

(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
2015 年 8 月 27 日 (27.08.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/124063 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/5365 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/072373

(22) 国际申请日: 2015 年 2 月 6 日 (06.02.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201410058113.7 2014 年 2 月 21 日 (21.02.2014) CN

(71) 申请人: 常州寅盛药业有限公司 (CHANGZHOU YINSHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区圩塘化工区, Jiangsu 213033 (CN)。 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。

(72) 发明人: 张杨 (ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 沈春莉 (SHEN, Chunli); 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)。 胡国平 (HU, Guoping); 中国上海市浦东新区富特中路

288 号, Shanghai 200131 (CN)。 魏于全 (WEI, Yuquan); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 余洛汀 (YU, Luoting); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 陶鑫 (TAO, Xin); 中国江苏省常州市新北区圩塘工业区, Jiangsu 213033 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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: HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS AND USES THEREOF IN PREPARATION OF DRUGS

(54) 发明名称: 丙肝病毒抑制剂及其制药用途

(57) Abstract: A series of hepatitis C virus (HCV) inhibitors and compositions and applications thereof in the preparation of drugs for treating chronic HCV infection. Especially, a series of compounds that are used as NS5A inhibitors, and compositions and uses thereof in the preparation of drugs.

(57) 摘要: 一系列丙型肝炎病毒(HCV)抑制剂及其组合物, 以及在制备治疗慢性丙型肝炎病毒感染药物中的应用。尤其是, 作为 NS5A 抑制剂的系列化合物及其组合物和制药用途。

WO 2015/124063 A1

丙肝病毒抑制剂及其制药用途

技术领域

本发明涉及丙型肝炎病毒（HCV）抑制剂及其组合物，并涉及其在制备治疗慢性丙型肝炎病毒感染药物中的应用。具体地，本发明涉及作为 NS5A 抑制剂的系列化合物及其组合物和制药用途。

背景技术

HCV 是主要的人类病原体之一，估计全球慢性 HCV 感染者约 1.7 亿，为人免疫缺陷病毒 1 型感染人数的 5 倍。慢性 HCV 感染者会发展成严重的进行性肝病，包括肝硬化和肝细胞癌。因此，慢性 HCV 感染是全球患者因肝病而死亡的主要原因。

目前，标准的慢性 HCV 感染疗法是采用 α -干扰素和利巴韦林与近两年来批准的其中的一个直接作用抗病毒（DAA）药物的联合用药。疗效虽较之前的 α -干扰素和利巴韦林联合用药明显提高，但仍对部分慢性 HCV 感染者无效，而且病毒可产生抗药性。加之 α -干扰素和利巴韦林有明显的副反应。因此，新的有效的治疗慢性 HCV 感染的药物是目前迫切所需的。

HCV 是单链正链 RNA 病毒。属黄病毒科 (Flaviviridae family) 单独的一个属内。黄病毒科的所有成员都是含正链 RNA 基因组的有包膜病毒粒子，该基因组通过单个不间断开放阅读框(ORF)的翻译，编码所有已知的病毒特异性蛋白。

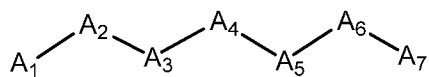
HCV 基因组的核苷酸和所编码的氨基酸序列存在相当多的异质性。已经鉴定出至少 6 个主要的基因型，50 多个亚基因型。HCV 的主要基因型在全球的分布不同，虽然进行了大量基因型对发病机制和治疗作用的研究，但仍不清楚 HCV 遗传异质性的临床重要性。

HCV RNA 基因组长度约为 9500 个核苷酸，具有单个开放阅读框，编码单个约 3000 个氨基酸的多聚蛋白。在感染细胞中，该多聚蛋白在多个位点上被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶切割，产生结构和非结构 (NS) 蛋白。就 HCV 而言，成熟非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的形成是通过两种病毒蛋白酶实现的。一般认为第一种 (NS2) 是金属蛋白酶，在 NS2-NS3 接点进行切割；第二个蛋白酶是包含在 NS3(本文中亦称为 NS3 蛋白酶) N 端区域的丝氨酸蛋白酶，它介导 NS3 下游所有的后续切割，在 NS3-NS4A 切割位点为顺式，在 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点则为反式。NS4A 蛋白似乎有多种功能，起 NS3 蛋白酶辅因子的作用，并可能协助 NS3 和其他病毒复制酶组分进行膜定位。NS3 蛋白还显示出核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶活性。NS4B 和 NS5A 两个蛋白的功能尚不完全清楚，但对 HCV 的复制起着重要的作用。NS4B 是一个穿膜蛋白，参与病毒复制复合体的形成。NS5A 是一个磷酸化蛋白，参与病毒 RNA 的复制和病毒颗粒的形成。NS5B (亦称 HCV 聚合酶) 是参与 HCV 基因组 RNA 复制的依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶。

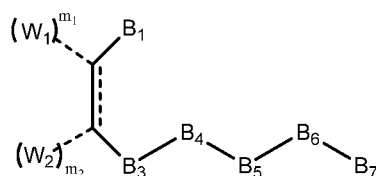
WO2013095275、WO2012122716、CN102863428A 等文献各自报道了一系列作为 HCV 抑制剂的化合物，其活性、溶解性等方面的效果有待改善。

发明内容

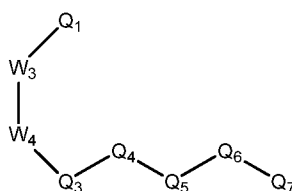
本发明的目的在于提供式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物或其药学上可接受的盐,



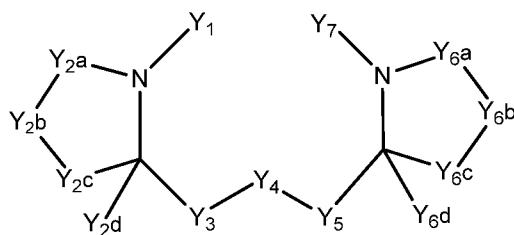
(I)



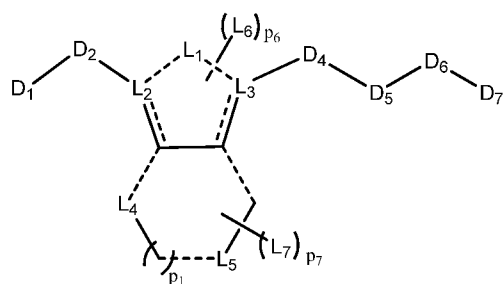
(II)



(III)



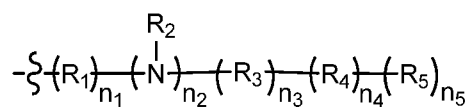
(IV)



(V)

其中,

A_1 、 A_7 、 B_1 、 B_7 、 Q_1 、 Q_7 、 Y_1 、 Y_7 、 D_1 、 D_7 分别独立地代表式(a)所示结构单元,



(a)

其中,

R_1 选自 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(R_{1a})(R_{1b})$;

R_3 选自 $C(R_{3a})(R_{3b})$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

R_4 选自两位以上被取代的[链烃基、杂链烃基、链烃杂基、环烃基、杂环基、环杂基];

R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、炔基或杂炔基杂基];

任选地, R_{1a} 与 R_{1b} 、 R_{3a} 与 R_{3b} 共同形成一个任选被取代的 3~6 元环烷基; n_1 或 n_4 分别独立地选自 0 或 1;

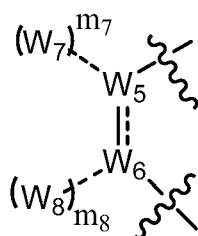
n_2 选自 n_{2a} 、 n_{2b} 、 n_{2c} , A_1 中 n_2 为 n_{2a} , n_{2a} 选自 3、4、5 或 6, B_1 中 n_2 为 n_{2b} , n_{2b} 为 0, A_7 、 B_7 、 Q_1 、 Q_7 、 Y_1 、 Y_7 、 D_1 、 D_7 中 n_2 为 n_{2c} , n_{2c} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n_3 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n_5 选自 1、2、3 或 4;

当 n_1 、 n_2 、 n_3 或 n_4 为 0 时, 相应结构单元表示仅起连接作用的单键;

A_2 、 A_6 、 B_6 、 Q_6 、 D_2 、 D_6 分别独立地选自 $-C(=O)N(R_{6a})C(R_{6b})(R_{6c})$ 、 CH_2 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式 (b) 所示结构单元,



(b)

W_1 、 W_2 分别独立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、炔基或杂炔基杂基], 任选地 W_1 与 W_2 之间、 W_1 与 W_1 之间、 W_2 与 W_2 之间连接成环;

m_1 、 m_2 选自 0、1、2;

W_3 选自任选被取代的 NH 或单键;

W_4 选自任选被取代的[CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、NH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分别独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或烷氧基;

W_5 、 W_6 分别独立地代表 C、N、任选被取代的[CH₂、CH、NH、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

W_7 、 W_8 分别独立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、炔基或杂炔基杂基], 任选地 W_7 与 W_8 之间、 W_7 与 W_7 之间、 W_8 与 W_8 之间连接成环;

m_7 、 m_8 选自 0、1、2;

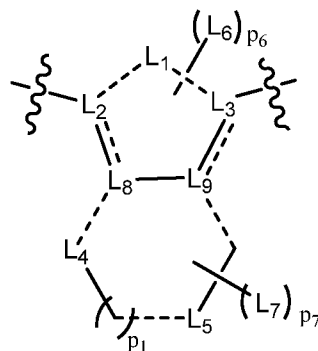
Y_{2b} 选自 O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C\equiv C$ 、任选被取代的[NH、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基];

Y_{2a} 、 Y_{2c} 、 Y_{6a} 、 Y_{6b} 、 Y_{6c} 分别独立地选自任选被取代的[CH₂、NH、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

Y_{2d} 、 Y_{6d} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、炔基或杂炔基杂基];

A_3 、 A_5 、 B_3 、 B_5 、 Q_3 、 Q_5 、 Y_3 、 Y_5 、 D_5 分别独立地选自 CH_2 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、S

(=O)₂ 或者式 (c) 所示结构单元;



(c)

L₁ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烷基或 3~6 元杂烷基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂ 或单键;

L₂、L₃、L₄、L₅、L₈、L₉ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烷基或 3~6 元杂烷基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂;

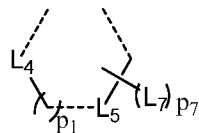
L₆、L₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烷基、杂烷基、烃杂基或杂烃基杂基];

p₁、p₆、p₇ 分别独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

A₄、B₄、Q₄、Y₄、D₄ 选自 CH₂、单键、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂、芳基或者杂芳基;

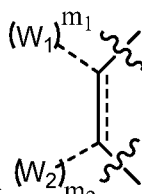
=====表示单键或双键;

-----代表单键、双键或者不成键, 当 $(W_1)^{m_1}$ 、 $(W_2)^{m_2}$ 、 $(W_7)^{m_7}$ 、 $(W_8)^{m_8}$ 、 L_1

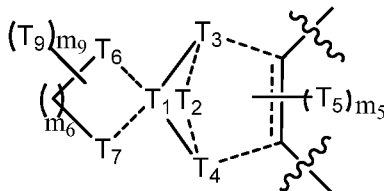


中的-----代表不成键时该结构单元不存在;

任选地, 该化合物或其药学上可接受的盐包含一个或多个手性中心。



本发明的一些方案中, 上述结构单元 $(W_2)^{m_2}$ 的子结构单元如式(f)所示,



(f)

其中, T₁ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[CH₂-CH₂、CH=CH、CH₂、CH、NH、3~6 元烷基或 3~6 元杂烷基]、C≡C、单键、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂;

T₂、T₃、T₄ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、CH、NH、3~6 元烷基或

3~6 元杂烃基], $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基];

m_5 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

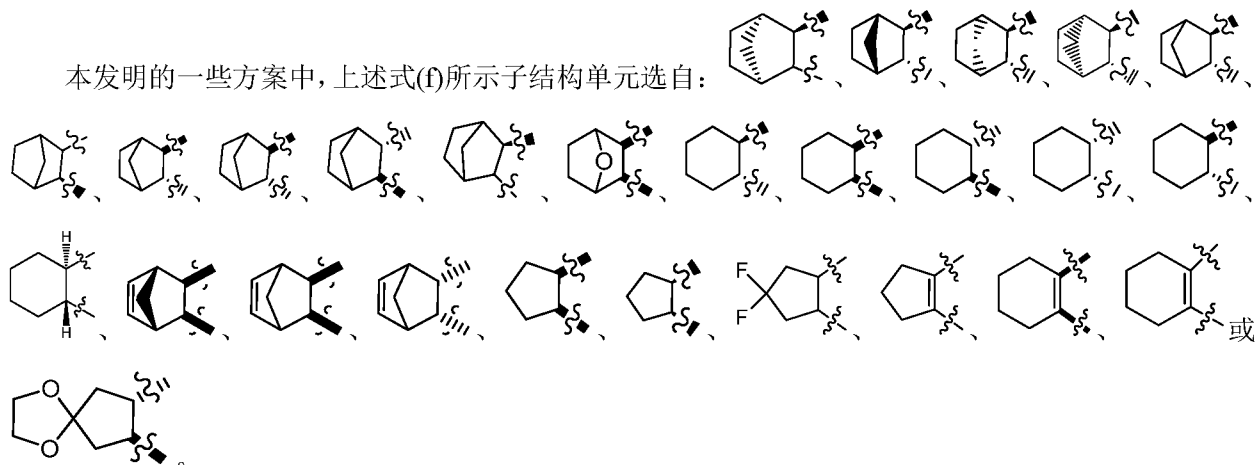
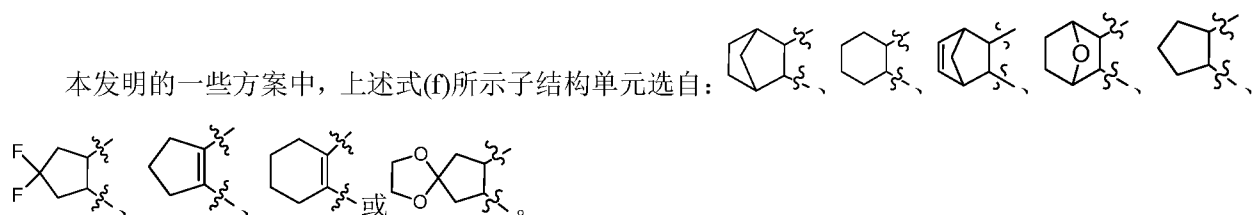
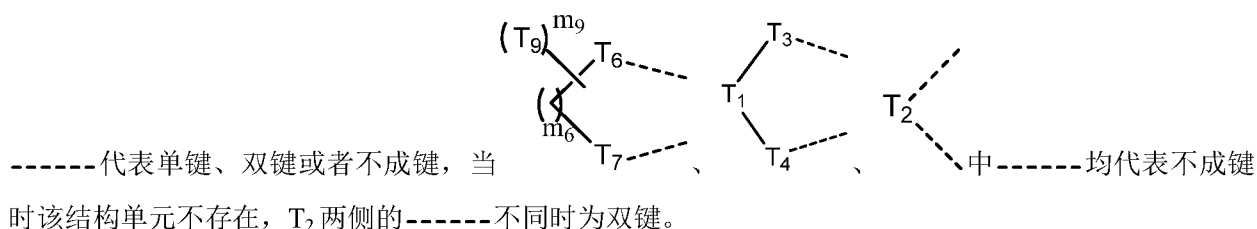
T_6 、 T_7 分别独立地选自 O、S、任选被取代的[NH、CH、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_9 自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基];

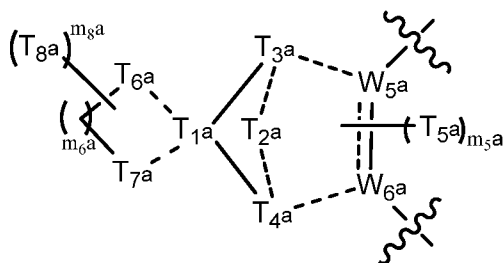
m_6 选自 0、1、2 或 3, 当 m_6 为 0 时, 相应结构单元代表仅起连接作用的单键;

m_9 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

=====表示单键或双键;



本发明的一些方案中, 上述结构单元 (b) 的子结构单元如式(g)所示,



(g)

其中,

T_{1a} 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2-CH_2, CH=CH, CH_2, CH, NH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_{2a} 、 T_{3a} 、 T_{4a} 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, CH, NH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_{5a} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 烃基, 杂烃基, 烃杂基或杂烃基杂基]$;

m_{5a} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

W_{5a} 、 W_{6a} 分别独立地代表 C、N、任选被取代的 $[CH_2, NH, CH, CH_2-CH_2, CH=CH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

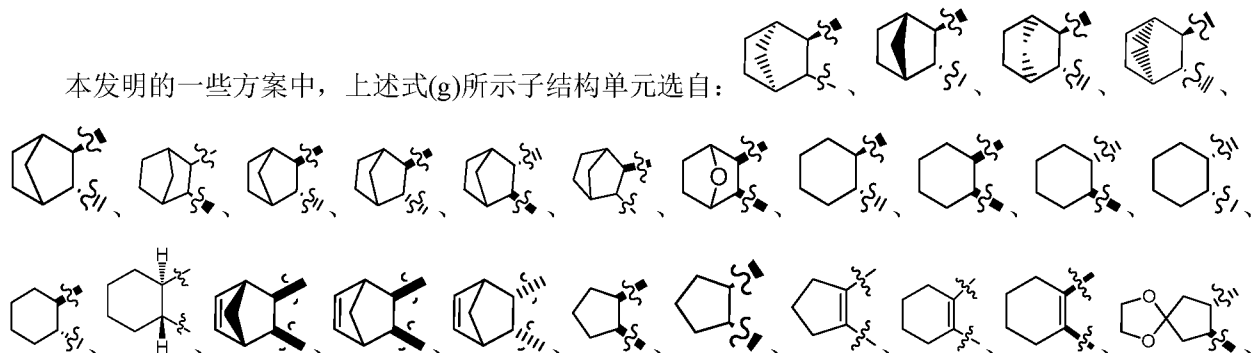
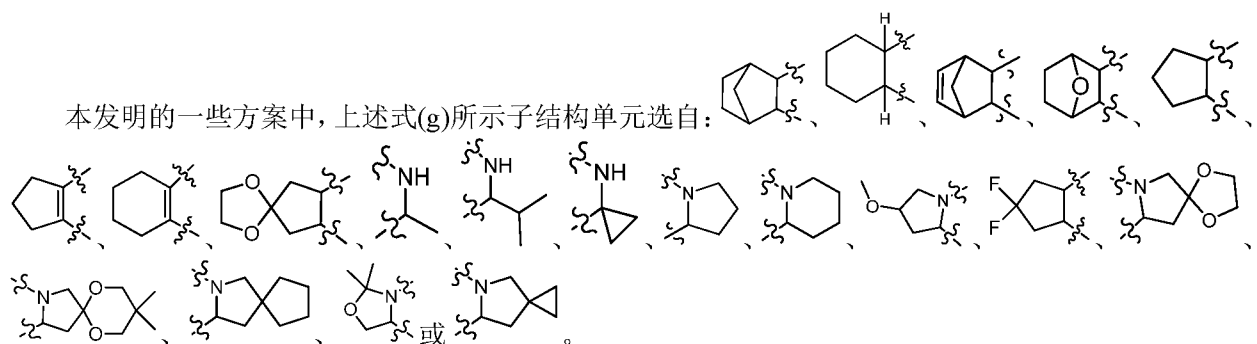
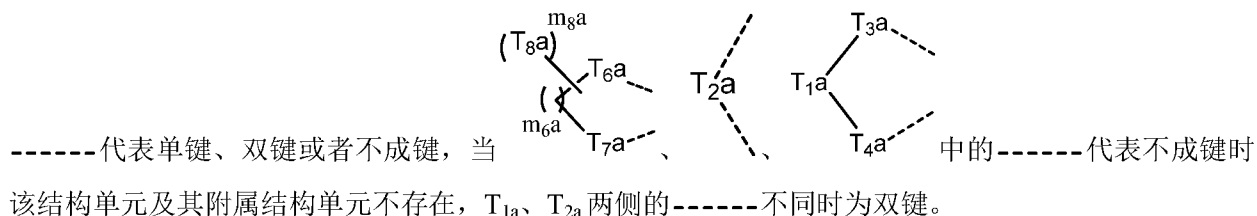
T_{6a} 、 T_{7a} 分别独立地选自 O、S、任选被取代的 $[NH, CH, CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

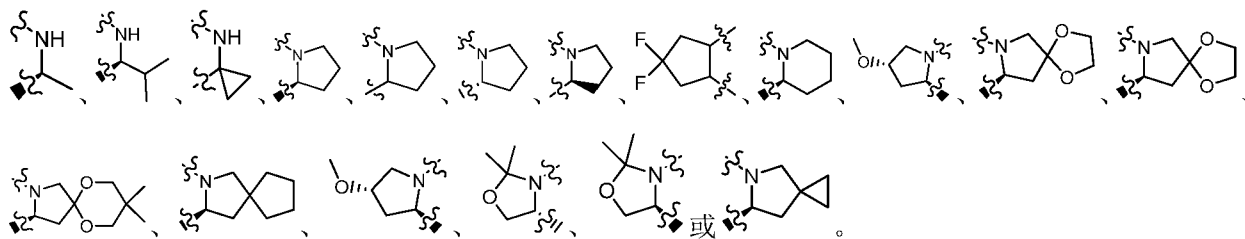
T_{8a} 自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 烃基, 杂烃基, 烃杂基或杂烃基杂基]$;

m_{6a} 选自 0、1、2 或 3, 当 m_{6a} 为 0 时, 相应结构单元代表仅起连接作用的单键;

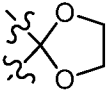
m_{8a} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

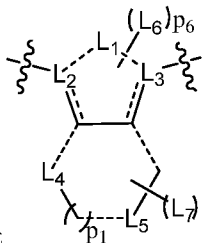
=====表示单键或双键;



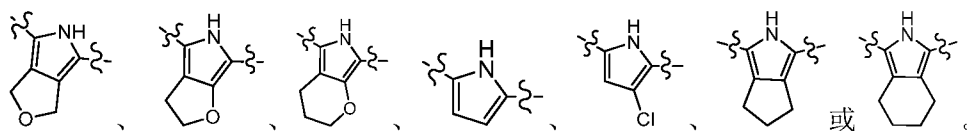


本发明的一些方案中, 上述 Y_{2a} 为异丙基。

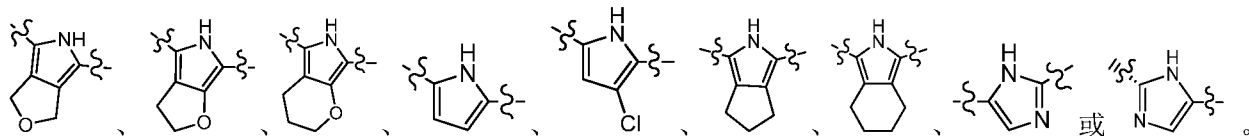
本发明的一些方案中, 上述 Y_{6b} 为 .



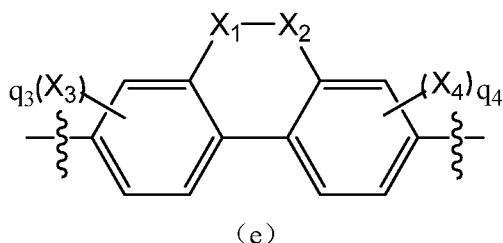
本发明的一些方案中, 上述结构单元的子结构单元选自任选被取代的:



本发明的一些方案中, 上述式 (c) 所示结构单元选自任选被取代的:

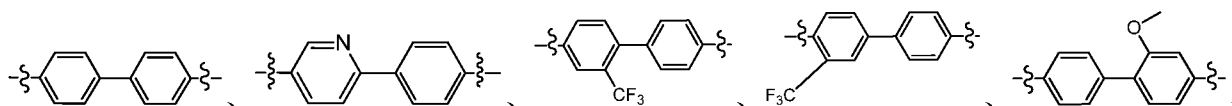


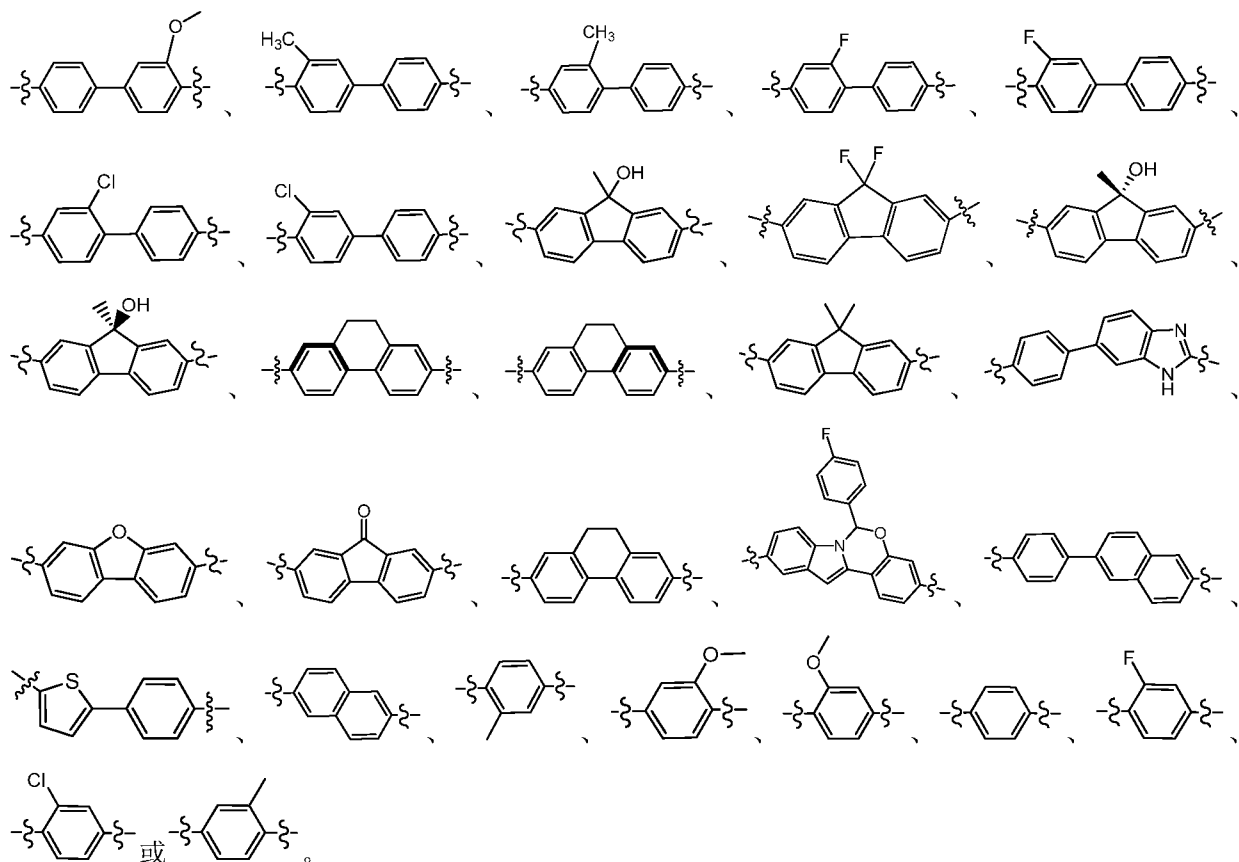
本发明的一些方案中, 上述 A_4 、 B_4 、 Q_4 、 D_4 或 Y_4 分别独立地选自式 (e) 所示结构单元、任选被取代的苯或任选被取代的联苯,



其中, X_1 、 X_2 分别独立地选自单键、O、S、C=O、C=S、S=O、S(=O)₂ 或任选被取代的[CH₂、NH、PH、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基]; X_3 、 X_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基]; q_3 、 q_4 分别独立地选自 0、1、2 或 3。

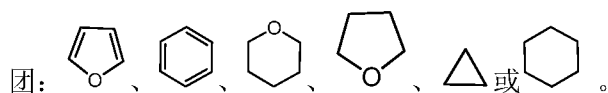
本发明的一些方案中, 上述 A_4 、 B_4 、 Q_4 、 D_4 或 Y_4 分别独立地选自:



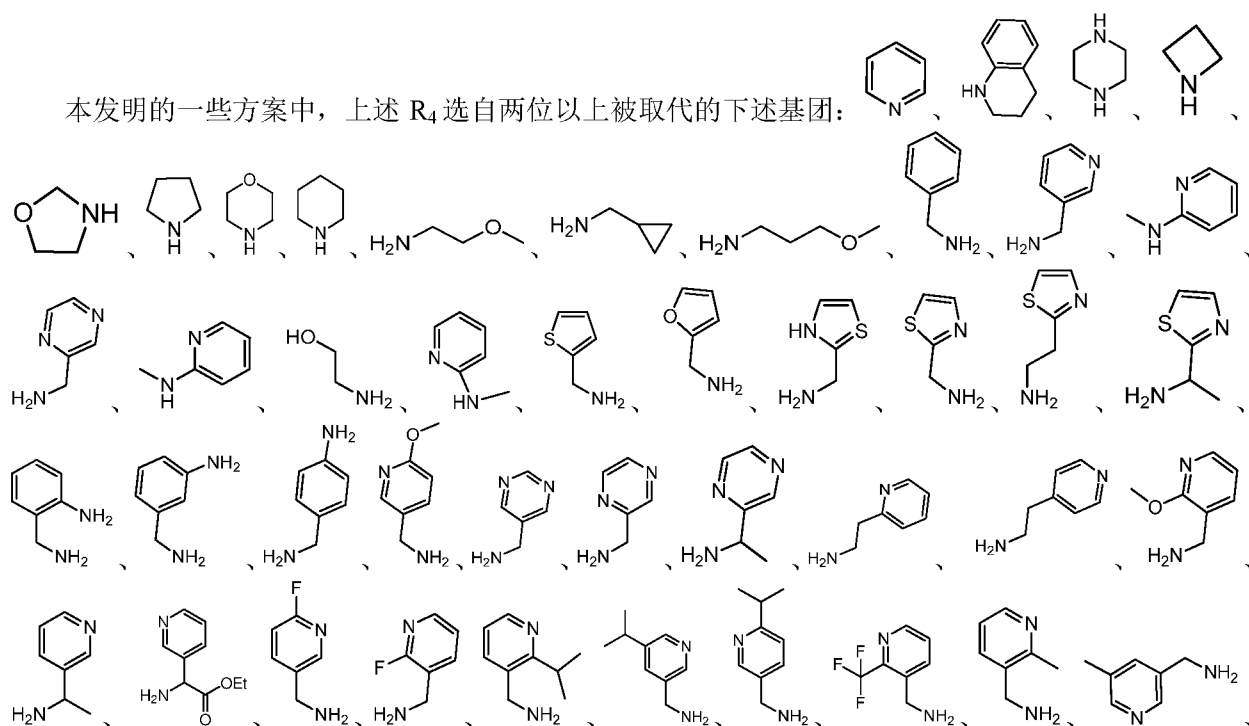


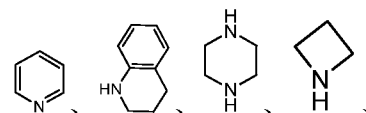
本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自两位以上被取代的 3~10 元环基或杂环基或环杂基，所述杂原子或杂原子团选自 N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述 R_4 选自两位以上被取代的下述基

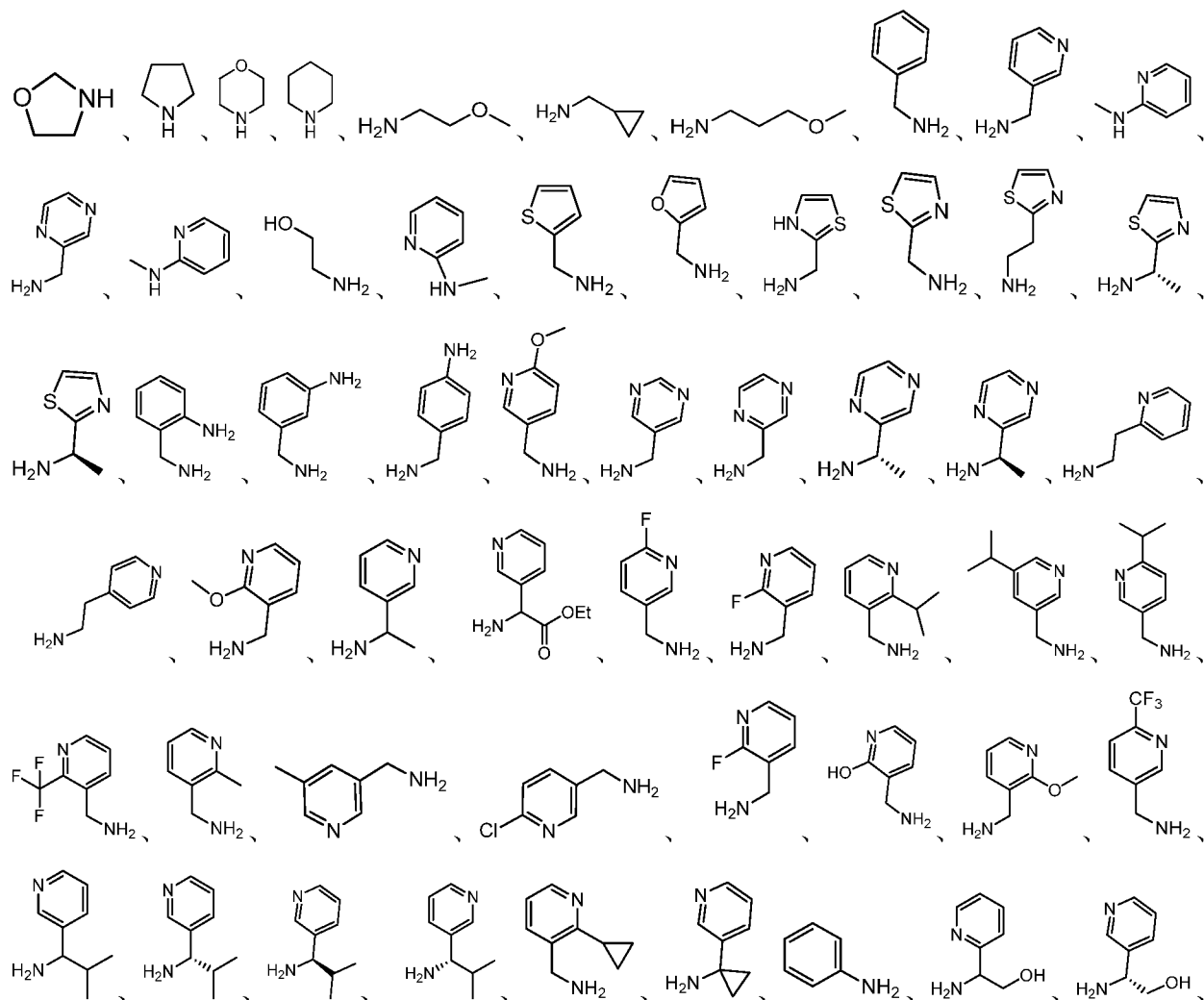


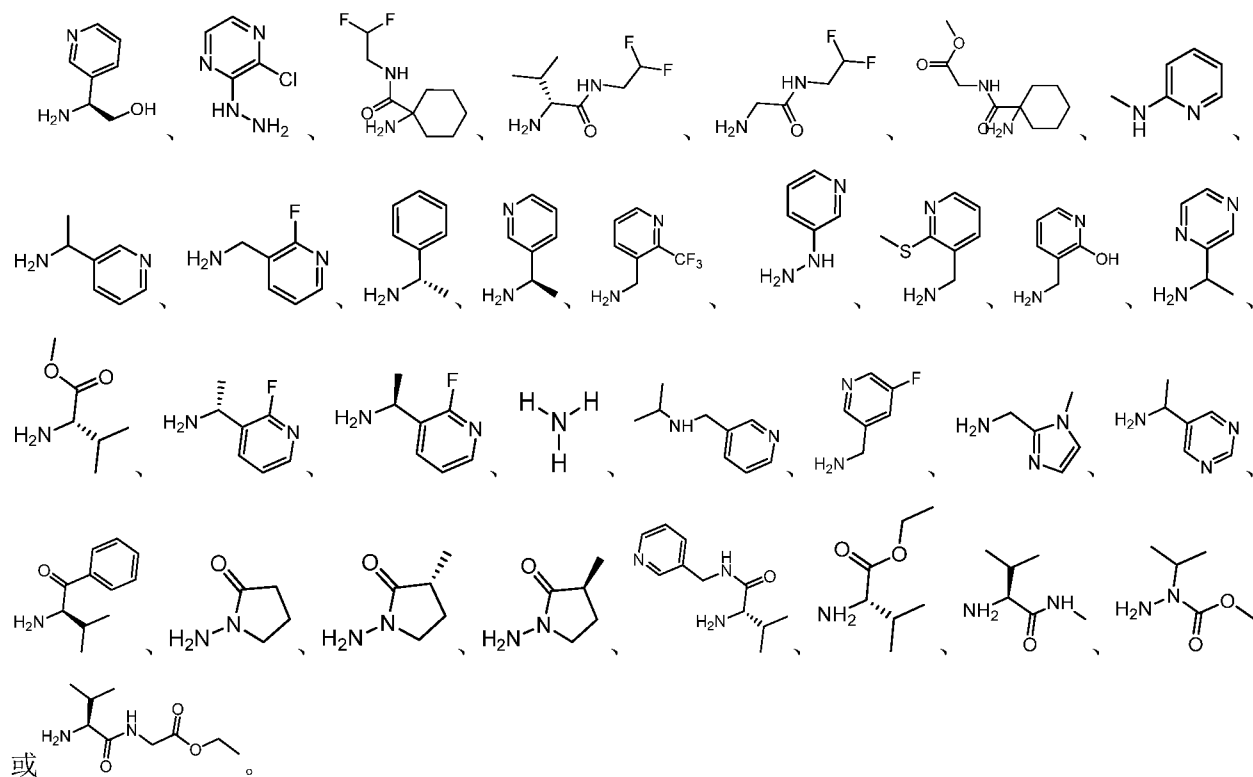
本发明的一些方案中，上述 R_4 选自两位以上被取代的下述基团：





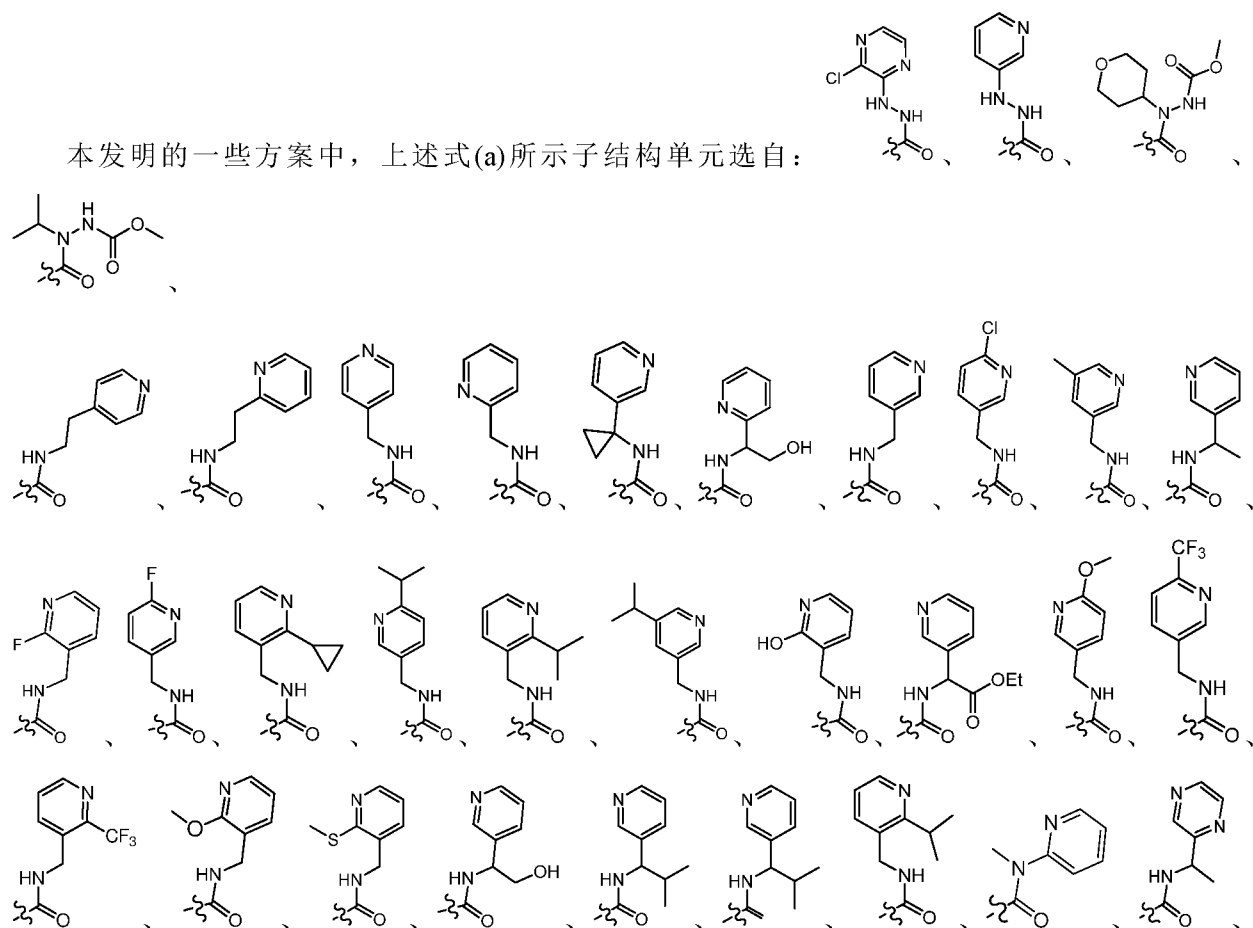
本发明的一些方案中，上述 R_4 选自两位以上被取代的下述基团：



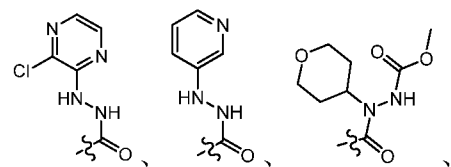
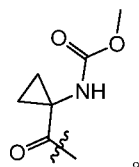


本发明的一些方案中，上述 R_1 为 $C=O$ ， R_5 为 H ， n_1 、 n_4 和 n_5 为 1， n_2 和 n_3 为 0， R_1 与 R_4 形成酰胺键。

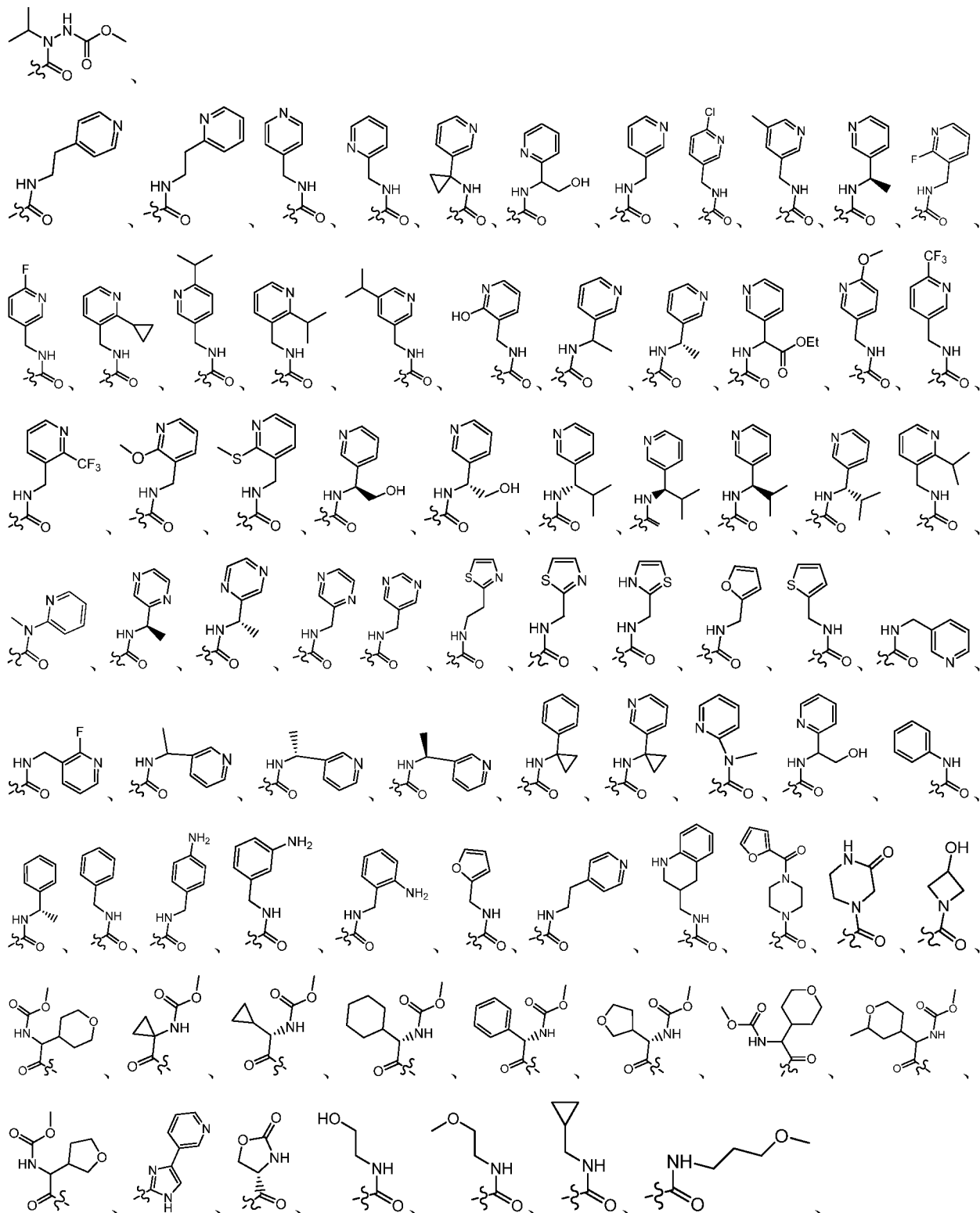
本发明的一些方案中，上述式(a)所示子结构单元选自：

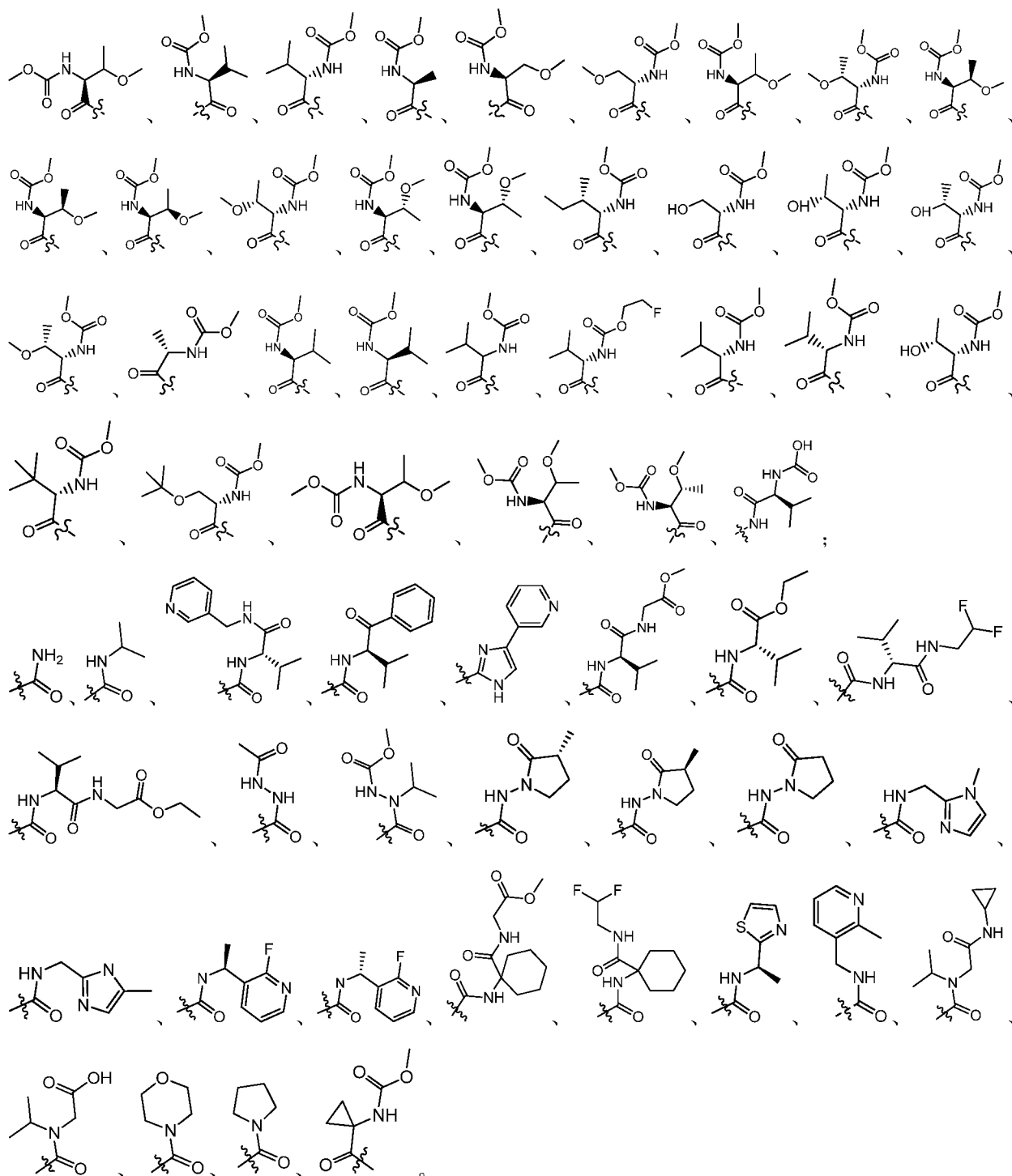






本发明的一些方案中，上述式(a)所示子结构单元选自：



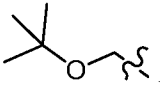
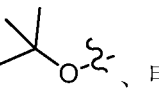
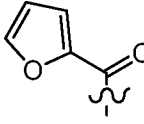
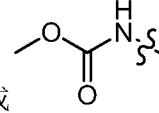


本发明的一些方案中, 上述 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、任选被取代的[OH、NH₂、烷基、环烷基、卤代烷基、羟代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基、杂环基羰基、烷氧羰基氨基], 所述杂环基选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基或咪唑基。

本发明的一些方案中, 上述烷基、卤代烷基、羟代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基和烷氧羰基氨基中烷基部分碳原子数目为 1、2、3、4、5 或 6, 所述环烷基碳原子数目为 3、4、5 或 6。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、

=O、=S、任选被取代的[OH、NH₂、甲基、异丙基、环丙基、丁基、叔丁基、三氟甲基、羟甲基、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂(OH)、-CH(OH)CH₃、甲氧基、甲氧甲基、-CH(CH₃)OCH₃、

-CH₂CH₂OCH₃、、、甲硫基、乙氧羰基、 或 ]。

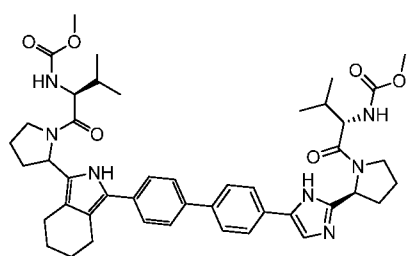
本发明的一些方案中，上述取代用的取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、烃杂基和/或杂烃基杂基]。

本发明的一些方案中，上述烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基选自任选被取代的[C₁₋₁₂ 烃基、C₁₋₁₂ 杂烃基、C₁₋₁₂ 烃杂基、C₁₋₁₂ 杂烃基 C₁₋₁₂ 烃基、-C₁₋₁₂OH、-C₀₋₁₂COOH、-OC₁₋₁₂COOH、-C₁₋₁₂CN、-C₀₋₁₂CONH₂、-C₀₋₁₂OC₁₋₁₂、-C₀₋₁₂CO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂COO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂O(O=)C C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂S(=O) C₁₋₁₂ 或 -C₀₋₁₂S(=O)₂ C₁₋₁₂]，其中，上述基团本身以芳香环、杂芳环、脂肪环、杂脂肪环、脂肪链和/或杂脂肪链的形式存在，且所述芳香环、杂芳环、脂肪环、杂脂肪环、脂肪链和/或杂脂肪链的数目、成环原子及其数目、环与环或者环与链或者链与链之间的连接方式在化学上可稳定实现的前提下是任意的，杂原子或杂原子团分别独立地选自 O、S、N、S(=O)和/或 S(=O)₂，杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。

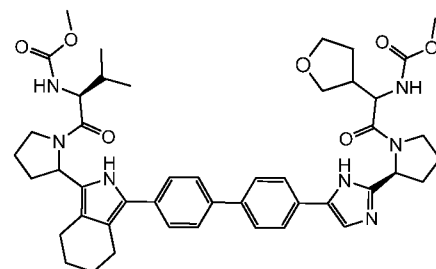
本发明的一些方案中，上述取代用取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或未被取代的-CONH-、-CO₂-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-NH-、-O-、-S-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-C=NH、-C=O、-C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。

本发明的一些方案中，上述取代用取代基选自卤素、OH、SH、NH₂、CN、=O、=S、CF₃、-OCF₃ 或-OCH₃。

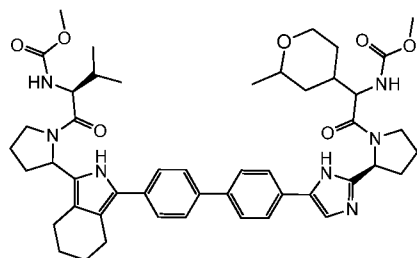
本发明的一些方案中，上述化合物选自：



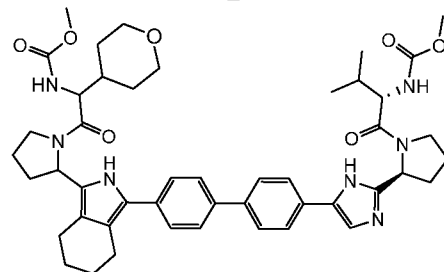
AG_015



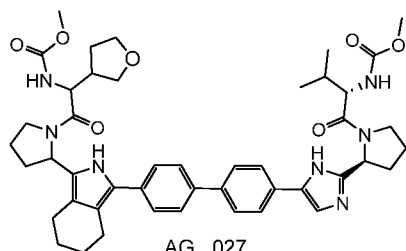
AG_046



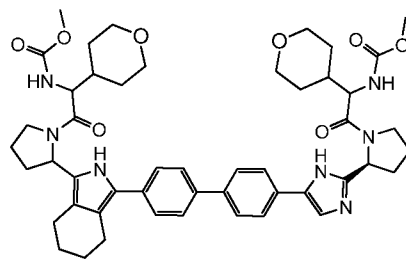
AG_047



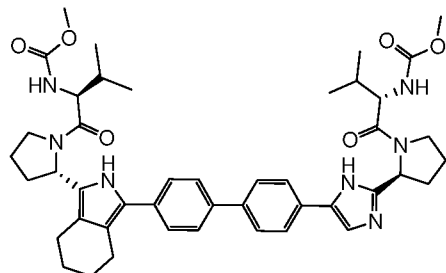
AG_040



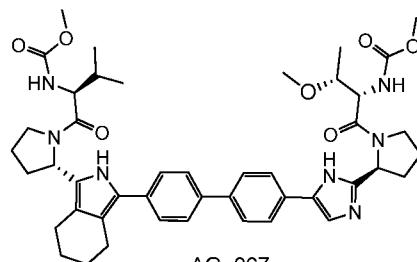
AG_027



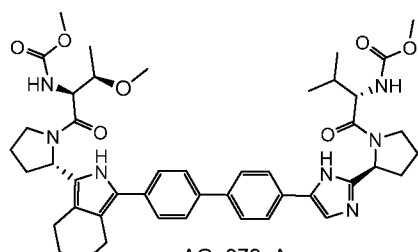
AG_045



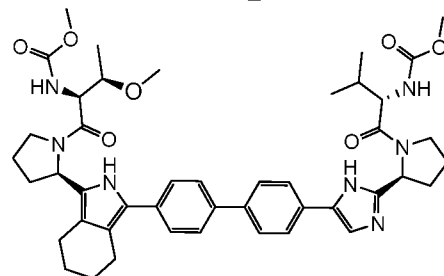
AG_015_A



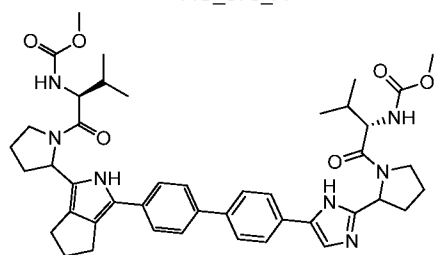
AG_067



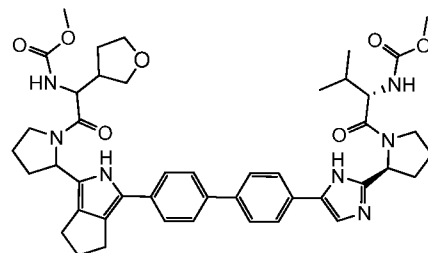
AG_078_A



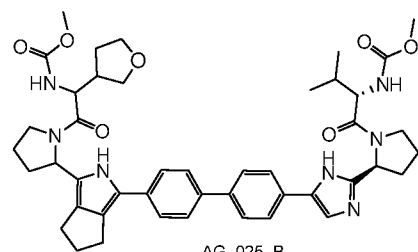
AG_078_B



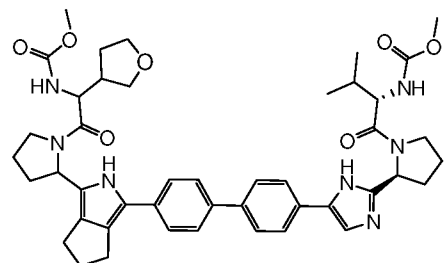
AG_014



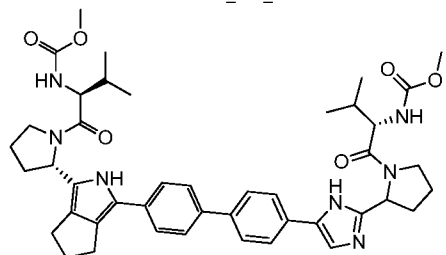
AG_025_A



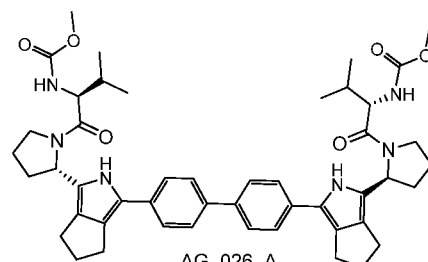
AG_025_B



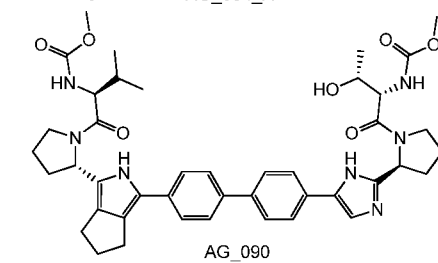
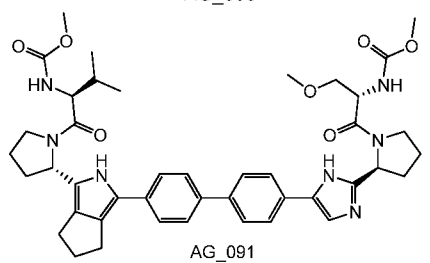
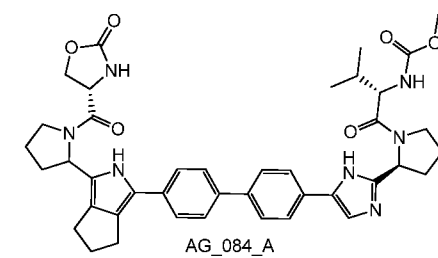
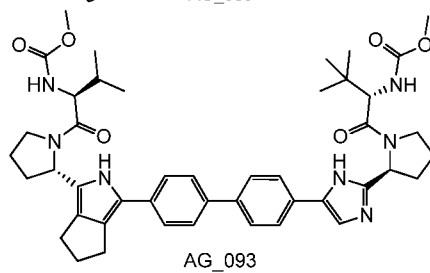
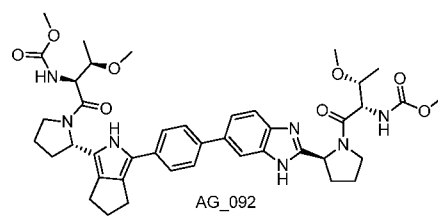
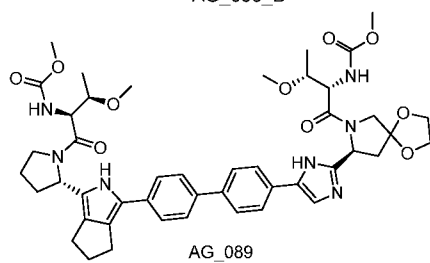
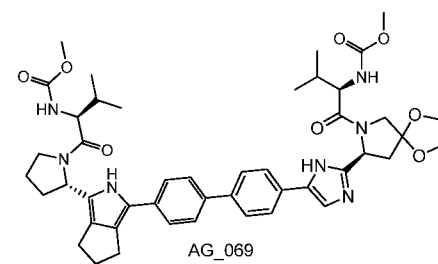
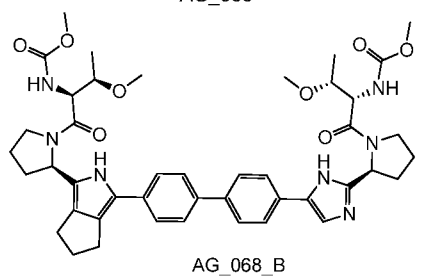
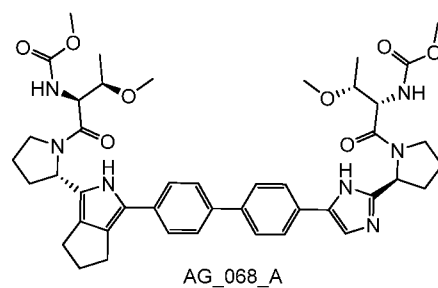
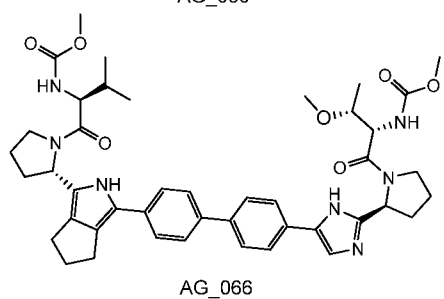
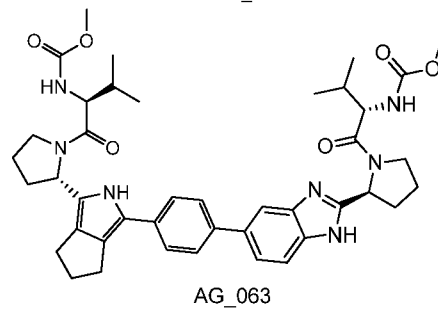
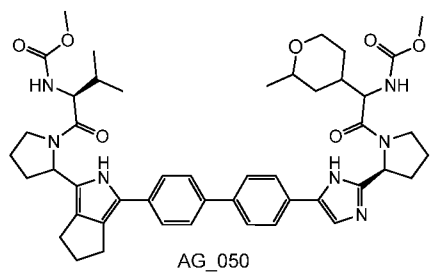
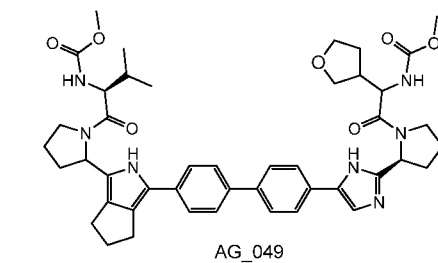
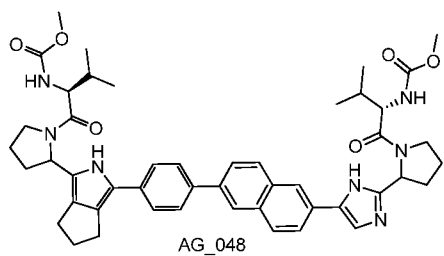
AG_025_C

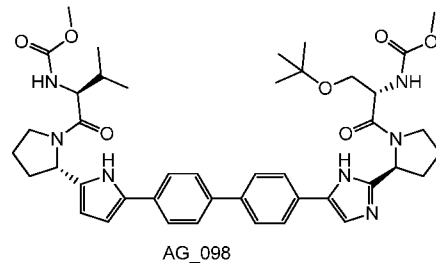
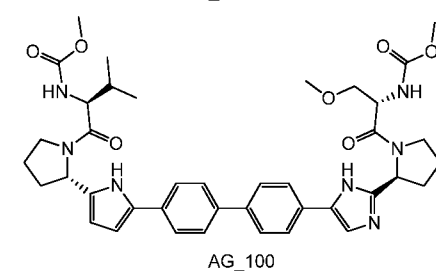
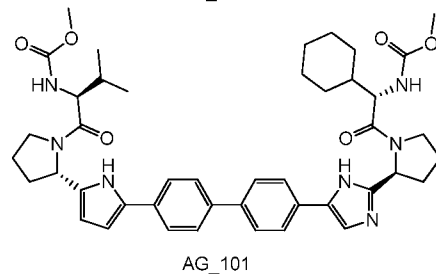
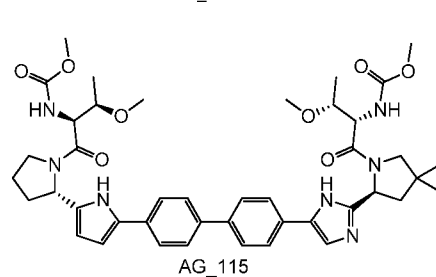
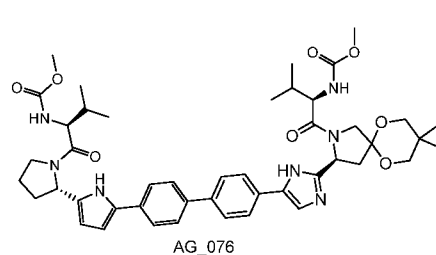
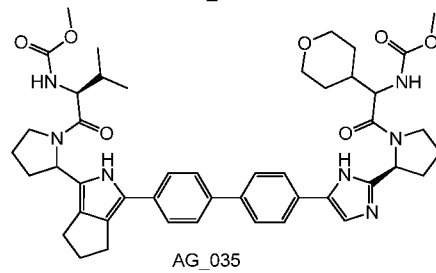
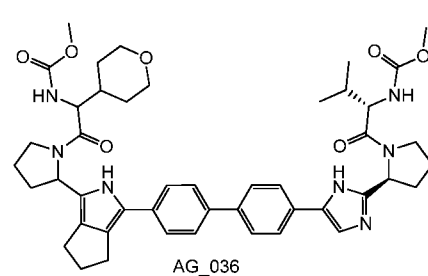
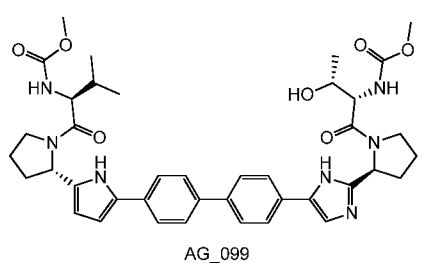
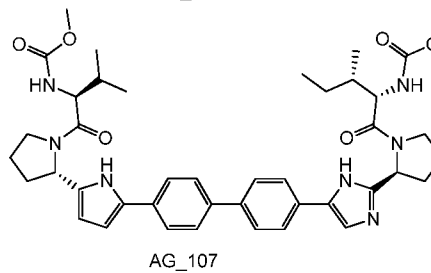
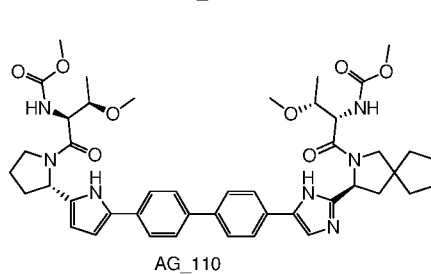
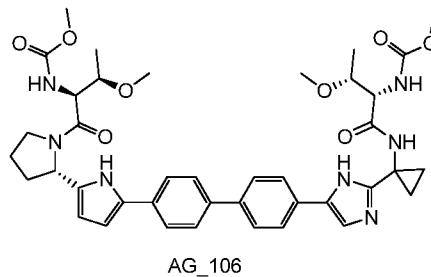
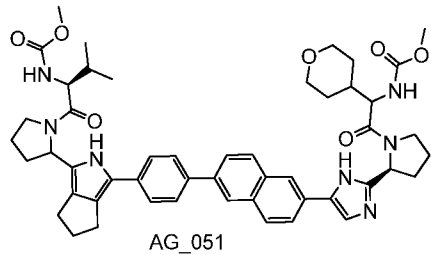
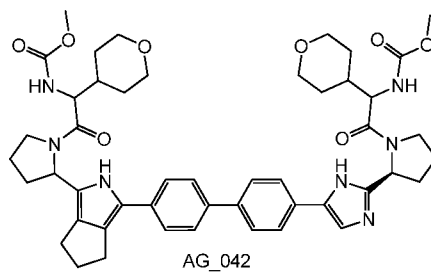
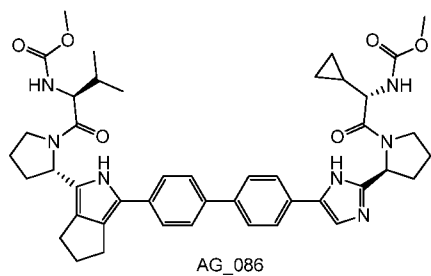


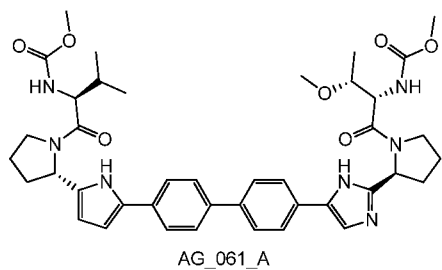
AG_014_A



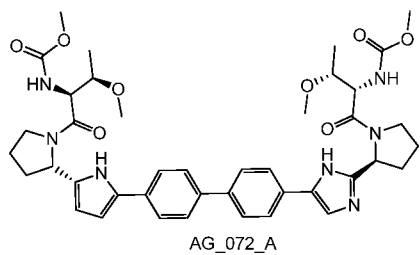
AG_026_A



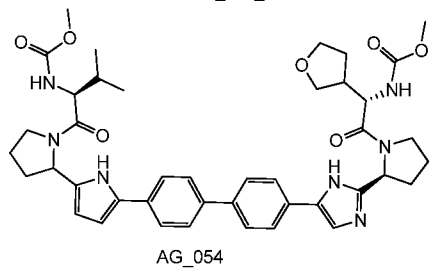




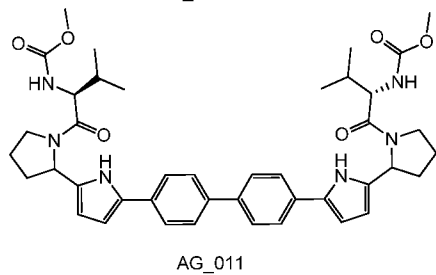
AG_061_A



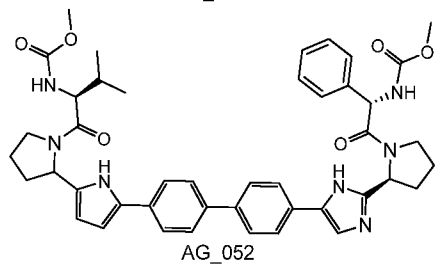
AG_072_A



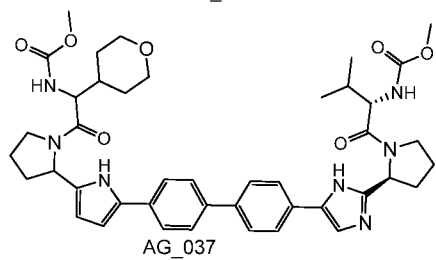
AG_054



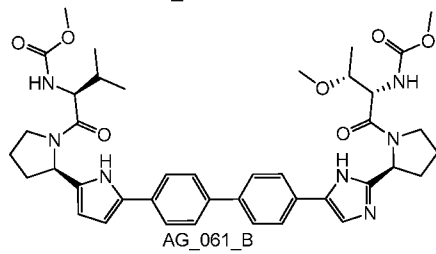
AG_011



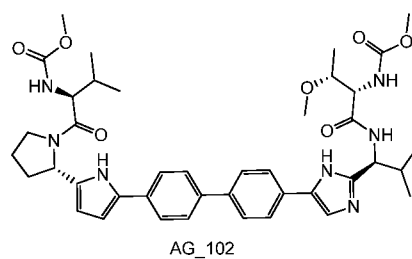
AG_052



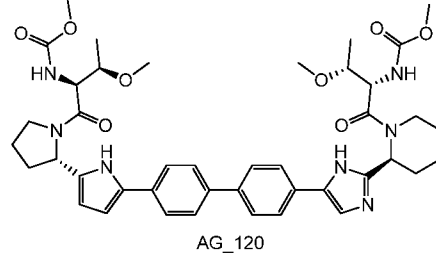
AG_037



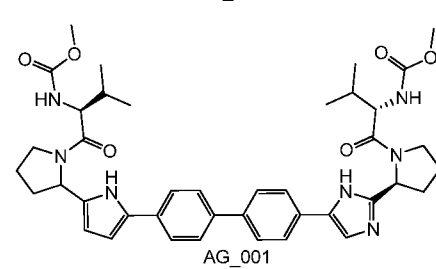
AG_061_B



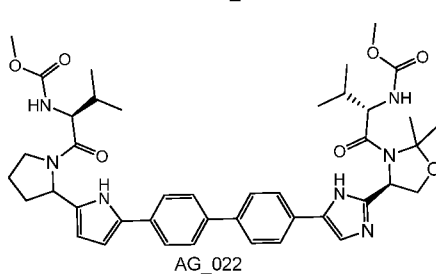
AG_102



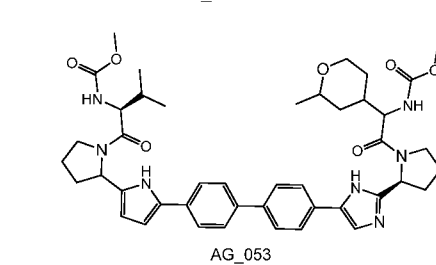
AG_120



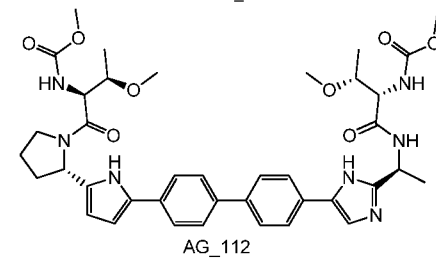
AG_001



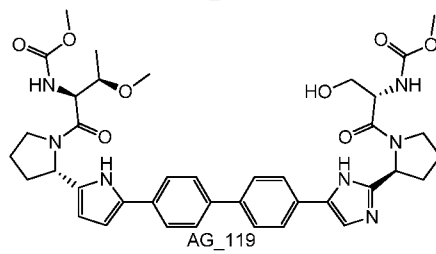
AG_022



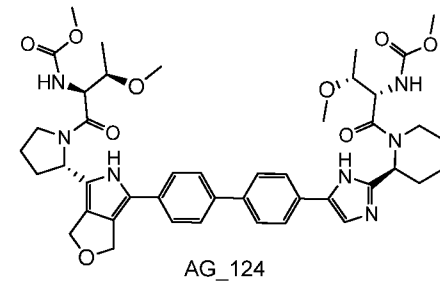
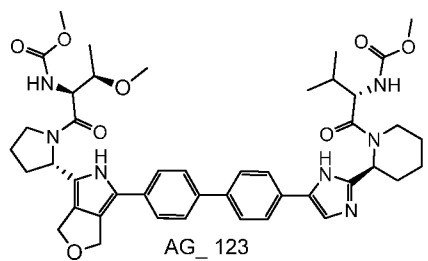
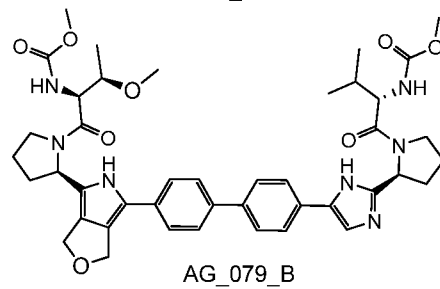
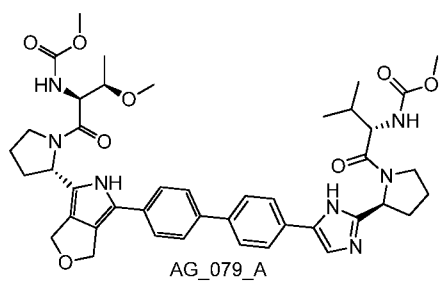
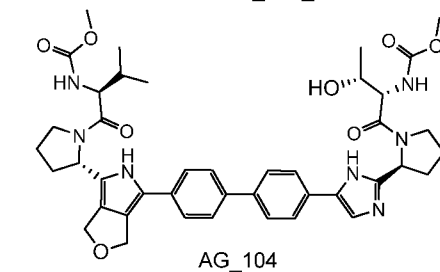
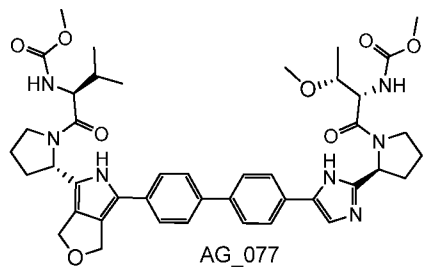
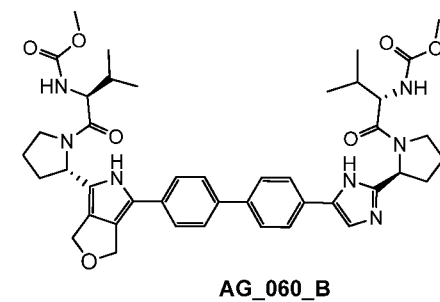
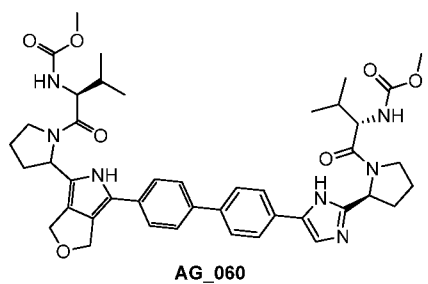
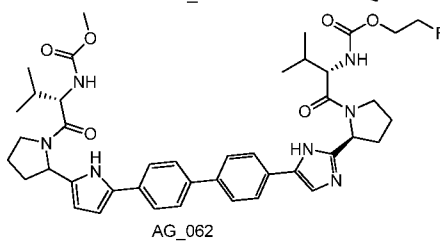
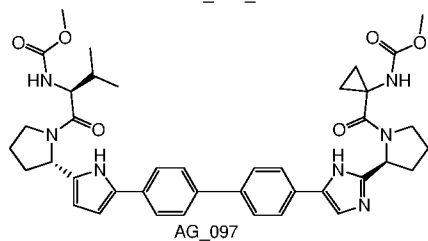
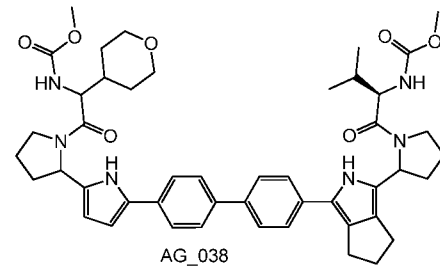
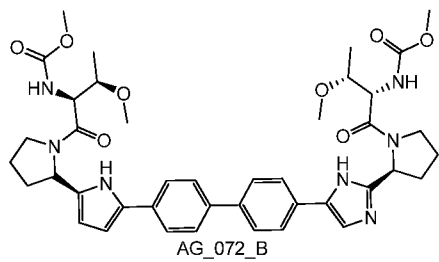
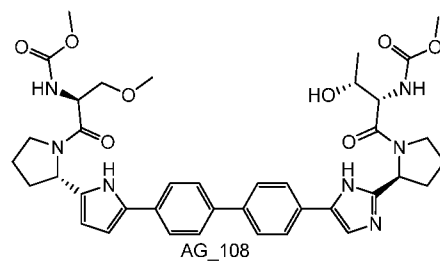
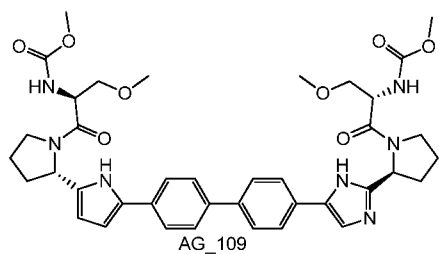
AG_053

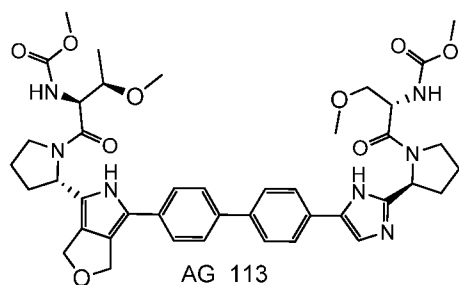


AG_112

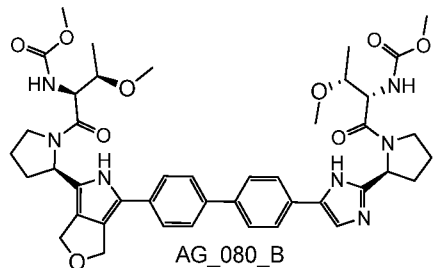


AG_119

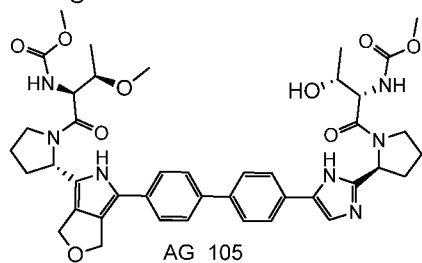




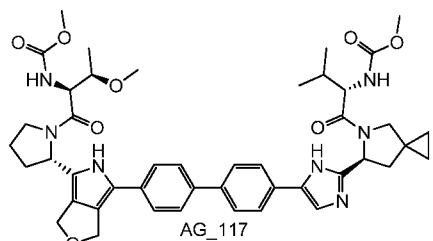
AG_113



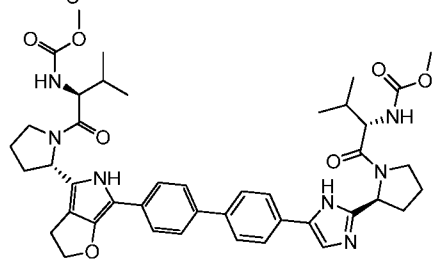
AG_080_B



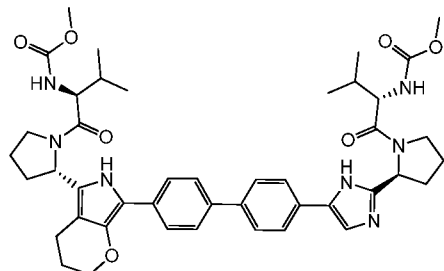
AG_105



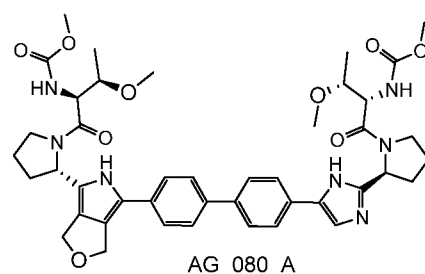
AG_117



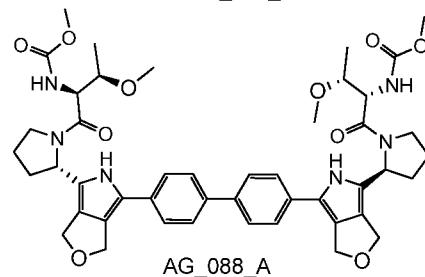
AG_122_A



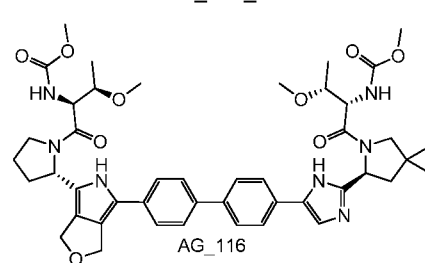
AG_114_A



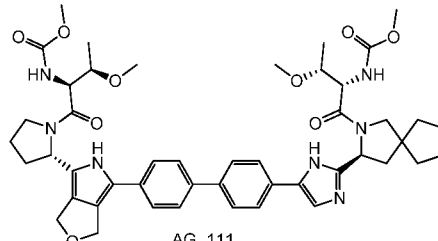
AG_080_A



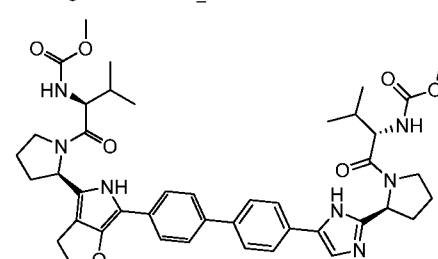
AG_088_A



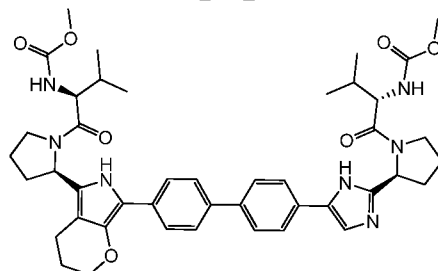
AG_116



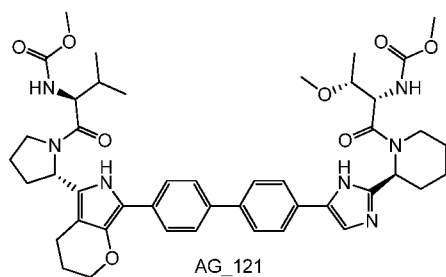
AG_111



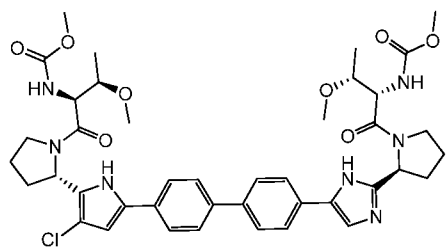
AG_122_B



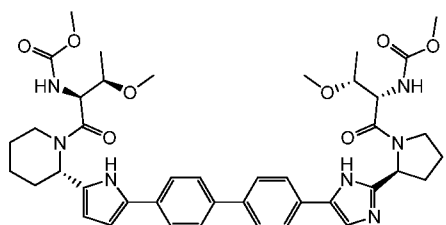
AG-114_B



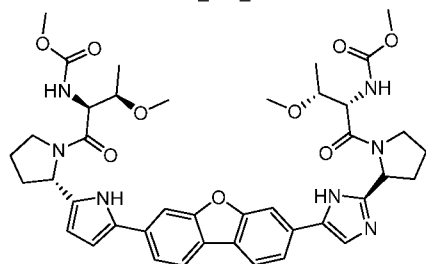
AG_121



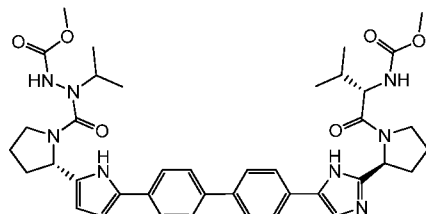
AG_094



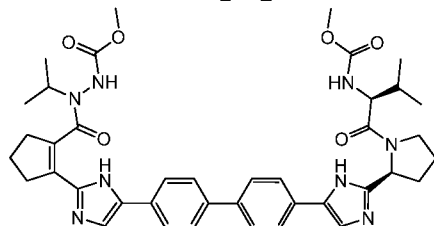
AG_118_B



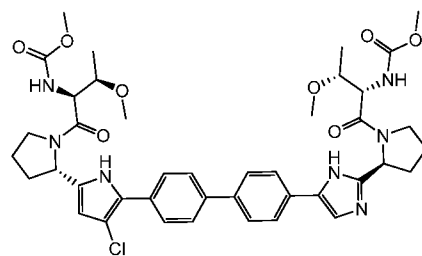
AG_103



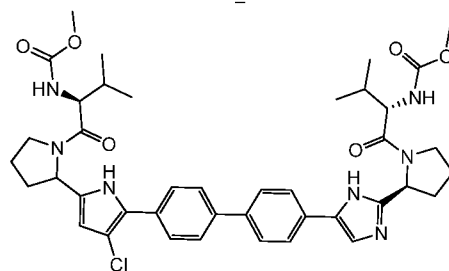
AG_081_A



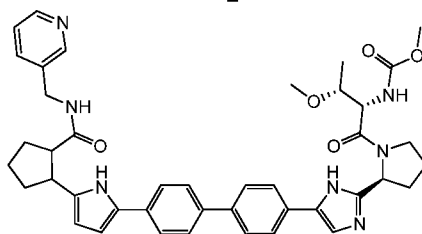
AA_007



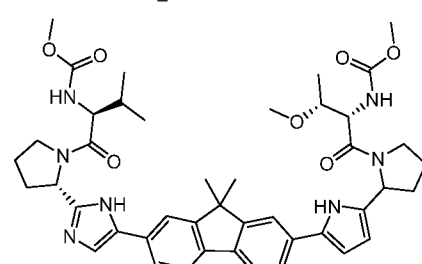
AG_095



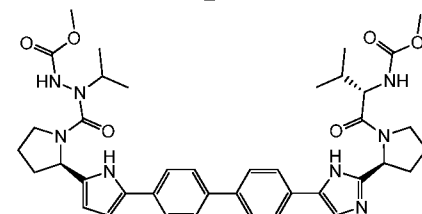
AG_087



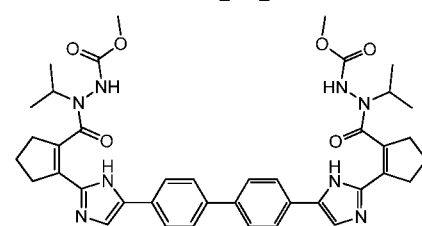
AG_096



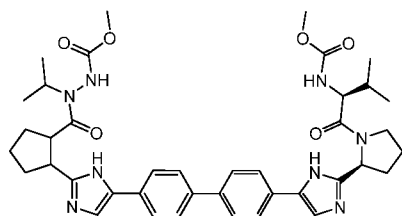
AG_085



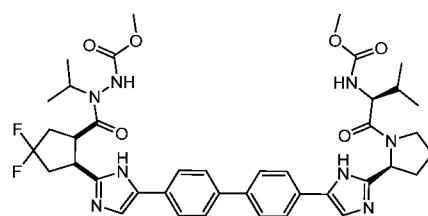
AG_081_B



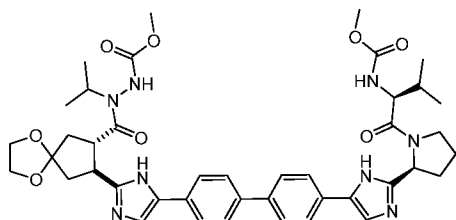
AA_033



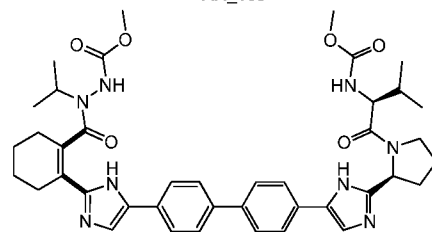
AA_008



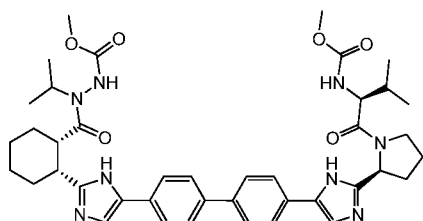
AA_138



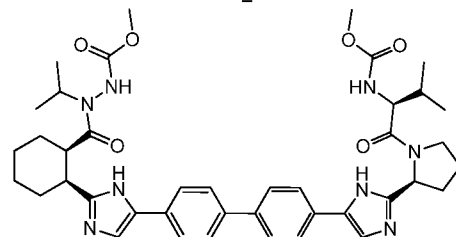
AA_160



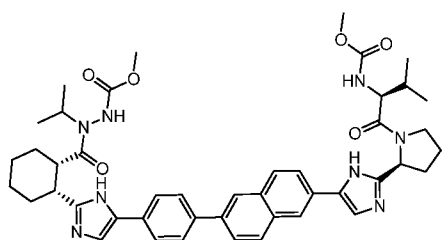
AA_014



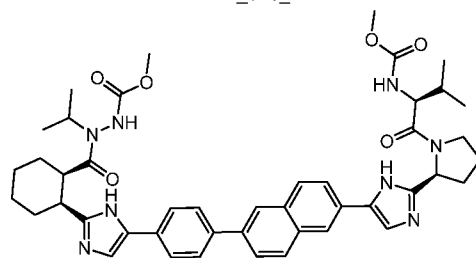
AA_013_A



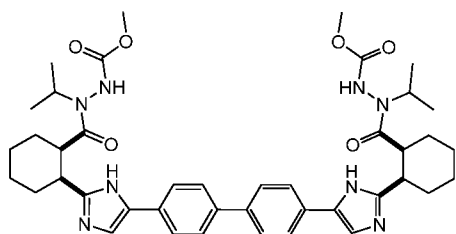
AA_013_B



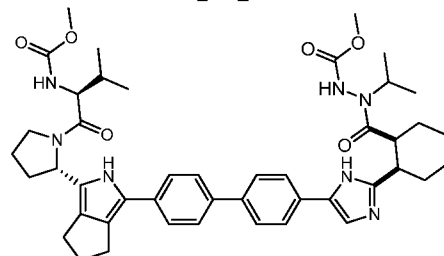
AA_090_A



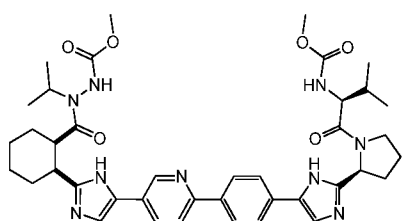
AA_090_B



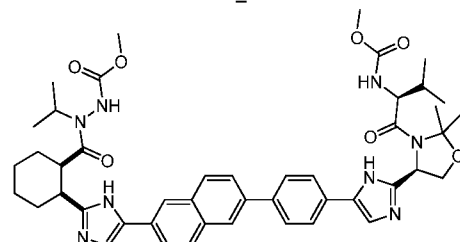
AA_029



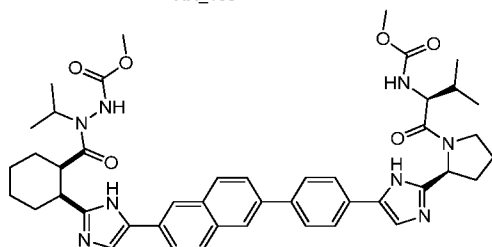
AA_100



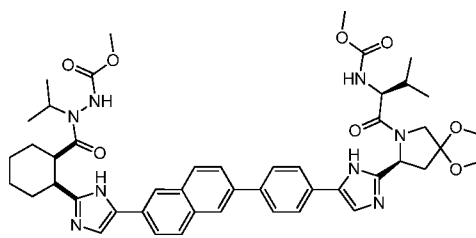
AA_108



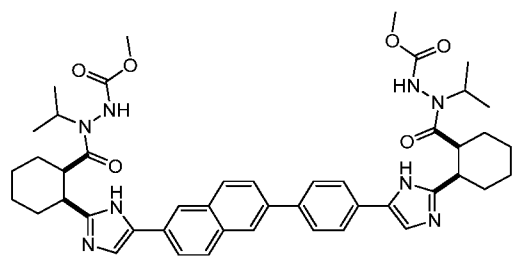
AA_072



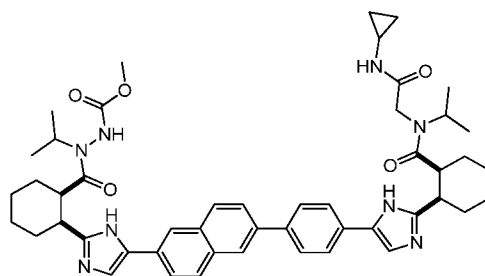
AA_071



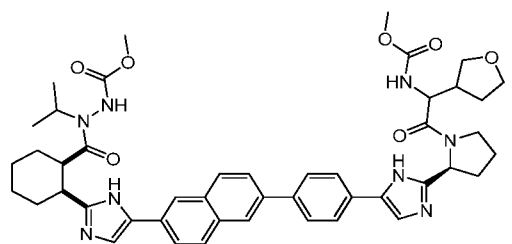
AA_073



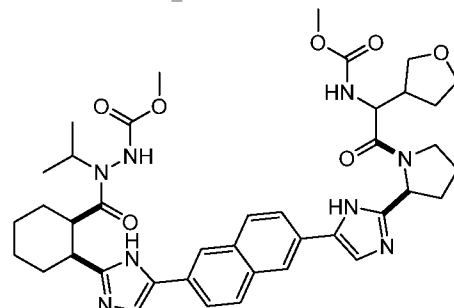
AA_074



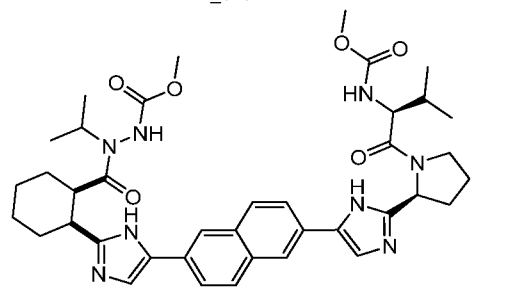
AA_075



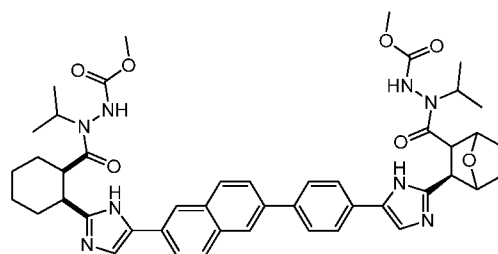
AA_076



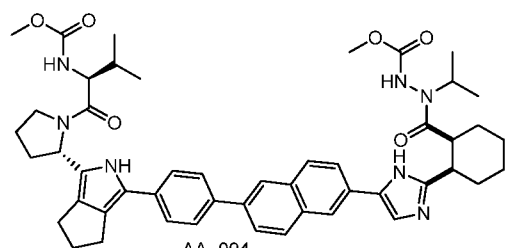
AA_078



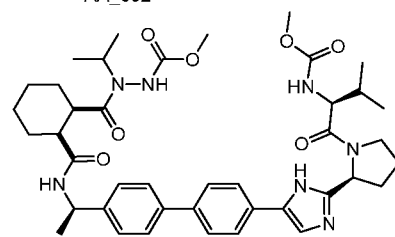
AA_079



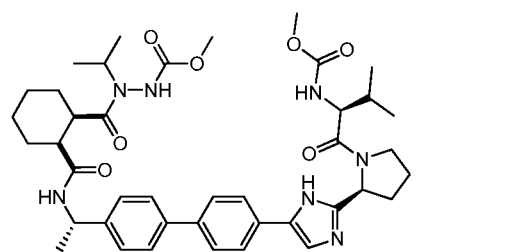
AA_092



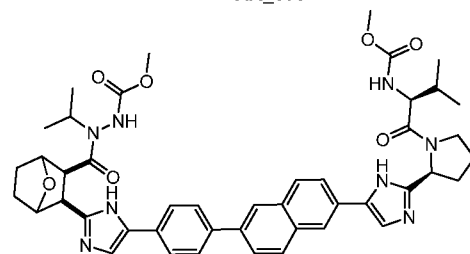
AA_094



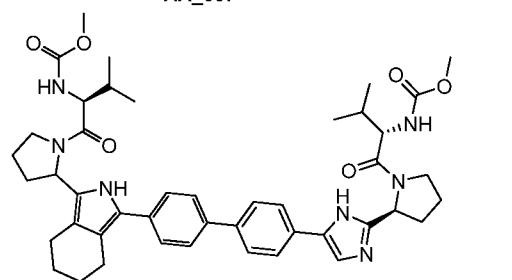
AA_096



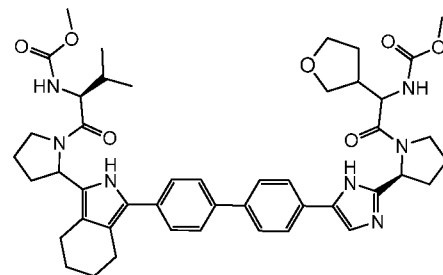
AA_097



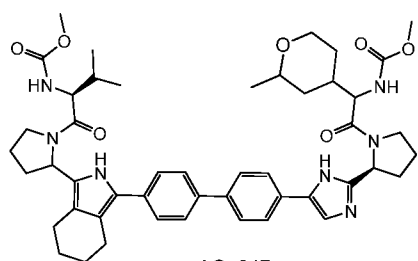
AA_106



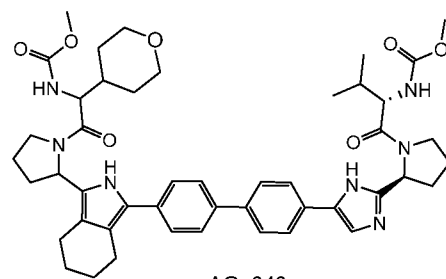
AG_015



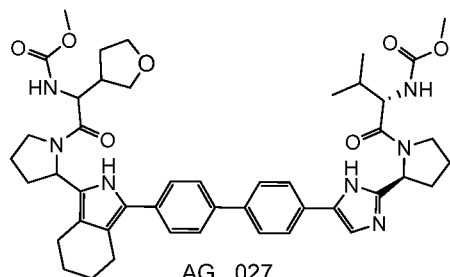
AG_046



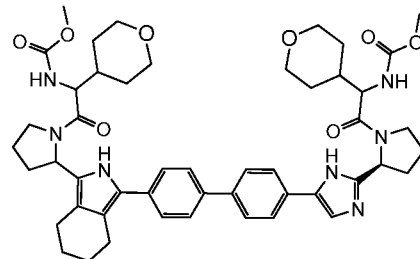
AG_047



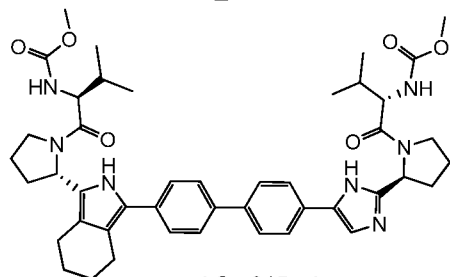
AG_040



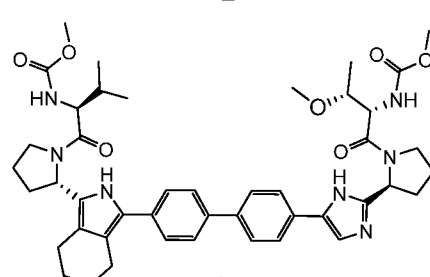
AG_027



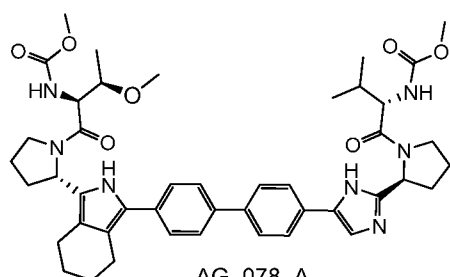
AG_045



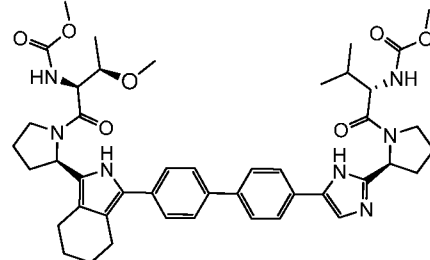
AG_015_A



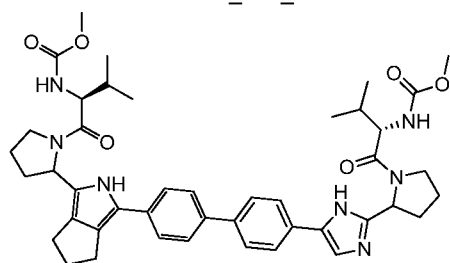
AG_067



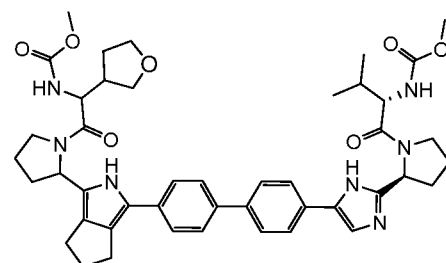
AG_078_A



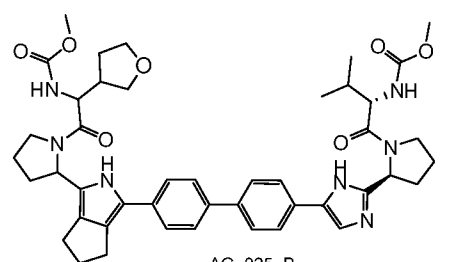
AG_078_B



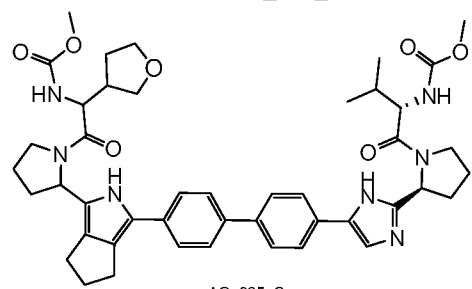
AG_014



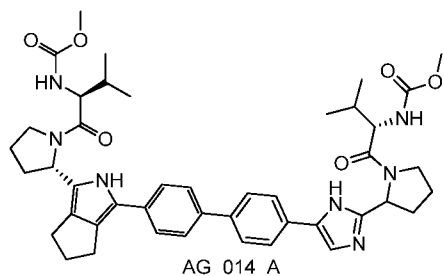
AG_025_A



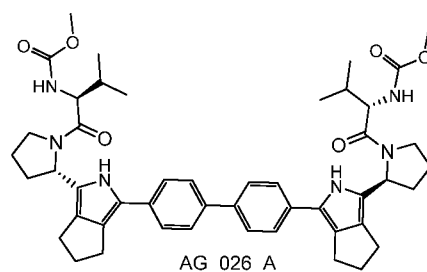
AG_025_B



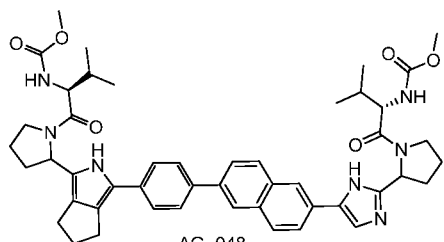
AG_025_C



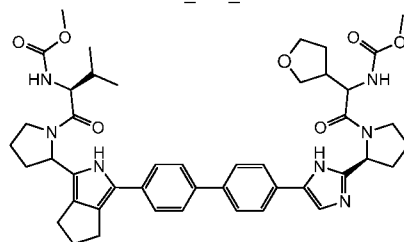
AG_014_A



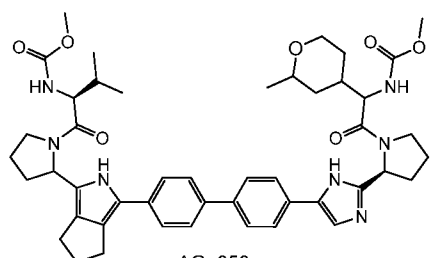
AG_026_A



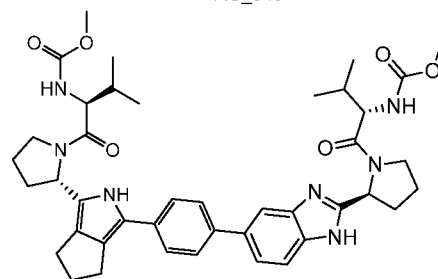
AG_048



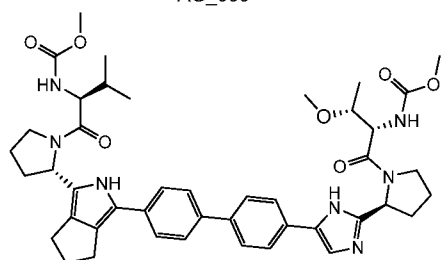
AG_049



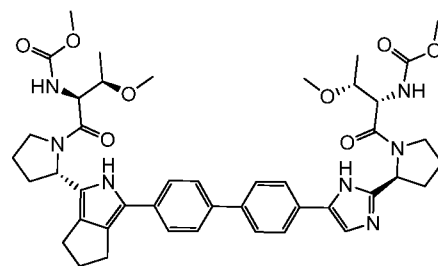
AG_050



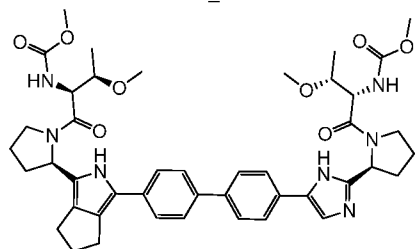
AG_063



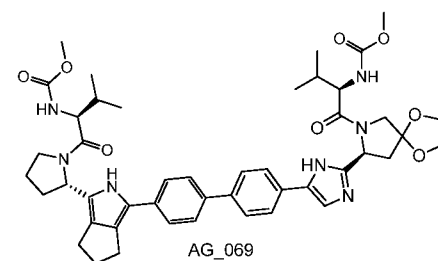
AG_066



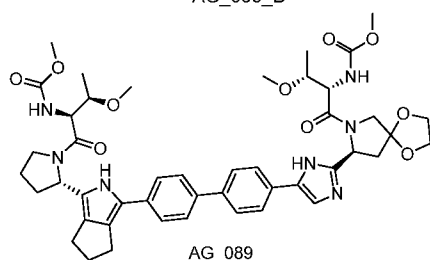
AG_068_A



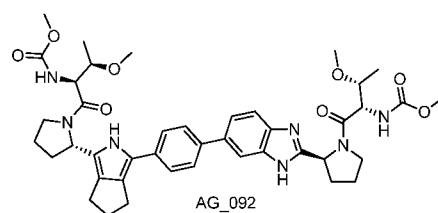
AG_068_B



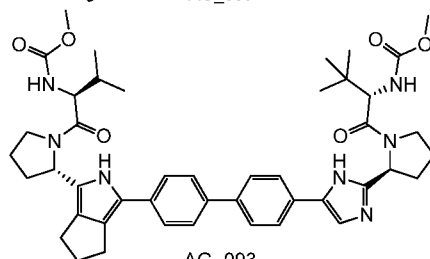
AG_069



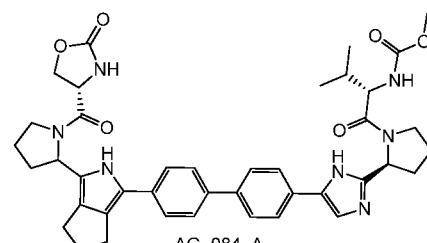
AG_089



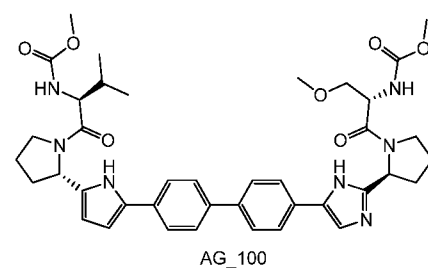
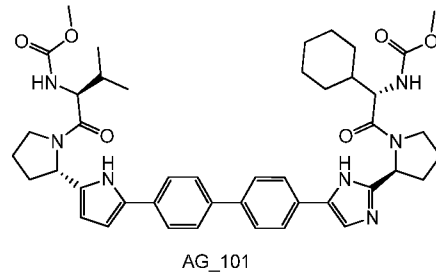
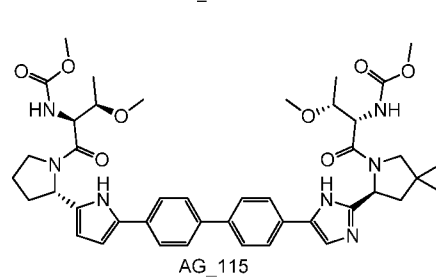
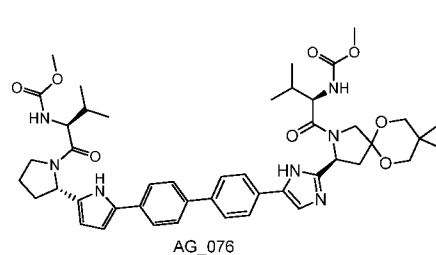
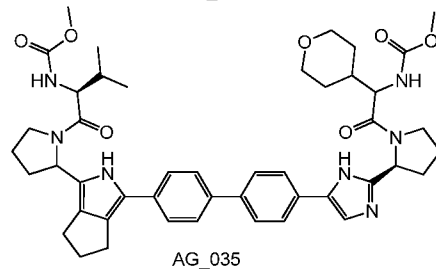
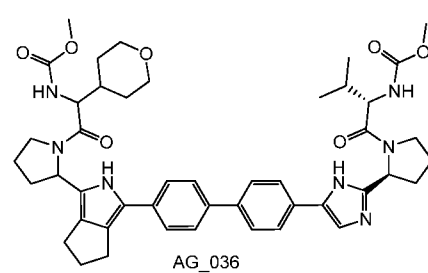
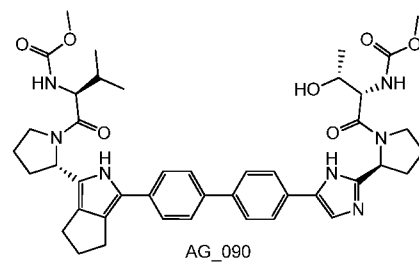
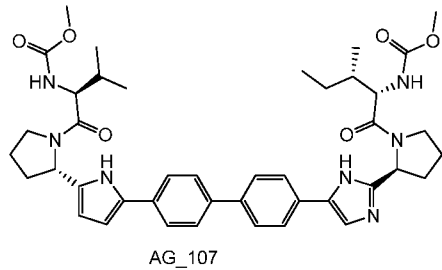
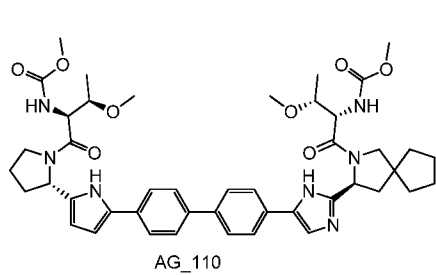
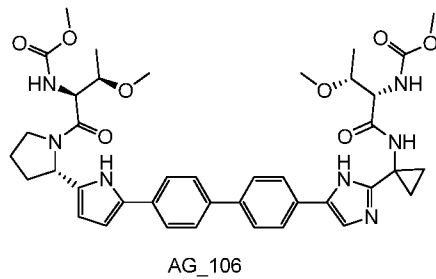
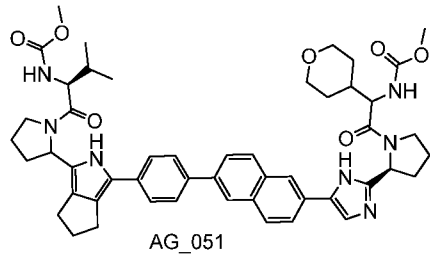
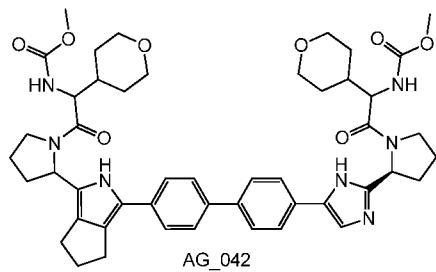
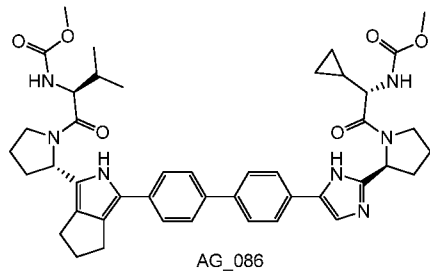
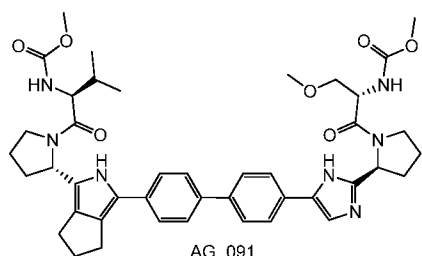
AG_092

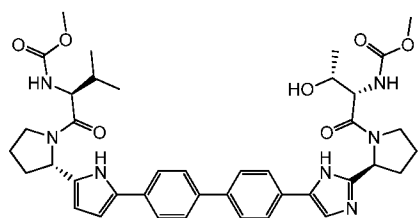


AG_093

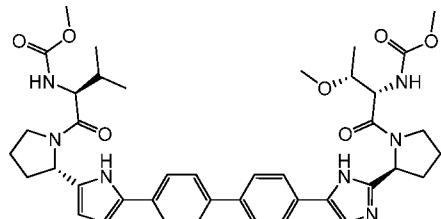


AG_084_A

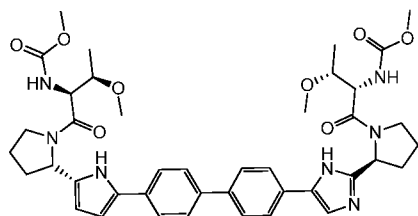




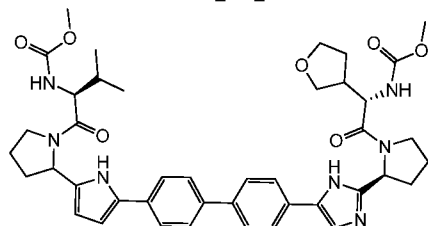
AG_099



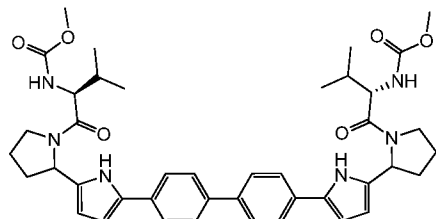
AG_061_A



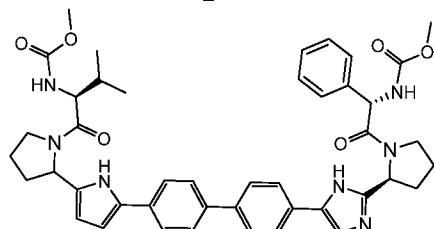
AG_072_A



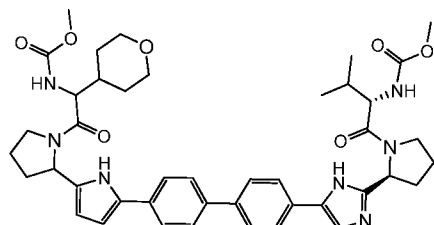
AG_054



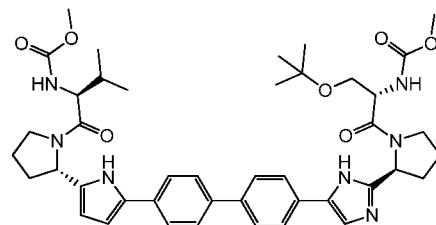
AG_011



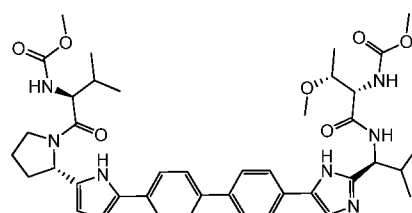
AG_052



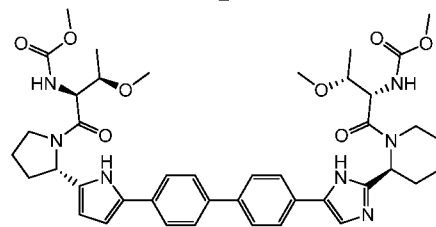
AG_037



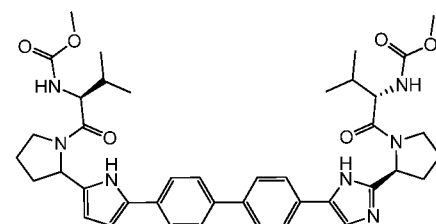
AG_098



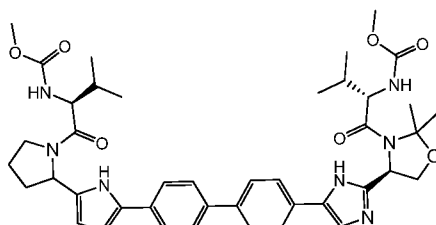
AG_102



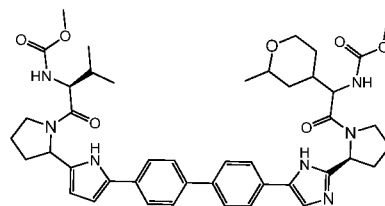
AG_120



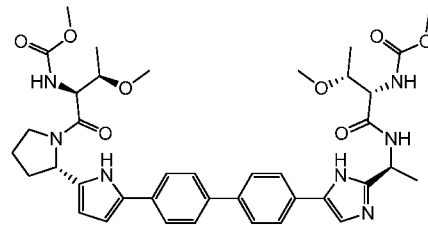
AG_001



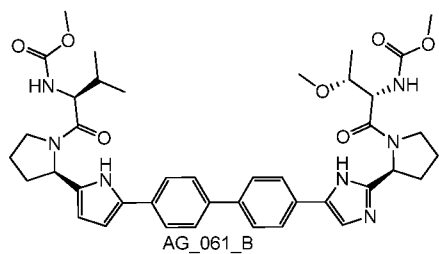
AG_022



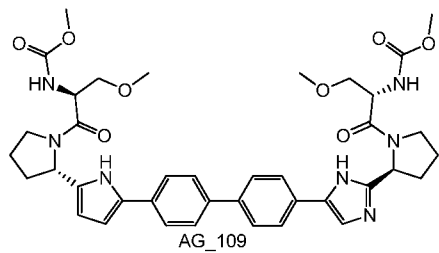
AG_053



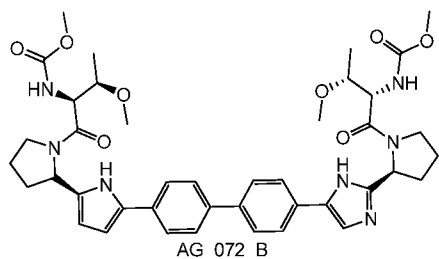
AG_112



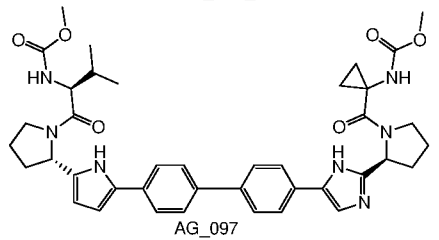
AG_061_B



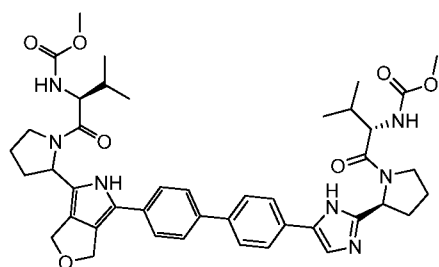
AG_109



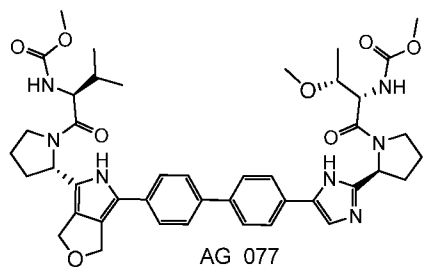
AG_072_B



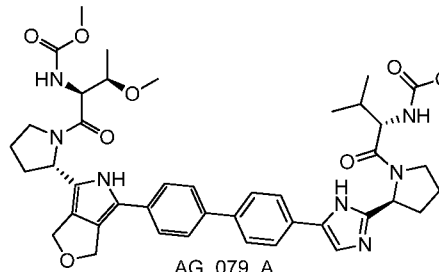
AG_097



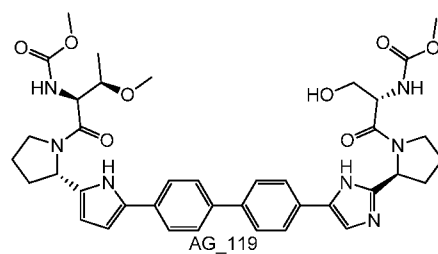
AG_060



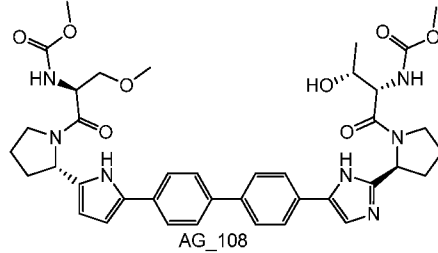
AG_077



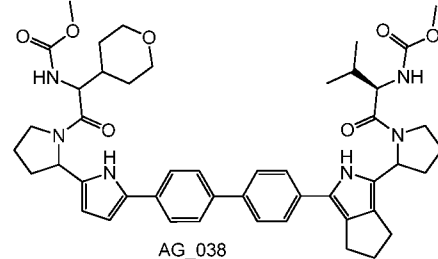
AG_079_A



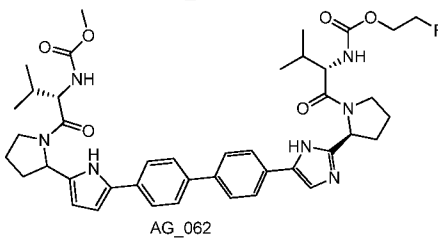
AG_119



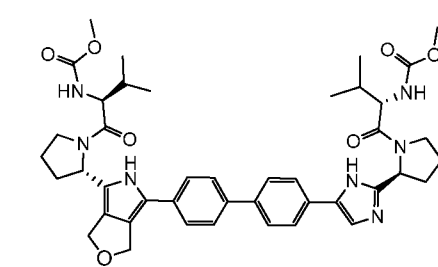
AG_108



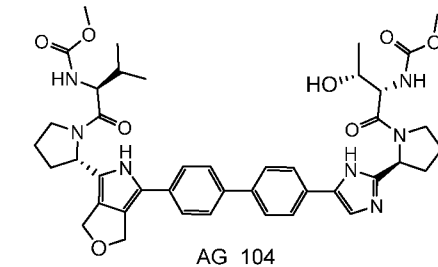
AG_038



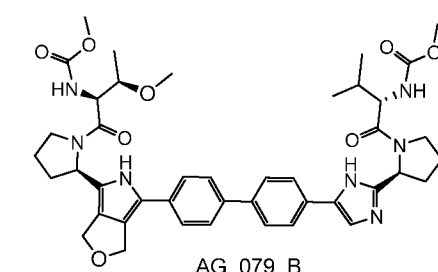
AG_062



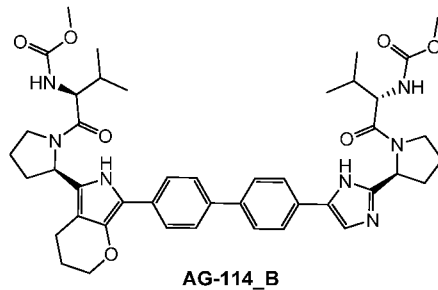
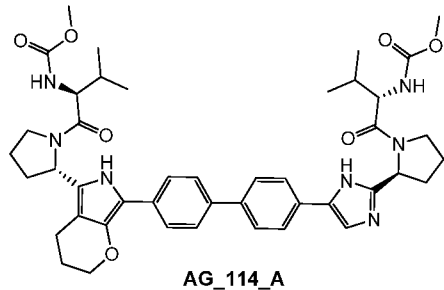
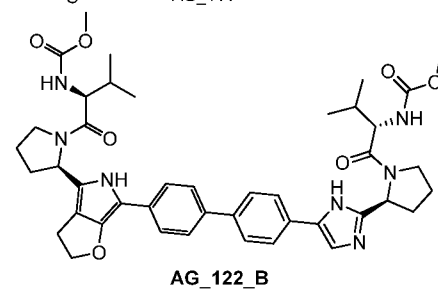
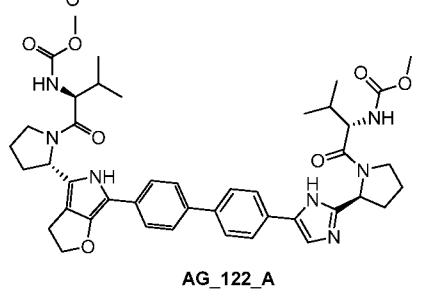
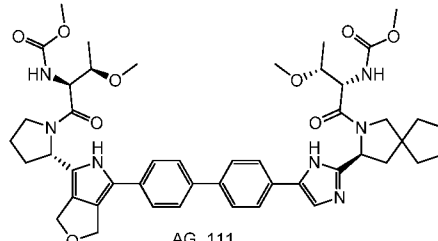
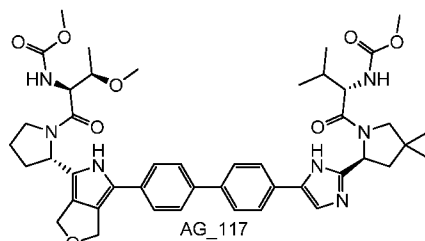
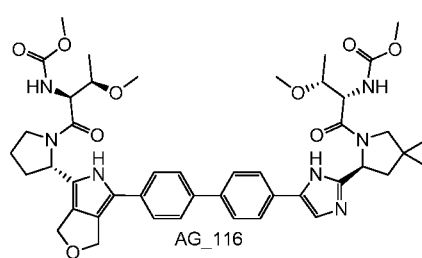
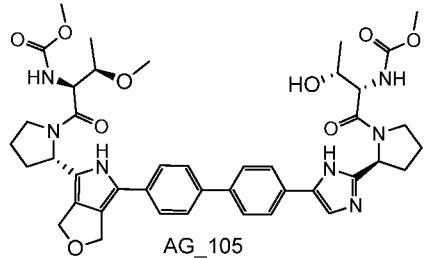
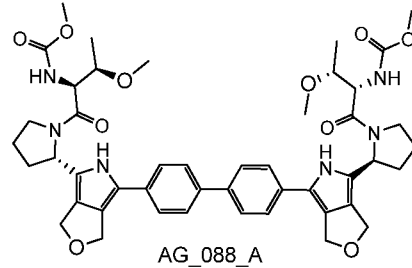
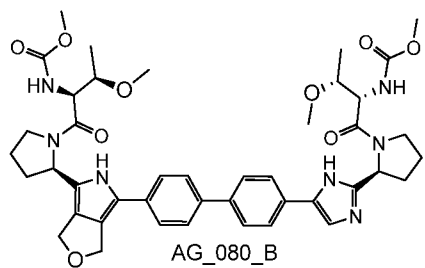
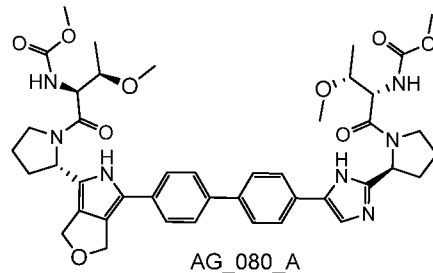
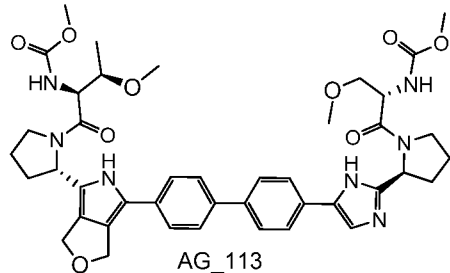
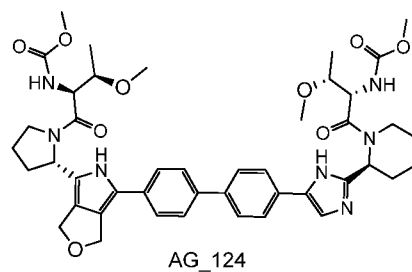
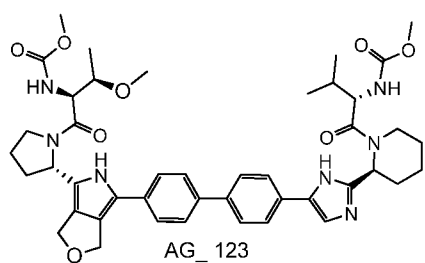
AG_060_B

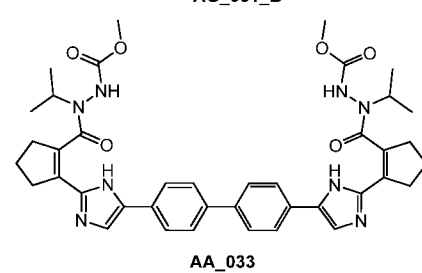
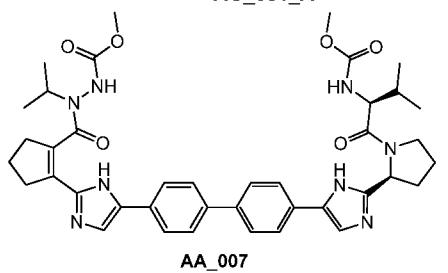
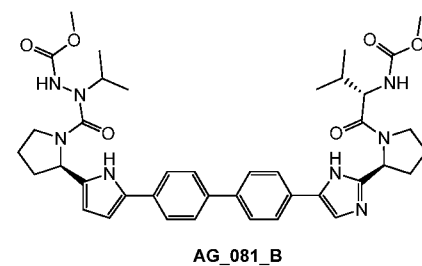
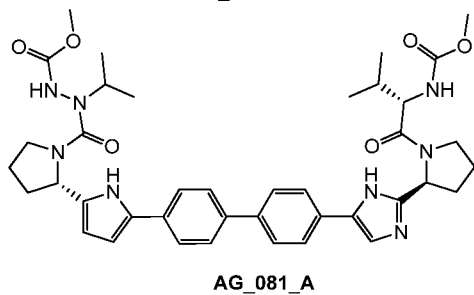
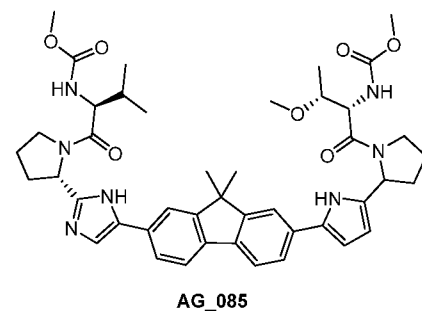
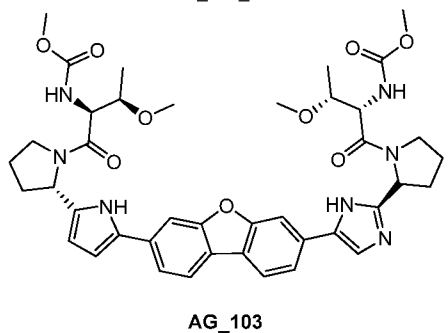
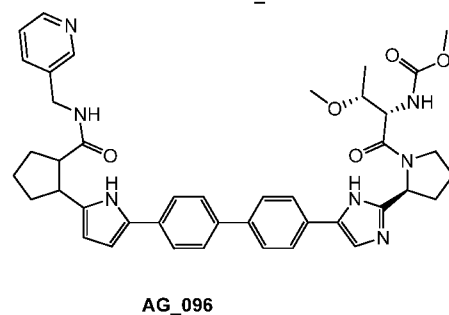
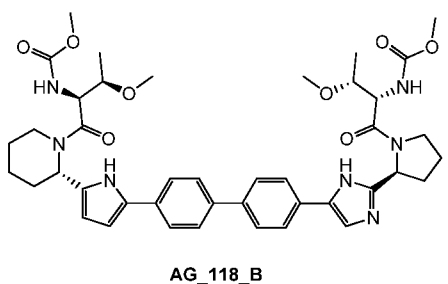
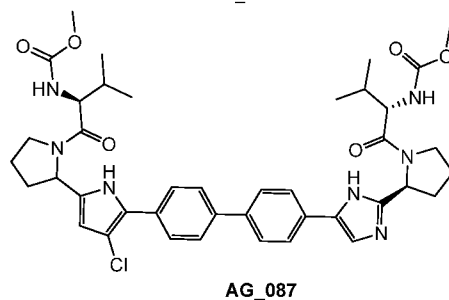
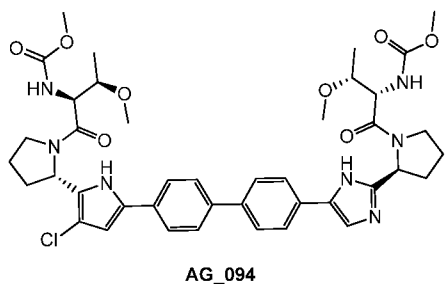
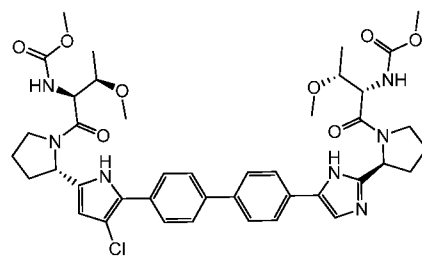
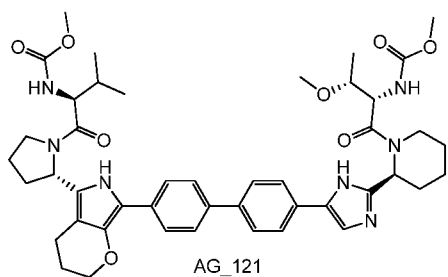


