(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115916748 A
(43)申请公布日 2023.04.04

(21)申请号 202180039837.5

(22)申请日 2021.04.02

(30)优先权数据
63/004717 2020.04.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/025614 2021.04.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/203023 EN 2021.10.07

(71)申请人 弗特克斯药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·吉鲁 M·P·克拉克 M·A·布罗德尼 P·M·努汉特 E·E·艾伦 R·F·小菲莫尼亚里 M·扎基 M·J·博伊德 D·D·戴宁格 H·张 H·邓 P·N·科利尔 B·麦克斯韦 N·D·华尔 S·M·荣金 J·王 Q·唐 G·S·弗莱明 P·琼斯 D·M·鲍彻 L·T·D·范宁 A·B·霍尔 D·J·赫利 M·A·小约翰逊 J·P·麦克斯韦 R·J·斯威特 T·L·塔普利 S·A·汤姆森 V·达马涅兹 K·M·科特雷尔 U·K·班达拉格

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 初明明

(51)Int.Cl.
C07D 209/08(2006.01)
C07D 209/18(2006.01)
C07D 209/20(2006.01)
C07D 209/30(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 493/08(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/35(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/14(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/08(2006.01)
A61P 11/10(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 31/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书18页 说明书563页

CN 115916748 A

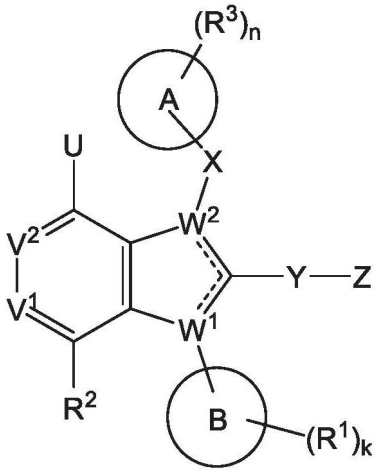
(54)发明名称

作为用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的α-1抗胰蛋白酶调节剂的吲哚衍生物

(57)摘要

本文公开了作为用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的α-1抗胰蛋白酶调节剂的吲哚衍生物。

1.一种由以下结构式表示的化合物：



(I)

其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐，其中：

------，对于两种情况中的每一种，是单键或双键，条件是一个是单键，而另一个是双键；

V^1和V^2各自独立地为N或$-CR^2$；

W^1和W^2各自独立地为N或C，条件是W^1和W^2中的一者为N，而另一者为C；

U为氢、-OH、$-CH_3$、$-NH_2$或卤素；

X不存在或为键、$-(CR^aR^b)_p-$或$-SO_2-$；

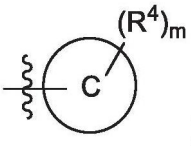
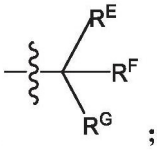
Y不存在或为键、$-(CR^cR^d)_q-$、-C(=O)-或$-SO_2-$；

R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；条件是当W^1为N并且W^2为C时、环A不为1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮基或其互变异构体；

环B为C_4-C_{12}环烷基、C_6或C_{10}芳基、5至10元杂芳基或苄基；

Z为  或  ；其中

环C为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6为C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

条件是当环C为苯基时，苯基被R^4取代；条件是当环C为苯基时，Y不能为$-SO_2-$；并且

条件是当环B为苄基时，环C不能为吡啶基或吲哚基；

R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、$-C(=O)R^s$、$-C(=O)OR^s$、$-C(=O)NR^pR^q$、$-CR^p(=N)OR^s$、$-NR^pC(=O)R^s$、$-NR^pC(=O)OR^s$、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、$-OR^s$、$-OC(=O)R^s$或$-OC(=O)NR^pR^q$；其中：

R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团

取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)$_rR^s$、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)$_rR^s$和-S(=O)$_rNR^pR^q$；其中：

R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基；其中：

R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-(C_3-C_6环烷基)；

R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-NR^hR^i、苯基或5或6元杂芳基；其中：

R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$；其中：

R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基；其中：

R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

-OR^k不能是-OH；

R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C

(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_tR^y$、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$、-$S(=O)_tNR^vR^w$、-$S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$、-$P(=O)R^zR^z$、苯基或5或6元杂芳基;其中:

R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、--$NR^vS(=O)_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$和-$S(=O)_tNR^vR^w$;其中

R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

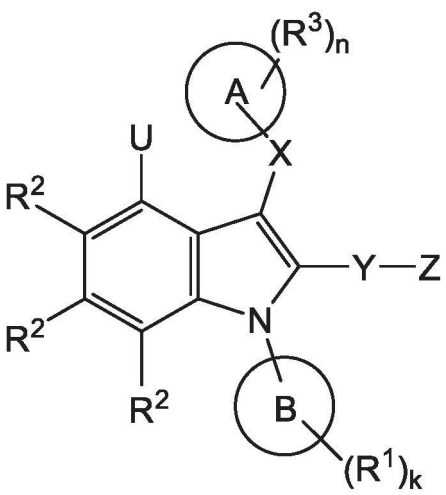
k是选自1、2和3的整数;

m和n各自独立地为选自0、1、2和3的整数;

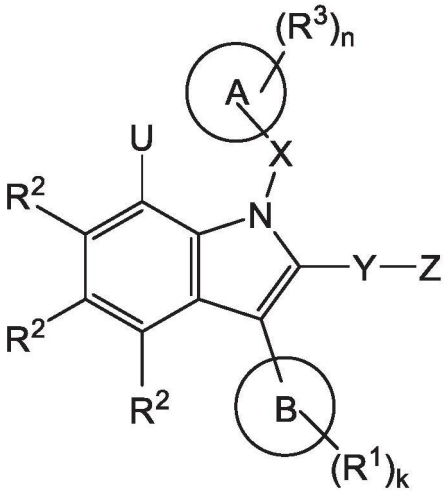
p、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数;并且

q是选自1、2和3的整数。

2.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：



(IIa)



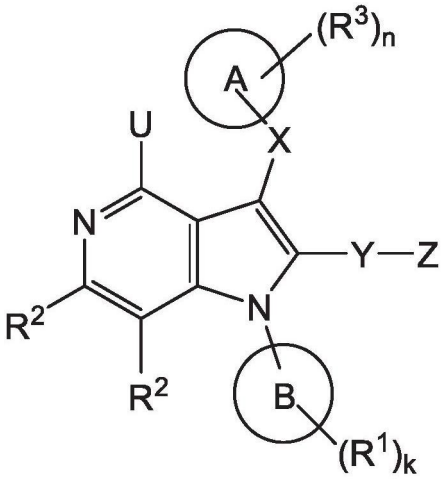
(IIb)

其中：

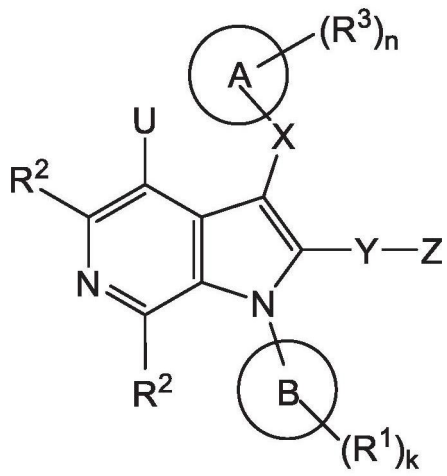
U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如权利要求1中所定义。

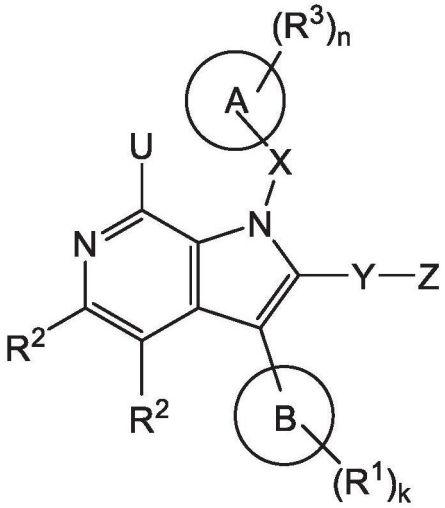
3.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：



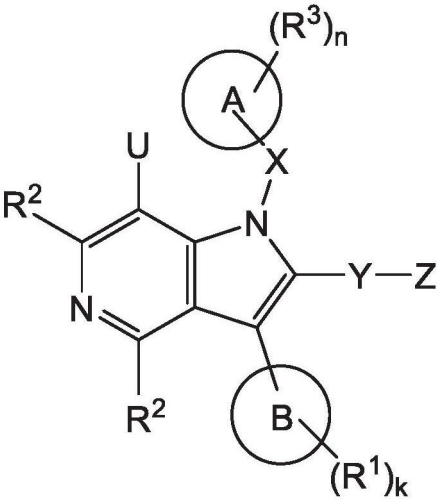
(IIc)



(IId)



(IIe)



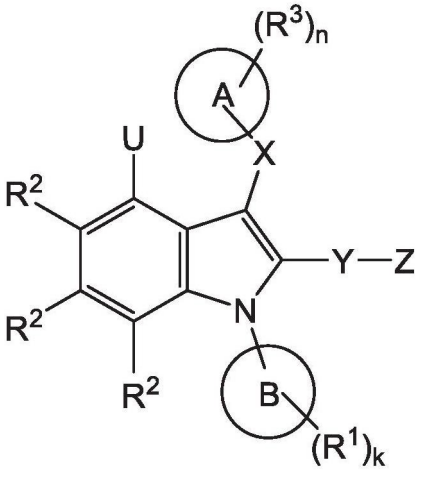
(IIf)

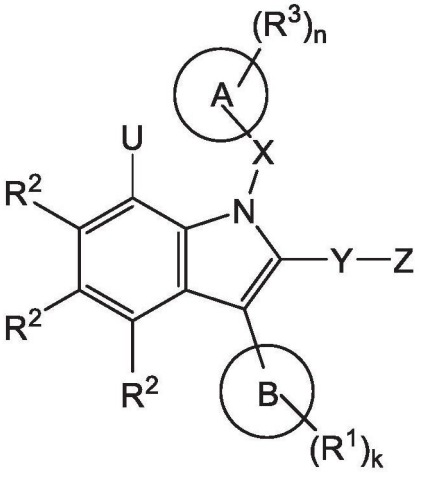
其中：

U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如权利要求1中所定义。

4.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：





(IIIa) (IIIb)

其中：

U为-OH或-NH_2；

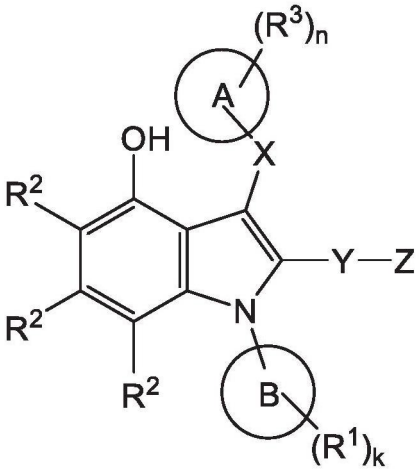
环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基；

环B被R^1取代并且环B为C_4-C_6环烷基、苯基、5至6元杂芳基或苄基；并且

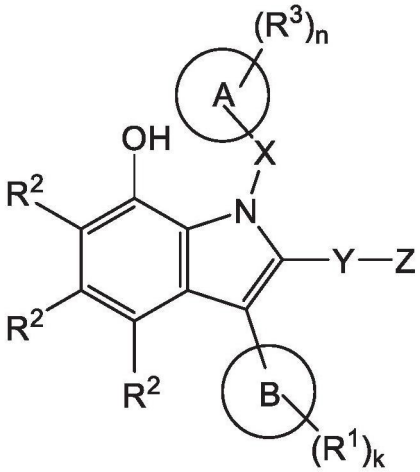
当Z为任选地被R^4取代的环C时，环C为C_4-C_8环烷基、4至8元杂环基、苯基或5或6元杂芳基；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如权利要求1或权利要求2中所定义。

5.根据权利要求1、2和4中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：



(IVa)

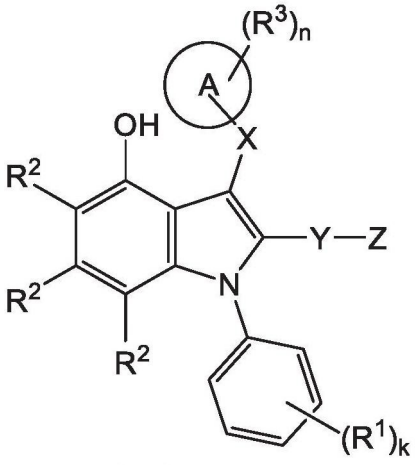


(IVb)

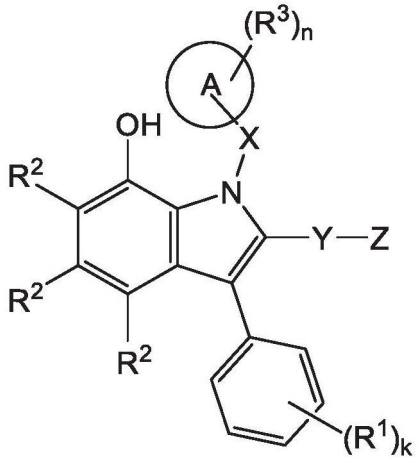
其中：

环B被R^1取代，并且环B为环己基、苯基、吡啶基或苄基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如权利要求1、2和4中的任一项所定义。

6.根据权利要求1、2、4和5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式表示：



(Va)



(Vb)

其中：

R^1为卤素、氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基或C_1-C_2烷氧基;并且

k是选自1和2的整数;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如权利要求1、2、4和5中的任一项所定义。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^1为氰基、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或-$OCH(CH_3)_2$;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中至少一个R^1为F;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:

X不存在或为键、-(CR^aR^b)-或-SO_2-;

R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中X不存在或为键、-CH_2-或-SO_2-;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:

Y不存在或为键、-$(CR^cR^a)_q$-、-C(=O)-或-SO_2-;

R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

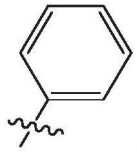
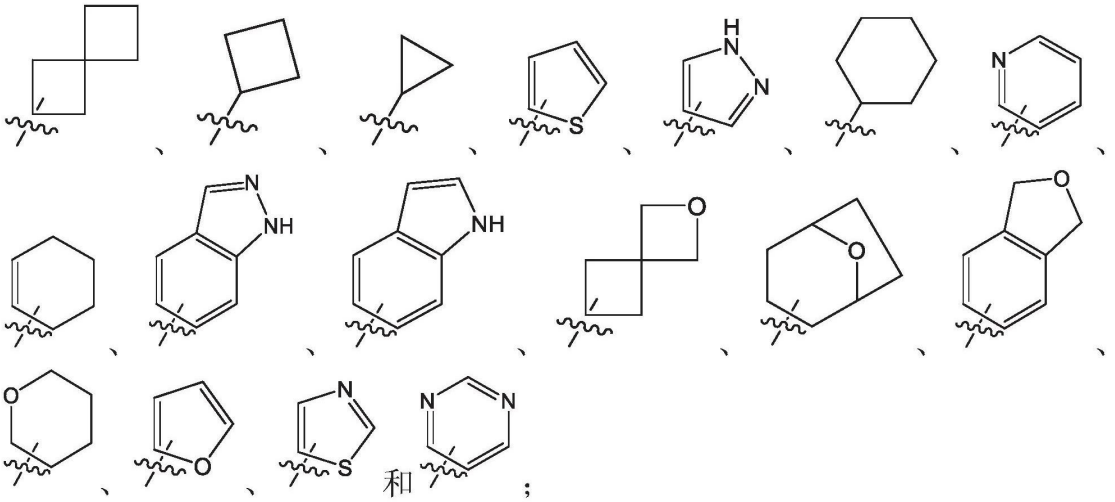
12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中q是选自1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y不存在或为键、-CH_2-、-$CHCH_3$-、-$C(CH_3)_2$-、-C(=O)-或-SO_2-;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

