

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 10 月 28 日 (28.10.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/213445 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 417/04 (2006.01) **A61K 31/549** (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/088736

(22) 国际申请日: 2021 年 4 月 21 日 (21.04.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010324017.8 2020 年 4 月 22 日 (22.04.2020) CN

202010406044.X 2020 年 5 月 14 日 (14.05.2020) CN

202011059012.3 2020 年 9 月 30 日 (30.09.2020) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 夏建华(XIA, Jianhua); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 贺海鹰(HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 江志赶(JIANG, Zhigan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 张晓(ZHANG, Xiao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

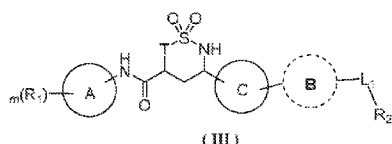
— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SULTAM DERIVATIVES AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 内磺酰胺衍生物及其应用



(57) Abstract: Disclosed in the present invention is sultam derivatives, and an application thereof in preparation of drugs for treating related diseases. Specifically disclosed are a compound as represented by formula (III) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一类内磺酰胺衍生物, 以及在制备治疗相关疾病的药物中的应用。具体公开了式(III)所示化合物及其药学上可接受的盐。



WO 2021/213445 A1

内磺酰胺衍生物及其应用

本申请要求申请日为 2020 年 4 月 22 日的中国专利申请 CN202010324017.8、申请日为 2020 年 5 月 14 日的中国专利申请 CN202010406044.X 和申请日为 2020 年 9 月 30 日的中国专利申请 CN202011059012.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一类内磺酰胺衍生物，以及在制备治疗相关疾病的药物中的应用。具体涉及式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

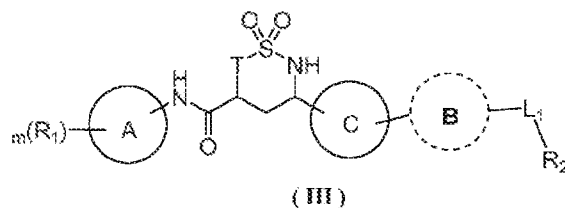
背景技术

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒入侵引起的以肝脏炎症性病变为主，并可引起多器官损害的一种传染性疾病，其易发展成肝纤维化、肝硬化和肝癌，是全球 80% 原发性肝癌的直接病因。它广泛流行于世界各国，据报道，全球约 2.57 亿人感染乙肝病毒，每年约有 88.7 万人死于乙肝病毒感染相关疾病；中国是乙肝病毒感染重灾区，感染总人数约 7000 万，每年新发病例 100 万，死亡病例 33 万。

乙肝是世界性医学难题，目前全世界范围内还没有治疗乙肝的特效药，乙肝目前的一线药物主要是核苷类和干扰素类药物，但这些药物均无法彻底治愈，都需要长期服药，且存在着肾功能不全，乳酸中度等诸多问题，因此开发出一种为患者提供更为有效和安全的新型抗乙肝药物势在必行。

发明内容

本发明提供了式(III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

各 R_1 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代；

m 选自 0、1、2 和 3；

R_2 选自 -COOH 时， T 选自 NCH_3 和 CH_3 ；

或者， R_2 选自 H 时， T 选自 CH_3 ；

L_1 选自 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-CH=CH-$;

各 n 分别独立地选自 1、2、3、4、5 和 6;

环 A 选自苯基和吡啶基;

环 B 不存在, 即 L_1 直接与环 C 相连;

或者环 B 选自环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代;

环 C 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代;

各 R_a 、 R_b 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

所述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、N 和 NH 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 和 OCF_3 , 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-CH=CH-$, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-CH=CH-$, 其它变量如本发明所定义。

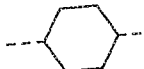
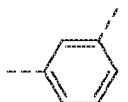
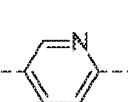
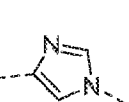
在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 和 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 和 OCH_3 , 所述 CH_3 和 OCH_3 任选被 1 个、2 个或 3 个 F 取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 和 R_b 分别独立地选自 F、Cl, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自不存在、环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、咪唑基和吡啶基, 所述环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自不存在、苯基、咪唑基和吡啶基, 其它变量如本发明所定

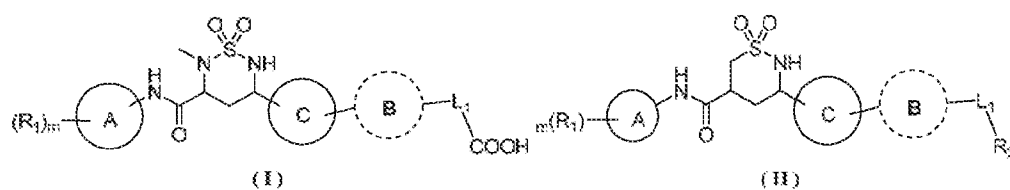
义。

在本发明的一些方案中，上述环 B 选自不存在、、、、、和，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 C 选自噁吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基，所述环 C 选自噁吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代，其它变量如本发明所定义。

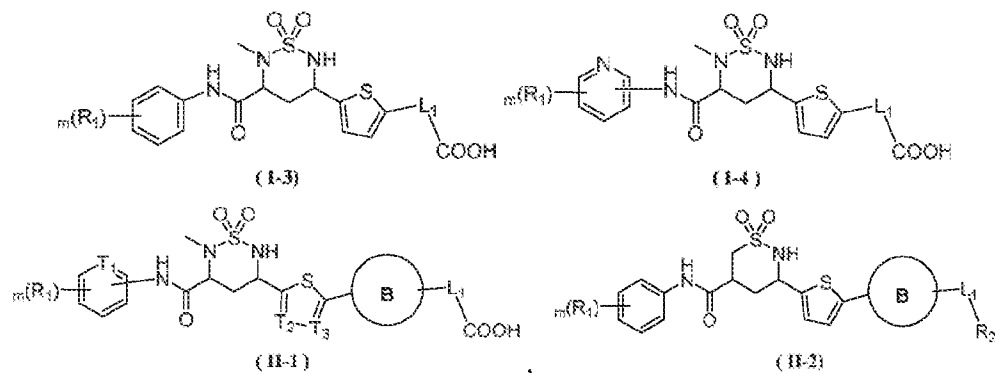
在本发明的一些方案中，上述环 C 选自噁吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



R_1 、 R_2 、 L_1 、 m 、环 A、环 B 和环 C 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

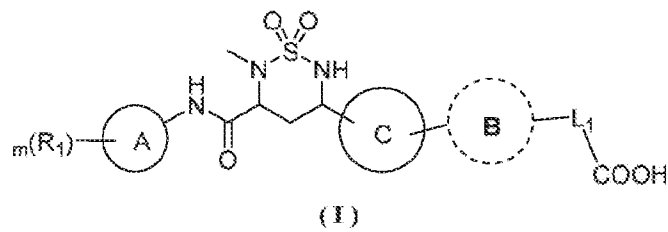


其中， R_1 、 R_2 、 L_1 、 m 和环 B 如本发明所定义；

T_1 选自 CH 和 N；

T_2 、 T_3 分别独立地选自 CH 和 N，且 T_2 、 T_3 不同时为 N。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

各 R_1 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

m 选自 0、1、2 和 3;

L_1 选自 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-CH=CH-$;

各 n 分别独立地选自 1、2、3、4、5 和 6;

环 A 选自苯基和吡啶基;

环 B 不存在, 即 L_1 直接与环 C 相连;

或者环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代;

环 C 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 R_b 取代;

各 R_a 、 R_b 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

所述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 和 OCF_3 , 其它变量如本发明所定义。

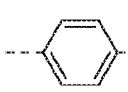
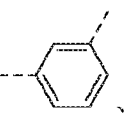
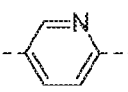
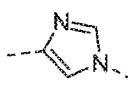
在本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-CH=CH-$, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-CH=CH-$, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 、 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 和 OCH_3 , 所述 CH_3 和

OCH₃ 任选被 1 个、2 个或 3 个 F 取代, 其它变量如本发明所定义。

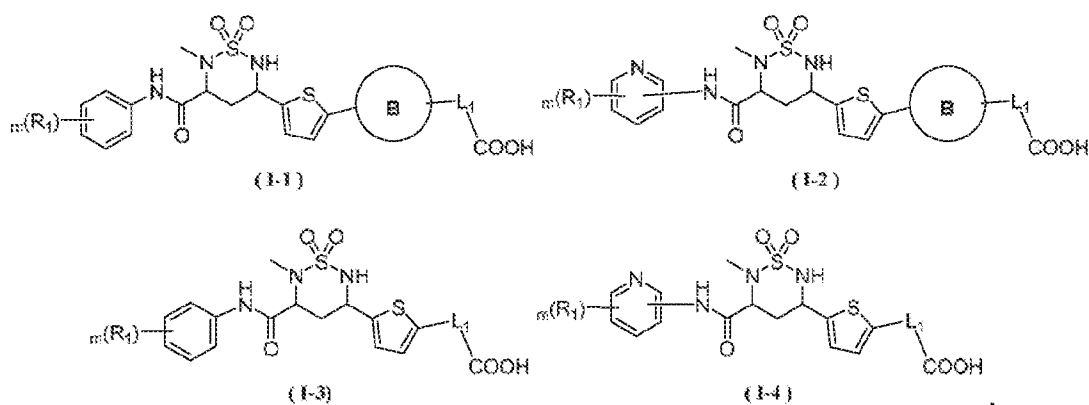
在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自不存在、苯基、咪唑基和吡啶基, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自不存在、、、 和 , 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 C 选自噻吩基、咪唑基和吡啶基, 所述环 C 选自噻吩基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代, 其它变量如本发明所定义。

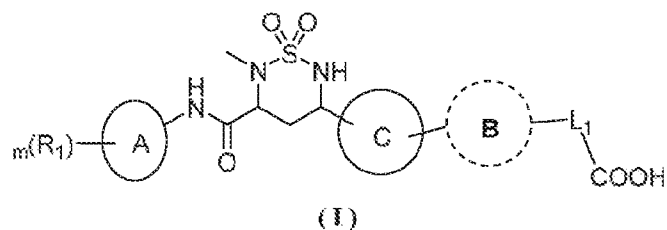
在本发明的一些方案中, 上述环 C 选自噻吩基、咪唑基和吡啶基, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:



其中, R₁、L₁、m 和环 B 如本发明任意一项所定义。

本发明提供了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

各 R₁ 分别独立地选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任

选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代；

m 选自 0、1、2 和 3；

L₁ 选自 -O(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-和 -CH=CH-；

各 n 分别独立地选自 1、2、3、4、5 和 6；

环 A 选自苯基和吡啶基；

环 B 不存在，即 L₁ 直接与环 C 相连；

或者环 B 选自环己基、哌啶基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述环己基、哌啶基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代；

环 C 选自 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 R_b 取代；

各 R_a、R_b 分别独立地选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代；

所述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中，上述各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、Br、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃ 和 OCF₃，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 L₁ 选自 -OCH₂-、-(CH₂)_n-和 -CH=CH-，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 L₁ 选自 -OCH₂-、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₅-和 -CH=CH-，其它变量如本发明所定义。

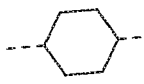
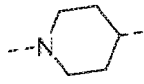
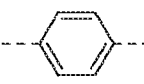
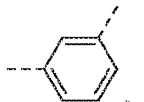
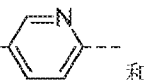
在本发明的一些方案中，上述各 R_a、R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、CH₃ 和 OCH₃，所述 CH₃ 和 OCH₃ 任选被 1 个、2 个或 3 个 F 取代，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_a、R_b 分别独立地选自 F、Cl，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 B 选自不存在、环己基、哌啶基、苯基、咪唑基和吡啶基，所述环己基、哌啶基、苯基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定

义。

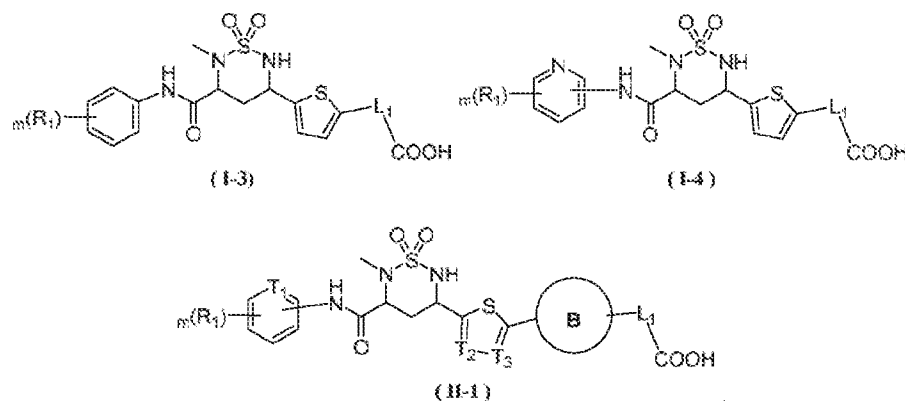
在本发明的一些方案中，上述环 B 选自不存在、苯基、咪唑基和吡啶基，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 B 选自不存在、、、、、和，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基，所述环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基，其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

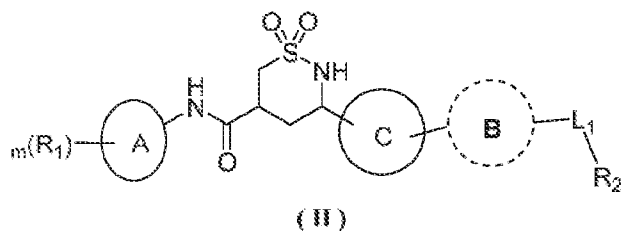


其中， R_1 、 L_1 、 m 和环 B 如本发明任意一项所定义；

T_1 选自 CH 和 N；

T_2 、 T_3 分别独立地选自 CH 和 N，且 T_2 、 T_3 不同时为 N。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

各 R_1 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

m 选自 0、1、2 和 3;

R_2 选自 H 和 $-COOH$;

L_1 选自 $-(CH_2)_n-$, 所述 $-(CH_2)_n-$ 任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

各 n 分别独立地选自 0、1、2、3、4、5 和 6;

环 A 选自苯基和吡啶基;

环 B 不存在, 即 L_1 直接与环 C 相连;

或者环 B 选自 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代;

环 C 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_b 取代;

各 R_a 、 R_b 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

所述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

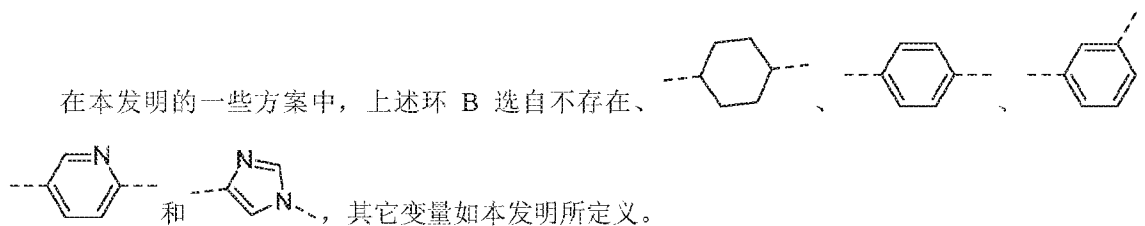
在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 和 OCF_3 , 其它变量如本发明所定义。

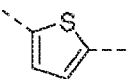
在本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自不存在、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 和 $-(CH_2)_3-$, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 、 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 和 OCH_3 , 所述 CH_3 和 OCH_3 任选被 1 个、2 个或 3 个 F 取代, 其它变量如本发明所定义。

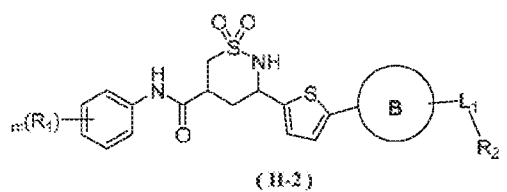
在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自不存在、环己基、苯基、咪唑基和吡啶基, 所述环己基、苯基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述环 C 选自噻吩基、咪唑基和吡啶基, 所述噻吩基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代, 其它变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 C 选自 , 其它变量如本发明所定义。

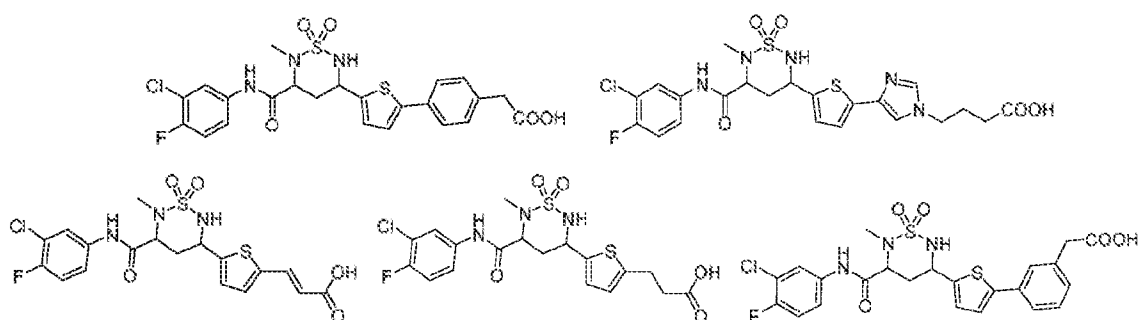
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

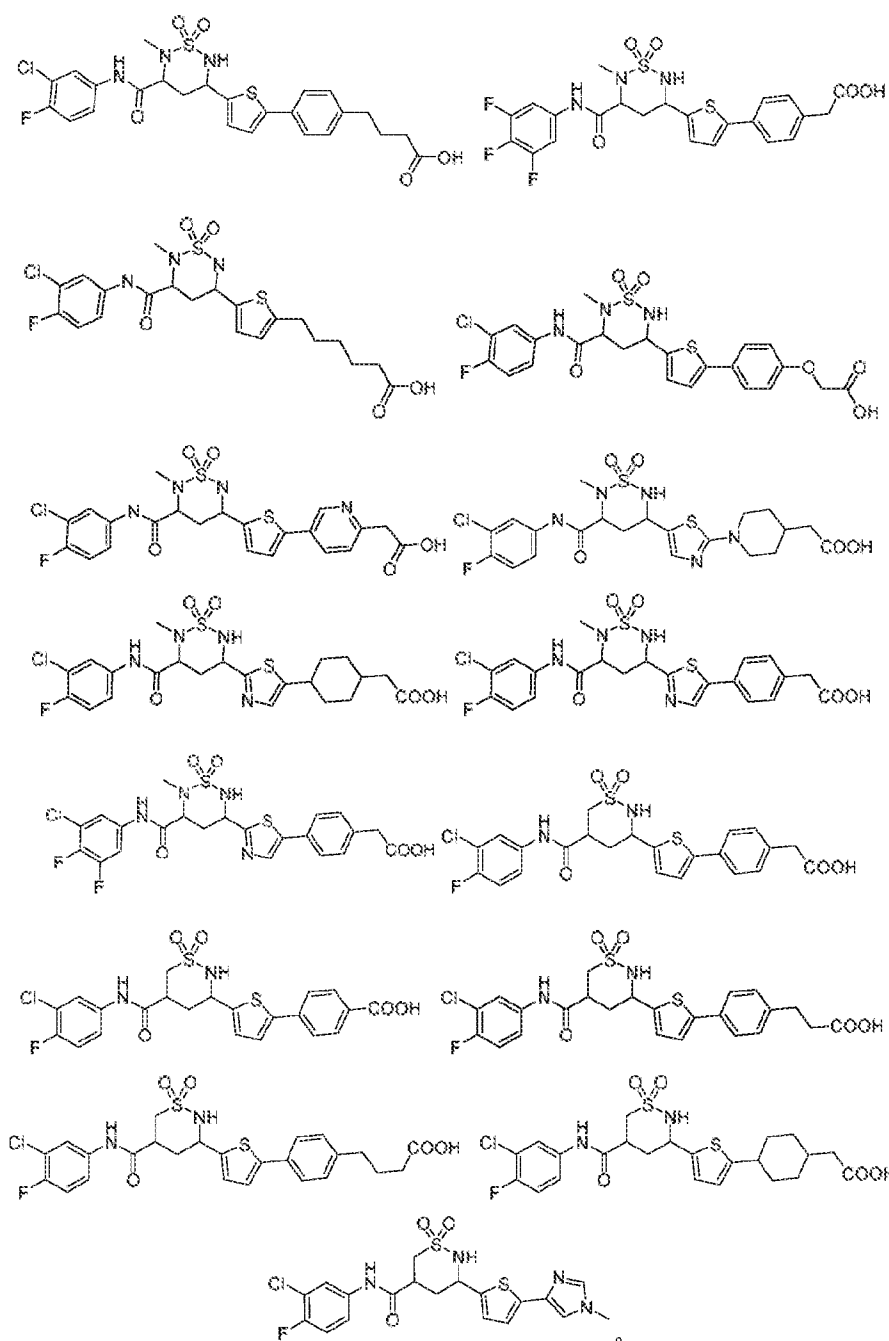


其中, R_1 、 R_2 、 L_1 、m 和环 B 如本发明任意一项所定义。

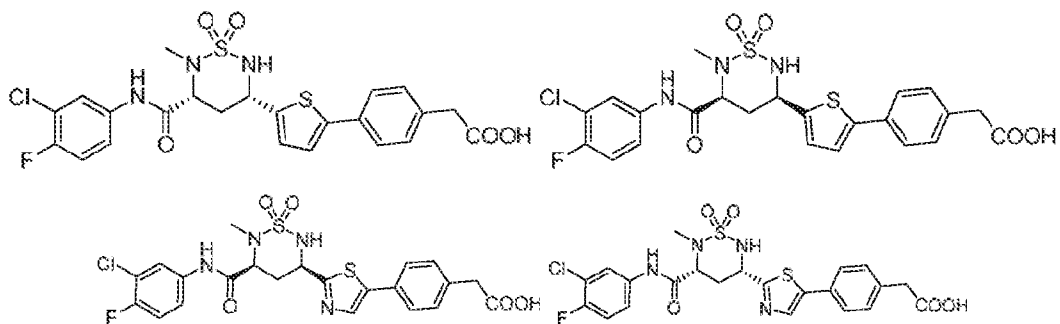
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