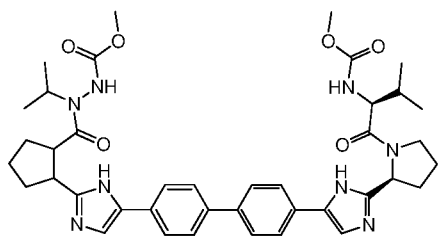
AG_104



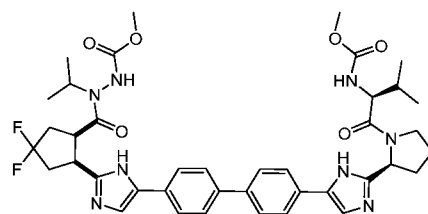
AG_079_B



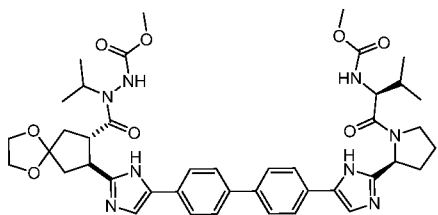




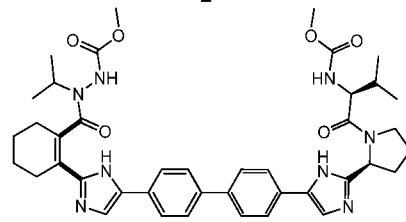
AA_008



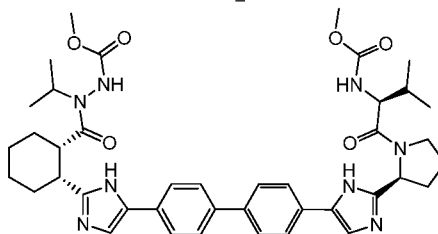
AA_138



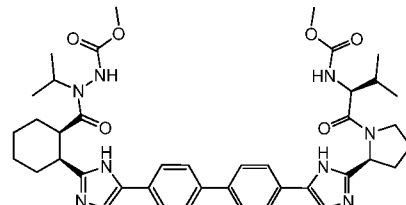
AA_160



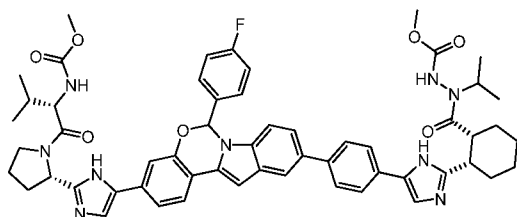
AA_014



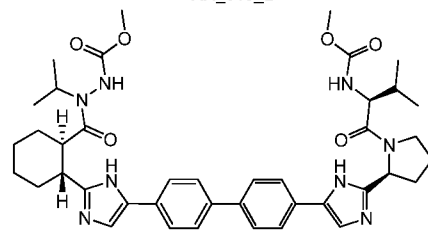
AA_013_A



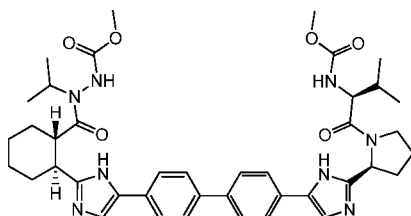
AA_013_B



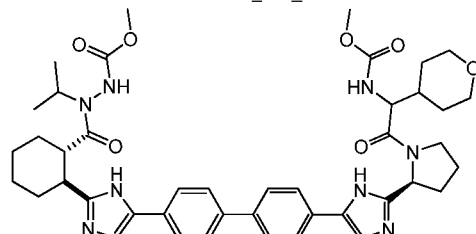
AA_089



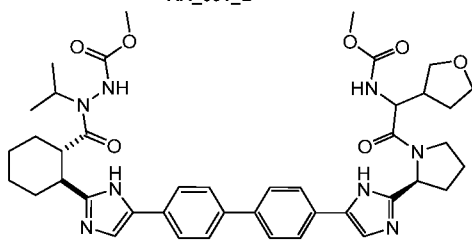
AA_091_A



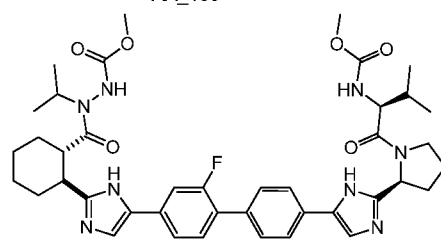
AA_091_B



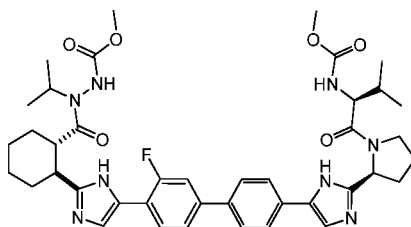
AA_109



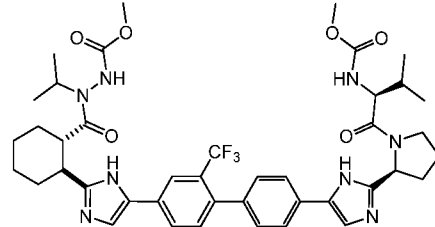
AA_122



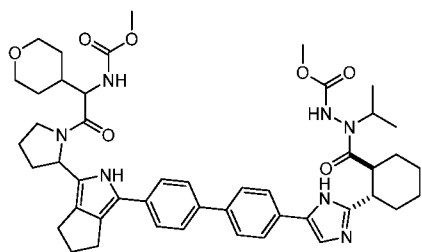
AA_117



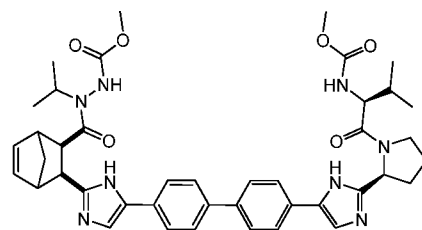
AA_118



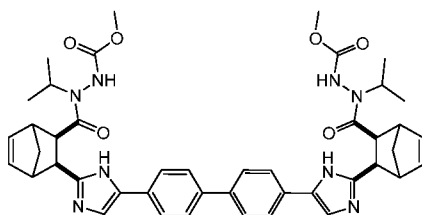
AA_127



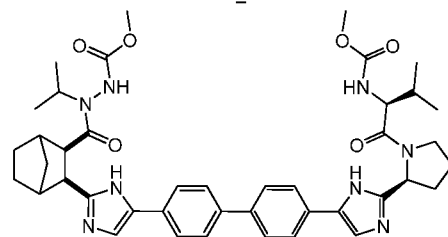
AL_003



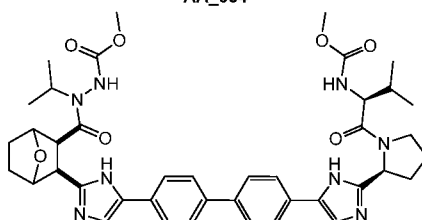
AA_032



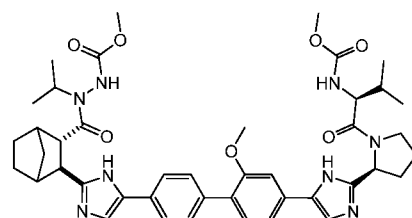
AA_034



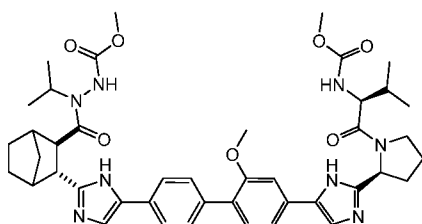
AA_016



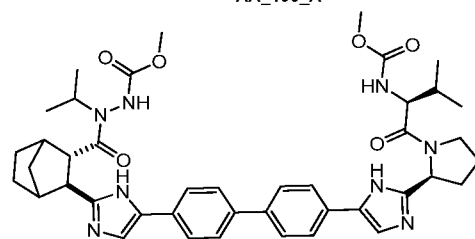
AA_095



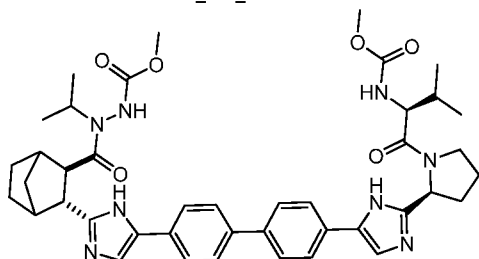
AA_190_A



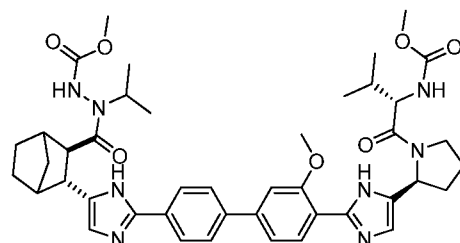
AA_190_B



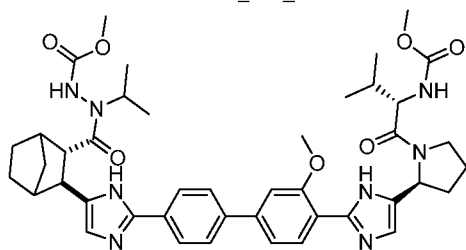
AA_121_A



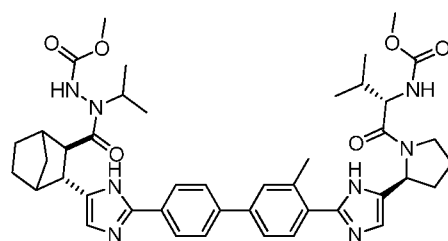
AA_121_B



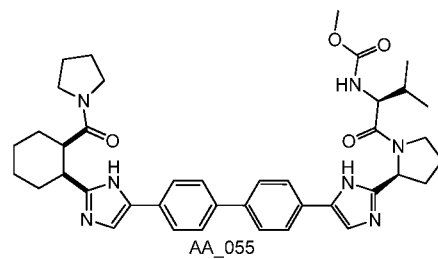
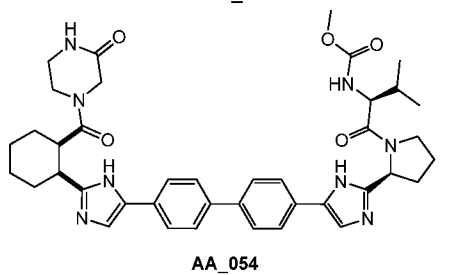
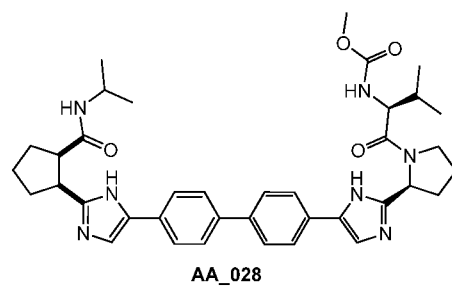
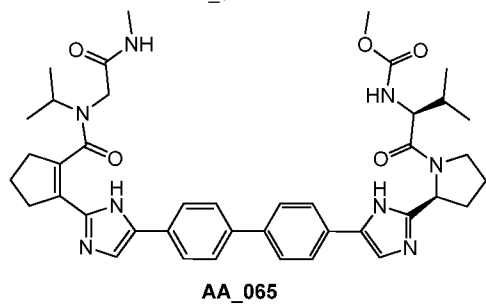
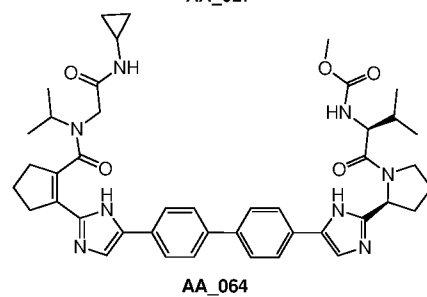
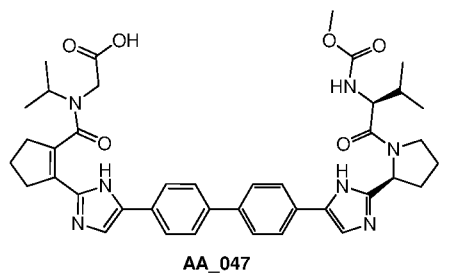
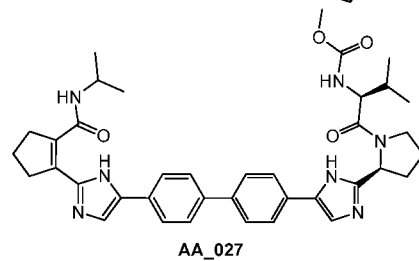
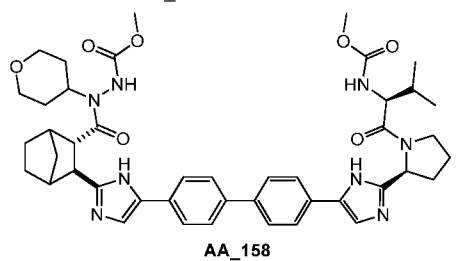
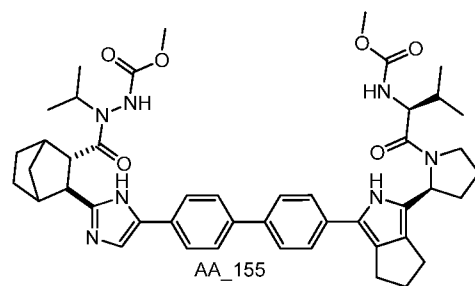
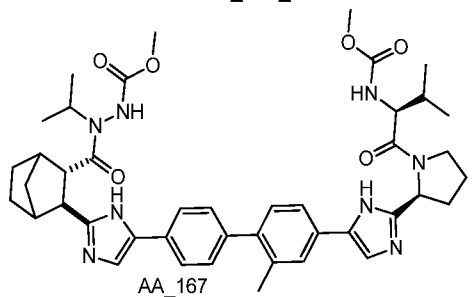
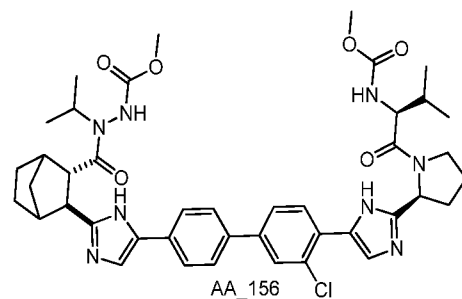
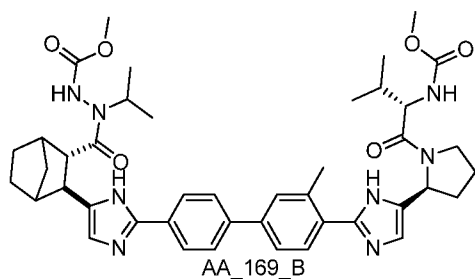
AA_166_A

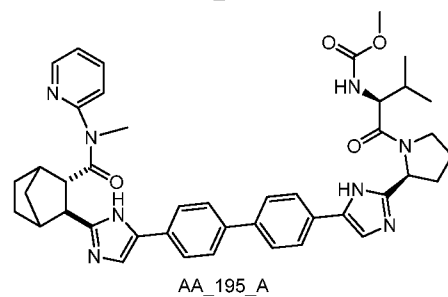
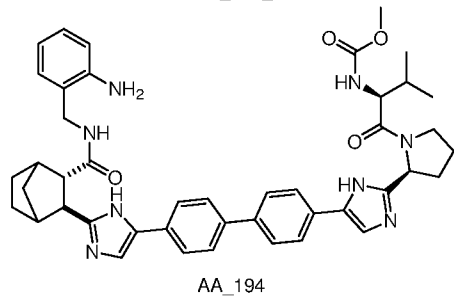
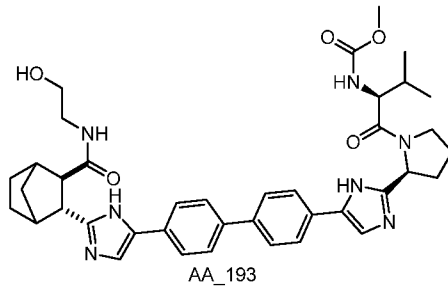
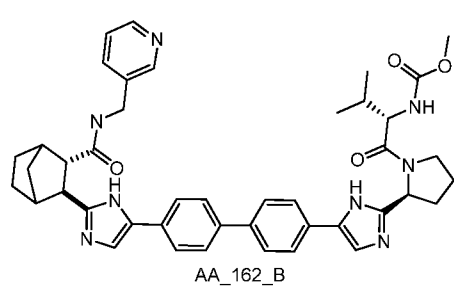
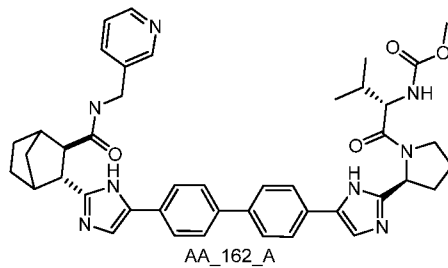
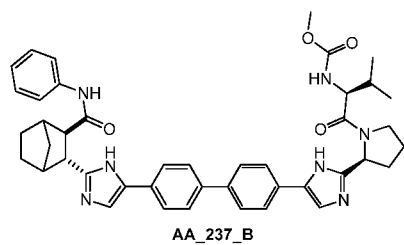
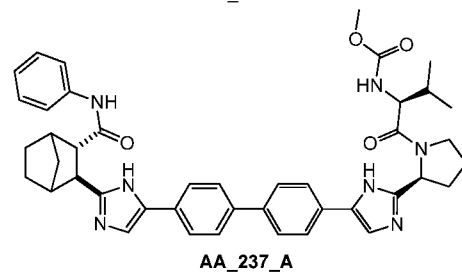
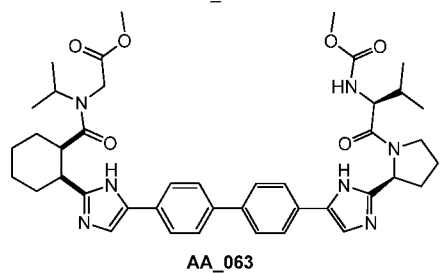
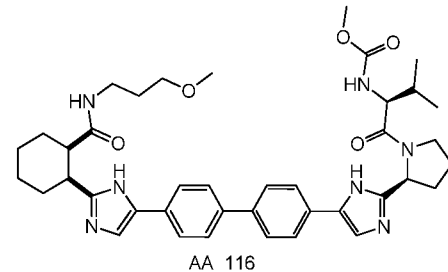
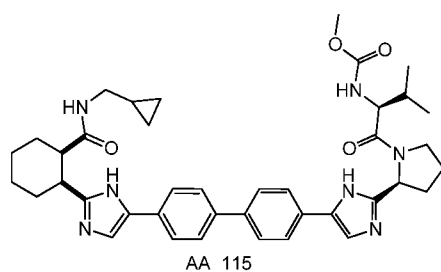
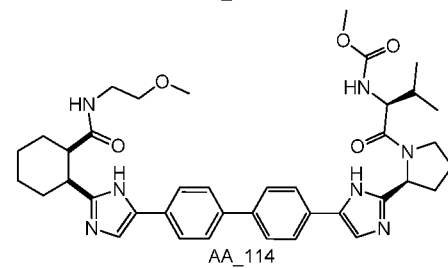
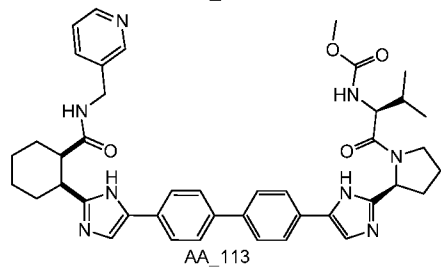
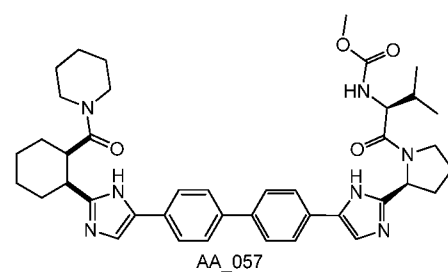
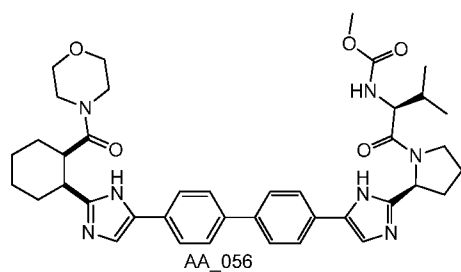


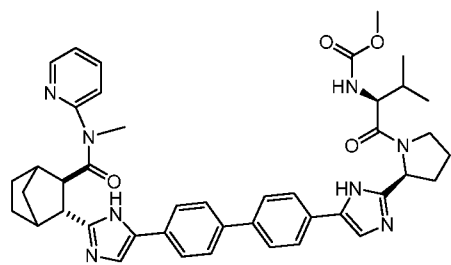
AA_166_B



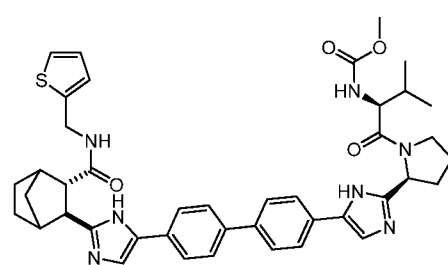
AA_169_A



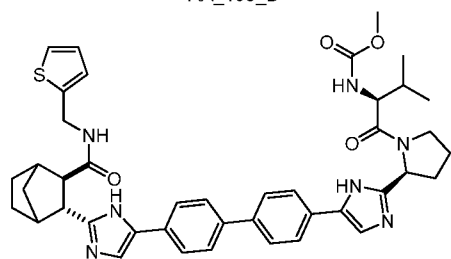




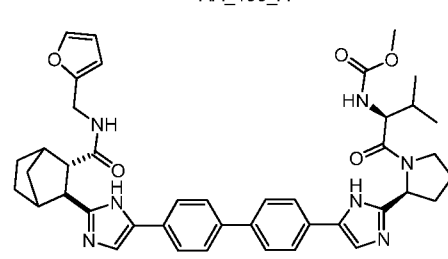
AA_195_B



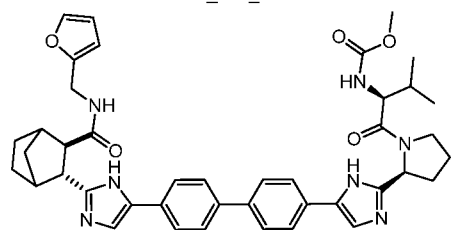
AA_196_A



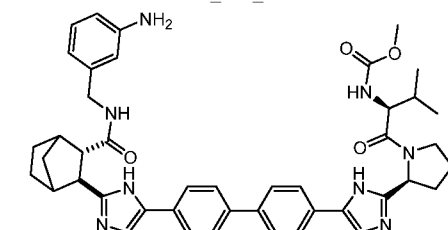
AA_196_B



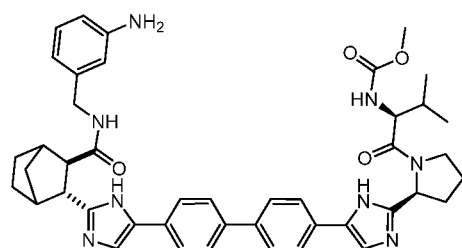
AA_198_A



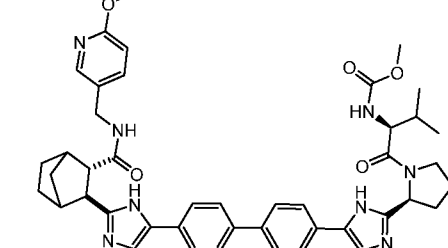
AA_198_B



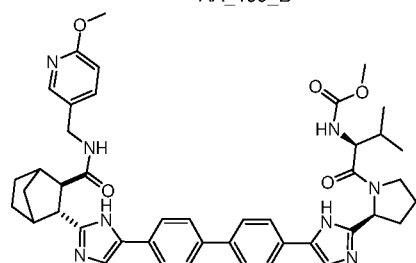
AA_199_A



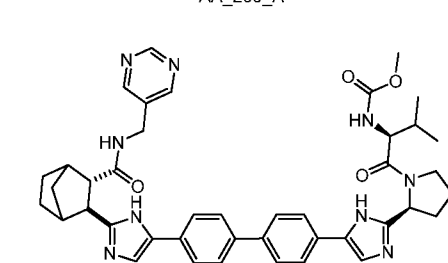
AA_199_B



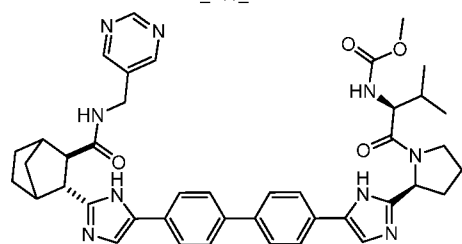
AA_200_A



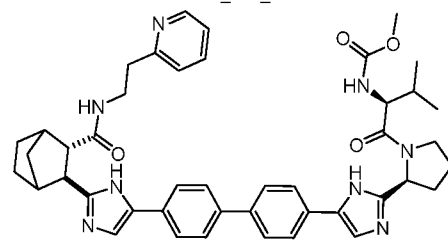
AA_200_B



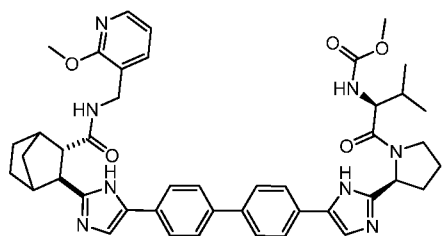
AA_201_A



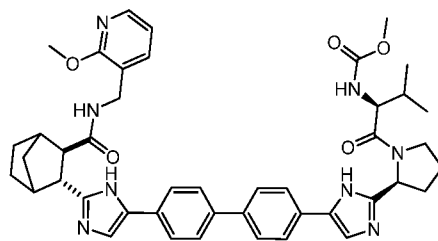
AA_201_B



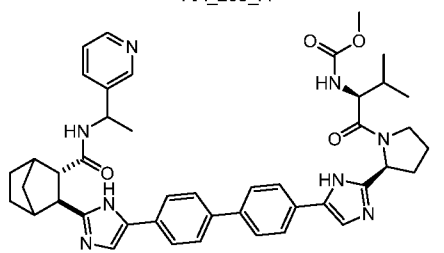
AA_202



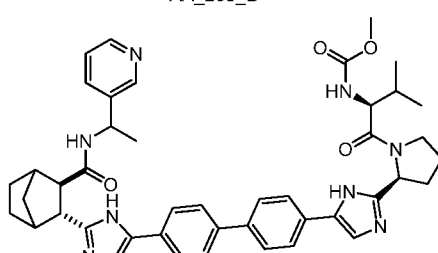
AA_203_A



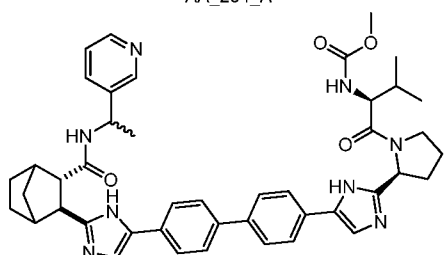
AA_203_B



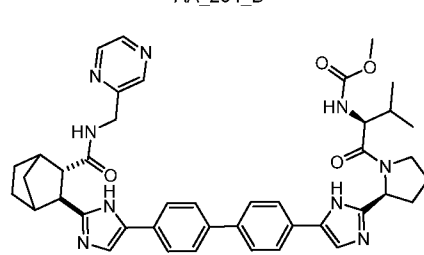
AA_204_A



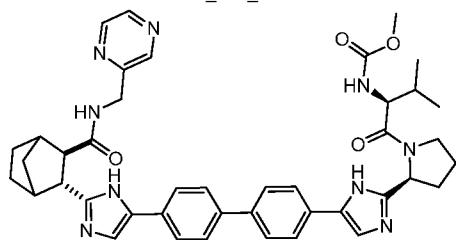
AA_204_B



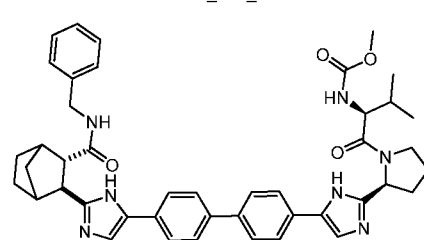
AA_204_C



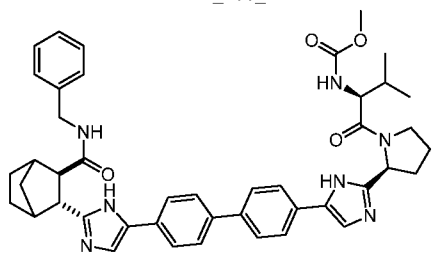
AA_206_A



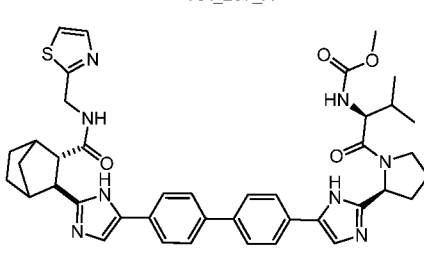
AA_206_B



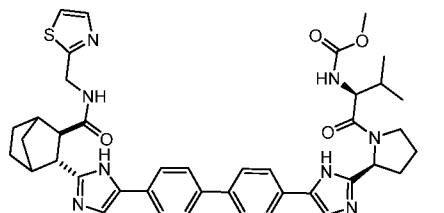
AA_207_A



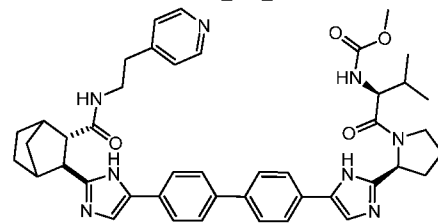
AA_207_B



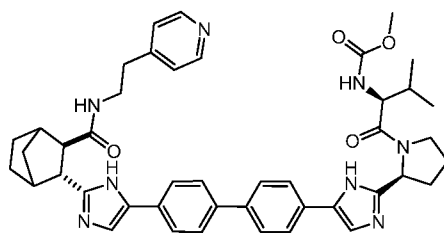
AA_208_A



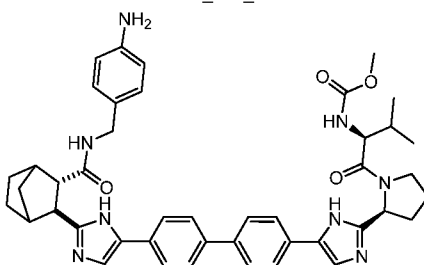
AA_208_B



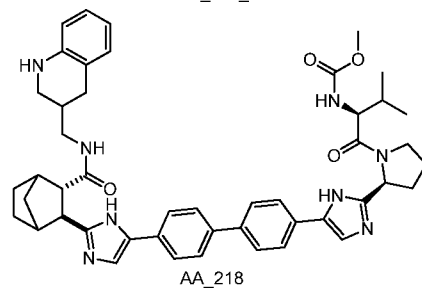
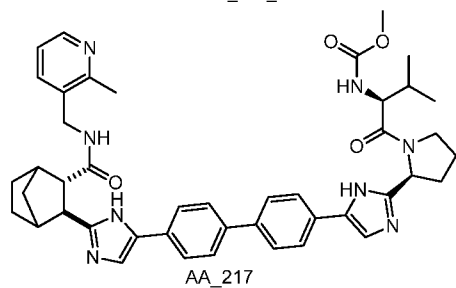
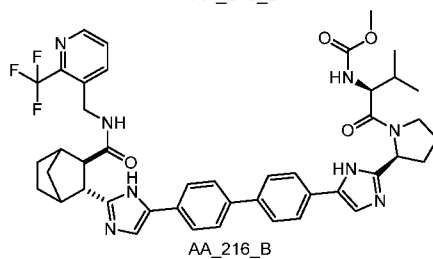
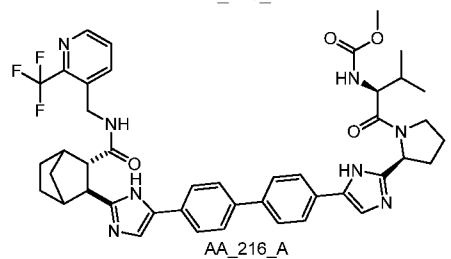
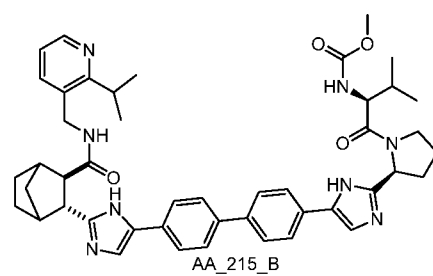
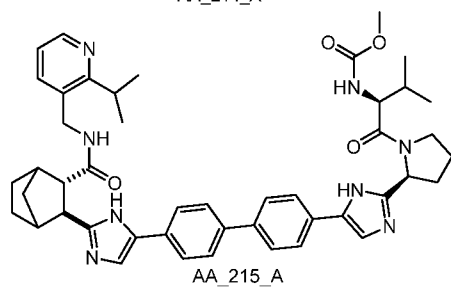
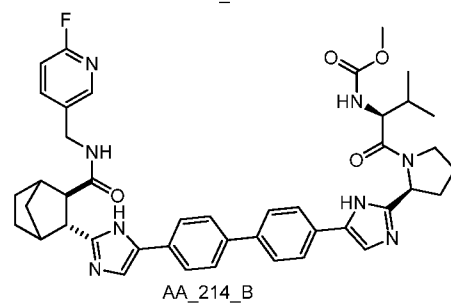
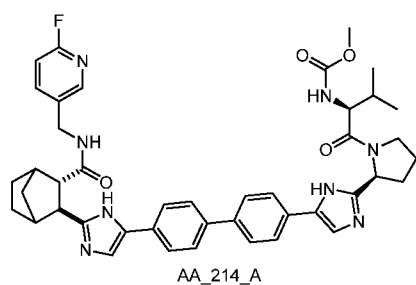
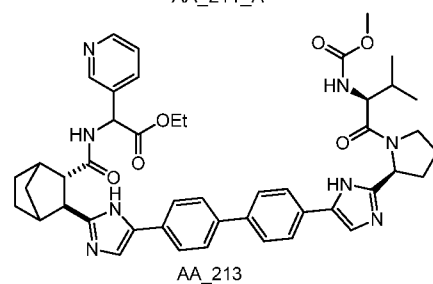
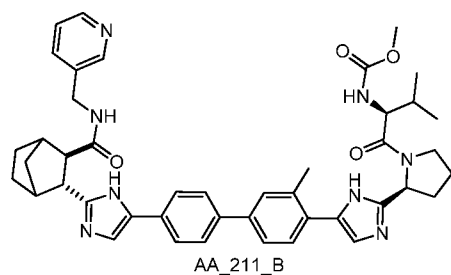
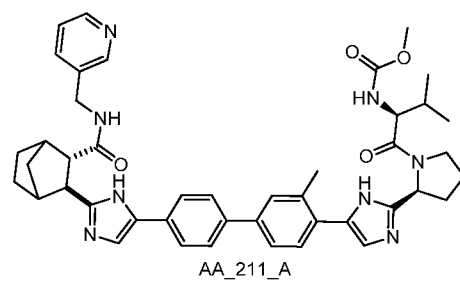
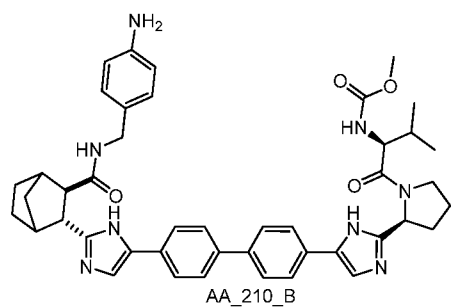
AA_209_A

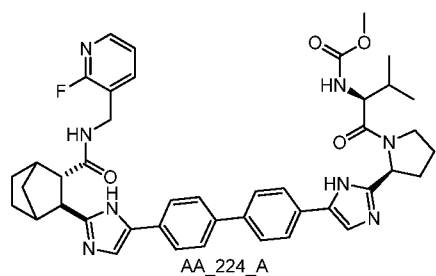


AA_209_B

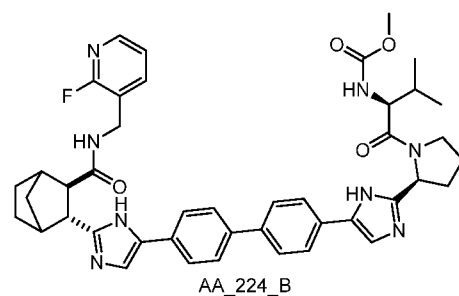


AA_210_A

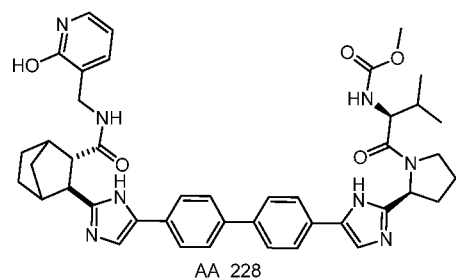




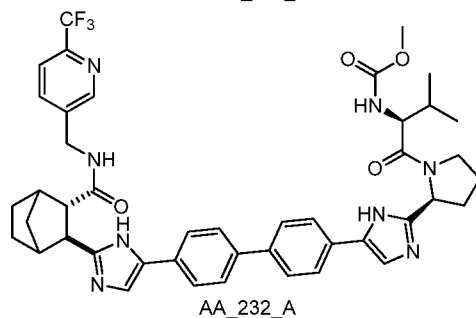
AA 224 A



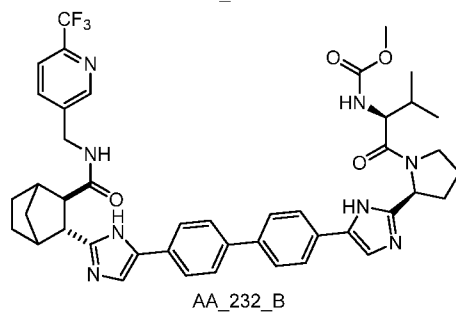
AA 224 B



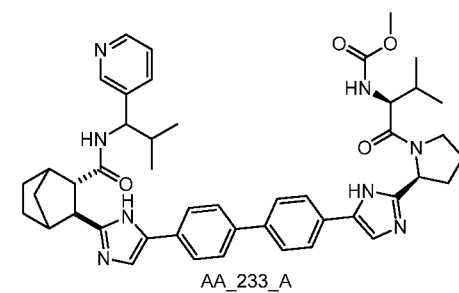
AA 228



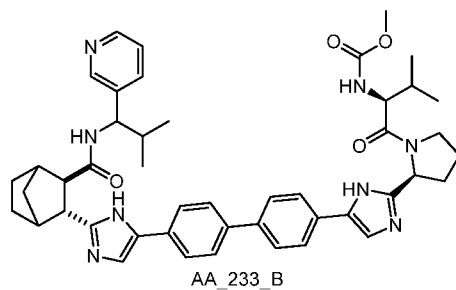
AA 232 A



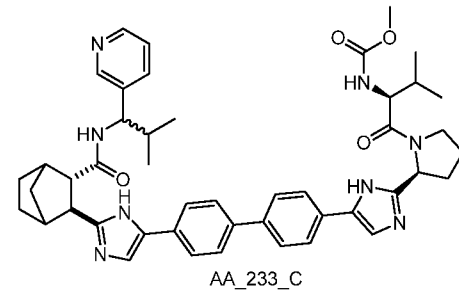
AA_232_B



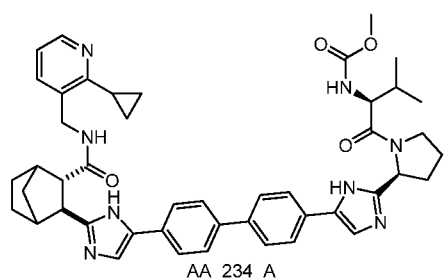
AA_233_A



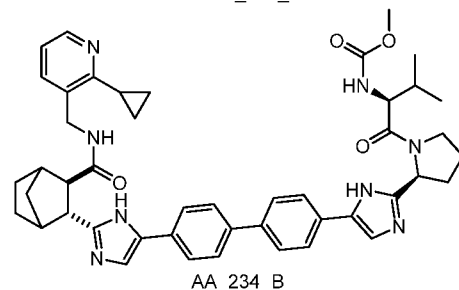
AA_233_B



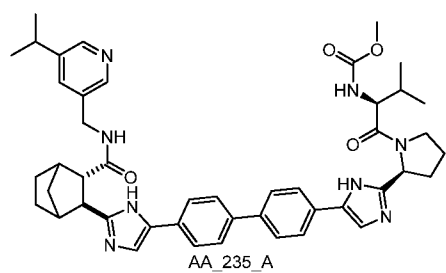
AA_233_C



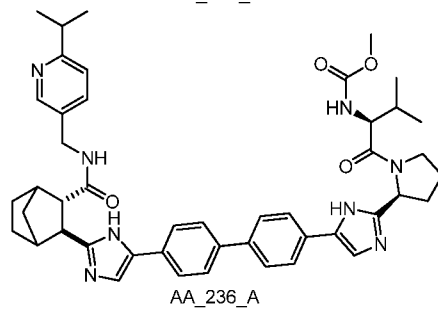
AA 234 A



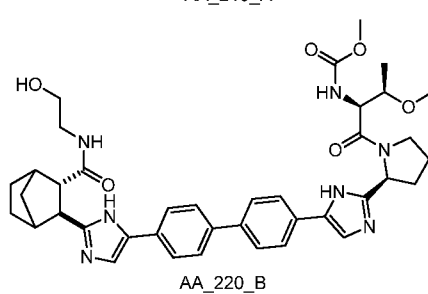
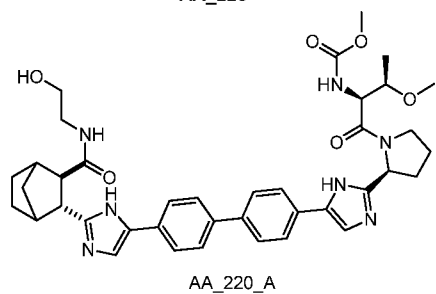
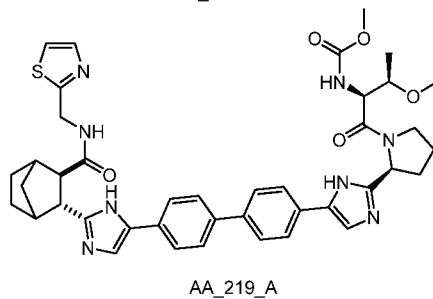
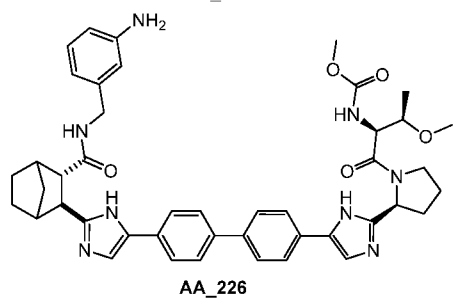
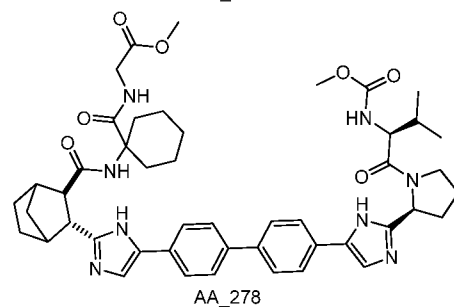
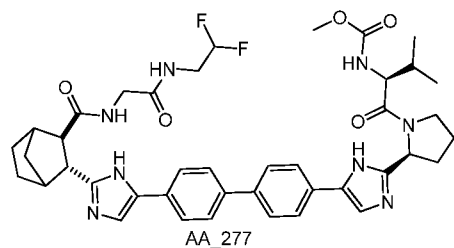
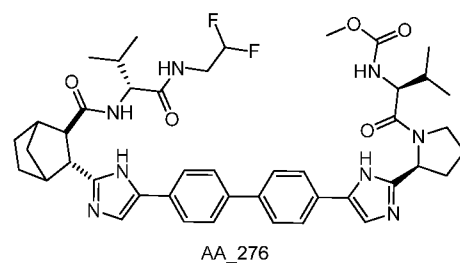
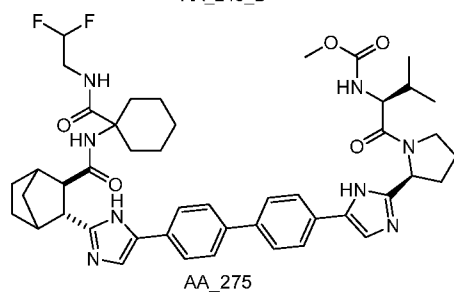
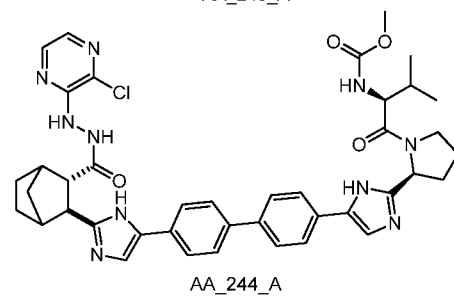
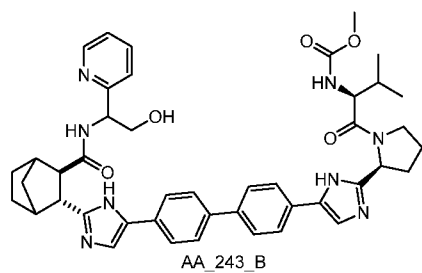
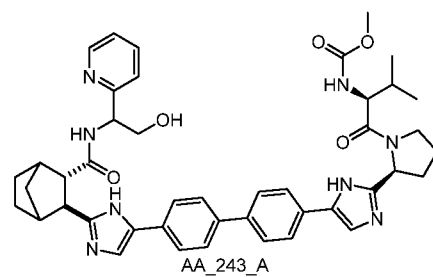
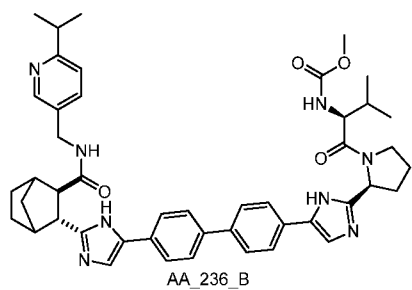
AA 234 B

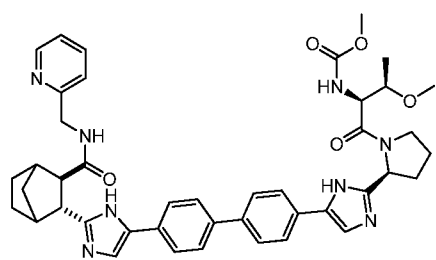


AA 235 A

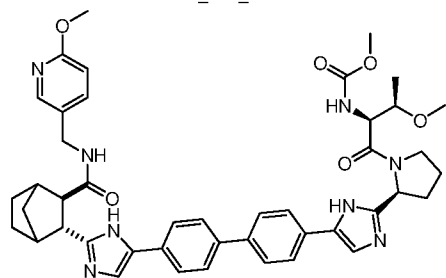


AA_236_A

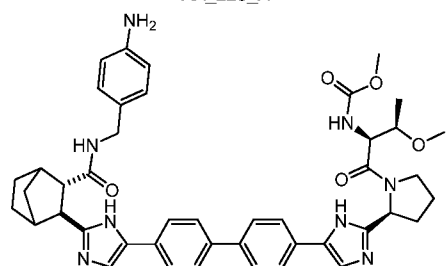




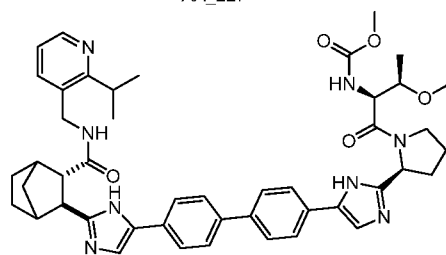
AA_221_A



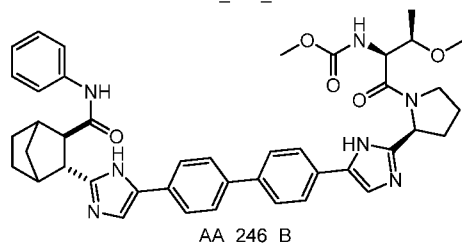
AA_223_A



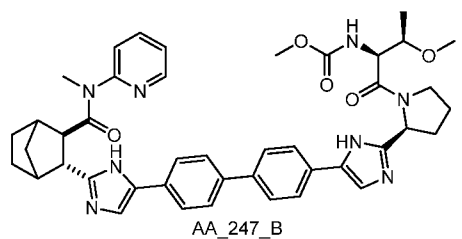
AA_227



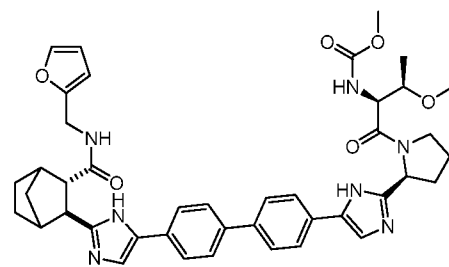
AA_245_B



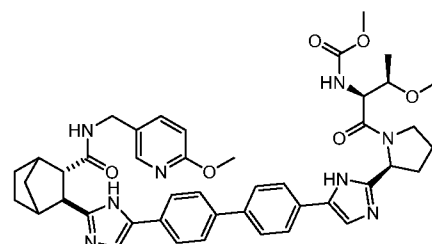
AA_246_B



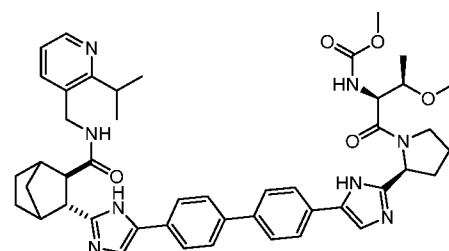
AA_247_B



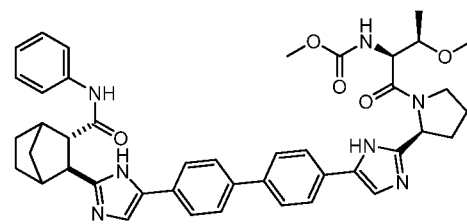
AA_222_A



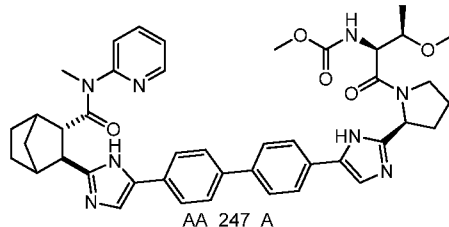
AA_223_B



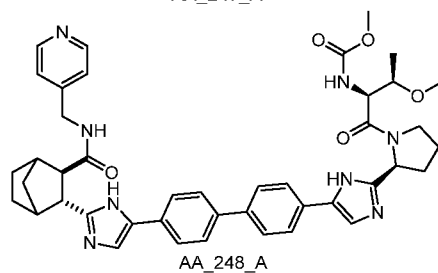
AA_245_A



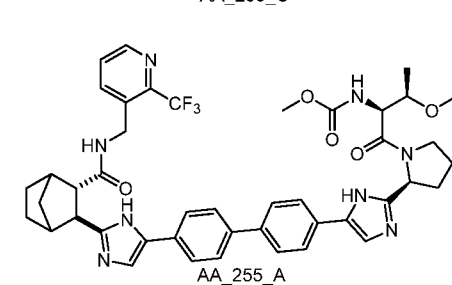
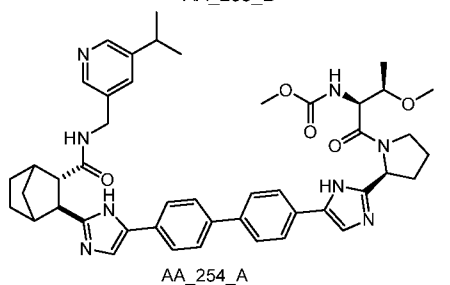
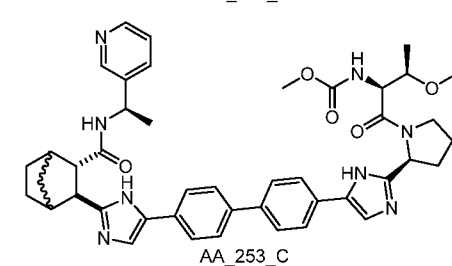
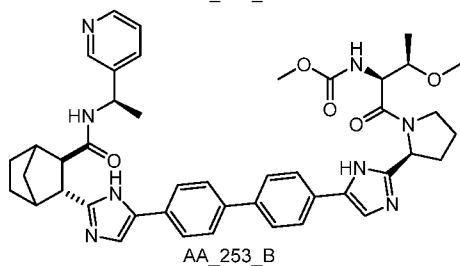
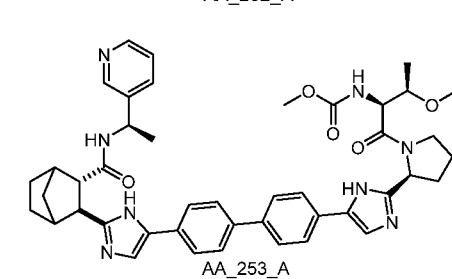
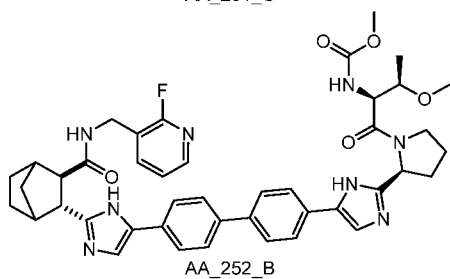
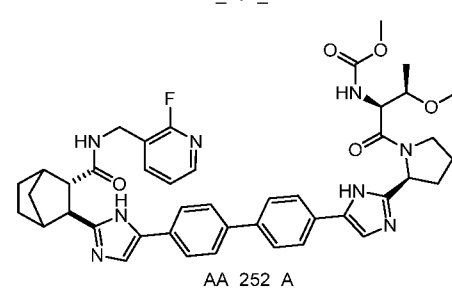
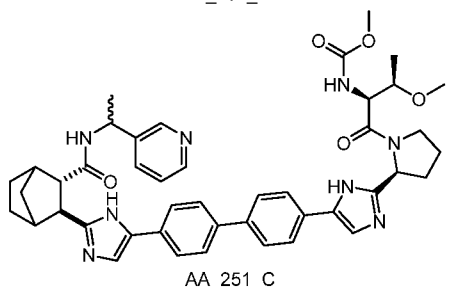
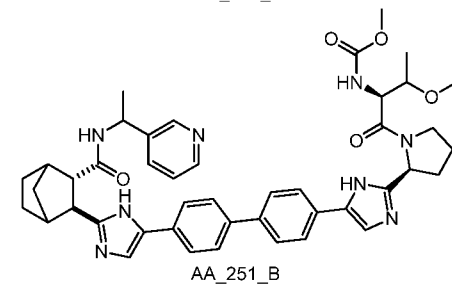
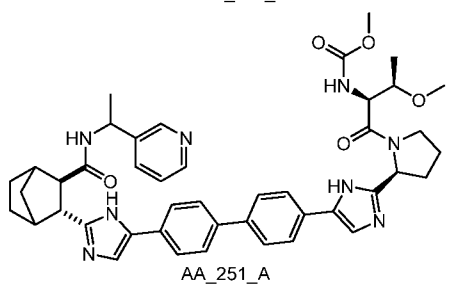
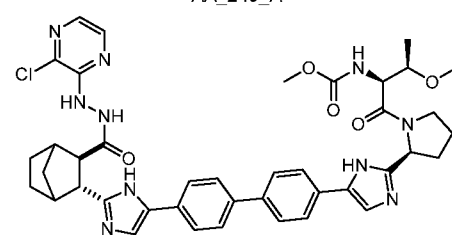
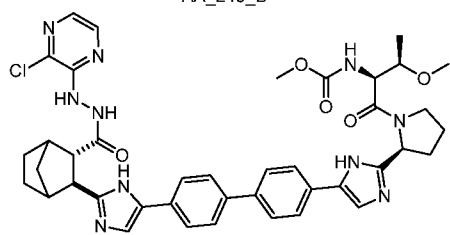
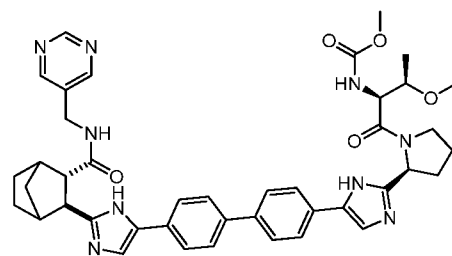
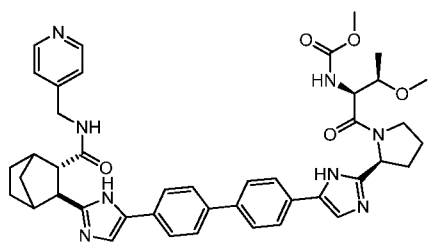
AA_246_A

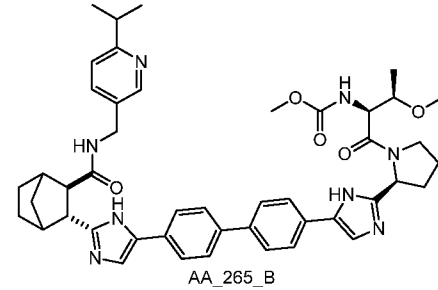
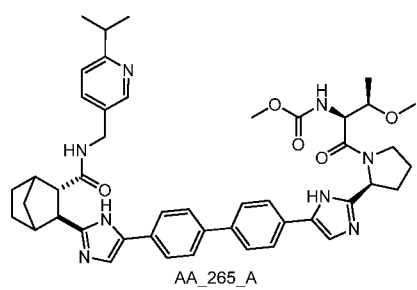
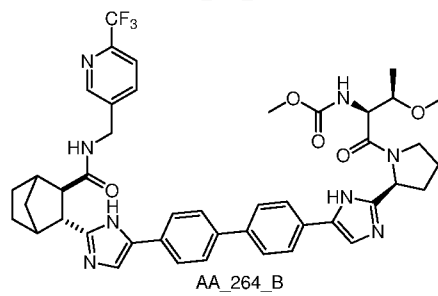
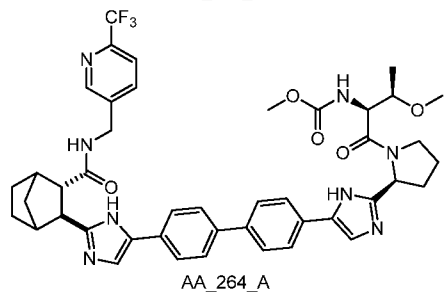
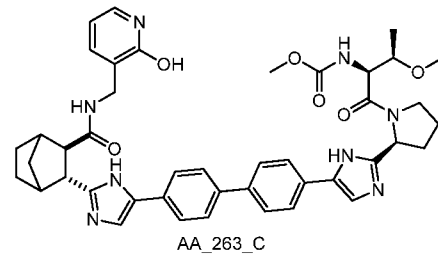
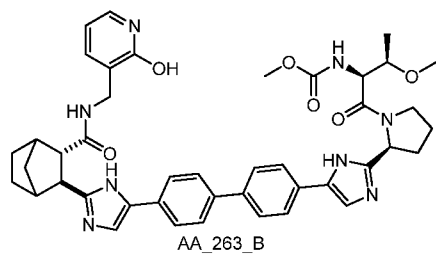
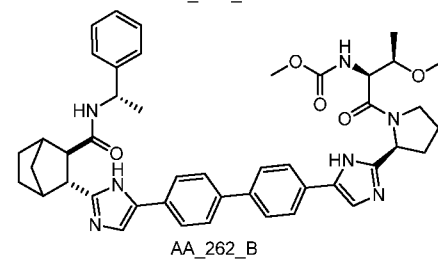
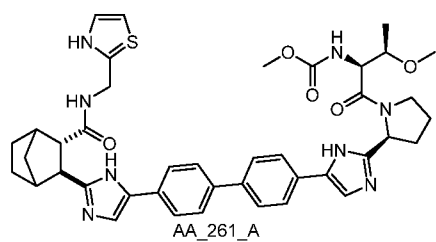
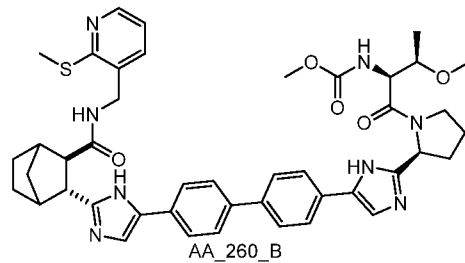
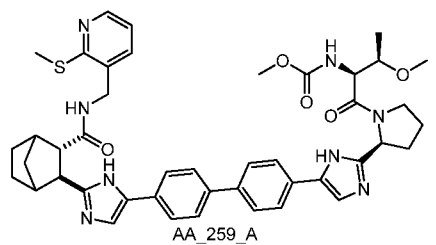
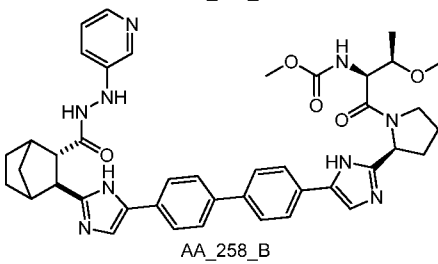
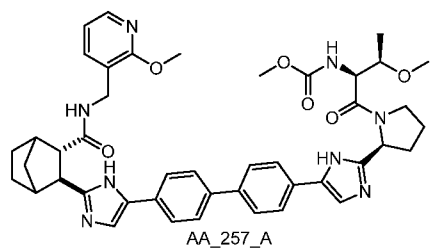
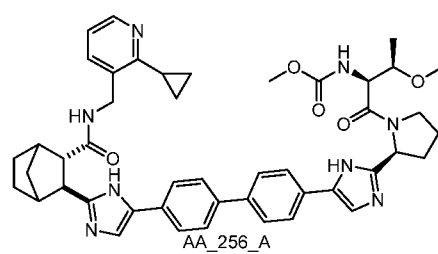
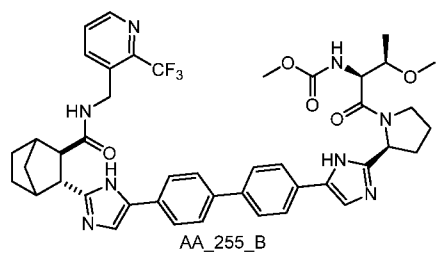


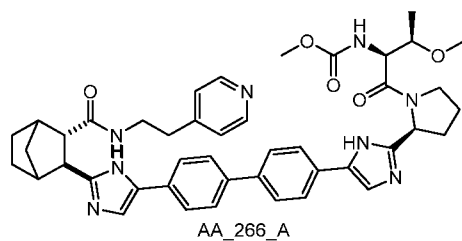
AA_247_A



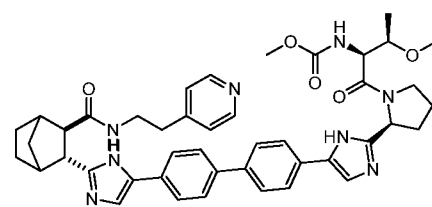
AA_248_A



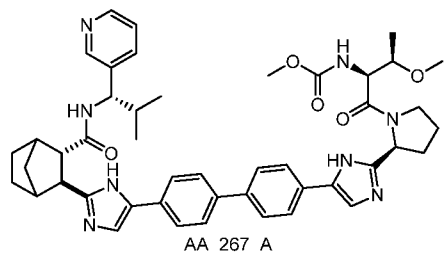




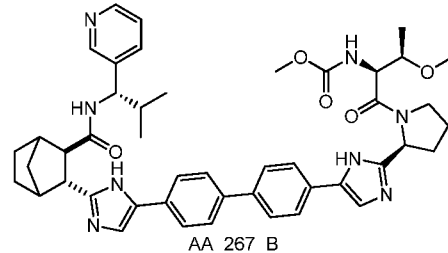
AA_266_A



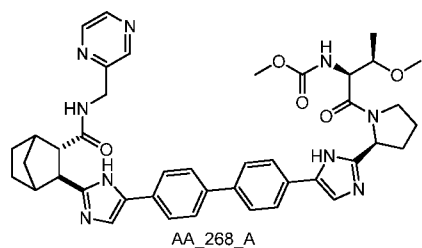
AA_266_B



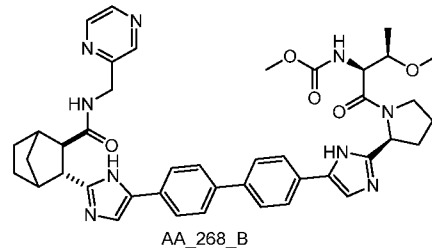
AA 267 A



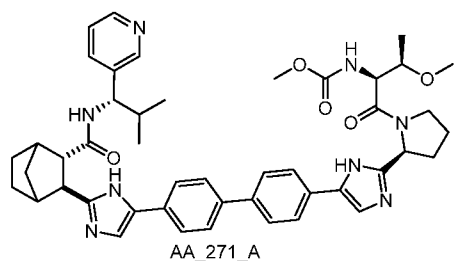
AA 267 B



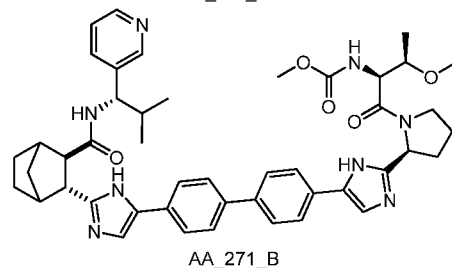
AA_268_A



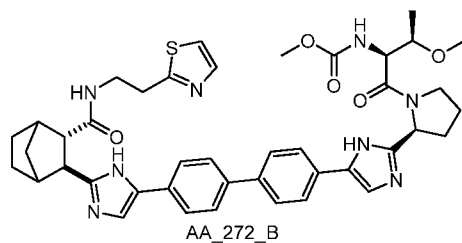
AA_268_B



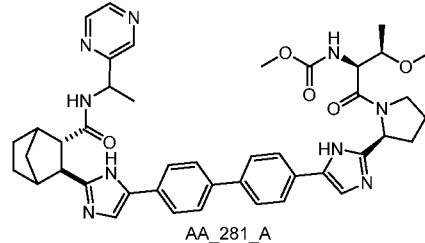
AA 271 A



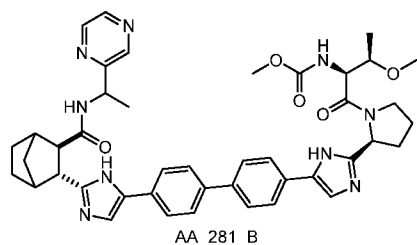
AA 271 B



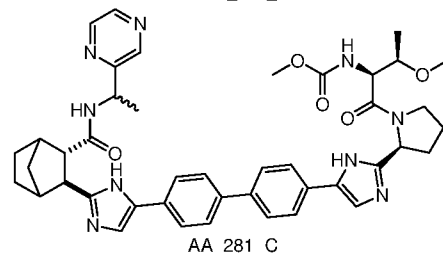
AA_272_B



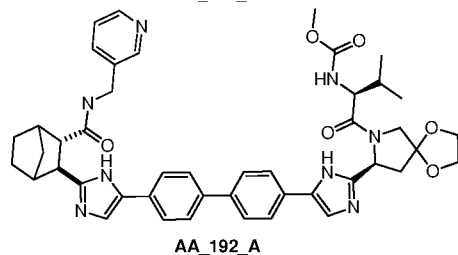
AA_281_A



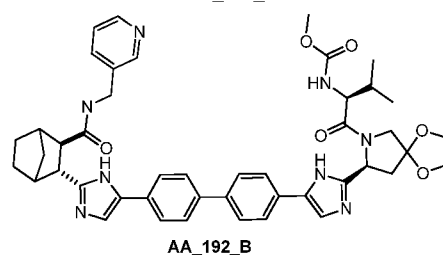
AA 281 B



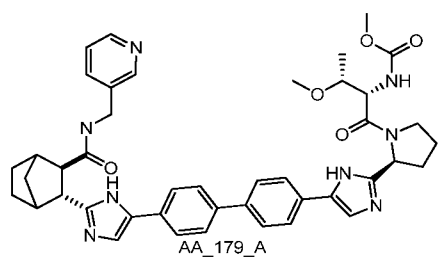
AA 281 C



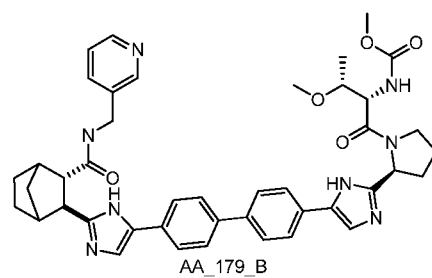
AA_192_A



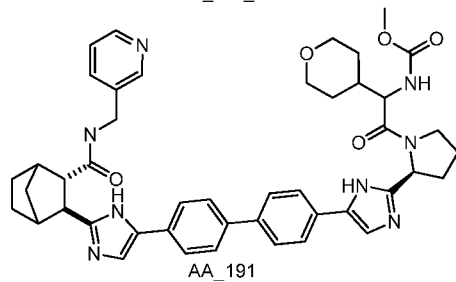
AA_192_B



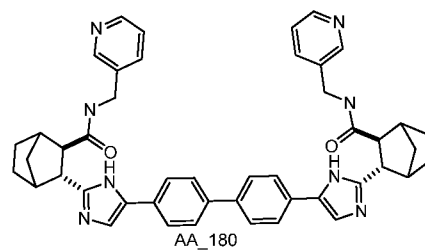
AA_179_A



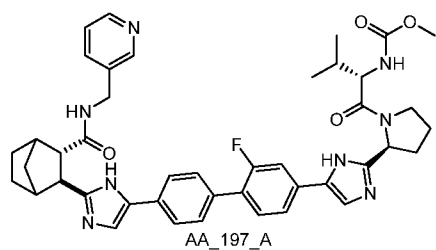
AA_179_B



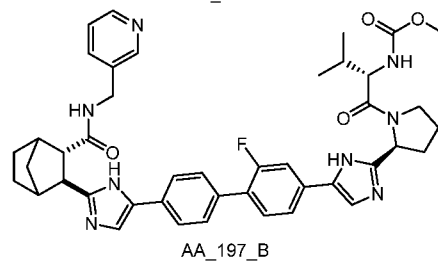
AA_191



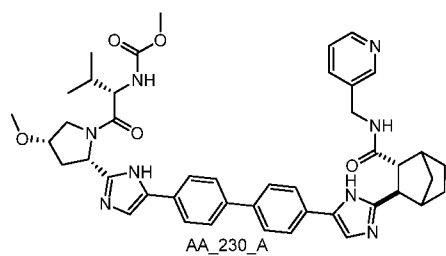
AA_180



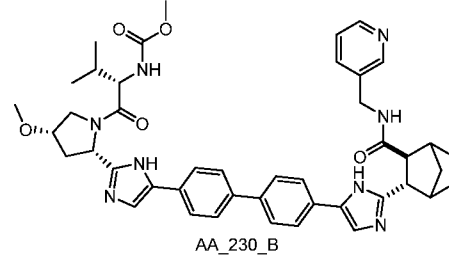
AA_197_A



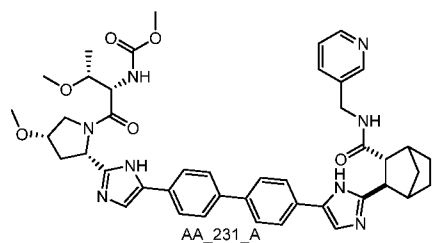
AA_197_B



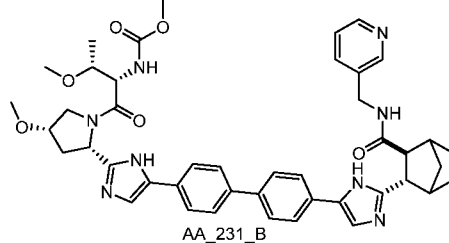
AA_230_A



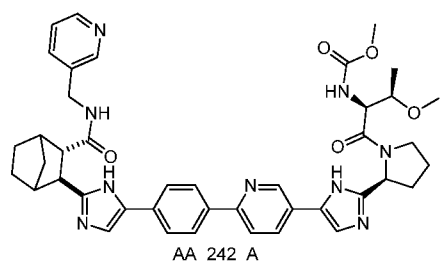
AA_230_B



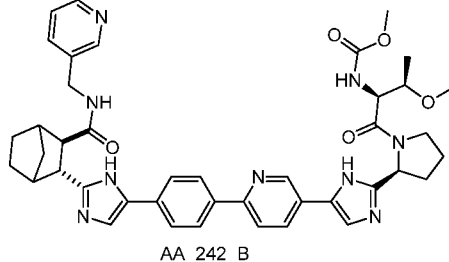
AA_231_A



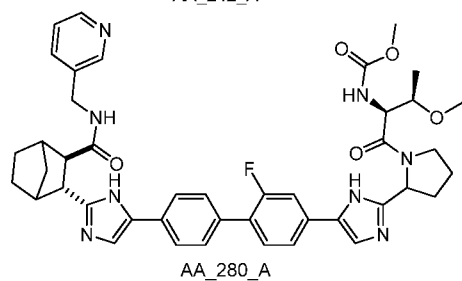
AA_231_B



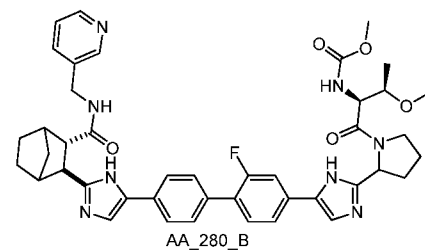
AA 242 A



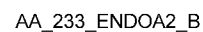
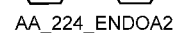
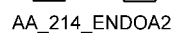
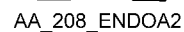
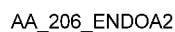
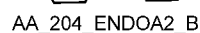
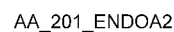
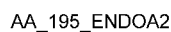
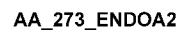
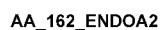
AA 242 B

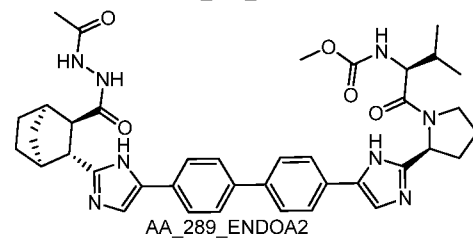
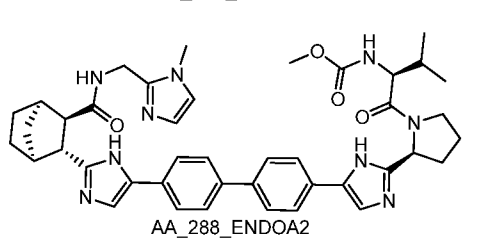
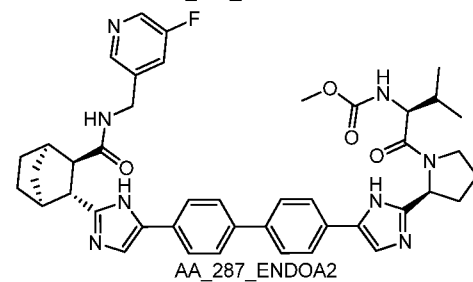
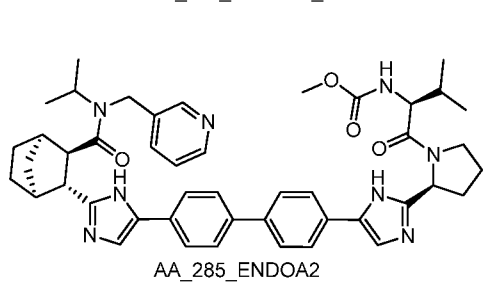
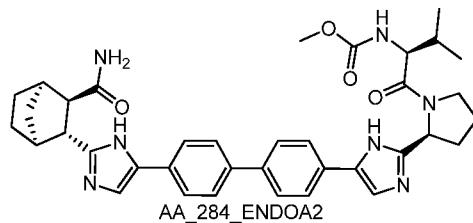
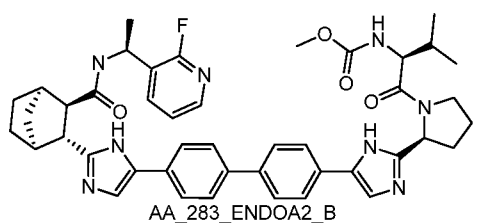
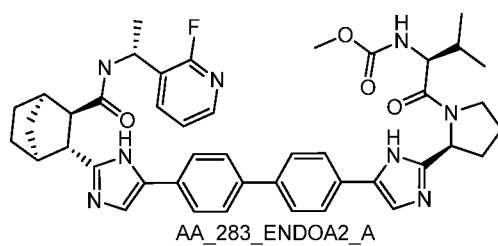
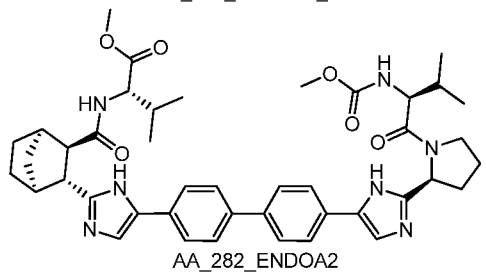
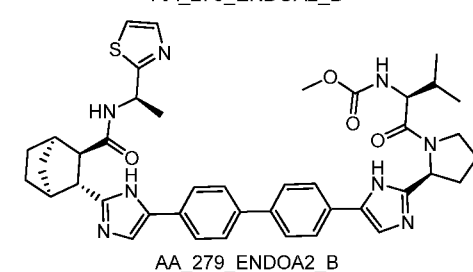
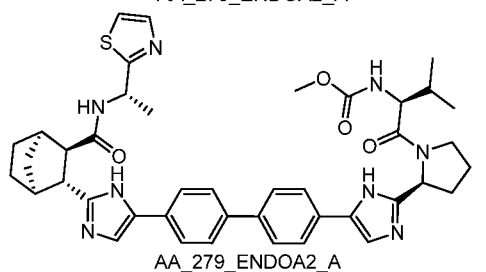
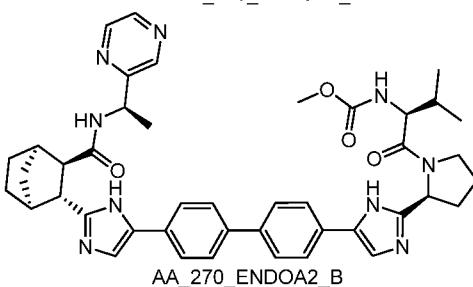
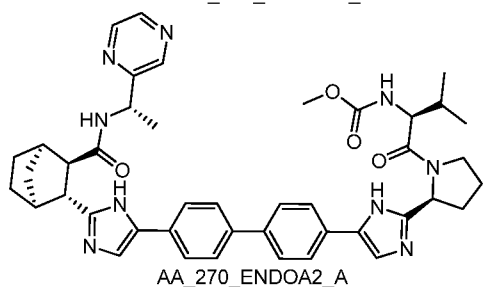
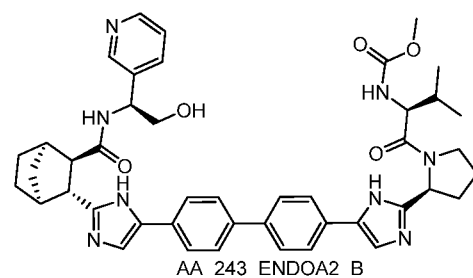
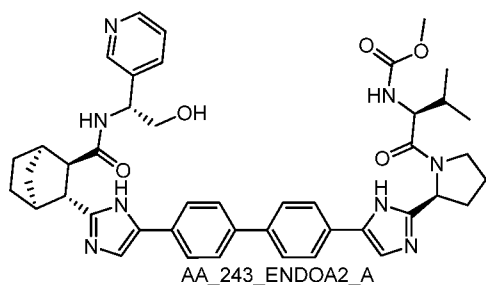


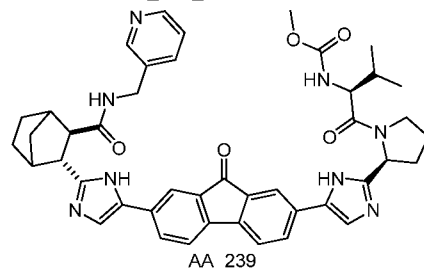
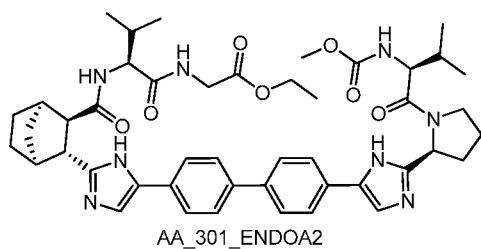
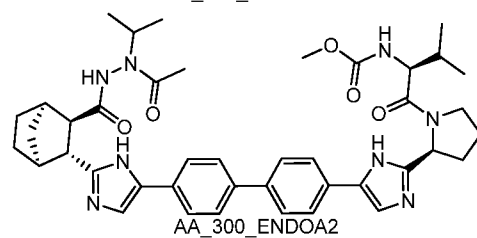
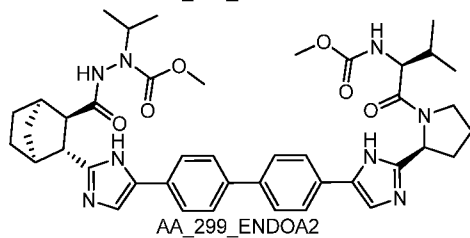
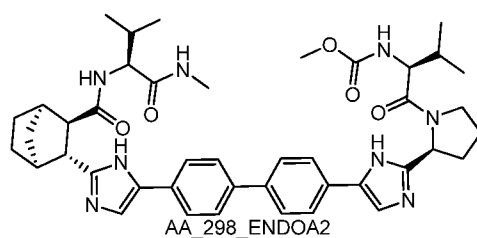
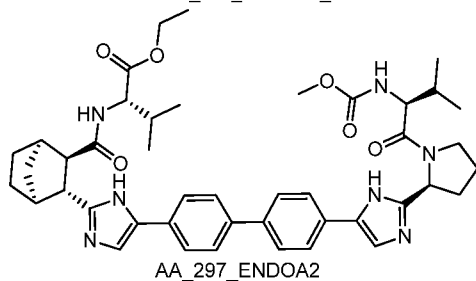
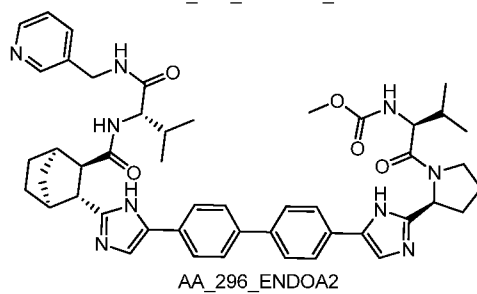
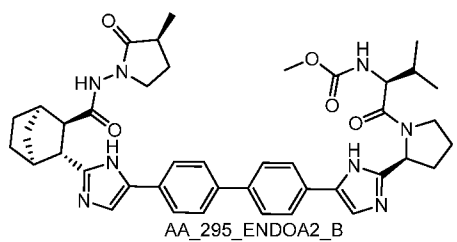
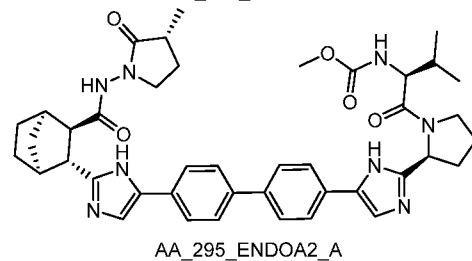
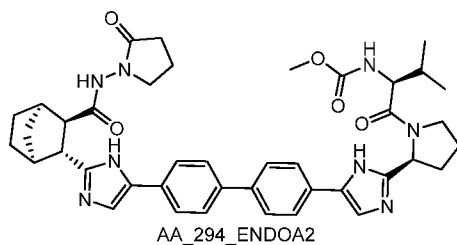
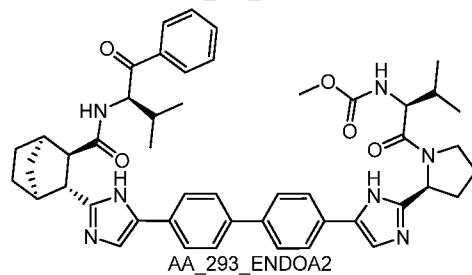
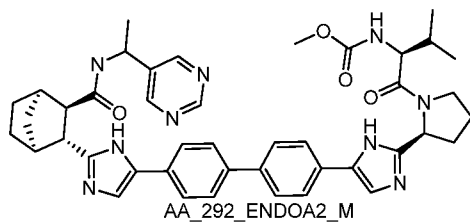
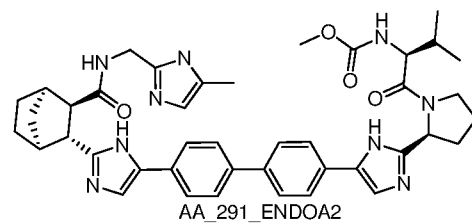
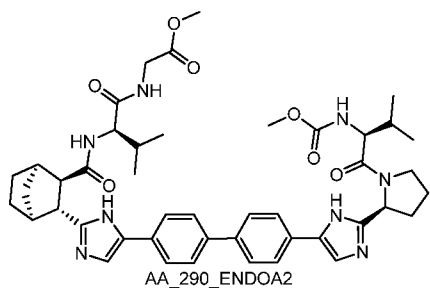
AA_280_A

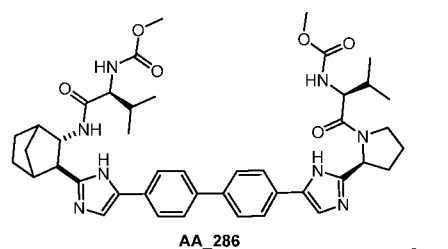
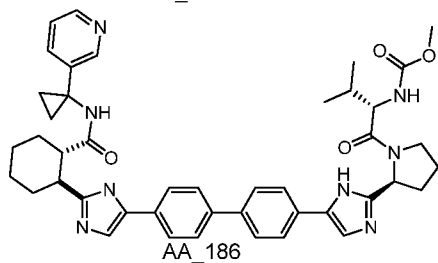
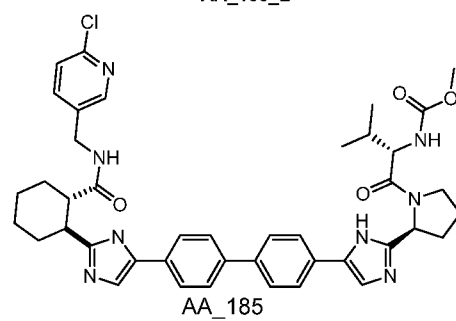
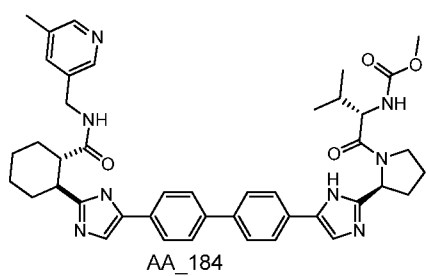
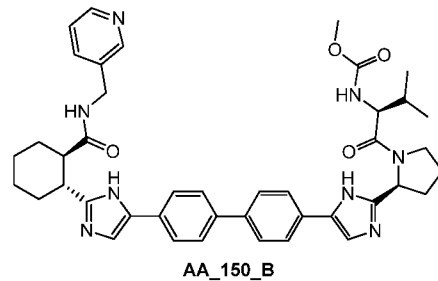
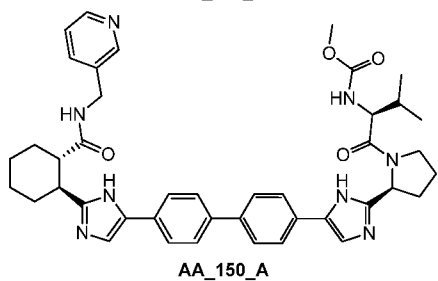
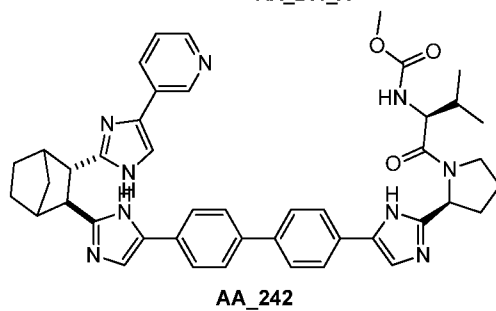
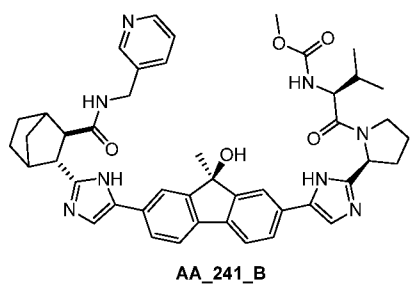
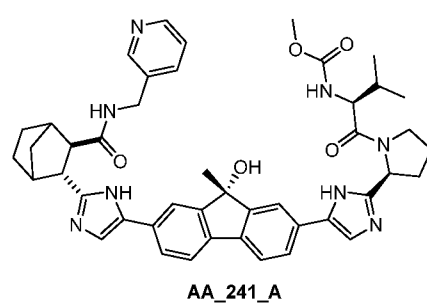
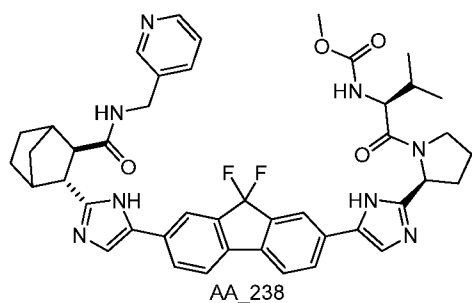


AA_280_B

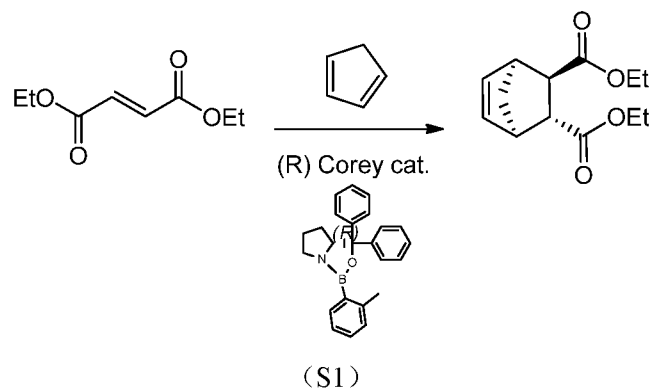


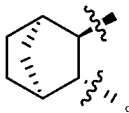




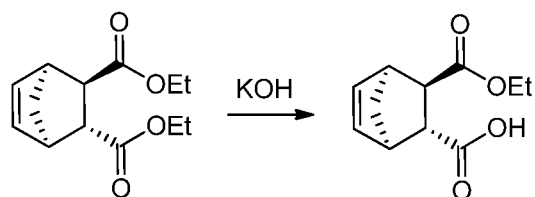


本发明的另一目的在于提供式（II）所示化合物的制备方法，包括式（S1）所示步骤：



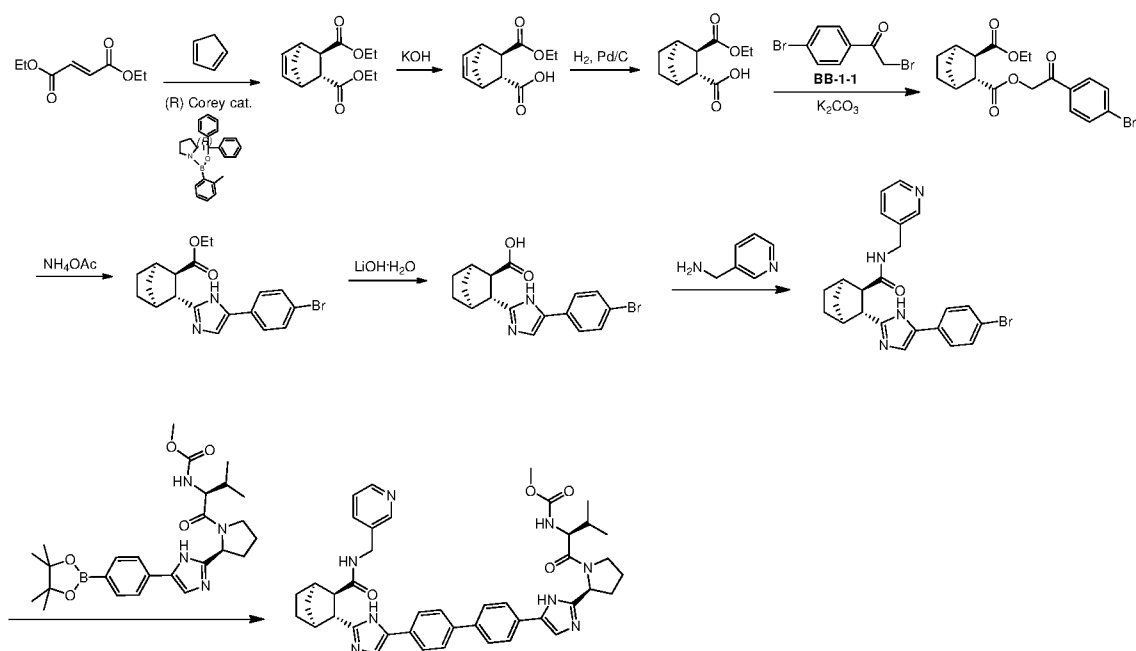
其中式 (II) 所示化合物中结构单元 $(W_1)^{m_1}$ 和 $(W_2)^{m_2}$ 的子结构单元为 .

本发明的一些方案中, 上述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包括式 (S2) 所示步骤:

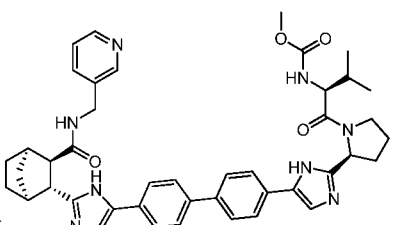


(S2)

本发明的一些方案中, 上述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包括式 (S3) 所示步骤:



(S3)

其中 (II) 所示化合物为 .

本发明的另一目的在于提供一种药物组合物, 包括治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

本发明的另一目的在于上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗 HCV 的药物中的应用。

定义与说明

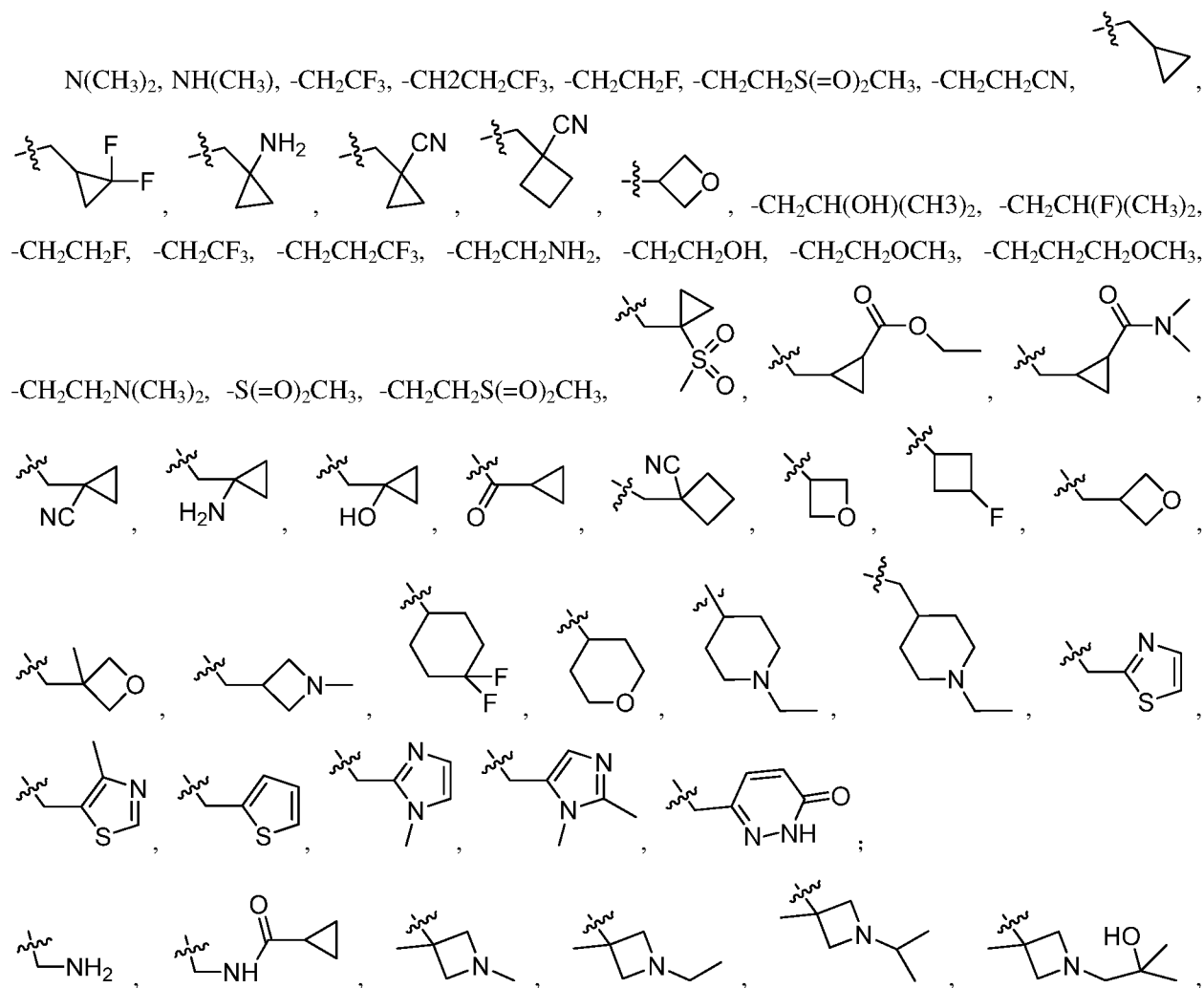
除非另有说明, 本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

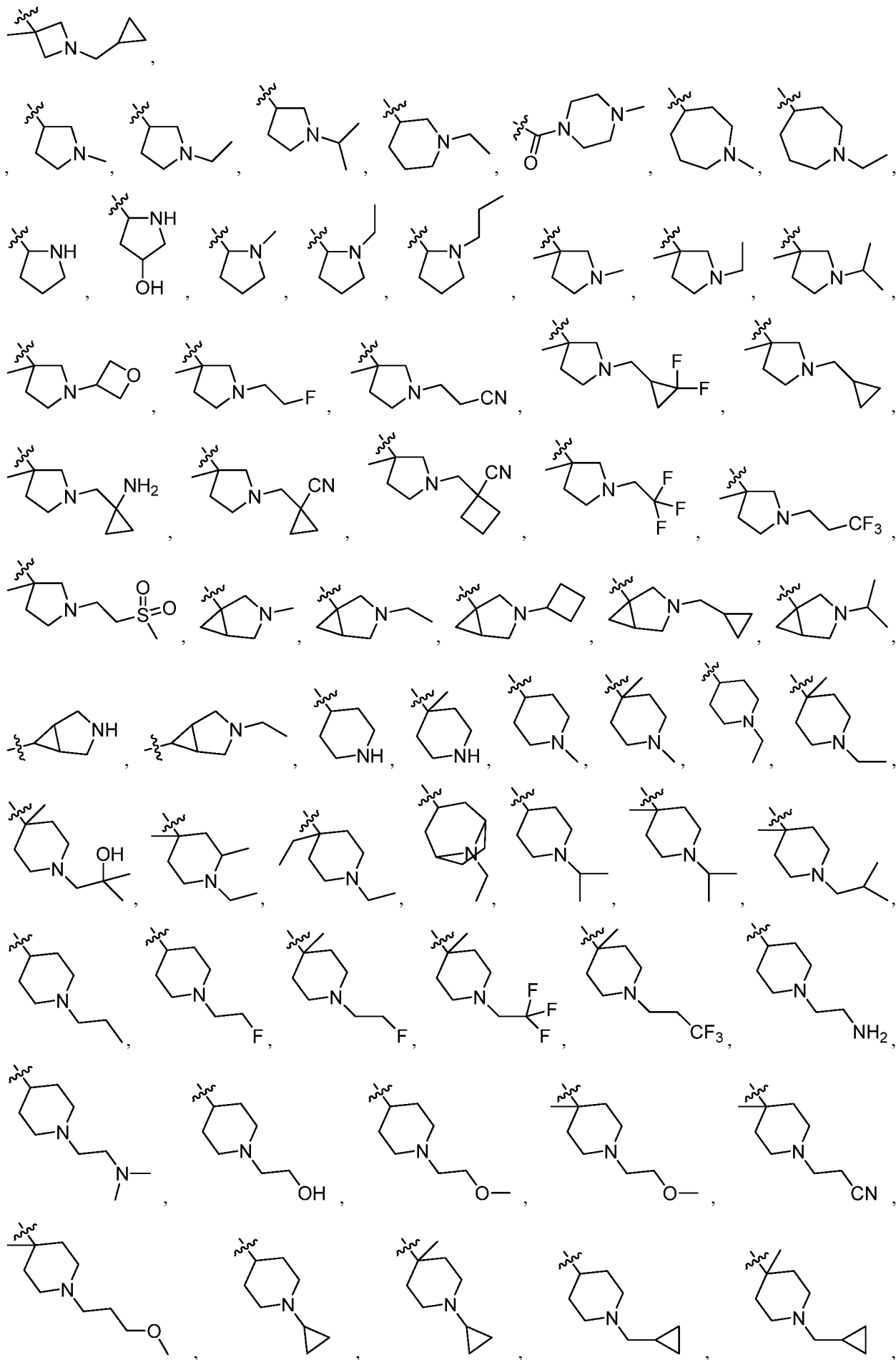
C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂; C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。

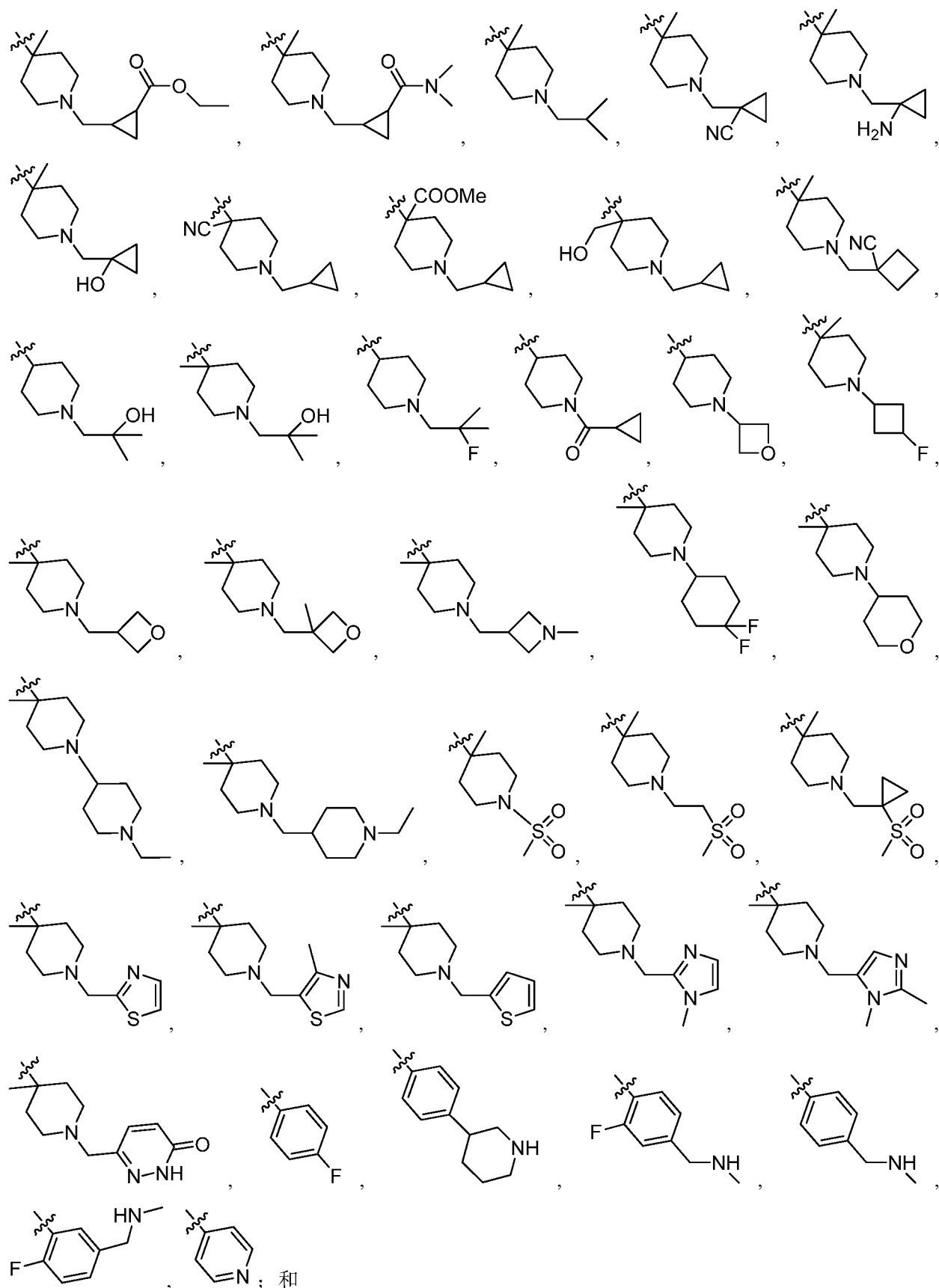
C₁₋₁₂ 烷基或杂烷基、C₃₋₁₂ 环基或杂环烷基、被 C₃₋₁₂ 环烷基或杂环烷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基或杂烷基包括但不限于:

C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷基氨基、N,N-二(C₁₋₁₂ 烷基) 氨基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₁₋₁₂ 烷酰基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、C₁₋₁₂ 烷基磺酰基、C₁₋₁₂ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 环烷基氨基、C₃₋₁₂ 杂环烷基氨基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、C₃₋₁₂ 环烷基酰基、C₃₋₁₂ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₂ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₂ 环烷基亚磺酰基、5~12 元芳基或杂芳基、5~12 元芳烷基或杂芳烷基;

甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH)、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、苄氧基、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基;







苯基、噻唑基、联苯基、萘基、环戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五环基、吡唑基、
 2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻
 二唑基、4*H*-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、
 1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、

喹啉基、异喹啉基、噌啉基或喹喔啉基；

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、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。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。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形

形式存在。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。 1985 年, 62: 114-120。除非另有说明, 用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心, 除非另有规定, 它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地, 所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

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。

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分步结晶法或色谱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)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

术语“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或载体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。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息, 可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型, 组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异, 取决于受体的年龄和一般情况, 也取决于具体的活性物质, 个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

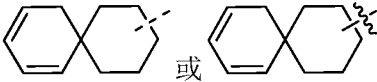
术语“活性成分”、“治疗剂”, “活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体, 它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

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, 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。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮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。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。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。例如，结构单元  表示其可在环己基或者环基二烯上的任意一个位置发生取代。

烷基和杂烷基原子团的取代基一般被称为“烷基取代基”，它们可以选自但不限于下列基团中的一个或多个： $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR' C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR''''C(NR'R'R''')=NR''''$ 、 $NR'''' C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 和氟代(C_1 - C_4)烷基，取代基的数目为 $0 \sim (2m'+1)$ ，其中 m' 是这类原子团中碳原子的总数。 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 各自独立地优选氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基（例如被 1~3 个卤素取代芳基）、被取代或未被取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基团或芳烷基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团时，例如，每一个 R 基团是独立地加以选择的，如同当存在一个以上的 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 基团时的每个这些基团。当 R' 和 R'' 附着于同一个氮原子时，它们可与该氮原子结合形成 5-、6-或 7-元环。例如， $-NR'R''$ “意在包括但不限于 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。根据上述关于取代基的讨论中，本领域技术人员可以理解，术语“烷基”意在包括碳原子键合于非氢基团所构成的基团，如卤代烷基（例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ ）和酰基（例如 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等）。

与烷基原子团所述取代基相似，芳基和杂芳基取代基一般统称为“芳基取代基”，选自例如 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR' C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR''''C(NR'R'R''')=NR''''$ 、 $NR'''' C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1 - C_4)烷氧基和氟(C_1 - C_4)烷基等，取代基的数量为 0 到芳香环上开放化合价的总数之间；其中 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 独立地优选自氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团时，例如，每个 R 基团是独立地加以选择的，如同当存在一个以上 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 基团时的每个这些基团。

芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-T-C(O)-(CRR')_q-U$ 的取代基所取代，其中 T 和 U 独立地选自 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 CRR' 或单键，q 是 0 到 3 的整数。作为替代选择，芳基或杂

芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-A(CH_2)_rB-$ 的取代基所取代,其中A和B独立的选自 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键,r是1~4的整数。任选地,由此形成的新环上的一个单键可以替换为双键。作为替代选择,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-A(CH_2)_rB-$ 的取代基所取代,其中s和d分别独立的选自0~3的整数,X是 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基R、R'、R''和R'''分别独立地优选自氢和被取代或未被取代的(C₁-C₆)烷基。

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。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。

卤代烷基的实例包括但不限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和S-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基,如环丙基、环丁基或环戊基。3-7环烷基包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链,其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键,例如乙烯基和丙烯基。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$,以及任选被取代的 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 或 $-S(=O)N(H)-$ 。

除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定,该环任选地包含1~3个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定,术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环,它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的),它们包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子,其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p)。氮原子可以是取代的或未被取代的(即N或NR,其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的,本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是,当杂环中S及O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是,杂环中S及O原子的总数不超过1。如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的5、6、7元单环或双环或7、8、9或10元双环杂环基的芳香环,它包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S

的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p）。值得注意的是，芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即 C、O、N 或 S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并巯基呋喃基、苯并巯基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、isatino 基、异苯并呋喃基、吡喃、异吡喃基、异二氢吡喃基、异吡喃基、吡喃基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、异恶唑基、羟吡喃基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、吡唑基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻唑基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、苯基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以是单取代、二取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₀ 表示 1 至 10 个碳）。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、蔡等。在一些实施例中，术语“烷基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2, 4-戊二烯基、3-（1, 4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基，3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至

少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子 B、O、N 和 S 可以位于杂烷基的任何内部位置（包括该烷基附着于分子其余部分的位置）。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

除非另有规定，术语“环烷基”、“杂环烷基”或者其下位概念（比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等）本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外，就杂烃基或杂环烷基（比如杂烷基、杂环烷基）而言，杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-（1,2,5,6-四氢吡啶基）、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基，1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代、二取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

为简便起见，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-（1-萘氧基）丙基等。

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

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，

如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc); 芳基甲基, 如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于: 烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基); 芳基甲基, 如苄基(Bn), 对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

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; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐; EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸; eq 代表当量、等量; CDI 代表羰基二咪唑; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯; 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, 是一种胺保护基团; BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠; r.t. 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; CS₂ 代表二硫化碳; TsOH 代表对甲苯磺酸; NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺; NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮; *n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵; *i*PrOH 代表 2-丙醇; mp 代表熔点; LDA 代表二异丙基胺基锂。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。除非另有规定, 本发明采用下述缩略词: aq 代表水; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐; EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸; eq 代表当量、等量; CDI 代表羰基二咪唑; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯; 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, 是一种胺保护基团; BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠; r.t. 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; CS₂ 代表二硫化碳; TsOH 代表对甲苯磺酸; NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺; NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮; *n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵; *i*PrOH 代表 2-丙醇; mp 代表熔点。

与现有技术相比, 本发明化合物高效、低毒, 在活性、半衰期、溶解度和药代动力学等方面均取得了显著甚至预料不到的进步, 更适合于制药。

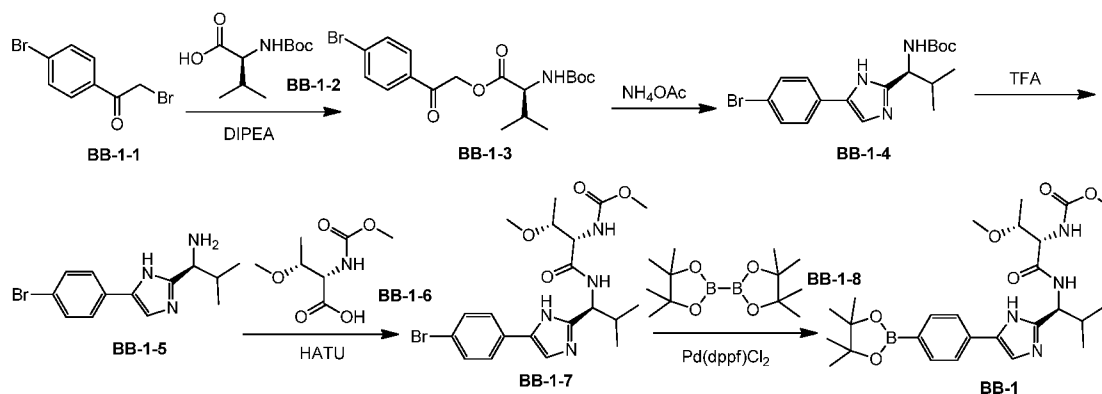
具体实施方式

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行将是显而易见的。

参考例 1: 片段 BB-1

1
BB-1

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-1-3 的合成

将化合物 BB-1-1 (1.38g, 5.0mmol) 溶于乙腈(15mL) 里, 加入化合物 BB-1-2(1.08g, 5.0mmol), 然后逐渐加入 DIPEA (0.65g, 5.0mmol)。加完后, 上述反应在室温下搅拌过夜。用旋转蒸发器将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用 30mL 水稀释并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-1-3 (2.0g, 9%)。LCMS m/z : 314.0 $[M-100]^+$

步骤 2: 化合物 BB-1-4 的合成

将化合物 BB-1-3(2.0g, 4.82mmol) 溶于甲苯(40mL)中, 加入乙酸铵(5.6g, 72.44mmol), 将上述反应加热回流过夜。反应液冷却后减压除去溶剂, 得到的油状物用 60mL 水稀释并用乙酸乙酯(30mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-1-4 (1.8g, 95%)。LCMS m/z : 394.1 $[M+1]^+$

步骤 3: 化合物 BB-1-5 的合成

将化合物 BB-1-4(1.8g, 4.56mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 上述溶液冷却至 0℃, 逐渐滴加三氟乙酸 (6mL), 室温下搅拌反应 5 小时。用旋转蒸发器将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用饱和碳酸氢钠溶液中和 (pH=8) 并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-1-5(1.1g, 82%)。LCMS m/z : 294.0 $[M+1]^+$

步骤 4: 化合物 BB-1-7 的合成

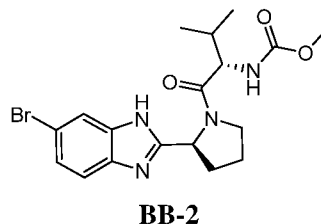
将化合物 BB-1-5(588mg, 2.0mmol)溶于二氯甲烷(20mL), 依次加入化合物 BB-1-6 (382mg, 2.0mmol), HATU (912mg, 2.4mmol)和 DIPEA (309.6mg, 2.4mmol), 室温下搅拌 2 小时。加入 30mL 水, 将分层后得到的有机相用 NaCl 溶液洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离 (淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1) 得到标题化合物 BB-1-7(510mg, 55%)。LCMS m/z : 467.1 $[M+1]^+$

步骤 5: 化合物 BB-1 的合成

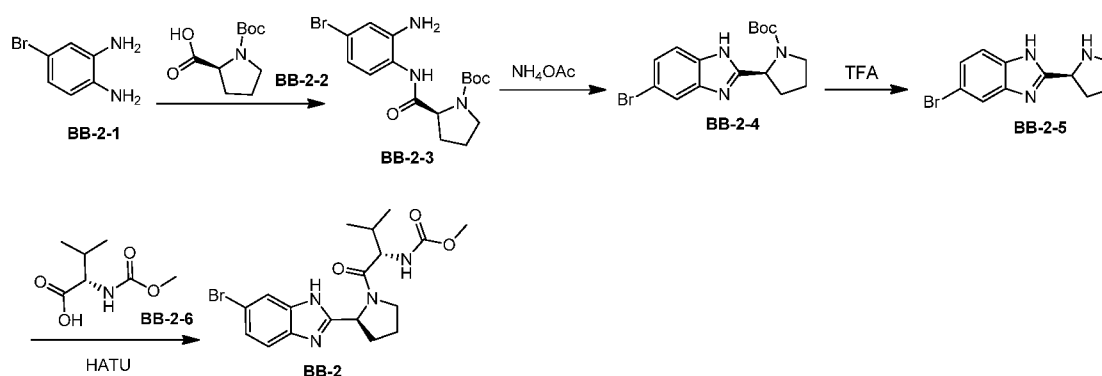
将化合物 BB-1-7(200mg, 0.428mmol)溶于 DMF(6mL), 依次加入硼酯 BB-1-8 (163mg, 0.642mmol),

KOAc(84mg, 0.856mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (15mg, 0.02mmol)。用氮气将空气置换3次, 反应液在氮气保护下, 110°C 反应3小时。反应液冷却后用水稀释(30mL), 并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 将2次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1) 得到标题化合物 BB-1 (70mg, 32%)。LCMS *m/z*: 515.3 [M+1]⁺

参考例 2: 片段 BB-2



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-2-3 的合成

将化合物 BB-2-1(3.74g, 20mmol)溶于 DMF(100mL), 依次加入化合物 BB-2-2(4.3g, 20mmol), HATU (8.36g, 22mmol)和 DIPEA (3.87g, 30mmol), 室温下搅拌5小时。反应液中加入200mL水稀释, 用乙酸乙酯(200mL×2) 萃取, 分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液得到标题化合物 BB-2-3(6.1g, 79%)。LCMS *m/z*: 384.1 [M+1]⁺

步骤 2: 化合物 BB-2-4 的合成

将化合物 BB-2-3(6.0g, 15.63mmol)溶于乙酸(40mL)中, 分批加入乙酸铵(12g, 155.6mmol)。将上述反应液加热至 90°C 反应3小时。反应液冷却后用水稀释并用 4N NaOH 中和(pH=8), 用乙酸乙酯(50mL×2) 萃取, 将2次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-2-4(4.5g, 79%)。LCMS *m/z*: 366.1 [M+1]⁺

步骤 3: 化合物 BB-2-5 的合成

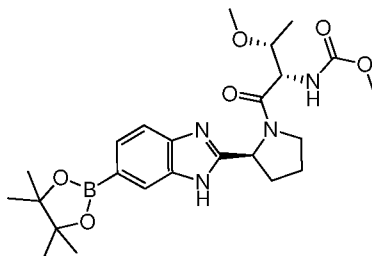
将化合物 BB-2-4(4.5g, 12.28mmol)溶于二氯甲烷(45mL), 上述溶液冷却至 0°C, 逐渐滴加三氟乙酸(9mL), 室温下搅拌反应过夜。用旋转蒸发仪将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用饱和碳酸氢钠溶液中和(pH=8)并用乙酸乙酯(50mL×2) 萃取, 将2次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-2-5(2.5g, 76.5%)。LCMS *m/z*: 266.0 [M+1]⁺

步骤 4: 化合物 BB-2 的合成

将化合物 BB-2-5(532mg, 2.0mmol)溶于二氯甲烷(15mL), 依次加入化合物 BB-2-6 (385mg,

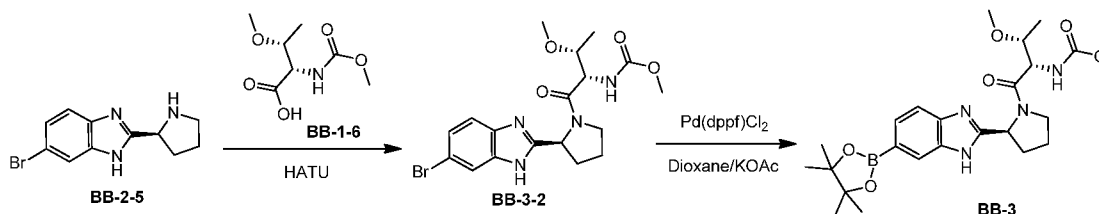
2.2mmol), HATU (836mg, 2.2mmol)和 DIPEA (368mg, 2.9mmol), 室温下搅拌过夜。加入 20mL 水, 将分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 分离到底得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 将过滤后的滤液减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1)得到标题化合物 BB-2(200mg, 24%)。 LCMS m/z : 423.1 $[M+1]^+$

参考例 3: 片段 BB-3



BB-3

合成路线:



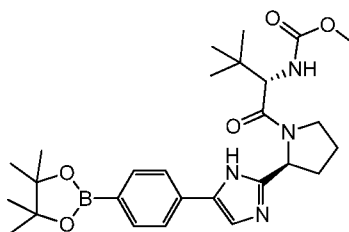
步骤 1: 化合物 BB-3-2 的合成

将化合物 BB-2-5(532mg, 2.0mmol)溶于二氯甲烷(20mL), 依次加入化合物 BB-1-6 (420mg, 2.2mmol), HATU (912mg, 2.4mmol)和 DIPEA (388mg, 3.0mmol), 室温下搅拌过夜。加入 30mL 水, 将分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 分离到底得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 将过滤后的滤液减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1)得到标题化合物 BB-3-2(750mg, 85%)。 LCMS m/z : 439.1 $[M+1]^+$

步骤 2: 化合物 BB-3 的合成

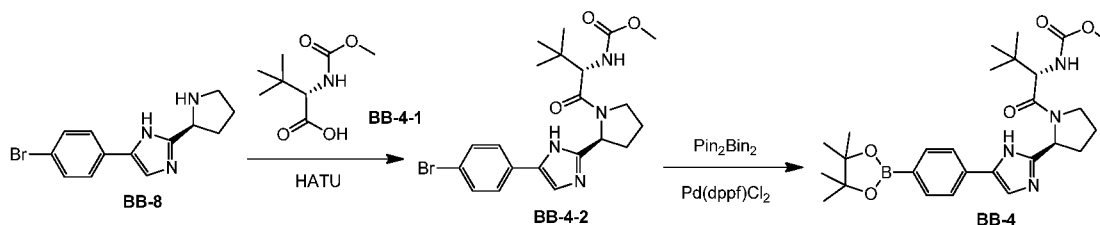
将化合物 BB-3-2(300mg, 0.68mmol)溶于 1,4-二氧六环(6mL), 依次加入双联噻哪醇硼酸酯(258mg, 1.02mmol), KOAc(135mg, 1.38mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.04mmol)。用氮气将空气置换 3 次, 反应液在氮气保护下, 110°C 反应 3 小时。反应液冷却后用水稀释(20mL), 并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1)得到标题化合物 BB-3(235mg, 71%)。 LCMS m/z : 487.3 $[M+1]^+$

参考例 4: 片段 BB-4



BB-4

合成路线:



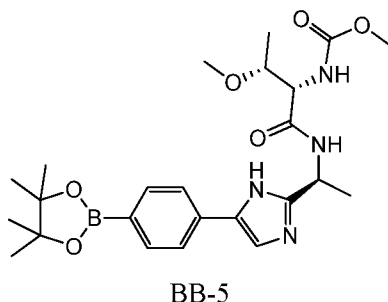
步骤 1: 化合物 BB-4-2 的合成

将化合物 BB-8(292mg, 1.0mmol)溶于二氯甲烷(6mL), 依次加入化合物 BB-4-1 (208mg, 1.1mmol), HATU (456mg, 1.2mmol)和 DIPEA (260mg, 2.0mmol), 室温下搅拌过夜。加入 30mL 水, 将分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 将过滤后的滤液减压除去溶剂浓缩液得到标题化合物 BB-4-2(320mg, 69%)。LCMS m/z : 463.1[M+1]⁺

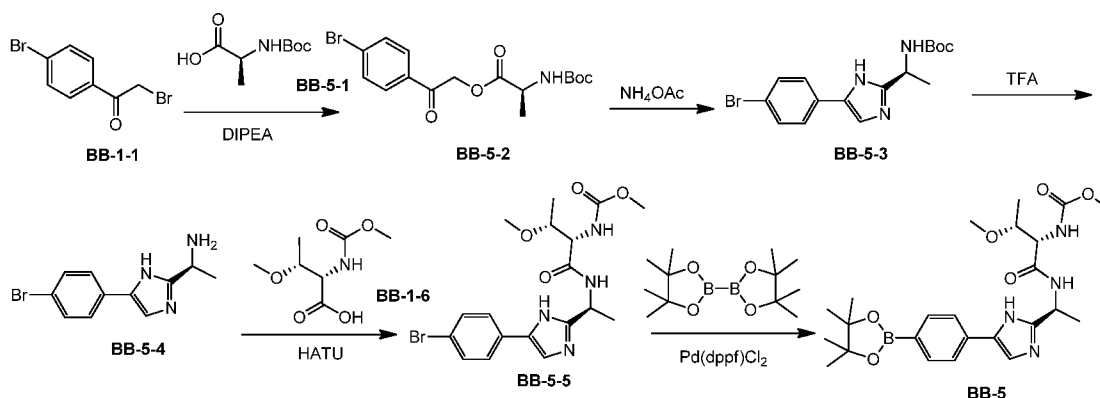
步骤 2: 化合物 BB-4 的合成

将化合物 BB-4-2(320mg, 0.69mmol)溶于 DMF(10mL), 依次加入双联频哪醇硼酸酯 (262mg, 1.03mmol), KOAc(135mg, 1.38mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.04mmol)。用氮气将空气置换 3 次, 反应液在氮气保护下, 110°C 反应 3 小时。反应液冷却后用水稀释(20mL), 并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离 (淋洗剂, EtOAc/PE, 1/1) 得到标题化合物 BB-4(260mg, 74%)。LCMS m/z : 511.3 [M+1]⁺

参考例 5: 片段 BB-5



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-5-2 的合成

将化合物 BB-1-1(1.38g, 5.0mmol) 溶在乙腈(15mL) 里, 加入化合物 BB-5-1(0.95g, 5.0mmol), 然后逐渐加入 DIPEA (0.65g, 5.0mmol)。加完后, 上述反应在室温下搅拌过夜。用旋转蒸发仪将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用 30mL 水稀释并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-5-2(1.8g, 94%)。LCMS m/z : 285.0

[M-100]⁺

步骤 2: 化合物 BB-5-3 的合成

将化合物 BB-5-2(1.8g, 4.66mmol) 溶于甲苯(50mL)中,加入乙酸铵(5.39g, 69.91mmol), 将上述反应加热回流过夜。反应液冷却后减压除去溶剂, 得到的油状物用 80mL 水稀释并用乙酸乙酯(60mL×2) 萃取,将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-5-3(1.6g, 94%)。LCMS *m/z*: 366.1 [M+1]⁺

步骤 3: 化合物 BB-5-4 的合成

将化合物 BB-5-3(1.6g, 4.36mmol) 溶解在二氯甲烷(20mL)中, 上述溶液冷却至 0℃, 逐渐滴加三氟乙酸(6mL), 室温下搅拌反应 5 小时。用旋转蒸发仪将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用饱和碳酸氢钠溶液中和(pH=8)并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取,将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-5-4(1.0g, 86%)。LCMS *m/z*: 266.0 [M+1]⁺

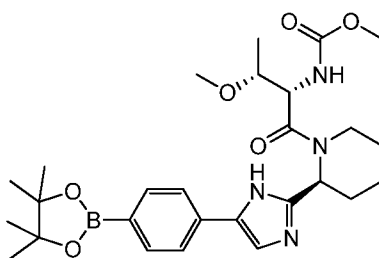
步骤 4: 化合物 BB-5-5 的合成

将化合物 BB-5-4(532mg, 2.0mmol)溶于二氯甲烷(20mL), 依次加入化合物 BB-1-6 (382mg, 2.0mmol), HATU (912mg, 2.4mmol)和 DIPEA (516mg, 2.4mmol), 室温下搅拌 3 小时。加入 30mL 水, 将分层后得到的有机相用 NaCl 溶液洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1)得到标题化合物 BB-5-5(400mg, 46%)。LCMS *m/z*: 439.1 [M+1]⁺

步骤 5: 化合物 BB-5 的合成

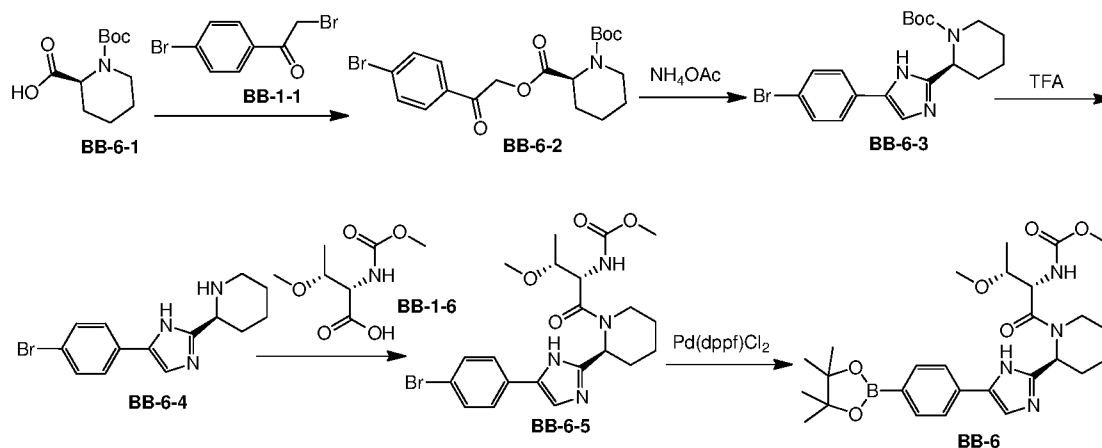
将化合物 BB-5-5(400mg, 0.91mmol)溶于 1,4-二氧六环(20mL), 依次加入双联噻哪醇硼酸酯(345mg, 1.36mmol), KOAc(178mg, 1.82mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (35mg, 0.047mmol)。用氮气将空气置换 3 次, 反应液在氮气保护下, 110℃ 反应 3 小时。反应液冷却后用水稀释(30mL), 并用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取,将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 2/1)得到标题化合物 BB-5(300mg, 68%)。LCMS *m/z*: 487.3 [M+1]⁺

参考例 6: 片段 BB-6



BB-6

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-6-2 的合成

将化合物 BB-6-1(4.6g, 20mmol) 溶于乙腈(70mL) 里, 加入化合物 BB-1-1(5.56g, 20mmol), 然后逐渐加入 DIPEA(2.58g, 20mmol)。加完后, 上述反应在室温下搅拌过夜。用旋转蒸发仪将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用 100mL 水稀释并用乙酸乙酯(60mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-6-2(8.4g, 99%)。LCMS: m/z , 326.0 $[\text{M}-100]^+$

步骤 2: 化合物 BB-6-3 的合成

将化合物 BB-6-2(8.4g, 19.7mmol) 溶于甲苯(120mL)中, 加入乙酸铵(22.9g, 297.4mmol), 将上述反应加热回流过夜。反应液冷却后减压除去溶剂, 得到的油状物用 200mL 水稀释并用乙酸乙酯(150mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-6-3(7.8g, 98%)。LCMS: m/z , 406.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤 3: 化合物 BB-6-4 的合成

将化合物 BB-6-3(7.1g, 17.5mmol) 溶解在二氯甲烷(75mL) 中, 上述溶液冷却至 0°C , 逐渐滴加三氟乙酸(30mL), 室温下搅拌反应 4 小时。用旋转蒸发仪将反应液减压除去溶剂, 得到的油状物用饱和碳酸氢钠溶液中和($\text{pH}=8$)并用乙酸乙酯(100mL×2) 萃取, 将 2 次得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到标题化合物 BB-6-4(5.0g, 93%)。LCMS: m/z , 306.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤 4: 化合物 BB-6-5 的合成

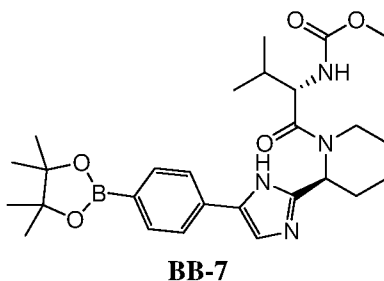
将化合物 BB-6-4(305mg, 1.0mmol) 溶于二氯甲烷(10mL), 依次加入化合物 BB-1-6 (191mg, 1.0mmol), HATU (456mg, 1.2mmol) 和 DIPEA(258mg, 2.0mmol), 室温下搅拌 3 小时。加入 15mL 水, 将分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1) 得到标题化合物 BB-6-5(250mg, 52%)。LCMS: m/z , 479.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤 5: 化合物 BB-6 的合成

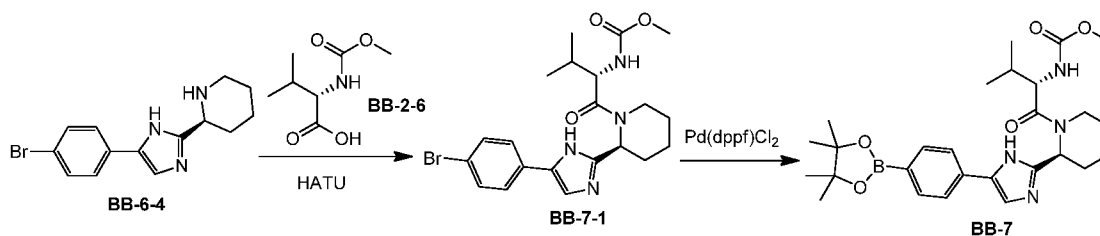
将化合物 BB-6-5(160mg, 0.33mmol) 溶于 DMF(4mL), 依次加入双联噻哪醇硼酸酯(129mg, 0.51mmol), KOAc(65mg, 0.66mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (12mg, 0.016mmol)。用氮气将空气置换 3 次, 反应液在氮气保护下, 110°C 反应 2 小时。反应液冷却后用水稀释(10mL), 并用乙酸乙酯(10mL) 萃取, 将得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂,

EtOAc/PE, 1/1) 得到标题化合物 BB-6(90mg, 52%)。 LCMS: m/z , 527.2[M+1]⁺

参考例 7: 片段 BB-7



合成路线:



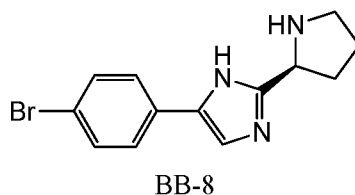
步骤 1: 化合物 BB-7-1 的合成

将化合物 BB-6-4(305mg, 1.0mmol)溶于二氯甲烷(10mL), 依次加入化合物 BB-2-6 (175mg, 1.0mmol), HATU (456mg, 1.2mmol)和 DIPEA(258mg, 2.0mmol), 室温下搅拌 3 小时。加入 15mL 水, 将分层后得到的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液得到油状物, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 3/1)得到标题化合物 7-1(260mg, 56%)。LCMS: m/z , 463.0[M+1]⁺

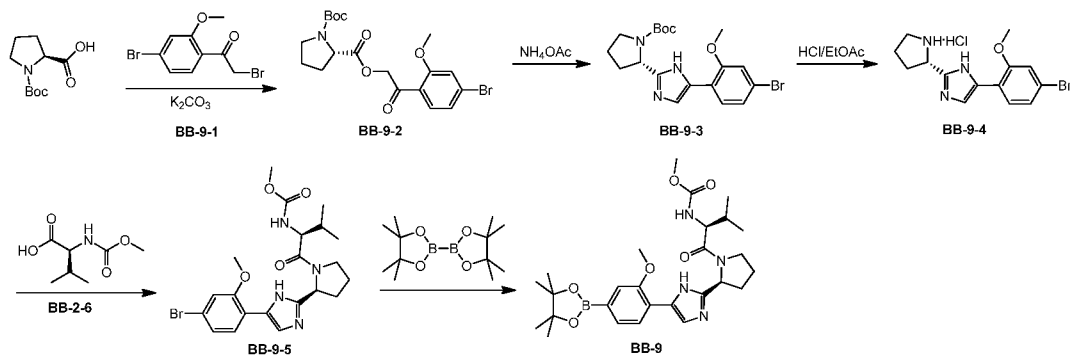
步骤 2: 化合物 BB-7 的合成

将化合物 BB-7-1(160mg, 0.33mmol)溶于 DMF(4mL), 依次加入双联噻哪醇硼酸酯(129mg, 0.49mmol), KOAc(65mg, 0.66mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (12mg, 0.016mmol)。用氮气将空气置换 3 次, 反应液在氮气保护下, 110°C 反应 2 小时。反应液冷却后用水稀释(10mL), 并用乙酸乙酯(10mL)萃取, 将得到的有机相合并用无水硫酸钠干燥, 将过滤得到的滤液减压除去溶剂得到粗品, 用制备硅胶板纯化分离(淋洗剂, EtOAc/PE, 1/1)得到标题化合物 BB-7(110mg, 62%)。 LCMS: m/z , 511.2[M+1]⁺

参考例 8: 片段 BB-8



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-9-2 的合成

将化合物 N-Boc-L-脯氨酸 (4.30 g, 20mmol) 与碳酸钾 (3.86 g, 27.97 mmol) 悬浮于乙腈 (100 ml) 中, 室温下加入化合物 BB-9-1 (3.31 g, 10.75 mmol)。室温搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后, 旋干溶剂后得到目标化合物 BB-9-2 (白色固体, 1.26 g, 产率 14%)。产物无需纯化, 直接应用于下一步。MS m/z : 343.7 [M-Boc+H]⁺。

步骤 2: 化合物 BB-9-3 的合成

室温下, 将化合物 BB-9-2 (0.80 g, 1.81 mmol) 溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (7.67 g, 99.61 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-9-3 (白色粉末, 0.29 g, 产率 38%)。MS m/z : 422.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 BB-9-4 的合成

室温下, 将化合物 BB-9-3 (5.00 g, 11.84 mmol) 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 mol/L, 20 mL) 中, 室温搅拌 2 小时。TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到白色固体中间体 BB-9-4。产品无需纯化, 直接应用于下一步。

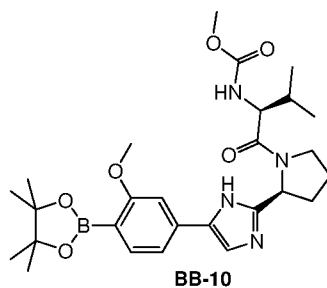
步骤 4: 化合物 BB-9-5 的合成

室温下, 将上述白色固体中间体 BB-9-4 (0.242 g, 0.67 mmol), N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 0.18 g, 0.94 mmol), 二异丙基乙基胺 (0.31 g, 2.39 mmol) 溶于 DMF (3 ml), 加入 HATU (0.39 g, 1.02 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-9-5 (黄色固体, 0.22 g, 产率 68%)。MS m/z : 481.0 [M+H]⁺。

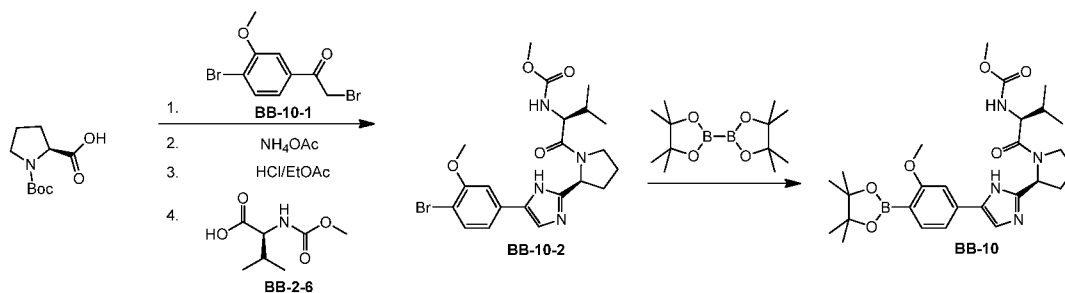
步骤 5: 化合物 BB-9 的合成

室温下, 将化合物 BB-9-5 (0.22 g, 0.46 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (0.14 g, 0.55 mmol) 溶于二氧六环 (4 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (0.09 g, 0.93 mmol) 和 Pd (dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol)。微波 120 °C 反应 45 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-9 (0.17 g, 产率 70%)。MS m/z : 527.1 [M+H]⁺。

参考例 10: 片段 BB-10



合成路线:



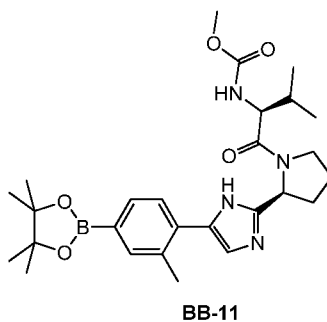
步骤 1: 化合物 BB-10-2 的合成

化合物 BB-10-2 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 1~4 制备。LCMS m/z : 479.1 $[M+H]^+$

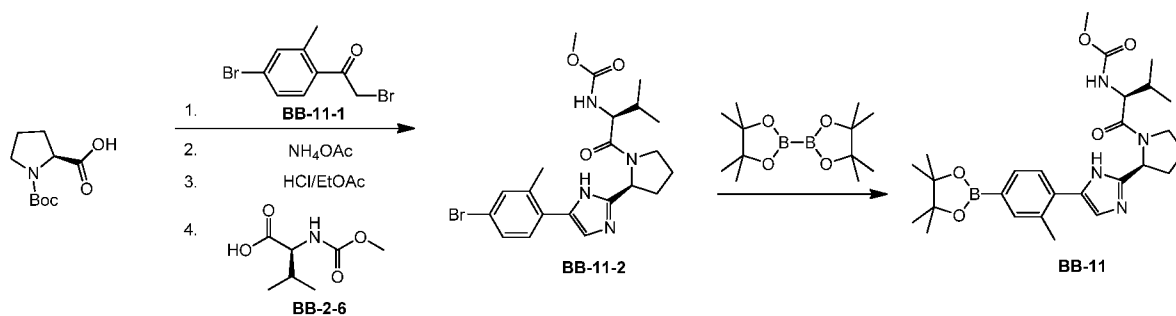
步骤 2: 化合物 BB-10 的合成

化合物 BB-10 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 5 制备。LCMS m/z : 527.1 $[M+H]^+$

参考例 11: 片段 BB-11



合成路线:



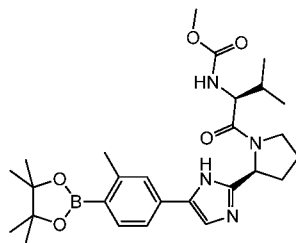
步骤 1: 化合物 BB-11-2 的合成

化合物 BB-11-2 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 1~4 制备。MS m/z : 465.1 $[M+H]^+$

步骤 2: 化合物 BB-11 的合成

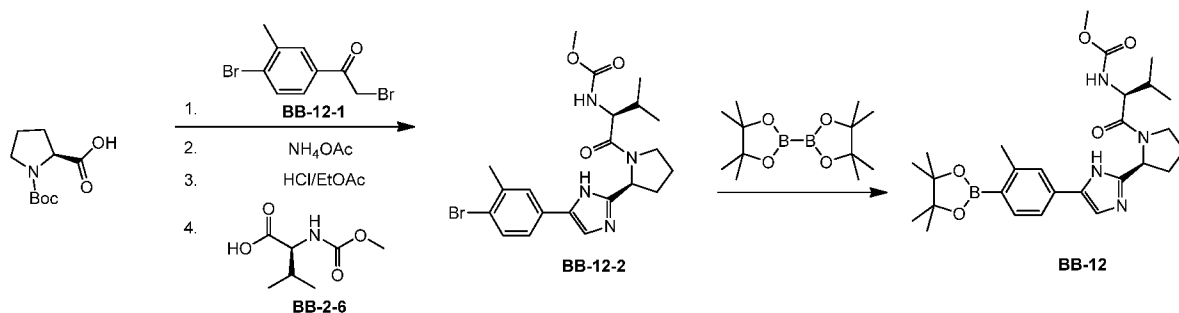
化合物 BB-11 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 5 制备。MS m/z : 511.3 $[M+H]^+$

参考例 12: 片段 BB-12



BB-12

合成路线:



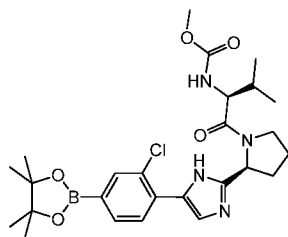
步骤 1: 化合物 BB-12-2 的合成

化合物 BB-12-2 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 1~4 制备。LCMS m/z : 464.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2: 化合物 BB-12 的合成

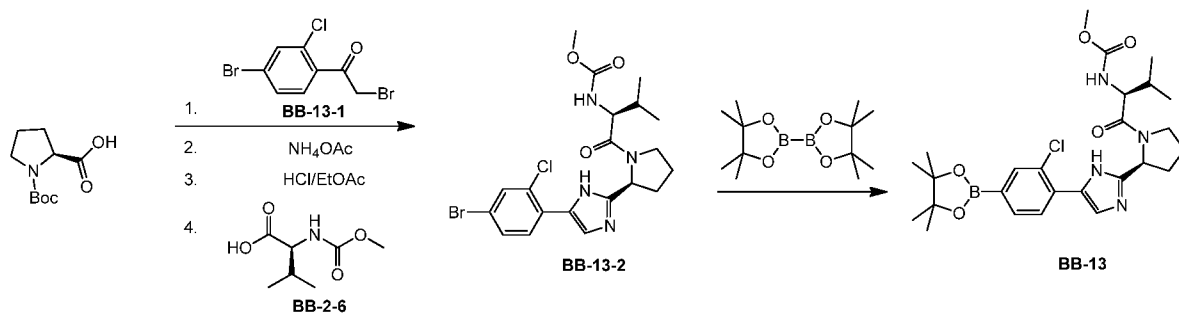
化合物 BB-12 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 5 制备。LCMS m/z : 488.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

参考例 13: 片段 BB-13



BB-13

合成路线:



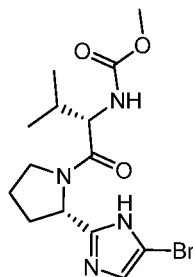
步骤 1: 化合物 BB-13-2 的合成

化合物 BB-13-2 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 1~4 制备。MS m/z : 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

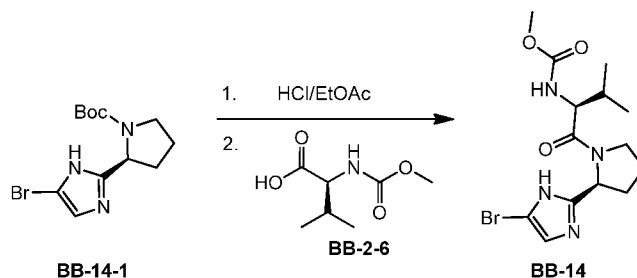
步骤 2: 化合物 BB-13 的合成

化合物 BB-13 可根据参考例 9 (BB-9) 的合成步骤 5 制备。MS m/z : 531.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 14: 片段 BB-14



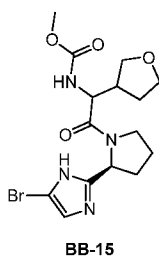
合成路线:



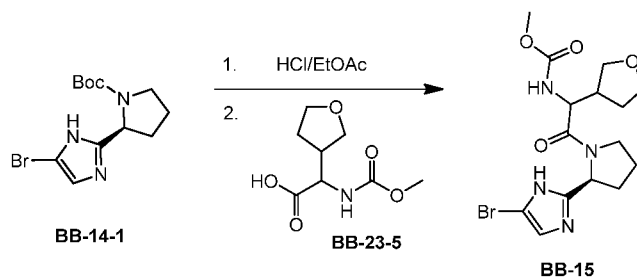
步骤 1: BB-14 的合成

将 BB-14-1 (600 mg, 1.90 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL), 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 mol/L, 20 mL), 室温搅拌 3 小时。TLC 检测反应完毕后旋干溶剂得到白色固体中间体 (410 mg)。将上述白色固体中间体 (410 mg, 1.63 mmol), N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 399 mg, 2.09 mmol), 二异丙基乙基胺 (735 mg, 5.70 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 HATU (1.08 g, 2.84 mmol)。室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-14 (白色固体, 306 mg, 产率 43.2%)。MS m/z : 374.9 $[M+H]^+$ 。

参考例 15: 片段 BB-15



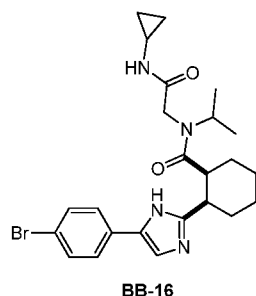
合成路线:



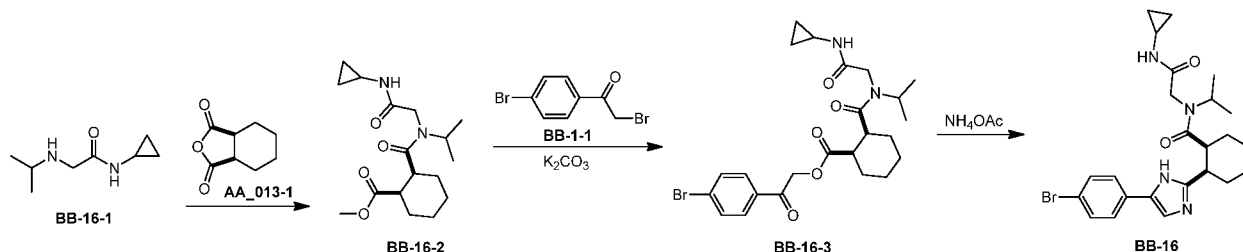
步骤 1: 化合物 BB-15 的合成

化合物 BB-15 可根据参考例 14 (BB-14) 的合成步骤 1 制备。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90 (s, 1 H), 5.23-5.22 (m, 1 H), 4.58-4.40 (m, 1 H), 4.13-3.88 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.21-3.20 (m, 2 H), 2.88-2.51 (m, 2 H), 2.16-2.07 (m, 3 H), 1.97-1.79 (m, 2 H)。

参考例 16: 片段 BB-16



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-16-2 的合成

室温下, 将化合物 BB-16-1 (4.1 g, 26.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 在氮气保护下加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_013-1, 2.0 g, 13.0 mmol)。室温搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到目标化合物 BB-16-2 (无色胶状物, 3.5 g, 产率 83.2%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.78 (s, 1 H), 5.23-5.22 (m, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 3.06-3.03 (m, 1 H), 2.78-2.60 (m, 2 H), 2.08 (brs, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.65-1.51 (m, 2 H), 1.27-1.23 (m, 4 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 0.80-0.63 (m, 2 H), 0.58-0.57 (m, 2 H)。

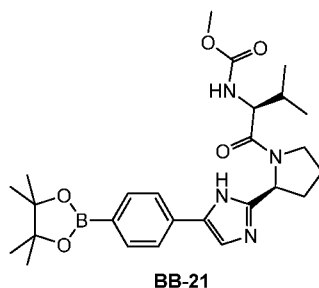
步骤 2: 化合物 BB-16-3 的合成

将化合物 BB-16-2 (3.5 g, 10.79 mmol) 与碳酸钾 (3.1 g, 22.5 mmol) 悬浮于 DMF (25 mL) 中, 室温下加入 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 3.1 g, 11.2 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→1:4) 得到目标化合物 BB-16-3 (4.8 g, 产率 87.8%)。MS m/z : 530.7 [M+Na]⁺。

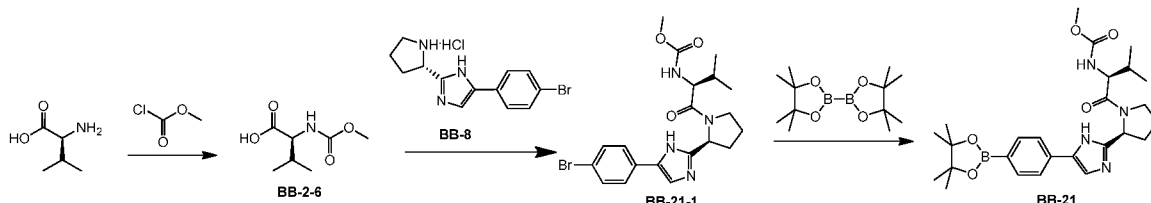
步骤 3: 化合物 BB-16 的合成

室温下, 将化合物 BB-16-3 (1.50 g, 2.96 mmol) 溶于甲苯 (200 mL), 加入醋酸铵 (11.88 g, 154.09 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-16 (淡黄色粉末, 0.95 g, 产率 66.0%)。MS m/z : 489.3 [M+H]⁺。

参考例 21: 片段 BB-21



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-2-6 的合成

将 L-缬氨酸 (100 g, 751 mmol) 加入氢氧化钠溶液 (2 mol/L, 535 mL) 中。冰浴冷却至 5℃ 以下，滴加氯甲酸甲酯 (118.13 g, 1.25 mmol)，并室温搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后，冰浴冷却至 5℃ 以下，滴加浓盐酸调节 pH 值至 5 左右，收集析出的固体，用水 (100 mL) 洗涤，干燥后得到目标化合物 BB-2-6 (白色固体, 141 g, 产率 98.2%)。产品无需纯化，直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 5.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=4.4 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 1.01 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

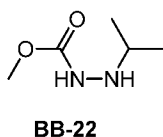
步骤 2: 化合物 BB-21-1 的合成

将 EDC·HCl (26.3 g, 136.9 mmol), N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 17.6 g, 92.05 mmol), 二异丙基乙胺 (35.4 g, 274.4 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (500 mL), 室温搅拌 10 分钟后加入化合物 BB-8 (参考例 8, 30 g, 102.7 mmol), 并在氮气保护下室温搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 有机相用 10% 的盐酸洗涤至 pH 值为 5~6, 然后再用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压除去溶剂得到化合物 BB-21-1 (灰色泡沫状固体, 35 g, 收率 76%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS m/z : 449.0[M + H]⁺.

