁腈(0.2eq), 加入 25mL 二氯乙烷, 反应液搅拌均匀后置于 72℃ 条件下加热搅拌反应 12h, TLC 显示原料基本反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压除去溶剂。残留物经柱层析纯化 (PE 为洗脱剂), 得到类白色固体化合物 03-A4 (2.4g, 收率: 76.20%)。

化合物 3-A:



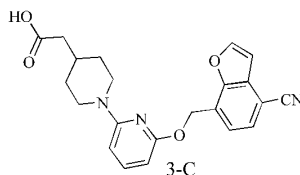
150mL 圆底烧瓶中, 称入 2.4g 化合物 03-A4 (1.0eq), 加入 24mL DMF, 再加入 9.84g 乙酸钾(10.0eq), 反应液室温下搅拌 3.0h。TLC 显示原料反应完全, 随后向反应液中加入 72mL 水淬灭反应, 用 50mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次。合并乙酸乙酯有机相, 有机相用 50mL×2 水洗涤 2 次, 50mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状物。向该油状物中加入 12mL THF, 搅拌均匀后加入 4.1mL 5mol/L 的甲醇钠溶液, 室温下搅拌反应 1h, TLC 显示原料消失。停止反应, 向反应液中加入 36mL 水以及 50mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相用 50mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 75mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色油状物粗品。柱层析纯化(洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=85/15), 得到浅黄色固体化合物 3-A (1.2g, 收率 68.18%)。 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H)。

化合物 3-B:



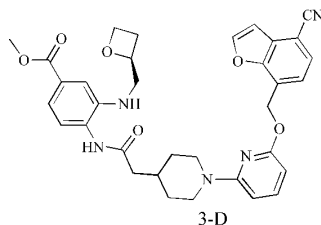
100mL 圆底烧瓶中, 称入 850mg 化合物 1-B (1.0eq), 加入 450mg 化合物 3-A (1.0eq), 1.69g Cs_2CO_3 (2.0eq), 300.0mg Xantphos (0.2eq), 237.7mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq), 甲苯 32mL 搅拌均匀, 氮气置换 3 次, 反应液在氮气保护下置于 110℃ 条件下加热反应 16h, TLC 点板显示两原料反应完全。随后停止加热并冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=95/5 洗脱剂), 得化合物 3-B (720mg, 收率 66.06%)。

化合物 3-C:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 720mg 化合物 3-B (1.0eq), 加入 15mL 乙腈, 再加入 TBD 溶液 (1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯, 475.9mg TBD (2.0eq) 溶于 3.0mL 水中), 反应液室温下搅拌反应 24h, TLC 点板显示原料基本反应完全。停止反应, 反应液用柠檬酸调节 pH 至 5.0 左右, 加入 15mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 30mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 3-C (640mg, 收率 95.06%)。

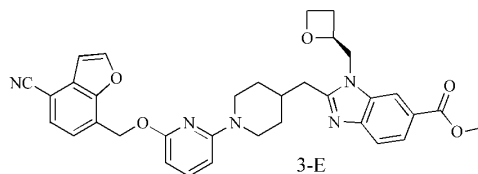
化合物 3-D:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 400mg 化合物 3-C (1.0eq), 加入 8mL 乙腈, 241.50mg 化合物 1-F (1.0eq), 反应液置于 0℃ 下搅拌反应。再加入 335.6mg N-甲基咪唑 (4.0eq) 以及 401.5mg TCFH (1.4eq), 随后反应液保持 0℃ 反应 1h, 撤去冰浴恢复室温继

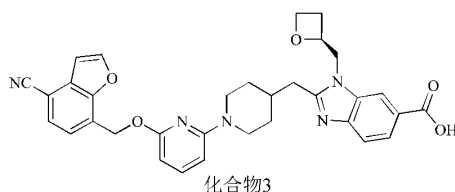
续反应 2h, TLC 点板显示化合物 1-F 原料反应完全。反应液减压浓缩蒸干, 加入 4mL 乙腈打浆, 过滤, 滤饼用 0.5mL 乙腈洗涤, 获得固体化合物 3-D (340mg, 收率 54.6%)。

化合物 3-E:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 310mg 化合物 3-D (1.0eq), 加入 9mL 甲醇, 96.23mg pTSA (1.1eq), 反应液搅拌均匀置于 80℃ 条件下加热反应 1h, TLC 点板显示原料反应完全。随后反应液冷却至室温, 并减压浓缩蒸出甲醇, 向浓缩液中加入 10mL 水以及 15mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 10mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用 15mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。柱层析纯化 (洗脱剂为 DCM:MeOH=98:2), 得白色泡沫状化合物 3-E (220mg, 收率 73.2%)。

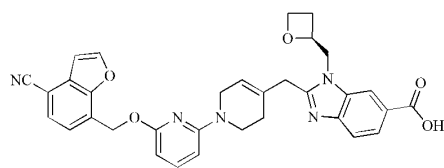
化合物 3:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 220mg 化合物 3-E (1.0eq), 加入 5mL 乙腈, 加入 TBD 溶液 (103.6mg(2.0eq)溶于 1.0ml 水中), 反应液室温下搅拌反应 24h, TLC 点板显示原料基本反应完全。停止反应, 用柠檬酸调节 pH 至 5.0 左右, 随后加入 10mL×2 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 20mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化得化合物 3 (110mg, 收率 51.14%)。MS m/z (ESI): 578.2408(M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.22 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.26 – 5.17 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 3H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H)。

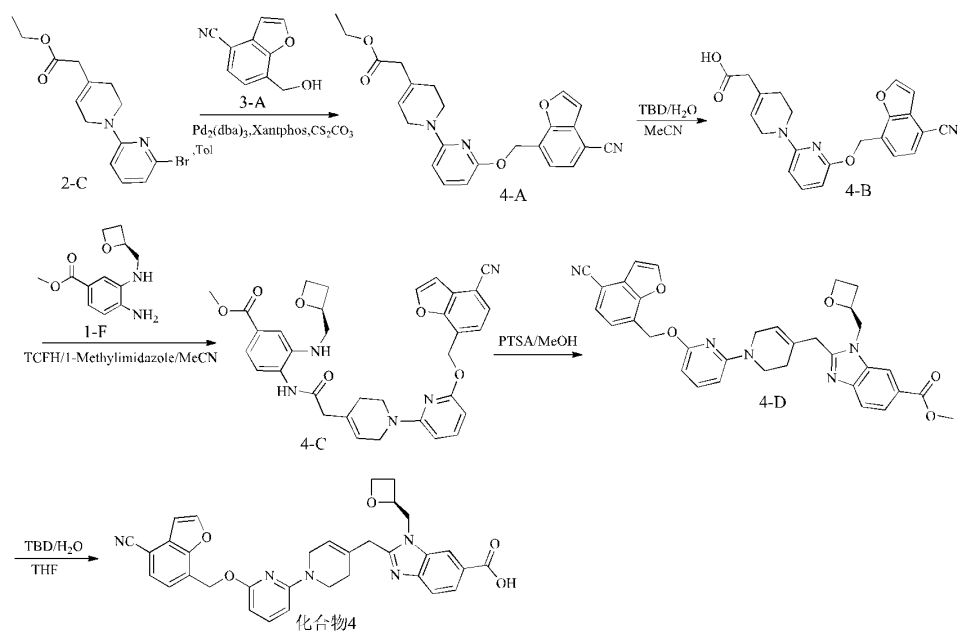
实施例 4:

化合物 4 的合成:



化合物4

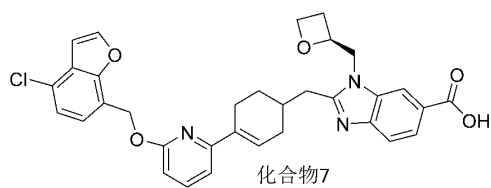
合成路线:



参考实施例 2-化合物 2 的制备方法，将其中的化合物 1-C 替换为化合物 3-A，最终可得化合物 4，MS m/z (ESI):576.2243 (M+H)⁺。

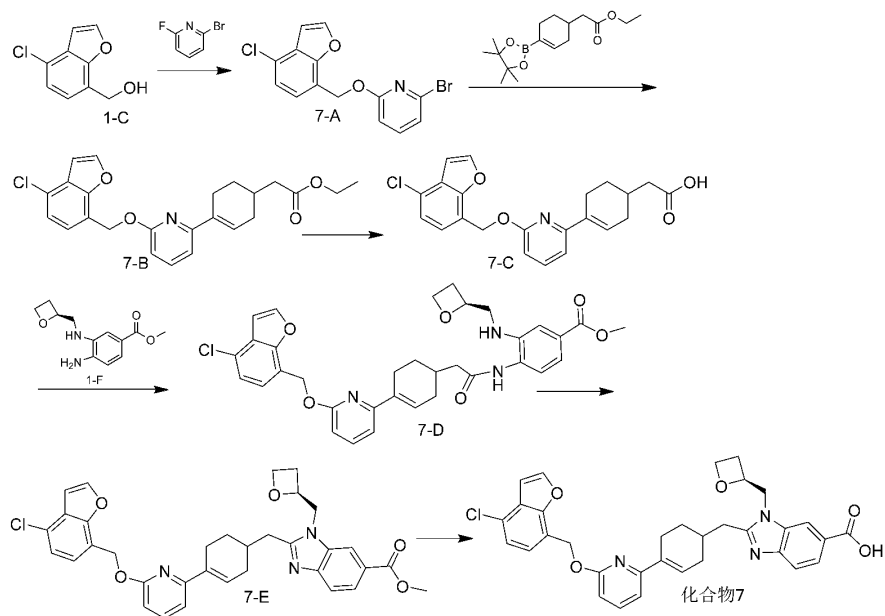
实施例 5:

化合物 7 的合成:

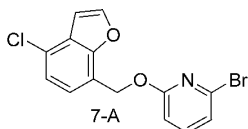


化合物7

合成路线:

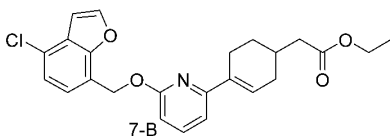


化合物 7-A:



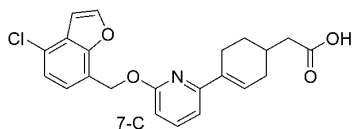
100mL 圆底烧瓶中, 称入 1g 化合物 1-C (1.0eq), 1.45g 2-溴-6-氟吡啶 (1.5eq), 3.75g 碳酸铯(2.0eq), 加入 30mL DMF, 随后反应液加热至 90°C 反应, 反应 4h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 加入 120mL 水, 室温下搅拌 0.5h, 过滤, 水洗滤饼, 滤饼在 50°C 下干燥 12h, 可得 1.8g 化合物 7-A, 收率 97%。

化合物 7-B:



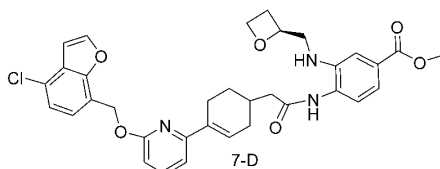
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.5g 化合物 7-A (1.0eq), 0.478g 化合物 1-硼酸频哪醇酯-4-乙酸乙酯-1-环己烯(1.1eq), 0.108g Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq.), 0.249g 碳酸氢钠(2eq), 加入 7.5mL 甲苯, 2.5mL 乙醇及 2.5ml 水, 随后反应液氮气鼓泡 2 次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 15mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.6g 化合物 7-B, 收率 95.4%。

化合物 7-C:



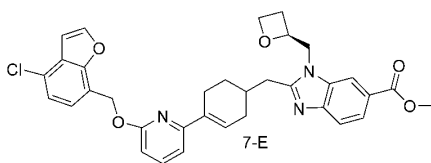
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.6g 化合物 7-B (1.0eq.), 加入 6mL 甲醇, 9mL 四氢呋喃, 随后在室温条件下向反应液中滴加 1.4mL 2mol/L NaOH 溶液(2.0eq.), 滴毕, 反应液继续在室温条件下反应 1.5h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 15mL 水及 30mL 乙酸乙酯, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后分离有机相, 水相继续用 35mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 可得 0.468g 化合物 7-C, 收率 83.5%。

化合物 7-D:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.465g 化合物 7-C (1.0eq.), 0.304g 化合物 1-F (1.1eq.), 加入 10.0mL 乙腈, 反应液在冰浴条件下搅拌 15min 后, 再称入 0.304g N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(1.1eq.), 0.202g N-甲基咪唑(2.1eq.), 反应液继续在冰浴条件下搅拌反应 0.5h。随后将反应液转移至室温, 继续反应 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H₂O, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 20mL×3 H₂O 洗涤, 50℃烘干, 可得 0.607g 化合物 7-D, 收率 84%。

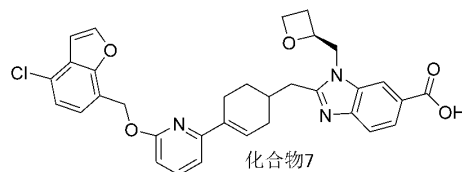
化合物 7-E:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.605g 化合物 7-D (1.0eq.), 加入 10.0mL 1,4-二氧六环, 随后滴加 2.95g 乙酸(50.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 80℃条件下加热反应。15h 后, 将反应液冷却至室温, 向其中加入 10mL 水及 25mL 乙酸乙酯, 并用 5% NaHCO₃ 水溶液调节体系 pH=7-8, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 25mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化可得 0.345g 化合物 7-E, 收率 58.7%, MS m/z (ESI): 598.2109

(M+H)⁺。

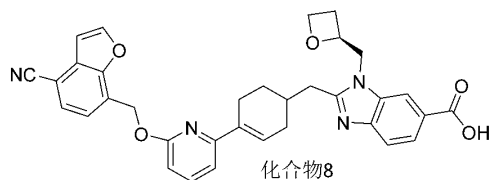
化合物 7:



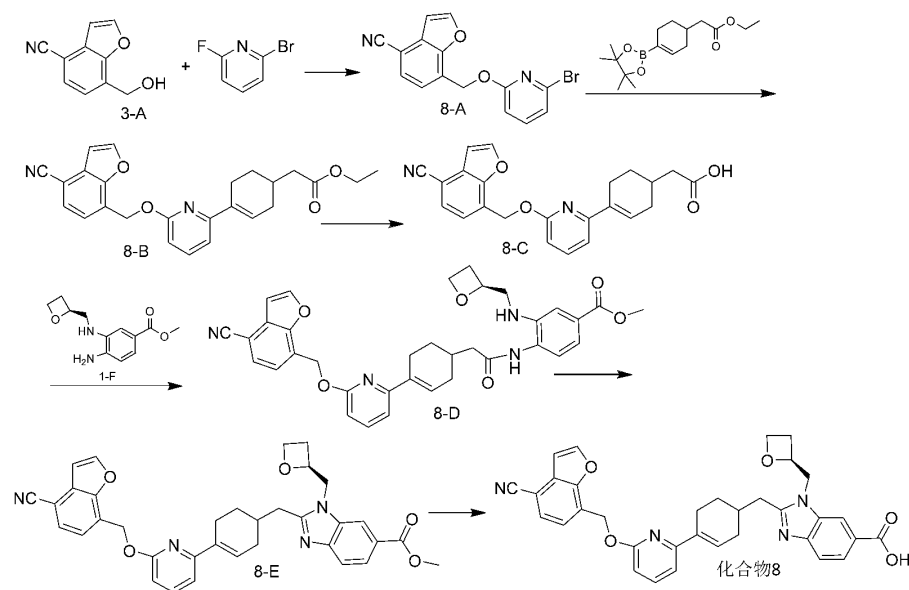
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.34g 化合物 7-E (1.0eq.), 加入 1.7mL 甲醇, 5.0mL 四氢呋喃, 再加入 0.56mL 2N 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 6mL 水, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后过滤。滤饼用 5mL 乙酸乙酯及 1mL 甲醇打浆, 随后过滤, 滤饼用 3mL×3 乙酸乙酯洗涤, 干燥, 可得 0.177g 化合物 7, 收率 53.3%, MS m/z (ESI): 584.1953 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H)。

实施例 6:

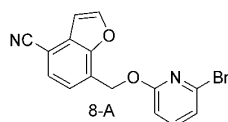
化合物 8 的合成:



合成路线:

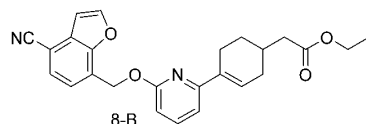


化合物 8-A:



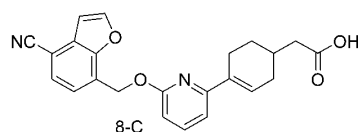
100mL 圆底烧瓶中, 称入 1g 化合物 3-A (1.0eq), 1.53g 2-溴-6-氟吡啶 (1.5eq), 3.76g 碳酸铯(2.0eq), 加入 30mL DMF, 随后反应液加热至 90℃反应, 反应 4h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 加入 120mL 水, 室温下搅拌 0.5h, 过滤, 水洗滤饼, 滤饼在 50℃ 下干燥 12h, 可得 1.7g 化合物 8-A, 收率 89.5%。

化合物 8-B:



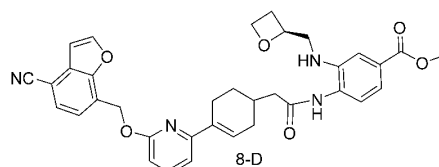
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.5g 化合物 8-A (1.0eq), 0.492g 1-硼酸频哪醇酯-4-乙酸乙酯-1-环己烯(1.1eq), 0.111g Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq.), 0.255g 碳酸氢钠(2eq), 加入 7.5mL 甲苯, 2.5mL 乙醇及 2.5mL 水, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110℃反应。反应 2h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 15mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.506g 化合物 8-B, 收率 80%。

化合物 8-C:



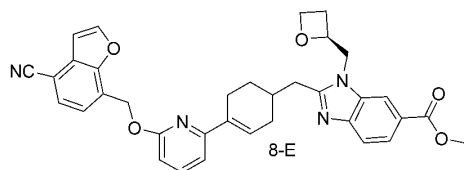
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.5g 化合物 8-B (1.0eq.), 加入 15mL 乙腈, 再加入 TBD 溶液 (1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯, TBD(2.0eq)溶于 4.0mL 水中), 反应液室温下搅拌反应 24h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 15mL 水及 35mL 乙酸乙酯, 并用柠檬酸溶液调节体系 pH=4-5, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 35mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 可得 0.364g 化合物 8-C, 收率 78%。

化合物 8-D:



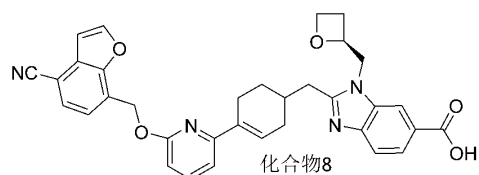
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.3g 化合物 8-C (1.0eq.), 0.201g 化合物 1-F (1.1eq.), 0.298g TBTU (1.2eq.), 加入 15.0mL DMF, 反应液在冰浴条件下搅拌 10min 后, 向其中滴加 0.199g 二异丙基乙基胺(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H₂O 及 30mL 乙酸乙酯, 搅拌 5min 后, 静置反应液, 分离有机相, 水相继续用 30mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相, 随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.265g 化合物 8-D, 收率 56%, MS m/z (ESI):607.2553 (M+H)⁺。

化合物 8-E:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.25g 化合物 8-D, 加入 10mL 甲醇, 78.0mg pTSA (1.1eq), 反应液搅拌均匀置于 80℃ 条件下加热反应。2h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液, 柱层析纯化可得 0.143g 化合物 8-E, 收率 59%。

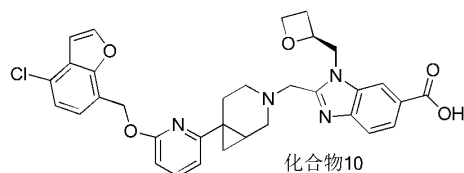
化合物 8:



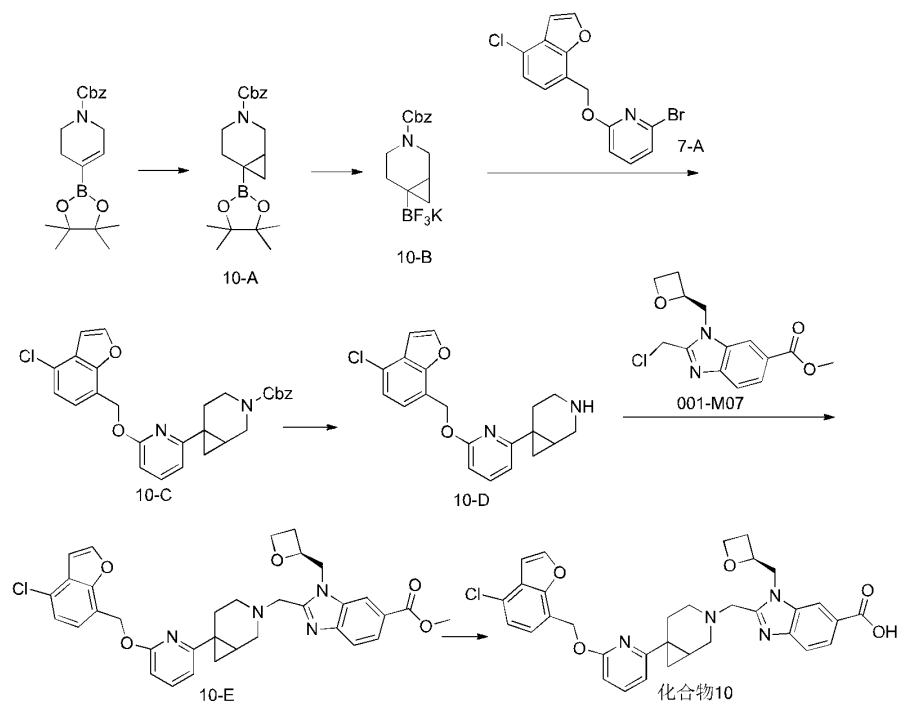
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.1g 化合物 8-E (1.0eq.), 加入 5mL 乙腈, 加入 TBD 溶液 (TBD(2.0eq)溶于 1.0ml 水中), 反应液室温下搅拌反应 24h。随后浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 30mL 乙酸乙酯, 并用柠檬酸调节体系 pH=4-5, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化后可得 19.5mg 化合物 8, 收率 20%, MS m/z (ESI):575.2291 (M+H)⁺。

实施例 7:

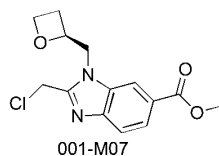
化合物 10 的合成:



合成路线:

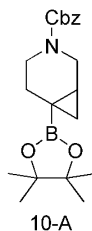


化合物 001-M7:



250mL 圆底烧瓶中, 称入 5.30g 化合物 1-F(1.0eq), 加入 64mL 乙腈, 3.81g 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.1eq)以及 213.0mg pTSA·H₂O(0.05eq)。随后将反应液置于 50℃下加热反应 1.5h, TLC 显示原料反应完全。将反应液稍冷却后减压下浓缩。向浓缩液中加入 50mL 水及 35mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到的油状物, 随后向油状物中快速加入 8mL 乙酸乙酯及 40mL 石油醚打浆, 过滤获得固体化合物 001-M07 (5.2g, 78.67%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (dd, J = 14.8, 6.9 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (dt, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H)。

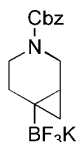
化合物 10-A:



氮气保护条件下, 于 250mL 三口瓶内, 加入 45mL 二氯甲烷与 70 mL 1M ZnEt₂ in Toluene (8.0eq.), 冷却至 -40℃ 搅拌, 缓慢滴入 37.46g 二碘甲烷 (16.0eq.) 的 10mL 二氯甲烷稀释液, 滴加完毕后, 保持 -40℃ 搅拌约 1h 后, 滴加 7.97g 三氟乙酸 (8.0eq.), 升温至 -15℃ 继续搅拌约 1h, 继续滴加 3g N-苄氧羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.0eq.) 的 10mL 二氯甲烷稀释液, 滴加完毕后, 室温搅拌反应约 15h 后, 硅藻土过滤, 滤液加入 100mL 二氯甲烷与 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌分液, 有机相再依次用 50mL 水, 50mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩后向残留物加入 60mL 四氢呋喃与 30mL 水搅拌溶解, 室温下分批加入 3.11g N-溴化丁二酰亚胺 (2eq.), 继续搅拌约 2h 后, 加入 100mL 乙酸乙酯与 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌分液, 有机相再依次用 50mL 水, 50mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析分离纯化得到 830mg 化合物 10-A, 收率 26.6%。MS m/z

(ESI):358.2192 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.43–7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.13 (dd, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.31–1.12 (m, 14H), 0.96–0.87 (m, 1H), 0.45 (m, 1H)。

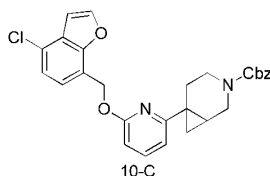
化合物 10-B:



10-B

25mL 圆底烧瓶中, 称入 800mg 化合物 10-A (1.0eq.), 1.22g KHF₂ (7.0eq.), 加入 8mL 甲醇, 回流反应约 15h 至 TLC 检测反应完毕, 反应液冷却至室温后, 浓缩, 随后加入 5mL 石油醚与 1mL 甲基叔丁基醚, 室温打浆约 0.5h 后过滤, 滤饼加入 8mL 乙腈回流搅拌约 15min, 过滤, 滤液浓缩后得到 630mg 化合物 10-B, 收率 83.4%。

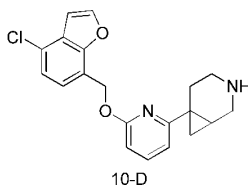
化合物 10-C:



10-C

25mL 圆底烧瓶中, 称入 400mg 化合物 7-A (1.0eq.), 438mg 化合物 10-B (1.1eq.), 47mg tBuXPhos-Pd-G3 (0.05eq.), 1.15g 碳酸铯 (3.0eq.), 加入 5mL 甲苯及 1mL 水, 反应液搅拌均匀后氮气鼓泡两次, 随后反应液在氮气氛围下, 升温至 80℃ 搅拌反应约 6h 至 TLC 检测反应完毕, 冷却至室温后硅藻土过滤, 滤饼用 50mL 乙酸乙酯洗涤, 收集滤液, 滤液分别依次用 20mL 水, 20mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析分离纯化得到 350mg 化合物 10-C, 收率 60.6%。

化合物 10-D:

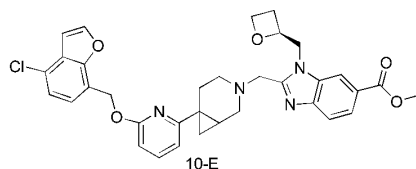


10-D

25mL 圆底烧瓶中, 称入 340mg 化合物 10-C (1.0eq.), 202mg 三乙基硅烷 (2.5eq.), 35mg 三乙胺 (0.5eq.), 16mg 醋酸钨 (0.1eq.), 加入 5mL 乙醇, 反应液搅拌均匀后, 在氮气氛围下室温反应约 16h 至 TLC 检测反应完毕, 反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤,

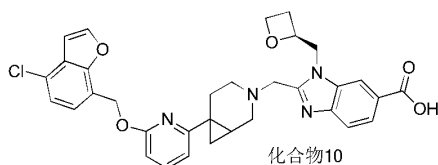
滤饼用适量乙醇洗涤，收集滤液，滤液浓缩后柱层析分离纯化得到 198mg 化合物 10-D，收率 80.2%。

化合物 10-E:



50mL 圆底烧瓶中，称入 190mg 化合物 10-D (1.0eq.), 158mg 化合物 001-M07(1.0eq.), 148mg 碳酸钾 (2.0eq.), 加入 10mL 乙腈，升温至 50°C 反应约 4h 至 TLC 检测反应完毕，随后反应液冷却至室温，加入 20mL 水与 30mL 乙酸乙酯，静置分液，水相再用 20mL $\times$ 3 乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，有机相分别用 20mL 水、20mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后柱层析分离纯化得到 220mg 化合物 10-E，收率 67.1%，MS m/z (ESI): 613.2215 (M+H)⁺。

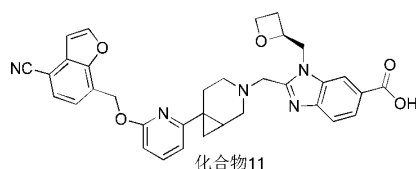
化合物 10:



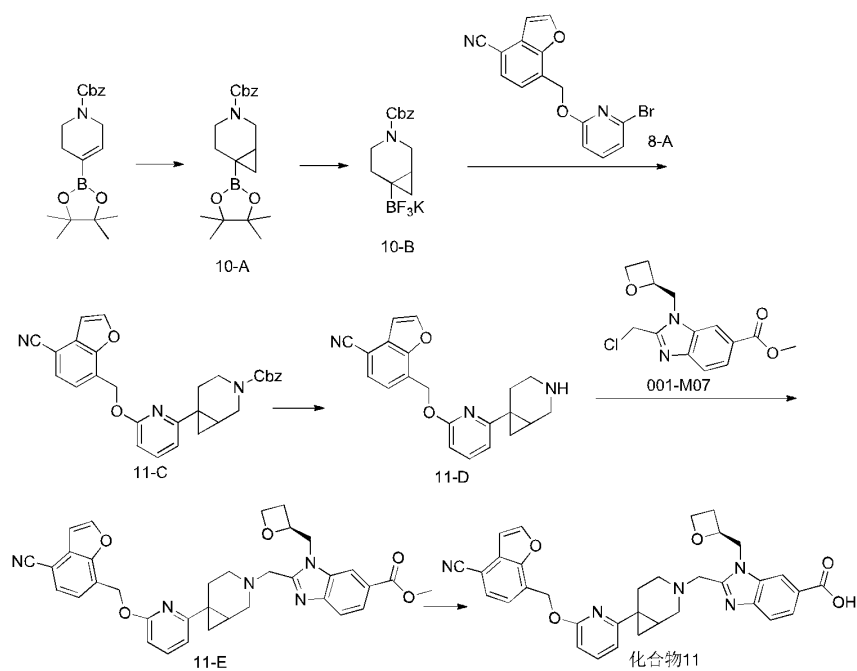
50mL 圆底烧瓶中，称入 200mg 化合物 10-E (1.0eq.)，21mg 氢氧化锂一水合物 (1.5eq.)，加入 3mL 乙腈，1mL 甲醇及 1mL 水，反应液升温至 40°C 反应约 5.5h 至 TLC 检测反应完毕。随后反应液冷却至室温，浓缩反应液后去除大部分有机溶剂，向浓缩液中加入 15mL 水稀释，用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间，随后水相用 15mL $\times$ 3 乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相分别用 15mL 水、15mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液浓缩后柱层析得到 124mg 化合物 10，收率 63.6%，MS m/z (ESI): 599.2063 (M+H)⁺。

实施例 8:

化合物 11 的合成:



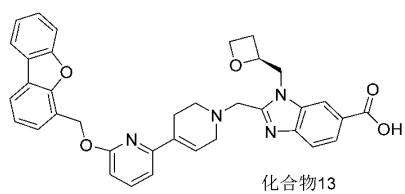
合成路线:



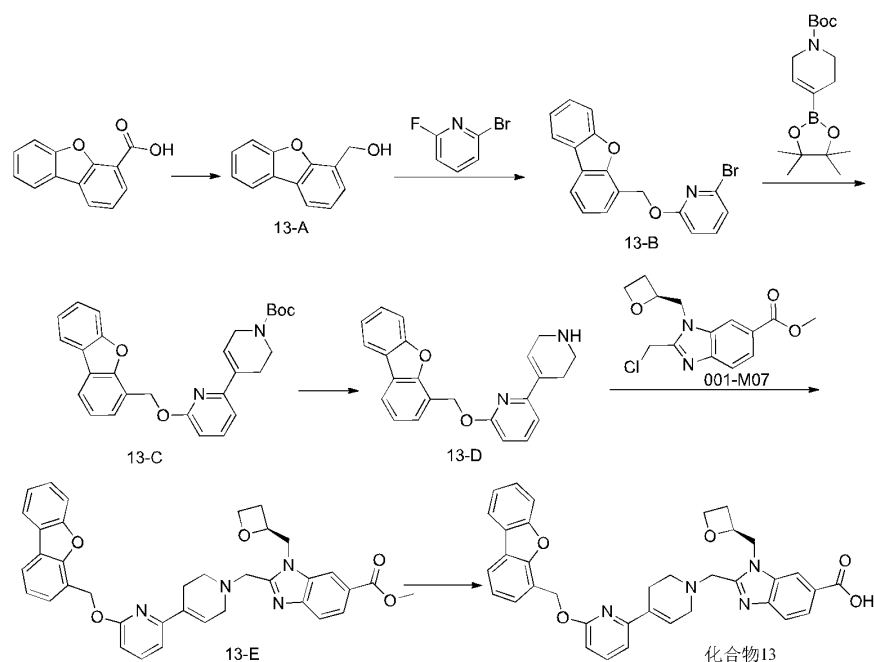
参考化合物 10 的制备方法，将其中的化合物 7-A 替换为化合物 8-A，最终可得化合物 11，MS m/z (ESI):590.2409 (M+H)⁺。

实施例 9:

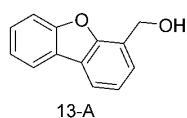
化合物 13 的合成:



合成路线:

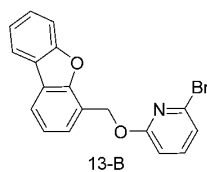


化合物 13-A:



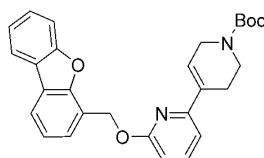
50mL 圆底烧瓶中, 称入 600mg 二苯并呋喃-4-甲酸 (1.0eq.), 加入 10mL 四氢呋喃搅拌溶解, 冰浴条件下搅拌 5min 后, 分批加入 215mg 四氢铝锂 (2.0eq.), 加入完毕后, 反应液继续在 0-10℃ 反应约 1h, TLC 检测反应完毕, 随后向反应液中滴加 10mL 饱和氯化铵水溶液至基本无气泡产生, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 50mL 乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩后柱层析纯化得到 447mg 化合物 13-A, 收率 79.8%。

化合物 13-B:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 420mg 化合物 13-A (1.0eq.), 410mg 2-溴-6-氟吡啶(1.1eq.), 1.38g 碳酸铯(2.0eq.), 加入 5mL N,N-二甲基甲酰胺, 反应液升温至 90℃ 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕, 随后反应液冷却至室温, 加入 15mL 水, 析出大量固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 滤饼干燥后得到 600mg 化合物 13-B, 收率 80.0%。

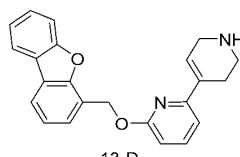
化合物 13-C:



13-C

100mL 圆底烧瓶中, 称入 600mg 化合物 13-B (1.0eq.), 576mg N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.1eq.), 124mg Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq.), 285mg 碳酸氢钠 (2.0eq.), 加入 7.5mL 甲苯, 2.5mL 乙醇, 2.5mL 水, 反应液搅拌均匀后氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕, 随后反应液冷却至室温, 反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩干后柱层析分离纯化得到 710mg 化合物 13-C, 收率 91.8%。

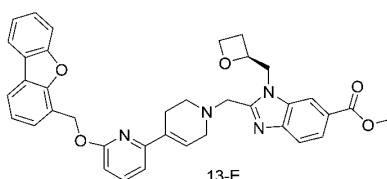
化合物 13-D:



13-D

25mL 圆底烧瓶中, 称入 700mg 化合物 13-C (1.0eq.), 875mg 对甲苯磺酸一水合物 (3.0eq.), 加入 15mL 乙酸乙酯, 升温至 60°C 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕, 随后反应液冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8-9, 静置分液, 乙酸乙酯相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得 510mg 化合物 13-D, 收率 93.2%。

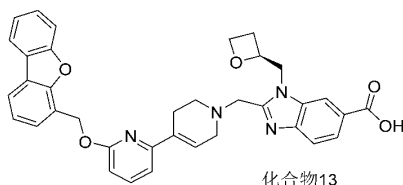
化合物 13-E:



13-E

100mL 圆底烧瓶中, 称入 250mg 化合物 001-M07 (1.0eq.), 317mg 化合物 13-D (1.05eq.), 234mg 碳酸钾 (2.0eq.), 加入 15mL 乙腈, 升温至 50°C 反应约 3h 至 TLC 检测反应完毕, 随后反应液冷却至室温后, 加入 30mL 水, 析出大量固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 滤饼干燥后得到 385mg 化合物 13-E, 收率 73.9%。MS m/z (ESI): 615.2605 (M+H)⁺。

化合物 13:

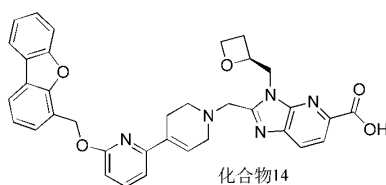


化合物13

25mL 圆底烧瓶中，称入 385mg 化合物 13-E (1.0eq.)，39mg 氢氧化锂一水合物 (1.5eq.)，加入 6mL 乙腈，2mL 甲醇，2mL 水，升温至 40°C 反应约 6h 至 TLC 检测反应完毕，反应液冷却至室温，浓缩反应液后去除大部分有机溶剂，加入 20mL 水稀释，用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间，水相用 20mL×3 乙酸乙酯萃取，合并乙酸乙酯相，乙酸乙酯相分别用 20mL 水，20mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液浓缩干后用二氯甲烷/甲醇重结晶得到 241mg 化合物 13，收率 64.1%。MS m/z (ESI):601.2457 (M+H)⁺，¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ=12.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 3H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.10 (q, J = 16.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (d, J = 18.4 Hz, 3H)。

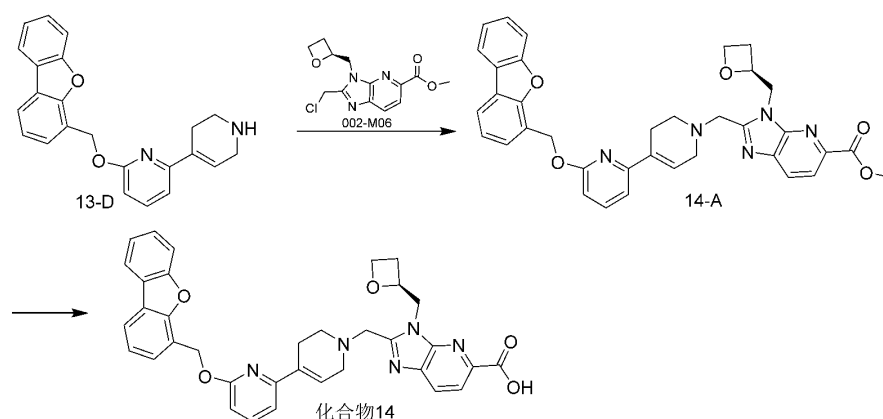
实施例 10:

化合物 14 的合成:

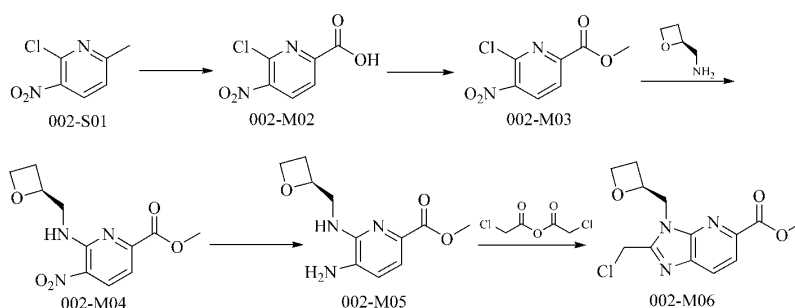


化合物14

合成路线:



化合物 002-M06 的合成：



化合物 002-M02：：

100mL 圆底烧瓶中称入 9.7g 化合物 002-S01 (1.0eq), 40mL 浓硫酸, 分批称入 16.9g 三氧化铬(3.0eq), 保持内温小于 50℃, 室温下搅拌反应, 反应 24h 后, 将反应液倒入 200g 冰中, 室温下搅拌 1h, 过滤, 水洗滤饼, 滤饼在 50℃下干燥 12hr, 可得 9.625g 化合物 002-M02, 收率 85%。

化合物 002-M03：

250 mL 圆底烧瓶中称入 8.5g 化合物 002-M02 (1.0eq), 85ml 二氯甲烷, 反应液在冰浴下搅拌 0.5h。再称入 10.65g 草酰氯(2.0eq), 0.52mL DMF (0.16eq), 缓慢升至室温, 继续反应 1.0h。再称入 4.03g 甲醇(3.0eq), 反应混合液继续在室温条件下反应 15h。反应结束后, 浓缩反应液, 柱层析纯化, 可得 8.0g 化合物 002-M03, 收率 88%。

化合物 002-M04：

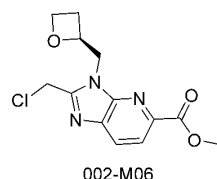
250 mL 圆底烧瓶中称入 4.0g 化合物 002-M03 (1.0eq), 1.93g 化合物(S)-氧杂环丁烷-2-甲胺, 3.74g 三乙胺(2.0eq), 80mL DMF, 80mL THF, 随后反应液在室温条件下反应 15h。反应结束后, 浓缩反应液, 去除 THF, 随后向其中加入 160mL 水, 搅拌 2h, 过滤, 水洗滤饼, 滤饼在 50℃条件下干燥 12h, 可得 3.35g 化合物 002-M04, 收率 68%, MS m/z

(ESI):268.0925 (M+H)⁺。

化合物 002-M05:

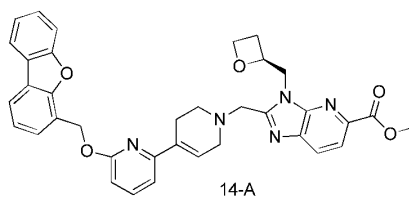
100mL 圆底烧瓶中称入 3.35g 化合物 002-M04 (1.0eq), 0.335g 钯碳(10%), 50mL 甲醇, 随后反应液氮气鼓泡两次, 氢气鼓泡两次, 并在氢气氛围下, 室温条件下反应 15h。反应结束后, 反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 50mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 可得 2.97g 化合物 002-M05, 不经纯化, 直接投入下一步反应。

化合物 002-M06:



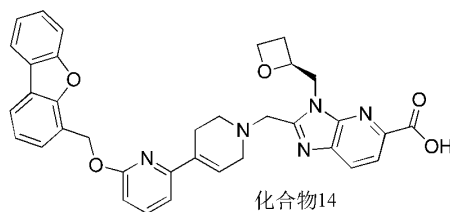
50mL 圆底烧瓶中称入 1.275g 化合物 002-M05 (1.0eq), 0.965g 氯乙酸酐(1.05eq), 25mL THF, 加热至 60°C 反应。反应 1.5h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 25mL 饱和碳酸氢钠水溶液及 25mL 乙酸乙酯, 随后分离有机相, 水相继续用 25mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 1.07g 化合物 002-M06, 收率 67.3%, MS m/z (ESI):296.0798 (M+H)⁺, ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.14-8.10 (m, 2H), 5.23-5.17 (m, 1H), 5.07 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.58 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H)。

化合物 14-A:



25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.15g 化合物 002-M06 (1.0eq.), 0.199g 化合物 13-D (1.1eq.), 91mg 碳酸钾 (2.0eq.), 加入 5mL 乙腈, 反应液升温至 60°C 反应。反应 3h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 10mL 水, 析出大量固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 滤饼用 10mL×3 水洗涤, 滤饼干燥后, 柱层析纯化, 可得 0.165g 化合物 14-A, 收率 53%。

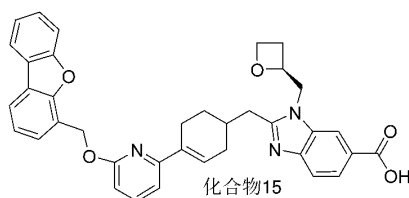
化合物 14:



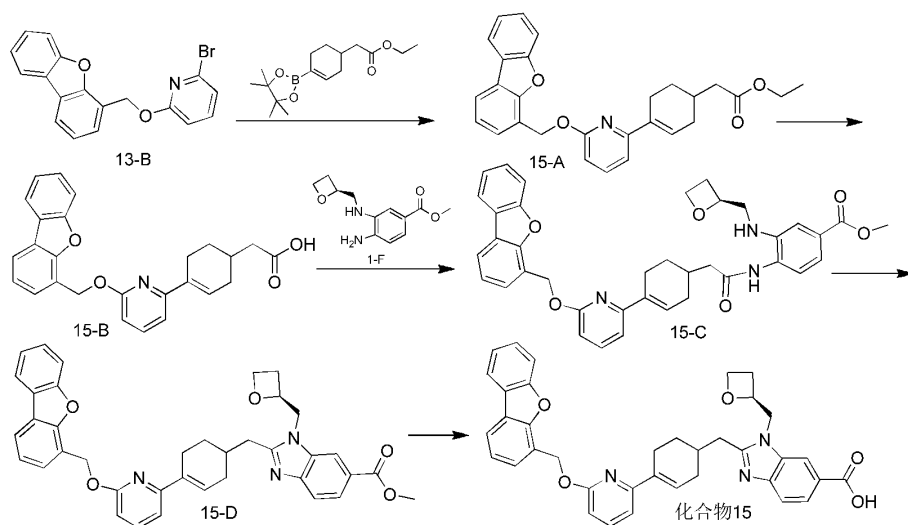
25mL 圆底烧瓶中，称入 0.164g 化合物 14-A (1.0eq.)，加入 1.0mL 甲醇，3.0mL 四氢呋喃，再加入 0.27mL 2N 氢氧化钠水溶液，随后反应液于室温条件下反应。15h 后，浓缩反应液。浓缩后，向其中加入 4mL 水，并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5，随后过滤。滤饼用 2mL 乙酸乙酯及 0.5mL 甲醇打浆，随后过滤，滤饼用 2mL×3 乙酸乙酯洗涤，干燥，可得 0.118g 化合物 14，收率 73.6%，MS m/z (ESI):602.2403 (M+H)⁺，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 2H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 38.4, 13.2 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 3H)。

实施例 11:

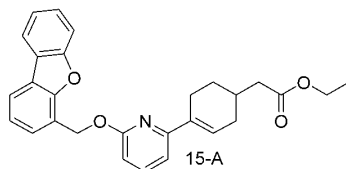
化合物 15 的合成:



合成路线:

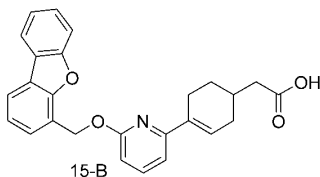


化合物 15-A:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.5g 化合物 13-B (1.0eq), 0.457g 1-硼酸频哪醇酯-4-乙酸乙酯-1-环己烯(1.1eq), 0.103g Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq), 0.237g 碳酸氢钠(2.0eq), 加入 7.5mL 甲苯, 2.5mL 乙醇, 2.5mL 水, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110℃ 反应。反应 2-3h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 15mL×2 乙酸乙酯洗涤。收集滤液, 随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.467g 化合物 15-A, 收率 75%。

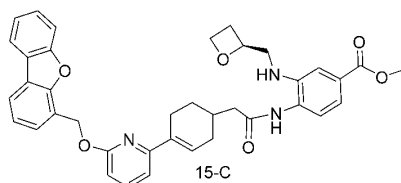
化合物 15-B:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.45g 化合物 15-A (1.0eq.), 加入 6.5mL 甲醇, 10mL 四氢呋喃, 随后反应液在室温条件下滴加 1.02mL 2mol/L NaOH 溶液(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在室温条件下反应 1.5h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 15mL 水及 35mL 乙酸乙酯, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 35mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无

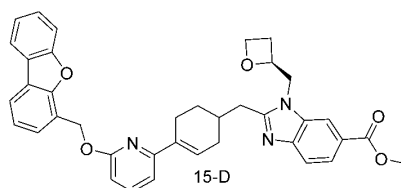
水 Na_2SO_4 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 可得 0.316g 化合物 15-B, 收率 75%。

化合物 15-C:



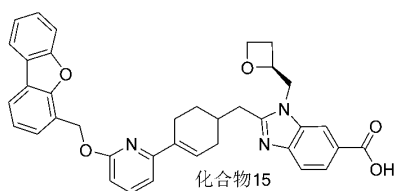
50mL 圆底烧瓶中称入 0.3g 化合物 15-B (1.0eq.), 0.188g 化合物 1-F (1.1eq.), 0.279g TBTU (1.2eq.), 加入 15.0mL DMF, 反应液在冰浴条件下搅拌 10min 后, 向其中滴加 0.188g 二异丙基乙基胺 (2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H_2O 及 30mL 乙酸乙酯, 搅拌 5min 后, 静置反应液, 分离有机相, 水相继续用 30mL $\times$ 2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相, 随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.247g 化合物 15-C, 收率 53.9%。

化合物 15-D:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.2g 化合物 15-C, 加入 4.0mL 1,4-二氧六环, 随后滴加 1mL 乙酸, 滴加完毕, 反应混合液于 80°C 条件下加热反应。5h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液, 柱层析纯化可得 0.12g 化合物 15-D, 收率 62%。

化合物 15:

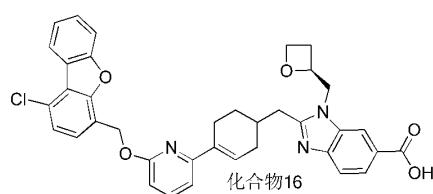


25mL 圆底烧瓶中称入 0.1g 化合物 15-D (1.0eq.), 20.5 mg 氢氧化锂一水合物, 加入 1.0mL 甲醇, 1.0mL 四氢呋喃, 0.1mL H_2O , 随后反应液于 40°C 条件下加热反应。5h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 30mL 乙酸乙酯, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 $\text{pH}=4-5$, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 20mL $\times$ 2 乙酸乙酯洗涤

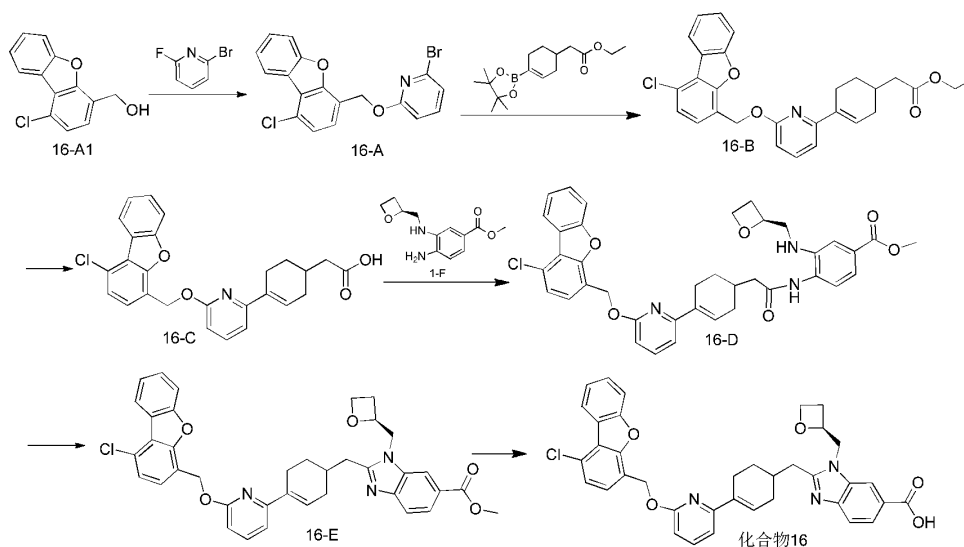
2次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化后可得 53.7mg 化合物 15, 收率 55%, MS m/z (ESI):600.2493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8.23 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.83-7.59 (m, 5H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.94-2.93 (m, 3H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 4H), 1.99 (s, 2H)。

实施例 12:

化合物 16 的合成:



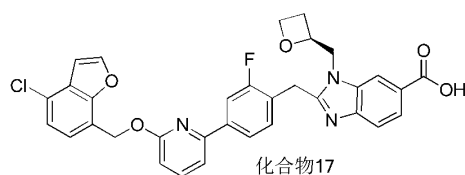
合成路线:



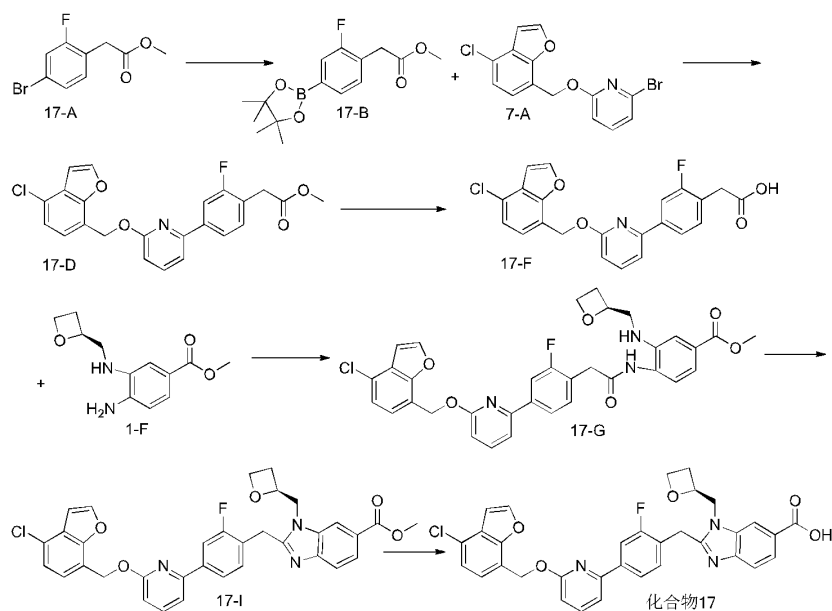
参考化合物 15 的合成方法, 将化合物 13-B 替换为化合物 16-A, 最终得到化合物 16, MS m/z (ESI):634.2103 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 13:

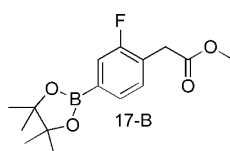
化合物 17 的合成:



合成路线:

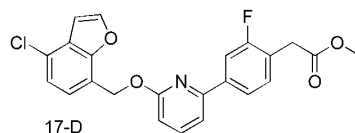


化合物 17-B:



150mL 圆底烧瓶中称入 4.94g 17-A(1.0eq.), 6.09g 联硼酸频那醇酯(1.2eq.), 0.44g Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 4.91g 醋酸钾 (2.5eq.), 30mL 1,4-二氧六环, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 可得 6.87g 化合物 17-B, 化合物 17-B 不经纯化, 直接投入下一步反应。

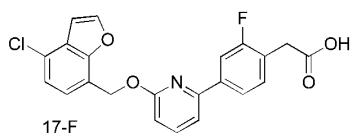
化合物 17-D:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.353g 化合物 17-B (1.2eq.), 0.338g 化合物 7-A (1.0eq.),

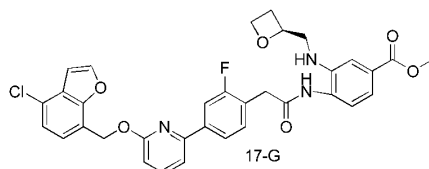
0.022g Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 0.815g Cs₂CO₃ (2.5eq.), 13.0mL 1,4-二氧六环, 2.0mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.328g 化合物 17-D, 收率 77.0%。

化合物 17-F:



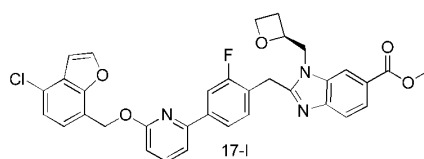
50mL 圆底烧瓶中称入 0.328g 化合物 17-D (1.0eq.), 加入 4.0mL 甲醇, 6.0mL 四氢呋喃, 随后反应液在室温条件下滴加 0.77mL 2mol/L NaOH 溶液(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在室温条件下反应 1.5h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 10mL 水及 25mL 乙酸乙酯, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 25mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 烘干后, 可得 0.261g 白色固体化合物 17-F, 收率 82.3%, MS m/z (ESI):412.0751 (M+H)⁺。

化合物 17-G:



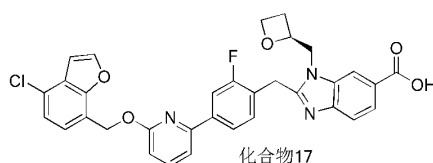
50mL 圆底烧瓶中称入 0.261g 化合物 17-F (1.0eq.), 0.165g 化合物 1-F (1.1eq.), 0.250g TBTU (1.2eq.), 加入 10.0mL DMF。反应混合液冰浴条件下搅拌 10min 后, 随后向其中滴加 0.22mL 二异丙基乙基胺(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H₂O 及 30mL 乙酸乙酯, 搅拌 5min 后, 静置反应液, 分离有机相, 水相继续用 25mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.160g 化合物 17-G, 收率 40.0%, MS m/z (ESI):630.1805 (M+H)⁺。

化合物 17-I:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.160g 化合物 17-G，加入 4.0mL 1,4-二氧六环，随后滴加 0.58mL 乙酸，滴加完毕，反应混合液于 80℃ 条件下加热反应。反应 5h 后，将反应液冷却至室温，随后浓缩反应液，柱层析纯化可得 86mg 化合物 17-I，收率 55.5%，MS m/z (ESI):612.1707 (M+H)⁺。

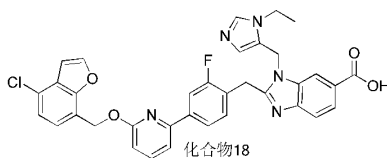
化合物 17:



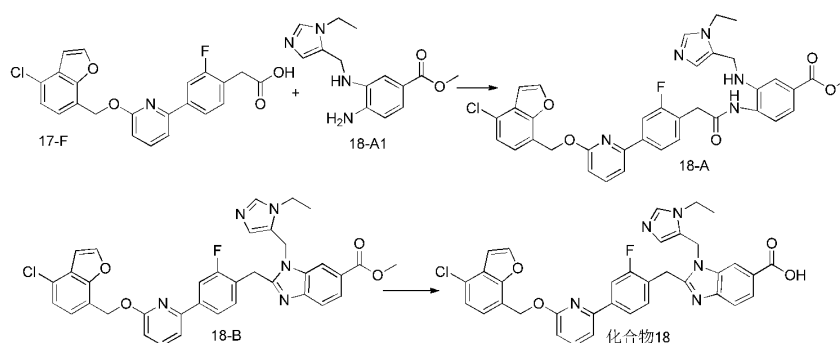
25mL 圆底烧瓶中称入 86mg 化合物 17-I，17.6mg 氢氧化锂一水合物，加入 1.0mL 甲醇，1.0mL 四氢呋喃，0.1mL H₂O，随后反应混合液于 40℃ 条件下加热反应。反应 5h 后，将反应液冷却至室温，随后浓缩反应液。浓缩后，向其中加入 30mL 乙酸乙酯，并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5，随后静置，分离有机相，水相继续用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次，合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后，无水 Na₂SO₄ 干燥，干燥 5min 后，过滤，滤液浓缩至干，柱层析纯化后可得 60mg 化合物 17，收率 71.8%，MS m/z (ESI):598.1536 (M+H)⁺，¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 21.2, 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.33 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.63 – 4.32 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H)。

实施例 14:

化合物 18 的合成:



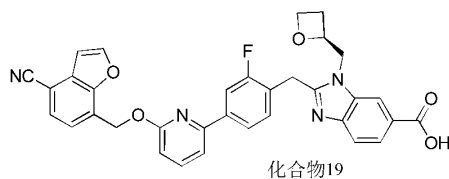
合成路线:



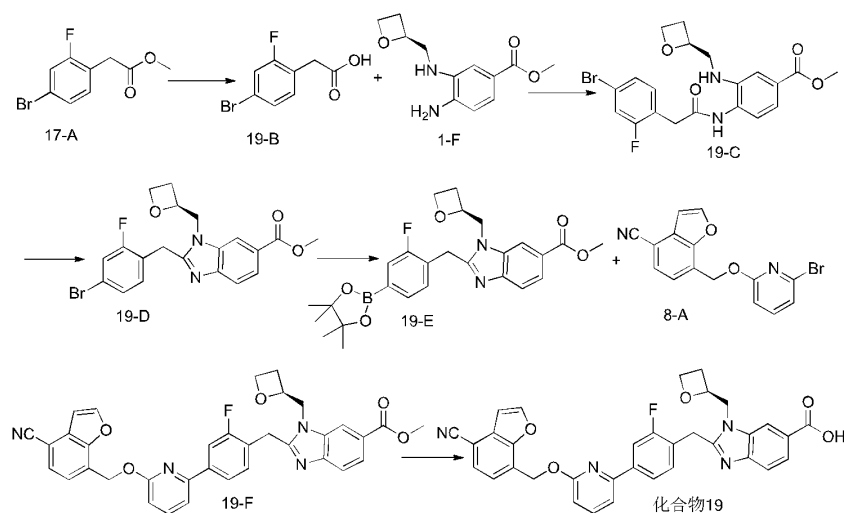
参考化合物 17 的合成方法, 将其中的化合物 1-F 替换为化合物 18-A1, 最终得到化合物 18, MS m/z (ESI): 636.1810 ($M+H$)⁺, ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =12.81 (brs, 1H), 8.18 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.64 (dd, J = 15.6, 8.9 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 15:

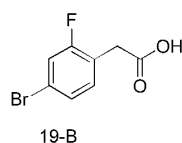
化合物 19 的合成:



合成路线:

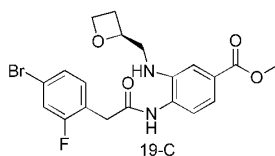


化合物 19-B:



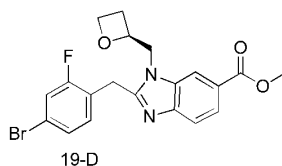
150mL 圆底烧瓶中称入 4.94g 化合物 17-A (1.0eq.), 加入 20.0mL 甲醇, 30.0mL 四氢呋喃, 随后反应液在室温条件下滴加 20.0mL 2mol/L NaOH 溶液(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在室温条件下反应 1.5h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 20mL 水, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5。体系中析出大量白色固体, 搅拌 5min 后, 过滤, 滤饼用 20mL×2 水洗涤 2 次, 收集滤饼, 并将滤饼于 50℃鼓风烘干后, 可得 4.0g 白色固体化合物 19-B, 收率 85.9%。

化合物 19-C:



100mL 圆底烧瓶中称入 0.70g 化合物 19-B (1.0eq.), 0.78g 化合物 1-F (1.1eq.), 1.16g TBTU (1.2eq.), 加入 15.0mL DMF。反应混合液冰浴条件下搅拌 10min 后, 随后向其中滴加 1.0mL 二异丙基乙基胺(2.0eq.), 滴毕, 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H₂O 及 30mL 乙酸乙酯, 搅拌 5min 后, 静置反应液, 分离有机相, 水相继续用 25mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.70g 白色固体化合物 19-C, 收率 51.9%, MS m/z (ESI): 451.0664 (M+H)⁺。

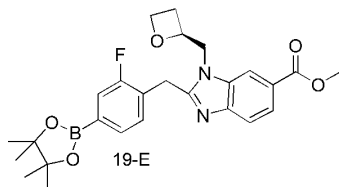
化合物 19-D:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.32g 化合物 19-C, 加入 5.0mL 1,2-二氯乙烷, 随后滴加 0.81mL 乙酸(20.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 60℃条件下加热反应。反应 5h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液。浓缩结束后, 向其中加入 25.0mL 乙酸乙酯, 搅拌条件下, 加入 30.0mL 3%K₂CO₃ 水溶液, 随后静置分液, 分离有机相, 水相继续用 15mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥,

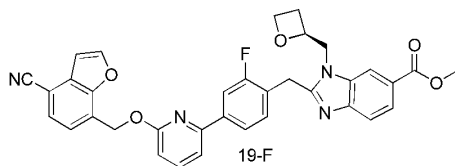
干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 可得 0.31g 化合物 19-D, 收率 100%(粗品), MS m/z (ESI): 433.0565($M+H$)⁺, 不经纯化, 直接投入下一步反应。

化合物 19-E:



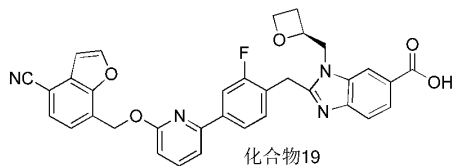
50mL 圆底烧瓶中称入 0.31g 化合物 19-D (1.0eq.), 0.22g 联硼酸频那醇酯(1.2eq.), 16.0mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 176mg 醋酸钾 (2.5eq.), 12.0mL 1,4-二氧六环, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.16g 化合物 19-E, 收率 47.6%。

化合物 19-F:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.16g 化合物 19-E(1.05eq.), 0.104g 化合物 8-A (1.0eq.), 8.0mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 260mg Cs₂CO₃ (2.5eq.), 5.0mL 1,4-二氧六环, 2.0mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.12g 化合物 19-F, 收率 62.8%。

化合物 19:

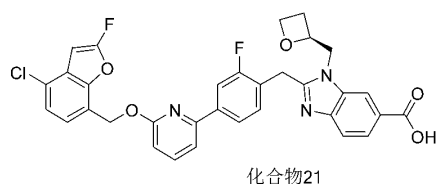


25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.12g 化合物 19-F (1.0eq.), 55mg TBD (2.0eq.), 2.5mL 乙腈, 0.5mL 水, 室温反应约 36h 至 TLC 检测反应完毕。浓缩反应液, 向其中加入 5mL 水, 并用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼用二氯甲烷/甲醇重结晶得到 74mg 化合物 19, 收率 58.3%。MS m/z