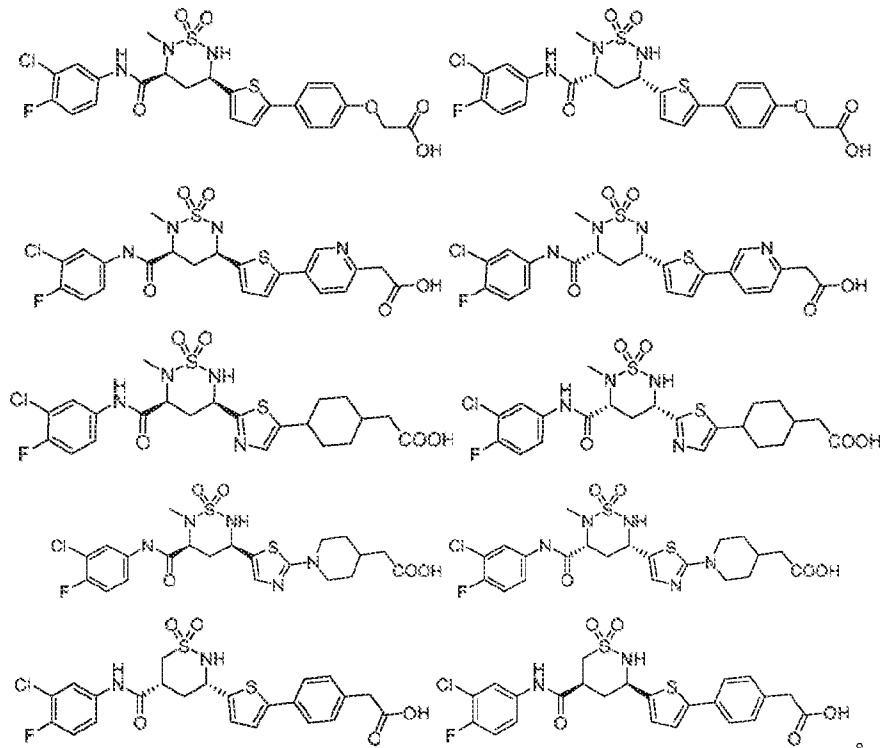
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:





本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





在本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐，在制备治疗核心蛋白调节剂相关疾病的药物上的应用。

技术效果

作为新类型的抗乙肝药物，本发明化合物对 HBV 的抑制作用显著，具有较理想的体外药代动力学实验结果和更好的肝血比分布。

定义和说明

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

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过

敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的 1 酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。

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

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

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

转而引起。

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

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

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

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

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

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，

当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

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

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

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

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

噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

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

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

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

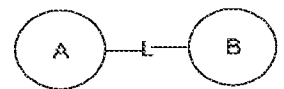
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

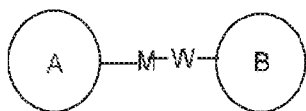
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

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

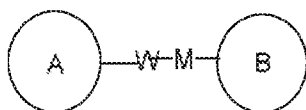
是 A。当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,



中连接基团 L 为-M-W-,此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定

的化合物的情况下才是被允许的。

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

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

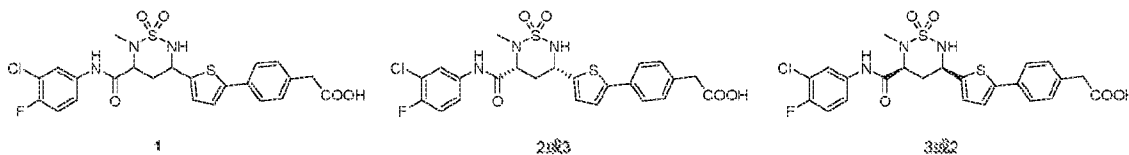
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: aq 代表水; eq 代表当量、等量; M 代表 mol/L; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; CBz 代表苄氧羰基,是一种胺的保护基团; Boc 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团; rt.代表室温; O/N 代表过夜; THF 代表四氢呋喃; Boc₂O 代表二叔丁基二碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; SOCl₂ 代表氯化亚砷; mp 代表熔点; IPA 代表异丙醇。

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

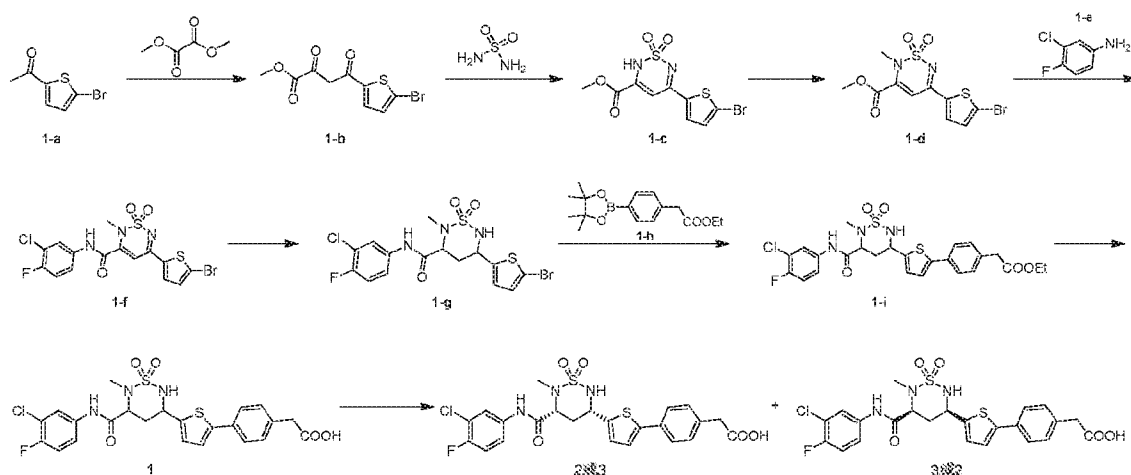
具体实施方式

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

实施例 1



合成路线



步骤1：化合物**1-b**的合成

在干燥的烧瓶中将化合物**1-a**(100 g, 487.63 mmol, 1 eq)溶于MeOH(1 L)，加入甲醇钠甲醇溶液(5 M, 195.05 mL, 2 eq)和草酸二甲酯(86.38 g, 731.45 mmol, 1.5 eq)，反应在70 °C搅拌16小时。反应液冷却后直接过滤，滤饼中加入1 L水，匀浆搅拌1小时后过滤。得到的滤饼加1 L甲基叔丁基醚，搅拌1小时后过滤，滤饼减压干燥得到化合物**1-b**，未做进一步处理，直接用于下一步。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 7.33, 7.10(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 6.11, 5.14(s, 1H), 3.66, 3.56(s, 3H).

步骤2：化合物**1-c**的合成

在干燥的烧瓶中加入化合物**1-b**(44 g, 151.14 mmol, 1 eq)，磺酰胺(23.24 g, 241.83 mmol, 1.6 eq)和盐酸/甲醇溶液(4 M, 440.00 mL, 11.64 eq)，反应在70 °C下搅拌16小时。反应液直接过滤得到粗品。粗品再加1 L甲醇匀浆2个小时后过滤，滤饼减压干燥得到化合物**1-c**。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 10.88(br s, 1H), 7.80(d, *J*=4Hz 1H), 7.32(d, *J*=4Hz 1H), 6.79(s, 1H), 3.85(s, 3H).

步骤3：化合物**1-d**的合成

氮气保护下，向三口瓶中加入钠氢(5.13 g, 128.13 mmol, 60% 纯度, 1.5 eq)和DMF(150 mL)，降温至0 °C，滴加化合物**1-c**(30 g, 85.42 mmol, 1 eq)的DMF(200 mL)溶液。滴加完毕，在0 °C下继续搅拌30分钟，然后滴加碘甲烷(36.37 g, 256.27 mmol, 15.95 mL, 3 eq)。滴加完毕，在50 °C下继续搅拌12小时。

反应液缓慢加到稀盐酸(500 mL, 0.5M)中, 析出大量黄色固体, 过滤, 滤饼用水(50 mL×2)洗涤。向滤饼中加入甲醇(100 mL), 搅拌1小时后过滤, 滤饼减压干燥得到化合物**1-d**。MS m/z (ESI): 364.9 $[M+1]^+$ 。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.17(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.67(s, 3H)。

步骤4: 化合物**1-f**的合成

氮气保护下, 在三口瓶中加入化合物**1-e**(9.57 g, 65.71 mmol, 3 *eq*)和二氯甲烷(80 mL)。在0 °C下, 滴加三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 32.86 mL, 3 *eq*)。滴加完毕, 在0 °C下搅拌30分钟, 然后在滴加化合物**1-d**(8 g, 21.90 mmol, 1 *eq*)的二氯甲烷(100 mL)溶液。混合物在25 °C下搅拌1小时。将反应液缓慢加到冷的1M稀盐酸(150 mL)中, 分液。水相用二氯甲烷(50 mL×2)萃取, 合并的有机相用稀盐酸(100 mL, 1M)和饱和食盐水(150 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。向残余物中加入甲醇(50 mL), 搅拌30分钟后过滤。滤饼减压干燥得到化合物**1-f**。MS m/z (ESI): 477.9 $[M+1]^+$ 。

¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.33(br s, 1H), 8.11(d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.98(dd, $J=2.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.61(m, 1H), 7.53 - 7.49(m, 2H), 7.19(s, 1H), 3.46(s, 3H)。

步骤5: 化合物**1-g**的合成

在圆底烧瓶中加入化合物**1-f**(5 g, 10.44 mmol, 1 *eq*)和乙醇(75 mL), 在0 °C下加入硼氢化钠(790.19 mg, 20.89 mmol, 2 *eq*)。混合物在25 °C下搅拌30分钟。将反应液减压浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯(150 mL), 缓慢加入稀盐酸(1M, 50 mL), 搅拌澄清后分液。有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。向残余物中加入甲醇(30 mL), 搅拌15分钟后过滤。滤饼用甲醇(10 mL×2)冲洗后减压干燥得到化合物**1-g**。MS m/z (ESI): 504.1 $[M+23]^+$ 。

¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 9.78(br s, 1H), 8.07(dd, $J=1.6, 6.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.62(m, 1H), 7.31(t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.08(dd, $J=3.5, 16.8$ Hz, 2H), 6.48(br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.00 - 4.83(m, 1H), 4.61(br dd, $J=4.1, 10.6$ Hz, 1H), 2.76(s, 3H), 2.32 - 2.24(m, 2H)。

步骤6: 化合物**1-i**的合成

氮气保护下, 向拇指瓶中加入化合物**1-g**(100.00 mg, 207.14 μ mol, 1 *eq*), **1-h**(72.12 mg, 248.56 μ mol,

1.2 eq), 1,4 -二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL), 然后加入碳酸钠(109.77 mg, 1.04 mmol, 5 eq)和 Pd(dppf)Cl₂(15.16 mg, 20.71 μmol, 0.1 eq), 氮气置换三次后, 混合物在90 °C下搅拌16小时。向反应液中加入水(15 mL)和乙酸乙酯(15 mL)稀释, 用1M稀盐酸调pH =1~2, 搅拌5分钟后过滤。滤液的水相用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过快速柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 100:0 ~ 70:30)分离得到化合物**1-i**。MS m/z(ESI): 566.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04(s, 1H), 7.81(br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.55(br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.40(br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.33(br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.15(m, 2H), 7.08(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.97(br s, 1H), 4.68(br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.48(br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.19(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 2.85(s, 3H), 2.47 - 2.38(m, 1H), 2.34 - 2.22(m, 1H), 1.29(br t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤7: 化合物**1**的合成

在拇指瓶中加入化合物**1-i**(30 mg, 53.00 μmol, 1.0 eq)和乙醇(1 mL), 然后加入氢氧化钠(10.60 mg, 264.99 μmol, 5 eq)的水(0.2 mL)溶液。混合物在25 °C下搅拌1小时。反应液用1M稀盐酸调pH=1~2, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物**1**。MS m/z(ESI): 537.7 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.64(s, 1H), 7.99(dd, *J*=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.74(br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.55(m, 3H), 7.45 - 7.35(m, 2H), 7.31(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.15(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 4.81(br s, 1H), 4.33(dd, *J*=2.4, 11.7 Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.36 - 2.12(m, 2H)。

步骤8: 化合物**2**和**3**的合成

化合物**1**(450mg, 836.41 μmol, 1eq)通过手性超临界色谱法(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm); 流动相: 0.1%NH₃·H₂O IPA; 流速: 80 mL/min)分离, 得到化合物P1(保留时间: 1.360分钟), 通过制备型高效液相色谱法(乙酸/乙腈)纯化得到化合物**2**; 得到化合物P2(保留时间: 2.028分钟), 再通过制备型高效液相色谱法(乙酸/乙腈)纯化得到化合物**3**。

化合物**2**:

MS m/z (ESI): 560.5 $[M+23]^+$.

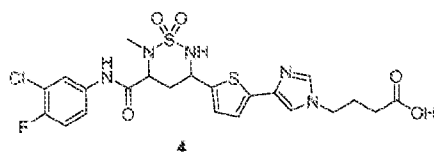
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.61(s, 1H), 7.99(dd, $J=2.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.70(m, 1H), 7.62 - 7.54(m, 3H), 7.46 - 7.37(m, 2H), 7.31(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.81(br d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.33(dd, $J=2.6, 11.7$ Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.33 - 2.09(m, 2H).

化合物3:

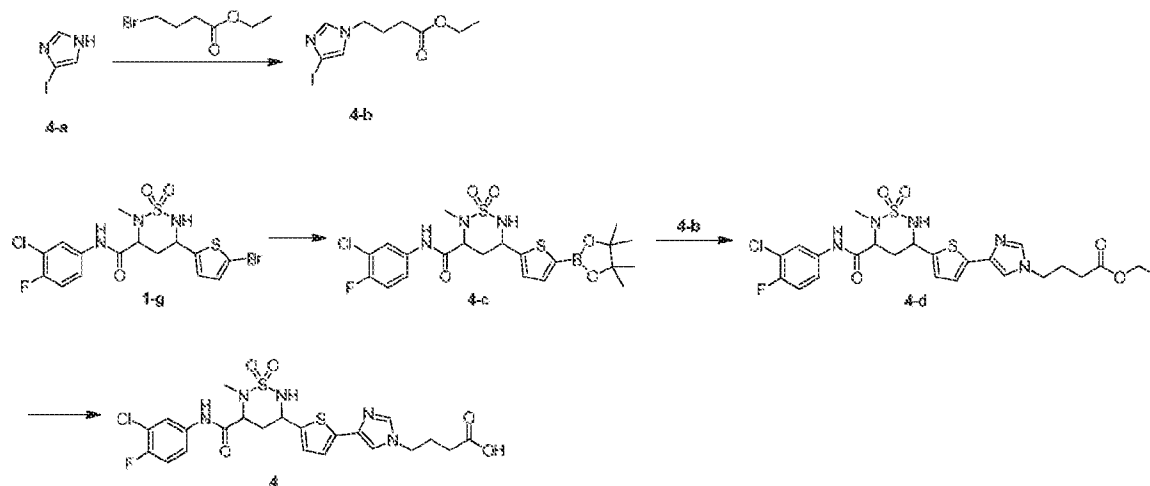
MS m/z (ESI): 560.1 $[M+23]^+$.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.62(s, 1H), 7.99(dd, $J=2.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.55(m, 3H), 7.45 - 7.37(m, 2H), 7.30(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.81(br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.33(dd, $J=2.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.35 - 2.12(m, 2H).

实施例 2



合成路线



步骤1: 化合物4-b的合成

氮气保护下, 将 NaH(494.87 mg, 12.37 mmol, 60% 纯度, 1.2 eq)加到 DMF(20 mL)中, 反应液降温

至 0 °C, 再缓慢加入 **4-a**(2 g, 10.31 mmol, 1 *eq*), 反应液在 0 °C 搅拌 0.5 小时后, 再加入 4-溴丁酸乙酯(2.21 g, 11.34 mmol, 1.63 mL, 1.1 *eq*)。反应液缓慢升温至 25 °C, 搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并的有机相依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经快速柱层析法(SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚=30%-100%)纯化得到化合物 **4-b**。

MS *m/z*(ESI): 308.9 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28(t, J=7.03 Hz, 3 H), 2.10(q, J=7.03 Hz, 2 H), 2.25 - 2.38(m, 2 H), 4.03(t, J=6.90 Hz, 2 H), 4.16(q, J=7.03 Hz, 2 H), 7.02(d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.38(d, J=0.75 Hz, 1 H)。

步骤2: 化合物**4-c**的合成

氮气保护下, 向圆底烧瓶中加入化合物 **1-g**(500 mg, 1.04 mmol, 1 *eq*), 双联频哪醇硼酸酯(657.49 mg, 2.59 mmol, 2.5 *eq*), 乙酸钾(508.21 mg, 5.18 mmol, 5 *eq*)和 1,4-二氧六环(10 mL), 氮气置换三次, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(42.29 mg, 51.78 μmol, 0.05 *eq*), 氮气置换三次后, 在 90 °C 下搅拌 12 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯(20 mL)冲洗。滤液减压浓缩得到粗品化合物 **4-c**。MS *m/z*(ESI): 552.0 [M+23]⁺。

步骤3: 化合物**4-d**的合成

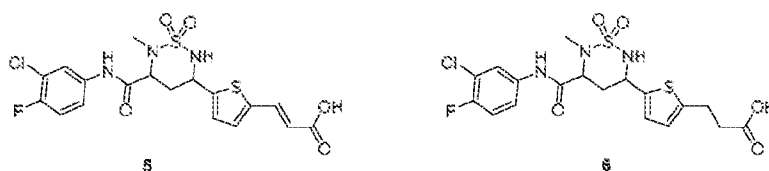
在氮气保护下, 将化合物 **4-c**(150 mg, 283.10 μmol, 1.0 *eq*), **4-b**(95.95 mg, 311.41 μmol, 1.1 *eq*), 碳酸钾(117.38 mg, 849.31 μmol, 3 *eq*)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(46.24 mg, 56.62 μmol, 0.2 *eq*)加到 1,4-二氧六环(8 mL)和 H₂O(2 mL)中, 反应液在 100 °C 搅拌 2 小时。向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品用快速柱层析法(甲醇:二氯甲烷=0~10%)纯化, 得到化合物 **4-d**, 直接用于下一步反应。MS *m/z*(ESI): 584.1 [M+1]⁺。