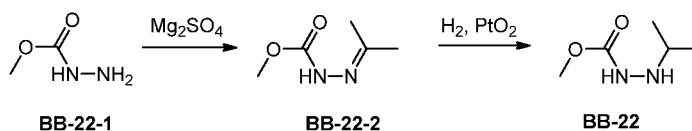
步骤 3: 化合物 BB-21 的合成

室温下, 将化合物BB-21-1 (80 g, 178 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (90 g, 354 mmol) 溶于二氧六环 (600 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (35 g, 357 mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (13 g, 1.78 mmol)。反应液在氮气保护下加热至90℃并搅拌过夜。TLC检测反应完毕后冷却至室温。过滤后, 滤液旋干溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→8:1) 得到目标化合物 BB-21 (灰色固体, 70 g, 收率80%)。MS *m/z*: 519.1 [M + Na]⁺.

参考例 22: 片段 BB-22



合成路线:



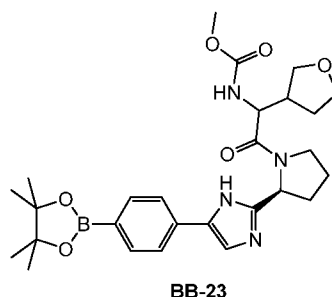
步骤 1: 化合物 BB-22-2 的合成

室温下, 将胍基甲酸甲酯 (BB-22-1, 3 g, 33 mmol) 溶于丙酮 (30 mL), 在氮气保护下加入无水硫酸镁 (8 g, 67 mmol), 反应体系升温至回流并搅拌 2 小时。TLC 检测反应完毕后冷却至室温。过滤后, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 BB-22-2 (白色固体, 3.8 g, 产率 87.8%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.82 (brs, 3 H), 2.06 (d, J = 1.6 Hz, 3 H), 1.85 (s, 3 H)。

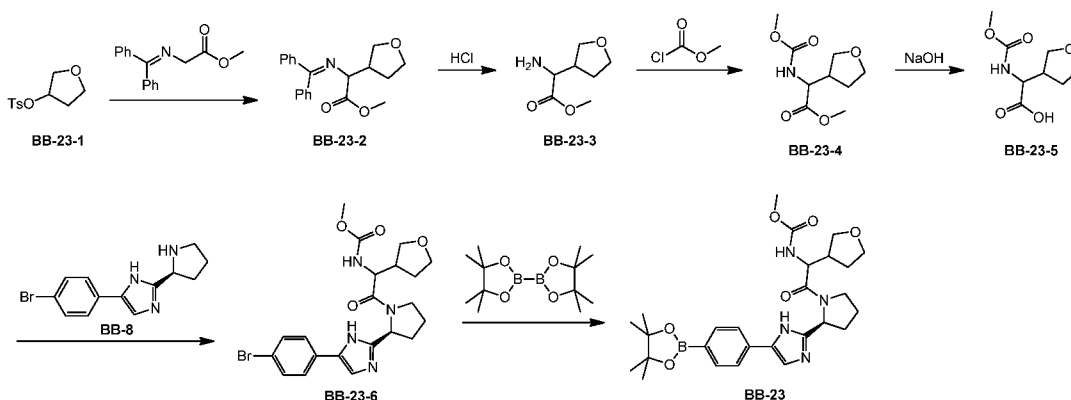
步骤 2: 化合物 BB-22 的合成

室温下, 将化合物 BB-22-2 (3 g, 23.1 mmol) 溶于乙酸乙酯/冰醋酸 (30 mL/3 mL) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入二氧化铂 (0.3 g)。在 50°C 及 50 psi 氢气压下反应 12 小时, 冷却至室温。过滤后, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 BB-22 (无色油状物, 2.9 g, 产率 95.1%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.62 (s, 3 H), 3.25 (brs, 1 H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)。

参考例 23: 片段 BB-23



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-23-2 的合成

室温下, 将 3-甲苯磺酰四氢呋喃 (BB-23-1, 3 g, 12.4 mmol), 二苯亚甲基甘氨酸甲酯 (1.49 g, 5.88 mmol) 溶于甲苯 (30 mL), 在氮气保护下慢慢滴加 LiHMDS (1 mol/L in THF, 7.1 mL, 7.1 mmol)。在氮气保护下加热至 100°C, 搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 35:1→5:1) 得到目标化合物 BB-23-2 (橙黄色油状物, 1.52 g, 产率 80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.67-7.65 (m, 2 H), 7.48-7.36 (m, 6 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 4.10 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.94-3.92 (m, 1 H), 3.79-3.46 (m, 5 H), 3.64-3.46 (m, 1 H), 3.05-3.01 (m, 1 H), 2.07-2.02 (m, 1 H),

1.81-1.61 (m, 1 H).

步骤 2: 化合物 BB-23-3 的合成

室温下, 将化合物 BB-23-2 (12.2 g, 37.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 慢慢滴加盐酸 (2 mol/L, 75.5 mL, 151 mmol), 室温搅拌 4 小时。TLC 检测反应完毕后旋干溶剂后用石油醚 (50 mL×3) 洗涤, 向体系中加入氢氧化钠调节 pH 值至 8~9, 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液旋干溶剂得到目标化合物 BB-23-3 (橙黄色油状物, 3.2 g, 产率 53.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.73-3.68 (m, 5 H), 3.37 (dd, $J = 20.8, J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.52-2.46 (m, 1 H), 1.99-1.96 (m, 1 H), 1.78-1.77 (m, 1 H).

步骤 3: 化合物 BB-23-4 的合成

室温下, 将化合物 BB-23-3 (2.88 g, 18.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入二异丙基乙基胺 (7.0 g, 54.3 mmol), 然后滴加氯甲酸甲酯 (1.88 g, 19.9 mmol), 并在室温搅拌 4 小时。TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→2:1) 得到目标化合物 BB-23-4 (黄色油状物, 2.8 g, 产率 71.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.38 (brs, 1 H), 4.42-4.38 (m, 1 H), 3.92-3.90 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75-3.68 (m, 6 H), 2.71-2.67 (m, 1 H), 2.08-1.81 (m, 2 H).

步骤 4: 化合物 BB-23-5 的合成

室温下, 将化合物 BB-23-4 (3.25 g, 15.0 mmol) 溶于甲醇/水 (100 mL/100 mL) 混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (1.2 g, 30.0 mmol)。反应体系升温至 75℃, 搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后用 2 N 盐酸调节 pH 值至 1~2, 乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液旋干溶剂得到目标化合物 BB-23-5 (橙黄色油状物, 2.9 g, 产率 95.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.60 (dd, $J = 26.4, J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.40 (brs, 1 H), 3.99-3.89 (m, 2 H), 3.79-3.72 (m, 5 H), 2.80-2.77 (m, 1 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 1.92-1.80 (m, 1 H).

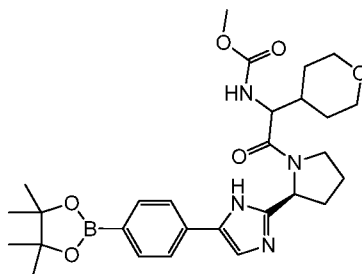
步骤 5: 化合物 BB-23-6 的合成

室温下, 将化合物 BB-23-5 (550 mg, 2.71 mmol), BB-8 (400 mg, 1.37 mmol), 二异丙基乙基胺 (763 mg, 5.91 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 HATU (958 mg, 2.52 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-2-6 (黄色固体, 540 mg, 产率 82.5%)。MS m/z : 476.8[M+H]⁺

步骤 6: 化合物 BB-23 的合成

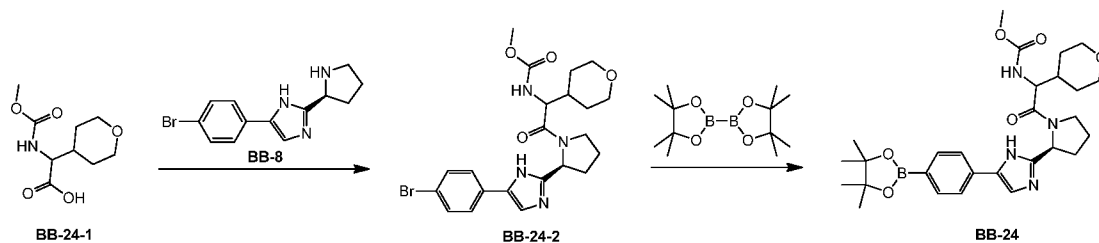
化合物 BB-23 可根据参考例 21 (BB-21) 的合成步骤 3 制备。MS m/z : 525.0[M+H]⁺

参考例 24: 片段 BB-24



BB-24

合成路线:



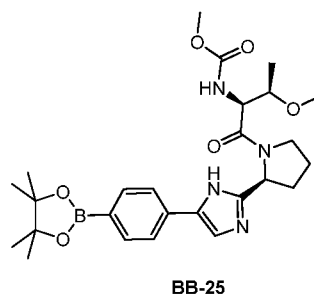
步骤 1: 化合物 BB-24-2 的合成

化合物 BB-24-2 可根据参考例 23 (BB-23) 的合成步骤 5 制备。MS m/z : 492.9 $[M+H]^+$

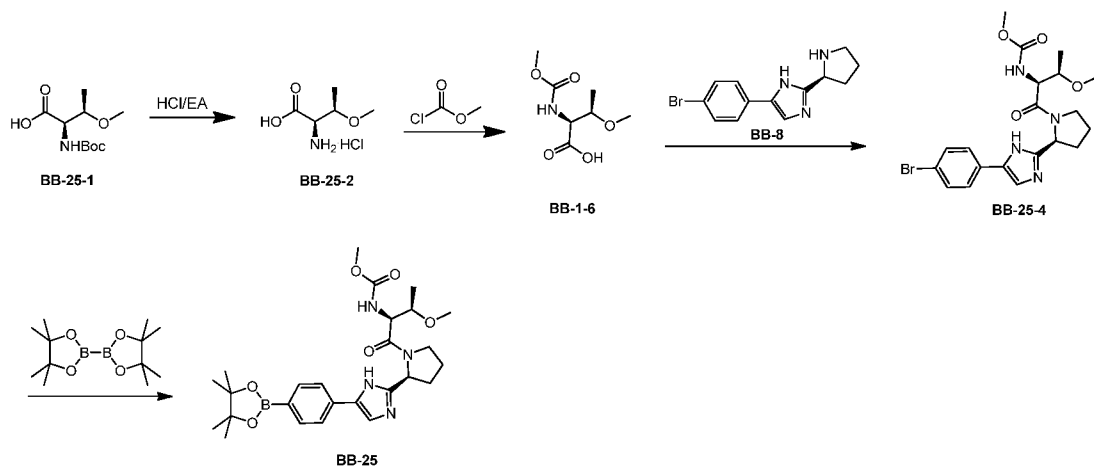
步骤 2: 化合物 BB-24 的合成

化合物 BB-24 可根据参考例 21 (BB-21) 的合成步骤 3 制备。MS m/z : 539.2 $[M+H]^+$

参考例 25: 片段 BB-25



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-25-2 的合成

将化合物 BB-25-1 (18.0 g, 77.2 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL), 加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 50 mL), 室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 得到目标化合物 BB-25-2 (淡黄色, 13.0 g, 产率 100%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.37 (brs, 3H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.20 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 BB-25-3 的合成

将氢氧化钠 (12.2 g, 305 mmol) 溶于 200 mL 水中, 冷却到 0°C, 加入化合物 BB-25-2 (13.0 g, 76.6 mmol)。待其完全溶解后, 滴加氯甲酸甲酯 (7.2 g, 76.2 mmol)。滴加完毕, 室温搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后加入 1N 盐酸调节 pH 值到 3, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压除去溶剂, 得到化合物 BB-25-3 (白色固体, 8.0 g, 产

率 54.8%)。产品无需纯化,直接应用于下一步。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (brs, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

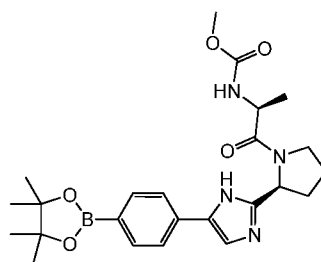
步骤 3: 化合物 BB-25-4 的合成

化合物 BB-25-4 可根据参考例 23 (BB-23) 的合成步骤 5 制备。MS *m/z*: 465.0[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 BB-25 的合成

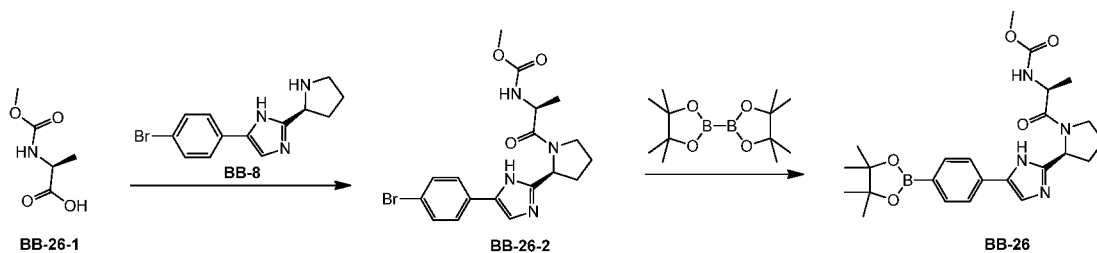
化合物 BB-25 可根据参考例 21 (BB-21) 的合成步骤 3 制备。MS *m/z*: 513.1[M+H]⁺

参考例 26: 片段 BB-26



BB-26

合成路线:



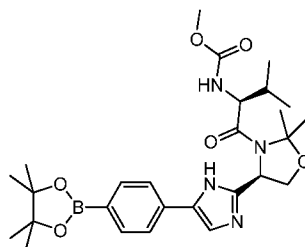
步骤 1: 化合物 BB-26-2 的合成

化合物 BB-26-2 可根据参考例 23 (BB-23) 的合成步骤 5 制备。MS *m/z*: 422.9[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 BB-26 的合成

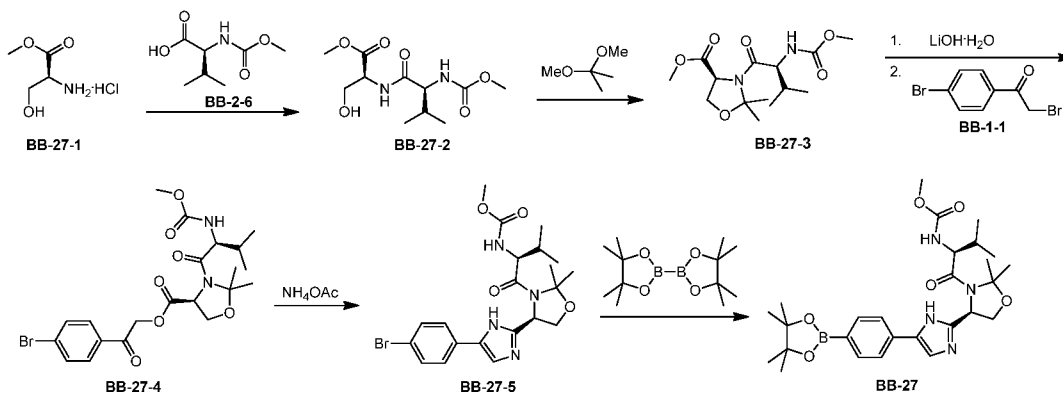
化合物 BB-26 可根据参考例 21 (BB-21) 的合成步骤 3 制备。MS *m/z*: 469.2[M+H]⁺

参考例 27: 片段 BB-27



BB-27

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-27-2 的合成

室温下, 将 N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 10 g, 52.3mmol) 溶于 THF (200 ml), 冷却至-30℃, 加入三乙胺 (11.6 g, 114.9mmol) 和氯甲酸异丁酯 (9.36 g, 68.1mmol)。在-30℃下反应 1 小时后, 再加入 L-丝氨酸盐酸盐 (BB-27-1, 10.6g, 68.4mmol), 在-30℃下继续反应 3 小时, 然后升至室温, 搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 BB-27-2 (白色固体, 12.34 g, 产率 765.3%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS *m/z*: 276.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 BB-27-3 的合成

室温下, 将化合物 BB-27-2 (20 g, 72.39 mmol), 对甲苯磺酸一水合物 (3.64 g, 19.14 mmol) 溶于 THF (200 mL), 加入 2,2-二甲氧基丙烷 (37.7 g, 36.22 mmol)。反应体系升温至回流, 搅拌回流过夜。TLC 检测反应完毕后加入乙酸乙酯 (400 mL), 依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2), 饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 BB-27-3 (黄色油状物, 5.0 g, 产率 21.8%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS *m/z*: 339.1 [M + Na]⁺

步骤 3: 化合物 BB-27-4 的合成

将化合物 BB-27-3 (1.8 g, 5.69 mmol), 加到四氢呋喃/叔丁醇/水 (36 mL/9 mL/9 mL) 混合溶液中, 加入一水合氢氧化锂 (478.38mg, 11.39mmol), 在 30℃下搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后用 1N 盐酸调节 pH 值至 3, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液旋干溶剂, 得到黄色固体中间体(1.7 g, 产率 98.8%)。将上述中间体 (1.7 g, 5.62 mmol), 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1.99g, 17.15mmol) 溶于乙腈 (60 mL), 室温下加入三乙胺 (1.49g, 14.7mmol)。在 50℃下搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到目标化合物 BB-27-4 (黄色固体, 2.8 g, 产率 99.6%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS *m/z*: 500.9 [M + H]⁺

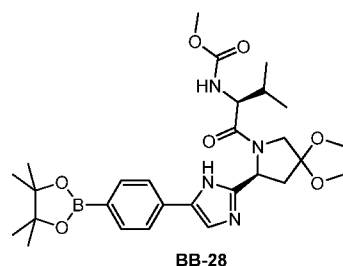
步骤 4: 化合物 BB-27-5 的合成

将化合物BB-27-4 (2.8 g, 5.61 mmol) 溶于二氧六环 (100mL), 加入醋酸铵 (8.64 g, 112.2 mmol)。反应体系在氮气保护下升温至110℃, 搅拌过夜。TLC检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 得到目标化合物BB-27-5 (黄色固体, 1.2g, 收率 44.4%)。MS *m/z*: 481.3 [M + H]⁺

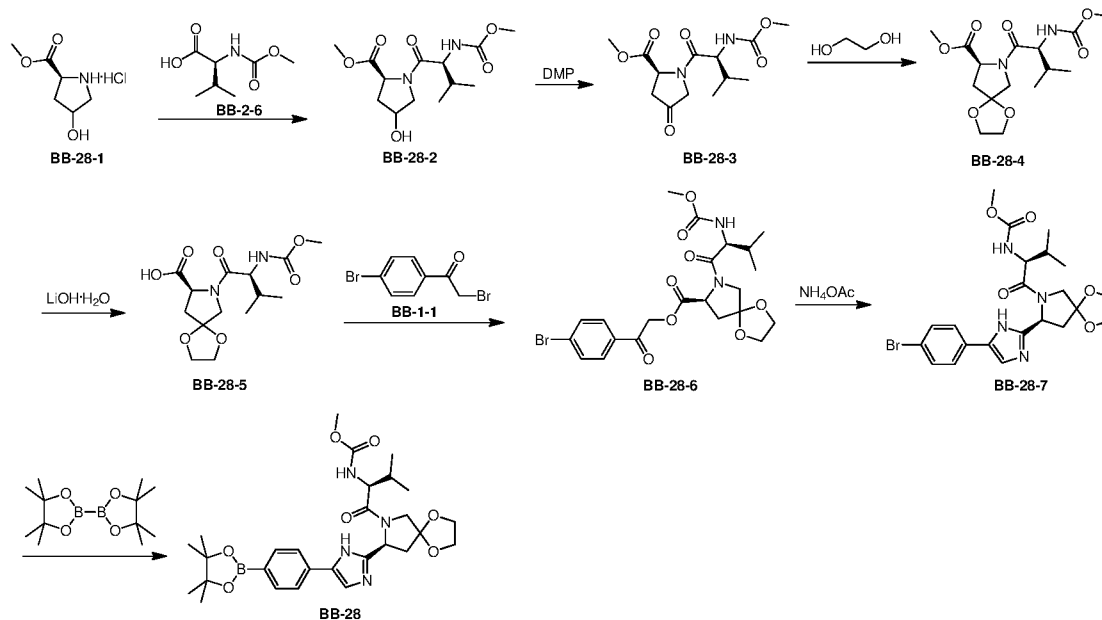
步骤 5: 化合物 BB-27 的合成

化合物 BB-27 可根据参考例 21 (BB-21) 的合成步骤 3 制备。MS m/z : 527.3[M+H]⁺

参考例 28: 片段 BB-28



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-28-2 的合成

室温下, 将 N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 5.0 g, 26.15mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL), 加入三乙胺 (6.07g, 60.1mmol) 和 HATU (10.85 g, 28.54mmol)。室温搅拌 10 分钟后, 加入 4-羟基脯氨酸甲酸甲酯盐酸盐 (BB-28-1, 5.19 g, 28.54mmol)。室温搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭反应, 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 BB-28-2 (白色固体, 2.0 g, 收率 23.2%)。MS m/z : 303.0 [M + H]⁺

步骤 2: 化合物 BB-28-3 的合成

将化合物 BB-28-2 (2.0 g, 6.62 mmol) 溶于 DCM (50 mL), 室温下加入 Dess-Martin 氧化剂 (DMP, 5.71 g, 13.46 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后, 加入 5% 硫代硫酸钠溶液 (50 mL) 淬灭反应, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 搅拌 10 分钟后用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 BB-28-3 (白色固体, 1.0 g, 收率 50.3%)。MS m/z : 301.0 [M + H]⁺

步骤 3: 化合物 BB-28-4 的合成

将化合物 BB-28-3 (1.0 g, 3.33 mmol), 乙二醇 (2.68 g, 43.28mmol) 溶于甲苯 (75 mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (126.15mg, 660mmol)。反应体系在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应

完毕后冷却至室温,加入乙酸乙酯 (30 mL),依次用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL×3),饱和食盐水 (50 mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干溶剂后,残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得到目标化合物 BB-28-4 (白色固体, 900 mg, 收率 78.3%)。MS m/z : 344.9 $[M + H]^+$

步骤 4: 化合物 BB-28-5 的合成

将化合物 BB-28-4 (900 mg, 2.62mmol), 加到四氢呋喃/叔丁醇/水 (20 mL/5 mL/5 mL) 混合溶液中, 加入一水合氢氧化锂 (239.82g, 5.71mmol), 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后用 1N 盐酸调节 pH 值至 3, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂, 得到目标化合物 BB-28-5 (白色固体, 680 mg, 产率 78.8%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS m/z : 352.9 $[M + Na]^+$

步骤 5: 化合物 BB-28-6 的合成

将化合物 BB-28-5 (680 mg, 2.06 mmol), 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 685mg, 2.47mmol) 溶于乙腈 (30 mL), 室温下加入三乙胺 (385.8mg, 3.82mmol)。在 50℃下搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到目标化合物 BB-28-6 (黄色固体, 1.02 g, 产率 93.9%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。MS m/z : 528.8 $[M + H]^+$

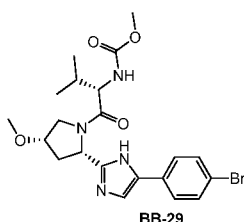
步骤 6: 化合物 BB-28-7 的合成

将化合物 BB-28-6 (1.02 g, 1.93 mmol) 溶于二氧六环 (20mL), 加入醋酸铵 (1.6 g, 21 mmol)。反应体系在氮气保护下升温至 110℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 BB-28-7 (黄色固体, 650 mg, 收率 66.3%)。MS m/z : 508.8 $[M + H]^+$

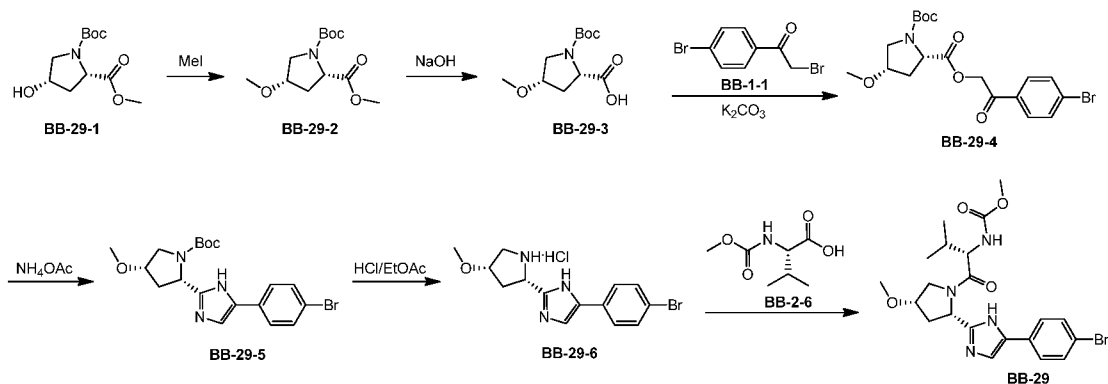
步骤 7: 化合物 BB-28 的合成

室温下, 将化合物 BB-28-6 (100mg, 0.20 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (55.05mg, 0.22 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (63.74mg, 0.65 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (11mg, 0.02 mmol)。在氮气保护下加热至回流, 搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 BB-28 (黄色固体, 45 mg, 收率 40.6%)。MS m/z : 555.0 $[M + H]^+$

参考例 29: 片段 BB-29



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-29-2 的合成

将钠氢 (1.96 g, 48.9 mmol) 悬浮于四氢呋喃 (60 mL) 中, 冷却至 0℃, 在氮气保护下滴加化合物 BB-29-1 (8.0g, 32.6 mmol), 滴加完毕在 0℃ 下搅拌 2 小时, 然后在 0℃ 下加入碘甲烷 (8.0 g, 48.9 mmol), 在此温度下继续搅拌 2.5 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 BB-29-2 (无色油状物, 5.5 g, 产率 65.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.33-4.25 (m, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.59-3.47 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.03-1.98 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H)。

步骤 2: 化合物 BB-29-3 的合成

室温下, 化合物 BB-29-2 (5.5 g, 21.3 mmol) 溶于甲醇/水 (30 mL/ 30 mL) 混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (1.7 g, 42.6 mmol)。反应体系升温至 60℃, 搅拌 8 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去大部分溶剂, 冷却至 0℃, 滴加 2N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂得到目标化合物 BB-29-3 (黄色油状物, 5.0 g, 产率 95.8%); 产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.42-4.14 (m, 1 H), 3.99-3.98 (m, 1 H), 3.65-3.53 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.31-2.05 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

步骤 3: 化合物 BB-29-4 的合成

将化合物 BB-29-3 (5.0 g, 20.3 mmol) 与 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 6.2 g, 22.3 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 缓慢加入碳酸钾 (5.6 g, 40.6 mmol)。室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→1:1) 得到目标化合物 BB-29-4 (红色固体, 3.5 g, 产率 41.7%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.79-7.76 (m, 2 H), 7.67-7.65 (m, 2 H), 5.58-5.18 (m, 2 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.16-4.05 (m, 1 H), 3.67-3.37 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.50-2.40 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

步骤 4: 化合物 BB-29-5 的合成

室温下, 将化合物 BB-29-4 (3.5 g, 7.9 mmol) 溶于甲苯 (70 mL), 加入醋酸铵 (6.1 g, 79.1 mmol)。反应体系在氮气保护下升温至 120℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 用水 (30 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 BB-29-5 (红色油状物, 3.0 g, 产率 88.9%)。LC/MS *m/z*: 424.0 [M+H]⁺

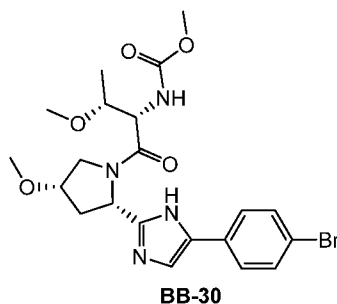
步骤 5: 化合物 BB-29-6 的合成

将化合物 BB-29-5 (2.0 g, 4.7 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL), 冷却至 0℃, 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 M, 30 mL) 并在 0℃下搅拌 2 小时。TLC 检测反应完毕后在室温下减压除去溶剂, 得到化合物 BB-29-6 (绿色固体, 1.69 g, 收率 99.4%); 产品无需纯化, 直接应用于下一步。LC/MS m/z : 323.9 $[M+3]^+$

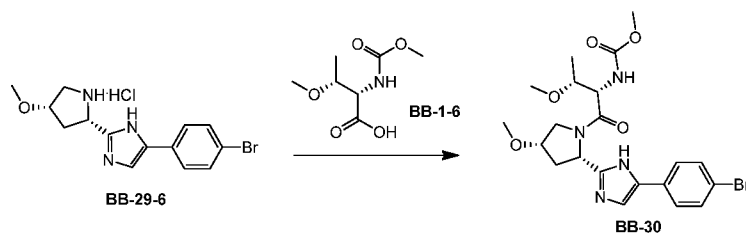
步骤 6: 化合物 BB-29 的合成

室温下, 将化合物 BB-29-6 (885 mg, 2.96 mmol), N-Moc-L-缬氨酸 (BB-2-6, 518.2 mg, 2.96 mmol), 二异丙基乙基胺 (954 mg, 7.4 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 HATU (1.41 g, 3.7 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-29 (红色油状物, 841 mg, 产率 71.3%)。LC/MS m/z : 480.4 $[M+H]^+$, 501.1 $[M+Na]^+$

参考例 30: 片段 BB-30



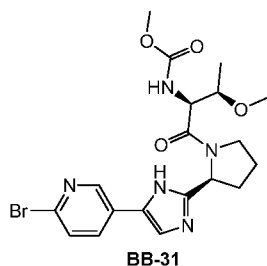
合成路线:



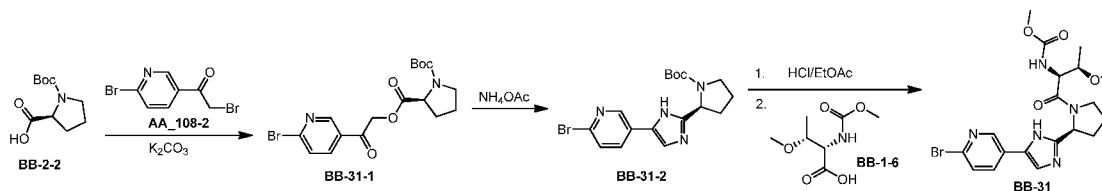
步骤 1: 化合物 BB-30 的合成

以化合物 BB-29-6 (885 mg, 2.46 mmol), 化合物 BB-1-6 (566 mg, 2.96 mmol)、二异丙基乙基胺 (954 mg, 7.4 mmol)、HATU (1.41 g, 3.7 mmol) 为原料, 按照参考例 29 (BB-29) 步骤 6 的合成方法, 得到化合物 BB-30 (1.1 g, 产率 90.2%)。LCMS m/z : 496.4 $[M+H]^+$ 。

参考例 31: 片段 BB-31



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-31-1 的合成

将化合物 BB-2-2 (1.40 g, 6.50 mmol) 与二异丙基乙基胺 (1.01 g, 7.81 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 冷却至 0°C, 缓慢加入化合物 AA_108-2 (2.00 g, 7.15 mmol)。在 0°C 下搅拌 0.5 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 得到目标化合物 BB-31-1 (白色固体, 1.26 g, 产率 33%)。LC/MS m/z : 435.0 $[M+Na]^+$ 。

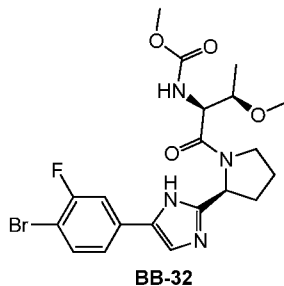
步骤 2: 化合物 BB-31-2 的合成

室温下, 将化合物 BB-31-1 (1.26 g, 3.04 mmol) 溶于甲苯 (50 mL), 加入醋酸铵 (2.34 g, 30.39 mmol)。反应体系在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 用水 (30 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-31-2 (白色固体, 0.72 g, 产率 60%)。LC/MS m/z : 394.8 $[M+H]^+$ 。

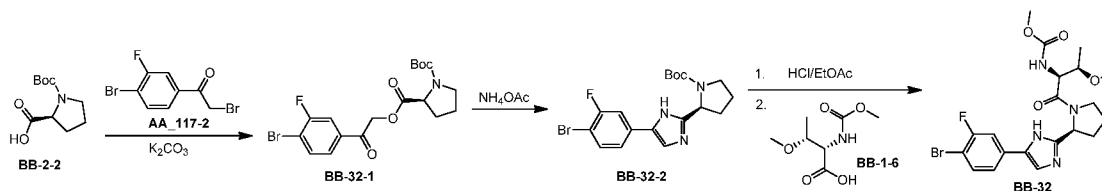
步骤 3: 化合物 BB-31 的合成

将化合物 BB-31-2 (0.72 g, 1.82 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL), 冷却至 0°C, 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 M, 30 mL), 室温搅拌 1 小时。TLC 检测反应完毕后在室温下减压除去溶剂, 得到白色固体; 无需纯化, 直接应用于下一步。室温下, 将上述白色固体, 化合物 BB-1-6 (0.52 g, 2.73 mmol), 二异丙基乙基胺 (1.06 g, 8.19 mmol) 溶于 DMF (4 mL), 加入 HATU (1.04 g, 2.73 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 BB-31 (黄色固体, 0.85 g, 产率 92%)。LC/MS m/z : 466.0 $[M+H]^+$ 。

参考例 32: 片段 BB-32



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-32-1 的合成

将化合物 BB-2-2 (1.96 g, 9.22 mmol) 与二异丙基乙基胺 (1.43 g, 11.06 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 冷却至 0℃, 缓慢加入化合物 AA_117-2 (3.00 g, 10.14 mmol)。在 0℃ 下搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 得到目标化合物 BB-32-1 (棕色胶状物, 3.7 g, 产率 94.4%)。LC/MS m/z : 329.8 [M-Boc+H]⁺。

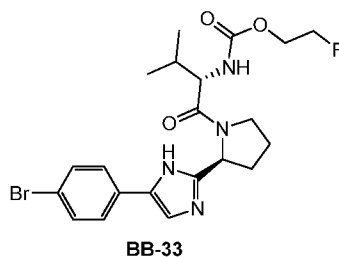
步骤 2: 化合物 BB-32-2 的合成

以 BB-32-1 (3.93 g, 9.13 mmol), 醋酸铵 (7.04 g, 91.34 mmol) 为原料, 按照参考例 31 (BB-31) 步骤 2 的合成方法, 得到化合物 BB-32-2 (3.0 g, 产率 85.0%)。LCMS m/z : 310.0 [M-Boc+H]⁺。

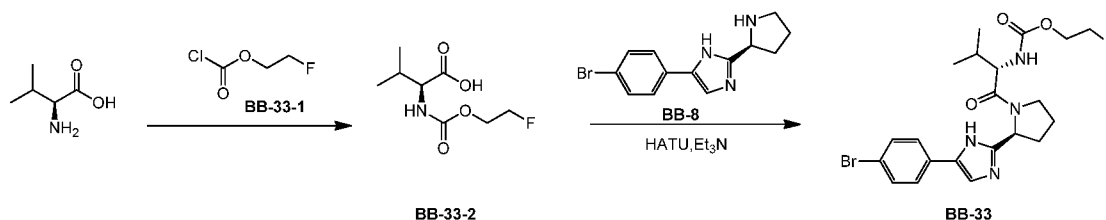
步骤 3: 化合物 BB-32 的合成

以化合物 BB-32-2 (3.0 g, 7.31 mmol), 氯化氢/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 M, 100 mL)、化合物 BB-1-6 (566 mg, 2.96 mmol)、二异丙基乙基胺 (1.31 g, 10.10 mmol)、HATU (1.65 g, 4.33 mmol) 为原料, 按照参考例 31 (BB-31) 步骤 3 的合成方法, 得到化合物 BB-32 (黄色固体, 0.60 g, 产率 43%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 5.70 (d, $J=8.0$ Hz), 5.31 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 0.88 (m, 1 H)。

参考例 33: 片段 BB-33



合成路线:



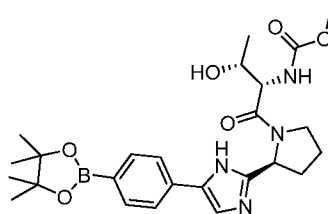
步骤 1: 化合物 BB-33-2 的合成

在冰浴下, 将化合物 L-缬氨酸 (300 mg, 2.56 mmol) 溶于氢氧化钠水溶液 (1N, 5 mL), 10 分钟后加入化合物 BB-33-2 (356 mg, 2.82 mmol), 室温下搅拌 8h。反应完全后, 加入盐酸溶液 (6N, 10 mL) 调节至 pH=4, 再冻干得到目标化合物 BB-33-2 (170 mg, 32%)。LCMS m/z : 208.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 BB-33 的合成

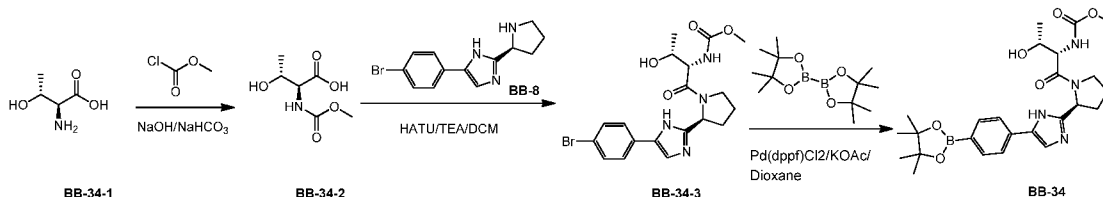
将化合物 BB-33-2 (170 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 依次加入 BB-8 (240 mg, 0.82 mmol), HATU (374 mg, 0.98 mmol) 和三乙胺 (249 mg, 2.46 mmol), 室温下搅拌 2h。加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 10% 二氯甲烷/MeOH) 得到目标化合物 BB-33 (350 mg, 89%)。LCMS m/z : 481.1 [M+H]⁺。

参考例 34: 片段 BB-34



BB-34

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-34-2 的合成

将 NaOH (0.7 g, 17.5 mmol) 溶于 20 mL 水中, 冷却到 0°C, 加入化合物 BB-34-1 (2.0 g, 16.8 mmol), NaHCO₃ (0.8 g, 8.4 mmol)。等完全溶解后, 将氯甲酸甲酯 (1.6 g, 16.8 mmol) 滴加到反应液中室温搅拌过夜, 加入 1N HCl 调 pH 值到 3, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得到化合物 BB-34-2 (白色固体, 1.5 g, 40.5%)。无需纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ: 8.38 (br, 3H), 4.12 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.27 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 BB-34-3 的合成

将化合物 BB-8 (1.5 g, 5.1 mmol), 化合物 BB-34-2 (0.9 g, 5.1 mmol) 和 HATU (2.1 g, 5.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 在室温下缓慢滴加三乙胺 (1.5 g, 15.3 mmol) 后, 在室温下继续搅拌过夜, 加入 20 mL 水后, 用 CH₂Cl₂ 萃取 (20 mL×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶薄层析分离 (展开剂: 二氯甲烷/MeOH=10/1) 得到目标化合物 BB-34-3 (棕色油状体, 570.0 mg, 收率: 20.5%)。LCMS *m/z*: 453.0 [M+H]⁺。

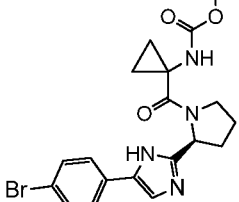
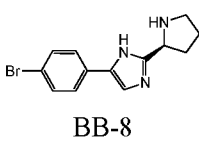
步骤 3: 化合物 BB-34 的合成

将化合物 BB-34-3 (451.0 mg, 1.0 mmol)、乙酸钾 (196.0 mg, 2.0 mmol) 和双联噻哪醇硼酸酯 (280.0 mg, 1.1 mmol) 溶于 10 mL 二氧六环, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (39.0 mg, 0.05 mmol), 氮气保护下加热回流 2 小时。反应液冷却至室温加 15 mL 乙酸乙酯稀释, 用水、饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶板薄层析分离 (展开剂: 二氯甲烷/MeOH=20/1) 得到目标化合物 BB-34 (淡棕色液体, 150.0 mg, 收率: 30.0%)。LCMS *m/z*: 499.2 [M+H]⁺。

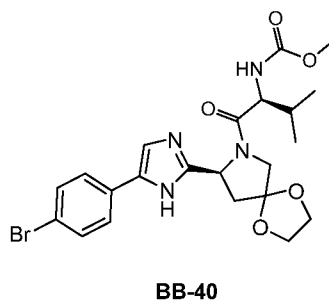
参照 BB-34 中步骤 1~2 的合成方法, 合成下表中各实施例:

参考例	结构	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>	化合物
-----	----	------	------	---------------	-----

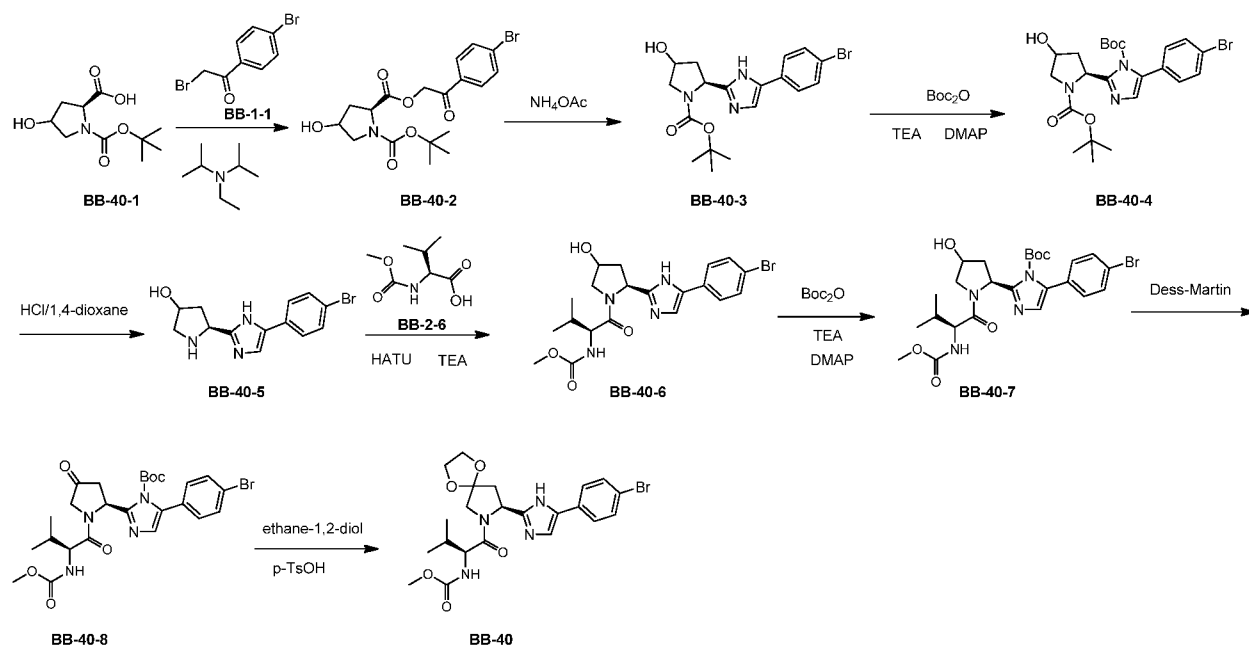
参考例 35				493.1 [M+H] ⁺	BB-35
参考例 36				447 (M+H) ⁺	BB-36
参考例 37				453.0 [M+H] ⁺	BB-37
参考例 38				506.1	BB-38
参考例 39				464.2 [M+H] ⁺	BB-39
参考例 69				492.9	BB-69
参考例 70				484.0 [M+H] ⁺	BB-70
参考例 71				438.2 [M+H] ⁺	BB-71

参考例 72				434.1 [M+H] ⁺	BB-72
--------	---	---	--	-----------------------------	-------

参考例 40: 片段 BB-40



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-40-2 的合成

将化合物 BB-40-1 (10 g, 43.24 mmol) 溶于乙腈 (165 mL), 依次加入化合物 BB-1-1 (12 g, 43.24 mmol) 和二异丙基乙基胺 (5.59 g, 43.24 mmol), 室温搅拌过夜。减压蒸干溶剂, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-40-2 (18g, 97%)。LCMS m/z : 330.0 [M-100+H]⁺

步骤 2: 化合物 BB-40-3 的合成

将化合物 BB-40-2 (18 g, 42.03 mmol) 溶于甲苯 (350 mL), 加入醋酸铵 (32.4 g, 420.30 mmol), 反应液加热回流过夜。减压蒸干溶剂, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (2×300 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-40-3 (14 g, 82%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 7.61-7.59 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H),

2.37-2.32 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

步骤 3: 化合物 BB-40-4 的合成

将化合物BB-40-3 (14 g, 34.29 mmol)溶于二氯甲烷 (250 mL), 加入Boc₂O (8.23 g, 37.72 mmol), 三乙胺 (10.41g, 102.87 mmol) 和 DMAP (0.208g, 1.71mmol), 反应液室温搅拌3h。加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (2×300 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:60%EtOAc/PE) 得到目标化合物BB-40-4 (11 g, 63%)。

步骤 4: 化合物 BB-40-5 的合成

将化合物 BB-40-4 (2 g, 3.93 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL), 在 0°C 下逐滴滴加 4N 的 HCl/1,4-dioxane (40 mL), 然后室温搅拌 3h。减压除去溶剂得到目标化合物 BB-40-5 (1.2 g, 100%)。LCMS *m/z*: 310.0 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 BB-40-6 的合成

将化合物BB-40-5 (1.2 g, 3.89 mmol) 溶于DMF (30 mL), 加入化合物BB-2-6 (750 mg, 4.28 mmol), HATU (1.77 g, 4.67 mmol) 和 三乙胺 (1.97 g, 19.47 mmol), 反应液室温搅拌5h。加入水淬灭, 用乙酸乙酯 (2×30 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:100%EtOAc) 得到目标化合物BB-40-6 (1.3 g, 72%)。LCMS *m/z*: 467.1 [M+H]⁺

步骤 6: 化合物 BB-40-7 的合成

将化合物 BB-40-6 (800 mg, 1.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL), 加入 Boc₂O (394 mg, 1.806 mmol), 三乙胺 (522 mg, 5.16 mmol) 和 DMAP (10 mg, 0.086 mmol), 反应液室温搅拌 3h。加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:60%EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-40-7 (400 mg, 41%)。LCMS *m/z*: 567.0 [M+H]⁺

步骤 7: 化合物 BB-40-8 的合成

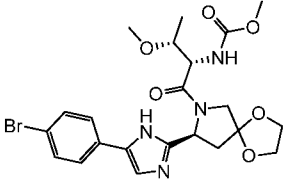
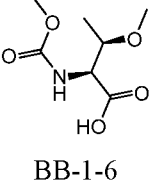
将 Dess-Martin 试剂(1125 mg, 2.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 在 0°C 下加入化合物 BB-40-7 (500 mg, 0.884 mmol), 然后室温搅拌 3h。反应液用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:50%EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-40-8 (400 mg, 80%)。

步骤 8: 化合物 BB-40 的合成

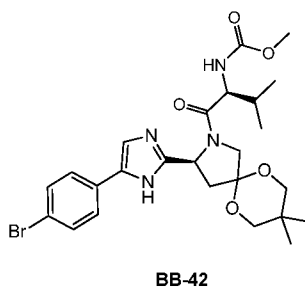
将化合物BB-40-7(100 mg, 0.177 mmol) 溶于甲苯(7 mL), 加入1, 2-乙二醇(55 mg, 0.885 mmol)和 *p*-TsOH (7 mg, 0.035 mmol), 反应液回流过夜。反应液冷却后, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 有机相用碳酸氢钠洗, 再用乙酸乙酯 (2×10 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:50%EtOAc/PE) 得到目标化合物BB-40 (25 mg, 28%)。LCMS *m/z*: 509.0 [M+H]⁺

参照 **BB-40** 中步骤 5~8 的合成方法, 合成下表中各实施例:

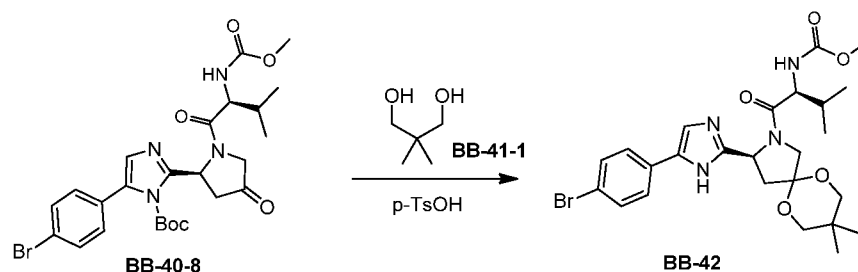
参考例	结构	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>	化合物
-----	----	------	------	---------------	-----

参考例 41			523.0 [M+H] ⁺	BB-41
--------	---	--	-----------------------------	-------

参考例 42: 片段 BB-42



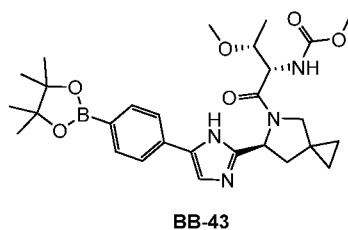
合成路线:



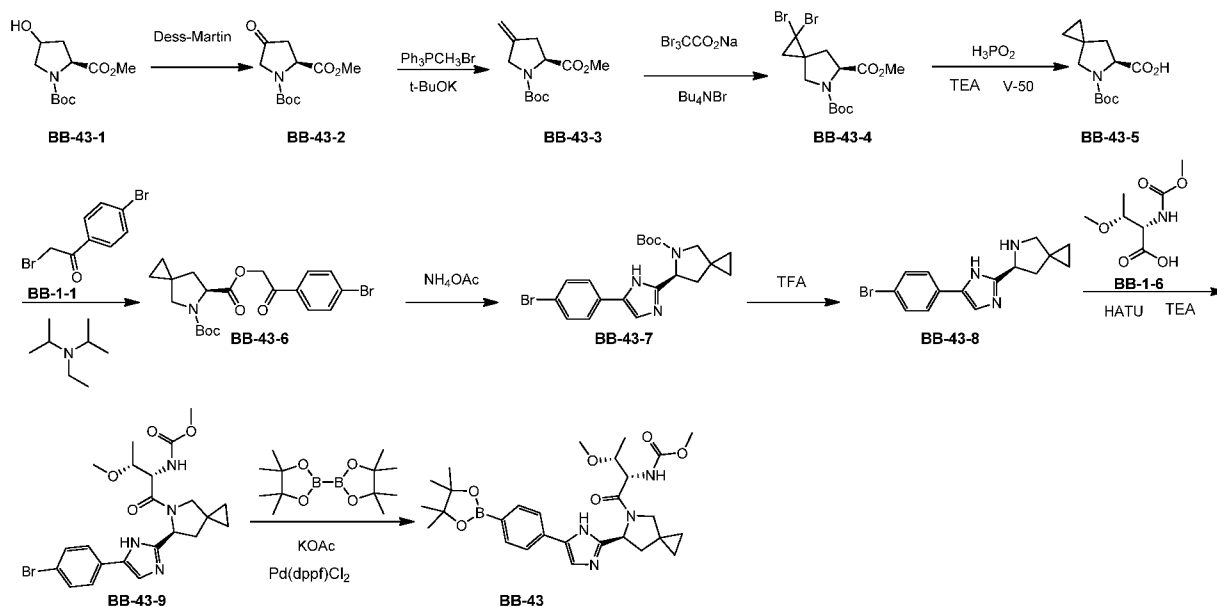
步骤 1: 化合物 BB-41 的合成

将化合物BB-40-8 (300 mg, 0.532 mmol)溶于甲苯(20 mL), 加入化合物BB-41-1 (277 mg, 2.66 mmol)和*p*-TsOH (10 mg, 0.053 mmol), 反应液回流过夜。反应液冷却后, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 有机相用碳酸氢钠洗, 再用乙酸乙酯 (2×10 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:50% EtOAc/PE) 得到目标化合物BB-41 (120 mg, 41%)。LCMS *m/z*: 551.0[M+H]⁺

参考例 43: 片段 BB-43



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-43-2 的合成

将化合物 BB-43-1 (9 g, 36.69 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL), 加入 Dess-Martin (31 g, 73.38 mmol) 和 NaHCO_3 (6.2 g, 73.38 mmol), 然后室温搅拌 3h。反应液加入水淬灭, 用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 15% EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-43-2 (8 g, 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.81-4.69 (m, 1 H), 3.90-3.87 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.94-2.90 (m, 1 H), 2.62-2.55 (m, 1 H), 1.51-1.44 (m, 9 H)。

步骤 2: 化合物 BB-43-3 的合成

将甲基三苯基溴化磷 (14.69 g, 41.11 mmol) 溶于 THF (70 mL), 在 0°C 下加入 $t\text{-BuOK}$ (41 mL, 1.0 M THF 溶液, 41.11 mmol), 在此温度下搅拌 2h, 然后加入化合物 BB-43-2 (5g, 20.55 mmol), 反应液升至室温并搅拌 2h。加入水淬灭, 用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 7% EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-43-3 (2.5 g, 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.01-4.98 (m, 2 H), 4.48-4.37 (m, 1 H), 4.08-4.04 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.96-2.94 3.75 (m, 1 H), 2.63-2.60 (m, 1 H), 1.46-1.41 (m, 9 H)。

步骤 3: 化合物 BB-43-4 的合成

将化合物 BB-43-3 (1 g, 4.41 mmol) 和四丁基溴化铵 (0.027 mg, 0.083 mmol) 溶于 DCE (10 mL), 加入三溴乙酸钠 (3.30 g, 10.36 mmol), 反应液在氮气保护下加热至 70°C 反应 3h。冷却至室温, 减压除去溶剂, 所得残留物用 20% EtOAc/PE (3×50 mL) 洗, 得到目标化合物 BB-43-4 (1.5 g, 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.65-4.34 (m, 1 H), 3.91-3.84 (m, 1 H), 3.78-3.71 (m, 3 H), 3.53-3.43 (m, 1 H), 2.65-2.35 (m, 2 H), 2.04-1.75 (m, 2 H), 1.60-1.25 (m, 9 H)。

步骤 4: 化合物 BB-43-5 的合成

将化合物 BB-43-4 (2.1 g, 5.26 mmol) 溶于水 (25 mL), 加入 H_3PO_2 (3.13 g, 47.36 mmol), 三乙胺 (5.32 g, 52.62 mmol), V-50 (142 mg, 0.53 mmol), 反应液加热至 100°C , 每 30 分钟再加入 0.1 当量的 V-50, 一共加入 1 当量的 V-50。反应液在 100°C 下加热过夜。减压除去溶剂, 加入 2N NaOH (20 mL), 用乙酸乙酯 (2×30 mL) 萃取, 水相用 2N HCl 调至 pH = 4-5, 用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 得到目标化合物 BB-43-5 (1 g, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.45-4.25 (m, 1 H),

3.37-3.17 (m, 2 H), 2.42-2.20 (m, 1 H), 2.02-2.00 (m, 1 H), 1.41-1.31 (m, 9 H), 0.57-0.51 (m, 4 H)

步骤 5: 化合物 BB-43-6 的合成

将化合物 BB-43-5 (150 mg, 0.622 mmol) 溶于乙腈 (5 mL), 依次加入化合物 BB-1-1 (173 mg, 0.622 mmol) 和二异丙基乙基胺 (80 mg, 0.622 mmol), 室温搅拌 2h。减压蒸干溶剂, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-43-6 (135 mg, 50%)。LCMS m/z : 340.0 $[M-100+H]^+$

步骤 6: 化合物 BB-43-7 的合成

将化合物 BB-43-6 (130 mg, 0.297 mmol) 溶于甲苯 (5 mL), 加入醋酸铵 (229 mg, 2.97 mmol), 反应液加热回流过夜。减压蒸干溶剂, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 30% EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-43-7 (110 mg, 81%)。LCMS m/z : 420.1 $[M+H]^+$

步骤 7: 化合物 BB-43-8 的合成

将化合物 BB-43-7 (110 mg, 0.263 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入 TFA (1 mL), 然后室温搅拌 2h。减压除去溶剂, 加入水 (3 mL), 用 2N 的 NaOH 水溶液调至 pH=10, 用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-43-8 (70 mg, 84%)。LCMS m/z : 320.1 $[M+H]^+$

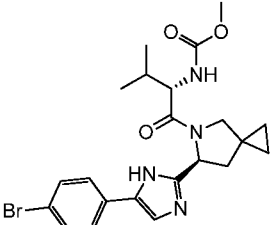
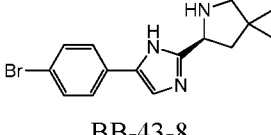
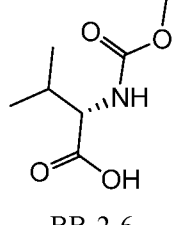
步骤 8: 化合物 BB-43-9 的合成

将化合物 BB-43-8 (70 mg, 0.220 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入化合物 BB-1-6 (46 mg, 0.242 mmol), HATU (100 mg, 0.264 mmol) 和三乙胺 (67 mg, 0.660 mmol), 反应液室温搅拌 1h。加入水淬灭, 用二氯甲烷 (2×30 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 100% EtOAc) 得到目标化合物 BB-43-9 (90 mg, 83%)。LCMS m/z : 491.0 $[M+H]^+$

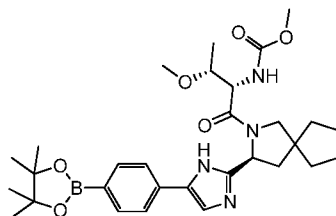
步骤 9: 化合物 BB-43 的合成

将化合物 BB-43-9 (90 mg, 0.183 mmol) 和双联噻哪醇硼酸酯 (93 mg, 0.366 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 依次加 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol) 和醋酸钾 (54 mg, 0.550 mmol), 反应液在氮气保护下, 80-90°C 反应 4h。反应液用 EtOAc (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 100% EtOAc) 得到目标化合物 BB-43 (80 mg, 88%)。LCMS m/z : 539.2 $[M+H]^+$

参照 BB-43 中步骤 8~9 的合成方法, 合成下表中各实施例:

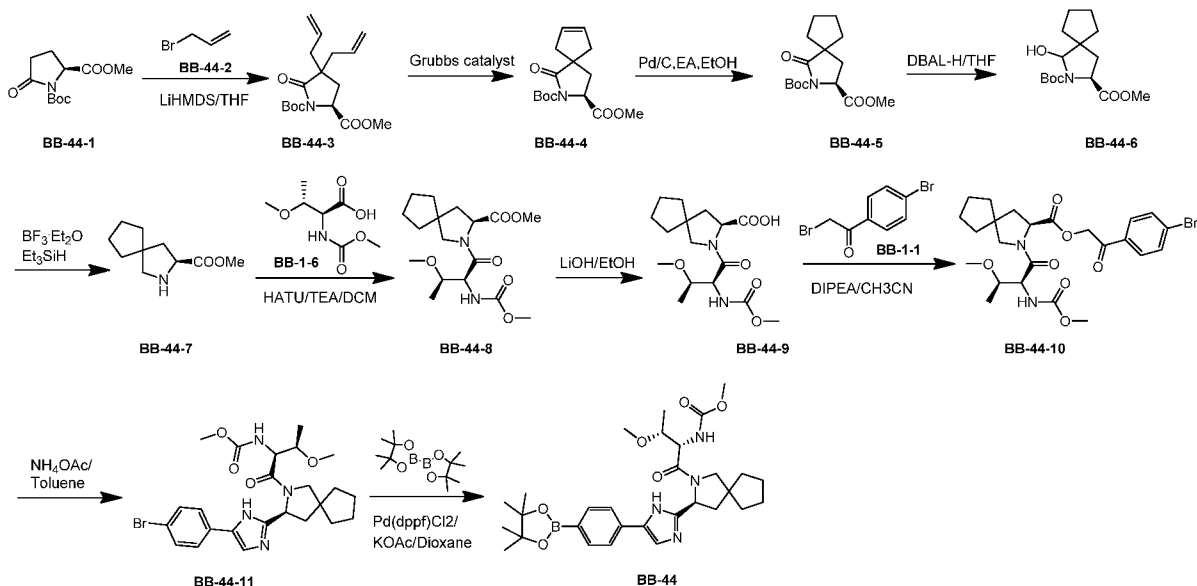
参考例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z	化合物
参考例 45		 BB-43-8	 BB-2-6	475.2, 477.2 $[M+H]^+$	BB-45

参考例 44: 片段 BB-44



BB-44

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-44-3 的合成

将化合物 BB-44-1 (15.0 g, 61.5 mmol) 溶于 600 mL THF 中冷却至 -78°C , 缓慢滴加 LHMDS 溶液 (135 mL, 1M in THF, 135.0 mmol), 待滴加完后继续反应 2 小时, 然后缓慢升到室温搅拌过夜。将上述反应液重新冷却至 -78°C , 加入 BB-44-2 (130 mmol), 然后缓慢升到室温搅拌 3h。加入 10.0 mL 饱和的氯化铵水溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取 (200 mL $\times$ 3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (淋洗剂: PE/EtOAc=10/1) 得到目标化合物 BB-44-3 (无色液体, 6.0 g, 收率: 30.3%)。LCMS m/z : 669.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 。

步骤 2: 化合物 BB-44-4 的合成

将化合物 BB-44-3 (2.0 g, 6.2 mmol) 溶于 120 mL 二氯甲烷中, 室温下加入 Grubbs 1st 催化剂 (0.2 g, 0.3 mmol), 室温搅拌 2 天。加入醋酸铅淬灭反应, 并用搅拌 2 小时。将反应液减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (淋洗剂: PE/EtOAc=10/1) 得到目标化合物 BB-44-4 (无色液体, 2.5 g, 收率: 92.5%)。LCMS m/z : 613.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 。

步骤 3: 化合物 BB-44-5 的合成

将化合物 BB-44-4 (2.9 g, 10.0 mmol) 溶于 15 mL 乙酸乙酯和 15 mL 乙醇的混合溶剂中, 在氮气保护下加入 10% Pd/C (300.0 mg), 用氢气置换三次, 然后在氢气球下室温搅拌过夜。将反应过滤去除 Pd/C, 滤液减压去除溶剂, 得到目标化合物 BB-44-5 (无色液体, 1.6 g, 收率: 54.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 4.54-4.50 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 2.04-1.93 (m, 3 H), 1.82-1.78 (m, 2 H), 1.66-1.54 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H)。

步骤 4: 化合物 BB-44-6 的合成

将化合物 BB-44-5 (0.9 g, 3.0 mmol) 溶于 30 mL THF 中冷却至 -78°C, 缓慢滴加 DBAL-H 的甲苯溶液 (1M, 9.0 mL, 9.0 mmol), 待滴加完后, 缓慢升到室温搅拌 1 小时。将上述反应液重新冷却至 -78°C, 加入 10 mL 甲醇淬灭反应, 继续搅拌半小时然后升到室温。并用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (淋洗剂: PE/EtOAc=1/1) 得到目标化合物 BB-44-6 (无色液体, 0.9 g, 收率: 90.0%)。

步骤 5: 化合物 BB-44-7 的合成

将化合物 BB-44-6 (0.8 g, 2.6 mmol) 和三乙基硅烷 (0.75 g, 6.5 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中冷却至 -78°C, 缓慢滴加三氟化硼乙醚溶液 (6.5 mL, 6.5 mmol), 半小时后, 再次加入 750 mg 三乙基硅烷和 6.5 mL 三氟化硼乙醚溶液。将上述反应在 -78°C 搅拌 2 小时, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (淋洗剂: PE/EtOAc=1/1) 得到目标化合物 BB-44-7 (无色液体, 0.3 g, 收率: 62.7%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 3.84 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.90 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.73 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 2.08-2.05 (m, 4 H), 1.78 (dd, J=12.6, 7.1 Hz, 1 H), 1.62-1.53 (m, 6 H)。

步骤 6: 化合物 BB-44-8 的合成

将化合物 BB-44-7 (360.0 mg, 2.0 mmol), 化合物 BB-1-6 (410.3 mg, 2.2 mmol) 和 HATU (1.1 g, 3.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 在室温下加入三乙胺 (600.7 mg, 6.0 mmol) 后, 在室温下继续搅拌过夜, 加入 20 mL 水后, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶薄层析分离 (展开剂: 二氯甲烷/MeOH=10/1) 得到目标化合物 BB-44-8 (淡棕色液体, 50.0 mg, 收率: 71.4%)。LCMS *m/z*: 357.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 BB-44-9 的合成

将化合物 BB-44-8 (100.0 mg, 0.28 mmol) 溶于 EtOH (5.0 mL), 加入 LiOH·H₂O (14.2 mg, 0.34 mmol), 室温下继续搅拌过夜, 加入 1N HCl 调 pH 值到 3, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得粗产物 BB-44-9 (白色固体, 90.0 mg, 93.7%)。无需纯化直接用于下一步。LCMS *m/z*: 343.1 [M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 BB-44-10 的合成

将化合物 BB-44-9 (90.0 mg, 0.26 mmol), 化合物 BB-1-1 (73.0 mg, 0.26 mmol) 和二异丙基乙基胺 (33.4 mg, 0.26 mmol) 溶于乙腈 (5.0 mL) 中, 室温下继续搅拌过夜, 减压去除溶剂, 得粗产物 BB-44-10 (棕色油状物, 140.2 mg, 100%)。无需纯化直接用于下一步。LCMS *m/z*: 539.0 [M+H]⁺。

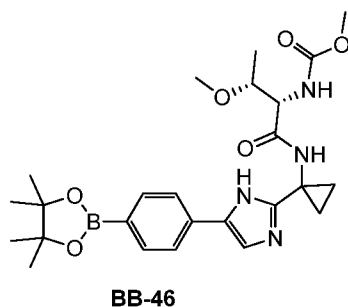
步骤 9: 化合物 BB-44-11 的合成

将化合物 BB-44-10 (90.0 mg, 0.26 mmol) 溶于 10 mL 甲苯中, 室温下加入醋酸铵 (138.6 mg, 1.8 mmol), 反应加热至回流过夜, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶板薄层析分离 (展开剂: 二氯甲烷/MeOH=20/1) 得到目标化合物 BB-44-11 (淡棕色液体, 80.0 mg, 收率: 86.0%)。LCMS *m/z*: 519.1 [M+H]⁺。

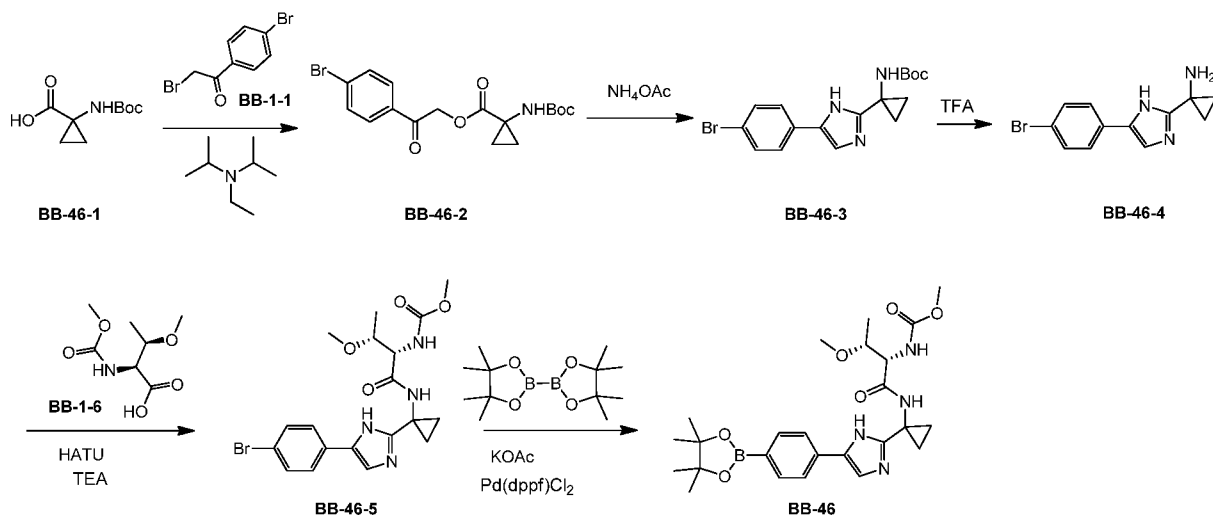
步骤 10: 化合物 BB-44 的合成

将化合物BB-44-11 (50.0mg, 0.09mmol)、乙酸钾 (17.6 mg, 0.18 mmol) 和化合物双联嘧啶醇硼酸酯 (36.6 mg, 0.14 mmol) 溶于10 mL二氧六环, 加入Pd(dppf)Cl₂ (3.0 mg, 0.0024 mol), 氮气保护下加热回流2小时。反应液冷却至室温加15 mL乙酸乙酯稀释, 用水、饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶板薄层析分离(展开剂: 二氯甲烷/MeOH=20/1)得到目标化合物BB-44 (淡棕色液体, 35 mg, 收率: 64.8%)。LCMS *m/z*: 567.2 [M+H]⁺。

参考例 46: 片段 BB-46



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-46-2 的合成

将化合物 BB-46-1 (3.2 g, 15.90 mmol)溶于乙腈(60 mL), 依次加入化合物 BB-1-1 (4.42 g, 15.90 mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.06 g, 15.90 mmol), 室温搅拌 2h。减压蒸干溶剂, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-46-2 (6.33 g, 100%)。LCMS *m/z*: 297.9 [M-100+H]⁺

步骤 2: 化合物 BB-46-3 的合成

将化合物 BB-46-2 (6.3 g, 15.82 mmol)溶于甲苯 (350 mL), 加入醋酸铵 (12.19 g, 158.2 mmol), 反应液加热回流过夜。减压蒸干溶剂, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (2×300 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离(淋洗剂:90%EtOAc/PE)得到目标化合物 BB-46-3 (4.5 g, 75%)。LCMS *m/z*: 380.0 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 BB-46-4 的合成

将化合物 BB-46-3 (0.9 g, 2.38 mmol)溶于二氯甲烷 (12 mL), 加入 TFA (4 mL), 然后室温搅拌 4h。加入水(10 mL), 用 2N 的 NaOH 水溶液调至 pH=10, 用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 合并有机相, 减压

除去溶剂得到目标化合物 BB-46-4 (600 mg, 91%)。LCMS m/z : 280.0 $[M+H]^+$

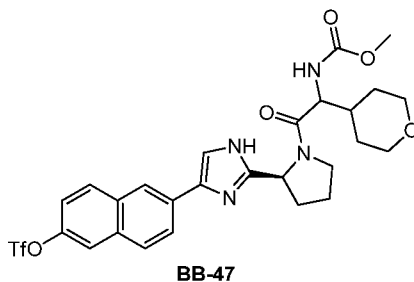
步骤 4: 化合物 BB-46-5 的合成

将化合物 BB-46-4 (600 mg, 2.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 加入化合物 BB-1-6 (454 mg, 2.37 mmol), HATU (984 mg, 2.59 mmol) 和三乙胺 (655 mg, 6.47 mmol), 反应液室温搅拌 1h。加入水淬灭, 用二氯甲烷 (2×30 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 所得残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 100% EtOAc) 得到目标化合物 BB-46-5 (900 mg, 92%)。LCMS m/z : 453.0 $[M+H]^+$

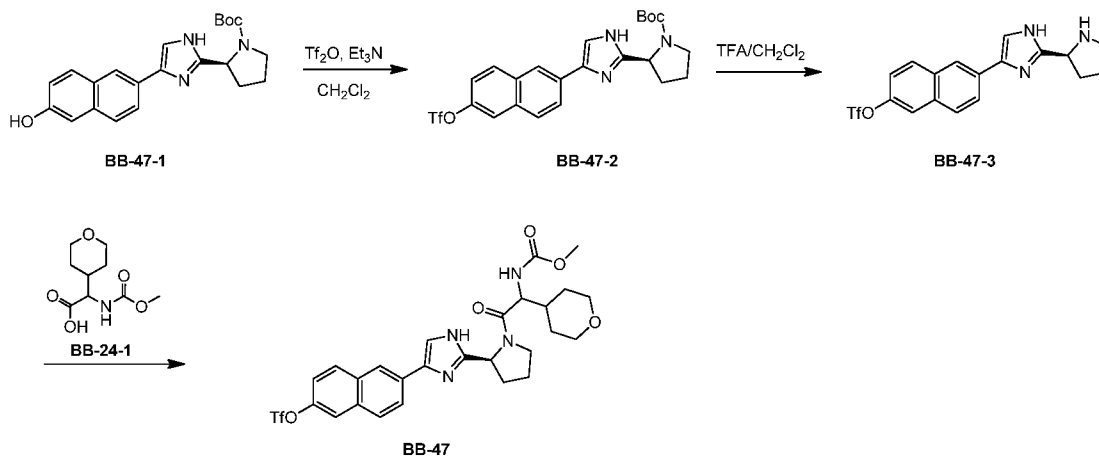
步骤 5: 化合物 BB-46 的合成

将化合物 BB-46-5 (300 mg, 0.665 mmol) 和双联噻哪醇硼酸酯 (338 mg, 1.33 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (10 mL), 依次加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.040 mmol) 和醋酸钾 (196 mg, 1.99 mmol), 反应液在氮气保护下, 80-90°C 反应 4h。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 100% EtOAc) 得到目标化合物 BB-46 (200 mg, 60%)。LCMS m/z : 499.3 $[M+H]^+$ 。

参考例 47: 片段 BB-47



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-47-2 的合成

将化合物 BB-47-1 (50 mg, 0.132 mmol) 和三乙胺 (20 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 在冰浴下, 先将三氟甲磺酸酐 (40.9 mg, 0.145 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 再将其滴加入反应液, 室温下搅拌 12h。加入氯化铵饱和溶液 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 10% 二氯甲烷/MeOH) 得到 BB-47-2 (24 mg, 36.4%)。

步骤 2: 化合物 BB-47-3 的合成

将化合物 BB-47-2 (128 mg, 0.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 在冰浴下, 滴加入 TFA (1.6 mL), 反

应液在室温下, 反应 2h。反应液用二氯甲烷 (20 mL) 稀释, 加水(10 mL), 饱和碳酸氢钠溶液(5 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-47-3 (50 mg, 81.97 %). LCMS m/z : 412.0 $[M+H]^+$.

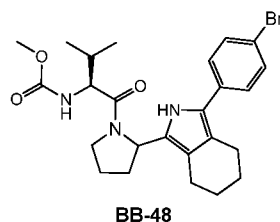
步骤 3: 化合物 BB-47 的合成

将化合物 BB-47-3 (47.35 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 依次加入 BB-24-1 (25 mg, 0.12 mmol), HATU (53.2 mg, 0.14 mmol) 和二异丙基乙基胺 (31.0 mg, 0.24 mmol), 室温下搅拌 12h。加入水 (15 mL), 用二氯甲烷(3×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:10%二氯甲烷/MeOH) 得到目标化合物 BB-47 (30 mg, 42.7%). LCMS m/z : 611.2 $[M+H]^+$.

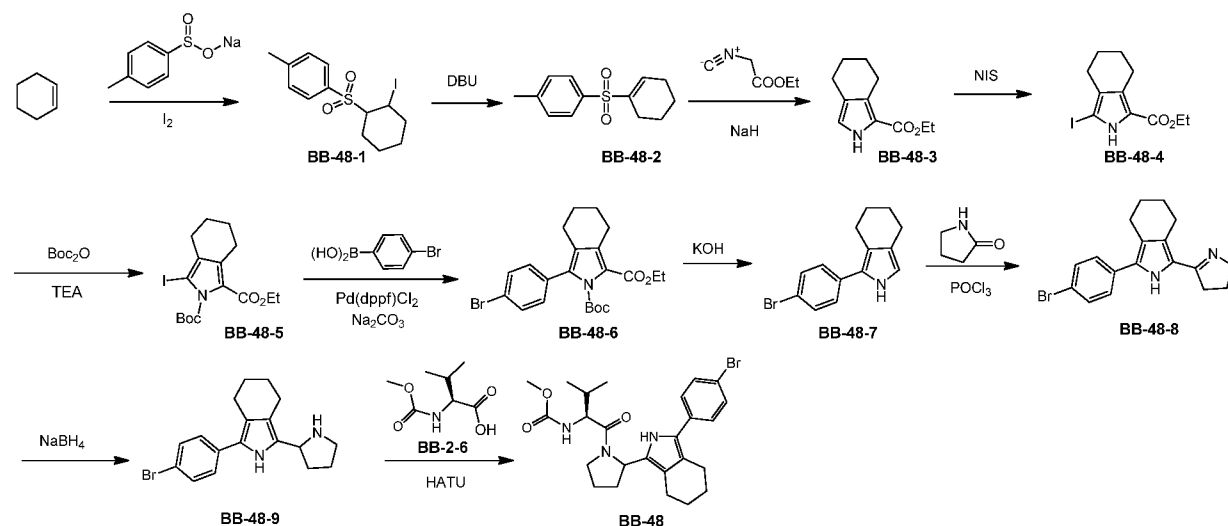
参照 **BB-47** 中步骤 3 的合成方法, 合成下表中各参考例:

参考例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z	化合物
参考例 73				569.2 $[M+H]^+$	BB-73

参考例 48: 片段 BB-48



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-48-1 的合成

将环戊烯(30 g, 365 mmol)和 4-甲基苯亚磺酸钠(108 g, 606 mol)依次溶于 400 mL 的水和 400 mL 的二氯甲烷的两相溶剂中, 分批加入碘(92.7 g, 365 mol), 室温下搅拌过夜。加入 400 mL 的二氯甲烷, 分

别用饱和的碳酸氢钠水溶液 (500 mL), 饱和的亚硫酸氢钠水溶液 (50 mL), 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-48-1(褐色油状物, 133 g, 收率 100%)。

步骤 2: 化合物 BB-48-2 的合成

将化合物 BB-48-1 (133 g, 365 mmol) 溶于甲苯 (1000 mL), 缓慢滴加 DBU (55.6 g, 365 mol), 继续在室温下搅拌 2 小时。将反应液的固体过滤掉, 滤液依次用 1M 盐酸溶液 (100 mL), 饱和的 NaHCO_3 水溶液 (200 mL), 食盐水 (200 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-48-2 (灰色固体, 70 g, 收率: 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.45(m, 2 H), 7.35 -7.28(m, 2 H), 7.02(s, 1 H), 2.48(s, 3 H), 2.25-2.15 (m, 4 H), 1.65-1.53 (m, 4 H)。

步骤 3: 化合物 BB-48-3 的合成

在冰浴条件下, 将化合物 BB-48-2 (23 g, 97.3 mmol) 和异腈乙酸乙酯(27.5 g, 243.3 mmol)的四氢呋喃 (200 mL) 溶液缓慢滴加到 NaH (9.7 g, 243.3 mmol) 的四氢呋喃(200 mL) 悬浊液中, 0°C 下搅拌 1 小时, 缓慢升至室温, 继续搅拌 2 小时。用甲醇(50 mL)淬灭反应, 减压除去溶剂, 然后用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 萃取得有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc=5/1) 得到目标化合物 BB-48-3 (白色固体, 17 g, 收率: 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.76(br, 1 H), 6.63(s, 1 H), 4.31-4.25 (m, 2 H), 2.82-2.791(m, 2 H), 2.55-2.52(m, 2 H), 1.77-1.70 (m, 4 H), 1.33(m, 3 H)。

步骤 4: 化合物 BB-48-4 的合成

将化合物 BB-48-3 (8 g, 41.4 mmol) 溶于四氢呋喃(100 mL), 缓慢加入 NIS (11.2 g, 49.77 mmol), 反应液室温下搅拌过夜。减压旋干溶剂后用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc=6/1) 得到目标化合物 BB-48-4 为白色固体 9.5 g, 收率 71%。 LCMS m/z : 320.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 5: 化合物 BB-48-5 的合成

将化合物 BB-48-4 (9.5 g, 29.77 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL), 依次加入 Boc_2O (7.8 g, 35.7 mmol), 三乙胺(9.04 g, 89.3 mmol), 室温下搅拌 3 小时。反应液用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc=7/1), 得到目标化合物 BB-48-5 (淡黄色固体, 10 g, 收率 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.31-4.25 (q, 2 H), 2.79-2.76(m, 2 H), 2.45-2.32(m, 2 H), 1.77-1.70 (m, 4 H), 1.1.63(s, 9 H), 1.33(m, 3 H)。

步骤 6: 化合物 BB-48-6 的合成

将化合物 BB-48-5 (7 g, 16.7 mmol) 和对溴苯硼酸(3.35 g, 16.7 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水=5:1 (100 mL), 依次加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.38 g, 1.67 mmol) 和碳酸钠 (5.31 g, 50.1 mmol), 反应液在氮气保护下, 100°C 反应 4 小时。加入水(30 mL), 用乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (淋洗剂: PE/EtOAc=3/1), 得到目标化合物 BB-48-6 (淡黄色固体, 3 g, 收率: 40%)。 LCMS: m/z 394.3 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$

步骤 7: 化合物 BB-48-7 的合成

将 KOH (0.63 g, 11.15 mmol) 置于乙二醇(50 mL) 中, 加热回流 1 小时, 再加入化合物 BB-48-6 (1 g, 2.23 mmol), 继续加热回流 1 小时。反应液冷却至室温后, 倒入水中, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合

并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-48-7（褐色固体，0.5 g，收率 81%）。

LCMS m/z : 278.0 $[M+H]^+$

步骤 8: 化合物 BB-48-8 的合成

在冰浴条件下，将三氯氧磷(1.39 g, 9.05 mmol)逐滴加入化合物BB-48-7 (0.5 g, 1.81 mmol)和2-吡咯烷酮(0.77 g, 9.05 mmol)的1,2-二氯乙烷(50 mL)的溶液中，冰浴下反应1小时，升至室温继续反应2小时。反应液缓慢滴入饱和的醋酸钠溶液（50 mL）中，然后在0℃下，用10M 的KOH溶液调至pH至11，用二氯甲烷萃取(3×50 mL)，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物BB-48-8 (红棕色固体，0.2 g，收率32%)。LCMS m/z : 343.0 $[M+H]^+$

步骤 9: 化合物 BB-48-9 的合成

将化合物BB-48-8 (200 mg, 0.582 mmol)溶于二氯甲烷/MeOH(1:1, 20 mL)，加入NaBH₄(220 mg, 5.83 mmol)，反应液加热回流过夜。反应液用水（10 mL）淬灭，用二氯甲烷（2×50 mL）萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物BB-48-9（油状物，150 mg，收率:74%）。LCMS m/z : 345.1 $[M+H]^+$

步骤 10: 化合物 BB-48 的合成

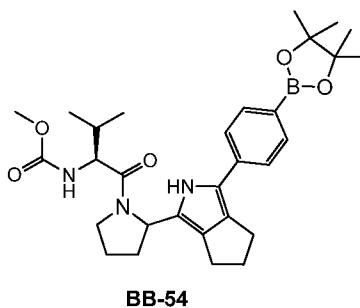
将化合物BB-48-9 (180 mg, 0.52 mmol)溶于二氯甲烷（5 mL），依次加入BB-2-6 (110 mg, 0.63 mmol)，HATU (296 mg, 0.78 mmol)和三乙胺(158 mg, 1.56 mmol)，室温下搅拌2小时。加入水（10 mL），用二氯甲烷萃取(3×50 mL)，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，残留物经硅胶柱层析分离（淋洗剂: PE /EtOAc =3/1）得到目标化合物BB-48（类白色半固体，150 mg，收率57%）。LCMS m/z : 502.1 $[M+H]^+$

参照 BB-48 中步骤 10 的合成方法以及 HPLC 分离，合成下表中化合物:

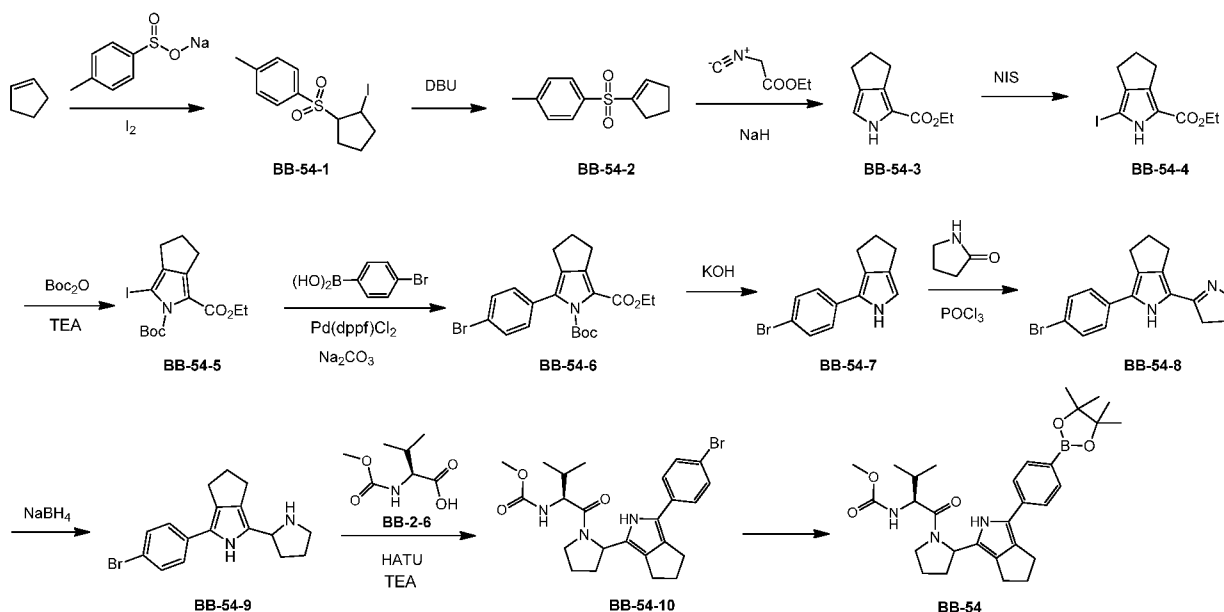
参考例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z	化合物
参考例 49				545.3 $[M+H]^+$	BB-49
参考例 50				531.2 $[M+H]^+$	BB-50
参考例 51				503.3 $[M+H]^+$	BB-51

参考例 52				519.1 [M+H] ⁺	BB-52
参考例 53				519.1 [M+H] ⁺	BB-53

参考例 54: 片段 BB-54



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-54-1 的合成

分别将环戊烯(3 g, 44.04 mmol)和 4-甲基苯亚磺酸钠(13.34 g, 74.87 mmol)溶于 40 mL 水和 40 mL 的二氯甲烷中, 再分批加入碘(11.18 g, 44.04 mmol), 室温下搅拌过夜。加入 40 mL 的二氯甲烷, 萃取得到有机相, 用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 mL), 饱和的亚硫酸氢钠水溶液(5 mL), 饱和食盐水(50 mL)洗一下, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-54-1 (15.42 g, 100%)。

步骤 2: 化合物 BB-54-2 的合成。

将化合物 BB-54-1 (15.42 g, 44.04 mmol) 溶于甲苯 (100 mL) 中, 加入 DBU (6.80 g, 44.04 mmol), 室

温下搅拌 1h。把反应液的固体过滤掉，滤液依次用 1M HCl 溶液(50 mL), NaHCO₃ (50 mL), 饱和食盐水 (50 mL)洗一下，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-54-2 (5 g, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78-7.76 (m, 2 H), 7.33-7.31 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 2.53-2.50 (m, 4 H), 2.43(s, 3 H), 2.04-1.97 (m, 2 H)。

步骤 3: 化合物 BB-54-3 的合成

在冰浴条件下，将化合物 BB-54-3 (5 g, 22.49 mmol)和异腈乙酸乙酯(6.42 g, 56.23 mmol)的四氢呋喃 (30 mL)溶液缓慢滴加到 NaH (2.25 g, 56.23 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中，反应液在 0 度下搅拌 1h，然后在室温下搅拌 30 分钟。反应液用甲醇淬灭，减压除去溶剂，浓缩液进行硅胶柱层析分离（淋洗剂:12%EtOAc/PE），得到目标化合物 BB-54-3 (3 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (br, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.30-4.25 (m, 2 H), 2.83-2.80 (m, 2 H), 2.65-2.61 (m, 2 H), 2.38-2.33 (m, 2 H), 1.34-1.31 (m, 3 H)。

步骤 4: 化合物 BB-54-4 的合成

将化合物 BB-54-3 (1 g, 5.58 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，加入 NIS (1.51 g, 6.70 mmol)，反应液室温搅拌下过夜。反应液用饱和食盐水(2×20 mL)洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂，浓缩液进行硅胶柱层析分离（淋洗剂:8%EtOAc/PE），得到目标化合物 BB-54-4 (1.57 g, 92%)。LCMS *m/z*: 306.0 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 BB-54-5 的合成

将化合物 BB-54-4 (1.57 g, 5.15 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 Boc₂O (1.24 g, 5.66 mmol)，三乙胺 (1.56 g, 15.44 mmol)，室温下搅拌 3h。反应液浓缩后进行硅胶柱层析分离（淋洗剂:10%EtOAc/PE），得到目标化合物 BB-54-5 (2 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.28-4.22 (m, 2 H), 2.85-2.82 (m, 2 H), 2.54-2.51 (m, 2 H), 2.31-2.27 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.32-1.29 (m, 3 H)。

步骤 6: 化合物 BB-54-6 的合成

将化合物 BB-54-5 (2 g, 4.94 mmol)和对溴苯硼酸(0.99 g, 4.94mmol)溶于 1,4-二氧六环/水=5:1 (30 mL)，依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.2 g, 0.27 mmol)和碳酸钠 (1.57 g, 14.81 mmol)，反应液在氮气保护下，100°C 反应 4h。反应液用乙酸乙酯 (100 mL)稀释，加水(30 mL)，萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂，浓缩液进行硅胶柱层析分离（淋洗剂:7%EtOAc/PE），得到目标化合物 BB-54-6 (1.3 g, 61%)。LCMS *m/z*: 380.0 [M-56+H]⁺

步骤 7: 化合物 BB-54-7 的合成

将氢氧化钾(650 mg, 11.51mmol)溶于乙二醇(50 mL)，加热回流 1h，再加入化合物 BB-54-6 (1 g, 2.30 mmol)，再加热回流 0.5h。加入水后，用二氯甲烷(2×30 mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-54-7 (500 mg, 83%)。LCMS *m/z*: 262.0 [M+H]⁺

步骤 8: 化合物 BB-54-8 的合成

在冰浴条件下，将三氯氧磷(1050 mg, 6.87 mmol)逐滴加入化合物BB-54-7 (450 mg, 1.72 mmol)和2-吡咯烷酮(584 mg, 6.87 mmol)的1,2-二氯乙烷(20 mL)的溶液中，然后室温下反应2h。反应液倒入饱和的醋酸钠溶液中，然后在 0 °C 下，用 10M 的 KOH 水溶液调至水相的 pH 为 11，用二氯甲烷(2×30 mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-54-8 (450 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48-7.38 (m, 4H), 5.85-5.65 (br, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H),

2.29-2.27 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H).

步骤 9: 化合物 BB-54-9 的合成

将化合物BB-54-8 (200 mg, 0.607 mmol)溶于二氯甲烷/MeOH=1:1(20 mL), 加入NaBH₄ (460 mg, 12.15 mmol), 反应液加热回流1h。反应液用水 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷(2×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂得到目标化合物BB-54-9 (160 mg, 80%)。LCMS *m/z*: 331.0 [M+H]⁺

步骤 10: 化合物 BB-54-10 的合成

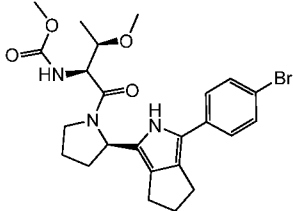
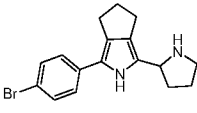
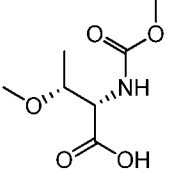
将化合物BB-54-9 (80 mg, 0.242 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL), 依次加入化合物BB-2-6 (42 mg, 0.242 mmol), HATU (92 mg, 0.242 mmol)和三乙胺 (73 mg, 0.725 mmol), 室温下搅拌1h。加入水, 用二氯甲烷(3×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:50%EtOAc/PE) 得到目标化合物BB-54-10 (55 mg, 47%)。

步骤 11: 化合物 BB-54 的合成

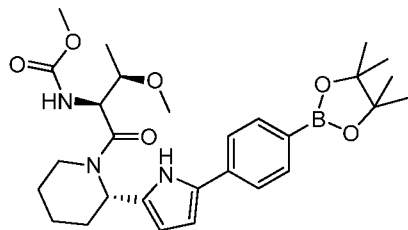
以化合物 BB-54-10 为原料, 参照 **BB-34** 中步骤 3 的合成方法, 合成化合物 BB-54。

参照 **BB-54** 中步骤 10 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成下表中化合物:

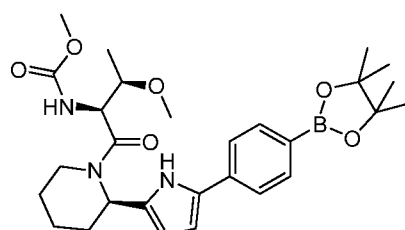
参考例	结构	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>	化合物
参考例 55				516.1 [M+H] ⁺	BB-55
参考例 56				444.1 [M+H] ⁺	BB-56
参考例 57				530.1 [M+H] ⁺	BB-57
参考例 67				504.2 [M+H] ⁺	BB-67

参考例 68		 BB-54-9	 BB-1-6	504.2 [M+H] ⁺	BB-68
--------	---	--	--	-----------------------------	-------

参考例 58: 片段 BB-58-A 和 BB-58-B

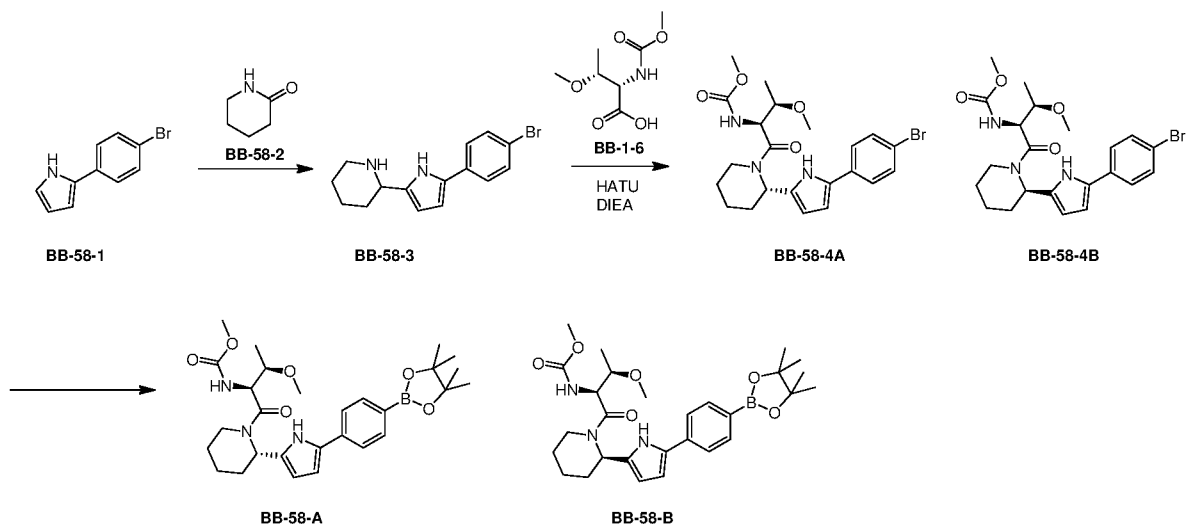


BB-58-A



BB-58-B

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-58-3 的合成

将化合物 BB-58-1 (270 mg, 1.22 mmol) 以及化合物 BB-58-2 (723 mg, 7.29 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL), 冰浴下将三氯氧磷 (932 mg, 6.08 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。将反应液缓慢倒入饱和醋酸铵冰水溶液中淬灭反应, 用 NaOH (10 M) 溶液调 pH 值至 9 到 10 左右, 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物溶解在甲醇 (50 mL) 中, 冰浴下将硼氢化钠 (399 mg, 10.55 mmol) 缓慢加入, 室温反应 2 小时。饱和食盐水 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 BB-58-3 (紫色油状物, 310 mg, 产率 84%)。LCMS m/z : 305 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 BB-58-4A 和 BB-58-4B 的合成

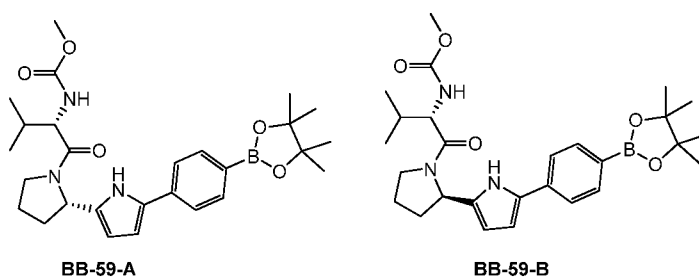
将化合物 BB-58-3 (310 mg, 1.02 mmol) 以及化合物 BB-1-6 (233 mg, 1.22 mmol) 和 HATU (463 mg, 1.22 mmol) 溶解在二氯甲烷中 (20 mL), 冰浴下将三乙胺 (205 mg, 2.03 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水

硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经制备硅胶板(洗脱剂: PE:EA=1:1)分离纯化得到目标化合物 BB-58-4A (淡紫色固体, 110 mg, 产率 23%) 和 BB-58-4B (淡紫色固体, 120 mg, 产率 25%)。LCMS m/z : 478 $[M+H]^+$ 。

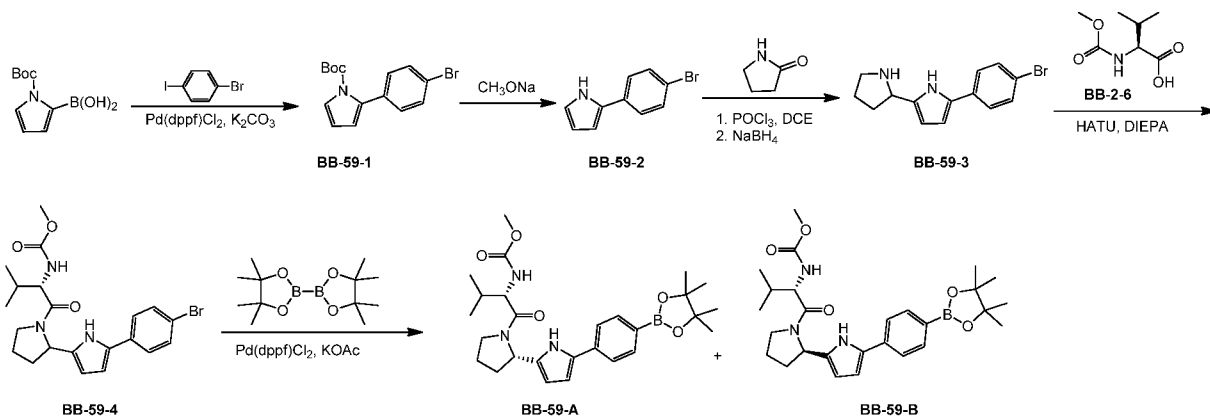
步骤 3: 化合物 BB-58-A 的合成

将化合物 BB-58-4A (40 mg, 0.084 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯(43 mg, 0.084 mmol)溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2mL/2mL/2mL)中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.0084 mmol)和 Na₂CO₃ (27 mg, 0.25 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 3)萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 BB-58-A (白色固体, 8 mg, 产率 12%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ :10.59 (br, 0.4 H), 9.10 (br, 1 H), 7.75-7.50 (m, 8 H), 7.21 (s, 1 H), 6.52-6.48 (m, 1 H), 6.21-6.03 (m, 2 H), 5.82-5.71 (m, 2 H), 5.37-5.05 (m, 2 H), 4.62-4.57 (m, 2 H), 3.84-3.68 (m, 10 H), 3.39-3.26 (m, 5 H), 3.11-2.73 (m, 2 H), 2.62-2.45 (m, 2 H), 1.87-1.70 (m, 4 H), 1.71-1.42 (m, 4 H), 1.30-1.14 (m, 6 H); LCMS m/z : 784 $[M+H]^+$ 。

参考例 59: 片段 BB-59-A 和 BB-59-B



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-59-1 的合成

在 250 mL 圆底烧瓶中, 将 1-BOC-2-吡咯硼酸 (4.2g, 19.90 mmol)以及 1-溴-4-碘苯 (6.19 g, 21.89 mmol), 催化剂 Pd(dppf)Cl₂ (1.45 g, 1.99 mmol), K₂CO₃ (8.29 g, 59.71 mmol)溶解在 150 mL 二氧六环以及 50 mL 水中, 用氮气保护, 升温至 80 °C 反应 2 小时。反应完成后, 加 200 mL 水, 用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: PE:EA=10:1)分离纯化得到目标化合物 BB-59-1(白色固体, 620 mg, 产率 81%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ :7.48-7.44 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.22-6.17(m, 2H), 1.39(s,9H). LCMS m/z : 754 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 BB-59-2 的合成

将化合物 BB-59-1 (3.3 g, 10.24 mmol) 溶解在混合溶剂甲醇和四氢呋喃各 50 mL 中, 缓慢加入甲醇钠 (4.43 g, 81.94 mmol), 室温反应 3 小时。水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL x 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得目标化合物 BB-59-2 (灰色固体, 2.1g, 92%)。

步骤 3: 化合物 BB-59-3-1 的合成

将化合物 BB-59-2 (2.1 g, 9.46 mmol) 以及 2-吡咯烷酮 (5.63 g, 66.19 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL), 冰浴下将三氯氧磷 (7.25 g, 47.28 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。将反应液缓慢倒入饱和醋酸铵冰水溶液中淬灭反应, 用 NaOH (10 M) 溶液调 pH 值至 9 到 10 左右, 二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物溶解在甲醇 (100 mL) 中, 冰浴下硼氢化钠 (4.91 g, 129.68 mmol) 缓慢加入, 室温反应 2 小时。饱和食盐水淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 BB-59-3 (紫色油状物, 2.3 g, 80%)。LCMS m/z : 291 $[M+H]^+$ 。

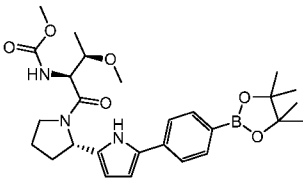
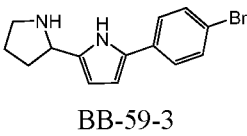
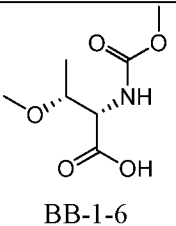
步骤 4: 化合物 BB-59-4 的合成

将化合物 BB-59-3 (500 mg, 1.72 mmol) 以及化合物 BB-2-6 (361 mg, 2.06 mmol) 和 HATU (783 mg, 2.06 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (444 mg, 3.44 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: PE:EA=1:1)分离纯化得到目标化合物 BB-59-4 (淡紫色固体, 620 mg, 产率 81%)。LCMS m/z : 448 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 BB-59-A 和 BB-59-B 的合成

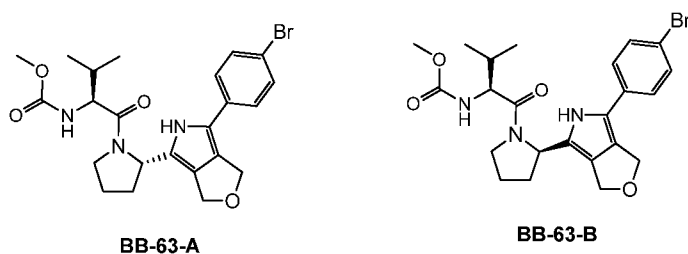
将化合物 BB-59-4 (620 mg, 1.38 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (527 mg, 2.07 mmol), 醋酸钾 (541 mg, 5.52 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (103 mg, 0.14 mmol) 置于 50 mL 三口烧瓶中, N_2 保护, 注入 1, 4-二氧六环 (20 mL), 将上述反应体系升温至 90 °C 反应过夜, 停止加热, 自然冷却。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 2 次, 将所得滤液蒸去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂: PE:EA=1:1)分离纯化得到目标化合物 BB-59-A (灰色固体, 190 mg, 产率 28%) 和 BB-59-B (灰色固体, 260 mg, 产率 38%)。LCMS m/z : 496 $[M+H]^+$ 。

参照 BB-59-A/B 中步骤 4~5 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成下表中化合物:

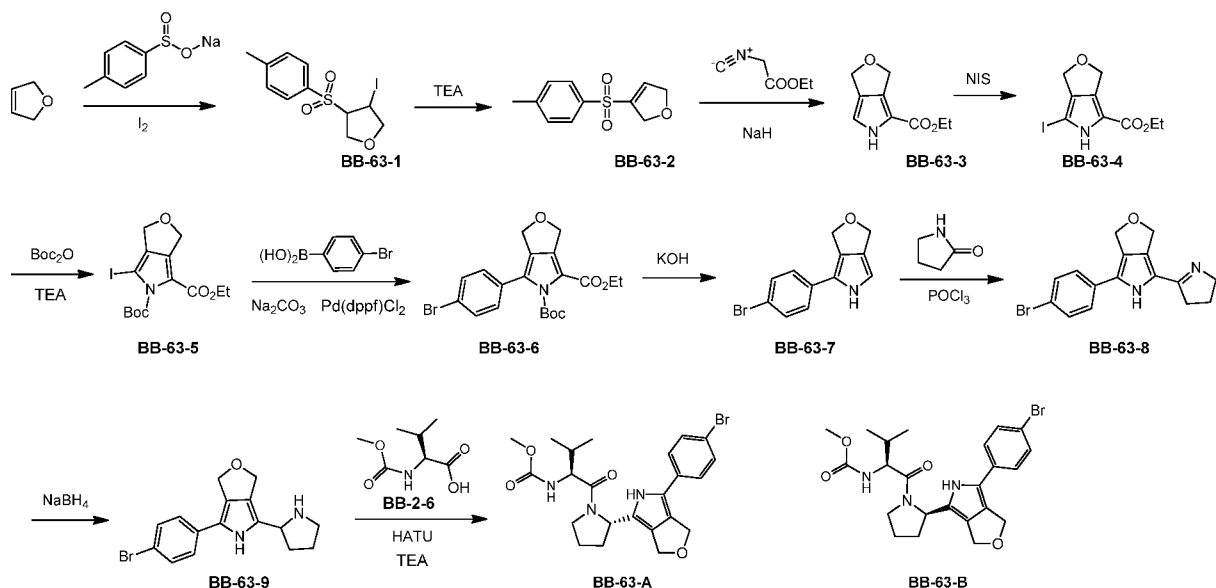
参考例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z	化合物
参考例 60		 BB-59-3	 BB-1-6	512.2 $[M+H]^+$	BB-60

参考例 61		BB-59-3		BB-24-1	538.3 [M+H] ⁺	BB-61
参考例 62		BB-59-3		BB-24-1	497.9 [M+H] ⁺	BB-62

参考例 63: 片段 BB-63-A 和 BB-63-B



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-63-1 的合成

将 2,5-二氢呋喃(7 g, 99.9 mmol)和 4-甲基苯亚磺酸钠(18.2 g, 1.1.9 mol)溶于 400 mL 的水和 400 mL 的二氯甲烷的混合溶剂中, 分批加入碘(25.9 g, 101.9 mol), 室温下搅拌过夜。加入 400 mL 的二氯甲烷, 萃取得到有机相, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL), 饱和的亚硫酸氢钠水溶液 (50 mL), 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到目标化合物 BB-63-1(油状物粗品, 35 g, 100%)。

步骤 2: 化合物 BB-63-2 的合成

将化合物 BB-63-1 (35 g, 99.9 mmol) 溶于乙腈 (500 mL), 加入三乙胺 (21 mL, 149.8 mol), 室温下

搅拌 2 小时。减压旋干溶剂，残留物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释，分别用 1M HCl (50 mL)，饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL)，食盐水 (50 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-63-2 (淡黄色固体, 15 g, 收率: 67%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89-7.82 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.77-4.69 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 BB-63-3 的合成

在冰浴条件下，将化合物 BB-63-2 (7 g, 31.2 mmol) 和异腈乙酸乙酯 (5.32 g, 46.8 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液缓慢滴加到 NaH (3.12 g, 78.1 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 悬浊液中，0℃ 下搅拌 1 小时，缓慢升至室温继续搅拌 2 小时。反应液用甲醇 (20 mL) 淬灭，减压除去溶剂，残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: EtOAc/PE=1/2)，得到目标化合物 BB-63-3 (灰色固体, 2 g, 收率: 35%)。LCMS *m/z*: 182.1 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 BB-63-4 的合成

将化合物 BB-63-3 (2 g, 11 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL)，加入 NIS (2.98 g, 13.3 mmol)，反应液室温搅拌下过夜。减压除去溶剂，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: EtOAc/PE=1/5)，得到目标化合物 BB-63-4 (淡黄色固体, 1.5 g, 收率: 44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.87 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.1 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.23 (q, J=6.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z*: 308.1 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 BB-63-5 的合成

将化合物 BB-63-4 (1.5 g, 4.88 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，依次加入 Boc₂O (1.28 g, 5.86 mmol)，三乙胺 (1.48 g, 14.7 mmol)，室温下搅拌 3 小时。减压旋干溶剂，残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: EtOAc/PE=1/6)，得到目标化合物 BB-63-5 (无色固体, 4 g, 收率: 70%)。LCMS *m/z*: 353.2 [M+H-55]⁺

步骤 6: 化合物 BB-63-6 的合成

将化合物 BB-63-5 (1.4 g, 3.44 mmol) 和对溴苯硼酸 (0.76 g, 3.78 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水=5/1 (100 mL)，依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g, 0.344 mmol) 和碳酸钠 (1.1 g, 10.3 mmol)，反应液在氮气保护下，100℃ 反应 4 小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，加水 (30 mL)，萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，残留物进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: EtOAc/PE=1/2)，得到目标化合物 BB-63-6 (白色固体 0.7 g, 收率: 46%)。LCMS *m/z*: 379.9 [M-56+H]⁺

步骤 7: 化合物 BB-63-7 的合成

将 KOH (1.3 g, 22.9 mmol) 溶于乙二醇 (50 mL)，加热回流 1 小时，再加入化合物 BB-63-6 (2 g, 4.58 mmol)，继续加热回流 1 小时。冷却至室温后倒入冰水 (100 mL) 中，用二氯甲烷 (2×50 mL) 萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-63-7 (褐色固体, 0.5 g, 收率 41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (br, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 2H), 9.48 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)。LCMS *m/z*: 263.9 [M+H]⁺

步骤 8: 化合物 BB-63-8 的合成

在冰浴条件下，将三氯氧磷 (1.74 g, 11.4 mmol) 逐滴加入化合物 BB-63-7 (0.5 g, 1.89 mmol) 和 2-吡咯烷酮 (0.81 g, 9.47 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 的溶液中，室温反应 2 小时。反应结束后倒入饱和的醋酸钠溶液 (50 mL) 中，在 0℃ 下，用 10M 的 KOH 水溶液调至水相的 pH 为 11，用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标化合物 BB-63-8 (褐色固体, 0.3 g, 收率: 48%)。

LCMS m/z : 333.0 $[M+H]^+$

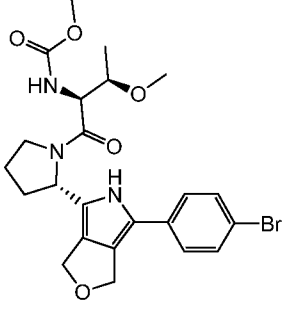
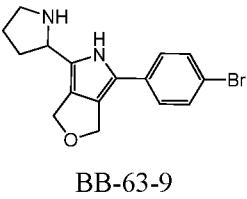
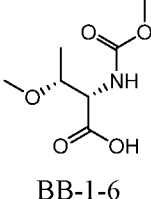
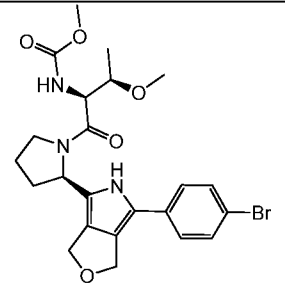
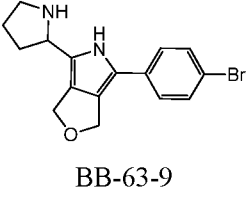
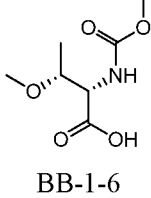
步骤 9: 化合物 BB-63-9 的合成

将化合物BB-63-8 (0.3 g, 0.91mmol)溶于二氯甲烷/MeOH(1:1, 20 mL), 加入NaBH₄(0.34 g, 9.06 mmol), 反应液加热回流过夜。反应液用水 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷(2×50 mL)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到目标化合物BB-63-9(褐色固体, 0.1 g, 收率:33%)。LCMS m/z : 335.0 $[M+H]^+$

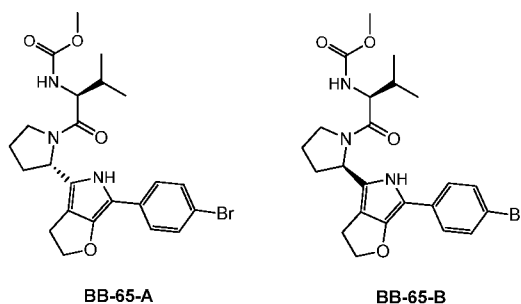
步骤 10: 化合物 BB-63-A 和 BB-63-B 的合成

将化合物BB-63-9 (100 mg, 0.3 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL), 依次加入化合物BB-2-6 (63 mg, 0.36 mmol), HATU(0.17 g, 0.45 mmol)和三乙胺(91 mg, 0.9 mmol), 室温下搅拌2小时。加入水 (20 mL), 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离(淋洗剂: EtOAc/PE=1/3)得到目标化合物BB-63-A (淡黄色固体, 50 mg, 收率:34%)和目标化合物BB-63-B (淡黄色固体, 50 mg, 收率:34%)。LCMS m/z : 490.1 $[M+H]^+$

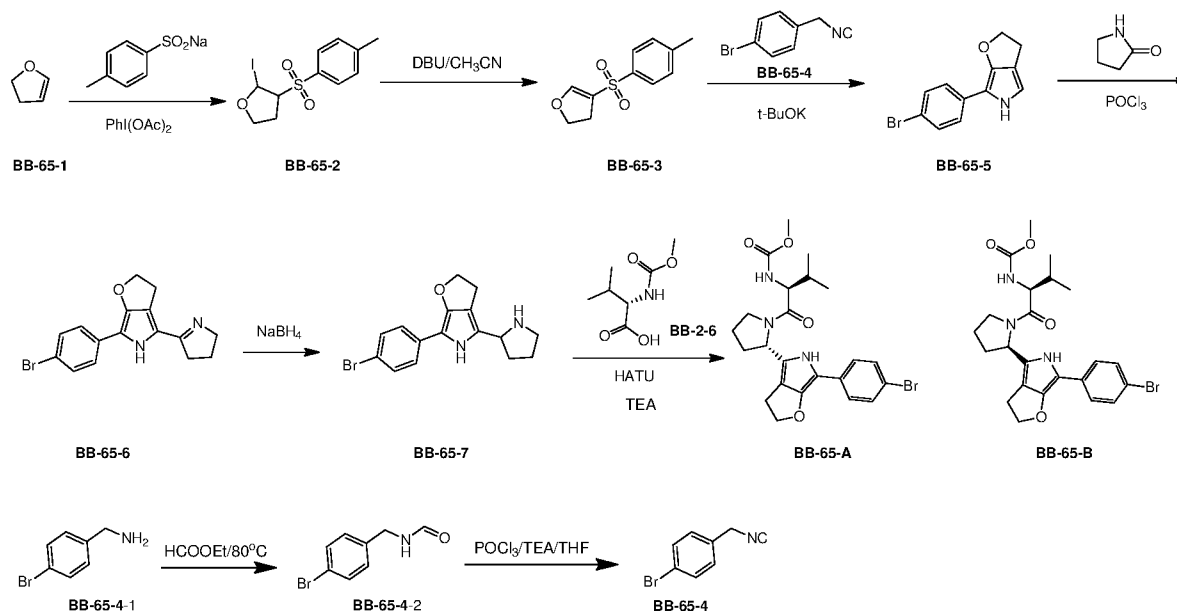
参照 BB-63-A/B 中步骤 10 的合成方法, 合成下表中化合物:

参考例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z	化合物
参考例 64A				508.2 $[M+H]^+$	BB-64-A
参考例 64B				508.2 $[M+H]^+$	BB-64-B

参考例 65: 片段 BB-65-A 和 BB-65-B



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-65-2 的合成

将化合物 BB-65-1 (1 g, 14.27 mmol), 4-甲基苯亚磺酸钠(10.17 g, 57.07 mmol), KI (2.37 g, 14.27 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 再加入醋酸碘苯 (6.89 g, 21.40 mmol), 室温搅拌 1h。反应液用饱和的硫代硫酸钠 (100 mL) 淬灭, 再加入饱和的碳酸钠溶液(100 mL), 用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 得到目标化合物 BB-65-2 (3g, 60%)。

步骤 2: 化合物 BB-65-3 的合成

将化合物 BB-65-2 (3 g, 8.52 mmol) 溶于乙腈 (40 mL), 加入 DBU (6.07 g, 34.08 mmol), 室温搅拌 1h, 反应液依次用 1 M HCl (50 mL), NaHCO_3 (20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗一下, 减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离(淋洗剂: 40%EtOAc/PE)得到目标化合物 BB-65-3 (700 mg, 37%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77-7.75 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.33-7.31 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.19-7.18 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)

步骤 3: 化合物 BB-65-5 的合成

将化合物 BB-65-4-1 (250.0 g, 255.0 mmol) 溶于 1.5 L 甲酸乙酯, 将该反应液加热回流过夜, 减压除去溶剂, 得到粗产物 BB-65-4-2(白色固体, 287.0 g), 无需进一步分离, 直接进行下一步反应。在冰浴下将三氯氧磷 (226.1 g, 1.5 mol) 慢慢滴加到化合物 BB-65-4-2 (287.0 g, 1.3 mmol) 和三乙胺 (526.2 g, 5.2 mol) 的四氢呋喃 (1.5 L) 溶液中, 待三氯氧磷滴加完后撤去冰浴, 在室温下搅拌至反应完成。反应液慢慢倒入剧烈搅拌的冰水中, 用二氯甲烷 (1.0 L×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得粗产物 BB-65-4(白色固体, 254.8 g), 无需进一步分离, 直接进行下一步反应。将化合物 BB-65-3 ((1 g, 5.35 mmol)和 BB-65-4 (1.57 g, 8.03 mmol)溶于 THF (20 mL), 在 0°C 下滴加 $t\text{-BuOK}$ 溶液(1M in THF, 16 mL, 16.00 mmol), 再在室温下搅拌 2h。反应液用水淬灭, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂: 20%EtOAc/PE) 得到目标化合物 BB-65-5 (360 mg, 25%)。LCMS m/z : 265.9[M+H] $^+$ 。

步骤 4: 化合物 BB-65-6 的合成

在冰浴条件下, 将三氯氧磷(836 mg, 5.45 mmol)逐滴加入化合物BB-65-5 (360 mg, 1.36 mmol)和2-吡

咯烷酮(580 mg, 6.82 mmol)的1,2-二氯乙烷(30 mL)的溶液中, 然后室温下反应2h。反应液倒入饱和的醋酸钠溶液中, 然后在0 °C下, 用10M的KOH水溶液调至水相的pH为11, 用二氯甲烷(2×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂得到目标化合物BB-65-6 (250 mg, 55%)。LCMS m/z : 331.0[M+H]⁺。

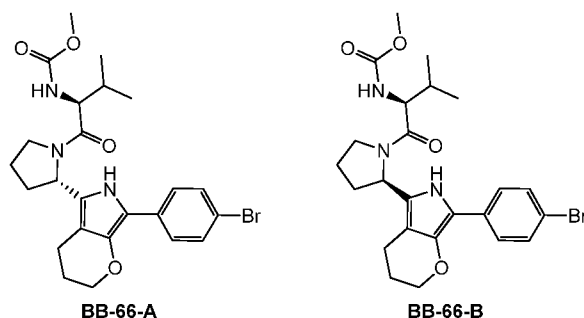
步骤 5: 化合物 BB-65-7 的合成

将化合物BB-65-6 (250 mg, 0.755 mmol)溶于二氯甲烷/MeOH=1:1(20 mL), 加入NaBH₄(286 mg, 7.55 mmol), 反应液加热回流1h。反应液用水淬灭, 用二氯甲烷(2×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂得到目标化合物BB-65-7 (250 mg, 100%)。

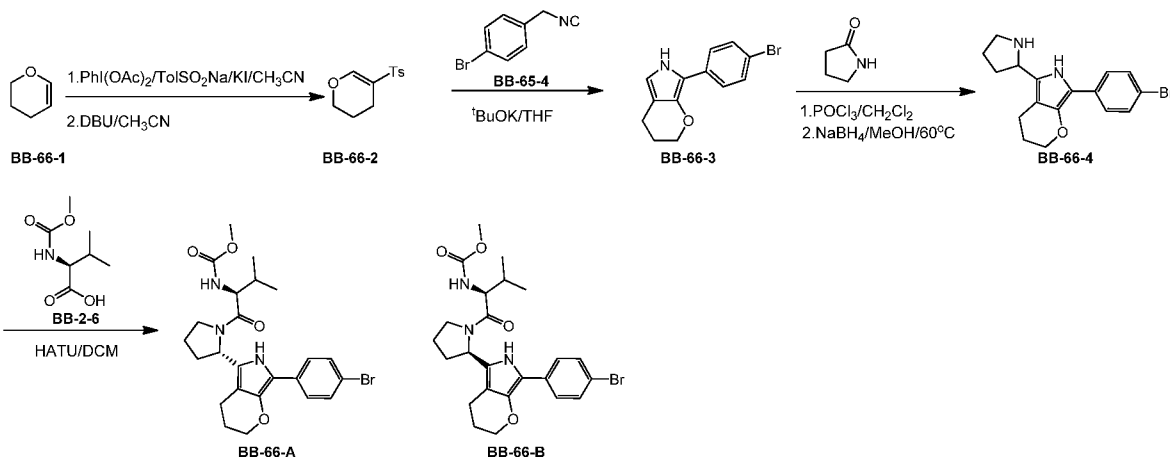
步骤 6: 化合物 BB-65-A 和 BB-65-B 的合成

将化合物BB-65-7 (250 mg, 0.750 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL), 依次加入化合物BB-2-6 (145 mg, 0.825 mmol), HATU (342 mg, 0.900 mmol)和三乙胺 (228 mg, 2.25 mmol), 室温下搅拌1h。加入水, 用二氯甲烷(3×30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂浓缩液进行硅胶柱层析分离 (淋洗剂:60%EtOAc/PE) 得到目标化合物BB-65-A (90 mg, 24%)和BB-65-B (90 mg, 24%)。LCMS m/z : 492.0[M+H]⁺。

参考例 66: 片段 BB-66-A 和 BB-66-B



合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-66-2 的合成

在室温下, 将醋酸碘苯 (4.8 g, 15.0 mmol) 慢慢加入到含有对甲苯亚磺酸钠 (7.1 g, 40.0mmol) 和碘化钾 (1.6 g, 10.0mmol) 的乙腈 (40 mL) 悬浊液中, 加料完成后在室温下继续剧烈搅拌1个小时。然后加入亚硫酸钠饱和溶液 (100 mL) 淬灭反应并用饱和碳酸氢钠溶液中和至弱碱性 (pH=8~9), 继续搅拌半个小时, 用乙酸乙酯萃取 (500 mL×3), 合并有机相用水 (100 mL) 及饱和食盐水 (100 mL) 洗

涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得到粗产物。将所得粗产物溶于40 mL乙腈中, 加入DBU (6.7 g, 38.0 mmol) 得到棕黑色溶液, 在此温度下搅拌2小时后过滤, 滤液用1M的盐酸溶液 (50 mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 以及饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (展开剂: PE/EtOAc=10/1, 淋洗剂: PE/EtOAc=10/1) 得到目标化合物BB-66-2 (白色固体, 700.0 mg, 收率: 30.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.72 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.0Hz), 4.05 (t, 2H, J=12.0), 2.41 (s, 3H), 2.15 (t, 2H, J=12.0), 1.67-1.60 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 BB-66-3 的合成

在冰浴下将叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1M, 12.6 mL, 12.6 mmol) 慢慢滴加到化合物BB-65-4 (1.0 g, 4.2 mmol) 和化合物BB-66-2 (1.2 g, 6.3 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 待叔丁醇钾溶液滴加完后撤去冰浴, 在室温下搅拌至反应完成。反应液加水 (10 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析分离 (展开剂: PE/EtOAc=1/1, 淋洗剂: PE/EtOAc=1/1) 得到目标化合物BB-66-3 (灰白色固体, 200.0 mg, 收率: 28.6%)。LCMS m/z : 278.0 [M+H]⁺。

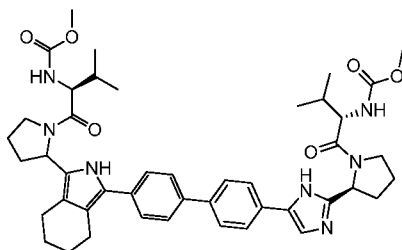
步骤 3: 化合物 BB-66-4 的合成

在冰浴下将三氯氧磷 (643.8 mg, 4.2 mmol) 慢慢滴加到化合物BB-66-3 (200.0 mg, 0.7 mmol) 和化合物2-吡咯烷酮 (306.0 mg, 3.5 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 待三氯氧磷滴加完后撤去冰浴, 在室温下搅拌至反应完成。反应液慢慢倒入剧烈搅拌的10 mL醋酸钠水溶液, 用2N的氢氧化钠水溶液中和至pH $\approx$ 9。用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得到粗产物。将所得粗产物溶于10 mL甲醇中, 在冰浴下将硼氢化钠慢慢加入到该溶液中, 然后将该反应液加热至回流过夜。加入水淬灭反应后用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得粗产物BB-66-4 (白色固体, 200.0 mg, 收率: 80.6%)。

步骤 4: 化合物 BB-66-A 和 BB-66-B 的合成

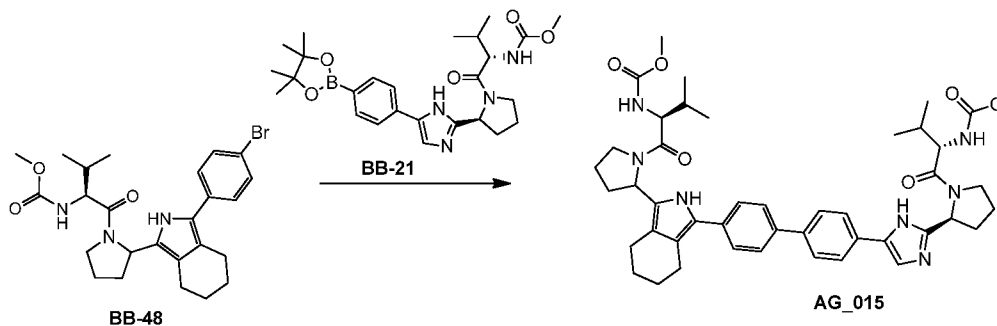
将化合物 BB-66-4 (200.0 mg, 0.5 mmol), 化合物 BB-2-6 (111.0 mg, 0.6 mmol) 和 HATU (228.0 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 在室温下缓慢滴加三乙胺 (101.2 mg, 8.4 mmol) 后, 在室温下继续搅拌过夜, 加入 20 mL 水后, 用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经硅胶薄层析分离 (展开剂: 二氯甲烷/MeOH=10/1) 得到目标化合物 BB-66-A (紫色固体, 20.0 mg, 收率: 12.0%) 和化合物 BB-66-B (紫色固体, 15.0mg)。LCMS m/z : 506.0 [M+H]⁺。

实施例 1: AG_015



AG_015

合成路线:

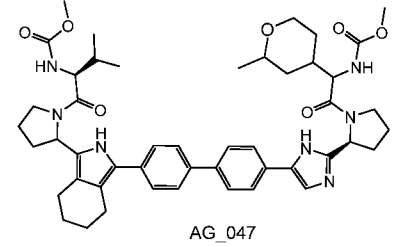
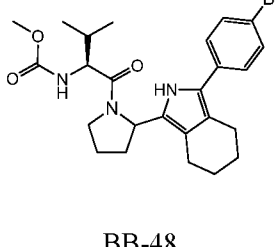
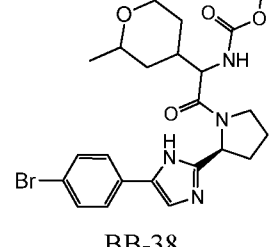
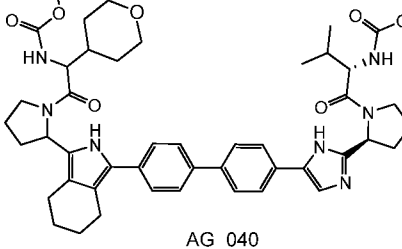
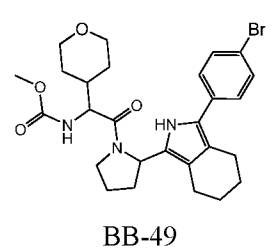
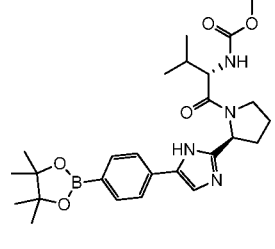
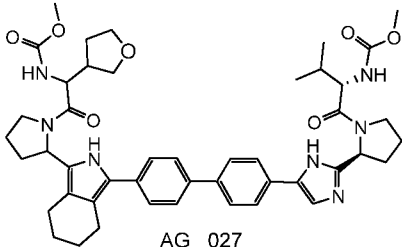
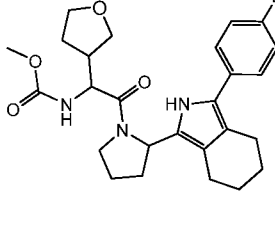
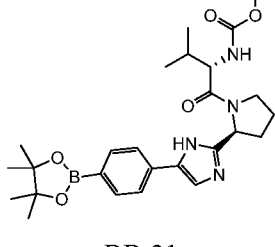
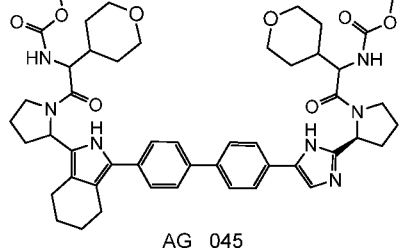
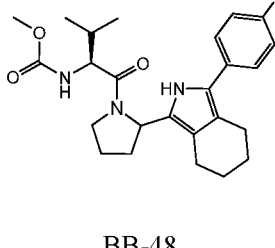
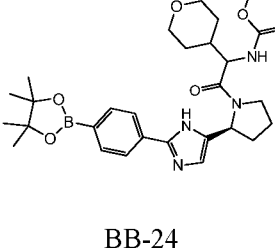
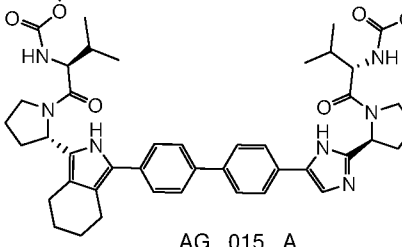
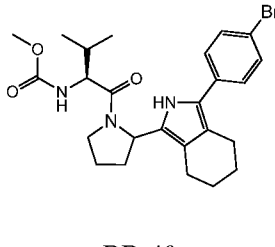
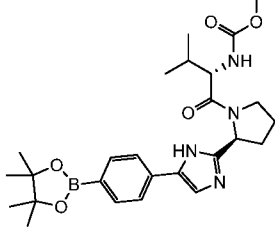
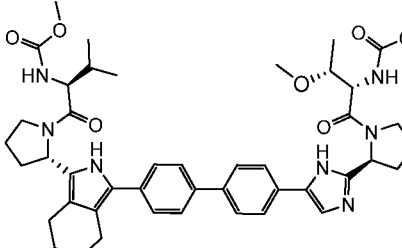
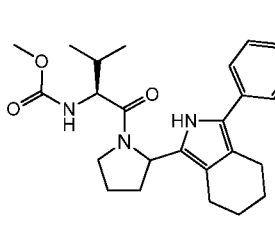
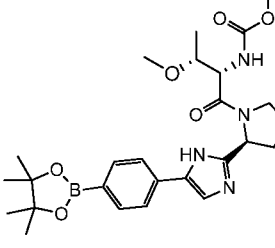


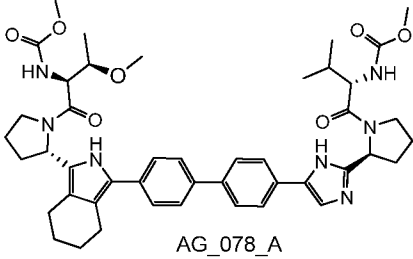
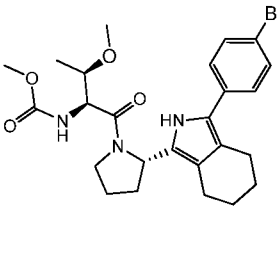
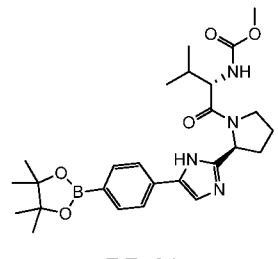
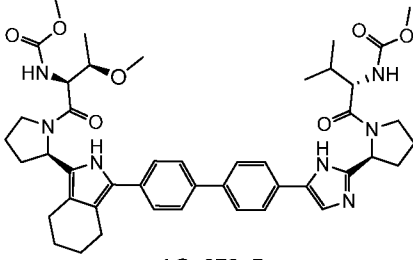
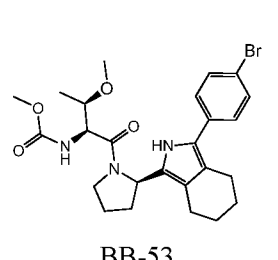
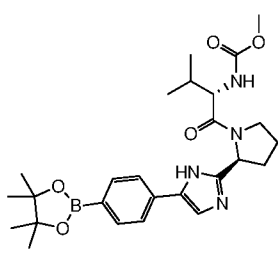
步骤 1: 化合物 AG_015 的合成

将化合物 BB-48 (20 mg, 39.8 μmol) 和化合物 BB-21 (47 mg, 0.11 μmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1 (6 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, 3.98 μmol) 和碳酸钠 (12 mg, 119 μmol), 反应液在氮气保护下, 100 °C 反应 4 小时。加水(10 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经制备色谱分离得到目标化合物 AG_015 (白色粉末, 5 mg, 收率: 15%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.76(br, 1H), 9.46(br, 1H), 9.08(br, 1H), 7.80-7.33 (m, 9H), 5.51-5.23 (m, 3H), 4.62-4.26(m, 1 H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.86-3.61 (m, 7H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.06-1.99(m, 6 H), 1.81-1.69(m, 7H), 0.90-0.43 (m, 12H)。LCMS m/z : 792.6[M+H]⁺。

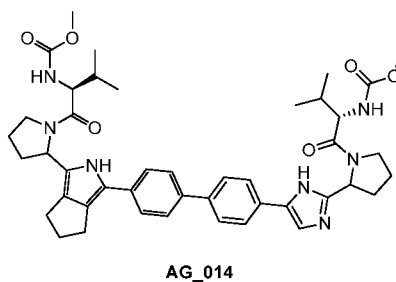
参照 AG_015 中步骤 1 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成下表中化合物:

实 施 例	结构	片段 1	片段 2	MS m/z
2	 AG_046	 BB-48	 BB-23	820.3 [M+H] ⁺

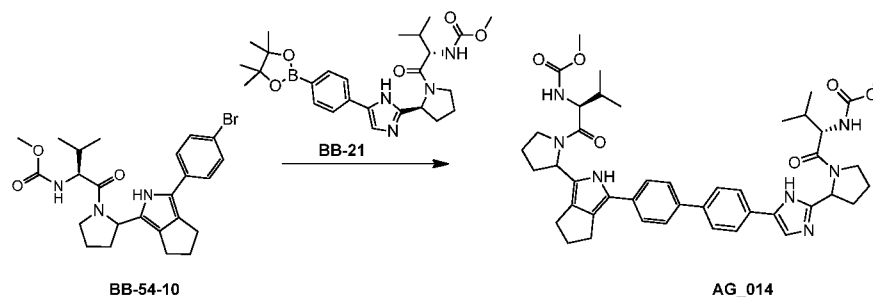
3	 AG_047	 BB-48	 BB-38	848.3 [M+H] +
4	 AG_040	 BB-49	 BB-21	834.5 [M+H] +
5	 AG_027	 BB-50	 BB-21	820.5 [M+H] +
6	 AG_045	 BB-48	 BB-24	877.3 [M+H] +
7	 AG_015_A	 BB-48	 BB-21	792.2 [M+H] +
8	 AG_067	 BB-48	 BB-25	808.2 [M+H] +

9	 AG_078_A	 BB-52	 BB-21	808.3 [M+H] +
10	 AG_078_B	 BB-53	 BB-21	808.3 [M+H] +

实施例 11: AG_014



合成路线:

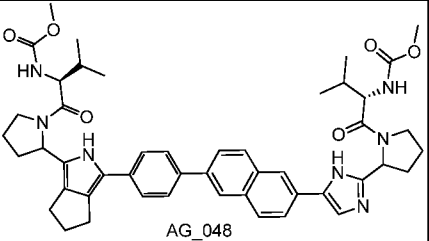
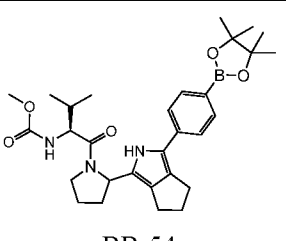
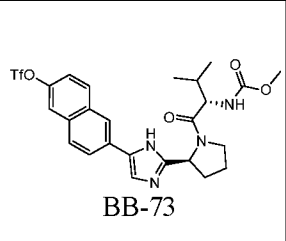
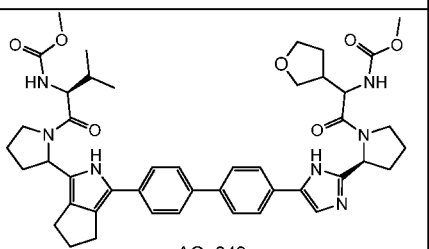
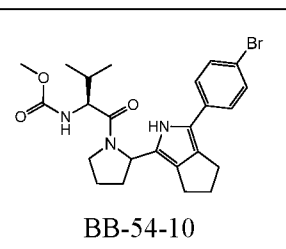
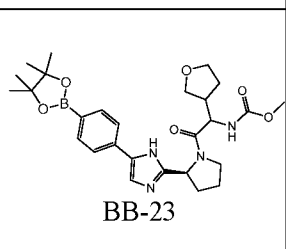
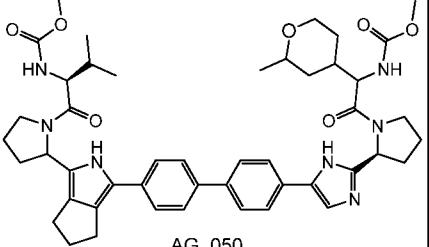
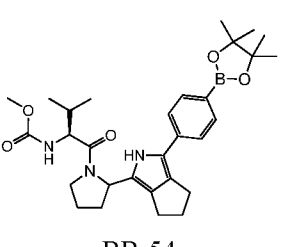
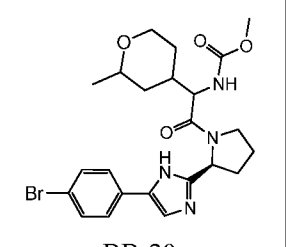
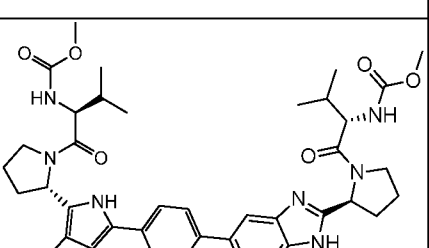
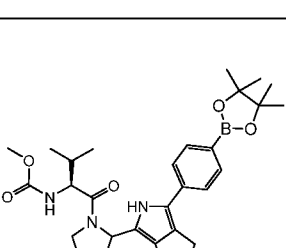
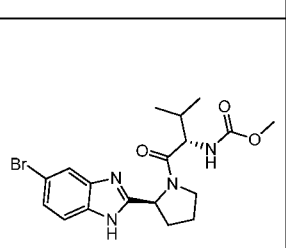
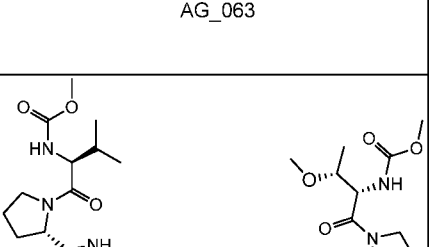
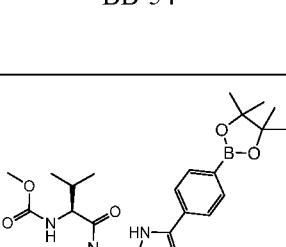
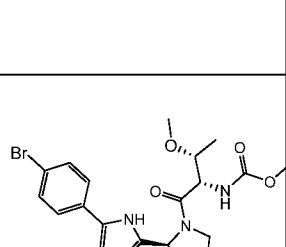
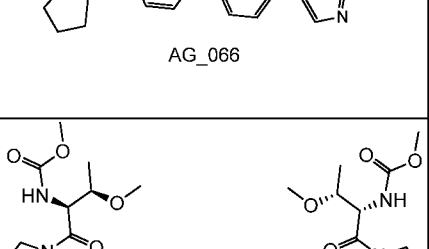
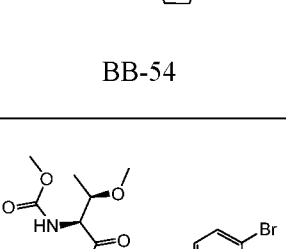
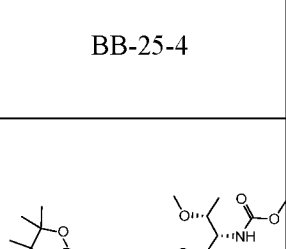