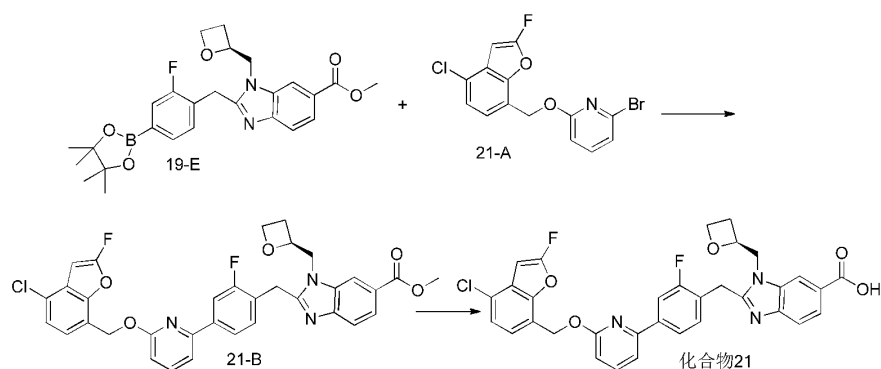
(ESI):589.1881 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ =12.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 5H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.26 (m, 6H), 2.69 (dd, J = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 18.2, 8.3 Hz, 1H)。

实施例 16:

化合物 21 的合成:



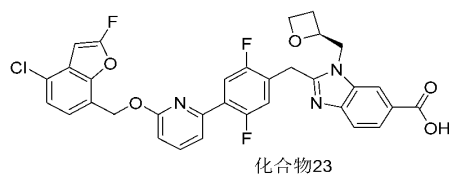
合成路线:



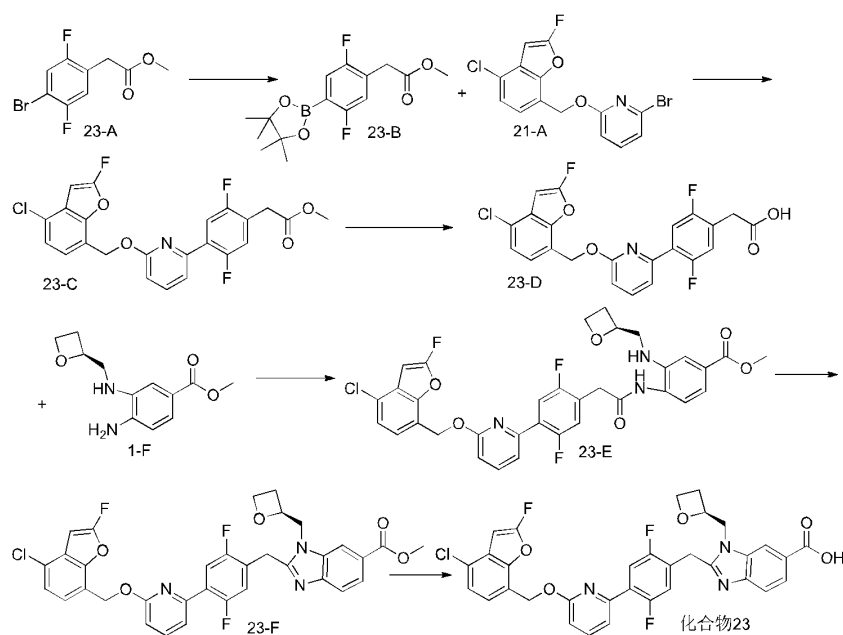
参考化合物 19 的合成方法, 将其中的化合物 8-A 替换为 21-A, 最终可得化合物 21, MS m/z (ESI): 616.1447 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =12.74 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.33 (m, 5H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H)。

实施例 17:

化合物 23 的合成:



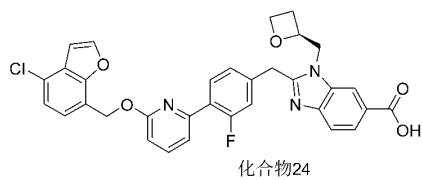
合成路线:



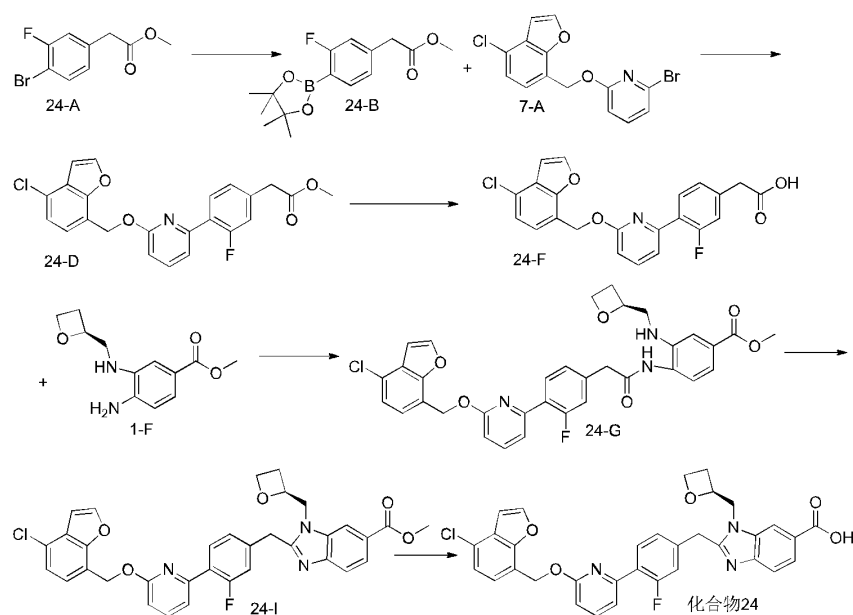
参考化合物 17 的合成方法, 将其中的化合物 17-B 替换为 23-B, 及 7-A 替换为 21-A 最终可得化合物 23, MS m/z (ESI): 634.1352 ($M+H$)⁺。

实施例 18:

化合物 24 的合成:



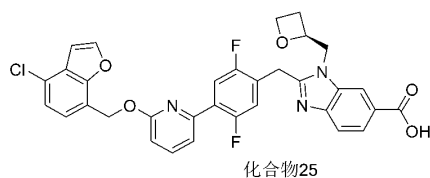
合成路线:



参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 17-A 替换为 24-A，最终可得化合物 24, MS m/z (ESI): 598.1541(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =12.34 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 4H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.64 – 4.23 (m, 5H), 2.72-2.65(m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 1H)。

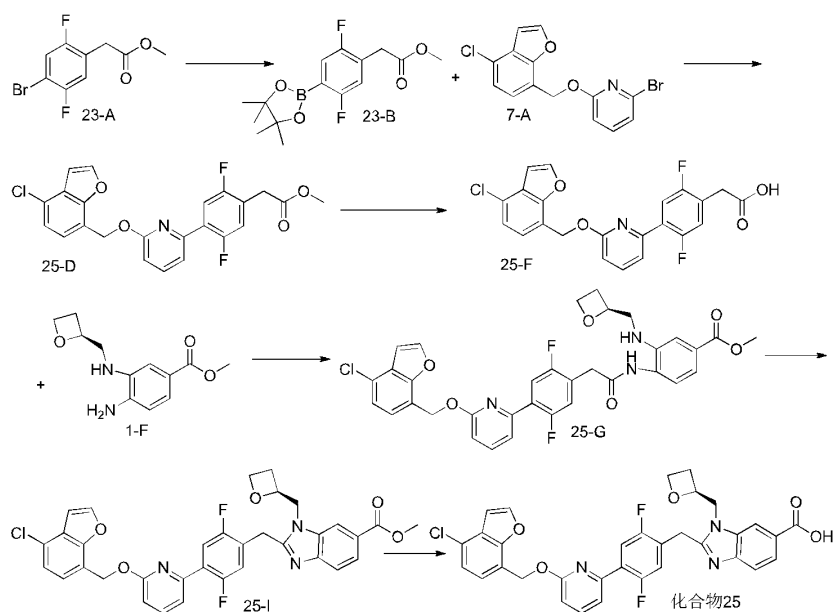
实施例 19:

化合物 25 的合成:



化合物25

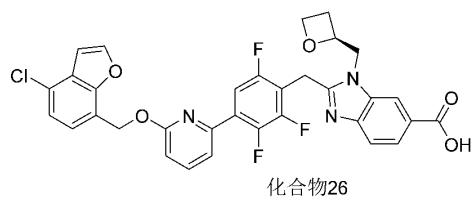
合成路线:



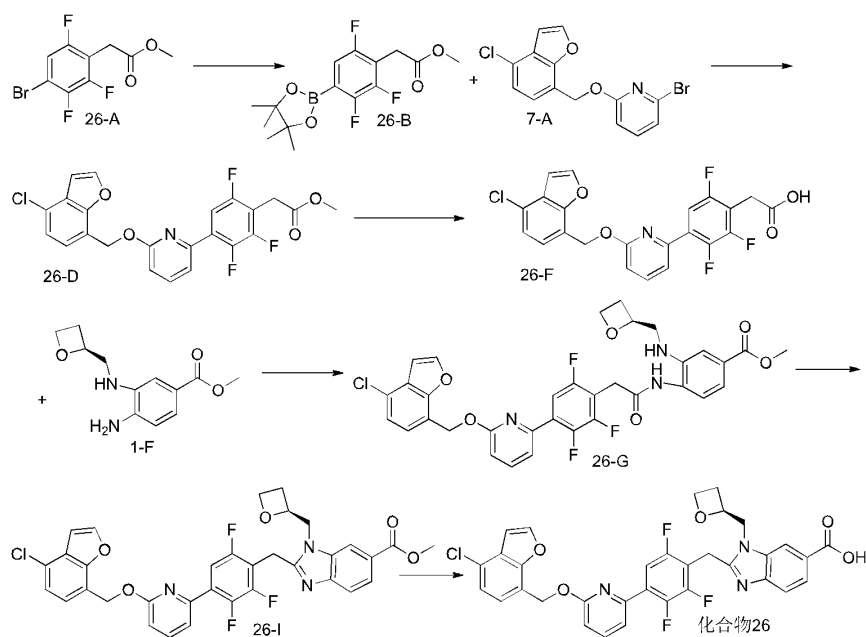
参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 17-A 替换为 23-A，最终可得化合物 25，MS m/z (ESI): 616.1447($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =12.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91–7.76 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 21.2, 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.35 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H)。

实施例 20:

化合物 26 的合成:



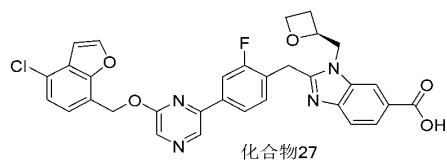
合成路线:



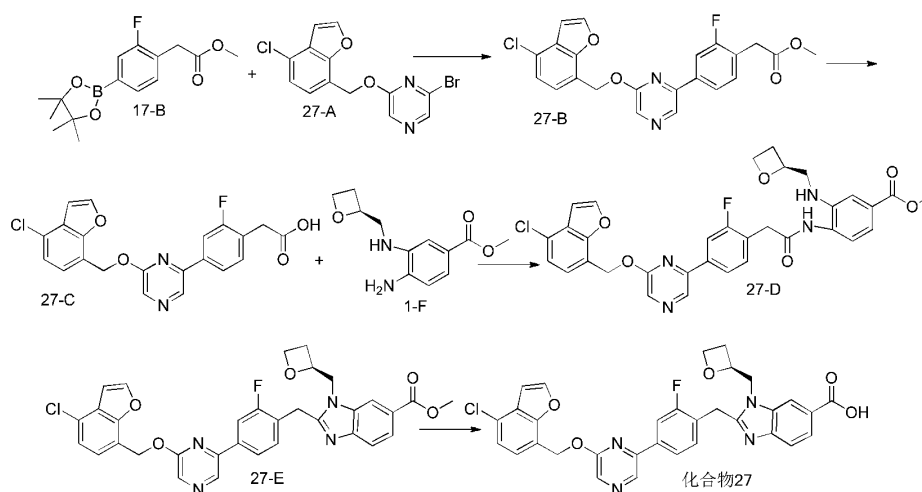
参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 17-A 替换为 26-A，最终可得化合物 26，MS m/z (ESI): 634.1353 ($M+H$)⁺。

实施例 21:

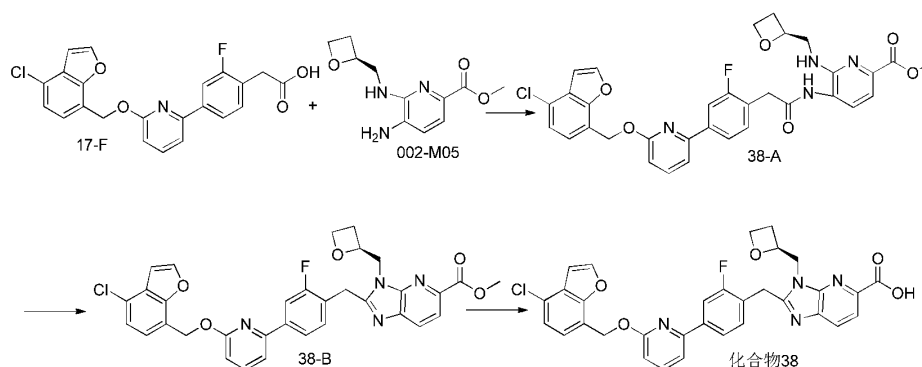
化合物 27 的合成:



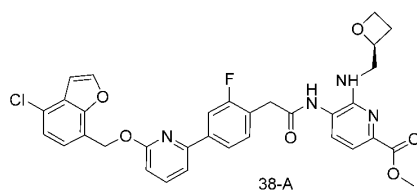
合成路线:



参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 7-A 替换为化合物 27-A，最终可得化

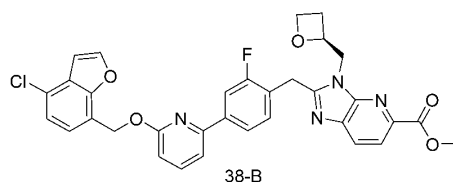


化合物 38-A:



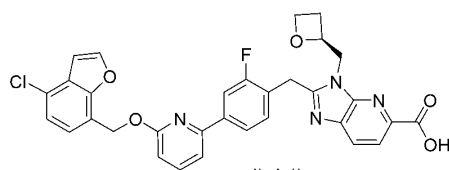
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.2g 化合物 17-F (1.0eq.), 0.127g 化合物 002-M05 (1.1eq.), 加入 4.0mL 乙腈, 反应液在冰浴条件下搅拌 15min 后, 再称入 0.15g N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(1.1eq.), 84mg N-甲基咪唑(2.1eq.), 反应液继续在冰浴条件下搅拌反应 0.5h。随后将反应液转移至室温, 继续反应 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 12mL H₂O, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 4mL×3 水洗涤, 柱层析纯化, 可得 0.122g 化合物 38-A, 收率 39.8%。

化合物 38-B:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.12g 化合物 38-A (1.0eq.), 加入 1.8mL 1,4-二氧六环, 随后滴加 0.47g 乙酸(40.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 80℃条件下加热反应。3h 后, 将反应液冷却至室温, 向其中加入 5mL 水及 10mL 乙酸乙酯, 并用 5% NaHCO₃ 水溶液调节体系 pH=7-8, 随后静置, 分离有机相, 水相继续用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化可得 90mg 化合物 38-B, 收率 77.2%。

化合物 38:

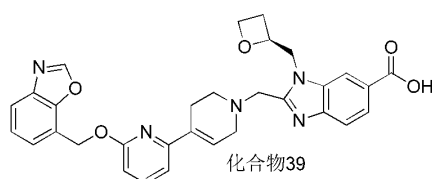


化合物38

25mL 圆底烧瓶中, 称入 85mg 化合物 38-B (1.0eq.), 加入 0.5mL 甲醇, 1.3mL 四氢呋喃, 再加入 0.14mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。15h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 2.5mL 水, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后过滤, 滤饼柱层析纯化, 可得 32mg 化合物 38, 收率 38.5%, MS m/z (ESI): 599.1494 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9.08 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.76-4.37 (m, 4H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H)。

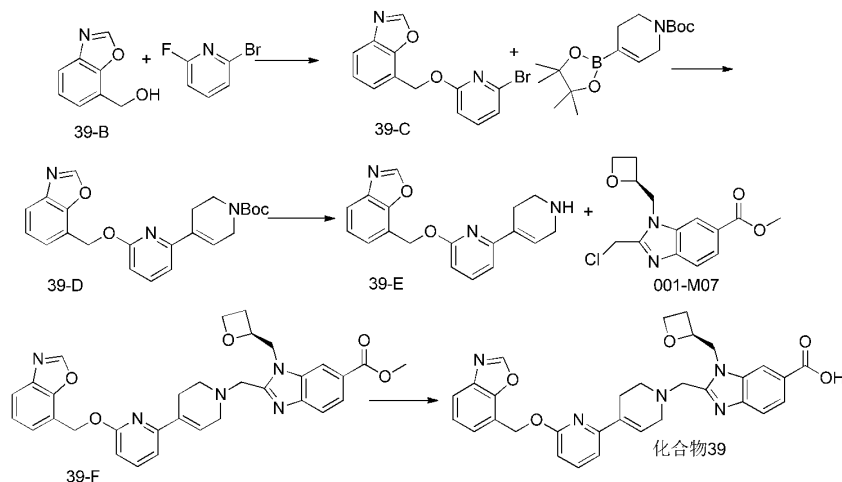
实施例 24:

化合物 39 的合成:



化合物39

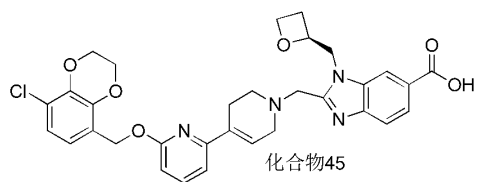
合成路线:



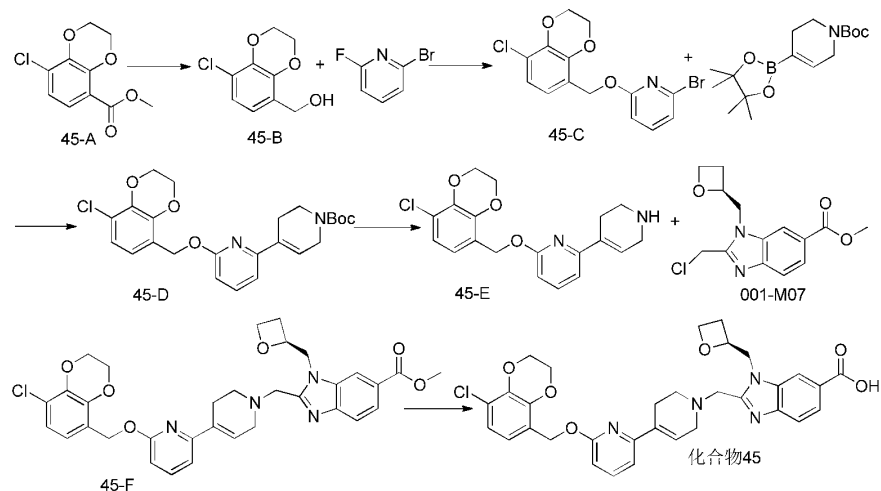
参考化合物 13 的合成方法, 将其中的化合物 13-B 替换为化合物 39-C, 最终可得化合物 39, MS m/z (ESI): 552.2243 (M+H)⁺。

实施例 25:

化合物 45 的合成:



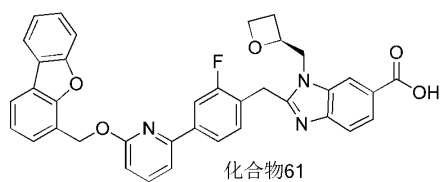
合成路线:



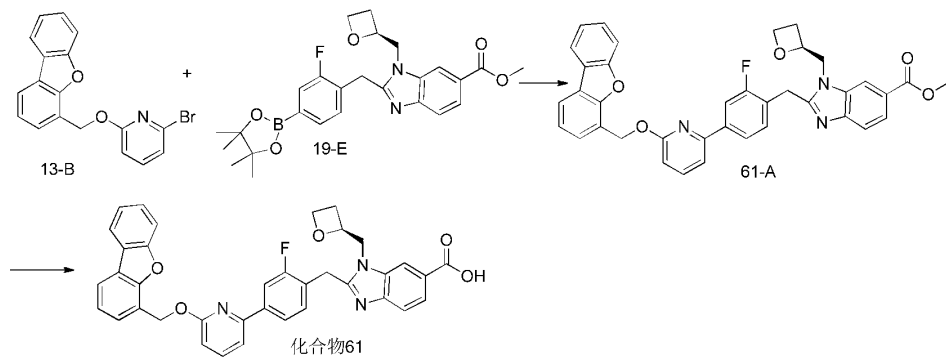
参考化合物 13 的合成方法, 将其中的化合物 13-B 替换为化合物 45-C, 最终可得化合物 45, MS m/z (ESI): 603.2007 ($M+H$)⁺.

实施例 26:

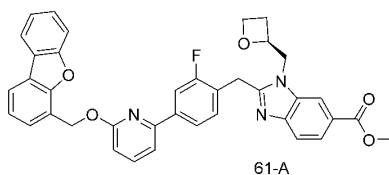
化合物 61 的合成:



合成路线:

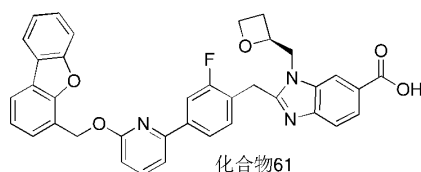


化合物 61-A:



25mL 圆底烧瓶中, 称入 200mg 化合物 19-E (1.0eq.), 155mg 化合物 13-B (1.05eq.), 9mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 339mg 碳酸铯 (2.5eq.), 5mL 1,4-二氧六环, 1mL 水, 反应液搅拌均匀后氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕, 随后反应液冷却至室温, 反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩干后柱层析分离纯化得到 131mg 化合物 61-A, 收率 50.2%。MS m/z (ESI): 628.2249 (M+H)⁺。

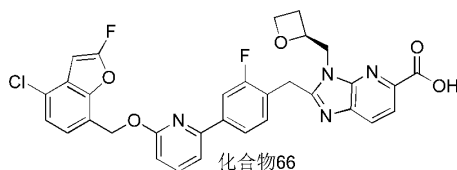
化合物 61:



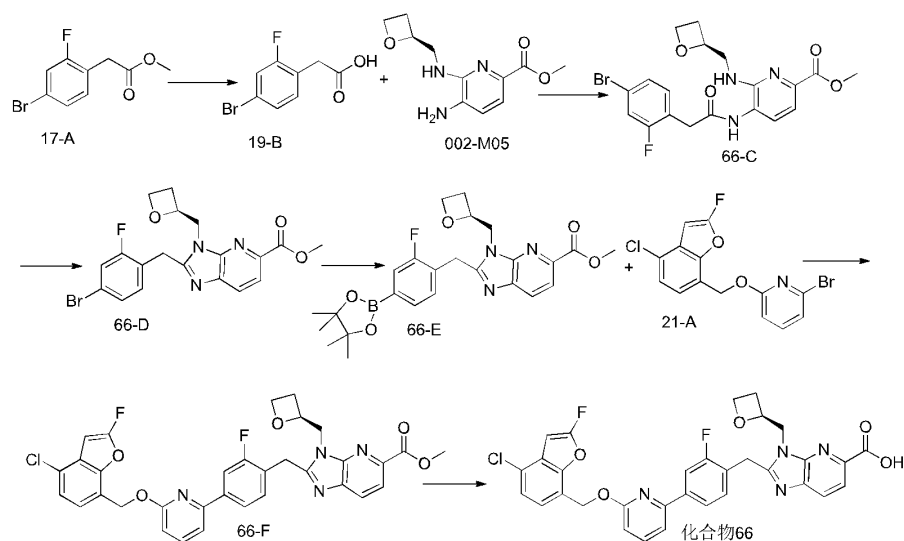
25mL 圆底烧瓶中, 称入 126mg 化合物 61-A (1.0eq.), 3mL 四氢呋喃, 1mL 甲醇, 搅拌均匀后, 缓慢滴加 0.2 mL 2mol/L NaOH 水溶液 (2.0eq.), 继续室温反应过夜至 TLC 检测反应完毕。反应液浓缩, 加入约 10mL 水, 用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼用二氯甲烷/甲醇重结晶得 79mg 化合物 61, 收率 64.2%。MS m/z (ESI): 614.2094 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ=12.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (dd, J=12.6, 7.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=13.6, 5.7 Hz, 3H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.42 (ddd, J=23.4, 15.3, 7.4 Hz, 3H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.04 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.29 (m, 5H), 2.75 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 1H)。

实施例 27:

化合物 66 的合成:



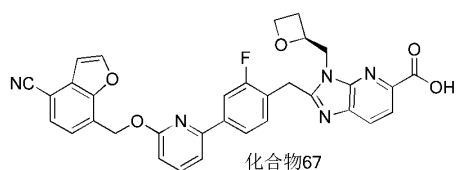
合成路线:



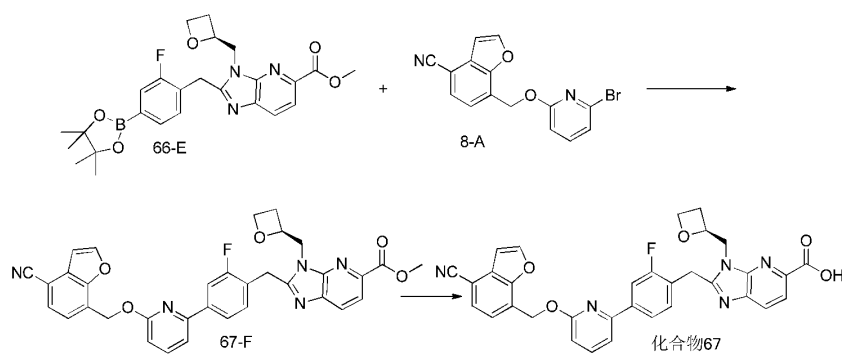
参考化合物 21 的合成方法, 将其中的化合物 19-E 替换为化合物 66-E, 最终可得化合物 66, MS m/z (ESI): 617.1401($M+H$)⁺.

实施例 28:

化合物 67 的合成:



合成路线:

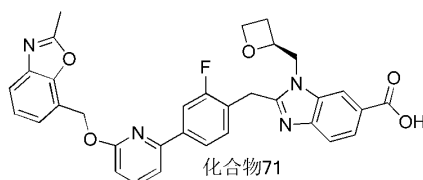


参考化合物 19 的合成方法, 将其中的化合物 19-E 替换为化合物 66-E, 最终可得化合物 67, MS m/z (ESI): 590.1831($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.64 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H),

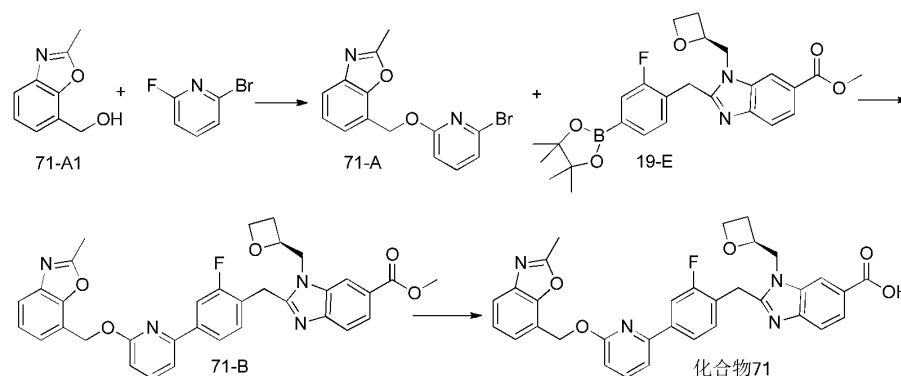
5.78 (s, 2H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 4.57-4.33 (m, 5H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H)。

实施例 29:

化合物 71 的合成:



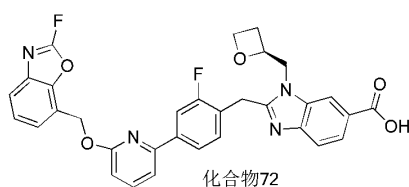
合成路线:



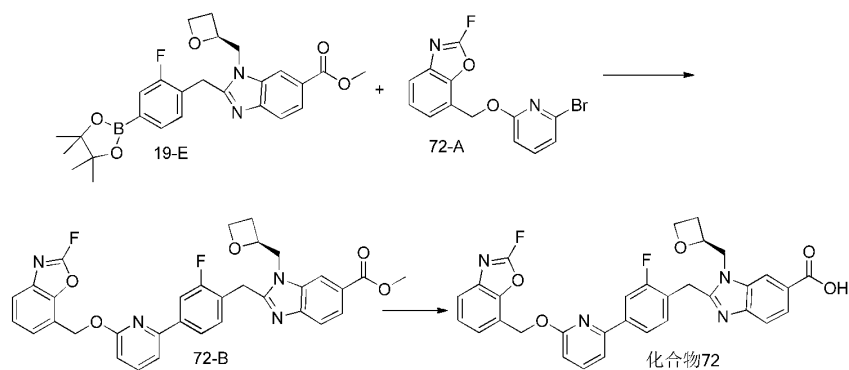
参考化合物 19 的合成方法, 将其中的化合物 8-A 替换为化合物 71-A, 最终可得化合物 71 (177mg, 收率 49.03%), MS m/z (ESI): 579.2039(M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =12.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 15.8, 2.8 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (m, 1H)。

实施例 30:

化合物 72 的合成:



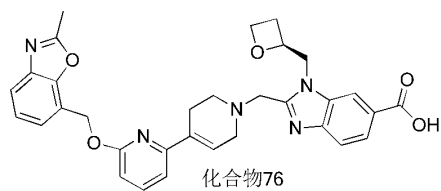
合成路线:



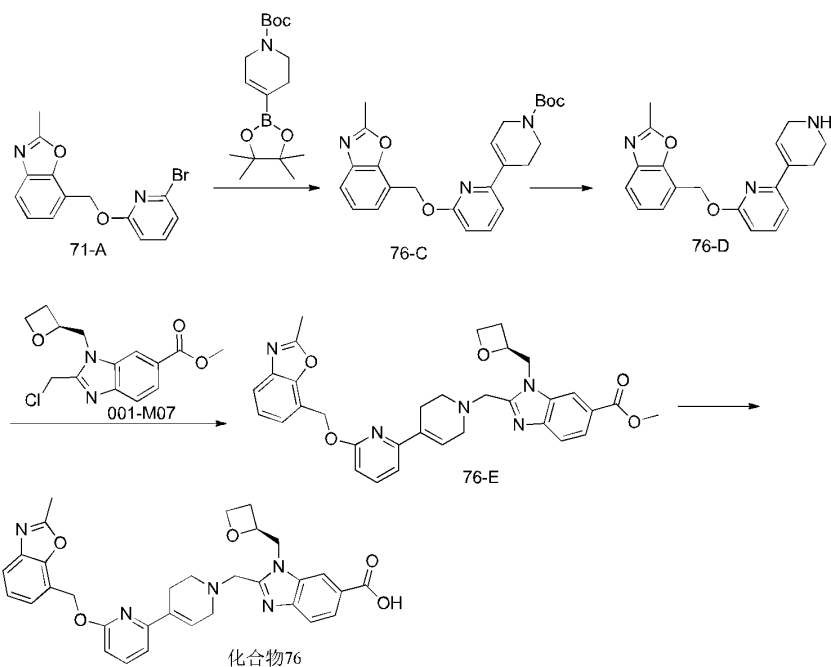
参考化合物 19 的合成方法，将其中的化合物 8-A 替换为化合物 72-A，最终可得化合物 72，MS m/z (ESI): 583.1789(M+H)⁺。

实施例 31:

化合物 76 的合成:



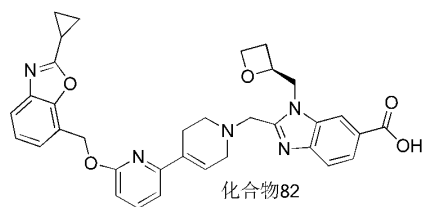
合成路线:



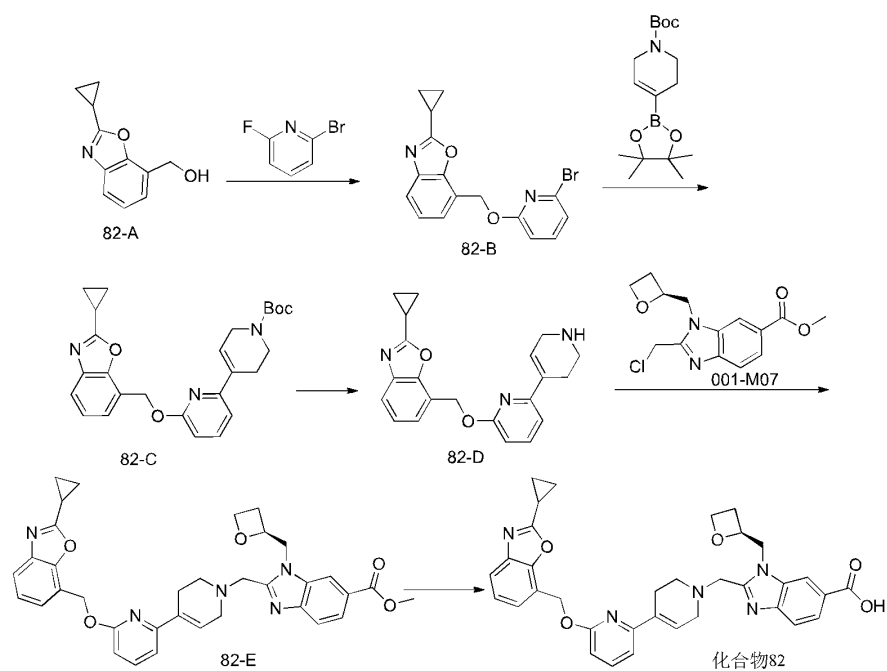
参考化合物 13 的合成方法，将其中的化合物 13-B 替换为化合物 71-A，最终可得化合物 76，MS m/z (ESI): 566.2401(M+H)⁺。