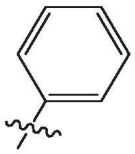
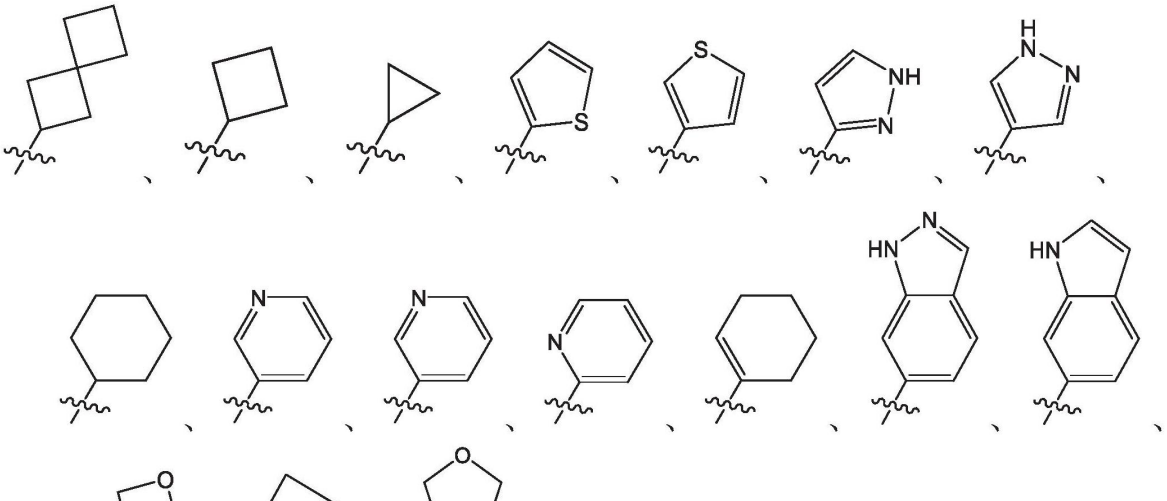
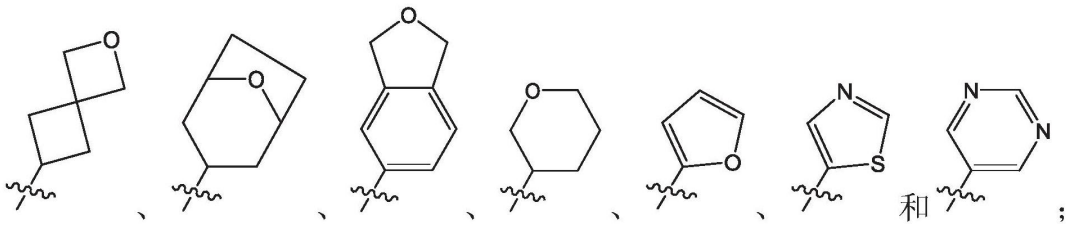
14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有1至3个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有1至3个选自O和N的杂原子的5至9元杂芳基;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有一个或两个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有一个或两个氮原子或一个或两个氧原子的5至9元杂芳基;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可

接受的盐，其中环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、  和；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

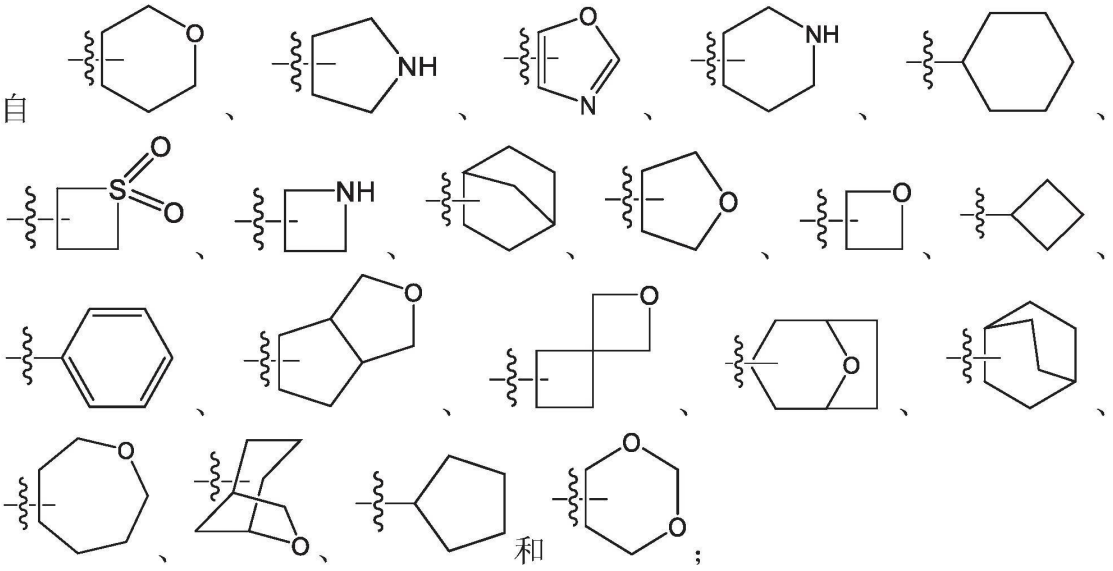
17.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、  和  ；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代并且环C为C_4-C_8环烷基；含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的4至8元杂环基；苯基；或含有一个或两个选自O和N的杂原子的5元杂芳基；

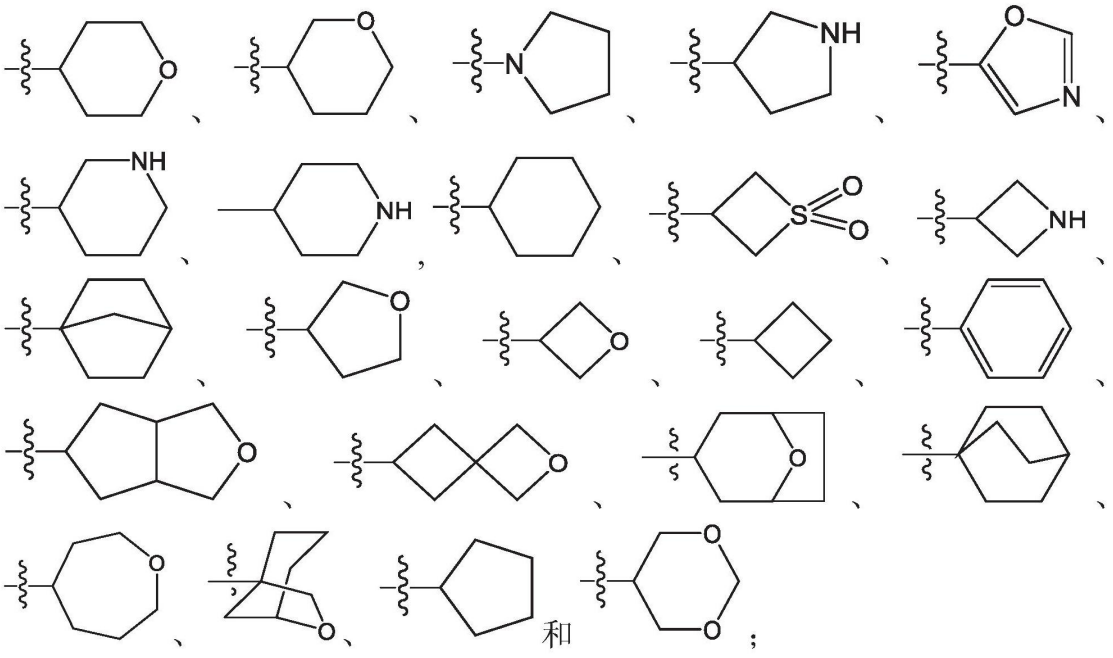
并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代，并且环C选

自 

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被$(R^4)_o$取代，并且环C选自



并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基(-C≡N)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)

$_2R^S$;其中:

R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、C_3-C_5环烷基或5或6元杂环基;其中:

R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基和-OH;

R^p和R^q的所述C_3-C_5环烷基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基和-OH;

R^S在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或5或6元杂芳基;其中R^S的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH和-NH_2;其中:

R^S的所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH和-NH_2;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、Cl、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^S或-OR^S;其中:

R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)NR^pR^q、-OR^S、-OC(=O)NR^PR^q和-S(=O)$_2R^S$;其中:

R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、环戊基或四氢呋喃基;其中:

R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代;

R^S在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基、吡啶基或嘧啶基;其中:

R^S的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代;

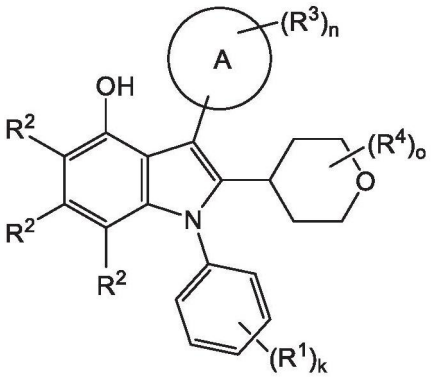
并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CF_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-C_2H_5、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$(CH_2)_2OCHF_2$、-CH_2C(=O)NH_2、-CH_2C(=O)N$(CH_3)_2$、-CH_2S(=O)$_2CH_3$、-$(CH_2)_2S$(=O)$_2CH_3$、-CH_2(O)C(=O)$NHCH_3$、-CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)C_2H_5$、-CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)_2$、-CH_2(O)C(=O)N$(C_2H_5)_2$、-CH_2(O)C(=O)NH(环戊基)、-CH_2(O)C(=O)NH(四氢呋喃基)、-CH_2(O)(吡啶-2-基)或-CH_2(O)(嘧啶-2-基);并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

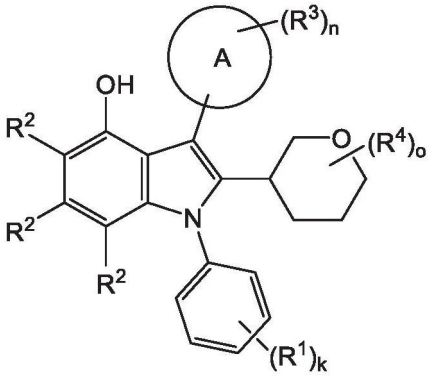
24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH或-CH_2OCH_3;并且

其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

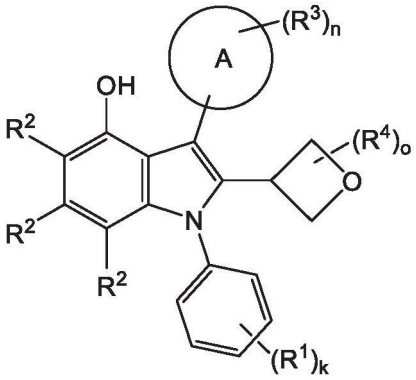
25.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:



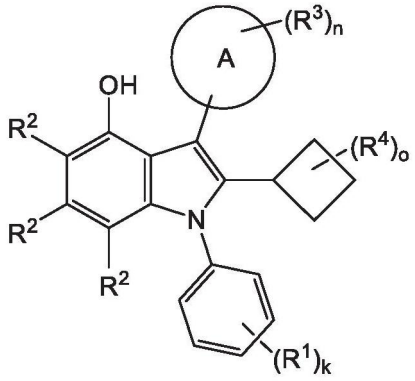
(VIa)



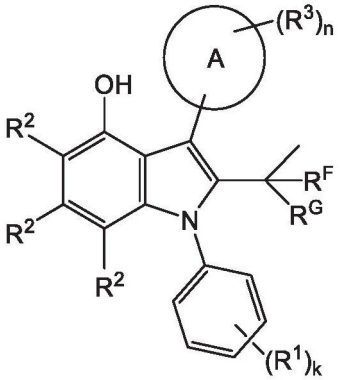
(VIb)



(VIc)



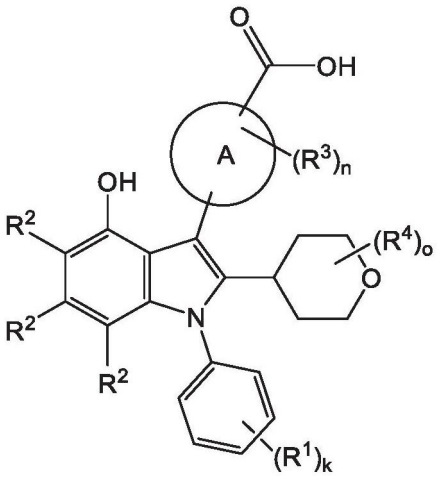
(VId)



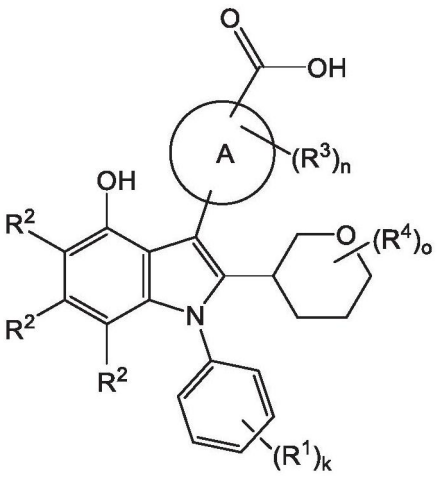
(VIe)；

其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

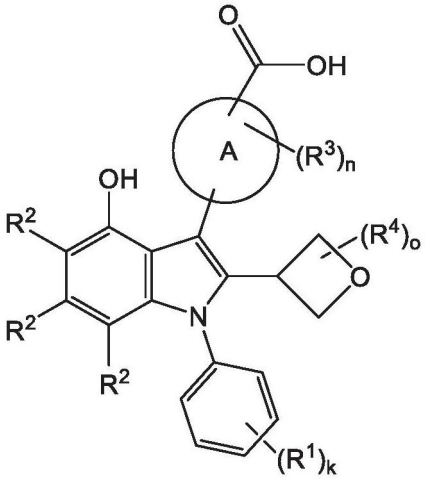
26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：



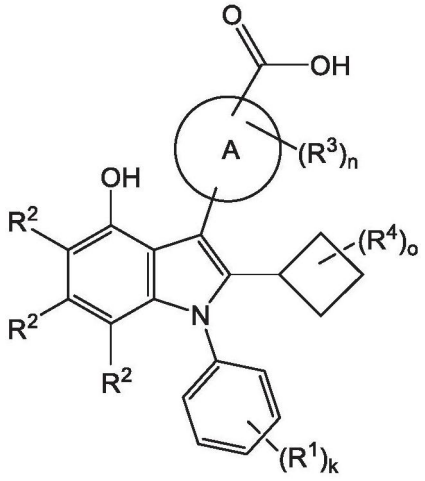
(VIIa)



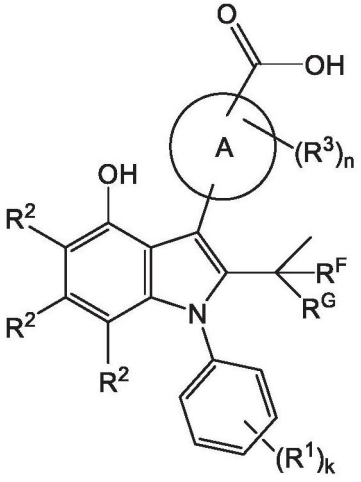
(VIIb)



(VIIc)



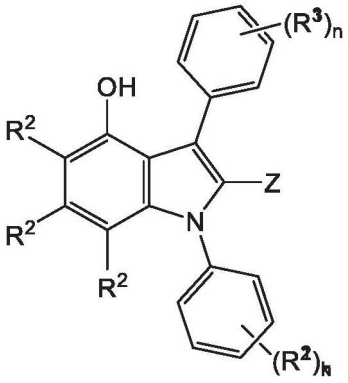
(VIId)



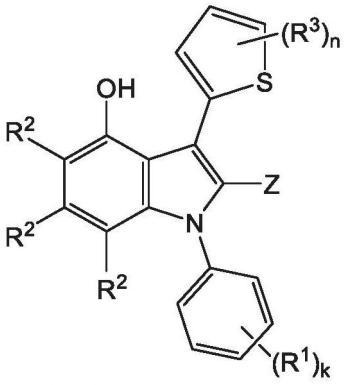
(VIIe);

其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

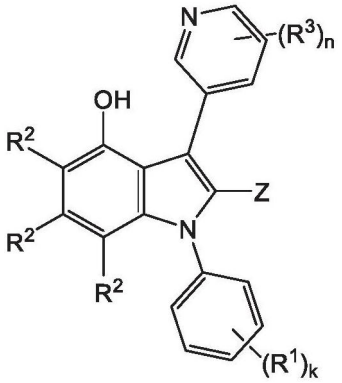
27.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:



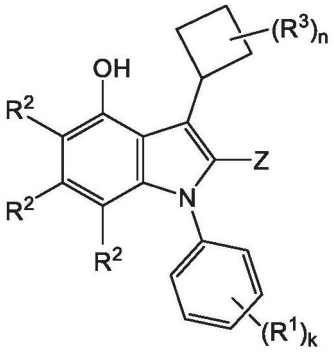
(VIIIa)



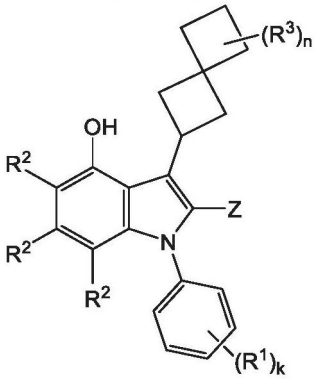
(VIIIb)



(VIIIc)