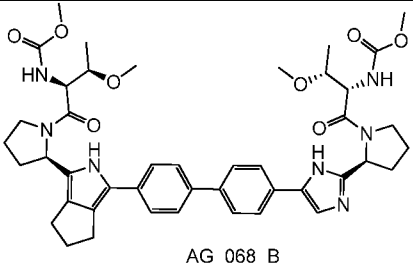
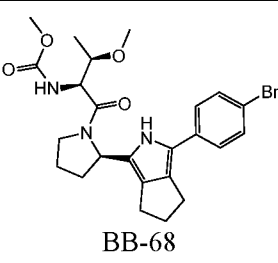
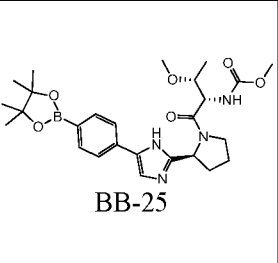
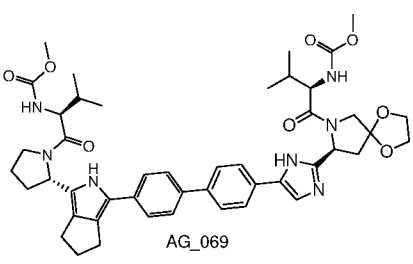
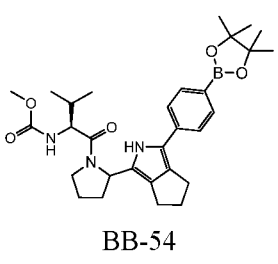
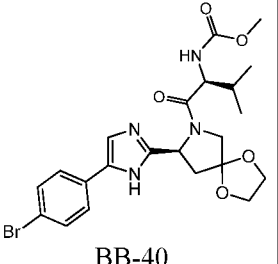
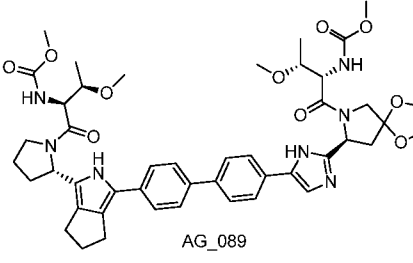
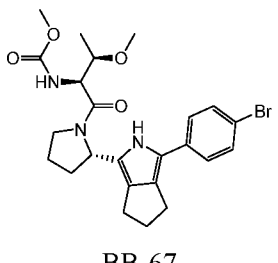
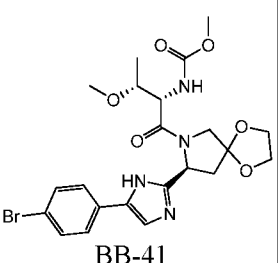
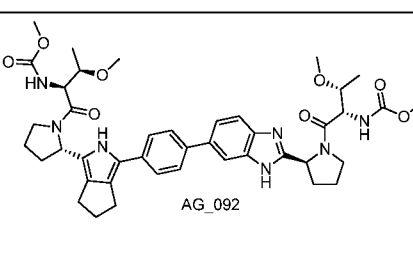
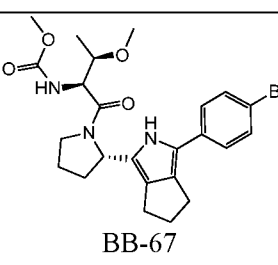
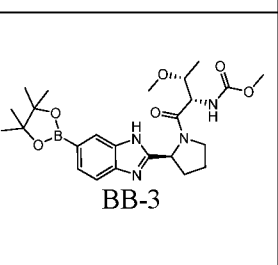
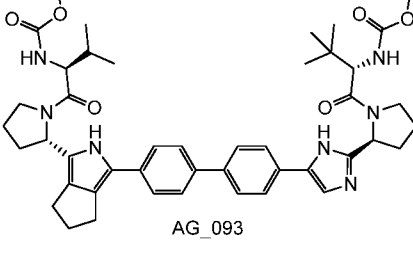
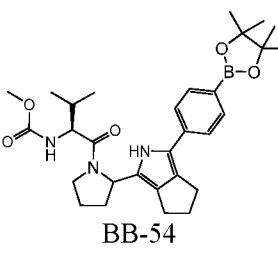
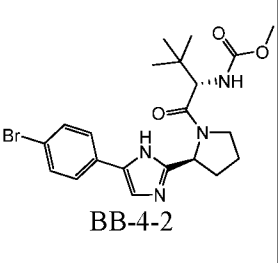
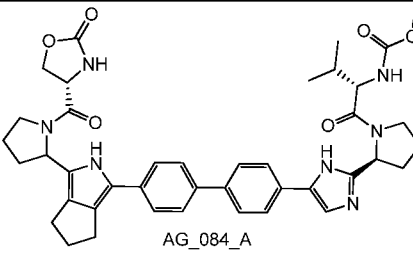
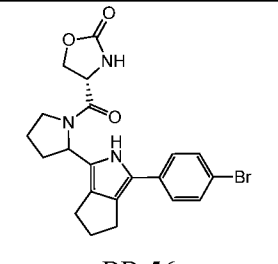
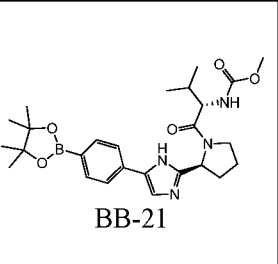
步骤 1: 化合物 AG_014 的合成

将化合物 BB-54-10 (55 mg, 0.113 mmol) 和化合物 BB-21 (47 mg, 0.113 mmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1 (6mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.007 mmol) 和碳酸钠 (36 mg, 0.338 mmol), 反应液在氮气保护下, 100°C 反应 4h。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 浓缩液进行制备分离得到目标化合物 AG_014 (30 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88-7.63 (m, 7H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 7H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.24-2.01 (m, 6H), 0.99-0.88 (m, 12H)。LCMS: m/z, 778.5 [M+H]⁺。

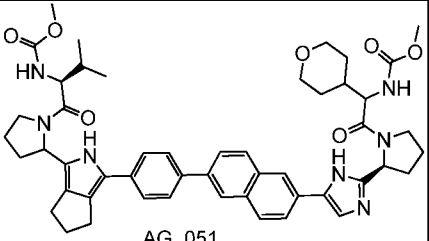
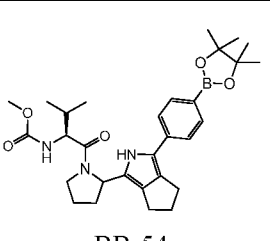
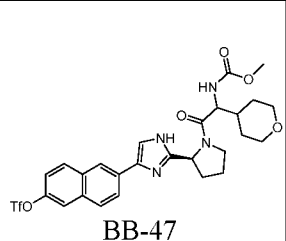
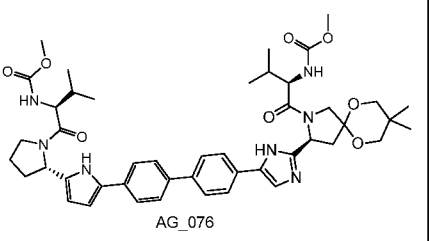
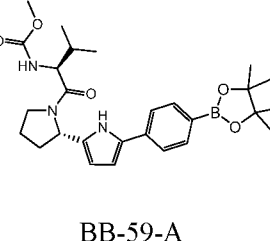
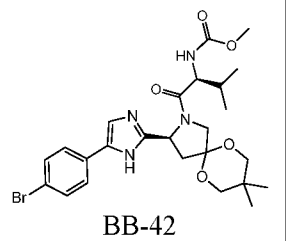
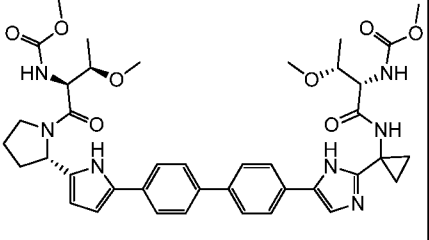
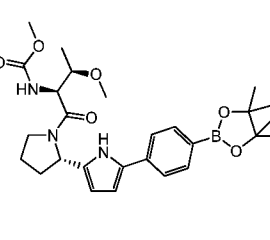
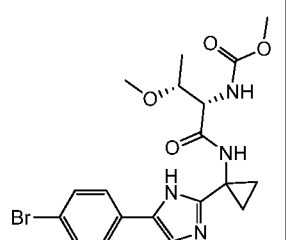
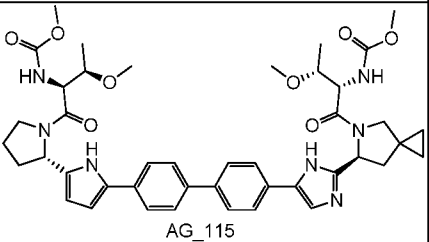
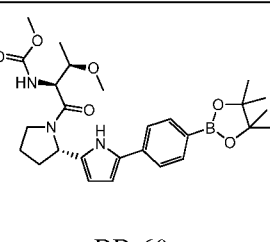
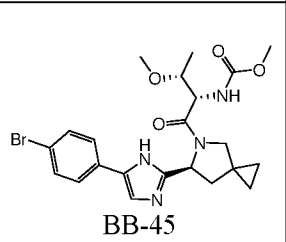
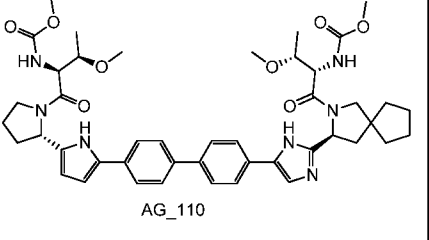
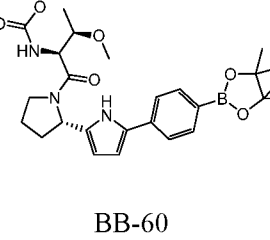
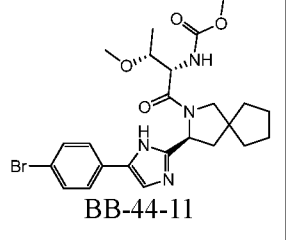
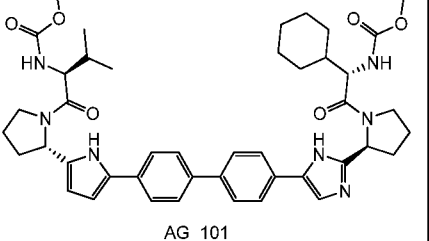
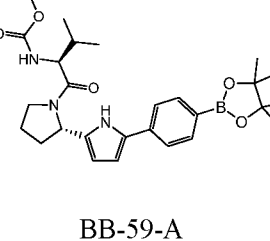
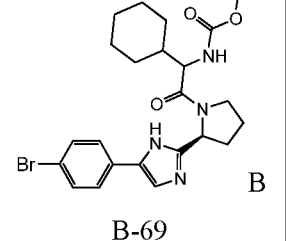
参照 AG_014 中步骤 1 的合成方法以及 HPLC 分离，合成下表中化合物:

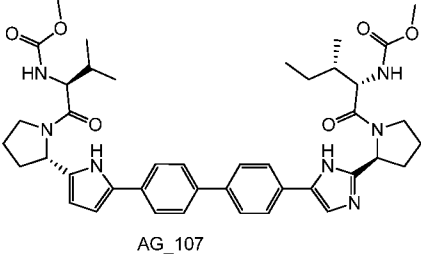
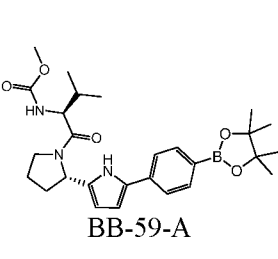
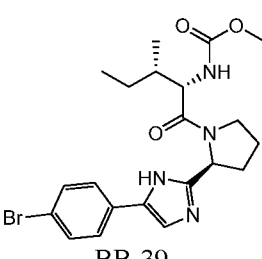
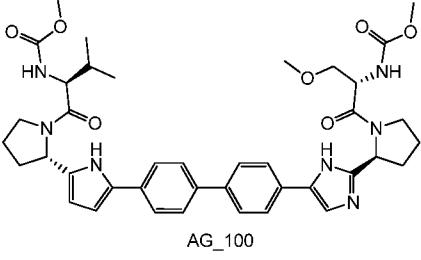
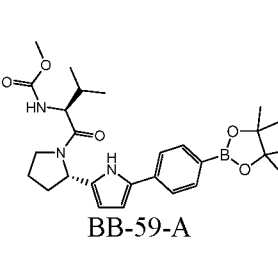
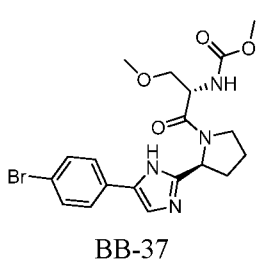
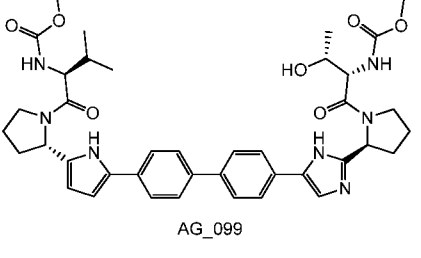
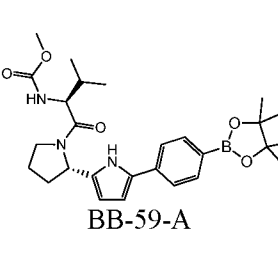
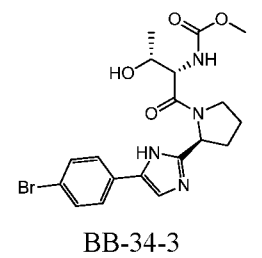
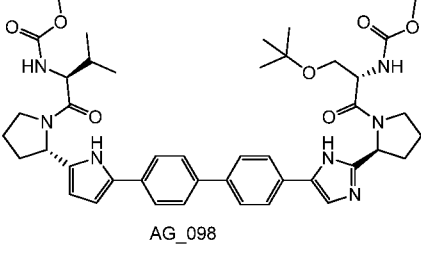
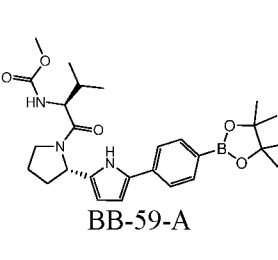
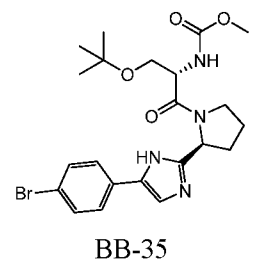
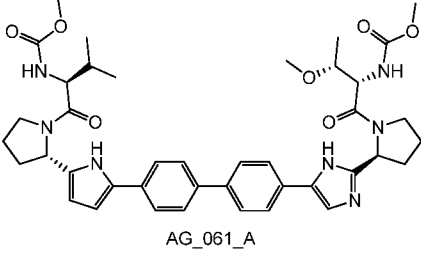
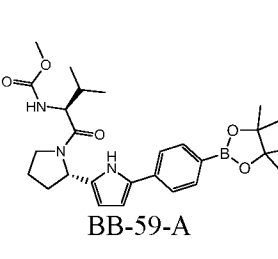
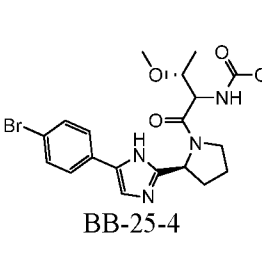
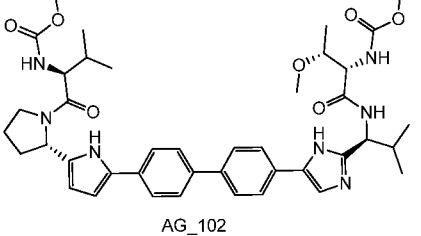
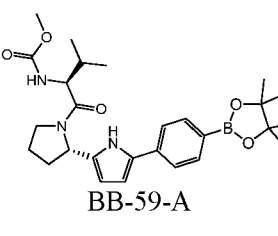
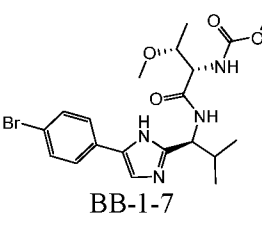
实施例	结构	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>
12	 AG_025_A	 BB-55	 BB-21	806.3 [M+H] ⁺
13	 AG_025_B	 BB-55	 BB-21	806.5 [M+H] ⁺
14	 AG_025_C	 BB-55	 BB-21	806.5 [M+H] ⁺
15	 AG_014_A	 BB-54-10	 BB-21	778.5 [M+H] ⁺
16	 AG_026_A	 BB-54-10	 BB-54	817.4 [M+H] ⁺

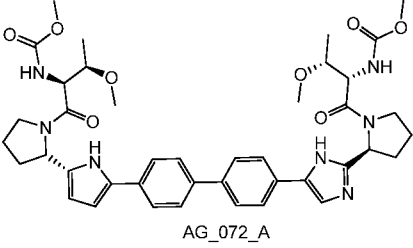
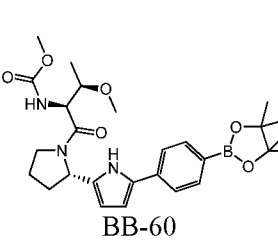
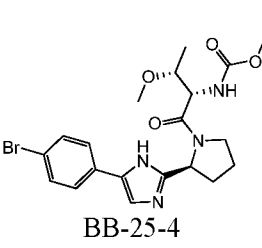
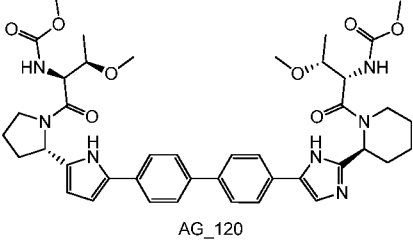
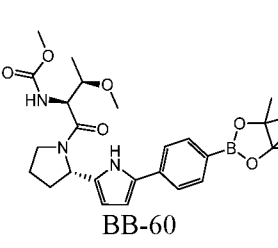
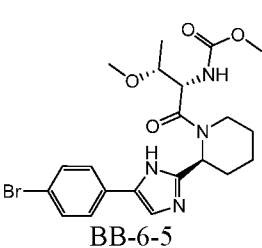
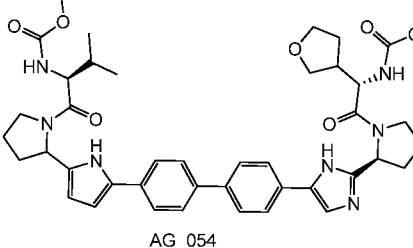
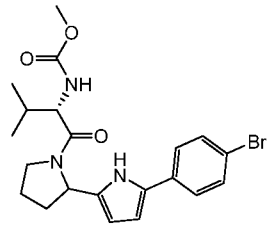
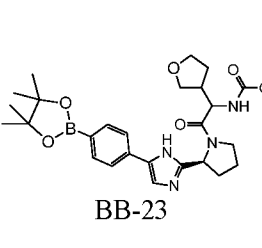
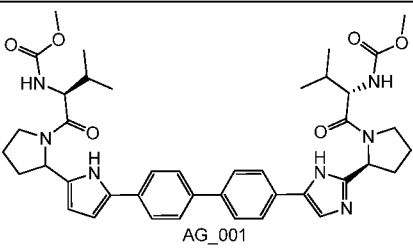
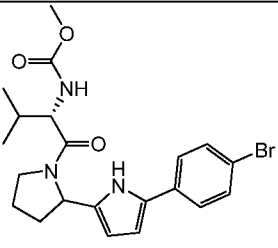
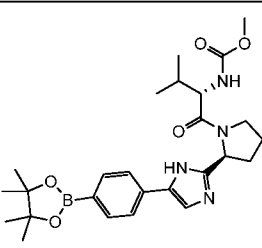
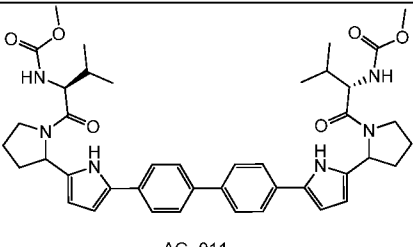
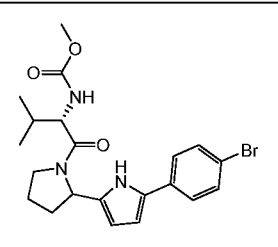
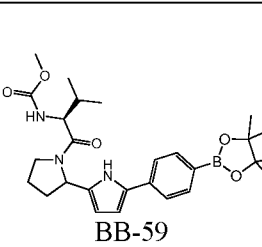
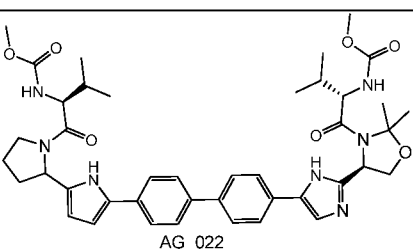
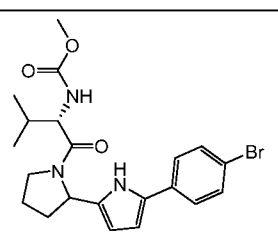
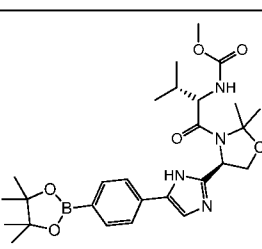
17	 AG_048	 BB-54	 BB-73	828.3 [M+H] ⁺
18	 AG_049	 BB-54-10	 BB-23	806.5 [M+H] ⁺
19	 AG_050	 BB-54	 BB-38	834.4 [M+H] ⁺
20	 AG_063	 BB-54	 BB-2	752.4 [M+H] ⁺
21	 AG_066	 BB-54	 BB-25-4	794.4 [M+H] ⁺
22	 AG_068_A	 BB-67	 BB-25	810.3 [M+H] ⁺ 405.7 [1/2M+H] ⁺

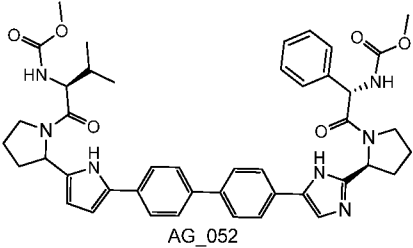
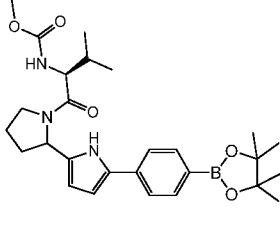
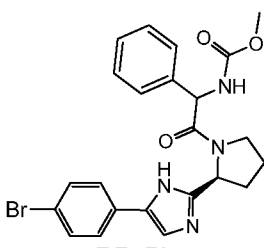
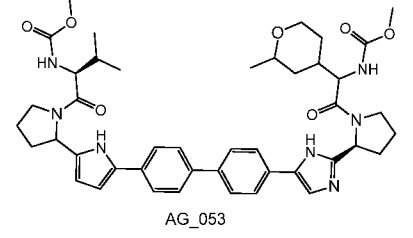
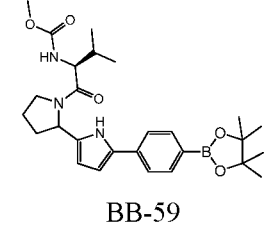
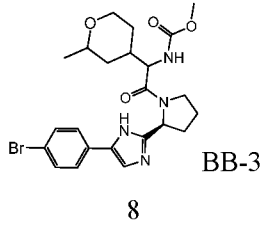
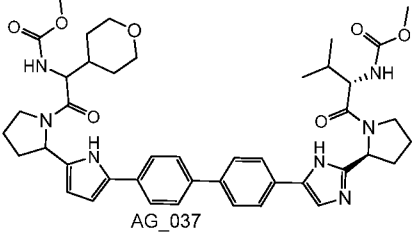
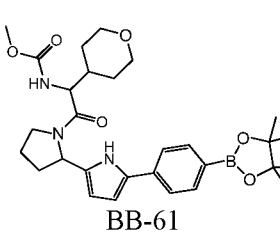
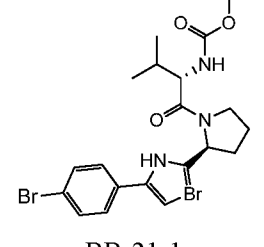
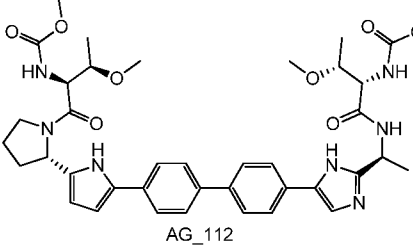
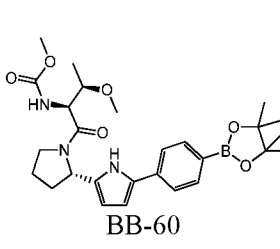
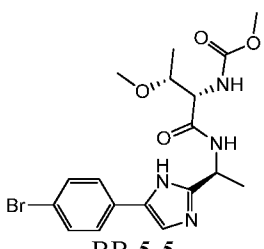
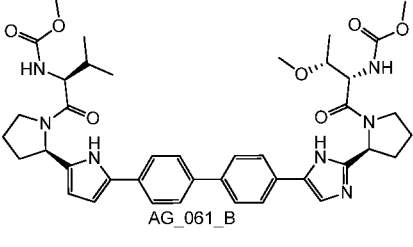
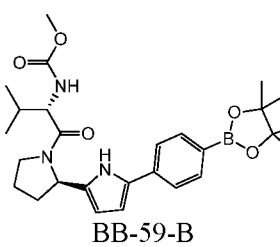
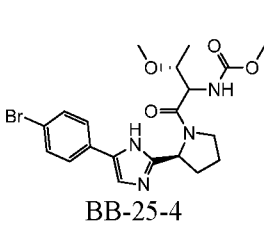
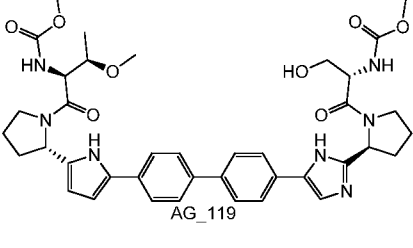
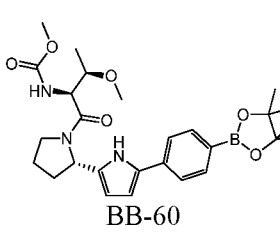
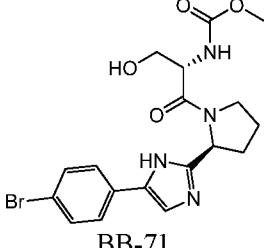
23	 AG_068_B	 BB-68	 BB-25 810.4 [M+H]⁺ 405.7 [1/2M+H]⁺
24	 AG_069	 BB-54	 BB-40 836.3[M+H]⁺ 418.7 [1/2M+H]⁺
25	 AG_089	 BB-67	 BB-41 868.4 [M+H]⁺ 434.7 [1/2M+H]⁺
26	 AG_092	 BB-67	 BB-3 784.3 [M+H]⁺ 392.7 [1/2M+H]⁺
27	 AG_093	 BB-54	 BB-4-2 792.3[M+H]⁺ 398.7 [1/2M+H]⁺
28	 AG_084_A	 BB-56	 BB-21 734.3 [M+H]⁺

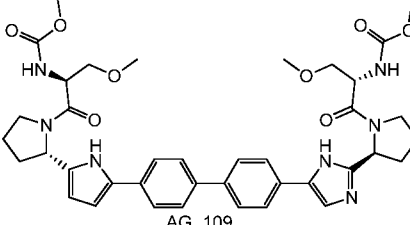
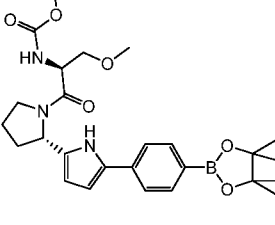
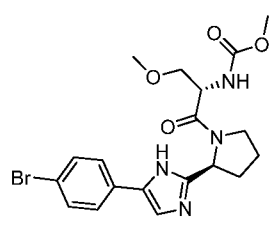
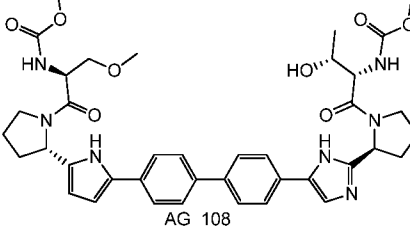
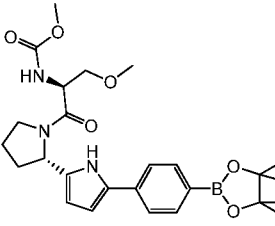
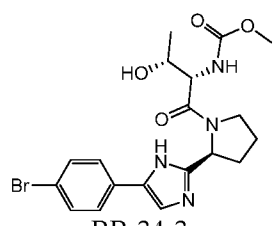
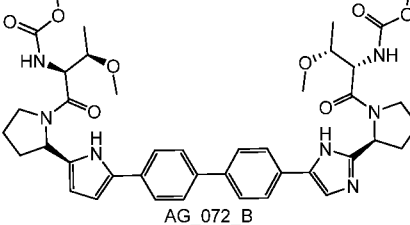
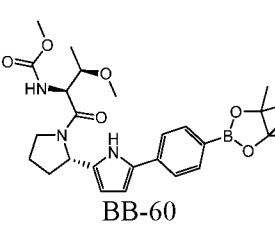
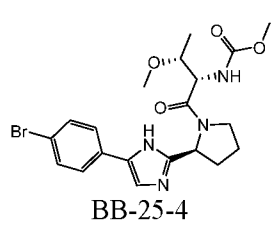
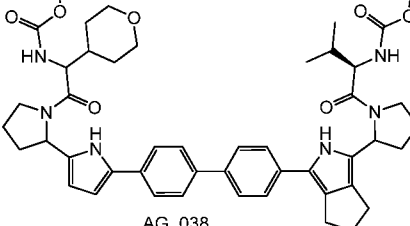
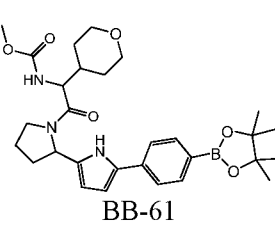
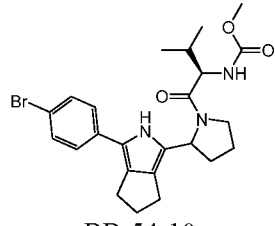
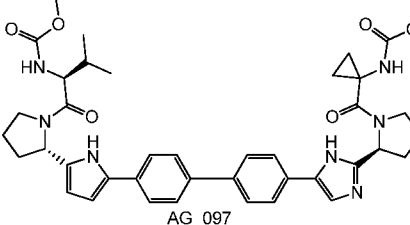
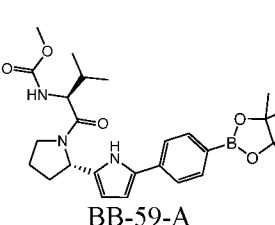
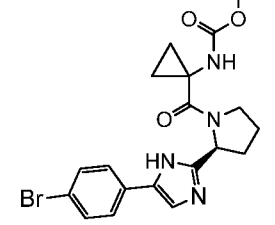
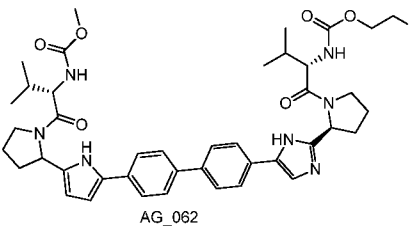
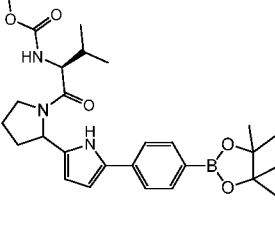
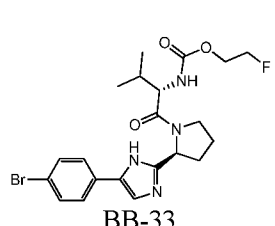
29	 AG_091	 BB-54	 BB-37	780.3 [M+H] ⁺
30	 AG_090	 BB-54-10	 BB-34	780.4 [M+H] ⁺
31	 AG_086	 BB-54	 BB-36	776 [M+H] ⁺
32	 AG_036	 BB-57	 BB-21	820 [M+H] ⁺
33	 AG_042	 BB-57	 BB-24	862 [M+H] ⁺
34	 AG_035	 BB-54	 B-24-2	719.4 [M+H] ⁺

35	 AG_051	 BB-54	 BB-47	870.4 [M+H] ⁺
36	 AG_076	 BB-59-A	 BB-42	838.4 [M+H] ⁺ 419.7[1/ 2M+H] ⁺
37	 AG_106	 BB-60	 BB-46-5	756.3 [M+H] ⁺ 378.8 [1/2M+ H] ⁺
38	 AG_115	 BB-60	 BB-45	796.3 [M+H] ⁺
39	 AG_110	 BB-60	 BB-44-11	824.4[M +H] ⁺
40	 AG_101	 BB-59-A	 B-69	778.3 [M+H] ⁺

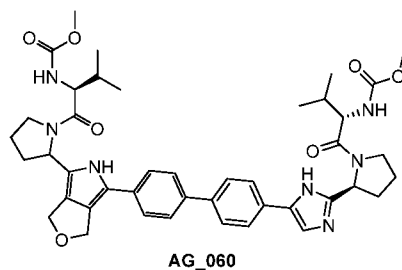
41	 AG_107	 BB-59-A	 BB-39	752.4 [M+H] ⁺
42	 AG_100	 BB-59-A	 BB-37	740.2 [M+H] ⁺
43	 AG_099	 BB-59-A	 BB-34-3	740.3 [M+H] ⁺
44	 AG_098	 BB-59-A	 BB-35	782.2 [M+H] ⁺
45	 AG_061_A	 BB-59-A	 BB-25-4	754.2[M +H] ⁺
46	 AG_102	 BB-59-A	 BB-1-7	756 [M+H] ⁺

47	 AG_072_A	 BB-60	 BB-25-4	770 [M+H] ⁺
48	 AG_120	 BB-60	 BB-6-5	784 [M+H] ⁺
49	 AG_054	 BB-59-4	 BB-23	766 [M+H] ⁺
50	 AG_001	 BB-59-4	 BB-21	738 [M+H] ⁺
51	 AG_011	 BB-59-4	 BB-59	737 [M+H] ⁺
52	 AG_022	 BB-59-4	 BB-27	768 [M+H] ⁺

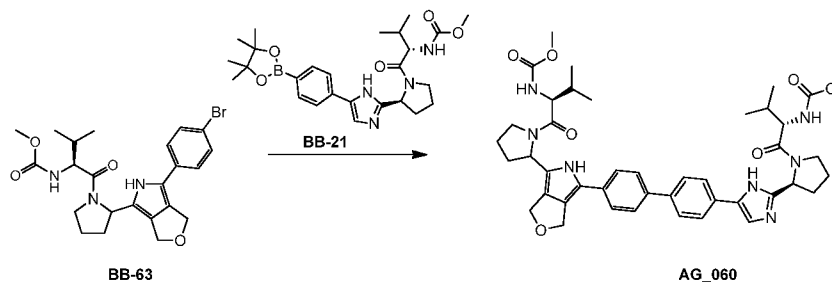
53	 AG_052	 BB-59	 BB-70	772 [M+H] ⁺
54	 AG_053	 BB-59	 BB-3 8	794 [M+H] ⁺
55	 AG_037	 BB-61	 BB-21-1	780 [M+H] ⁺
56	 AG_112	 BB-60	 BB-5-5	744 [M+H] ⁺
57	 AG_061_B	 BB-59-B	 BB-25-4	754 [M+H] ⁺
58	 AG_119	 BB-60	 BB-71	742 [M+H] ⁺

59	 AG_109	 BB-62	 BB-37	742 [M+H] ⁺
60	 AG_108	 BB-62	 BB-34-3	742 [M+H] ⁺
61	 AG_072_B	 BB-60	 BB-25-4	770 [M+H] ⁺
62	 AG_038	 BB-61	 BB-54-10	819 [M+H] ⁺
63	 AG_097	 BB-59-A	 BB-72	722 [M+H] ⁺
64	 AG_062	 BB-59	 BB-33	770.2 [M+H] ⁺

实施例65: AG_060



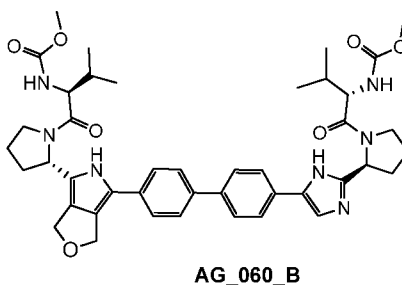
合成路线:



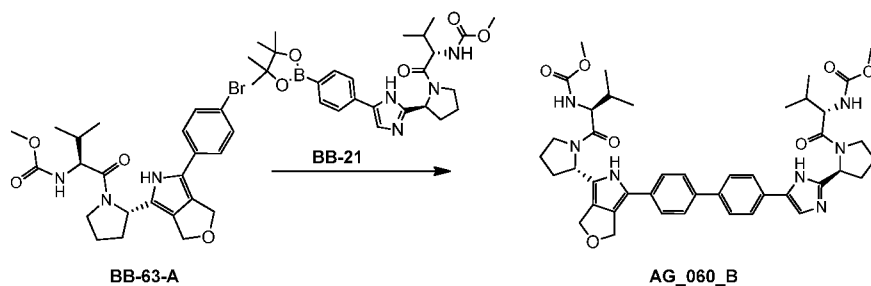
步骤 1: 化合物 AG_060 的合成

将化合物 BB-63 (BB-63-A 和 BB-63-B 的混合物, 30 mg, 61.2 mmol) 和化合物 BB-21 (37 mg, 73.4 mmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1 (6 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 6.12 mmol) 和碳酸钠 (20 mg, 183.5 mmol), 反应液在氮气保护下, 100℃反应 4 小时。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经制备分离得到目标化合物 AG_060 (白色粉末, 20 mg, 收率: 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.81(br, 1H), 10.42(br, 1H), 10.02(br, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.63-5.59 (m, 2H), 5.46-5.41 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.93-4.87 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.9 6-3.49 (m, 8H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 1H), 2.26-1.90 (m, 8H), 1.11-0.87 (m, 12H)。 LCMS *m/z*: 780.5 [M+H]⁺。

实施例 66: AG_060_B



合成路线:

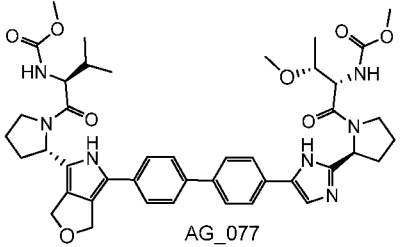
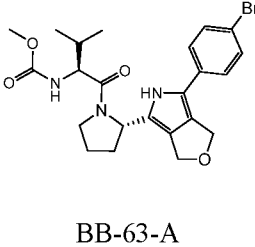
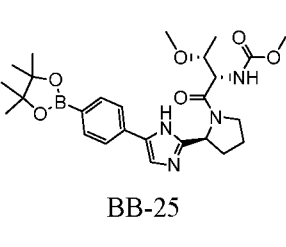
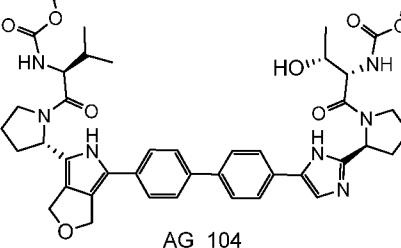
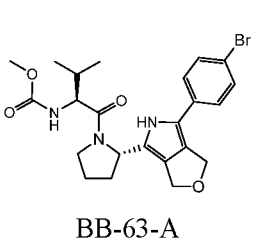
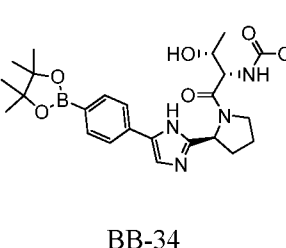
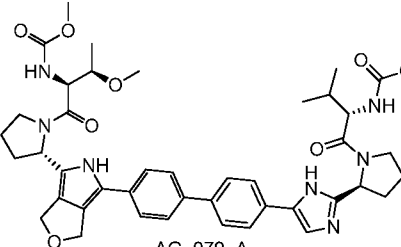
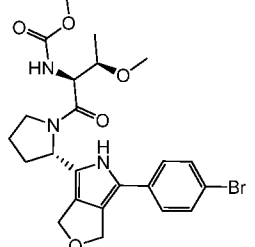
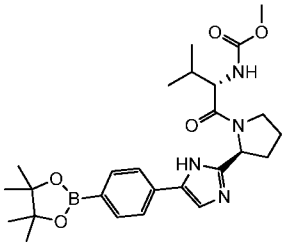
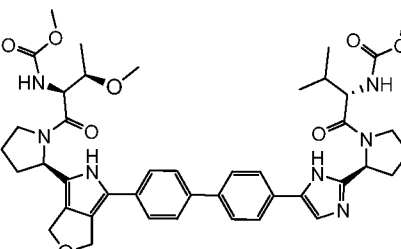
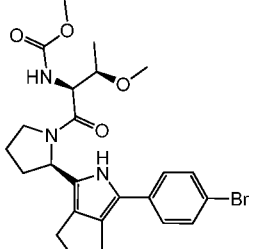
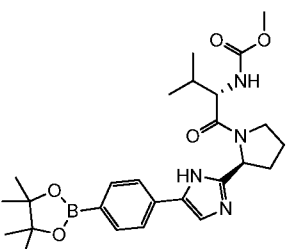


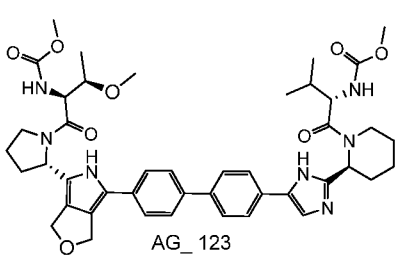
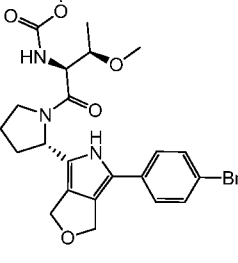
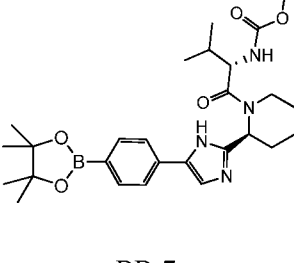
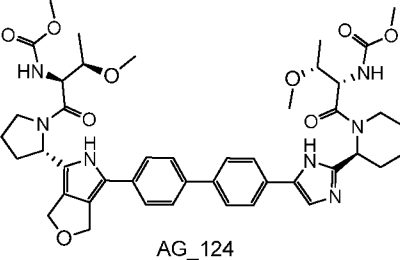
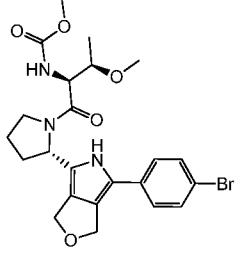
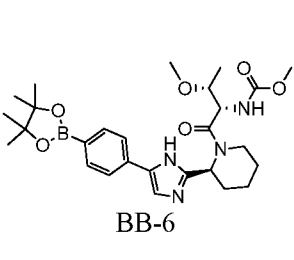
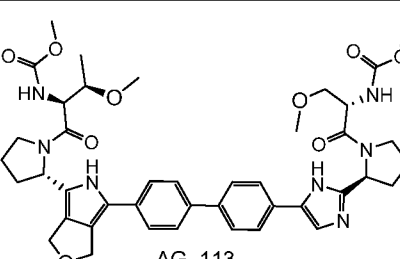
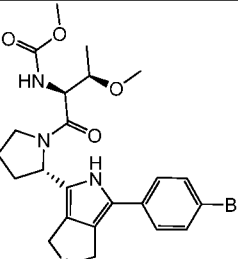
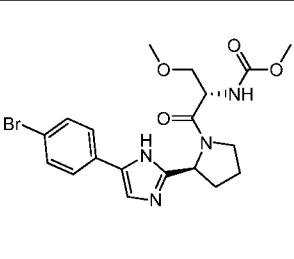
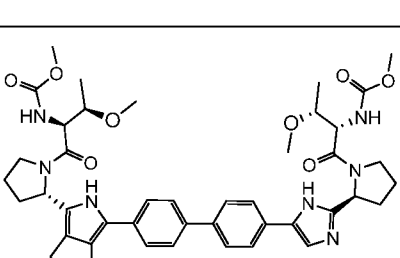
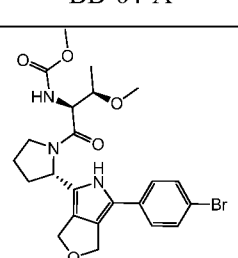
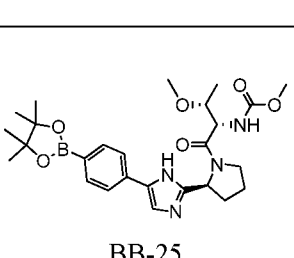
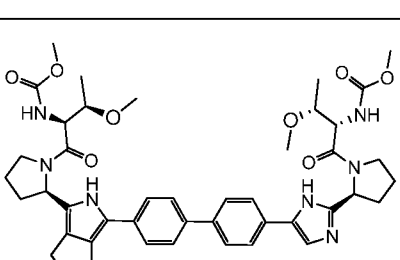
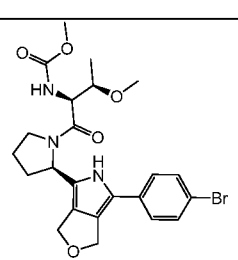
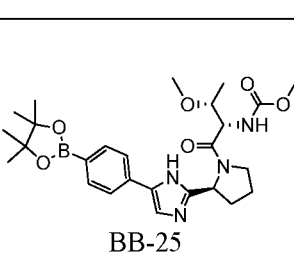
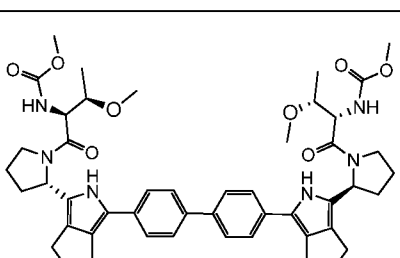
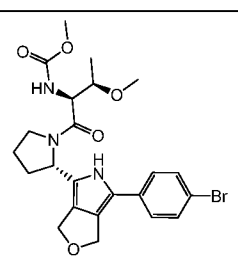
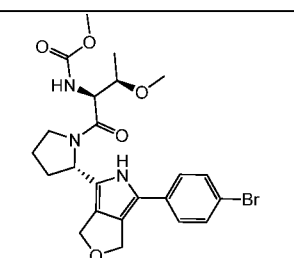
步骤 1: 化合物 AG_060_B 的合成

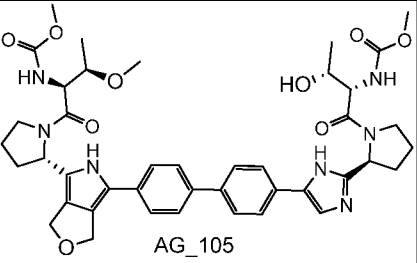
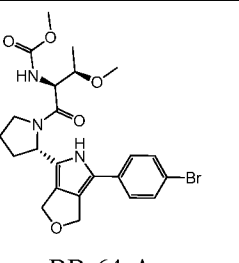
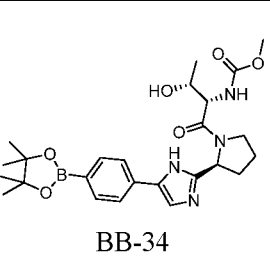
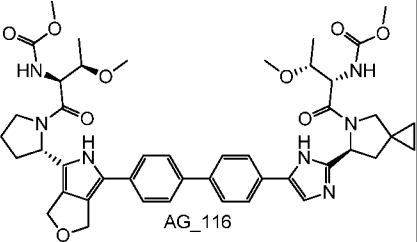
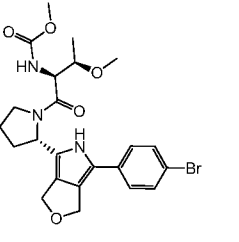
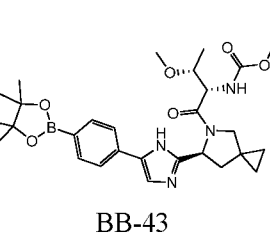
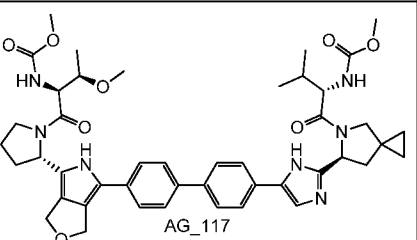
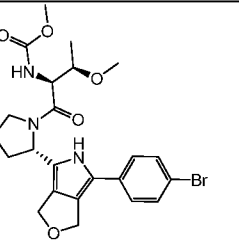
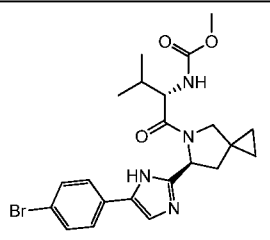
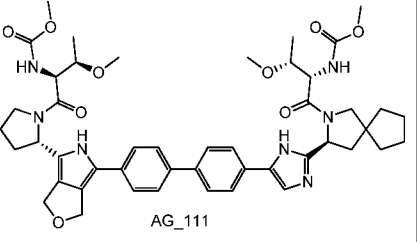
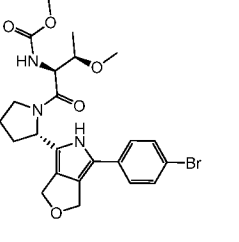
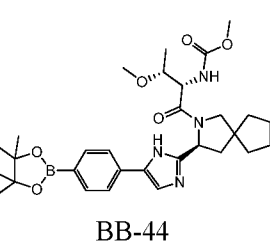
将化合物 BB-63-A (30 mg, 61.2 mmol) 和化合物 BB-21 (36 mg, 73.4 mmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1

(6 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 6.1 mmol) 和碳酸钠 (19 mg, 183.5 mmol), 反应液在氮气保护下, 100℃反应 4 小时。反应液用乙酸乙酯(20 mL)稀释, 加水(10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 残留物经制备分离得到目标化合物 AG_060_B (白色粉末, 10 mg, 收率: 19%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.79(br, 1H), 10.41(br, 1H), 10.01(br, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.57-7.44 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 3H), 5.64-5.59 (m, 2H), 5.46-5.39 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.94-3.49 (m, 8H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 1H), 2.27-1.90 (m, 8H), 1.12-0.86 (m, 12H)。LCMS *m/z*: 780.3 [M+H]⁺。

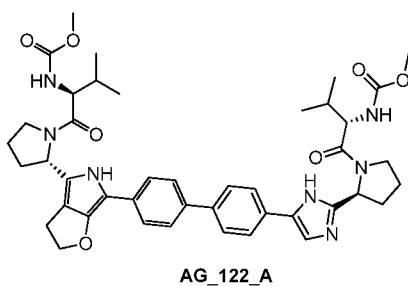
参照 AG_060_B 中步骤 1 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成下表中化合物:

实 施 例	结构	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>
67	 AG_077	 BB-63-A	 BB-25	796.2 [M+H] ⁺
68	 AG_104	 BB-63-A	 BB-34	782.3 [M+H] ⁺
69	 AG_079_A	 BB-64-A	 BB-21	796.2 [M+H] ⁺
70	 AG_079_B	 BB-64-B	 BB-21	796.2 [M+H] ⁺

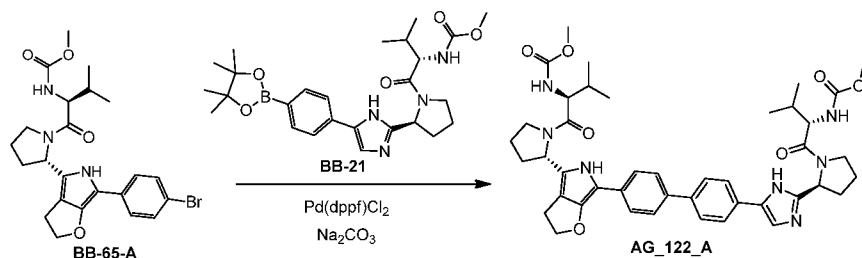
71	 AG_123	 BB-64-A	 BB-7	405.63 [M/2+H] ⁺
72	 AG_124	 BB-64-A	 BB-6	825.9 [M+H] ⁺
73	 AG_113	 BB-64-A	 BB-37	798.2 [M+H] ⁺
74	 AG_080_A	 BB-64-A	 BB-25	812.3 [M+H] ⁺
75	 AG_080_B	 BB-64-B	 BB-25	812.2 [M+H] ⁺
76	 AG_088_A	 BB-64-A	 BB-64-A	853.6 [M+H] ⁺

77	 AG_105	 BB-64-A	 BB-34	782.3 [M+H] ⁺
78	 AG_116	 BB-64-A	 BB-43	838.3 [M+H] ⁺
79	 AG_117	 BB-64-A	 BB-45	822.4 [M+H] ⁺
80	 AG_111	 BB-64-A	 BB-44	433.7 [1/2M+H] ⁺

实施例 81: AG_122_A

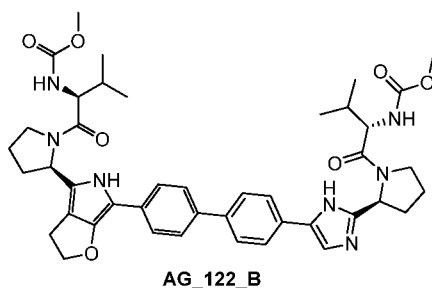


合成路线:

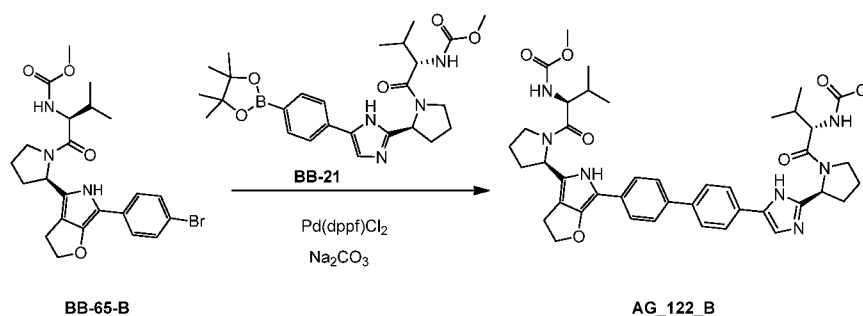


步骤 1: 化合物 AG₁₂₂_A 的合成

将化合物 BB-65-A (30 mg, 0.061 mmol) 和化合物 BB-21 (36 mg, 0.073 mmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1 (6 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.007 mmol) 和碳酸钠 (19 mg, 0.184 mmol), 反应液在氮气保护下, 100°C 反应 4h。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 浓缩液进行制备分离得到目标化合物 AG₁₂₂_A (10 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.14-9.12 (br, 1H), 7.82-7.80 (br, 1H), 7.57-7.51 (m, 5H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.49-5.40 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 8H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 11H)

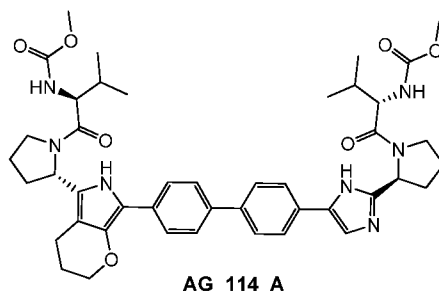
实施例 82: AG₁₂₂_B

合成路线:

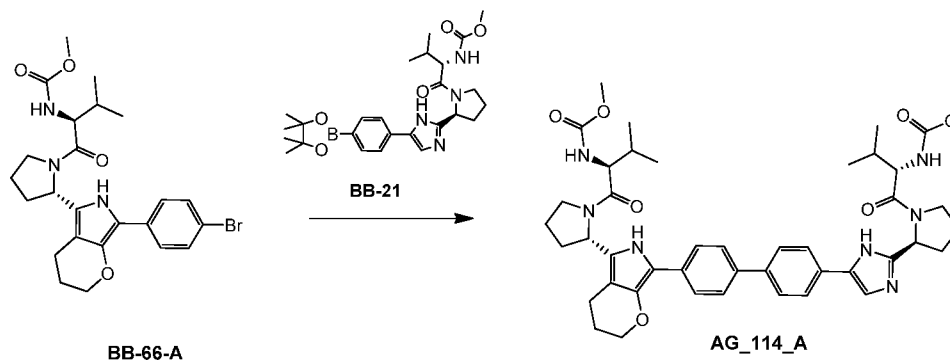
步骤 1: 化合物 AG₁₂₂_B 的合成

将化合物 BB-65-B (30 mg, 0.061 mmol) 和化合物 BB-21 (36 mg, 0.073 mmol) 溶于 THF/DMF/H₂O=1:1:1 (6 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.007 mmol) 和碳酸钠 (19 mg, 0.184 mmol), 反应液在氮气保护下, 100°C 反应 4h。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 加水 (10 mL), 萃取得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 浓缩液进行制备分离得到目标化合物 AG₁₂₂_B (10 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.80-10.70 (br, 1H), 10.40-10.30 (br, 1H), 9.14-9.12 (br, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 7H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.41-5.38 (m, 2H), 5.28-5.26 (m, 2H), 4.92-4.89 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 12H)

实施例 83: AG₁₁₄_A



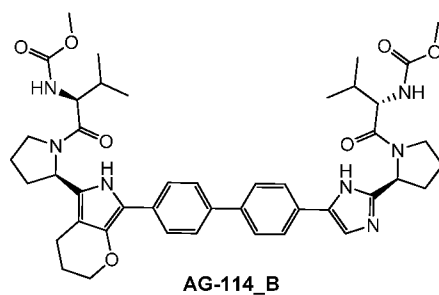
合成路线:



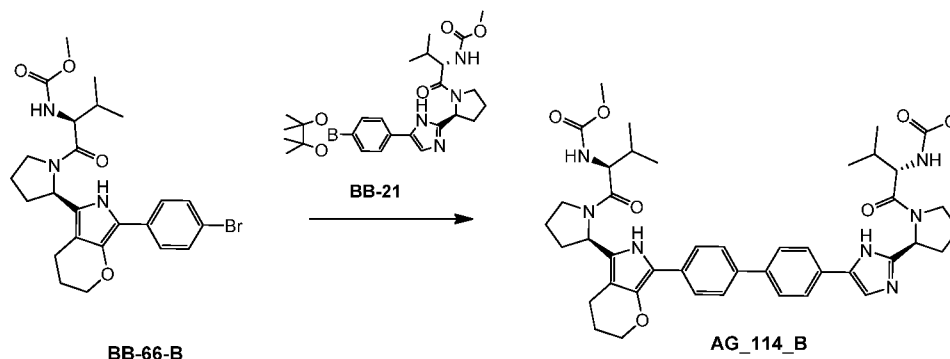
步骤 1: 化合物 AG_114_A 的合成

将化合物 BB-66-A (15.0 mg, 0.03 mmol)、化合物 BB-21 (14.7 mg, 0.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.7 mg, 0.001 mmol) 和碳酸钠 (9.5 mg, 0.09 mmol) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, N₂ 保护。注入 THF (1 mL)、DMF (1 mL)、H₂O (1 mL), 将上述反应体系升温至 90°C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经液相色谱制备分离得到目标化合物 AG_114_A (白色固体, 0.9 mg, 收率: 3.8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 7.81-7.48 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.14 (m, 4H), 4.35-4.07 (m, 5H), 3.61-3.55 (m, 8H), 2.72-2.54 (m, 3H), 2.23-1.96 (m, 9H)。LCMS *m/z*: 794.3 [M+H]⁺。

实施例 84: AG_114_B



合成路线:



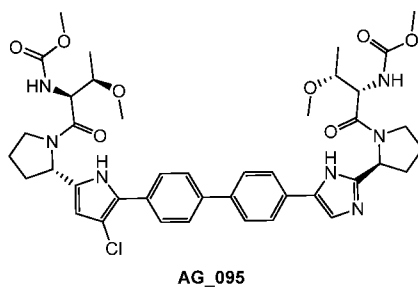
步骤 1: 化合物 AG_114_B 的合成

将化合物 BB-66-B (15.0 mg, 0.03 mmol)、化合物 BB-21 (14.7 mg, 0.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.7 mg, 0.001 mmol) 和碳酸钠 (9.5 mg, 0.09 mmol) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, N₂ 保护。注入 THF (1 mL)、DMF (1 mL)、H₂O (1 mL), 将上述反应体系升温至 90°C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 所得残留物经液相色谱制备分离得到目标化合物 AG_114_B (白色固体, 1.2 mg, 收率: 5.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 7.68-7.52 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.14 (m, 4H), 4.35-4.07 (m, 5H), 3.61-3.55 (m, 8H), 2.44-1.96 (m, 12H), 0.95-0.871 (m, 12H)。LCMS *m/z*: 794.3 [M+H]⁺。

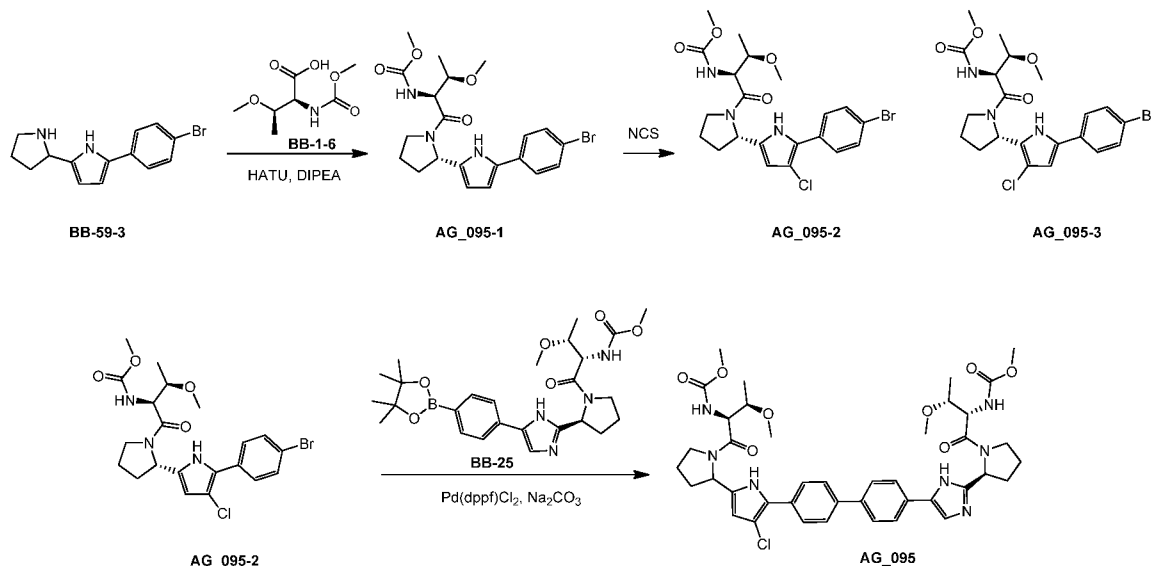
参照 AG_114_A 中步骤 1 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成下表中化合物:

实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	MS <i>m/z</i>
85	 AG_121	 BB-66-A	 BB-6	824.3 [M+H] ⁺

实施例 86: AG_095



合成路线:



步骤 1: 化合物 AG_095-1 的合成

将化合物 BB-59-3 (1.00 g, 3.43 mmol) 以及化合物 BB-1-6 (788 mg, 4.12 mmol) 和 HATU (3.02 g, 4.12 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (885 mg, 6.88 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: PE:EA=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_095-1 (淡紫色固体, 220 mg, 产率 14%) LCMS *m/z*: 464 [M+H]⁺。

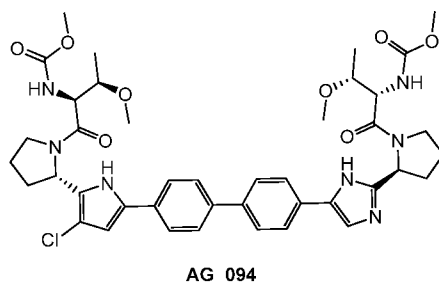
步骤 2: 化合物 AG_095-2 和 AG_09-3 的合成

将化合物 AG_095-1 (200 mg, 0.43 mmol) 溶解在 5 mL DMF 中, 缓慢加入 NCS (63 mg, 0.47 mmol), 室温反应过夜。水淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_095-2 (白色固体, 20 mg, 产率 9%) 和 AG_095-3 (白色固体, 37 mg, 产率 17%)。AG_095-2: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.75 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 6.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.52 (t, J=3.8Hz, 1H), 3.79-3.52 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H)。AG_095-3: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.24 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.32 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.63 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.39-2.00 (m, 4H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H)。

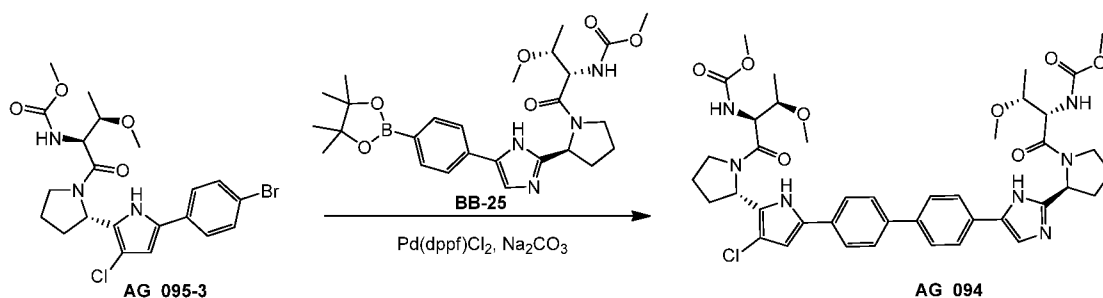
步骤 3: 化合物 AG_095 的合成

将化合物 AG_095-2 (37 mg, 0.074 mmol), BB-25 (38 mg, 0.074 mmol) 溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2 mL/2 mL/2 mL) 中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.007 mmol), 和 Na₂CO₃ (24 mg, 0.22 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_095 (白色固体, 16 mg, 产率 27%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 8.83 (s, 1H), 7.87-7.46 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.92-3.56 (m, 11H), 3.36-3.19 (m, 5H), 2.77 (s, 1H), 2.31-2.94 (m, 8H), 1.24-1.13 (m, 6H)。LCMS *m/z*: 804 [M+H]⁺。

实施例 87: AG_094



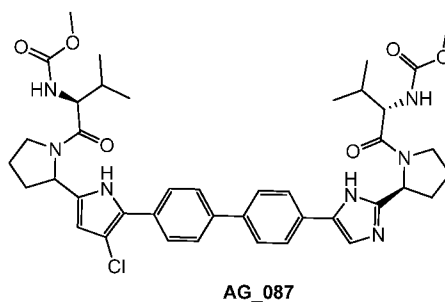
合成路线:



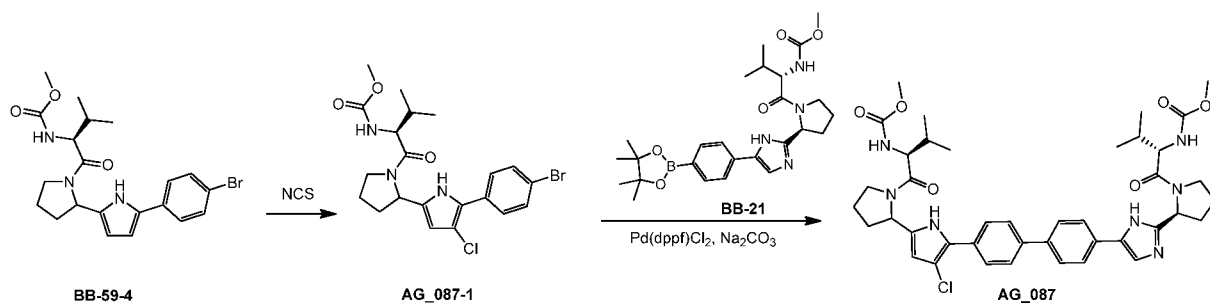
步骤 1: 化合物 AG_094 的合成

将化合物 AG_095-3 (20 mg, 0.040 mmol), BB-25 (21 mg, 0.040 mmol)溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2 mL/2 mL /2 mL)中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, 0.004 mmol), 和 Na₂CO₃ (14 mg, 0.12 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x3)萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_094 (白色固体, 14 mg, 产率 44%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.74 (br, 1H), 7.54-7.40 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.33-5.29 (m, 2H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 10), 3.45-3.31 (m, 5H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.31-2.94 (m, 8H), 1.24-1.19 (m, 6H); LCMS *m/z*: 804 [M+H]⁺

实施例 88: AG_087



合成路线:



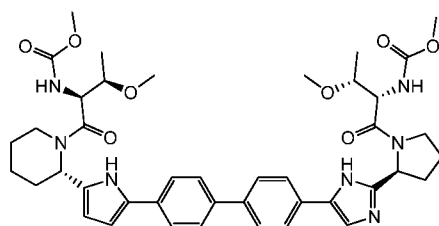
步骤 1: 化合物 AG_087-1 的合成

将化合物 BB-59-4 (100 mg, 0.24 mmol) 溶解在 5 mL DMF 中, 缓慢加入 NCS (33 mg, 0.24 mmol), 室温反应过夜。水淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL x 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物经制备分离纯化得到目标化合物 AG_087-1 (灰白色固体, 26 mg, 产率: 24%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.91 (br, 1H), 7.74-7.38 (m, 4H), 5.94(d, J=2.4Hz, 1H), 5.23-5.17 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.15-1.88 (m, 6H), 0.95-0.80 (m, 6H);

步骤 2: 化合物 AG_087 的合成

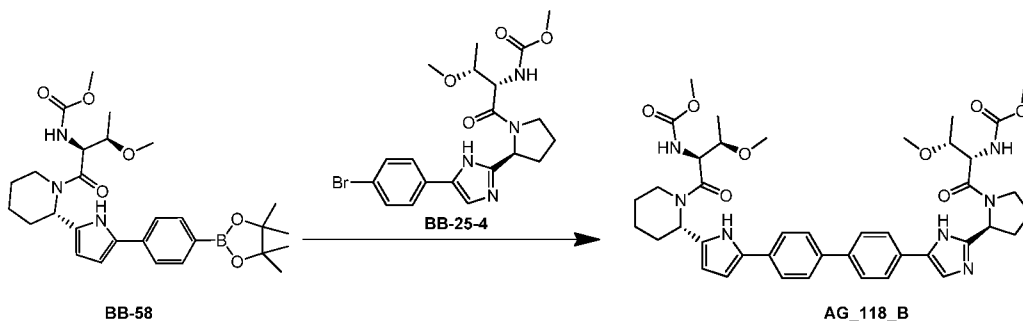
将化合物 AG-087-1 (26 mg, 0.054 mmol), BB-21 (27 mg, 0.054 mmol) 溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2 mL/2 mL /2 mL) 中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.0054 mmol), 和 Na₂CO₃ (17 mg, 0.16 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_087 (白色固体, 3 mg, 产率: 7%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 10.68 (br, 0.4H), 10.27 (br, 1H), 9.92 (br, 1H), 7.74-7.40 (m, 8H), 7.16 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.35-5.20 (m, 4H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.77-3.51 (m, 9H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.27-1.90 (m, 8H), 0.95-0.80 (m, 12H); LCMS *m/z*: 772 [M+H]⁺

实施例 89: AG_118_B



AG_118_B

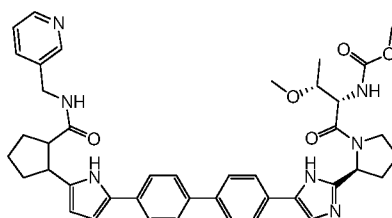
合成路线:



步骤 1: 化合物 AG_118_B 的合成

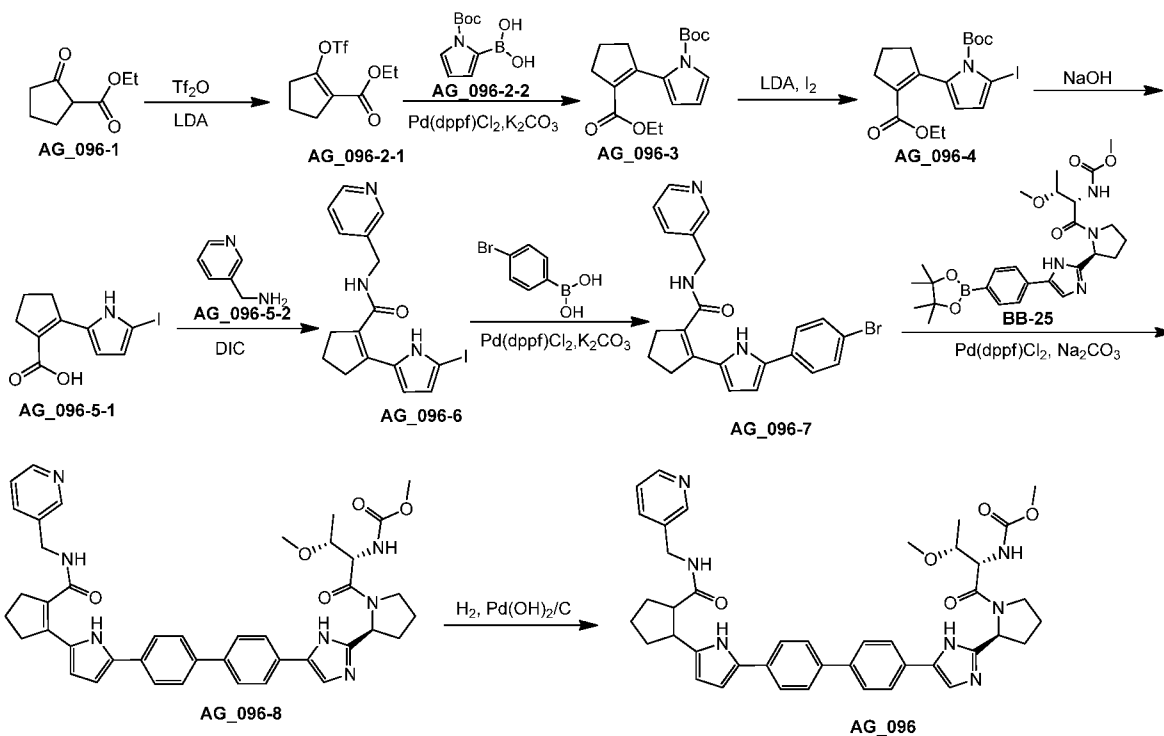
参照 AG_114_A 中步骤 1 的合成方法以及 HPLC 分离, 合成化合物 AG_118_B。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.79 (br, 0.4H), 9.44 (br, 1H), 7.69-7.43 (m, 8H), 7.22 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29-6.00 (m, 2H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 10H), 3.45-3.27 (m, 6H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.33-1.54 (m, 10H), 1.28-1.16 (m, 6H); LCMS *m/z*: 784 [M+H]⁺

实施例 90: AG_096



AG_096

合成路线:



步骤 1: 化合物 AG_096-2-1 的合成

将化合物 AG_096-1 (10 g, 64.03 mmol) 溶解在 250 mL THF 中, -78°C 下缓慢加入 2.0 M LDA 溶液 (38.42 mL, 76.83 mmol). 滴加完毕后在 -78°C 下反应 1 小时, 然后将 TiF_2O (21.68 g, 76.83 mmol) 缓慢加入, 自然升温至室温反应过夜。用饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 分离纯化得到目标化合物 AG_096-2-1 (棕色固体, 13.2 g, 产率 72%)。LCMS m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

步骤 2: 化合物 AG_096-3 的合成

在 500 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 AG_096-2-1 (13.00 g, 45.10 mmol) 以及 AG_096-2-2 (11.42 g, 70.77 mmol), 催化剂 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.31 g, 4.51 mmol), K_2CO_3 (18.70 g, 135.30 mmol) 溶解在 200 mL 二氧六环以及 60 mL 水中, 用氮气保护, 升温至 80°C 反应 2 小时。反应完成后, 加 200 mL 水, 用乙酸乙酯 (300 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 分离纯化得到目标化合物 AG_096-3 (黄色固体, 11.5 g, 产率 84%)。LCMS m/z : 206 $[\text{M}+\text{H}-100]^{+}$

步骤 3: 化合物 AG_096 的合成

将化合物 AG_096-3 (8.6 g, 28.16 mmol) 溶解在 150 mL THF 中, -78°C 下缓慢加入 2.0 M LDA 溶液

(28.16 mL, 56.33 mmol). 滴加完毕后在-78℃下反应 1 小时, 然后将碘(8.58 g, 33.80 mmol), 自然升温至室温反应 1 小时。用饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=5:1)分离纯化得到目标化合物 AG_096-4 (棕色固体, 4.2 g, 产率 35%)。LCMS m/z : 332 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 AG_096-5 的合成

将化合物 AG_096-4 (4.2 g, 9.74 mmol) 溶解在 100mL 乙醇中, 缓慢加入 2.0 M NaOH 水溶液 (24 mL, 48.69 mmol). 升温至 90 °C 反应 4 小时。用稀盐酸调 pH=5~6, 乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=2:1)分离纯化得到目标化合物 AG_096-5 (棕色固体, 1.5 g, 产率 51%)。LCMS m/z : 304 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 AG_096-6 的合成

将化合物 AG_096-5-1 (300 mg, 0.99 mmol)以及化合物 AG_096-5-2(107 mg, 0.99 mmol)溶解在 20 mL 乙腈中, 缓慢加入 DIC (125 mg, 0.99 mmol), 室温反应过夜。过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物经制备 TLC 分离纯化得到目标化合物 AG_096-6 (棕色固体, 120 mg, 产率 31%)。LCMS m/z : 394 [M+H]⁺

步骤 6: 化合物 AG_096-7 的合成

在 100mL 圆底烧瓶中, 将化合物 AG_096-6 (200 mg, 0.51 mmol)以及 4-溴-苯硼酸 (102 mg, 0.51 mmol), 催化剂 Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.051 mmol), K₂CO₃ (211 mg, 1.53 mmol)溶解在 20mL 二氧六环以及 3mL 水中, 用氮气保护, 升温至 80℃反应 2 小时。反应完成后, 加 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=10:1)分离纯化得到目标化合物 AG_096-7 (黄色固体, 140 mg, 产率 65%)。LCMS m/z : 422 [M+H]⁺

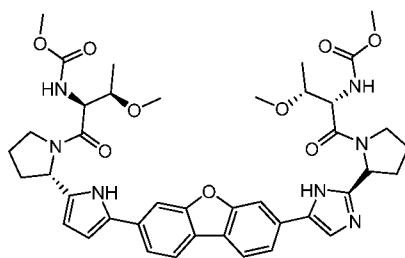
步骤 7: 化合物 AG_096-8 的合成

将化合物 AG_096-7 (160 mg, 0.38 mmol), BB-25 (194 mg, 0.38 mmol)溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (10mL/10mL/10mL)中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.038 mmol), 和 Na₂CO₃ (120 mg, 1.14 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10mL), 用乙酸乙酯 (3 x 30 mL)萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 TLC 分离纯化得到目标化合物 AG_096-8 (棕色固体, 110 mg, 产率 40%)。LCMS m/z : 728 [M+H]⁺

步骤 8: 化合物 AG_096 的合成

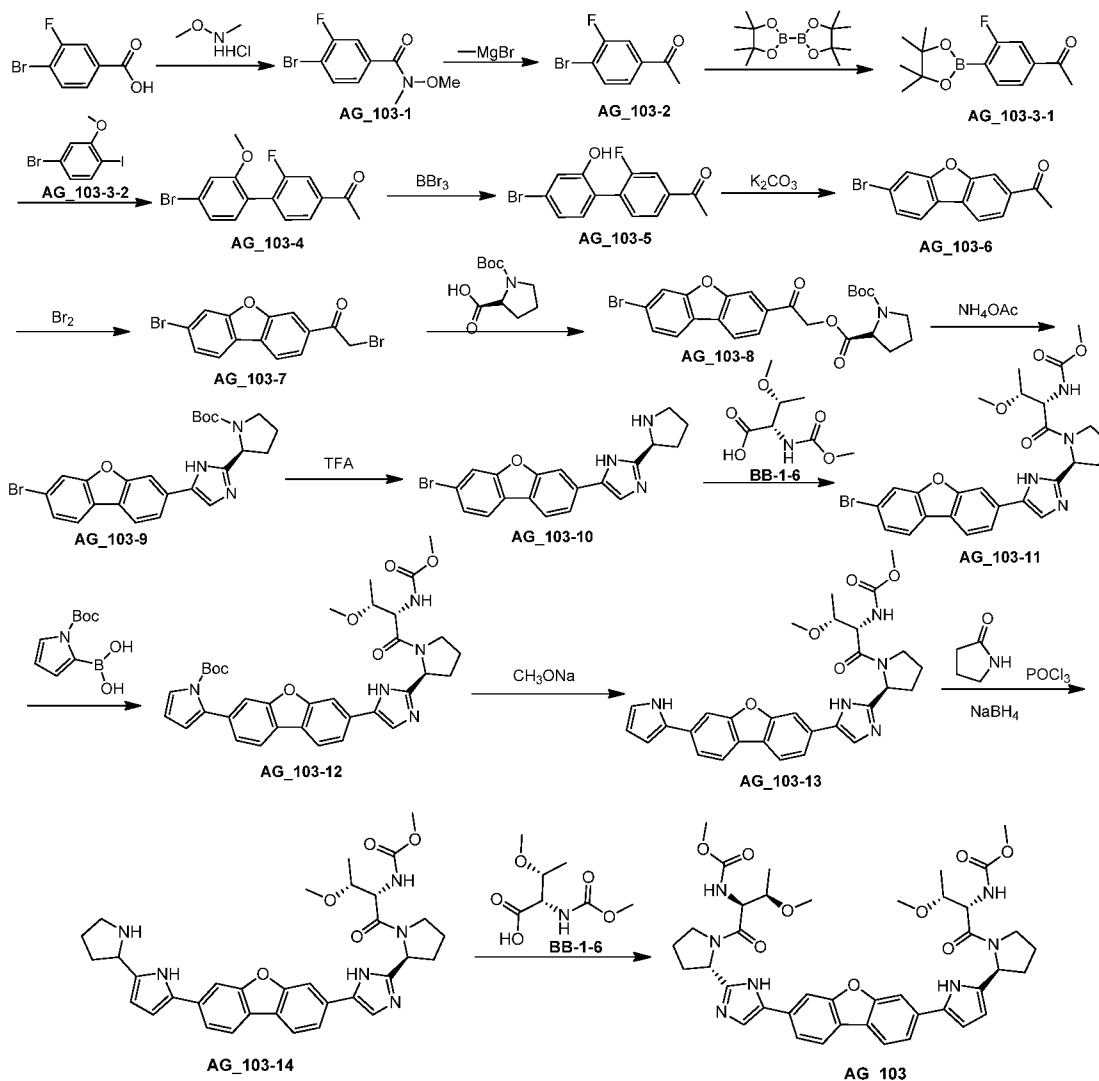
将化合物 AG_096-8 (110 mg, 0.15 mmol)溶解在 5mL MeOH 和 5 mL 乙酸乙酯中, 再氩气保护下缓慢加入催化剂 Pd(OH)₂/C (20 mg), H₂ 置换 3 次, 室温反应过夜。过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_096 (白色固体, 8 mg, 产率 7%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.06 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 7.78-7.62 (m, 9H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.81-5.71 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 7H), 3.46-3.24 (m, 5H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 10H), 1.22-1.13 (m, 3H); LCMS m/z : 730 [M+H]⁺

实施例 91: AG_103



AG_103

合成路线:



步骤 1: 化合物 AG_103-1 的合成

将化合物 4-溴-3-氟苯甲酸 (10 g, 45.66 mmol) 以及化合物 O,N-二甲基羟胺盐酸盐 (5.34 g, 54.79 mmol) 和 HATU (20.85 g, 54.79 mmol) 溶解在二氯甲烷 (200 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (17.67 g, 136.98 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 分离纯化得到目标化合物 AG_103-1 为灰色固体 (10.3 g, 产率 86%)。LCMS m/z : 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 AG_103-2 的合成

将化合物 AG_103-1 (8.00 g, 30.53 mmol)溶解在 250 mL THF 中, -78°C 下缓慢加入甲基格氏试剂 (12.21mL, 36.63 mmol), 自然升至室温反应 18 小时。反应完成后, 冰浴下加 150 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=3:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-2 为灰色固体 (4.6 g, 产率 69%)。 LCMS m/z : 217 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 AG_103-3 的合成

将化合物 AG_103-2 (4.6 g, 21.19 mmol), 频那醇硼酯(10.76 g, 42.397 mmol), KOAc (8.32 g, 84.78 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (777 mg, 1.06 mmol)置于 250mL 三口烧瓶中, N₂ 保护, 注入 1, 4-二氧六环 (100 mL), 将上述反应体系升温至 90 °C 反应过夜, 停止加热, 自然冷却。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 2 次, 将所得滤液蒸去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:EtOAc=5:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-3 为白色固体 (4.2 g, 产率 75%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.82-7.80 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 12H);

步骤 4: 化合物 AG_103-4 的合成

在 250 mL 圆底烧瓶中, 将 AG_103-3-1 (2.00 g, 7.57 mmol)以及 AG_103-3-2 (2.371 mg, 7.57 mmol), 催化剂 Pd(dppf)Cl₂ (560 mg, 0.76 mmol), K₂CO₃ (3.14 g, 22.7 mmol)溶解在 50 mL 二氧六环以及 10 mL 水中, 用氮气保护, 升温至 80°C 反应 2 小时。反应完成后, 加 200 mL 水, 用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶柱(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-4 为灰色固体 (1.2 g, 产率 49%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.78-7.68 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.61 (s, 3H);

步骤 5: 化合物 AG_103-5 的合成

将化合物 AG_103-4 (1.00 g, 3.09 mmol)溶解 50mL 二氯甲烷 F 中, -78°C 下缓慢加入 BBr₃ (1.94 g, 7.74 mmol), 反应 2 小时。反应完成后, 冰浴下加 20 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶板(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=3:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-5 为灰色固体 (260 mg, 产率 27%)。

步骤 6: 化合物 AG_103-6 的合成

将化合物 AG_103-5 (30 mg, 0.097 mmol)溶解 5 mL DMF 中, 加入 K₂CO₃ (67mg, 0.49 mmol), 升温至 120°C 反应 2 小时。反应完成后, 加 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_103-6 为灰色固体 (25 mg, 产率 89%)。 LCMS m/z : 289 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 AG_103-7 的合成

将化合物 AG_103-6 (25 mg, 0.086 mmol)溶解 5mL 二氧六环中, 缓慢加入 Br₂ (14 mg, 0.086 mmol), 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩得得到粗品目标化合物 AG_103-7 为棕色固体 (28 mg, 88%)。

步骤 8: 化合物 AG_103-8 的合成

将化合物 AG_103-7 (28 mg, 0.076 mmol)以及化合物 Boc-L-脯氨酸(16 mg, 0.076 mmol)溶解在二氯甲烷 (5 mL), 缓慢加入二异丙基乙基胺 (10 mg, 0.076 mmol), 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO₃ 溶

液淬灭反应，用二氯甲烷（10 mL x 3）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_103-8 为棕色固体（35 mg，产率 92%）。LCMS m/z : 402 $[M+H]^+$ 。

步骤 9: 化合物 AG_103-9 的合成

将化合物 AG_103-8 (35 mg, 0.070 mmol) 溶解 10 mL 甲苯中，加入醋酸铵 (54 mg, 0.70 mmol)，升温至回流反应 18 小时。反应液用水和饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品经制备硅胶板(洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-9 为灰色固体（27 mg，80%）。LCMS m/z : 482 $[M+H]^+$ 。

步骤 10: 化合物 AG_103-10 的合成

将化合物 AG_103-9 (27 mg, 0.056 mmol) 溶解 4 mL 二氯甲烷中，缓慢加入 TFA (1 mL)，室温反应 3 小时。减压浓缩，所得残留物用 NaHCO_3 溶液溶解，二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得目标化合物 AG_103-10 为灰色固体（20 mg，93%）。LCMS m/z : 382 $[M+H]^+$ 。

步骤 11: 化合物 AG_103_11 的合成

将化合物 AG_103-10 (20 mg, 0.052 mmol) 以及化合物 BB-1-6 (11 mg, 0.056 mmol) 和 HATU (21 mg, 0.056 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL)，冰浴下将二异丙基乙基胺 (13 mg, 0.10 mmol) 缓慢加入，氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应，用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶板(洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103_11 为灰色固体（25 mg，产率 86%）。LCMS m/z : 555 $[M+H]^+$ 。

步骤 12: 化合物 AG_103-12 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中，将 1-BOC-2-吡咯硼酸 (10 mg, 0.050 mmol) 以及 AG_103-11 (25 mg, 0.045 mmol)，催化剂 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2 mg, 0.002 mmol)， K_2CO_3 (19 mg, 0.14 mmol) 溶解在 2 mL 二氧六环以及 0.7 mL 水中，用氮气保护，升温至 80℃ 反应 2 小时。反应完成后，加 20 mL 水，用乙酸乙酯 (15 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶板(洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_103-12 为灰色固体（24 mg，产率 83%）。LCMS m/z : 642 $[M+H]^+$ 。

步骤 13: 化合物 AG_103-13 的合成

将化合物 AG_103-12 (24 mg, 0.037 mmol) 溶解在混合溶剂甲醇和四氢呋喃各 2 mL 中，缓慢加入甲醇钠 (16 mg, 0.30 mmol)，室温反应 3 小时。水淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL x 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得目标化合物 AG_103-13 为灰色固体（18 mg，89%）。LCMS m/z : 542 $[M+H]^+$ 。

步骤 14: 化合物 AG_103-14 的合成

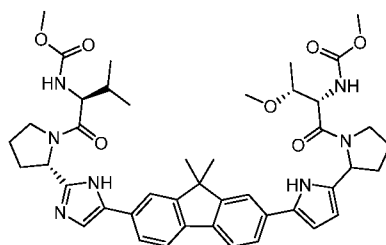
将化合物 AG_103-13 (18 mg, 0.030 mmol) 以及 2-吡咯烷酮 (17 mg, 0.20 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL)，冰浴下将 POCl_3 (25 mg, 0.17 mmol) 缓慢加入，氮气保护下反应过夜。将反应液缓慢倒入饱和醋酸铵冰水溶液中淬灭反应，用 NaOH (10 M) 溶液调 pH 值至 9 到 10 左右，二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残留物溶解在甲醇 (10 mL) 中，冰

浴下硼氢化钠(11 mg, 0.30 mmol)缓慢加入, 室温反应 2 小时。饱和食盐水淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_103-14 为紫色油状物 (15 mg, 74%)。LCMS m/z : 611 $[M+H]^+$ 。

步骤 15: 化合物 AG_103 的合成

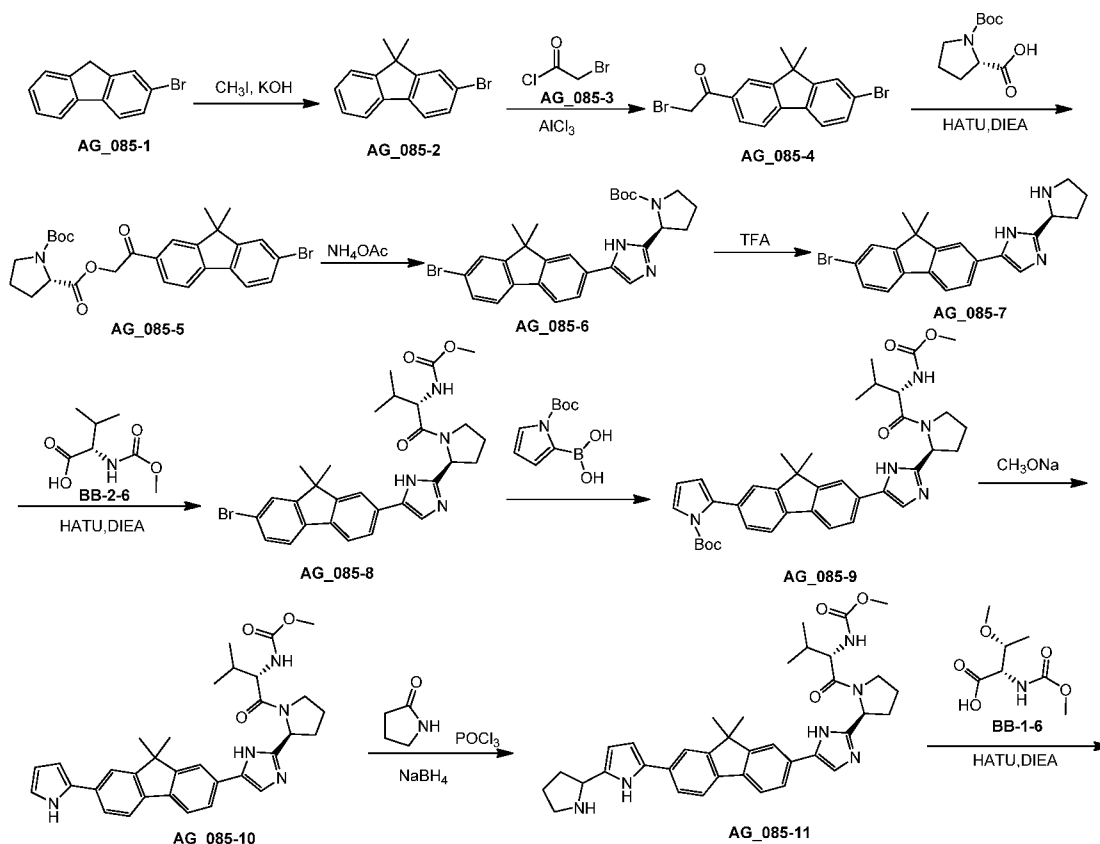
将化合物 AG_103-14 (15 mg, 0.026 mmol)以及化合物 BB-1-6 (6 mg, 0.029 mmol) 和 HATU (11 mg, 0.029 mmol)溶解在二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (6 mg, 0.049 mmol)缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_103 为灰色固体(4 mg, 产率 21%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ : 10.12 (br, 0.5H), 9.97 (br, 0.5H), 7.83-7.48 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.47(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.74-5.67(m, 2H), 5.43-5.38 (m, 2H), 4.60-4.38 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 12H), 3.40-3.23 (m, 6H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 7H), 1.24-1.13 (m, 6H); LCMS m/z : 784 $[M+H]^+$

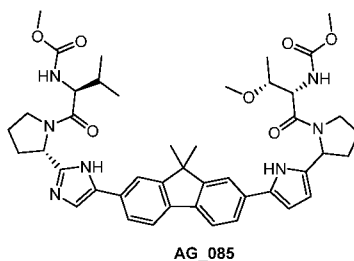
实施例 92: AG_085



AG_085

合成路线:





步骤 1: 化合物 AG_085-2 的合成

将化合物 AG_085-1 (3.00 g, 12.24 mol) 溶解在 DMSO (30 mL), 0 °C 下缓慢加入 KOH (2.75 g, 48.96 mol), 氮气保护下搅拌 1 小时, 然后加入 CH₃I (2.80 g, 34.27 mol) 反应过夜。冰水淬灭反应, 用甲基叔丁基醚 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_085-2 (灰色固体, 3.2 g, 产率 96%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 8.05-7.97 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.51 (s, 6H);

步骤 2: 化合物 AG_085-4 的合成

将化合物 AG_085-2 (2.30 g, 14.58 mmol) 以及化合物 AG_085-3 (3.32 g, 12.15 mmol) 溶解在二氯甲烷 (100 mL), 缓慢加入 AlCl₃ (1.94 g, 14.58 mmol), 氮气保护下反应过夜。冰水淬灭反应, 用二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=10:1)分离纯化得目标化合物 AG_085-4 (棕色固体, 1.4 g, 产率 87%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 8.05-7.97 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.51 (s, 6H);

步骤 3: 化合物 AG_085-5 的合成

将化合物 AG_085-4 (1.2 g, 3.04 mmol) 以及化合物 Boc-L-脯氨酸 (655 mg, 3.04 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL), 缓慢加入二异丙基乙基胺 (433 mg, 3.35 mmol), 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_085-5 (棕色固体, 1.4 g, 产率 87%)。LCMS *m/z*: 428 [M+H-100]⁺。

步骤 4: 化合物 AG_085-6 的合成

将化合物 AG_085-5 (1.4 g, 2.65 mmol) 溶解 50 mL 甲苯中, 加入醋酸铵 (3.06 g, 39.74 mmol), 升温至回流反应 18 小时。反应液用水和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_085-6 (灰色固体, 800 mg, 59%)。LCMS *m/z*: 508 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 AG_085-7 的合成

将化合物 AG_085-6 (400 mg, 0.79 mmol) 溶解 10 mL 二氯甲烷中, 缓慢加入 TFA (3 mL), 室温反应 3 小时。减压浓缩, 所得残留物用 NaHCO₃ 溶液溶解, 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得目标化合物 AG_085-7 (灰色固体, 280 mg, 87%)。LCMS *m/z*: 408 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 AG_085-8 的合成

将化合物 AG_085-7 (200 mg, 0.49 mmol) 以及化合物 BB-2-6 (103 mg, 0.59 mmol) 和 HATU (224 mg, 0.59 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (127 mg, 0.98 mmol) 缓慢加入, 氮气保

护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应，用二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品经制备硅胶板(洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物 AG_085-8 (灰色固体, 220 mg, 产率 79%)。LCMS m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7: 化合物 AG_085-9 的合成

在 50mL 圆底烧瓶中, 将 1-BOC-2-吡咯硼酸 (54 mg, 0.25 mmol) 以及 AG_085-8 (120 mg, 0.21 mmol), 催化剂 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.021 mmol), K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol) 溶解在 10 mL 二氧六环以及 3 mL 水中, 用氮气保护, 升温至 80°C 反应 2 小时。反应完成后, 加 20mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水冲洗有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_085-9 (灰色固体, 120 mg, 产率 87%)。LCMS m/z : 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8: 化合物 AG_085-10 的合成

将化合物 AG_085-9 (120 mg, 0.18 mmol) 溶解在混合溶剂甲醇和四氢呋喃各 10 mL 中, 缓慢加入甲醇钠 (80 mg, 1.47 mmol), 室温反应 3 小时。水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL x 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得目标化合物 AG_085-10 (灰色固体, 90 mg, 89%)。LCMS m/z : 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

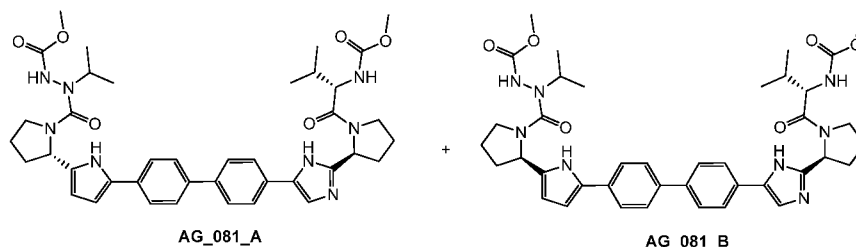
步骤 9: 化合物 AG_085-11 的合成

将化合物 AG_085-10 (90 mg, 0.16 mmol) 以及 2-吡咯烷酮 (83 mg, 0.98 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下将三氯氧磷 (125 mg, 0.82 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。将反应液缓慢倒入饱和醋酸铵冰水溶液中淬灭反应, 用 NaOH (10 M) 溶液调 pH 值至 9 到 10 左右, 二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物溶解在甲醇 (10 mL) 中, 冰浴下硼氢化钠 (87 mg, 2.30 mmol) 缓慢加入, 室温反应 2 小时。饱和食盐水淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品目标化合物 AG_085-11 (紫色油状物, 95 mg, 79%)。LCMS m/z : 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

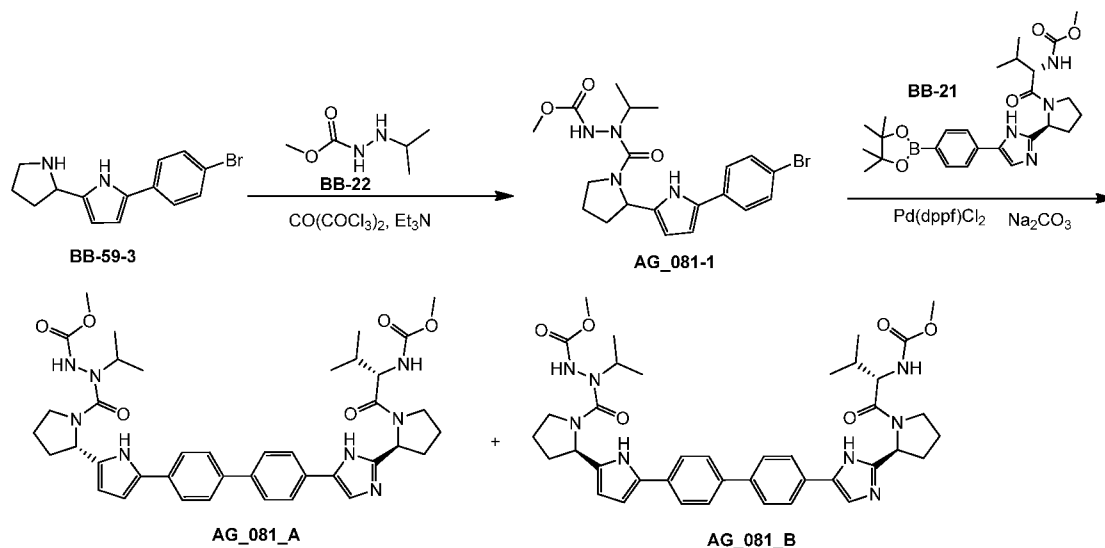
步骤 10: 化合物 AG_085 的合成

将化合物 AG_085-11 (40 mg, 0.063 mmol) 以及化合物 BB-1-6 (15 mg, 0.077 mmol) 和 HATU (29 mg, 0.077 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (19 mg, 0.13 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应过夜。饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_085 为灰色固体 (5 mg, 产率 10%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (br, 0.3H), 10.33 (br, 0.5H), 10.11 (br, 0.5H), 9.87 (br, 0.5H), 7.83-7.63 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.42-5.27 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.83-3.60 (m, 10H), 3.39-3.20 (m, 5H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.37-2.08 (m, 8H), 1.59 (s, 6H), 1.24-0.87 (m, 9H); LCMS m/z : 794 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 93: AG_081_A 和 AG_081_B



合成路线:



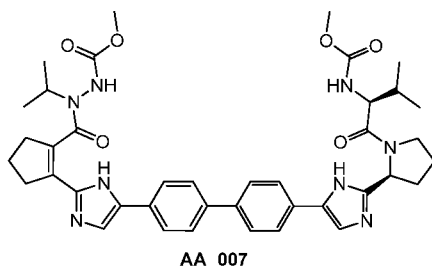
步骤 1: 化合物 AG_081-1 的合成

将化合物 BB-22 (180 mg, 1.36 mmol) 以及草酰氯 (200 mg, 0.78 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下将二异丙基乙基胺 (352 mg, 2.78 mmol) 缓慢加入, 氮气保护下反应 1 小时, 然后将化合物 BB-59-3 (400 mg, 1.36 mmol) 加入反应过夜。饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_081-1 (灰色固体, 130 mg, 产率 21%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.91-9.79 (br, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 6.52-6.43 (br, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 4H), 3.42-3.40 (m, 1H), 2.28-1.86 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 6H);

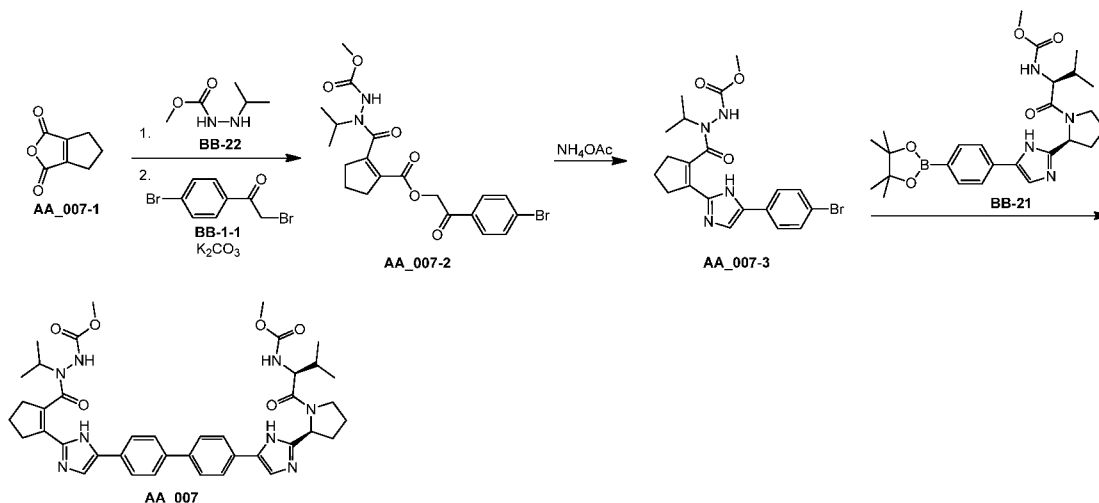
步骤 2: 化合物 AG_081_A 和 AG_081_B 的合成

将化合物 AG_081-1 (50 mg, 0.11 mmol), BB-21 (66 mg, 0.13 mmol) 溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2 mL/2 mL/2 mL) 中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0.022 mmol) 和 Na₂CO₃ (35 mg, 0.33 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 90 °C 反应 2 小时, 停止加热, 自然冷却。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AG_081_A (白色固体, 6 mg, 产率 7%) 和 AG_081_B (白色固体, 5 mg, 产率 6%)。AG_081_A ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 9.98-9.84 (br, 1H), 7.82-7.47 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 6.51-6.45 (br, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.42-5.21 (m, 3H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.82-3.48 (m, 11H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.37-1.88 (m, 8H), 1.16-0.87 (m, 12H); LCMS: m/z 739 [M+H]⁺ AG_081_B ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 10.31 (br, 0.5H), 9.88 (br, 0.5H), 7.84-7.37 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 6.53-6.42 (br, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 3H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.80-3.43 (m, 11H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.32-1.93 (m, 8H), 1.15-0.85 (m, 12H); LCMS m/z: 739 [M+H]⁺

实施例 94: AA_007



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_007-2 的合成

室温下, 1-环戊烯-1,2-二羧酸酐 (AA_007-1, 690 mg, 5 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 在氮气保护下加入化合物 BB-22 (660 mg, 5 mmol)。室温搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物。将上述无色胶状物与碳酸钾 (1.6 g, 11.6 mmol) 悬混于 DMF (20 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1.6 g, 5.8 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→1:4) 得到目标化合物 AA_007-2 (淡黄色粉末, 2.0 g, 两步产率 85.6%)。LC/MS m/z : 490.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 AA_007-3 的合成

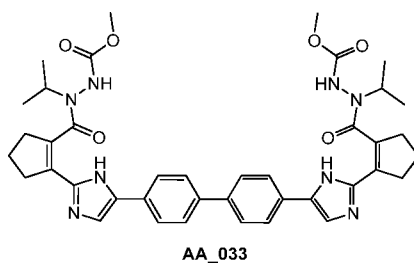
室温下, 将化合物 AA_007-2 (2 g, 4.28 mmol) 溶于甲苯 (20 ml), 加入醋酸铵 (3.3g, 42.8mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_007-3 (淡黄色粉末, 1.6 g, 产率 83.8%)。LC/MS m/z : 448.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 AA_007 的合成

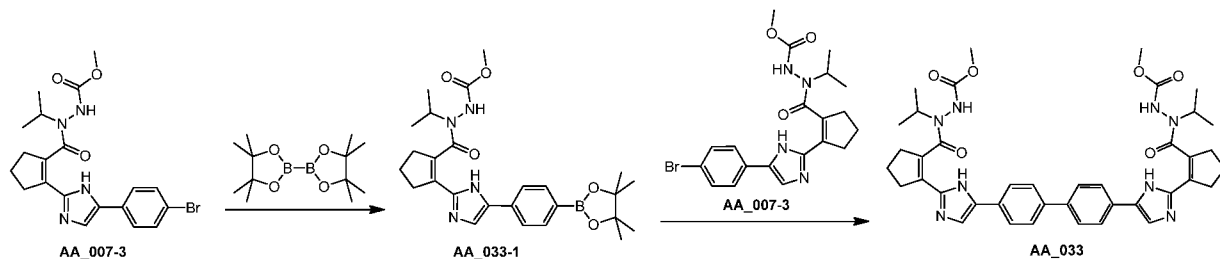
室温下, 将化合物 AA_007-3 (40 mg, 0.089 mmol), BB-21 (44 mg, 0.088mmol) 溶于乙二醇二甲醚/水 (2 ml/0.2ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (20 mg, 0.188 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.0081 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_007 (白色粉末, 20 mg, 产率 30.6%)。

LC/MS m/z : 737.2 $[M+H]^+$

实施例 95: AA_033



合成路线:



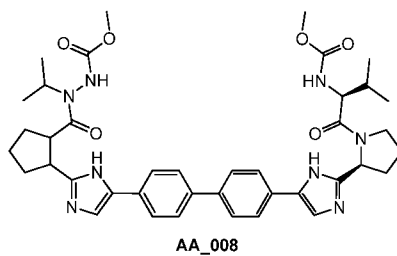
步骤 1: 化合物 AA_033-1 的合成

室温下, 将化合物 AA_007-3 (300 mg, 0.671 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (255 mg, 1.01mmol) 溶于二氧六环 (10 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (131 mg, 1.342mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (50 mg, 0.067mmol)。微波 110℃ 反应 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→2:1) 得到目标化合物 AA_033-1 (85 mg, 产率 25.6%)。LC/MS m/z : 495 $[M+H]^+$ 。

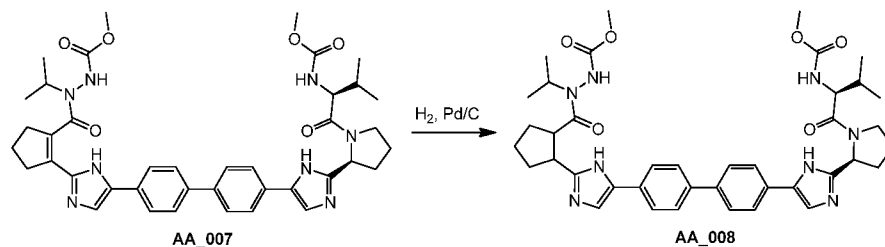
步骤 2: 化合物 AA_033 的合成

室温下, 将化合物 AA_007-3 (10 mg, 0.022mmol), AA_033-1 (10 mg, 0.02 mmol) 溶于乙二醇二甲醚/水 (2 ml/0.2 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (4.3 mg, 0.0404mmol) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2 mg, 0.002 mmol)。微波 100℃ 反应 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_033 (白色固体, 4.5 mg, 产率 30.3%)。LC/MS m/z : 735.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 96: AA_008



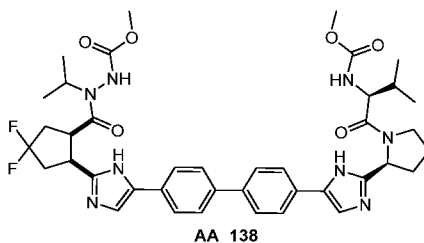
合成路线:



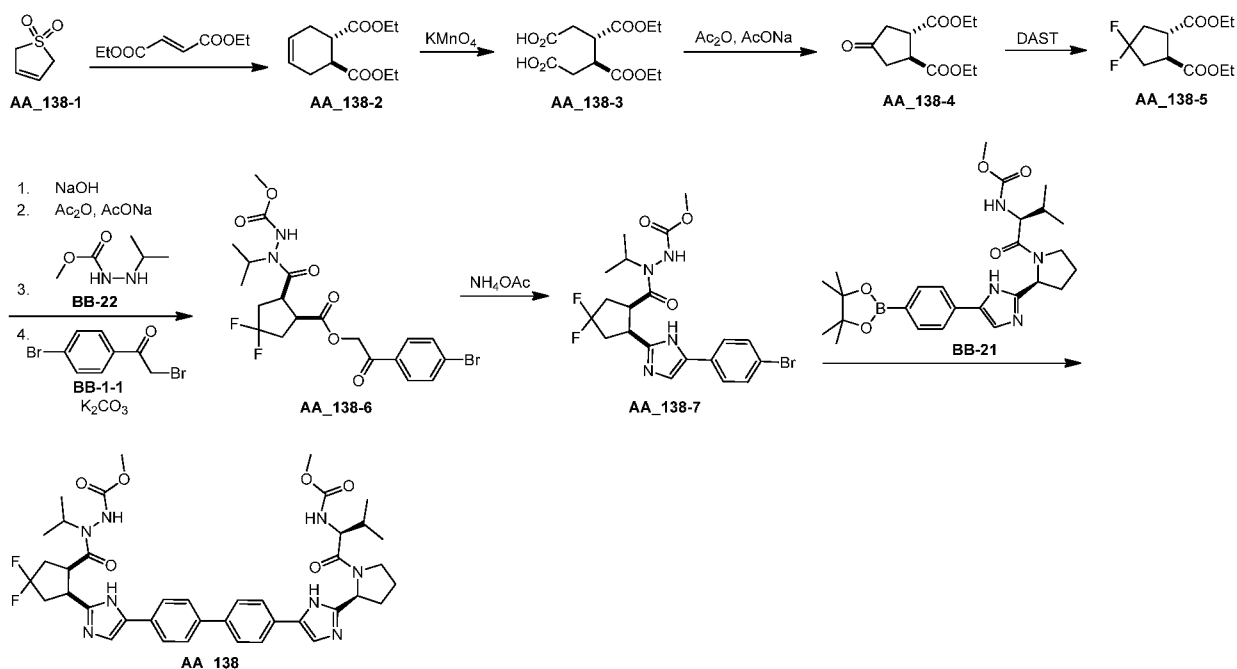
步骤 1: 化合物 AA_008 的合成

室温下, 将化合物 AA_007 (20 mg, 0.027mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在氮气保护下加入钯炭 (2 mg)。在 50℃ 及 50 psi 氢气压下反应 12 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_008 (白色固体, 8 mg, 产率 39.9%)。LC/MS m/z : 739.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 97: AA_138



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_138-2 的合成

将 3-环丁烯砜 (AA_138-1, 30 g, 254.74 mmol), 富马酸二乙酯 (43 g, 249.74 mmol), 对苯二酚 (0.5 g, 4.5 mmol) 溶于无水乙醇 (45 ml), 置于闷罐中。缓慢加热至 125℃, 搅拌 24 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 反应体系为黄色液体, 将反应液慢慢加入到碳酸钠/水 (30 g, 283 mmol / 200 ml) 溶液中, 室温搅拌 10 分钟。石油醚 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_138-2 (澄清液体, 15 g, 产率 27%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 5.68 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.16-4.10 (m, 4 H), 2.84-2.82 (m, 2 H), 2.44-2.39 (m, 2 H), 2.20-2.17 (m, 2 H), 1.27-1.22 (m, 6 H)。

步骤 2: 化合物 AA_138-3 的合成

将高锰酸钾 (11.2 g, 70.9 mmol) 溶于水 (60 ml), 室温搅拌一小时, 冰浴冷却, 保持在 10℃ 以下滴加化合物 AA_138-2 (5 g, 22.1 mmol) 的丙酮 (6 mL) 溶液, 滴加完毕后室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后加入硫代硫酸钠淬灭反应, 继续室温搅拌 20 分钟, 然后冰浴冷却至 5℃ 以下, 滴加浓盐酸调节 pH 值至 2 左右, 所得的澄清反应液用乙酸乙酯/四氢呋喃 (50 mL/50 mL) 混合溶液萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_138-3 (白色固体, 3.75 g, 产率 58.5%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 4.07-4.01 (m, 4 H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.66-2.59 (m, 2 H), 2.43-2.38 (m, 2 H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6 H).

步骤 3: 化合物 AA_138-4 的合成

将化合物 AA_138-3 (3.75 g, 12.9 mmol) 溶于醋酸酐 (19 ml)。反应体系升温至 130℃, 搅拌 2 小时, 一次性加入醋酸钠 (0.94 g, 11.5 mmol), 继续在 130℃ 下搅拌至二氧化碳不再生成, 冷却至室温, 加入甲醇/水 (10 ml/10 ml) 淬灭反应, 室温搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷 (50 ml×4) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→5:1) 得到目标化合物 AA_138-4 (黄色油状物, 2.9g, 产率 98.6%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.19-4.14 (m, 4 H), 3.34-3.31 (m, 2 H), 2.66-2.59 (m, 2 H), 2.59-2.50 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 6 H).

步骤 4: 化合物 AA_138-5 的合成

将化合物 AA_138-4 (2.0 g, 8.76 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 ml)。冷却至 0℃, 滴加 DAST (2.82 g, 17.53 mmol)。滴加完毕, 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后将反应液倒入冰水 (20 ml), 滴加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 7~8, 二氯甲烷 (30 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_138-5 (黑色油状物, 1.5 g, 产率 68.5%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.18 (q, J = 7.6 Hz, 4 H), 3.34-3.29 (m, 2 H), 2.51-2.34 (m, 4 H), 1.26 (s, d = 7.2 Hz, 6 H).

步骤 5: 化合物 AA_138-6 的合成

将氢氧化钠 (959 mg, 23.98 mmol) 溶于甲醇/水 (5 ml/5ml) 混合溶剂中, 加入化合物 AA_138-5 (1.5 g, 5.99 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物溶于水 (20 ml), 滴加 2M 盐酸调节 pH 值至 1~2, 二氯甲烷 (20 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到乳白色固体 (912 mg)。将上述乳白色固体 (912 mg, 5.18 mmol) 溶于醋酸酐 (15 ml) 中, 反应体系升温至回流, 搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到黑色油状物 (914 mg)。将上述黑色油状物 (457 mg, 2.59 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 加入 BB-22 (343 mg, 2.59 mmol), 室温搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到粘稠油状物 (780 mg)。将上述粘稠油状物 (780 mg, 2.53 mmol) 二异丙基乙基胺 (1.09 g, 5.06 mmol) 溶于乙腈 (5 ml) 中, 加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 721.3 mg, 2.6 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→5:1) 得到目标化合物 AA_138-6 (黄色油状物, 0.6 g, 四步总产率 19.8%)。LC/MS m/z : 528.9 [M+Na]⁺.

步骤 6: 化合物 AA_138-7 的合成

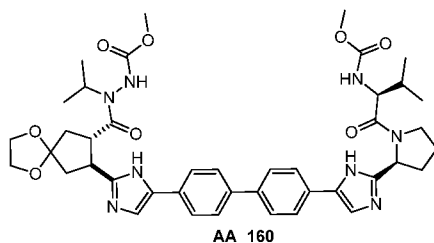
室温下, 将化合物 AA_138-6 (600 mg, 1.19 mmol) 溶于甲苯 (10 ml), 加入醋酸铵 (784 mg, 10.18

mmol)。在氮气保护下升温至回流，搅拌过夜，TLC 检测反应完毕后冷却至室温，加入水 (10 ml) 淬灭反应，乙酸乙酯 (30 ml×3) 萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_138-7 (黄色固体, 90 mg, 产率 16%)。LC/MS m/z : 487.0 $[M+H]^+$ 。

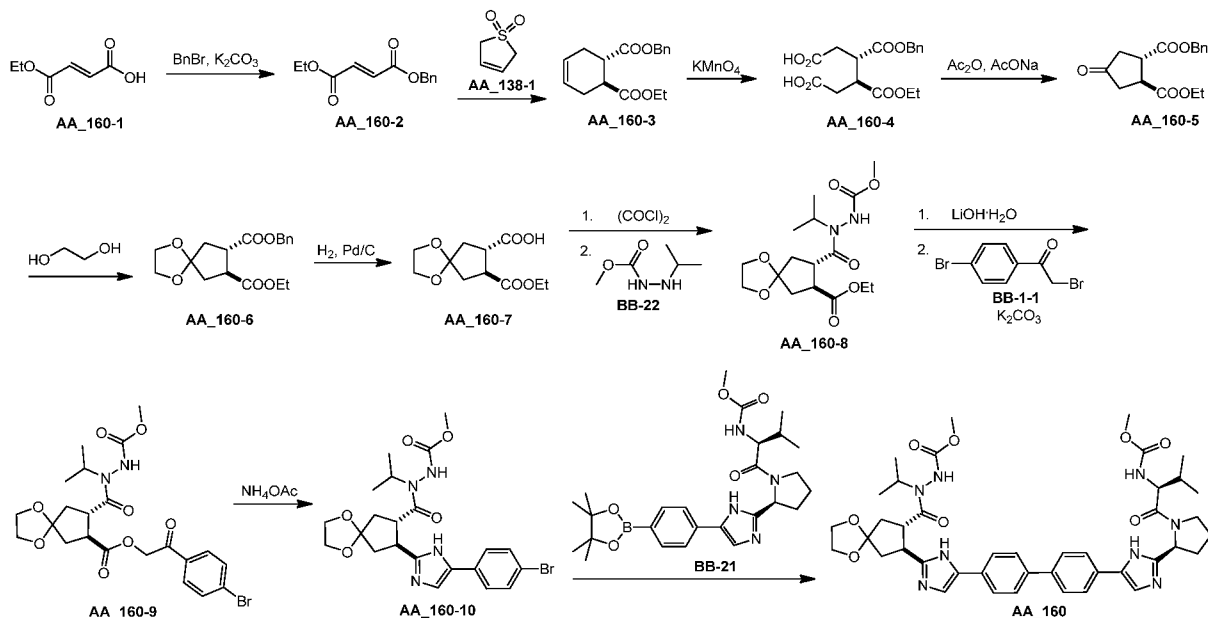
步骤 7: 化合物 AA_138 的合成

以化合物 AA_138-7, BB-21 为原料, 参照 AA_00 中步骤 3 的合成方法得到化合物 AA_138。LC/MS m/z : 775.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 98: AA_160



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_160-2 的合成

将富马酸单乙酯 (AA_160-1, 50 g, 347.2 mmol) 与碳酸钾 (95.89 g, 693.8 mmol) 悬混于 DMF (1500 ml) 中, 室温下滴加苄溴 (59.34 g, 346.9 mmol)。室温搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后加入乙酸乙酯 (2 L) 稀释反应液, 用水 (100 mL×4) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_160-2 (淡黄色油状物, 79 g, 产率 97%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.38-7.37 (m, 5 H), 6.90 (s, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。

步骤 2: 化合物 AA_160-3 的合成

以 3-环丁烯砜 (AA_138-1, 15.43 g, 130.6 mmol), AA_160-2 (30 g, 128 mmol), 对苯二酚 (0.24 g, 2.18 mmol) 为原料, 按照 AA_138 步骤 1 的合成方法, 得到化合物 AA_160-3 (36 g, 产率 97.5%)。 ^1H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.31 (m, 5 H), 5.71-5.66 (m, 2 H), 5.19-5.08 (m, 2 H), 4.13-4.07 (m, 2 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.43-2.42 (m, 2 H), 2.22-2.19 (m, 2 H), 1.20 (t, $d = 2.8$ Hz, 3 H).

步骤 3: 化合物 AA_160-4 的合成

以化合物 AA_160-3 (38 g, 132 mmol), 高锰酸钾 (64.5 g, 409 mmol) 为原料, 水 (330 mL) 为溶剂, 按照 AA_138 步骤 2 的合成方法, 得到化合物 AA_160-4 (44 g, 产率 95%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.36-7.31 (m, 5 H), 5.07 (s, 2 H), 4.02-3.98 (m, 2 H), 3.11-3.05 (m, 2 H), 2.66-2.62 (m, 2 H), 2.42-2.37 (m, 2 H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

步骤 4: 化合物 AA_160-5 的合成

以化合物 AA_160-4 (13.5 g, 38.3 mmol), 醋酸酐 (67.5 mL), 醋酸钠 (2.7 g, 33.7 mmol) 为原料, 按照 AA_138 步骤 3 的合成方法, 得到化合物 AA_160-5 (7.0 g, 产率 63.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.32 (m, 5 H), 5.17 (s, 2 H), 4.14-4.10 (m, 2 H), 3.44-3.36 (m, 2 H), 2.68-2.61 (m, 2 H), 2.56-2.49 (m, 2 H), 1.19 (t, $d = 7.2$ Hz, 3 H).

步骤 5: 化合物 AA_160-6 的合成

将化合物 AA_160-5 (5.0 g, 17.2 mmol), 乙二醇 (10.6 g, 172 mmol) 溶于甲苯 (150 mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (163 mg, 0.86 mmol)。反应体系在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 用水 (30 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_160-6 (黄色固体, 3.2 g, 产率 55%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.31 (m, 5 H), 5.17-5.11 (m, 2 H), 4.11 (q, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 3.91-3.88 (m, 4 H), 3.34-3.27 (m, 2 H), 2.25-2.23 (m, 2 H), 2.22-2.09 (m, 2 H), 1.19 (t, $d = 6.8$ Hz, 3 H).

步骤 6: 化合物 AA_160-7 的合成

室温下, 将化合物 AA_160-6 (3.9 g, 11.7 mmol) 溶于乙醇 (40 mL), 在氮气保护下加入 10% 钯炭 (0.5 g)。在 50°C 及 1 atm 氢气压下反应 3 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_160-7 (黄色油状物, 2.7 g, 产率 94.7%); 无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.20-4.15 (m, 2 H), 3.94-3.90 (m, 4 H), 3.33-3.24 (m, 2 H), 2.26-2.23 (m, 2 H), 2.23-2.09 (m, 2 H), 1.27-1.23 (m, 3 H).

步骤 7: 化合物 AA_160-8 的合成

室温下, 将化合物 AA_160-7 (356 mg, 1.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 滴加草酰氯 (371 mg, 2.92 mmol), 加入两滴 DMF 催化反应。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到酰氯中间体。将上述酰氯中间体溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴冷却至 5°C 以下, 加入 BB-22 (192.6 mg, 1.46 mmol), 然后滴加三乙胺 (884 mg, 8.76 mmol)。室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1 $\rightarrow$ 3:1) 得到目标化合物 AA_160-8 (黄色粉末, 670 mg, 两步产率 76%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 4.77-4.75 (m, 1 H), 4.15-4.04 (m, 2 H), 3.86-3.84 (m, 3 H), 3.72-3.65 (m, 4 H), 3.48-3.53 (m, 2 H), 2.75-2.25 (m, 2 H), 2.25-2.20 (m, 2 H), 1.20-1.17 (m, 3 H), 1.04-0.97 (m, 6 H).

步骤 8: 化合物 AA_160-9 的合成

室温下, 将化合物 AA_160-8 (670 mg, 1.87 mmol) 溶于甲醇/水 (2.5 mL/2.5 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (307 mg, 7.5 mmol)。60°C 下搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 滴加 1M 盐酸调节 pH 值至 2~3, 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂, 得到羧酸中间体 (210 mg)。将上述羧酸中间体 (210 mg) 与碳酸钾 (178 mg, 1.28 mmol) 悬混

于 DMF (5 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 177.92 mg, 0.64 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后将反应液倒入水 (20 ml) 中, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA₁₆₀₋₉ (黄色油状物, 700 mg, 产率 71%)。LC/MS m/z : 529.3 $[M+H]^+$, 549.0 $[M+Na]^+$

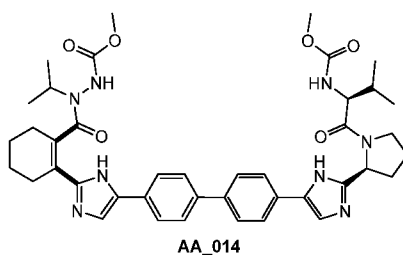
步骤 9: 化合物 AA₁₆₀₋₁₀ 的合成

室温下, 将化合物 AA₁₆₀₋₉ (70 mg, 0.133 mmol) 溶于甲苯 (20 ml), 加入醋酸铵 (204 mg, 2.65 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA₁₆₀₋₁₀ (黄色固体, 40 mg, 产率 60%)。LC/MS m/z : 507.1 $[M+H]^+$ 。

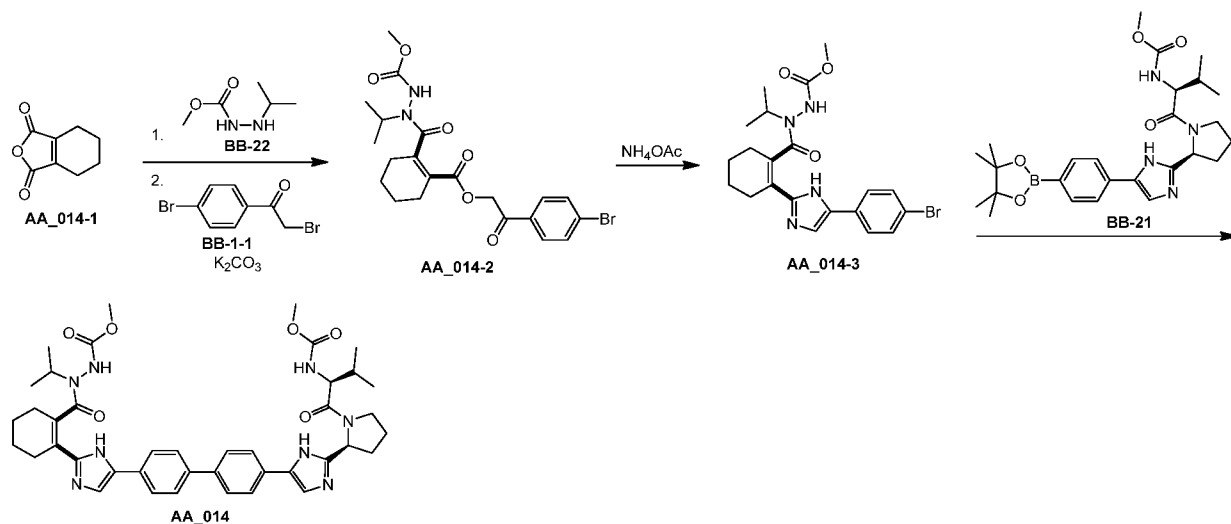
步骤 10: 化合物 AA₁₆₀ 的合成

以化合物 AA₁₆₀₋₁₀, BB-21 为原料, 参照 AA₀₀₇ 的合成步骤 3 合成化合物 AA₁₆₀。LC/MS m/z : 797.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 99: AA₀₁₄



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA₀₁₄₋₂ 的合成

将化合物 BB-22 (0.5 g, 3.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml), 在 10℃ 下加入 1-环己烯-1,2-二羧酸酐 (AA₀₁₄₋₁, 0.88 g, 5.78 mmol)。10℃ 下搅拌 14 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物 (1.3 g)。将上述无色胶状物与碳酸钾 (1.3g, 9.2 mmol) 悬浮于 DMF (15 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1.3 g, 4.6 mmol)。在 10℃ 下搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅

胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_014-2 (1 g, 两步产率 35.9%)。LC/MS (ESI) m/z 482.9 $[M+H]^+$

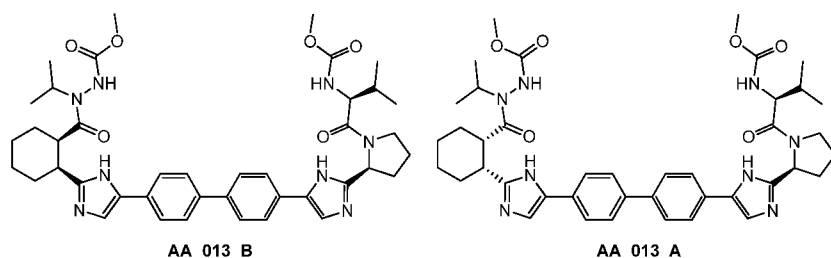
步骤 2: 化合物 AA_014-3 的合成

室温下, 将化合物 AA_014-2 (1 g, 2.1 mmol) 溶于甲苯 (60 ml), 加入醋酸铵 (10 g, 130 mmol)。在氮气保护下加热至 120°C, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_014-3 (0.2 g, 产率 20%)。LC/MS (ESI) m/z 460.9 $[M+H]^+$

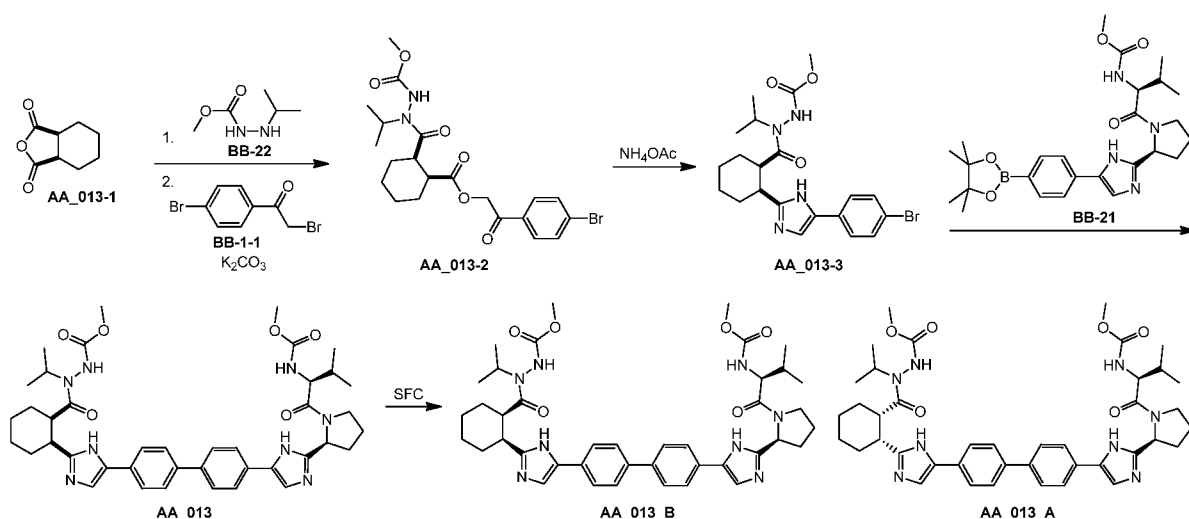
步骤 3: 化合物 AA_014 的合成

室温下, 将化合物 AA_014-3 (50 mg, 0.11 mmol), BB-21 (54 mg, 0.11 mmol) 溶于乙二醇二甲醚/水 (2 ml/0.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (35 mg, 0.33 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol)。微波 120°C 反应 10 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_014 (4.7 mg, 产率 6%)。LC/MS (ESI) m/z 751.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.74 (m, 8 H), 7.69-7.67 (m, 2 H), 5.21-5.18 (m, 1 H), 4.63 (brs, 1 H), 4.26-4.24 (m, 1 H), 4.02-3.99 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.40-2.19 (m, 2 H), 2.08 (m, 3 H), 1.82 (m, 3 H), 1.31 (brs, 1 H), 1.21-1.20 (m, 4 H), 1.02-0.92 (m, 12 H)。

实施例 100: AA_013_A 和 AA_013_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_013-2 的合成

将化合物 BB-22 (1 g, 7.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml), 在 10°C 下加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_013-1, 1 g, 6.5 mmol)。10°C 下搅拌 14 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物 (1.8

g); 无需纯化, 直接应用于下一步。将上述无色胶状物与碳酸钾 (2 g, 14.0 mmol) 悬浮于 DMF (20 ml) 中, 在 10℃ 下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 2 g, 7.0 mmol)。10℃ 下搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_013-2 (1 g, 两步产率 31.9%)。LC/MS m/z 482.8 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 AA_013-3 的合成

室温下, 将化合物 AA_013-2 (1 g, 2.1 mmol) 溶于甲苯 (40 ml), 加入醋酸铵 (7 g, 91 mmol)。在氮气保护下加热至 120℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_013-3 (0.4 g, 产率 41.7%)。LC/MS m/z 464.7 [M+H]⁺

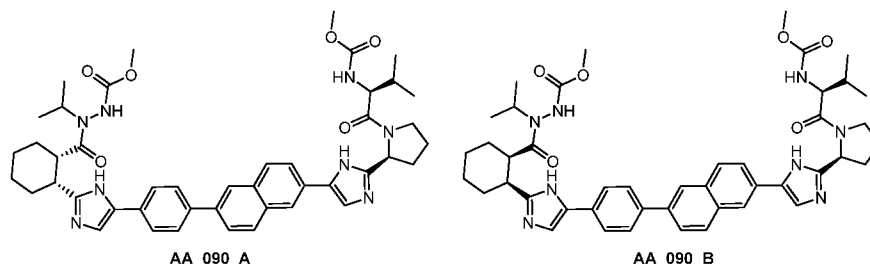
步骤 3: 化合物 AA_013 的合成

室温下, 将化合物 AA_013-3 (300 mg, 0.65 mmol), BB-21 (330 mg, 0.65 mmol) 溶于乙二醇二甲醚/水 (3 ml/0.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (210 mg, 1.95 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol)。微波 120℃ 反应 10 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_013 (53 mg, 产率 11%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 0.79 - 1.35 (m, 14 H) 1.43 - 2.13 (m, 10 H) 2.17 (br. s., 5 H) 3.03 - 3.26 (m, 2 H) 3.67 (br. s., 5 H) 3.82 (d, $J=15.31$ Hz, 5 H) 4.25 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 4.49 - 4.73 (m, 1 H) 5.19 (br. s., 1 H) 7.33 (br. s., 2 H) 7.68 (br. s., 8 H).

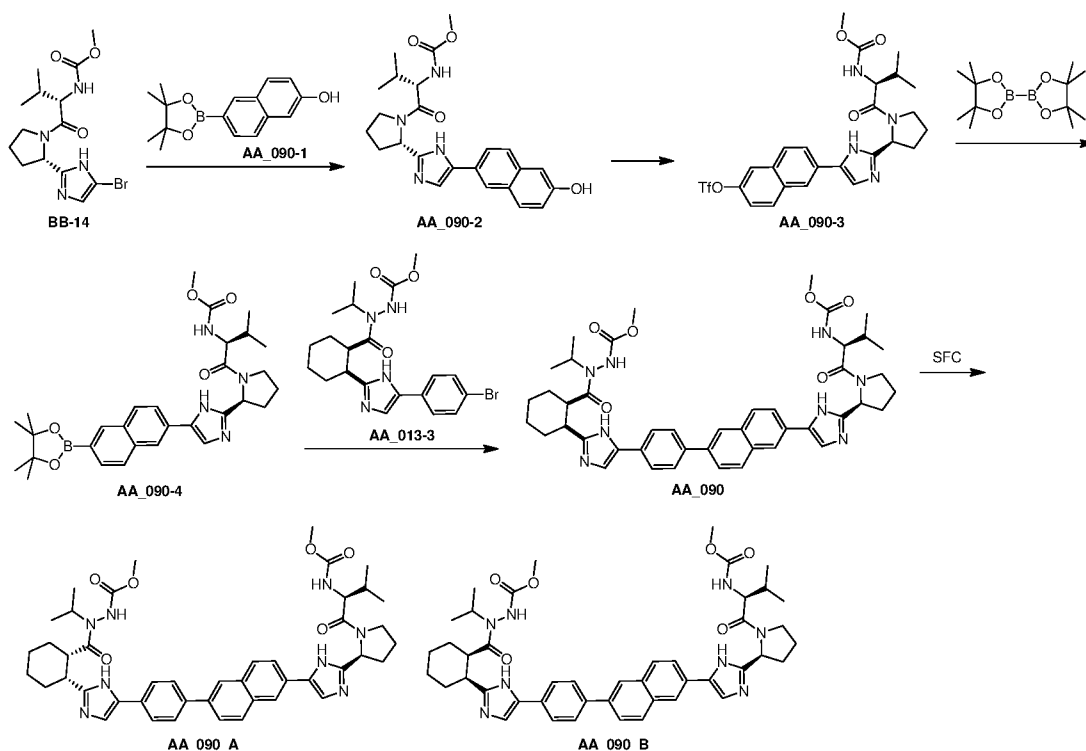
步骤 4: AA_013_A 与 AA_013_B 的合成

化合物 AA_013 (40 mg, 0.05 mmol) 经手性 SFC 制备分离得到目标化合物 AA_013_A (16.5 mg) 与 AA_013_B (14.5 mg)。AA_013_A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81-7.67 (m, 8 H), 7.34 (brs, 2 H), 5.21-5.18 (m, 1 H), 4.26-4.24 (m, 1 H), 4.03-3.89 (m, 2 H), 3.85-3.81 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.52 (brs, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.25-3.09 (m, 2 H), 2.37-2.20 (m, 2 H), 2.12-1.91 (m, 5 H), 1.51-1.49 (m, 2 H), 1.10-0.92 (m, 14 H), 0.80 (m, 2 H)。AA_013_B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78-7.68 (m, 8 H), 7.36-7.33 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 4.26-4.24 (m, 1 H), 4.05-3.91 (m, 2 H), 3.84-3.80 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.52 (brs, 1 H), 3.37-3.10 (m, 5 H), 2.37-2.29 (m, 2 H), 2.06-1.93 (m, 5 H), 1.51 (m, 2 H), 1.09-0.92 (m, 14 H), 0.79 (m, 2 H).