实施例 32:

化合物 82 的合成:



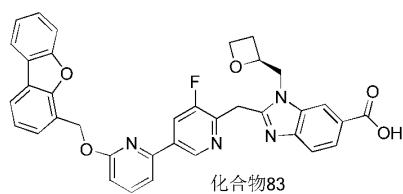
合成路线:



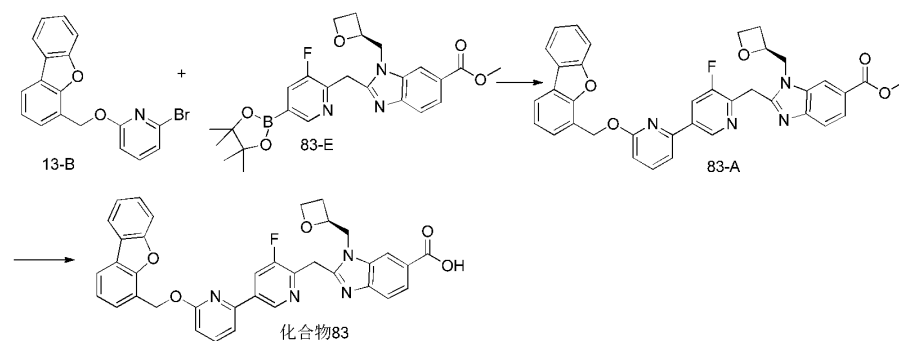
参考化合物 13 的合成方法, 将其中的化合物 13-A 替换为化合物 82-A, 最终可得化合物 82, MS m/z (ESI): 592.2553(M+H)⁺。

实施例 33:

化合物 83 的合成:



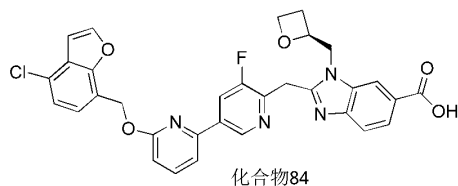
合成路线:



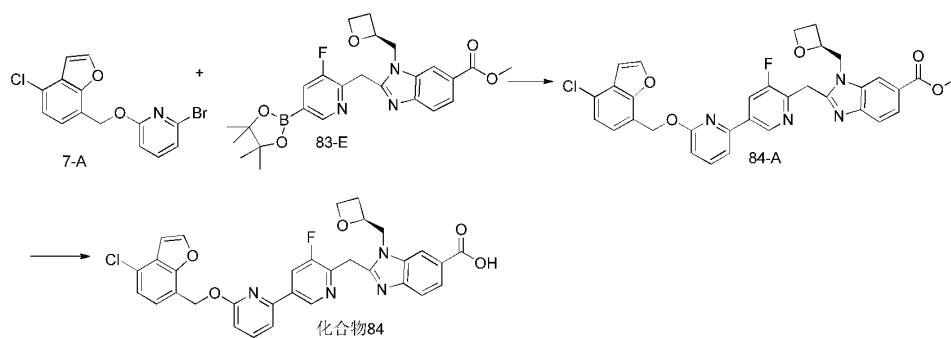
参考化合物 61 的合成方法, 将其中的化合物 19-E 替换为化合物 83-E, 最终可得化合物 83, MS m/z (ESI): 615.2039(M+H)⁺。

实施例 34:

化合物 84 的合成:



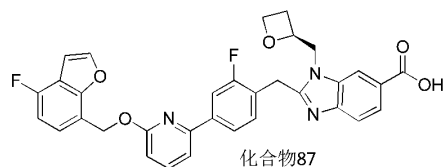
合成路线:



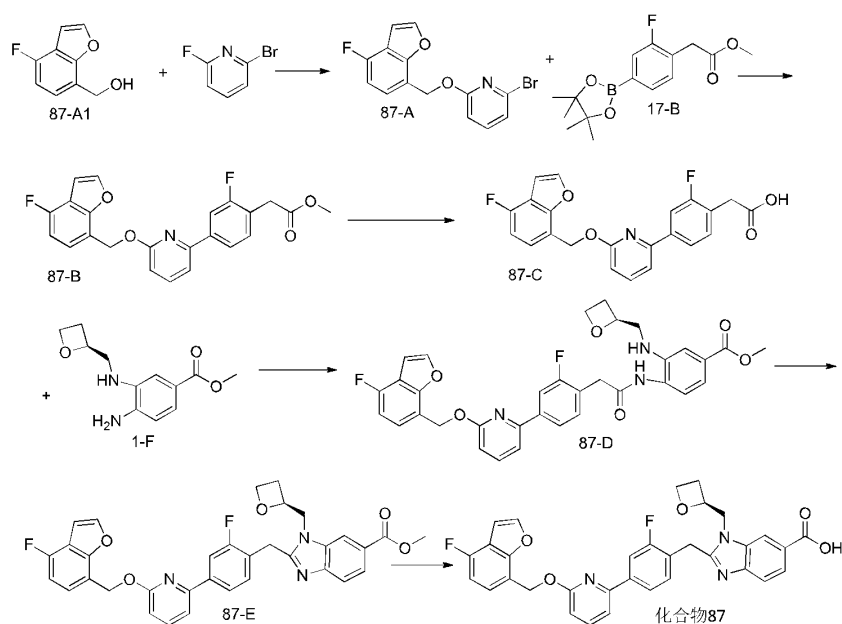
参考化合物 61 的合成方法, 将其中的化合物 13-B 替换为化合物 7-A 及化合物 19-E 替换为化合物 83-E, 最终可得化合物 84, MS m/z (ESI): 599.1492(M+H)⁺。

实施例 35:

化合物 87 的合成:



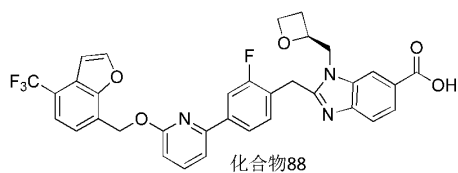
合成路线:



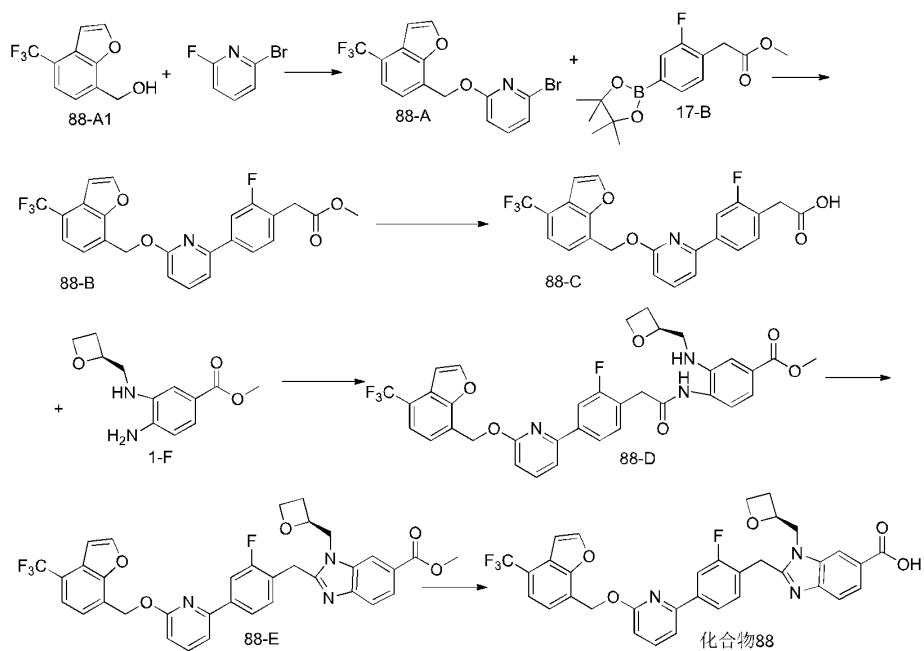
参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 7-A 替换为化合物 87-A，最终可得化合物 87，MS m/z (ESI): 582.1837($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 4H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 4.59-4.33 (m, 5H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H)。

实施例 36:

化合物 88 的合成:



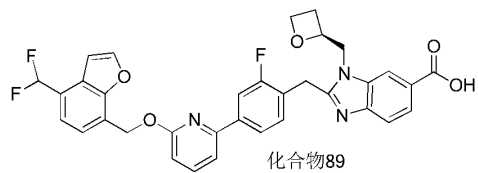
合成路线:



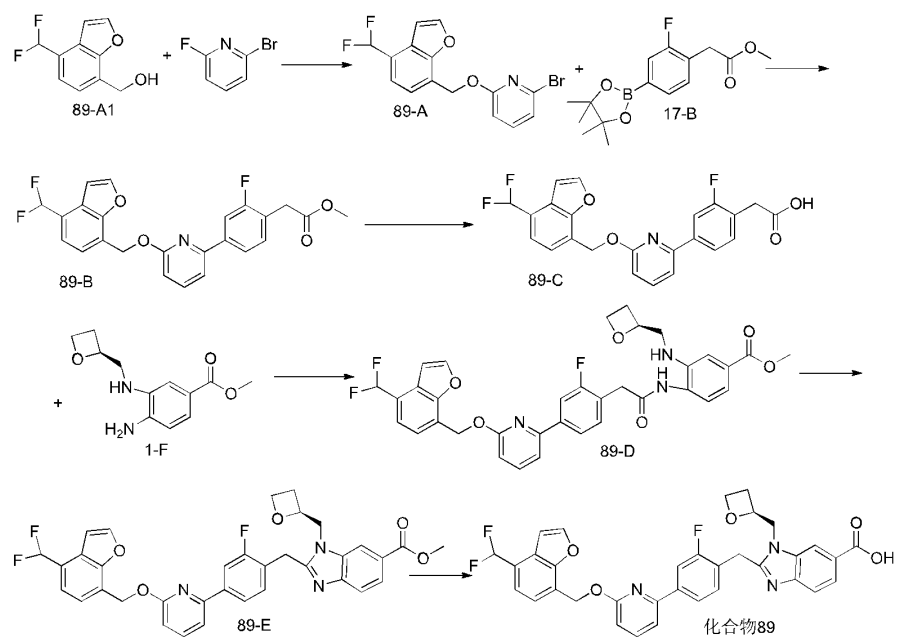
参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 7-A 替换为化合物 88-A，最终可得化合物 88，MS m/z (ESI): 632.1802(M+H)⁺。

实施例 37:

化合物 89 的合成:



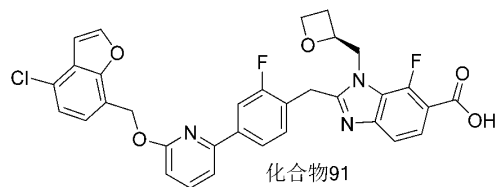
合成路线:



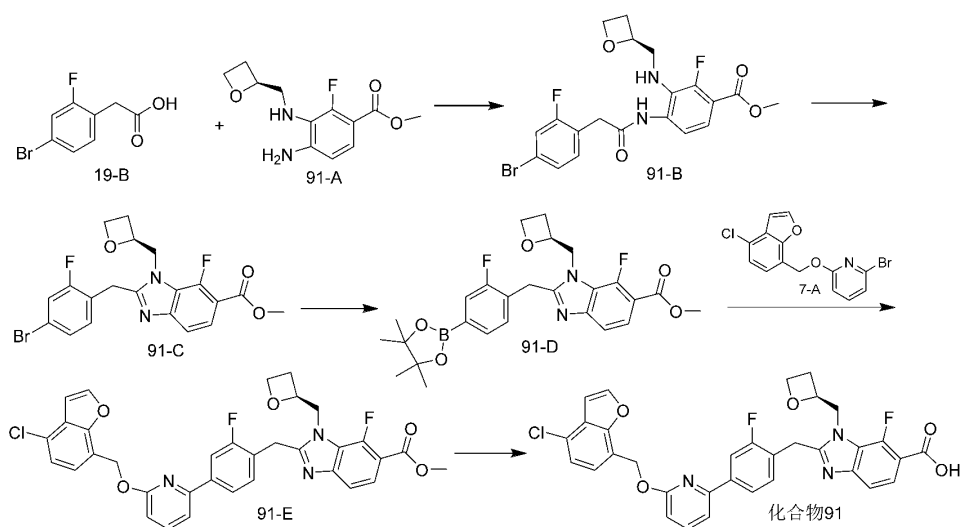
参考化合物 17 的合成方法，将其中的化合物 7-A 替换为化合物 89-A，最终可得化合物 89，MS m/z (ESI):614.1898(M+H)⁺。

实施例 38:

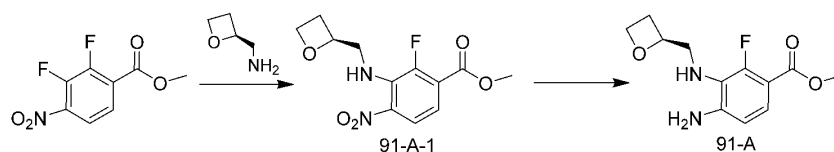
化合物 91 的合成:



合成路线:



化合物 91-A:



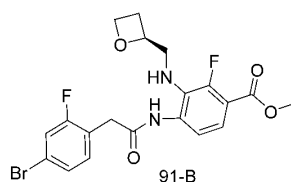
化合物 91-A-1:

50mL 圆底烧瓶中, 称入 1.02g 2,3-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.0eq.), 加入 5mL DMF 以及 5mL THF, 再加入 0.95g TEA (2.0eq.), 搅拌均匀后加入 0.5g (S)-2-(氨基甲基)氧杂环丁烷(1.2eq.), 加热至 60°C 反应。反应 6h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 再加入 20mL 水以及 20mL 乙酸乙酯, 随后静置, 分离有机相, 水相再用 20mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 得到化合物 91-A-1, 直接用于下一步。

化合物 91-A:

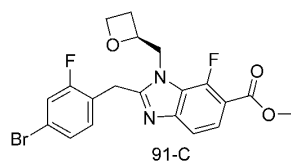
50mL 圆底烧瓶中, 称入上一步所得化合物 91-A-1 (1.0eq.), 加入 20mL 甲醇, 再加入 0.14g Pd/C (10%), 氢气置换 3 次, 反应液在室温下于氢气氛围中反应 15h。随后, 反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 20mL × 2 乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩至干, 可得 1.2g 化合物 91-A, 直接用于下一步。

化合物 91-B:



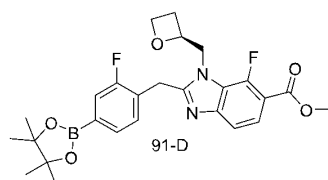
25mL 圆底烧瓶中称入 0.2g 化合物 19-B (1.0eq.), 0.24g 化合物 91-A (1.1eq.), 0.148g N-甲基咪唑 (2.1eq.), 加入 4mL 乙腈。反应液在冰浴条件下搅拌 20min 后, 加入 0.265g N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH) (1.1eq.), 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 0.5h, 随后转移至室温条件下继续反应。反应 3h 后, 加入 12mL 水, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 5mL×2 水洗涤, 柱层析纯化, 可得 0.155g 化合物 91-B, 收率 38.5%。

化合物 91-C:



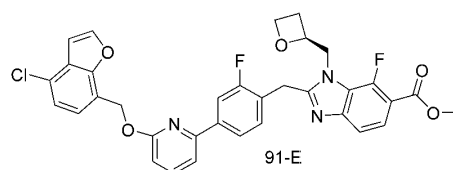
25mL 圆底烧瓶中称入 0.155g 化合物 91-B(1.0eq.), 加入 2.5mL 1,2-二氯乙烷, 随后滴加 0.8mL 乙酸(40.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 80℃ 条件下加热反应。反应 3h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液。浓缩结束后, 向其中加入 3mL 水, 搅拌条件下, 加入 3%K₂CO₃ 水溶液, 调节体系 pH 至 7-8, 过滤, 用少量水洗涤滤饼, 滤饼干燥可得 0.134g 化合物 91-C, 收率 89.9%。

化合物 91-D:



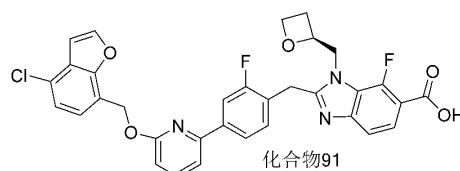
25mL 圆底烧瓶中称入 0.134g 化合物 91-C (1.0eq.), 91mg 联硼酸频那醇酯(1.2eq.), 7mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 74mg 醋酸钾 (2.5eq.), 2mL 1,4-二氧六环, 随后反应液用氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100℃ 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土和硅胶的漏斗过滤, 滤饼用石油醚和乙酸乙酯 1:1 混合溶剂洗涤。随后将滤液浓缩至干, 可得化合物 91-D, 直接用于下一步。

化合物 91-E:



50mL 圆底烧瓶中称入 84mg 化合物 7-A (1.0eq.), 上一步所得化合物 91-D, 5.5mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 202mg CS₂CO₃ (2.5eq.), 2.5mL 1,4-二氧六环, 0.4mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90℃ 反应。反应 3h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.141g 化合物 91-E, 收率 90.4%, MS m/z (ESI): 630.1602 (M+H)⁺。

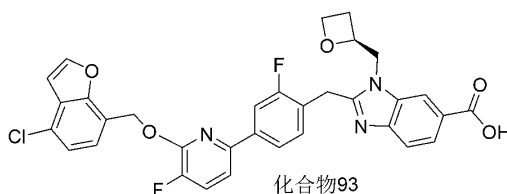
化合物 91:



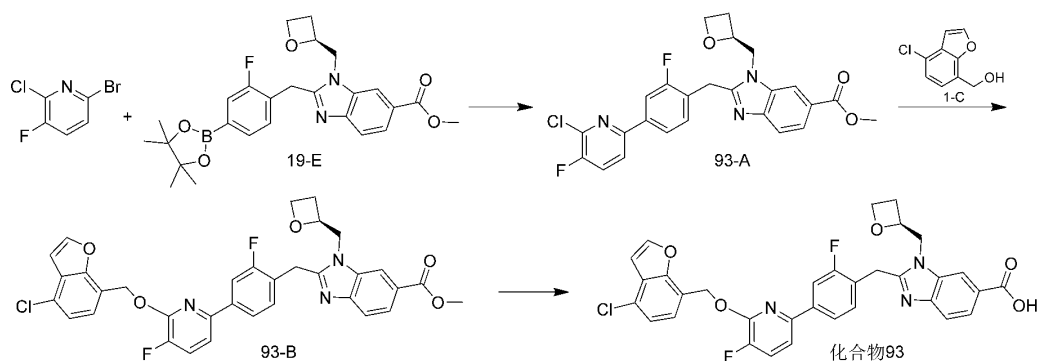
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.14g 化合物 91-E (1.0eq.), 加入 0.7mL 甲醇, 2.1mL 四氢呋喃, 再加入 0.35mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 4mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼。干燥后可得 104mg 化合物 91, 收率 76.7%, MS m/z (ESI): 616.1450 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.18 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H)。

实施例 39:

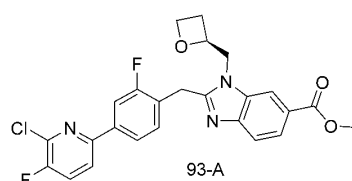
化合物 93 的合成:



合成路线:

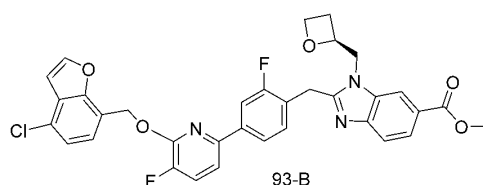


化合物 93-A:



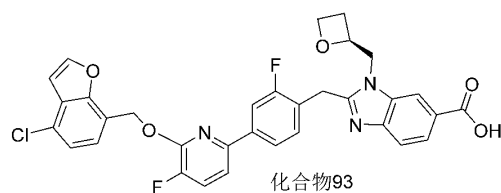
50mL 圆底烧瓶中称入 0.5g 2-氯-3-氟-6-溴吡啶(1.0eq), 1.37g 化合物 19-E (1.2eq), 87mg Pd(dppf)Cl_2 (0.05eq.), 1.94g 碳酸铯(2.5eq), 加入 15mL 1,4-二氧六环, 2.5mL 水, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 80°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 15mL $\times$ 2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 1.07g 化合物 93-A, 收率 93%, MS m/z (ESI): 484.1237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 93-B:



25mL 圆底烧瓶中称入 0.3g 化合物 93-A(1.0eq), 0.17g 化合物 1-C (1.5eq), 57mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), 59mg 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(0.2eq), 0.404g 碳酸铯(2eq), 4.5ml 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应。反应 12h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL $\times$ 2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.112g 化合物 93-B, 收率 28.7%, MS m/z (ESI): 630.1609 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

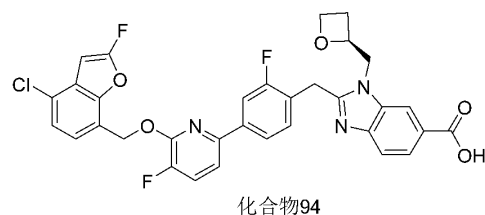
化合物 93:



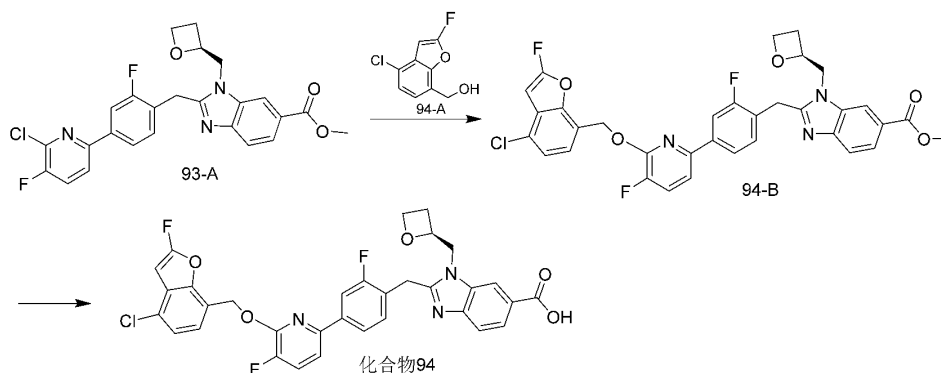
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.11g 化合物 93-B (1.0eq.), 加入 0.6mL 甲醇, 1.65mL 四氢呋喃, 再加入 0.22mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 4mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼。滤饼用 1mL 乙酸乙酯及 0.2mL 甲醇打浆, 随后过滤, 滤饼用 1mL×2 乙酸乙酯洗涤, 干燥, 可得 65mg 化合物 93, 收率 60.4%, MS m/z (ESI): 616.1442 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8.22 (d, J = 24 Hz, 2H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.04 (d, J = 20 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.33 (m, 5H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)。

实施例 40:

化合物 94 的合成:

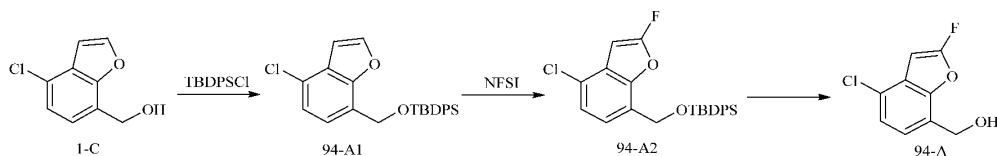


合成路线:



参考化合物 93 的合成方法, 将其中的化合物 1-C 替换为化合物 94-A, 最终可得化合物 94。

化合物 94-A:



化合物 94-A1:

50mL 圆底烧瓶中, 称入 1.0g 化合物 1-C(1.0eq), 0.565g 咪唑(1.5eq), 加入 22mL DMF, 搅拌均匀后置于冰浴下冷却 0℃, 滴加 TBDPSCl。滴毕后保持低温反应 1h, 撤出冰浴恢复室温下搅拌反应 2h, TLC 显示原料反应完全。随后向反应液中加入 44mL 水以及 30mL 乙酸乙酯萃取。有机相每次用 15mL 水洗涤 3 次, 15mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状物粗品, 柱层析纯化 (PE 为洗脱剂) 后得到化合物 94-A1 (2.30g, 收率 100%)。

化合物 94-A2:

50mL 三口瓶中, 称入 1.5g 化合物 94-A1 (1.0eq), 氮气保护下加入 20mL 无水 THF, 搅拌溶解后置于 -75℃ 下冷却。待反应液温度冷却至 -75℃ 时, 滴加 5.16mL LDA(2mol/L, 3.0eq)。滴加完毕后, 保持低温反应 1h。再滴加 NFSI (N-氟代双苯磺酰胺) 的 THF 溶液 (1.63g 溶于 5mL THF, 1.5eq), 滴加完毕后, 保持低温反应 1h, 关闭冷却, 缓慢恢复至室温。向其中加入饱和氯化铵溶液淬灭。每次用 25mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 20mL 水洗涤 2 次, 饱和食盐水 20mL 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状粗品, 将粗品经硅胶柱柱层析纯化 (PE 为洗脱剂) 得化合物 94-A2 (310mg, 收率 20.52%)。

化合物 94-A:

25mL 圆底烧瓶中, 称入 310mg 化合物 94-A2(1.0eq), 加入 5.0mL 四氢呋喃搅拌溶解, 室温下滴加 1.0g 三乙胺三氢氟酸盐(8.8eq), 滴毕后反应过夜。TLC 显示原料反应完全, 随后向反应液中加入 15mL 乙酸乙酯萃取。有机相每次用 10mL 水洗涤 2 次, 10mL 饱和食盐水洗涤 2 次, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得透明油状物, 柱层析纯化 (PE/EA=94/6) 后得到化合物 94-A (125mg, 收率 88.03%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 7.35 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

化合物 94-B:

25mL 圆底烧瓶中, 称入 281.60mg 化合物 93-A(1.0eq), 140.0mg 化合物 94-A (1.2eq), 64.0mg Pd₂(dba)₃ (0.12eq), 65.30mg RuPhos (2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯)

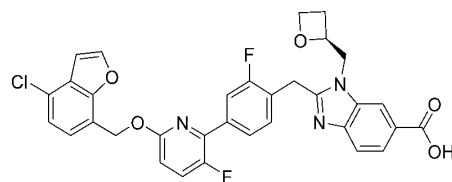
(0.24eq), 455.11mg 碳酸铯(2.4eq), 8ml 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 3h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 将滤液浓缩至干, 柱层析纯化(PE/EA=60/40)可得化合物 94-B(190mg, 收率 50.4%)。MS m/z (ESI): 648.1514 (M+H)⁺。

化合物 94:

25mL 圆底烧瓶中, 称入 145mg 化合物 94-B (1.0eq.), 加入 3mL 四氢呋喃溶解, 再加入 1.5mL 水, 搅拌均匀后加入 28.20mg LiOH·H₂O (3.0eq)。室温下搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全, 减压浓缩除去溶剂后加入 5mL 水, 用柠檬酸溶液调节体系 pH 至 4-5, 析出固体过滤, 用少量水洗涤滤饼。干燥后, 用 2mL 丙酮和 2mL 乙酸乙酯形成混合溶剂打浆可得化合物 94 (67mg, 收率 47.18%)。MS m/z (ESI): 634.1353 (M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=12.61 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 11.3, 7.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.30 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H)。

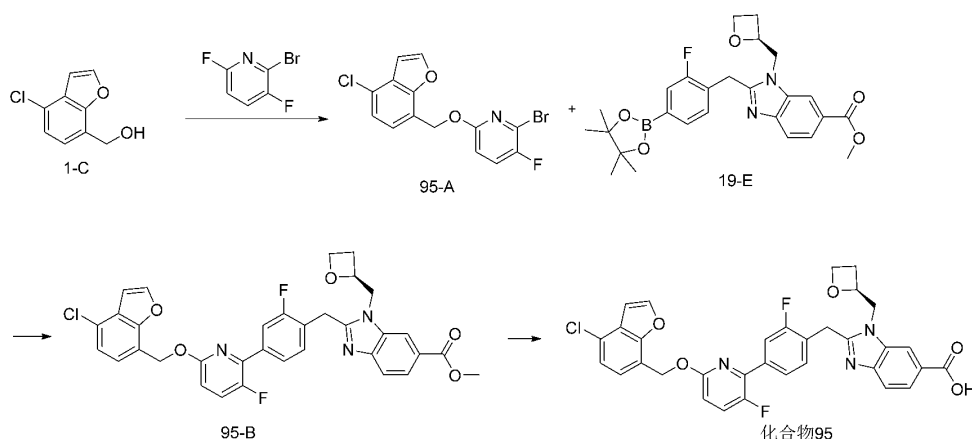
实施例 41:

化合物 95 的合成:



化合物95

合成路线:

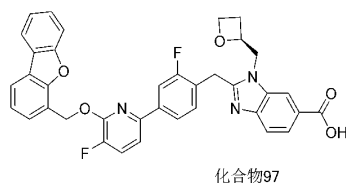


化合物 95-A:

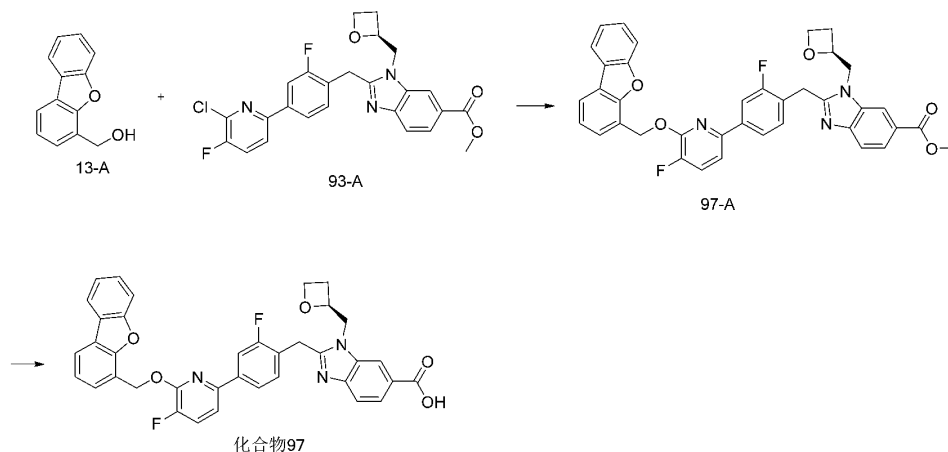
(m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 4H), 4.39-4.34 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H)。

实施例 42:

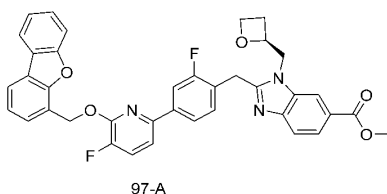
化合物 97 的合成:



合成路线:

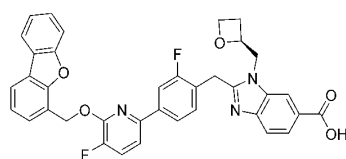


化合物 97-A:



25mL 圆底烧瓶中称入 300mg 化合物 93-A(1.0eq.), 184mg 化合物 13-A(1.5eq.), 404mg 碳酸铯 (2.0eq.), 57mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), 116mg 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(0.2eq.), 5mL 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应约 10h 至 TLC 检测反应完毕, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用约 20mL 二氯甲烷洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 74mg 化合物 97-A, 收率 18.5%, MS m/z (ESI):646.2149 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 97:

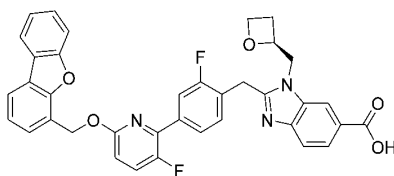


化合物97

25mL 圆底烧瓶中, 称入 70mg 化合物 97-A (1.0eq.), 3mL 四氢呋喃, 1mL 甲醇, 搅拌溶解后缓慢滴加 0.16mL 2mol/L NaOH 水溶液 (3.0eq.), 加入完毕后室温反应约 36h 至 TLC 检测反应完毕。浓缩反应液, 向其中加入 4mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得到 50mg 化合物 97, 收率 73.5%。MS m/z (ESI): 632.1995 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=12.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.92-7.78 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.58-4.31 (m, 5H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H)。