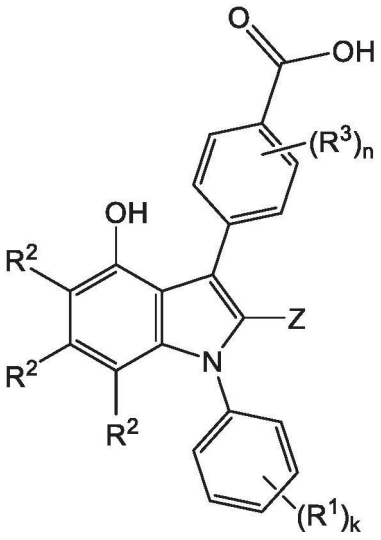
(VIIId)



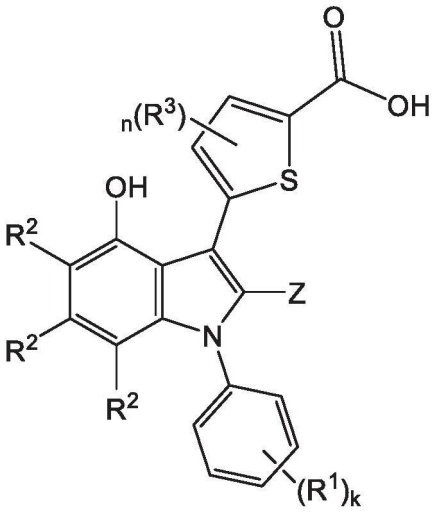
(VIIIe)；

其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

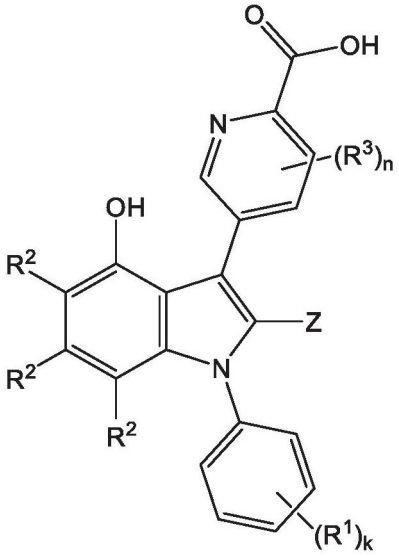
28.根据权利要求1至27中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：



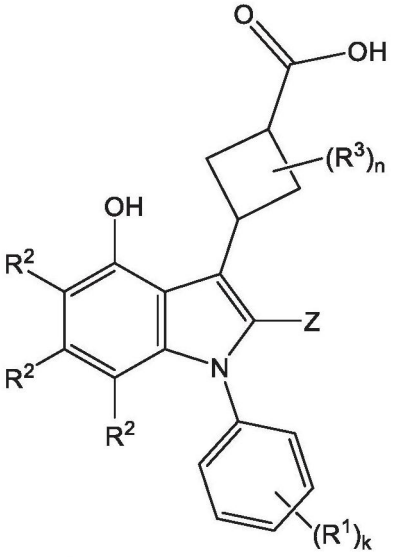
(IXa)



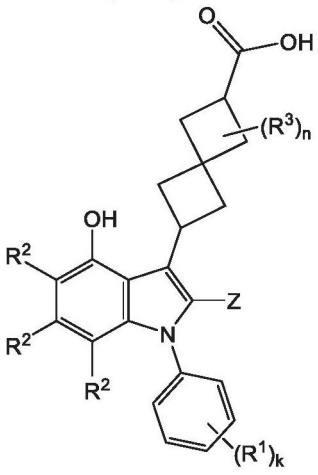
(IXb)



(IXc)



(IXd)



(IXe);

其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_6环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_5环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_2烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_2卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_4环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或-CH_3；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-NH_2或环丙基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w；其中：

R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；并且

R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基或5或6元杂环基；其中：

R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；并且

R^y的所述5或6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

34.根据权利要求1至33中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y和-C(=O)OR^y；其中：

R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述

C_1-C_4烷基任选地被-OH取代;并且

R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或6元杂环基;其中:

R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且

R^y的所述6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

R^z在每次出现时独立地为-CH_3、-OH或-OCH_3;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z;其中:

R^3的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OR^y;其中:

R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被-OH取代;并且

R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或四氢-2H-吡喃基;其中:

R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-C(=O)OH取代;并且

R^y的所述四氢-2H-吡喃基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

R^z在每次出现时独立地为-CH_3或-OH;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为F、Cl、氰基、-OH、=O、-CH_3、-OCH_3、-CF_3、-CH_3CN、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-CH_2COOH、-CH_2OCH_3、-C(=O)$CHCH_3OH$、-COOH、-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NH(CH_2)_2OH$、-C(=O)NHOH、-C(=O)$NHS(=O)_2CH_3$、-NH_2、-$NHCH_3$、-OCH_2COOH、$NHS(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC(=O)CH_3$或-P(=O)$(CH_3)_2$;其中-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)中的所述2-四氢-2H-吡喃基被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

R^4的所述C_1-C_6烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w;其中:

R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;并且

R^y在每次出现时独立地为氢和C_1-C_4烷基;其中:

R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

R^4的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^yR^w;其中:

R^y和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;

R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

R^y中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;并且

其中o是选自0、1和2的整数;并且

其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

R^4的所述C_1-C_2烷基任选地被氰基、-OH或-OCH_3取代;

R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-OCH_3取代;

其中o是选自0和1的整数;

并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

40.根据权利要求1至39中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、-OH、-OCH_3、-CH_3、-C_2H_5、-CF_3、-CH_2CN、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-COOH、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_2OCH_3、-$S(=O)_2CH_3$、$S(=O)_2C_2H_5$、或$S(=O)_2CF_3$;并且

其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

41.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

42.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U为-OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

43.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U是卤素;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

44.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U是氟;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

45.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U是氢;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述权利要求中的任一项所定义。

46.一种选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32以及化合物P1-P225的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

47.一种选自化合物1-457的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

48.一种选自化合物458-532的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

49.一种选自化合物B1-B25和化合物W1-W32的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

50.一种选自化合物P1至P225的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

51.一种药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1至50中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐。

52.一种治疗α-1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求1至50中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,或治疗有效量的根据权利要求51所述的药物组合物。

53.一种调节α-1抗胰蛋白酶(AAT)活性的方法,所述方法包括使所述AAT与治疗有效量的至少一种根据权利要求1至50中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐或治疗有效量的根据权利要求51所述的药物组合物接触的步骤。

54.根据权利要求52或权利要求53所述的方法,其中所述治疗有效量的至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐与AAT强化疗法和/或AAT替代疗法组合施用。

作为用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的α-1抗胰蛋白酶调节剂的吲哚衍生物

[0001] 本申请要求2020年4月3日提交的美国临时申请号63/004,717的优先权益,所述申请的内容以引用方式整体并入本文。

[0002] 本公开提供了能够调节α-1抗胰蛋白酶(AAT)活性的化合物和通过施用一种或多种此类化合物来治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的方法。

[0003] AATD是特征在于AAT的低循环水平的遗传疾病。虽然存在AATD治疗方法,但目前还没有治愈方法。AAT主要在肝细胞中产生并分泌到血液中,但它也由其他细胞类型产生,包括肺上皮细胞和某些白细胞。AAT抑制炎症细胞分泌的若干种丝氨酸蛋白酶(最显著的是中性粒细胞弹性蛋白酶[NE]、蛋白酶3和组织蛋白酶G),从而保护器官诸如肺免受蛋白酶诱导的损伤,特别是在炎症期间。

[0004] 最常见的与AATD相关的突变包括编码AAT蛋白的SERPINA1基因中的谷氨酸被赖氨酸取代(E342K)。这种突变被称为Z突变或Z等位基因,导致翻译的蛋白质错误折叠,因此不会分泌到血液中,并且可以在生成细胞内聚合。因此,对于Z等位基因(PiZZ)纯合的个体中的循环AAT水平显著降低;仅大约15%的突变体Z-AAT蛋白正确折叠并由细胞分泌。Z突变的另一个后果是分泌的Z-AAT与野生型蛋白相比具有降低的活性,为正常抗蛋白酶活性的40%至80%(美国胸科协会/欧洲呼吸协会,Am J Respir Crit Care Med.2003;168(7):818-900;和Ogushi等人J Clin Invest.1987;80(5):1366-74)。

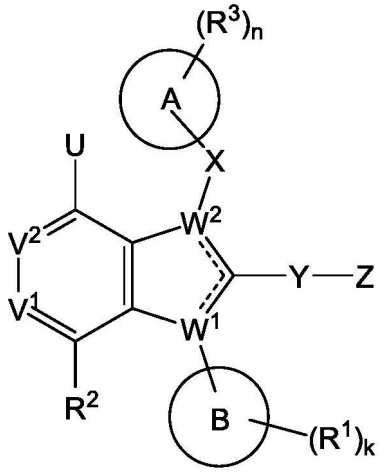
[0005] 肝细胞内聚合的Z-AAT蛋白的积聚导致功能获得性细胞毒性,这可导致12%患者在以后的生活中发生肝硬化或肝癌以及新生儿肝病。这种积聚可能会自发消退,但对少数儿童来说是致命的。循环AAT的缺乏导致蛋白酶活性不受调节,随着时间的推移降解肺组织,从而导致一种慢性阻塞性肺病(COPD)的形式,即肺气肿。这种影响在PiZZ个体中是严重的,并且通常在中年表现出来,从而导致生活质量下降和寿命缩短(平均68岁)(Tanash等人Int J Chron Obstruct Pulm Dis.2016;11:1663-9)。所述影响在吸烟的PiZZ个体身上更明显,导致寿命进一步缩短(58岁)。(Piitulainen and Tanash,COPD 2015;12(1):36-41).PiZZ个体占患有临床相关AATD肺病的患者的大多数。因此,需要用于AATD的额外有效治疗。

[0006] 较温和形式的AATD与SZ基因型有关,其中Z等位基因与S等位基因结合。S等位基因与循环AAT水平的降低有关,但不会引起肝细胞的细胞毒性。结果是临床上显著的肺病,而不是肝病。(Fregonese和Stolk,Orphanet J Rare Dis.2008;33:16)。与ZZ基因型一样,SZ基因型受试者的循环AAT缺乏导致蛋白酶活性不受调节,随着时间的推移降解肺组织,并可导致肺气肿,特别是在吸烟者中。

[0007] 对于患有或表现出发展明显肺部或肝脏疾病的迹象的AAT缺陷个体,目前的护理标准是强化疗法或蛋白质替代疗法。强化疗法包括施用从汇集的供体血浆中纯化的人AAT蛋白浓缩物,以增强缺失的AAT。尽管已显示输注血浆蛋白能提高存活率或减慢肺气肿进展速度,但在具有挑战性的状况下,例如在活动性肺部感染期间,强化疗法通常是不够的。类似地,尽管蛋白质替代疗法在减慢疾病进展方面显示出前景,但增强疗法并不能恢复患者

AAT的正常生理调节，并且其疗效难以证明。此外，强化疗法需要每周进行治疗随访，并且强化疗法不能解决由Z等位基因的毒性功能获得性驱动的肝脏疾病。因此，持续需要新的且更有效的AATD治疗。

[0008] 本公开的一个方面提供了可用于治疗AATD的式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)，以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物，以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐。例如，式(I)化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐可以描绘为：

[0009] 

(I)

[0010] 其中：

[0011] ------，对于两种情况中的每一种，是单键或双键，条件是一个是单键，而另一个是双键；

[0012] V^1和V^2各自独立地为N或$-CR^2$；

[0013] W^1和W^2各自独立地为N或C，条件是W^1和W^2中的一者为N，而另一者为C；

[0014] U为氢、-OH、$-CH_3$、$-NH_2$或卤素；

[0015] X不存在或为键、$-(CR^aR^b)_p-$或$-SO_2-$；

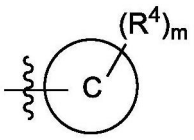
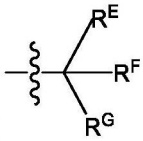
[0016] Y不存在或为键、$-(CR^cR^d)_q-$、-C(=O)-或$-SO_2-$；

[0017] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0018] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0019] 环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；条件是当W^1为N并且W^2为C时、环A不为1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮基或其互变异构体；

[0020] 环B为C_4-C_{12}环烷基、C_6或C_{10}芳基、5至10元杂芳基或苄基；

[0021] Z为  或  ；其中

[0022] 环C为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

[0023] 条件是当环C为苯基时，苯基被R^4取代；条件是当环C为苯基时，Y不能为-SO_2-；并且

[0024] 条件是当环B为苄基时，环C不能为吡啶基或吲哚基；

[0025] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-OR^s、-OC(=O)R^s或-OC(=O)NR^pR^q；其中：

[0026] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)$_rR^s$、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)$_rR^s$和-S(=O)$_rNR^pR^q$；其中：

[0027] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基；其中：

[0028] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0029] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

[0030] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0031] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0032] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

[0033] R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-(C_3-C_6环烷基)；

[0034] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0035] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$；其中：

[0036] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基；其中：

[0037] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、

C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0038] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0039] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0040] -OR^k不能是-OH;R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0041] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0042] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_tR^y$、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$、-$S(=O)_tNR^vR^w$、-$S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$、-P(=O)R^zR^z、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0043] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$和-$S(=O)_tNR^vR^w$;其中:

[0044] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

[0045] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0046] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0047] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0048] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-

C_2烷基)$_2$;并且

[0049] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0050] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

[0051] k是选自1、2和3的整数;

[0052] m和n各自独立地为选自0、1、2和3的整数;

[0053] p、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数;并且

[0054] q是选自1、2和3的整数。

[0055] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0056] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0057] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0058] 式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)(例如式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)是AAT活性的调节剂。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时,具有2.0μM或更小的EC_{50}。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时,具有小于0.5μM的EC_{50}。

[0059] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时,具有5.0μM或更小的IC_{50}。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和

(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时,具有小于2.0μM的IC_{50}。

[0060] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有2.0μM或更小的EC_{50}并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有5.0μM或更小的IC_{50}。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有小于0.5μM的EC_{50}并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有5.0μM或更小的IC_{50}。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有2.0μM或更小的EC_{50}并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有小于2.0μM的IC_{50}。在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有小于0.5μM的EC_{50}并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有小于2.0μM的IC_{50}。

[0061] 在一些实施方案中,提供了式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐以用于治疗AATD。在一些实施方案中,所述化合物选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,例如化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31的互变异构体(例如,化合物1-457的互变异构体)、这些化合物或互变异构体的氘化衍

生物以及前述任一者的药学上可接受的盐并且用于治疗AATD。在一个方面，式(I)的化合物选自化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，并且用于治疗AATD。

[0062] 在一些实施方案中，本公开提供了药物组合物，其包含至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物，这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述药物组合物可包含选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分和/或至少一种载体。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分。这些组合物可还包含至少一种载体。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分和至少一种载体。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分或至少一种载体。

[0063] 在一些实施方案中，本公开提供了药物组合物，其包含至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)、(Xa)-(Xf)、(XIa)-(Xe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物，这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述药物组合物可包含选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W32(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分和/或至少一种载体。

[0064] 本公开的另一方面提供了治疗AATD的方法，其包括向有需要的受试者施用至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物))的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物，以及前述任一者的药学上可接受的盐，或包含至少一种此类化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述方法包括施用选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，例如化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，需要治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中，需要治疗的受试者携带SZ突变。

[0065] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物,这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用。在一些实施方案中,所述方法包括以同一药物组合物或以单独组合物施用选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,例如化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与至少一种额外活性剂。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带SZ突变。

[0066] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物,这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中所述额外活性剂是来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。在一些实施方案中,所述方法包括以同一药物组合物或以单独组合物施用选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,例如化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与至少一种额外活性剂,其中所述额外活性剂是来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。

[0067] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物,这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中所述额外活性剂是重组AAT。在一些实施方案中,所述方法包括以同一药物组合物或以单独组合物施用选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与至少一种额外活性剂,其中所述额外活性剂是重组AAT。

[0068] 还提供了调节AAT的方法,其包括向有需要的受试者施用至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、

(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物))的化合物、以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,或包含所述至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,调节AAT的方法包括施用至少一种选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,或者包含所述至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0069] 本公开的一个方面提供了可用于治疗AATD的化合物B1-B25和化合物W1-W32,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0070] 在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分和/或至少一种载体。

[0071] 本公开的另一方面提供了治疗AATD的方法,其包括向有需要的受试者施用至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,或者包含至少一种此类化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0072] 在一些实施方案中,治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带SZ突变。

[0073] 在一些实施方案中,治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中额外活性剂是来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。

[0074] 在一些实施方案中,治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以同一药物组合物的形式,或者以单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中所述额外活性剂是重组AAT。

[0075] 还提供了调节AAT的方法,其包括向有需要的受试者施用至少一种选自式(XIa)-

(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,或者包含至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0076] 还提供了用于疗法的至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的选自化合物1-457、化合物458-531、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0077] 还提供了用于疗法的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的药物组合物,其包含选自化合物1-457、化合物458-531、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0078] 还提供了用于疗法的式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)、这些化合物的互变异构体,以及这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的选自化合物B1-B25和化合物W1-W32的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0079] 还提供了一种用于疗法的药物组合物,所述药物组合物包含式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的药物组合物,其包含选自化合物B1-B25和化合物W1-W32的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0080] I.定义