实施例 101: AA_090_A 和 AA_090_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_090-2 的合成

室温下,将化合物 BB-14 (303 mg, 0.814 mmol), AA_090-1 (200 mg, 0.74 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (2 mL/2 mL/2 mL) 混合溶剂中,在氮气保护下加入碳酸钠 (156 mg, 1.48 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (15.7 mg, 0.02 mmol)。在氮气保护下加热至 110℃,搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温,过滤,滤液旋干溶剂后,残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:2) 得到目标化合物 AA_090-2 (220 mg, 产率 68%)。LC/MS *m/z*: 437.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 AA_090-3 的合成

室温下,将化合物 AA_090-2 (220 mg, 0.504 mmol), N-苯基双(三氟甲基磺酰)亚胺 (197 mg, 0.55 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL),加入碳酸钾 (104 mg, 0.75 mmol)。在 30℃ 下搅拌 5 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL) 淬灭反应,乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压除去溶剂,残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:3) 得到目标化合物 AA_090-3 (88 mg, 产率 30.9%)。LC/MS *m/z*: 570.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 AA_090-4 的合成

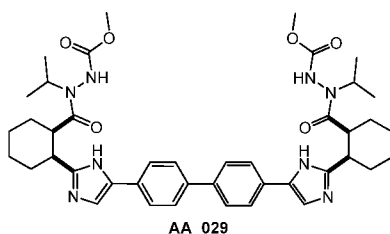
室温下,将化合物 AA_090-3 (88 mg, 0.154 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (58 mg, 0.232 mmol) 溶于二

氧六环 (3 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (29.4 mg, 0.3 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (10.9 mg, 0.015 mmol)。在氮气保护下加热至 90℃, 搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4) 得到目标化合物 AA_090-4 (60 mg, 产率 70.8%)。LC/MS *m/z*: 547.1 [M+H]⁺。

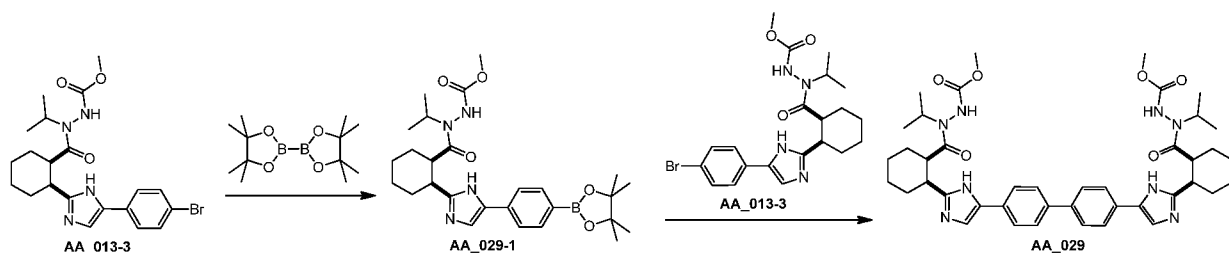
步骤 4: 化合物 AA_090 的合成

以化合物 AA_090-4 (60 mg, 0.110 mmol), AA_013-3 (61 mg, 0.132 mmol) 为原料, 参照 AA_013 中步骤 3 的合成方法, 经手性 SFC 制备分离得到化合物 AA_090_A (10 mg) 与 AA_090_B (9 mg)。AA_090_A: LC/MS *m/z*: 803.6 [M+H]⁺。AA_090_B: LC/MS *m/z*: 804.3 [M+H]⁺。

实施例 102: AA_029



合成路线:



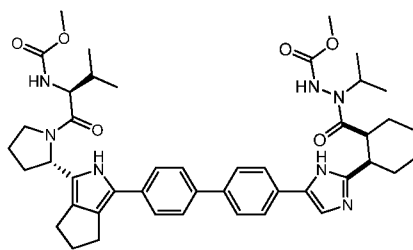
步骤 1: 化合物 AA_029-1 的合成

室温下, 将化合物 AA_013-3 (50 mg, 0.11 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (56 mg, 0.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (33 mg, 0.33 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.011 mmol)。微波 100℃ 反应 60 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_029-1 (50 mg, 产率 89%)。LC/MS *m/z*: 511.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 AA_029 的合成

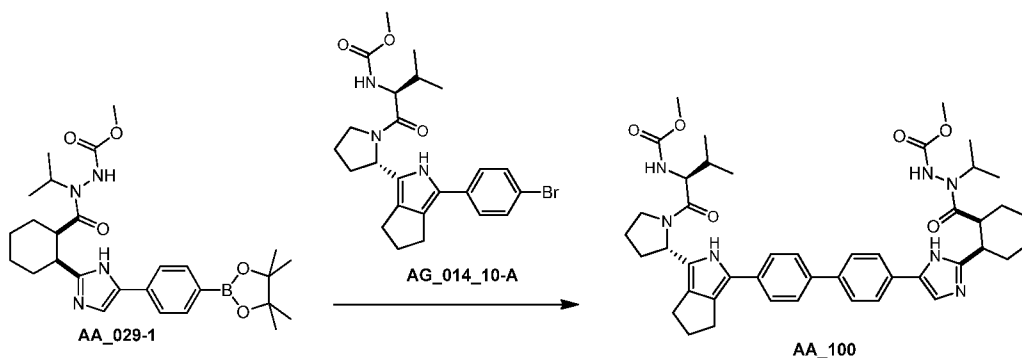
室温下, 将化合物 AA_013-3 (50 mg, 0.11 mmol), AA_029-1 (50 mg, 0.097 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (25 mg, 0.22 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.011 mmol)。微波 100℃ 反应 30 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_029 (7.5 mg, 产率 9%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69-7.65 (m, 8 H), 7.56-7.55 (m, 2 H), 4.57-4.45 (m, 2 H), 3.72-3.63 (m, 6 H), 3.34 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.95-1.76 (m, 7 H), 1.65-1.38 (m, 5 H), 7.47 - 7.75 (m, 6 H), 0.99-0.92 (m, 18 H), 0.68 (m, 1 H)。LC/MS *m/z*: 767.3 [M+H]⁺。

实施例 103: AA_100



AA_100

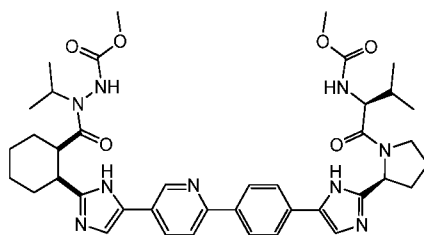
合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_100 的合成

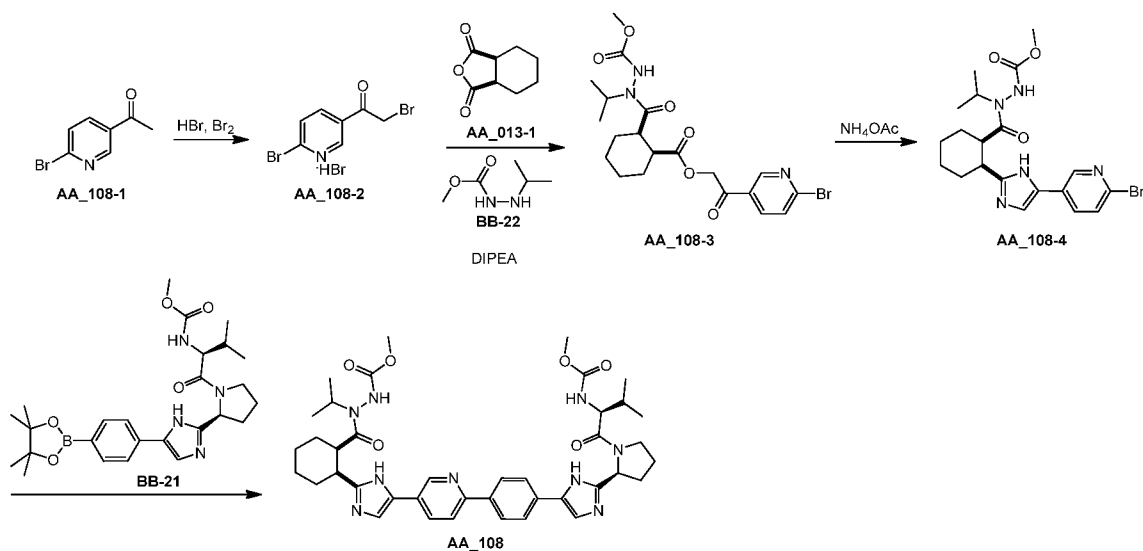
以化合物 AA_029-1, AG_014_10-A 为原料, 参照 AA_029 中步骤 2 的合成方法制备得到化合物 AA_100。LC/MS m/z 792.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 104: AA_108



AA_108

合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_108-2 的合成

将 5-乙酰基-2-溴吡啶 (AA_108-1, 2.00 g, 10.00 mmol) 溶于冰醋酸 (30 mL)。滴加液溴 (1.60 g,

10.01 mmol), 然后滴加氢溴酸 (0.68mL, 6.00 mmol)。室温搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂后得到目标化合物 AA_108-2 (红棕色固体, 3.60 g)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.88 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 4.56 (m, 2 H)。

步骤 2: 化合物 AA_108-3 的合成

将化合物 BB-22 (6.5 g, 48.65 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 ml), 加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_013-1, 5 g, 32.43 mmol)。室温搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物 (11.2 g)。将上述无色胶状物 (0.50 g, 1.75 mmol) 与二异丙基乙基胺 (0.27 g, 2.10 mmol) 溶于 DMF (7 ml) 中, 冷却至 0°C, 加入化合物 AA_108-2 (0.63 g, 1.75 mmol)。0°C 下搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 得到目标化合物 AA_108-3 (白色固体, 0.11 g, 两步产率 13%)。LC/MS m/z : 485.9 [M+H]⁺。

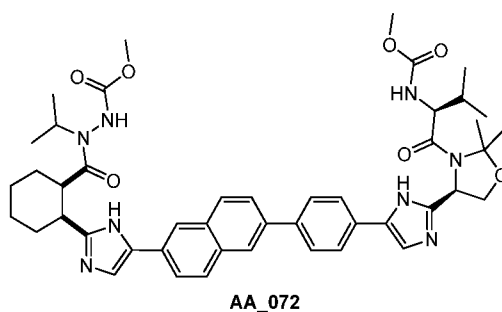
步骤 3: 化合物 AA_108-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_108-3 (0.11 g, 0.19 mmol) 溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (0.81 g, 10.51 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_108-4 (黄色固体, 0.10g, 产率 70%)。LC/MS m/z : 466.0 [M+H]⁺。

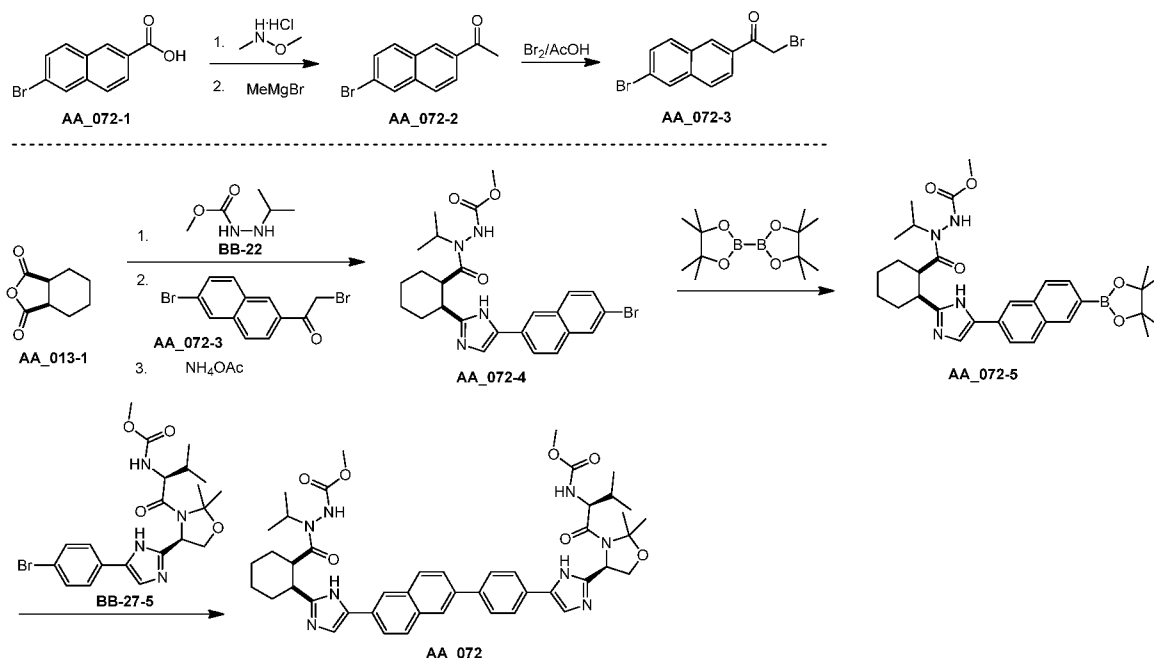
步骤 4: 化合物 AA_108 的合成

以化合物 AA_108-4, BB-21 为原料, 参照 AA_013_A 中步骤 3 的合成方法制备得到化合物 AA_108。LC/MS m/z : 754.6 [M+H]⁺。

实施例 105: AA_072



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_072-2 的合成

室温下,将 6-溴-2-萘甲酸(AA_072-1, 10 g, 39.83 mmol),N,O-二甲羟胺盐酸盐(5.05 g, 51.76 mmol),二异丙基乙基胺(15.44 g, 119.49 mmol)溶于 DMF (100 ml),加入 HATU (23 g, 59.7 mmol)。室温搅拌 4 小时,TLC 检测反应完毕后,加入甲基叔丁基醚(300 ml),用水和饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干溶剂后得到 Weinreb 酰胺(5.8 g, 产率 90%)。产品无需纯化,直接应用于下一步。将上述 Weinreb 酰胺(5.8 g, 35.9 mmol)溶于四氢呋喃(25 ml)中,冷却至 0℃,缓慢滴加甲基溴化镁的乙醚溶液(3 mol/L, 7.9 mL, 23.7 mmol),滴毕,室温搅拌 2 小时,TLC 检测反应完毕后加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭反应,乙酸乙酯(50 ml×3)萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干溶剂后得到化合物 AA_072-2(白色固体, 4 g, 产率 40.4%)。产品无需纯化,直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.43 (s, 1 H), 8.06 7.85-7.80 (m, 2 H), 7.85-7.80 (m, 2 H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H)。

步骤 2: 化合物 AA_072-3 的合成

将化合物 AA_072-2(3.5 g, 14.06 mmol)溶于冰醋酸(30 mL)中,缓慢滴加液溴(2.2 g, 14.06 mmol),滴毕,室温搅拌 1 小时,TLC 检测反应完毕后加入水(80 mL)。过滤收集固体,得到目标化合物 AA_072-3(白色固体, 1.74 g, 产率 37.82%)。产品无需纯化,直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.12-8.05 (m, 2 H), 7.88-7.85 (m, 3 H), 7.83-7.68 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H)。

步骤 3: 化合物 AA_072-4 的合成

将化合物 BB-22 (1 g, 7.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml), 在 10℃ 下加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐(AA_013-1, 1 g, 6.5 mmol)。10℃ 下搅拌 14 小时,TLC 检测反应完毕后旋干溶剂,得到无色胶状物(1.8 g)。将上述无色胶状物(1.8 g, 6.3 mmol)与碳酸钾(1.7g, 12.6 mmol)悬浮于 DMF (20 ml) 中,室温下加入 AA_072-3 (1.74 g, 6.3 mmol)。室温搅拌 3 小时,TLC 检测反应完毕后加入水(10 ml)淬灭反应,乙酸乙酯(100 ml×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干溶剂后得到黄色油状物(3.8 g, 产率 88.4%)产品无需纯化,直接应用于下一步。室温下,将上述黄色油状物(2 g, 4.28 mmol)溶

于甲苯 (100 ml), 加入醋酸铵 (4.9g, 63 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 15 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (100 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (300 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_072-4 (黄色固体, 1.0g, 产率 30.3%)。LC/MS m/z : 514.8 $[M+H]^+$ 。

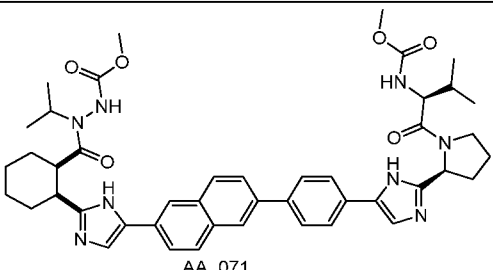
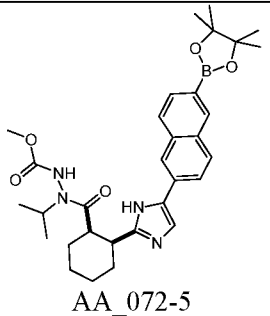
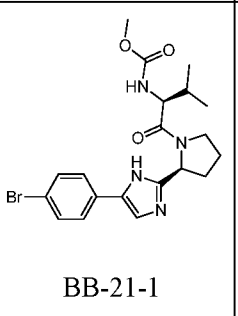
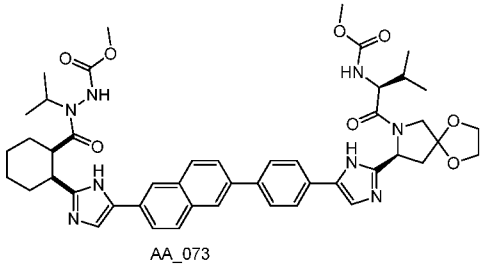
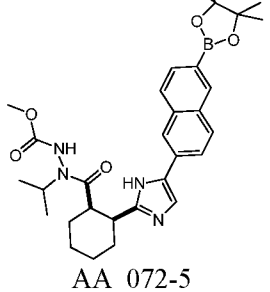
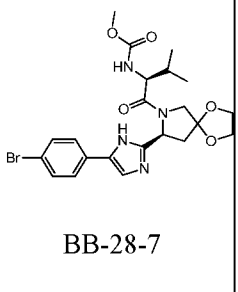
步骤 4: 化合物 AA_072-5 的合成

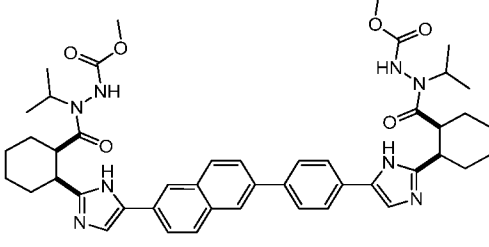
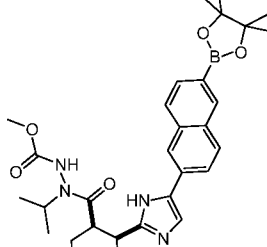
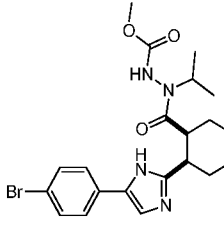
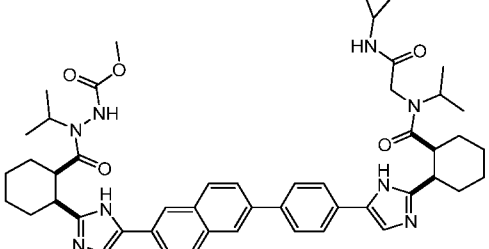
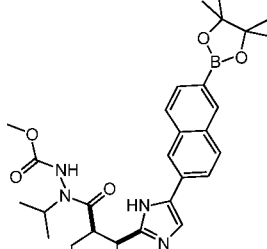
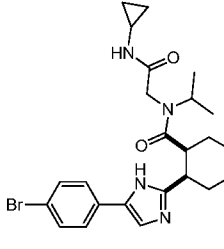
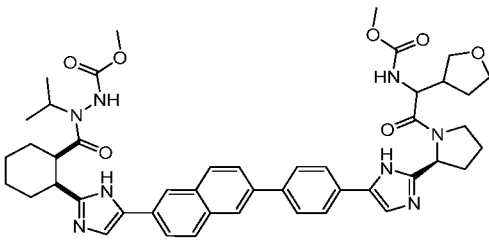
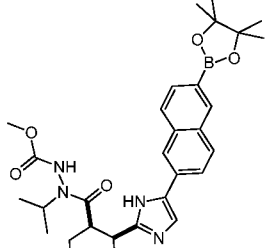
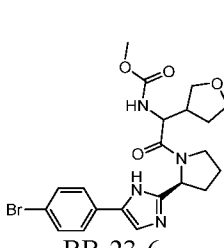
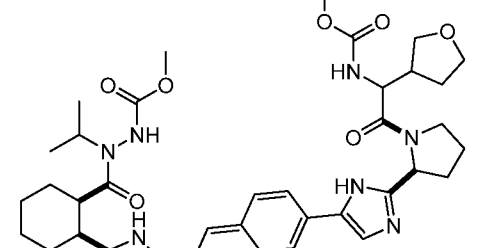
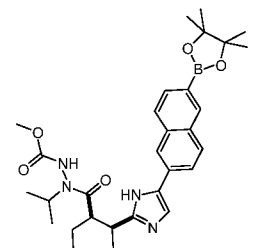
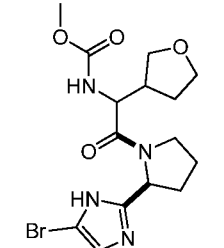
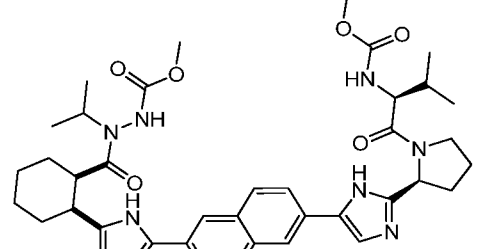
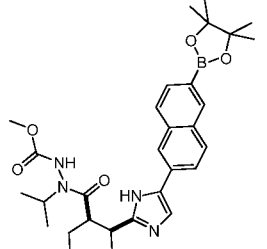
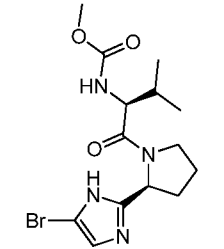
室温下, 将化合物 AA_072-4 (500 mg, 0.97 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (371 mg, 1.46 mmol) 溶于二氧六环 (10 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (191 mg, 1.95 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (71.2 mg, 0.097 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→2:1) 得到目标化合物 AA_072-5 (黄色固体, 395 mg, 产率 72.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 8.43-8.31 (m, 1 H), 8.19 (brs, 1 H), 7.89-7.81 (m, 4 H), 7.34 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.52-1.50 (m, 1 H), 1.39 (s, 6 H), 1.27-1.23 (m, 12 H), 1.11-1.10 (m, 4 H), 0.88 (m, 2 H), 0.56 (brs, 2 H)。

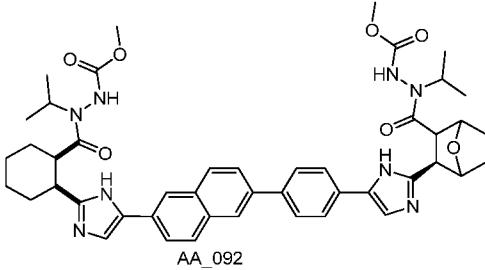
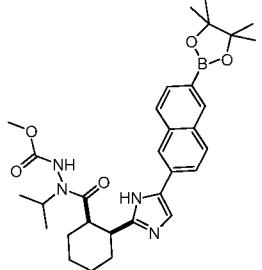
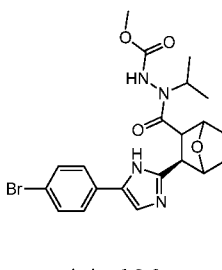
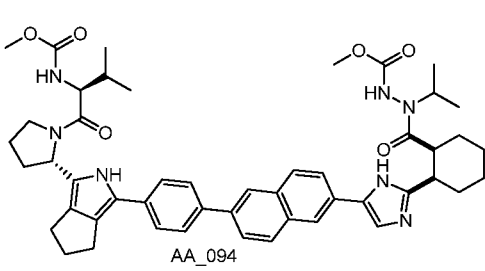
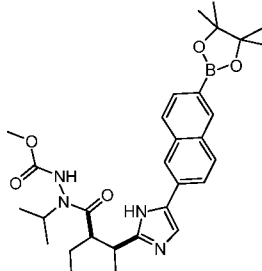
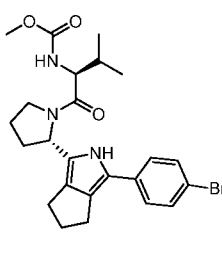
步骤 5: AA_072 的合成

室温下, 将 AA_072-5 (40 mg, 0.071 mmol), BB-27-5 (31 mg, 0.065 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (1.5 ml/1.5 ml/1.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (14 mg, 0.13 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.0065 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_072 (白色固体, 4 mg, 产率 7.4%)。LC/MS (m/z) 833.7 $[M+H]^+$ 。

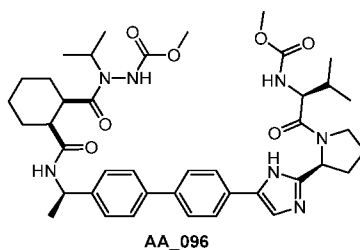
以化合物 AA_072-5 为原料, 参照 AA_072 中步骤 5 的合成方法, 合成下表中化合物。

实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	LCMS
106	 AA_071	 AA_072-5	 BB-21-1	803.7 $[M+H]^+$
107	 AA_073	 AA_072-5	 BB-28-7	861.4 $[M+H]^+$

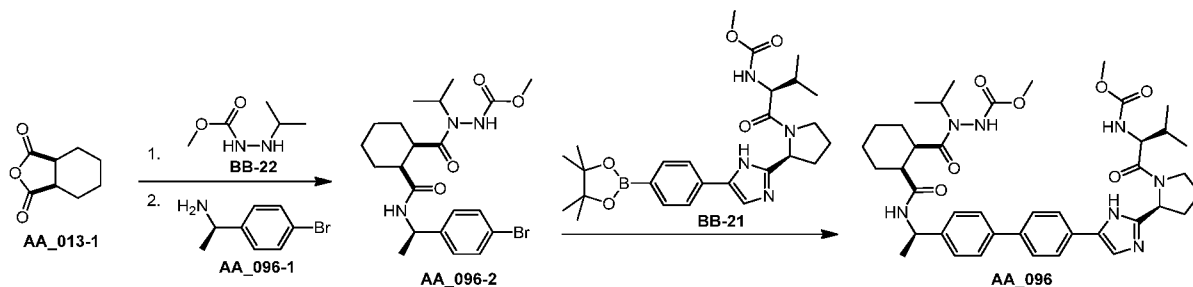
108	 AA_074	 AA_072-5	 AA_013-3	815.8 [M+H] ⁺
109	 AA_075	 AA_072-5	 BB-16	841.9 [M+H] ⁺
110	 AA_076	 AA_072-5	 BB-23-6	831.6 [M+H] ⁺
111	 AA_078	 AA_072-5	 BB-15	755.6 [M+H] ⁺
112	 AA_079	 AA_072-5	 BB-14	727.1 [M+H] ⁺

113	 AA_092	 AA_072-5	 AA_106	831.5 [M+H] ⁺
114	 AA_094	 AA_072-5	 AG_014_10-A	843.4 [M+H] ⁺

实施例 115: AA_096



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_096-2 的合成

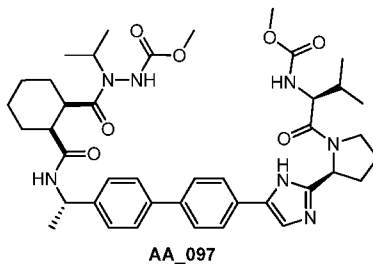
将化合物 BB-22 (6.5 g, 49.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 ml), 加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_013-1, 5 g, 32.43 mmol)。室温搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物 (11.2 g)。将上述无色胶状物 (528 mg, 1.86 mmol), (R)-4-溴-A-甲基苯甲胺 (AA_096-1, 385 mg, 1.92 mmol) 和二异丙基乙基胺 (452 mg, 3.5 mmol) 溶于 DMF (5 ml) 中, 加入 HATU (730 mg, 1.92 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4) 得到目标化合物 AA_096-2 (淡黄色固体, 0.65 g, 两步产率 75.3%)。LC/MS *m/z*: 469.8 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 AA_096 的合成

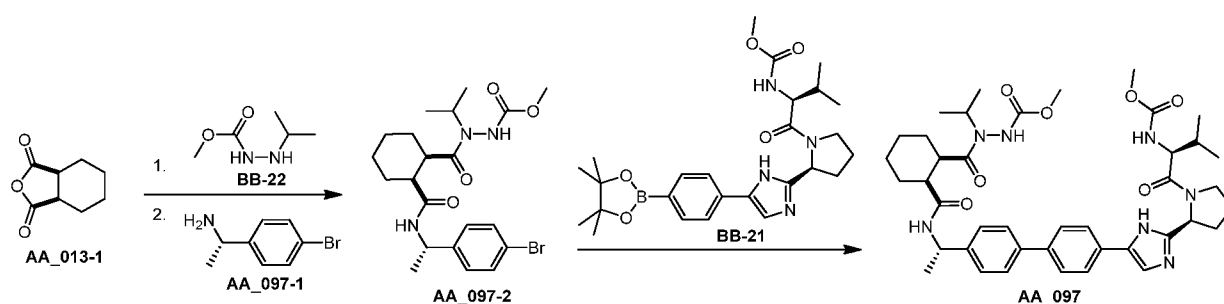
室温下, 将化合物 AA_096-2 (40 mg, 0.0854 mmol), BB-21 (51 mg, 0.102 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O

(2 ml/2 ml/2 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (18 mg, 0.171mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, 0.0041 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_096 (白色固体, 14 mg, 产率 21.6%)。LC/MS *m/z*: 380.0 [M/2+H]⁺。

实施例 116: AA_097



合成路线:



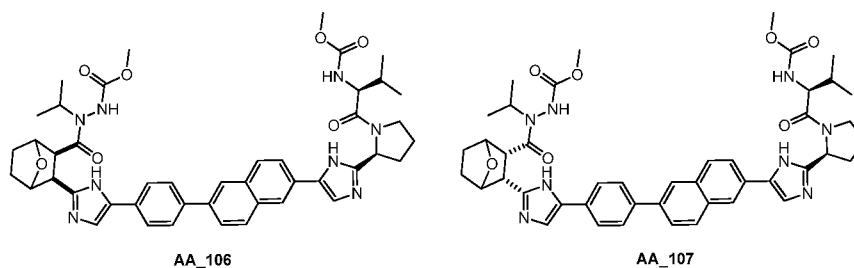
步骤 1: 化合物 AA_097-2 的合成

化合物 AA_097-2 可根据 AA_096 中步骤 1 的合成方法制备得到。LC/MS *m/z*: 469.8 [M+H]⁺。

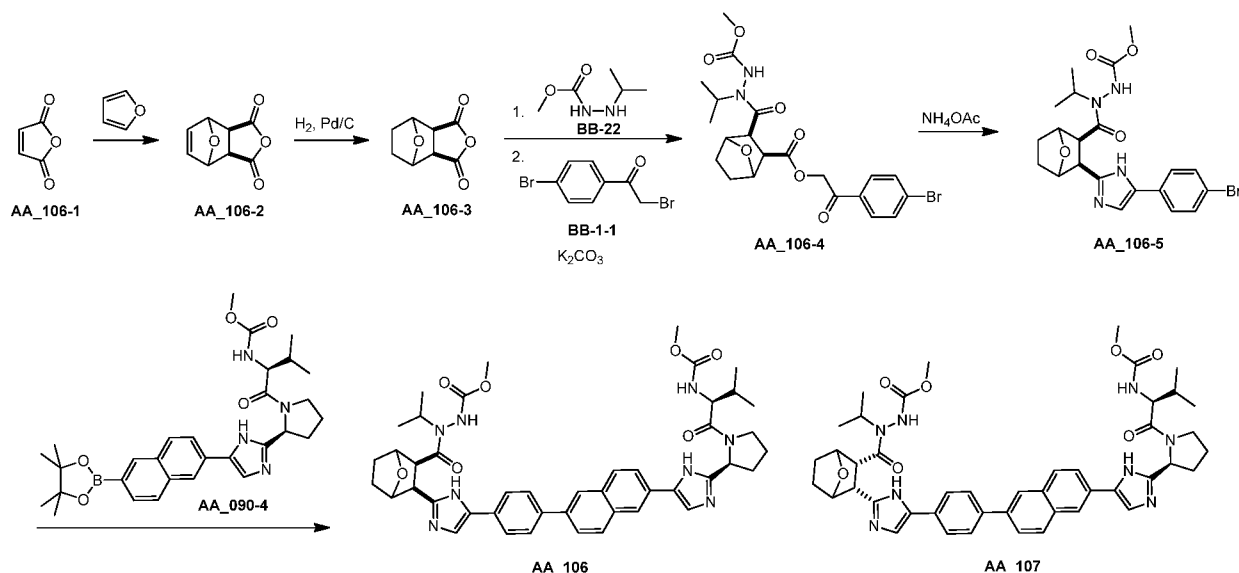
步骤 2: AA_097 的合成

化合物 AA_097 可根据 AA_096 中步骤 2 的合成方法制备得到。LC/MS *m/z*: 379.9 [M/2+H]⁺。

实施例 117: AA_106 和 AA_107



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_106-2 的合成

将顺丁烯二酸酐 (AA_106-1, 4.00 g, 40.79 mmol) 与呋喃 (4.00 g, 58.76 mmol) 混合。微波 65℃ 反应 10 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 将固体研细, 用石油醚/丙酮 (6 ml/24 ml) 混合溶剂洗涤, 收集固体, 干燥得到 AA_106-2 (白色粉末, 6.57 g, 产率 96.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.37 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 3.18 (s, 2 H)。

步骤 2: 化合物 AA_106-3 的合成

将化合物 AA_106-2 (3 g 18.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 ml), 在氮气保护下加入 10% 钯炭 (1.89 g)。在室温及 1 atm 氢气压下反应 5 小时, TLC 检测反应完毕后过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_106-3 (白色固体, 2.99 g, 产率 98%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.02 (m, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H)。

步骤 3: 化合物 AA_106-4 的合成

将化合物 BB-22 (0.79 g, 5.95 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 ml), 加入化合物 AA_106-3 (1.00 g, 5.95 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状物 (1.79 g)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。将上述无色胶状物与碳酸钾 (1.65 g, 11.92 mmol) 悬混于 DMF (10 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1.66 g, 5.96 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→1:2) 得到目标化合物 AA_106-4 (白色固体, 1.56 g, 两步产率 53%)。LC/MS *m/z*: 499.1 [M+H]⁺。

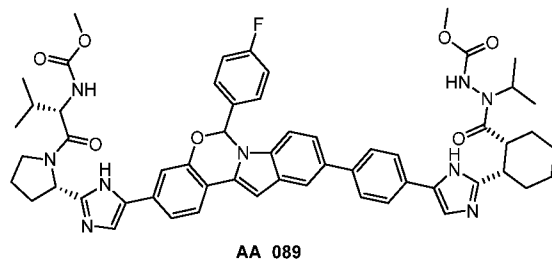
步骤 4: 化合物 AA_106-5 的合成

室温下, 将化合物 AA_106-4 (1.56 g, 3.14 mmol) 溶于甲苯 (100 ml), 加入醋酸铵 (10.54 g, 172.52 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:2→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_106-5 (黄色固体, 0.83 g, 产率 55%)。LC/MS *m/z*: 478.7 [M+H]⁺。

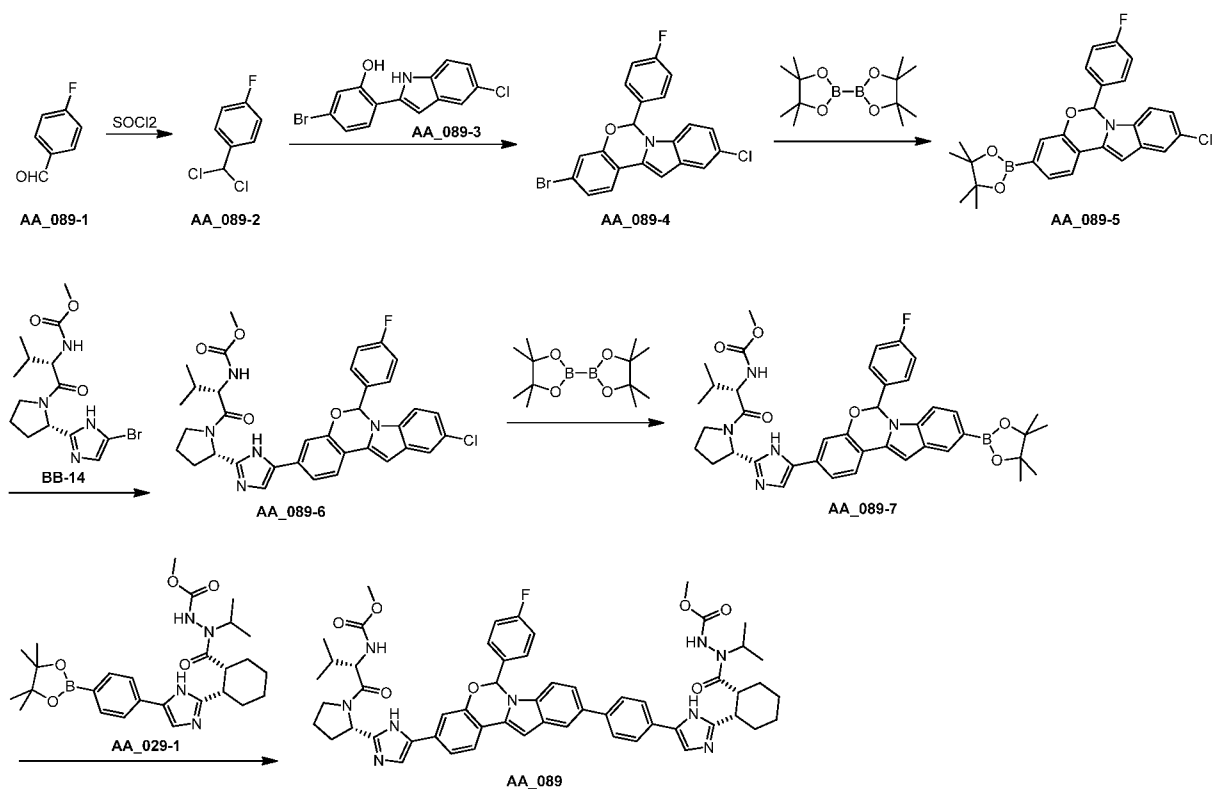
步骤 5: AA_106 与 AA_107 的合成

以化合物 AA_106-5, AA_090-4 为原料, 参照 AA_072 中步骤 5 的合成方法, 经高效液相制备分离得到化合物 AA_106 与 AA_107。AA_106: LCMS m/z : 817.6 $[M+H]^+$. AA_107: LCMS m/z : 817.6 $[M+H]^+$.

实施例 118: AA_089



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_089-2 的合成

室温下, 将 4-氟苯甲醛 (AA_089-1, 2 g, 16.11 mmol) 溶于氯化亚砷 (20 ml), 反应体系升温至回流, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到目标化合物 AA_089-2 (淡黄色固体, 2.7 g, 产率 93.75%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.59 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H).

步骤 2: 化合物 AA_089-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_089-2 (2 g, 6.2 mmol), 碳酸铯 (10 g, 31 mmol) 悬浮于 DMF (50 ml), 加入化合物 AA_089-3 (2.8 g, 12.4 mmol) 反应体系升温至 100°C , 搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1 $\rightarrow$ 1:1) 得到目标化合物 AA_089-4 (固体, 1.4 g, 产率 54%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.66 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.05 (m, 6 H), 7.00 (s, 1 H), 6.86 (m, 1 H).

步骤 3: 化合物 AA_089-5 的合成

室温下, 将化合物 AA_089-4 (1.4 g, 3.27mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (1.3 g, 4.89mmol) 溶于二氧六环 (10 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (960 mg, 9.81mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.327mmol)。在氮气保护下加热至 110℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→2:1) 得到目标化合物 AA_089-5 (固体, 1.3 g, 产率 83.8%)。LC/MS *m/z*: 475.8 [M+H]⁺。

步骤 4: AA_089-6 的合成

室温下, 将化合物 AA_089-5 (800 mg, 1.68 mmol), BB-14 (753 mg, 2.02mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (2 ml/2 ml/2 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (356 mg, 3.36mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (123 mg, 0.168 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→2:3) 得到目标化合物 AA_089-6 (白色固体, 0.5 g, 产率 51.3%)。LC/MS *m/z*: 642.1 [M+H]⁺。

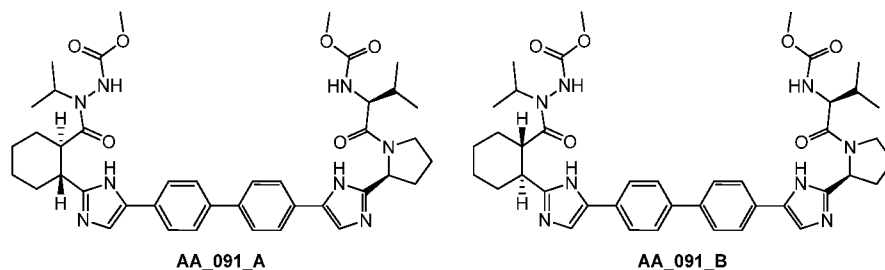
步骤 5: AA_089-7 的合成

室温下, 将化合物 AA_089-6 (0.5 g, 0.778mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (0.24 g, 0.934mmol) 溶于二氧六环 (10 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (153 mg, 1.6mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.0343mmol) 和 X-phos (32 mg, 0.0686mmol)。在氮气保护下加热至 110℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4) 得到目标化合物 AA_089-7 为黄色固体 (0.48 g, 产率 72.3%)。LC/MS *m/z*: 734.2 [M+H]⁺。

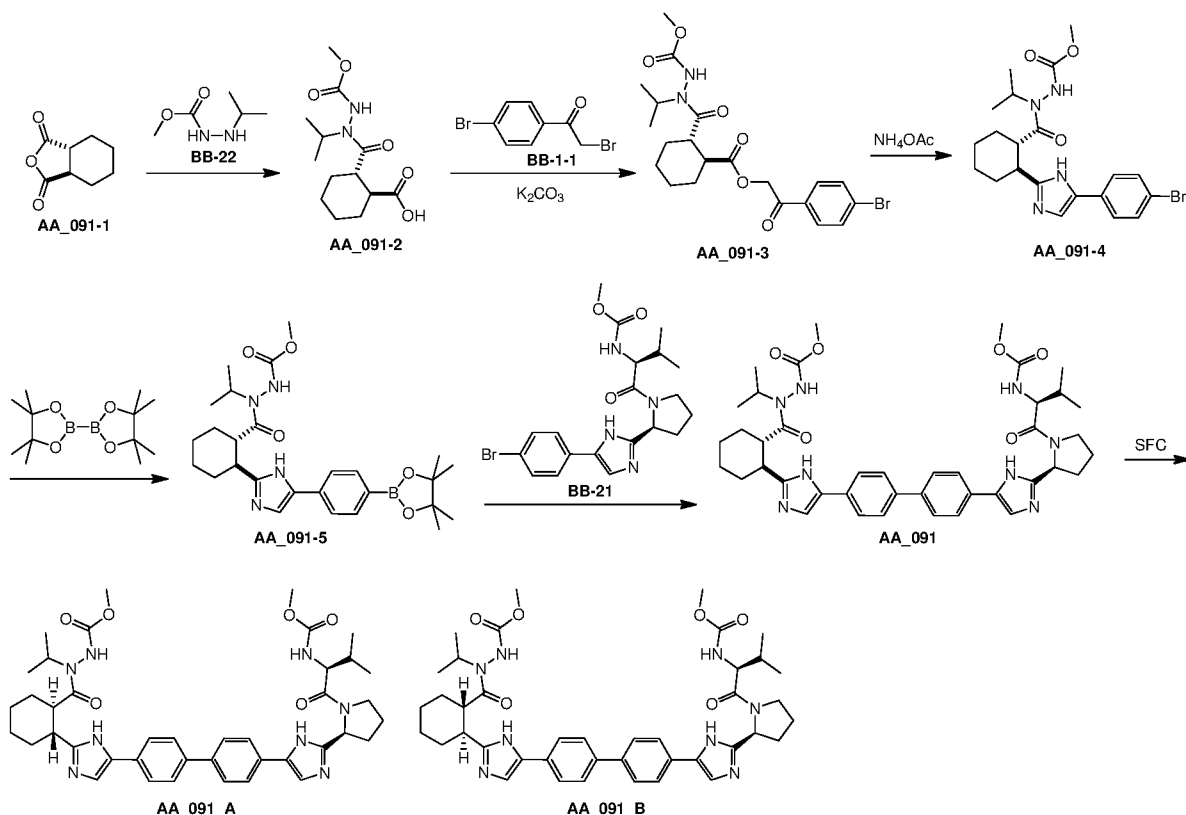
步骤 6: 化合物 AA_089 的合成

以化合物 AA_089-7, AA_029-1 为原料, 参照 AA_013 中步骤 3 的合成方法得到化合物 AA_089 (11 mg, 产率 23.8%)。LCMS *m/z*: 496.1 [M/2+H]⁺。

实施例 119: AA_091_A 和 AA_091_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_091-2 的合成

室温下, 将化合物 BB-22 (0.17 g, 1.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 ml), 加入反式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_091-1, 0.1 g, 0.65 mmol)。室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到目标化合物 AA_091-2 (白色固体, 0.18 g, 产率 99.5%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。LC/MS m/z : 286.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 AA_091-3 的合成

室温下, 将化合物 AA_091-2 (0.25 g, 0.87 mmol) 与碳酸钾 (0.24 g, 1.75 mmol) 悬混于 DMF (5 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 0.243 g, 0.87 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (3 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (5 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_091-3 (红色固体, 0.3 g, 产率 71.4%)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。LC/MS m/z : 484.8 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 AA_091-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_091-3 (0.3 g, 0.62 mmol) 溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (7.2 g, 93.6 mmol)。在氮气保护下加热至 120℃, 搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→2:1) 得到目标化合物 AA_091-4 (淡红色固体, 0.15 g, 产率 52.3%)。LC/MS m/z : 464.7 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 AA_091-5 的合成

室温下, 将化合物 AA_091-4 (0.15 g, 0.32 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (0.12 g, 0.48 mmol) 溶于二氧六环 (10 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (0.06 g, 0.65 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.032 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→2:1) 得到目标化合物 AA_091-5 (0.10 g, 产率 60.6%)。

LC/MS m/z : 511.2 $[M+H]^+$.

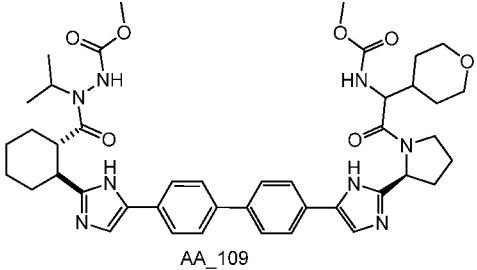
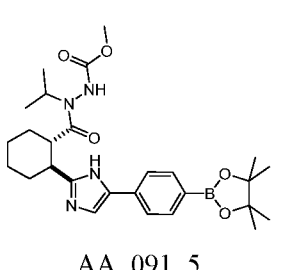
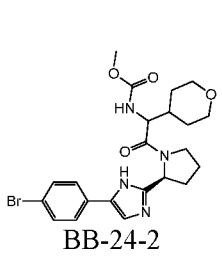
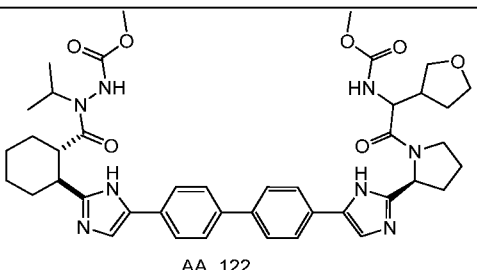
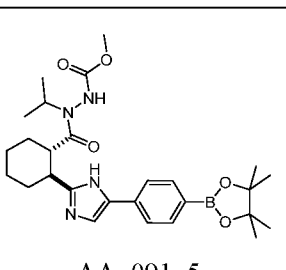
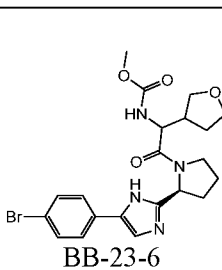
步骤 5: 化合物 AA_091 的合成

室温下, 将化合物 AA_091-5 (0.03 g, 0.065 mmol), BB-21 (0.035 g, 0.071 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (1.5 ml/1.5 ml/1.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (0.014 g, 0.13 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.005 g, 0.0065 mmol)。在氮气保护下加热至 100℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_091 (白色固体, 0.018 g, 产率 37.0%)。LC/MS m/z : 753.5 $[M+H]^+$.

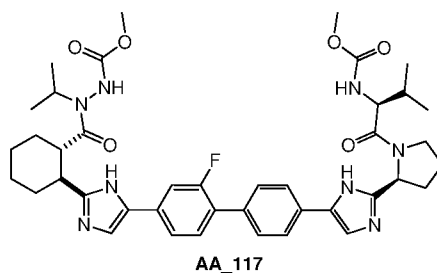
步骤 6: AA_091_A 与 AA_091_B 的制备

AA_091 (10 mg, 0.013 mmol) 经手性 SFC 制备分离得到目标化合物 AA_091_A (0.5 mg) 与 AA_091_B (4 mg)。AA_091_A: LC/MS m/z : 753.5 $[M+H]^+$ 。AA_091_B: LC/MS m/z : 753.5 $[M+H]^+$ 。

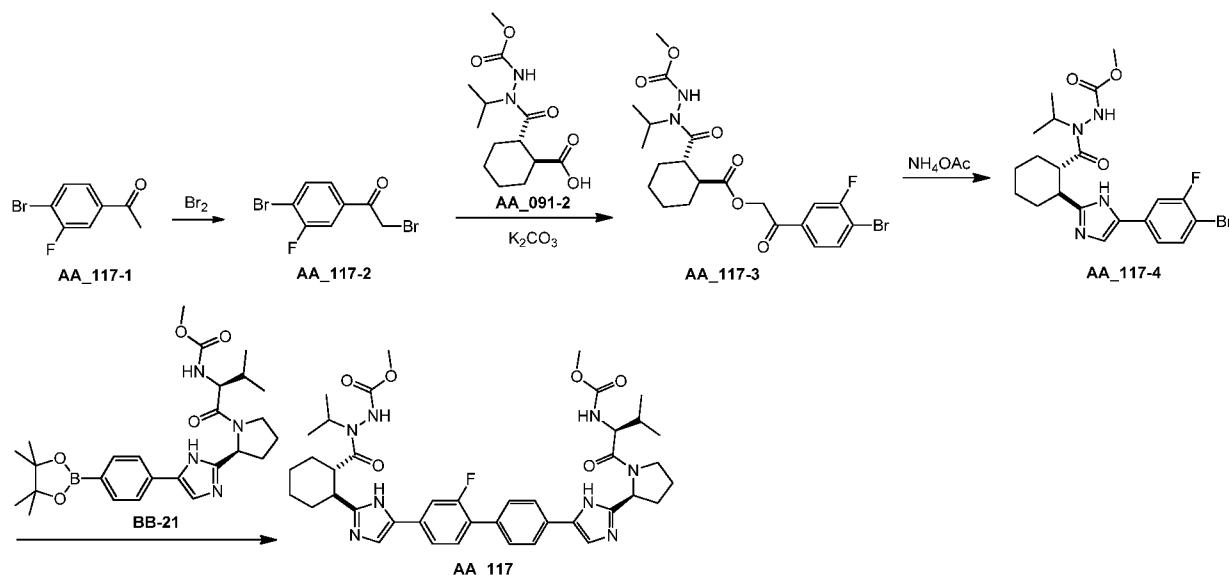
以化合物 AA_091-5 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5 的合成方法, 合成下表中化合物。

实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	LCMS
120	 AA_109	 AA_091_5	 BB-24-2	795.6 $[M+H]^+$
121	 AA_122	 AA_091_5	 BB-23-6	781.4 $[M+H]^+$

实施例 123: AA_117



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_117-2 的合成

将 3-氟-4-溴苯乙酮 (AA_117-1, 2.00 g, 9.22 mmol) 溶于冰醋酸 (15 mL)。滴加液溴 (0.47 mL, 9.22 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂后得到目标化合物 AA_117-2 (红棕色固体, 2.73 g)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75-7.66 (m, 3 H), 4.39 (s, 2 H)。

步骤 2: 化合物 AA_117-3 的合成

将化合物 AA_091-2 (0.50 g, 1.75 mmol) 与二异丙基乙基胺 (0.27 g, 2.10 mmol) 溶于 DMF (7 ml) 中, 冷却至 0°C, 加入化合物 AA_117-2 (0.57 g, 1.92 mmol)。0°C 下搅拌 0.5 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 得到目标化合物 AA_117-3 (白色固体, 0.35 g, 两步产率 36.2%)。LC/MS m/z : 524.8 [M+Na]⁺。

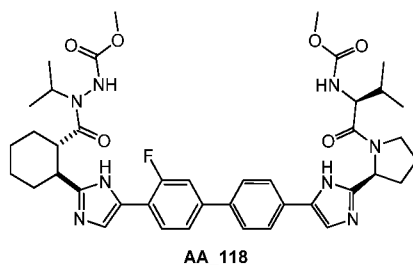
步骤 3: 化合物 AA_117-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_117-3 (0.68 g, 1.36 mmol) 溶于甲苯 (70 mL), 加入醋酸铵 (5.75 g, 74.60 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_117-4 (黄色固体, 0.49g, 产率 76%)。LC/MS m/z : 482.8 [M+H]⁺。

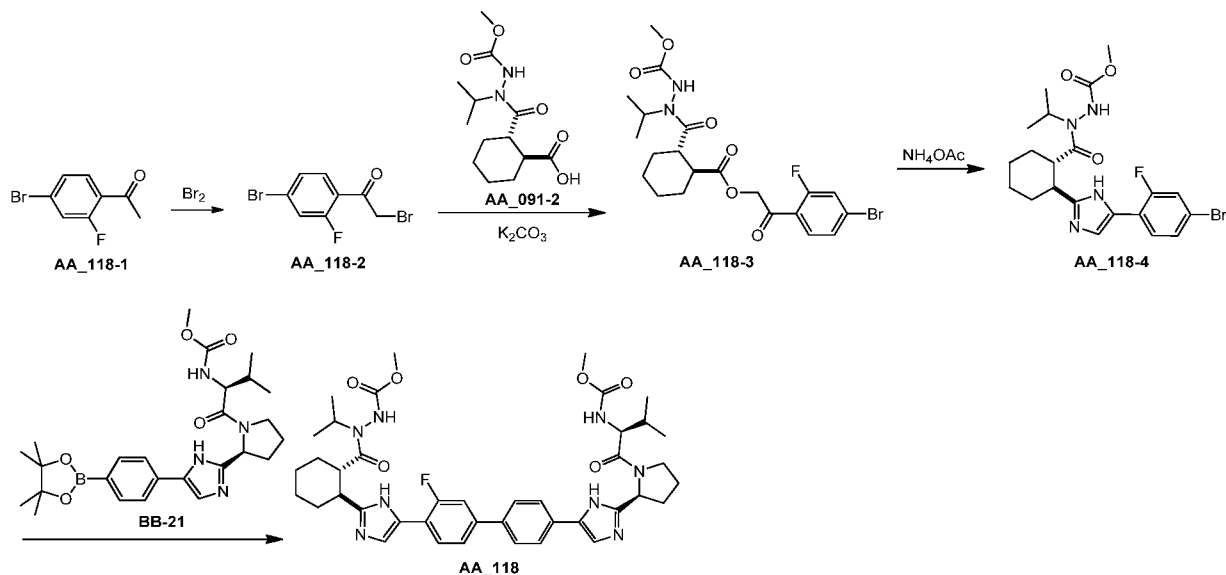
步骤 4: 化合物 AA_117 的合成

以化合物 AA_117-4 和化合物 BB-21 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5 的合成方法来制备化合物 AA_117。LC/MS m/z : 771.5 [M+H]⁺。

实施例 124: AA_118



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_118-2 的合成

化合物 AA_118-2 可根据 AA_117 中步骤 1 的合成方法制备得到。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.91-7.85 (m, 1 H), 7.48-7.40 (m, 2 H), 4.50 (d, J = 2.0 Hz, 2 H).

步骤 2: 化合物 AA_118-3 的合成

化合物 AA_118-3 可根据 AA_117 中步骤 2 的合成方法制备得到。LC/MS m/z : 500.9 [M+H]⁺.

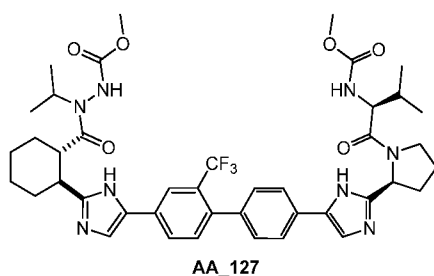
步骤 3: 化合物 AA_118-4 的合成

化合物 AA_118-4 可根据 AA_117 中步骤 3 的合成方法制备得到。LC/MS m/z : 480.9 [M+H]⁺.

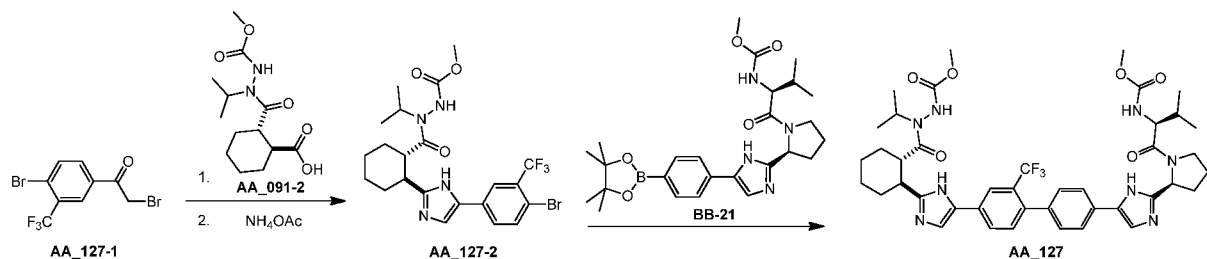
步骤 4: 化合物 AA_118 的合成

以化合物 AA_118-4 和化合物 BB-21 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5 的合成方法来制备化合物 AA_118。LCMS m/z : 771.5 [M+H]⁺.

实施例 125: AA_127



合成路线:



步骤 1: AA_127-2 的合成

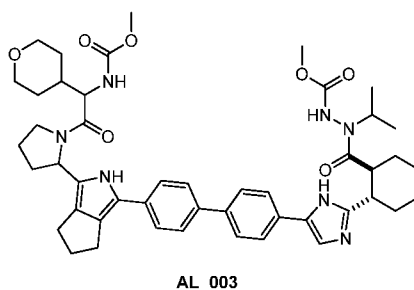
将 AA_091-2 (2.7 g, 9.43 mmol) 与碳酸钾 (1.8 g, 13.5 mmol) 悬浮于 DMF (20 ml) 中, 室温下加入

化合物 AA_127-1 (3.7 g, 10.8mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂, 得到黄色油状中间体。将上述黄色油状中间体溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (6.9 g, 90 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_127-2 (2.6 g, 产率 54%)。LC/MS m/z : 545.0 $[M+H]^+$ 。

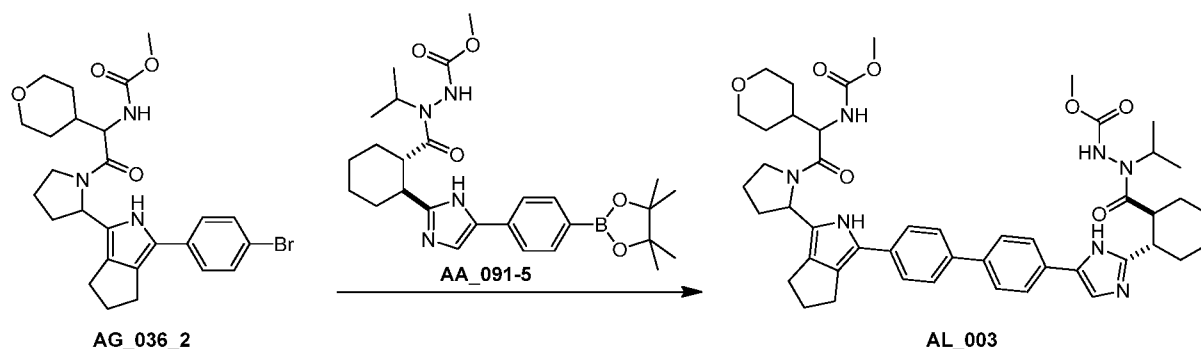
步骤 2: 化合物 AA_127 的合成

以化合物 AA_127-2 和化合物 BB-21 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5 的合成方法来制备化合物 AA_127。LC/MS m/z : 833.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 126: AL_003



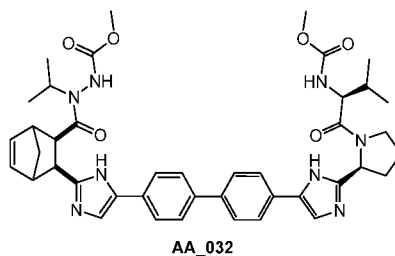
合成路线:



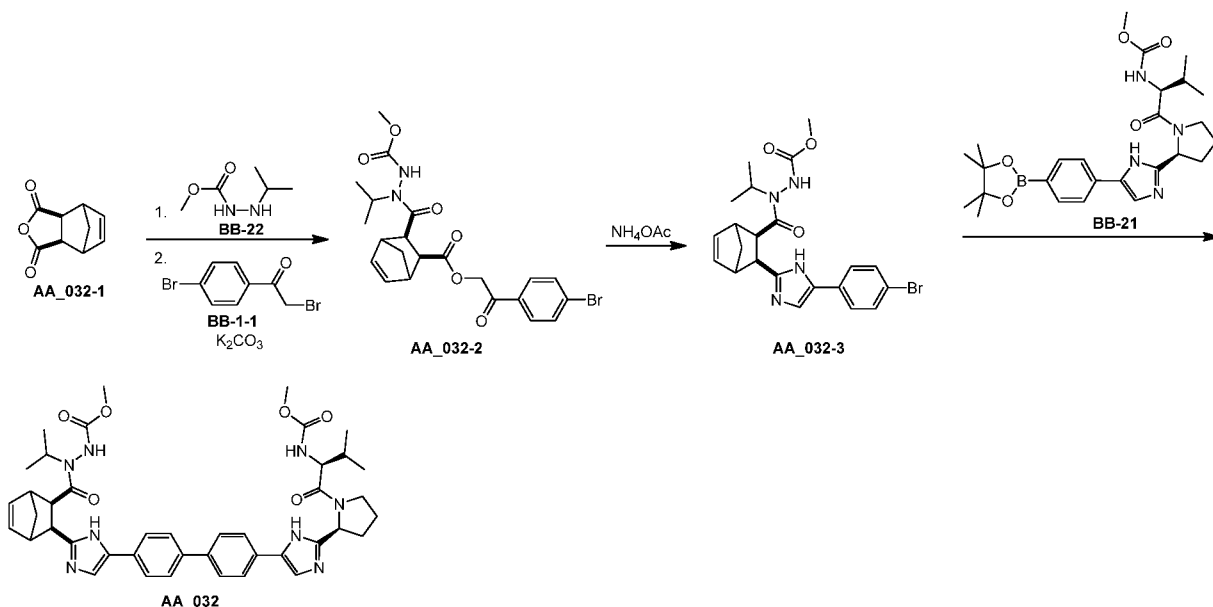
步骤 1: 化合物 AL_003 的合成

将化合物 AG_036-2 (20 mg, 0.038 mmol), AA_091-5 (21.2 mg, 0.042mmol) 溶于混合溶剂 DMF/THF/H₂O (2ml/2ml /2ml)中, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂(2.8 mg, 0.004 mmol) 和 Na₂CO₃ (8 mg, 0.075 mmol), N₂ 置换 3 次, N₂ 保护下升温至 100 °C 反应过夜, 停止加热, 自然冷却。过滤, 滤液旋干溶剂后加入水 (10ml), 用乙酸乙酯 (10ml x 3) 萃取, 合并乙酸乙酯相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到目标化合物 AL_003 (白色固体, 7.8 mg, 产率 25.2%)。LC/MS m/z : 834.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 127: AA_032



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_032-2 的合成

将化合物 BB-22 (0.5 g, 3.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml), 在 10℃ 下加入化合物 AA_032-1 (0.4 g, 2.44 mmol)。10℃ 下搅拌 14 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状中间体 (0.9 g)。产品无需纯化, 直接应用于下一步。将上述无色胶状中间体与碳酸钾 (1 g, 7.25 mmol) 悬混于 DMF (10 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 0.9 g, 3.24 mmol)。在 10℃ 下搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_032-2 (0.9 g, 两步产率 74.81%)。

步骤 2: 化合物 AA_032-3 的合成

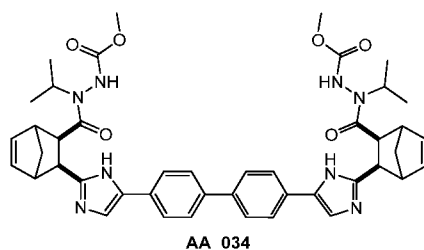
室温下, 将化合物 AA_032-2 (0.5 g, 1.01 mmol) 溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (0.8 g, 10.1 mmol)。在氮气保护下加热至 120℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_032-3 (0.3g, 产率 64%)。LC/MS m/z 474.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 AA_032 的合成

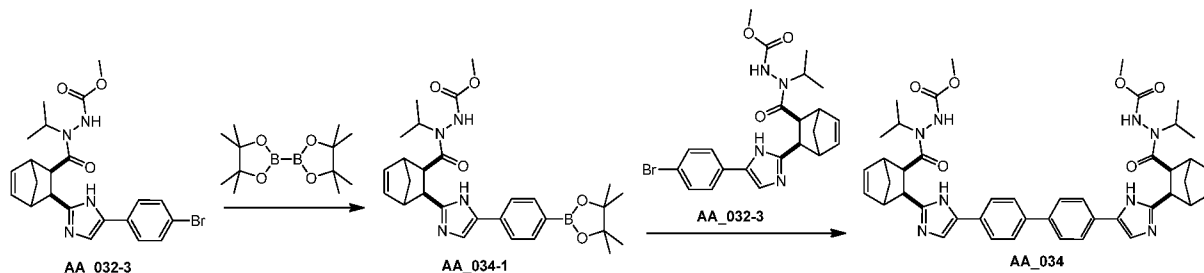
室温下, 将化合物 AA_032-3 (100 mg, 0.21 mmol), BB-21 (120 mg, 0.25 mmol) 溶于乙二醇二甲醚/水 (2 ml/0.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (45 mg, 0.42 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.021 mmol)。微波 120℃ 反应 10 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物

经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_032 (5 mg, 产率 3.1%)。LC/MS m/z 763.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 128: AA_034



合成路线:



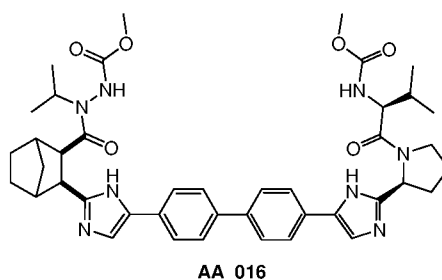
步骤 1: 化合物 AA_034-1 的合成

室温下, 将化合物 AA_032-3 (100 mg, 0.21 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (80 mg, 0.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 ml), 在氮气保护下加入醋酸钾 (60 mg, 0.63 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0.021 mmol)。微波 100°C 反应 30 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_034-1 (80 mg, 产率 73%)。LC/MS m/z 520.8 $[M+H]^+$ 。

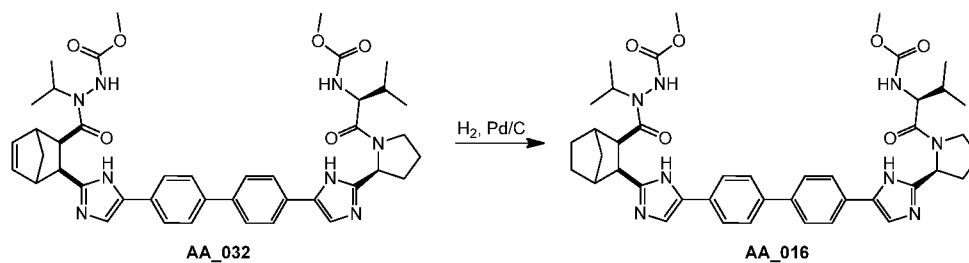
步骤 2: 化合物 AA_034 的合成

室温下, 将化合物 AA_032-3 (40 mg, 0.085 mmol), AA_034-1 (40 mg, 0.077 mmol) 溶于 DMF/THF/ H_2O (0.5 ml/0.5 ml/0.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (20 mg, 0.17 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (10 mg, 0.0085 mmol)。微波 100°C 反应 30 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_034 (1 mg, 产率 1.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 - 7.67 (m, 8 H), 7.28 (brs., 2 H), 6.82 (m, 3 H), 6.35 (m, 1 H), 4.13-4.11 (m, 2 H), 3.85 (s, 6 H), 3.60-3.56 (m, 2 H), 3.17-3.14 (m, 6 H), 1.61 (s, 6 H), 1.31 (m, 2 H), 0.98-0.96 (m, 8 H)。

实施例 129: AA_016



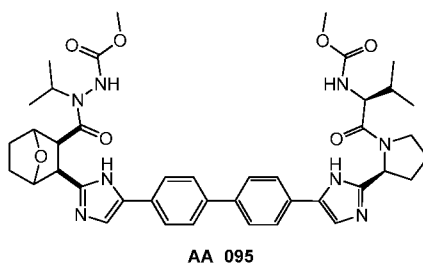
合成路线:



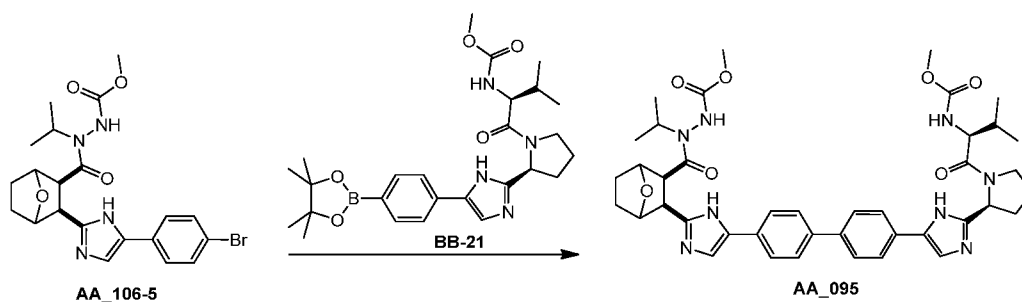
步骤 1: 化合物 AA_016 的合成

室温下, 将化合物 AA_032 (30 mg, 0.04 mmol) 溶于乙醇 (5 ml), 在氮气保护下加入钯炭 (10 mg)。在 20℃ 及 1 atm 氢气压下反应 12 小时, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_016 (白色固体, 21 mg, 产率 70%)。LC/MS m/z : 765.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 130: AA_095



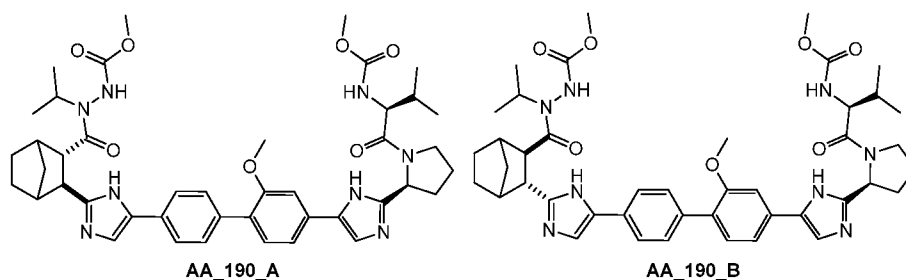
合成路线:



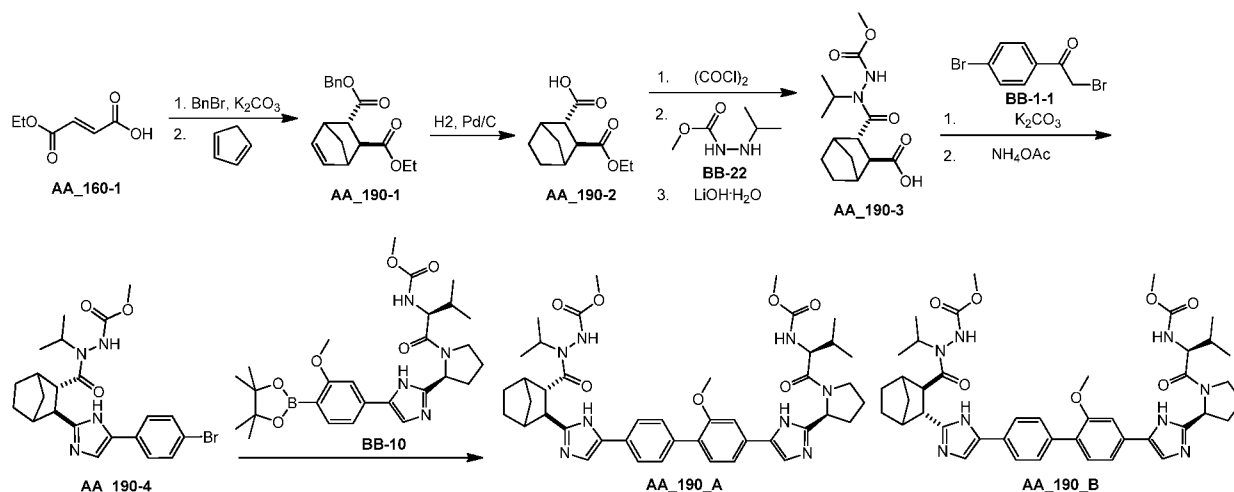
步骤 1: AA_095 的合成

以化合物 AA_106-5, BB-21 为原料, 按照 AA_091 步骤 5 的合成方法, 得到目标化合物 AA_095。LC/MS m/z : 767.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 131: AA_190_A 和 AA_190_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_190-1 的合成

将马来酸单乙酯 (AA_160-1, 50 g, 346.92 mmol) 与碳酸钾 (47.9 g, 347.1 mmol) 悬混于 DMF (1 L) 中, 冷却至 0℃, 滴加苄溴 (57.3 g, 346.92 mmol)。室温搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后加入乙酸乙酯 (1.5 L) 稀释反应液, 用饱和食盐水 (500 mL×3) 洗涤。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到黄色油状中间体。将上述黄色油状中间体溶于甲苯 (800 ml), 滴加环戊二烯 (45.7 g, 693.8 mmol), 在氮气保护下加热至 90℃, 搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (纯石油醚→石油醚/乙酸乙酯 = 9:1) 得到目标化合物 AA_190-1 (75 g, 产率 72.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.34 (m, 5 H), 6.89 (s, 1 H), 6.01-5.94 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.16-5.09 (m, 2 H), 4.26 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.18-4.09 (m, 1 H), 3.28-3.13 (m, 1 H), 2.79-2.71 (m, 1 H), 1.47-1.44 (m, 1 H), 1.33-1.23 (m, 3 H)。

步骤 2: 化合物 AA_190-2 的合成

室温下, 将化合物 AA_190-1 (75 g, 250 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 ml), 在氮气保护下加入 10% 钯炭 (7.5 g)。在室温及 1 atm 氢气压下反应 12 小时, TLC 检测反应完毕后过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_190-2 (白色固体, 45.3 g, 产率 85.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.17-4.15 (m, 2 H), 2.69-2.62 (m, 4 H), 1.48-1.25 (m, 9 H)。

步骤 3: 化合物 AA_190-3 的合成

室温下, 化合物 AA_190-2 (10 g, 47.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 ml), 加入 DMF (0.1 ml) 催化反应, 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (1.48 g, 116.6 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到黄色油状中间体。将上述黄色油状中间体溶于四氢呋喃 (100 ml), 冰浴冷却至 5℃ 以下, 加入化合物 BB-22 (6.8 g, 51.8 mmol), 然后滴加二异丙基乙基胺 (18.2 g, 141.3 mmol)。室温搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后加入乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 得到黄色油状中间体 (7.6 g, 两步产率 55.7%)。将上述黄色油状中间体 (7.6 g, 23.3 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (30 ml/30 ml/30 ml) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (5.5 g, 233 mmol)。60℃ 下搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后冷至室温, 滴加 1M 盐酸调节 pH 值至 3~4, 用乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂, 得到目标化合物 AA_190-3 (2.7 g, 产率 19.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.77 (s, 3 H), 2.63-2.59 (m, 3 H), 1.60-1.56 (m, 4 H), 1.31-1.06 (m, 10 H)。

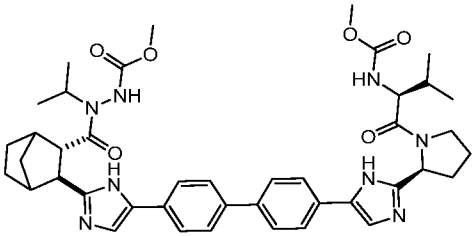
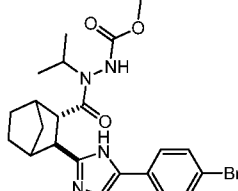
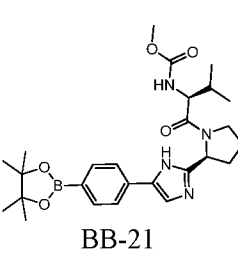
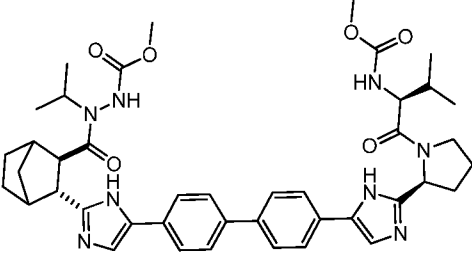
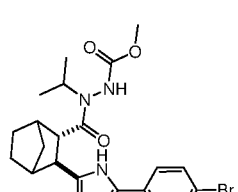
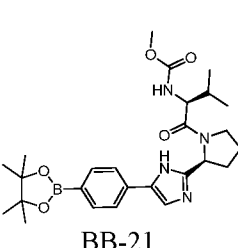
步骤 4: 化合物 AA_190-4 的合成

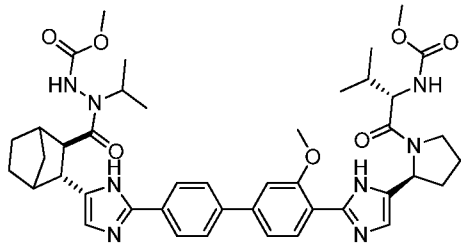
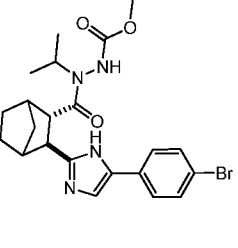
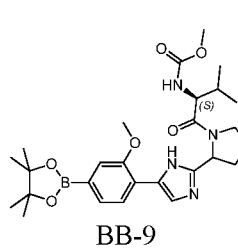
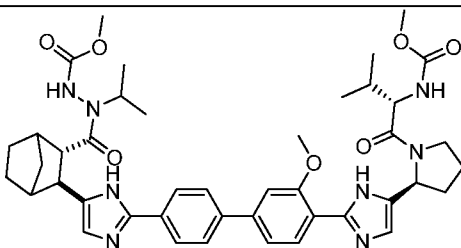
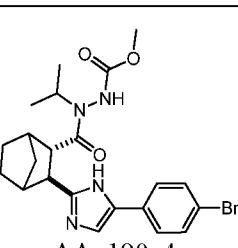
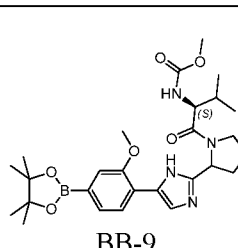
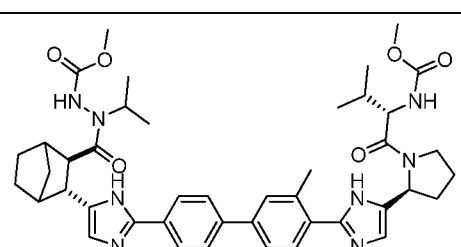
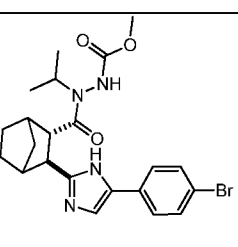
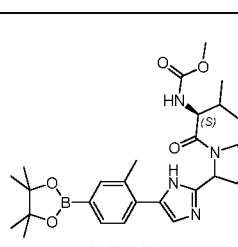
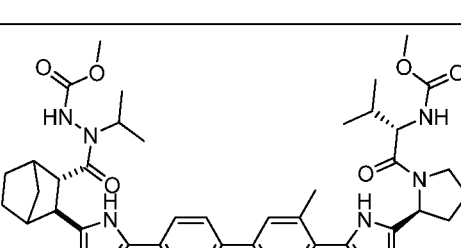
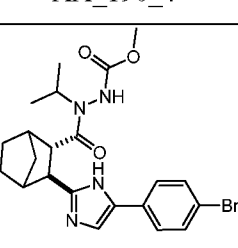
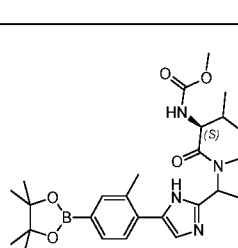
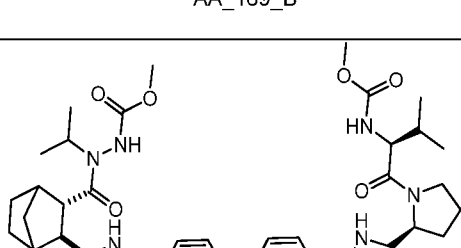
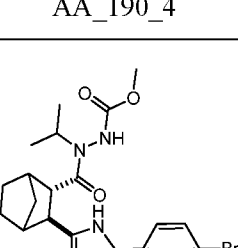
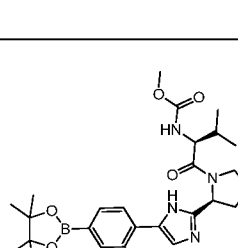
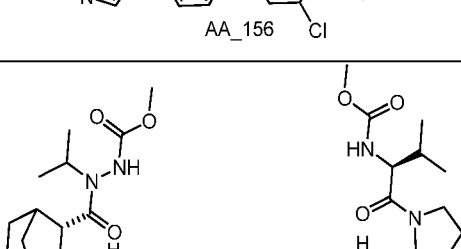
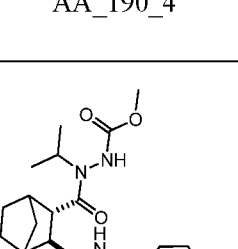
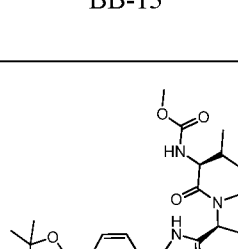
室温下, 将化合物 AA_190-3 (2.7 g, 9.0 mmol) 与碳酸钾 (1.86 g, 13.5 mmol) 悬混于 DMF (20 ml) 中, 室温下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 2.97 g, 10.8 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物悬混于乙酸乙酯 (100 ml), 用饱和食盐水 (10 ml×3) 洗涤。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂后得到黄色油状中间体。将上述黄色油状中间体溶于甲苯 (50 ml), 加入醋酸铵 (6.9 g, 90 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_190-4 (2.3 g, 两步产率 53.9%)。LC/MS m/z : 475.0 $[M+H]^+$ 。

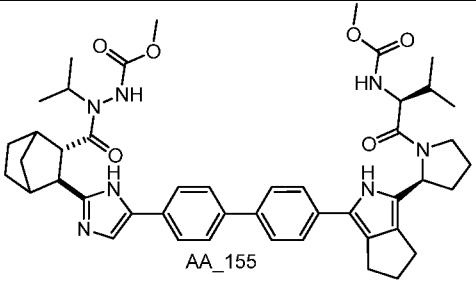
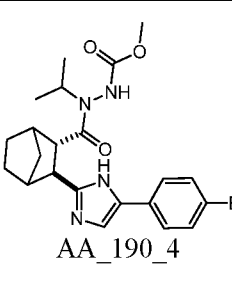
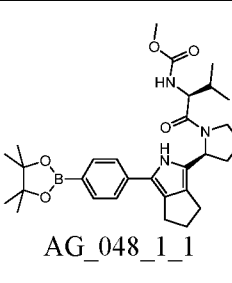
步骤 5: 化合物 AA_190_A 与 AA_190_B 的合成

以化合物 AA_190-4 (40 mg, 0.084 mmol), 化合物 BB-10 (55.0 mg, 0.105 mmol), 碳酸钠 (18.5 mg, 0.174 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6.4 mg, 0.0087 mmol) 为原料, 在 DMF/ THF/H₂O (1.5 ml/1.5 ml/1.5 ml) 混合溶剂中, 按照 AA_091 步骤 5~6 的合成方法, 制备分离得到目标化合物 AA_190_A (17.4 mg, 产率 26.4%) 与 AA_190_B (17.2 mg, 产率 26.3%)。AA_190_A: LC/MS m/z : 795.6 $[M+H]^+$ 。AA_190_B: LC/MS m/z : 398.4 $[M/2 + H]^+$ 。

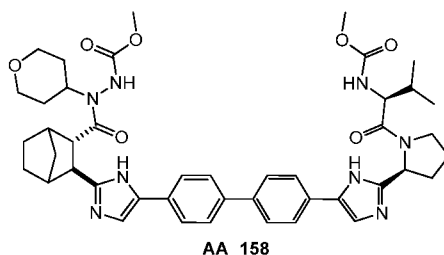
以化合物 AA_190-4 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5~6 的合成方法, 合成下表中化合物:

实 施 例	结构	片段 1	片段 2	LCMS
132	 AA_121_A	 AA_190_4	 BB-21	765.5 $[M+H]^+$
133	 AA_121_B	 AA_190_4	 BB-21	765.4 $[M+H]^+$

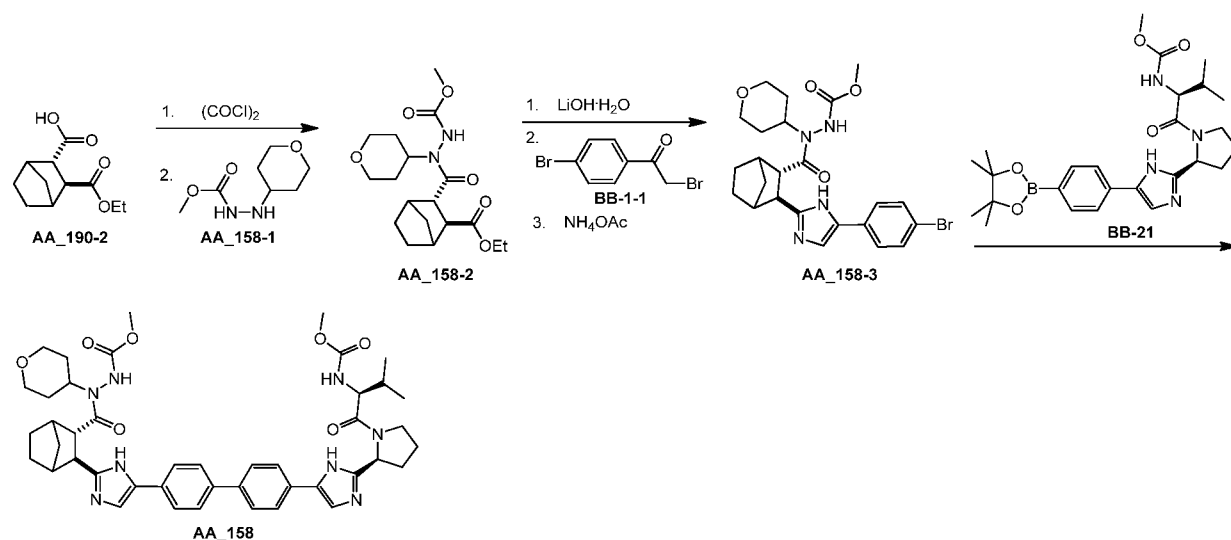
134	 AA_166_A	 AA_190_4	 BB-9	767.4 [M+H] ⁺
135	 AA_166_B	 AA_190_4	 BB-9	389.4 [M/2+H] +
136	 AA_169_A	 AA_190_4	 BB-11	779.6 [M+H] ⁺
137	 AA_169_B	 AA_190_4	 BB-11	779.5 [M+H] ⁺
138	 AA_156	 AA_190_4	 BB-13	799.4 [M+H] ⁺
139	 AA_167	 AA_190_4	 BB-12	779.5 [M+H] ⁺

140	 AA_155	 AA_190_4	 AG_048_1_1	757.6 [M+H] ⁺
-----	---	--	---	-----------------------------

实施例 141: AA_158



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_158-2 的合成

室温下, 将化合物 AA_190-2 (10 g, 47.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 ml), 加入 DMF (0.1 ml) 催化反应, 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (1.48 g, 116.6 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到黄色油状中间体 (10.8 g); 无需纯化, 直接应用于下一步。将上述黄色油状中间体 (10.8 g, 47.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 ml), 冰浴冷却至 5℃ 以下, 加入化合物 AA_158-1 (9.03 g, 51.8 mmol), 然后滴加二异丙基乙基胺 (18.2 g, 141.3 mmol)。室温搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后加入乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 得到化合物 AA_158-2 (6.9 g, 产率 40%)。

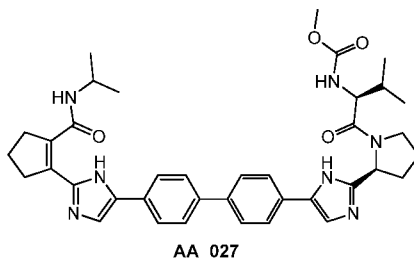
步骤 2: 化合物 AA_158-3 的合成

以 AA_158-2 (6.9 g, 18.73 mmol) 为原料, 按照实施例 XX (AA_190) 步骤 4 中的合成方法, 得到目标化合物 AA_158-3 (2.2 g, 两步产率 22.9%)。LC/MS *m/z*: 539.0 [M+Na]⁺

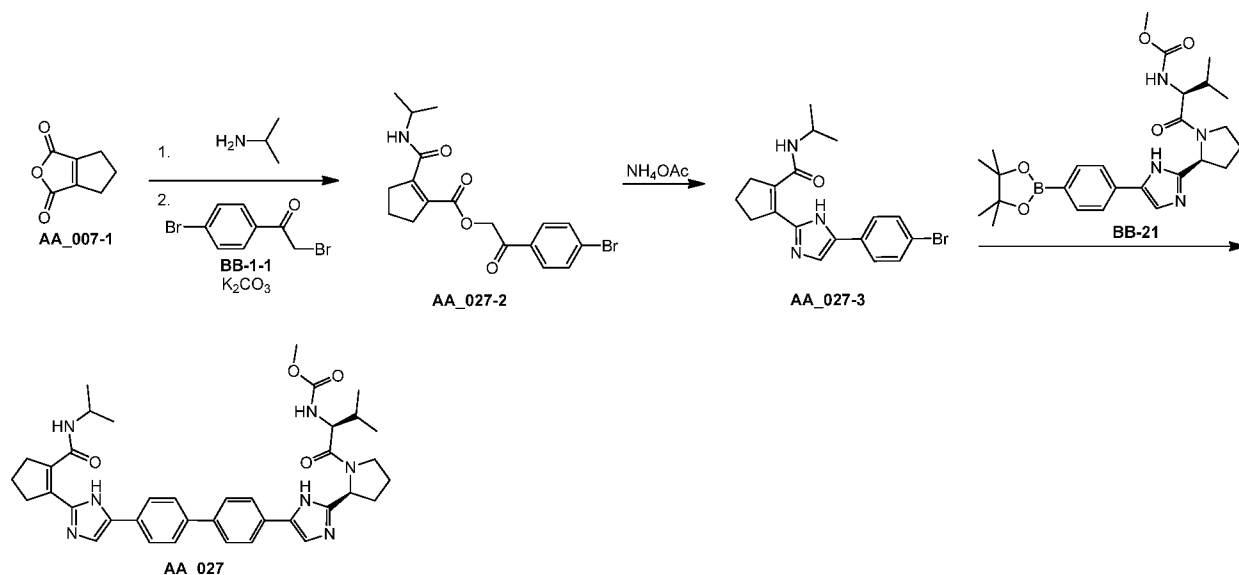
步骤 3: 化合物 AA_158 的合成

以化合物 AA_158-3, BB-21 为原料, 按照 AA_091 步骤 5 的合成方法, 得到目标化合物 AA_158。
LC/MS m/z : 807.3 $[M+H]^+$.

实施例 142: AA_027



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_027-2 的合成

以 1-环戊烯-1,2-二羧酐 (AA_007-1, 500 mg, 3.623 mmol), 异丙胺 (214 mg, 3.623 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 1 的合成方法, 得到目标化合物 AA_027-2 (1.1 g, 两步产率 73.8%)。LC/MS m/z : 394 $[M+H]^+$.

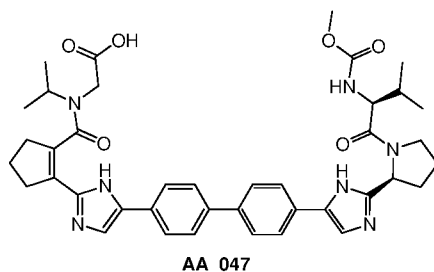
步骤 2: 化合物 AA_027-3 的合成

以化合物 AA_027-2 (1 g, 2.54 mmol), 醋酸铵 (1.95 g, 25.4 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 2 的合成方法, 得到目标化合物 AA_027-3 (黄色粉末, 0.78 g, 产率 82.8%)。LC/MS m/z : 375.7 $[M+H]^+$.

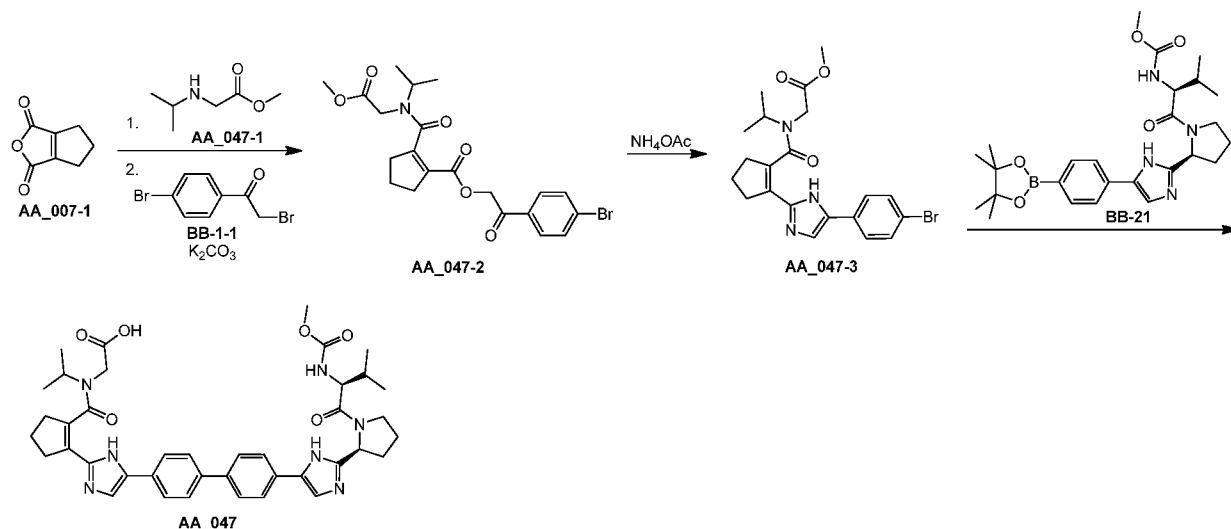
步骤 3: 化合物 AA_027 的合成

以化合物 AA_027-3 (100 mg, 0.267 mmol), BB-21 (160 mg, 0.321 mmol), 碳酸钠 (45 mg, 0.534 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.0267 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 3 的合成方法, 得到目标化合物 AA_027 (白色粉末, 86 mg, 产率 43.8%)。LC/MS m/z : 664.1 $[M+H]^+$.

实施例 143: AA_047



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_047-2 的合成

以 1-环戊烯-1,2-二羧酐 (AA_007-1, 50 mg, 0.362 mmol), AA_047-1 (48 mg, 0.362 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 1 的合成方法, 得到目标化合物 AA_047-2 (138 mg, 两步产率 83.8%)。LC/MS m/z : 465.8 $[M+H]^+$ 。

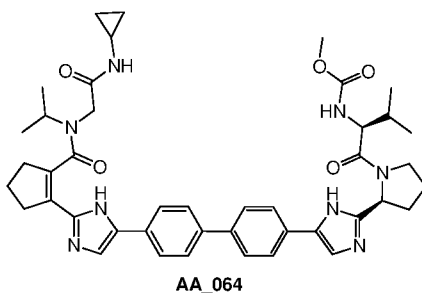
步骤 2: 化合物 AA_047-3 的合成

以化合物 AA_047-2 (138 mg, 0.296 mmol), 醋酸铵 (228 mg, 2.96 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 2 的合成方法, 得到目标化合物 AA_047-3 (乳白色粉末, 100 mg, 产率 73.8%)。LC/MS m/z : 447.7 $[M+H]^+$ 。

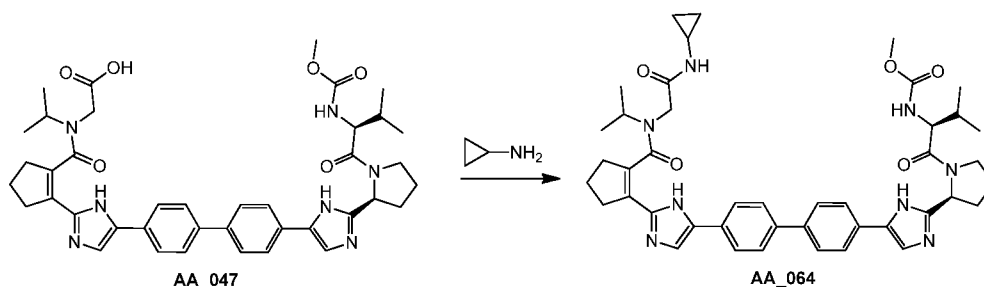
步骤 3: 化合物 AA_047 的合成

以化合物 AA_047-3 (50 mg, 0.112 mmol), BB-21 (66 mg, 0.135 mmol), 碳酸钠 (24 mg, 0.224 mmol) 和 Pd (dppf)Cl₂ (8 mg, 0.0112 mmol) 为原料, 按照 AA_007 步骤 3 的合成方法, 直接得到目标化合物 AA_047 (白色粉末, 20 mg, 产率 23.8%)。LC/MS m/z : 722.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 144: AA_064



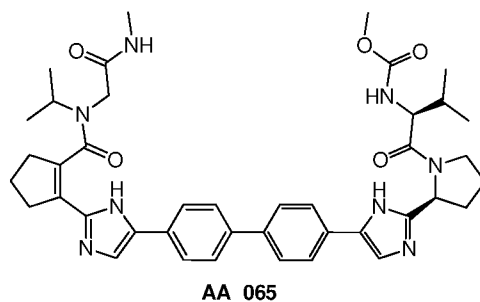
合成路线:



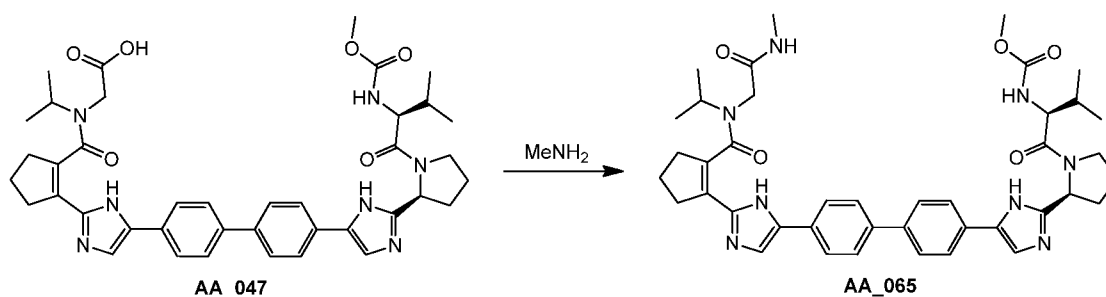
步骤 1: 化合物 AA_064 的合成

室温下, 将化合物 AA_047 (20 mg, 0.0277 mmol), 环丙胺 (8 mg, 0.0305 mmol), 二异丙基乙基胺 (10 mg, 0.0554 mmol) 溶于 DMF (2 ml), 加入 HATU (12 mg, 0.0305 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_064 (乳白色粉末, 10 mg, 产率 25.8%)。LC/MS MS m/z : 761.8 $[M+H]^+$ 。

实施例 145: AA_065



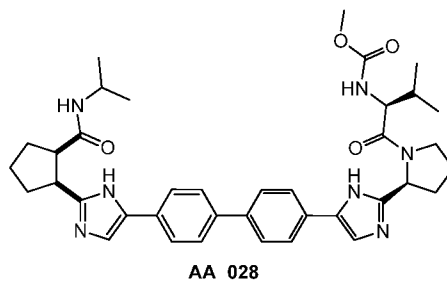
合成路线:



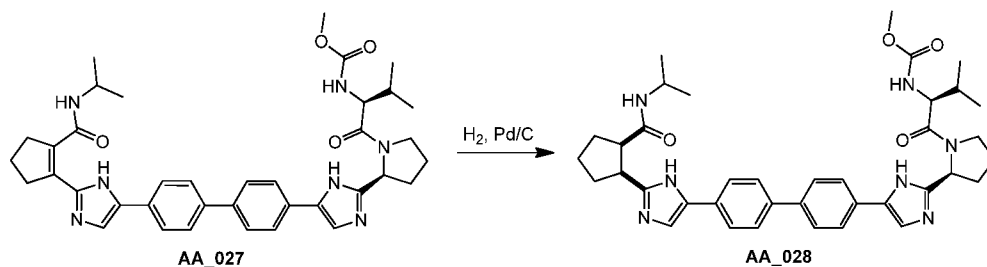
步骤 1: 化合物 AA_065 的合成

以化合物 AA_047, 甲胺为原料, 按照 AA_064 步骤 1 的合成方法, 得到化合物 AA_065 (白色粉末, 11 mg, yield 25.8%)。LCMS m/z : 368.4 $[M/2+H]^+$

实施例 146: AA_028



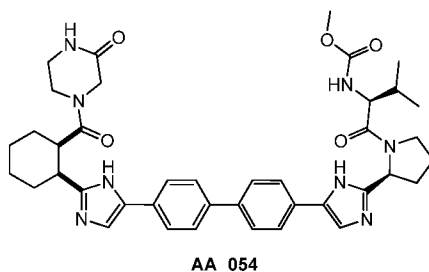
合成路线:



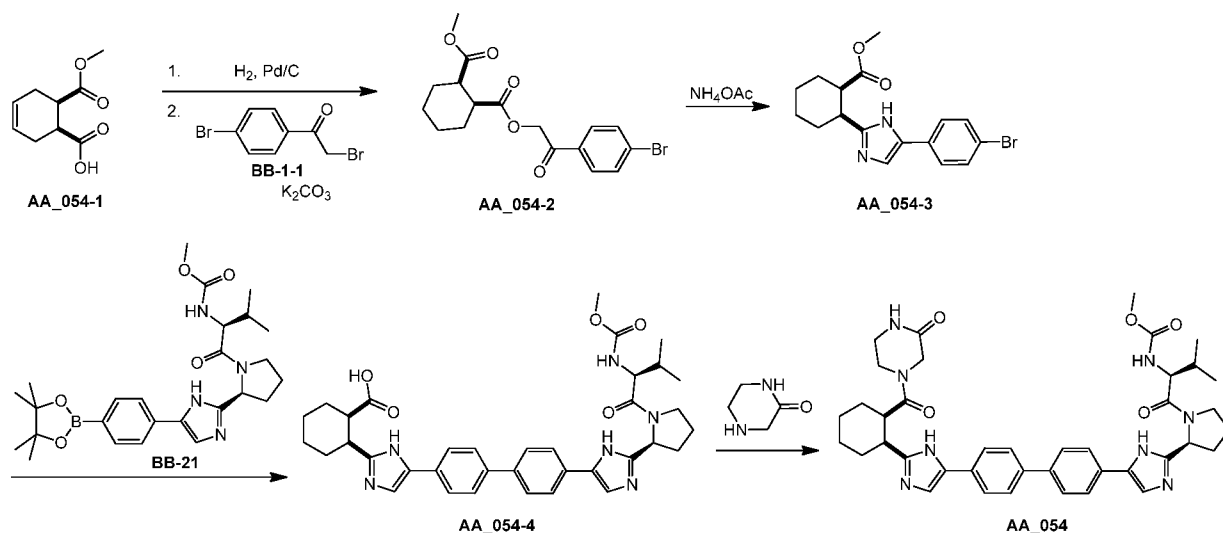
步骤 1: AA_028 的合成

以化合物 AA_027 (20 mg, 0.0301mmol) 为原料, 钯炭 (2 mg) 为催化剂, 按照 AA_016 步骤 1 的合成方法, 得到目标化合物 AA_028 (白色粉末, 8 mg, 产率 33.8%)。LC/MS m/z : 666.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 147: AA_054



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_054-2 的合成

室温下, 将化合物 AA_054-1 (500 mg, 2.7 mmol) 溶于乙醇 (10 mL), 加入钯炭 (200 mg)。在 20℃ 及 1 atm 氢气压下反应 5 小时, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到黄色油状中间体(500 mg, 2.7 mmol, 产率 90%)。将上述黄色油状中间体与碳酸钾 (0.8 g, 5.4 mmol) 悬浮于 DMF (15 ml) 中, 在 10℃ 下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 0.9 g, 3.2 mmol)。10℃ 下搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (20 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_054-2 (1 g, 两步产率 95%)。LC/MS m/z : 404.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

步骤2: 化合物AA_054-3的合成

室温下, 将化合物 AA_054-2 (1 g, 2.6 mmol) 溶于甲苯 (60 ml), 加入醋酸铵 (10 g, 130 mmol)。在

氮气保护下加热至 120℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_054-3 (淡黄色粉末, 0.6 g, 产率 70%)。LC/MS m/z : 364.6 $[M+H]^+$

步骤 3: 化合物 AA_054-4 的合成

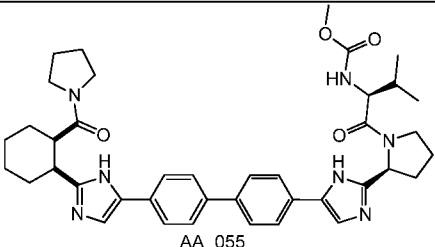
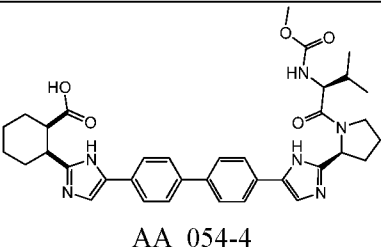
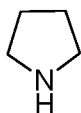
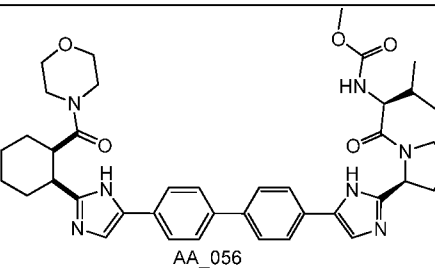
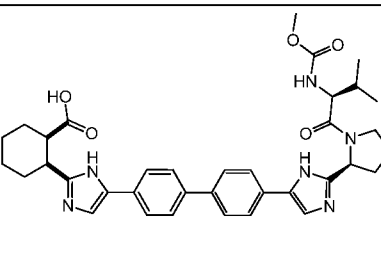
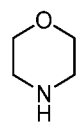
室温下, 将化合物 AA_054-3 (300 mg, 0.83 mmol), BB-21 (500 mg, 1 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (4 ml/4 ml/4 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钾 (300 mg, 2.2 mmol) 和 Pd (dppf)Cl₂ (60 mg, 0.083 mmol)。微波 100℃ 反应 3 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离直接得到 AA_054-4 (白色粉末, 300 mg, 产率 40%)。

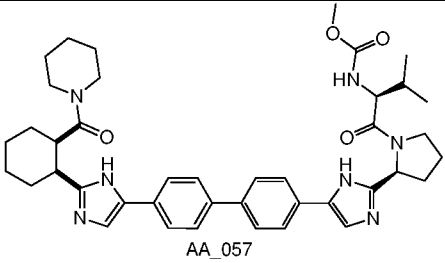
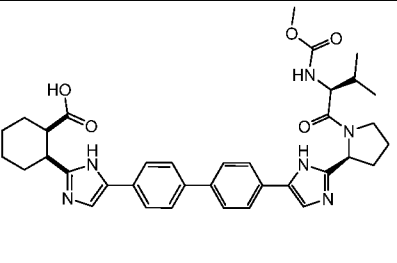
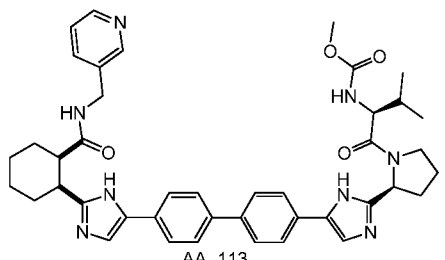
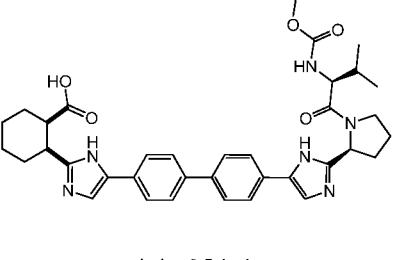
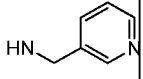
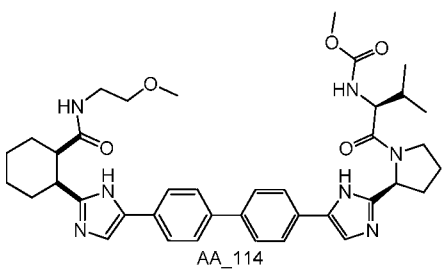
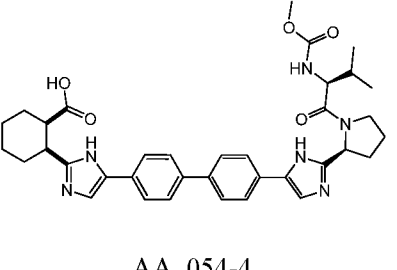
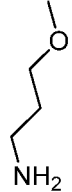
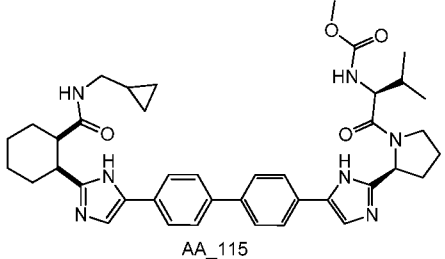
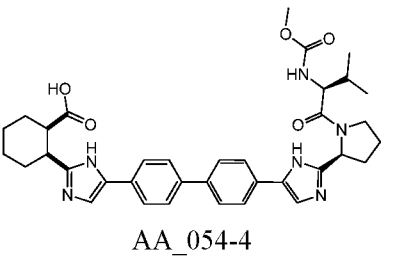
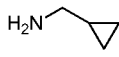
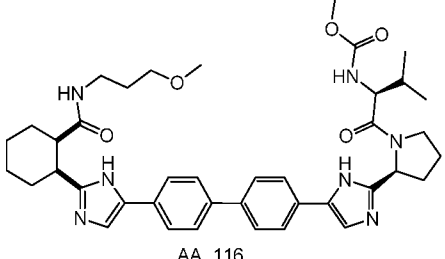
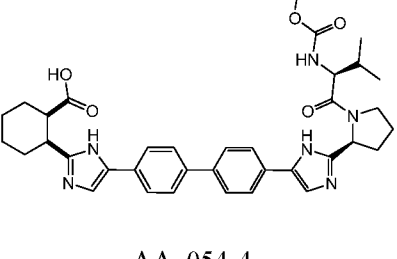
LC/MS m/z : 639.1 $[M+H]^+$

步骤 4: 化合物 AA_054 的合成

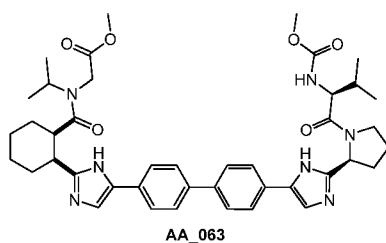
室温下, 将化合物 AA_054-4 (50 mg, 0.078 mmol), 2-哌嗪酮 (15 mg, 0.15 mmol), 二异丙基乙基胺 (25 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF (1 ml), 加入 HATU (50 mg, 0.15 mmol)。室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_054 (6 mg, 产率 11%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 0.92-1.00 (m, 6 H) 1.31-2.37 (m, 20 H) 3.19-4.75 (m, 12 H) 5.18 – 5.22 (m, 1 H) 7.33 (s, 2 H) 7.60 - 7.80 (m, 8 H)

以化合物 AA_054-4 为原料, 参照 AA_091 中步骤 5~6 的合成方法, 合成下表中化合物:

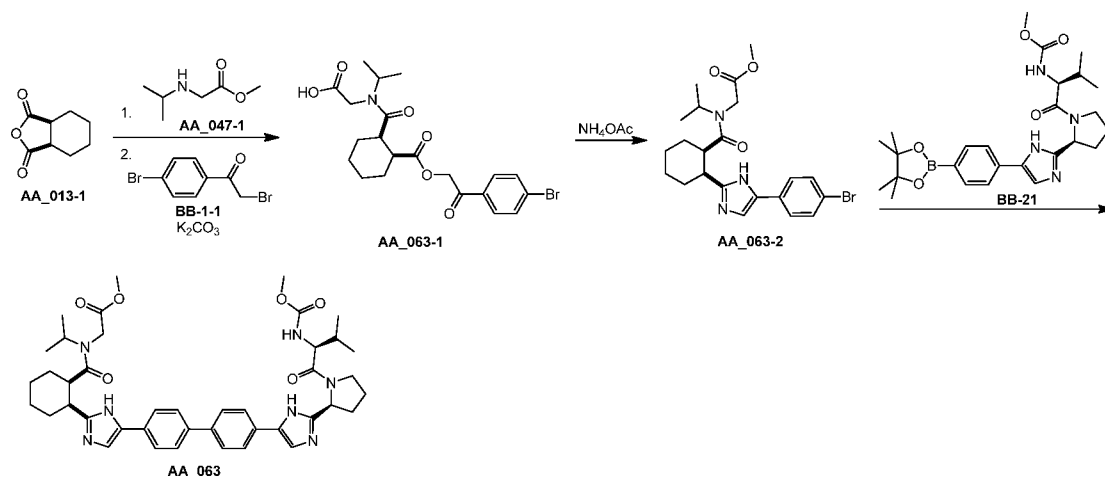
实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	LCMS
148	 AA_055	 AA_054-4		692.3 $[M+H]^+$
149	 AA_056	 AA_054-4		708.6 $[M+H]^+$

150	 AA_057	 AA_054-4		706.5 [M+H] ⁺
151	 AA_113	 AA_054-4		729.5 [M+H] ⁺
152	 AA_114	 AA_054-4		696.5 [M+H] ⁺
153	 AA_115	 AA_054-4		692.6 [M+H] ⁺
154	 AA_116	 AA_054-4		710.6 [M+H] ⁺

实施例 155: AA_063



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_063-1 的合成

将化合物 AA_047-1 (0.5 g, 3.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml), 在 10℃ 下加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (AA_013-1, 0.5 g, 3.9 mmol)。10℃ 下搅拌 14 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到无色胶状中间体 (1 g)。将上述无色胶状中间体 (1 g, 3.2 mmol) 与碳酸钾 (1 g, 7.2 mmol) 悬浮于 DMF (10 ml) 中, 在 10℃ 下加入 2,4-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1 g, 3.6 mmol)。10℃ 下搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 ml×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→3:1) 得到目标化合物 AA_063-1 (0.6 g, 两步产率 40%)。LC/MS m/z : 484.0 $[M+H]^+$ 。

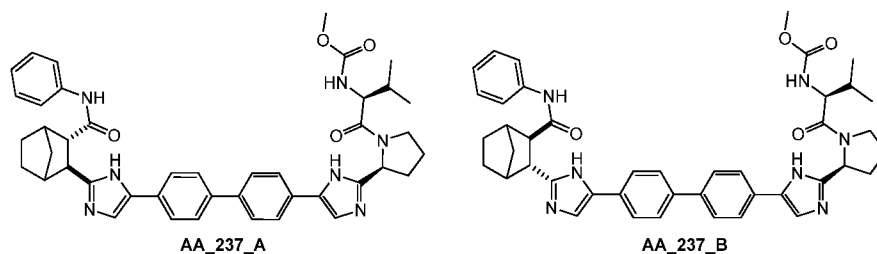
步骤 2: 化合物 AA_063-2 的合成

室温下, 将化合物 AA_063-1 (0.3 g, 0.62 mmol) 溶于甲苯 (60 ml), 加入醋酸铵 (3 g, 50 mmol)。在氮气保护下加热至 120℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→1:1) 得到目标化合物 AA_063-2 (0.2 g, 产率 70%)。LC/MS m/z : 463.8 $[M+H]^+$ 。

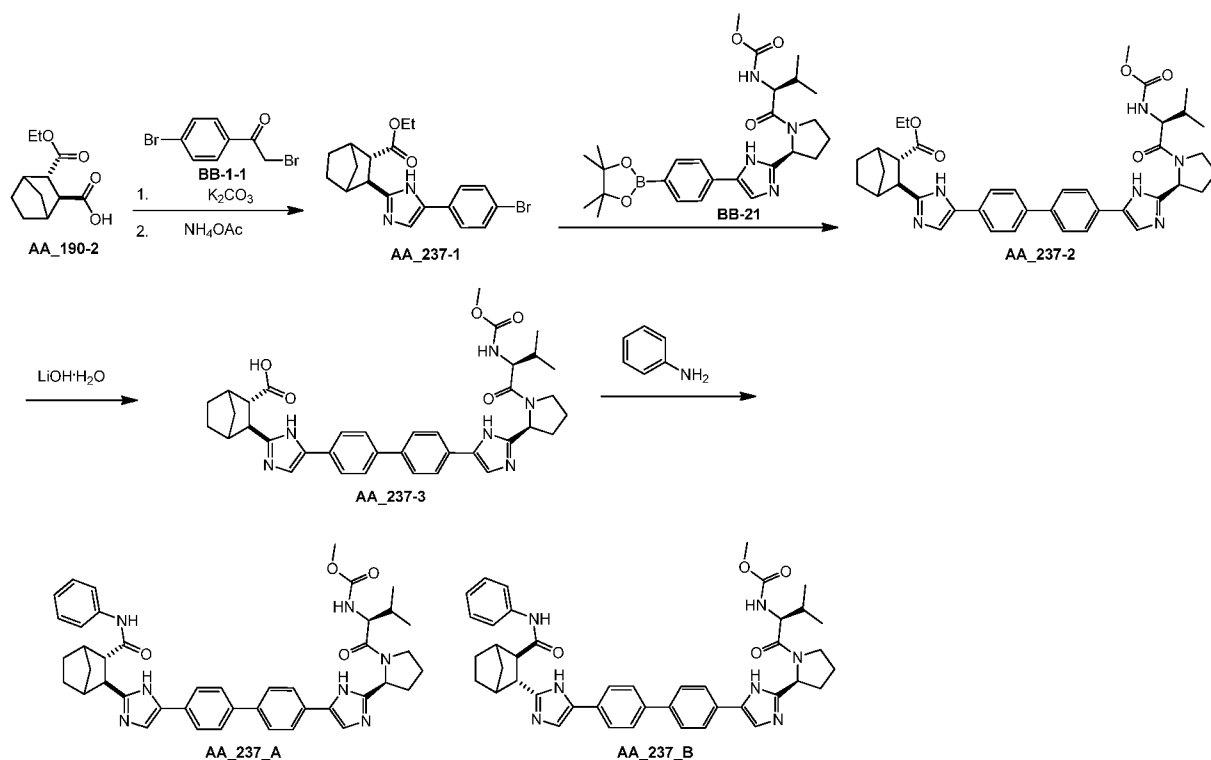
步骤 3: 化合物 AA_063 的合成

室温下, 将化合物 AA_063-2 (50 mg, 0.11 mmol), BB-21 (54 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF/THF/H₂O (0.5 ml/0.5 ml/0.5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸氢钠 (20 mg, 0.22 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.011 mmol)。微波 80℃ 反应 5 分钟, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_063 (白色粉末, 10.5 mg, 产率 13%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 0.92 -1.31 (m, 16 H) 1.75 -2.75 (m, 11 H) 3.50 -3.93 (m, 14 H) 4.24 -5.21 (m, 5 H) 7.35 -7.81 (m, 10 H) 8.47 (br. s., 2 H)。

实施例 156: AA_237_A 和 AA_237_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_237-1 的合成

将化合物 AA_190-2 (19 g, 90 mmol) 与碳酸钾 (5.1 g, 135 mmol) 悬浮于 DMF (300 mL) 中, 室温下加入 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 37 g, 108 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 向残留物加入乙酸乙酯 (500 mL), 用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到黄色油状中间体。室温下, 将上述黄色油状中间体溶于甲苯 (500 mL), 加入醋酸铵 (69.3 g, 900 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (1 L), 用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_237-1 (淡黄色粉末, 22.6 g, 产率 65%)。LCMS m/z : 391.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 AA_237-2 的合成

以化合物 AA_237-1 (3.9 g, 10.8 mmol), 化合物 BB-21 (5.35 g, 10.8 mmol)、碳酸钠 (2.28 g, 21.6 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (394 mg, 0.54 mmol) 为原料, 在 DMF/THF/ H_2O (30 mL/30 mL/30 mL) 混合溶剂中, 按照 AA_091 步骤 5 的合成方法, 得到化合物 AA_237-2 (3.7 g, 产率 51.0%)。LCMS m/z : 680.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 AA_237-3 的合成

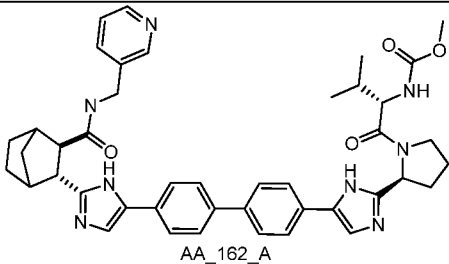
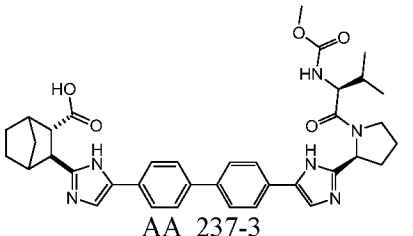
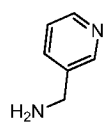
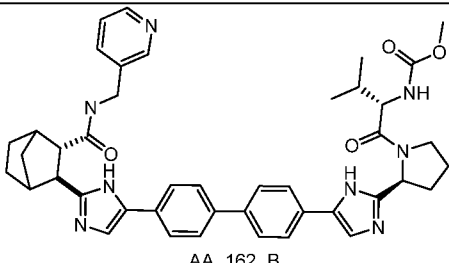
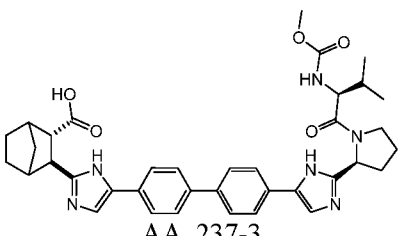
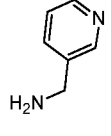
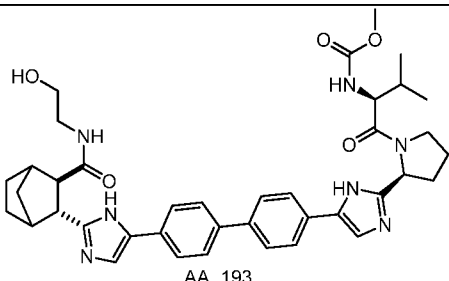
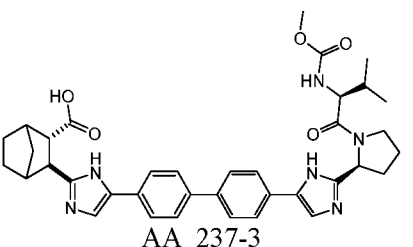
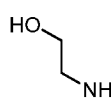
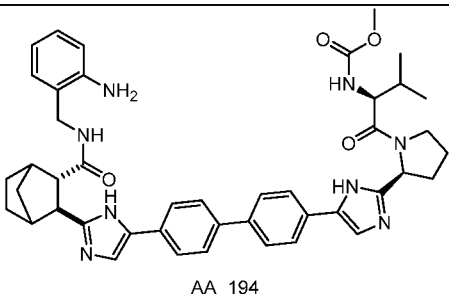
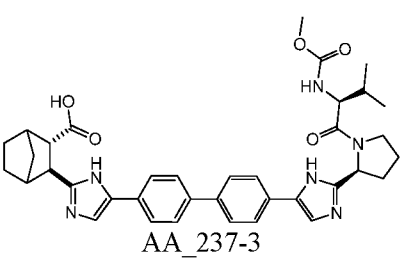
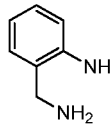
将化合物 AA_237-2 (2 g, 2.8 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (5 mL/5 mL/5 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (0.694 g, 28 mmol)。50℃ 下搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后冷至室温, 用乙酸乙酯 (5 mL×2) 萃取, 水相滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 收集析出的固体, 干燥后得到目标化合物 AA_237-3 (1.33g, 产率 68.0%)。LCMS m/z : 651.3 $[M+H]^+$ 。

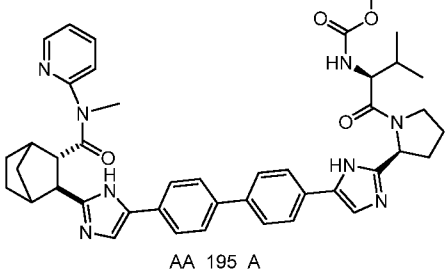
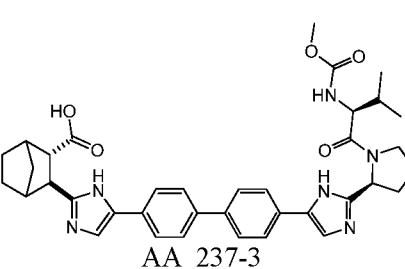
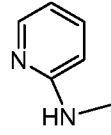
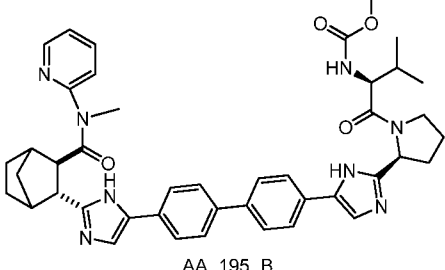
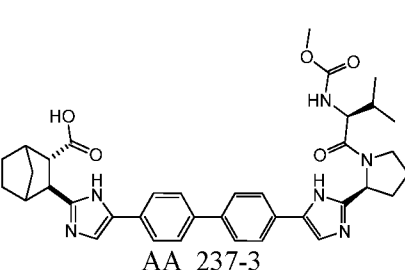
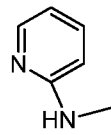
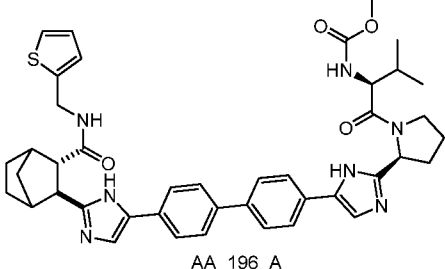
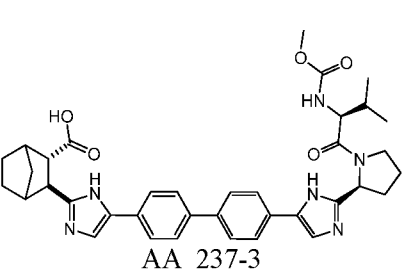
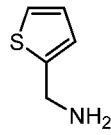
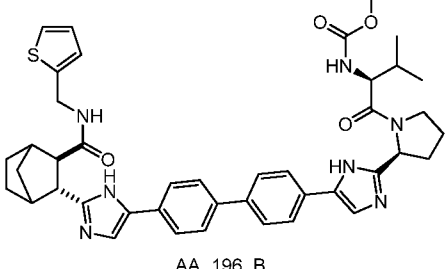
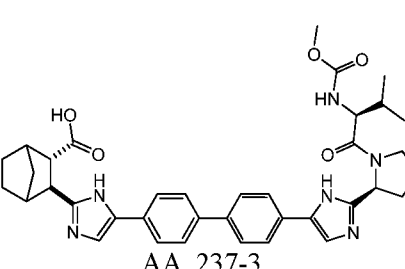
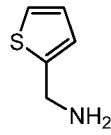
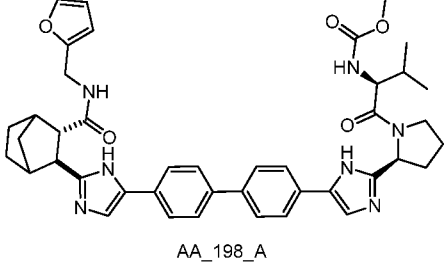
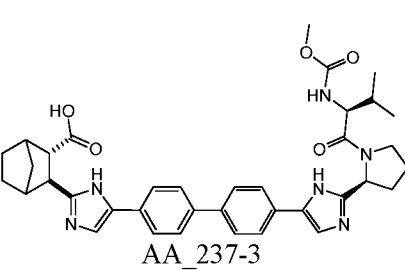
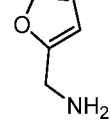
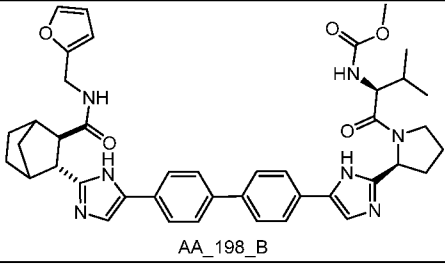
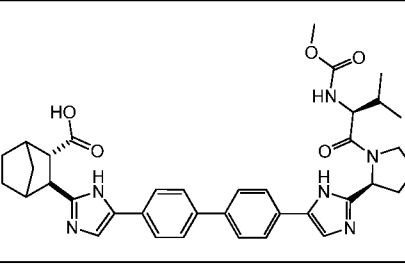
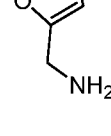
步骤 4: 化合物 AA_237-A 和 AA_237-B 的合成

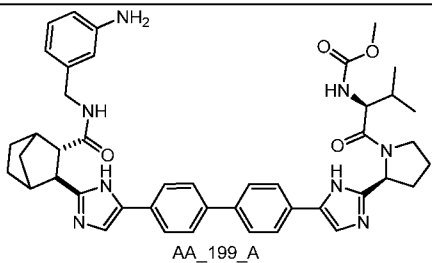
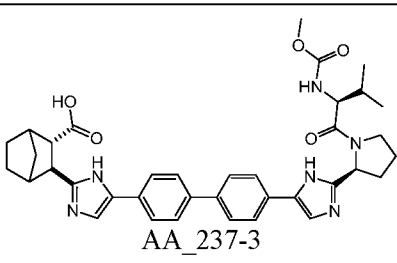
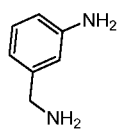
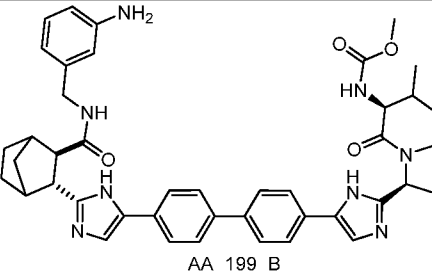
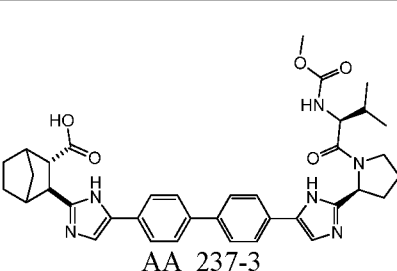
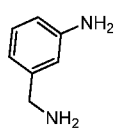
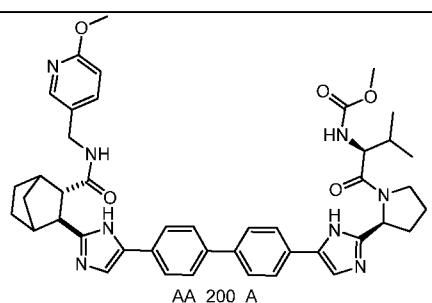
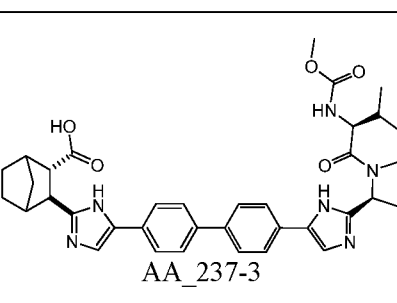
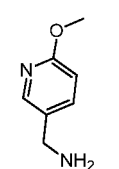
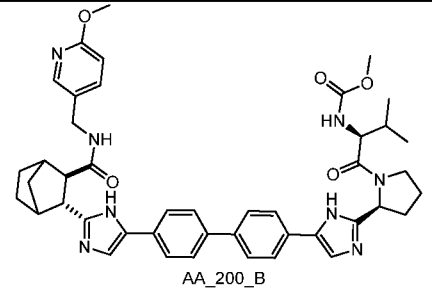
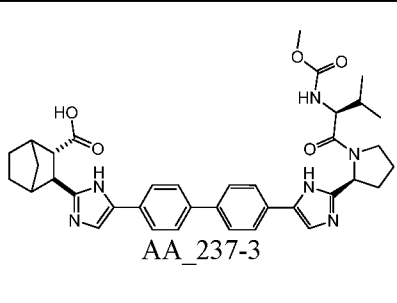
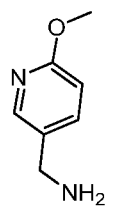
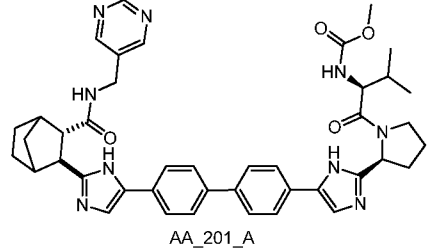
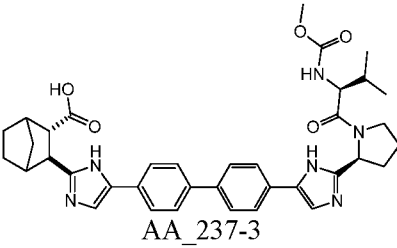
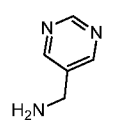
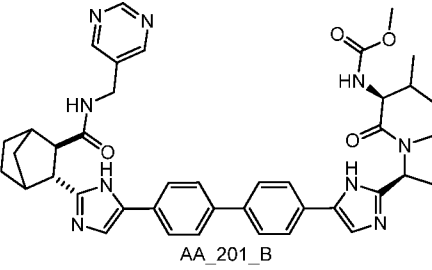
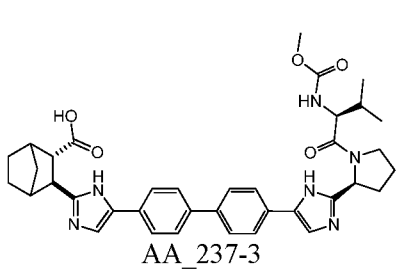
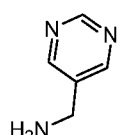
室温下, 将化合物 AA_237-3 (30 mg, 0.046 mmol), 苯胺 (6.4 mg, 0.069 mmol) 溶于四氢呋喃 (2

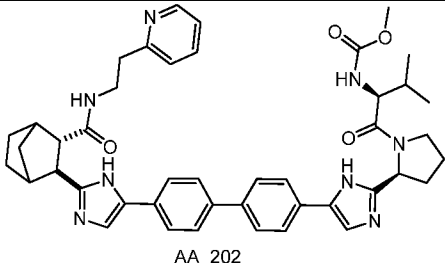
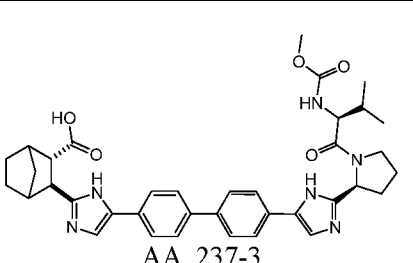
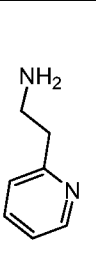
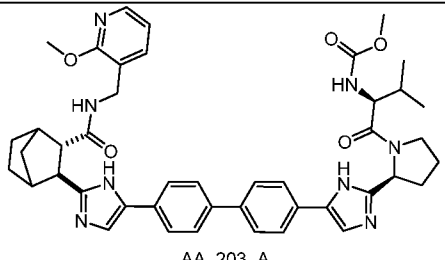
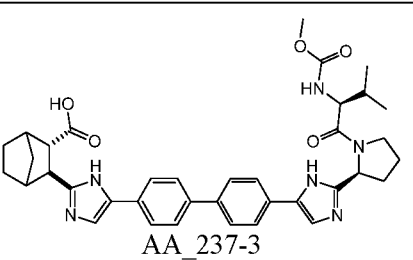
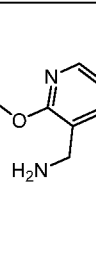
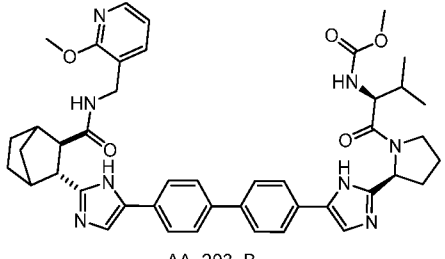
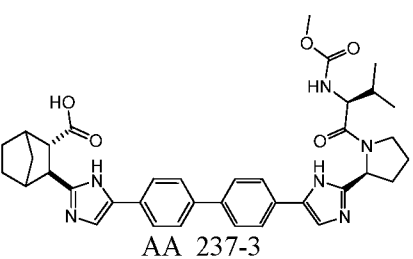
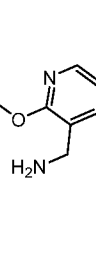
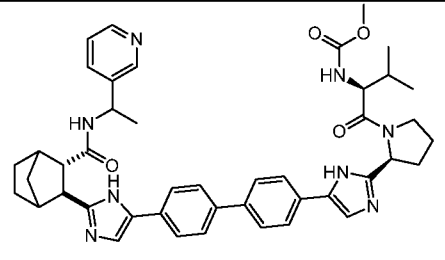
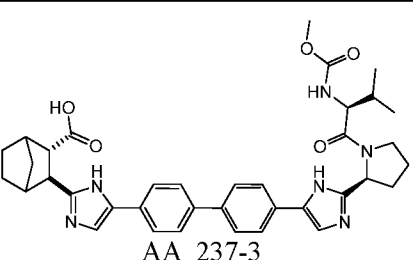
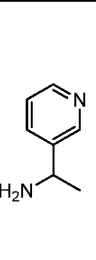
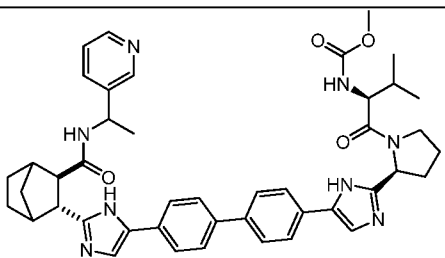
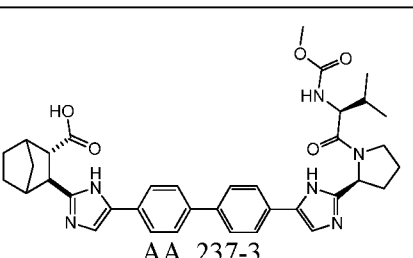
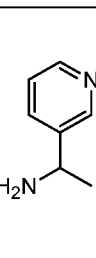
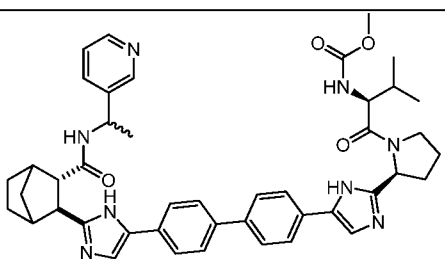
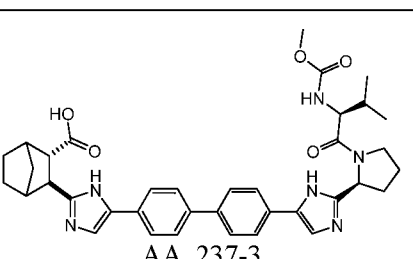
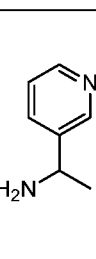
mL), 加入 DMTMM (19.1 mg, 0.069 mmol)。反应体系升温至 90℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物经高效液相制备分离得到目标 AA_237_A (1.8 mg 产率 10%) 与化合物 AA_237_B (2.2 mg, 产率 12%)。AA_237_A: LC/MS m/z : 726.0 $[M+H]^+$ 。AA_237_B: LC/MS m/z : 726.2 $[M/2+H]^+$ 。

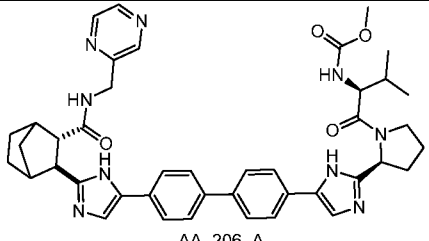
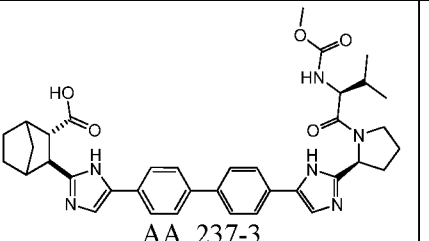
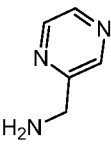
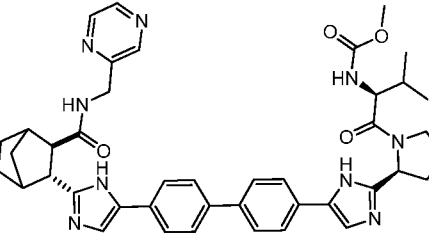
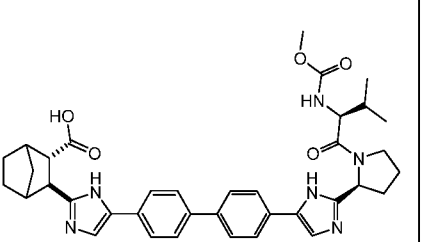
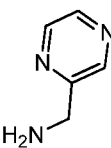
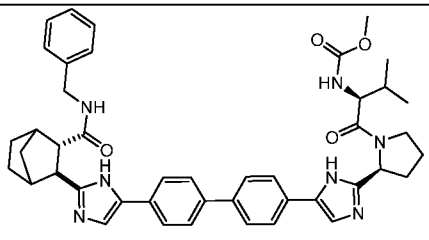
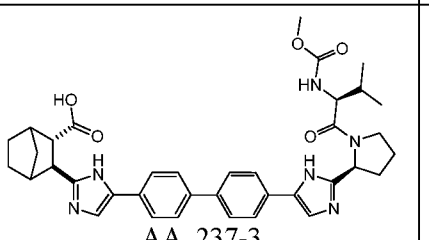
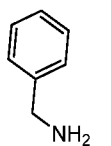
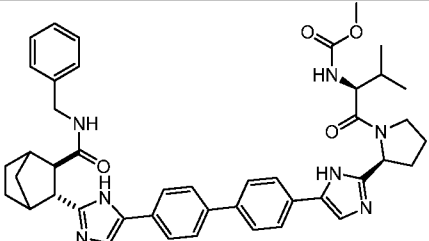
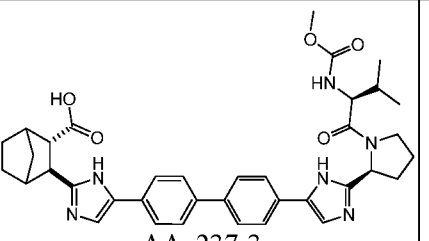
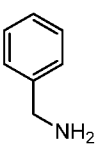
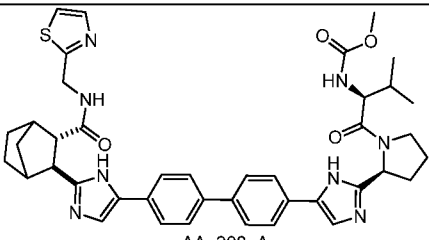
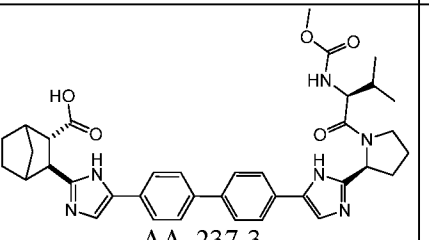
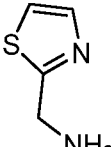
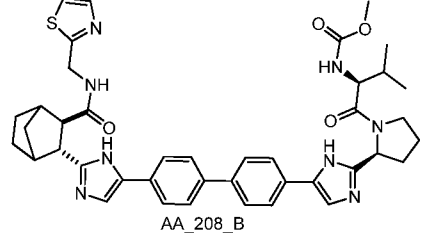
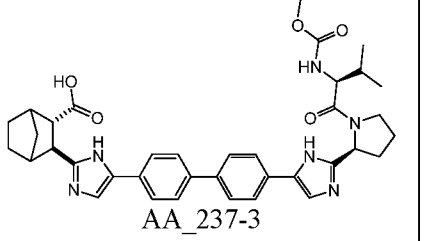
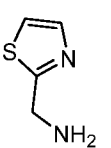
以化合物 AA_237-3 为原料, 参照 AA_237 中步骤 4 的合成方法, 合成下表中化合物:

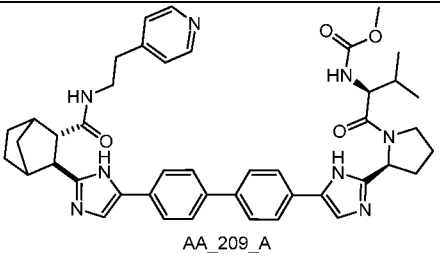
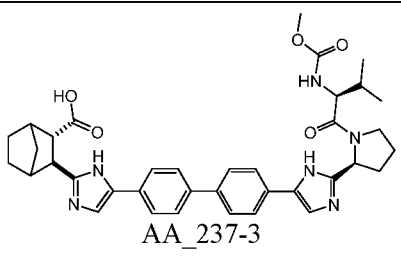
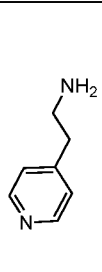
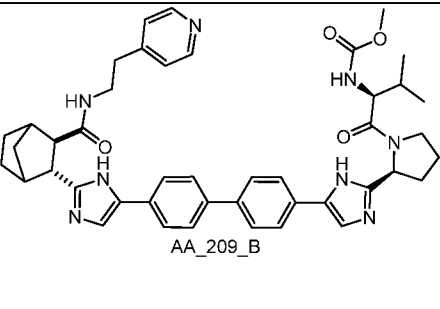
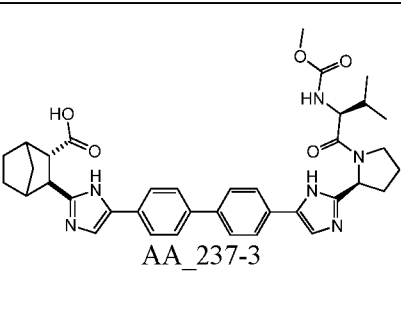
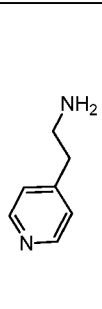
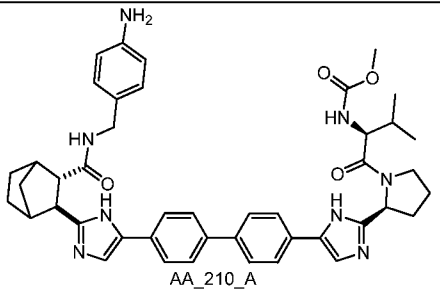
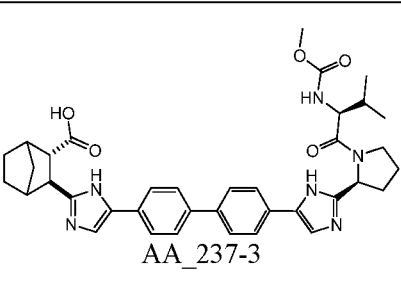
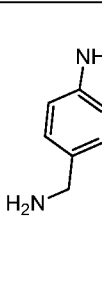
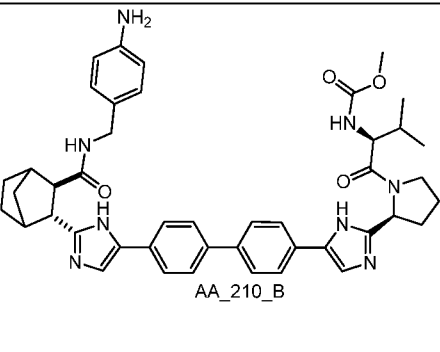
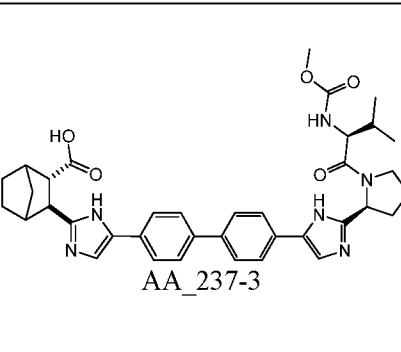
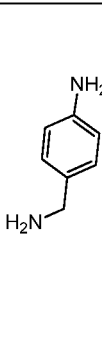
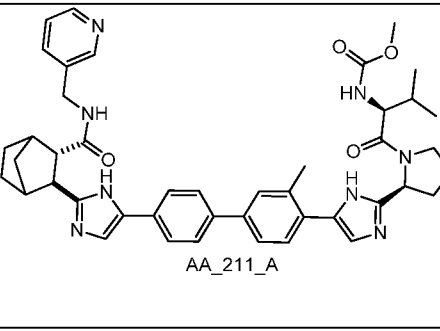
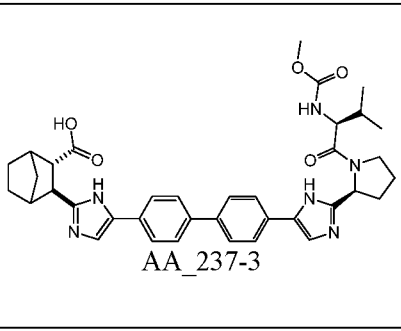
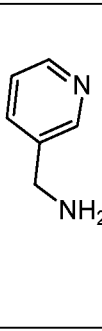
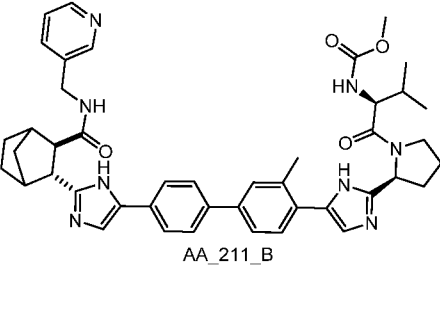
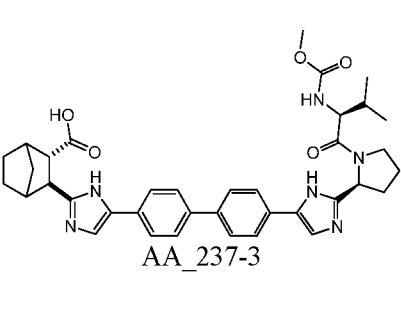
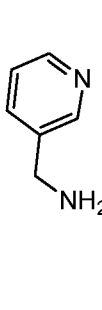
实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	LCMS
157	 AA_162_A	 AA_237-3	 H_2N	741.5 $[M+H]^+$
158	 AA_162_B	 AA_237-3	 H_2N	741.3 $[M+H]^+$
159	 AA_193	 AA_237-3	 HO	694.4 $[M+H]^+$
160	 AA_194	 AA_237-3	 NH_2	755.5 $[M+H]^+$

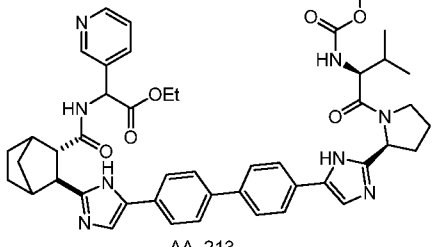
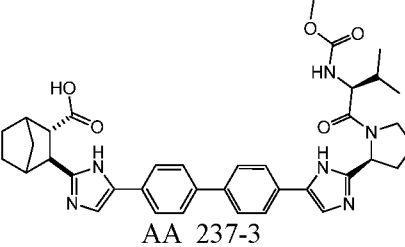
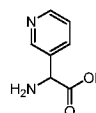
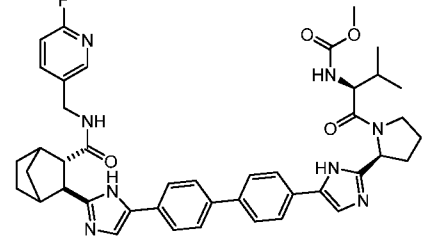
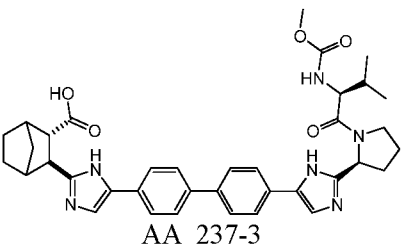
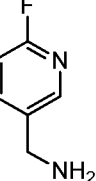
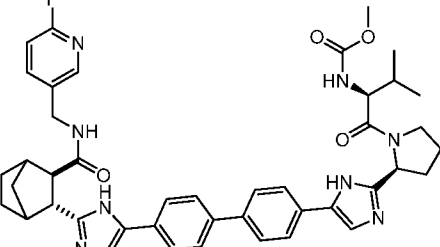
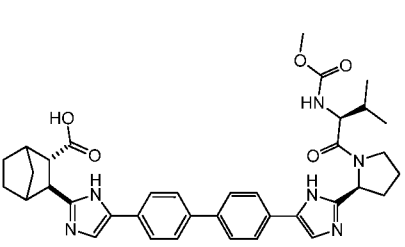
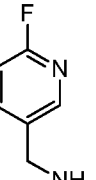
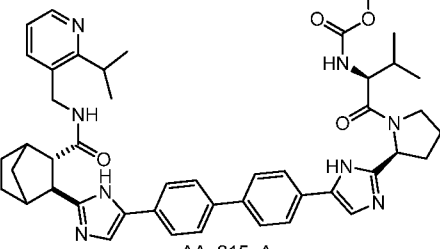
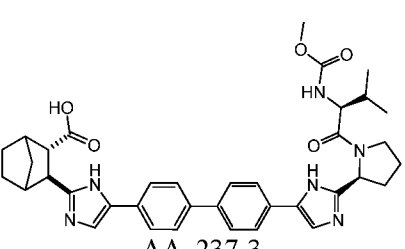
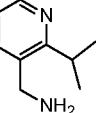
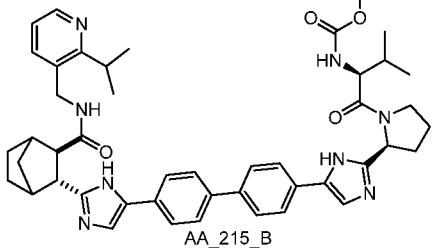
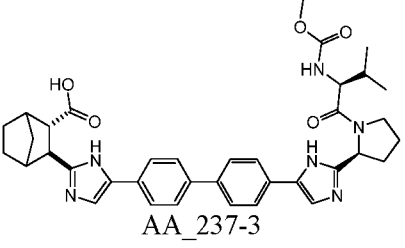
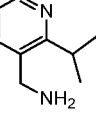
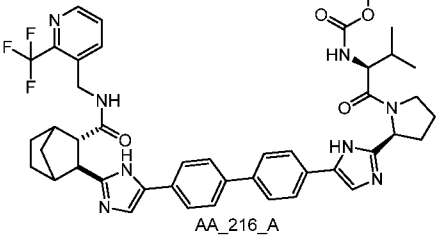
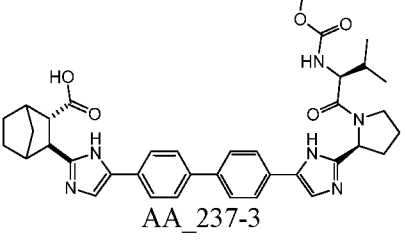
161	 AA_195_A	 AA_237-3		741.5 [M+H] ⁺
162	 AA_195_B	 AA_237-3		741.4 [M+H] ⁺
163	 AA_196_A	 AA_237-3		746.5 [M+H] ⁺
164	 AA_196_B	 AA_237-3		746.5 [M+H] ⁺
165	 AA_198_A	 AA_237-3		730.4 [M+H] ⁺
166	 AA_198_B	 AA_237-3		730.5 [M+H] ⁺

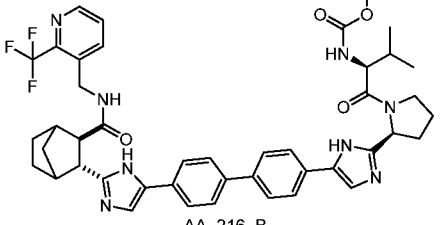
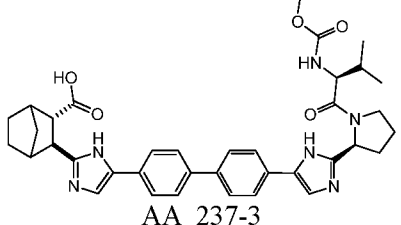
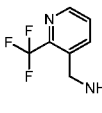
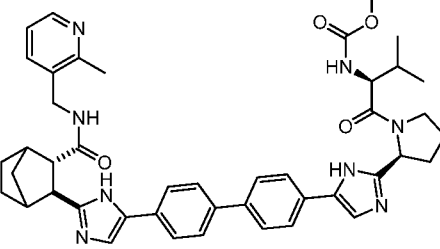
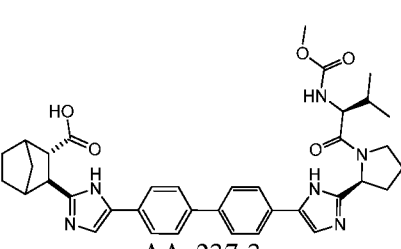
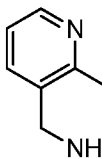
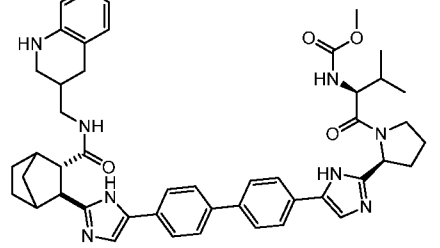
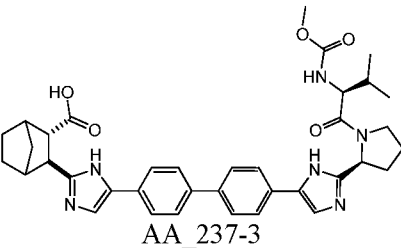
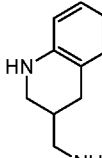
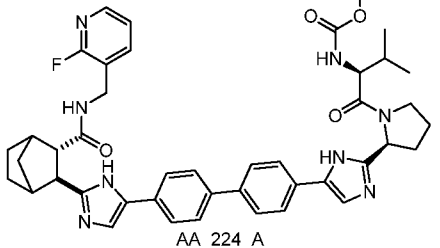
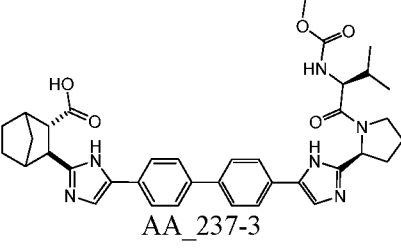
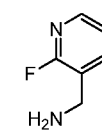
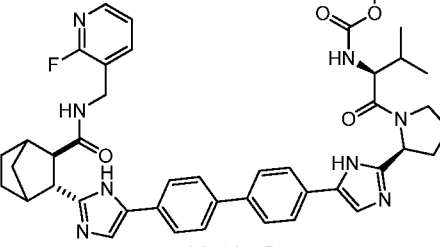
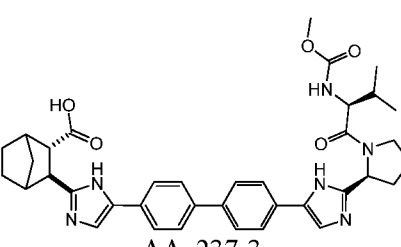
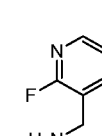
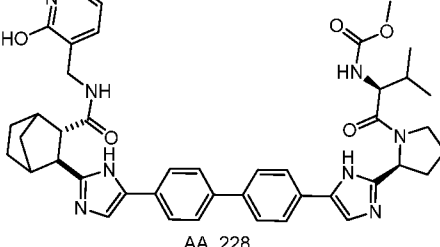
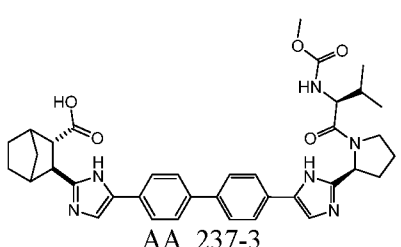
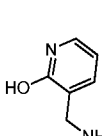
		AA_237-3		
167	 AA_199_A	 AA_237-3		755.6 [M+H] ⁺
168	 AA_199_B	 AA_237-3		755.3 [M+H] ⁺
169	 AA_200_A	 AA_237-3		771.3 [M+H] ⁺
170	 AA_200_B	 AA_237-3		771.3 [M+H] ⁺
171	 AA_201_A	 AA_237-3		371.9 [M/2+H] ⁺
172	 AA_201_B	 AA_237-3		764.3 [M+Na] ⁺

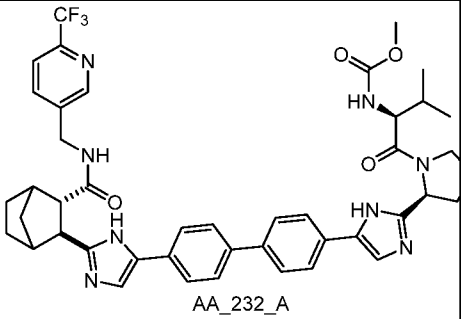
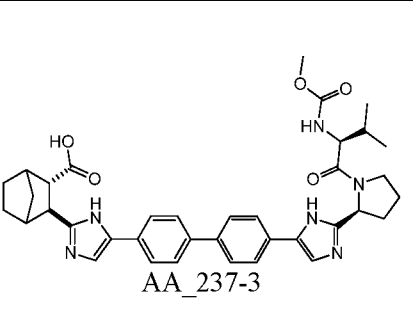
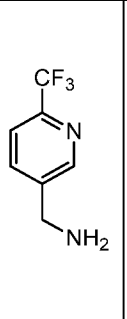
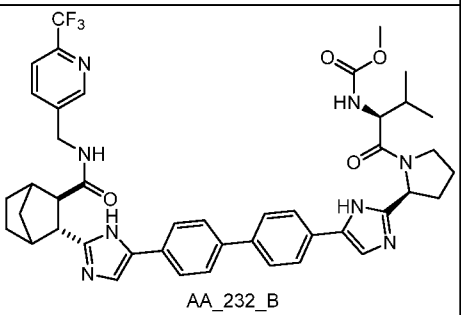
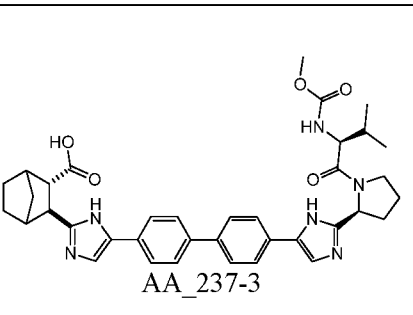
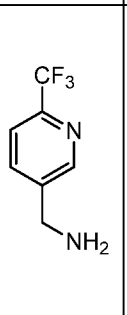
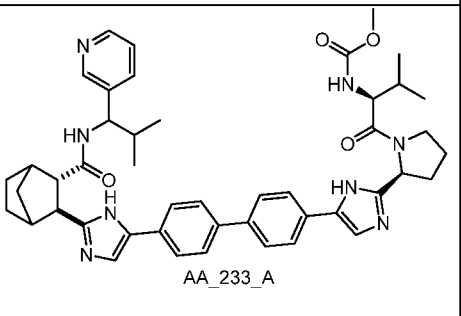
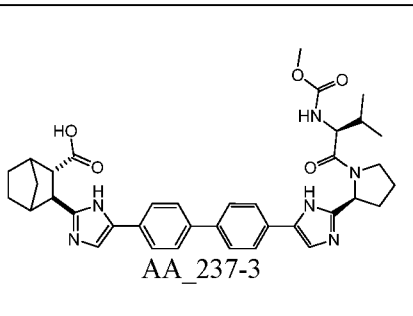
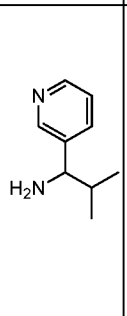
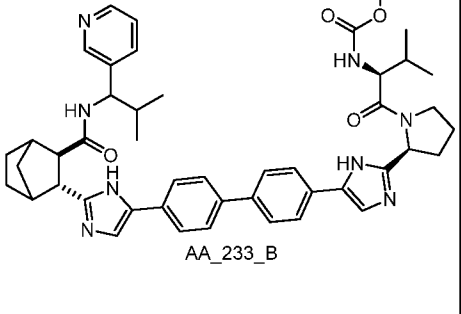
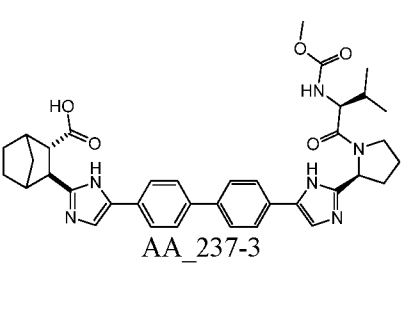
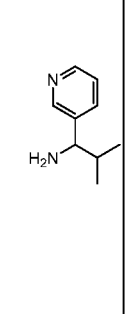
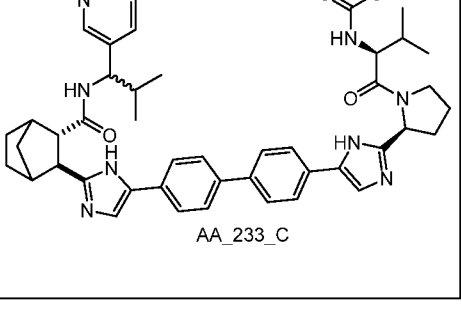
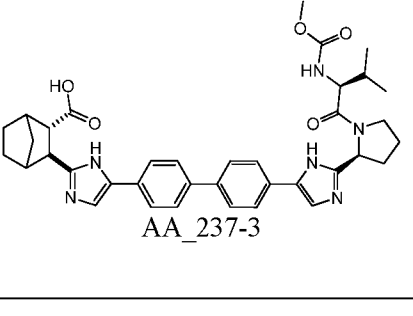
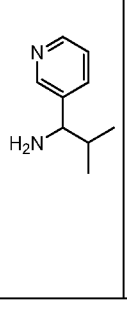
173	 AA_202	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
174	 AA_203_A	 AA_237-3		771.6 [M+H] ⁺
175	 AA_203_B	 AA_237-3		386.5 [M/2+H] +
176	 AA_204_A	 AA_237-3		755.3 [M+H] ⁺
177	 AA_204_B	 AA_237-3		755.3 [M+H] ⁺
178	 AA_204_C	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺

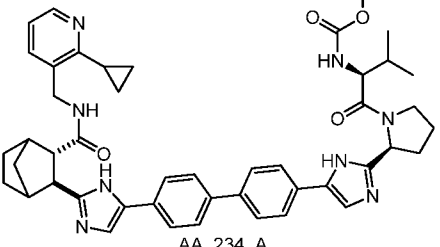
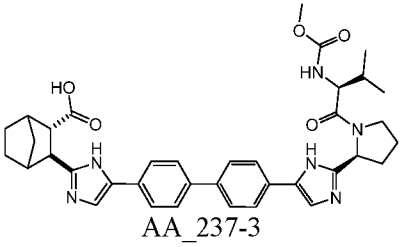
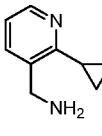
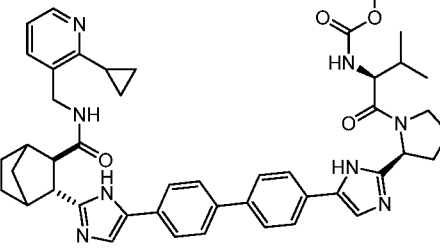
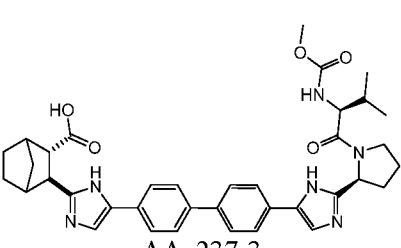
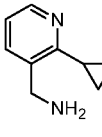
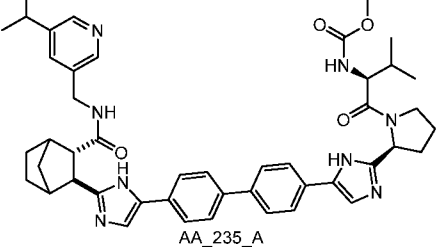
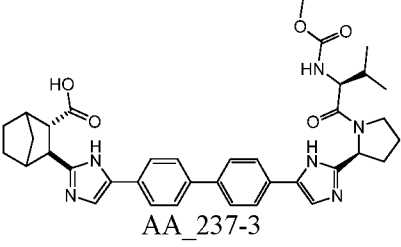
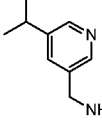
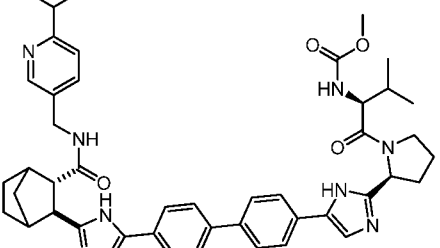
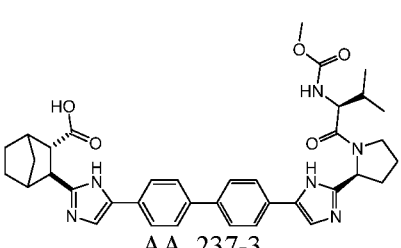
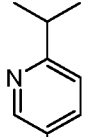
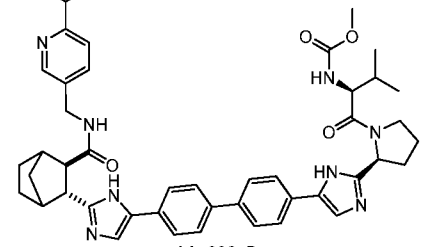
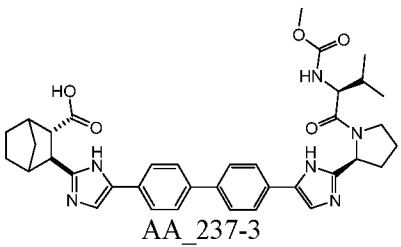
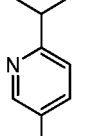
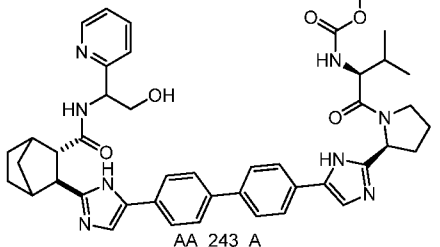
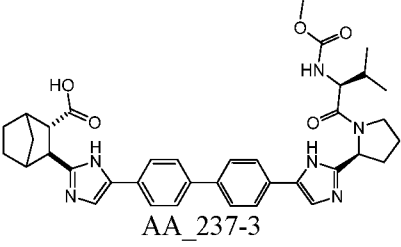
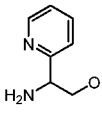
179	 AA_206_A	 AA_237-3	 H₂N	742.4 [M+H] ⁺
180	 AA_206_B	 AA_237-3	 H₂N	742.4 [M+H] ⁺
181	 AA_207_A	 AA_237-3	 NH₂	740.4 [M+H] ⁺
182	 AA_207_B	 AA_237-3	 NH₂	740.3 [M+H] ⁺
183	 AA_208_A	 AA_237-3	 NH₂	747.4 [M+H] ⁺
184	 AA_208_B	 AA_237-3	 NH₂	747.4 [M+H] ⁺

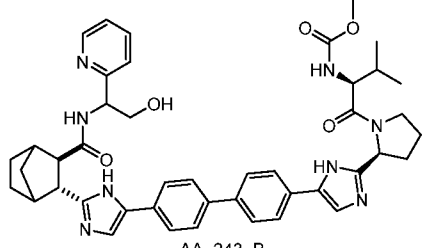
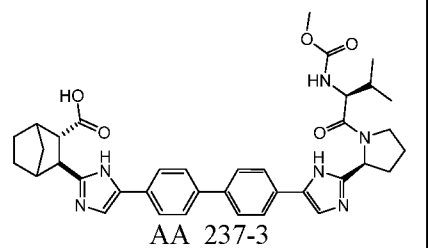
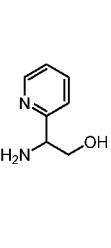
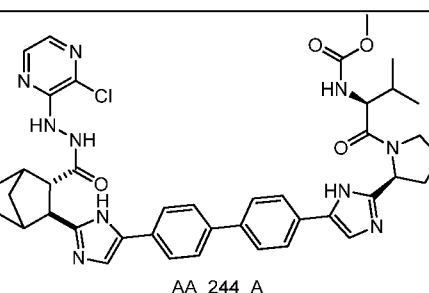
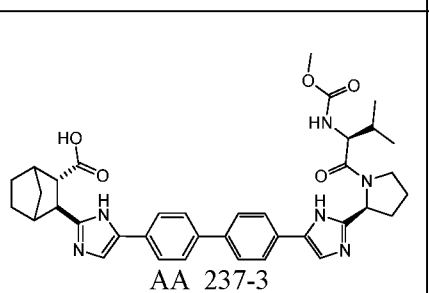
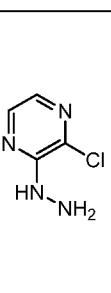
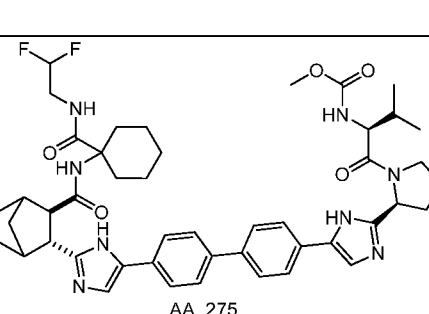
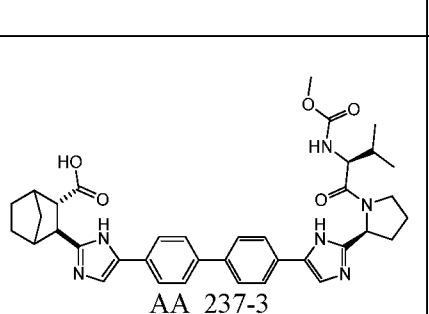
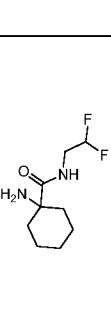
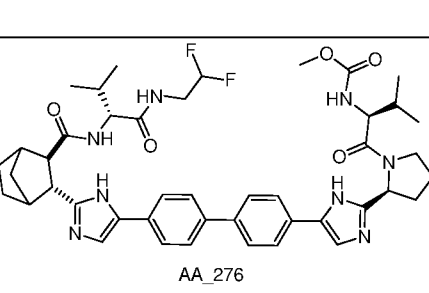
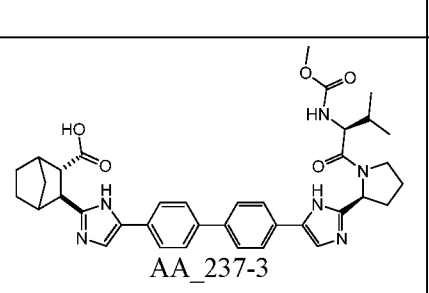
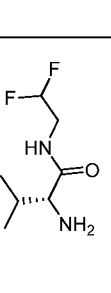
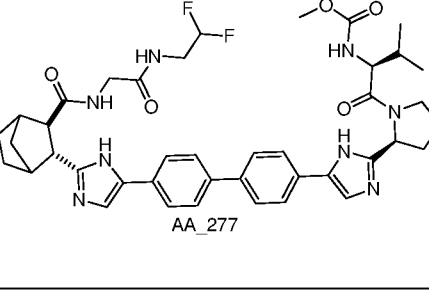
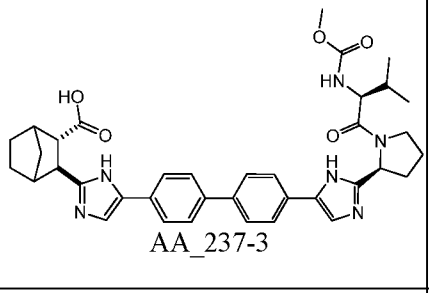
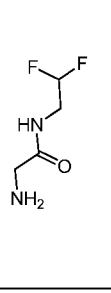
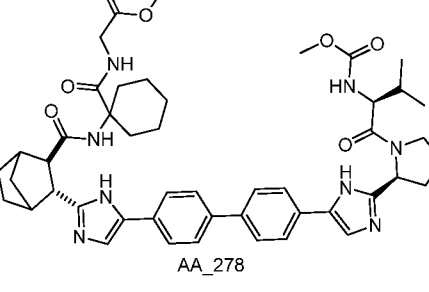
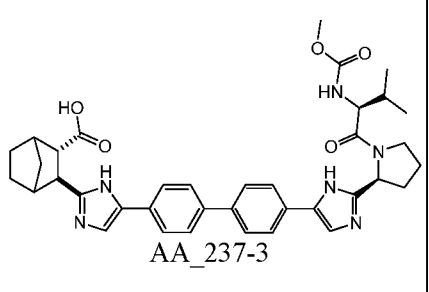
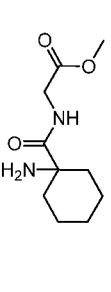
185	 AA_209_A	 AA_237-3		755.5 [M+H] ⁺
186	 AA_209_B	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
187	 AA_210_A	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
188	 AA_210_B	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
189	 AA_211_A	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
190	 AA_211_B	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺

191	 AA_213	 AA_237-3		813.6 [M+H] ⁺
192	 AA_214_A	 AA_237-3		759.3 [M+H] ⁺
193	 AA_214_B	 AA_237-3		759.3 [M+H] ⁺
194	 AA_215_A	 AA_237-3		783.4 [M+H] ⁺
195	 AA_215_B	 AA_237-3		783.4 [M+H] ⁺
196	 AA_216_A	 AA_237-3		809.3 [M+H] ⁺

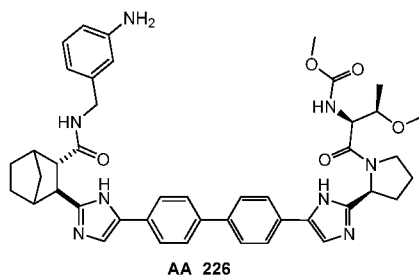
197	 AA_216_B	 AA_237-3		809.4 [M+H] ⁺
198	 AA_217	 AA_237-3		755.4 [M+H] ⁺
199	 AA_218	 AA_237-3		795.4 [M+H] ⁺
200	 AA_224_A	 AA_237-3		759.4 [M+H] ⁺
201	 AA_224_B	 AA_237-3		759.4 [M+H] ⁺
202	 AA_228	 AA_237-3		757.4 [M+H] ⁺

203	 AA_232_A	 AA_237-3		809.3 [M+H] ⁺
204	 AA_232_B	 AA_237-3		809.3 [M+H] ⁺
205	 AA_233_A	 AA_237-3		783.4 [M+H] ⁺
206	 AA_233_B	 AA_237-3		392.4 [M/2+H] ⁺
207	 AA_233_C	 AA_237-3		783.4 [M+H] ⁺

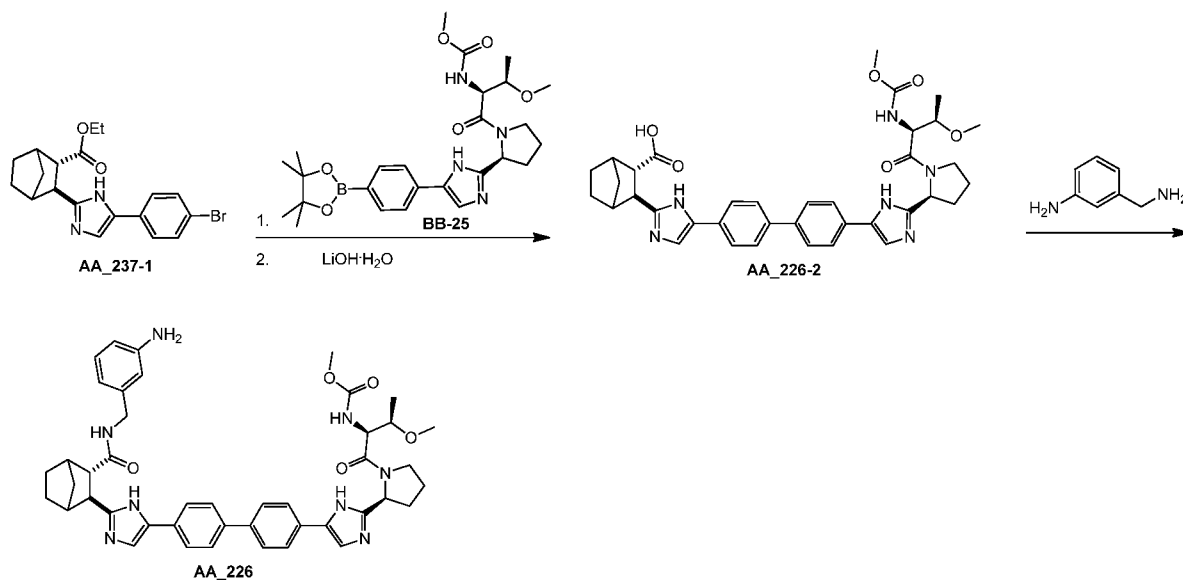
208	 AA_234_A	 AA_237-3		391.2 [M/2+H] +
209	 AA_234_B	 AA_237-3		391.2 [M/2+H] +
210	 AA_235_A	 AA_237-3		783.4 [M+H] ⁺
211	 AA_236_A	 AA_237-3		392.2 [M/2+H] +
212	 AA_236_B	 AA_237-3		783.9 [M+H] ⁺
213	 AA_243_A	 AA_237-3		793.4 [M+Na] ⁺

214	 AA_243_B	 AA_237-3	 H_2N-C₆H₄-OH	793.4 [M+Na] ⁺
215	 AA_244_A	 AA_237-3	 Cl-C₆H₄-NH-NH₂	389.3 [M/2+H] ⁺ +
216	 AA_275	 AA_237-3	 F-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH₂	839.3 [M+H] ⁺
217	 AA_276	 AA_237-3	 F-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH₂	813.3 [M+H] ⁺
218	 AA_277	 AA_237-3	 F-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH₂	771.4 [M+H] ⁺
219	 AA_278	 AA_237-3	 F-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH₂	847.3 [M+H] ⁺

实施例 220: AA_226



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_226-2 的合成

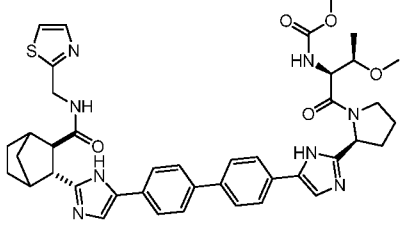
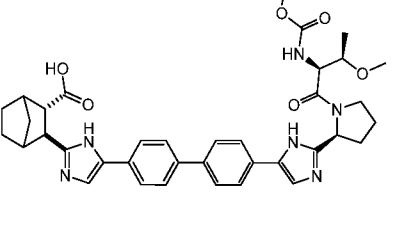
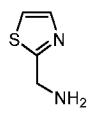
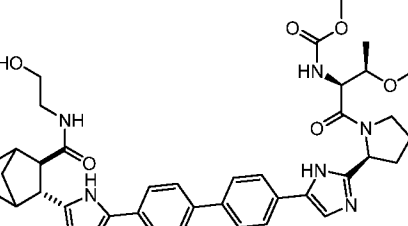
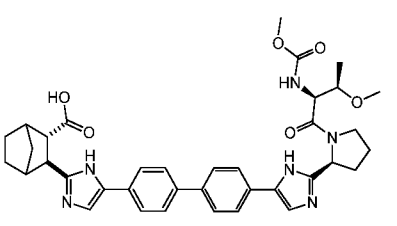
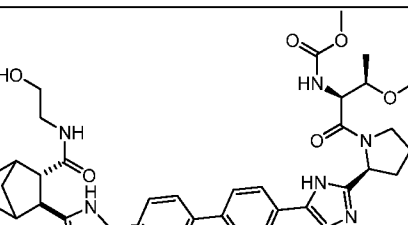
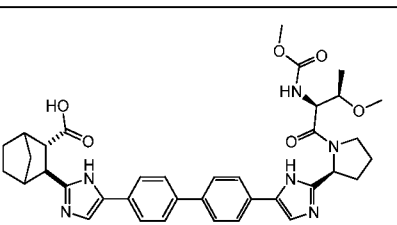
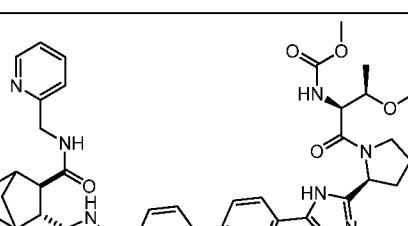
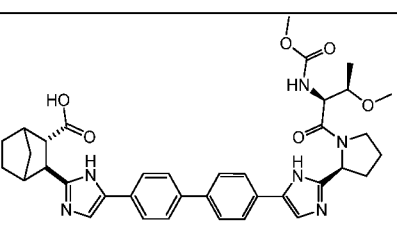
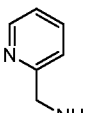
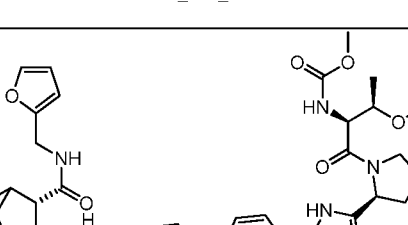
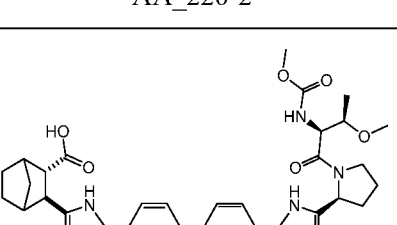
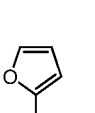
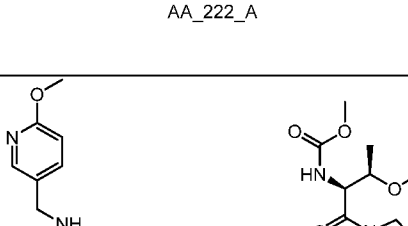
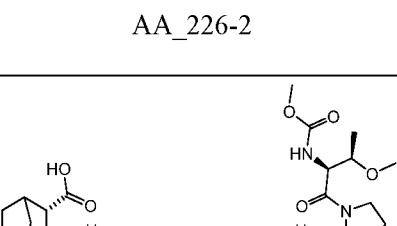
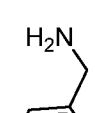
以化合物 AA_237-1 (3.9 g, 10.8 mmol), 化合物 BB-25 (5.59 g, 10.8 mmol)、碳酸钠 (2.28 g, 21.6 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (394 mg, 0.54 mmol) 为原料, 在 DMF/ THF/H₂O (30 mL/30 mL/30 mL) 混合溶剂中, 按照 AA_091 步骤 5 的合成方法, 得到黄色油状中间体 (3.5 g, 产率 46.6%)。将上述黄色油状中间体 (2 g, 2.8 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (5 mL/5 mL/5 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (0.694 g, 28 mmol)。50℃下搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后冷至室温, 用乙酸乙酯 (5 mL×2) 萃取, 水相滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 收集析出的固体, 干燥后得到目标化合物 AA_226-2 (1.33g, 产率 68.0%)。LCMS *m/z*: 667.2 [M+H]⁺。

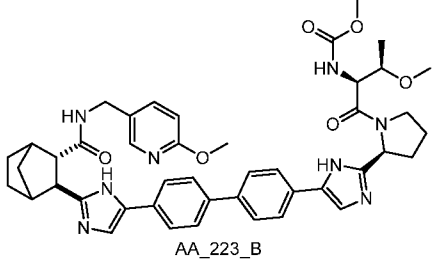
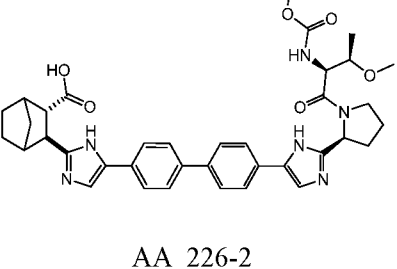
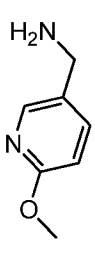
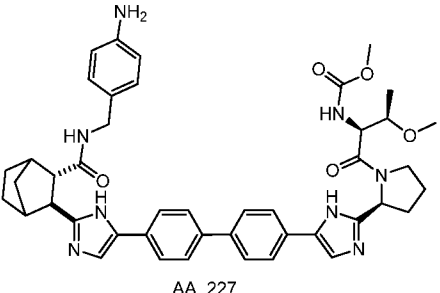
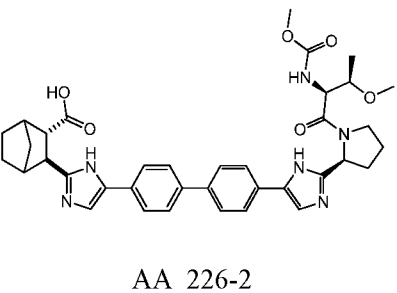
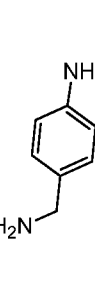
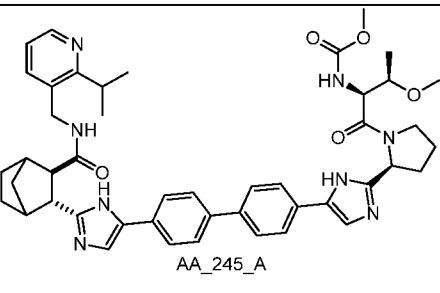
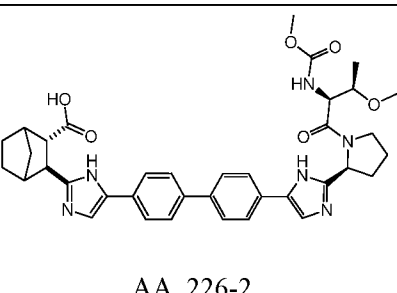
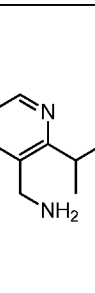
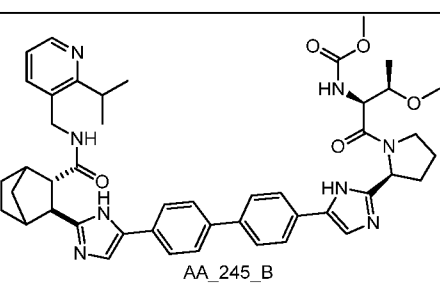
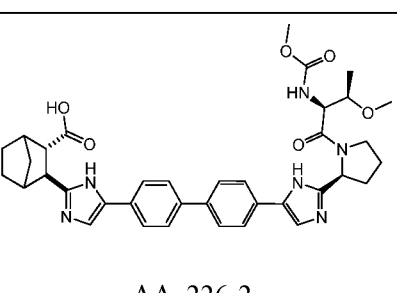
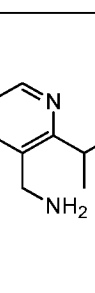
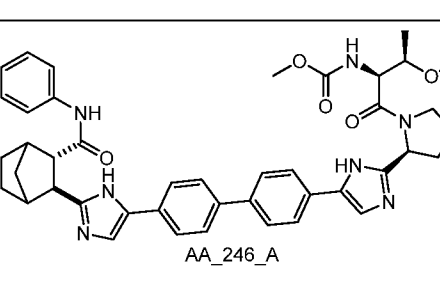
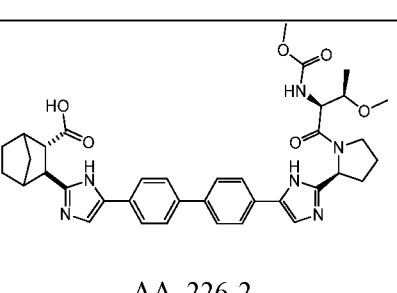
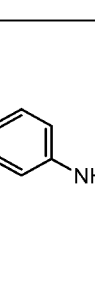
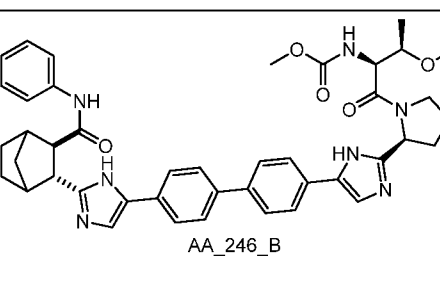
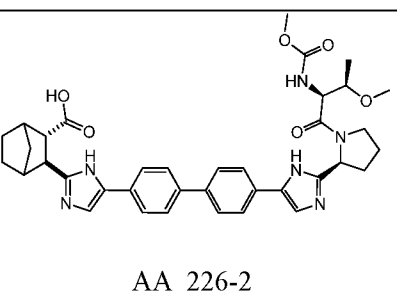
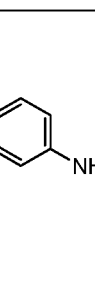
步骤 2: 化合物 AA_226 的合成

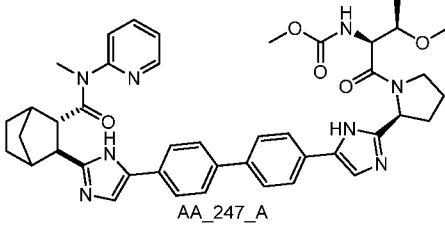
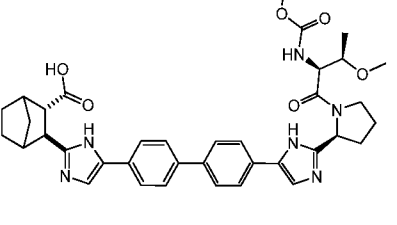
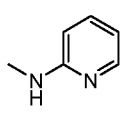
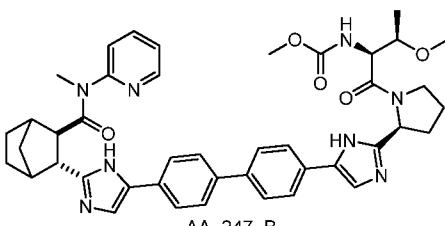
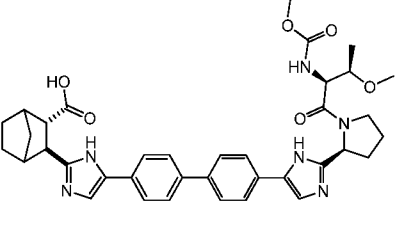
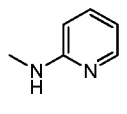
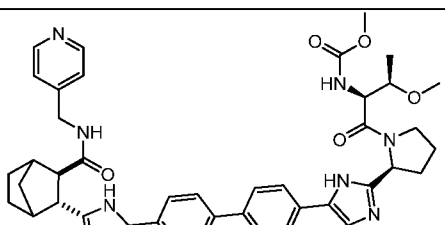
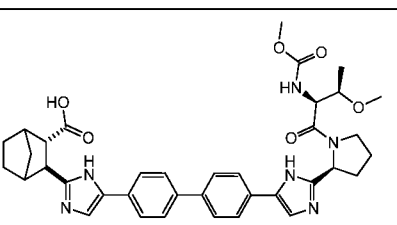
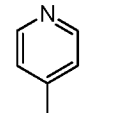
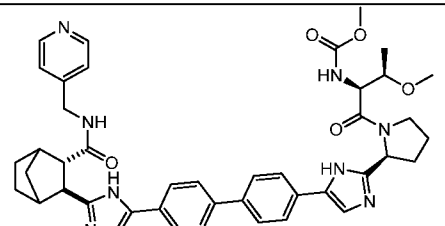
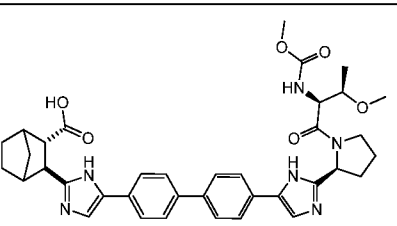
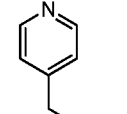
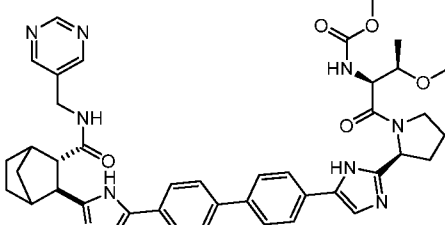
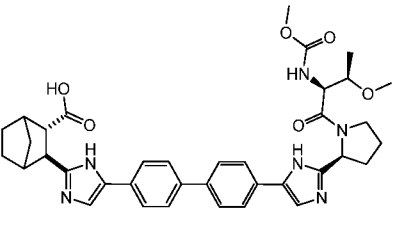
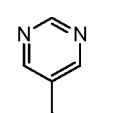
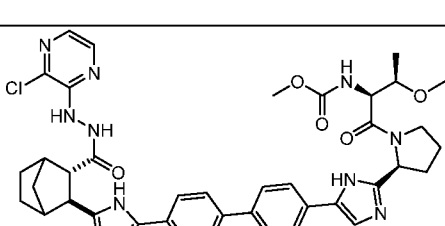
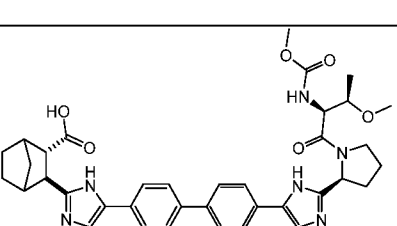
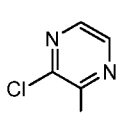
室温下, 将化合物 AA_226-2 (30 mg, 0.046 mmol), 苯胺 (8.2 mg, 0.069 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 加入 DMTMM (19.1 mg, 0.069 mmol)。反应体系升温至 60℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_226 (1.0 mg, 产率 2.9%)。LC/MS MS *m/z*: 386.3 [M/2+H]⁺。

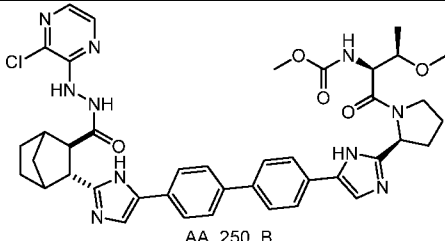
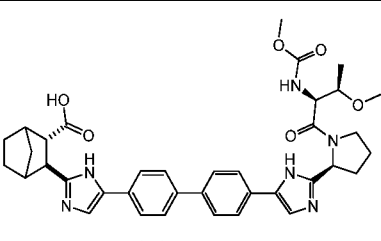
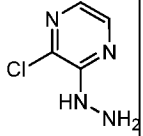
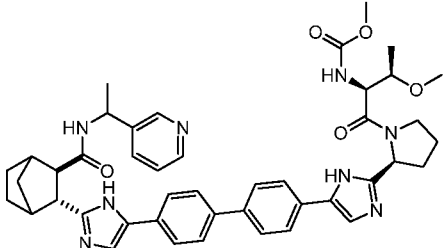
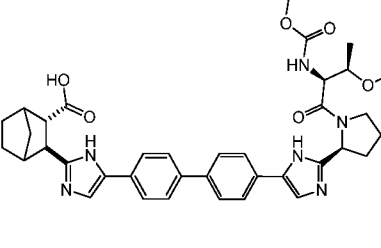
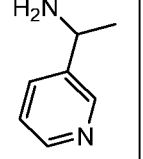
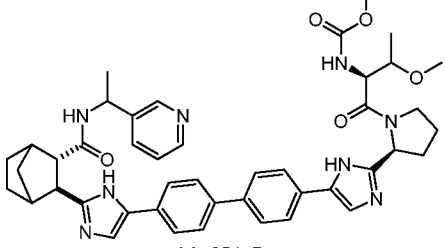
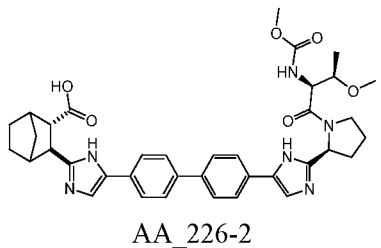
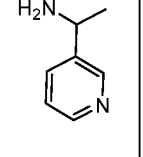
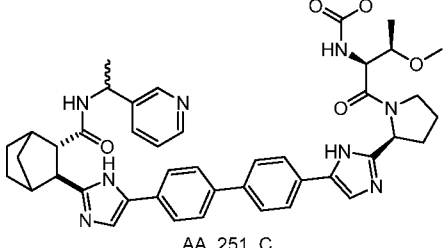
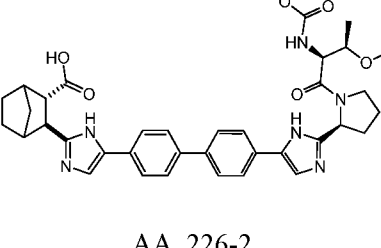
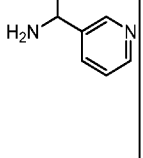
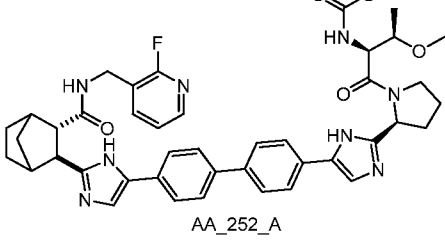
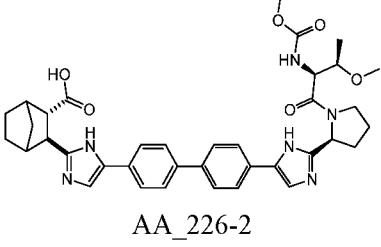
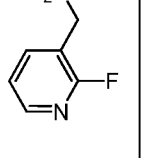
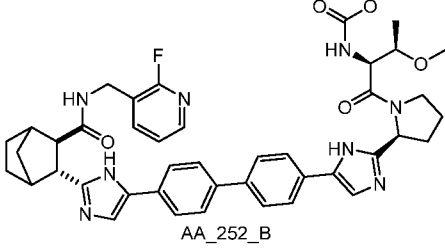
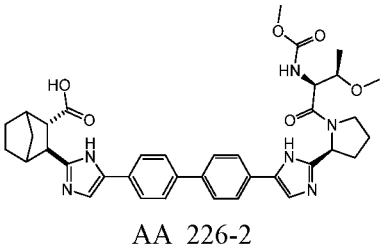
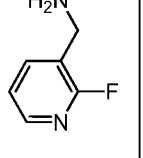
以化合物 AA_226-2 为原料, 参照 AA_226 中步骤 2 的合成方法, 合成下表中化合物:

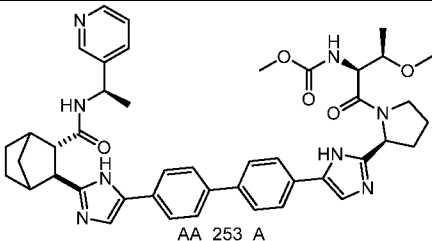
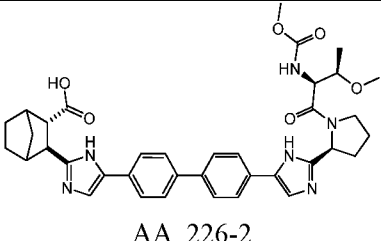
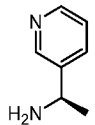
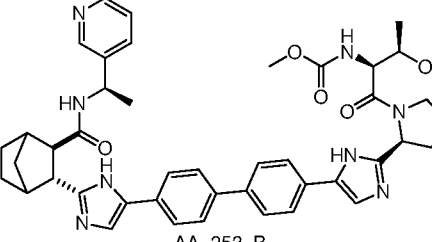
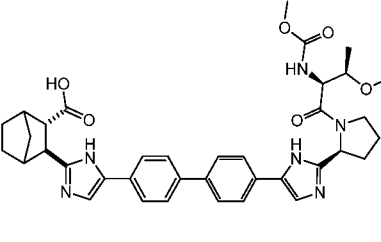
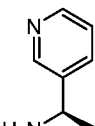
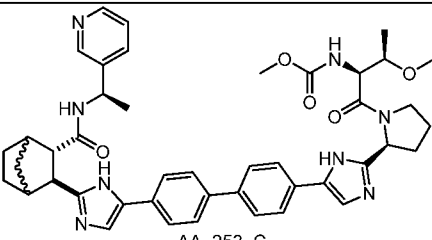
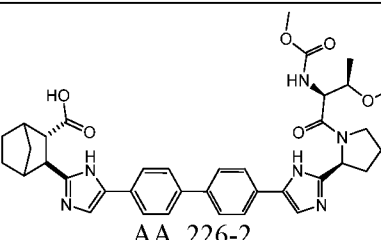
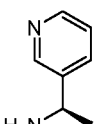
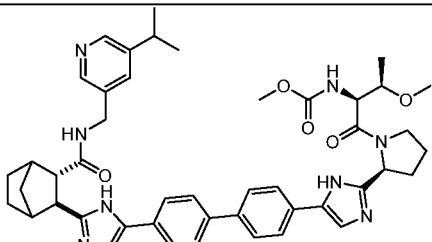
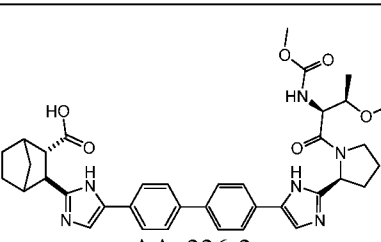
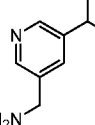
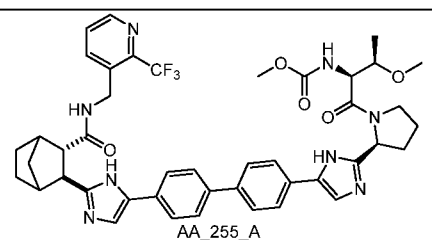
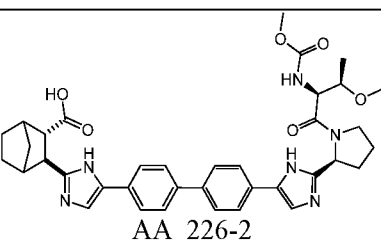
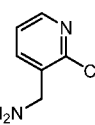
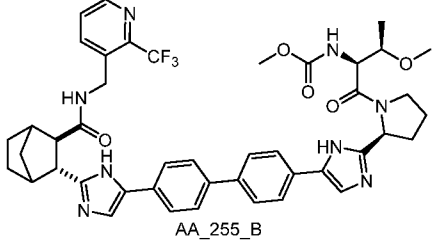
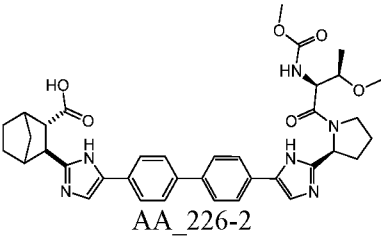
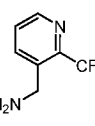
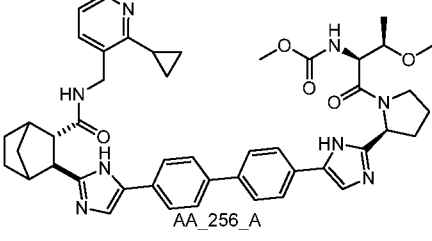
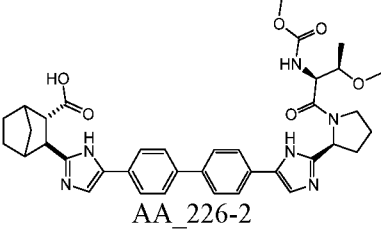
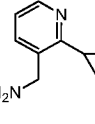
实 施 例	结构	片段 1	片段 2	LCMS

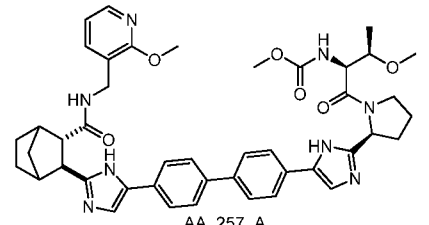
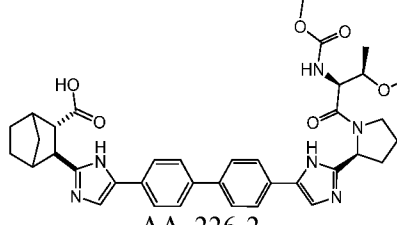
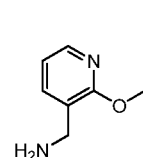
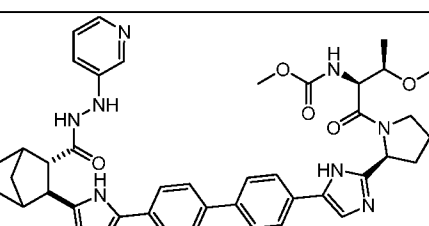
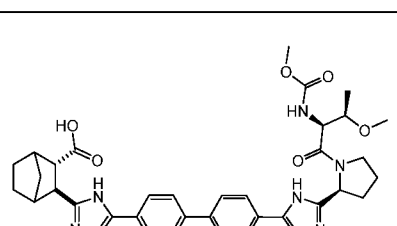
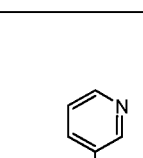
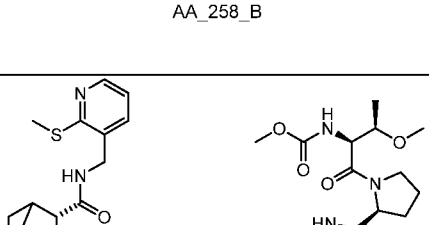
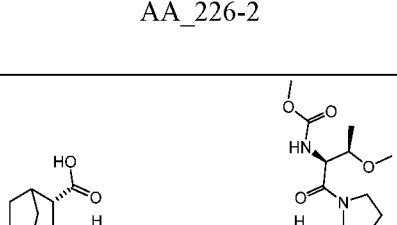
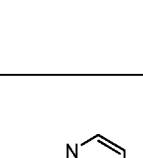
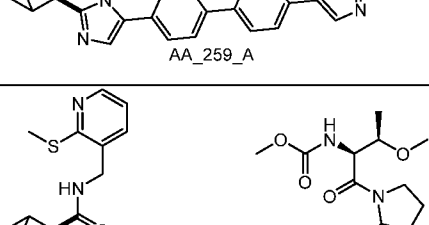
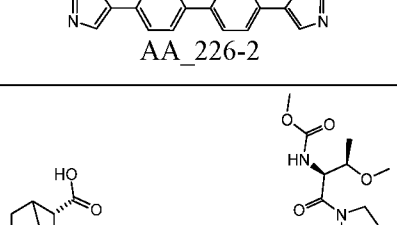
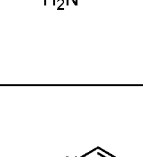
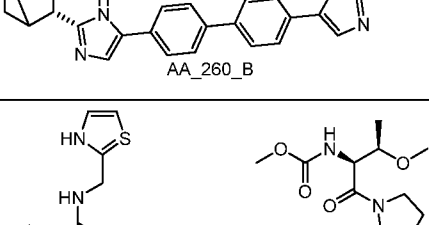
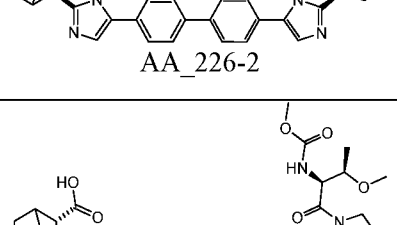
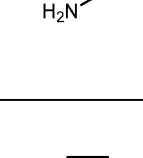
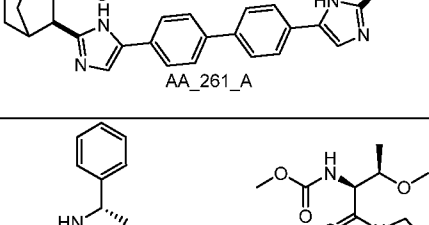
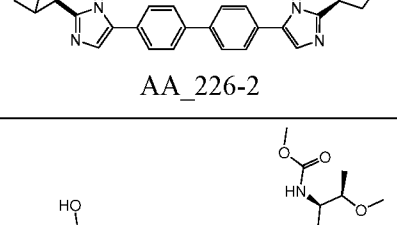
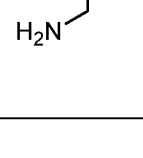
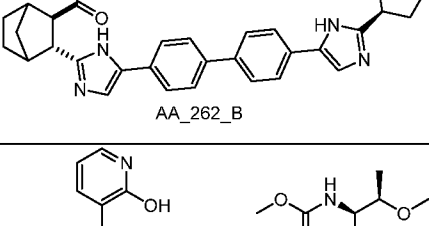
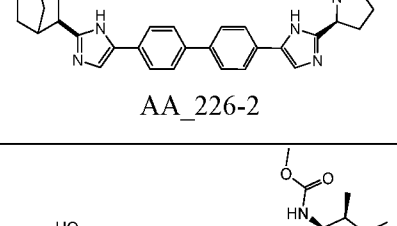
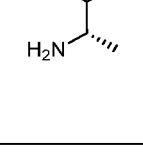
221	 AA_219_A	 AA_226-2		763.1 [M+H] ⁺
222	 AA_220_A	 AA_226-2		710.3 [M+H] ⁺
223	 AA_220_B	 AA_226-2		710.3 [M+H] ⁺
224	 AA_221_A	 AA_226-2		379.4 [M/2+H] ⁺
225	 AA_222_A	 AA_226-2		746.4 [M+H] ⁺
226	 AA_223_A	 AA_226-2		394.3 [M/2+H] ⁺

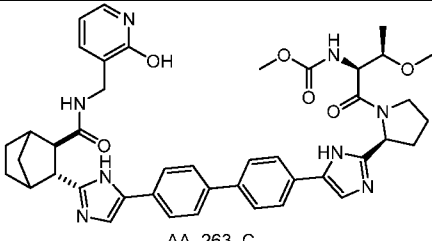
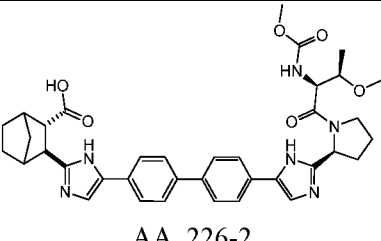
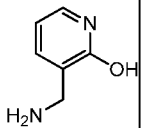
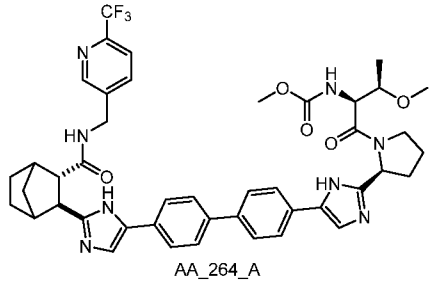
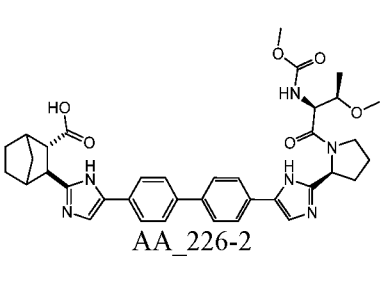
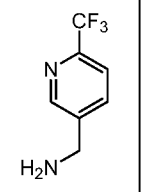
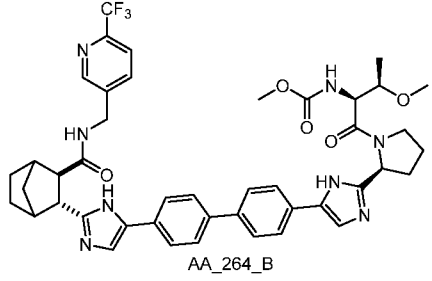
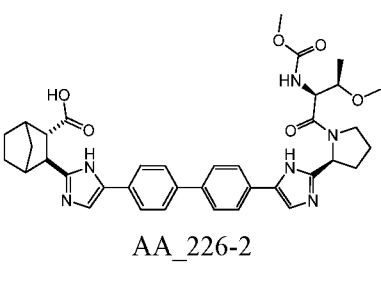
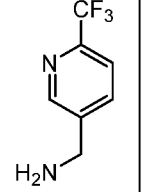
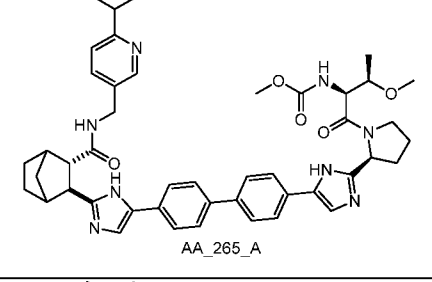
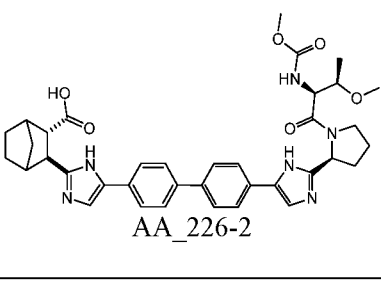
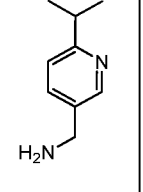
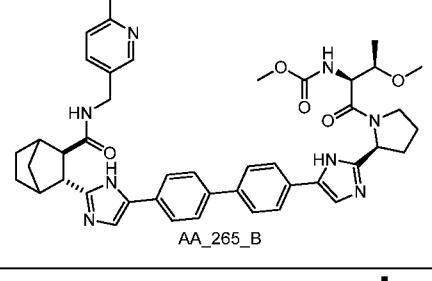
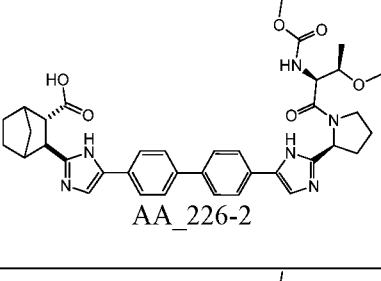
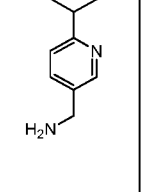
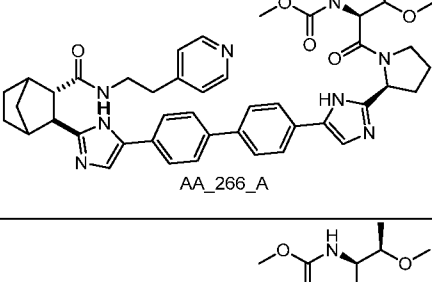
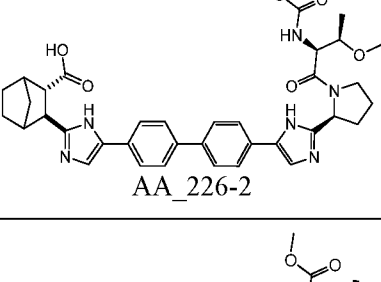
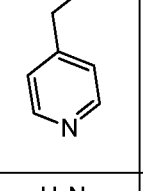
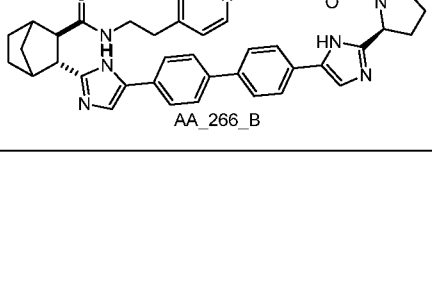
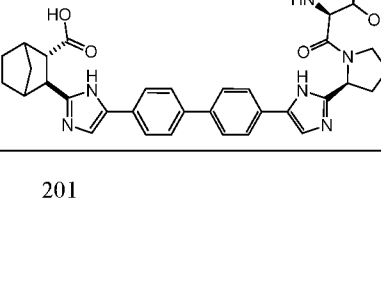
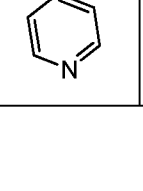
227	 AA_223_B	 AA_226-2		809.5 [M+Na] ⁺
228	 AA_227	 AA_226-2		386.3 [M/2+H] ⁺
229	 AA_245_A	 AA_226-2		799.4 [M+H] ⁺
230	 AA_245_B	 AA_226-2		799.4 [M+H] ⁺
231	 AA_246_A	 AA_226-2		742.4 [M+H] ⁺
232	 AA_246_B	 AA_226-2		742.4 [M+H] ⁺

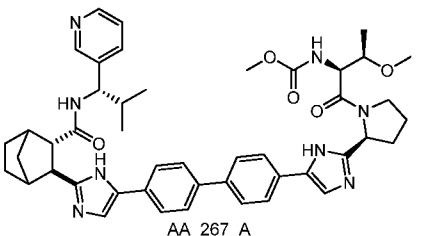
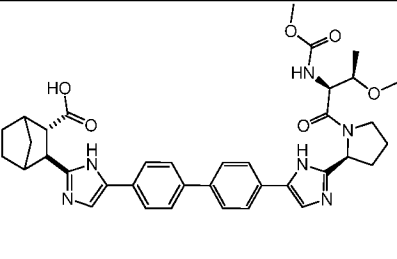
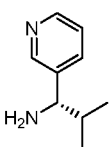
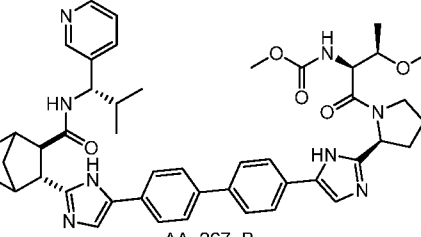
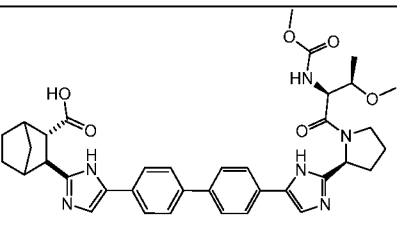
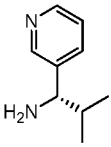
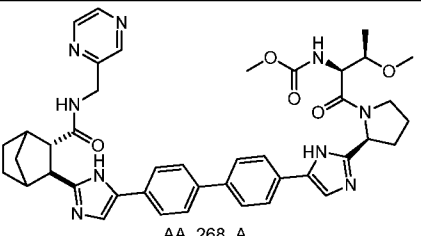
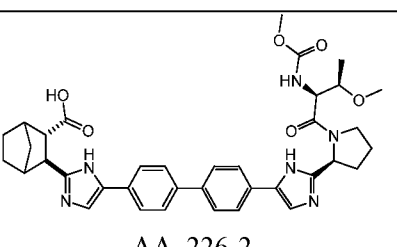
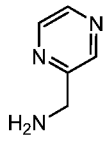
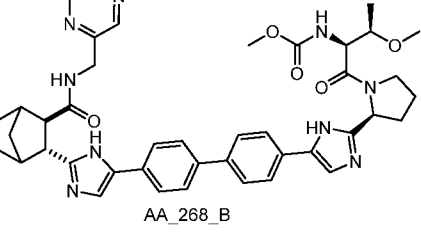
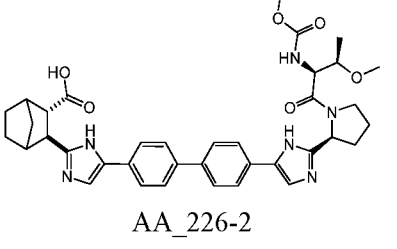
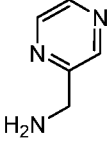
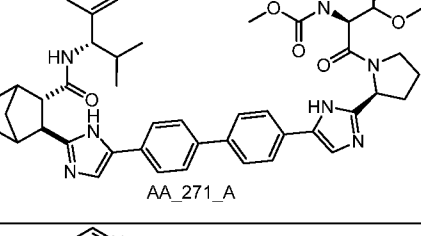
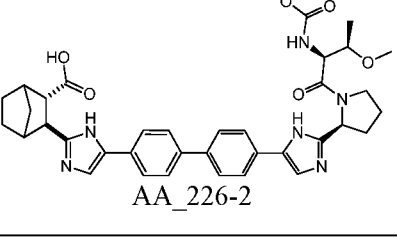
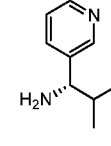
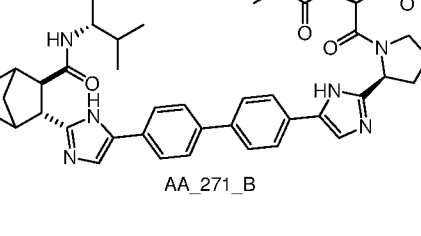
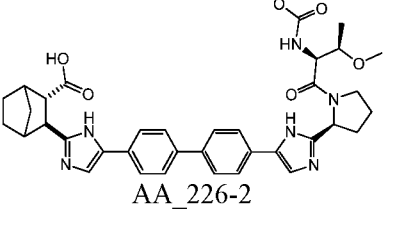
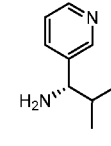
233	 AA_247_A	 AA_226-2		757.4 [M+H] ⁺
234	 AA_247_B	 AA_226-2		757.4 [M+H] ⁺
235	 AA_248_A	 AA_226-2		757.4 [M+H] ⁺
236	 AA_248_B	 AA_226-2		757.3 [M+H] ⁺
237	 AA_249_A	 AA_226-2		758.4 [M+H] ⁺
238	 AA_250_A	 AA_226-2		793.3 [M+H] ⁺

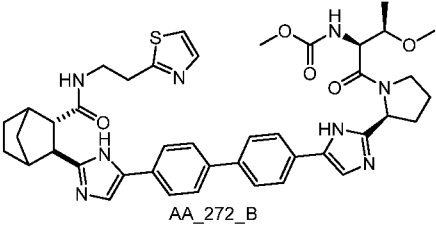
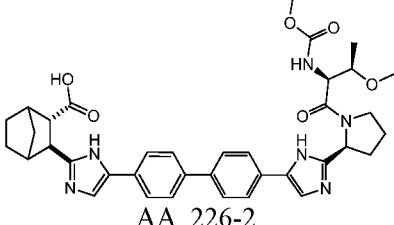
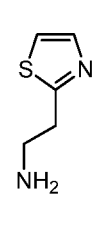
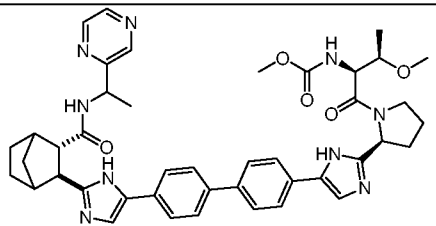
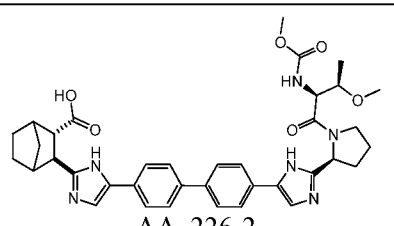
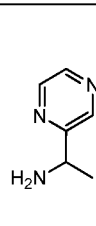
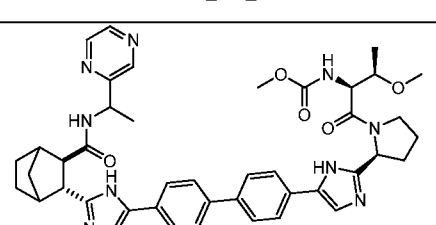
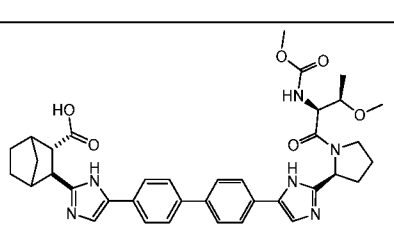
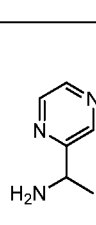
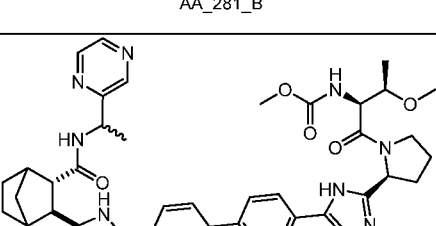
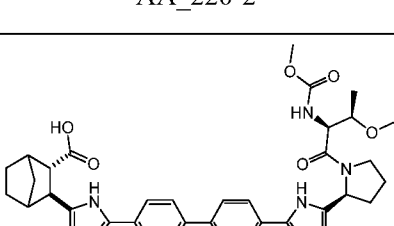
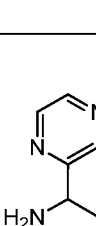
239	 AA_250_B	 AA_226-2		793.9 [M+H] ⁺
240	 AA_251_A	 AA_226-2		771.3 [M+H] ⁺
241	 AA_251_B	 AA_226-2		771.3 [M+H] ⁺
242	 AA_251_C	 AA_226-2		386.1 [M/2+H] ⁺
243	 AA_252_A	 AA_226-2		775.4 [M+H] ⁺
244	 AA_252_B	 AA_226-2		775.4 [M+H] ⁺

245	 AA_253_A	 AA_226-2	 H_2N	771.3 [M+H] ⁺
246	 AA_253_B	 AA_226-2	 H_2N	771.3 [M+H] ⁺
247	 AA_253_C	 AA_226-2	 H_2N	386.1 [M/2+H] ⁺
248	 AA_254_A	 AA_226-2	 H_2N	799.4 [M+H] ⁺
249	 AA_255_A	 AA_226-2	 H_2N	825.3 [M+H] ⁺
250	 AA_255_B	 AA_226-2	 H_2N	825.2 [M+H] ⁺
251	 AA_256_A	 AA_226-2	 H_2N	797.4 [M+H] ⁺

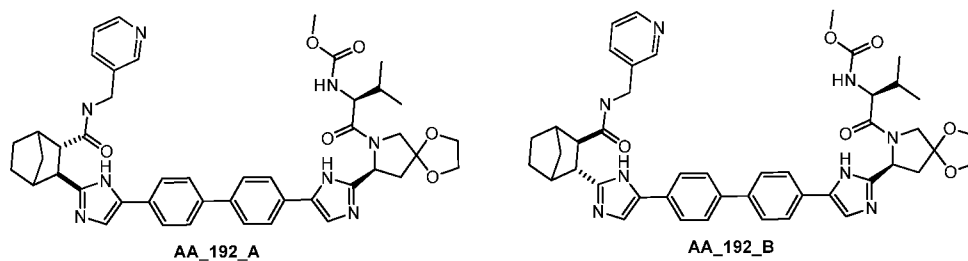
252	 AA_257_A	 AA_226-2		787.4 [M+H] ⁺
253	 AA_258_B	 AA_226-2		758.6 [M+H] ⁺
254	 AA_259_A	 AA_226-2		803.2 [M+H] ⁺
255	 AA_260_B	 AA_226-2		803.4 [M+H] ⁺
256	 AA_261_A	 AA_226-2		763.3 [M+H] ⁺
257	 AA_262_B	 AA_226-2		771.2 [M+H] ⁺
258	 AA_263_B	 AA_226-2		773.2 [M+H] ⁺

259	 AA_263_C	 AA_226-2		773.2 [M+H] ⁺
260	 AA_264_A	 AA_226-2		825.2 [M+H] ⁺
261	 AA_264_B	 AA_226-2		825.2 [M+H] ⁺
262	 AA_265_A	 AA_226-2		799.3. [M+H] ⁺
263	 AA_265_B	 AA_226-2		799.3. [M+H] ⁺
264	 AA_266_A	 AA_226-2		771.3 [M+H] ⁺
265	 AA_266_B	 AA_226-2		793.4 [M+Na] ⁺

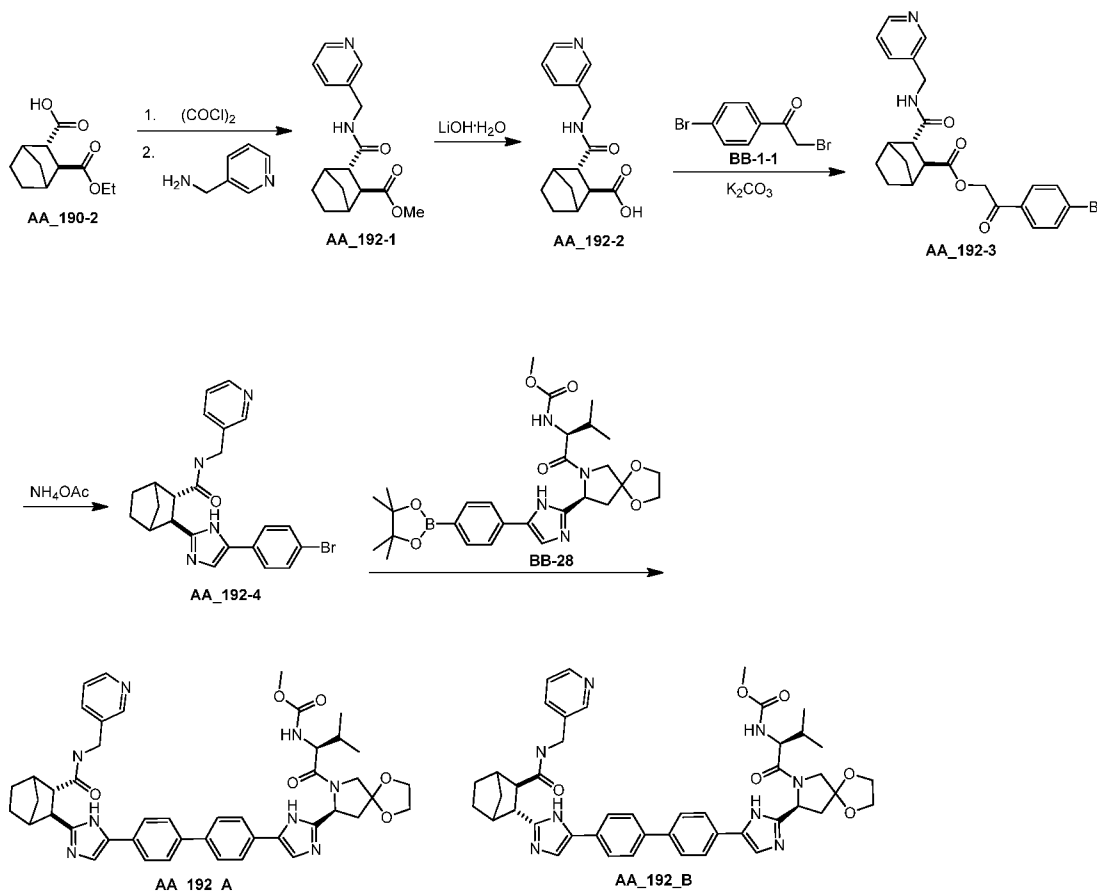
		AA_226-2		
266	 AA_267_A	 AA_226-2		799.4 [M+H] ⁺
267	 AA_267_B	 AA_226-2		799.4 [M+H] ⁺
268	 AA_268_A	 AA_226-2		758.3 [M+H] ⁺
269	 AA_268_B	 AA_226-2		758.4 [M+H] ⁺
270	 AA_271_A	 AA_226-2		400.3 [M/2+H] ⁺
271	 AA_271_B	 AA_226-2		400.2 [M/2+H] ⁺

272	 AA_272_B	 AA_226-2		777.3 [M+H] ⁺
273	 AA_281_A	 AA_226-2		772.4 [M+H] ⁺
274	 AA_281_B	 AA_226-2		772.3 [M+H] ⁺
275	 AA_281_C	 AA_226-2		772.3 [M+H] ⁺

实施例 276: AA_192_A 和 AA_192_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_192-1 的合成

室温下, 将化合物 AA_190-2 (10 g, 47.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入 DMF (0.1 mL) 催化反应, 冷却至 0°C , 滴加草酰氯 (1.48 g, 116.6 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 得到中间体。将上述酰氯中间体溶于四氢呋喃 (100 mL), 冰浴冷却至 5°C 以下, 加入 3-氨基吡啶 (5.59 g, 51.8 mmol), 然后滴加二异丙基乙基胺 (18.2 g, 141.3 mmol)。室温搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 ($20\text{ mL}\times 3$) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1) 得到目标化合物 AA_192-1 (7.8 g, 两步产率 55%)。LCMS m/z : 302.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 AA_192-2 的合成

将化合物 AA_192-1 (7.8 g, 25.8 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (30 mL/30 mL/30 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (6.19 g, 258 mmol)。 60°C 下搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去大部分有机溶剂, 残留混合物用乙酸乙酯 ($5\text{ mL}\times 2$) 萃取; 水相滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 用乙酸乙酯 ($20\text{ mL}\times 3$) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_192-2 (2.8 g, 产率 40%)。LCMS m/z : 274.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 AA_192-3 的合成

将化合物 AA_192-2 (2.8 g, 10.2 mmol) 与碳酸钾 (0.51 g, 13.5 mmol) 悬浮于 DMF (30 mL) 中, 室温下加入 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 2.97 g, 10.8 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 ($10\text{ mL}\times 3$) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA_192-3 (4.7 g, 产率 97.7%)。产品无需纯化, 直接应用于下一

步。LCMS m/z : 470.9 $[M+H]^+$.

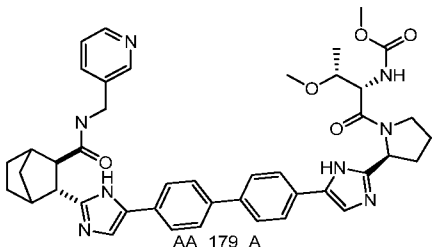
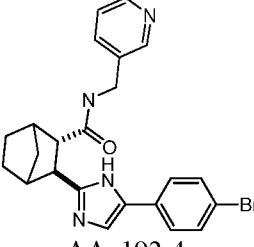
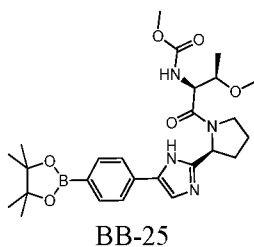
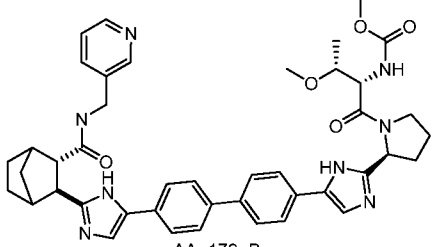
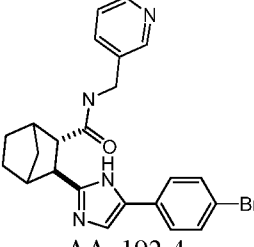
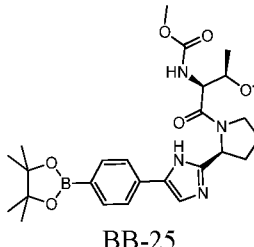
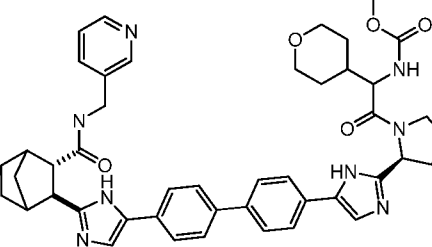
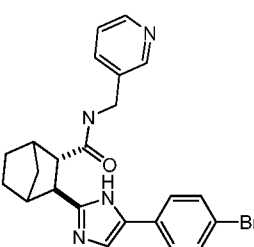
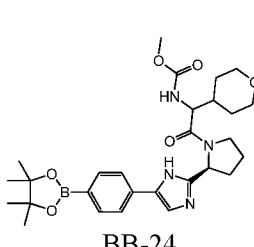
步骤 4: 化合物 AA_192-4 的合成

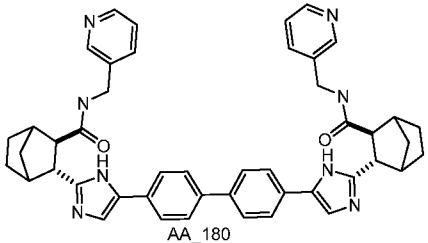
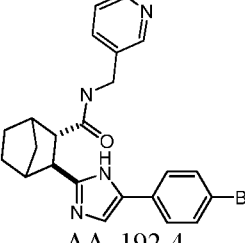
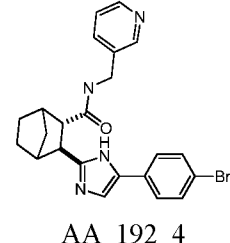
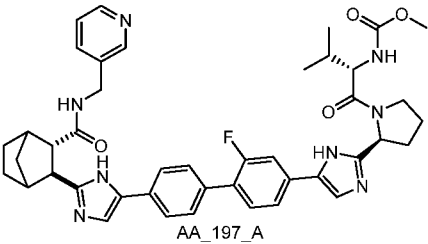
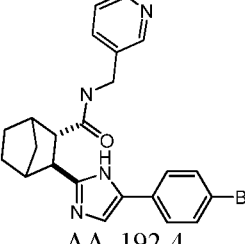
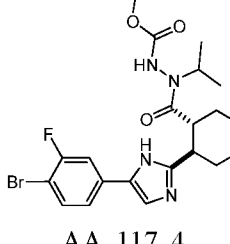
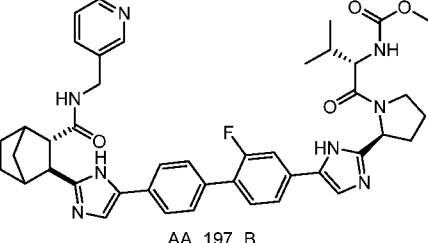
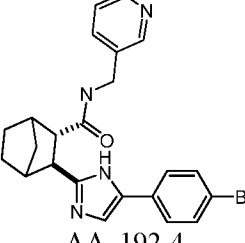
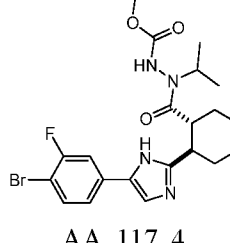
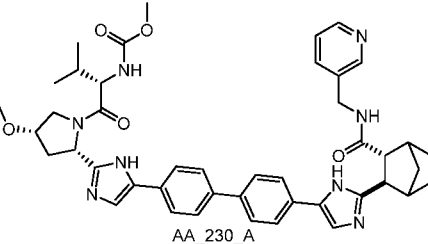
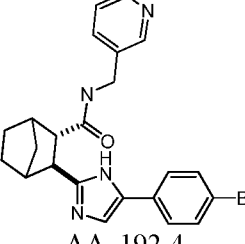
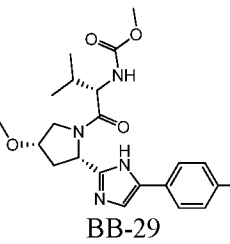
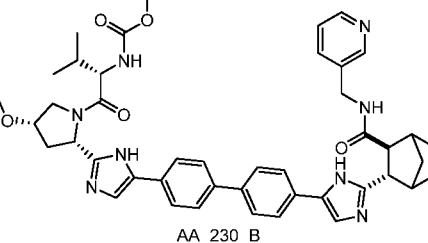
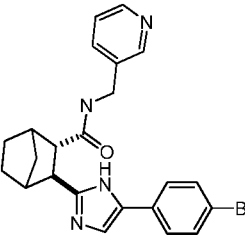
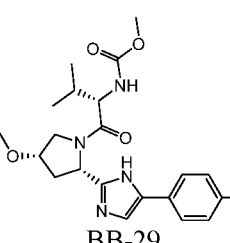
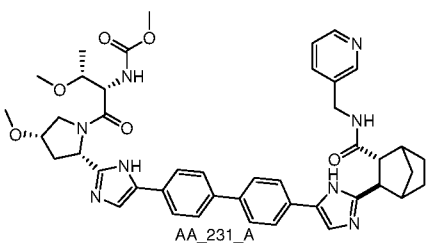
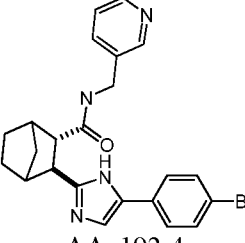
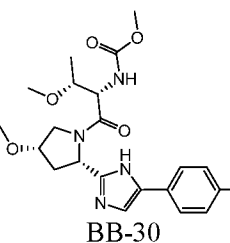
室温下, 将化合物 AA_192-3 (4.7 g, 99.7 mmol) 溶于甲苯 (50 mL), 加入醋酸铵 (7.85 g, 102 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 AA_192-4 (3.0 g, 产率 65.3%)。LCMS m/z : 450.9 $[M+H]^+$.

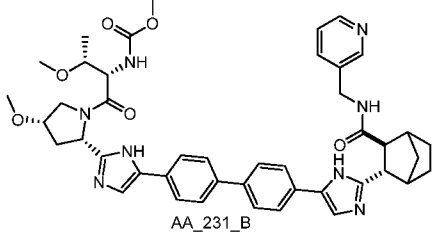
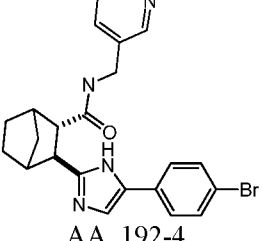
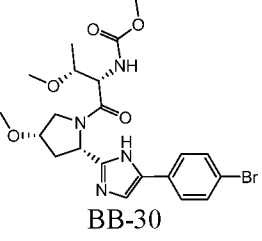
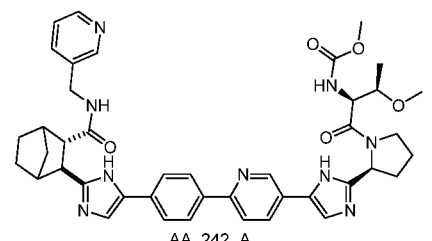
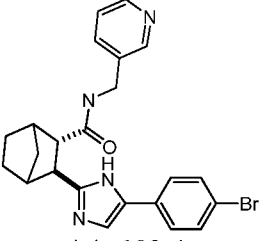
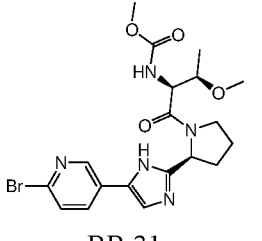
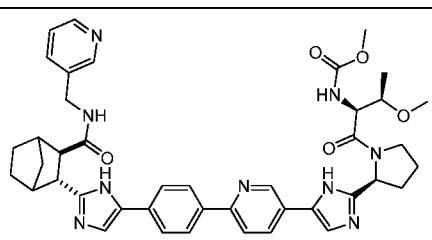
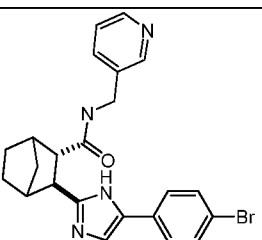
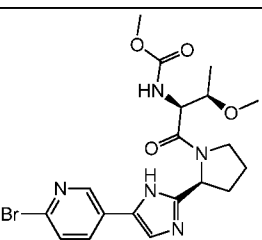
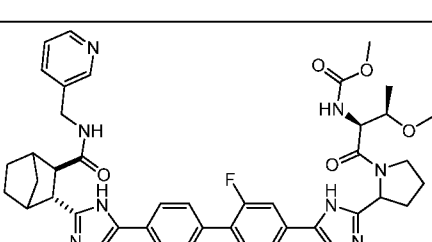
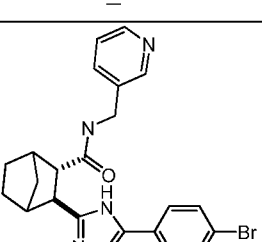
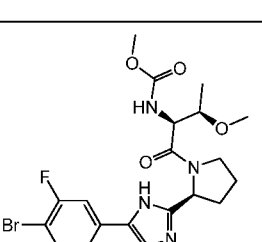
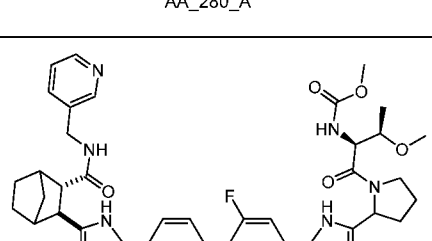
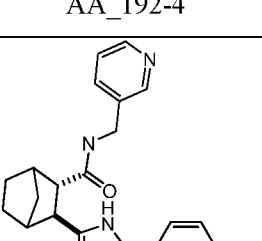
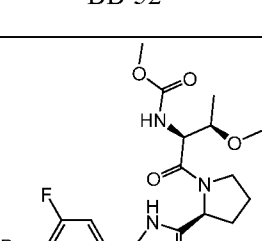
步骤 5: 化合物 AA_192_A 与化合物 AA_192_B 的合成

以化合物 AA_192-4 (26.0 mg, 0.057 mmol)、化合物 BB-28 (35 mg, 0.063 mmol)、碳酸钠 (12.2 mg, 0.115 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (4.2 mg, 0.0057 mmol) 为原料, 在 DMF/THF/H₂O (1.5 mL/1.5 mL/1.5 mL) 混合溶剂中, AA_091 步骤 5~6 的合成方法, 经高效液相制备分离, 得到目标化合物 AA_192_A (4.8 mg) 和化合物 AA_192_B (5.6 mg), 产率 22.6%。AA_192_A: LC/MS m/z : 799.6 $[M+H]^+$. AA_192_B: LC/MS m/z : 799.5 $[M+H]^+$.

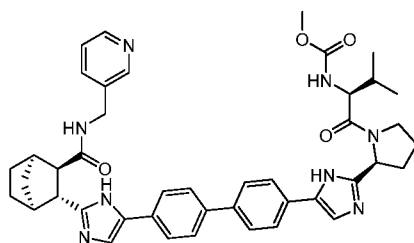
以化合物 AA_192-4 为原料, 参照 AA_192 中步骤 5 的合成方法, 合成下表中化合物:

实 施 例	结 构	片 段 1	片 段 2	LCMS
277	 AA_179_A	 AA_192-4	 BB-25	757.6 $[M+H]^+$
278	 AA_179_B	 AA_192-4	 BB-25	757.5 $[M+H]^+$
279	 AA_191	 AA_192-4	 BB-24	783.6 $[M+H]^+$

280	 AA_180	 AA_192-4	 AA_192_4	372.2 [M/2+H] ⁺
281	 AA_197_A	 AA_192-4	 AA_117_4	759.4 [M+H] ⁺
282	 AA_197_B	 AA_192-4	 AA_117_4	759.4 [M+H] ⁺
283	 AA_230_A	 AA_192-4	 BB-29	771.4 [M+H] ⁺
284	 AA_230_B	 AA_192-4	 BB-29	771.5 [M+H] ⁺
285	 AA_231_A	 AA_192-4	 BB-30	787.5 [M+H] ⁺

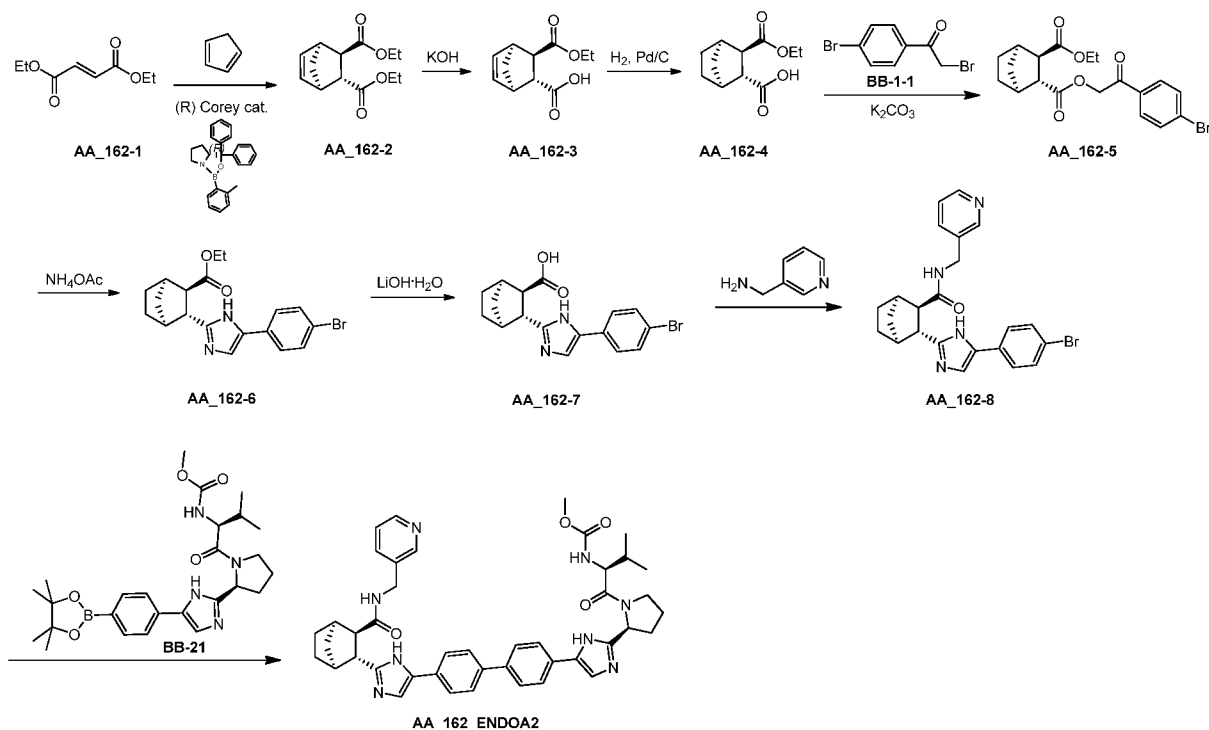
286	 AA_231_B	 AA_192-4	 BB-30	787.5 [M+H] ⁺
287	 AA_242_A	 AA_192-4	 BB-31	379.7 [M/2+H] ⁺
288	 AA_242_B	 AA_192-4	 BB-31	758.8 [M+H] ⁺
289	 AA_280_A	 AA_192-4	 BB-32	388.1 [M/2+H] ⁺
290	 AA_280_B	 AA_192-4	 BB-32	775.3 [M+H] ⁺

实施例 291: AA_162_ENDOA2



AA_162_ENDOA2

合成路线:



步骤 1: 化合物 AA₁₆₂-2 的合成

将(R)-2-(邻甲基)苯-CBS-恶唑硼烷(4.11 g, 11.63 mmol) 溶于甲苯 (23 mL), 冷却至-25℃, 在氮气保护下滴加双三氟甲基磺酰亚胺 (3.27 g, 11.63 mmol) 的 1M 甲苯溶液 (11.63 mL), 在-25℃下搅拌 30 分钟。冷却至-60℃, 加入富马酸二乙酯 (10.0 g, 54.18 mmol), 搅拌 5 分钟。然后在-60℃下, 滴加环戊二烯 (19.2 g, 291 mmol)的甲苯溶液 (10 mL), 滴毕, 搅拌 16 小时, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4) 得到目标化合物 AA₁₆₂-2 (黄色液, 10.0 g, 产率 72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.31-6.28 (m, 1 H), 6.09-6.07 (m, 1 H), 4.21-4.10 (m, 4 H), 3.40-3.38 (m, 1 H), 3.28 (s, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 2.70-2.68 (m, 1 H), 1.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 1.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 1.31-1.23 (m, 6 H)。

步骤 2: 化合物 AA₁₆₂-3 的合成

将化合物 AA₁₆₂-2 (12 g, 50.36 mmol) 溶于 DMSO/水 (100 mL/1000 mL) 混合溶剂中, 冷却至 0℃, 滴加 0.25M 氢氧化钾水溶液 (343 mL, 85.61 mmol), 在 0℃下搅拌 3 小时, TLC 检测反应完毕后, 在 0℃下加入 1N 盐酸调节 pH 值至 3, 用氯化钠饱和, 然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA₁₆₂-3 (10.4 g, 产率 92.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.31-6.29 (m, 1 H), 6.10-6.08 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 3.2 Hz, 2 H), 3.38-3.36 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.23-3.20 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 1.63-1.61 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 1.49-1.47 (m, 1 H), 1.24 (t, *J* = 3.2 Hz, 3 H)。

步骤 3: 化合物 AA₁₆₂-4 的合成

室温下, 将化合物 AA₁₆₂-3 (10.46 g, 43.91 mmol) 溶于乙醇 (100 mL), 在氮气保护下加入 10% 钯炭 (0.5g)。在室温及 25 psi 氢气压下反应 12 小时, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到目标化合物 AA₁₆₂-4 (淡黄色油状物, 9.0 g, 产率 87.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.17-4.10 (m, 2 H), 2.65-2.62 (m, 4 H), 1.59-1.53 (m, 2 H), 1.36-1.22 (m, 7 H)。

步骤 4: 化合物 AA₁₆₂-5 的合成

将化合物 AA_162-4 (2 g, 9.42 mmol) 与碳酸钾 (2.6 g, 18.85 mmol) 悬浮于 DMF (10 mL) 中, 室温下加入 2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 3.2 g, 11.31 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→1:4) 得到目标化合物 AA_162-5 (淡黄色粉末, 3.4 g, 两步产率 78.8%)。LC/MS m/z : 409 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 AA_162-6 的合成

室温下, 将化合物 AA_162-5 (3.4 g, 8.31 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 加入醋酸铵 (5.2 g, 66.55 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1) 得到目标化合物 AA_162-6 (淡黄色粉末, 2.88 g, 产率 88.8%)。LC/MS m/z : 389.0 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 AA_162-7 的合成

室温下, 化合物 AA_162-6 (300 mg, 0.771 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (2 mL/2 mL/2 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (97 mg, 2.31 mmol)。室温搅拌 8 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去大部分有机溶剂, 冷却至 0℃, 滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 6, 过滤收集固体, 干燥后得到目标化合物 AA_162-7 (乳白色粉末, 250 mg, 产率 89.8%)。LC/MS m/z : 360.9 [M+H]⁺。

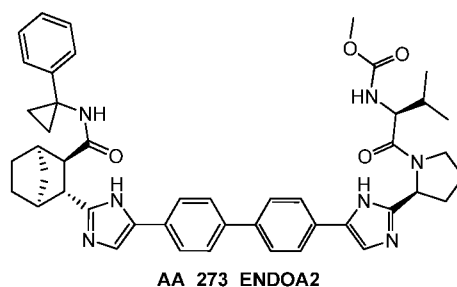
步骤 7: 化合物 AA_162-8 的合成

室温下, 将化合物 AA_162-7 (150 mg, 0.415 mmol), 3-氨基吡啶 (54 mg, 0.498 mmol), 二异丙基乙基胺 (107 mg, 0.830 mmol) 溶于 DMF (2 mL), 加入 HATU (190 mg, 0.498 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4) 得到目标化合物 AA_162-8 (淡黄色粉末, 135 mg, 产率 72.8%)。LC/MS m/z : 453.0 [M+H]⁺。

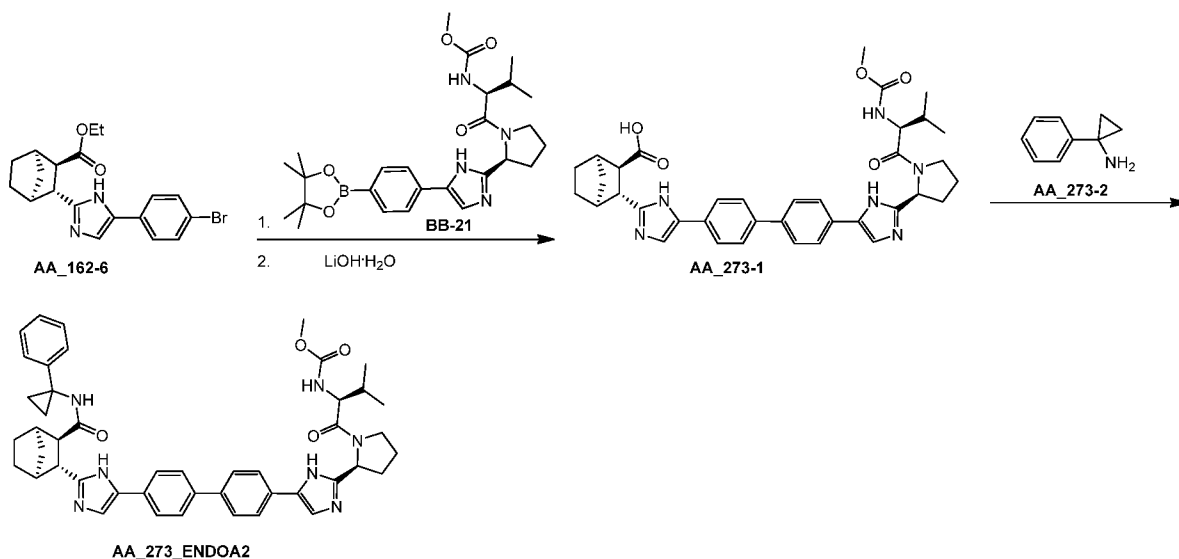
步骤 8: 化合物 AA_162_ENDOA2 的合成

以化合物 AA_162-8 和 BB-21 为原料, 参照 AA_192 中步骤 5 的合成方法得到化合物 AA_162_ENDOA2。LC/MS m/z : 741.3 [M+H]⁺。

实施例 292: AA_273_ENDOA2



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_273-1 的合成

以化合物 AA_162-6 和 BB-21 为原料, 参照 AA_237 中步骤 2~3 的合成方法, 得到化合物 AA_273-1。

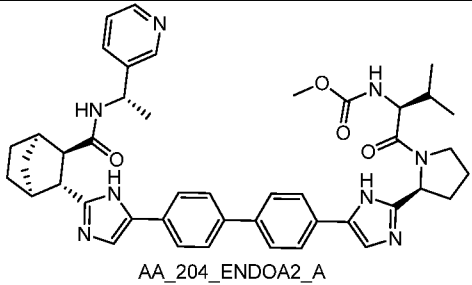
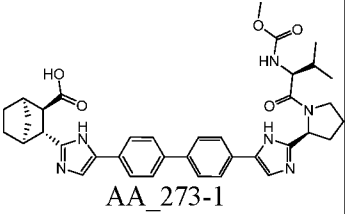
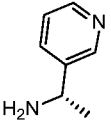
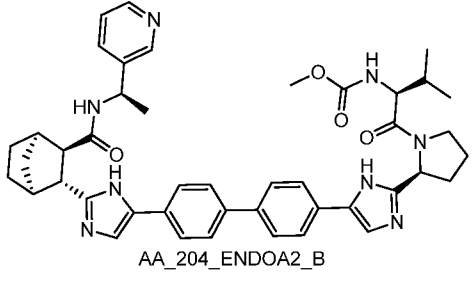
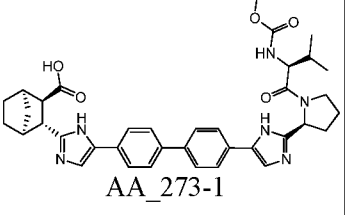
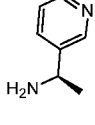
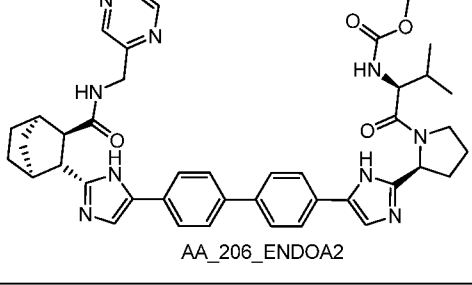
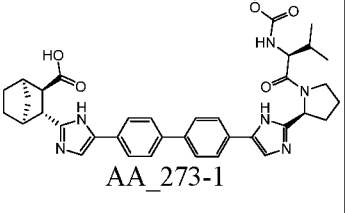
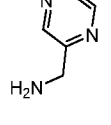
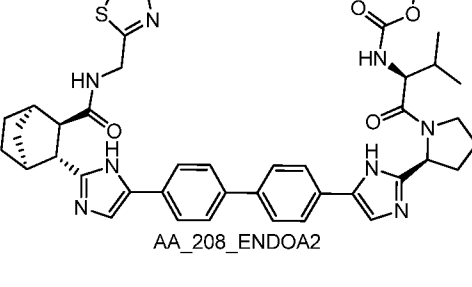
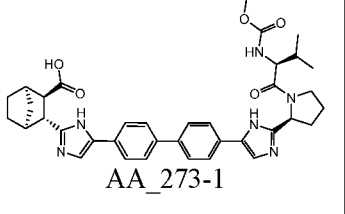
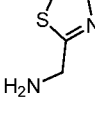
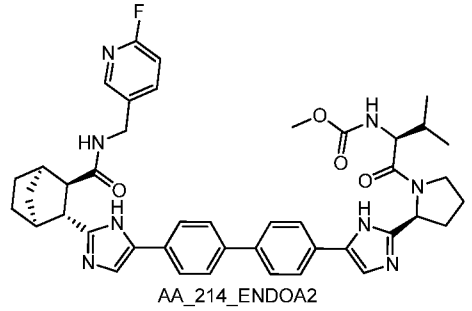
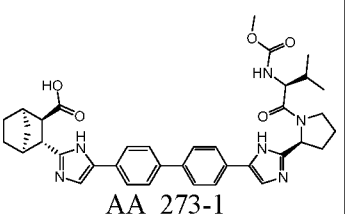
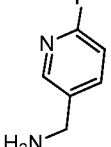
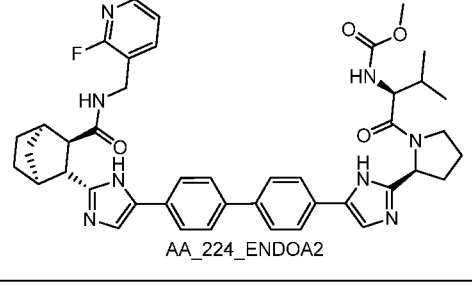
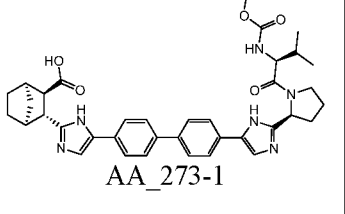
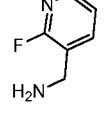
LC/MS m/z : 651.3 $[M+H]^+$

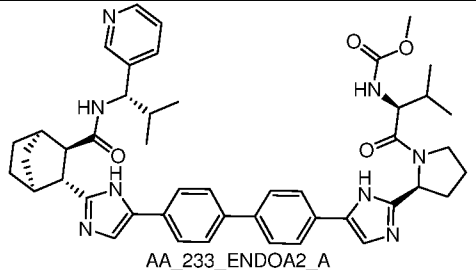
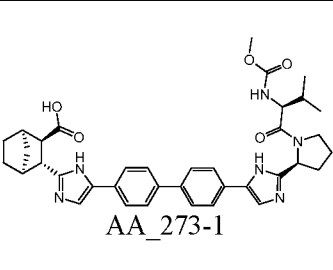
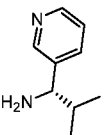
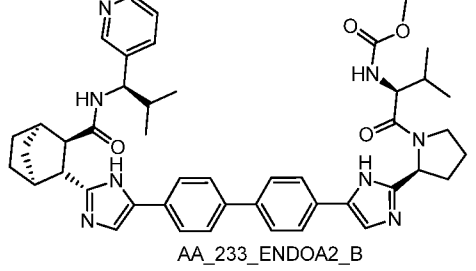
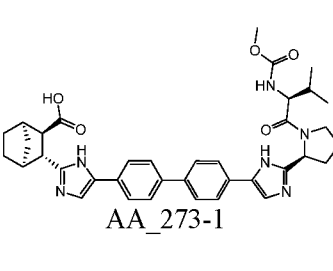
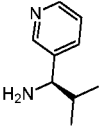
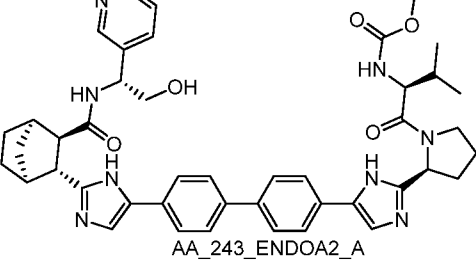
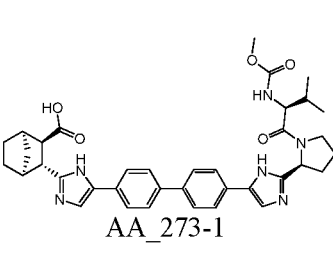
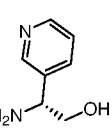
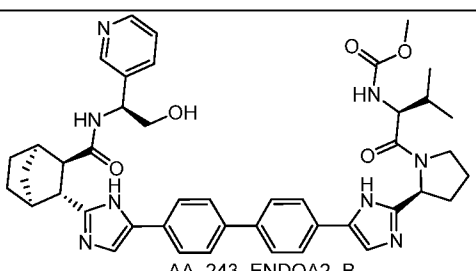
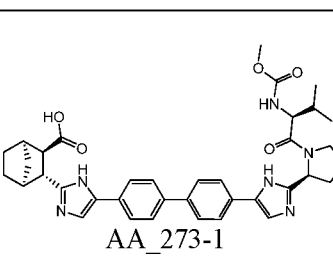
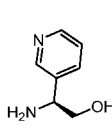
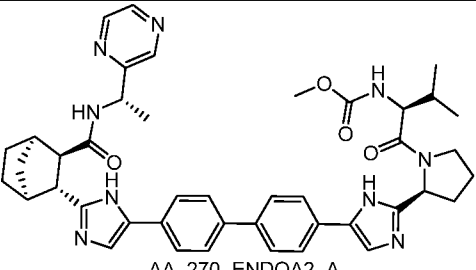
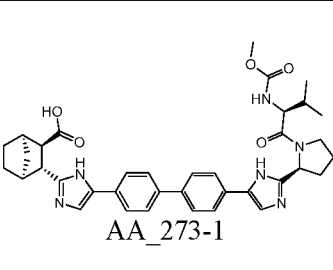
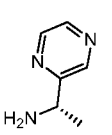
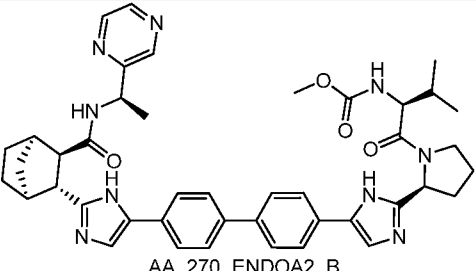
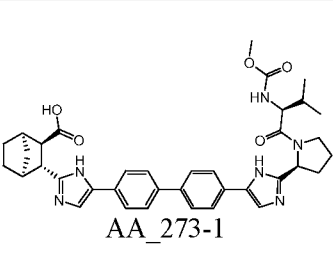
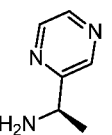
步骤 2: 化合物 AA_273-ENDOA2 的合成

室温下, 将化合物 AA_273-1 (30 mg, 0.046 mmol), AA_273-2 (9.3 mg, 0.069 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 加入 DMTMM (19.1 mg, 0.069 mmol)。反应体系升温至 90℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物经高效液相制备分离得到目标 AA_273-ENDOA2 (2.8 mg, 产率 7.9%)。LC/MS m/z : 767.3 $[M+H]^+$

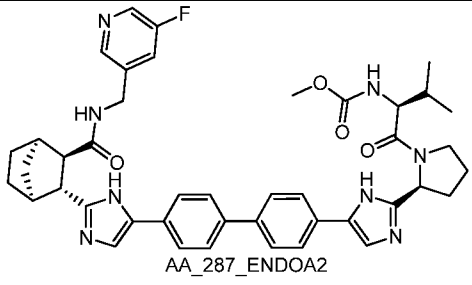
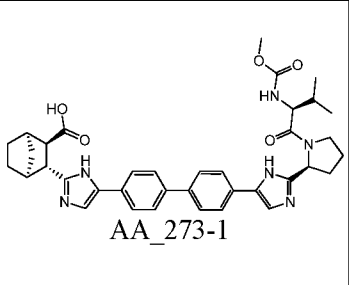
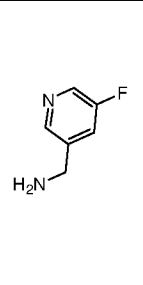
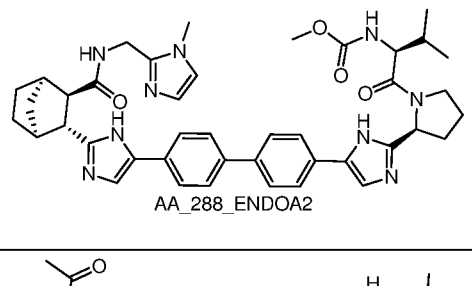
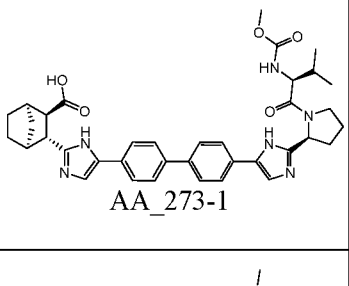
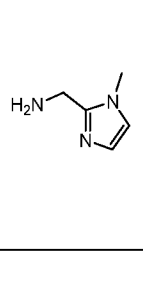
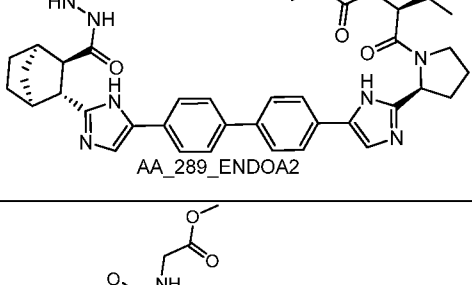
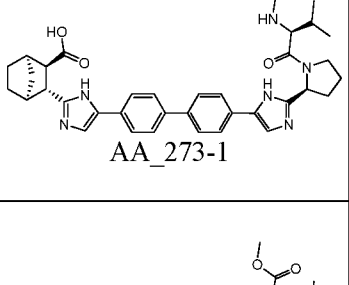
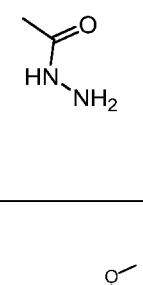
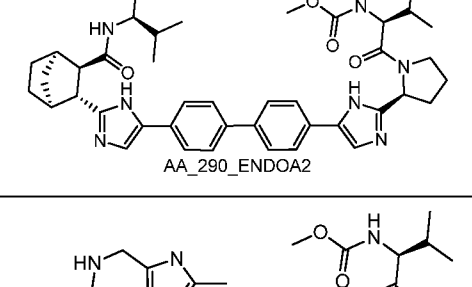
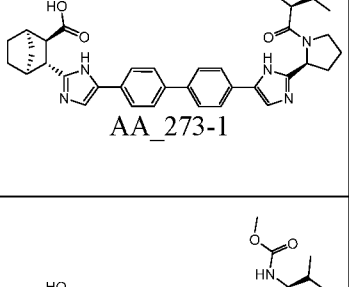
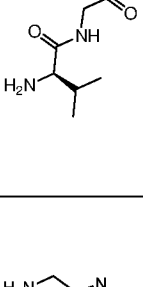
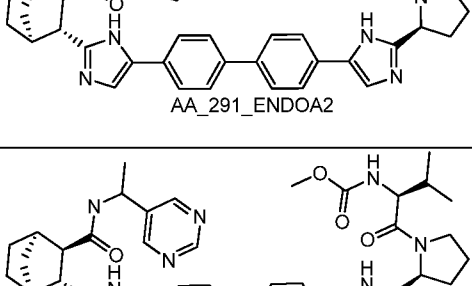
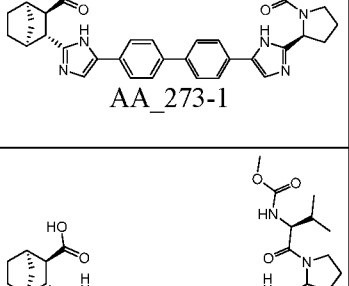
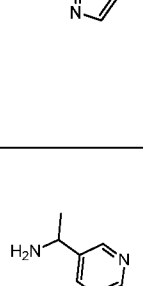
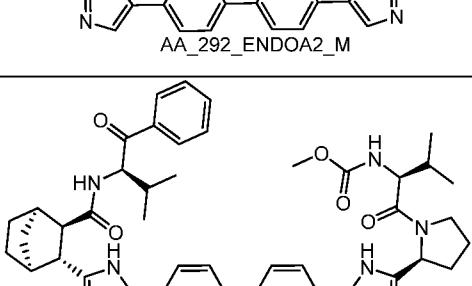
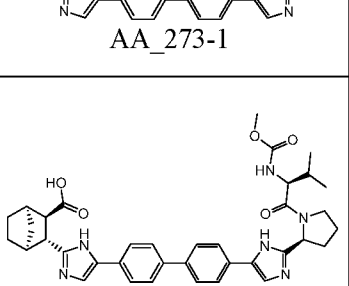
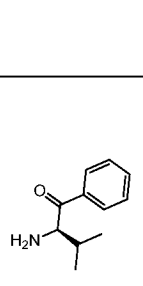
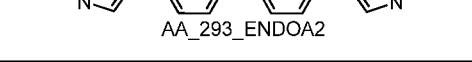
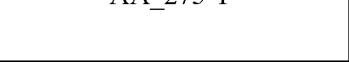
以化合物 AA_273-1 为原料, 参照 AA_273-ENDOA2 中步骤 2 的合成方法, 合成下表中化合物:

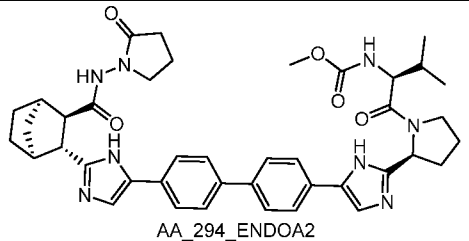
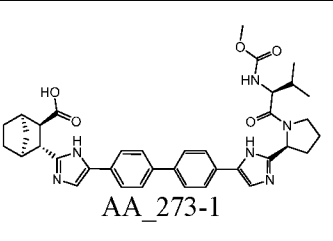
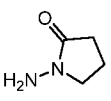
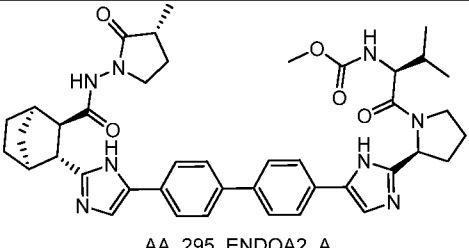
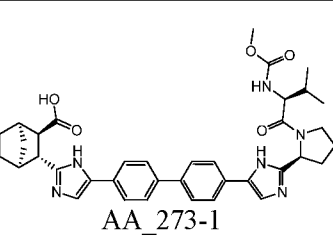
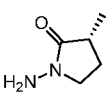
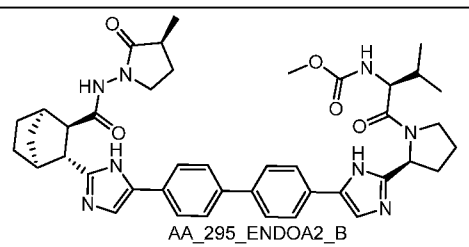
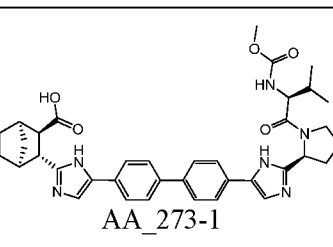
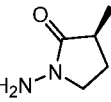
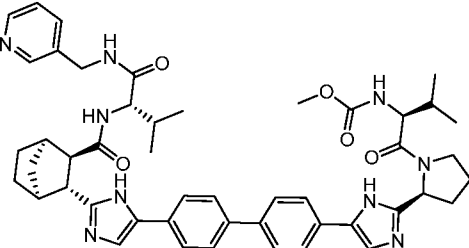
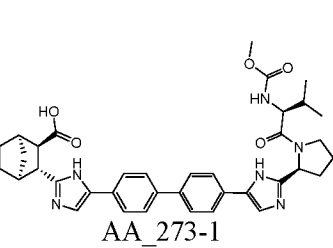
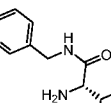
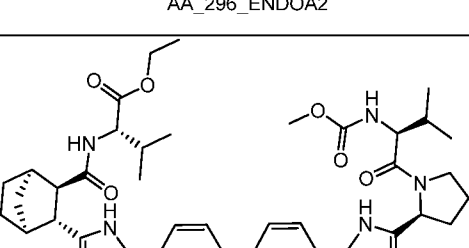
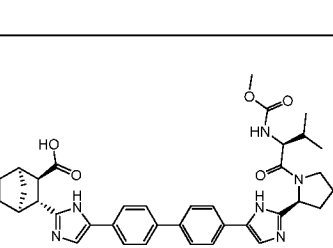
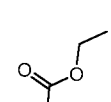
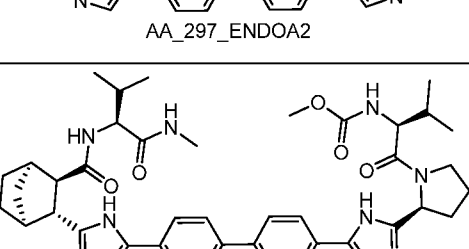
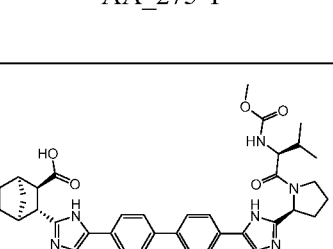
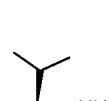
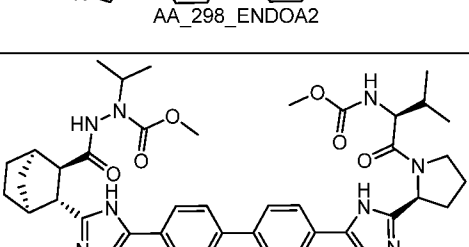
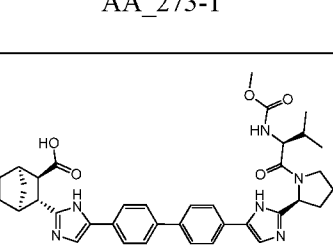
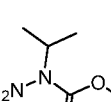
实 施 例	结构	片段 1	片段 2	LCMS
293	AA_195-ENDOA2	AA_273-1		741.2 $[M+H]^+$
294	AA_201-ENDOA2	AA_273-1		742.2 $[M+H]^+$

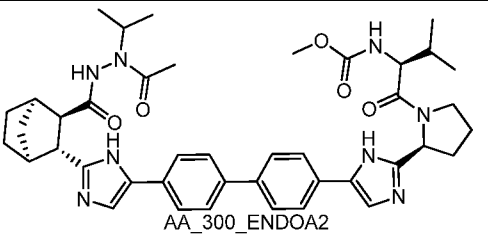
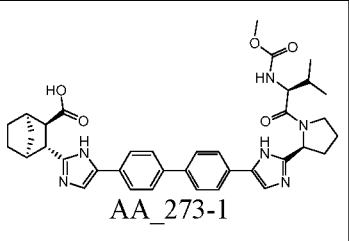
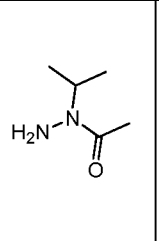
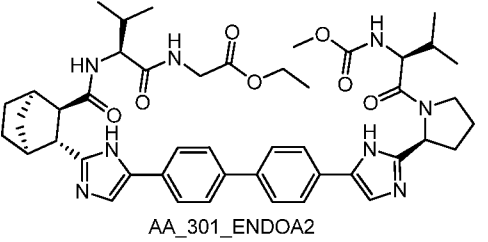
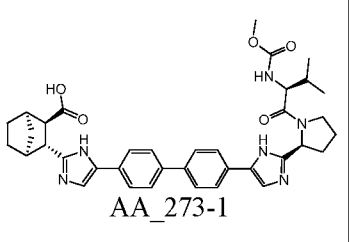
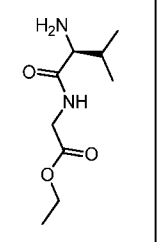
295	 AA_204_ENDOA2_A	 AA_273-1		378.2 [M/2+H] +
296	 AA_204_ENDOA2_B	 AA_273-1		755.2 [M+H] ⁺
297	 AA_206_ENDOA2	 AA_273-1		742.3 [M+H] ⁺
298	 AA_208_ENDOA2	 AA_273-1		747.3 [M+H] ⁺
299	 AA_214_ENDOA2	 AA_273-1		759.3 [M+H] ⁺
300	 AA_224_ENDOA2	 AA_273-1		759.3 [M+H] ⁺

301	 AA_233_ENDOA2_A	 AA_273-1		783.1 [M+H] ⁺
302	 AA_233_ENDOA2_B	 AA_273-1		392.1 [M/2+H] +
303	 AA_243_ENDOA2_A	 AA_273-1		386.1 [M/2+H] +
304	 AA_243_ENDOA2_B	 AA_273-1		386.5 [M/2+H] +
305	 AA_270_ENDOA2_A	 AA_273-1		756.4 [M+H] ⁺
306	 AA_270_ENDOA2_B	 AA_273-1		756.4 [M+H] ⁺

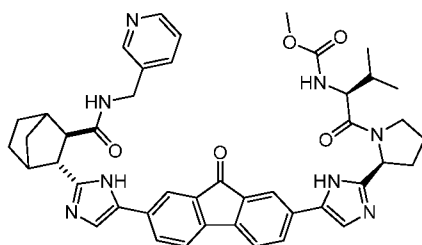
307	 AA_279_ENDOA2_A	 AA_273-1		761.2 [M+H] ⁺
308	 AA_279_ENDOA2_B	 AA_273-1		761.2 [M+H] ⁺
309	 AA_282_ENDOA2	 AA_273-1		764.1 [M+H] ⁺
310	 AA_283_ENDOA2_A	 AA_273-1		773.1 [M+H] ⁺
311	 AA_283_ENDOA2_B	 AA_273-1		773.1 [M+H] ⁺
312	 AA_284_ENDOA2	 AA_273-1		650.1 [M+H] ⁺
313	 AA_285_ENDOA2	 AA_273-1		783.2 [M+H] ⁺

314	 AA_287_ENDOA2	 AA_273-1		759.3 [M+H] ⁺
315	 AA_288_ENDOA2	 AA_273-1		744.2 [M+H] ⁺
316	 AA_289_ENDOA2	 AA_273-1		707.3 [M+H] ⁺
317	 AA_290_ENDOA2	 AA_273-1		821.3 [M+H] ⁺
318	 AA_291_ENDOA2	 AA_273-1		744.4 [M+H] ⁺
319	 AA_292_ENDOA2_M	 AA_273-1		756.3 [M+H] ⁺
320	 AA_293_ENDOA2	 AA_273-1		810.3 [M+H] ⁺

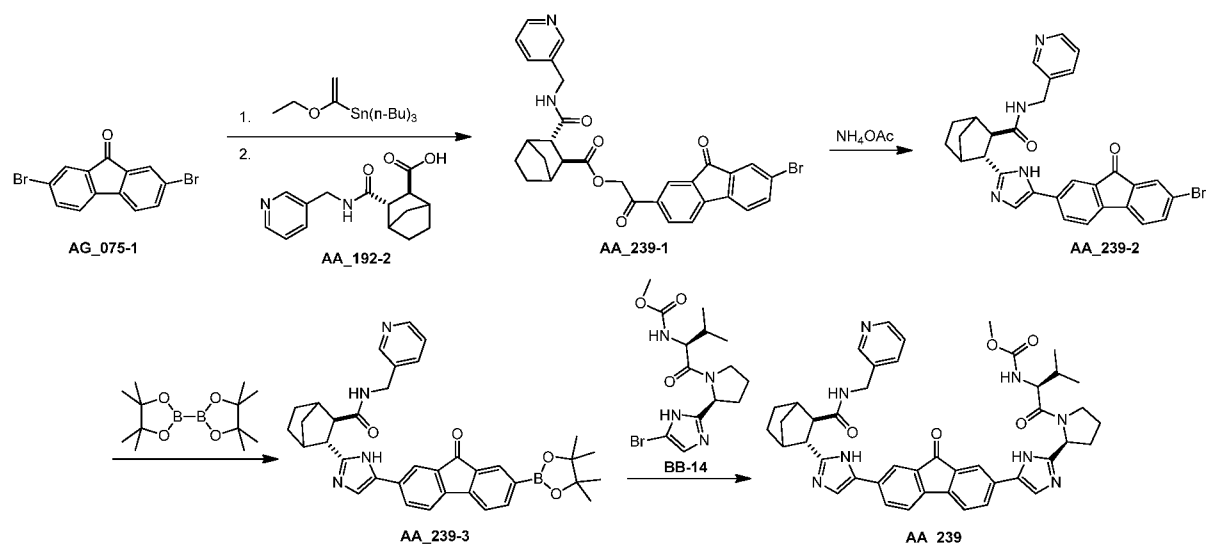
321	 AA_294_ENDOA2	 AA_273-1		733.2 [M+H] ⁺
322	 AA_295_ENDOA2_A	 AA_273-1		747.2 [M+H] ⁺
323	 AA_295_ENDOA2_B	 AA_273-1		747.2 [M+H] ⁺
324	 AA_296_ENDOA2	 AA_273-1		840.3 [M+H] ⁺
325	 AA_297_ENDOA2	 AA_273-1		778.3 [M+H] ⁺
326	 AA_298_ENDOA2	 AA_273-1		763.3 [M+H] ⁺
327	 AA_299_ENDOA2	 AA_273-1		765.2 [M+H] ⁺