步骤4: 化合物**4**的合成

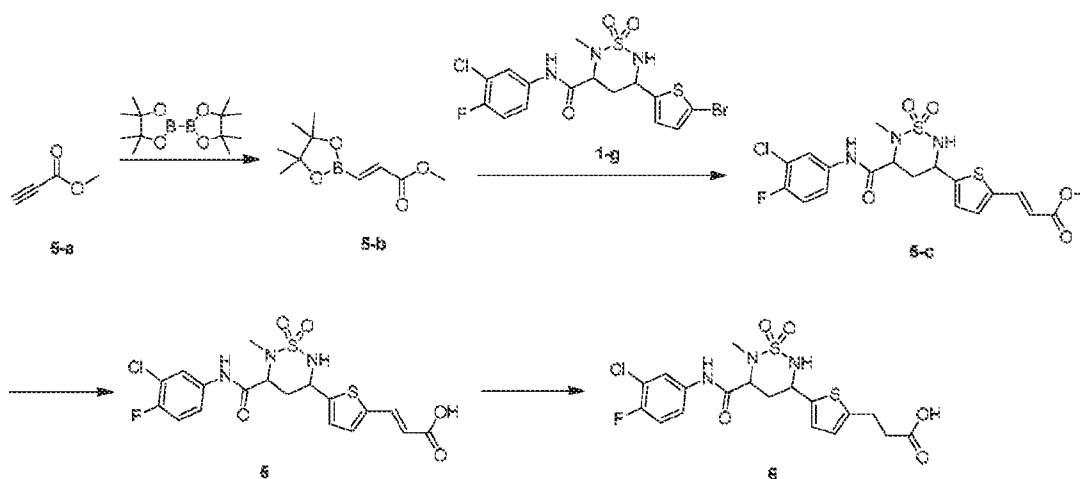
将化合物 **4-d**(150 mg, 256.81 μmol, 1 *eq*)和氢氧化钠(51.36 mg, 1.28 mmol, 5 *eq*)加入到甲醇(5 mL)和水(5 mL)中, 反应液在 25 °C 搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH = 3~4, 加入水(20 mL), 用乙

酸乙酯(30mL×2)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过制备型液相色谱法(乙酸/乙腈)纯化得到化合物 **4**。MS m/z (ESI): 556.2 $[M+1]^+$ 。
 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.59(s, 1H), 7.98(br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.73 - 7.63(m, 2H), 7.55(s, 2H), 7.41(br t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.11(br d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.04(br s, 1H), 4.76(br t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.30(br d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.99(br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 2.25 - 2.13(m, 4H), 2.00 - 1.92(m, 2H)。

实施例 3



合成路线



步骤1: 化合物**5-b**的合成

氮气保护下, 在三口瓶中加入氯化亚铜(35.33 mg, 356.83 μ mol, 8.53 μ L, 0.03 eq), 叔丁醇钠(114.31 mg, 1.19 mmol, 0.1 eq), Xantphos(206.47 mg, 356.83 μ mol, 0.03 eq)和四氢呋喃(30 mL), 在25 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟, 然后加入双联频哪醇硼酸酯(3.32 g, 13.08 mmol, 1.1 eq), 搅拌10分钟后, 加入化合物**5-a**(1 g, 11.89 mmol, 990.10 μ L, 1 eq)和MeOH(1.52 g, 47.58 mmol, 1.93 mL, 4 eq)。混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯(10 mL)洗涤。滤液减压浓缩, 得到化合物**5-b**, 直接用于下一步反应。
 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.83 - 6.73(m, 1H), 6.70 - 6.57(m, 1H), 3.77(s, 3H), 1.29(s, 12H)。

步骤2: 化合物**5-c**的合成

氮气保护下,在拇指瓶中加入化合物**1-g**(500 mg, 1.04 mmol, 1 *eq*), 化合物**5-b**(439.23 mg, 2.07 mmol, 2 *eq*), 碳酸钠(329.31 mg, 3.11 mmol, 3 *eq*), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL), 然后加入Pd(PPh₃)₄(59.84 mg, 51.78 μ mol, 0.05 *eq*)。氮气置换三次后,在80 °C下搅拌16小时。将反应液减压浓缩。残余物通过快速柱层析法(石油醚:乙酸乙酯= 100:0 至 70:30)分离得到化合物**5-c**。MS *m/z*(ESI): 487.9 [M+1]⁺。

步骤3: 化合物**5**的合成

向三口瓶中加入化合物 **5-c**(400 mg, 819.75 μ mol, 1 *eq*)和甲醇(10 mL), 然后 0 °C下加入氢氧化钠(163.95 mg, 4.10 mmol, 5 *eq*)的水(2 mL)溶液。混合物在 25 °C下搅拌 12 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH=1~2, 加入 10 mL 水, 析出大量白色固体, 过滤。滤饼通过制备型高效液相色谱法(乙酸/乙腈)分离得到化合物 **5**。MS *m/z*(ESI): 474.3 [M+1]⁺。

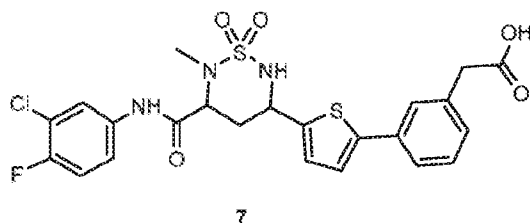
¹H NMR(400MHz, CD₃COCD₃) δ ppm 9.81(s, 1H), 8.08(dd, *J*=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.78(d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.65(m, 1H), 7.39(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.32(t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.53(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.23(d, *J*=15.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.90(m, 1H), 4.64(dd, *J*=4.1, 10.7 Hz, 1H), 2.77(s, 3H), 2.37 - 2.25(m, 2H)。

步骤4: 化合物**6**的合成

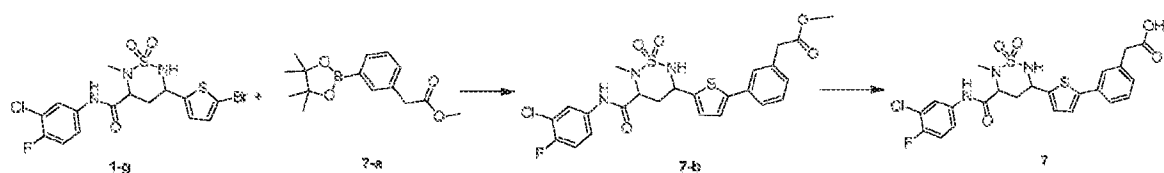
氮气保护下,向氢化瓶中加入化合物**5**(80 mg, 168.80 μ mol, 1 *eq*)和四氢呋喃(10 mL), 然后加入 Pd/C(10 mg, 168.80 μ mol, 10% 纯度, 1 *eq*), 氢气置换三次后,在25 °C, H₂(50 psi)下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃(10 mL $\times$ 3)冲洗。合并的有机相减压浓缩。向残余物中加入 甲醇(5 mL), 搅拌1小时后过滤, 滤饼用 甲醇(5 mL)冲洗后, 减压干燥得到化合物**6**。MS *m/z*(ESI): 476.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80(br s, 1H), 8.00(dd, *J*=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.67(br s, 1H), 7.59(td, *J*=4.3, 7.2 Hz, 1H), 7.40(t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.72(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.68(br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.25(br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.95(br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.31(br t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.05(m, 2H)。

实施例 4



合成路线



步骤1: 化合物7-b的合成

将化合物 **1-g** (100 mg, 207.14 μmol , 1 *eq*) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL), 加入 **7-a** (57.20 mg, 207.14 μmol , 1 *eq*) 和磷酸钾 (2 M, 310.70 μL , 3 *eq*), 体系用氮气置换三次, 在氮气保护下加入四三苯基磷铯 (14.36 mg, 12.43 μmol , 0.06 *eq*), 体系用氮气置换三次。反应液在 90 °C 下搅拌 13 小时。反应液冷却至室温, 过滤。滤液浓缩除去溶剂后加入乙酸乙酯 (50 mL), 用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤后浓缩。粗品通过快速柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 2/1) 纯化得到化合物 **7-b**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=2.6, 6.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.33 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.22 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.92 (ddd, $J=3.3, 7.3, 11.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=3.1, 11.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H)。

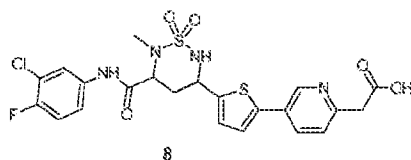
步骤2: 化合物7的合成

化合物 **7-b** (88 mg, 159.41 μmol , 1 *eq*) 溶于甲醇 (14 mL), 加入氢氧化钠 (31.88 mg, 797.05 μmol , 5 *eq*) 溶于水 (14 mL) 的溶液, 反应液在 25 °C 下搅拌 13 小时。反应液浓缩除去甲醇, 用 1M 稀盐酸调节 pH 至 2-3, 有固体析出, 过滤, 滤饼用水 (8 mL $\times$ 5) 洗涤后, 减压干燥得到化合物 **7**。MS m/z (ESI): 427.9 [M-109]。

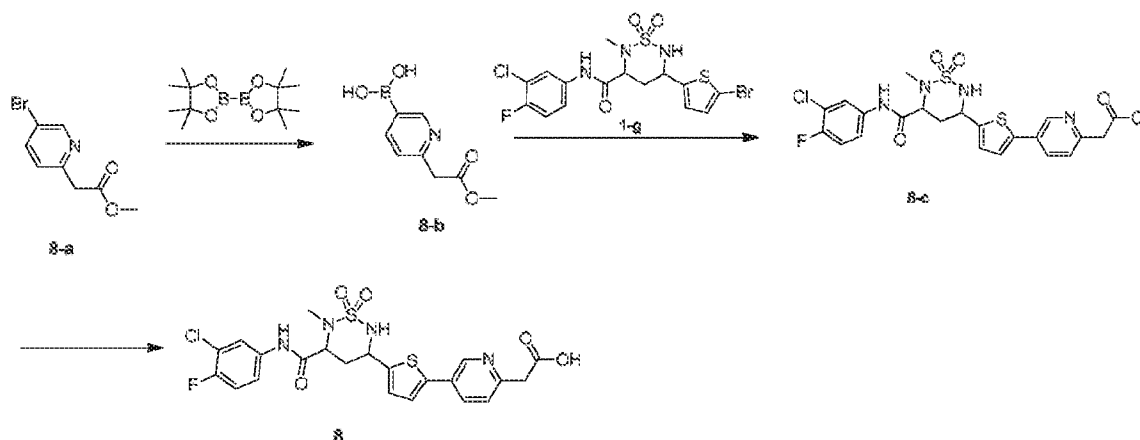
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.61 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=2.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.76 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.81 (br t, $J=9.2$ Hz, 1H),

4.32(dd, J=2.6, 11.7 Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.33 - 2.10(m, 2H).

实施例 5



合成路线



步骤1：化合物**8-b**的合成

将化合物 **8-a**(500 mg, 2.17 mmol, 1 *eq*)，双联频哪醇硼酸酯(827.85 mg, 3.26 mmol, 1.5 *eq*)，乙酸钾(639.88 mg, 6.52 mmol, 3 *eq*)和 Pd(dppf)Cl₂(79.51 mg, 108.67 μmol, 0.05 *eq*)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)，氮气置换三次。反应液在 90 °C 下搅拌 14 小时。反应液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯(15 mL×2)洗涤，滤液合并浓缩。得到化合物 **8-b**，直接用于下一步反应。

MS *m/z*(ESI): 196.0 [M+1]⁺.

步骤2：化合物**8-c**的合成

将化合物 **8-b**(50 mg, 103.57 μmol, 1 *eq*)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)，加入化合物 **1-g**(71.75 mg, 367.99 μmol, 3.55 *eq*)和磷酸钾水溶液(2 M, 155.35 μL, 3 *eq*)，氮气置换三次，加入四三苯基膦钯(7.18 mg, 6.21 μmol, 0.06 *eq*)。反应液在 90 °C 下搅拌 13 小时。反应液冷却至室温，过滤。滤液浓缩除去溶剂后加入乙酸乙酯(50 mL)，用饱和食盐水(30 mL×3)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品用快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化得到化合物 **8-c**。

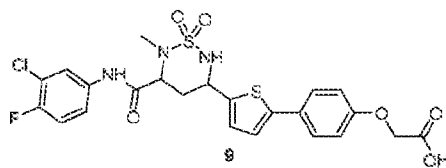
^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.59(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.04 - 7.95(m, 2H), 7.77(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.37(m, 2H), 7.20(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.83(br t, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.33(br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.63(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.34 - 2.10(m, 2H).

步骤3: 化合物8的合成

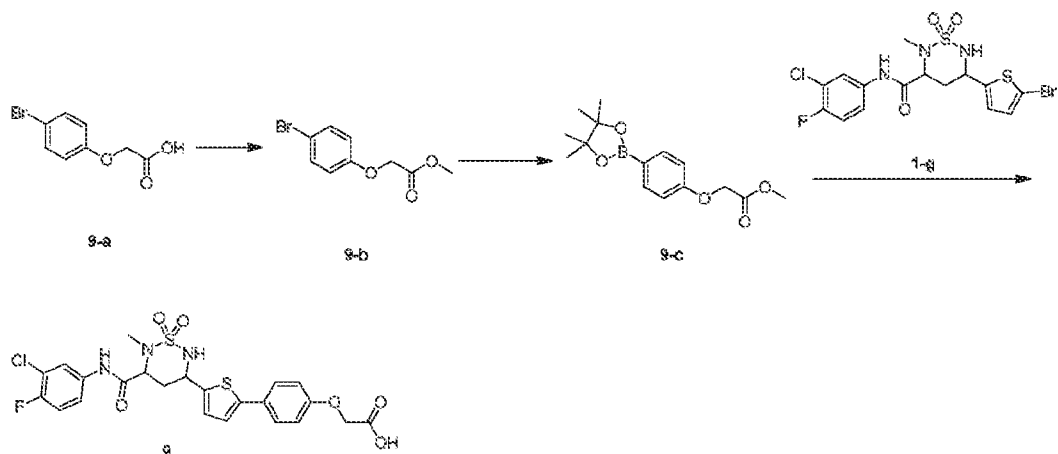
化合物 8-c(20 mg, 36.16 μmol , 1 *eq*)溶于甲醇(4 mL), 加入氢氧化钠(7.23 mg, 180.82 μmol , 5 *eq*)的水(4 mL)溶液, 反应液在 25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 13 小时。将反应液浓缩除去甲醇, 用 1M 稀盐酸调节 pH 至 4-5, 过滤, 得到化合物 8。MS m/z (ESI): 539.1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.72(s, 1H), 8.73(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.01 - 7.89(m, 2H), 7.79(br s, 1H), 7.61 - 7.53(m, 1H), 7.47(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35(m, 2H), 7.18(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.82(br d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.62(s, 3H), 2.35 - 2.11(m, 2H).

实施例 6



合成路线



步骤1: 化合物9-b的合成

将化合物 9-a(4.9 g, 21.21 mmol, 1 *eq*)溶于甲醇(100 mL)中, 加入浓硫酸(416.01 mg, 4.24 mmol,

226.09 μL , 0.2 *eq*)。该反应液在 80 °C 搅拌 2 小时。将反应液直接减压浓缩, 加入二氯甲烷(100 mL)溶解, 然后用水(100 mL $\times$ 1)洗涤, 再用 1M 碳酸钠水溶液(100 mL $\times$ 1)和饱和食盐水(100 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品用快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)纯化得到化合物 **9-b**。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.45 - 7.39(m, 2H), 6.85 - 6.78(m, 2H), 4.63(s, 2H), 3.83(s, 3H)。

步骤2: 化合物**9-c**的合成

将化合物 **9-b**(2 g, 8.16 mmol, 1 *eq*)溶于 1,4 -二氧六环(30 mL)中, 加入双联频那醇硼酸酯(2.28 g, 8.98 mmol, 1.1 *eq*)和碳酸钾(1.69 g, 12.24 mmol, 1.5 *eq*), 氮气置换三次, 然后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59.71 mg, 81.61 μmol , 0.01 *eq*), 在 90 °C 下搅拌 12 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 用饱和氯化钠水溶液(30 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品用快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)分离得到化合物 **9-c**。

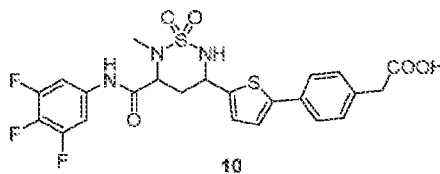
^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.92(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 3.83(s, 3H), 1.35(s, 12H)。

步骤3: 化合物**9**的合成

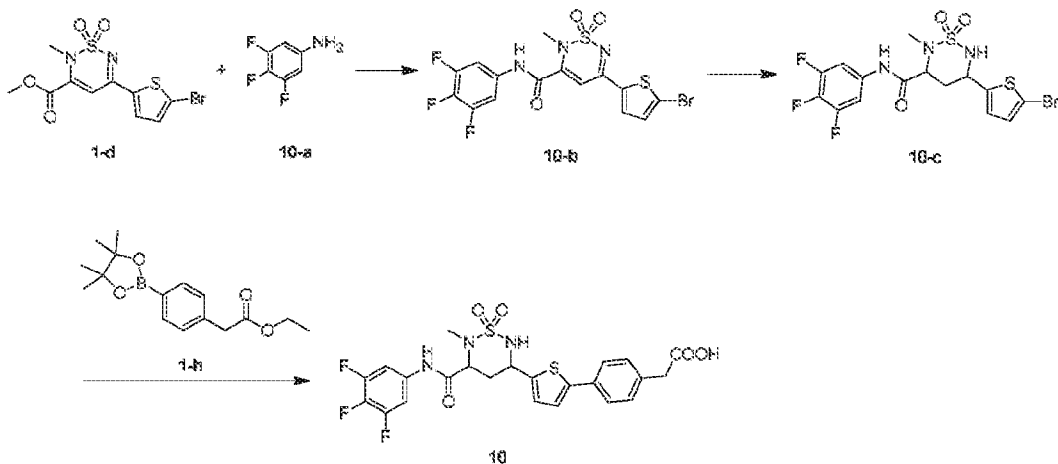
将化合物 **1-g**(780 mg, 1.62 mmol, 1 *eq*)溶于 1,4 -二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中, 在 20 °C 下加入化合物 **9-c**(471.99 mg, 1.62 mmol, 1 *eq*)和碳酸钠(256.86 mg, 2.42 mmol, 1.5 *eq*), 氮气置换三次, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.67 mg, 16.16 μmol , 0.01 *eq*)。在 90 °C 下搅拌 12 小时。反应液用 1M 盐酸水溶液调 pH = 3~4, 然后用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(20 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过制备型高效液相色谱法(乙酸/乙腈)分离得到化合物 **9**。MS m/z (ESI): 444.0 [M-109]。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92(dd, $J=2.6, 6.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54(m, 3H), 7.27 - 7.21(m, 1H), 7.20 - 7.16(m, 1H), 7.09(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.98(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.07(br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 4.48 - 4.36(m, 1H), 2.80 - 2.70(m, 3H), 2.41 - 2.23(m, 2H)。

实施例 7



合成路线



步骤1: 化合物**10-b**的合成

在三口瓶内加入 **10-a**(3.02 g, 3 eq)和二氯甲烷(45 mL), 反应液冷却至 0 °C, 滴加三甲基铝(2 M, 3 eq), 搅拌 30 分钟, 然后加入 **1-d**(2.5 g, 1 eq), 反应液在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 然后将反应液缓慢倒入冰水(50 mL)中, 然后搅拌 5 分钟, 然后用 1 M 的盐酸水溶液调节 pH=3~4, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入甲醇(50 mL)搅拌, 过滤, 滤饼减压浓缩干燥得到化合物 **10-b**。MS m/z(ESI): 479.8 [M+1]⁺;

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.47(s, 1H), 8.10(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.61(dd, J=6.4, 9.6 Hz, 2H), 7.51(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 3.48 - 3.38(m, 3H)。

步骤2: 化合物**10-c**的合成

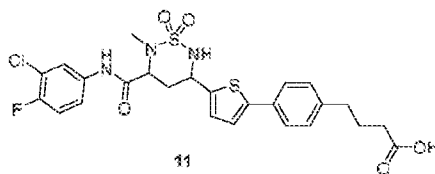
在茄形瓶内加入 **10-b**(2.2 g)和乙醇(50 mL), 然后将反应液冷却至 0 °C 下加入硼氢化钠(348.86 mg, 2.0 eq), 反应液在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 然后将反应液减压浓缩至残余物, 残余物加入 MeOH(30 mL)和水(20 mL)搅拌, 用 1 M 的盐酸水溶液调节 pH 至 3~4, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用甲醇(20 mL)洗涤, 滤饼减压浓缩干燥得到化合物 **10-c**。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.62(s, 1H), 7.62(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J=6.4, 10.0$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.6 - 4.60 (m, 1H), 4.23(dd, $J=2.5, 11.8$ Hz, 1H), 2.42 - 2.38(m, 3H), 2.14 - 2.05(m, 1H), 2.02 - 1.90(m, 1H).