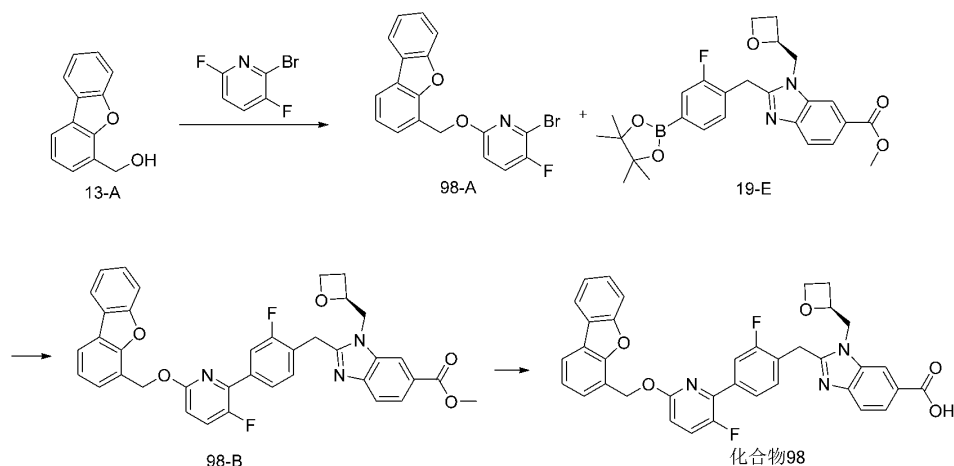
实施例 43:

化合物 98 的合成:



化合物98

合成路线:

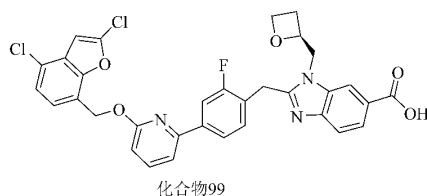


参考化合物 95 的制备方法, 将其中的化合物 1-C 替换为化合物 13-A, 最终可得化合物 98, MS m/z (ESI): 632.2004 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=12.69 (s, 1H),

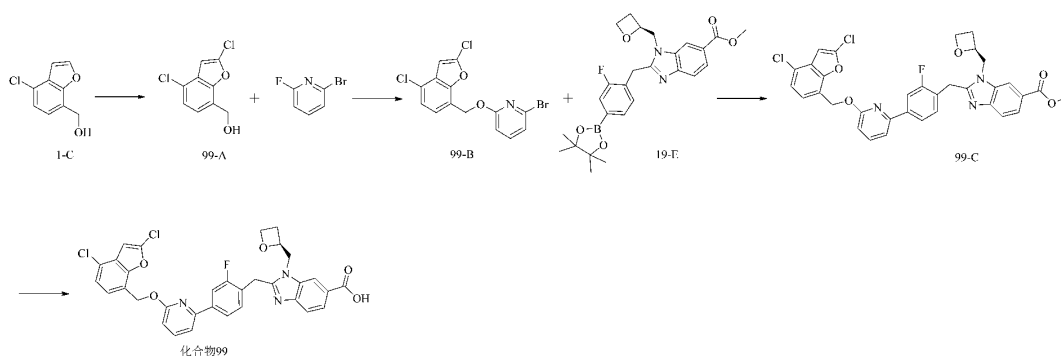
8.27 (s, 1H), 8.14 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88-7.69 (m, 5H), 7.63 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 2H), 7.50-7.29 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.61-4.32 (m, 5H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H)。

实施例 44:

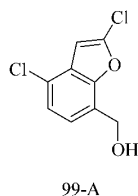
化合物 99 的合成:



合成路线:

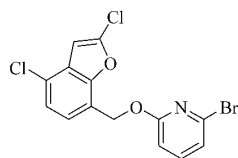


化合物 99-A:



50mL 三口瓶中, 称入 400mg 化合物 1-C (1.0eq), 氮气保护下加入 16mL 无水 THF, 搅拌溶解后置于 -75°C 下冷却。待反应液温度冷却至 -75°C 时, 滴加 3.8mL LDA (2mol/L, 3.5eq)。滴加完毕后, 保持低温反应 1h。再滴加六氯乙烷的 THF 溶液 (780mg 溶于 8mL THF, 1.5eq), 滴加完毕后, 保持低温反应 30min, 关闭冷却, 缓慢恢复至室温。TLC 点板显示原料有少量剩余, 停止反应, 向其中加入饱和氯化铵溶液淬灭。每次用 15mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 有机相用 15mL 水洗涤 2 次, 饱和食盐水 15mL 洗涤 2 次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状粗品, 将粗品经硅胶柱层析纯化 (PE/EA=95/5) 得化合物 99-A (299mg, 收率 62.73%)。

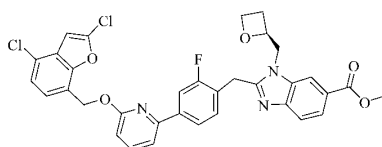
化合物 99-B:



99-B

50mL 圆底烧瓶中, 称入 299 mg 化合物 99-A (1.0eq), 900.57mg Cs_2CO_3 (2.0eq), 267.50mg 2-溴-6-氟吡啶 (1.1eq), 加入 10mL DMF 搅拌溶解, 搅拌均匀后置于 90°C 下加热反应 4h, TLC 点板显示两个原料基本反应完全。停止加热并冷却至室温, 向反应液中加入 30mL 水以及 20mL 乙酸乙酯萃取, 水相再用 10mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用 15mLx3 水洗涤 3 次, 饱和食盐水 15mLx3 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状粗品, 烘干得化合物 99-B (520mg, 收率 100%)。直接用于下一步投料。

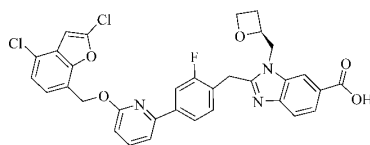
化合物 99-C:



99-C

50mL 圆底烧瓶中, 称入 520mg 化合物 99-B (1.0eq), 803.13mg 化合物 19-E (1.2eq), 61.16mg $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.06eq), 1.13g 碳酸铯 (2.5eq), 加入 10mL 1,4-二氧六环搅拌均匀, 氮气置换 3 次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应 2.5h, TLC 点板显示两个原料基本反应完全, 停止加热冷却至室温, 随后反应液垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品。将粗品用硅胶柱柱层析纯化 (PE/EA=60/40) 获得化合物 99-C (600mg, 收率 66.7%)。MS m/z (ESI): 646.1310 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.28 (s, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.30 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H)。

化合物 99:

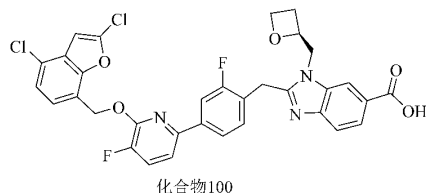


化合物99

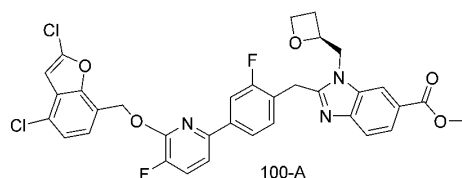
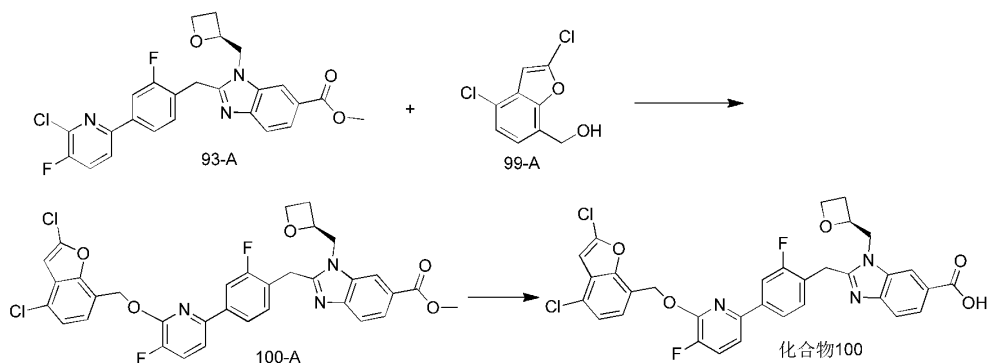
25mL 圆底烧瓶中, 称入 320mg 化合物 99-C (1.0eq), 加入 6.5mL 四氢呋喃, 1.0mL 甲醇搅拌溶解, 随后加入 2mol/L NaOH 溶液 1.0mL (4.0eq), 反应液搅拌均匀后于室温下反应过夜, TLC 点板显示原料基本反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向浓缩液中加入 10mL 水, 并用柠檬酸溶液调节反应液 pH=4 左右, 析出大量白色固体, 室温下搅拌 30min, 过滤, 收集滤饼, 烘干后得白色固体化合物 99 (250mg, 收率 79.85%)。MS m/z (ESI): 632.1150 (M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=12.60 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 17.1, 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.64-4.32 (m, 5H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H)。

实施例 45:

化合物 100 的合成:



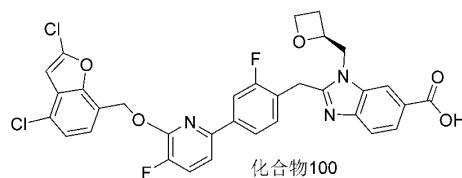
合成路线:



25mL 圆底烧瓶中称入 0.407g 化合物 93-A (1.0eq), 0.274g 化合物 99-A (1.5eq), 77mg Pd₂(dba)₃ (0.1eq), 79mg 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯 (0.2eq), 0.548g 碳酸铯 (2eq), 6ml 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应。反应 5h 后

停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 47mg 化合物 100-A, 收率 8.4%, MS m/z (ESI): 664.1220 (M+H)⁺。

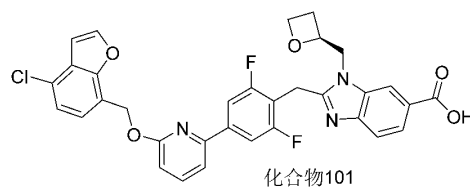
化合物 100:



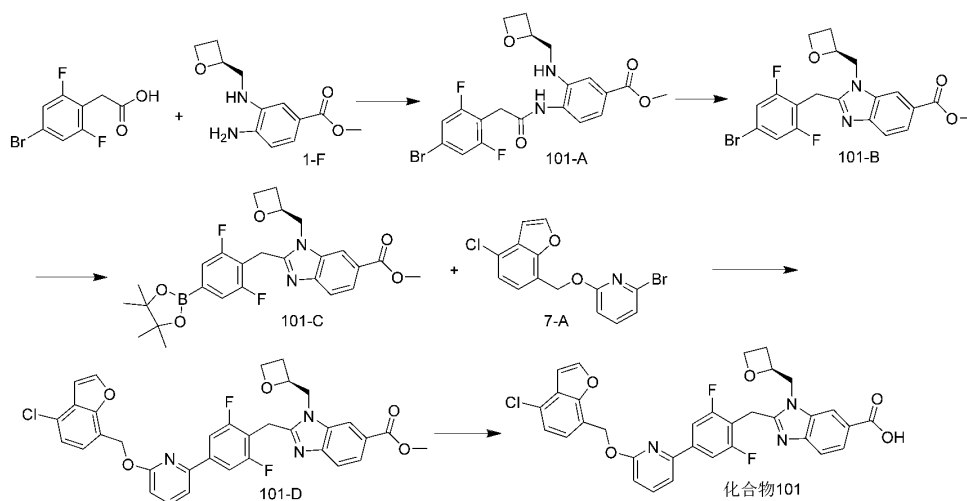
25mL 圆底烧瓶中, 称入 45mg 化合物 100-A (1.0eq.), 加入 0.25mL 甲醇, 0.75mL 四氢呋喃, 再加入 0.15mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。22h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 2mL 水, 0.25mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼。干燥, 可得 40mg 化合物 100, 收率 90.4%, MS m/z (ESI): 650.1068 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8.25 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.53-4.33 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)。

实施例 46:

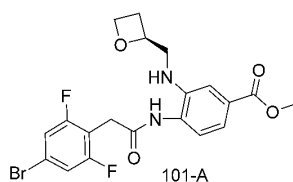
化合物 101 的合成:



合成路线:

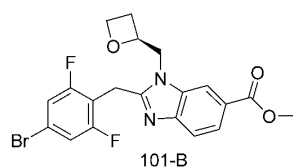


化合物 101-A:



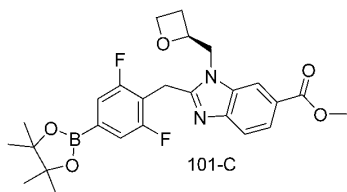
25mL 圆底烧瓶中称入 0.4g 4-溴-2,6-二氟苯乙酸 (1.0eq.), 0.414g 化合物 1-F (1.1eq.), 0.275g N-甲基咪唑 (2.1eq.), 加入 10mL 乙腈。反应液在冰浴条件下搅拌 20min 后, 加入 0.492g N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH) (1.1eq.), 反应混合液继续在冰浴条件下搅拌 0.5h, 随后转移至室温条件下继续反应。反应 3h 后, 加入 30mL 水, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 10mL×2 水洗涤, 干燥, 可得 0.703g 化合物 101-A, 收率 94%。

化合物 101-B:



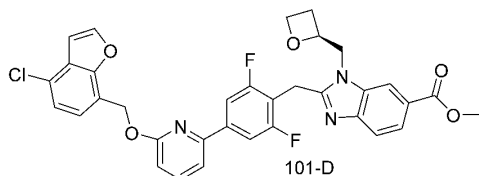
25mL 圆底烧瓶中称入 0.703g 化合物 101-A(1.0eq.), 加入 11mL 1,2-二氯乙烷, 随后滴加 3.5mL 乙酸(40.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 80℃条件下加热反应。反应 3h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液。浓缩结束后, 向其中加入 10mL 水, 搅拌条件下, 加入 3%K₂CO₃ 水溶液, 调节体系 pH 至 7-8, 过滤, 用少量水洗涤滤饼, 滤饼干燥可得 0.642g 化合物 101-B, 收率 94.9%。

化合物 101-C:



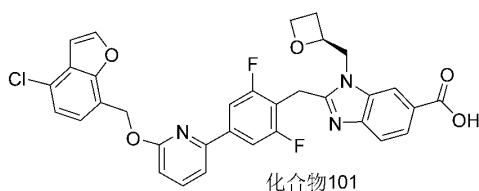
25mL 圆底烧瓶中称入 0.3g 化合物 101-B (1.0eq.), 203mg 联硼酸频那醇酯(1.2eq.), 15mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 163mg 醋酸钾 (2.5eq.), 4.5mL 1,4-二氧六环, 随后反应液用氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100℃反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土和硅胶的漏斗过滤, 滤饼用石油醚和乙酸乙酯 1:1 混合溶剂洗涤。收集滤液, 随后将滤液浓缩至干, 可得化合物 101-C, 直接用于下一步。

化合物 101-D:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.188g 化合物 7-A (1.0eq.), 上一步所得化合物 101-C, 12.2mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 0.451g CS₂CO₃ (2.5eq.), 5.6mL 1,4-二氧六环, 1mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90℃反应。反应 3h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.248g 化合物 101-D, 收率 71%, MS m/z (ESI): 630.1534 (M+H)⁺。

化合物 101:

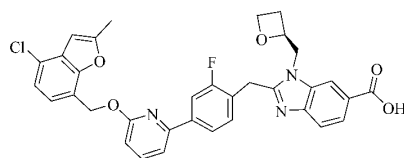


25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.247g 化合物 101-D (1.0eq.), 加入 1.3mL 甲醇, 3.7mL 四氢呋喃, 再加入 0.6mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 6mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼。干燥后可得 0.228g 化合物 101, 收率 94.4%, MS m/z (ESI): 616.1446 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88-7.77(m, 4H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H)。

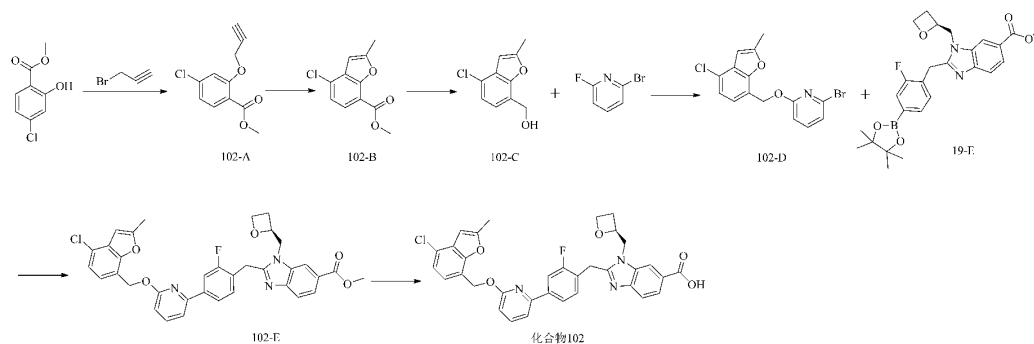
实施例 47:

化合物 102 的合成:

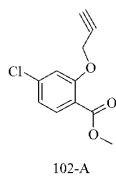


化合物 102

合成路线:



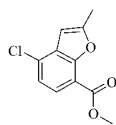
化合物 102-A:



102-A

50mL 三口瓶中, 称入 1.87g 4-氯-2-羟基苯甲酸甲酯(1.0eq), 1.42g 3-溴丙炔(1.2eq), 2.1g 碳酸钾(1.5eq), 加入 20mL N,N-二甲基甲酰胺, 搅拌混匀后置于 50°C 下加热反应 5h。TLC 点板显示原料基本反应完全, 停止反应冷却至室温。向反应液中加入 40mL 水以及 20mL 乙酸乙酯萃取, 水相再用 15mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相。有机相用 15mLx2 水洗涤 2 次, 15mLx3 饱和食盐水洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状物 102-A 粗品。未经纯化, 直接用于下一步投料。

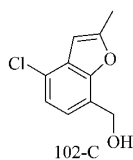
化合物 102-B:



102-B

将上步的 102-A 粗品用 15mL N,N-二乙基苯胺搅拌溶解，快速称量 2.67g 氟化铯 (1.3eq) 加入，搅拌均匀后置于 220°C 下加热反应 3h，TLC 点板显示原料基本反应完全，停止反应冷却至室温。向反应液中加入 30mL 水，再用 2mol/L HCl 溶液调节 pH=4，加入 20mL 乙酸乙酯萃取，水相再用 20mL 乙酸乙酯萃取 1 次，合并有机相。有机相用 20mLx2 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得黑色油状物，经硅胶柱层析纯化 (PE/EA=95/5) 得化合物 102-B (1.16g，两步收率 51.6%)。

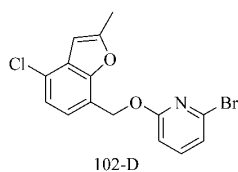
化合物 102-C:



102-C

50mL 圆底烧瓶中，称入 1.16g 化合物 102-B (1.0eq)，加入甲醇 15mL，室温下搅拌溶解。称入 3.90g 硼氢化钠 (20.0eq)，搅拌过夜反应，TLC 点板显示原料基本反应完全，停止反应。向反应液中缓慢滴加 30mL 水，则有大量固体析出，室温下搅拌 30min，过滤，收集滤饼干燥后得黄色固体化合物 102-C (950mg，收率 94.06%)。

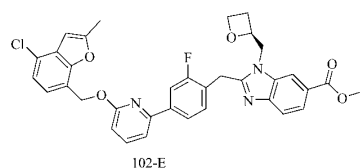
化合物 102-D:



102-D

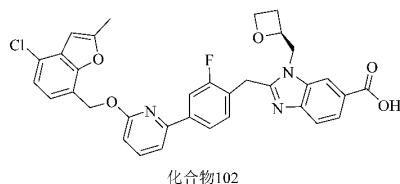
25mL 圆底烧瓶中，称入 400 mg 化合物 102-C (1.0eq)，1.32g Cs₂CO₃ (2.0eq)，428.7mg 2-溴-6-氟吡啶 (1.2eq)，加入 12mL DMF 搅拌溶解，搅拌均匀后置于 90°C 下加热反应 5h，TLC 点板显示两个原料基本反应完全。停止加热并冷却至室温，向反应液中加入 24mL 水，则有大量固体析出，室温下继续搅拌 30min，过滤，滤饼水洗，烘干得固体化合物 102-D (640mg，收率 89.38%)。

化合物 102-E:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 340mg 化合物 102-D (1.0eq), 509mg 化合物 19-E (1.0eq), 42.32mg Pd(dppf)Cl₂ (0.06eq), 785.2mg 碳酸铯 (2.5eq), 加入 9mL 1,4-二氧六环搅拌均匀, 氮气置换 3 次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应 2.5h, TLC 点板显示两个原料基本反应完全, 停止加热冷却至室温, 随后反应液垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品。将粗品用硅胶柱柱层析纯化 (DCM/MeOH=98/2) 获得化合物 102-E (530mg, 收率 87.8%)。

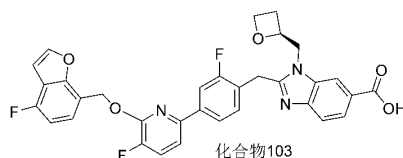
化合物 102:



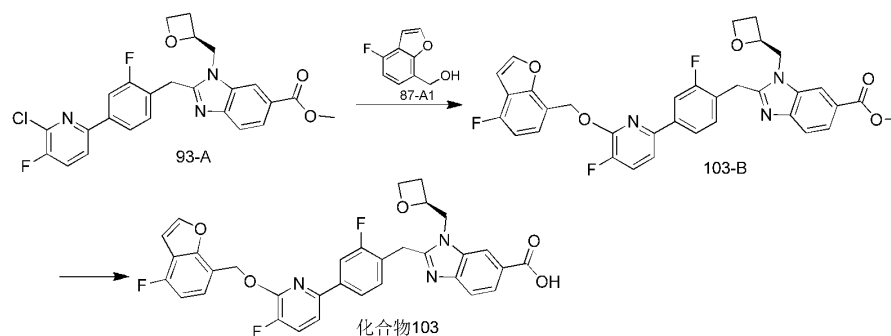
25mL 圆底烧瓶中, 称入 530mg 化合物 102-E (1.0eq), 加入 9mL 四氢呋喃, 1.5mL 甲醇搅拌溶解, 随后加入 2mol/L NaOH 溶液 0.85mL (2.0eq), 反应液搅拌均匀后于室温下反应过夜, TLC 点板显示原料基本反应完全。随后反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向浓缩液中加入 10mL 水, 并用柠檬酸溶液调节反应液 pH=4 左右, 析出大量白色固体, 室温下搅拌 30min, 过滤, 收集滤饼, 滤饼用 DCM/MeOH=1:1 混合溶剂打浆纯化后得白色固体化合物 102 (400mg, 收率 77.16%)。MS m/z (ESI): 612.1696 (M+H)⁺, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=12.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.74 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 2H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 35.5, 8.0Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66-4.29 (m, 5H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.46 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.38 (m, 1H)。

实施例 48:

化合物 103 的合成:



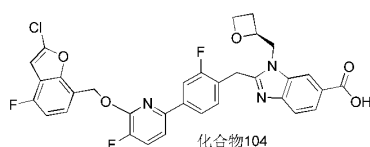
合成路线:



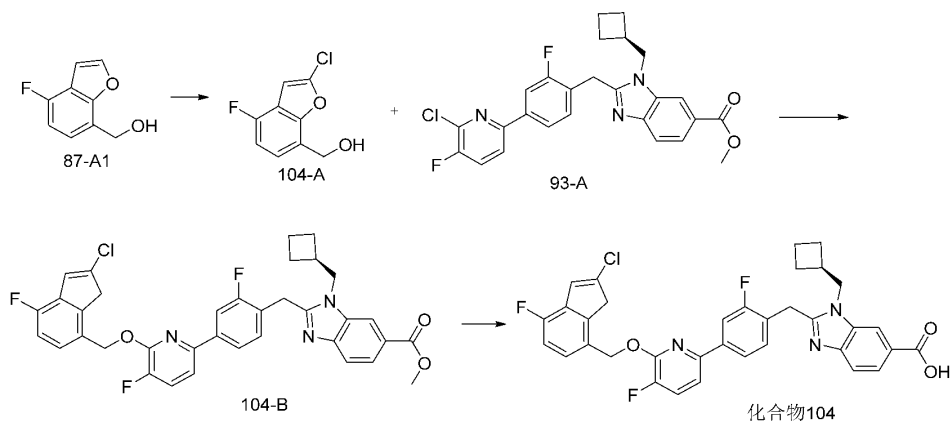
参考化合物 93 的合成方法, 将其中的化合物 1-C 替换为化合物 87-A1, 最终可得化合物 103, MS m/z (ESI): 600.1743 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.25 (d, J = 24 Hz, 2H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.03 (d, J = 20 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.58-4.31 (m, 5H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H)。

实施例 49:

化合物 104 的合成:



合成路线:

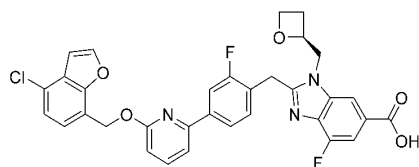


参考化合物 100 的合成方法, 将其中的化合物 99-A 替换为化合物 104-A (其中 104A 制备方法参考化合物 99-A, 将其中化合物 1-C 替换为化合物 87-A1), 最终可得化合物 104, MS m/z (ESI): 634.1350 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.28 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H),

7.45-7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.55-4.31 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H)。

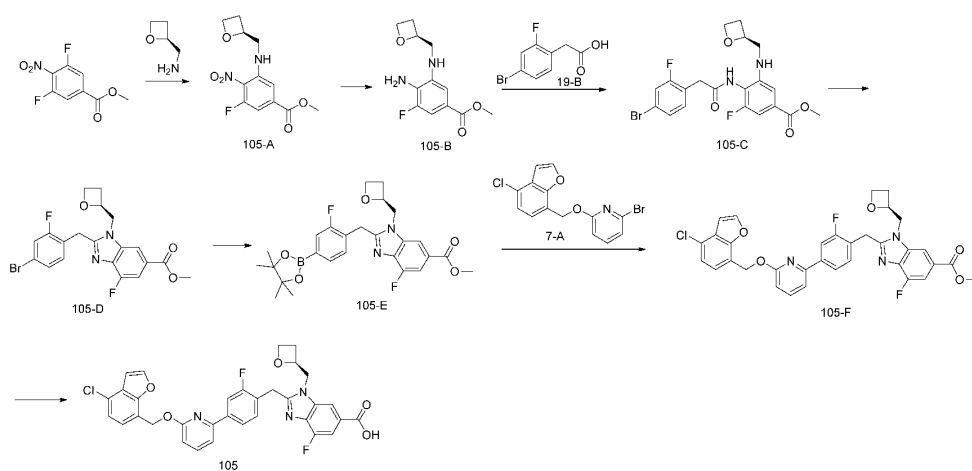
实施例 50:

化合物 105 的合成:

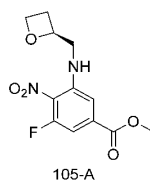


化合物 105

合成路线:

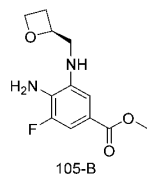


化合物 105-A:



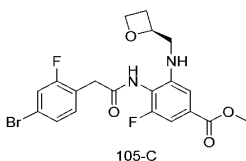
100mL 圆底烧瓶内, 称入 2g 3,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.0 eq.), 802mg (S)-2-(氨基甲基)氧杂环丁烷(1.0 eq.), 1.87g 三乙胺(2.0eq.), 10mL N,N-二甲基甲酰胺, 10mL 四氢呋喃, 搅拌均匀后升温至 60℃反应约 12h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温后加入 40mL 水, 用 3×30mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用 2×30mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后硅胶柱层析分离纯化得到 1.91g 化合物 105-A, 收率 72.9%。

化合物 105-B:



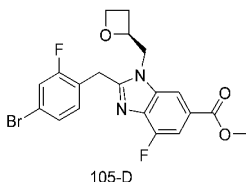
100mL 圆底烧瓶内, 称入 1.91g 化合物 105-A (1.0eq.), 加入 30mL 甲醇搅拌形成悬浮液。再加入 287mg Pd/C (10%), 氢气置换 3 次, 反应液在室温下于氢气氛围中反应 4h 至 TLC 检测反应完毕。随后, 垫硅藻土将混合反应液过滤, 滤液减压下浓缩后得 1.71g 化合物 105-B, 收率 100%。

化合物 105-C:



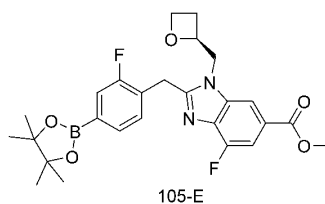
100mL 圆底烧瓶内, 称入 500mg 化合物 19-B (1.0eq.), 600mg 化合物 105-B (1.1 eq.), 370mg NMI (2.1eq.), 662mg TCFH (1.1eq.), 10mL 乙腈, 冰水浴搅拌约 0.5h 后室温过夜反应至 TLC 检测反应完毕。加入 20mL 水, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 少量水洗后, 滤饼干燥后得到 507mg 化合物 105-C, 收率 50.3%。

化合物 105-D:



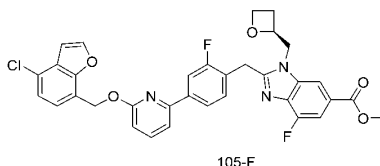
100mL 圆底烧瓶内, 称入 507mg 化合物 105-C (1.0eq.), 2.60g 乙酸(40.0eq.), 10mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌均匀后升温至 80°C 反应约 6h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温后浓缩反应液, 加入 5mL 水, 5%碳酸氢钠水溶液调节 pH 至中性, 析出大量固体, 搅拌片刻后抽滤, 少量水洗后得滤饼, 滤饼用硅胶柱层析纯化得到 330mg 化合物 105-D, 收率 67.6%。

化合物 105-E:



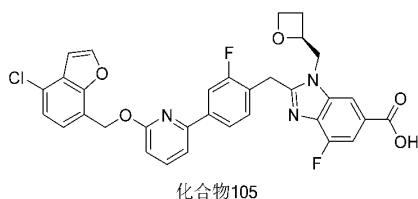
50mL 圆底烧瓶中称入 330mg 化合物 105-D (1.0eq.), 223mg 联硼酸频那醇酯(1.2eq.), 16.0mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 179mg 醋酸钾 (2.5eq.), 5.0mL 1,4-二氧六环, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 20mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 261mg 化合物 105-E, 收率 71.7%。

化合物 105-F:



50mL 圆底烧瓶中称入 260mg 化合物 105-E(1.1eq.), 161mg 化合物 7-A (1.0eq.), 10.4mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 387mg Cs₂CO₃ (2.5eq.), 5.0mL 1,4-二氧六环, 1.0mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 185mg 化合物 105-F, 收率 61.7%。

化合物 105:

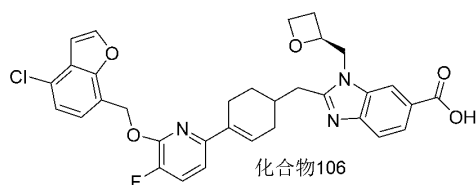


25mL 圆底烧瓶中, 称入 180mg 化合物 105-F (1.0eq.), 3mL 四氢呋喃, 1mL 甲醇, 搅拌溶解后缓慢滴加 0.57mL 2mol/L NaOH 水溶液 (4.0eq.), 加入完毕后室温反应约 36h 至 TLC 检测反应完毕。浓缩反应液, 向其中加入 5mL 水, 1mL 丙酮, 并用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得到 157mg 化合物 105, 收率 89.2%。MS m/z (ESI): 616.1452 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.77 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.77 (s,

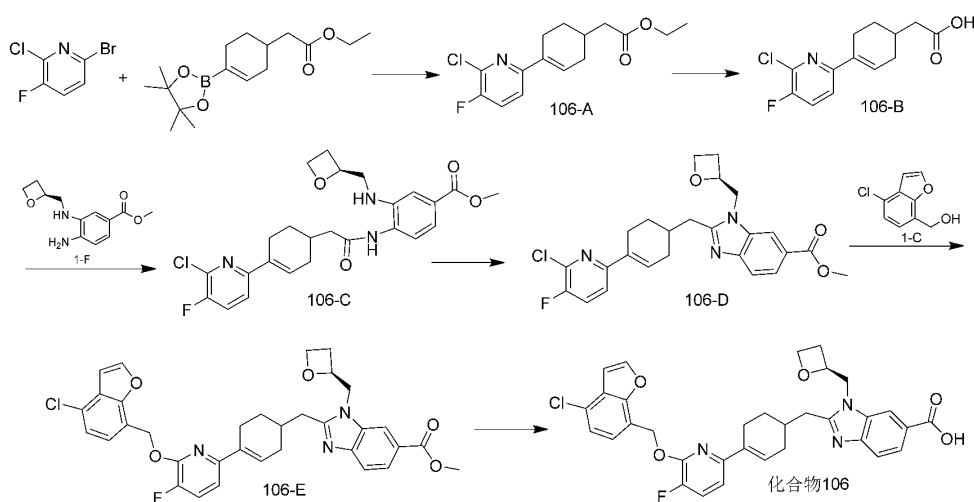
2H), 5.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.67-4.31 (m, 5H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H)。

实施例 51:

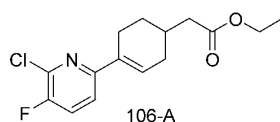
化合物 106 的合成:



合成路线:

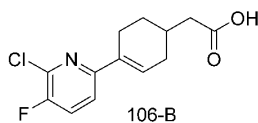


化合物 106-A:



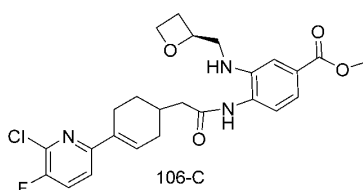
50mL 圆底烧瓶中称入 0.6g 2-氯-3-氟-6-溴吡啶(1.0eq), 1.01g 化合物 1-硼酸频哪醇酯-4-乙酸乙酯-1-环己烯(1.2eq), 0.208g Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq.), 2.32g 碳酸铯(2.5eq), 加入 18mL 1,4-二氧六环, 3mL 水, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 80°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 15mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.769g 化合物 106-A, 收率 90.6%。

化合物 106-B:



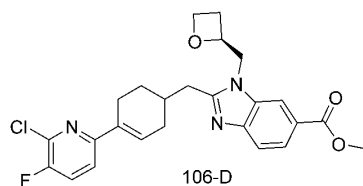
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.765g 化合物 106-A (1.0eq.), 加入 7.5mL 甲醇, 11.5mL 四氢呋喃, 随后在室温条件下向反应液中滴加 2.6mL 2mol/L NaOH 溶液(2.0eq.), 滴毕, 反应液继续在室温条件下反应 1h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 20mL 水, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后过滤, 10mL×2 水洗涤滤饼, 干燥可得 0.612g 化合物 106-B, 收率 88.3%。

化合物 106-C:



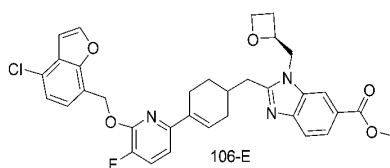
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.61g 化合物 106-B(1.0eq.), 0.615g 化合物 1-F (1.1eq.), 0.390g N-甲基咪唑(2.1eq.), 加入 13.0mL 乙腈, 反应液在冰浴条件下搅拌 20min 后, 再称入 0.697g N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(1.1eq.), 反应液继续在冰浴条件下搅拌反应 0.5h。随后将反应液转移至室温, 继续反应 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 36mL H₂O, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 20mL×3 H₂O 洗涤, 50℃烘干, 可得 1.0g 化合物 106-C, 收率 90.6%, MS m/z (ESI): 488.1745 (M+H)⁺。

化合物 106-D:



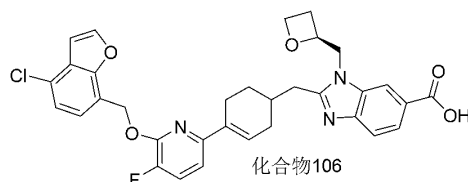
50mL 圆底烧瓶中, 称入 1.0g 化合物 106-C (1.0eq.), 加入 15.0mL 1,2-二氯乙烷, 随后滴加 4.923g 乙酸(40.0eq.), 滴加完毕, 反应混合物于 90℃条件下加热反应。5h 后, 将反应液冷却至室温, 浓缩去除溶剂, 向其中加入 15mL 水, 并用 5% NaHCO₃ 水溶液调节体系 pH=7-8, 过滤, 用少量水洗涤滤饼, 干燥后可得 0.81g 化合物 106-D, 收率 84%, MS m/z (ESI): 470.1629 (M+H)⁺。

化合物 106-E:



25mL 圆底烧瓶中称入 0.35g 化合物 106-D(1.0eq), 0.204g 化合物 1-C (1.5eq), 69mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), 69.5mg 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(0.2eq), 0.485g 碳酸铯(2eq), 5.5ml 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应。反应 12h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL $\times$ 2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.201g 化合物 106-E, 收率 43.9%, MS m/z (ESI): 616.2022(M+H)⁺。

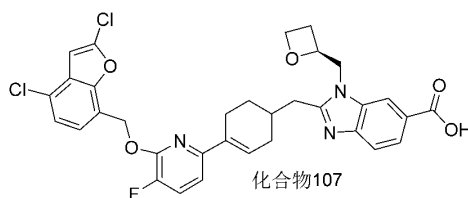
化合物 106:



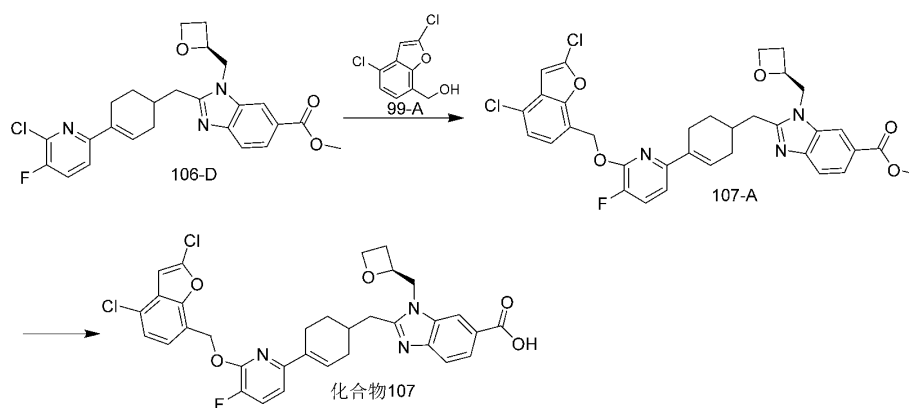
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.2g 化合物 106-E (1.0eq.), 加入 1mL 甲醇, 3mL 四氢呋喃, 再加入 0.6mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 5mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼, 干燥, 可得 0.182g 化合物 106, 收率 93.1%, MS m/z (ESI): 602.1858 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 19.2, 10.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.50-1.17 (m, 2H)。

实施例 52:

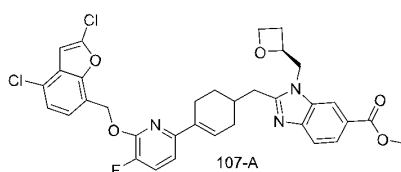
化合物 107 的合成:



合成路线:

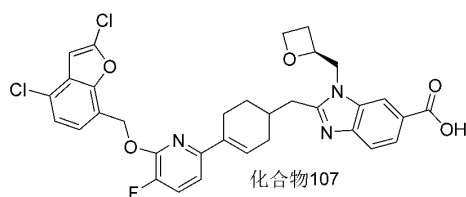


化合物 107-A:



25mL 圆底烧瓶中称入 0.35g 化合物 106-D(1.0eq), 0.243g 化合物 99-A (1.5eq), 69mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), 70mg 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(0.2eq), 0.485g 碳酸铯(2eq), 5.5ml 甲苯, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 110°C 反应。反应 12h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL $\times 2$ 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 56mg 化合物 107-A, 收率 11.5%, MS m/z (ESI): 650.1639 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 107:

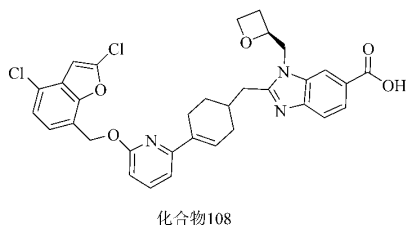


25mL 圆底烧瓶中, 称入 55mg 化合物 107-A (1.0eq.), 加入 0.3mL 甲醇, 0.9mL 四氢呋喃, 再加入 0.15mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。20h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 2mL 水, 0.25mL 丙酮, 并用 1mol/L HCl 水溶液调节体系 pH 至 4-5, 过滤, 用少量水洗涤滤饼, 干燥, 可得 45mg 化合物 107, 收率 83.6%, MS m/z (ESI): 636.1473 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.03 (dd, J = 14, 7.2 Hz, 1H),

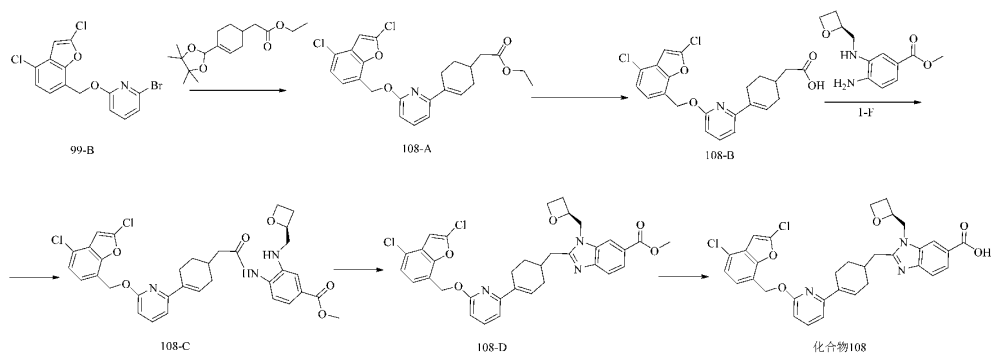
4.64 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 2H)。

实施例 53:

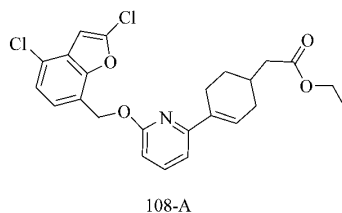
化合物 108 的合成:



合成路线:

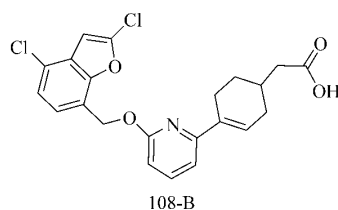


化合物 108-A:



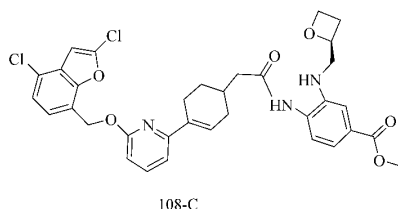
50mL 圆底烧瓶中, 称入 630mg 化合物 99-B (1.0eq), 497.2mg 化合物 1-硼酸频哪醇酯-4-乙酸乙酯-1-环己烯(1.0eq), 74.2mg Pd(dppf)Cl_2 (0.06eq), 1.38g 碳酸铯(2.5eq), 加入 15.0mL 二氧六环, 随后反应液氮气置换 3 次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 2.5h 后停止加热, 将反应冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤。将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得化合物 108-A (327mg, 收率 42.04%)。

化合物 108-B:



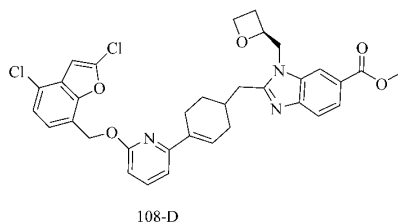
25mL 圆底烧瓶中, 称入 327mg 化合物 108-A (1.0eq), 加入 2mL 甲醇, 2mL 四氢呋喃, 搅拌溶解后滴加 1.0mL 2mol/L NaOH 溶液。滴毕, 反应液继续在室温条件下反应 3.0h。反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后向其中加入 10mL 水及 30mL 乙酸乙酯, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 静置分液, 收集有机相。有机相用 15mL 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 可得白色固体化合物 108-B (320mg)。

化合物 108-C:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 320mg 化合物 108-B (1.0eq), 183.6mg 化合物 1-F (1.05eq), 加入 10.0mL 乙腈, 反应液在冰浴条件下搅拌 15min 后, 再称入 290.64mg N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (1.4eq), 243.0mg N-甲基咪唑 (4.0eq), 反应液继续在冰浴条件下搅拌反应 1h。随后将反应液转移至室温, 继续反应 3h。反应结束后, 向反应体系中加入 30mL H₂O, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼用 20mL 水洗涤, 收集滤饼烘干后得化合物 108-C (410mg, 收率 85.17%)。

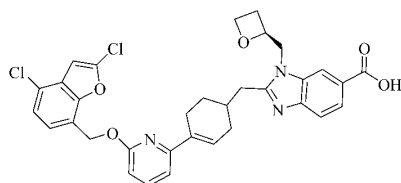
化合物 108-D:



25mL 圆底烧瓶中, 称入 410mg 化合物 108-C (1.0eq), 加入 4.0mL 乙酸, 搅拌均匀后置于 90℃ 条件下加热反应。1.5h 后 TLC 点板显示原料基本反应完全。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残留物中加入 10mL 水及 25mL 乙酸乙酯, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液调节体系 pH=7-8, 随后静置, 分离有机相。有机相用 10mL 饱和食盐水洗涤 2 次,

无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液浓缩至干，柱层析纯化得化合物 108-D (220mg, 收率 55.21%)。

化合物 108 制备:

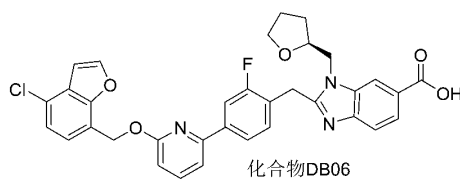


化合物108

25mL 圆底烧瓶中，称入 220mg 化合物 108-D (1.0eq)，加入 1.5mL 甲醇，2.5mL 四氢呋喃，搅拌溶解后，加入 0.8mL 2mol/L NaOH 水溶液，随后反应液于室温条件下反应 6h，TLC 点板显示原料基本反应完全。浓缩反应液后，向残留物中加入 5mL 水以及 3mL 乙酸乙酯，静置分层，收集水相用柠檬酸溶液调节体系 pH=4-5，再加入 10mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 5mL 饱和食盐水洗涤 2 次，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液浓缩至干得化合物 108 (200mg, 收率 93%)。MS m/z (ESI): 618.1560 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58-4.33 (m, 3H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.65 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.16 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.63 (m, 1H)。

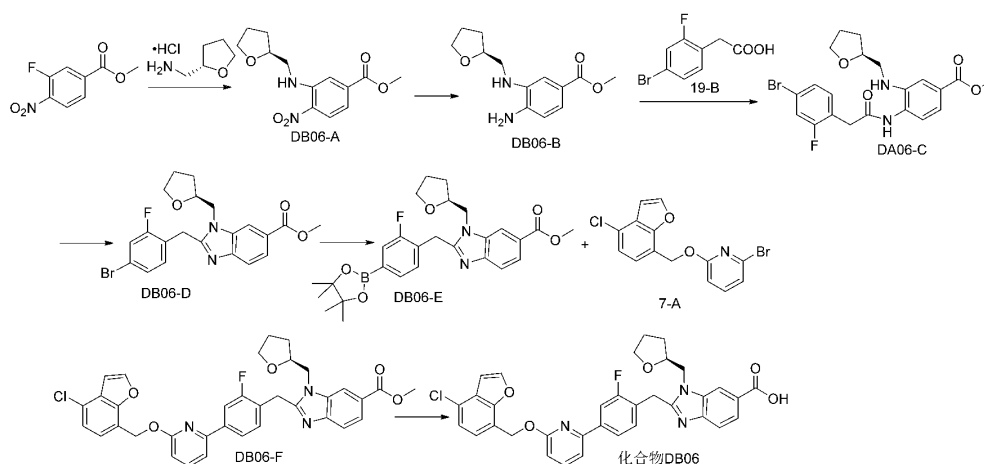
实施例 54:

化合物 DB06 的合成:

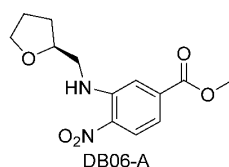


化合物DB06

合成路线:

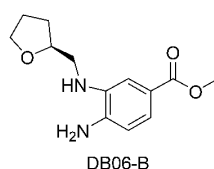


化合物 DB06-A:



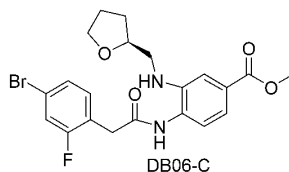
100mL 圆底烧瓶内称入 2.0g 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.0eq.), 1.45g (S)-(四氢呋喃-2-基)甲酰胺盐酸盐(1.05eq.), 10mL N,N-二甲基甲酰胺, 10mL 四氢呋喃, 4.07g 三乙胺(4.0 eq.), 搅拌均匀后升温至 50°C 反应约 6h, 反应结束后, 浓缩反应液去除四氢呋喃, 残留物中加入 30mL 水, 析出大量黄色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 少量水洗, 滤饼干燥后得 2.64g 化合物 DB06-A, 收率 94.0%, 直接投下一步反应。

化合物 DB06-B:



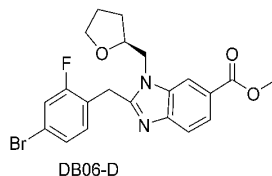
100mL 圆底烧瓶中, 称入 2.64g 化合物 DB06-A (1.0eq), 加入 26mL 甲醇搅拌均匀。再加入 260 mg Pd/C (10%), 氢气置换 3 次, 反应液在室温下于氢气氛围中反应 3h, 反应结束后, 垫硅藻土将混合反应液过滤, 滤液减压下浓缩, 获得 2.43g 褐色油状化合物 DB06-B, 收率 >100%, 直接投下一步反应。

化合物 DB06-C:



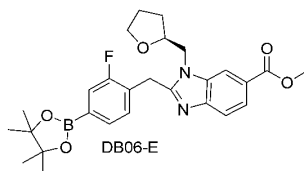
150mL 圆底烧瓶中称入 2.06g 化合物 19-B (1.0eq.), 2.43g 化合物 DB06-B (1.1eq.), 41mL 乙腈, 冰水浴搅拌降温后加入 1.52g NMI (2.1eq.), 2.73g TCFH (1.1eq.), 继续搅拌约 0.5h 后撤去冰水浴室温反应过夜, 反应结束后, 加入约 80mL 水, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得 2.71g 化合物 DB06-C, 收率 65.9%, 直接投下一步反应。

化合物 DB06-D:



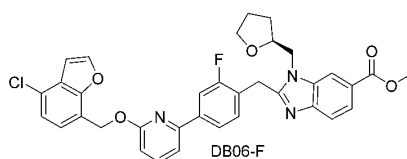
150mL 圆底烧瓶中称入 2.71g 化合物 DB06-C, 加入 27.0mL 1,2-二氯乙烷, 随后滴加 6.7mL 乙酸(20.0eq.), 滴加完毕, 反应混合液于 60°C 条件下加热反应。反应 5h 后, 将反应液冷却至室温, 随后浓缩反应液。浓缩结束后, 向其中加入 20.0mL 乙腈, 20mL 水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 析出大量灰白色固体, 继续室温搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得 2.28g 化合物 DB06-D, 收率 87.5%, 直接投下一步反应。

化合物 DB06-E:



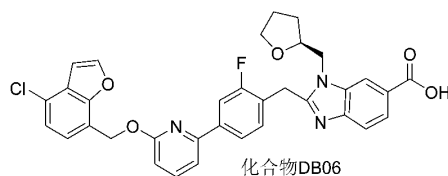
150mL 圆底烧瓶中称入 2.28g 化合物 DB06-D (1.0eq.), 1.56g 联硼酸频那醇酯 (1.2eq.), 112mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 1.25g 醋酸钾 (2.5eq.), 34.0mL 1,4-二氧六环, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 20mL×3 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 3.08g 化合物 DB06-E, 收率>100%, 直接投下一步反应。

化合物 DB06-F:



50mL 圆底烧瓶中称入 0.47g 化合物 DB06-E(1.50eq.), 0.20g 化合物 7-A (1.0eq.), 14mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 515mg Cs₂CO₃ (2.5eq.), 4.0mL 1,4-二氧六环, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 100°C 反应。反应 2h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.29g 化合物 DB06-F, 收率 78.3%。

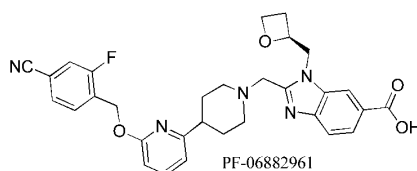
化合物 DB06:



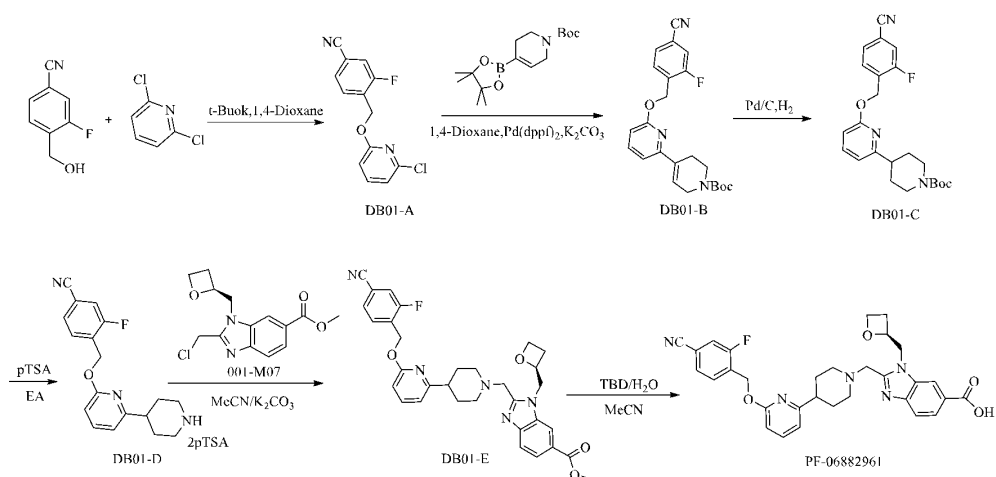
50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.15g 化合物 DB06-F (1.0eq.), 6.0mL 四氢呋喃, 2.0mL 甲醇, 搅拌均匀后缓慢滴入 0.51mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液(4.0eq.), 升温至 40°C 反应约 4h。反应结束后, 浓缩反应液, 加入 4mL 水, 0.5mL 丙酮, 并用柠檬酸水溶液调节 pH 至 4-5 之间, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得到 127mg 化合物 DB06, 收率 87.0%。MS m/z (ESI):612.1634 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ=12.87 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.58 – 4.30 (m, 4H), 4.16 (dt, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 1H)。

对比例 1:

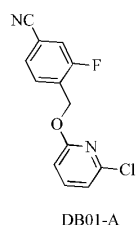
化合物 PF-06882961:



合成路线:

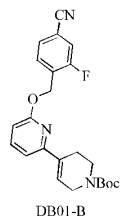


化合物 DB01-A:



250mL圆底烧瓶中称入 8.0g 2,6-二氯吡啶(1.0eq), 8.6g 3-氟-4-(羟甲基)苯甲腈(1.0eq), 加入 1,4-二氧六环 80mL 搅拌溶解, 向上述混合液中滴加 7.28g 叔丁醇钾(1.2eq)的 THF (40mL) 混合液, 滴加完毕后, 反应液置于 40℃ 下搅拌 60min, TLC 点板检测原料消失。停止加热反应, 冷却室温。向反应液中加入 240mL 水, 则有大量固体析出, 过滤, 滤饼用水洗涤, 滤饼烘干得到浅黄色固体 DB01-A(12.42g, 收率 87.59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。

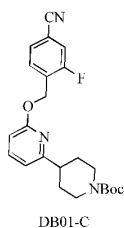
化合物 DB01-B:



250mL圆底烧瓶中称入 6.0g 化合物 DB01-A (1.0eq)、7.73g 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.1eq)、1.68g Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq)、

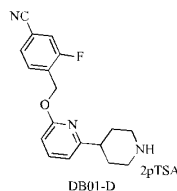
2.9g NaHCO_3 (1.5eq), 加入 1,4-二氧六环 90mL 以及 H_2O 18.0mL, 搅拌均匀后, 反应液氮气置换 4 次, 并在氮气氛围下置于 90°C 下加热反应 3h, TLC 点板检测原料消失。停止加热反应, 反应液冷却室温, 随后浓缩反应液, 经柱层析纯化 ($\text{PE/EtOAc}=95/5$), 可得固体产物 DB01-B (8.6g, 收率 92.0%)。

化合物 DB01-C:



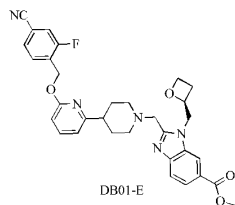
500mL 圆底烧瓶中称入 8.6g 化合物 DB01-B (1.0eq), 加入 2.58g Pd/C (10%含量) 以及 215mL 甲苯, 搅拌均匀后氢气置换 3 次, 反应液在氢气氛围下搅拌反应。HPLC 检测原料反应完全。经硅藻土过滤, 甲醇洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 可得油状化合物 DB01-C (8.17g, 收率 94.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.23 (brs, 2H), 2.83 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.72 (tt, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 15.9Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

化合物 DB01-D:



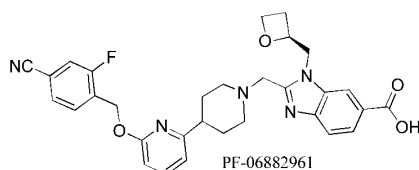
250mL 圆底烧瓶中称入 8.2g 化合物 DB01-C (1.0eq), pTSA 一水合物 9.47g (2.5eq), 加入乙酸乙酯 190mL, 搅拌均匀后置于 60°C 下反应 30min 左右, TLC 点板检测原料消失。停止加热反应, 冷却室温, 析出大量类白色固体化合物, 过滤, 干燥后得到 2 分子对甲苯磺酸盐的化合物 DB01-D (11.14g, 收率 85.69%)。

化合物 DB01-E:



150mL 圆底烧瓶中称入 2.7g 化合物 DB01-D(1.0eq), 1.21g 化合物 001-M07(1.0eq), 2.84g 碳酸钾 (5.0eq), 加入 54mL 乙腈, 反应液搅拌均匀后置于 50℃ 下加热反应 3h, TLC 显示两原料反应完全。停止加热, 随后反应液冷却至室温后加入 108mL 水以及 50mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 50mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用 50mL 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到油状物。用 PE/EA=3/1 混合物溶剂打浆纯化获得固体产品 DB01-E (2.07g, 收率 88.08%)。

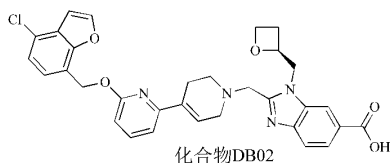
化合物 PF-06882961:



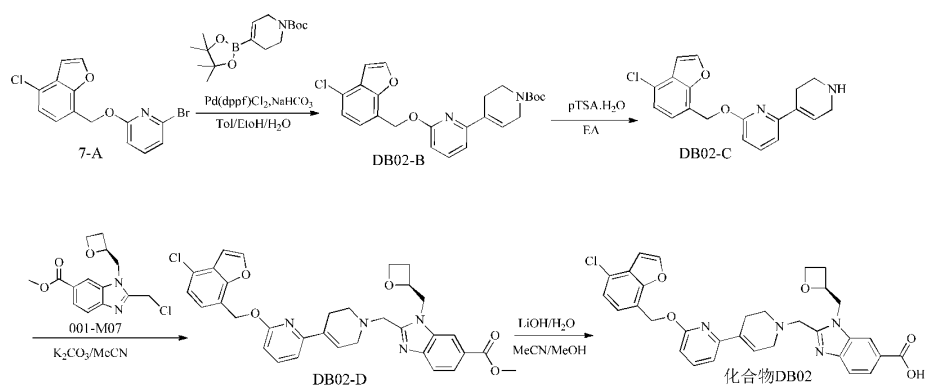
50mL 圆底烧瓶中称入 500mg 化合物 DB01-E (1.0eq), 加入 9mL 乙腈, 搅拌下滴加 245mg TBD (2.0eq) 的水 (1.8mL) 溶液, 室温下搅拌反应 24h, TLC 显示原料反应完全。用柠檬酸溶液调节 pH=5.0, 加入 20mL 乙酸乙酯, 静置分液, 乙酸乙酯有机相用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到油状物。柱层析得白色固体产品 PF-06882961 (0.44g, 收率 89.97%)。MS m/z (ESI): 556.2366 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.84 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74–7.59 (m, 4H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.84–4.79 (m, 1H), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.51–4.46 (m, 1H), 4.41–4.36 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.25–2.13 (m, 2H), 1.79–1.60 (m, 4H)。

对比例 2:

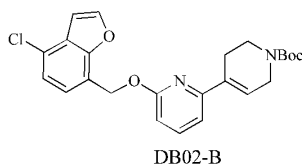
化合物 DB02:



合成路线:

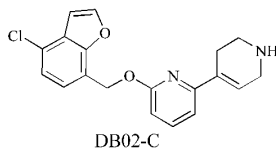


化合物 DB02-B:



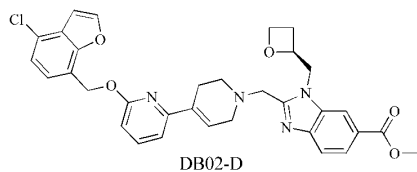
100mL 圆底烧瓶中, 称入 620mg 化合物 7-A (1.0eq), 加入 622.78mg N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.1eq), 307.61mg NaHCO₃ (2.0eq), 134.0mg Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq), 加入甲苯/EtOH/水=31mL/15mL/15mL 的混合溶剂, 反应液搅拌均匀, 氮气置换 3 次。在氮气保护下置于 110℃ 条件下加热反应 2h, TLC 点板显示原料反应完全。随后停止加热并冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 向滤液中加入 15mL 水搅拌后静置分液, 有机相用 30mL×2 饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状 DB02-B (902mg, 收率 1.12%), 未经纯化直接用于下一步反应。

化合物 DB02-C:



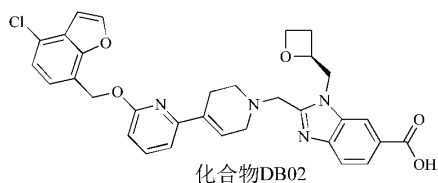
50mL 圆底烧瓶中, 称入 404mg 化合物 DB02-B (1.0eq), 522.72mg pTSA·H₂O (3.0eq), 加入 10mL 乙酸乙酯。反应液搅拌均匀后置于 65℃ 下加热反应 2h, TLC 显示原料反应完全。停止加热并冷却至室温后向反应液中加入 5mL 水, 用饱和碳酸氢钠调节 pH=8 左右, 搅拌 10min, 静置分液, 收集有机相, 有机相用 5mL×2 水洗 2 次, 5mL×2 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到油状化合物 DB02-C。未计算收率及纯化, 直接用于下一步投料。

化合物 DB02-D:



50mL 圆底烧瓶中, 称入上步所得的化合物 DB02-C (1.0eq), 加入 9mL 乙腈, 270mg 化合物 001-M07 (1.0eq) 以及 253.20mg 碳酸钾 (2.0eq), 反应液搅拌均匀后置于 50℃ 下加热反应 2h, TLC 显示两原料反应完全。随后停止加热并冷却至室温后, 向反应液中加入 18mL 水以及 10mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相再用 10mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用 10mL×2 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到油状物粗品, 柱层析纯化 (展开剂为 PE/EA=10/90-50/50) 得化合物 DB02-D (460mg, 收率 83.94%)。

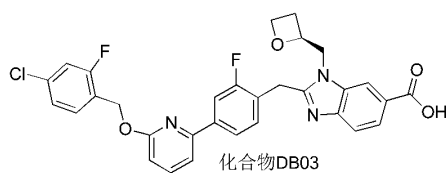
化合物 DB02:



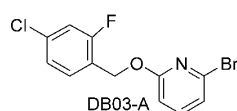
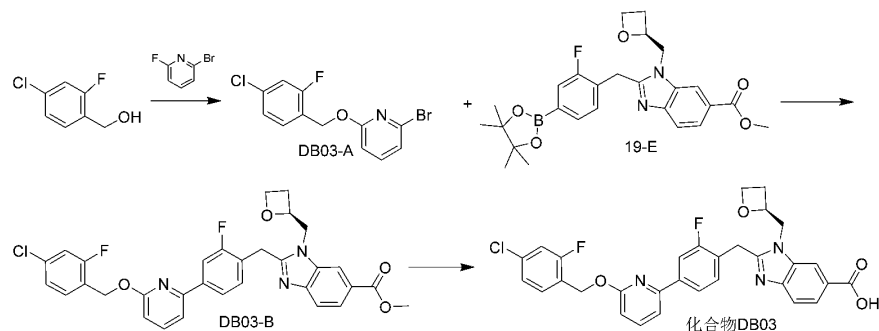
50mL 圆底烧瓶中, 称入 460mg 化合物 DB02-D (1.0eq), 加入乙腈/甲醇/水=9mL/3mL/3mL 的混合溶剂, 随后加入 48.40mg LiOH·H₂O (1.5eq), 反应液搅拌均匀后置于 45℃ 下加热反应 4-5h, TLC 点板显示原料反应完全。反应液冷却至室温后, 减压蒸出溶剂, 向其中加入 10mL 水, 用乙酸乙酯 15mL 萃取杂质, 水相再用柠檬酸调节 pH=4-5, 并向水相中加入 10mL 乙酸乙酯, 静置分液, 水相继续用 10mL×2 的乙酸乙酯萃取 2 次, 合并乙酸乙酯有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化后得灰白色固体对比化合物 DB02 (400mg, 收率 89.02%)。MS m/z (ESI): 585.1904 (M+H)⁺; ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67-6.69 (brs, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.87-4.81 (dd, J = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H)。

对比例 3

化合物 DB03:

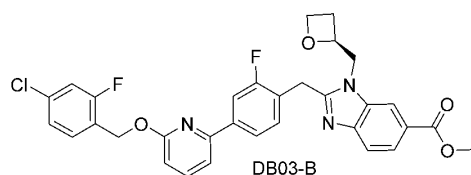


合成路线:



50mL 圆底烧瓶中, 称入 0.5g 化合物 2-氯-4-氟苯甲醇(1.0eq), 0.822g 2-溴-6-氟吡啶 (1.5eq), 2.04g 碳酸铯(2.0eq), 加入 15mL DMF, 随后反应液加热至 90°C 反应, 反应 4h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 加入 60mL 水及 30mL 乙酸乙酯, 搅拌 5min 后, 静置反应液, 分离有机相, 水相继续用 30mL×2 乙酸乙酯洗涤 2 次, 合并有机相。随后有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 干燥 5min 后, 过滤, 滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.84g 化合物 DB03-A, 收率 85%。