328	 AA_300_ENDOA2	 AA_273-1		749.3 [M+H] ⁺
329	 AA_301_ENDOA2	 AA_273-1		835.4 [M+H] ⁺

实施例 330: AA_239



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_239-1 的合成

将化合物 AG_075-1 (2 g, 5.92 mmol), 三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡 (2.34 g, 5.92 mmol) 与溶于二氧六环 (20 mL) 中, 氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (870 mg, 1.28 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (1370 mg, 1.28 mmol)。在氮气保护下升温至 80℃, 搅拌 4 小时。TLC 检测反应完毕后冷却到室温, 加入水 (8 mL), 然后加入 NBS (4.2 g, 23.67 mmol), 室温搅拌 12 小时。TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 减压除去溶剂得到 α-溴代酮中间体; 无需纯化, 直接应用于下一步。将上述 α-溴代酮中间体与碳酸钾 (1.64 g, 11.84 mmol) 悬浮于 DMF (20 mL) 中, 室温下加入化合物 AA_192-2 (2.1 g, 7.7 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 无水硫

酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA_239-1 (1.1 g, 两步产率 36.3%)。LCMS m/z : 575.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 AA_239-2 的合成

室温下, 将化合物 AA_239-1 (1 g, 1.74 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 加入醋酸铵 (1.34 g, 17.4 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 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, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA_239-2 (白色固体, 0.45 g, 产率 46.3%)。LCMS m/z : 555.1 $[M+H]^+$ 。

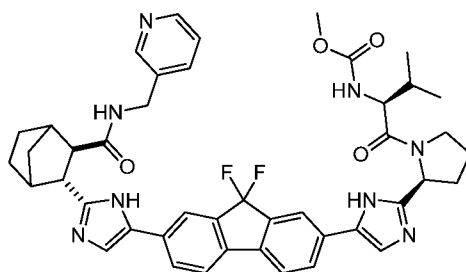
步骤 3: 化合物 AA_239-3 的合成

室温下, 将化合物 AA_239-2 (150 mg, 0.27mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (345 mg, 1.37mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (213 mg, 2.17mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0.054mmol)。在氮气保护下加热至 110℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4) 得到目标化合物 AA_239-3 (白色固体, 115 mg, 产率 70.5%)。LCMS m/z : 601.1 $[M+H]^+$ 。

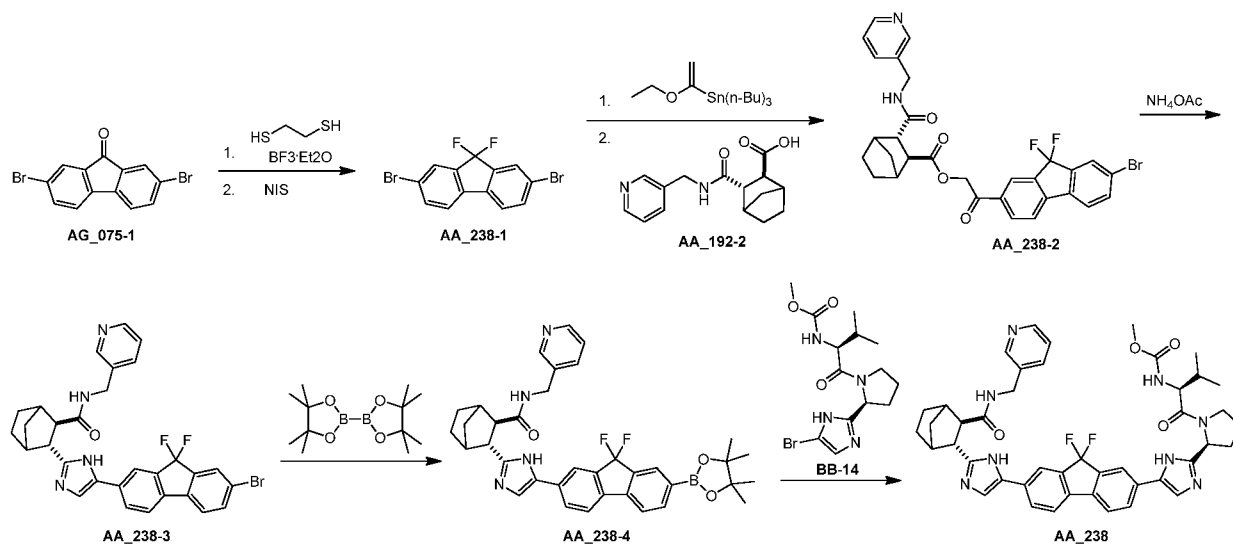
步骤 4: 化合物 AA_239 的合成

将化合物 AA_239-3 (30 mg, 0.049 mmol), 化合物 BB-14 (23 mg, 0.059mmol) 溶于四氢呋喃/乙二醇二甲醚/水 (2 mL/ 2 mL/ 2 mL) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (11 mg, 0.099mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.0098 mmol)。在氮气保护下升温至 100℃, 反应 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_239 (白色固体, 8 mg, 产率 21.8%)。LCMS m/z : 384.2 $[M/2+H]^+$ 。

实施例 331: AA_238



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA₂₃₈₋₁ 的合成

将化合物 AG₀₇₅₋₁ (15 g, 44.38 mmol), 1,2-乙二硫醇 (5 g, 53.26 mmol) 溶于氯仿 (10 mL), 滴加 BF₃·Et₂O (5.5 mL, 44.38 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 氯仿 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂得到缩硫酮中间体 (白色固体, 17.5 g, 产率 88.3%)。将 N-碘代丁二酰亚胺 (NIS, 13.6 g, 60.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 冷却至 -78 °C, 在氮气保护下加入吡啶氢氟酸盐 (3.6 g, 36.22 mmol)。在此温度下搅拌 1 小时, 加入上述缩硫酮中间体 (5 g, 12.07 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 在 -78 °C 下继续搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂得到目标化合物 AA₂₃₈₋₁ (棕色液体, 3.2 g, 产率 78.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H)。

步骤 2: 化合物 AA₂₃₈₋₂ 的合成

将化合物 AA₂₃₈₋₁ (7.48 g, 20.77 mmol), 三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡 (7.5 g, 20.77 mmol) 溶于二氧六环 (100 mL) 中, 氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (3 g, 4.15 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (4.8 g, 4.15 mmol)。在氮气保护下升温至 80 °C, 搅拌 4 小时。TLC 检测反应完毕后冷却到室温, 加入水 (20 mL), 然后加入 NBS (15 g, 83.07 mmol), 室温搅拌 12 小时。TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 减压除去溶剂得到 α-溴代酮中间体; 无需纯化, 直接应用于下一步。将上述 α-溴代酮中间体与碳酸钾 (1.5 g, 11.09 mmol) 悬浮于 DMF (20 mL) 中, 室温下加入化合物 AA₁₉₂₋₂ (1.98 g, 7.21 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA₂₃₈₋₂ (1.3 g, 两步产率 46.3%)。LCMS *m/z*: 596.8 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 AA₂₃₈₋₃ 的合成

室温下, 将化合物 AA₂₃₈₋₂ (2.1 g, 4.45 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 加入醋酸铵 (3.42 g, 44.5 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 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, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA₂₃₈₋₃ (白色固体, 1.3 g, 产率

62.3%)。LCMS m/z : 577.1 $[M+H]^+$ 。

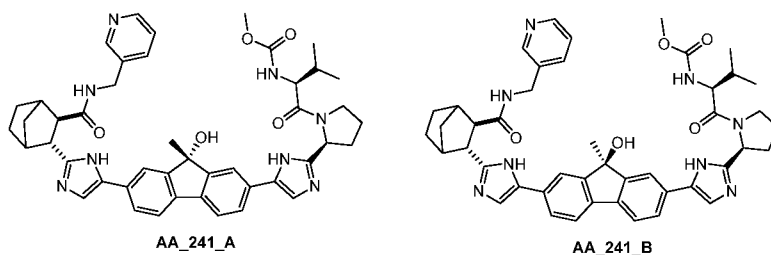
步骤 4: 化合物 AA_238-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_238-3 (150 mg, 0.26 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (331 mg, 1.13mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (205 mg, 2.09mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0.052mmol)。在氮气保护下加热至 110°C, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4) 得到目标化合物 AA_238-4 (白色固体, 105 mg, 产率 66%)。LCMS m/z : 623.3 $[M+H]^+$ 。

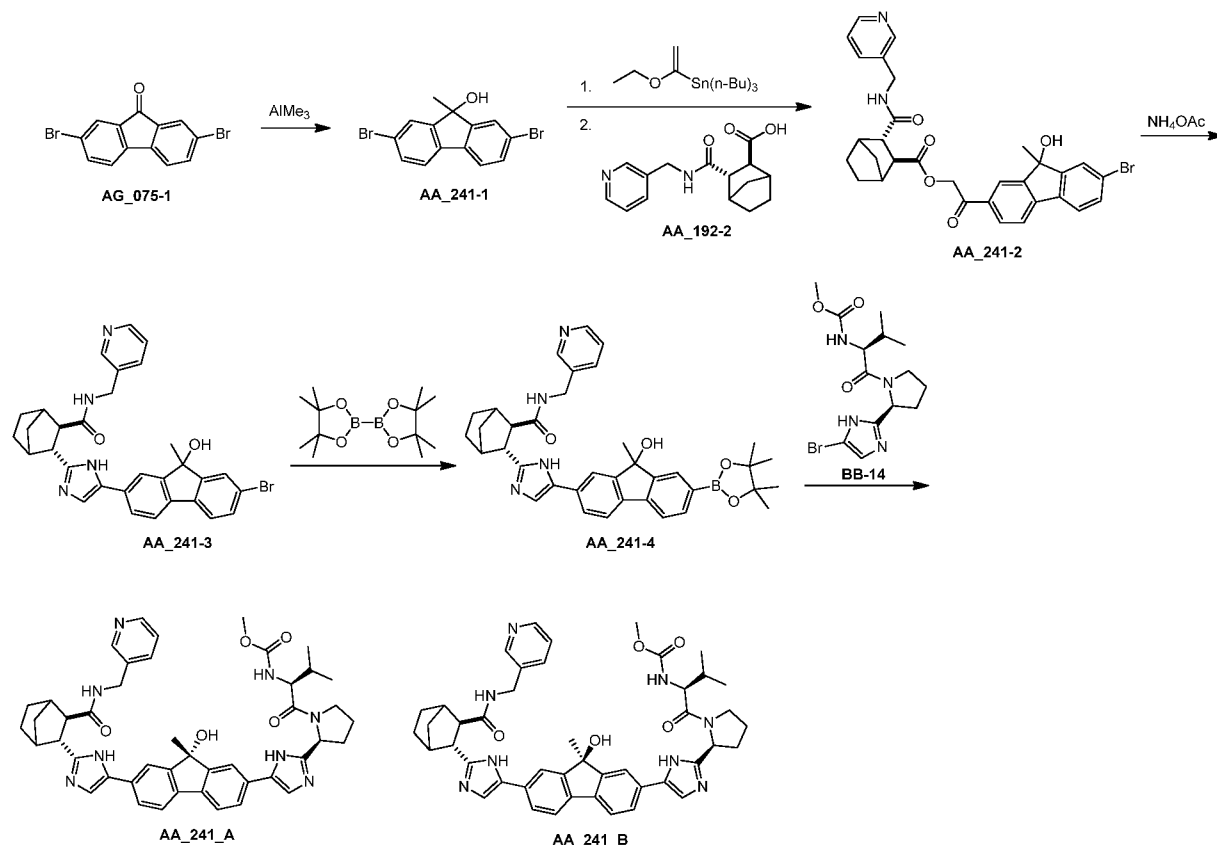
步骤 5: 化合物 AA_238 的合成

将化合物 AA_238-4 (20 mg, 0.032 mmol)、化合物 BB-14 (15 mg, 0.039mmol) 溶于四氢呋喃/乙二醇二甲醚/水 (2 mL/ 2 mL/ 2 mL) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (9 mg, 0.064mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mg, 0.0064 mmol)。在氮气保护下升温至 100°C, 反应 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相制备分离得到目标化合物 AA_238 (白色固体, 8.2 mg, 产率 27.8%)。LCMS m/z : 395.2 $[M/2+H]^+$ 。

实施例 332: AA_241_A 和 AA_241_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_241-1 的合成

将化合物 AG_075-1 (1 g, 2.96 mmol) 溶于甲苯 (10 mL), 冷却至 0 °C, 在氮气保护下滴加三甲基铝 (5.92 mL, 11.83 mmol)。室温搅拌 1 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至 0 °C, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA_241-1 (黄色液体, 0.82 g, 产率 82.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.68 (m, 2 H), 7.49 (m, 4 H), 1.719 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 AA_241-2 的合成

将化合物 AA_241-1 (1 g, 2.84 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (1.03 g, 2.84 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (417 mg, 0.57 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (657 mg, 0.57 mmol)。在氮气保护下升温至 80 °C, 搅拌 4 小时。TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入水 (4 mL), 然后加入 NBS (2 g, 11.36 mmol), 室温搅拌 12 小时。TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 减压除去溶剂得到 α -溴代酮中间体; 无需纯化, 直接应用于下一步。将上述 α -溴代酮中间体与碳酸钾 (0.78 g, 5.68 mmol) 悬浮于 DMF (20 mL) 中, 室温下加入化合物 AA_192-2 (1.01 g, 3.69 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2) 得到目标化合物 AA_241-2 (黄色固体, 0.65 g, 两步产率 40.3%)。LCMS m/z : 591.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 AA_241-3 的合成

室温下, 将化合物 AA_241-2 (650 mg, 1.11 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 加入醋酸铵 (853 mg, 11.1 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 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, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4) 得到目标化合物 AA_241-3 (白色固体, 320 mg, 产率 52.3%)。LCMS m/z : 571.1 [M+H]⁺。

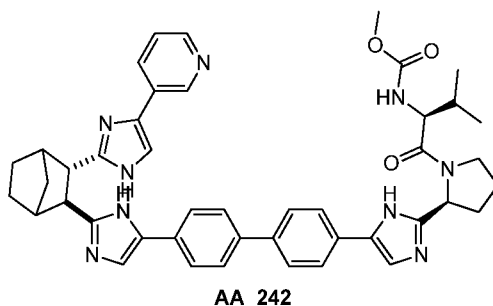
步骤 4: 化合物 AA_241-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_241-3 (120 mg, 0.21 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (269 mg, 1.06 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 在氮气保护下加入醋酸钾 (166 mg, 1.69 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0.044 mmol)。在氮气保护下加热至 110 °C, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4) 得到目标化合物 AA_241-4 (白色固体, 85 mg, 产率 66%)。LCMS m/z : 617.2 [M+H]⁺。

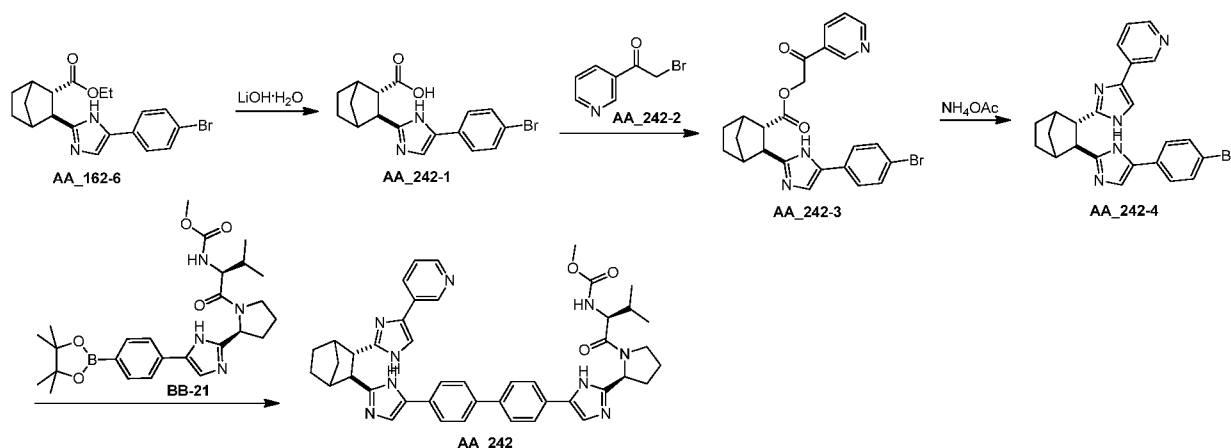
步骤 5: 化合物 AA_241_A 与 AA_241_B 的合成

将化合物 AA_241-4 (70 mg, 0.114 mmol)、化合物 BB-14 (213 mg, 0.568 mmol) 溶于四氢呋喃/乙二醇二甲醚/水 (2 mL/ 2 mL/ 2 mL) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (97 mg, 0.911 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.023 mmol)。在氮气保护下升温至 100 °C, 反应 8 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液旋干溶剂后, 残留物经高效液相 (表 3, 方法 6) 制备分离得到目标化合物 AA_241_A (白色固体, 7 mg) 和 AA_241_B (白色固体, 7 mg), 产率 17.8%。AA_241_A: LCMS m/z : 384.1 [M/2+H]⁺。AA_241_B: LCMS m/z : 384.1 [M/2+H]⁺。

实施例 333: AA_242



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_242-1 的合成

将化合物 AA_162_6 (1.0 g, 2.57 mmol) 溶于四氢呋喃/乙醇/水 (5 mL/5 mL/5 mL) 混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (0.215 g, 5.14 mmol)。50℃下搅拌 10 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 水相滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 收集析出的固体, 干燥后得到目标化合物 AA_242-1 (0.65 g, 产率 70.0%)。LCMS m/z : 362.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 AA_242-3 的合成

将化合物 AA_242-1 (178 mg, 0.49 mmol) 与二异丙基乙基胺 (191.1 g, 1.48 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 室温下加入 3-(2-溴乙酰基)吡啶 (AA_242-2, 128.1 mg, 0.64 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_242-3 (红色油状液体, 50 mg, 产率 21.1%)。LCMS m/z : 480.0 [M+H]⁺。

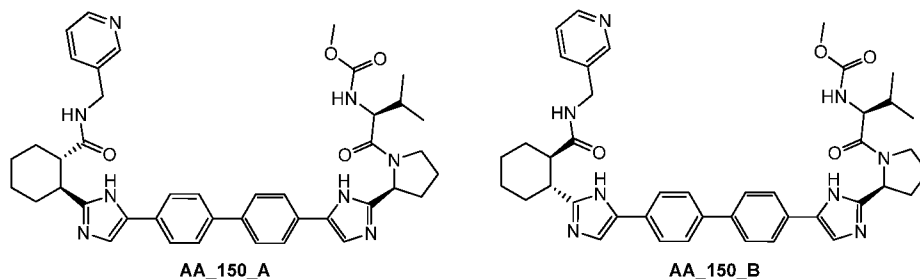
步骤 3: 化合物 AA_242-4 的合成

室温下, 将化合物 AA_242-3 (20 mg, 0.021 mmol) 与醋酸铵 (32 g, 0.42 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 混合溶剂中, 120℃下搅拌回流 10 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_242-4 (黄色固体, 19 mg, 产率 98.9%)。LCMS m/z : 462.0 [M+H]⁺。

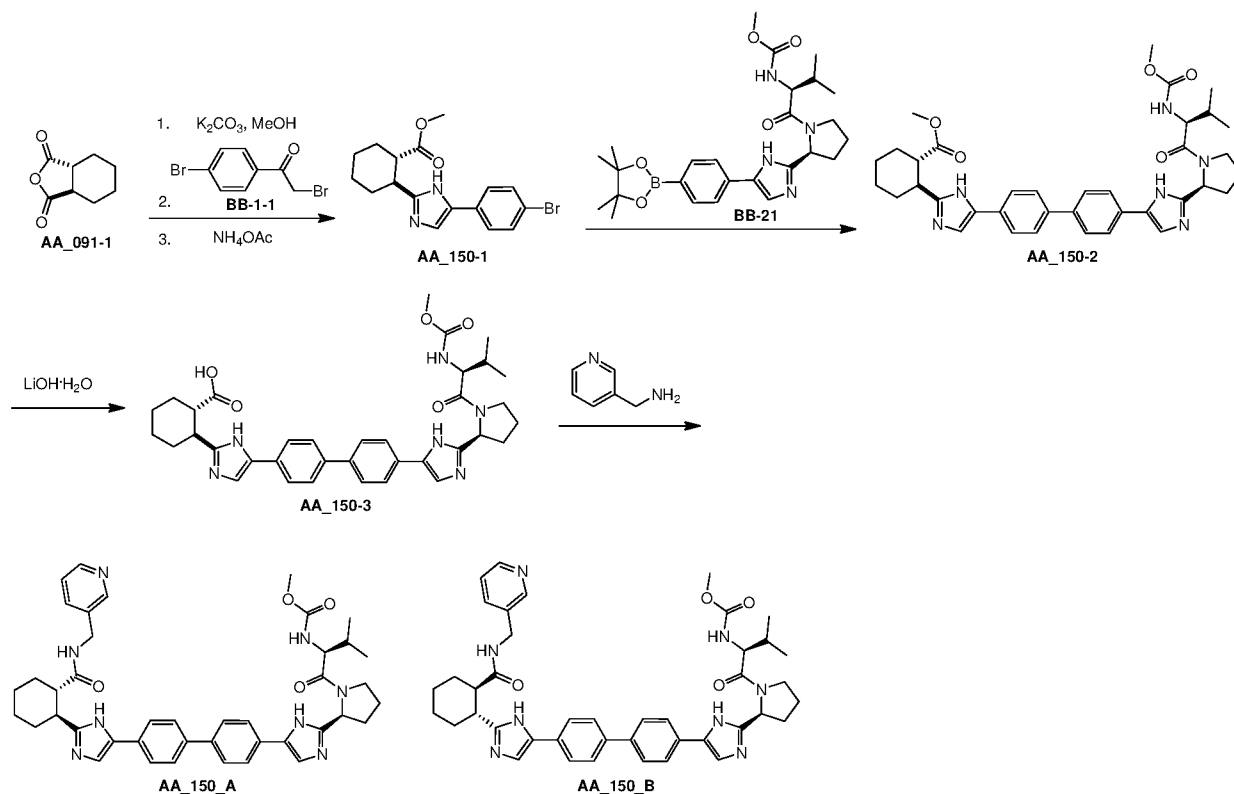
步骤 4: 化合物 AA_242 的合成

以化合物 AA_242-4 (20 mg, 0.0434 mmol), 化合物 BB-21 (25.9 mg, 0.052 mmol)、碳酸钠 (9.2 mg, 0.087 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (3.2 mg, 0.00434 mmol) 为原料, 在 DMF/THF/H₂O (1.5 mL/1.5 mL/1.5 mL) 混合溶剂中, 按照 AA_238 步骤:4 的合成方法, 得到化合物 AA_242 (2.5 g, 产率 7.7%)。LCMS m/z : 750.2 [M+H]⁺。

实施例 334: AA_150_A 和 AA_150_B



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_150-1 的合成

将化合物 AA_091-1 (2 g, 12.97 mmol) 悬浮于甲醇 (30 mL), 冷却至 0°C, 慢慢加入碳酸钾 (3.59 g, 25.95 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至 0°C, 滴加浓盐酸调节 pH 值至 3~4, 减压除去大部分有机溶剂, 向残留物加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂后得到白色固体中间体。将上述白色固体中间体与碳酸钾 (3.59 g, 25.95 mmol) 悬浮于乙腈 (40 mL) 中, 加入 2,4-二溴苯甲酮 (BB-1-1, 3.61 g, 12.97 mmol)。室温搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 得到棕色固体中间体。将上述黄色油状中间体溶于甲苯 (100 mL), 加入醋酸铵 (10.0 g, 129.7 mmol)。在氮气保护下升温至回流, 搅拌 12 小时, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (150 mL), 用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 AA_150-1 (淡黄色粉末, 1.07 g, 三步产率 22.7%)。LCMS m/z : 364.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.48 (m, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.90-2.86 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 1.79-1.77 (m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.41-1.34 (m, 4 H).

步骤 2: 化合物 AA_150-2 的合成

以化合物 AA_150-1 (1.07 g, 3.0 mmol), 化合物 BB-21 (1.64 g, 3.3 mmol)、碳酸钠 (0.64 g, 6.0 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.3 mmol) 为原料, 在 DMF/ THF/H₂O (2 mL/2 mL/2 mL) 混合溶剂中, 按照 AA_007 步骤 3 的合成方法, 得到化合物 AA_150-2 (浅黄色固体, 0.7 g, 产率 36.5%)。LCMS *m/z*: 653.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 AA_150-3 的合成

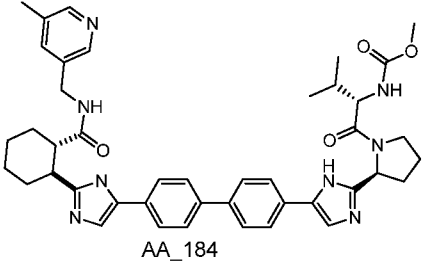
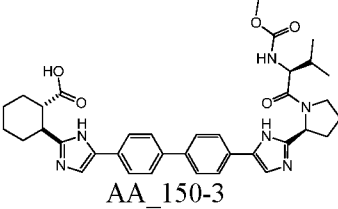
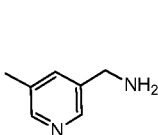
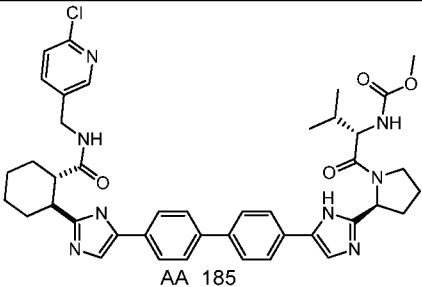
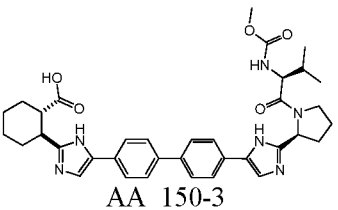
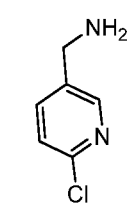
将化合物 AA_150-2 (700 mg, 1.07 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (4 mL/4 mL/4 mL) 混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (86 mg, 2.14 mmol)。室温搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后减压除去溶剂加入水(5 mL), 滴加 1N 盐酸调节 pH 值至 3~4, 收集析出的固体, 干燥后得到目标化合物 AA_150-3 (385 mg, 产率 60.7%)。LCMS *m/z*: 639.2 [M+H]⁺。

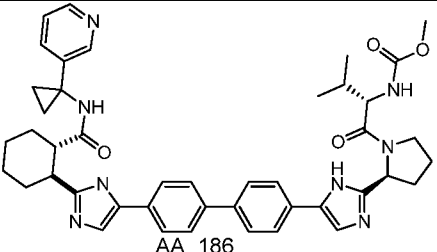
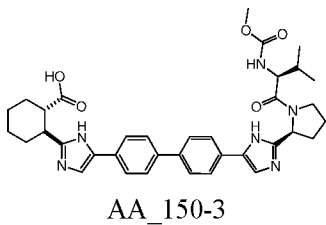
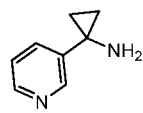
步骤 4: 化合物 AA_150_A 和 AA_150_B 的合成

室温下, 将化合物 AA_150-3 (30 mg, 0.046 mmol), 3-氨基吡啶(6.1 mg, 0.056 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 加入 DMTMM (15.5 mg, 0.056 mmol)。反应体系升温至 90℃, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后旋干溶剂, 残留物经高效液相制备分离得到目标 AA_150_A (2.0 mg)和 AA_150_B (3.2 mg), 产率 15.2%。

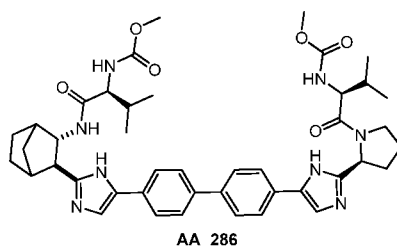
AA_150_A: LC/MS *m/z*: 729.3 [M+H]⁺. AA_150_B: LC/MS *m/z*: 729.3 [M+H]⁺。

以化合物 AA_150-3 为原料, 参照 AA_150 中步骤 4 的合成方法, 合成下表中化合物。

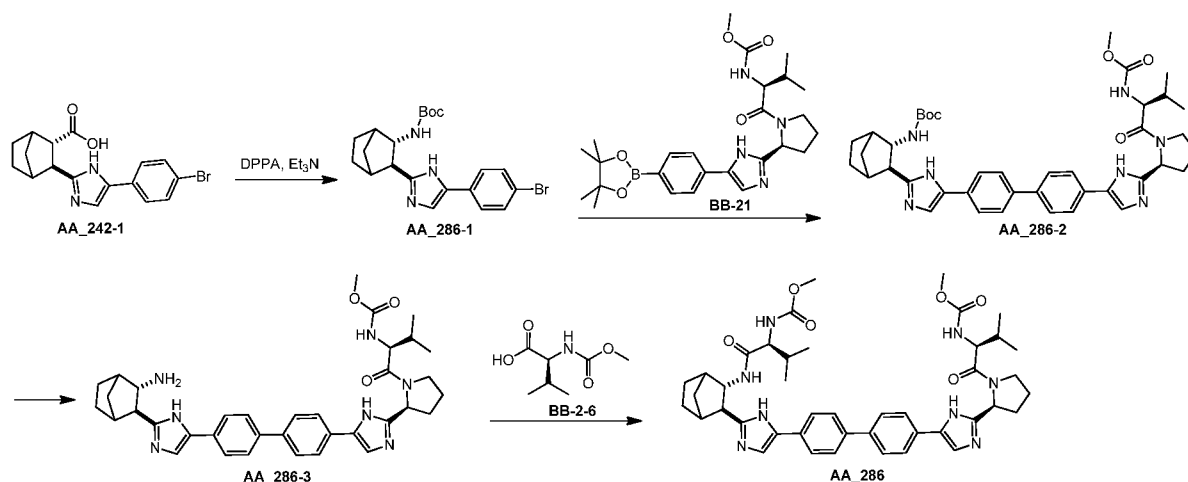
实 施 例	结构	片段 1	片段 2	LCMS
335	 AA_184	 AA_150-3		743.4 [M+H] ⁺
336	 AA_185	 AA_150-3		763.3 [M+H] ⁺

337	 AA_186	 AA_150-3	 755.4 [M+H]⁺
-----	---	--	--

实施例 338: AA_286



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA_286-1 的合成

将化合物 AA_242-1 (1.6 g, 4.43 mmol), 三乙胺 (0.896 g, 8.86 mmol) 溶于叔丁醇 (100 mL), 慢慢加入 DPPA (1.83 g, 6.64 mmol)。在氮气保护下加热至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后加入水 (30 ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 ml×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 得到目标化合物 AA_286-1 (0.49 g, 产率 25.5%)。LC/MS m/z : 434.2 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 AA_286-2 的合成

将化合物 AA_286-1 (150 mg, 0.46 mmol), BB-21 (276 mg, 0.56 mmol) 溶于 DMF/ THF/H₂O (5 ml/5 ml/5 ml) 混合溶剂中, 在氮气保护下加入碳酸钠 (74 mg, 0.93 mmol) 和 Pd (dppf)Cl₂ (40 mg, 0.046 mmol)。在氮气保护下加热至回流, 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕后冷却至室温, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1→1:1) 得到目标化合物 AA_286-2 (196 mg, 产率 56%)。LC/MS m/z : 723.4 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 AA_286-3 的合成

将化合物 AA_286-2 (200 mg, 0.48 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL), 冷却至 0℃, 加入氯化氢/乙酸乙

酯溶液 (HCl/EA, 4 M, 15 mL), 室温搅拌 1.5 小时。TLC 检测反应完毕后在室温下减压除去溶剂, 得到化合物 AA_286-3 (白色固体, 171 mg, 收率 99.4%); 产品无需纯化, 直接应用于下一步。LC/MS m/z : 622.4 $[M+H]^+$

步骤 4: 化合物 AA_286 的合成

室温下, 将化合物 AA_286-3 (173 mg, 0.28 mmol), N-Moc-缬氨酸 (BB-2-6, 58 mg, 0.33 mmol), 二异丙基乙基胺 (72 mg, 0.56 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 HATU (130 mg, 0.34 mmol)。室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→纯乙酸乙酯) 得到目标化合物 AA_286 (122 mg, 产率 56.2%)。LC/MS m/z : 779.4 $[M+H]^+$ 。

实验例1: 体外评价

实验目的:

用 HCV 基因型 1a (HCV-1a) 和 1b (HCV-1b) 稳转复制子(replicon)细胞测定抗 HCV 化合物的 EC_{50} 和 CC_{50} 值。基因型 1a 复制子来源为 H77 克隆, 含有 K1691R, K2040R 和 S2204I 适应性突变。基因型 1b 复制子来源为 Con1 克隆, 含有 E1202G, T1280I 和 K1846T 适应性突变。

背景介绍:

HCV 1a (HCV-1a) 和 1b (HCV-1b) 基因型亚基因组复制子系统含有相关 HCV 基因亚型非结构蛋白基因, G418 抗性基因 NEO 和荧光素酶基因, 使得 HCV 相关蛋白及荧光素酶可在细胞中稳定表达。通过检测荧光素酶基因的表达高低可以确定 HCV 复制子的复制水平的高低。因此, 该系统作为体外筛选抗 HCV 化合物活性的模型。

实验材料:

HCV复制子细胞系: HCV-1a 和 HCV-1b 细胞。

细胞培养液: DMEM (Invitrogen, Cat.# 11960077) 培养液, 加 10%胎牛血清 (FBS, Sigma, Cat.# 12003C) 和 1%双抗(青霉素 5000 IU/mL, 链霉素 10 mg/mL, Hyclone, Cat.# SV30010)。

胰酶(Invitrogen, Cat.# 25200072)。

PBS (Invitrogen, Cat.# 10010023)。

台盼蓝(Invitrogen, Cat. # 15250061)。

Cell Titer-fluor (Promega, Cat. # G6082)。

Bright-Glo (Promega, Cat.# E2650)。

CO₂ 培养箱, Thermo 240 I。

Multidrop 自动分液器, Thermo。

POD 810 Plate Assembler 全自动微孔板预处理系统, Labcyte。

Scepter Handheld Automated Cell Counter 手持式自动细胞计数器, Millipore。

Microplate Spectrophotometer 微孔板分光光度计, Molecular Device。

实验步骤和方法:

a) 化合物溶液制备、稀释和加样:

将化合物粉剂溶解于 100% DMSO。然后对化合物以 5 倍稀释 6 个点,用 Echo 声波移液设备(Echo liquid handler)加到细胞板中。保证 DMSO 终浓度为 0.5%。每个化合物做双复孔。最高起始浓度为 100, 10 或 1 nM, 5 倍稀释, 6 个点。

b)细胞培养 (HCV-1a 或 HCV-1b 复制子细胞):

- 1) 吸掉细胞培养的培养上清, 用 10 mL PBS 洗细胞。
- 2) 加入预热过的胰酶到洗过的细胞培养瓶中, 旋转培养瓶使胰酶均匀覆盖培养瓶底部。放到 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中消化。
- 3) 每个 T150 培养瓶用 10–15 mL 培养液悬浮细胞, 吸取 0.1 mL 用台盼蓝溶液稀释 2 倍计数。
- 4) 用培养液稀释细胞到 8×10^4 /mL, 用自动分液器(Thermo Scientific)将稀释好的细胞加入到含化合物的 96 孔板 (Greiner, Cat.# 655090) (100 μ L/孔, 8000 cells/孔)。置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱培养 3 天。细胞对照孔: 不加化合物, 只含 0.5% DMSO。
- 5) 加化学发光底物 Cell Titer-fluor 到细胞孔, 孵育 30 分钟后用化学发光检测系统 Envision(Ex at 405 nm and read at 515 nm) 检测信号。根据发光数据分析化合物对 HCV 复制子细胞活性的影响, 并用于计算 CC₅₀ 值。
- 6) 然后加荧光素酶发光底物 Bright-Glo, 温孵 5 分钟后用化学发光检测系统 Envision 检测 (波长 >700 nm) 荧光素酶活性; 根据荧光素酶数据分析化合物的抗 HCV 抑制活性并用于计算 EC₅₀ 值。

c) 数据处理和分析:

采用 GraphPad Prism 软件对抑制百分比 (inh %) 数据进行非线性拟合分析得到 EC₅₀ 或 CC₅₀ 值。

实验结果见表 1:

表1 HCV复制子细胞 EC₅₀/CC₅₀测试结果

样品代号	HCV 1b 复制子		HCV 1a 复制子	
	EC ₅₀	CC ₅₀ /nM	EC ₅₀	CC ₅₀ /nM
AG_015	A	>10	D	>100
AG_046	B	>100	D	>100
AG_047	B	>100	D	>100
AG_040	B	>10	D	>100
AG_027	B	>10	D	--
AG_045	B	>100	D	>100
AG_015_A	A	>1	D	--
AG_067	A	>1	D	--
AG_078_A	A	>5	D	--
AG_078_B	B	>5	D	--
AG_060	A	>1	B	--
AG_060_B	A	>10	A	--
AG_077	A	>5	A	--
AG_104	A	>1	A	--
AG_079_A	A	>5	A	--
AG_079_B	B	>5	C	--
AG_123	A	>1	C	--

AG_124	A	>1	B	>100
AG_113	A	>1	B	--
AG_080_A	A	>5	A	--
AG_080_B	B	>5	C	--
AG_088_A	A	>1	B	--
AG_105	A	>1	B	--
AG_014	B	>10	D	--
AG_025_A	A	>10	D	--
AG_025_B	A	>10	D	--
AG_025_C	B	>10	D	--
AG_014_A	A	>10	C	--
AG_026_A	B	>10	D	--
AG_048	B	>100	D	>100
AG_049	A	>100	D	>100
AG_050	A	>100	C	>100
AG_063	A	>1	D	--
AG_066	A	>1	C	--
AG_068_A	A	>1	C	--
AG_068_B	B	>1	D	--
AG_069	A	>1	C	--
AG_076	A	>5	D	--
AG_089	A	>1	C	--
AG_092	A	>1	D	--
AG_093	A	>1	D	--
AG_106	A	>1	D	--
AG_115	A	>1	B	--
AG_116	A	>1	A	--
AG_117	A	>1	B	--
AG_122_A	A	>1	C	--
AG_122_B	B	>1	D	--
AG_114_A	B	>1	D	--
AG_114_B	B	>1	D	--
AG_110	A	>1	B	--
AG_101	A	>1	C	--
AG_107	A	>1	C	--
AG_111	A	>1	B	--
AG_121	A	>1	D	--
AG_084_A	B	>1	C	--
AG_100	A	>1	B	--
AG_099	B	--	C	--
AG_091	A	>1	C	--
AG_090	A	>1	C	--
AG_098	A	--	C	--
AG_061_A	A	>1	B	--

AG_095	A	--	B	--
AG_094	A	>1	B	--
AG_102	A	>1	C	--
AG_072_A	A	>1	A	--
AG_087	A	>1	B	--
AG_120	A	>1	C	--
AG_118_A	B	>1	D	--
AG_118_B	A	>1	C	--
AG_096	A	--	D	--
AG_086	A	>1	D	--
AG_054	A	>10	B	--
AG_001	A	>1	C	>10
AG_011	A	>1	D	--
AG_022	B	>10	D	--
AG_052	A	>100	C	>100
AG_053	B	>100	C	>100
AG_037	A	>10	B	>100
AG_112	A	>1	C	--
AG_061_B	A	>10	B	--
AG_119	A	>1	B	--
AG_109	A	>1	B	--
AG_108	A	>1	B	--
AG_103	A	>1	C	--
AG_085	A	>1	D	--
AG_081_A	B	>5	D	--
AG_081_B	A	>1	D	--
AG_036	A	>10	C	>100
AG_072_B	B	>1	C	--
AG_042	B	>100	C	>100
AG_038	B	>10	D	>100
AG_097	A	--	D	--
AG_035	A	>10	D	>100
AG_051	B	>100	C	>100
AG_062	B	>10	D	--
AA_007	C	>100	--	--
AA_033	D	--	D	--
AA_008	C	>100	--	--
AA_138	C	>100	D	--
AA_160	A	>50	C	--
AA_014	C	>100	--	--
AA_013A	C	--	--	--
AA_013B	B	--	--	--
AA_090_A	C	--	--	--
AA_090_B	C	--	--	--
AA_029	D	--	--	--

AA_100	D	>10	--	--
AA_108	C	>10	--	--
AA_072	D	>10	--	--
AA_071	C	>10	--	--
AA_073	C	>10	--	--
AA_074	D	>10	--	--
AA_075	D	>10	--	--
AA_076	C	--	--	--
AA_078	D	>10	--	--
AA_079	D	--	--	--
AA_092	D	--	--	--
AA_094	D	>10	--	--
AA_096	D	--	--	--
AA_097	D	--	--	--
AA_106	D	--	--	--
AA_107	D	--	--	--
AA_089	C	--	--	--
AA_091	B	>10	--	--
AA_091_A	C	>10	--	--
AA_091_B	B	>10	D	--
AA_109	B	>100	D	--
AA_122	B	>100	D	--
AA_117	B	>10	D	--
AA_118	C	>10	--	--
AA_127	B	>10	D	--
AL_003	D	>10	--	--
AA_032	B	--	--	--
AA_034	D	--	D	--
AA_016	B	--	--	--
AA_095	C	--	--	--
AA_190_A	B	>1	D	--
AA_190_B	B	>1	D	--
AA_121_A	C	>10	D	--
AA_121_B	A	>10	C	--
AA_166_A	A	>5	D	--
AA_166_B	B	>5	D	--
AA_169_A	A	>5	C	--
AA_169_B	A	>5	D	--
AA_156	A	>1	C	--
AA_167	A	>1	C	--
AA_155	C	>100	D	--
AA_158	A	>1	C	--
AA_027	D	--	--	--
AA_047	D	--	--	--
AA_064	C	--	--	--
AA_065	C	--	--	--
AA_028	C	>100	--	--

AA_054	B	--	--	--
AA_055	C	--	--	--
AA_056	C	--	--	--
AA_057	D	--	--	--
AA_113	B	>10	C	--
AA_114	C	--	--	--
AA_115	C	--	--	--
AA_116	C	--	--	--
AA_063	C	--	--	--
AA_237_A	B	>1	D	--
AA_237_B	A	>1	D	--
AA_162_A	A	>1	C	--
AA_162_B	A	>1	C	--
AA_193	A	>1	C	--
AA_194	A	>1	D	--
AA_195_A	A	>1	B	--
AA_195_B	A	>1	C	--
AA_196_A	A	>1	C	--
AA_196_B	A	>1	D	--
AA_198_A	A	>1	C	--
AA_198_B	A	>1	D	--
AA_199_A	A	>1	C	--
AA_199_B	A	>1	D	--
AA_200_A	A	>1	C	--
AA_200_B	A	>1	C	--
AA_201_A	A	>1	B	--
AA_201_B	A	>1	C	--
AA_202	A	>1	C	--
AA_203_A	A	>1	C	--
AA_203_B	A	>1	C	--
AA_204_A	A	>1	B	--
AA_204_B	A	>1	C	--
AA_204_C	A	>1	C	--
AA_206_A	A	>1	B	--
AA_206_B	A	>1	C	--
AA_207_A	A	>1	C	--
AA_207_B	A	>1	D	--
AA_208_A	A	>1	C	--
AA_208_B	A	>1	C	--
AA_209_A	A	>1	D	--
AA_209_B	B	>1	D	--
AA_210_A	A	>1	D	--
AA_210_B	A	>1	D	--
AA_211_A	A	>1	C	--
AA_211_B	A	>1	C	--
AA_213	A	>1	C	--
AA_214_A	A	>1	C	--
AA_214_B	A	>1	D	--

AA_215_A	A	>1	D	--
AA_215_B	A	>1	D	--
AA_216_A	A	>1	D	--
AA_216_B	A	>1	D	--
AA_217	C	>1	D	--
AA_218	B	>1	D	--
AA_224_A	A	>1	C	--
AA_224_B	A	>1	C	--
AA_228	A	>1	C	--
AA_232_A	A	>1	C	--
AA_232_B	A	>1	C	--
AA_233_A	A	>1	B	--
AA_233_B	A	>1	C	--
AA_233_C	B	>1	D	--
AA_234_A	A	>1	C	--
AA_234_B	A	>1	D	--
AA_235_A	A	>1	D	--
AA_236_A	A	>1	D	--
AA_236_B	B	>1	D	--
AA_243_A	A	>1	D	--
AA_243_B	A	>1	B	--
AA_244_A	B	>1	D	--
AA_275	A	--	D	--
AA_276	C	--	D	--
AA_277	A	--	B	--
AA_278	B	--	D	--
AA_226	A	>1	D	--
AA_219_A	A	>1	C	--
AA_220_A	B	>1	D	--
AA_220_B	C	>1	D	--
AA_221_A	A	>1	C	--
AA_222_A	A	>1	D	--
AA_223_A	B	>1	D	--
AA_223_B	B	>1	D	--
AA_227	B	>1	D	--
AA_245_A	A	>1	D	--
AA_245_B	B	>1	D	--
AA_246_A	A	>1	D	--
AA_246_B	B	>1	D	--
AA_247_A	A	>1	B	--
AA_247_B	A	>1	C	--
AA_248_A	B	>1	D	--
AA_248_B	B	>1	D	--
AA_249_A	A	>1	B	--
AA_250_A	B	>1	D	--
AA_250_B	C	>1	D	--
AA_251_A	B	>1	B	--
AA_251_B	B	>1	C	--

AA_251_C	C	>1	D	--
AA_252_A	B	>1	C	--
AA_252_B	A	>1	C	--
AA_253_A	B	>1	D	--
AA_253_B	B	>1	D	--
AA_253_C	C	>1	D	--
AA_254_A	B	>1	D	--
AA_255_A	A	>1	D	--
AA_255_B	A	>1	D	--
AA_256_A	A	>1	D	--
AA_257_A	B	>1	C	--
AA_258_B	C	>1	D	--
AA_259_A	A	>1	D	--
AA_260_B	A	>1	D	--
AA_261_A	A	>1	C	--
AA_262_B	A	>1	B	--
AA_263_B	B	>1	C	--
AA_263_C	B	>1	D	--
AA_264_A	B	>1	C	--
AA_264_B	B	>1	D	--
AA_265_A	B	>1	D	--
AA_265_B	B	>1	D	--
AA_266_A	B	>1	C	--
AA_266_B	B	>1	D	--
AA_267_A	A	>1	B	--
AA_267_B	B	>1	C	--
AA_268_A	A	>1	B	--
AA_268_B	A	>1	C	--
AA_271_A	A	>1	B	--
AA_271_B	B	>1	D	--
AA_272_A	A	>1	C	--
AA_281_A	A	>1	B	--
AA_281_B	A	>1	B	--
AA_281_C	B	>1	C	--
AA_192_A	A	>1	C	--
AA_192_B	A	>1	C	--
AA_179_A	A	>1	C	--
AA_179_B	A	>1	C	--
AA_191	B	>1	C	--
AA_180	C	>10	D	--
AA_197_A	A	>1	C	--
AA_197_B	A	>1	C	--
AA_230_A	A	>1	B	--
AA_230_B	A	>1	C	--
AA_231_A	A	>1	B	--
AA_231_B	A	>1	C	--
AA_242_A	B	>1	D	--
AA_242_B	B	>1	D	--

AA_280_A	A	>1	C	--
AA_280_B	A	>1	B	--
AA_162_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_273_ENDOA2	A	>1	C	--
AA_195_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_201_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_204_ENDOA2_A	A	>1	A	--
AA_204_ENDOA2_B	A	>1	C	--
AA_206_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_208_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_214_ENDOA2	A	--	C	--
AA_224_ENDOA2	A	>1	B	--
AA_233_ENDOA2_A	A	>1	B	--
AA_233_ENDOA2_B	A	>1	D	--
AA_243_ENDOA2_A	A	>1	C	--
AA_243_ENDOA2_B	A	>1	B	--
AA_270_ENDOA2_A	A	>1	A	--
AA_270_ENDOA2_B	A	>1	C	--
AA_279_ENDOA2_A	A	--	B	--
AA_279_ENDOA2_B	A	--	C	--
AA_282_ENDOA2	A	--	C	--
AA_283_ENDOA2_A	A	--	C	--
AA_283_ENDOA2_B	A	--	A	--
AA_284_ENDOA2	A	--	D	--
AA_285_ENDOA2	A	--	C	--
AA_287_ENDOA2	A	--	B	--
AA_288_ENDOA2	A	--	C	--
AA_289_ENDOA2	B	--	D	--
AA_290_ENDOA2	B	--	D	--
AA_291_ENDOA2	A	--	C	--
AA_292_ENDOA2_M	B	--	C	--
AA_293_ENDOA2	A	--	C	--
AA_294_ENDOA2	A	--	D	--
AA_295_ENDOA2_A	B	--	D	--
AA_295_ENDOA2_B	B	--	D	--
AA_296_ENDOA2	B	--	C	--
AA_297_ENDOA2	B	--	D	--
AA_298_ENDOA2	A	>1	C	--
AA_299_ENDOA2	A	>1	D	--
AA_300_ENDOA2	B	>1	D	--
AA_301_ENDOA2	B	>1	D	--
AA_239	A	>1	C	--
AA_238	A	>1	C	--
AA_241_A	B	>1	D	--
AA_241_B	B	>1	D	--
AA_242	B	>1	D	--
AA_150_A	B	>10	D	--
AA_150_B	A	>10	B	--

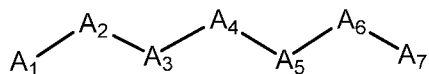
AA_184	B	>5	D	--
AA_185	B	>5	D	--
AA_186	B	>5	C	--
AA_286	A	--	D	--

注：EC₅₀ 表明分子的体外抗丙肝病毒的活性，EC₅₀ 小于 1 uM 即代表化合物具有体外活性。按照活性的大小划分了四个区间：A (0.001 nM ~ 0.1 nM); B (0.101 nM ~ 1.0 nM); C(1.001 nM ~ 10.0 nM); D(10.001 nM ~ 100 nM)。CC₅₀ 的数值表明分子的体外毒性的大小，数值越大毒性越小。

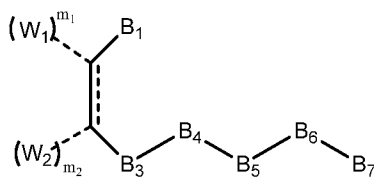
结论：本发明化合物具有优异的体外抗丙肝病毒活性。

权利要求

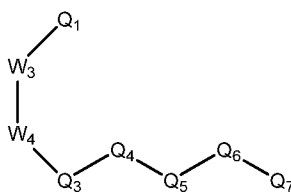
1. 式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物或其药学上可接受的盐,



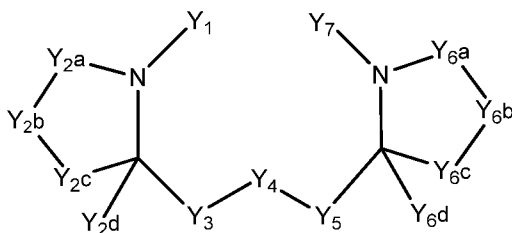
(I)



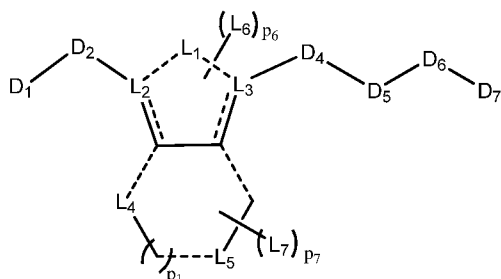
(II)



(III)



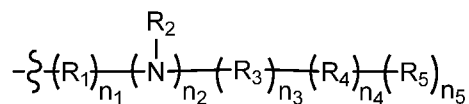
(IV)



(V)

其中,

A₁、A₇、B₁、B₇、Q₁、Q₇、Y₁、Y₇、D₁、D₇分别独立地代表式(a)所示结构单元,



(a)

其中,

R₁选自 C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂、C(R_{1a})(R_{1b});

R₃选自 C(R_{3a})(R_{3b})、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂;

R_4 选自两位以上被取代的[链烃基、杂链烃基、链烃杂基、环烃基、杂环基、环杂基];

R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基];

任选地, R_{1a} 与 R_{1b} 、 R_{3a} 与 R_{3b} 共同形成一个任选被取代的 3~6 元环烷基; n_1 或 n_4 分别独立地选自 0 或 1;

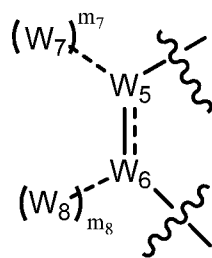
n_2 选自 n_{2a} 、 n_{2b} 、 n_{2c} , A_1 中 n_2 为 n_{2a} , n_{2a} 选自 3、4、5 或 6, B_1 中 n_2 为 n_{2b} , n_{2b} 为 0, A_7 、 B_7 、 Q_1 、 Q_7 、 Y_1 、 Y_7 、 D_1 、 D_7 中 n_2 为 n_{2c} , n_{2c} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n_3 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n_5 选自 1、2、3 或 4;

当 n_1 、 n_2 、 n_3 或 n_4 为 0 时, 相应结构单元表示仅起连接作用的单键;

A_2 、 A_6 、 B_6 、 Q_6 、 D_2 、 D_6 分别独立地选自 $-C(=O)N(R_{6a})C(R_{6b})$ (R_{6c})、 CH_2 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式 (b) 所示结构单元,



(b)

W_1 、 W_2 分别独立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基], 任选地 W_1 与 W_2 之间、 W_1 与 W_1 之间、 W_2 与 W_2 之间连接成环;

m_1 、 m_2 选自 0、1、2;

W_3 选自任选被取代的 NH 或单键;

W_4 选自任选被取代的[CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、NH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或烷氧基;

W_5 、 W_6 分别独立地代表 C、N、任选被取代的[CH_2 、CH、NH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

W_7 、 W_8 分别独立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基], 任选地 W_7 与 W_8 之间、 W_7 与 W_7 之间、 W_8 与 W_8 之间连接成环;

m_7 、 m_8 选自 0、1、2;

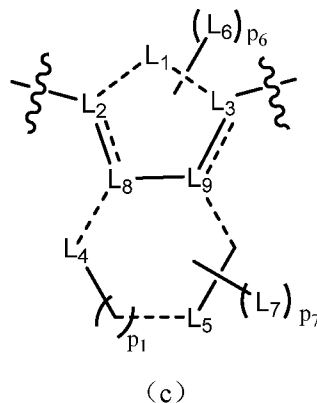
Y_{2b} 选自 O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C\equiv C$ 、任选被取代的[NH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基];

Y_{2a} 、 Y_{2c} 、 Y_{6a} 、 Y_{6b} 、 Y_{6c} 分别独立地选自任选被取代的[CH_2 、NH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

Y_{2d} 、 Y_{6d} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烃

基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基];

A₃、A₅、B₃、B₅、Q₃、Q₅、Y₃、Y₅、D₅ 分别独立地选自 CH₂、单键、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂ 或者式 (c) 所示结构单元;



L₁ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂ 或单键;

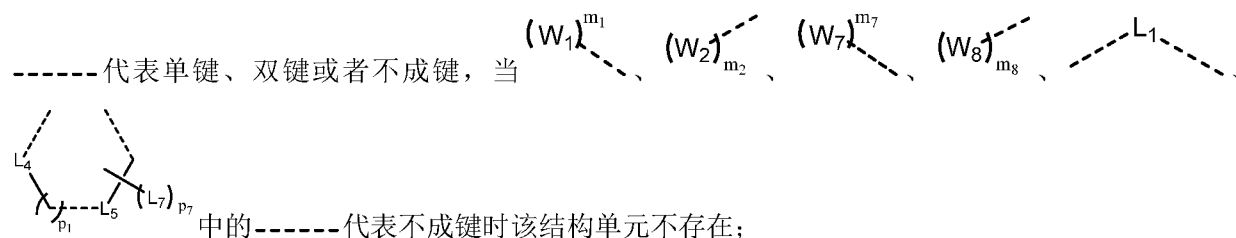
L₂、L₃、L₄、L₅、L₈、L₉ 分别独立地选自 C、N、任选被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 元烃基或 3~6 元杂烃基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂;

L₆、L₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基];

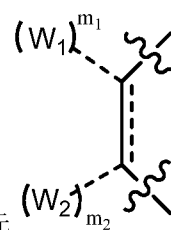
p₁、p₆、p₇ 分别独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

A₄、B₄、Q₄、Y₄、D₄ 选自 CH₂、单键、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂、芳基或者杂芳基;

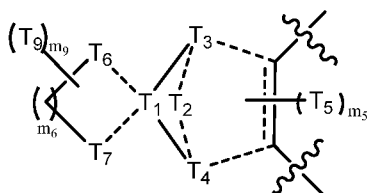
===== 表示单键或双键;



任选地, 该化合物或其药学上可接受的盐包含一个或多个手性中心。



2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元 (f) 所示, 其中结构单元 (f) 的子结构单元如式 (f) 所示,



(f)

其中, T_1 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2-CH_2, CH=CH, CH_2, CH, NH, 3\sim 6$ 元烷基或 $3\sim 6$ 元杂烷基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_2 、 T_3 、 T_4 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, CH, NH, 3\sim 6$ 元烷基或 $3\sim 6$ 元杂烷基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 羟基, 杂烷基, 烃杂基或杂烷基杂基]$;

m_5 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

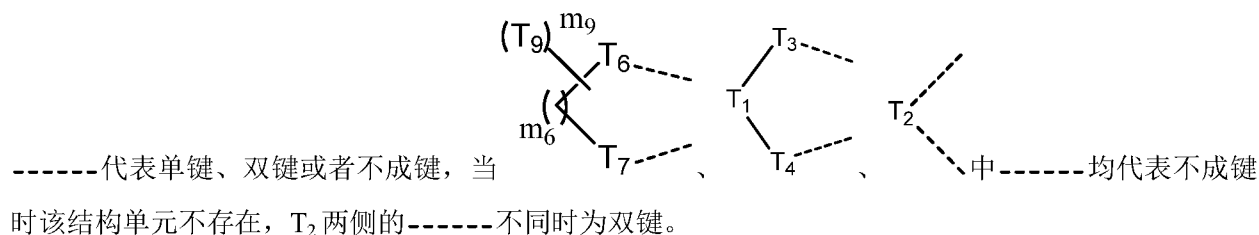
T_6 、 T_7 分别独立地选自 O、S、任选被取代的 $[NH, CH, CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, 3\sim 6$ 元烷基或 $3\sim 6$ 元杂烷基]、 $C\equiv C$ 、单键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

T_9 自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 羟基, 杂烷基, 烃杂基或杂烷基杂基]$;

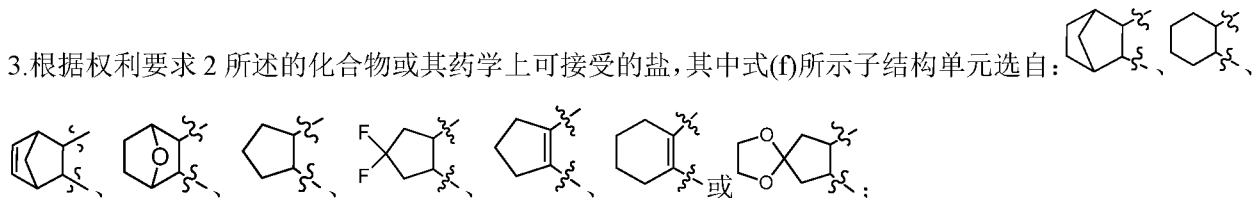
m_6 选自 0、1、2 或 3, 当 m_6 为 0 时, 相应结构单元代表仅起连接作用的单键;

m_9 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

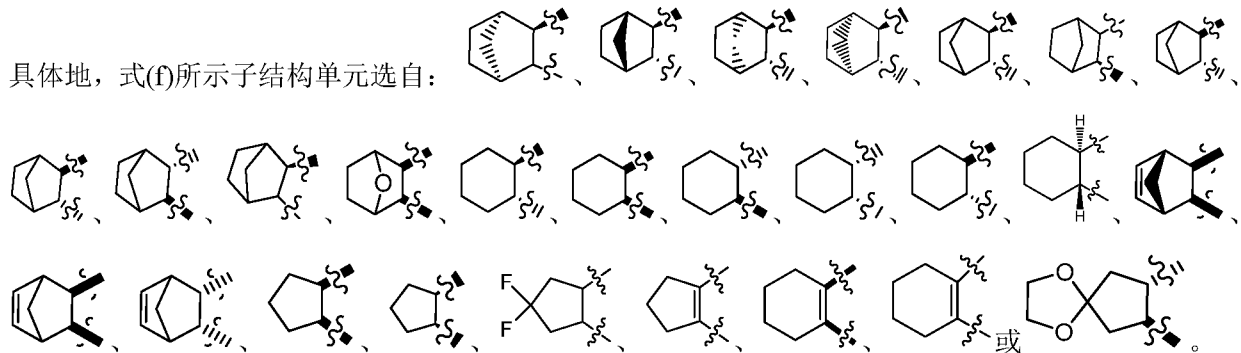
=====表示单键或双键;



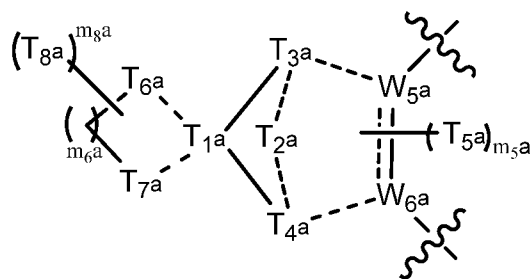
3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式(f)所示子结构单元选自:



具体地, 式(f)所示子结构单元选自:



4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元(b)的子结构单元如式(g)所示,



(g)

其中,

T_{1a} 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2-CH_2, CH=CH, CH_2, CH, NH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2$;

T_{2a} 、 T_{3a} 、 T_{4a} 分别独立地选自 C、N、任选被取代的 $[CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, CH, NH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2$;

T_{5a} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 烃基, 杂烃基, 烃杂基或杂烃基杂基]$;

m_{5a} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

W_{5a} 、 W_{6a} 分别独立地代表 C、N、任选被取代的 $[CH_2, NH, CH, CH_2-CH_2, CH=CH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2$;

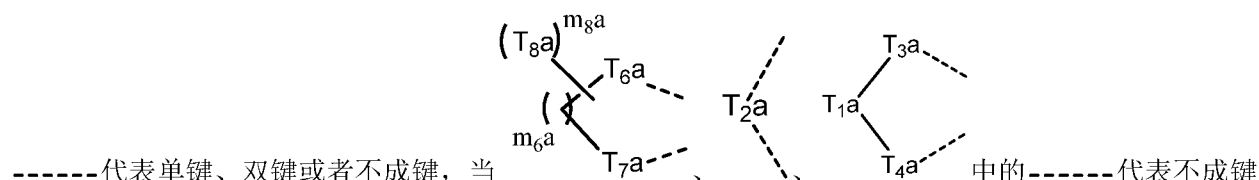
T_{6a} 、 T_{7a} 分别独立地选自 O、S、任选被取代的 $[NH, CH, CH_2, CH_2-CH_2, CH=CH, 3\sim 6$ 元烃基或 $3\sim 6$ 元杂烃基]、 $C\equiv C$ 、单键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2$;

T_{8a} 自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或任选被取代的 $[OH, SH, NH_2, PH_2, 烃基, 杂烃基, 烃杂基或杂烃基杂基]$;

m_{6a} 选自 0、1、2 或 3, 当 m_{6a} 为 0 时, 相应结构单元代表仅起连接作用的单键;

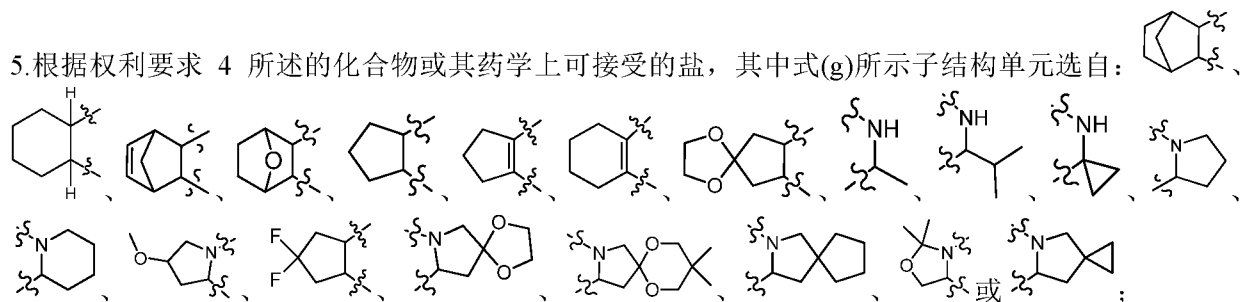
m_{8a} 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

===== 表示单键或双键;

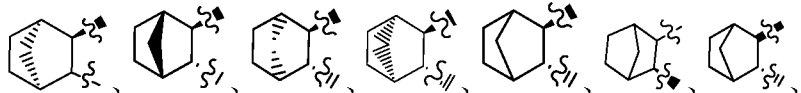


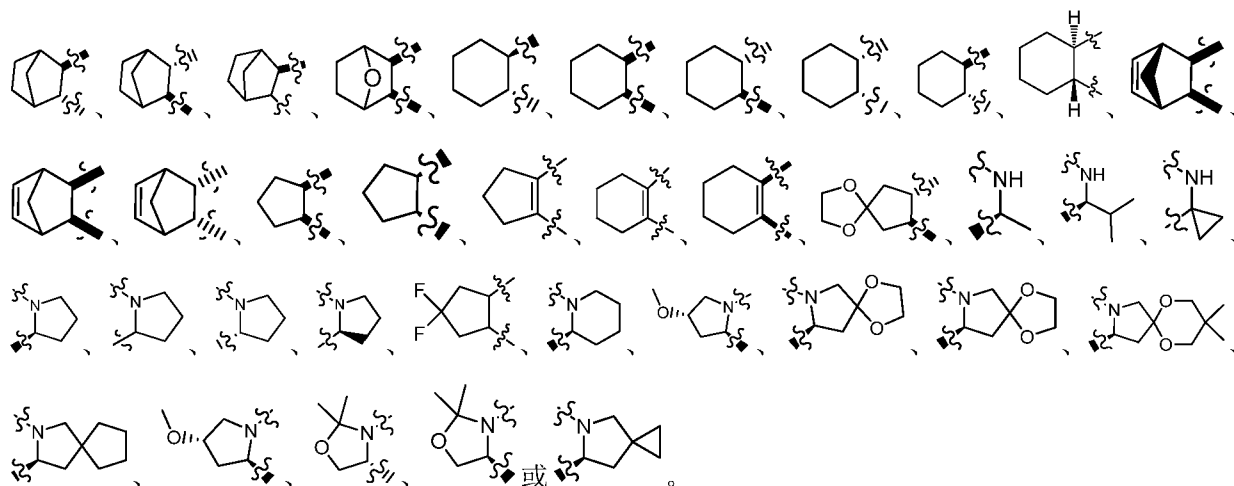
-----代表单键、双键或者不成键, 当
-----代表不成键
时该结构单元及其附属结构单元不存在, T_{1a} 、 T_{2a} 两侧的-----不同时为双键。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式(g)所示子结构单元选自:

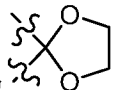


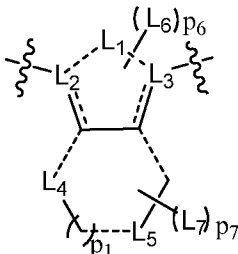
具体地, 式(g)所示子结构单元选自:

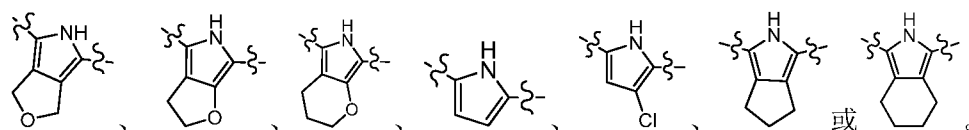




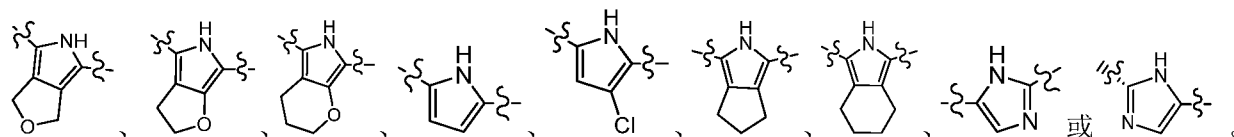
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y_{2a} 为异丙基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y_{6b} 为 .

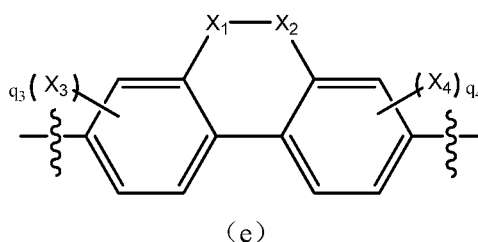
8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元  的子结构单元选自任选被取代的:



9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (c) 所示结构单元选自任选被取代的:



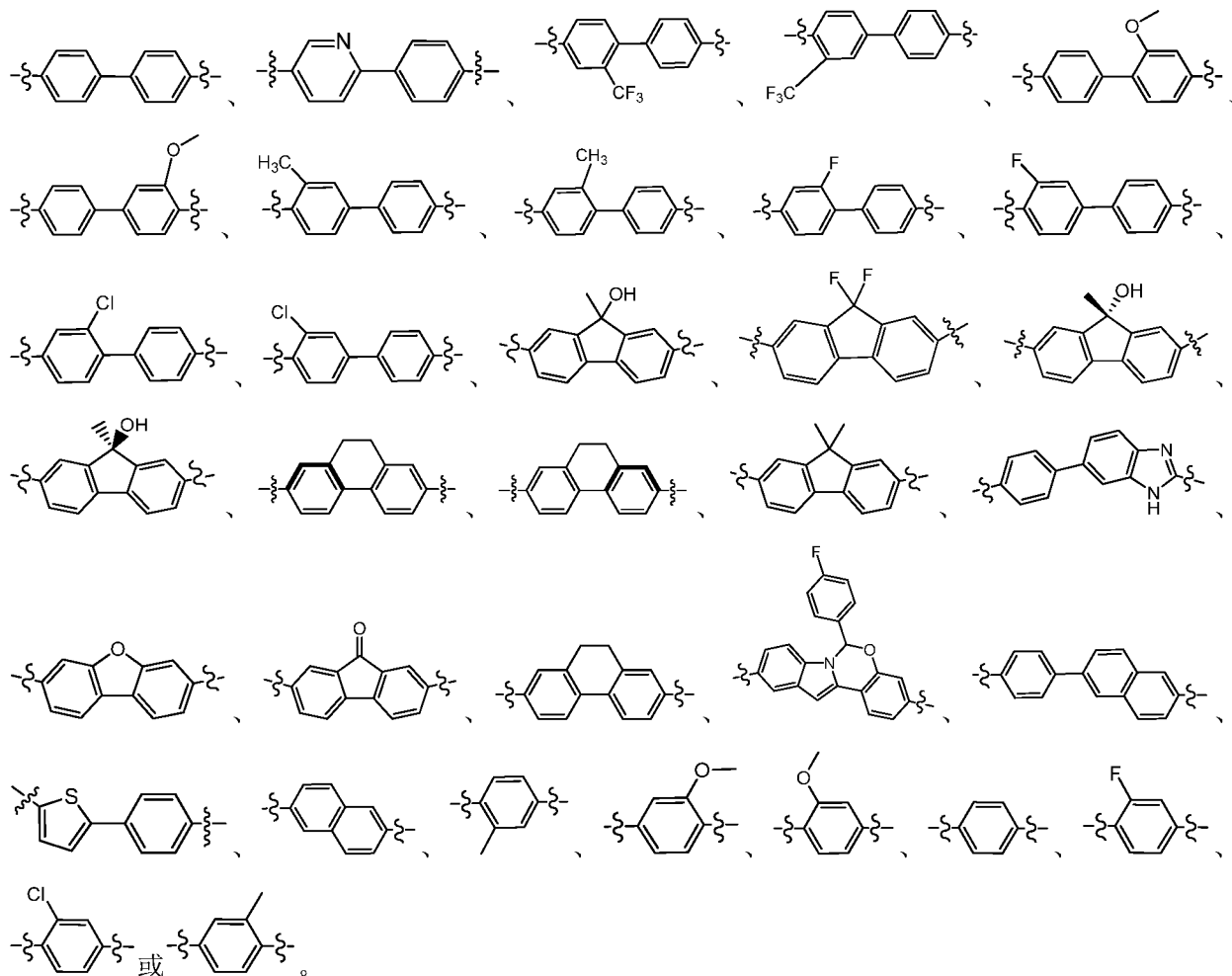
10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A_4 、 B_4 、 Q_4 、 D_4 或 Y_4 分别独立地选自式 (e) 所示结构单元、任选被取代的苯或任选被取代的联苯,



其中, X_1 、 X_2 分别独立地选自单键、O、S、C=O、C=S、S=O、S(=O)₂ 或任选被取代的[CH₂、NH、PH、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基]; X_3 、 X_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基]; q_3 、 q_4 分别独立地选自 0、

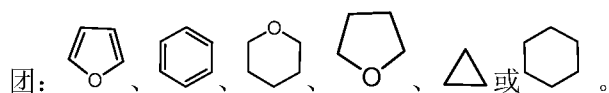
1、2 或 3。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A_4 、 B_4 、 Q_4 、 D_4 或 Y_4 分别独立地选自:

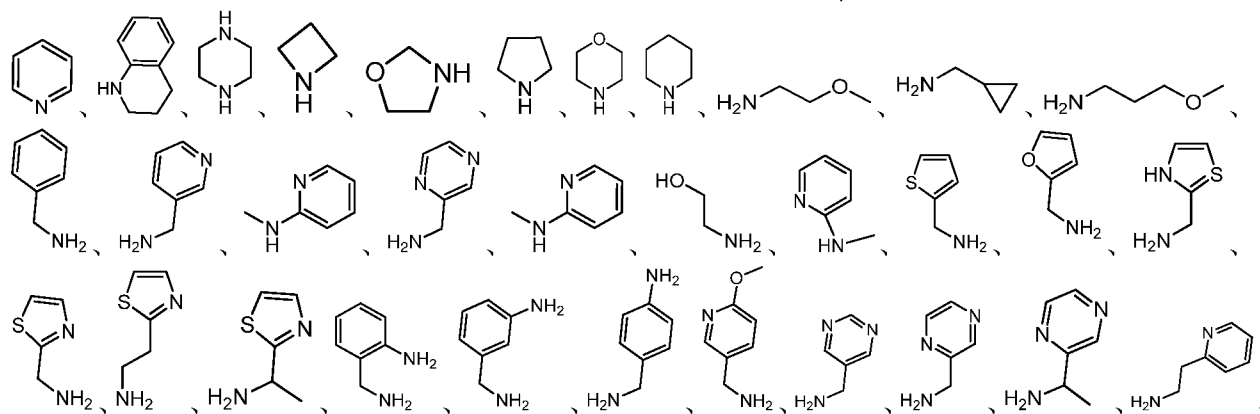


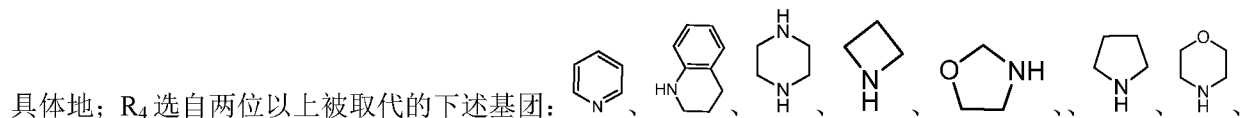
12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述 R_4 选自两位以上被取代的 3~10 元环基或杂环基或环杂基, 所述杂原子或杂原子团选自 N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述 R_4 选自两位以上被取代的下述基

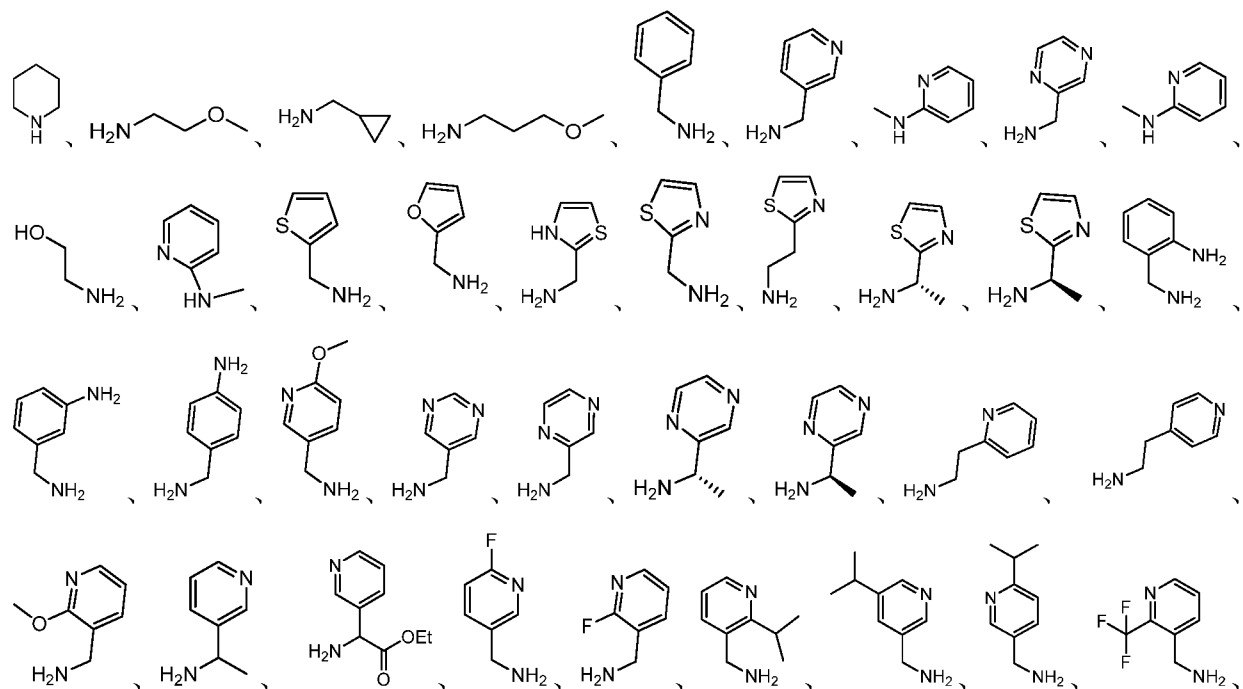


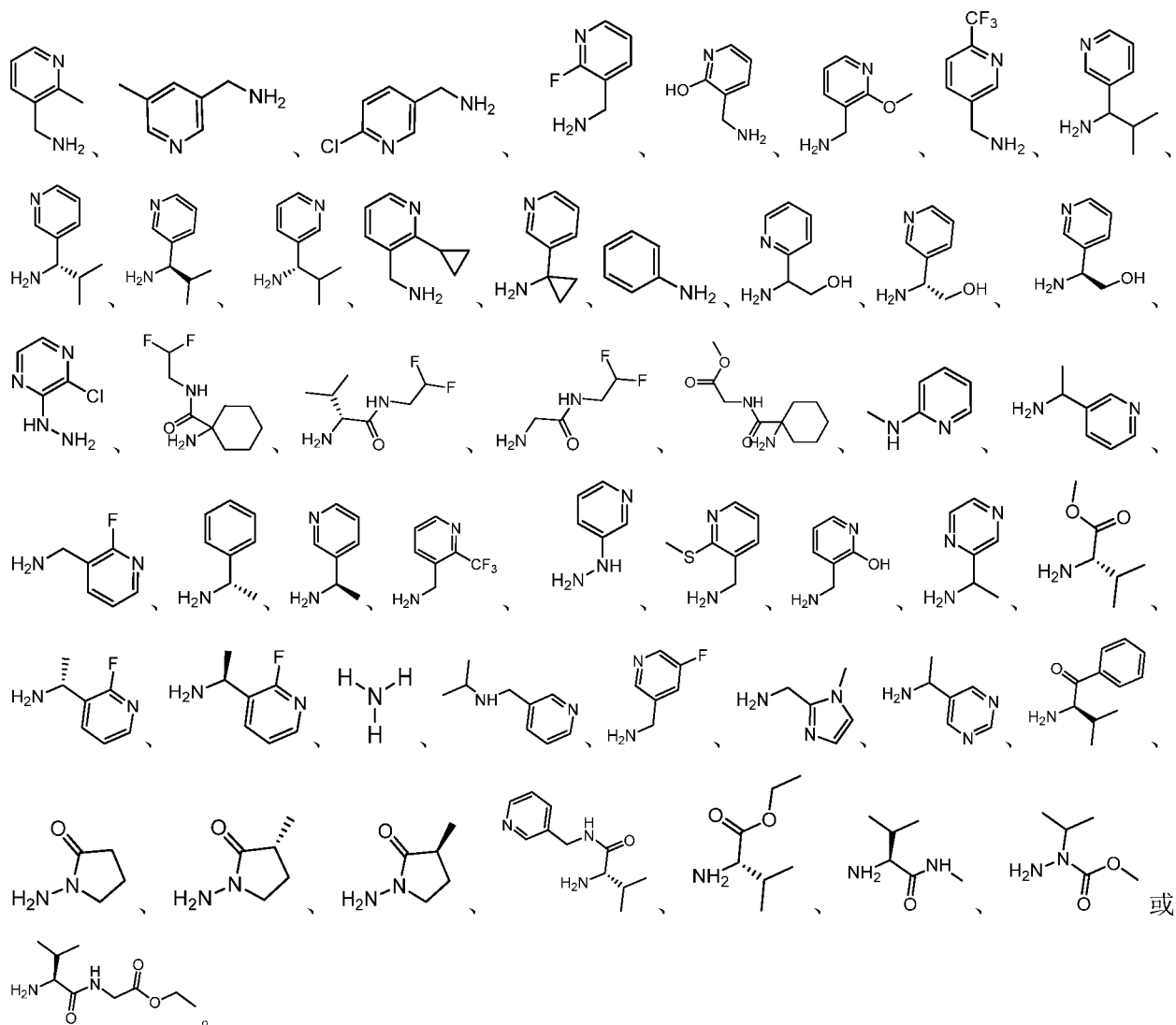
14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述 R_4 选自两位以上被取代的下述基团:





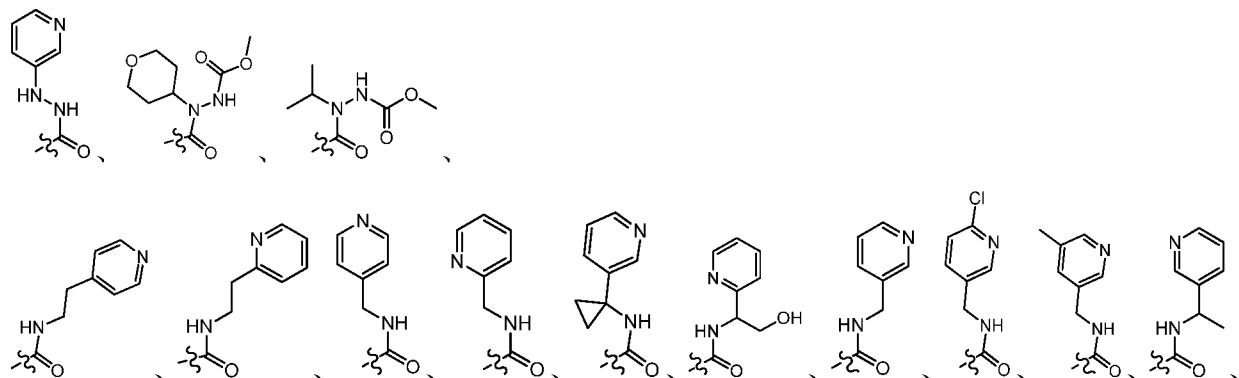
具体地；R₄选自两位以上被取代的下述基团：



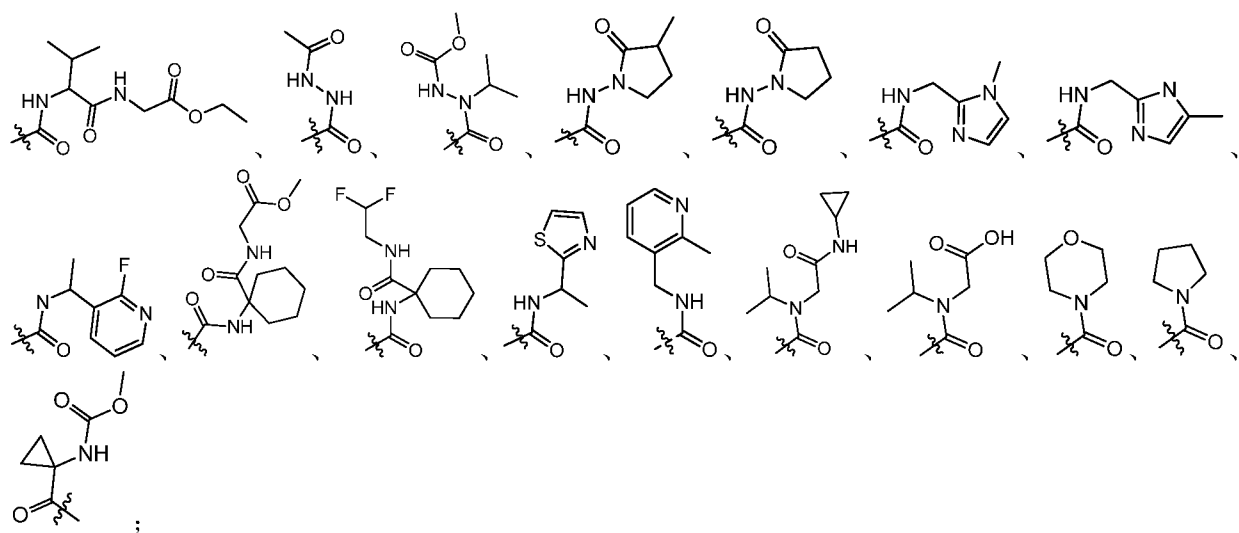


15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为 $C=O$, R_5 为 H , n_1 、 n_4 和 n_5 为 1, n_2 和 n_3 为 0, R_1 与 R_4 形成酰胺键。

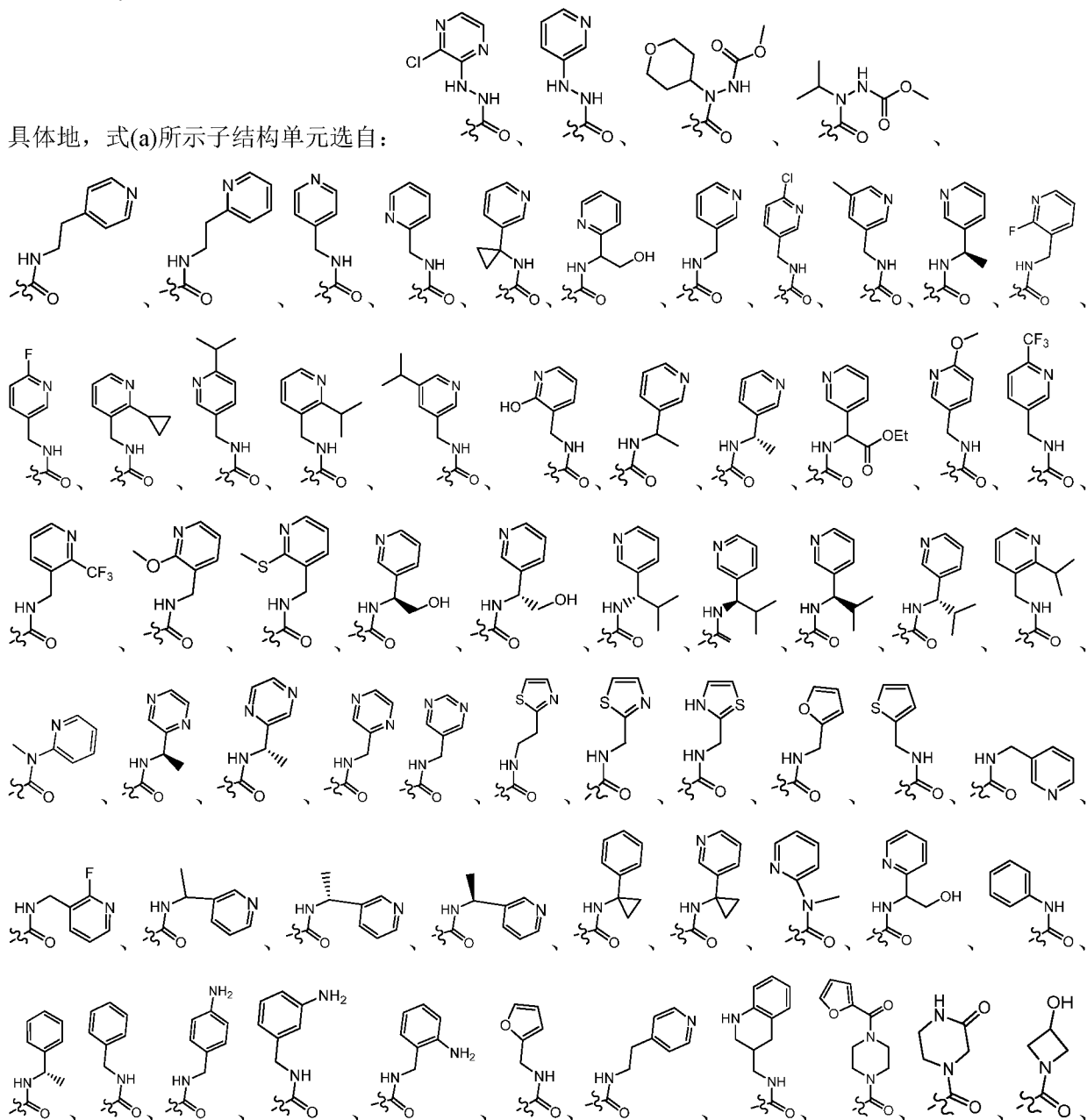
16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式(a)所示子结构单元选自:

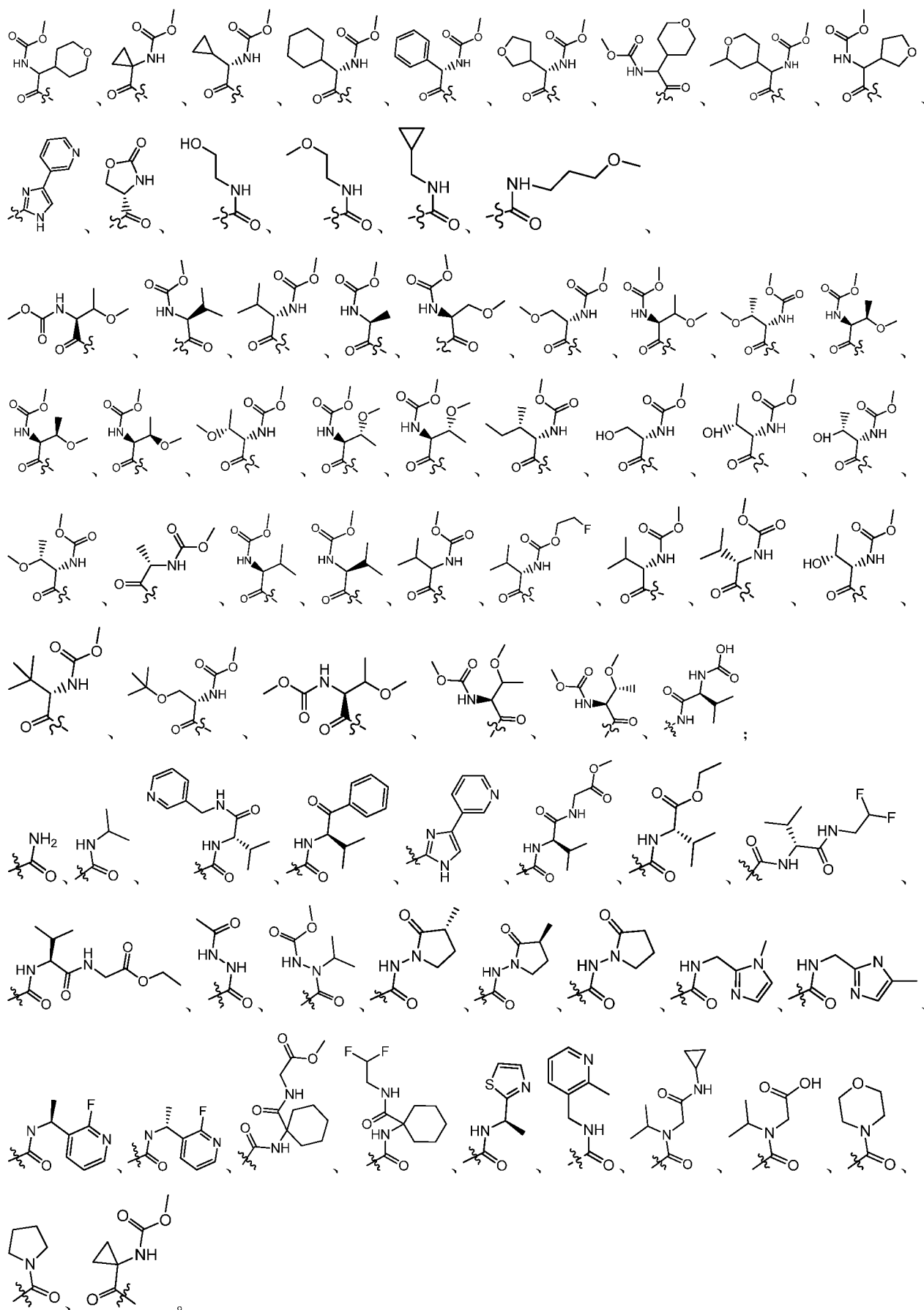






具体地，式(a)所示子结构单元选自：



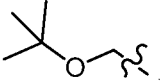
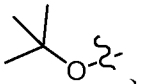


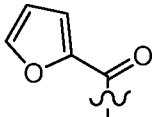
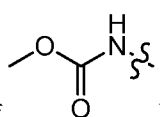
17. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、任选被取代的[OH、 NH_2 、烷基、环烷基、卤代烷基、羟代烷基、烷

氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基、杂环基羰基、烷氧羰基氨基],所述杂环基选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基或咪唑基。

18.根据权利要求 17 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述烷基、卤代烷基、羟代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基和烷氧羰基氨基中烷基部分碳原子数目为 1、2、3、4、5 或 6,所述环烷基碳原子数目为 3、4、5 或 6。

19.根据权利要求 17 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、任选被取代的[OH、NH₂、甲基、异丙基、环丙基、丁基、叔丁基、三氟甲基、羟甲基、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂(OH)、-CH(OH)CH₃、

甲氧基、甲氧甲基、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、、、甲硫基、乙氧羰

基、 或 ]。

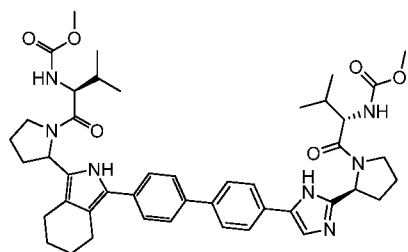
20.根据权利要求 1~19 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中取代用的取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、任选被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烃基、杂烃基、烃杂基和/或杂烃基杂基]。

21.根据权利要求 20 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述烃基、杂烃基、烃杂基或杂烃基杂基选自任选被取代的[C₁₋₁₂烃基、C₁₋₁₂杂烃基、C₁₋₁₂烃杂基、C₁₋₁₂烃杂基 C₁₋₁₂烃基、-C₁₋₁₂OH、-C₀₋₁₂COOH、-OC₁₋₁₂COOH、-C₁₋₁₂CN、-C₀₋₁₂CONH₂、-C₀₋₁₂OC₁₋₁₂、-C₀₋₁₂CO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂COO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂O(O)C C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂S(=O)C₁₋₁₂或-C₀₋₁₂S(=O)₂C₁₋₁₂] ,其中,上述基团本身以芳香环、杂芳环、脂肪环、杂脂肪环、脂肪链和/或杂脂肪链的形式存在,且所述芳香环、杂芳环、脂肪环、杂脂肪环、脂肪链和/或杂脂肪链的数目、成环原子及其数目、环与环或者环与链或者链与链之间的连接方式在化学上可稳定实现的前提下是任意的,杂原子或杂原子团分别独立地选自 O、S、N、S(=O)和/或 S(=O)₂,杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。

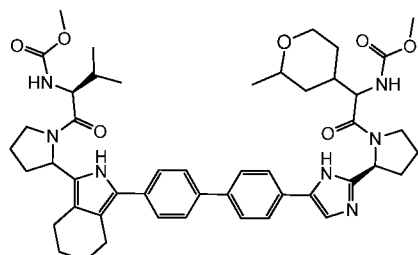
22.根据权利要求 20 或 21 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中取代用取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基,杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或未被取代的-CONH-、-CO₂-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-NH-、-O-、-S-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-C=NH、-C=O、-C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂,取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。

23.根据权利要求 22 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中取代用取代基选自卤素、OH、SH、NH₂、CN、=O、=S、CF₃、-OCF₃或-OCH₃。

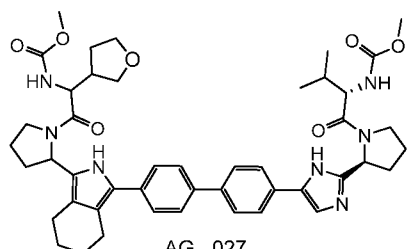
24.根据权利要求 1 所述化合物,其包括:



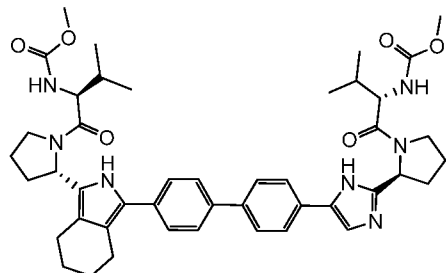
AG_015



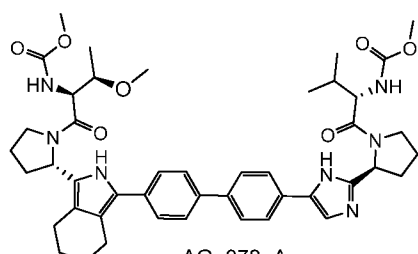
AG_047



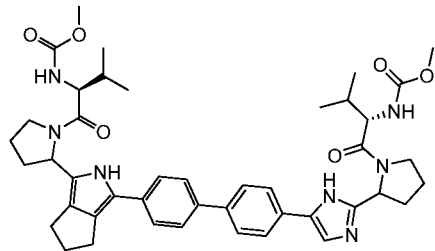
AG_027



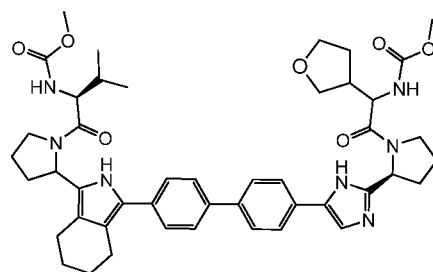
AG_015_A



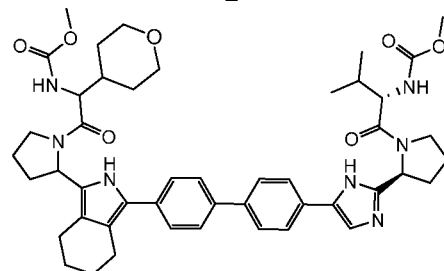
AG_078_A



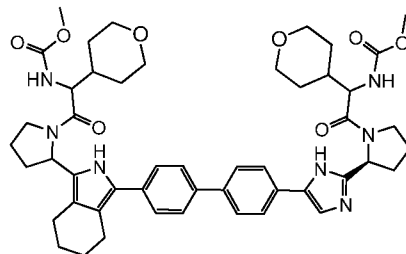
AG_014



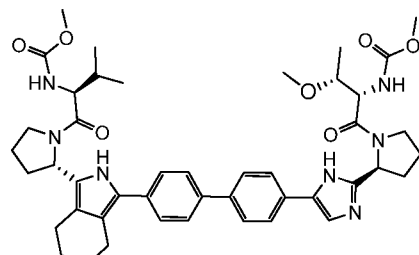
AG_046



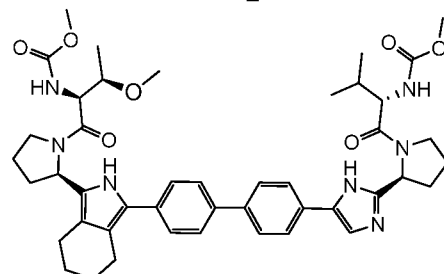
AG_040



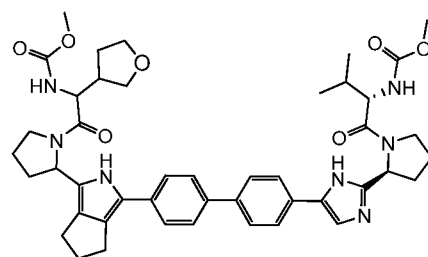
AG_045



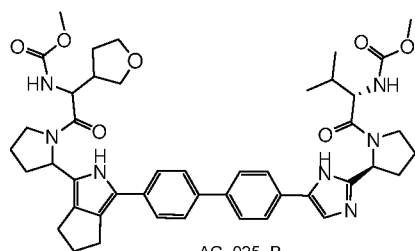
AG_067



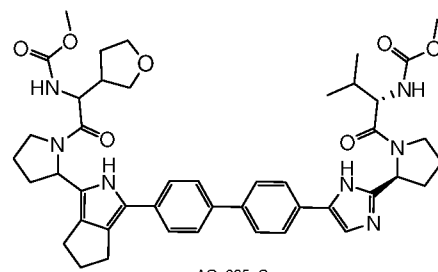
AG_078_B



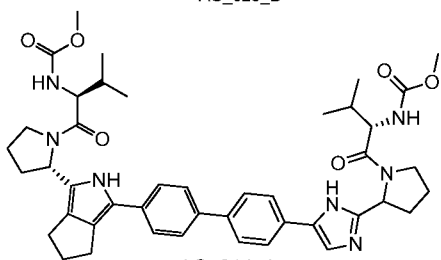
AG_025_A



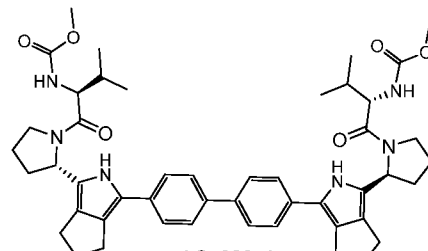
AG_025_B



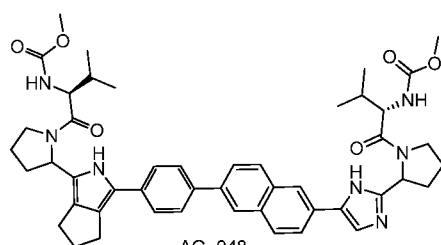
AG_025_C



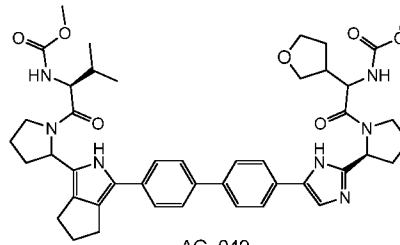
AG_014_A



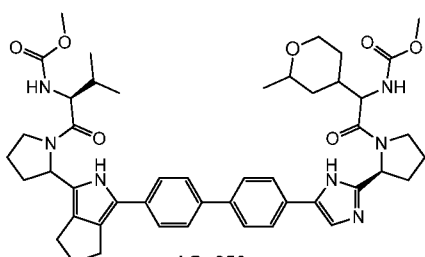
AG_026_A



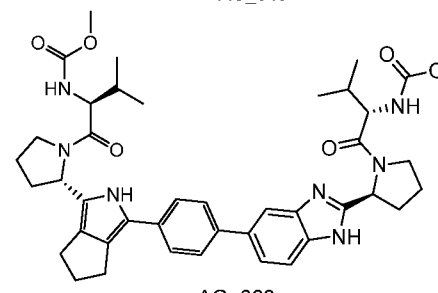
AG_048



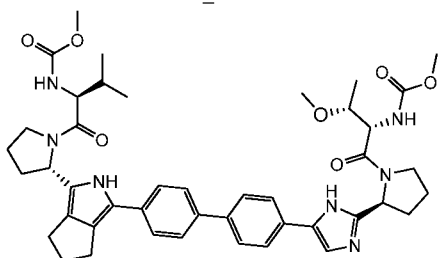
AG_049



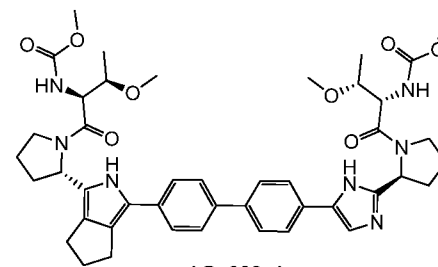
AG_050



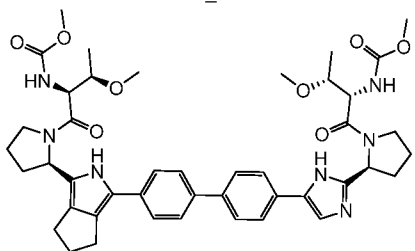
AG_063



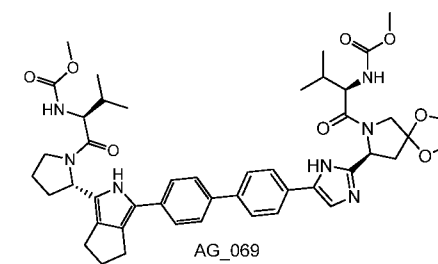
AG_066



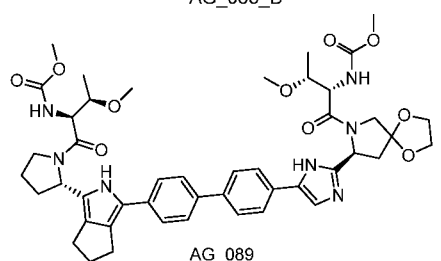
AG_068_A



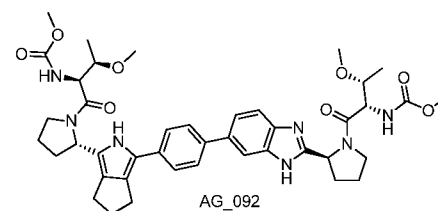
AG_068_B



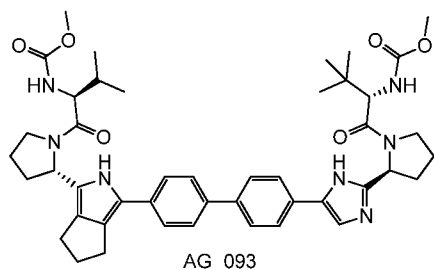
AG_069



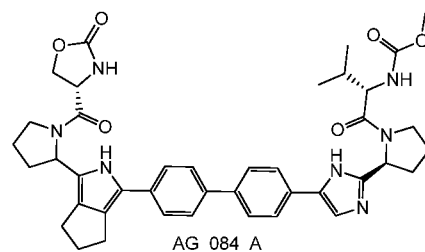
AG_089



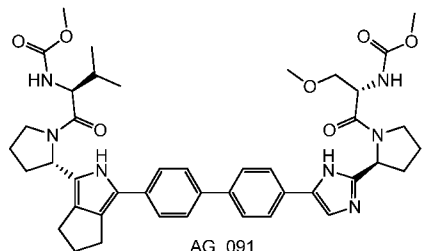
AG_092



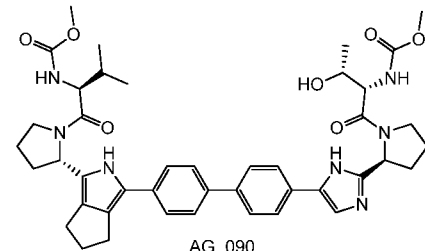
AG_093



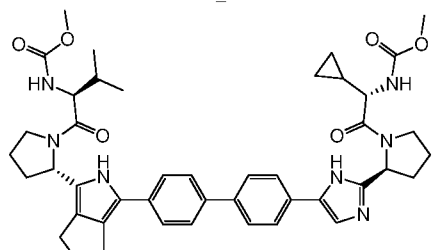
AG_084_A



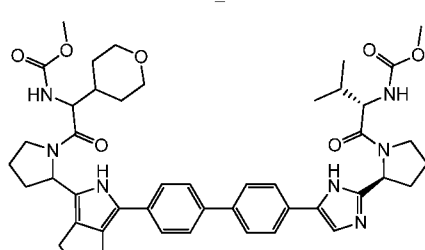
AG_091



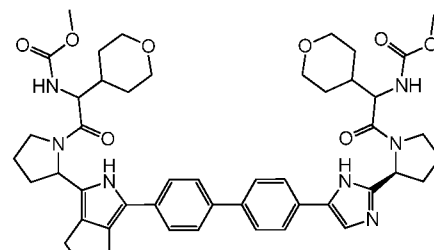
AG_090



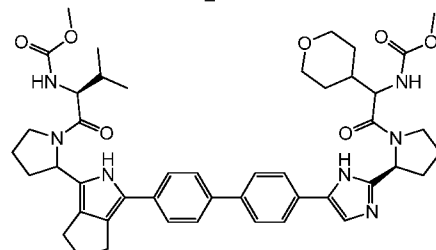
AG_086



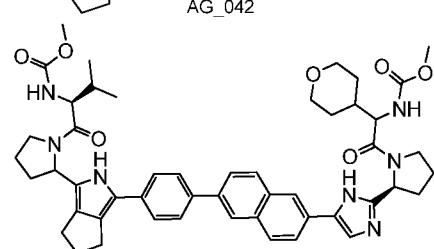
AG_036



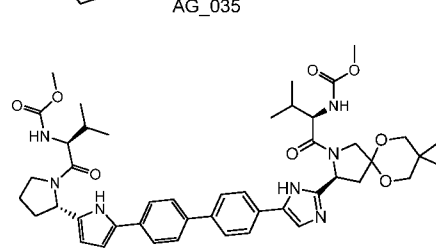
AG_042



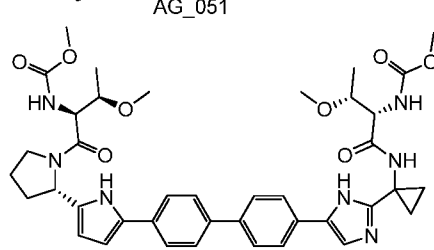
AG_035



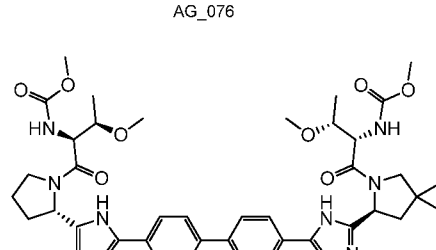
AG_051



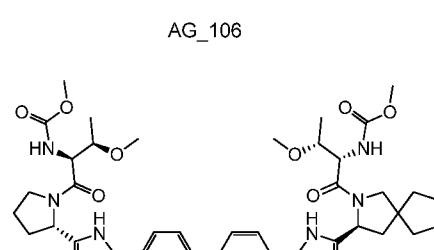
AG_076



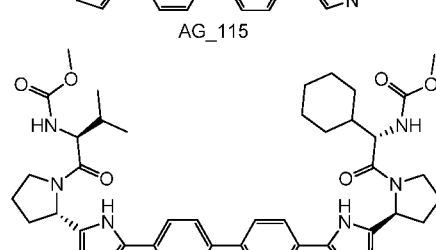
AG_106



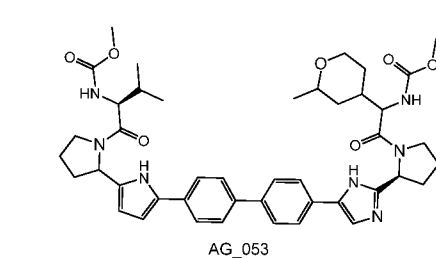
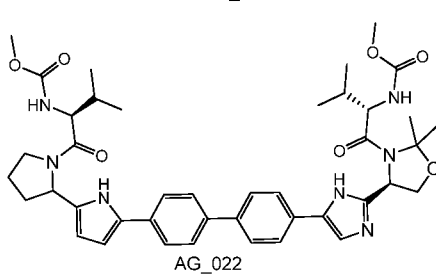
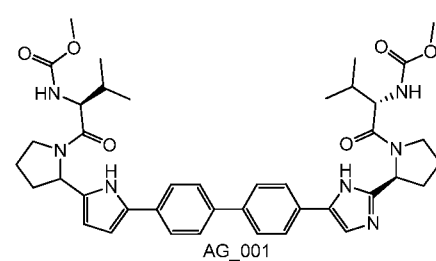
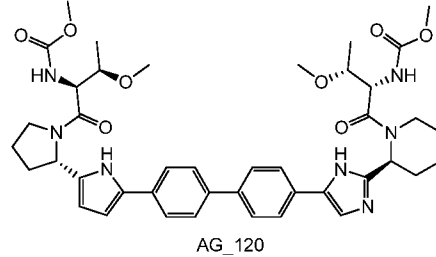
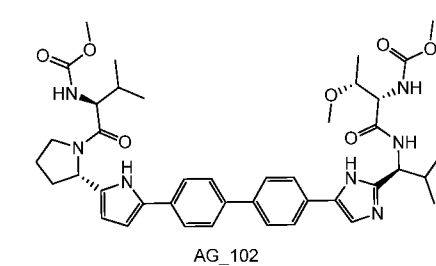
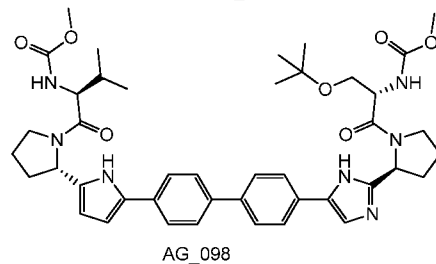
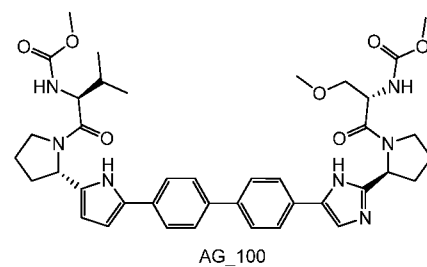
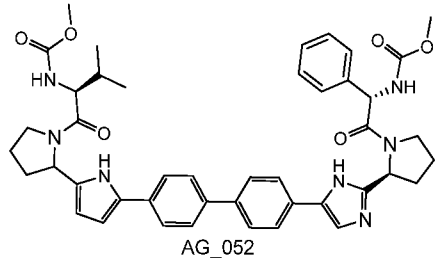
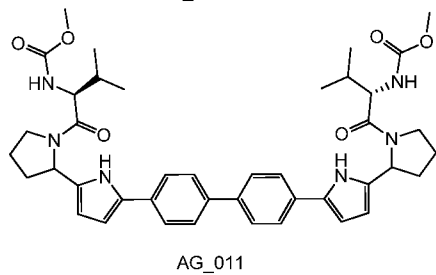
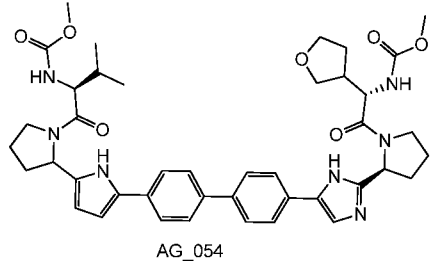
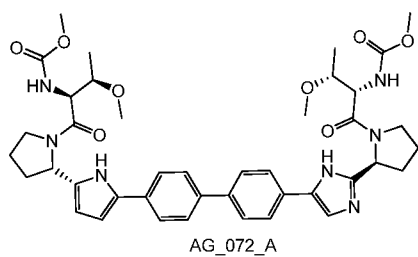
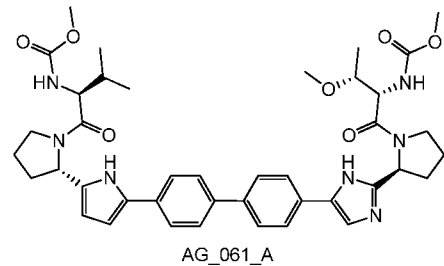
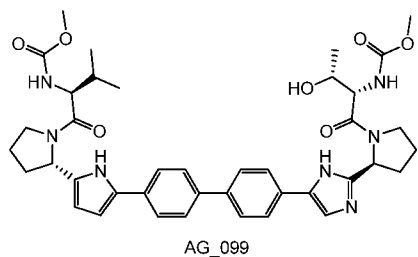
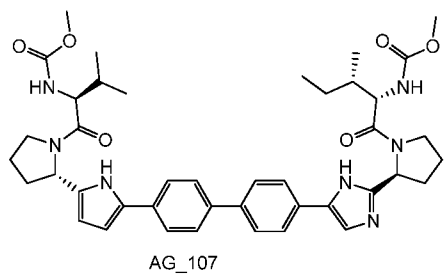
AG_115

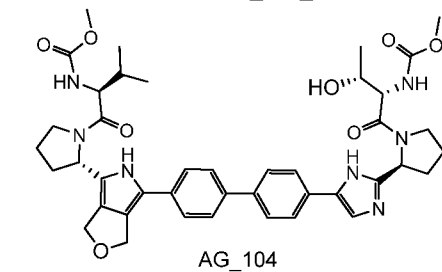
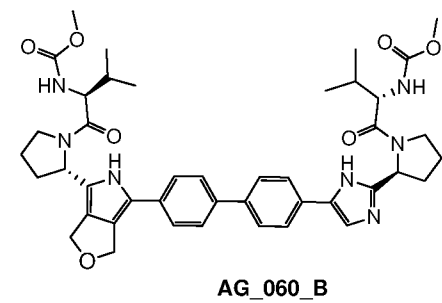
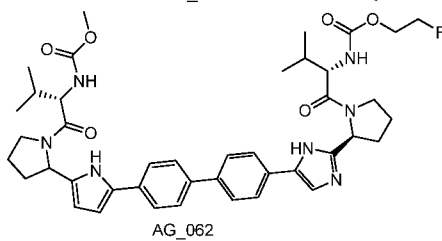
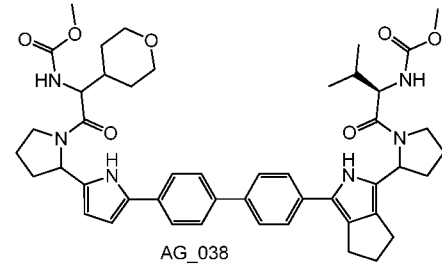
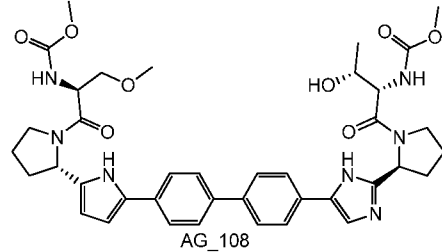
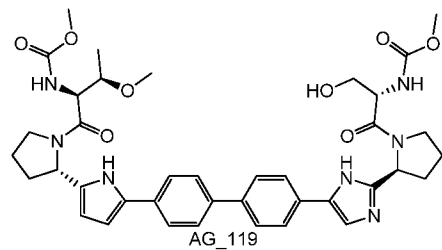
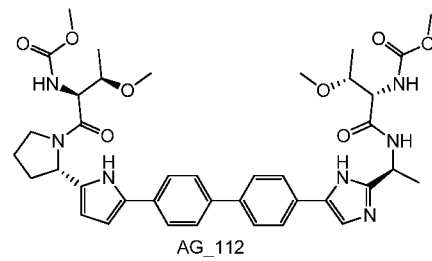
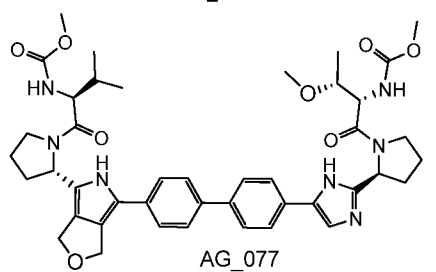
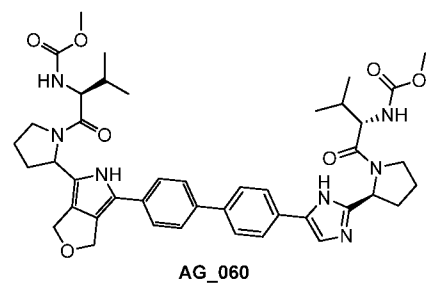
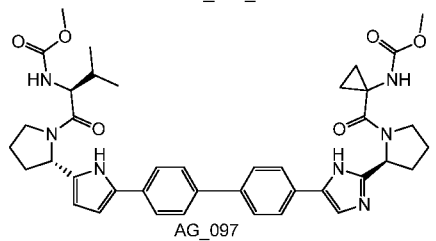
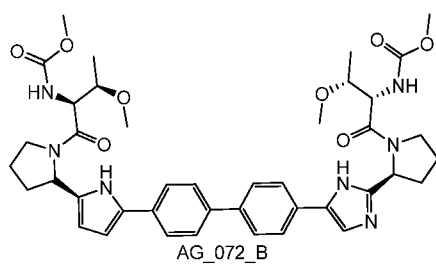
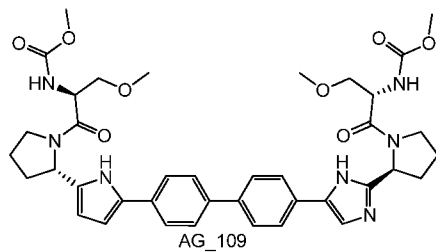
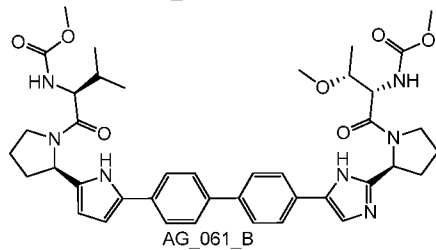
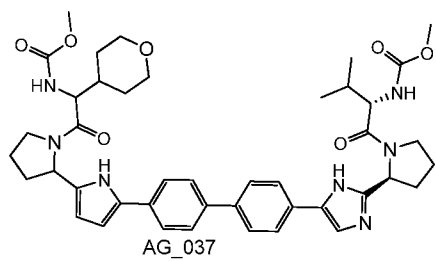


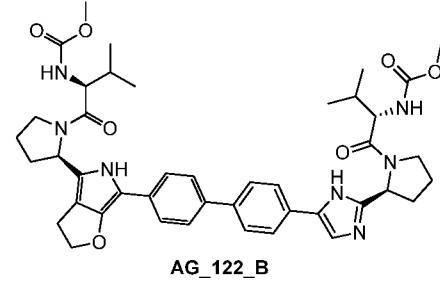
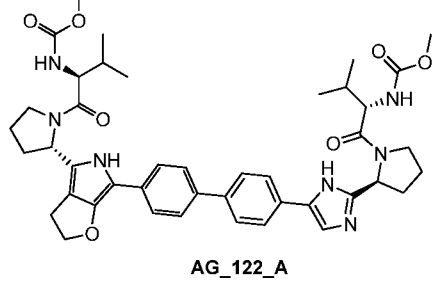
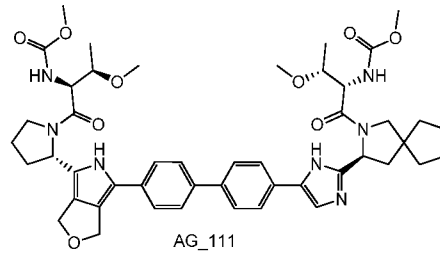
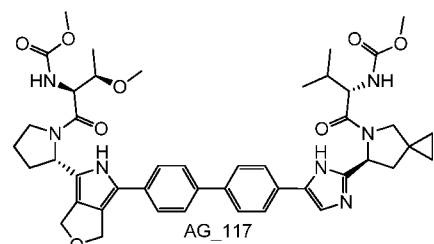
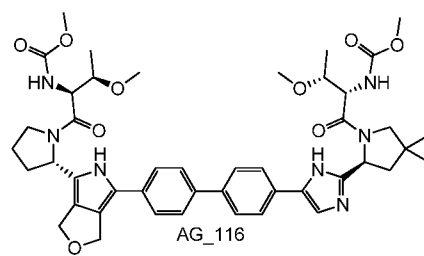
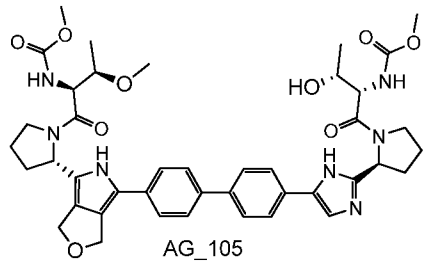
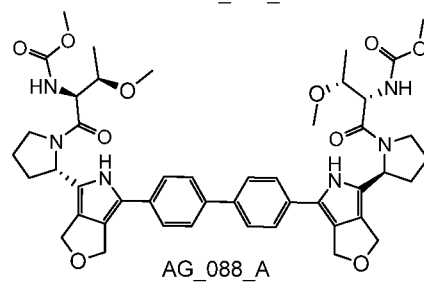
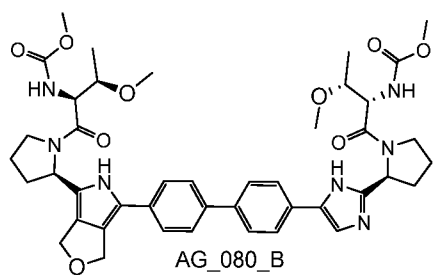
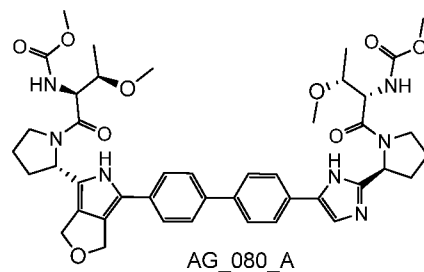
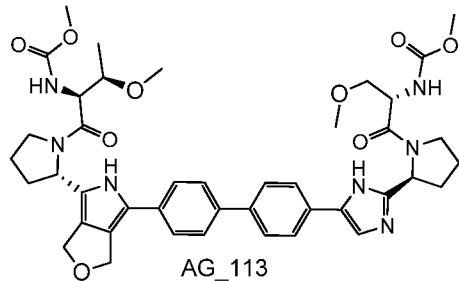
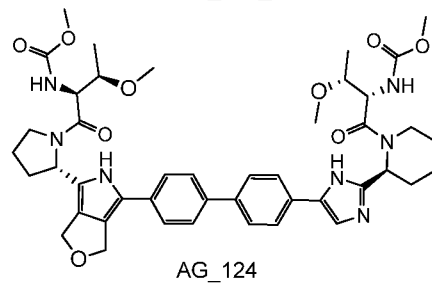
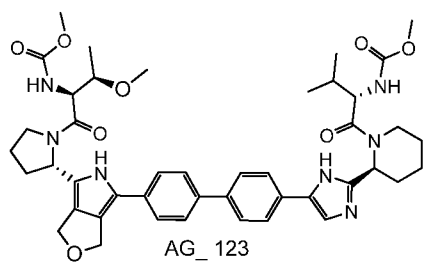
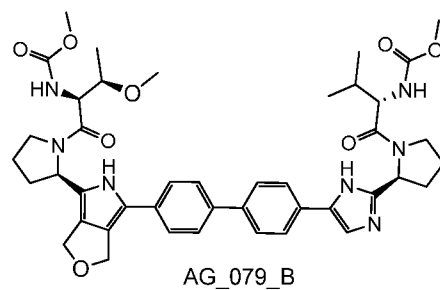
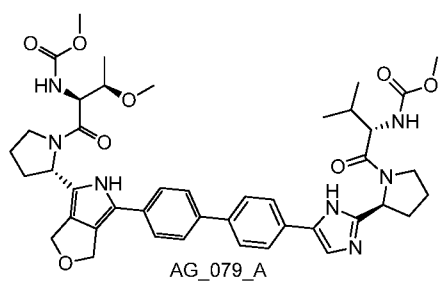
AG_110