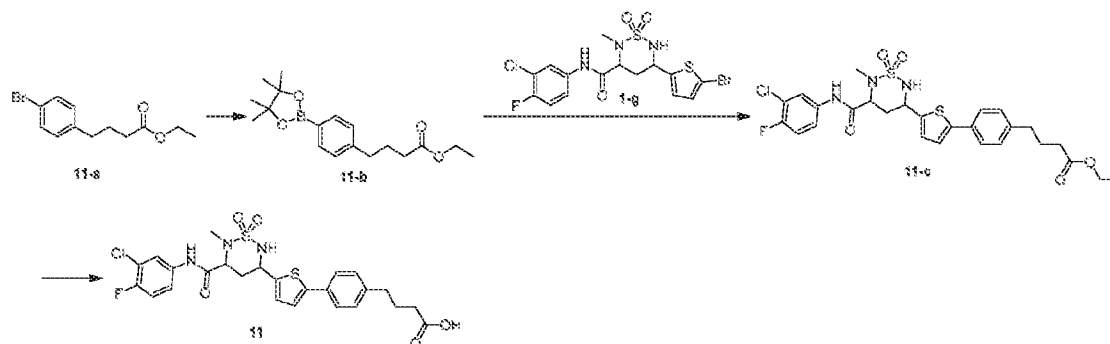
步骤3: 化合物10的合成

在茄形瓶内加入化合物 **10-c**(0.5 g, 1.03 mmol, 1 *eq*), **1-h**(300.00 mg, 1 *eq*), 磷酸钾(650 mg, 2.97 *eq*), 1,4-二氧六环(15 mL)和水(3 mL), 反应液置换氮气, 然后将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43 mg, 0.03 *eq*)加入反应液内, 反应液升温至 90 °C 搅拌 1 小时。待反应液降至 20 °C, 加入乙醇(4 mL)和氢氧化钠(200 mg, 4.89 *eq*)的水(1 mL)溶液。反应液在 20 °C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(10 mL), 水相用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。向残余物中加入甲醇(10 mL)和水(5 mL), 搅拌 20 分钟, 过滤, 得到化合物 **10**。MS m/z (ESI): 540.1 $[\text{M}+1]^+$;
 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.86(s, 1H), 6.86(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.77 - 6.67(m, 4H), 6.50(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.42(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.26(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.97 - 3.88(m, 1H), 3.52 - 3.45(m, 1H), 2.71(s, 2H), 1.74(s, 3H), 1.41 - 1.34(m, 1H), 1.32 - 1.20(m, 1H).

实施例 8



合成路线



步骤1: 化合物11-b的合成

将化合物 11-a(2 g, 7.38 mmol, 1 eq)溶于 1,4-二氧六环(30 mL), 加入联硼酸频那醇酯(2.06 g, 8.11 mmol, 1.1 eq)和碳酸钾(1.53 g, 11.06 mmol, 1.5 eq), 氮气置换三次, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂(53.97 mg, 73.76 μmol, 0.01 eq), 再用氮气置换三次, 在 90 °C搅拌 12 小时。反应液直接减压浓缩, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 然后用饱和氯化钠水溶液(30 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过快速柱层析纯化(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)得到化合物 11-b。MS m/z(ESI): 319.1 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 7.76(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.22(d, J=7.8 Hz, 2H), 4.14(q, J=7.0 Hz, 2H), 2.69(t, J=7.7 Hz, 2H), 2.33(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.97(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.36(s, 12H), 1.29 - 1.25(m, 3H)。

步骤2: 化合物11-c的合成

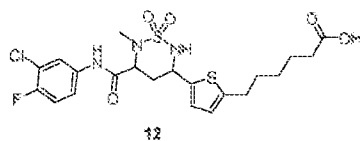
将化合物 1-g(200 mg, 414.27 μmol, 1 eq)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中, 加入化合物 11-b(131.83 mg, 414.27 μmol, 1 eq)和碳酸钠(65.86 mg, 621.41 μmol, 1.5 eq), 氮气置换三次, 然后加入 Pd(PPh₃)₄(4.79 mg, 4.14 μmol, 0.01 eq)。再用氮气置换三次。该反应液在 90 °C搅拌 12 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(20 mL)稀释, 然后用饱和氯化钠水溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)纯化得到化合物 11-c。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 11.96(br s, 4H), 10.59(s, 1H), 7.99(dd, J=2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.73(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.52(m, 3H), 7.41(t, J=9.2 Hz, 1H), 7.36(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.24(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.14(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.81(br t, J=9.7 Hz, 1H), 4.33(dd, J=2.6, 11.7 Hz, 1H), 4.04(quin, J=7.1 Hz, 3H), 2.68 - 2.56(m, 6H), 2.34 - 2.13(m, 5H), 1.92(s, 10H), 1.87 - 1.78(m, 3H), 1.18(t, J=7.0 Hz, 6H)。

步骤3: 化合物11的合成

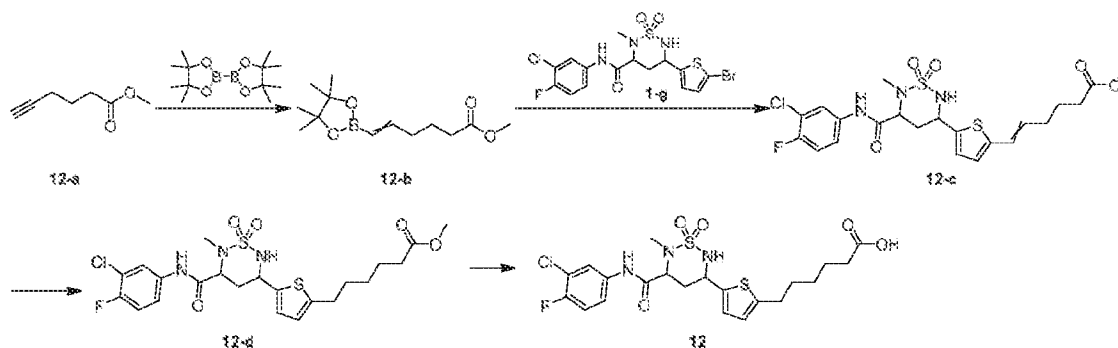
将化合物 11-c(200 mg, 336.63 μmol, 1 eq)溶于甲醇(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 然后加入氢氧化钠(80.79 mg, 2.02 mmol, 6 eq)。该反应混合液在 50 °C搅拌 12 小时。反应用 2M 盐酸调 pH = 3-4, 直接减压浓缩。粗品经高效液相色谱法(乙酸/乙腈)分离得到化合物 11。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92(dd, $J=2.5, 6.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.52(m, 3H), 7.29 - 7.20(m, 4H), 7.11(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.96 - 4.92(m, 1H), 4.46 - 4.38(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.69(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.33(q, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.01 - 1.88(m, 2H).

实施例 9



合成路线



步骤1: 化合物**12-b**的合成

氮气保护下, 在三口瓶中加入氯化亚铜(4.71 mg, 47.56 μmol , 1.14 μL , 0.03 *eq*), 叔丁醇钠(15.24 mg, 158.54 μmol , 0.1 *eq*), Xantphos(27.52 mg, 47.56 μmol , 0.03 *eq*)和四氢呋喃(4 mL), 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟, 然后加入双联频哪醇硼酸酯(442.85 mg, 1.74 mmol, 1.1 *eq*), 搅拌 10 分钟后, 加入 **12-a**(200 mg, 1.59 mmol, 1 *eq*)和甲醇(203.19 mg, 6.34 mmol, 256.62 μL , 4 *eq*)。混合物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯(6 mL $\times$ 3)洗涤, 滤液合并浓缩得到化合物 **12-b**。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.65 - 6.51(m, 1H), 5.48 - 5.42(m, 1H), 3.68(s, 3H), 2.46(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.22 - 2.15(m, 2H), 1.76(quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.22(s, 12H)。

步骤2: 化合物**12-c**的合成

将化合物 **1-g**(300 mg, 621.41 μmol , 1 *eq*)溶于 1,4-二氧六环(12 mL), 往其中加入 **12-b**(394.79 mg, 1.55 mmol, 2.5 *eq*)和磷酸钾水溶液(2 M, 932.11 μL , 3 *eq*), 体系用氮气置换三次, 在氮气保护下加入四三苯基磷钯(43.08 mg, 37.28 μmol , 0.06 *eq*), 体系用氮气置换三次。反应液在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 小时。反

应液冷却至室温，过滤。滤液减压浓缩，加入乙酸乙酯(50 mL)，用饱和食盐水(30 mL×3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1，在乙酸乙酯中加入 0.1%体积的乙酸)纯化得到化合物 **12-c**。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 8.16(s, 1H), 7.84 - 7.76(m, 1H), 7.43 - 7.35(m, 1H), 7.14(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.73(m, 2H), 6.50 - 5.96(m, 1H), 4.94 - 4.83(m, 1H), 4.65 - 4.51(m, 2H), 3.74 - 3.64(m, 3H), 2.81(s, 3H), 2.54 - 2.32(m, 4H), 2.28 - 2.15(m, 2H), 1.97 - 1.77(m, 2H)。

步骤3: 化合物**12-d**的合成

化合物 **12-c**(110 mg, 207.53 μmol, 1 eq)溶于甲醇(45 mL)，在氩气保护下往其中加入湿 Pd(OH)₂(100 mg, 20% 纯度)，体系用氩气置换三次，再用氢气置换三次，反应液在 30 °C下，H₂(20 psi)中搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤，滤饼用甲醇(25 mL×3)洗涤，滤液合并浓缩。粗品用快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1，在乙酸乙酯中加入 0.1%体积的乙酸)纯化得到化合物 **12-d**。

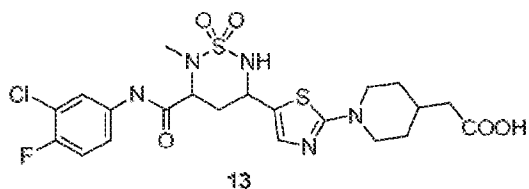
¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 8.18(s, 1H), 7.81(dd, J=2.6, 6.4 Hz, 1H), 7.39(td, J=3.3, 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10(m, 1H), 6.89(d, J=3.3 Hz, 1H), 6.70 - 6.63(m, 1H), 4.95 - 4.84(m, 1H), 4.63 - 4.54(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.84 - 2.72(m, 5H), 2.40 - 2.16(m, 4H), 1.73 - 1.66(m, 2H), 1.44 - 1.24(m, 4H)。

步骤4: 化合物**12**的合成

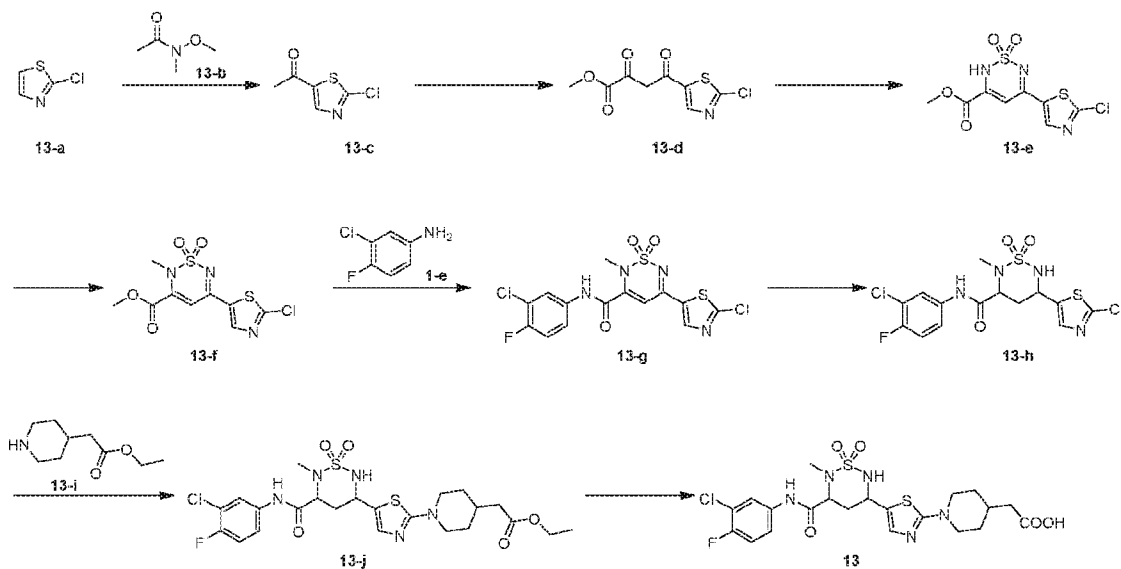
化合物 **12-d**(50 mg, 93.98 μmol, 1 eq)溶于甲醇(8 mL)，加入氢氧化钠(18.80 mg, 469.88 μmol, 5 eq)的水(8 mL)溶液，反应液在 25 °C下搅拌 6 小时。反应液浓缩除去甲醇，用 1M 稀盐酸调节 pH 至 3~4，过滤，滤饼用水(3 mL×3)洗涤后，减压干燥得到粗品，粗品经制备型高效液相色谱法(乙酸/乙腈)纯化得到化合物 **12**。MS m/z(ESI): 518.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm 10.56(s, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.51(m, 2H), 7.44 - 7.36(m, 1H), 6.92(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.70(m, 1H), 4.70(br d, J=11.0 Hz, 1H), 4.27(dd, J=3.1, 11.4 Hz, 1H), 2.74(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.22 - 2.05(m, 4H), 1.64 - 1.46(m, 4H), 1.36 - 1.22(m, 2H)。

实施例 10



合成路线:



步骤1: 化合物**13-c**的合成

氮气保护下将正丁基锂(2.5 M, 80.28 mL, 1.2 eq)加到四氢呋喃(240 mL)中, 反应液降温至-78 °C, 再缓慢滴加化合物 **13-a**(20 g, 167.26 mmol, 1 eq)的四氢呋喃(80 mL)溶液。在-78 °C搅拌 0.5 hr 后, 滴加化合物 **13-b**(20.70 g, 200.72 mmol, 21.34 mL, 1.2 eq)的四氢呋喃(80 mL)溶液。反应液缓慢升温至 25°C, 继续搅拌 1 小时。向反应液中滴加水(100 mL), 减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 然后加入饱和氯化铵水溶液(200 mL), 用乙酸乙酯(600 mL×2)萃取, 合并的有机相依次用水(200 mL)和饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化, 得到化合物 **13-c**。MS m/z (ESI): 161.8 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.58 - 8.48(m, 1H), 2.57(s, 3H)。

步骤2: 化合物**13-d**的合成

氮气保护下, 将 LiHMDS(1 M, 168.13 mL, 1.3 eq)加入到四氢呋喃(210 mL)中, 反应液降温至-78 °C,

再滴加化合物 **13-c**(20.9 g, 129.33 mmol, 1 *eq*)的四氢呋喃(80 mL)溶液。反应液在-78 °C 搅拌 0.5 小时后,滴加草酸二甲酯(22.91 g, 193.99 mmol, 1.5 *eq*)的四氢呋喃(80 mL)溶液。反应液缓慢升温至 25 °C,继续搅拌 1 小时。向反应液中缓慢加入水(100 mL),然后减压浓缩除去大部分四氢呋喃,再加入水(200 mL),搅拌 1 小时后过滤。向滤饼中加入乙酸乙酯(200 mL),搅拌 1 小时后过滤,收集滤饼,减压干燥。得到化合物 **13-d**。MS *m/z*(ESI): 247.7 [*M*+1].

步骤3: 化合物**13-e**的合成

将化合物 **13-d**(10 g, 4.028 mmol, 1 *eq*)和磺酰胺(4.66 g, 48.46 mmol, 1.2 *eq*)加到盐酸/甲醇(4 M, 100.00 mL, 9.91 *eq*)中,反应液在 60 °C搅拌 0.5 小时。将反应液在 25 °C左右过滤,滤饼用甲醇(100 mL)洗涤,滤液减压浓缩。向反应液中加入水(200 mL),用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。合并的有机相依次用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(二氯甲烷/甲醇=1/0 至 1/10)纯化得到化合物 **13-e**。MS *m/z*(ESI): 307.5 [*M*+1]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.32 - 8.28(m, 1H), 6.54(s, 1H), 3.78(s, 3H).

步骤4: 化合物**13-f**的合成

氮气保护下,将化合物 **13-e**(1.45 g, 4.71 mmol, 1 *eq*)加到 DMF(15 mL)中,反应液降温至 0 °C,分批加入 NaH(282.68 mg, 7.07 mmol, 60%含量, 1.5 *eq*)。反应液在 0 °C搅拌 0.5 小时后,滴加碘甲烷(3.34 g, 23.56 mmol, 1.47 mL, 5 *eq*)。反应液升温至 50 °C搅拌 1 小时。将反应液缓慢加到饱和氯化铵水溶液(50 mL)中淬灭,用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并的有机相依次用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化,得到化合物 **13-f**。MS *m/z*(ESI): 321.6 [*M*+1]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.87 - 8.83(m, 1H), 7.40(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.55(s, 3H).

步骤5: 化合物**13-g**的合成

氮气保护下,将化合物 **1-e**(135.32 mg, 929.67 μmol, 1.3 *eq*)加到二氯甲烷(2 mL)中,反应液降温至 0 °C,滴加三甲基铝(2 M, 464.84 μL, 1.3 *eq*)。反应液在 0 °C搅拌 0.5 小时,再滴加 **13-f**(130 mg, 715.13 μmol, 1 *eq*)的二氯甲烷(2 mL)溶液。反应液升温至 25 °C搅拌 30 分钟。向反应液中缓慢滴加水(50 mL),

用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并的有机相依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化得到化合物 **13-g**。MS m/z (ESI): 434.9 [M+1].

步骤6: 化合物**13-h**的合成

将化合物 **13-g**(350 mg, 804.08 μmol , 1 eq)加到乙醇(2 mL)中，然后分批加入硼氢化钠(45.63 mg, 1.21 mmol, 1.5 eq)。反应液在 25 °C 搅拌 0.5 小时。向反应液中缓慢滴加 1 mL 醋酸和水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化得到化合物 **13-h**。MS m/z (ESI): 438.9 [M+1]⁺.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.61(s, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.86(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.75(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.56(ddd, J=2.5, 4.3, 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.36(m, 1H), 4.96 - 4.83(m, 1H), 4.30(dd, J=2.8, 11.8 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.32 - 2.22(m, 1H), 2.20 - 2.08(m, 1H)。

步骤7: 化合物**13-j**的合成

氮气保护下，将化合物 **13-h**(70.0 mg, 157.07 μmol , 1 eq)，**13-i**(27.24 mg, 159.11 μmol , 1 eq)，碳酸钾(65.96 mg, 477.34 μmol , 3 eq)，碘化亚铜(60.60 mg, 318.23 μmol , 2 eq)和 L-脯氨酸(36.63 mg, 318.23 μmol , 2 eq)加到二甲基亚砜(2 mL)中。反应液在 110 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水(30 mL)和饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1)纯化得到化合物 **13-j**。MS m/z (ESI): 574.1 [M+1]⁺.