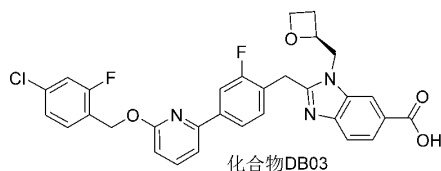
化合物 DB03-B:



25mL 圆底烧瓶中称入 0.2g 化合物 DB03-A (1.0eq.), 0.364g 化合物 19-E (1.2eq.), 14.0mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 0.515g Cs₂CO₃ (2.5eq.), 6.0mL 1,4-二氧六环, 1.0mL H₂O, 随后反应液氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应。反应 3h 后停止加热, 将反应液冷却至室温, 随后反应液用垫有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用 10mL×2 乙酸乙酯洗涤。随后将滤液浓缩至干, 柱层析纯化, 可得 0.275g 化合物 DB03-B, 收率 74%,

MS m/z (ESI): 590.1583 (M+H)⁺。

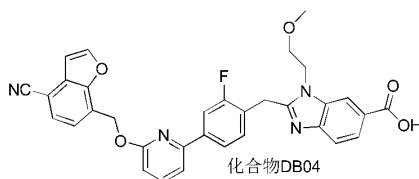
化合物 DB03:



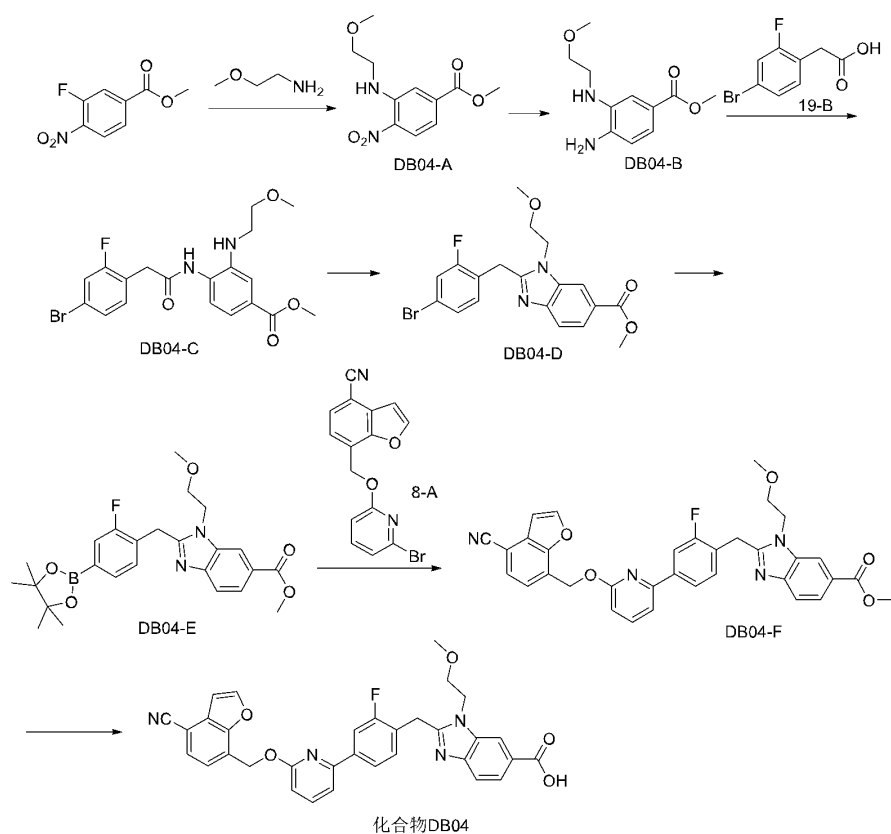
25mL 圆底烧瓶中, 称入 0.272g 化合物 DB03-B (1.0eq.), 加入 1.5mL 甲醇, 4.5mL 四氢呋喃, 再加入 0.47mL 2N 氢氧化钠水溶液, 随后反应液于室温条件下反应。15h 后, 浓缩反应液。浓缩后, 向其中加入 5mL 水, 并用 1mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5, 随后过滤。滤饼用 5mL 乙酸乙酯及 1mL 甲醇打浆, 随后过滤, 滤饼用 3mL×3 乙酸乙酯洗涤, 干燥, 可得 0.173g 化合物 DB03, 收率 65%, MS m/z (ESI): 576.1499 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.26 (s, 1H), 7.93-7.79 (m, 4H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 5H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)。

对比例 4:

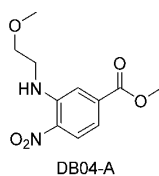
化合物 DB04:



合成路线:

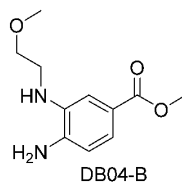


化合物 DB04-A:



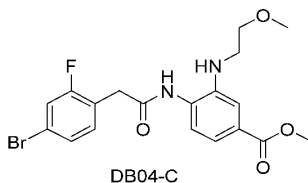
250mL 圆底烧瓶中，称入 3g 3-氟-4 硝基苯甲酸甲酯 (1.0eq.)，1.36g 2-甲氧基乙胺 (1.2eq.)，3.05g 三乙胺 (2.0eq.)，15mL N,N-二甲基甲酰胺，15mL 四氢呋喃，搅拌均匀后至于 60℃ 条件下反应约 8h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温，反应液浓缩去除大部分四氢呋喃，加入约 50mL 水析出大量黄色固体，继续搅拌约 0.5h 后抽滤，水洗，滤饼干燥后得 3.39g 化合物 DB04-A，收率 88.5%。

化合物 DB04-B:



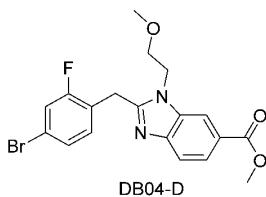
250mL 圆底烧瓶中, 称入 3.39g 化合物 DB04-A (1.0eq.), 50mL 甲醇, 搅拌均匀后, 加入 0.51g Pd/C (10%), 氢气置换 3 此, 反应液在室温条件下与氢气氛围中反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕。硅藻土过滤, 滤液浓缩干后得 2.99g 化合物 DB04-B, 收率 100%。

化合物 DB04-C:



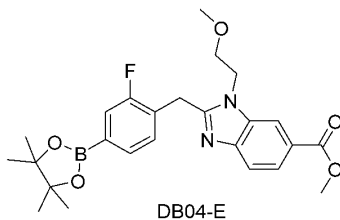
250mL 圆底烧瓶内, 称入 2.0g 化合物 19-B (1.0eq.), 2.12g 化合物 DB04-B (1.1eq.), 40mL 乙腈, 冰水浴搅拌降温后加入 1.48g NMI (2.1eq.), 2.65g TCFH (1.1eq.), 继续搅拌约 0.5h 后撤去冰水浴室温过夜反应至 TLC 检测反应完毕, 加入约 100mL 水, 析出大量类白色固体, 继续搅拌约 0.5h 后抽滤, 水洗, 滤饼干燥后得 2.98g 化合物 DB04-C, 收率 79.0%。

化合物 DB04-D:



250mL 圆底烧瓶内, 称入 2.98g 化合物 DB04-C (1.0eq.), 45mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌均匀后缓慢加入 8.15g 冰醋酸(20.0eq.), 加入完毕后升温至 80°C 反应约 3h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温后, 加入 100mL 乙酸乙酯与 50mL 3%碳酸钾水溶液, 搅拌片刻后分液, 水相用 50mL 乙酸乙酯萃取, 合并乙酸乙酯相, 用 50mL×2 饱和氯化钠水溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得 2.86g 化合物 DB04-D, 收率 100%。

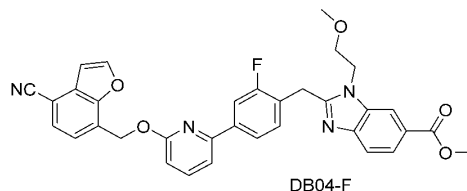
化合物 DB04-E:



250mL 圆底烧瓶内, 称入 2.86g 化合物 DB04-D (1.0eq.), 2.07g 联硼酸频那醇酯 (1.2eq.), 149mg Pd(dppf)Cl₂(0.03eq.), 1.67g 醋酸钾(2.5eq.), 45mL 1,4-二氧六环, 搅拌

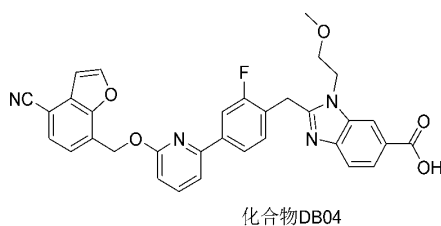
均匀后氮气鼓泡两次，并在氮气氛围下，加热至 100℃ 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕。随后反应液冷却至室温，垫硅藻土过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩后柱层析纯化得到 3.12g 化合物 DB04-E，收率 98.1%。

化合物 DB04-F:



25mL 圆底烧瓶内，称入 200mg 化合物 8-A (1.0eq.)，299mg 化合物 DB04-E (1.05eq.)，13.3mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.)，495mg 碳酸铯(2.5eq.)，5mL 1,4-二氧六环，1mL 水。搅拌均匀后氮气鼓泡两次，并在氮气氛围下，加热至 90℃ 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温，硅藻土过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩后柱层析纯化得到 173mg 化合物 DB04-F，收率 48.2%。MS m/z (ESI): 591.2046 (M+H)⁺。

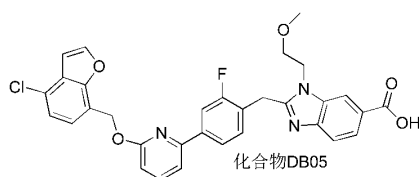
化合物 DB04:



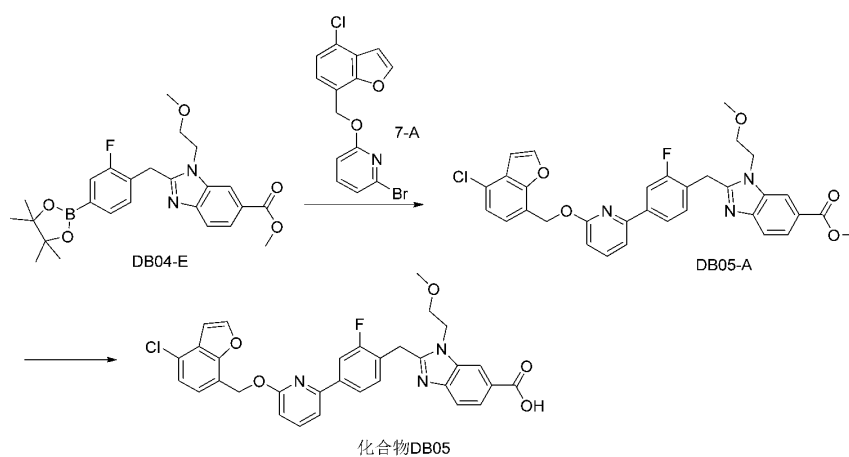
25mL 圆底烧瓶中，称入 170mg 化合物 DB04-F (1.0eq)，加入 5mL 乙腈，1mL 水，搅拌均匀后加入 100mg TBD (2.5eq.)，室温下搅拌反应约 48h 至 TLC 检测反应完毕。浓缩反应液，加入 8mL 水，用柠檬酸调节 pH 至 5.0 左右，析出大量类白色固体，继续搅拌约 0.5h 后抽滤，少量水洗涤，得滤饼二氯甲烷/甲醇重结晶后得 76mg 化合物 DB04，收率 45.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.56 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 5H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H)。

对比例 5:

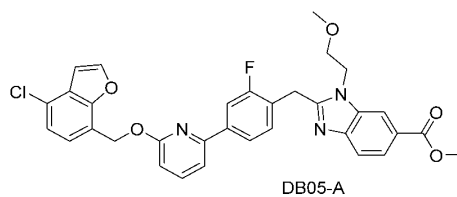
化合物 DB05:



合成路线:

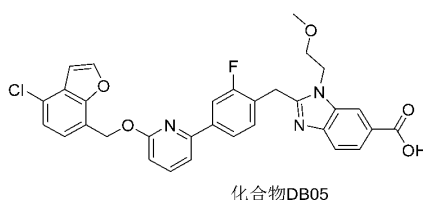


化合物 DB05-A:



25mL 圆底烧瓶内, 称入 200mg 化合物 7-A (1.0eq.), 290mg 化合物 DB04-E (1.05eq.), 13mg Pd(dppf)Cl₂ (0.03eq.), 481mg 碳酸铯(2.5eq.), 5mL 1,4-二氧六环, 1mL 水。搅拌均匀后氮气鼓泡两次, 并在氮气氛围下, 加热至 90°C 反应约 2h 至 TLC 检测反应完毕。冷却至室温, 硅藻土过滤, 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩后柱层析纯化得到 270mg 化合物 DB05-A, 收率 76.3%。MS m/z (ESI): 600.1701 (M+H)⁺。

化合物 DB05:



25mL 圆底烧瓶内, 称入 263mg 化合物 DB05-A (1.0eq.), 6mL 四氢呋喃, 2mL 甲醇, 室温搅拌溶解后缓慢滴入 0.55mL 2mol/L NaOH 水溶液 (2.5eq.), 室温搅拌过夜至 TLC

检测反应完毕，浓缩反应液。浓缩后，向其中加入 5mL 水，并用 0.5mol/L HCl 溶液调节体系 pH=4-5，随后过滤。滤饼用 5mL 乙酸乙酯及 1mL 甲醇打浆，随后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，干燥，可得 196mg 化合物 DB05，收率 76.3%。MS m/z (ESI): 586.1545 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ =12.50 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.94 - 7.76 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H)。

实验例 1：体外活性评价

实验方法：

消化对数生长的 GLP1R/CRE-LUC HEK293 细胞（购买自南京科佰），将消化下来的细胞重悬于 DMEM+10%FBS 培养基中，细胞密度调整为 3.5*10⁵/mL。以 100μL/孔加入 96 孔细胞培养板，将培养板在培养箱培养过夜(37℃，5%CO₂)。

用 DMSO 溶解化合物，配制成初始浓度为 10mM 的存储液，小分子化合物的起始浓度为 0.2mM，3 倍稀释，稀释 10 个点，第 11 个点为 DMSO。另取一块 96 孔板，每孔加入 95μL 的细胞培养液(DMEM+10%FBS)，然后每孔加入 5μL 不同浓度的待测样品，混匀，接着向细胞培养板中加入 11μL/孔的不同浓度的待测样品，每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育 6 小时(37℃，5%CO₂)。取出 96 孔细胞培养板，向每孔加入 100μL ONE-Glo™ 试剂，室温孵育 10 分钟，用酶标仪测定化学发光信号值。使用 Microsoft Excel, Graphpad Prism6 对数据进行处理分析，得出化合物的 EC₅₀ 值。

实验结果：

表 1 .测定化合物对 GLP1R/CRE-LUC HEK293 细胞的激动活性

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
化合物 1	114.20 nM	化合物 2	101.40 nM
化合物 3	65.10 nM	化合物 7	20.87 nM
化合物 13	13.57 nM	化合物 14	6.76 nM

化合物 15	25.81nM	化合物 17	4.13 nM
化合物 18	7.11nM	化合物 19	3.20 nM
化合物 21	0.96 nM	化合物 25	11.47 nM
化合物 38	7.53 nM	化合物 67	1.97nM
化合物 87	1.56nM	化合物 91	0.76nM
化合物 92	1.76 nM	化合物 93	2.89nM
化合物 94	0.89nM	化合物 95	2.33nM
化合物 96	3.02 nM	化合物 97	7.57nM
化合物 99	0.82nM	化合物 100	2.02nM
化合物 101	0.69nM	化合物 102	9.10nM
化合物 103	1.17nM	化合物 104	1.76nM
化合物 105	1.09nM	化合物 106	5.87nM
化合物 107	1.90nM	化合物 108	3.11nM
对比例 1-化合物 PF-06882961	39.23 nM	对比例 2-化合物 DB02	13.64 nM
对比例 3-化合物 DB03	18.43 nM	对比例 4-化合物 DB04	275.10 nM
对比例 5-化合物 DB05	311.80 nM	化合物 DB06	69.07 nM

结论：如表1所示，本发明的化合物可激活 hGLP-1R HEK293 细胞 GLP1R，其中

化合物13、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物25、化合物38、化合物67、化合物87、化合物91、化合物92、化合物93、化合物94、化合物95、化合物96、化合物97、化合物99、化合物100、化合物101、化合物102、化合物103、化合物104、化合物105、化合物106、化合物107、化合物108活性优于对比例化合物PF-06882961、对比例化合物DB02、对比例化合物DB03、化合物DB06，大大优于对比例化合物DB04和对比例化合物DB05，尤其是化合物21、化合物91、化合物94、化合物99、化合物101、化合物103、化合物105的活性比活性较好的对比例化合物DB02都要好10倍以上。

实验例2：体内药效学实验

实验方法：

基因工程hGLP1R小鼠，雄性，购于百奥赛图江苏基因生物技术有限公司，在开展葡萄糖耐量试验(IPTGG)前一天动物禁食过夜，不禁水。口服单次给予溶媒或相应的化合物，给药后60分钟后腹腔注射给予葡萄糖溶液(2g/kg)，给葡萄糖前测血糖(相当于0min血糖值)，以及给葡萄糖后15min、30min、60min、120min测血糖值。溶媒为5%DMSO+40%PEG400+55%生理盐水，化合物剂量为1mg/kg(n=3)。

实验结果：

如图1和图2所示，化合物17、化合物19、化合物38和化合物61与PF-06882961及对比例化合物DB05在同剂量(1mg/kg)单次口服给药时，从血糖曲线(图1)和血糖AUC(0-120min)(图2)来看，本发明化合物降糖效果显著优于PF-06882961，同时也显著优于对比例化合物DB05，且本发明化合物比对比例化合物DB05降糖起效更迅速。

如图3和图4所示，化合物17、化合物93和化合物100与PF-06882961和对比例化合物DB03在同剂量(1mg/kg)单次口服给药时，从血糖曲线(图3)和血糖AUC(0-120min)(图4)来看，本发明化合物降糖效果显著优于PF-06882961，同时也绝对优于对比例化合物DB03，且本发明化合物比对比例化合物DB03降糖起效更迅速。

如图5和图6所示，化合物21、化合物94、化合物99、化合物106和化合物107与PF-06882961在同剂量(1mg/kg)单次口服给药时，从血糖曲线(图5)和血糖AUC(0-120min)(图6)来看，本发明化合物降糖效果显著优于PF-06882961。

实验例3：hERG测试

测试目的：使用全自动膜片钳方法测试化合物对hERG钾通道电流的影响。

实验方法：

(1) 采用了稳定表达hERG钾通道的HEK-293细胞系，hERG钾通道细胞购于Creacell公司。

(2) hERG钾通道稳定表达的HEK293细胞系在含有10%胎牛血清及0.8 mg/mL G418的DMEM培养基中培养，培养温度为37℃，二氧化碳浓度为5%。

(3) 细胞传代：除去旧培养基并用PBS洗一次，然后加入1 mL TrypLE™ Express溶液，37℃ 孵育0.5 min左右。当细胞从皿底脱离，加入约5 mL 37℃预热的完全培养基。将细胞悬液用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中，1000 rpm离心5 min收集细胞。扩增或维持培养，将细胞接种于6 cm细胞培养皿，每个细胞培养皿接种细胞量为 2.5×10^5 cells（最终体积：5 mL）。为维持细胞的电生理活性，细胞密度必须不能超过80%。

(4) 膜片钳检测，试验之前细胞用TrypLE™ Express分离，将 4×10^3 细胞铺到盖玻片上，在24孔板中培养（最终体积：500 μL），18个小时后，进行试验检测。

数据分析：

首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化（ $\frac{\text{Peak tail current compound}}{\text{Peak tail current vehicle}}$ ），然后计算每一个药物浓度对应的抑制率（ $1 - \frac{\text{Peak tail current compound}}{\text{Peak tail current vehicle}}$ ）。对每一个浓度计算平均数和标准误，并用以下的方程计算每种化合物的半抑制浓度：

$$\text{inhibition} = \frac{1}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{C}\right)^h}$$

用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合，其中 C 代表供试品浓度，IC₅₀ 为半抑制浓度，h 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC₅₀ 的计算利用 IGOR 软件完成。测定结果见表 2。

表 2.测试化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用的 IC₅₀

化合物	IC ₅₀ (μM)
对比例 1-化合物 PF-06882961	9.35
对比例 3-化合物 DB03	>10

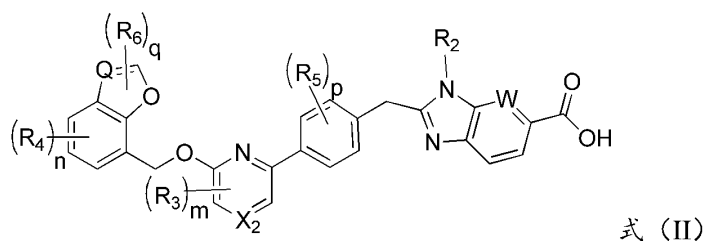
化合物 7	>30
化合物 17	>30
化合物 21	>30
化合物 87	>30
化合物 93	>30
化合物 94	>30
化合物 99	>30
化合物 100	>30
化合物 104	>30

结论：本发明化合物较对比例化合物对hERG钾通道电流抑制作用弱，心脏毒性风险更低，安全性更高。

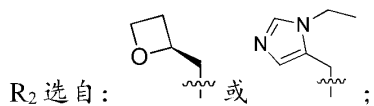
药代动力学研究显示：本发明化合物21、化合物93、化合物94、化合物99、化合物100在SD大鼠上的半衰期为6~10h，相比于对比例PF-06882961和对比例3-化合物DB03能够显著有效延长半衰期(对比例PF-06882961和对比例3-化合物DB03在SD大鼠上的半衰期分别为3.13h和2.94h)，同时血浆暴露量高，降低了给药频次及单次给药剂量，从而达到减少剂量和给药次数的目而提供疗效优势。

权利要求书

1. 一种如通式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



其中:



R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基, 其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代;

R₅ 独立地选自: 卤素;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基; 或者, 两个相邻的 R₆ 连接形成环;

W 选自: N, CR₁₀;

X₂ 选自: N, CR₁₀;

Q 选自: N, CH;

p 选自: 0、1、2 或 3;

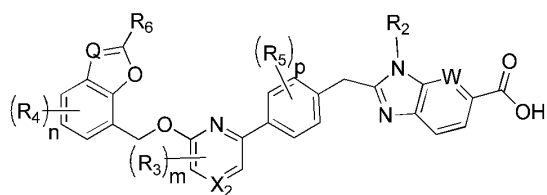
m 选自: 0、1 或 2;

n 选自: 0、1、2 或 3;

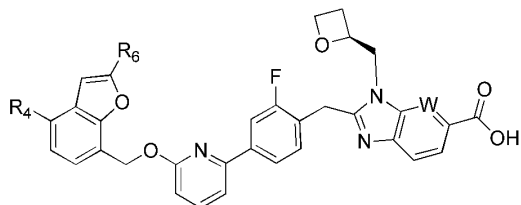
q 选自: 0、1 或 2;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素;

优选地, 其具有通式 (II-1) 所示的结构:



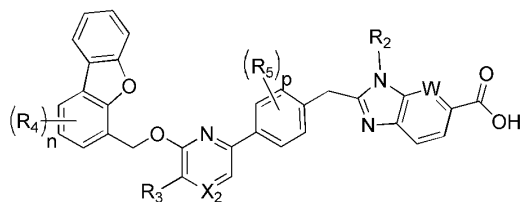
式 (II-1)；进一步优选地，所述 R_3 选自氢原子、F； R_4 选自氢原子、F、Cl、氰基、 CF_3 、 CHF_2 ； X_2 、Q 选自 CH； R_{10} 选自氢原子、F；更进一步优选地，其具有通式 (II-1-1) 所示的结构：



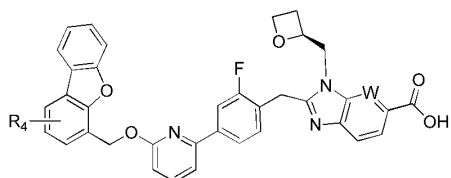
式 (II-1-1)，其中所述 R_4 选自 Cl、氰基；

R_6 选自氢原子、F； R_{10} 选自氢原子；

或者，优选地，其具有通式 (II-2) 所示的结构：



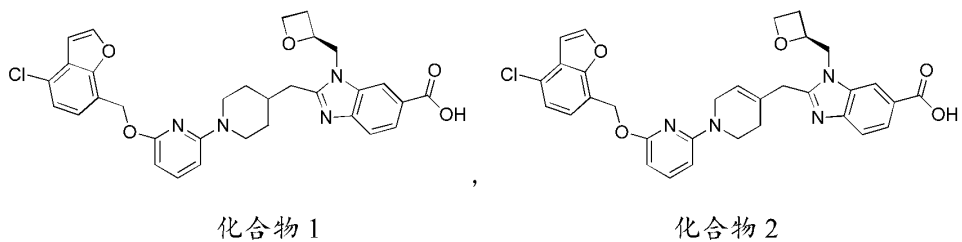
式 (II-2)；进一步优选地，所述 R_5 选自 F； R_3 选自氢原子、F； X_2 选自 CH； R_{10} 选自氢原子、F；更进一步优选地，其具有通式 (II-2-1) 所示的结构：