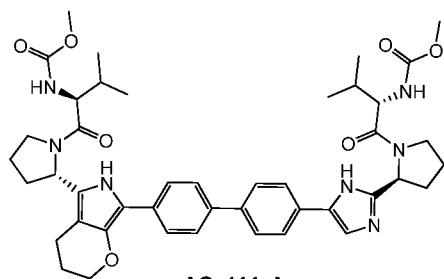


AG_101

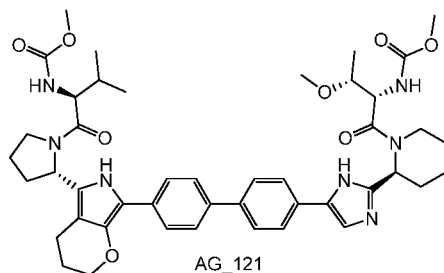




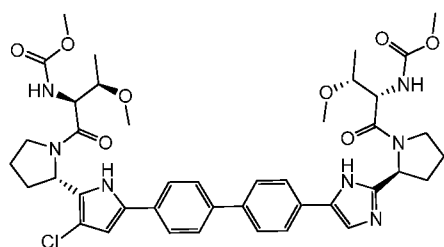




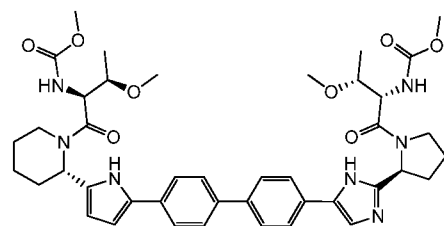
AG_114_A



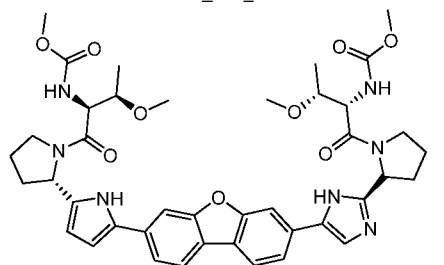
AG_121



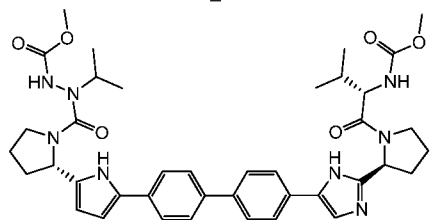
AG_094



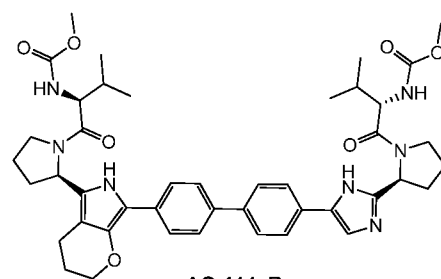
AG_118_B



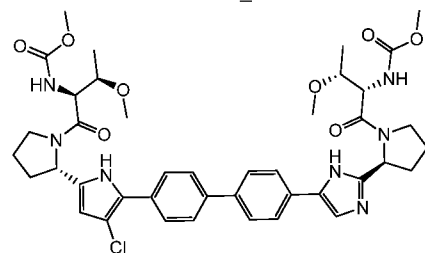
AG_103



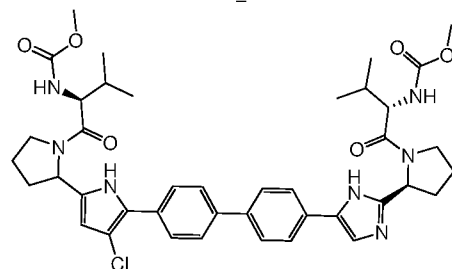
AG_081_A



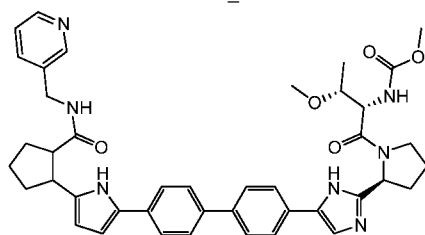
AG-114_B



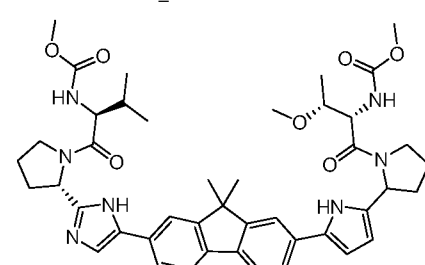
AG_095



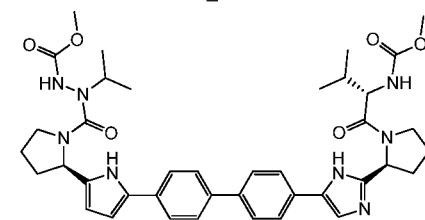
AG_087



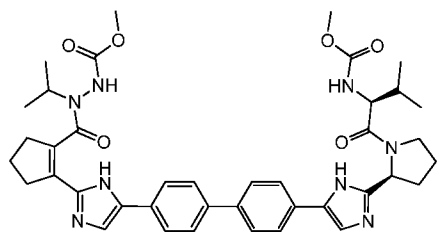
AG_096



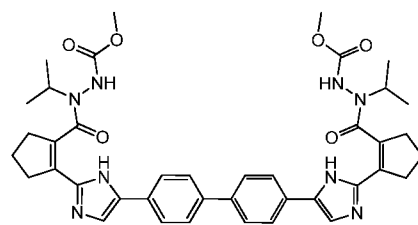
AG_085



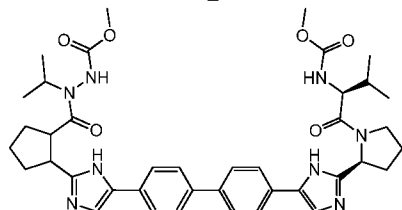
AG_081_B



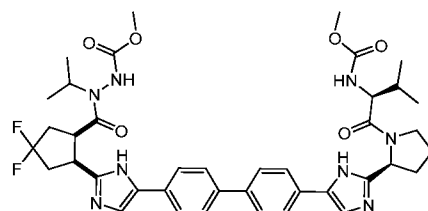
AA_007



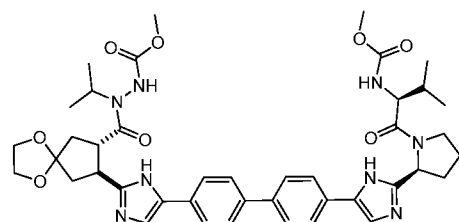
AA_033



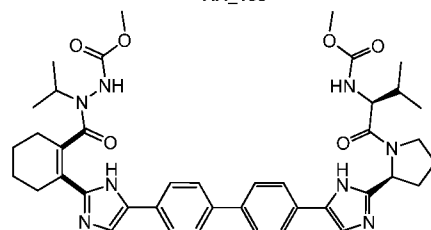
AA_008



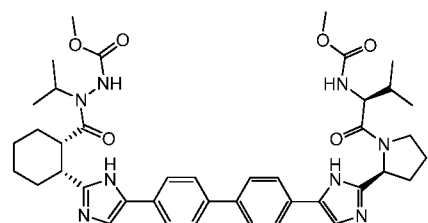
AA_138



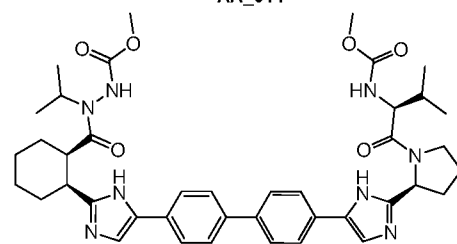
AA_160



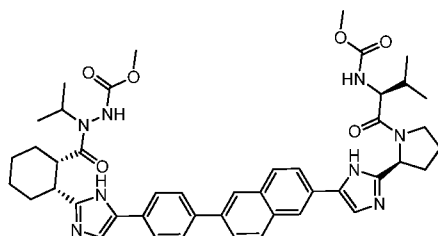
AA_014



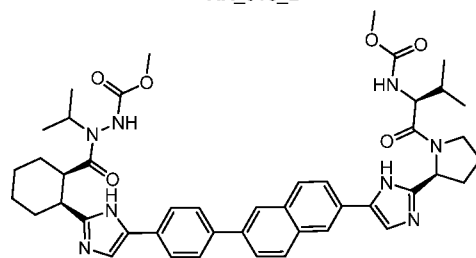
AA_013_A



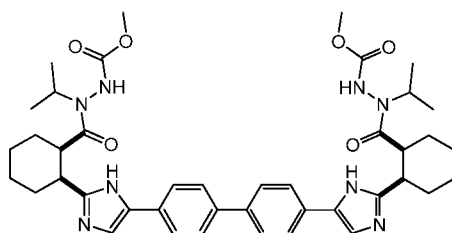
AA_013_B



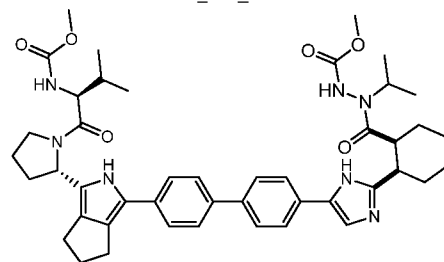
AA_090_A



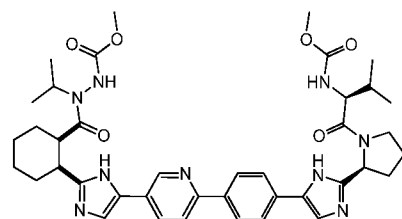
AA_090_B



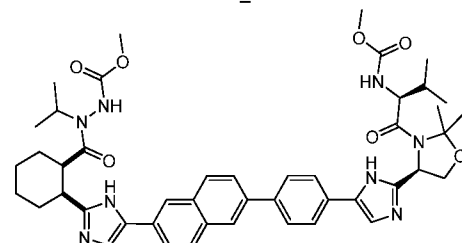
AA_029



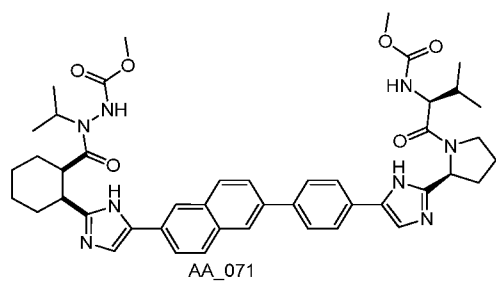
AA_100



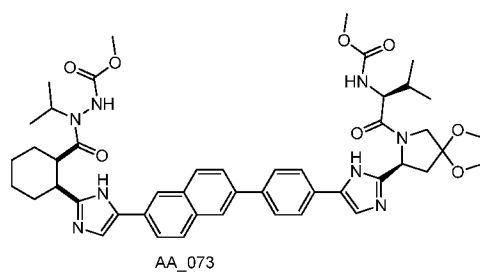
AA_108



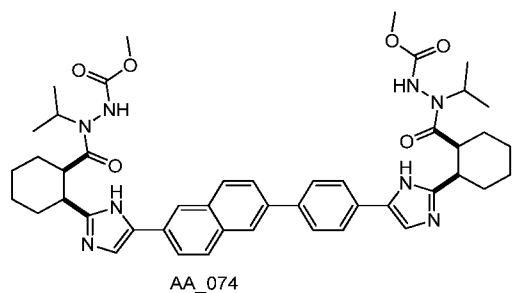
AA_072



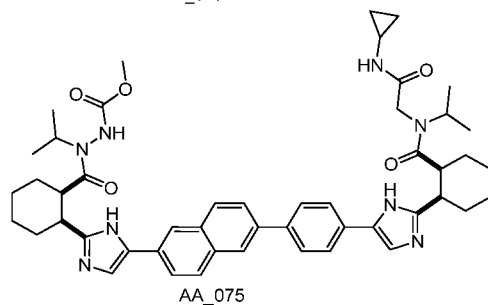
AA_071



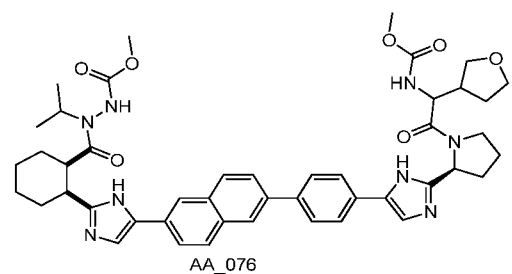
AA_073



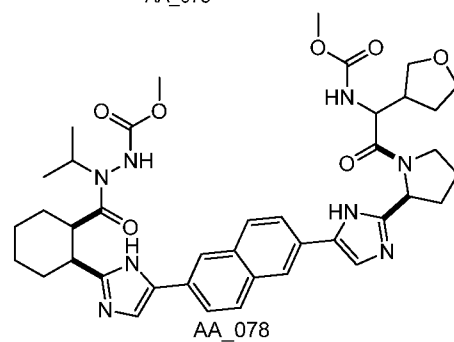
AA_074



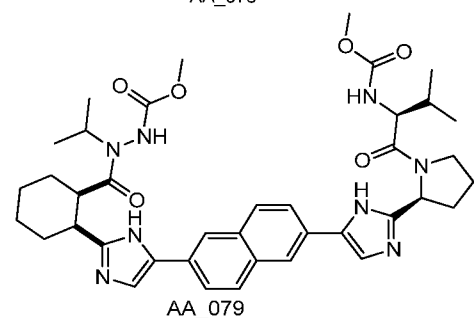
AA_075



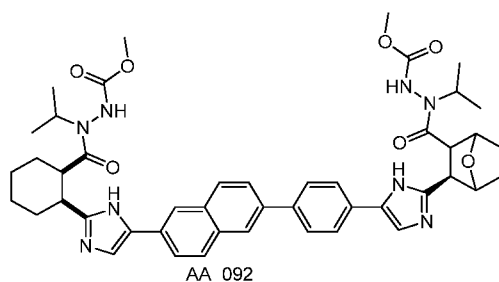
AA_076



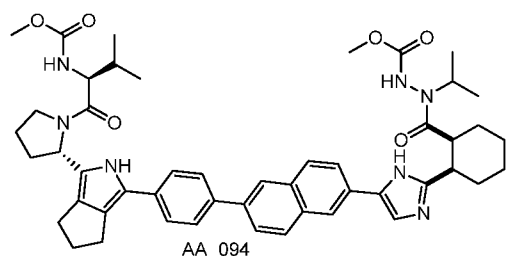
AA_078



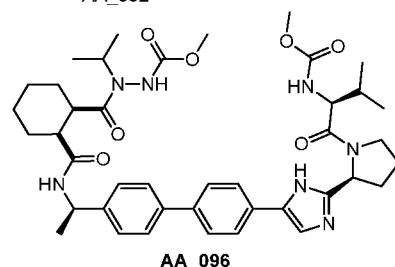
AA 079



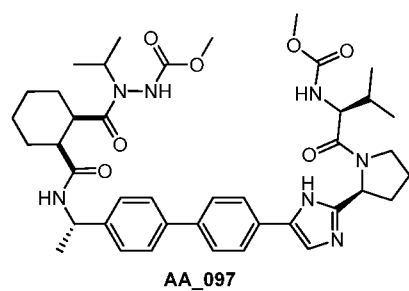
AA 092



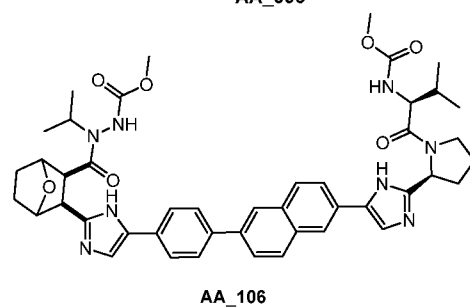
AA 094



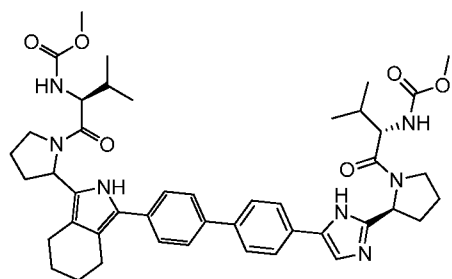
AA_096



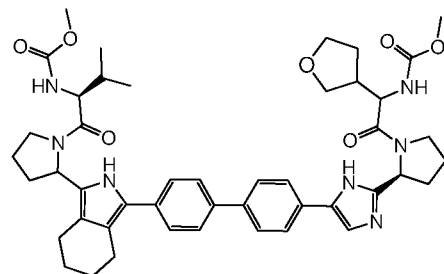
AA_097



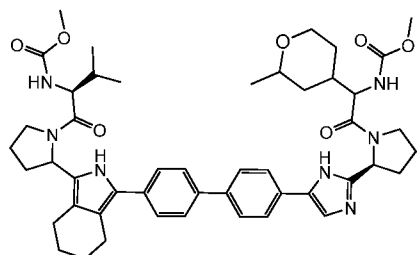
AA_106



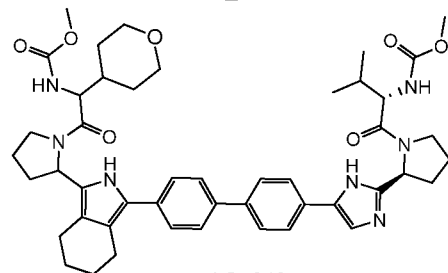
AG_015



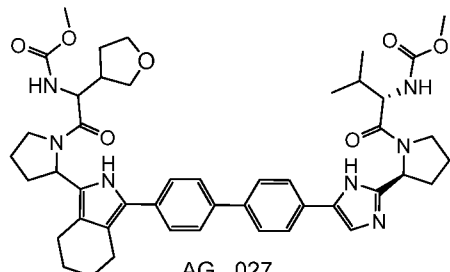
AG_046



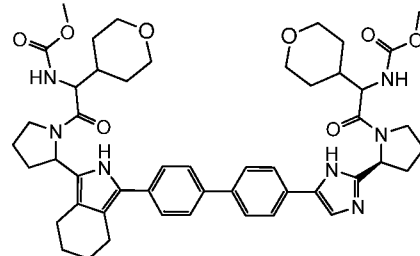
AG_047



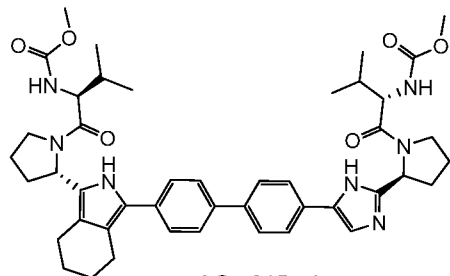
AG_040



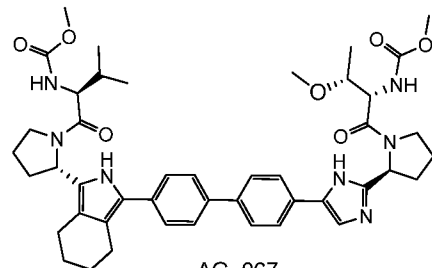
AG_027



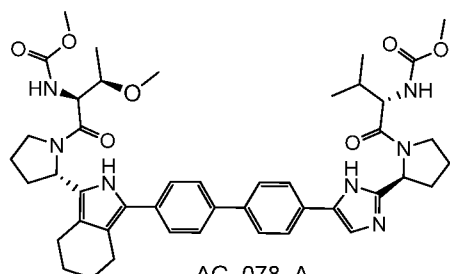
AG_045



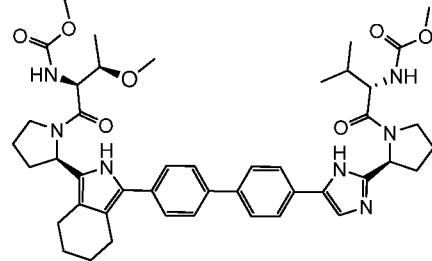
AG_015_A



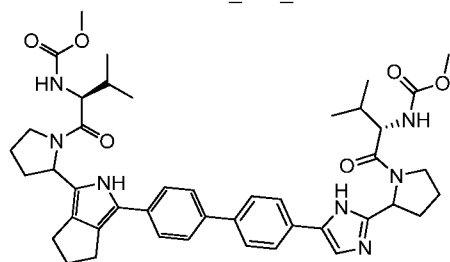
AG_067



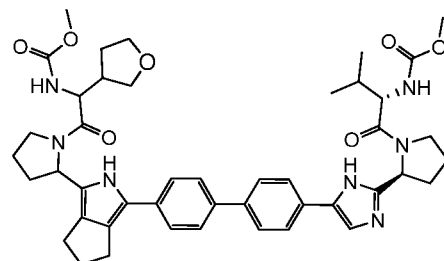
AG_078_A



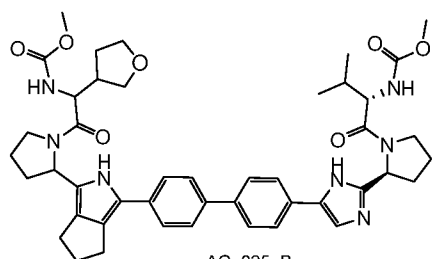
AG_078_B



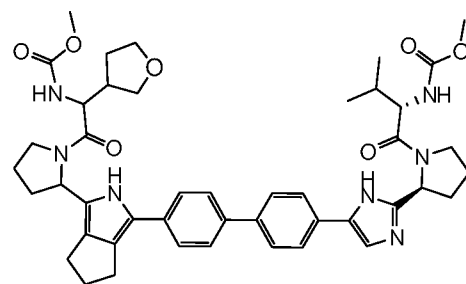
AG_014



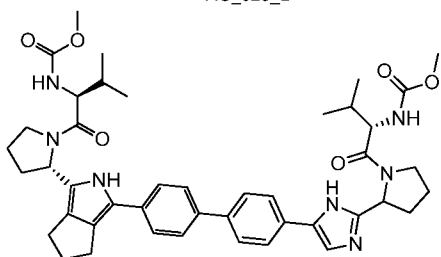
AG_025_A



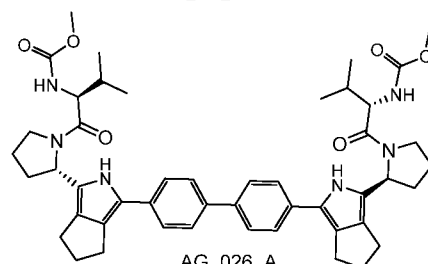
AG_025_B



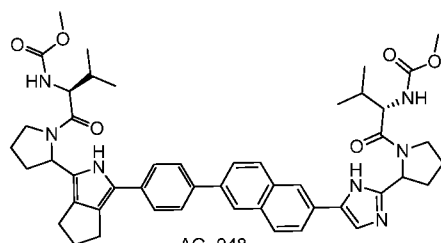
AG_025_C



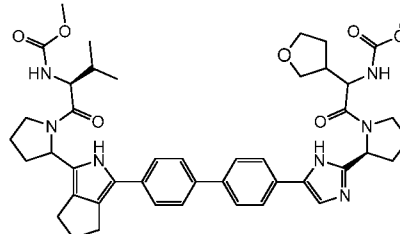
AG_014_A



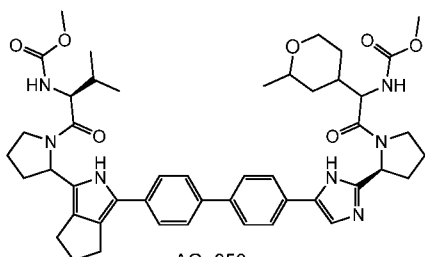
AG_026_A



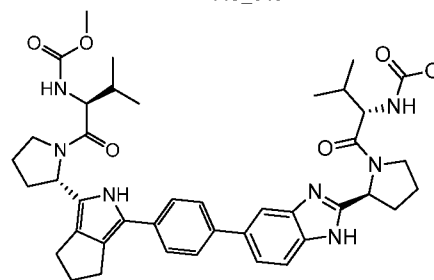
AG_048



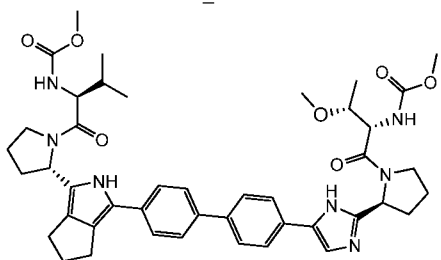
AG_049



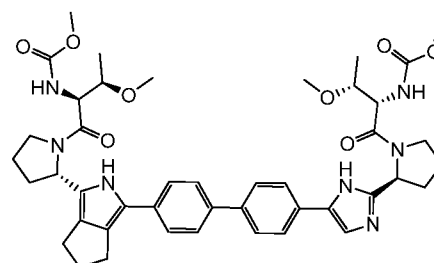
AG_050



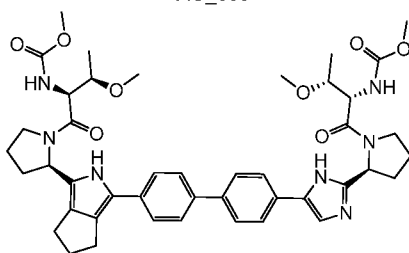
AG_063



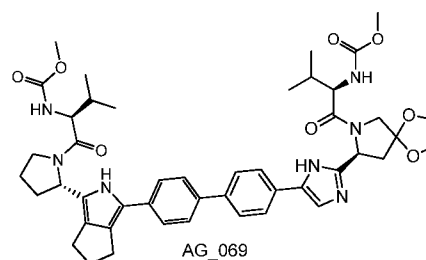
AG_066



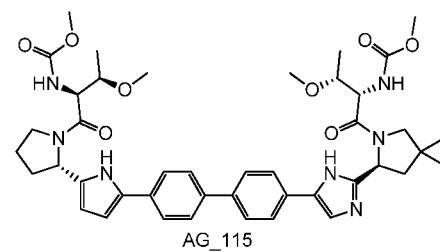
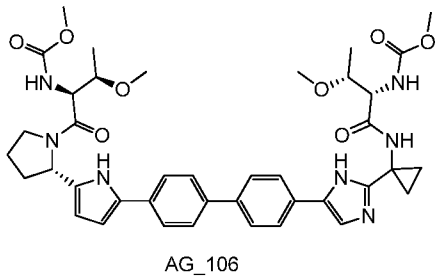
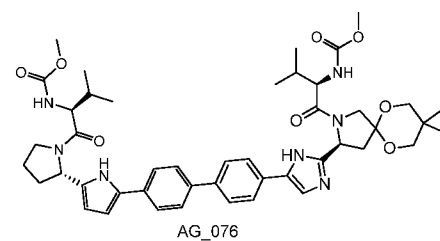
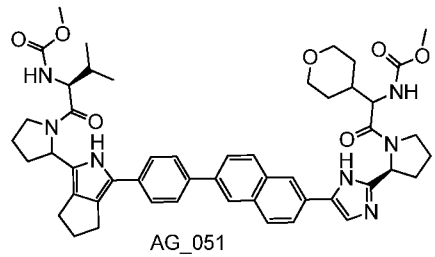
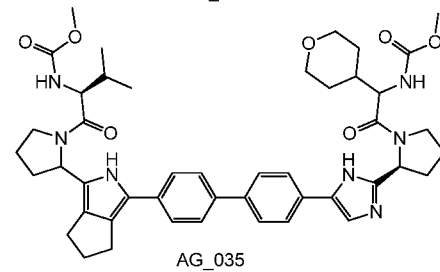
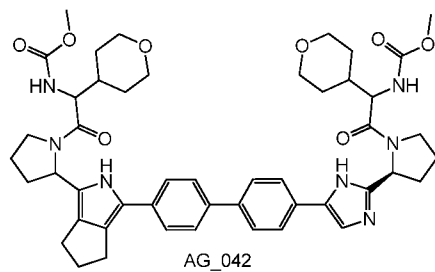
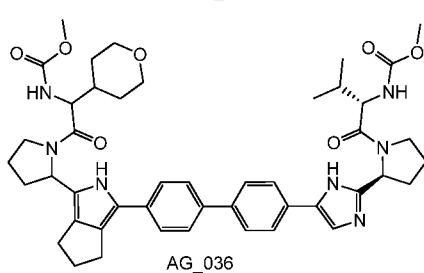
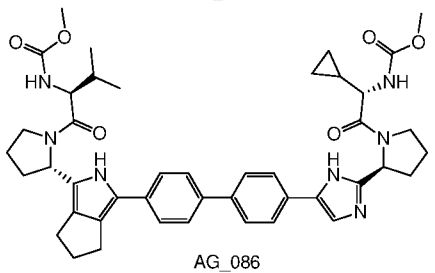
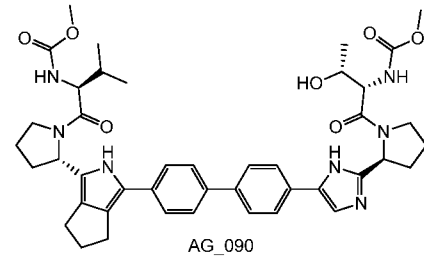
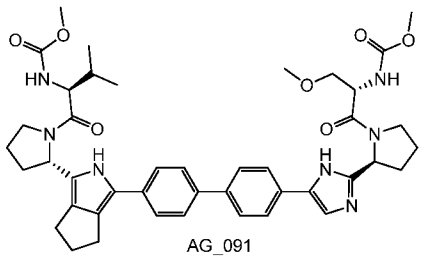
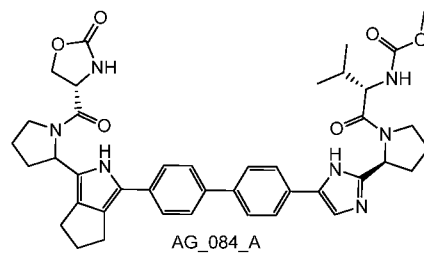
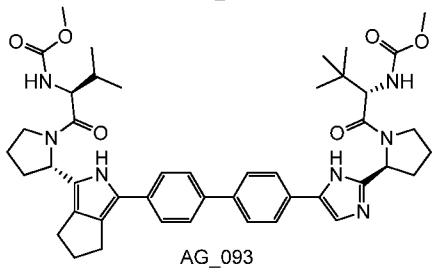
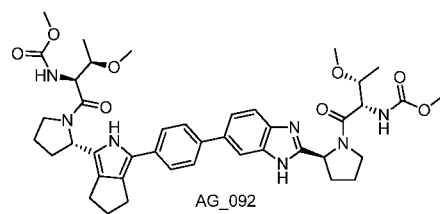
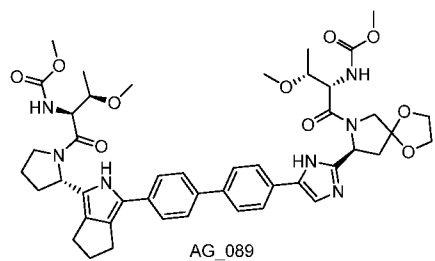
AG_068_A

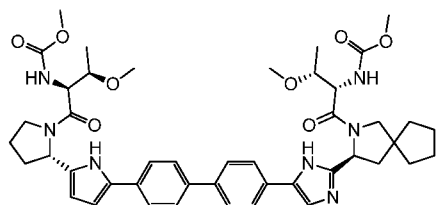


AG_068_B

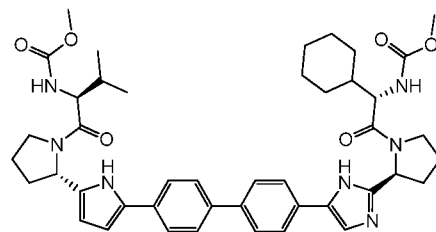


AG_069

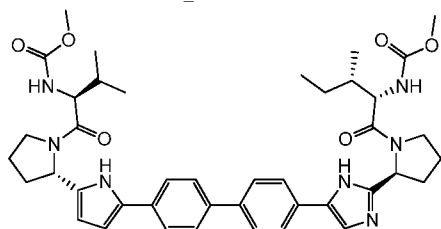




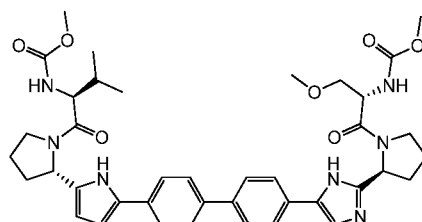
AG 110



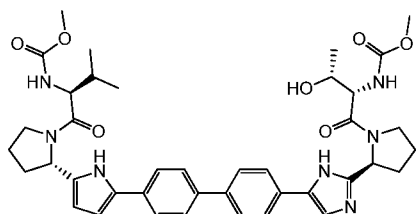
AG 101



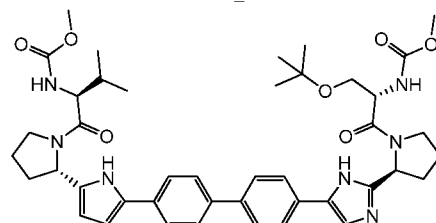
AG_107



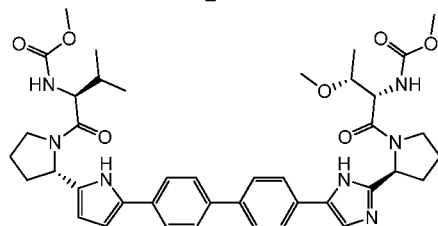
AG_100



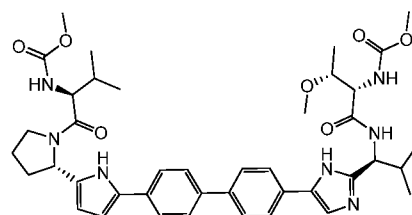
AG_099



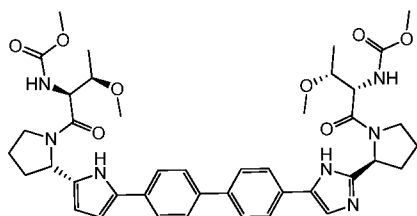
AG_098



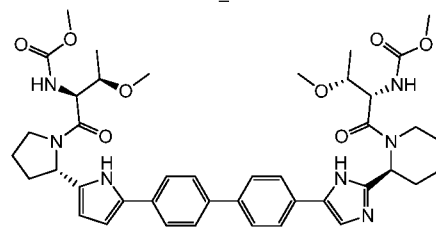
AG_061_A



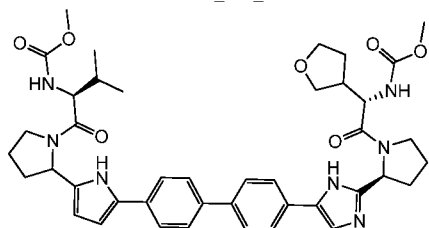
AG_102



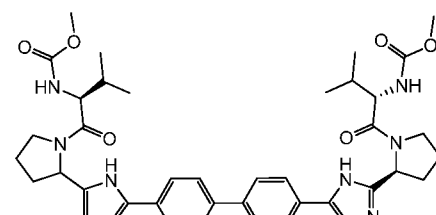
AG_072_A



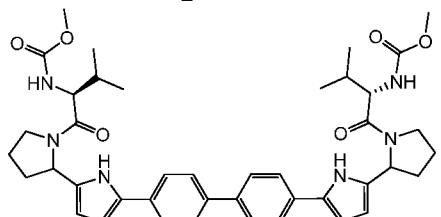
AG_120



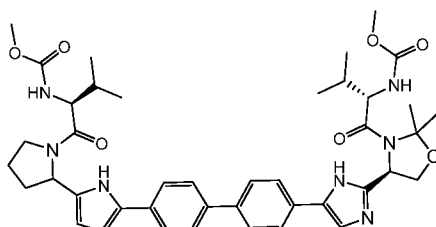
AG_054



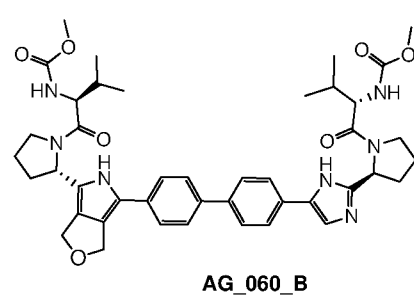
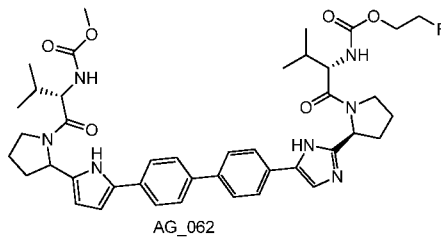
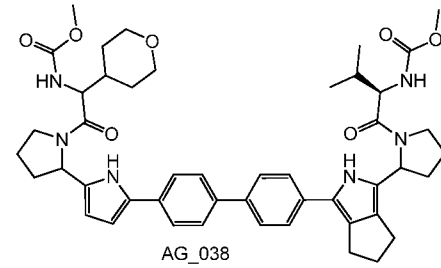
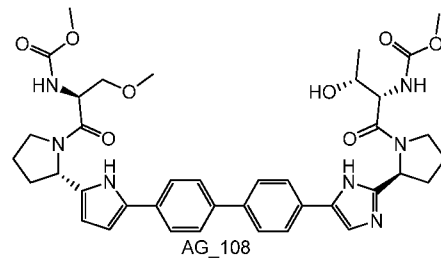
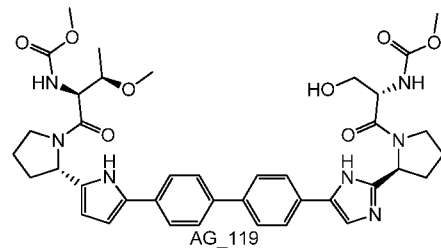
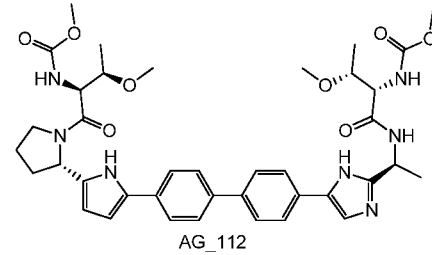
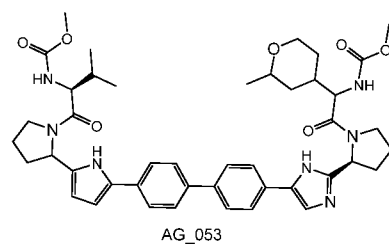
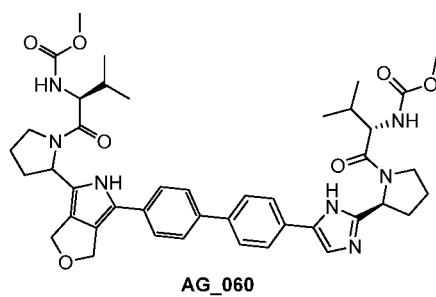
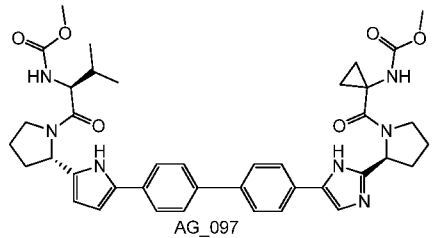
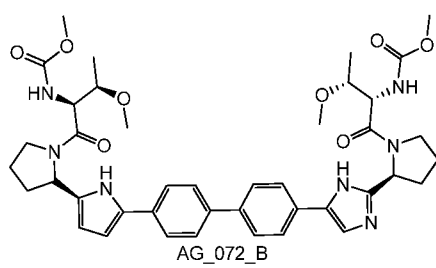
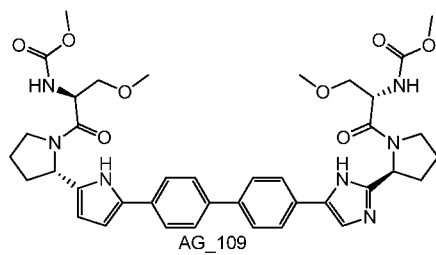
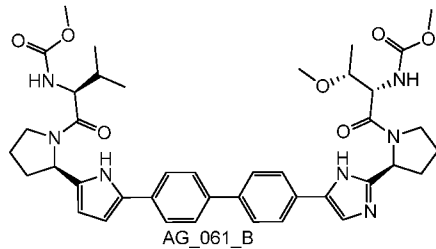
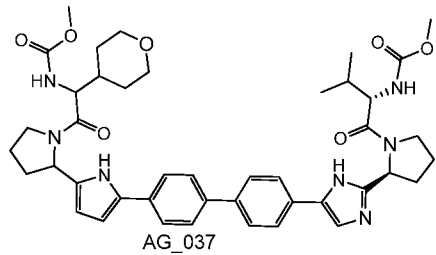
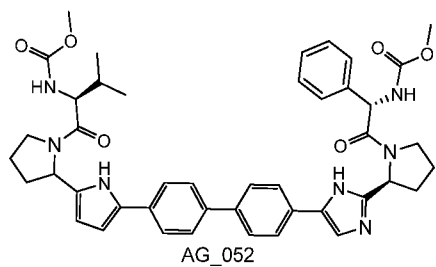
AG_001

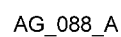
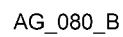
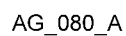
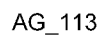
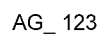
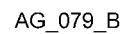
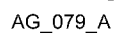


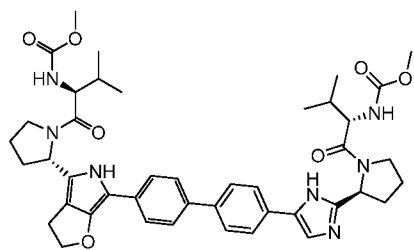
AG_011



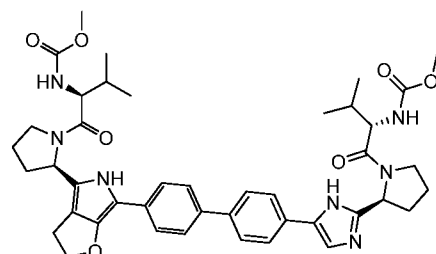
AG_022



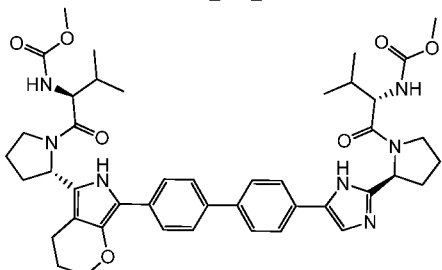




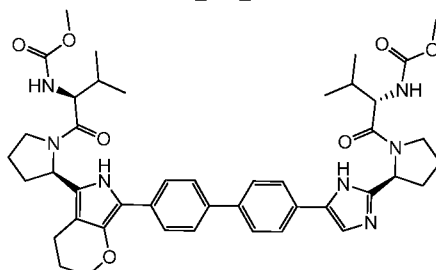
AG_122_A



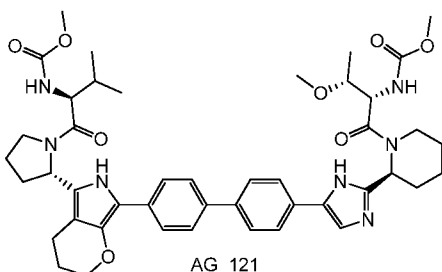
AG_122_B



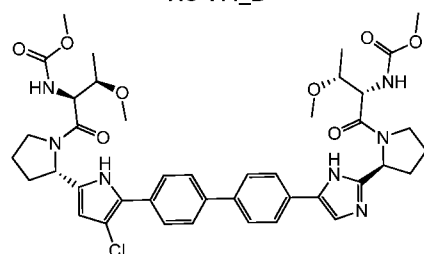
AG_114_A



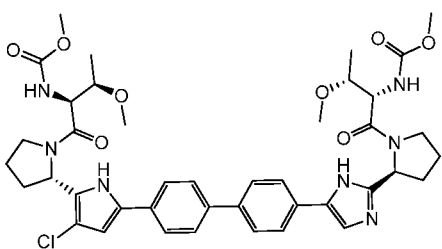
AG_114_B



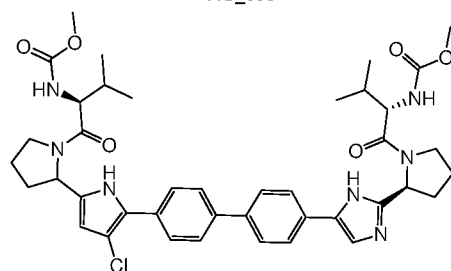
AG_121



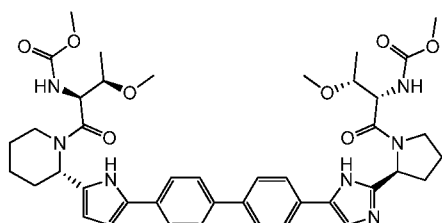
AG_095



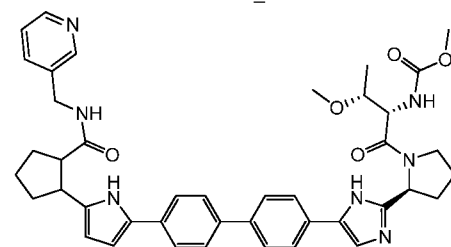
AG_094



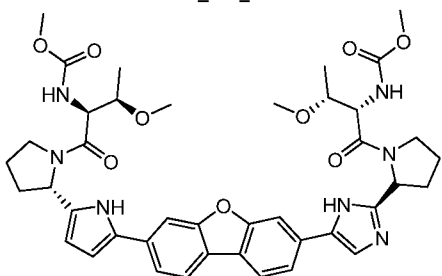
AG_087



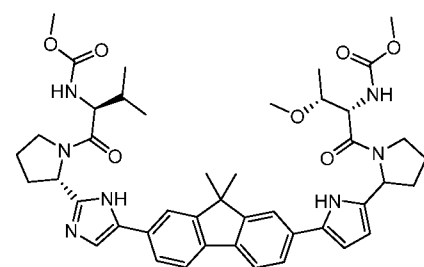
AG_118_B



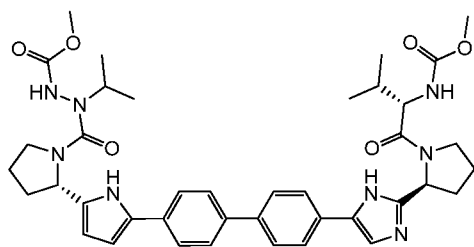
AG_096



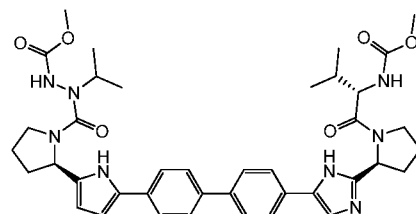
AG_103



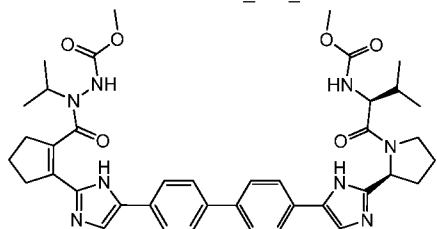
AG_085



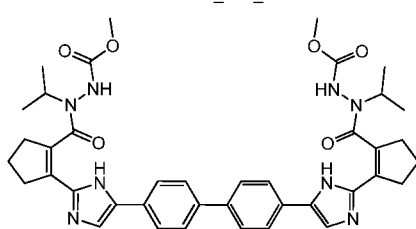
AG_081_A



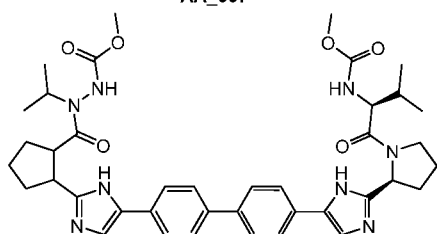
AG_081_B



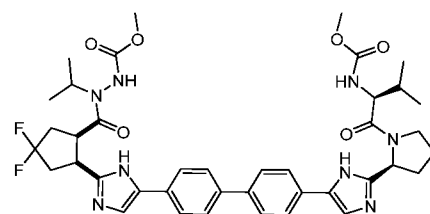
AA_007



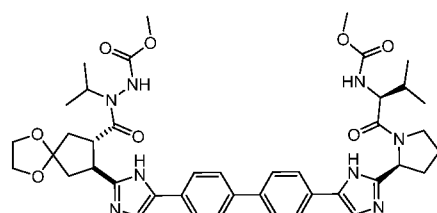
AA_033



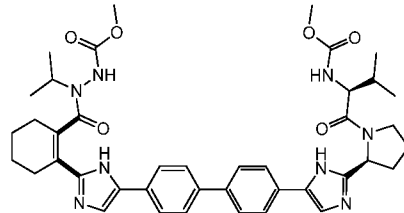
AA_008



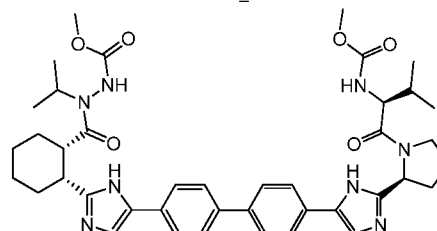
AA_138



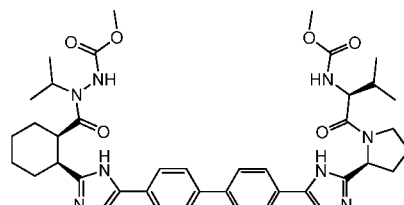
AA_160



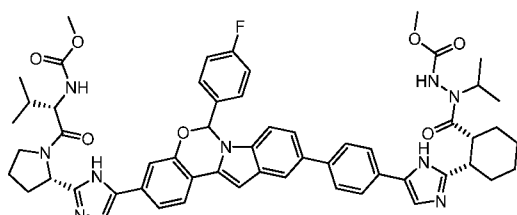
AA_014



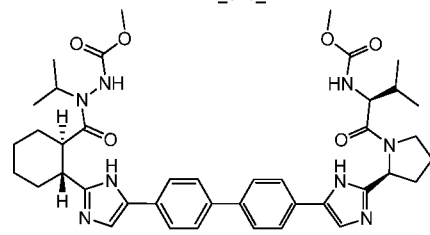
AA_013_A



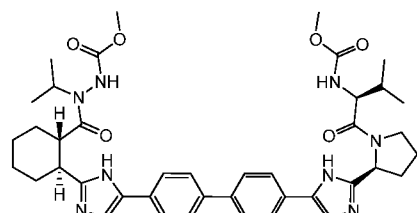
AA_013_B



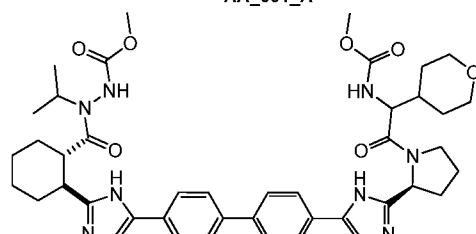
AA_089



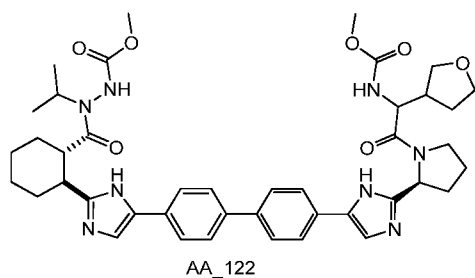
AA_091_A



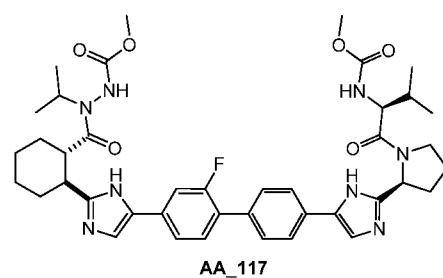
AA_091_B



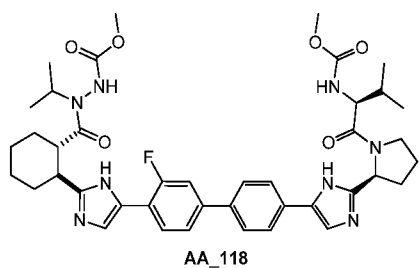
AA_109



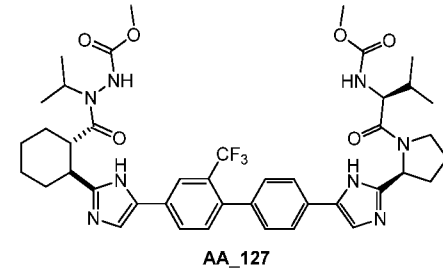
AA_122



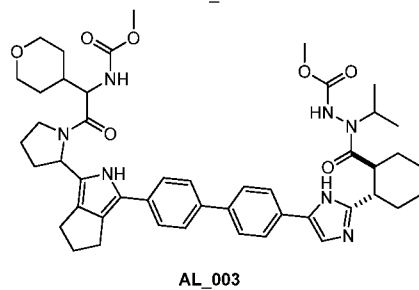
AA_117



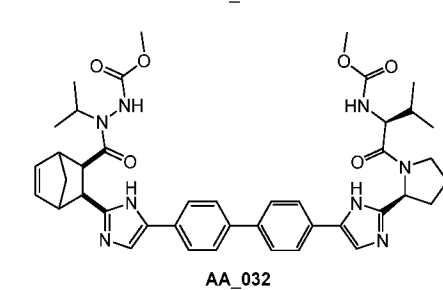
AA_118



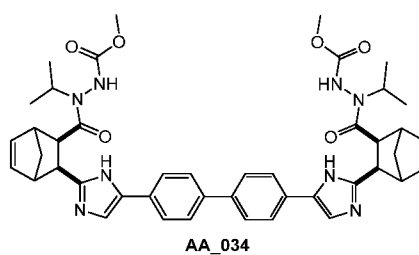
AA_127



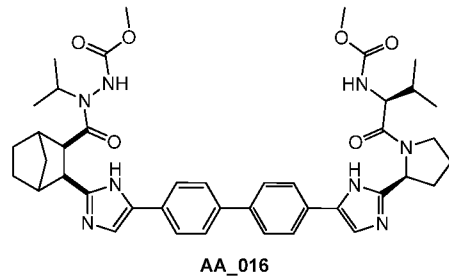
AL_003



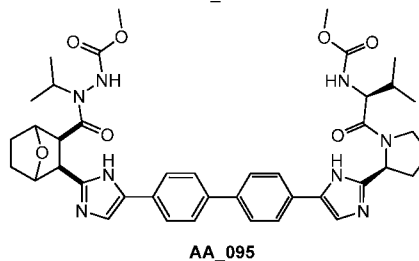
AA_032



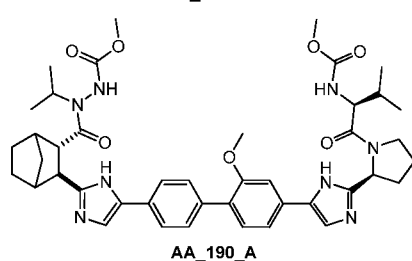
AA_034



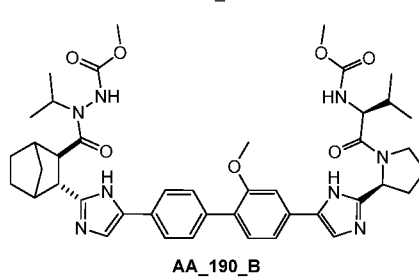
AA_016



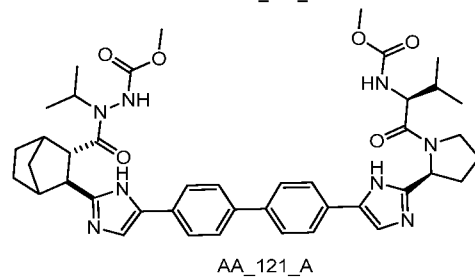
AA_095



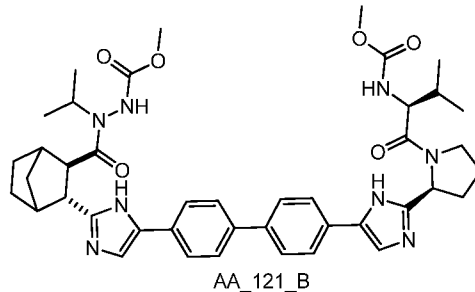
AA_190_A



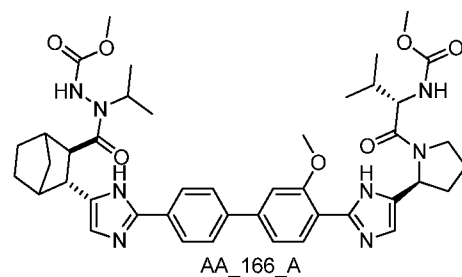
AA_190_B



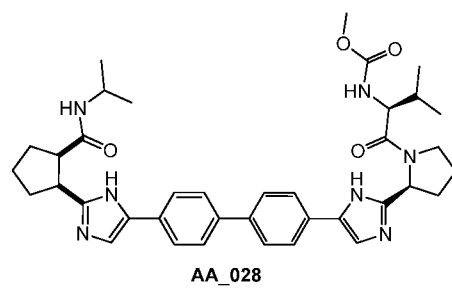
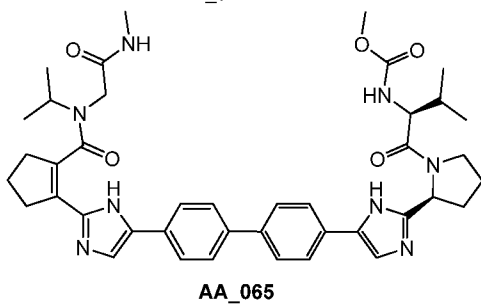
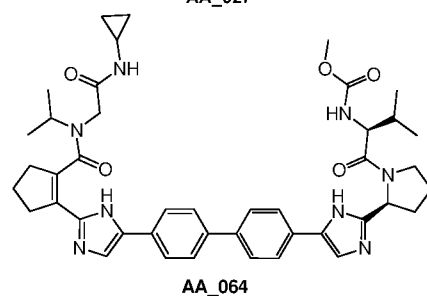
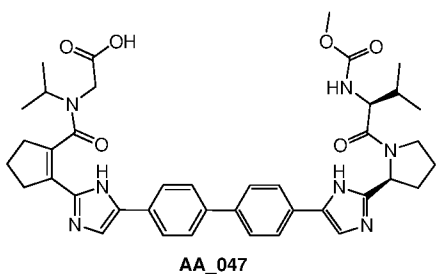
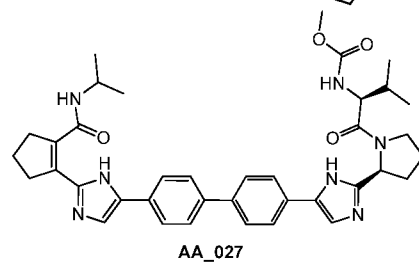
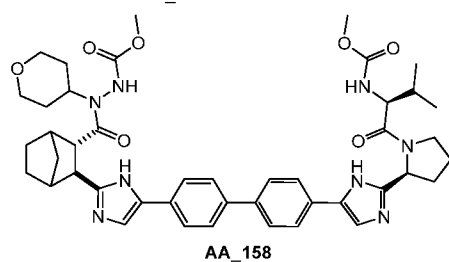
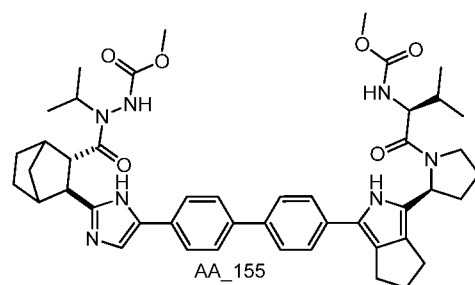
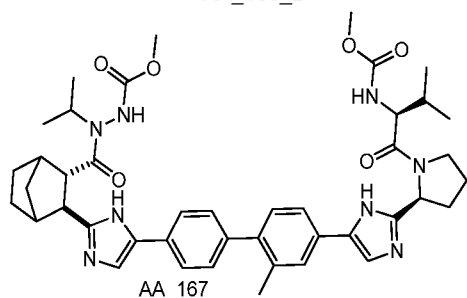
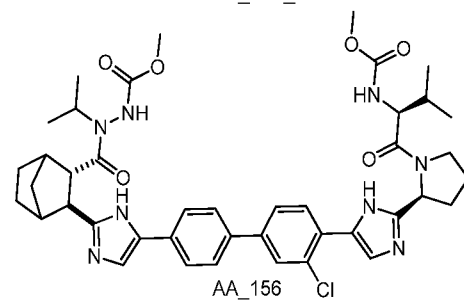
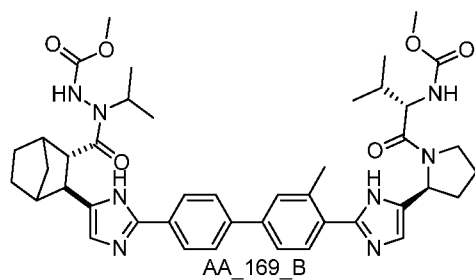
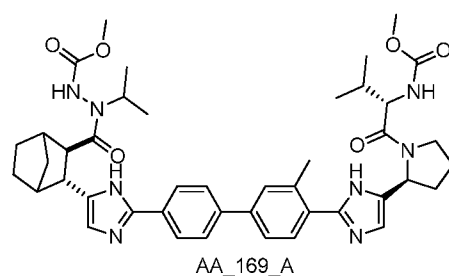
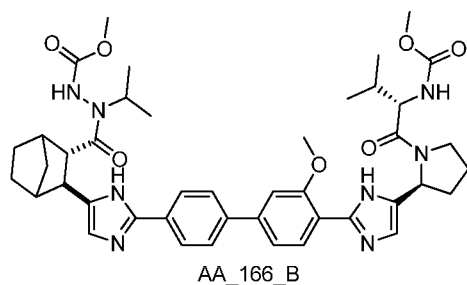
AA_121_A

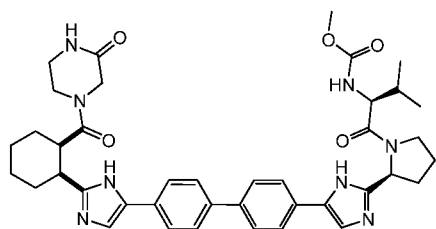


AA_121_B

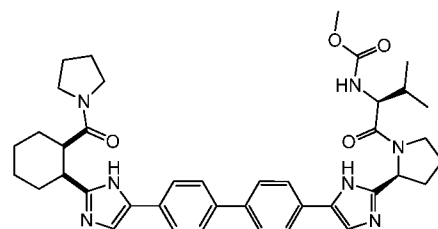


AA_166_A

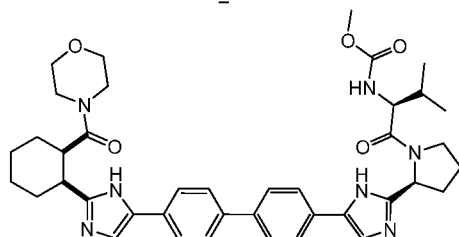




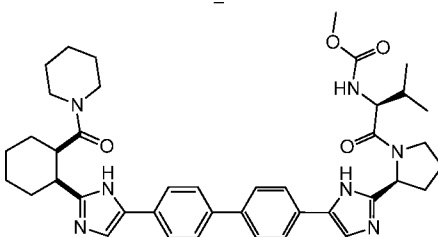
AA_054



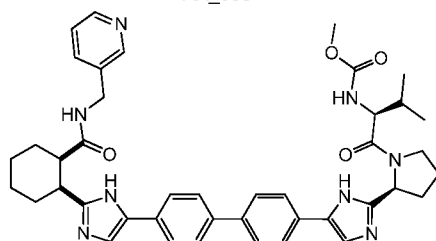
AA_055



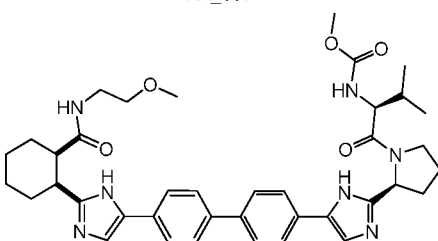
AA_056



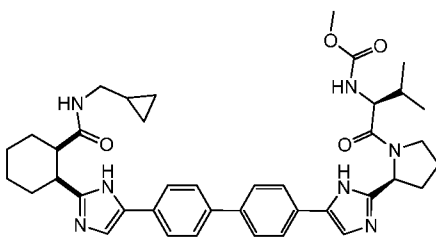
AA_057



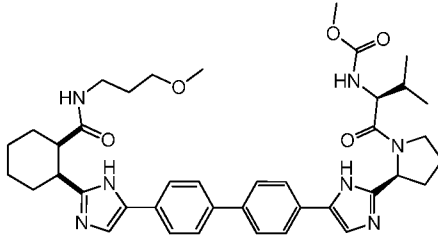
AA_113



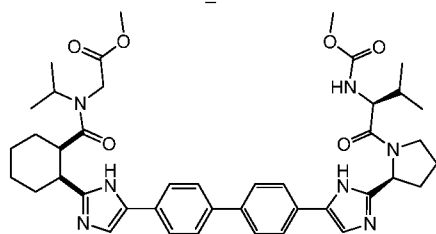
AA_114



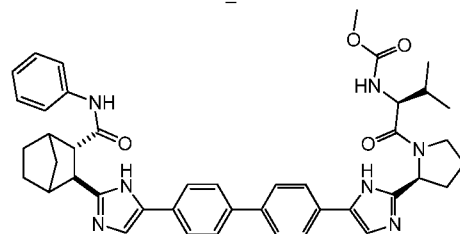
AA_115



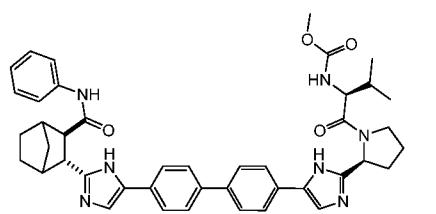
AA_116



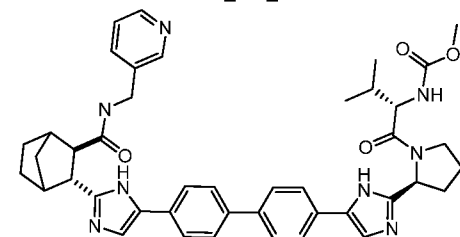
AA_063



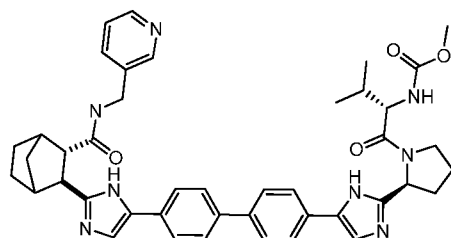
AA_237_A



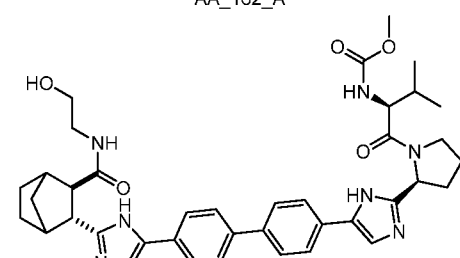
AA_237_B



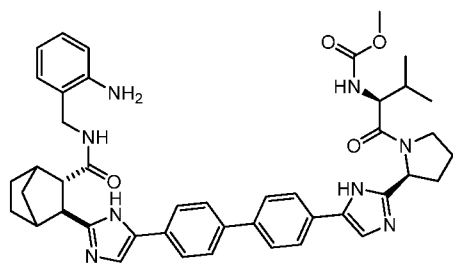
AA_162_A



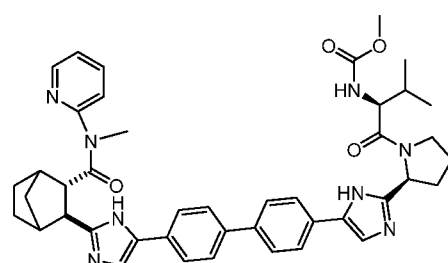
AA_162_B



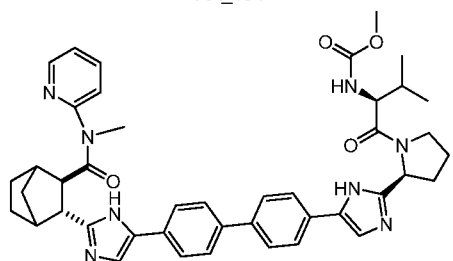
AA_193



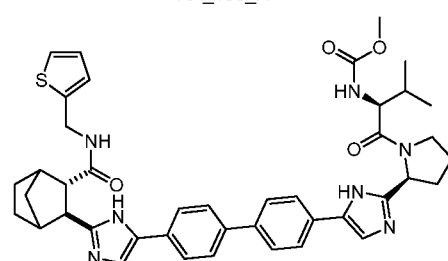
AA_194



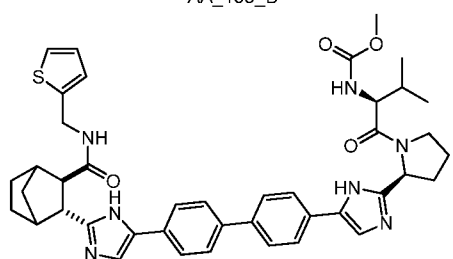
AA_195_A



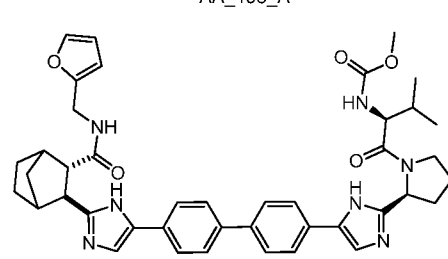
AA_195_B



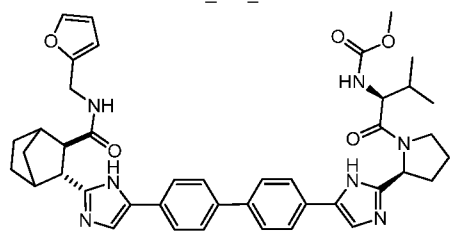
AA_196_A



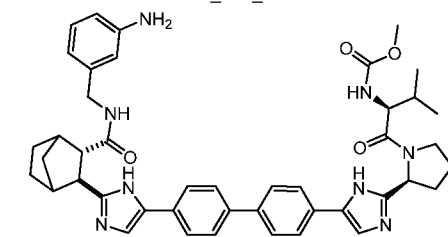
AA_196_B



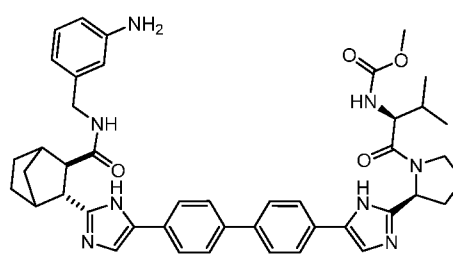
AA_198_A



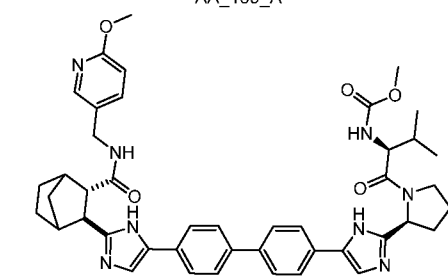
AA_198_B



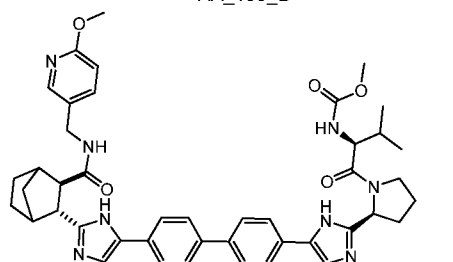
AA_199_A



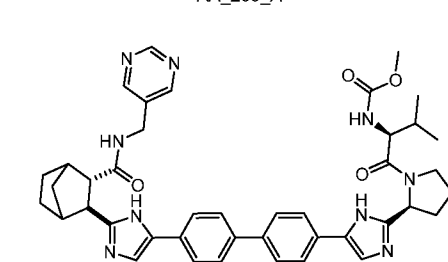
AA_199_B



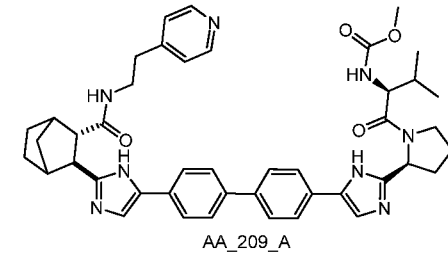
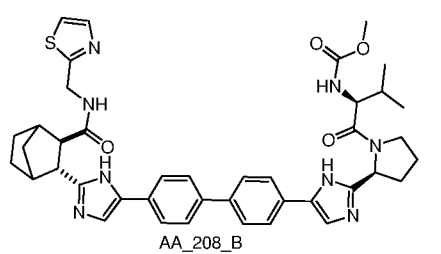
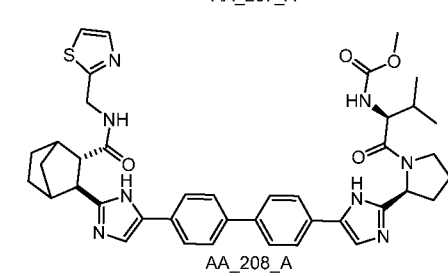
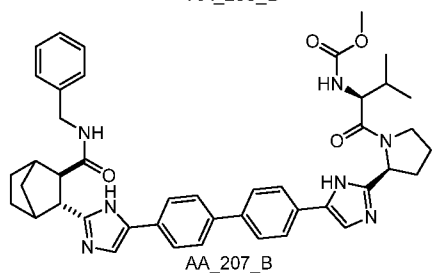
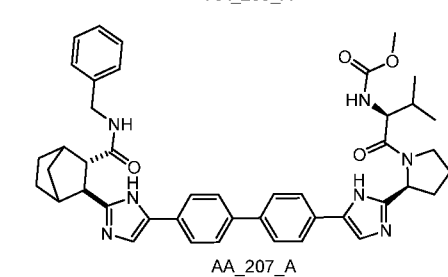
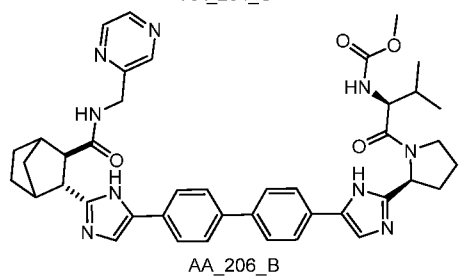
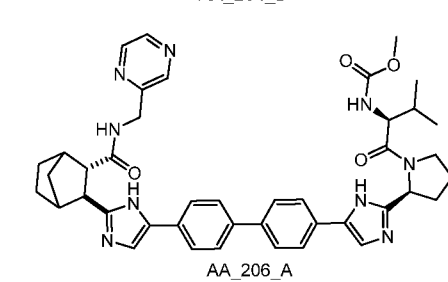
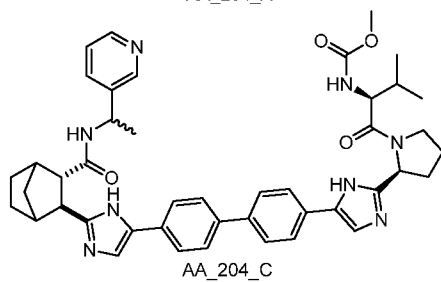
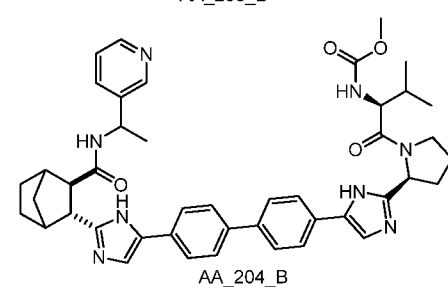
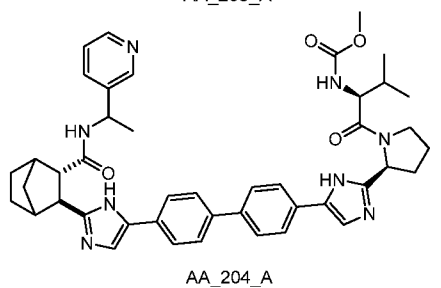
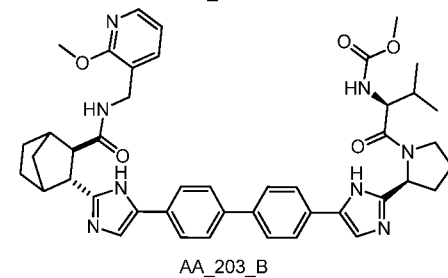
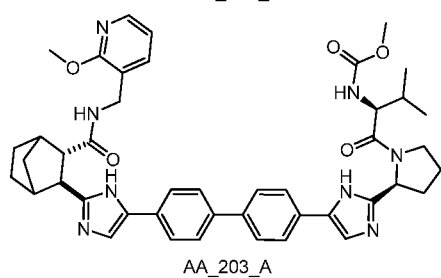
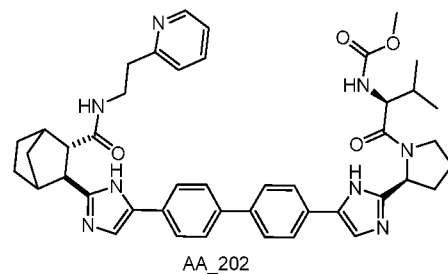
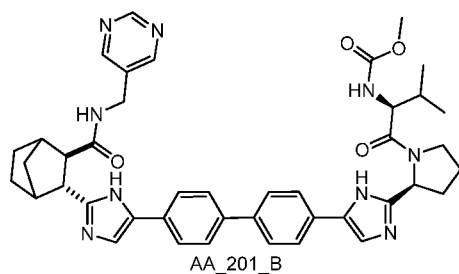
AA_200_A

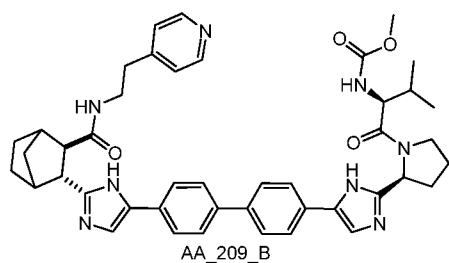


AA_200_B

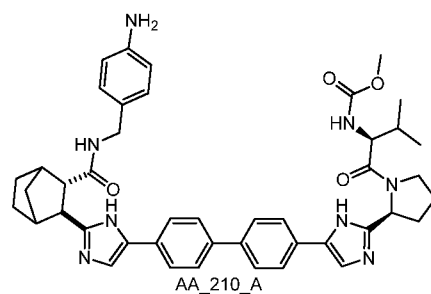


AA_201_A

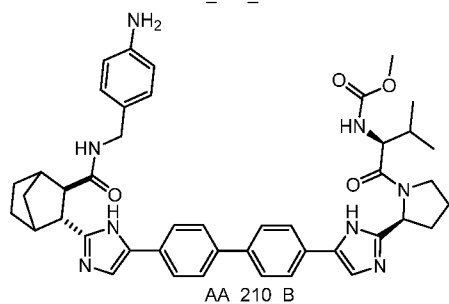




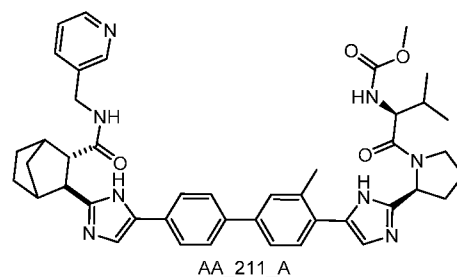
AA 209 B



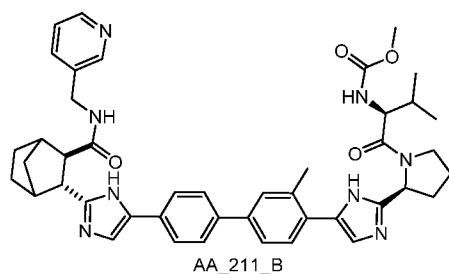
AA 210 A



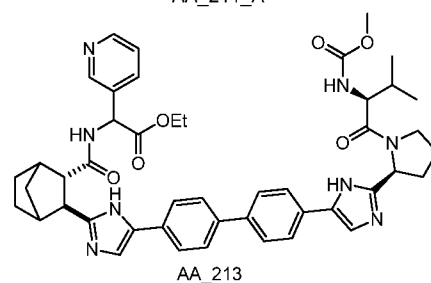
AA 210 B



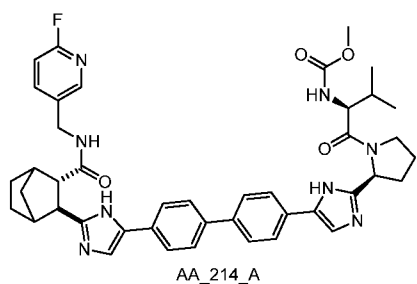
AA 211 A



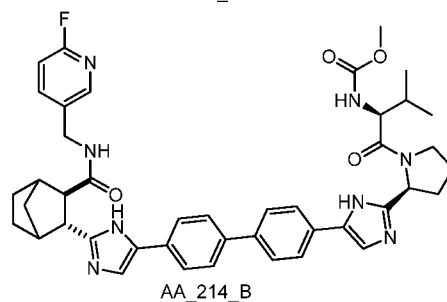
AA_211_B



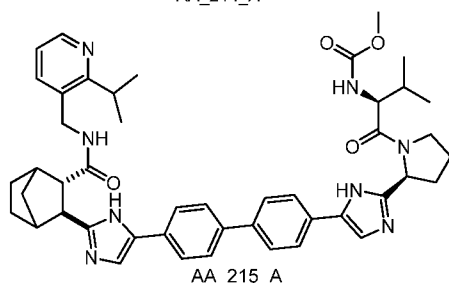
AA_213



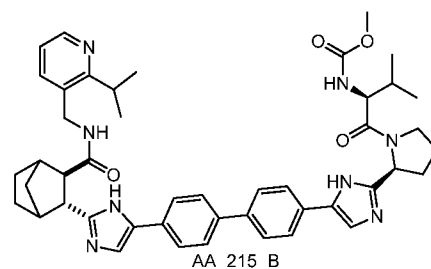
AA_214_A



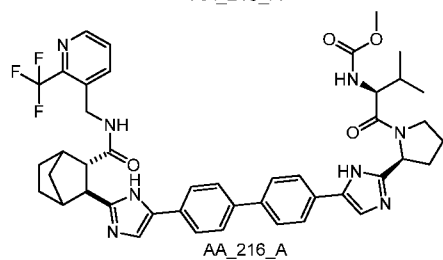
AA_214_B



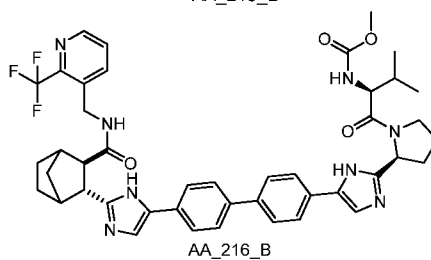
AA 215 A



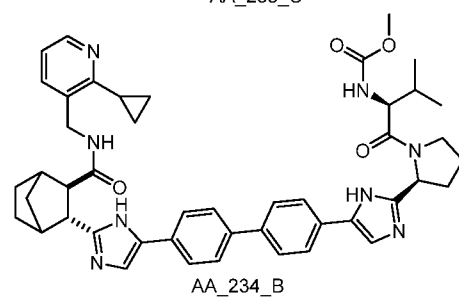
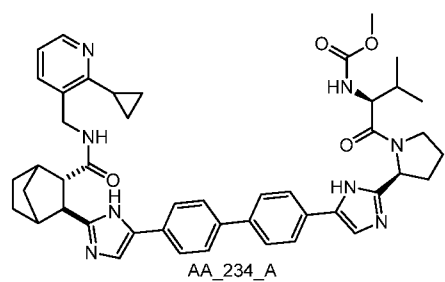
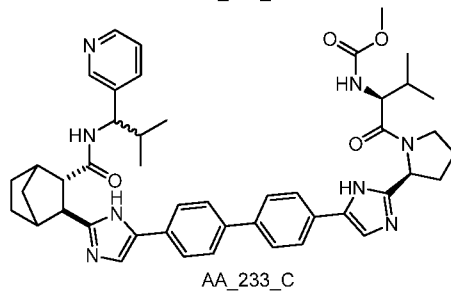
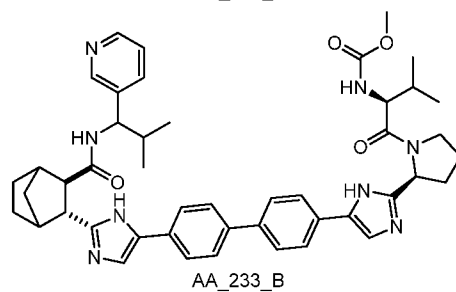
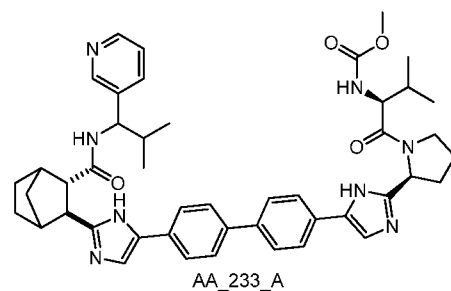
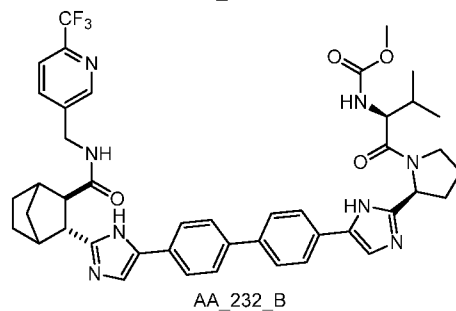
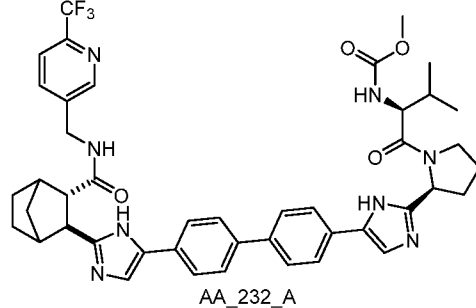
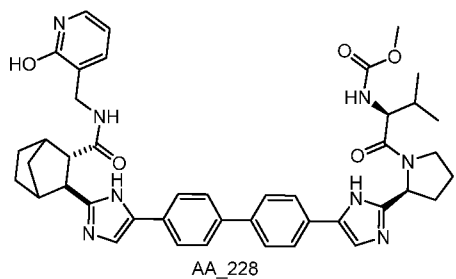
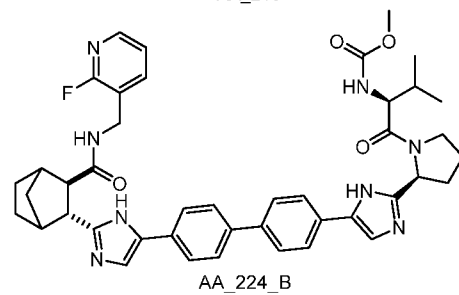
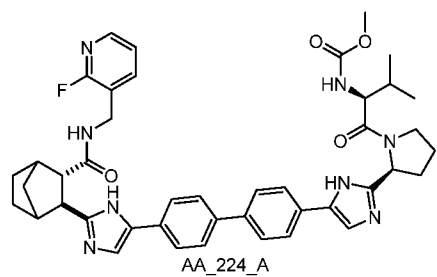
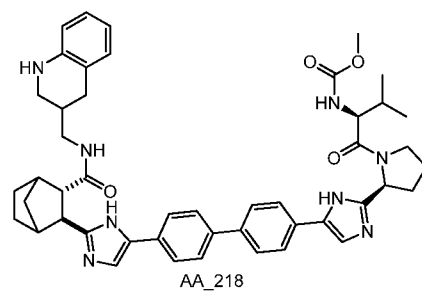
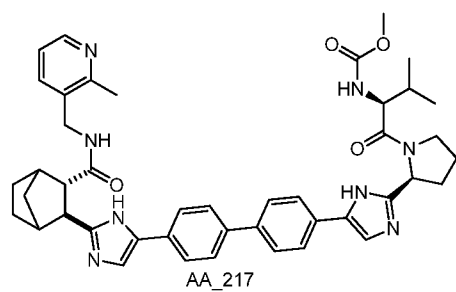
AA 215 B

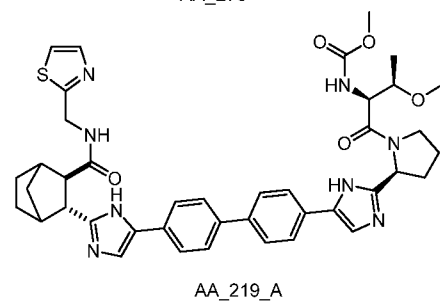
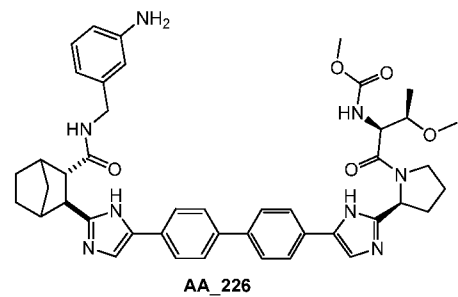
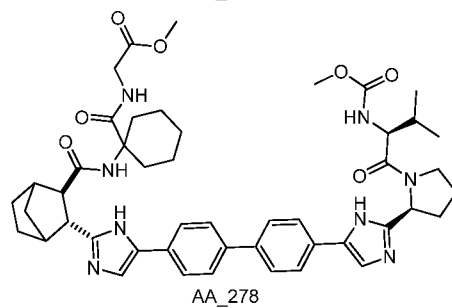
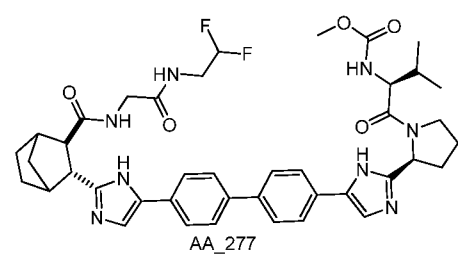
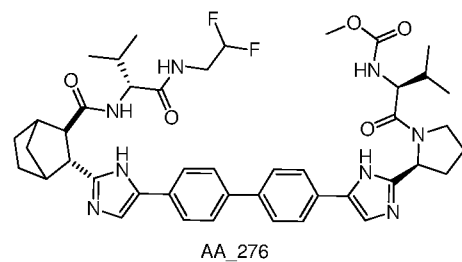
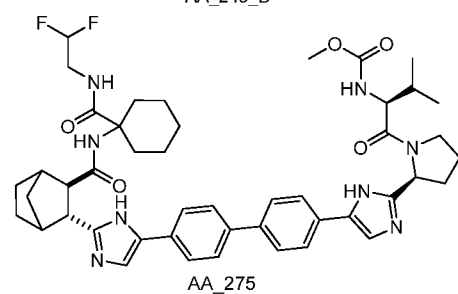
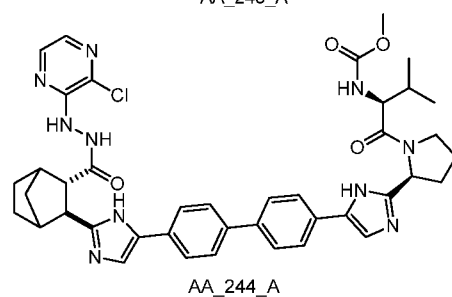
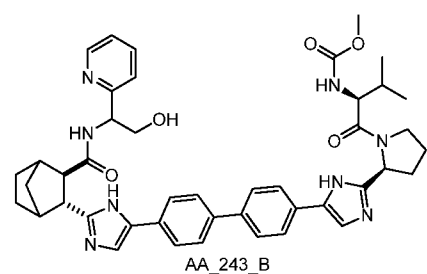
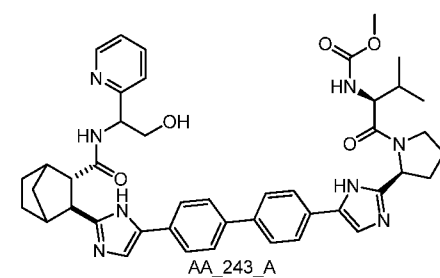
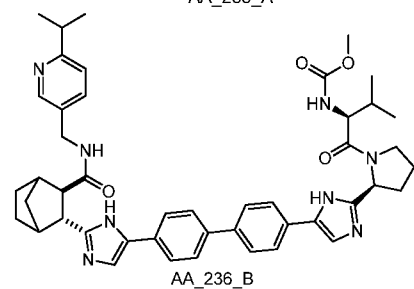
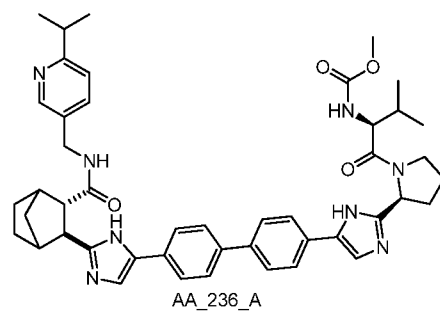
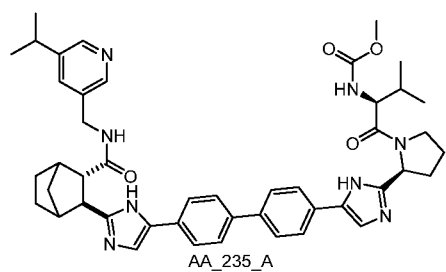


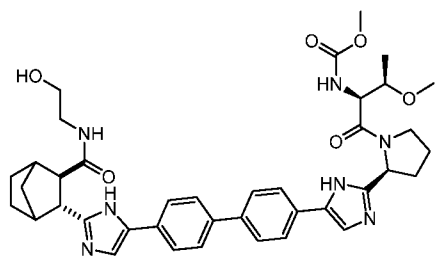
AA_216_A



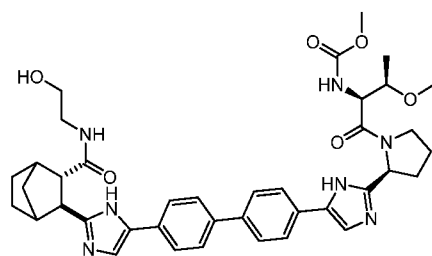
AA_216_B



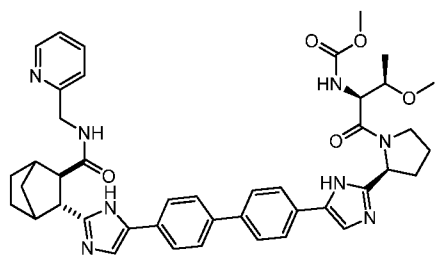




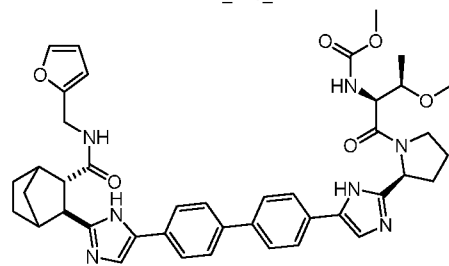
AA_220_A



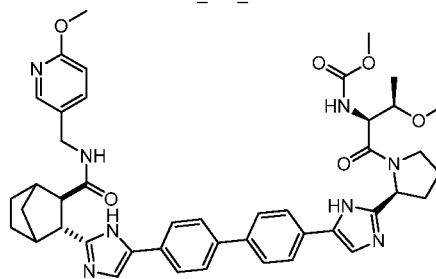
AA_220_B



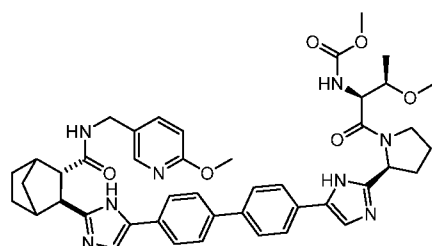
AA_221_A



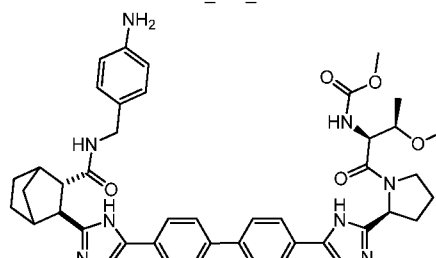
AA_222_A



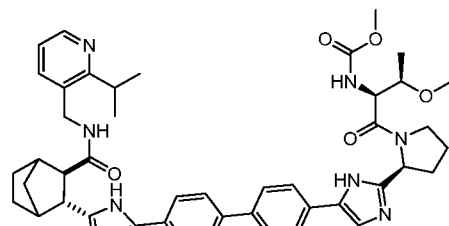
AA_223_A



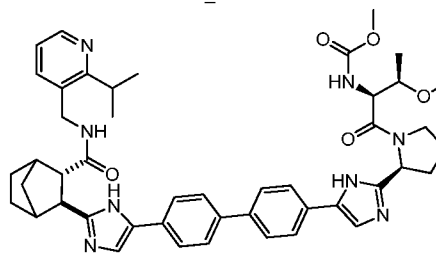
AA_223_B



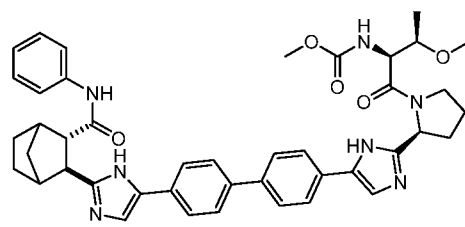
AA_227



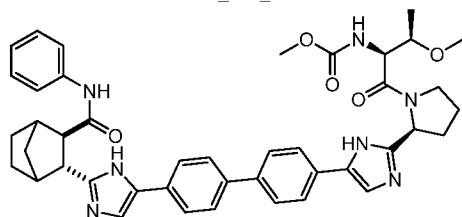
AA_245_A



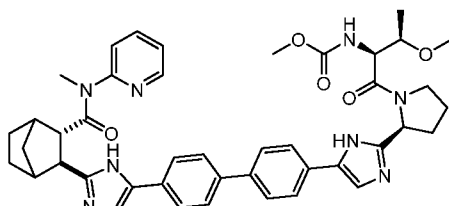
AA_245_B



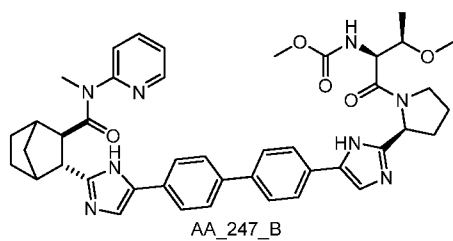
AA_246_A



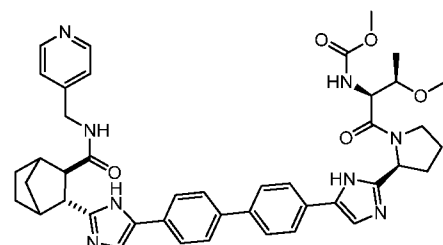
AA_246_B



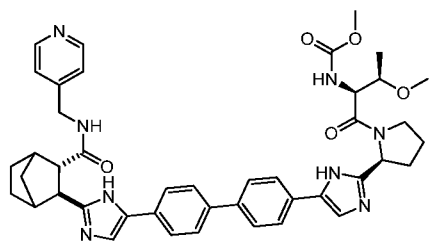
AA_247_A



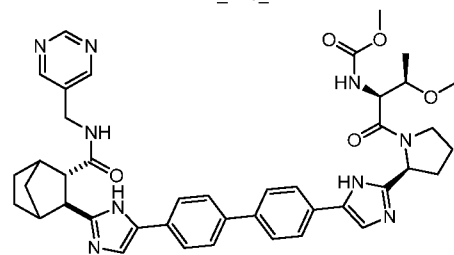
AA_247_B



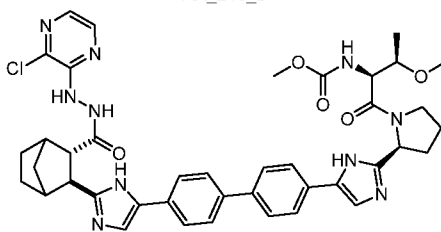
AA_248_A



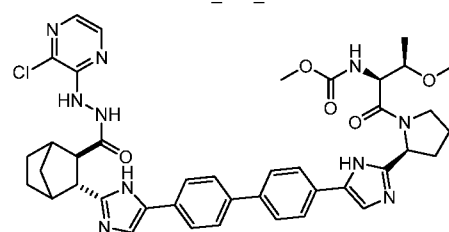
AA 248 B



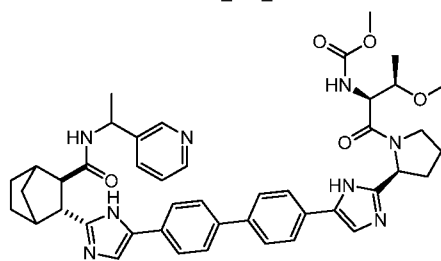
AA_249_A



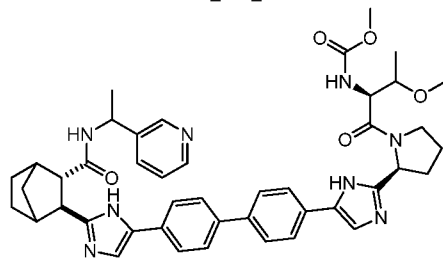
AA_250_A



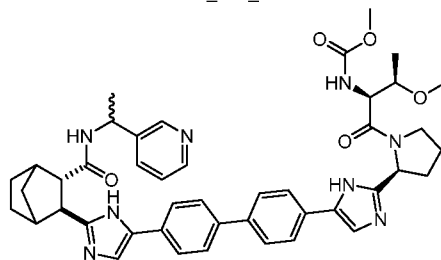
AA_250_B



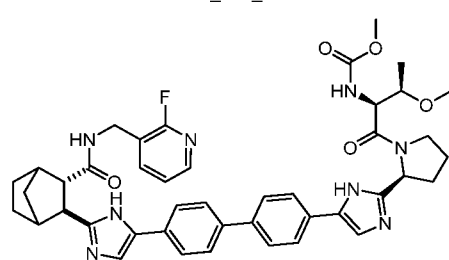
AA_251_A



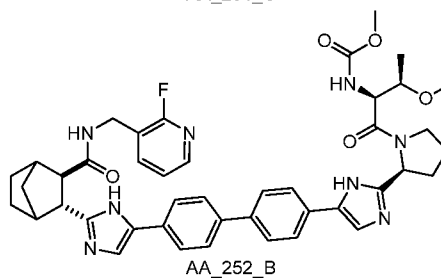
AA_251_B



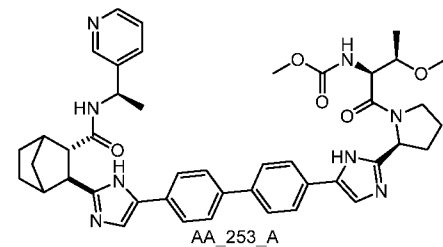
AA_251_C



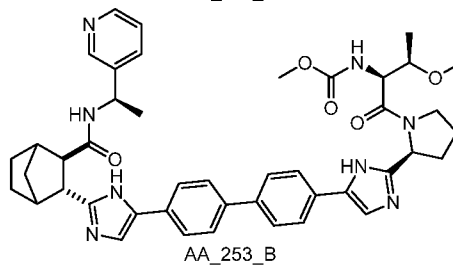
AA 252 A



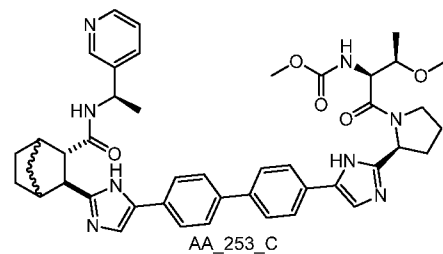
AA_252_B



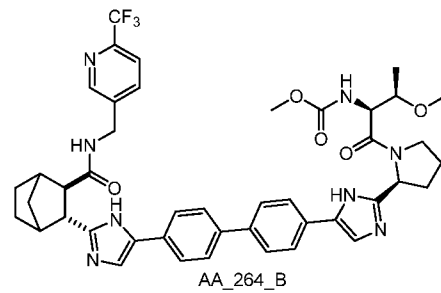
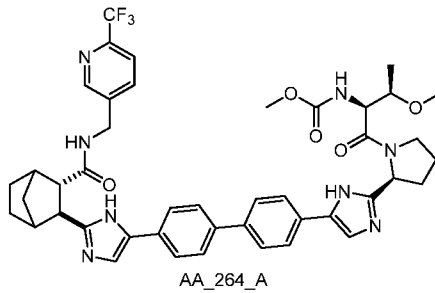
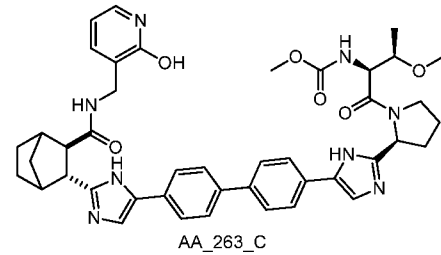
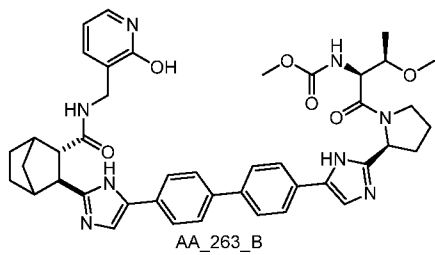
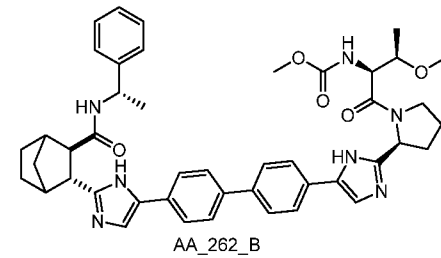
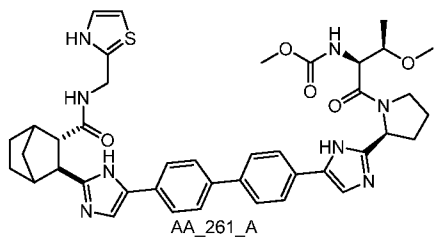
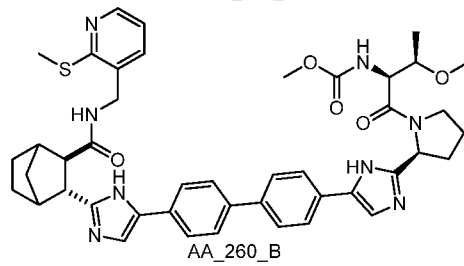
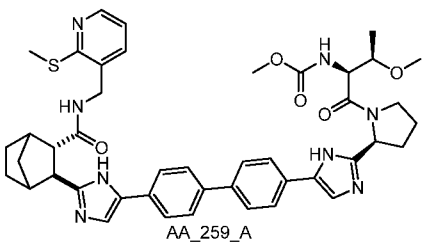
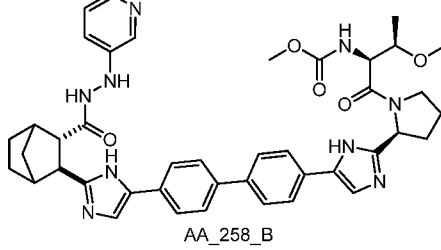
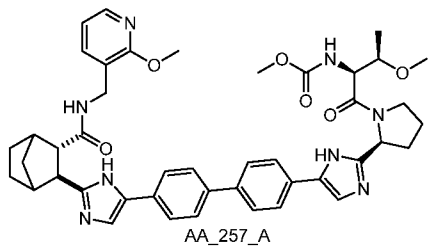
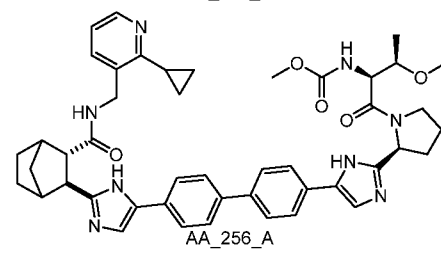
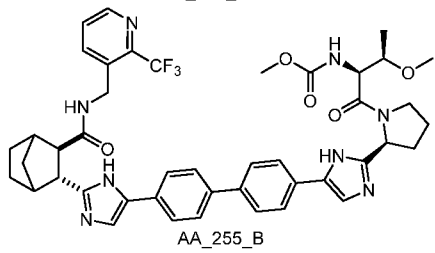
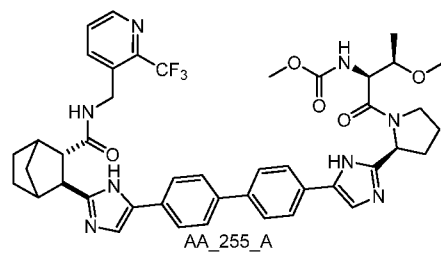
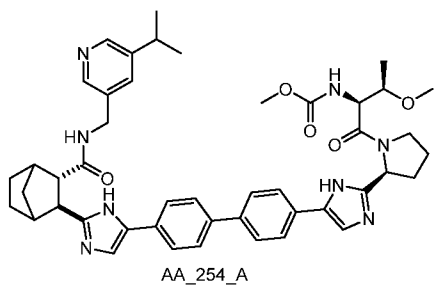
AA 253 A

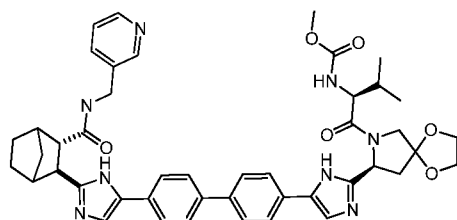


AA_253_B

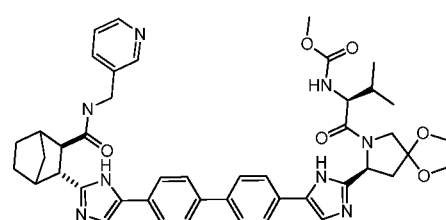


AA_253_C

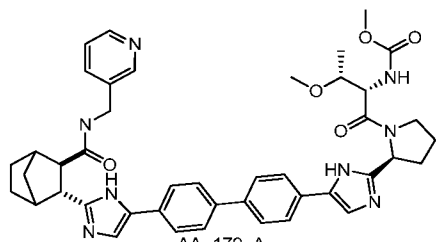




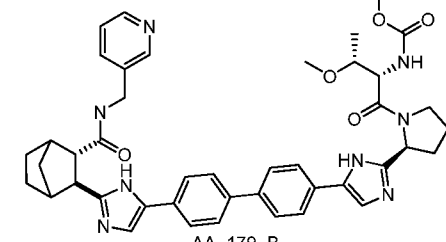
AA_192_A



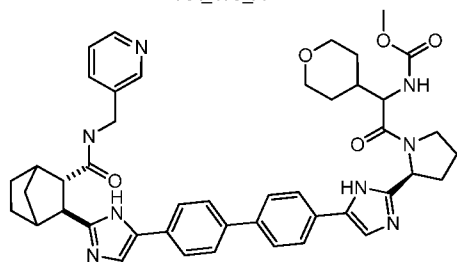
AA_192_B



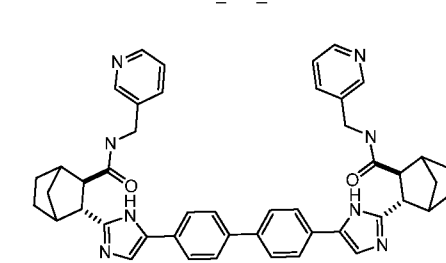
AA_179_A



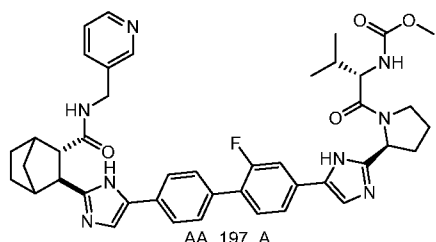
AA_179_B



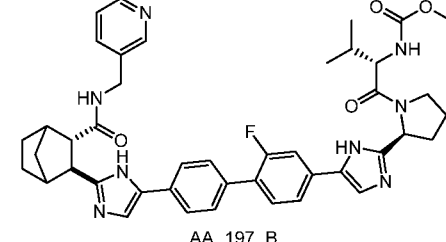
AA_191



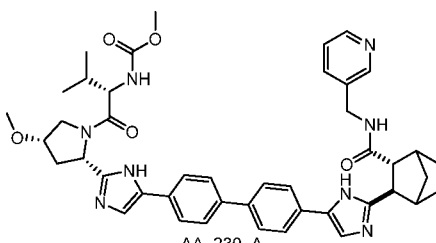
AA_180



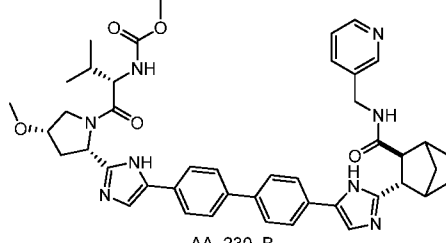
AA_197_A



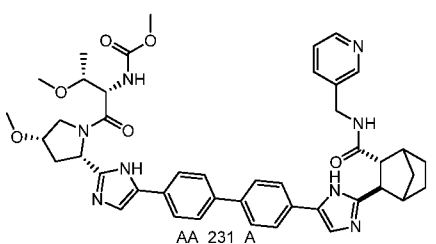
AA_197_B



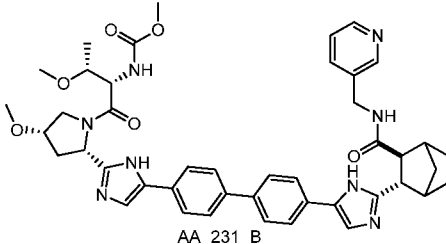
AA_230_A



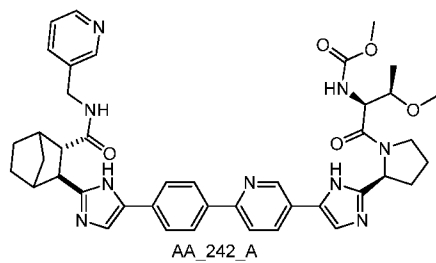
AA_230_B



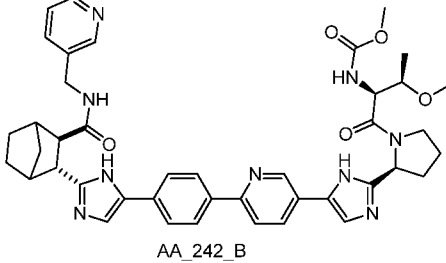
AA_231_A



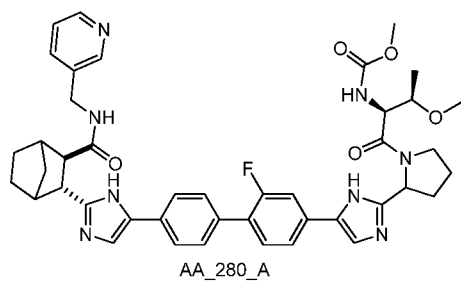
AA_231_B



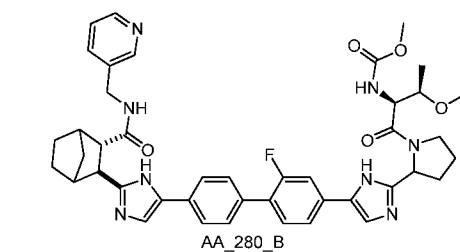
AA_242_A



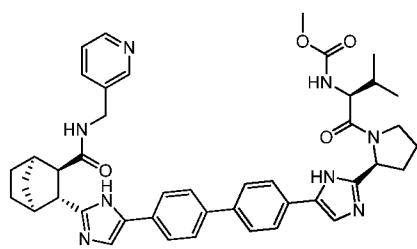
AA_242_B



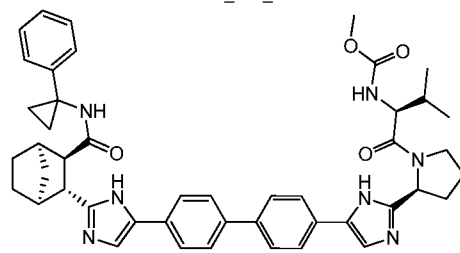
AA_280_A



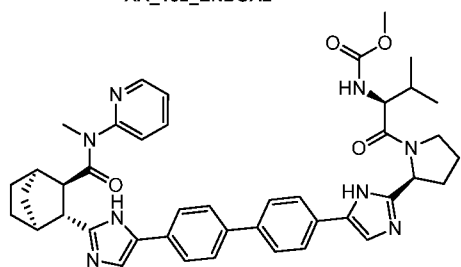
AA 280 B



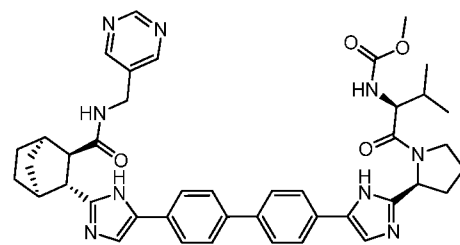
AA_162_ENDOA2



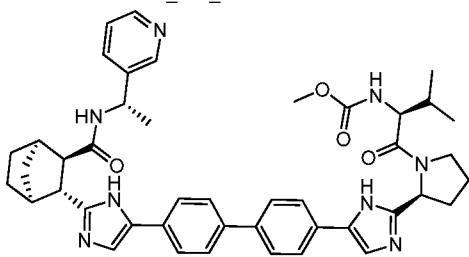
AA_273_ENDOA2



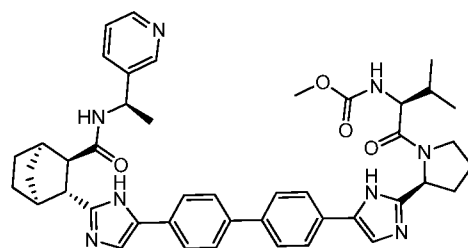
AA_195_ENDOA2



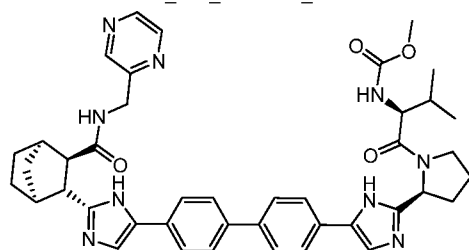
AA_201_ENDOA2



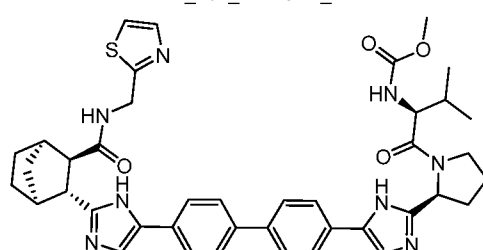
AA 204 ENDOA2 A



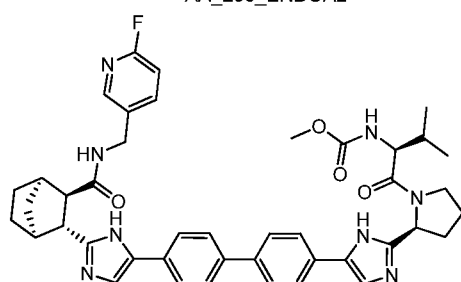
AA 204 ENDOA2 B



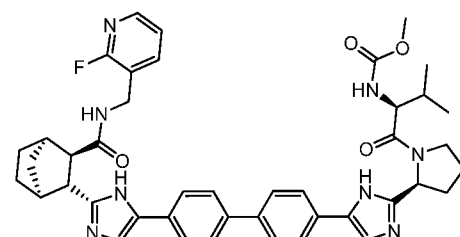
AA_206_ENDOA2



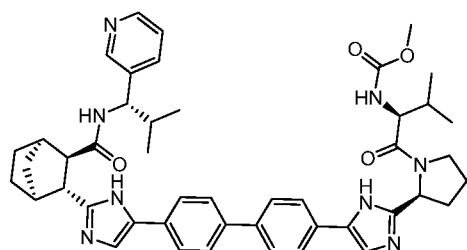
AA_208_ENDOA2



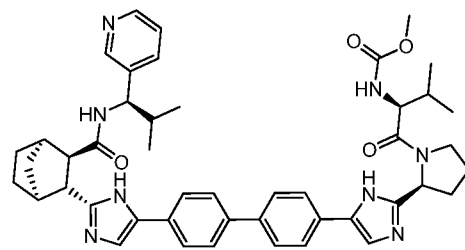
AA_214_ENDOA2



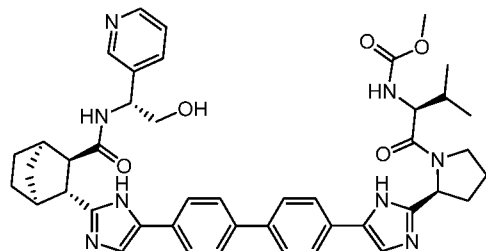
AA_224_ENDOA2



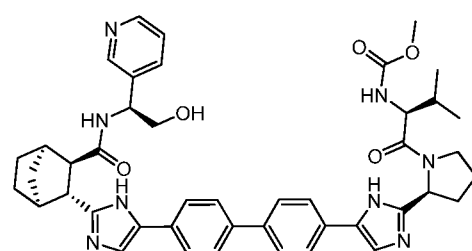
AA_233_ENDOA2_A



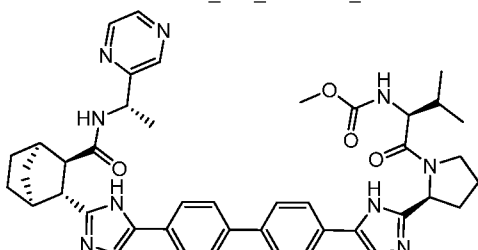
AA_233_ENDOA2_B



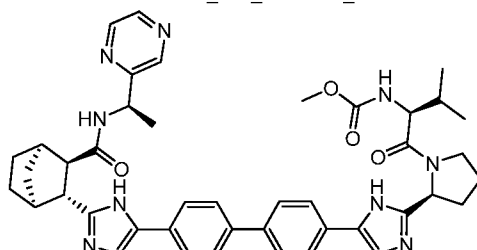
AA_243_ENDOA2_A



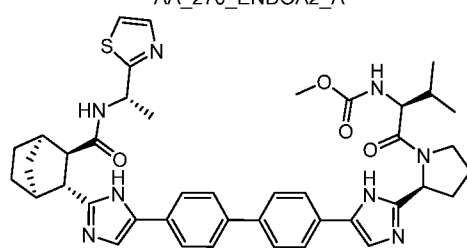
AA_243_ENDOA2_B



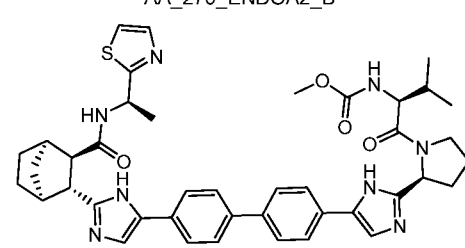
AA_270_ENDOA2_A



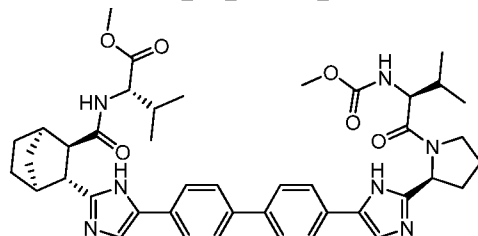
AA_270_ENDOA2_B



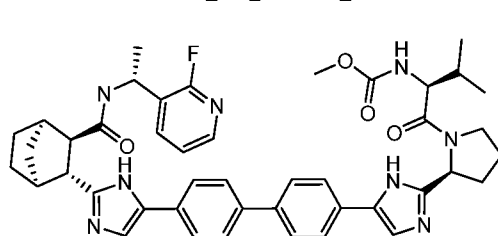
AA_279_ENDOA2_A



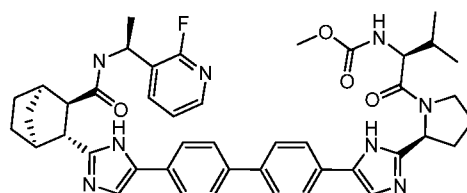
AA_279_ENDOA2_B



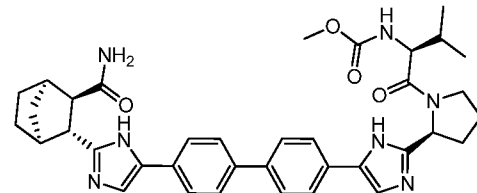
AA_282_ENDOA2



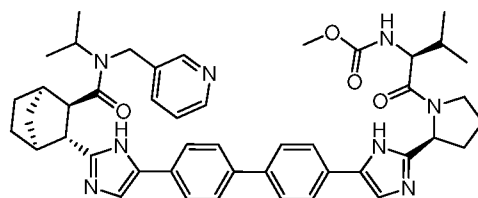
AA_283_ENDOA2_A



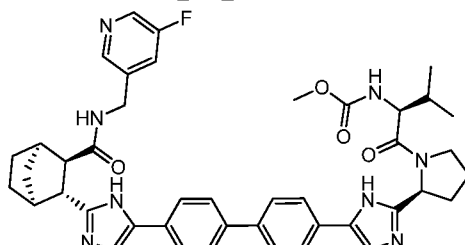
AA_283_ENDOA2_B



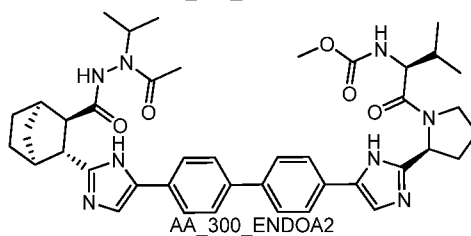
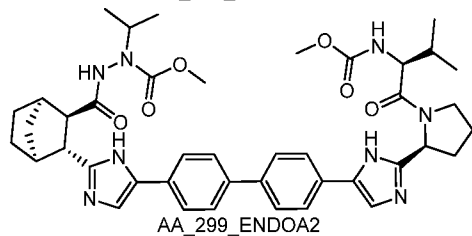
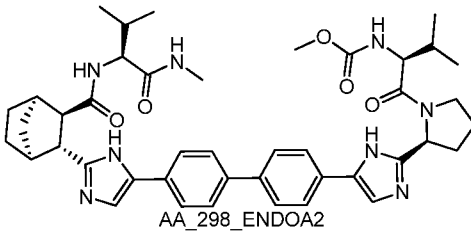
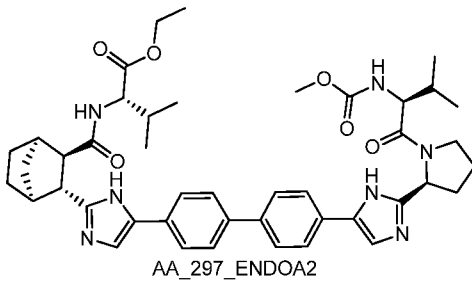
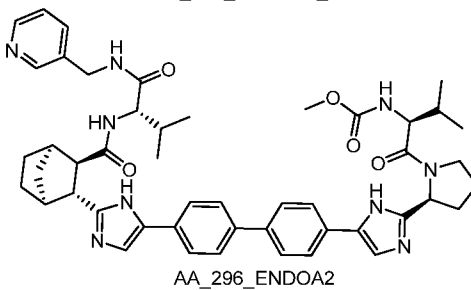
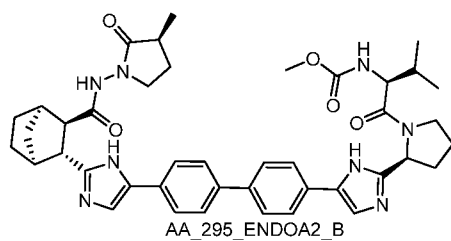
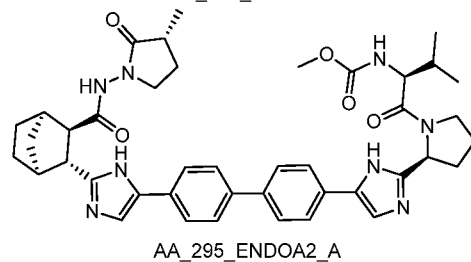
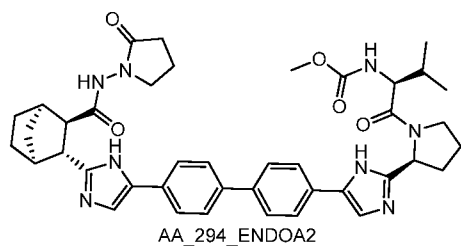
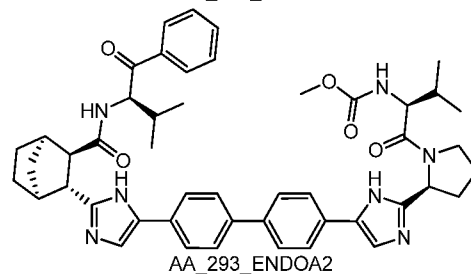
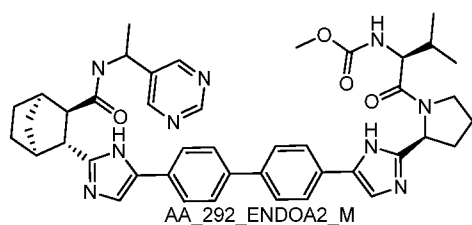
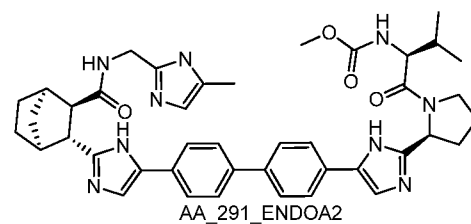
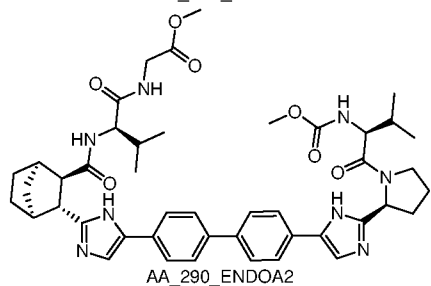
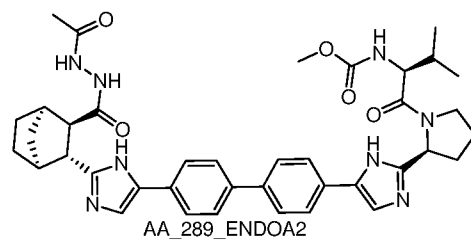
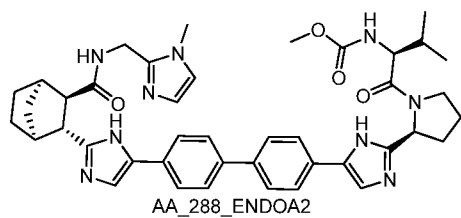
AA_284_ENDOA2

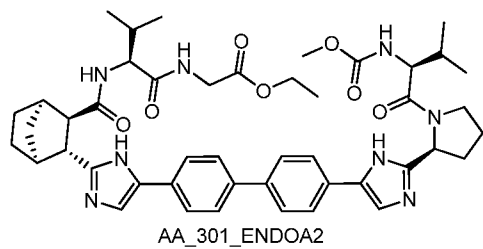


AA_285_ENDOA2

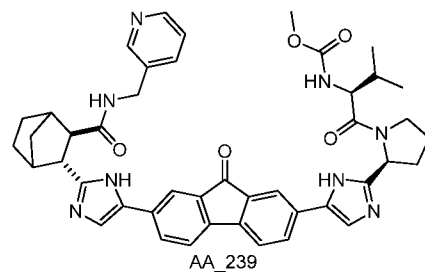


AA_287_ENDOA2

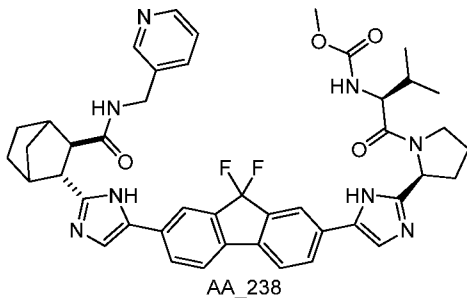




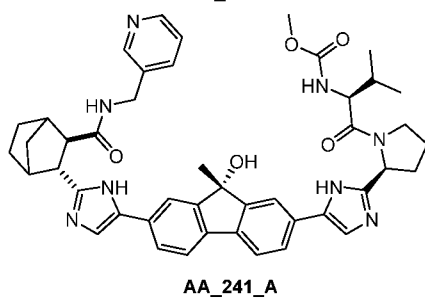
AA_301_ENDOA2



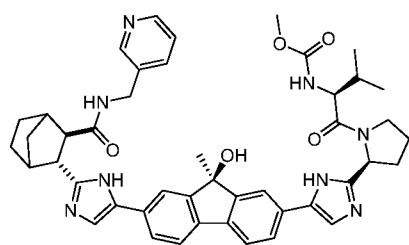
AA_239



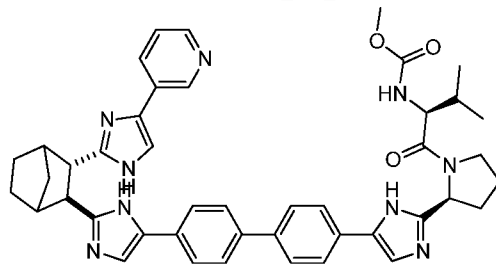
AA_238



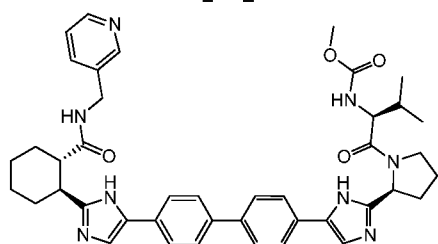
AA_241_A



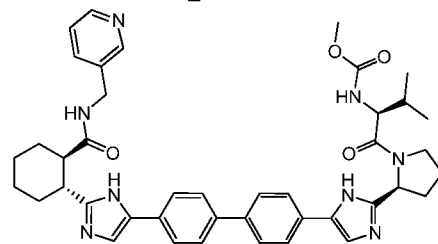
AA_241_B



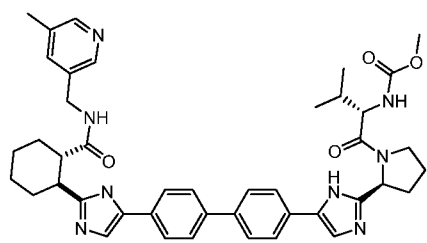
AA_242



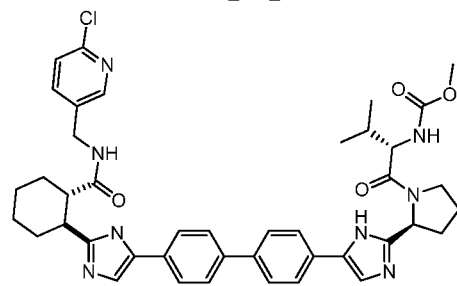
AA_150_A



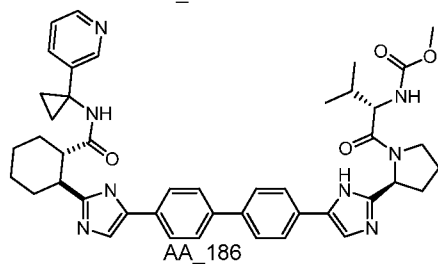
AA_150_B



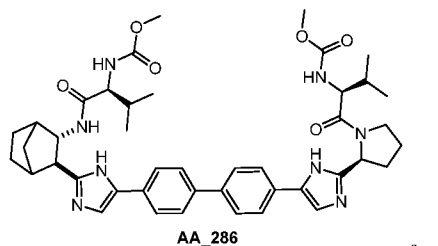
AA_184



AA_185

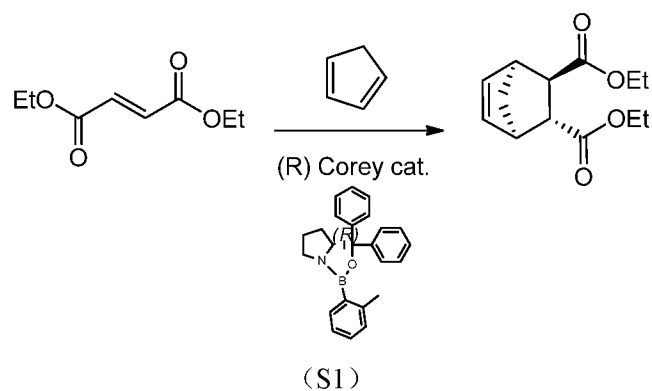


AA_186



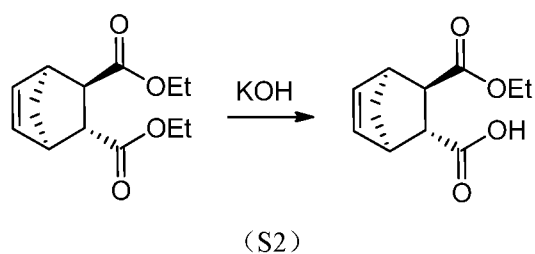
AA_286

25. 根据权利要求 1~24 任意一项所述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包括式 (S1) 所示步骤:

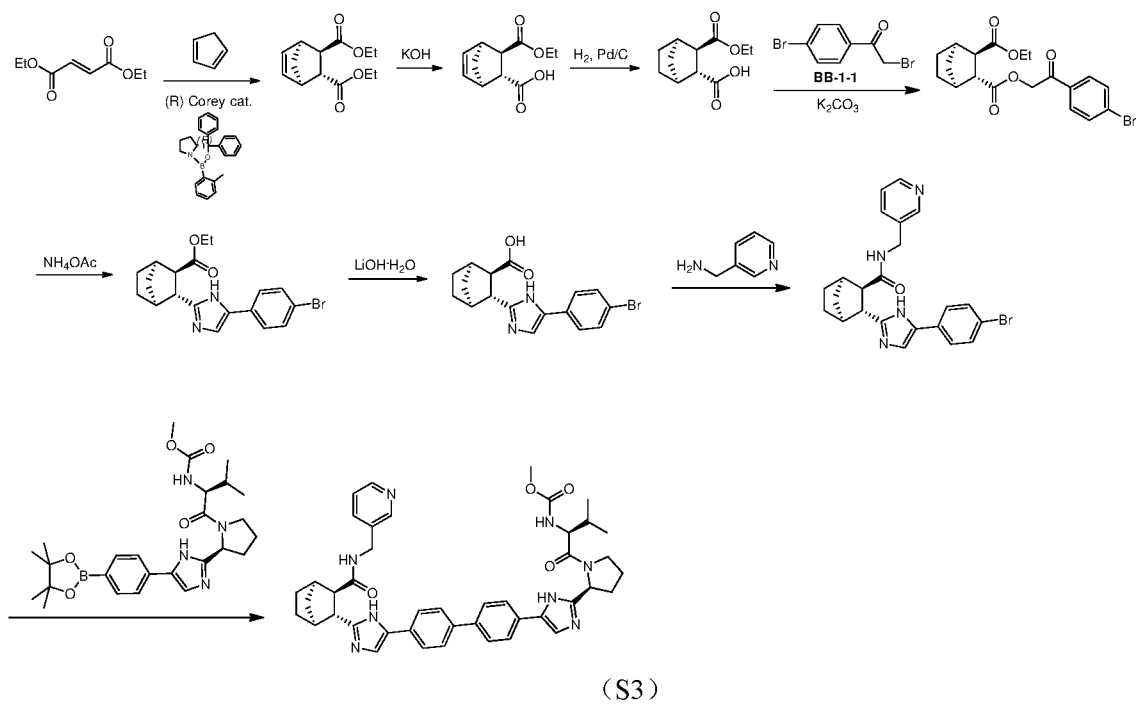


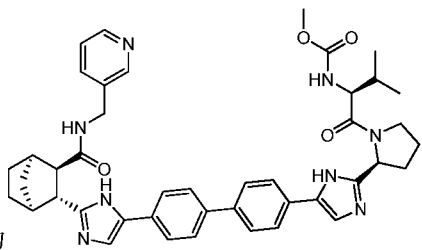
其中式 (II) 所示化合物中结构单元 $(W_1)_{m_1}$ 的子结构单元为 。

26. 根据权利要求 25 所述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包括式 (S2) 所示步骤:



27. 根据权利要求 26 所述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包括式 (S3) 所示步骤:





其中（II）所示化合物为

28.一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~24 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

29.根据权利要求 1~24 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 29 所述的药物组合物在制备治疗 HCV 的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/072373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14 (2006.01) i; C07D 405/14 (2006.01) i; C07D 491/113 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i; C07D 491/048 (2006.01) i; C07D 491/052 (2006.01) i; C07D 401/14 (2006.01) i; C07D i; 233/64 (2006.01) i; C07D 403/04 (2006.01) i; C07D 493/08 (2006.01) i; C07D 498/04 (2006.01) i; C07D 409/14 (2006.01) i; C07D 417/14 (2006.01) i; A61K 31/4178 (2006.01) i; A61K 31/403 (2006.01) i; A61K 31/4184 (2006.01) i; A61K 31/422 (2006.01) i; A61K 31/454 (2006.01) i; A61K 31/407 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i; A61K 31/5365 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61K 31/497 (2006.01) i; A61K 31/427 (2006.01) i; A61K 31/4709 (2006.01) i; A61K 31/513 (2006.01) i; A61P 31/14 (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)

C07D 403/-; C07D 405/-; C07D 491/-; C07D 413/-; C07D 401/-; C07D 233/-; C07D 493/-; C07D 498/-; C07D 409/-; C07D 417/-; A61K 31/-; A61P 31/

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)

CNKI, CNABS, VEN: STN (CAP, REG): hepatitis c, antiviral, anti, viral, HCV, inhibit?, hepatitis C virus, imidazol?, pyrrol?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013095275 A1 (MEDIVIR AB), 27 June 2013 (27.06.2013), claims 1-22	1-29
X	WO 2013098313 A1 (JANSSEN R & D IRELAND), 04 July 2013 (04.07.2013), claims 1-13, and description, pages 11-71	1-29
X	WO 2013007106 A1 (HEC PHARM CO., LTD.), 17 January 2013 (17.01.2013), claims 1-57	1-29
X	WO 2012122716 A1 (MERCK SHARP & DOHME), 20 September 2012 (20.09.2012), claims 1-18	1-29
X	WO 2012154777 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.), 15 November 2012 (15.11.2012), claims 1-26, description, pages 83-130	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 April 2015 (28.04.2015)	Date of mailing of the international search report 15 May 2015 (15.05.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer TIAN, Dingding Telephone No.: (86-10) 62086303

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/072373**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010132601 A1 (GILEAD SCIENCES INC.), 18 November 2010 (18.11.2010), claims 1-173, and description, pages 379-974	1-29
X	CN 103304551 A (BEIJING KAWIN TECHNOLOGY SHARE-HOLDING CO., LTD.), 18 September 2013 (18.09.2013), claims 1-10, and embodiments 1-7	1-29
X	CN 103347878 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 09 October 2013 (09.10.2013), claims 1-21, and embodiments 1-6	1-29
X	CN 103459399 A (MERCK & CO., INC.), 18 December 2013 (18.12.2013), claims 1-22, and embodiment s1-90	1-29
A	WO 2013087743 A1 (HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 20 June 2013 (20.06.2013), the whole document	1-29
A	CN 102843909 A (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.), 26 December 2012 (26.12.2012), the whole document	1-29
A	CN 102883718 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 16 January 2013 (16.01.2013), the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/072373

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-23 and 25-29
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
[1] The ranges defined by formulae (I)-(V) in claim 1 are very extensive, and relate to lots of general formula variables, constituting a set covering a vast number of compounds; however, the description only provides embodiments of a small part of compounds in the set, and therefore it is hard to carry out a search on all the ranges in claim 1. Therefore, searches on claim 1 and its independent claims 2-23, and claims 25-29 related to claims 1-23 are merely made against the compounds particularly disclosed in the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/072373

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013095275 A1	27 June 2013	None	
WO 2013098313 A1	04 July 2013	AU 2012360905 A1	26 June 2014
		MX 2014008041 A	21 August 2014
		CA 2858659 A1	04 July 2013
		EP 2797911 A1	05 November 2014
		CN 104203940 A	10 December 2014
		US 2014357626 A1	04 December 2014
		JP 2015503536 A	02 February 2015
WO 2013007106 A1	17 January 2013	CN 102863428 A	09 January 2013
		CN 102863428 B	24 December 2014
		EP 2730572 A4	10 December 2014
		TW 201302731 A	16 January 2013
		CA 2841095 A1	17 January 2013
		JP 2014520822 A	25 August 2014
		EP 2730572 A1	14 May 2014
		AU 2012283609 A1	20 February 2014
		US 2014147412 A1	29 May 2014
		KR 20140053166 A	07 May 2014
WO 2012122716 A1	20 September 2012	WO 2012125926 A2	20 September 2012
		WO 2012125926 A3	08 May 2014
		EP 2685984 A2	22 January 2014
		US 2014199264 A1	17 July 2014
WO 2010132601 A1	18 November 2010	IL 233678 D0	30 September 2014
		US 8273341 B2	25 September 2012
		CO 6470842 A2	29 June 2012
		AR 076765 A1	06 July 2011
		TW 201105656 A	16 February 2011
		SG 176015 A1	29 December 2011
		EA 201490854 A1	30 September 2014
		JP 2014169331 A	18 September 2014
		IL 216254 D0	31 January 2012
		CN 103977406 A	13 August 2014
		MX 2011012058 A	02 April 2012
		AP 201105987 D0	31 December 2011
		KR 20140122705 A	20 October 2014
		EA 201490853 A1	30 September 2014
		CN 104211689 A	17 December 2014
		US 2013137877 A1	30 May 2013
		US 8575118 B2	05 November 2013
		CN 104230900 A	24 December 2014
		CN 102596936 B	11 June 2014
		US 8669234 B2	11 March 2014
		US 2014039021 A1	06 February 2014
		US 8841278 B2	23 September 2014
		CN 102596936 A	18 July 2012
		US 2014249074 A1	04 September 2014
		US 8088368 B2	03 January 2012
		CN 104016971 A	03 September 2014
		KR 20140014393 A	06 February 2014
		PE 05092012 A1	09 May 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/072373

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103304551 A CN 103347878 A	18 September 2013 09 October 2013	US 2014051656 A1	20 February 2014
		UY 32629 A	31 December 2010
		US 8822430 B2	02 September 2014
		KR 20140122706 A	20 October 2014
		JP 2014148550 A	21 August 2014
		NZ 596444 A	31 January 2014
		TW 1465444 B	21 December 2014
		IL 233044 D0	31 July 2014
		AU 2010249043 A1	01 December 2011
		EP 2857394 A1	08 April 2015
		JP 2012526838 A	01 November 2012
		US 2012264711 A1	18 October 2012
		CN 104211713 A	17 December 2014
		EA 201190259 A1	30 January 2013
		EP 2430014 A1	21 March 2012
		IL 233042 D0	31 July 2014
		CA 2761258 A1	18 November 2010
		JP 5582662 B2	03 September 2014
		US 2012157404 A1	21 June 2012
		IL 233679 D0	30 September 2014
		EC SP11011517 A	31 January 2012
		None	
		AR 085327 A1	25 September 2013
		CA 2826774 A1	16 August 2012
		IL 227789 D0	30 September 2013
		US 2013028859 A1	31 January 2013
		US 2014012020 A1	09 January 2014
		US 8552047 B2	08 October 2013
		SG 192267 A1	30 September 2013
		CO 6761335 A2	30 September 2013
		UY 33897 A	31 August 2012
		WO 2012109080 A1	16 August 2012
		MA 34896 B1	01 February 2014
		AU 2012214767 A1	26 September 2013
		EA 201391152 A1	30 December 2013
		NZ 615067 A	24 December 2014
		TW 201307333 A	16 February 2013
		EP 2673271 A1	18 December 2013
		MX 2013008419 A	13 September 2013
		JP 2014504643 A	24 February 2014
		PE 03022014 A1	24 March 2014
		KR 20140048848 A	24 April 2014
CN 103459399 A WO 2013087743 A1	18 December 2013 20 June 2013	None	
		JP 2015502360 A	22 January 2015
		CN 103987723 A	13 August 2014
		EP 2791161 A1	22 October 2014
		MX 2014006745 A	15 October 2014
		CA 2855574 A1	20 June 2013
		KR 20140104030 A	27 August 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/072373

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102843909 A	26 December 2012	MA 34013 B1	01 February 2013
		CA 2787309 A1	28 July 2011
		US 2011189129 A1	04 August 2011
		CR 20120397 A	15 May 2013
		EC SP12012067 A	28 December 2012
		CO 6571891 A2	30 November 2012
		WO 2011091417 A1	28 July 2011
		KR 20120107529 A	02 October 2012
		US 8785487 B2	22 July 2014
		IL 221033 D0	24 September 2012
		EA 201201031 A1	28 February 2013
		SG 188957 A1	31 May 2013
		EP 2528436 A4	10 July 2013
		JP 2013518060 A	20 May 2013
		CL 2012002057 A1	10 May 2013
		EP 2528436 A1	05 December 2012
		AU 2011207492 A1	16 August 2012
		MX 2012008658 A	05 December 2012
		PE 02442013 A1	10 March 2013
CN 102883718 A	16 January 2013	WO 2011079327 A1	30 June 2011
		US 2013072523 A1	21 March 2013
		EP 2515902 A1	31 October 2012
		AU 2010336355 A1	05 July 2012
		JP 2013515746 A	09 May 2013
		SG 181614 A1	30 July 2012
		KR 20120130173 A	29 November 2012
		MX 2012007420 A	23 July 2012
		CA 2784036 A1	30 June 2011
		IL 220215 D0	31 July 2012

A. 主题的分类		
C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 491/113(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 491/048(2006.01)i; C07D 491/052(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 233/64(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 493/08(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/4178(2006.01)i; A61K 31/403(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/407(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/5365(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 31/14(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)		
C07D 403/-; C07D 405/-; C07D 491/-; C07D 413/-; C07D 401/-; C07D 233/-; C07D 493/-; C07D 498/-; C07D 409/-; C07D 417/-; A61K 31/-; A61P 31/		
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))		
CNKI, CNABS, VEN, STN (CAP, REG) 丙型肝炎, 丙肝, 抑制剂, 抗病毒, 咪唑, 吡咯, anti ,viral,HCV, inhibit?, hepatitis C virus, imidazol?, pyrrol?,		
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	WO 2013095275 A1 (MEDIVIR AB) 2013年 6月 27日 (2013 - 06 - 27) 权利要求1-22	1-29
X	WO 2013098313 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 2013年 7月 4日 (2013 - 07 - 04) 权利要求1-13, 说明书第11-71页	1-29
X	WO 2013007106 A1 (广东东阳光药业有限公司) 2013年 1月 17日 (2013 - 01 - 17) 权利要求1-57	1-29
X	WO 2012122716 A1 (MERCK SHARP & DOHME) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 权利要求1-18	1-29
X	WO 2012154777 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2012年 11月 15日 (2012 - 11 - 15) 权利要求1-26, 说明书第83-130页	1-29
☒ 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		国际检索报告邮寄日期
2015年 4月 28日		2015年 5月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		田丁丁
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086303

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	WO 2010132601 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 2010年 11月 18日 (2010 - 11 - 18) 权利要求1-173, 说明书第379-974页	1-29
X	CN 103304551 A (北京凯因科技股份有限公司) 2013年 9月 18日 (2013 - 09 - 18) 权利要求1-10, 实施例1-7	1-29
X	CN 103347878 A (百时美施贵宝公司) 2013年 10月 9日 (2013 - 10 - 09) 权利要求1-21, 实施例1-6	1-29
X	CN 103459399 A (默沙东公司) 2013年 12月 18日 (2013 - 12 - 18) 权利要求1-22, 实施例1-90	1-29
A	WO 2013087743 A1 (HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20) 全文	1-29
A	CN 102843909 A (埃南塔制药公司) 2012年 12月 26日 (2012 - 12 - 26) 全文	1-29
A	CN 102883718 A (顶点制药公司) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 全文	1-29

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求： 1-23, 25-29
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求1的式(I) ~ (V) 的定义范围非常广大，其涉及大量的通式变量，构成巨大数量的化合物的集合。但是说明书中仅提供了其中一小部分化合物的实施例。因此，难以对权利要求1做出全部范围的检索。所以对于权利要求1以及其从属权利要求2-23，涉及到权利要求1-23的权利要求25-29的检索是仅针对说明书中具体公开的化合物进行的。
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072373

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)
WO	2013095275	A1	2013年 6月 27日	无			
WO	2013098313	A1	2013年 7月 4日	AU	2012360905	A1	2014年 6月 26日
				MX	2014008041	A	2014年 8月 21日
				CA	2858659	A1	2013年 7月 4日
				EP	2797911	A1	2014年 11月 5日
				CN	104203940	A	2014年 12月 10日
				US	2014357626	A1	2014年 12月 4日
				JP	2015503536	A	2015年 2月 2日
WO	2013007106	A1	2013年 1月 17日	CN	102863428	A	2013年 1月 9日
				CN	102863428	B	2014年 12月 24日
				EP	2730572	A4	2014年 12月 10日
				TW	201302731	A	2013年 1月 16日
				CA	2841095	A1	2013年 1月 17日
				JP	2014520822	A	2014年 8月 25日
				EP	2730572	A1	2014年 5月 14日
				AU	2012283609	A1	2014年 2月 20日
				US	2014147412	A1	2014年 5月 29日
				KR	20140053166	A	2014年 5月 7日
WO	2012122716	A1	2012年 9月 20日	WO	2012125926	A2	2012年 9月 20日
				WO	2012125926	A3	2014年 5月 8日
				EP	2685984	A2	2014年 1月 22日
				US	2014199264	A1	2014年 7月 17日
WO	2010132601	A1	2010年 11月 18日	IL	233678	D0	2014年 9月 30日
				US	8273341	B2	2012年 9月 25日
				CO	6470842	A2	2012年 6月 29日
				AR	076765	A1	2011年 7月 6日
				TW	201105656	A	2011年 2月 16日
				SG	176015	A1	2011年 12月 29日
				EA	201490854	A1	2014年 9月 30日
				JP	2014169331	A	2014年 9月 18日
				IL	216254	D0	2012年 1月 31日
				CN	103977406	A	2014年 8月 13日
				MX	2011012058	A	2012年 4月 2日
				AP	201105987	D0	2011年 12月 31日
				KR	20140122705	A	2014年 10月 20日
				EA	201490853	A1	2014年 9月 30日
				CN	104211689	A	2014年 12月 17日
				US	2013137877	A1	2013年 5月 30日
				US	8575118	B2	2013年 11月 5日
				CN	104230900	A	2014年 12月 24日
				CN	102596936	B	2014年 6月 11日
				US	8669234	B2	2014年 3月 11日
				US	2014039021	A1	2014年 2月 6日
				US	8841278	B2	2014年 9月 23日
				CN	102596936	A	2012年 7月 18日
				US	2014249074	A1	2014年 9月 4日
				US	8088368	B2	2012年 1月 3日
				CN	104016971	A	2014年 9月 3日
				KR	20140014393	A	2014年 2月 6日
				PE	05092012	A1	2012年 5月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072373

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)
				US	2014051656	A1	2014年 2月 20日
				UY	32629	A	2010年 12月 31日
				US	8822430	B2	2014年 9月 2日
				KR	20140122706	A	2014年 10月 20日
				JP	2014148550	A	2014年 8月 21日
				NZ	596444	A	2014年 1月 31日
				TW	1465444	B	2014年 12月 21日
				IL	233044	D0	2014年 7月 31日
				AU	2010249043	A1	2011年 12月 1日
				EP	2857394	A1	2015年 4月 8日
				JP	2012526838	A	2012年 11月 1日
				US	2012264711	A1	2012年 10月 18日
				CN	104211713	A	2014年 12月 17日
				EA	201190259	A1	2013年 1月 30日
				EP	2430014	A1	2012年 3月 21日
				IL	233042	D0	2014年 7月 31日
				CA	2761258	A1	2010年 11月 18日
				JP	5582662	B2	2014年 9月 3日
				US	2012157404	A1	2012年 6月 21日
				IL	233679	D0	2014年 9月 30日
				EC	SP11011517	A	2012年 1月 31日
CN	103304551	A	2013年 9月 18日	无			
CN	103347878	A	2013年 10月 9日	AR	085327	A1	2013年 9月 25日
				CA	2826774	A1	2012年 8月 16日
				IL	227789	D0	2013年 9月 30日
				US	2013028859	A1	2013年 1月 31日
				US	2014012020	A1	2014年 1月 9日
				US	8552047	B2	2013年 10月 8日
				SG	192267	A1	2013年 9月 30日
				CO	6761335	A2	2013年 9月 30日
				UY	33897	A	2012年 8月 31日
				WO	2012109080	A1	2012年 8月 16日
				MA	34896	B1	2014年 2月 1日
				AU	2012214767	A1	2013年 9月 26日
				EA	201391152	A1	2013年 12月 30日
				NZ	615067	A	2014年 12月 24日
				TW	201307333	A	2013年 2月 16日
				EP	2673271	A1	2013年 12月 18日
				MX	2013008419	A	2013年 9月 13日
				JP	2014504643	A	2014年 2月 24日
				PE	03022014	A1	2014年 3月 24日
				KR	20140048848	A	2014年 4月 24日
CN	103459399	A	2013年 12月 18日	无			
WO	2013087743	A1	2013年 6月 20日	JP	2015502360	A	2015年 1月 22日
				CN	103987723	A	2014年 8月 13日
				EP	2791161	A1	2014年 10月 22日
				MX	2014006745	A	2014年 10月 15日
				CA	2855574	A1	2013年 6月 20日
				KR	20140104030	A	2014年 8月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072373

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	102843909	A	2012年 12月 26日	MA	34013	B1	2013年 2月 1日
				CA	2787309	A1	2011年 7月 28日
				US	2011189129	A1	2011年 8月 4日
				CR	20120397	A	2013年 5月 15日
				EC	SP12012067	A	2012年 12月 28日
				CO	6571891	A2	2012年 11月 30日
				WO	2011091417	A1	2011年 7月 28日
				KR	20120107529	A	2012年 10月 2日
				US	8785487	B2	2014年 7月 22日
				IL	221033	D0	2012年 9月 24日
				EA	201201031	A1	2013年 2月 28日
				SG	188957	A1	2013年 5月 31日
				EP	2528436	A4	2013年 7月 10日
				JP	2013518060	A	2013年 5月 20日
				CL	2012002057	A1	2013年 5月 10日
				EP	2528436	A1	2012年 12月 5日
				AU	2011207492	A1	2012年 8月 16日
				MX	2012008658	A	2012年 12月 5日
				PE	02442013	A1	2013年 3月 10日
CN	102883718	A	2013年 1月 16日	WO	2011079327	A1	2011年 6月 30日
				US	2013072523	A1	2013年 3月 21日
				EP	2515902	A1	2012年 10月 31日
				AU	2010336355	A1	2012年 7月 5日
				JP	2013515746	A	2013年 5月 9日
				SG	181614	A1	2012年 7月 30日
				KR	20120130173	A	2012年 11月 29日
				MX	2012007420	A	2012年 7月 23日
				CA	2784036	A1	2011年 6月 30日
IL	220215	D0	2012年 7月 31日				