[0081] 如本文所用,术语“AAT”意指α-1抗胰蛋白酶或其突变,包括但不限于AAT基因突变,诸如Z突变。如本文所用,“Z-AAT”意指具有Z突变的AAT突变体。

[0082] 如本文所用,“突变”可以是指SERPINA1基因(编码AAT的基因)中的突变或基因序列改变对AAT蛋白的影响。“SERPINA1基因突变”是指SERPINA1基因的突变,并且“AAT蛋白突

变”是指产生AAT蛋白的氨基酸序列的变化的突变。基因缺陷或突变或基因中的核苷酸的变化通常产生从此基因翻译的AAT蛋白的突变。

[0083] 如本文所用,对于特定基因突变为“纯合”的患者在每个等位基因上具有相同的突变。

[0084] 如本文所用,具有PiZZ基因型的患者是AAT蛋白中对于Z突变为纯合的患者。

[0085] 如本文所用,术语“AATD”意指α-1抗胰蛋白酶缺乏症,这是特征在于低AAT循环水平的遗传病症。

[0086] 术语“化合物”,当指本公开的化合物时,是指具有相同化学结构的分子的集合,除非另外指明为立体异构体的集合(例如,外消旋体的集合、顺式/反式立体异构体的集合或(E)和(Z)立体异构体的集合),除了在分子的组成原子之间可能存在同位素差异。因此,本领域技术人员应清楚,由含有指示的氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有较少量的在该结构中的一个或多个指定氘位置处具有氢原子的同位素体。本公开的化合物中此类同位素体的相对量将取决于许多因素,包括用于制备化合物的试剂的同位素纯度和用于制备化合物的各种合成步骤中同位素的并入效率。然而,如上文所阐述,全部此类同位素体的相对量将小于化合物的49.9%。在其他实施方案中,此类同位素体全部的相对量将为化合物的小于47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0087] 本公开的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代。应当理解,短语“任选被取代”与短语“取代或未取代的”可互换使用。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都是指用特定取代基的基团置换给定结构中的氢基团。除非另外指示,否则“任选地被取代”的基团可在该基团的每个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自指定基团的多于一个取代基取代时,在每个位置处的取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基的组合。

[0088] 术语“同位素体”是指化学结构仅在其同位素组成上不同于本公开的特定化合物的物质。另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构还意指包括仅在存在一个或多个同位素富集的原子的情况下不同的化合物。例如,除了用氘或氚替换氢或用^{13}C或^{14}C替换碳之外,具有本发明结构的化合物都在本公开的范围内。

[0089] 除非另有说明,否则本文绘示的结构还意在包括结构的所有异构形式,例如外消旋混合物、顺式/反式异构体、几何(或构象)异构体,如(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的几何和构象混合物在本公开的范围内。除非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式都在本公开的范围内。

[0090] 如本文所用,术语“互变异构体”是指一种化合物的两种或多种异构体中的一种,它们一起以平衡状态存在,并且容易通过原子或基团在分子内迁移而互换。

[0091] “立体异构体”指对映异构体和非对映异构体两者。

[0092] 如本文所使用,“氘化衍生物”是指具有与参考化合物相同的化学结构但一个或多个氢原子被氘原子(“D”)置换的化合物。将认识到,根据合成中使用的化学材料的来源,在合成的化合物中存在天然同位素丰度的一些变化。尽管有这种变化,但天然丰富的稳定氢同位素的浓度与本文所述的氘化衍生物的稳定同位素取代度相比是很小的且无关紧要的。

因此,除非另有说明,否则当提及本公开的化合物的“氘化衍生物”时,至少一个氢被远高于其天然同位素丰度(通常为约0.015%)的氘取代。在一些实施方案中,本公开的氘化衍生物对于每个氘原子具有至少3500(在每个指定氘处52.5%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入、至少6466.7(97%氘掺入或至少6600(99%氘掺入)的同位素富集因子。

[0093] 如本文所使用,术语“同位素富集因子”意指指定同位素之同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0094] 如本文所用,术语“烷基”意指直链(即直链或无支链)或支链、取代或未取代的烃链,其是完全饱和的或可含有一个或多个饱和单元,但不是完全芳族的。除非另有说明,否则烷基含有1-12个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1-10个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,烷基含有1-8个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,烷基含有1-6个烷基碳原子,在其他实施方案中,烷基含有1-4个烷基碳原子,并且在其他实施方案中,烷基含有1-3个烷基碳原子和1-2个烷基碳原子。

[0095] 如本文所用,术语“杂烷基”是指其中一个或两个碳原子独立地被氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个取代的脂族基团。杂烷基可以是取代的或未取代的、支链的或无支链的。

[0096] 如本文所用,术语“烯基”意指含有一个或多个碳碳双键的直链(即直链或无支链)、支链、取代或未取代的烃链。

[0097] 术语“环烷基”、“环状烷基”、“碳环基”和“碳环”是指稠合、螺环或桥接的单环C_{3-9}烃或稠合、螺环或桥接的双环或三环C_{8-14}烃,其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但不是完全芳族的,其中所述双环系统中的任何单个环具有3-9个成员。通常,环烷基是完全饱和的,而碳环基可以含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至12个碳原子。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至8个碳原子。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至6个碳原子。

[0098] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclic)”是指稠合、螺环或桥接的非芳族的单环、双环或三环系统,其中一个或多个环成员是杂原子。在一些实施方案中,“杂环(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclic)”基团具有3至14个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮、磷或硅的杂原子,并且系统中的每个环含有3至9个环成员。在一些实施方案中,杂环基含有3至12个环成员原子。在一些实施方案中,杂环基含有3至8个环成员原子。在一些实施方案中,杂环基含有3至6个环成员原子。

[0099] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或NR^+(如N-取代的吡咯烷基中))。

[0100] 如本文所用,术语“烷氧基”是指如前定义的烷基,其中烷基的一个碳分别被氧(“烷氧基”)原子置换,条件是氧原子连接在两个碳原子之间。“环状烷氧基”是指含有至少一个烷氧基但不是芳族的单环、稠合、螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环烃。环状烷氧基的非限制性实例包括四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基和氧杂环庚烷基。

[0101] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”意指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”或意指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中，卤素选自F、Cl和Br。卤代烷基的实例包括-CHF_2、-CH_2F、-CF_3、-CF_2-和全卤代烷基，诸如-CF_2CF_3。

[0102] 如本文所用，“=O”是指氧代基团。

[0103] 如本文所用，“氰基”或“腈”基团是指-C≡N。

[0104] 如本文所用，“羟基”是指-OH。

[0105] 如本文所用，“芳香基团”或“芳香环”是指含有共轭平面环系统的化学基团，所述系统具有由[4n+2]p轨道电子组成的离域π电子轨道，其中n是0至6的整数。芳基的非限制性实例包括芳基和杂芳基。

[0106] 术语“芳基”是指具有总共5至14个环成员的单环、双环和三环系统，其中所述系统中至少一个环是芳族的，并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中，芳基含有6或10个碳原子。芳基的非限制性实例是苯环。

[0107] 术语“杂芳基”是指具有总共5至10个环成员的单环、双环和三环系统，其中所述系统中至少一个环是芳族的，所述系统中至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中，杂芳基含有6或10个环原子。

[0108] 含氮基团如胺基的有用保护基的实例包括例如氨基甲酸叔丁酯(Boc)、苄基(Bn)、四氢吡喃基(THP)、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸苄酯(Cbz)、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。添加(通常称为“保护”的过程)和除去(通常称为“去保护”的过程)此类胺保护基团的方法为本领域熟知的，并且可以在例如P.J.Kocienski,Protecting Groups,Thieme,1994中获得，其以引用的方式整体并入本文，并且在Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版(John Wiley& Sons,New York,1999)中获得。

[0109] 可用于本公开的合适溶剂的实例包括但不限于水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或“二氯甲烷”(CH_2Cl_2)、甲苯、乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、庚烷、乙酸异丙酯(IPAc)、乙酸叔丁酯(t-BuOAc)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-Me THF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、乙醚(Et_2O)、甲基叔丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0110] 可用于本公开的合适碱的实例包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、叔丁醇钾(KOtBu)、碳酸钾(K_2CO_3)、N-甲基吗啉(NMM)、三乙胺(Et_3N;TEA)、二异丙基乙胺(i-Pr_2EtN;DIPEA)、吡啶、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)和甲醇钠(NaOMe;$NaOCH_3$)。

[0111] 本公开包括本公开的化合物的药学上可接受的盐。化合物的盐在酸与化合物的碱性基团如氨基官能团，或碱与化合物的酸性基团如羧基官能团之间形成。

[0112] 如本文所用，术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和其他哺乳动物的组织接触，而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理的益处/风险比相称的组分。“药学上可接受的盐”意指在施用于接受者时能够直接或间接提供本公开的化合物的任何无毒盐。合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中所公开的那些盐。

[0113] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸，例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、

氢碘酸、硫酸和磷酸，以及有机酸，例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸，以及相关无机酸和有机酸。因此，此类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一些实施方案中，药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸诸如盐酸和氢溴酸形成的那些盐，以及与有机酸诸如马来酸形成的那些盐。

[0114] 衍生自适宜的碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。本公开还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其它非限制性实例包括铵、季铵以及使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0115] 术语“患者”和“受试者”可互换使用并且指包括人的动物。

[0116] 术语“有效剂量”、“有效量”、“治疗有效剂量”和“治疗有效量”在本文中可互换使用，并且是指产生施用化合物所期望的效果(例如，改善AATD或AATD症状、减轻AATD或AATD症状的严重性和/或降低AATD或AATD症状的发作率或发病率)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗目的，并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如Lloyd(1999)The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0117] 如本文所用，术语“治疗(treatment)”及其同源词(例如“治疗(treat/treating)”)是指改善受试者的AATD或其症状、延迟受试者的AATD或其症状的发作、或减轻受试者的AATD或其症状的严重性。如本文所用，“治疗”及其同源词包括但不限于：改善肝脏和/或脾脏功能、减轻黄疸、改善肺功能、减轻肺部疾病和/或肺部恶化(例如肺气肿)、减轻皮肤疾病(例如坏死性脂膜炎)、增加儿童生长、改善食欲和减轻疲劳。可以根据本领域已知或随后开发的方法和技术容易地评估这些症状中任一者的改善或其严重程度的减轻。

[0118] 当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时，术语“约”和“大约”包括包括本领域的普通技术人员认为可提供与自指定剂量、量或重量百分比所获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值、或该剂量、量或重量百分比的范围。通常，术语“约”是指给定值的高达10％、高达5％或高达2％的变化。

[0119] 式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学

上可接受的盐中的任一种或多种可以每日一次、每日两次或每日三次地施用，以用于治疗AATD。在一些实施方案中，任何一种或多种化合物选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，例如化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物，这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用一次。在一些实施方案中，选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用一次。在一些实施方案中，至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用两次。在一些实施方案中，选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用两次。在一些实施方案中，至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)，这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用三次。在一些实施方案中，选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用三次。

[0120] 式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物)，这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐中的任一种或多种可以与AAT强化疗法或AAT替代疗法组合施用，以用于治疗AATD。在一些实施方案中，任何一种或多种化合物选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如，化合

物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0121] 化合物B1-B25和W1-W32、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐中的任一种或多种可以每日一次、每日两次或每日三次地施用,以用于治疗AATD。在一些实施方案中,至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用一次。在一些实施方案中,至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用两次。在一些实施方案中,至少一种选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天施用三次。

[0122] 化合物B1-B25和W1-W32、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐可以与AAT强化疗法或AAT替代疗法组合施用,以用于治疗AATD。

[0123] 如本文所用,“AAT强化疗法”是指使用来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)来增强(增加)在血液中循环的α-1抗胰蛋白酶水平。“AAT替代疗法”是指施用重组AAT。

[0124] 在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2,000mg、400mg至2,500mg或400mg至600的式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次地施用。在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg,200mg至600mg,200mg至800mg、400mg至2000mg或400mg至600mg的选自化合物1-457、化合物458-532、化合物P1-P225、化合物B1-B25、以及化合物W1-W4、W6-W23、W25、W26、W28、W30和W31(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物每天一次、每天两次或每天三次地施用。

[0125] 在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2,000mg、400mg至2,500mg或400mg至600mg的选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次地施用。在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2000mg或400mg至600mg的选自式(XIa)-(XIe)和(XIIa)-(XIIe)的化合物(例如,化合物B1-B25和化合物W1-W32)的化合物每天一次、每天两次或每天三次地施用。

[0126] 本领域普通技术人员将认识到,当公开化合物的量时,化合物的药学上可接受的

盐形式的相关量是等效于所述化合物的游离碱浓度的量。应注意,所公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐的量是基于参考化合物的游离碱形式。例如,“10mg至少一种选自式(I)化合物及其药学上可接受的盐的化合物”包括10mg式(I)化合物和相当于10mg式(I)化合物的式(I)化合物的药学上可接受的盐的浓度。

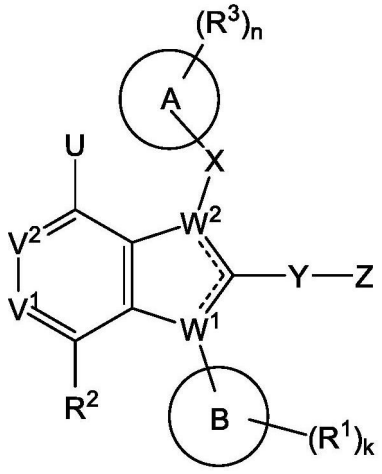
[0127] 如本文所用,术语“环境条件”意指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。

[0128] 应当理解,本文提及的使用一种或多种化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐)的治疗方法(例如治疗AATD的方法)也应解释为对以下的提及:-一种或多种化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐),用于治疗例如AATD的方法中;和/或-一种或多种化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIg)、(IIIa)-(IIIc)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vc)、(VIa)-(VIg)、(VIIa)-(VIIg)、(IXa)-(IXe)和(Xa)-(Xf)的化合物(例如,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐)在制造用于治疗例如AATD的药物中的用途。

[0129] 示例实施方案1:

[0130] 本公开的非限制性实施方案包括:

[0131] 1.一种由以下结构式表示的化合物:

[0132] 

(I')

[0133] 其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐,其中:

[0134] ------,对于两种情况中的每一种,是单键或双键,条件是一个是单键,而另一个是双键;

[0135] V^1和V^2各自独立地为N或-CR^2；

[0136] W^1和W^2各自独立地为N或C，条件是W^1和W^2中的一者为N，而另一者为C；

[0137] U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素；

[0138] X不存在或为键、-$(CR^aR^b)_p$-或-SO_2-；

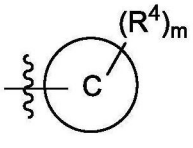
[0139] Y不存在或为键、-$(CR^cR^d)_q$-、-C(=O)-或-SO_2-；

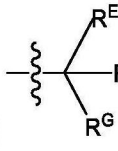
[0140] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0141] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0142] 环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；条件是当W^1为N并且W^2为C时、环A不为1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮基或其互变异构体；

[0143] 环B为C_4-C_{12}环烷基、C_6或C_{10}芳基、5至10元杂芳基或苄基；

[0144] Z为 

或 

；其中

[0145] 环C为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6为C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

[0146] 条件是当环C为苯基时，苯基被R^4取代；条件是当环C为苯基时，Y不能为-SO_2-；并且

[0147] 条件是当环B为苄基时，环C不能为吡啶基或吲哚基；

[0148] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-OR^s、-OC(=O)R^s或-OC(=O)NR^pR^q；其中：

[0149] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)$_rR^s$、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)$_rR^s$和-S(=O)$_rNR^pR^q$；其中：

[0150] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基；其中：

[0151] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0152] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

[0153] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0154] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0155] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C

(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0156] R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-(C_3-C_6环烷基);

[0157] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-NR^hR^i、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0158] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$;其中:

[0159] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基;其中:

[0160] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0161] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0162] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0163] -OR^k不能是-OH;

[0164] R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0165] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0166] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)NR^vS(=O)$_tR^y$、-NR^vR^w、-NR^vC(=O)R^y、-NR^vC(=O)OR^y、-NR^vC(=O)NR^wR^x、-NR^vS(=O)$_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$、-S(=O)$_tNR^vR^w$、-S(=O)$_tNR^vC$(=O)R^y、-P(=O)R^zR^z、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0167] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-NR^vC(=O)R^y、-NR^vC(=O)OR^y、-NR^vC(=O)NR^wR^x、-NR^vS(=O)$_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$和-S(=O)$_tNR^vR^w$;其中

[0168] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

[0169] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0170] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0171] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0172] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0173] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