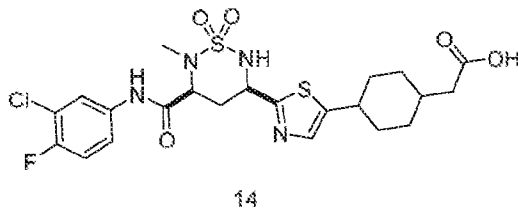
步骤8: 化合物**13**的合成

将化合物 **13-j**(30.05 mg, 52.35 μmol , 1 eq)和一水合氢氧化锂(21.97 mg, 523.47 μmol , 10 eq)加到甲醇(1 mL)和水(1 mL)中，反应液在 25 °C 搅拌 30 分钟。反应液用 4M 盐酸将 pH 调至 3~4，加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合并的有机相依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品通过制备型高效液相色谱法(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18

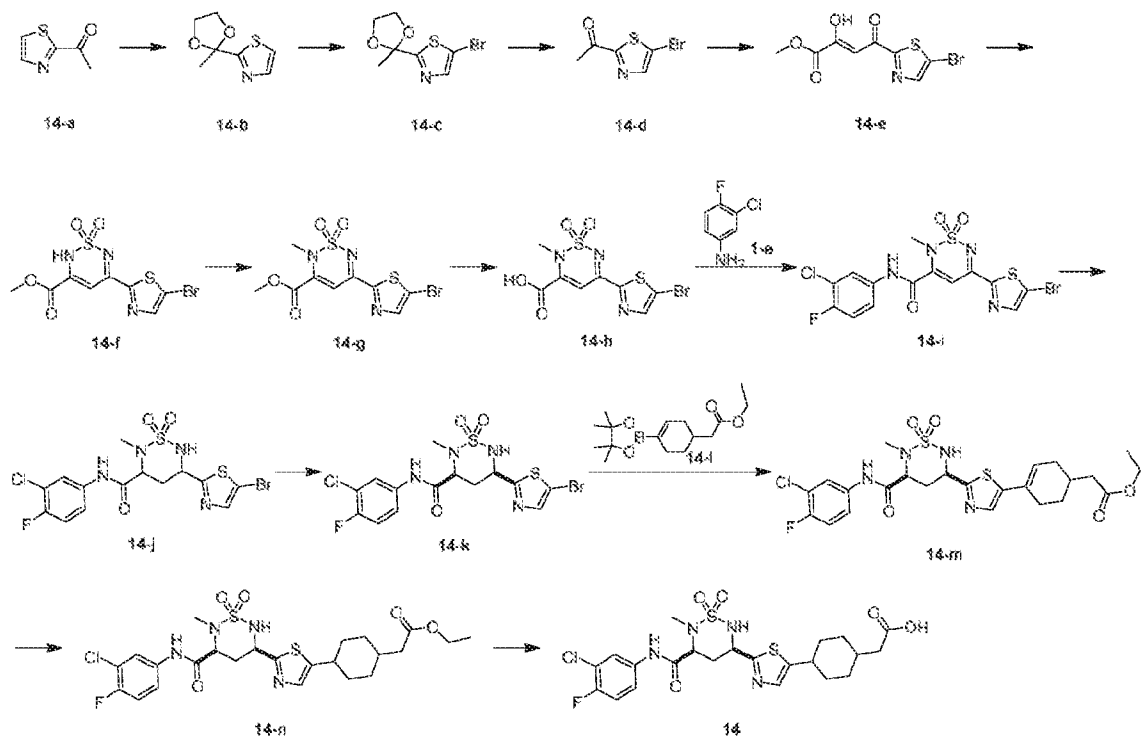
75*30mm*3 μ m; 流动相: 水(0.225%甲酸)-乙腈, 流速: 25 mL/min)纯化得到化合物 **13**。MS m/z(ESI): 546.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.58(s, 1H), 7.98(dd, J=2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.51(m, 2H), 7.46 - 7.36(m, 1H), 7.10(s, 1H), 4.66(br s, 1H), 4.27(dd, J=3.9, 10.7 Hz, 1H), 3.84(br d, J=12.3 Hz, 2H), 2.99(br t, J=12.3 Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.23 - 2.07(m, 4H), 1.91(br s, 1H), 1.75(br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.28 - 1.16(m, 2H)。

实施例 11



合成路线:



步骤1: 化合物**14-b**的合成

氮气保护下, 向圆底烧瓶中加入化合物**14-a**(300 g, 2.36 mol, 243.90 mL, 1 eq), 乙二醇(292.85 g, 4.72 mol, 263.83 mL, 2 eq)和甲苯(1.5 L), 然后加入对甲苯磺酸(40.63 g, 235.92 mmol, 0.1 eq), 在120°C

下回流12小时，同时用分水器分水。反应液用水(300 mL×2)洗涤。水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(300 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。浓缩液通过硅胶柱层析法(石油醚：乙酸乙酯 = 100:0 ~ 50: 50)分离，得到化合物 **14-b**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72(d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.30 - 7.08(m, 1H), 4.11 - 4.02(m, 2H), 3.99 - 3.92(m, 2H), 1.77(s, 3H).

步骤2：化合物**14-c**的合成

将化合物 **14-b**(20 g, 116.81 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(360 mL)中，降温至-78 °C，缓慢滴加丁基锂(2.5 M, 51.40 mL, 1.1 eq)。反应液在-78 °C 搅拌 1 小时，然后缓慢滴加四溴化碳(42.61 g, 128.49 mmol, 1.1 eq)的四氢呋喃(40 mL)溶液，反应液在-78 °C 下搅拌 0.5 小时，再升温至 0°C 搅拌 0.5 小时。向反应液中滴加饱和氯化铵溶液(300 mL)，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(300 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 10/1)纯化得到化合物 **14-c**。MS m/z (ESI): 249.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.65(s, 1H), 4.12 - 4.07(m, 2H), 4.03 - 3.98(m, 2H), 1.79(s, 3H).

步骤3：化合物**14-d**的合成

在三口瓶中将化合物 **14-c**(49.1 g, 196.31 mmol, 1 eq)溶于丙酮(280 mL)中，在 0°C 下加入盐酸水溶液(6 M, 196.31 mL, 6 eq)，于 25 °C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水(200 mL)，用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(200 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **14-d**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87(s, 1H), 2.65(d, $J=0.8$ Hz, 3H).

步骤4：化合物 **14-e** 的合成

在三口瓶中加入化合物 **14-d**(22 g, 106.76 mmol, 1 eq)和甲醇(300 mL)，然后在 0°C 下缓慢加入甲醇钠的四氢呋喃溶液(5 M, 42.71 mL, 2 eq)和草酸二甲酯(18.91 g, 160.15 mmol, 1.5 eq)。混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。反应液降至 0°C，加入水(300 mL)，然后用 2 mol/L 稀盐酸调 pH = 2 ~ 3，在 0°C 搅拌 30 分钟后过滤。滤饼用甲醇(30 mL×3)洗涤后减压干燥。得到化合物 **14-e**。MS m/z (ESI): 291.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.69(s, 3H).

步骤 5: 化合物 **14-f** 的合成

在圆底烧瓶中加入化合物 **14-e**(65 g, 222.52 mmol, 1 eq), 磺酰胺(32.08 g, 333.78 mmol, 1.5 eq)和盐酸/甲醇溶液(4 M, 500 mL, 8.99 eq)。混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。将反应液降至 0°C, 搅拌 1 小时后过滤。向滤饼中加入水(300 mL), 搅拌 30 分钟后过滤。向滤饼中加入叔丁基甲醚(200 mL), 搅拌 30 分钟后过滤。滤饼减压干燥得到化合物 **14-f**。MS m/z (ESI): 351.9 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.05(s, 1H), 6.84(s, 1H), 3.81(s, 3H).

步骤 6: 化合物 **14-g** 的合成

氮气保护下, 在三口瓶中加入化合物 **14-f**(20 g, 56.79 mmol, 1 eq)和 DMF(200 mL), 搅拌溶解后, 在 0°C 下分批加入钠氢(2.95 g, 73.82 mmol, 含量 60%, 1.3 eq)。反应混合物在 0°C 在搅拌 30 分钟, 然后加入碘甲烷(24.18 g, 170.37 mmol, 10.61 mL, 3 eq)。混合物在 50°C 下搅拌 12 小时。将反应液缓慢倒入冰水(200 mL)中, 用 1M 稀盐酸调 pH=2~3, 搅拌 15 分钟后过滤。滤饼用水(50 mL)和甲醇(20 mL $\times$ 2)冲洗后, 减压干燥。得到化合物 **14-g**。MS m/z (ESI): 365.7 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35(s, 1H), 7.37(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.60(s, 3H).

步骤 7: 化合物 **14-h** 的合成

将 **14-g**(50 g, 136.53 mmol, 1 eq)和三乙胺(69.08 g, 682.67 mmol, 95.02 mL, 5 eq)加到乙腈(250 mL)和水(250 mL)中, 混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(200 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相依次用水(100 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 **14-h**。MS m/z (ESI): 351.8 $[M+1]^+$ 。

步骤 8: 化合物 **14-i** 的合成

氮气保护下, 将化合物 **14-h**(20 g, 56.79 mmol, 1 eq), **1-c**(8.27 g, 56.79 mmol, 1 eq), DIEA(22.02 g, 170.37 mmol, 29.67 mL, 3 eq)和 HATU(32.39 g, 85.18 mmol, 1.5 eq)加到 DMF(200 mL)中, 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(500 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相依次用水(200 mL)和饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 **14-i**。MS m/z (ESI):

478.8 [M+1].

步骤9: 化合物**14-j**的合成

将 **14-i**(10 g, 20.85 mmol, 1 *eq*)溶于乙醇(100 mL)中, 降温至 0°C, 分批加入硼氢化钠(788.62 mg, 20.85 mmol, 1 *eq*)。反应在 0°C搅拌 30 分钟。缓慢加入 2 M 稀盐酸(40 mL)和水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 有机相减压浓缩得到产物 **14-j**。MS *m/z*(ESI): 482.9 [M+1]⁺。

步骤 10: 手性拆分得到化合物 **14-k**:

化合物 **14-j**(6 g, 12.40 mmol, 1 *eq*)通过手性超临界液相色谱法(色谱柱:(s,s)WHELK-OI(250mm*50mm,10μm); 流动相:[0.1% 氨水/乙醇]; 流速: 220 mL/min)分离, 得到化合物 **14-k**。MS *m/z*(ESI): 482.9 [M+1]⁺。

Chiral SFC 保留时间: 3.464 分钟。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 10.62(s, 1H), 7.97(br dd, J=2.4, 6.8 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 7.62 - 7.52(m, 1H), 7.46 - 7.33(m, 1H), 4.92(br d, J=9.6 Hz, 1H), 4.33(br d, J=10.8 Hz, 1H), 2.62(s, 3H), 2.37(br d, J=13.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.07(m, 1H)。

步骤11: 化合物**14-m**的合成

将化合物 **14-k**(150.00 mg, 310.07 μmol, 1 *eq*)和化合物 **14-l**(182.44 mg, 620.14 μmol, 2 *eq*), 碳酸钠(164.32 mg, 1.55 mmol, 5 *eq*)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(22.69 mg, 31.01 μmol, 0.1 *eq*)溶于二氧六环(9 mL)和水(0.9 mL)中, 氮气置换三次后, 在 90 °C下搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤液中加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 5/3)纯化, 得到化合物 **14-m**。MS *m/z*(ESI): 571.2 [M+1]。

步骤12: 化合物**14-n**的合成

将化合物 **14-m**(50 mg, 87.55 μmol, 1 *eq*)和醋酸(52.58 μg, 8.76e-1 μmol, 5.01e-2 μL, 0.01 *eq*)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 在氩气保护下加入湿钯碳(14.44 mg, 13.57 μmol, 钯含量, 1.55e-1 *eq*)。体系用氩气

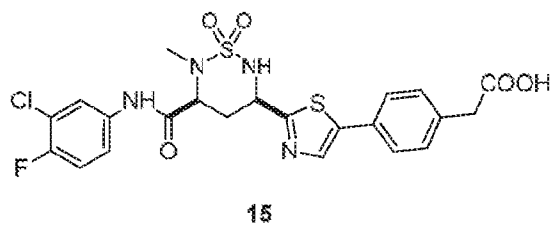
置换三次,再用氢气置换三次,将反应液升温至 50 °C在氢气(50 psi)氛围下搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温,硅藻土过滤,滤饼用甲醇(10 mL×3)洗涤,滤液合并浓缩。粗品经制备型高效液相色谱法(色谱柱: YMC Triart C18 250*50mm*7μm; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 流速: 30 mL/min)纯化,得到化合物 **14-n**。MS m/z(ESI): 573.1 [M+1]⁺。

步骤13: 化合物**14**的合成

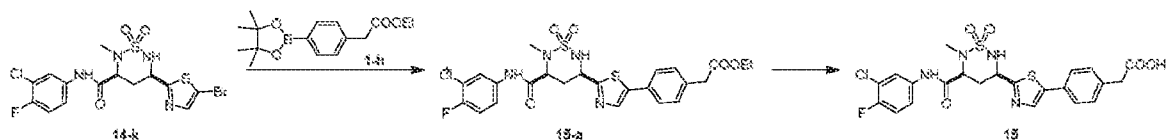
将化合物 **14-n**(10 mg, 17.45 μmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)中,再加入氢氧化锂(2.09 mg, 87.24 μmol, 5 eq),在 25 °C搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 1 M 稀盐酸调节 pH 为 6-7,再加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,合并的有机相再用饱和食盐水(10 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到化合物 **14**。MS m/z(ESI): 545.3 [M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ ppm 7.88(br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47(m, 2H), 7.21(t, J=8.9 Hz, 1H), 4.40(br d, J=11.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.81(m, 1H), 3.50 - 3.43(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.38 - 2.25(m, 4H), 1.94 - 1.86(m, 4H), 1.70(br s, 1H), 1.56(br s, 1H)。

实施例 12



合成路线:



步骤1: 化合物**15-a**的合成

将 **14-k**(50 mg, 103.36 μmol, 1 eq)和化合物 **1-h**(35.99 mg, 124.03 μmol, 1.2 eq)溶于 1,4 -二氧六环(3 mL)中,加入磷酸钾(65.82 mg, 310.07 μmol, 3 eq)和水(1 mL)。氮气置换后加入四三苯基磷钯(23.89 mg, 20.67 μmol, 0.2 eq)。混合物在 100°C下搅拌 16 小时。将反应液过滤,向滤液中加入水(20 mL),

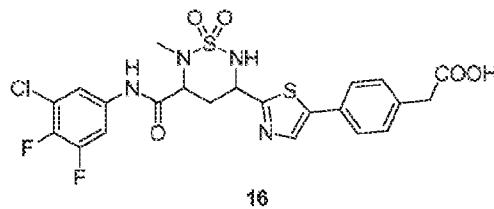
用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤后减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0-60 %)纯化, 得到化合物 **15-a**。MS m/z (ESI): 567.2[M+1]⁺。

步骤2: 化合物**15**的合成

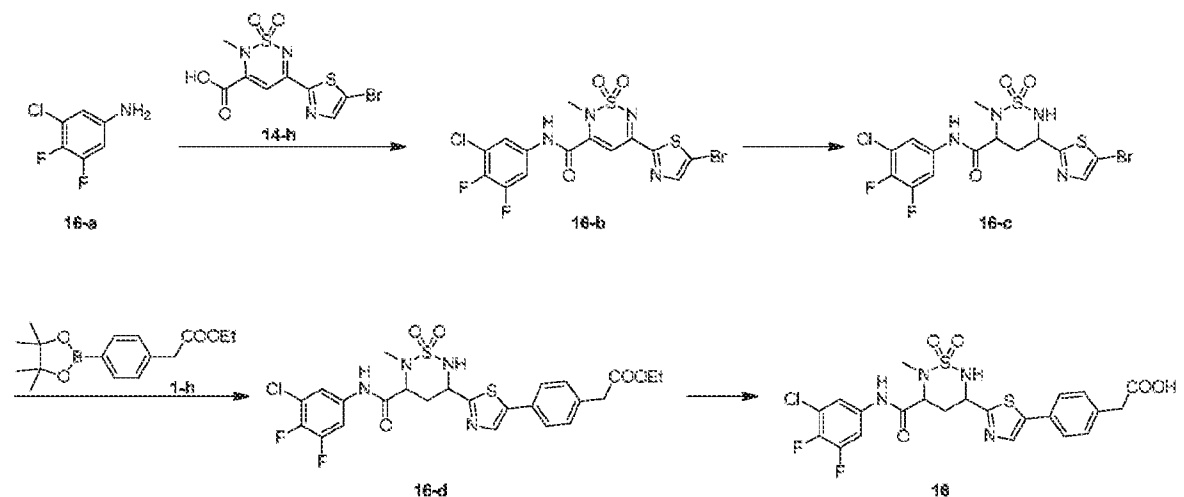
将化合物 **15-a** 溶于四氢呋喃(2 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(17.76 mg, 423.24 μ mol, 5 eq)和水(2 mL)。混合物在 25 °C 搅拌 30 min。加入 2 M 稀盐酸调节 pH=3~4, 加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相减压浓缩得到粗品。粗品经制备型高效液相色谱法(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 流速: 30 mL/min)纯化得到 **15**。MS m/z (ESI): 567.2[M+23]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.74(br s, 1H), 8.41(br s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(dd, J=2.3, 6.6 Hz, 1H), 7.57(br d, J=7.9 Hz, 3H), 7.41(br t, J=9.1 Hz, 1H), 7.33(br d, J=8.1 Hz, 2H), 4.94(br d, J=9.4 Hz, 1H), 4.36(br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.44(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.42(br d, J=13.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.16(m, 1H)。

实施例 13



合成路线:



步骤1: 化合物**16-b**的合成

将化合物 **14-h**(1 g, 2.84 mmol, 1 *eq*)和化合物 **16-a**(557.27 mg, 3.41 mmol, 1.2 *eq*)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 体系冷却至 0°C, 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.10 g, 8.52 mmol, 1.48 mL, 3 *eq*)和三正丙基环磷酸酯 50%乙酸乙酯溶液(3.61 g, 5.68 mmol, 3.38 mL, 50%纯度, 2 *eq*)。混合物在 50°C搅拌 16 小时。将反应液加到饱和氯化钠溶液(20 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并的有机相减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40 %, 流速: 20 mL/min)纯化, 得到化合物 **16-b**。MS m/z(ESI): 496.8[M+1]⁺。

步骤2: 化合物**16-c**的合成

将**16-b**(1.5 g, 3.01 mmol, 1 *eq*)溶于乙醇(15 mL)中, 在0°C加入硼氢化钠(114.02 mg, 3.01 mmol, 1 *eq*)。混合物在0°C 搅拌30 min。向反应液中滴加2 M稀盐酸(20 mL)和水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **16-c**。MS m/z(ESI): 500.9[M+1]⁺。

步骤3: 化合物**16-d**的合成

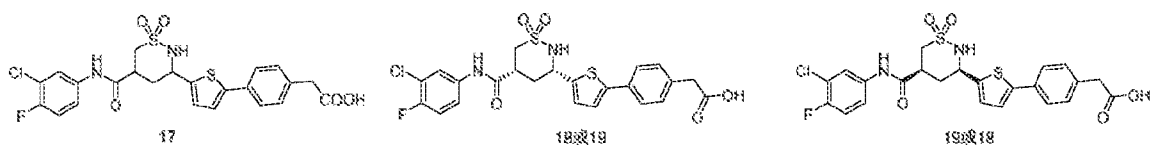
将化合物 **16-c**(200 mg, 398.60 μmol, 1 *eq*)和 **1-h**(138.79 mg, 478.32 μmol, 1.2 *eq*)溶于 1,4 -二氧六环(6 mL)中, 加入碳酸钠(211.24 mg, 1.99 mmol, 5 *eq*)和水(0.5 mL), 氮气置换后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨(29.17 mg, 39.86 μmol, 0.1 *eq*)。氮气置换三次后, 混合物在 90°C搅拌 16 小时。将反应液过滤, 向滤液中加水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤后减压浓缩。粗品用快速柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0-60 %, 流速: 20 mL/min)纯化得到 **16-d**。MS m/z(ESI): 585.0[M+1]⁺。