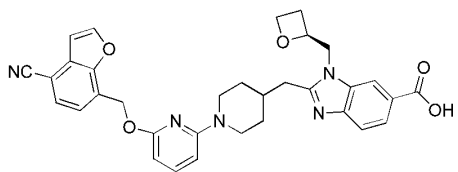


式 (II-2-1)，其中所述 R_4 选自氢原子、Cl、

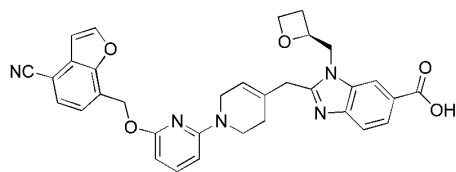
氰基； R_{10} 选自氢原子。

2. 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物，其选自以下任一化合物：

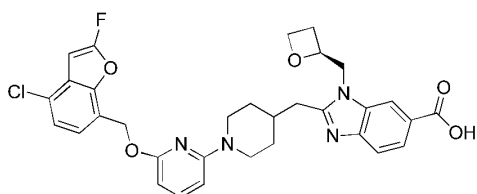




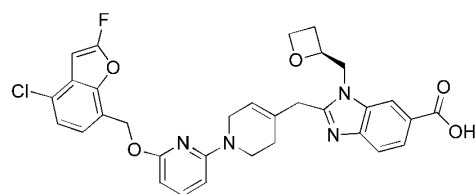
化合物 3



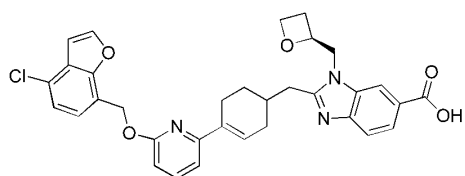
化合物 4



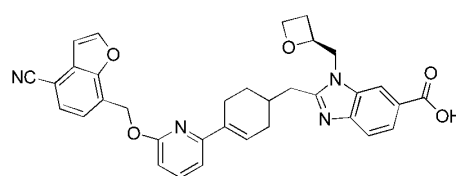
化合物 5



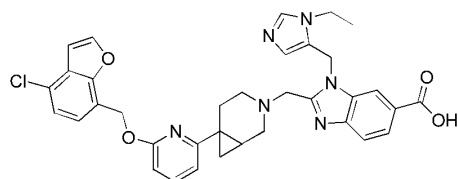
化合物 6



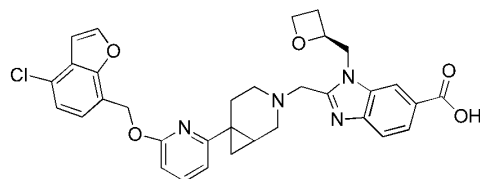
化合物 7



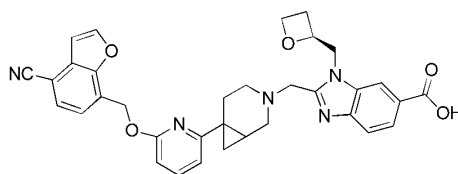
化合物 8



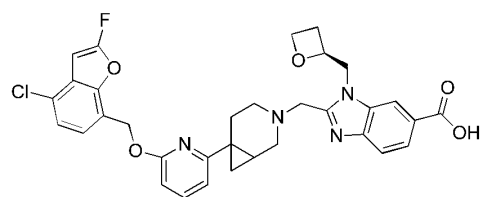
化合物 9



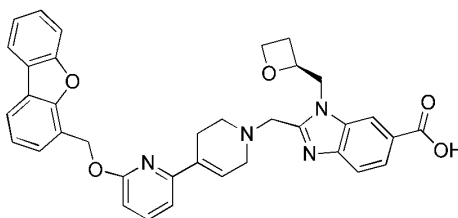
化合物 10



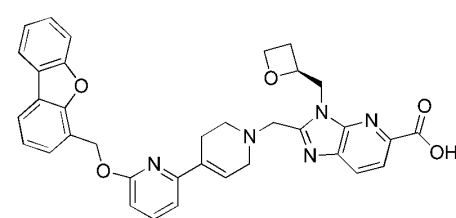
化合物 11



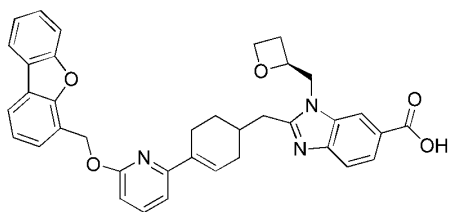
化合物 12



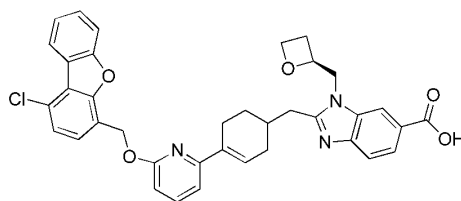
化合物 13



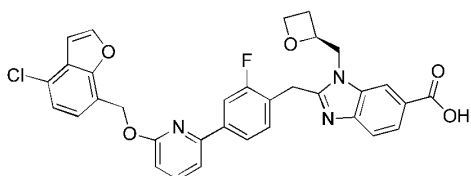
化合物 14



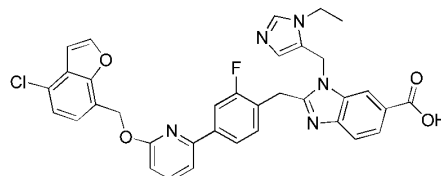
化合物 15



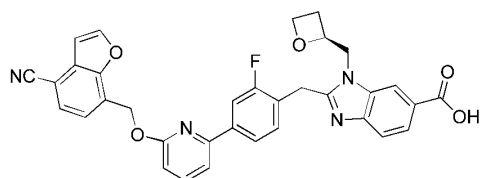
化合物 16



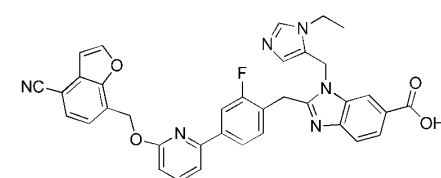
化合物 17



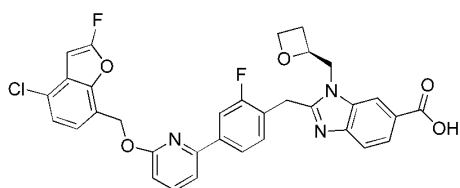
化合物 18



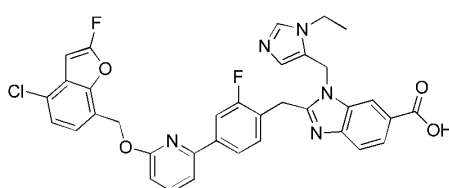
化合物 19



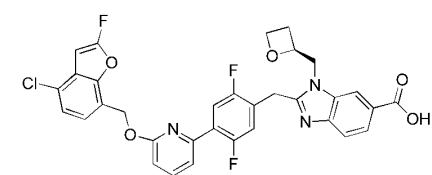
化合物 20



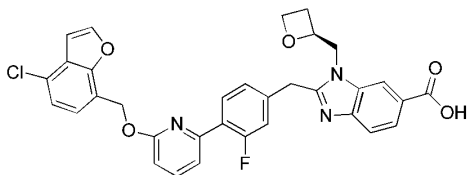
化合物 21



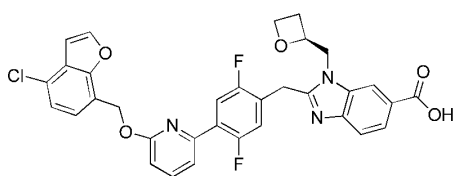
化合物 22



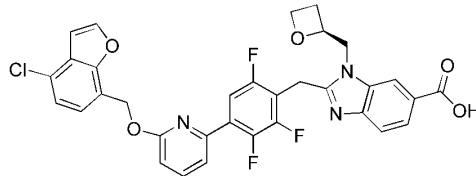
化合物 23



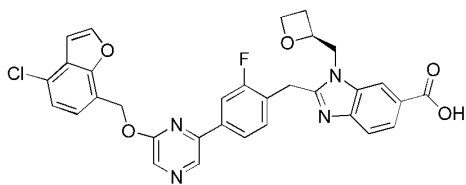
化合物 24



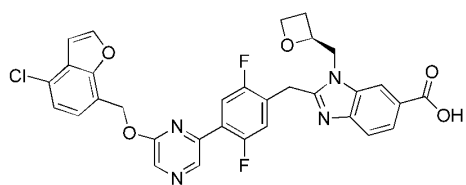
化合物 25



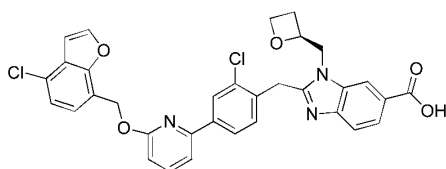
化合物 26



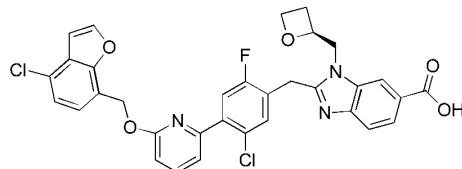
化合物 27



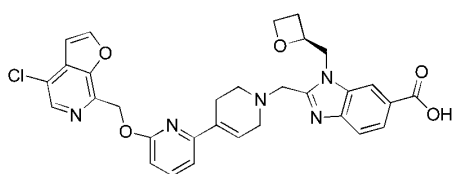
化合物 28



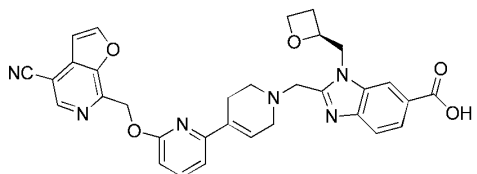
化合物 29



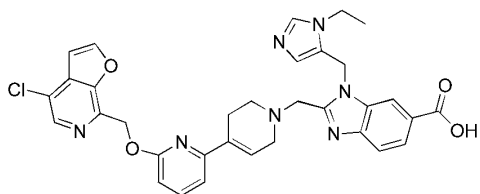
化合物 30



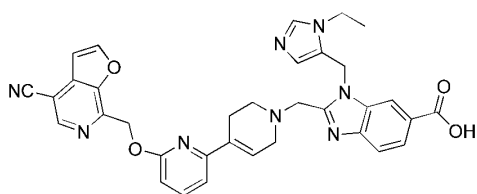
化合物 31



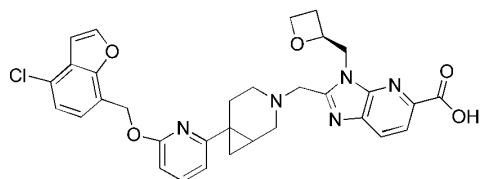
化合物 32



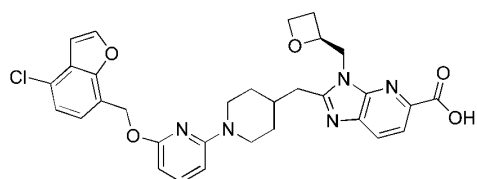
化合物 33



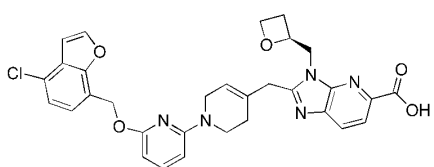
化合物 34



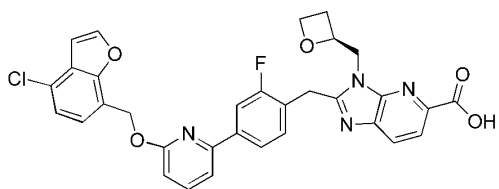
化合物 35



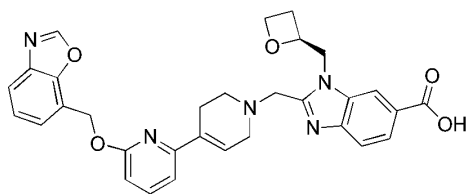
化合物 36



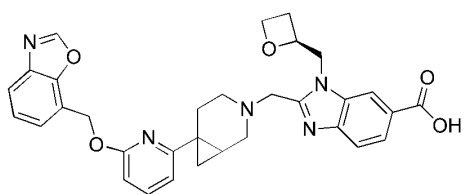
化合物 37



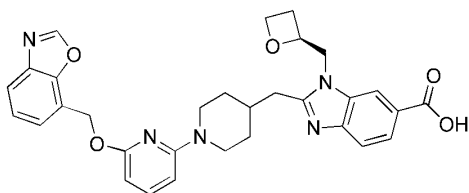
化合物 38



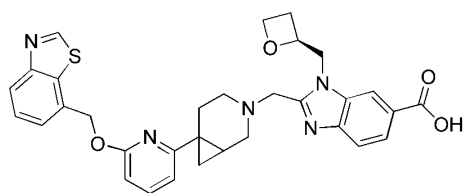
化合物 39



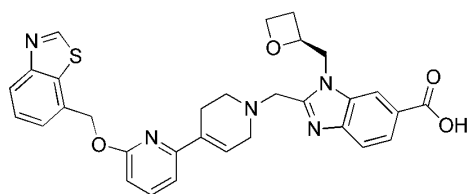
化合物 40



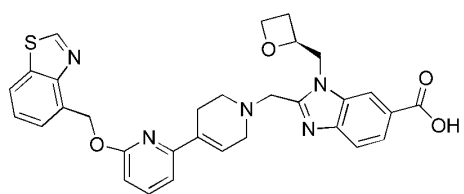
化合物 41



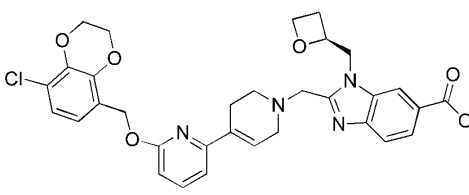
化合物 42



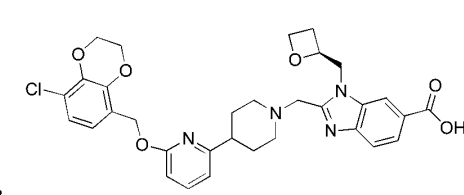
化合物 43



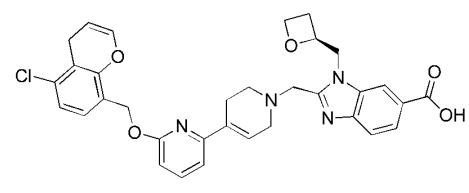
化合物 44



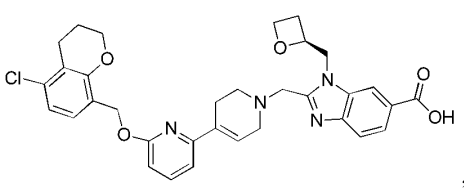
化合物 45



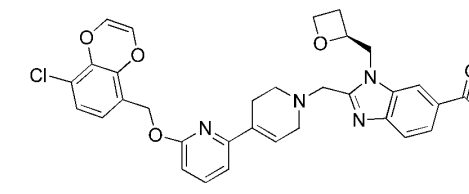
化合物 46



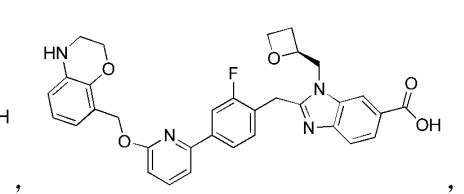
化合物 47



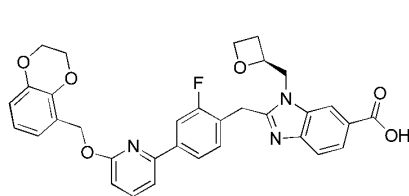
化合物 48



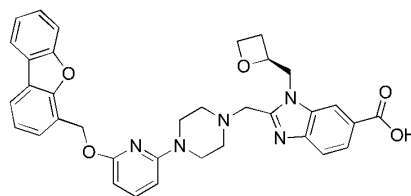
化合物 49



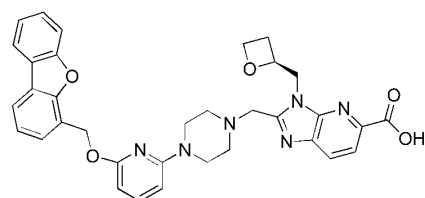
化合物 50



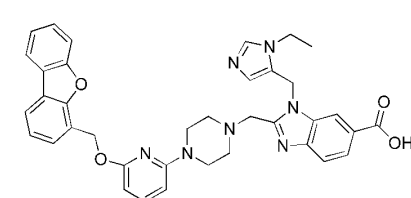
化合物 51



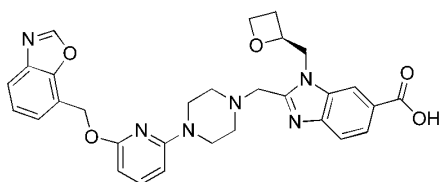
化合物 52



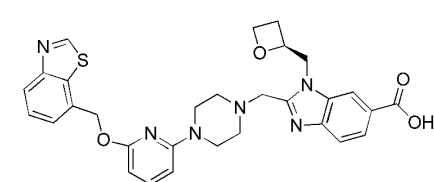
化合物 53



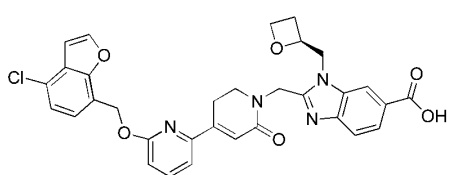
化合物 54



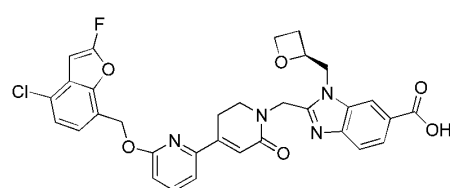
化合物 55



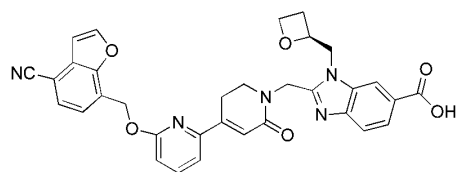
化合物 56



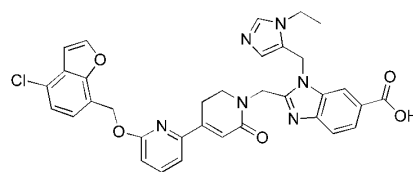
化合物 57



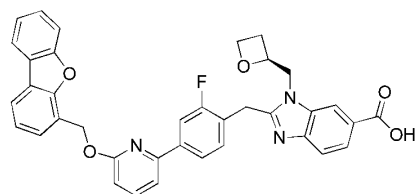
化合物 58



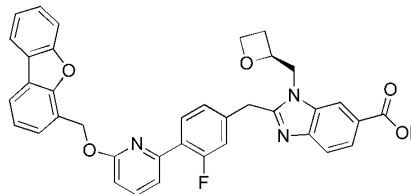
化合物 59



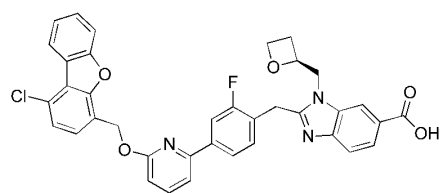
化合物 60



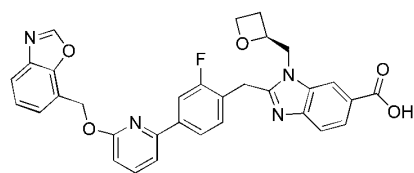
化合物 61



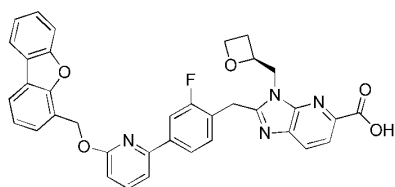
化合物 62



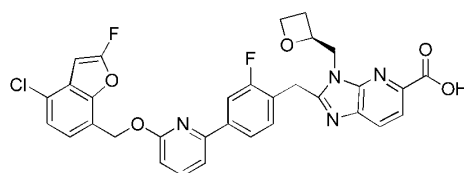
化合物 63



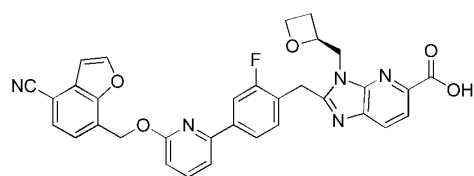
化合物 64



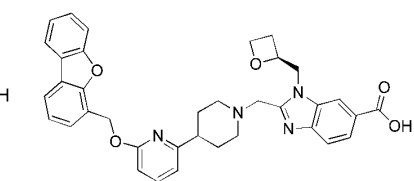
化合物 65



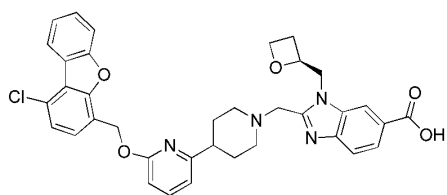
化合物 66



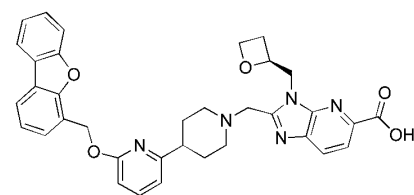
化合物 67



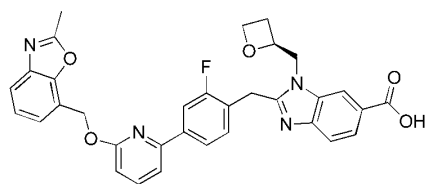
化合物 68



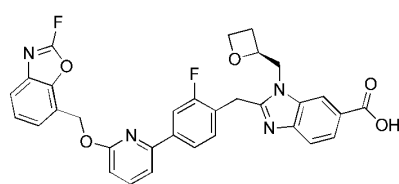
化合物 69



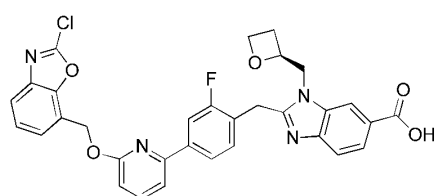
化合物 70



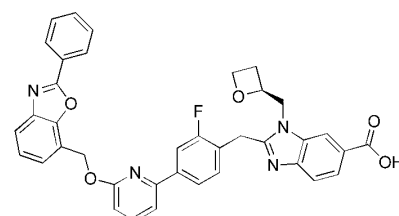
化合物 71



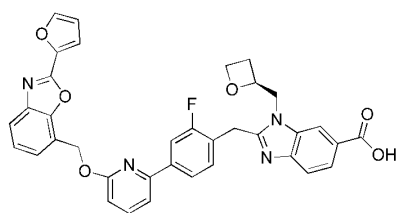
化合物 72



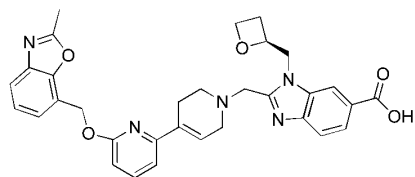
化合物 73



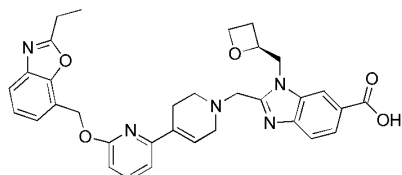
化合物 74



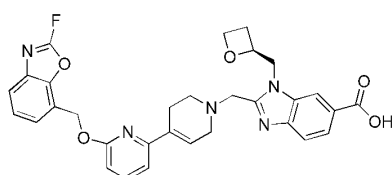
化合物 75



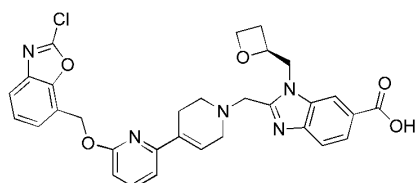
化合物 76



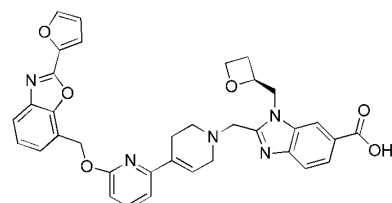
化合物 77



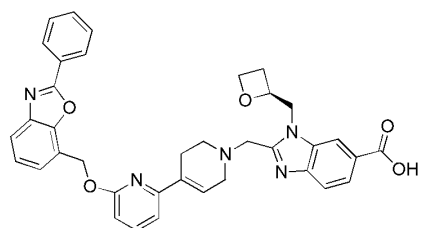
化合物 78



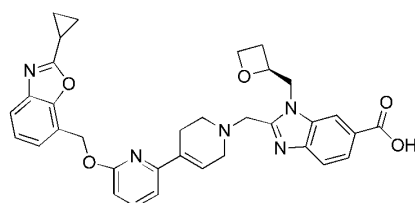
化合物 79



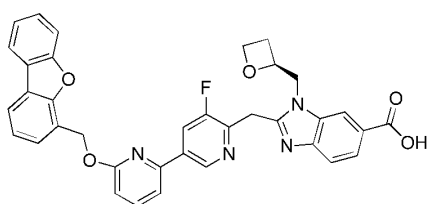
化合物 80



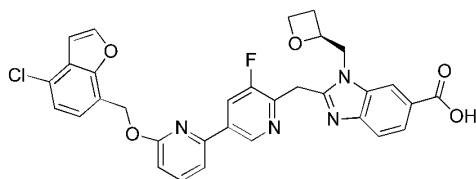
化合物 81



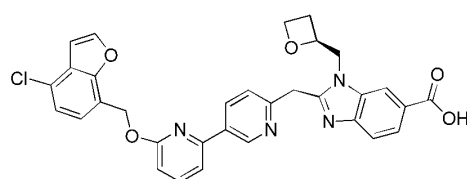
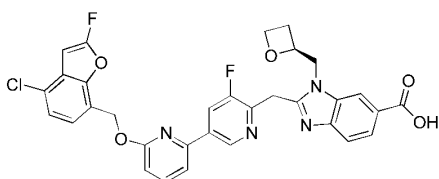
化合物 82



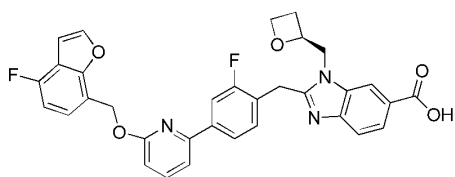
化合物 83



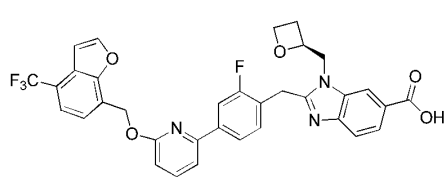
化合物 84



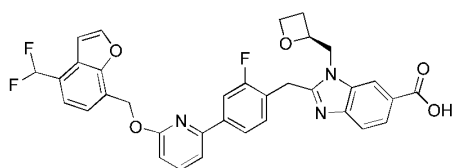
化合物 85



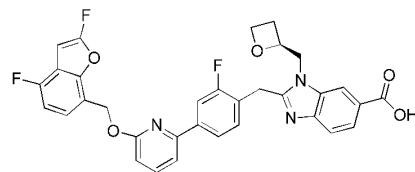
化合物 86



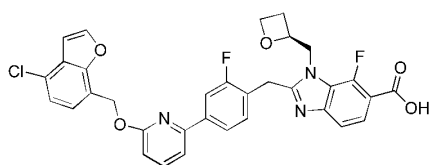
化合物 87



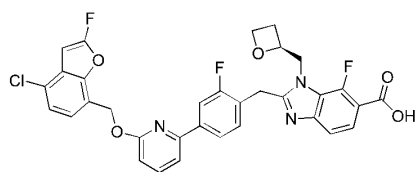
化合物 88



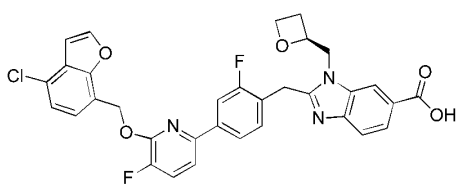
化合物 89



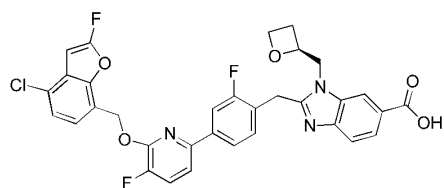
化合物 90



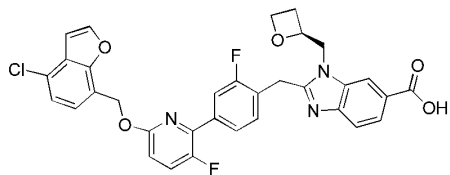
化合物 91



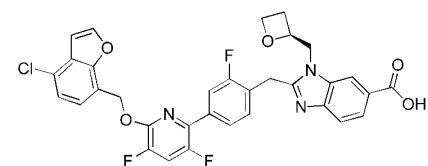
化合物 92



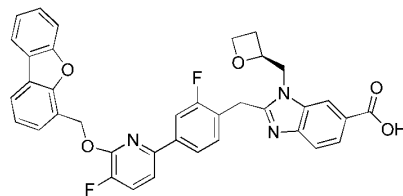
化合物 93



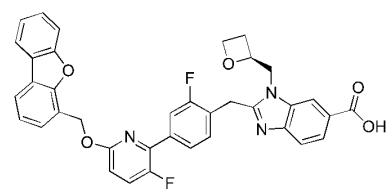
化合物 94



化合物 95



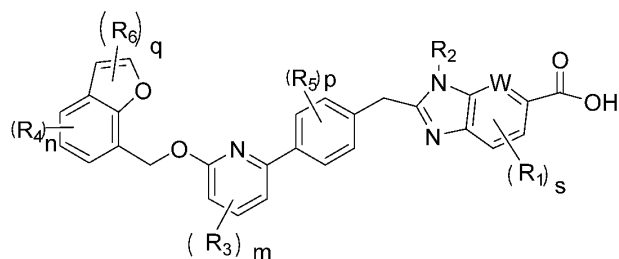
化合物 96



化合物 97

化合物 98

3. 一种如通式 (II-3) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



式 (II-3)

其中:

R_1 选自: 氢原子、卤素;

R_2 独立地选自: 或 ;

R_3 独立地选自: 氢原子、卤素;

R_4 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基;

R_5 独立地选自: 卤素;

R_6 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基;

W 选自: N, CH;

p 选自: 0、1、2 或 3;

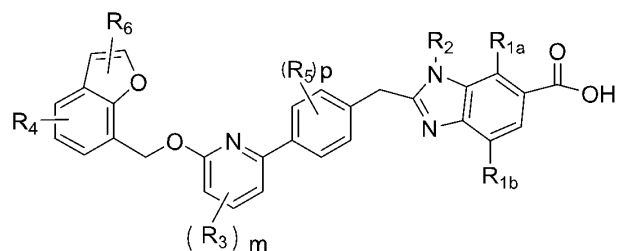
m 选自: 0、1 或 2、3;

n 选自: 0、1、2 或 3;

q 选自: 0、1 或 2;

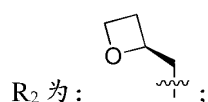
s 选自 0、1 或 2;

优选地, 其具有通式 (II-3-1) 所示的结构:



式 (II-3-1),

其中, R_{1a} 、 R_{1b} 独立地选自氢原子、F;

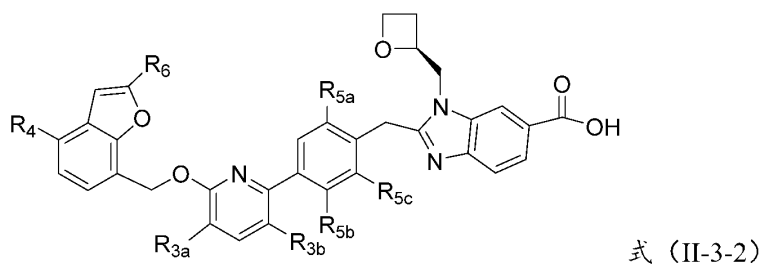


R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素;

m 选自 1 或 2;

p 选自: 1、2 或 3;

进一步优选地, 其具有通式 (II-3-2) 所示的结构:



其中, R_{3a}、R_{3b} 独立地选自 F、氢原子;

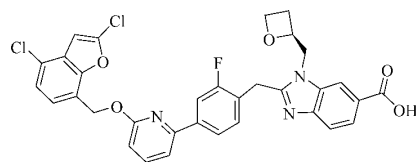
R₄ 独立地选自 F、Cl、氰基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{5c} 独立地选自氢原子、F;

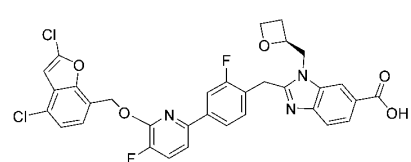
R₆ 独立地选自氢原子、F、Cl;

更进一步优选地, R_{3a}、R_{3b} 不同时为 F, R_{5a}、R_{5c} 独立地选自氢原子、F, R_{5b} 为氢原子。

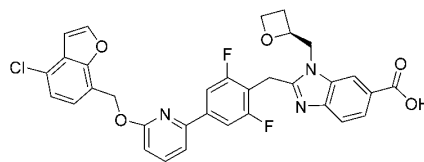
4. 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其选自以下任一化合物:



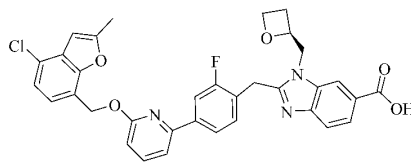
化合物 99



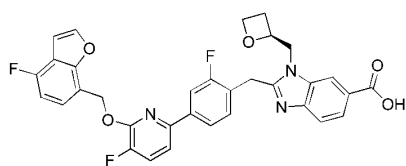
化合物 100



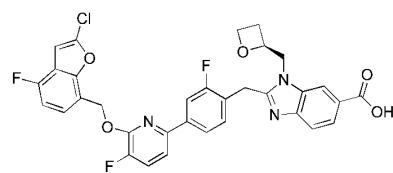
化合物 101



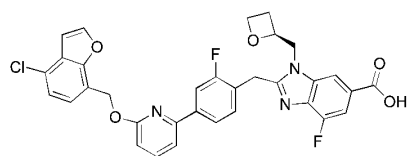
化合物 102



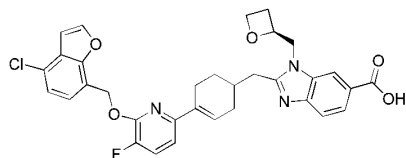
化合物 103



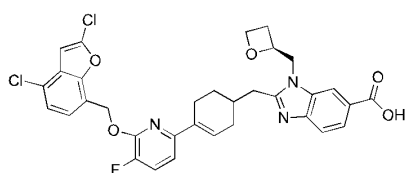
化合物 104



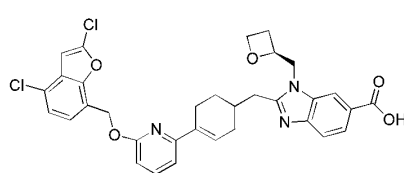
化合物 105



化合物 106

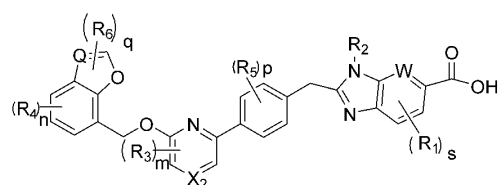


化合物 107



化合物 108

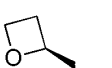
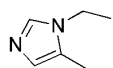
5. 一种如通式 (II') 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物:



式 (II')

其中:

R₁ 选自: 氢原子、卤素;

R₂ 选自:  或  ;

R₃ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氰基、C1-C6 烷基, 其中 C1-C6 烷基可进一步被一个或多个卤素取代;

R₅ 独立地选自: 氢原子、卤素;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基、C3-C6 的环烷基、苯基、呋喃、C2-C4 的烯基;

W 选自: N, CR₁₀;

X₂ 选自: N, CR₁₀;

Q 选自: N, CH;

p 选自: 0、1、2 或 3;

m 选自: 0、1、2 或 3;

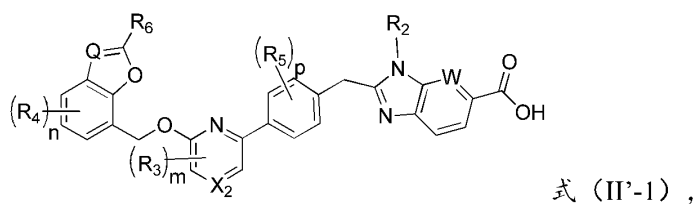
n 选自: 0、1、2 或 3;

q 选自: 0、1 或 2;

s 选自 0、1 或 2;

R₁₀ 选自: 氢原子、卤素;

优选地, 其具有通式 (II'-1) 所示的结构:



其中:

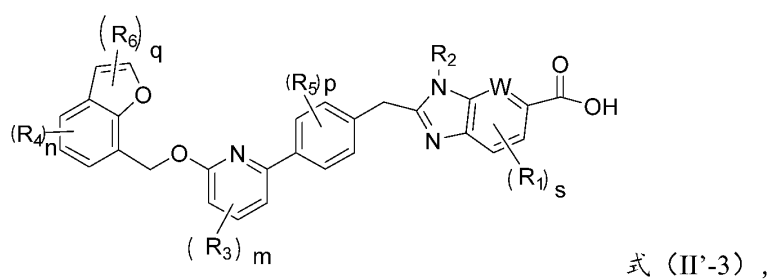
所述 R₃ 选自氢原子、F;

R₄ 选自氢原子、F、Cl、氟基、CF₃、CHF₂;

X₂、Q 选自 CH; R₁₀ 选自氢原子、F;

或者,

优选地, 其具有通式 (II'-3) 所示的结构:



其中:

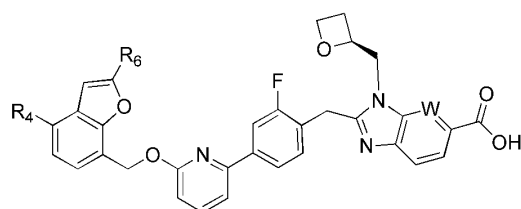
R₄ 独立地选自: 氢原子、卤素、氟基;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素、C1-C6 的烷基;

W 选自: N, CH。

6. 根据权利要求 5 所述的通式 (II') 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, 其中,

通式 (II'-1) 所示的结构进一步为通式 (II'-1-1) 所示的结构:



式 (II'-1-1),

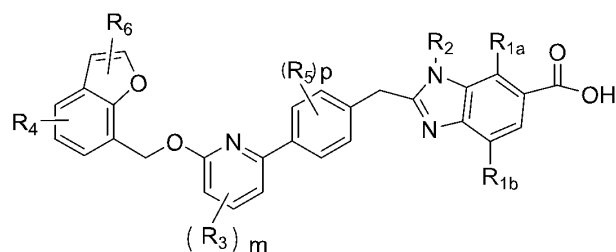
其中:

所述 R₄ 选自 Cl、氰基;

R₆ 选自氢原子、F;

R₁₀ 选自氢原子;

通式 (II'-3) 所示的结构进一步为通式 (II'-3-1) 所示的结构:



式 (II'-3-1),

其中:

R_{1a}、R_{1b} 独立地选自氢原子、F;

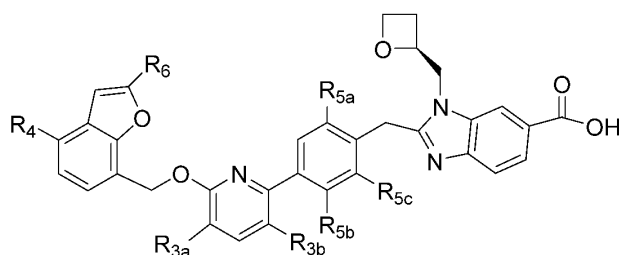
R₂ 为: ;

R₆ 独立地选自: 氢原子、卤素;

m 选自 1 或 2;

p 选自: 1、2 或 3;

优选地, 通式 (II'-3) 所示的结构进一步为通式 (II'-3-2) 所示的结构:



式 (II'-3-2)

其中:

R_{3a} 、 R_{3b} 独立地选自 F、氢原子;

R_4 独立地选自 F、Cl、氰基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 独立地选自氢原子、F;

R_6 独立地选自氢原子、F、Cl;

进一步优选地, R_{3a} 、 R_{3b} 不同时为 F, R_{5a} 、 R_{5c} 独立地选自氢原子、F, R_{5b} 为氢原子。

7.一种药物组合物,其包括根据权利要求1或2、或者权利要求3或4、或者权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物,和药学上可接受的载体。

8.根据权利要求1或2、或者权利要求3或4、或者权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物,或权利要求7所述的药物组合物在制备用于 GLP-1 受体激动剂的药物中的用途。

9.根据权利要求1或2、或者权利要求3或4、或者权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物,或权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病、血脂异常、脑梗塞、中风、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途;优选在制备用于治疗 and/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、代谢综合征、高血糖症、葡萄糖耐受不良、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾病和血脂异常的药物中的用途。