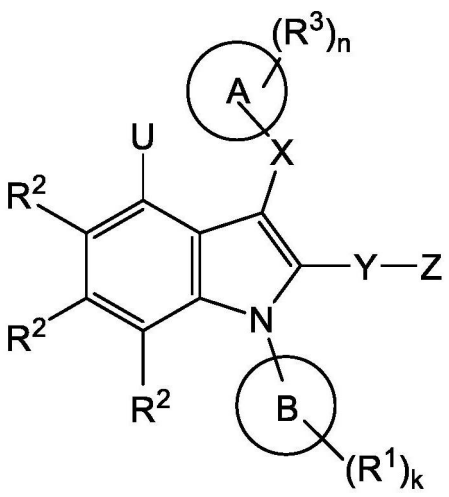
[0174] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

[0175] k是选自1、2和3的整数;

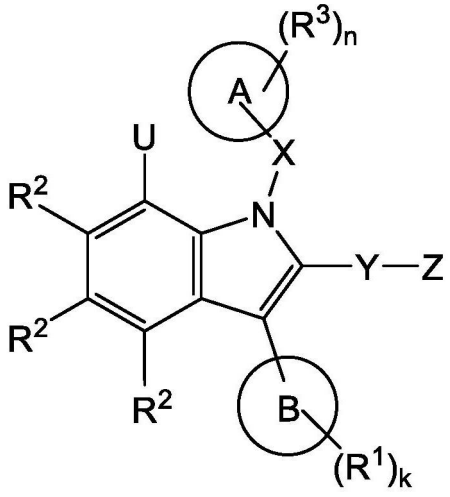
[0176] m和n各自独立地为选自0、1、2和3的整数;并且

[0177] p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数。

[0178] 2.根据实施方案1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

[0179] 

(IIa')



(IIb')

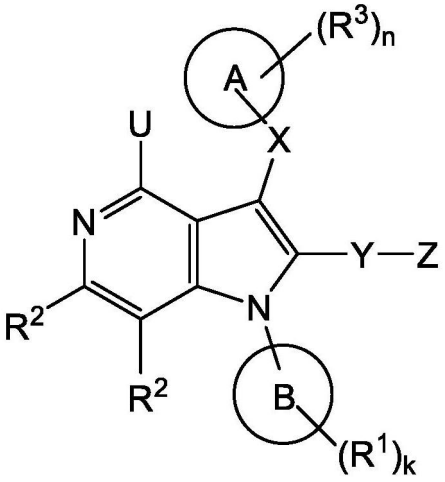
[0180] 其中:

[0181] U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl;

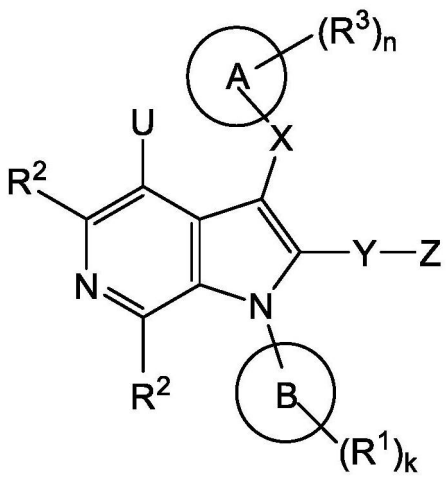
[0182] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1中所定义。

[0183] 3.根据实施方案1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

[0184]

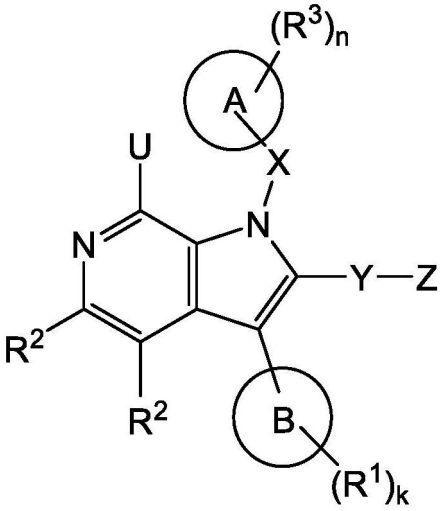


(IIc')

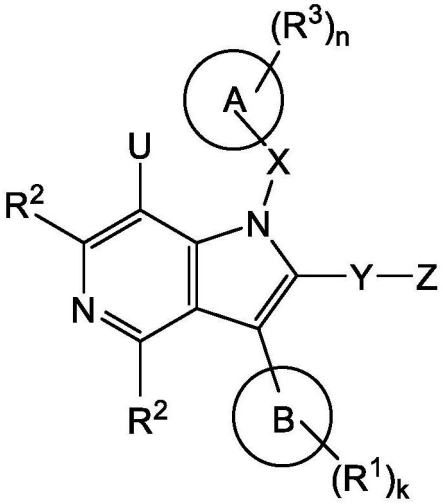


(IId')

[0185]



(IIe')



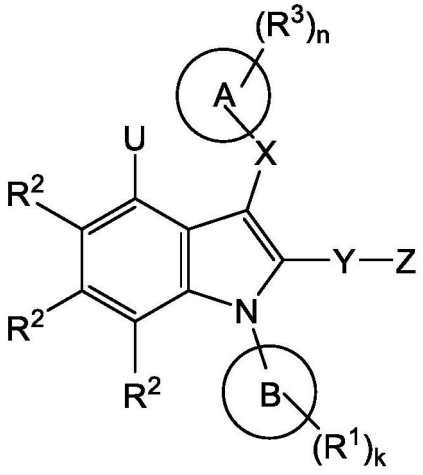
(IIf')

[0186] 其中：

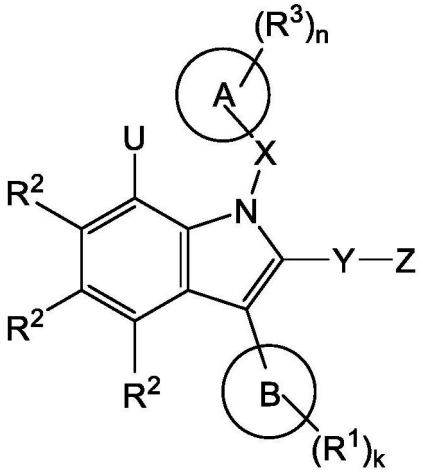
[0187] U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl；

[0188] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1中所定义。

[0189] 4.根据实施方案1或实施方案2所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

[0190] 

(IIIa')



(IIIb')

[0191] 其中：

[0192] U为-OH或-NH_2；

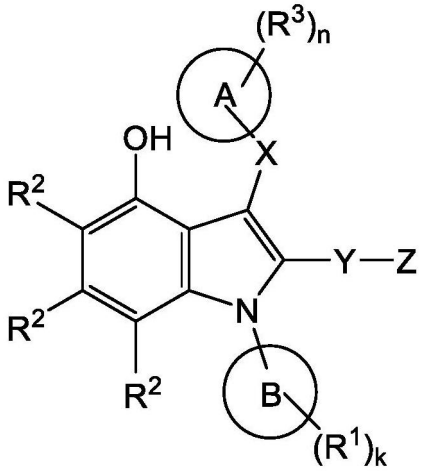
[0193] 环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基；

[0194] 环B被R^1取代并且环B为C_4-C_6环烷基、苯基、5至6元杂芳基或苄基；并且

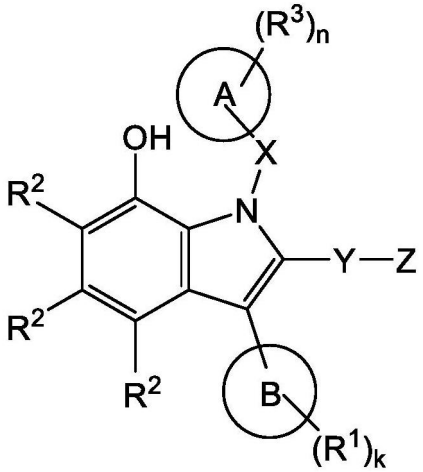
[0195] 当Z为任选地被R^4取代的环C时，环C为C_4-C_8环烷基、4至8元杂环基、苯基或5或6元杂芳基；

[0196] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1或实施方案2中所定义。

[0197] 5.根据实施方案1、2和4中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

[0198] 

(IVa')

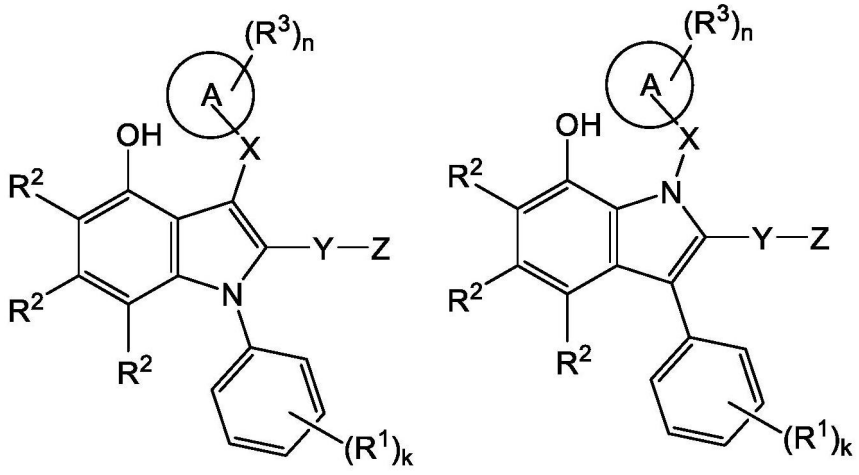


(IVb')

[0199] 其中：

[0200] 环B被R^1取代，并且环B为环己基、苯基、吡啶基或苄基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如实施方案1、2和4中的任一项所定义。

[0201] 6.根据实施方案1、2、4和5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式表示：

[0202] 

[0203] 其中：

[0204] R^1为卤素、氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基或C_1-C_2烷氧基；并且

[0205] k是选自1和2的整数；

[0206] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1、2、4和5中的任一项所定义。

[0207] 7.根据实施方案1至6中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^1为氰基、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或-$OCH(CH_3)_2$；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0208] 8.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中至少一个R^1为F；并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0209] 9.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中：

[0210] X不存在或为键、-(CR^aR^b)-或-SO_2-；

[0211] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0212] 10.根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X不存在或为键、-CH_2-或-SO_2-；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0213] 11.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中：

[0214] Y不存在或为键、-$(CR^cR^d)_q$-、-C(=O)-或-SO_2-；

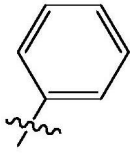
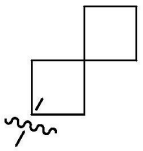
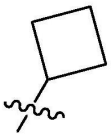
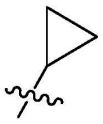
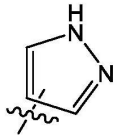
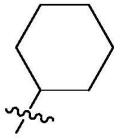
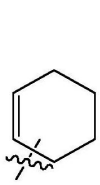
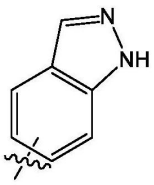
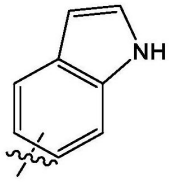
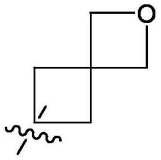
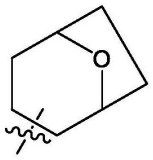
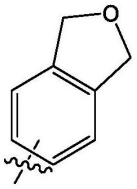
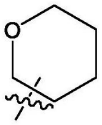
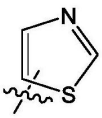
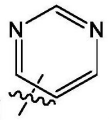
[0215] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0216] 12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Y不存在或为键、-CH_2-、-$CHCH_3$-、-$C(CH_3)_2$-、-C(=O)-或-SO_2-；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

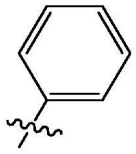
[0217] 13.根据实施方案1至12中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学

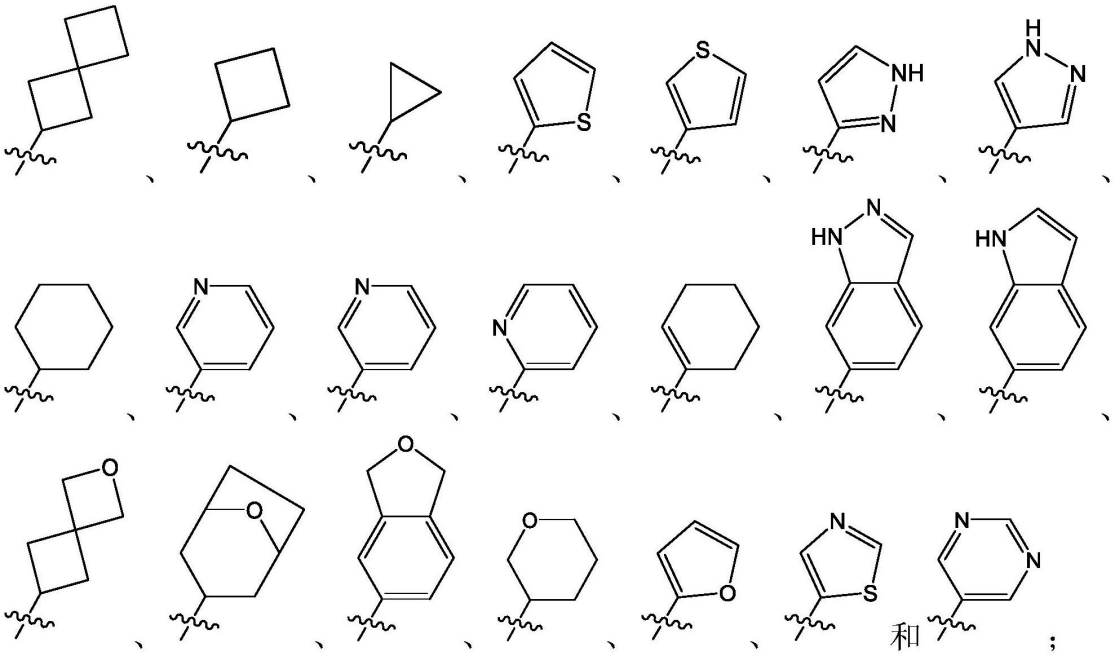
上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有1至3个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有1至3个选自O和N的杂原子的5至9元杂芳基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0218] 14.根据实施方案1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有一个或两个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有一个或两个氮原子或一个或两个氧原子的5至9元杂芳基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0219] 15.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  ；

[0220] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0221] 16.根据实施方案1至15中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、

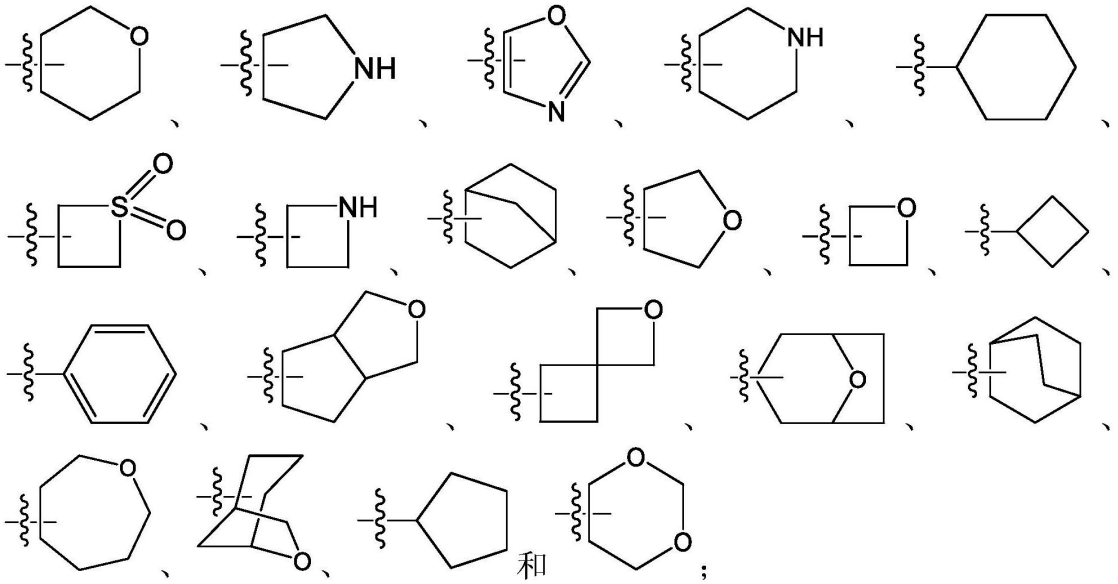


[0222] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0223] 17.根据实施方案1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代并且环C为C_4-C_8环烷基；含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的4至8元杂环基；苯基；或含有一个或两个选自O和N的杂原子的5元杂芳基；