步骤4: 化合物**16**的合成

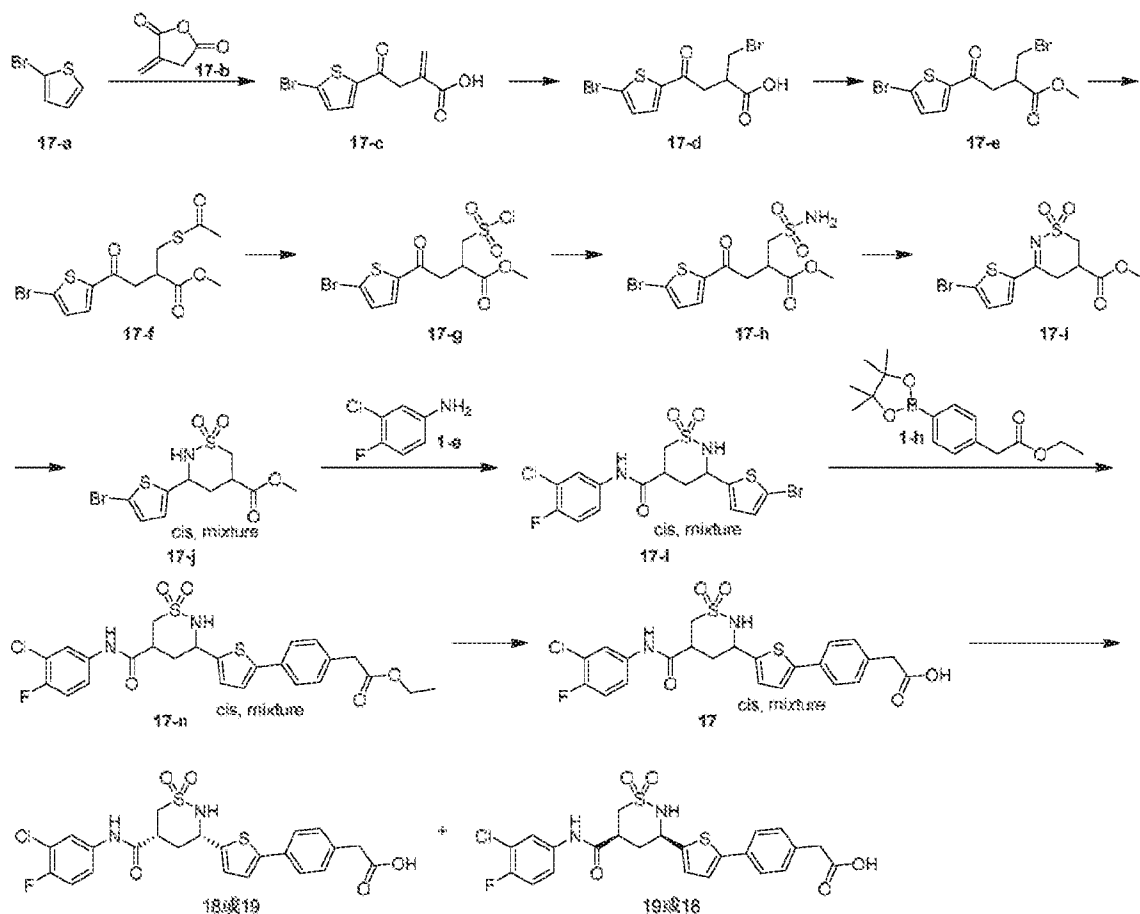
将 **16-d**(90 mg, 153.84 μmol, 1 *eq*)溶于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(4 mL), 加入一水合氢氧化锂(32.28 mg, 769.20 μmol, 5 *eq*)的水(2 mL)溶液, 混合物在 25 °C 搅拌 30 min。向反应液中加入 2 M 盐酸调节 pH = 3 ~ 4, 加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并的有机相减压浓缩。粗品通过制备型薄层层析法(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)纯化, 得到化合物 **16**。MS m/z(ESI): 557.3[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 10.91(br s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.83 - 7.72(m, 2H), 7.54(br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.32(br d, J=8.3 Hz, 2H), 4.87(br d, J=10.9 Hz, 1H), 4.29(br s, 1H), 3.47 - 3.45(m, 1H), 2.59(br s, 3H), 2.36(br d, J=16.9 Hz, 1H), 2.22 - 1.97(m, 2H).

实施例 14



合成路线



步骤1: 化合物17-c的合成

氮气保护下, 将化合物 **17-b**(34.37 g, 306.68 mmol, 1 eq) 加入到二氯甲烷(1000 mL)中, 然后在 20 °C 加入三氯化铝(81.79 g, 613.36 mmol, 33.52 mL, 2 eq), 该反应混合物在 20 °C 搅拌 30 min, 然后缓慢加入 **17-a**(50 g, 306.68 mmol, 29.76 mL, 1 eq) 和二氯甲烷(200 mL)的混合液。加料完毕, 该反应混合物在

20 °C搅拌 1.5 小时。将反应液倒入到 1 摩尔的硫酸氢钾水溶液(2000 mL)中, 搅拌 5 min, 期间生成大量固体, 过滤。滤饼加入到乙酸乙酯(1.5 L)中, 搅拌 20 min 过滤, 滤液用饱和氯化钠水溶液(1L×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 **17-c**。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 7.54(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.14(d, J=4.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 5.89(s, 1H), 3.87(s, 2H).

步骤2: 化合物**17-d**的合成

将化合物 **17-c**(40 g, 145.39 mmol, 1 eq)溶于二氯甲烷(800 mL)中, 在 20 °C下加入氢溴酸的乙酸溶液(71.30 g, 290.78 mmol, 47.85 mL, 33% 纯度, 2 eq)。该反应混合液在 20 °C搅拌 12 小时。该反应液用饱和亚硫酸氢钠水溶液(1000 mL×1)洗涤, 再用水(1000 mL×1)和饱和氯化钠水溶液(1000 mL×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **17-d**。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 7.57(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.16(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.81(m, 1H), 3.75 - 3.68(m, 1H), 3.65 - 3.58(m, 1H), 3.57 - 3.49(m, 1H), 3.25(dd, J=5.6, 17.7 Hz, 1H).

步骤3: 化合物**17-e**的合成

将化合物 **17-d**(53 g, 148.86 mmol, 1 eq)溶于甲醇(600 mL)中, 然后加入浓硫酸(2.92 g, 29.77 mmol, 1.59 mL, 0.2 eq)。该反应液在 20 °C搅拌 2 小时。反应液直接减压浓缩。得到的残余物用二氯甲烷(500 mL)溶解, 用水(500 mL×1)洗涤, 再用 1 摩尔碳酸钠水溶液(500 mL×1)和饱和氯化钠水溶液(500 mL×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)分离, 得到化合物 **17-e**。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 7.56(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.15(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.79(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.72 - 3.66(m, 1H), 3.60 - 3.48(m, 2H), 3.26 - 3.15(m, 1H).

步骤4: 化合物**17-f**的合成

将化合物 **17-e**(10 g, 27.02 mmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)中, 然后加入硫代乙酸钾(4.63 g, 40.53 mmol, 1.5 eq)。该反应液在 20 °C搅拌 12 小时。将反应液加到乙酸乙酯(300 mL)中稀释, 用饱和氯化钠水溶液(200 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱

层析法(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 至 5:1)纯化, 得到化合物 **17-f**。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.40 - 3.29(m, 3H), 3.26 - 3.18(m, 1H), 3.11 - 3.00(m, 1H), 2.36(s, 3H).

步骤5: 化合物**17-g**的合成

在 20 °C 下将盐酸水溶液(2 M, 6.20 mL, 1.46 eq)加到化合物 **17-f**(3.1 g, 8.49 mmol, 1 eq)和乙腈(62 mL)混合液中, 然后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺(4.53 g, 33.95 mmol, 4 eq)。该反应混合液在 20 °C 搅拌 2 小时。将反应液倒入到叔丁醇甲醚(150 mL)中, 用水(150 mL $\times$ 1)洗涤, 再用 0.1M 碳酸钠水溶液(200 mL $\times$ 1)和饱和氯化钠水溶液(200 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **17-g**。

MS m/z (ESI): 388.8[M+1] $^+$ 。

步骤6: 化合物**17-h**的合成

将化合物 **17-g**(3.3 g, 8.47 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(6 mL)中, 加入氨水(7.12 g, 50.81 mmol, 7.83 mL, 25% 纯度, 6 eq)。该反应液在 20 °C 搅拌 0.5 小时。反应液直接减压浓缩, 然后加入乙酸乙酯(60 mL)溶解, 用饱和氯化钠水溶液(60 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。向粗品中加入叔丁醇甲醚(30 mL)室温打浆, 过滤, 滤饼减压干燥, 得到化合物 **17-h**。MS m/z (ESI): 369.8[M+1] $^+$ 。

步骤7: 化合物**17-i**的合成

将化合物 **17-h**(1.9 g, 5.13 mmol, 1 eq)溶于三氟乙酸(20 mL)中, 反应混合液在 70 °C 搅拌 0.5 小时。反应液直接减压浓缩, 加入二氯甲烷(50 mL)溶解, 然后用饱和氯化钠水溶液(50 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **17-i**。MS m/z (ESI): 351.9[M+1] $^+$ 。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.60 - 3.44(m, 4H), 3.21(dd, $J=9.0, 18.8$ Hz, 1H).

步骤8: 化合物**17-j**的合成

将化合物 **17-i**(1.6 g, 4.54 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入氰基硼氢化钠(570.93 mg, 9.09 mmol, 2 eq)。混合物在 20 °C 下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(20 mL)稀释, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0

至 2:1) 纯化, 得到化合物 **17-j**。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.97(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.77(ddd, $J=2.3, 8.7, 11.6$ Hz, 1H), 4.39(br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55(dd, $J=3.5, 13.6$ Hz, 1H), 3.37(tt, $J=3.3, 12.7$ Hz, 1H), 3.13 - 2.98(m, 1H), 2.57(td, $J=2.6, 13.8$ Hz, 1H), 1.84(q, $J=12.5$ Hz, 1H).

步骤9: 化合物**17-l**的合成

氮气保护下, 将化合物 **1-e**(1.48 g, 10.16 mmol, 3 eq) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 在 0 °C 下滴加三甲基铝(2 M, 5.08 mL, 3 eq), 该混合液在 0 °C 下搅拌 15 min, 然后加入 **17-j**(1.2 g, 3.39 mmol, 1 eq) 的二氯甲烷(10 mL)溶液。反应液在 20 °C 搅拌 1 小时。将反应液倒入到 2M 硫酸氢钾水溶液(50 mL)中, 生成大量粘稠固体, 过滤, 滤饼用二氯甲烷(100 mL)洗涤, 滤液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷(10 mL)室温打浆, 过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 **17-l**。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.47(s, 1H), 7.93(dd, $J=2.5, 6.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43(m, 1H), 7.42 - 7.31(m, 2H), 7.14(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.00(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.58(br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.55(dd, $J=3.3, 13.3$ Hz, 1H), 3.23(br d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.95(t, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.35(br d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.82(q, $J=12.5$ Hz, 1H).

步骤10: 化合物**17-n**的合成

在 20 °C 下, 将化合物 **17-l**(100 mg, 213.78 μmol , 1 eq) 加入 1,4-二氧六环(3 mL)和水(1 mL)中, 然后加入 **1-h**(74.44 mg, 256.54 μmol , 1.2 eq) 和碳酸钠(33.99 mg, 320.68 μmol , 1.5 eq)。氮气置换3次, 然后加入四三苯基磷钼(2.47 mg, 2.14 μmol , 0.01 eq), 再用氮气置换3次, 升温至 90 °C 搅拌 12 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(10 mL)稀释, 用饱和氯化钠水溶液(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **17-n**。MS m/z (ESI): 551.1[M+1] $^+$ 。

步骤11: 化合物**17**的合成

将化合物 **17-n**(150 mg, 272.21 μmol , 1 eq) 加入到甲醇(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 然后加入氢氧化钠(65.33 mg, 1.63 mmol, 6 eq)。该反应液在 50 °C 搅拌 12 小时。向反应液中加入 2M 盐酸调 pH = 4~5, 直接减压浓缩。粗品通过制备型高效液相色谱法 (色谱柱: Venusil ASB Phenyl 150*30mm*5 μm ; 流动相: 水(0.05% 盐酸)-乙腈, 流速: 25 mL/min) 分离, 得到化合物 **17**。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88(dd, $J=2.6, 6.7$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51 - 7.45(m, 1H), 7.33(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.28(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.22(t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.80(br d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.82 - 4.77(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.47(dd, $J=3.1, 13.2$ Hz, 1H), 3.40 - 3.35(m, 1H), 3.35 - 3.35(m, 1H), 3.22 - 3.12(m, 1H), 2.47(br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.22 - 1.94(m, 1H).

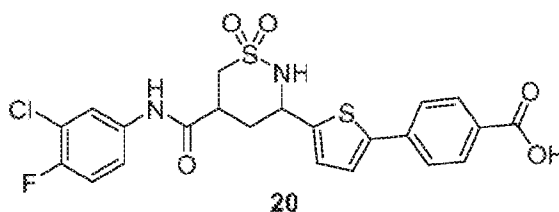
步骤12: 化合物18和19的合成

化合物17(700 mg, 1.34 mmol, 1 eq)通过手性超临界色谱法(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μm); 流动相: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 流速: 80 mL/min)分离, 得到化合物18(保留时间: 4.507 min)和化合物19(保留时间: 5.397 min)。

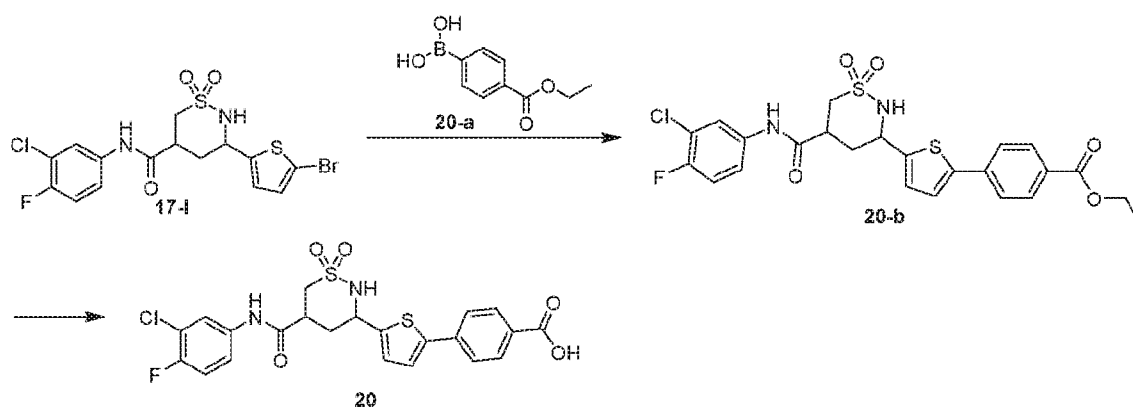
化合物18: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.61(s, 1H), 7.95(dd, $J=2.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50(ddd, $J=2.5, 4.3, 9.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.38(m, 1H), 7.37 - 7.35(m, 1H), 7.29(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.12(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.63(br d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.54(br dd, $J=3.1, 13.2$ Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.05 - 2.94(m, 1H), 2.42(br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.34(s, 1H), 1.90(q, $J=12.5$ Hz, 1H).

化合物19: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.54(s, 1H), 7.95(dd, $J=2.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.57(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52 - 7.46(m, 1H), 7.43 - 7.36(m, 2H), 7.30(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.13(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.64(br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.57 - 3.51(m, 4H), 2.98(br t, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.42(br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.90(q, $J=12.5$ Hz, 1H).

实施例 15



合成路线



步骤1: 化合物20-b的合成

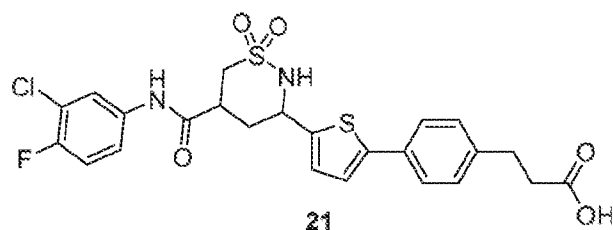
将化合物17-l(200 mg, 427.57 μmol , 1 *eq*)加到二氧六环(3 mL)和水(1 mL)的混合液中, 搅拌下加入化合物20-a(107.83 mg, 555.84 μmol , 1.3 *eq*)和碳酸钠(67.98 mg, 641.35 μmol , 1.5 *eq*)。氮气置换三次, 加入四三苯基磷钾(24.70 mg, 21.38 μmol , 0.05 *eq*), 再用氮气置换三次。该反应液在90 °C下搅拌12小时。向反应液中加入2-甲基四氢呋喃(10 mL)稀释, 用饱和氯化钠水溶液(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0~3:1)分离, 得到化合物20-b。MS m/z (ESI): 537.0[M+1]⁺。

步骤2: 化合物20的合成

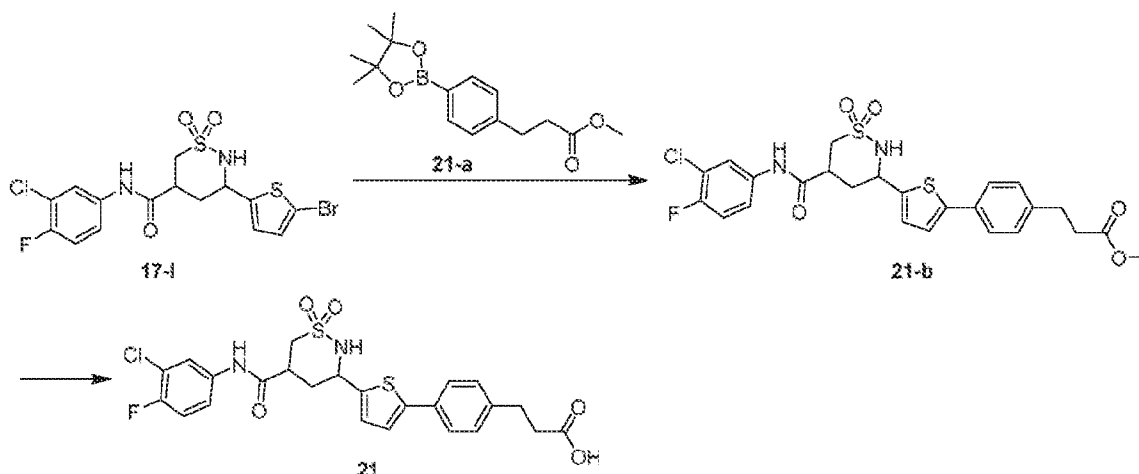
将化合物20-b(100 mg, 186.21 μmol , 1 *eq*)加到甲醇(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 再加入氢氧化钠(44.69 mg, 1.12 mmol, 6 *eq*)。该反应混合液在50 °C搅拌1小时。反应液直接减压浓缩, 加入水(10 mL)溶解, 2M盐酸调pH=4, 用2-甲基四氢呋喃(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(20 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后处理得到化合物20。MS m/z (ESI): 509.0[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.48(s, 1H), 7.99 - 7.91(m, 3H), 7.77(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.56(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46(m, 1H), 7.38 - 7.33(m, 1H), 7.43 - 7.32(m, 1H), 7.38 - 7.31(m, 1H), 7.20(d, J=3.8 Hz, 1H), 4.67(br t, J=10.7 Hz, 1H), 3.56(br dd, J=3.1, 13.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.39(m, 1H), 3.27 - 3.19(m, 1H), 3.06 - 2.93(m, 1H), 2.43(br d, J=13.6 Hz, 1H), 1.91(q, J=12.5 Hz, 1H)。

实施例 16



合成路线:



步骤1: 化合物**21-b**的合成

将化合物**17-l**(200 mg, 427.57 μmol , 1 *eq*)加到1,4-二氧六环(3 mL)和水(1 mL)的混合液中, 搅拌下加入**21-a**(161.28 mg, 555.84 μmol , 1.3 *eq*)和碳酸钠(67.98 mg, 641.35 μmol , 1.5 *eq*)。氮气置换三次, 加入四三苯基膦钯(24.70 mg, 21.38 μmol , 0.05 *eq*), 再用氮气置换三次。该反应液在90 °C搅拌12小时。向反应液中加入2-甲基四氢呋喃(10 mL)稀释, 依次用水(10 mL $\times$ 1)和饱和氯化钠水溶液(10 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0~2:1)纯化, 得到化合物**21-b**。MS m/z (ESI): 550.9[M+1]⁺。

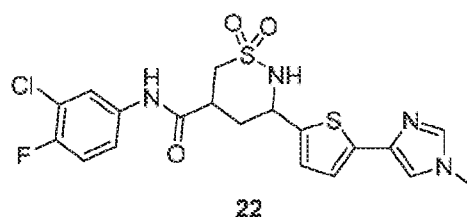
步骤2: 化合物**21**的合成

将化合物**21-b**(110 mg, 199.62 μmol , 1 *eq*)加到甲醇(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 搅拌下加入氢氧化钠(39.92 mg, 998.10 μmol , 5 *eq*)。该反应升温至50 °C搅拌1小时。向反应液中加入1M盐酸水溶液调pH=4, 用2-甲基四氢呋喃(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(20 mL $\times$ 1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后处理得到化合物**21**。

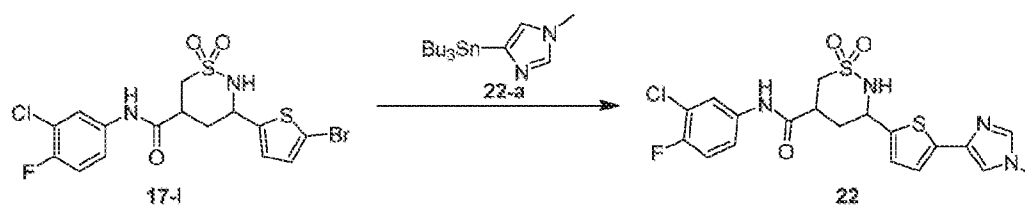
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.54(s, 1H), 7.94(dd, J=2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47(m, 3H), 7.42 -

7.37(m, 1H), 7.34(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.12(d, J=3.8 Hz, 1H), 4.63(br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.58 - 3.50(m, 1H), 2.98(br t, J=12.8 Hz, 1H), 2.82(br t, J=7.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.32(m, 4H), 1.90(q, J=12.1 Hz, 1H).

实施例 17



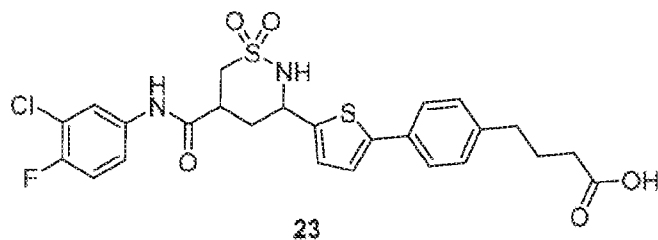
合成路线



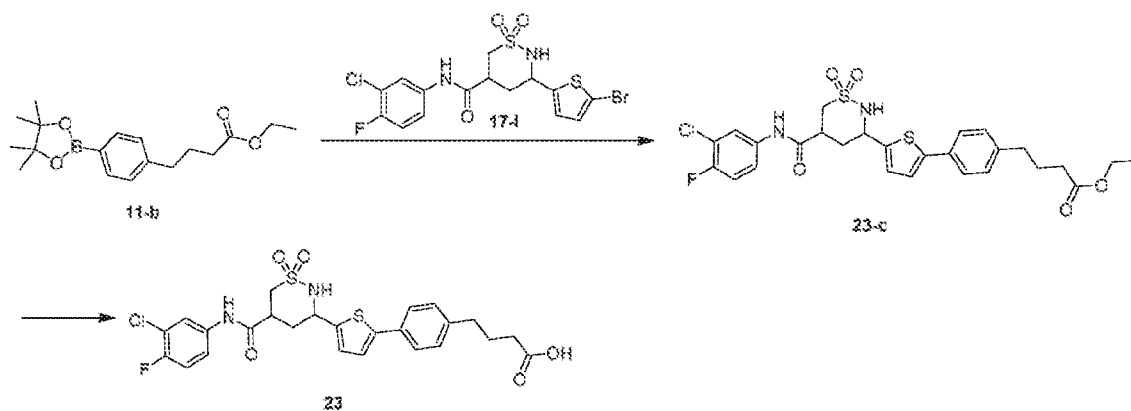
在20 °C下, 将化合物**17-I**(35 mg, 74.82 μmol , 1 *eq*)和 **22-a**(55.54 mg, 149.65 μmol , 2 *eq*)加到1,4-二氧六环(2 mL)中, 氮气置换3次, 然后加入1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(2.74 mg, 3.74 μmol , 0.05 *eq*), 用氮气再置换3次, 该反应混合物升温至90 °C搅拌12小时。将反应液过滤后, 通过制备型高效液相色谱法 (色谱柱: Xtimate C18 100*30mm*3 μm ; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈], 流速: 25 mL/min) 纯化, 得到化合物**22**。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88(dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.50 - 7.46(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.22(t, J=9.0 Hz, 1H), 7.15(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.04(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.77(br d, J=10.5 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.46(dd, J=3.3, 13.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.08(m, 1H), 2.45(br d, J=13.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.95(m, 1H), 1.72 - 1.57(m, 1H).

实施例 18



合成路线



步骤1：化合物**23-c**的合成

将化合物**17-d**(200 mg, 427.57 μmol , 1 *eq*)加到1,4-二氧六环(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 搅拌下加入化合物**11-b**(176.88 mg, 555.84 μmol , 1.3 *eq*)和碳酸钠(67.98 mg, 641.36 μmol , 1.5 *eq*)。氮气置换三次, 加入四三苯基膦钯(24.70 mg, 21.38 μmol , 0.05 *eq*), 再用氮气置换三次。该反应液升温至90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌12小时。向反应液中加入2-甲基四氢呋喃(10 mL)稀释, 依次用水(10 mL $\times$ 1)和饱和氯化钠水溶液(10 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(石油醚: 乙酸乙酯=100:0~2:1)纯化, 得到化合物**23-c**。MS m/z (ESI): 579.1[M+1] $^{+}$ 。

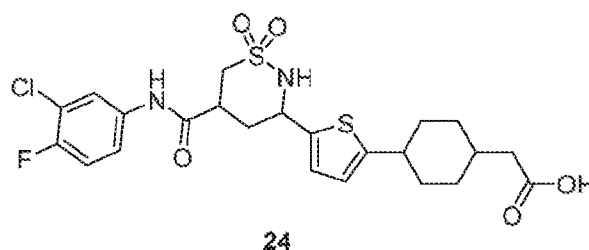
步骤2：化合物**23**的合成

将化合物**23-c**(100 mg, 172.68 μmol , 1 *eq*)加入到甲醇(3 mL)和水(3 mL)的混合液中, 搅拌下加入氢氧化钠(34.53 mg, 863.41 μmol , 5 *eq*)。该反应升温至50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌1小时。向反应液加入1M盐酸水溶液调pH=4, 用2-甲基四氢呋喃(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(10 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后处理得到化合物**23**。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.51(s, 1H), 7.94(dd, $J=2.5, 6.8$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51

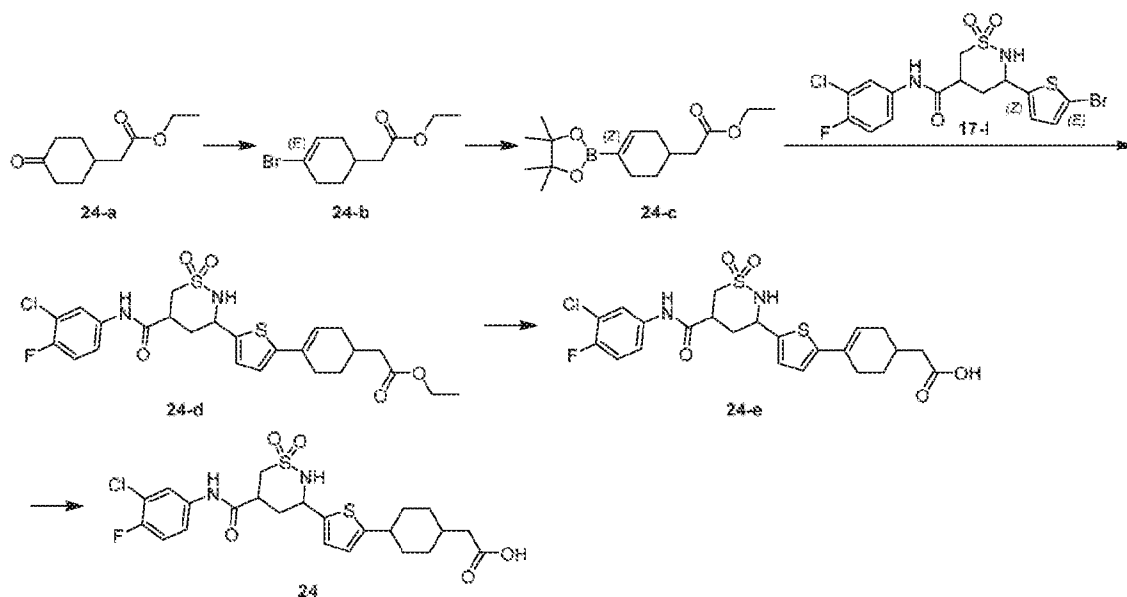
- 7.46(m, 1H), 7.43 - 7.39(m, 1H), 7.38 - 7.34(m, 1H), 7.33 - 7.28(m, 1H), 7.24(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13(d, J=3.3 Hz, 1H), 4.64(br s, 1H), 3.55(br dd, J=3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.98(br t, J=12.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.58(m, 2H), 2.45 - 2.31(m, 2H), 2.19(br t, J=7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.87(m, 1H), 1.85 - 1.76(m, 2H).

实施例 19



合成路线:

步骤1: 化合物**24-b**的合成



将化合物**24-a**(4.7 g, 25.51 mmol, 1 eq), 亚磷酸三苯酯(9.50 g, 30.61 mmol, 8.05 mL, 1.2 eq) 和三乙胺(3.87 g, 38.27 mmol, 5.33 mL, 1.5 eq)加到二氯甲烷(200 mL)中。反应液降温至-25 °C, 缓慢加入液溴(4.89 g, 30.61 mmol, 1.58 mL, 1.2 eq)的二氯甲烷(20 mL)溶液, 然后在-25 °C搅拌1小时。向反应液加入20%亚硫酸钠水溶液(100 mL), 用二氯甲烷(200 mL×2)萃取, 合并有机相, 依次用水(100 mL)和饱

和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(硅胶柱, 乙酸乙酯:石油醚=10%-30%)分离得到化合物**24-b**。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.01(br s, 1 H), 4.16(br d, $J=3.51$ Hz, 2 H), 2.51(br d, $J=17.57$ Hz, 2 H), 2.36 - 2.13(m, 4 H), 1.86(br s, 2 H), 1.53(br s, 1 H), 1.29(br s, 3 H)。

步骤2: 化合物**24-c**的合成

氮气保护下, 将化合物**24-b**(3 g, 12.14 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯(3.70 g, 14.57 mmol, 1.2 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.78 g, 2.43 mmol, 0.2 eq) 和乙酸钾(3.57 g, 36.42 mmol, 3 eq) 加到1,4-二氧六环(50 mL)中, 反应液在90 °C搅拌2小时。向反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(硅胶柱, 乙酸乙酯:石油醚 = 10%-30%)分离, 得到化合物**24-c**。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.44(br d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 4.06(q, $J=7.19$ Hz, 2 H), 2.24 - 2.11(m, 4 H), 2.09 - 1.95(m, 2 H), 1.78 - 1.66(m, 2 H), 1.19(s, 12 H), 1.18(br s, 3 H), 0.84 - 0.75(m, 1 H)。

步骤3: 化合物**24-d**的合成

氮气保护下, 将化合物**17-l**(200 mg, 427.57 μmol , 1 eq), 化合物**24-c**(150.95 mg, 513.08 μmol , 1.2 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49.41 mg, 42.76 μmol , 0.1 eq) 和磷酸钾(272.28 mg, 1.28 mmol, 3 eq) 加到1,4-二氧六环(6 mL)和水(2 mL)中。反应液在100 °C搅拌2小时。向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过快速柱层析法(硅胶柱, 乙酸乙酯:石油醚=10%-30%)纯化得到化合物**24-d**。MS m/z (ESI): 555.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物**24-e**的合成

将化合物**24-d**(100 mg, 180.15 μmol , 1 eq) 和一水合氢氧化锂(75.60 mg, 1.80 mmol, 10 eq) 加入到甲醇(2 mL) 和水(2 mL)中, 反应液在25 °C搅拌1小时。反应液用4M盐酸溶液调pH至弱酸性, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物**24-e**。MS m/z (ESI): 527.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤5: 化合物24的合成

在氮气保护下, 将化合物24-e(50 mg, 94.87 μmol , 1 *eq*) 加到四氢呋喃(5 mL)中, 再加入Pd/C(55.97 mg, 47.44 μmol , 钯含量10%, 0.5 *eq*), 然后置换氢气, 反应液在氢气(50 psi)氛围下30°C搅拌2小时。将反应液过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱法(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ;流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 流速: 25 mL/min)纯化, 得到化合物24。MS m/z (ESI): 529.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.04(br s, 1 H), 10.44(s, 1 H), 7.98 - 7.85(m, 1 H), 7.51 - 7.32(m, 2 H), 7.18(br d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 6.94(dd, $J=7.28, 3.51$ Hz, 1 H), 6.76(dd, $J=13.93, 3.39$ Hz, 1 H), 4.55(br t, $J=9.29$ Hz, 1 H), 3.51(br dd, $J=12.92, 2.13$ Hz, 1 H), 3.28 - 3.20(m, 1 H), 3.05 - 2.64(m, 2 H), 2.38 - 2.28(m, 1 H), 2.21(d, $J=7.28$ Hz, 1 H), 2.13(d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 2.06 - 1.55(m, 7 H), 1.49 - 1.33(m, 2 H), 1.20 - 1.01(m, 1 H)。

生物活性测试

实验例 1: HBV 体外测试定量 qPCR 试验

1 实验目的:

通过实时定量 qPCR 试验(real time-qPCR)检测 HepG2.2.15 细胞内的 HBV DNA 含量, 以化合物的 EC_{50} 值为指标, 来评价化合物对 HBV 的抑制作用。

2 实验材料:

2.1 细胞系: HepG2.2.15 细胞

HepG2.2.15 细胞培养基(DMEM/F12, Invitrogen-11330057; 10%血清, Invitrogen-10099141; 100 units/ml 青霉素和 10 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素, Invitrogen-15140122; 1% 非必需氨基酸, Invitrogen-11140076; 2mM 左旋谷氨酰胺, Invitrogen-25030081; 300 $\mu\text{g/ml}$ 遗传霉素, Invitrogen-10131027

2.2 试剂:

胰酶(Invitrogen-25300062)

DPBS (Hyclone-SH30028.01B)

DMSO (Sigma-D2650-100ML)

高通量 DNA 纯化试剂盒(QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162)

定量快速启动通用探针试剂(FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

2.3 耗材与仪器:

96 孔细胞培养板(Corning-3599)

CO₂ 培养箱(HERA-CELL-240)

光学封板膜(ABI-4311971)

定量 PCR 96 孔板(Applied Biosystems-4306737)

荧光定量 PCR 仪(Applied Biosystems-7500 real time PCR system)

3.实验步骤和方法:

3.1 种 HepG2.2.15 细胞(4x10⁴ 细胞/孔)到 96 孔板, 在 37 °C, 5% CO₂ 培养过夜。

3.2 第二天, 稀释化合物, 共 8 个浓度, 3 倍梯度稀释。加不同浓度化合物到培养孔中, 双复孔。培养液中 DMSO 的终浓度为 1%。1 μM GLS4 作为 100%抑制对照; 1% 的 DMSO 作为 0%抑制对照。

3.3 第五天, 更换含有化合物的新鲜培养液。

3.4 第八天收取培养孔中的培养液, 使用高通量 DNA 纯化试剂盒(Qiagen-51162)提取 DNA, 具体步骤参照该产品说明书。

3.5 PCR 反应液的配制如表 1 所示:

表 1. PCR 反应液的配制

项目	配置 1 个孔所需体 积(μL)	配置 80 个孔所需体 积(μL)
定量快速启动通用探针试剂	12.5	1000
上游引物(10 微摩尔)	1	80
下游引物(10 微摩尔)	1	80
探针(10 微摩尔)	0.5	40

上游引物序列: GTGTCTGCGGCGTTTTATCA

下游引物序列: GACAAACGGGCAACATACCTT

探针序列: 5'+ FAM + CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6 在 96 孔 PCR 板中每孔加入 15 μ L 的反应混合液, 然后每孔加入 10 μ L 的样品 DNA 或 HBV DNA 的标准品。

3.7 PCR 的反应条件为: 95°C加热 10 分钟; 然后 95°C变性 15 秒, 60°C延伸 1 分钟, 共 40 个循环。

3.8 数据分析:

3.8.1 计算抑制百分比: % Inh. = $\left[1 - \frac{\text{样品中 DNA 拷贝数} - 1 \mu\text{M GLS4 中 DNA 拷贝数}}{\text{DMSO 对照中 DNA 拷贝数} - 1 \mu\text{M GLS4 中 DNA 拷贝数}}\right] \times 100$ 。

3.8.2 计算 EC₅₀: 使用 GraphPad Prism 软件计算化合物对 HBV 的 50%抑制浓度(EC₅₀)值。

4 实验结果如表 2 所示:

表 2. qPCR 实验检测 EC₅₀ 测试结果

化合物编号	HBV 的 50%抑制浓度(EC ₅₀)值
1	99.5 nM
2	>1000 nM
3	44 nM
4	801 nM
5	7 nM
6	225 nM
7	157 nM
8	248 nM
9	114 nM
10	156 nM
11	53 nM
12	217 nM
13	287.9 nM
14	270.2 nM
15	212.5 nM
16	271.5 nM
17	101.4 nM
18	70.66 nM
20	79.11 nM
21	118.1 nM
22	35.9 nM
23	172.1 nM
24	92.66 nM

结论: 本发明化合物对 HBV 的抑制作用显著。

实验例2: 细胞色素P450同工酶抑制性

A. 实验目的

测定受试化合物 **3** 对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)活性的抑制作用。

B. 实验操作

首先将受试化合物 **3** (10 mM)进行梯度, 制备工作液(100×最终浓度), 工作液浓度分别为: 5,1.5,0.5,0.15,0.05,0.015,0.005mM, 同时准备 P450 同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)各阳性抑制剂及其特异性底物混合物的工作液; 将冷冻于-80℃冰箱的人肝微粒体置于冰上解冻, 待人肝微粒体全部溶解, 用 PB(磷酸缓冲液)进行稀释, 制备一定浓度工作液(0.253mg/ml); 并将 20μL 底物混合液加至反应板中(Blank 孔中加入 20μLPB)同时将 158μL 人肝微粒体工作液加入反应板中, 将反应板置于冰上, 待用; 此时将 2μl 各个浓度的受试化合物(N=1)及特异性抑制剂(N=2)加入对应孔中, 无抑制剂(受试化合物或阳性抑制剂)组加入对应的有机溶剂, 作为对照组样品(受试化合物对照样品为 1:1DMSO:MeOH,阳性对照样品为 1:9DMSO:MeOH); 在 37℃水浴预孵育 10min 后, 将 20μL 辅酶因子(NADPH)溶液加入反应板中, 置于 37℃水浴孵育 10min; 加入 400μL 冷的乙腈溶液(内标为 200ng/mL Tolbutamide 和 Labetalol)终止反应; 将反应板置于摇床, 振荡 10min; 4,000rpm 离心 20min; 取 200μL 上清加至 100μL 水中, 进行样品稀释; 最后封板, 振荡, 摇匀, 进行 LC/MS/MS 检测。

C. 实验结果

实验结果如表 3 所示, 本发明化合物未显示 CYP 抑制活性。

表 3 受试化合物 **3** 对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶活性的抑制作用结果

测试化合物	IC ₅₀ (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
化合物3	>50	>50	>50	>50	>50

实验例 3: 药代动力学性质研究**A. 供试样品: 化合物 3**

B. 实验方法: 该研究的目的是为了测定该化合物药代动力学参数, 并计算其在雌性 Balb/c 小鼠中的

口服生物利用度。该项目使用四只雌性Balb/c小鼠,两只小鼠进行静脉注射给药,给药剂量为3 mg/kg,收集0h (给药前)和给药后0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24h的血浆样品,另外两只大鼠口服灌胃给药,给药剂量为1 mg/kg,收集0h (给药前)和给药后0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 24h的血浆样品,然后对收集的样品进行LC/MS/MS分析并采集数据,采集的分析数据用Phoenix WinNonlin 6.2.1软件计算相关药代动力学参数。

C. 实验结果:

表4 体外药代动力学实验结果

	理想值	化合物 3
C_{max} (ng/mL)	>300	7105 (mouse,po, 3.0 mg/kg)
Cl mL/min/kg	<20	9.83 (mouse, iv, 1.0 mg/kg)
V_{dss} (L/kg)	<3	2.2 (mouse, iv, 1.0 mg/kg)
T_{1/2} (h)	>2	3.78 (mouse,iv, 1.0 mg/kg)
AUC_{0-24h} (nM.h)	>500	3129 (mouse,iv, 1.0 mg/kg) 3875 (mouse, po, 3.0 mg/kg)
F (%)	>30	41.2