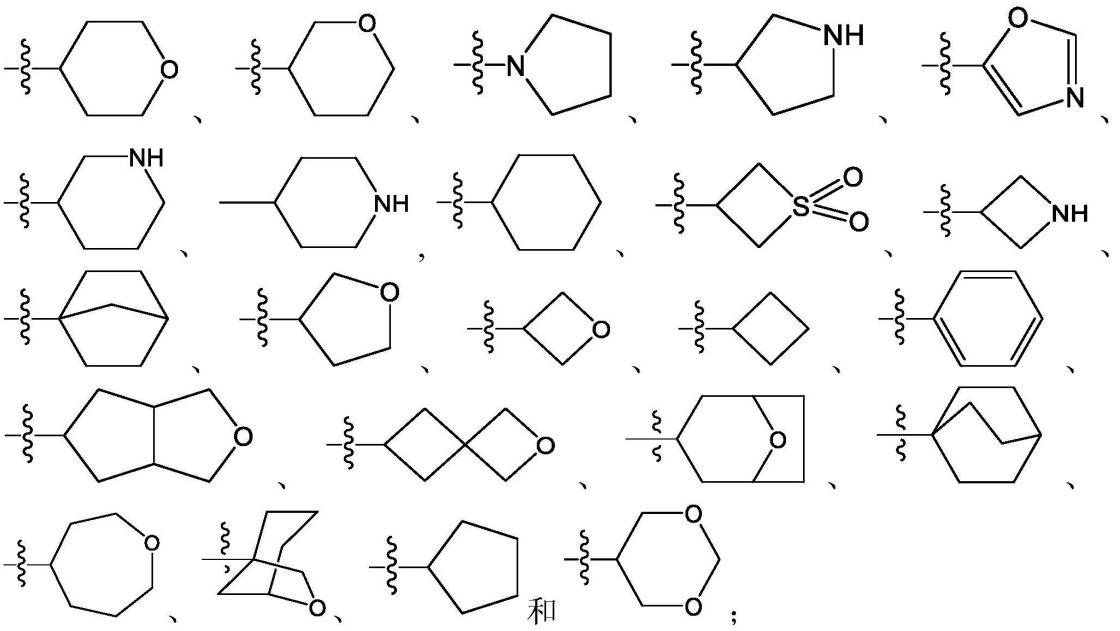
[0224] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0225] 18.根据实施方案1至17中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代，并且环C选自



[0226] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0227] 19.根据实施方案1至18中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被$(R^4)_o$取代，并且环C选自



[0228] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0229] 20.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基(-C≡N)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0230] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0231] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、C_3-C_5环烷基或5或6元杂环基；其中：

[0232] R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基和-OH；

[0233] R^p和R^q的所述C_3-C_5环烷基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基和-OH；

[0234] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或5或6元杂芳基；其中R^s的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；其中：

[0235] R^s的所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；

[0236] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0237] 21.根据实施方案1至20中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、Cl、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0238] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0239] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、环戊基或四氢呋喃基；其中：

[0240] R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代；

[0241] R^S在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基、吡啶基或嘧啶基;其中:

[0242] R^S的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代;

[0243] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

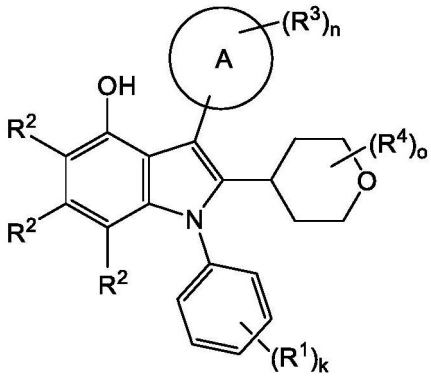
[0244] 22.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CF_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-C_2H_5、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$(CH_2)_2OCHF_2$、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2S(=O)_2CH_3$、-$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、-CH_2(O)C(=O)$NHCH_3$、-CH_2(O)C(=O)N(CH$_3$)C_2H_5、-CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)_2$、-CH_2(O)C(=O)N$(C_2H_5)_2$、-CH_2(O)C(=O)NH(环戊基)、-CH_2(O)C(=O)NH(四氢呋喃基)、-CH_2(O)(吡啶-2-基)或-CH_2(O)(嘧啶-2-基);并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0245] 23.根据实施方案1至22中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH或-CH_2OCH_3;并且

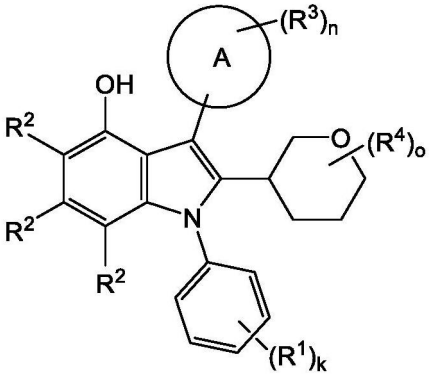
[0246] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0247] 24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

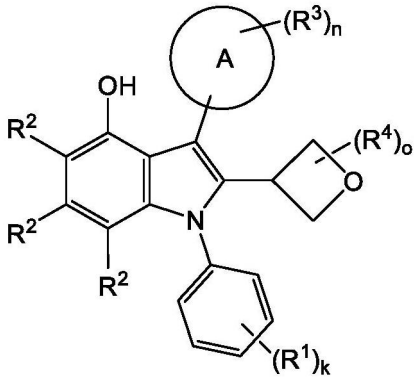
[0248]



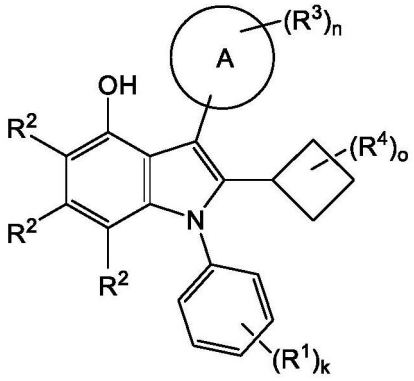
(VIa')



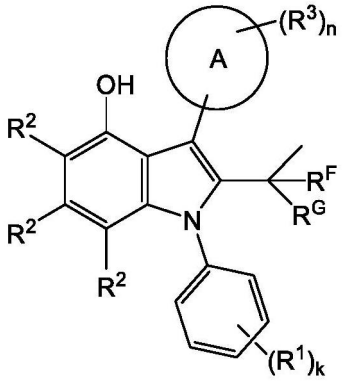
(VIb')



(VIc')



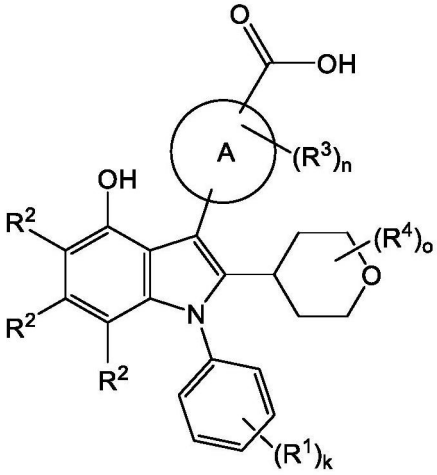
(VId')



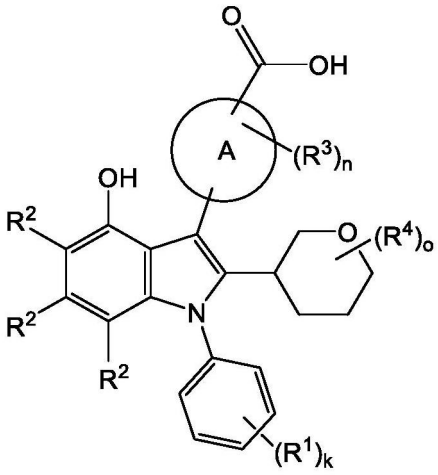
(VIe');

[0249] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0250] 25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

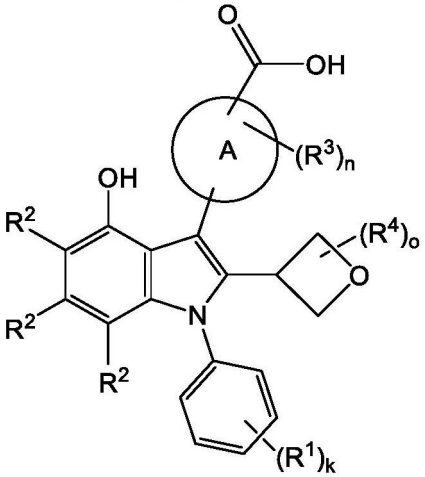


(VIIa')

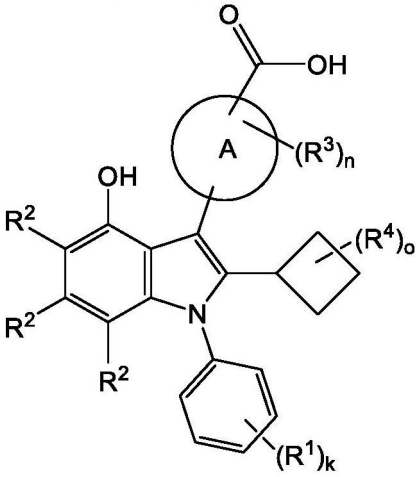


(VIIb')

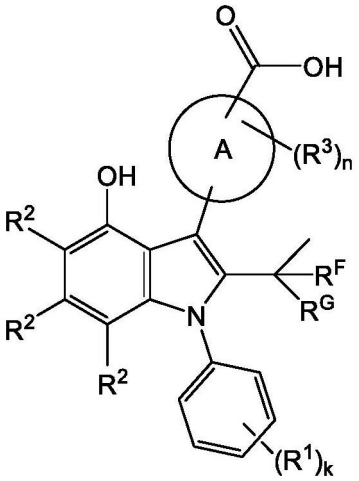
[0251]



(VIIc')



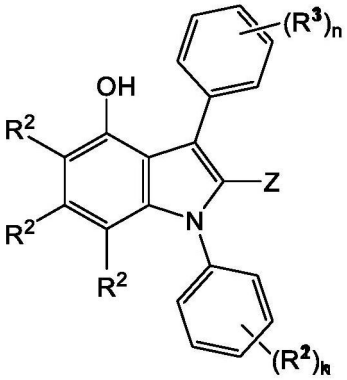
(VIId')



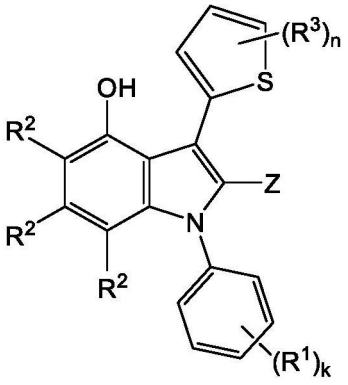
(VIIe');

[0252] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0253] 26.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

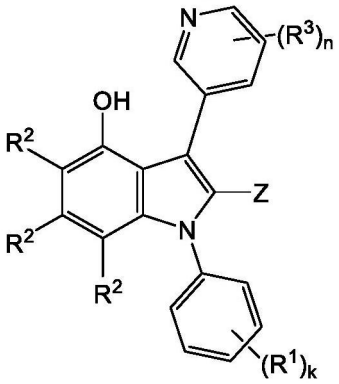


(VIIIa')

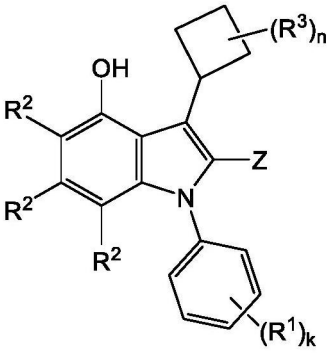


(VIIIb')

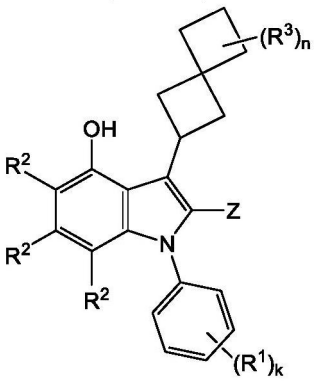
[0254]



(VIIIc')



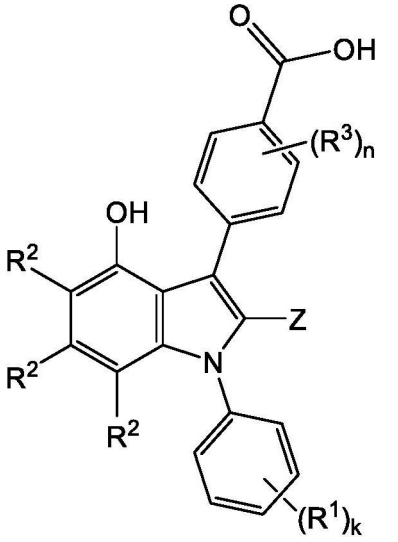
(VIIId')



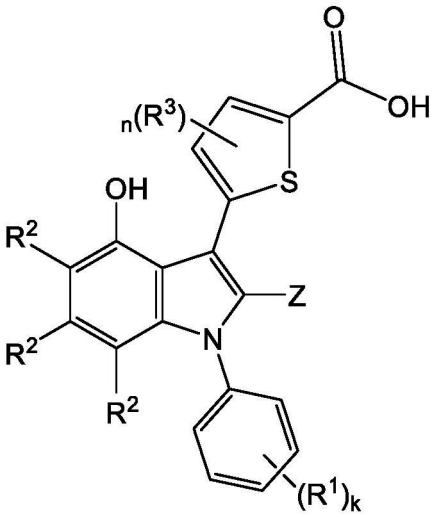
(VIIIe');

[0255] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0256] 27.根据实施方案1至26中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

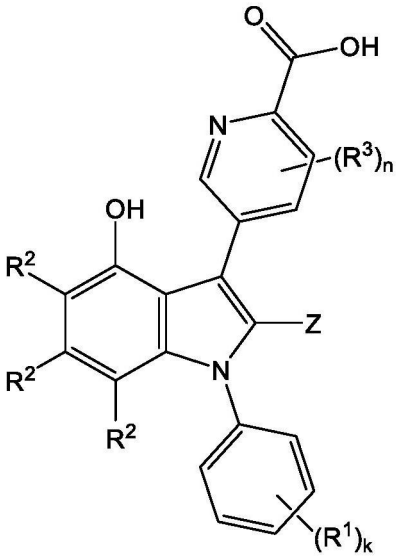


(IXa')

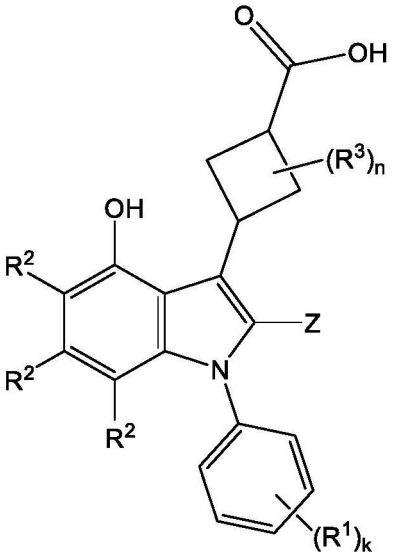


(IXb')

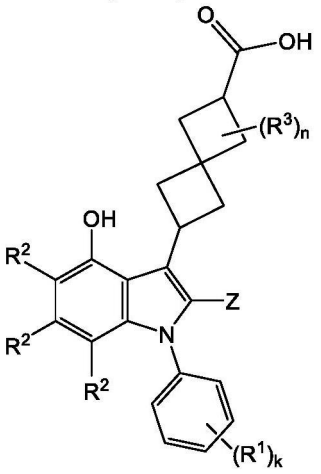
[0257]



(IXc')



(IXd')



(IXe');

[0258] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0259] 28.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学

上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_6环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0260] 29.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_5环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0261] 30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_2烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_2卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_4环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或-CH_3；

[0262] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0263] 31.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-NH_2或环丙基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0264] 32.根据实施方案1至31中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

[0265] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w；其中：

[0266] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；并且

[0267] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基或5或6元杂环基；其中：

[0268] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；并且

[0269] R^y的所述5或6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；

[0270] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0271] 33.根据实施方案1至32中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

[0272] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y和-C(=O)OR^y；其中：

[0273] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被-OH取代；并且

[0274] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或6元杂环基;其中:

[0275] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且

[0276] R^y的所述6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0277] R^z在每次出现时独立地为-CH_3、-OH或-OCH_3;

[0278] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0279] 34.根据实施方案1至33中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-$P(=O)R^zR^z$;其中:

[0280] R^3的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OR^y;其中:

[0281] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被-OH取代;并且

[0282] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或四氢-2H-吡喃基;其中:

[0283] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-C(=O)OH取代;并且

[0284] R^y的所述四氢-2H-吡喃基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0285] R^z在每次出现时独立地为-CH_3或-OH;

[0286] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0287] 35.根据实施方案1至34中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为F、Cl、氰基、-OH、=O、-CH_3、-OCH_3、-CF_3、-CH_3CN、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-CH_2COOH、-CH_2OCH_3、-C(=O)$CHCH_3OH$、-COOH、-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NH(CH_2)_2OH$、-C(=O)NHOH、-C(=O)$NHS(=O)_2CH_3$、-NH_2、-$NHCH_3$、-OCH_2COOH、$NHS(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC(=O)CH_3$或-$P(=O)(CH_3)_2$;其中-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)中的所述2-四氢-2H-吡喃基被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0288] 36.根据实施方案1至35中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

[0289] R^4的所述C_1-C_6烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w;其中:

[0290] R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;并且

[0291] R^y在每次出现时独立地为氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0292] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;

[0293] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0294] 37.根据实施方案1至36中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤

代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-S(=O)$_2R^y$;其中:

[0295] R^4的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w;其中:

[0296] R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;

[0297] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

[0298] R^y中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;并且

[0299] 其中o是选自0、1和2的整数;并且

[0300] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0301] 38.根据实施方案1至37中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-S(=O)$_2R^y$;其中:

[0302] R^4的所述C_1-C_2烷基任选地被氰基、-OH或-OCH_3取代;

[0303] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

[0304] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-OCH_3取代;

[0305] 其中o是选自0和1的整数;

[0306] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0307] 39.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、-OH、-OCH_3、-CH_3、-C_2H_5、-CF_3、-CH_2CN、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-COOH、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_2OCH_3、-S(=O)$_2CH_3$、S(=O)$_2C_2H_5$、或S(=O)$_2CF_3$;并且

[0308] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0309] 40.一种选自化合物1-457的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0310] 41.一种药物组合物,其包含至少一种实施方案1至40中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐。

[0311] 42.一种治疗α-1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的至少一种根据实施方案1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,或治疗有效量的根据实施方案41所述的药物组合物。

[0312] 43.一种调节α-1抗胰蛋白酶(AAT)活性的方法,所述方法包括使所述AAT与治疗有效量的至少一种根据实施方案1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐或治疗有效量的根据实施方案41所述的药物组合物接触的步骤。

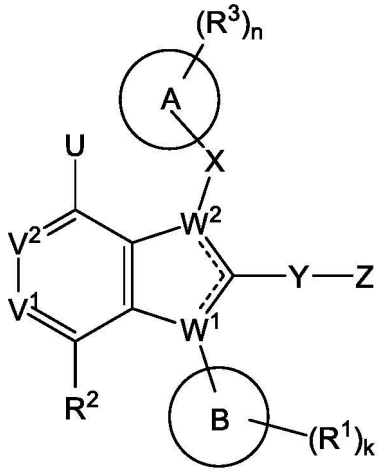
[0313] 44.根据实施方案42或实施方案43所述的方法,其中所述治疗有效量的至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐与AAT强化疗法和/或AAT替代疗法组合施用。

[0314] 为避免疑问,结合式(I')描述的特征也可以与结合式式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)描述的特征结合。

[0315] 示例实施方案2:

[0316] 本公开的非限制性实施方案/条款包括：

[0317] 1.一种由以下结构式表示的化合物：

[0318] 

(I)

[0319] 其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐，其中：

[0320] ------，对于两种情况中的每一种，是单键或双键，条件是一个是单键，而另一个是双键；

[0321] V^1和V^2各自独立地为N或-CR^2；

[0322] W^1和W^2各自独立地为N或C，条件是W^1和W^2中的一者为N，而另一者为C；

[0323] U为氢、-OH、-CH_3、-NH_2或卤素；

[0324] X不存在或为键、-$(CR^aR^b)_p$-或-SO_2-；

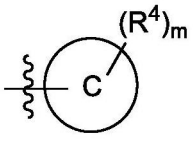
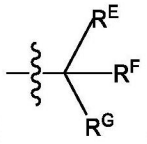
[0325] Y不存在或为键、-$(CR^cR^d)_q$-、-C(=O)-或-SO_2-；

[0326] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0327] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0328] 环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；条件是当W^1为N并且W^2为C时、环A不为1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮基或其互变异构体；

[0329] 环B为C_4-C_{12}环烷基、C_6或C_{10}芳基、5至10元杂芳基或苄基；

[0330] Z为  或  ；其中

[0331] 环C为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6为C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

[0332] 条件是当环C为苯基时，苯基被R^4取代；条件是当环C为苯基时，Y不能为-SO_2-；并且

[0333] 条件是当环B为苄基时，环C不能为吡啶基或吲哚基；

[0334] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-OR^s、-OC(=O)R^s或-OC(=O)NR^pR^q；其中：

[0335] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)$_rR^s$、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)$_rR^s$和-S(=O)$_rNR^pR^q$;其中:

[0336] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基;其中:

[0337] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0338] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0339] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0340] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0341] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0342] R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-(C_3-C_6环烷基);

[0343] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-NR^hR^i、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0344] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$;其中:

[0345] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基;其中:

[0346] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0347] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0348] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0349] -OR^k不能是-OH;

[0350] R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-

NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0351] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0352] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_tR^y$、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$、-$S(=O)_tNR^vR^w$、-$S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$、-$P(=O)R^zR^z$、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0353] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、--$NR^vS(=O)_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$和-$S(=O)_tNR^vR^w$;其中

[0354] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

[0355] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0356] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0357] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0358] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0359] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0360] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

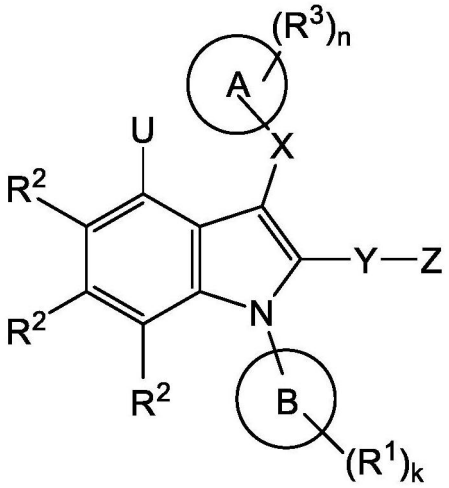
[0361] k是选自1、2和3的整数;

[0362] m和n各自独立地为选自0、1、2和3的整数;

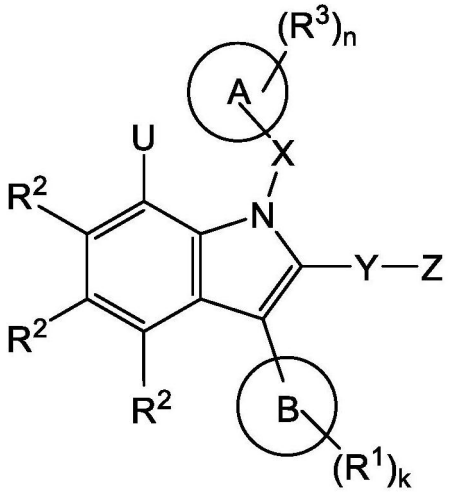
[0363] p、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数;并且

[0364] q是选自1、2和3的整数。

[0365] 2.根据条款1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

[0366] 

(IIa)



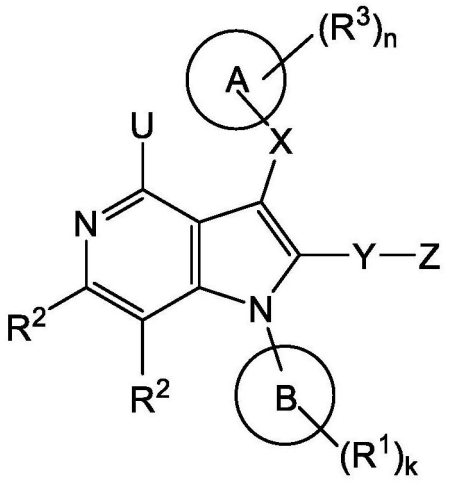
(IIb)

[0367] 其中:

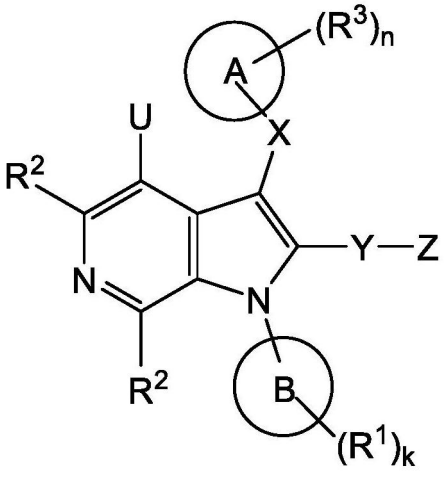
[0368] U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl;

[0369] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1中所定义。

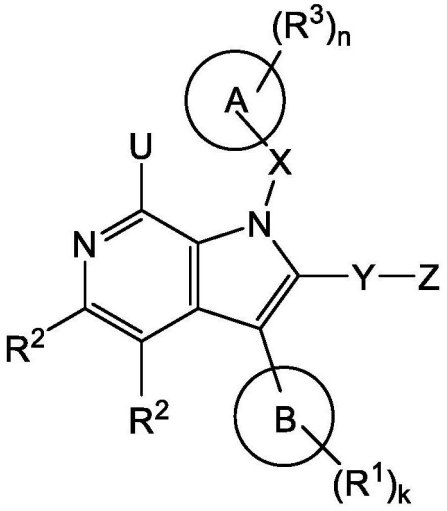
[0370] 3.根据条款1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

[0371] 

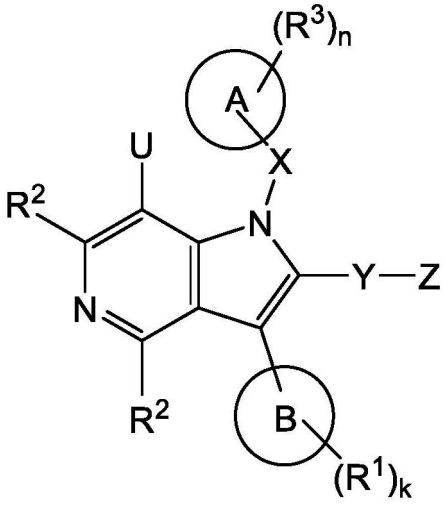
(IIc)



(IId)

[0372] 

(IIe)



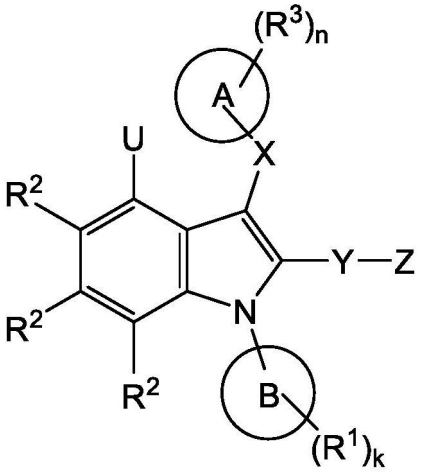
(IIf)

[0373] 其中：

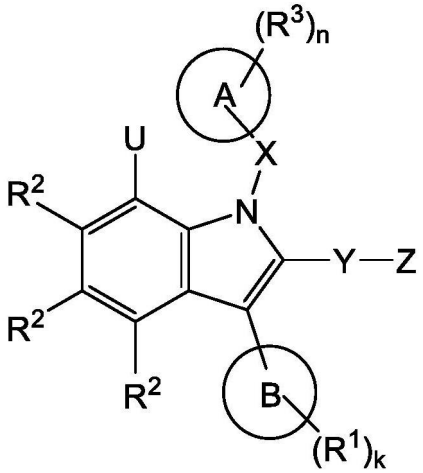
[0374] U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl；

[0375] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如实施方案1中所定义。

[0376] 4.根据条款1或条款2的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

[0377] 

(IIIa)



(IIIb)

[0378] 其中：

[0379] U为-OH或-NH_2；

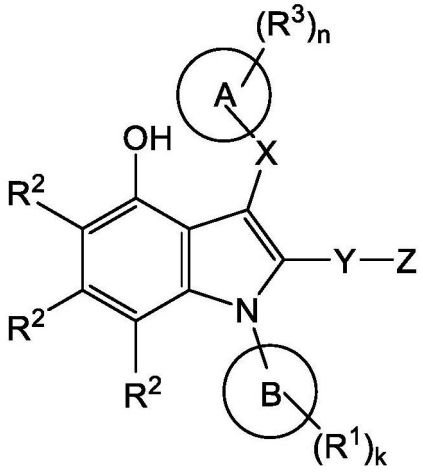
[0380] 环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基；

[0381] 环B被R^1取代并且环B为C_4-C_6环烷基、苯基、5至6元杂芳基或苄基；并且

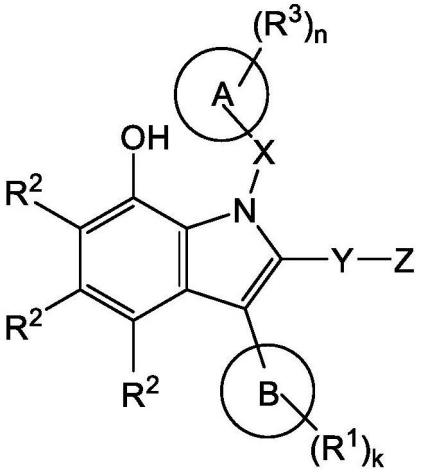
[0382] 当Z为任选地被R^4取代的环C时，环C为C_4-C_8环烷基、4至8元杂环基、苯基或5或6元杂芳基；

[0383] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如条款1或条款2中所定义。

[0384] 5.根据条款1、2和4中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

[0385] 

(IVa)

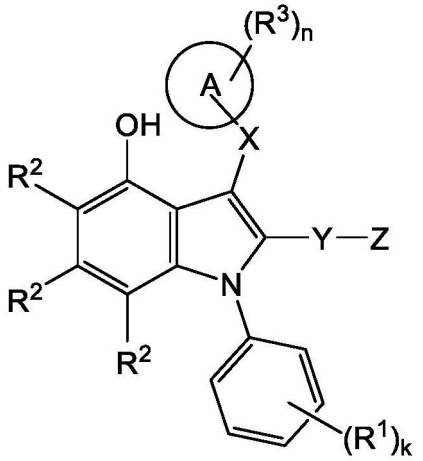


(IVb)

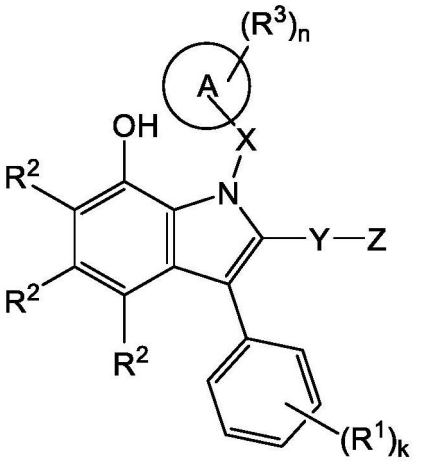
[0386] 其中：

[0387] 环B被R^1取代，并且环B为环己基、苯基、吡啶基或苄基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如条款1、2和4中的任一项所定义。

[0388] 6.根据条款1、2、4和5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式表示：

[0389] 

(Va)



(Vb)

[0390] 其中：

[0391] R^1为卤素、氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基或C_1-C_2烷氧基；并且

[0392] k是选自1和2的整数；

[0393] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如条款1、2、4和5中的任一项所定义。

[0394] 7.根据条款1至6中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^1为氰基、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或-$OCH(CH_3)_2$；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0395] 8.根据条款1至7中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中至少一个R^1为F；并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0396] 9.根据条款1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接

受的盐，其中：

[0397] X不存在或为键、-(CR^{a}R^b)-或-SO_2-；

[0398] R^{a}和R^{b}在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0399] 10.根据条款1至9中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X不存在或为键、-CH_2-或-SO_2-；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0400] 11.根据条款1至10中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中：

[0401] Y不存在或为键、-(CR^{c}R^d)$_q$-、-C(=O)-或-SO_2-；

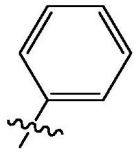
[0402] R^{c}和R^{d}在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