结论: 本发明中的化合物具有较理想的体外药代动力学实验结果。

实验例4: 化合物小鼠中肝血比评价

A. 实验目的:

测试化合物3在雌性Balb/c小鼠中的组织分布

B. 实验操作

将化合物3配成澄清溶液,给予雌性Balb/c小鼠单次口服给药(PO,3 mpk)。口服溶媒为10% solutol。收集0.5、2.0、8.0小时的全血,制备得到血浆,收集相应时间的组织,制备得组织均浆液,以LC-MS/MS方法分析药物浓度,并用Phoenix WinNonlin软件计算药代参数。

C. 实验结果

实验结果如表5所示。

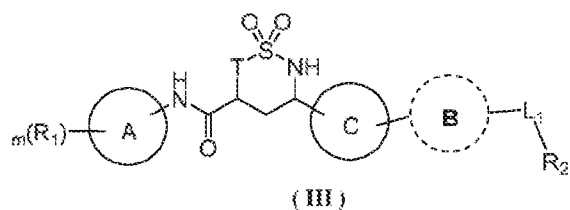
表5 药代动力学测试结果

时间点	测试组织	测试组织浓度 (nM) 及比值
	浓度 (nM)	化合物 3
	剂量 (PO)	3 mpk
0.5 h	血浆	35400
	肝脏组织	698
	肝血比	51
2.0 h	血浆	43850
	肝脏组织	460
	肝血比	96
8.0 h	血浆	9100
	肝脏组织	138
	肝血比	66

结论：本发明中的化合物在小鼠体内具有较好的肝血比分布。

权利要求

1. 式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

各 R_1 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

m 选自 0、1、2 和 3;

R_2 选自 $-COOH$ 时, T 选自 NCH_3 和 CH ;

或者, R_2 选自 H 时, T 选自 CH ;

L_1 选自 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-CH=CH-$;

各 n 分别独立地选自 1、2、3、4、5 和 6;

环 A 选自苯基和吡啶基;

环 B 不存在, 即 L_1 直接与环 C 相连;

或者,

环 B 选自环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代;

环 C 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代;

各 R_a 和 R_b 分别独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代;

所述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、N 和 NH 的杂原子或杂原子团。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、

C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1 个、2 个或 3 个卤素取代。

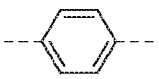
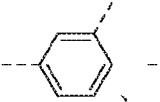
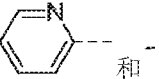
3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃ 和 OCF₃。

4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L₁ 选自 -OCH₂-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₅- 和 -CH=CH-。

5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_a 和 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、CH₃ 和 OCH₃, 所述 CH₃ 和 OCH₃ 任选被 1 个、2 个或 3 个 F 取代。

6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_a 和 R_b 分别独立地选自 F 和 Cl。

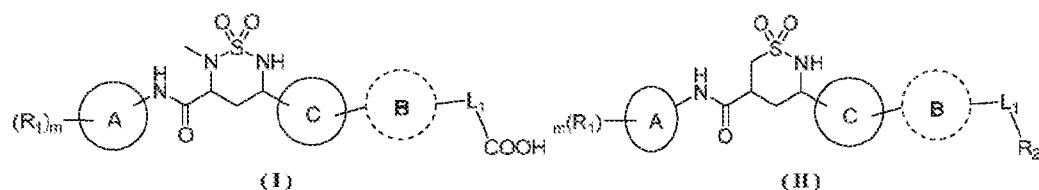
7. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自不存在、环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、咪唑基和吡啶基, 所述环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个、2 个或 3 个 R_a 取代。

8. 根据权利要求 7 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自不存在、、、、、 和 。

9. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基, 所述环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基任选被 1 个或 2 个 R_b 取代。

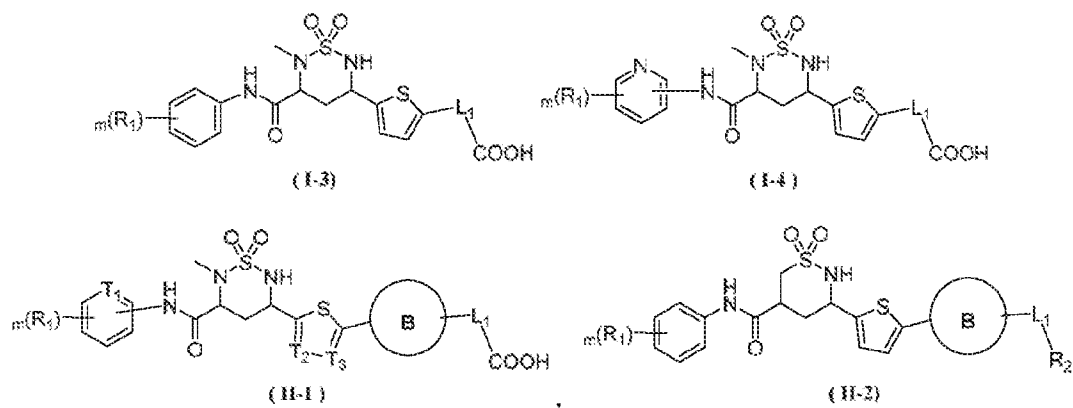
10. 根据权利要求 9 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 C 选自噻吩基、噻唑基、咪唑基和吡啶基。

11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:



R₁、L₁、m、环 A、环 B 和环 C 如权利要求 1-10 任意一项所定义。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自



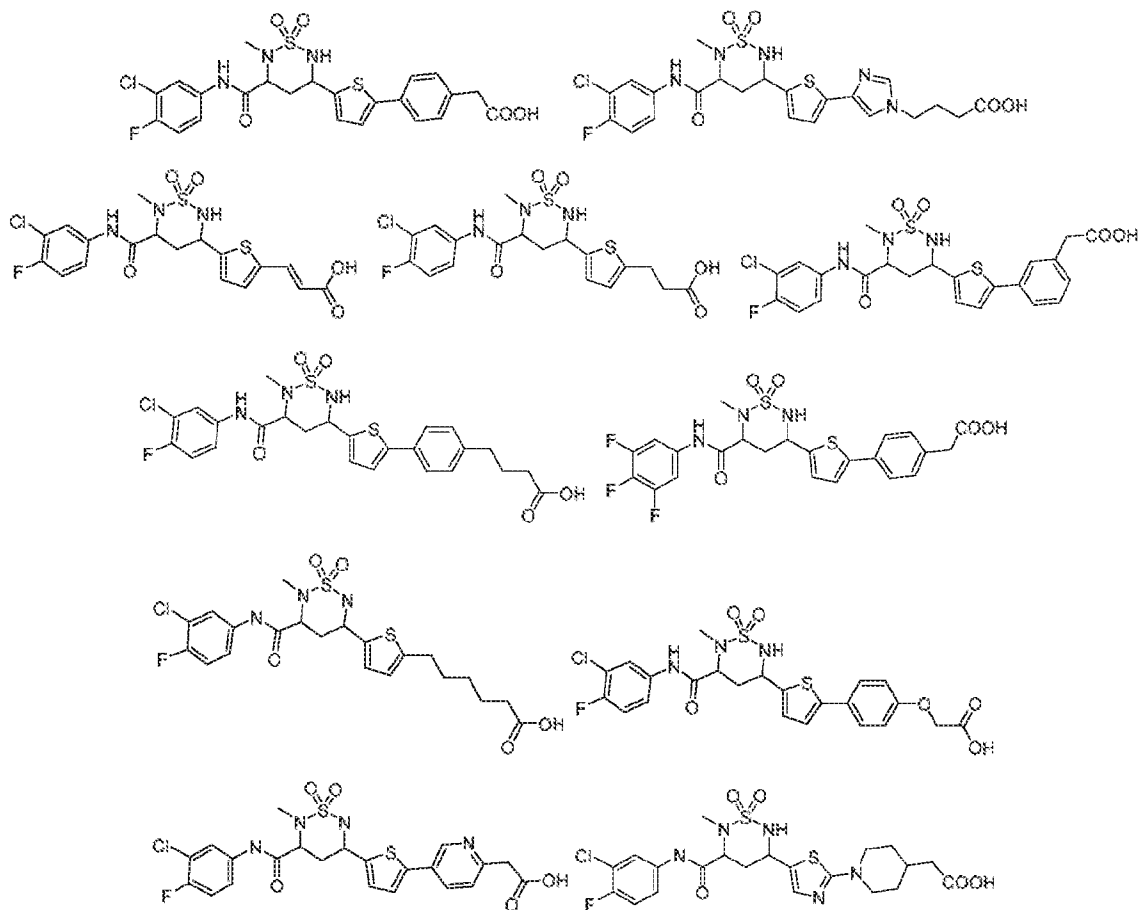
其中,

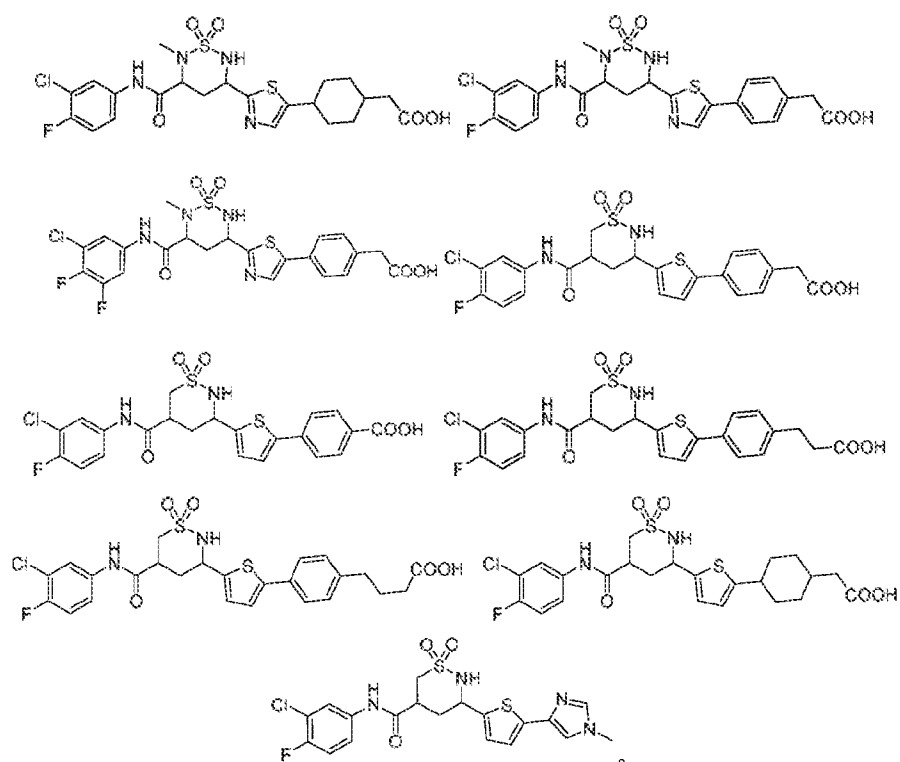
R₁、R₂、L₁、m 和环 B 如权利要求 11 所定义;

T₁ 选自 CH 和 N;

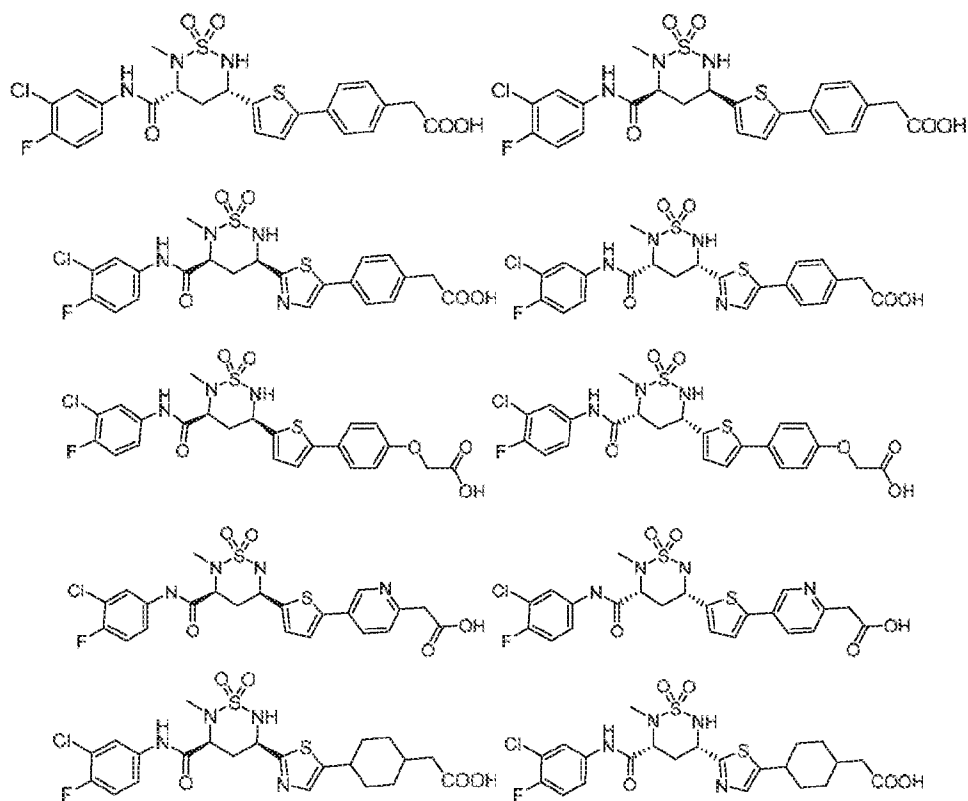
T₂、T₃ 分别独立地选自 CH 和 N, 且 T₂、T₃ 不同时为 N。

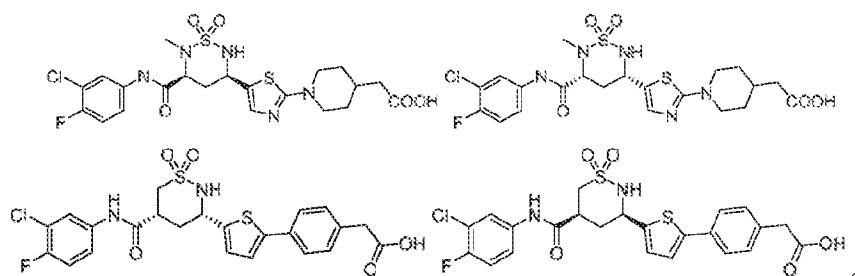
13. 下式化合物或其药学上可接受的盐:





14. 根据权利要求 13 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:





15. 根据权利要求 1~14 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗核心蛋白调节剂相关疾病的药物上的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/088736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/549(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D417/04; C07D417/14; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, SIPOABS, CNKI, 万方数据, Caplus, Registry, Marpat: 环状磺酰胺, 内磺酰胺, 乙肝, cyclic sulfamide, HBV, hepatitis B, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 110621672 A (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC.) 27 December 2019 (2019-12-27) see claims 1-24, description paragraphs 8-11, table 2	1-15
X	WO 2020051319 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC.) 12 March 2020 (2020-03-12) see claims 1-15, description page 2 lines 11-13, page 47 embodiment 17	1-15
A	WO 2020051320 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC.) 12 March 2020 (2020-03-12) see claims 1-24	1-15
A	WO 2019206072 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARM CO., LTD.) 31 October 2019 (2019-10-31) see entire document	1-15
A	WO 2018153285 A1 (FUJIAN COSUNTER PHARMACEUTICAL CO LTD et al.) 30 August 2018 (2018-08-30) see entire document	1-15
A	US 2004138448 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST.) 15 July 2004 (2004-07-15) see entire document	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2021

Date of mailing of the international search report

28 July 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/088736

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	110621672	A	27 December 2019	AU	2018227811	A1	19 September 2019
				SG	11201908012 S	A	27 September 2019
				CL	2019002503	A1	15 May 2020
				CA	3055194	A1	07 September 2018
				IL	269037	D0	31 October 2019
				KR	20190126102	A	08 November 2019
				US	2020157070	A1	21 May 2020
				EP	3589630	A1	08 January 2020
				BR	112019018230	A2	21 July 2020
				WO	2018160878	A1	07 September 2018
				MX	2019010404	A	21 November 2019
				TW	201840545	A	16 November 2018
				PH	12019502003	A1	15 June 2020
				JP	2020511436	A	16 April 2020
WO	2020051319	A1	12 March 2020	None			
WO	2020051320	A1	12 March 2020	None			
WO	2019206072	A1	31 October 2019	None			
WO	2018153285	A1	30 August 2018	IL	268827	D0	03 November 2019
				KR	102085497	B1	05 March 2020
				CN	109071544	B	17 March 2020
				AU	2018223435	A1	10 October 2019
				EP	3587420	A4	19 February 2020
				JP	6764039	B2	30 September 2020
				KR	20190120300	A	23 October 2019
				PH	12019501955	A1	06 July 2020
				US	2020247819	A1	06 August 2020
				EP	3587420	B1	31 March 2021
				SG	11201907725 S	A	27 September 2019
				BR	112019017603	A2	24 March 2020
				CA	3054324	C	01 December 2020
				AU	2018223435	B2	24 December 2020
				JP	2020508342	A	19 March 2020
MX	2019010042	A	13 January 2020				
EP	3587420	A1	01 January 2020				
CN	109071544	A	21 December 2018				
CA	3054324	A1	30 August 2018				
US	2004138448	A1	15 July 2004	US	7015321	B2	21 March 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/088736

A. 主题的分类 C07D 417/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/549(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D417/04; C07D417/14; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, SIPOABS, CNKI, 万方数据, Caplus, Registry, Marpat: 环状磺酰胺, 内磺酰胺, 乙肝, cyclic sulfamide, HBV, hepatitis B, structure search		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 110621672 A (组装生物科学股份有限公司) 2019年 12月 27日 (2019 - 12 - 27) 参见权利要求1-24, 说明书第8-11段, 表2	1-15
X	WO 2020051319 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 参见权利要求1-15, 说明书第2页第11-13行, 第47页实施例17	1-15
A	WO 2020051320 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 参见权利要求1-24	1-15
A	WO 2019206072 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARM CO LTD) 2019年 10月 31日 (2019 - 10 - 31) 参见全文	1-15
A	WO 2018153285 A1 (FUJIAN COSUNTER PHARMACEUTICAL CO LTD等) 2018年 8月 30日 (2018 - 08 - 30) 参见全文	1-15
A	US 2004138448 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST) 2004年 7月 15日 (2004 - 07 - 15) 参见全文	1-15
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 7月 14日		国际检索报告邮寄日期 2021年 7月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 费嘉 电话号码 (86-10) 62084376

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/088736

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110621672	A	2019年 12月 27日	AU	2018227811	A1	2019年 9月 19日
				SG	11201908012S	A	2019年 9月 27日
				CL	2019002503	A1	2020年 5月 15日
				CA	3055194	A1	2018年 9月 7日
				IL	269037	D0	2019年 10月 31日
				KR	20190126102	A	2019年 11月 8日
				US	2020157070	A1	2020年 5月 21日
				EP	3589630	A1	2020年 1月 8日
				BR	112019018230	A2	2020年 7月 21日
				WO	2018160878	A1	2018年 9月 7日
				MX	2019010404	A	2019年 11月 21日
				TW	201840545	A	2018年 11月 16日
				PH	12019502003	A1	2020年 6月 15日
				JP	2020511436	A	2020年 4月 16日
WO	2020051319	A1	2020年 3月 12日	无			
WO	2020051320	A1	2020年 3月 12日	无			
WO	2019206072	A1	2019年 10月 31日	无			
WO	2018153285	A1	2018年 8月 30日	IL	268827	D0	2019年 11月 3日
				KR	102085497	B1	2020年 3月 5日
				CN	109071544	B	2020年 3月 17日
				AU	2018223435	A1	2019年 10月 10日
				EP	3587420	A4	2020年 2月 19日
				JP	6764039	B2	2020年 9月 30日
				KR	20190120300	A	2019年 10月 23日
				PH	12019501955	A1	2020年 7月 6日
				US	2020247819	A1	2020年 8月 6日
				EP	3587420	B1	2021年 3月 31日
				SG	11201907725S	A	2019年 9月 27日
				BR	112019017603	A2	2020年 3月 24日
				CA	3054324	C	2020年 12月 1日
				AU	2018223435	B2	2020年 12月 24日
				JP	2020508342	A	2020年 3月 19日
				MX	2019010042	A	2020年 1月 13日
				EP	3587420	A1	2020年 1月 1日
				CN	109071544	A	2018年 12月 21日
				CA	3054324	A1	2018年 8月 30日
US	2004138448	A1	2004年 7月 15日	US	7015321	B2	2006年 3月 21日