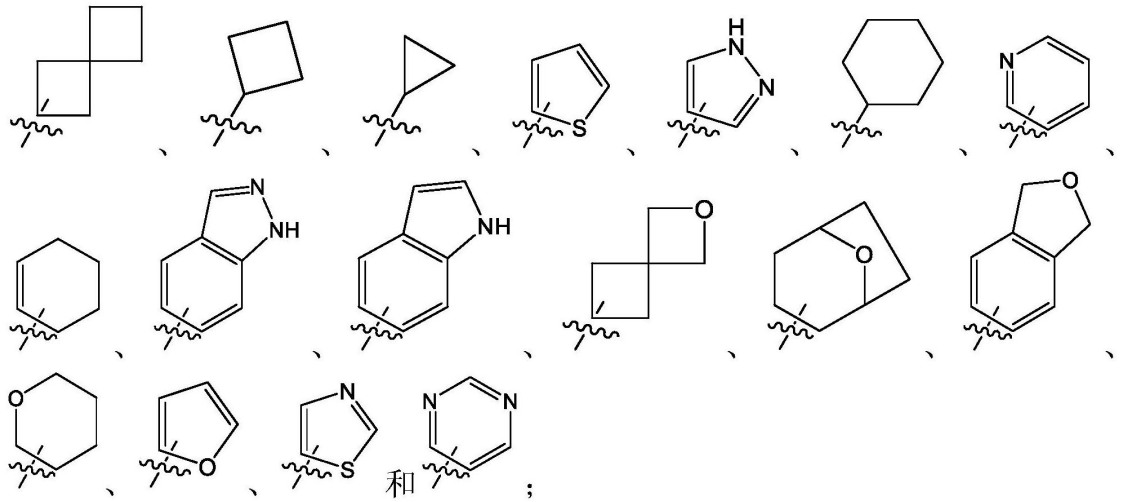
[0403] 12.根据条款1至11中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中q是选自1和2的整数；并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0404] 13.根据条款1至12中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Y不存在或为键、-CH_2-、-$CHCH_3$-、-C(CH_3)$_2$-、-C(=O)-或-SO_2-；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0405] 14.根据条款1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^{3}取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有1至3个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有1至3个选自O和N的杂原子的5至9元杂芳基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

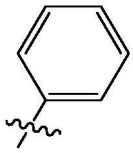
[0406] 15.根据条款1至14中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^{3}取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有一个或两个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有一个或两个氮原子或一个或两个氧原子的5至9元杂芳基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

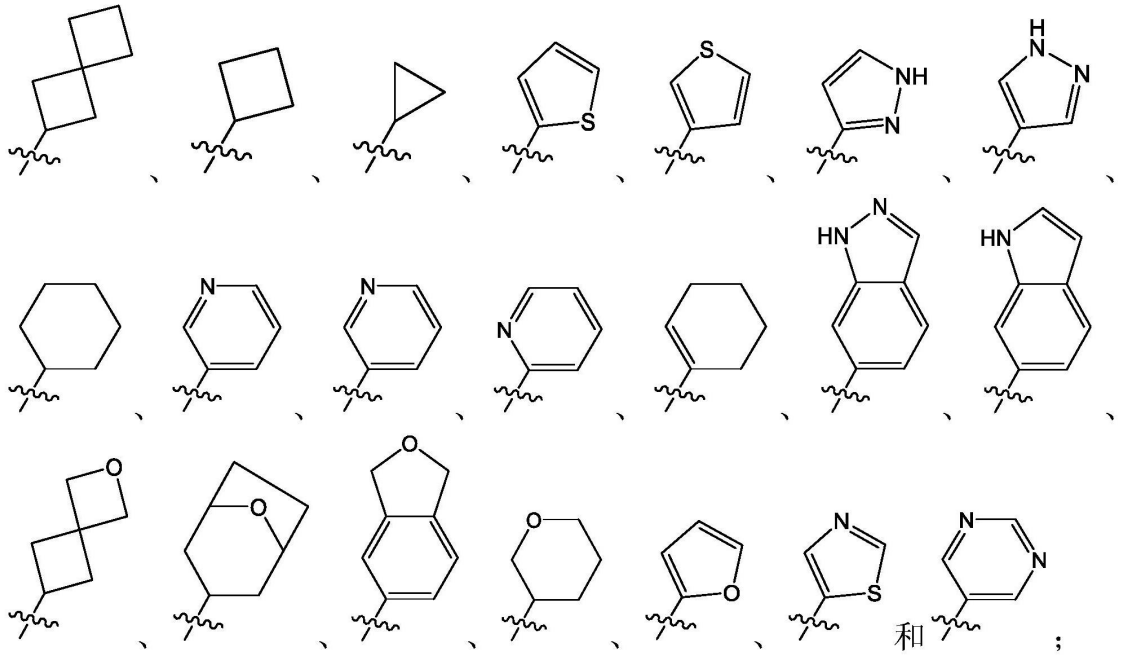
[0407] 16.根据条款1至15中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^{3}取代，并且环A选自  、



[0408] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0409] 17.根据条款1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A任选地被R^3取代，并且环A选自



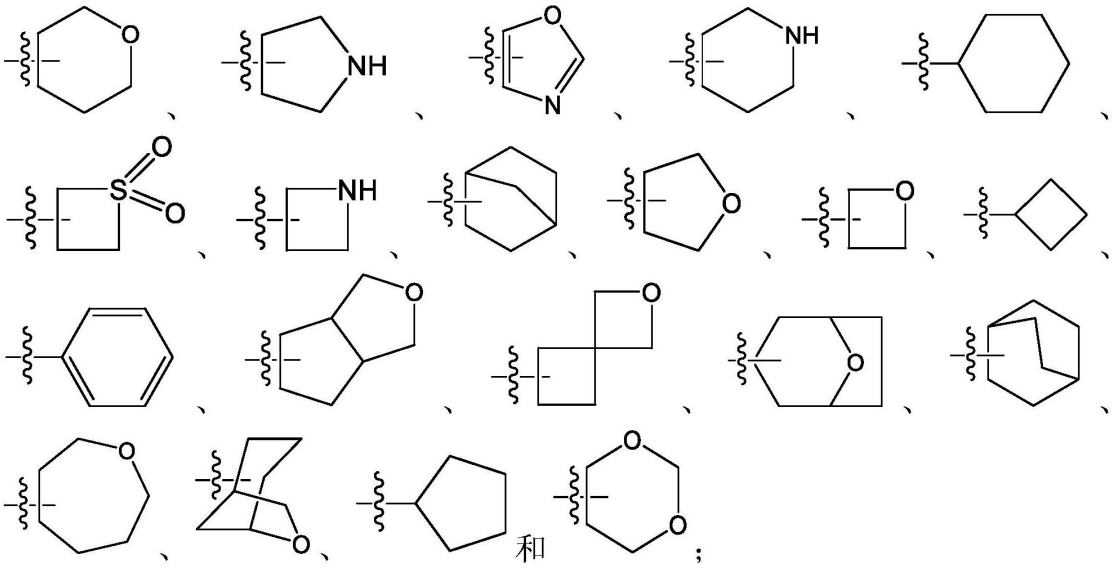


[0410] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0411] 18.根据条款1至17中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代并且环C为C_4-C_8环烷基；含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的4至8元杂环基；苯基；或含有一个或两个选自O和N的杂原子的5元杂芳基；

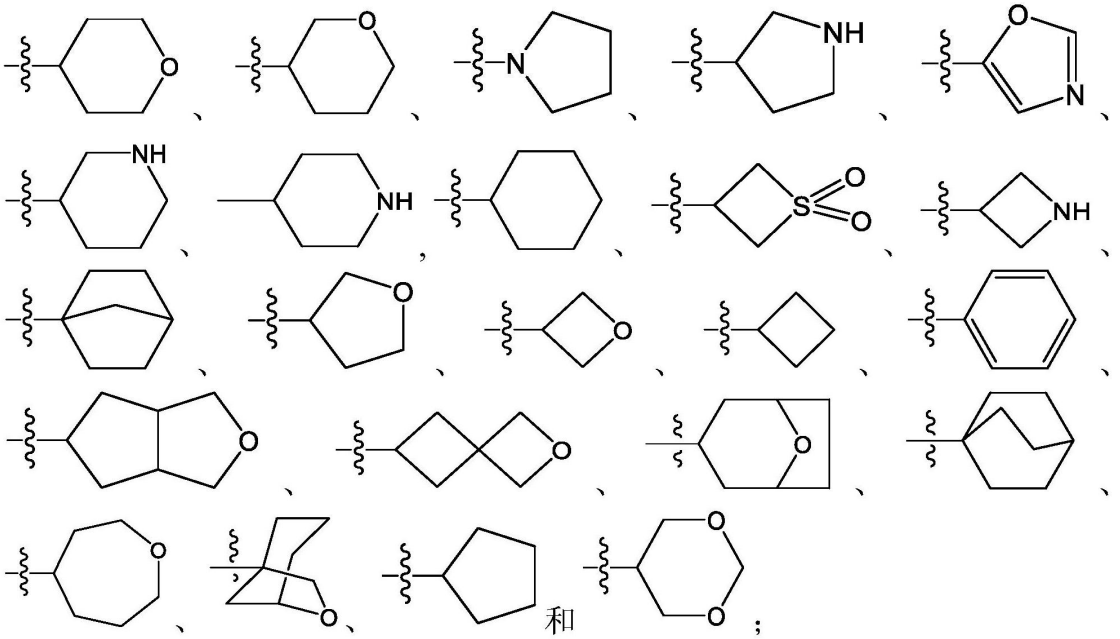
[0412] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0413] 19.根据条款1至18中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代，并且环C选自



[0414] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0415] 20.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中Z为环C、环C任选地被(R^4)$_o$取代，并且环C选自



[0416] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0417] 21.根据条款1至20中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基(-C≡N)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0418] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0419] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、C_3-C_5环烷基或5或6元杂环基；其中：

[0420] R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰

基和-OH；

[0421] R^p和R^q的所述C_3-C_5环烷基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基和-OH；

[0422] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或5或6元杂芳基；其中R^s的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；其中：

[0423] R^s的所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；

[0424] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0425] 22.根据条款1至21中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、Cl、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0426] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0427] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、环戊基或四氢呋喃基；其中：

[0428] R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代；

[0429] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基、吡啶基或嘧啶基；其中：

[0430] R^s的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代；

[0431] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

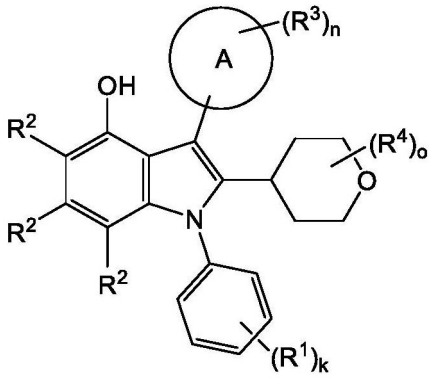
[0432] 23.根据条款1至22中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CF_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-C_2H_5、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$(CH_2)_2OCHF_2$、-CH_2C(=O)NH_2、-CH_2C(=O)$N(CH_3)_2$、-CH_2S(=O)$_2CH_3$、-$(CH_2)_2S$(=O)$_2CH_3$、-CH_2(O)C(=O)$NHCH_3$、-CH_2(O)C(=O)$N(CH_3)C_2H_5$、-CH_2(O)C(=O)$N(CH_3)_2$、-CH_2(O)C(=O)$N(C_2H_5)_2$、-CH_2(O)C(=O)NH(环戊基)、-CH_2(O)C(=O)NH(四氢呋喃基)、-CH_2(O)(吡啶-2-基)或-CH_2(O)(嘧啶-2-基)；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0433] 24.根据条款1至23中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH或-CH_2OCH_3；并且

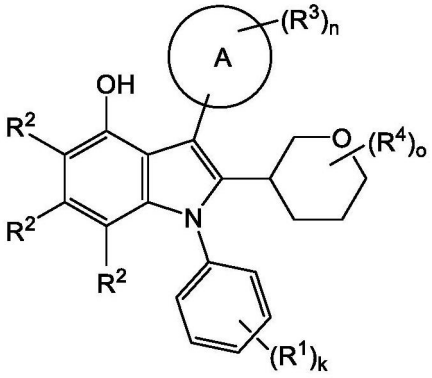
[0434] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0435] 25.根据条款1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

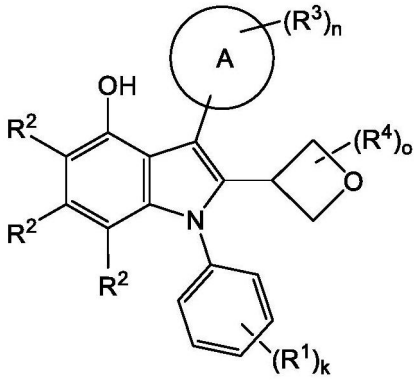
[0436]



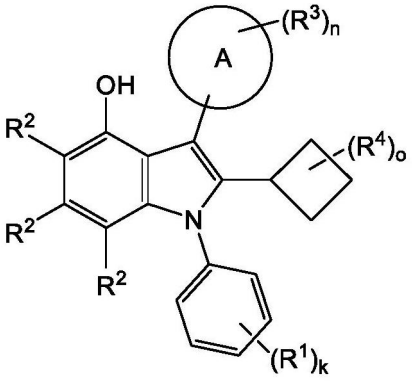
(VIa)



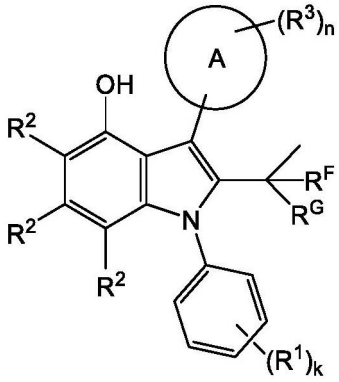
(VIb)



(VIc)



(VId)

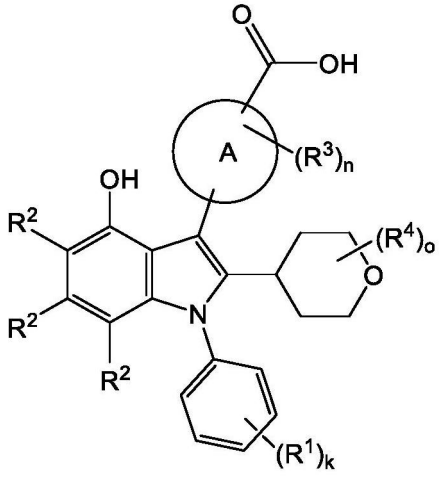


(VIe);

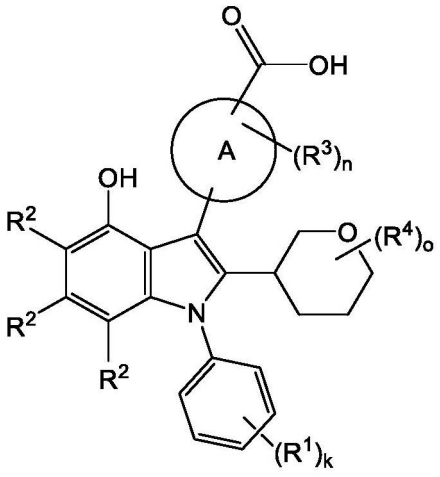
[0437] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0438] 26.根据条款1至25中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

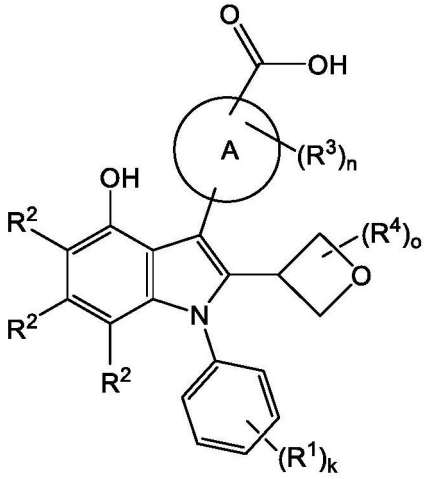
[0439]



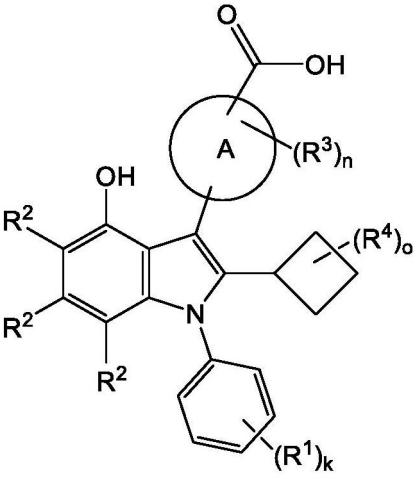
(VIIa)



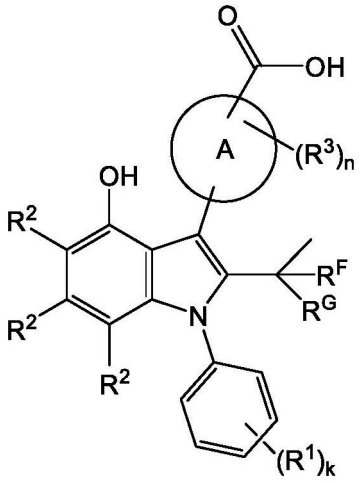
(VIIb)



(VIIc)



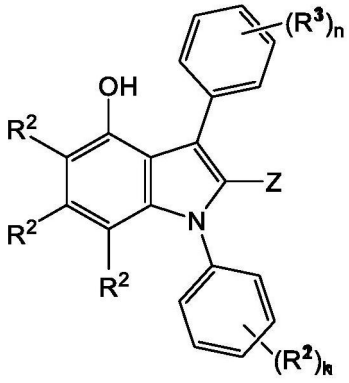
(VIId)



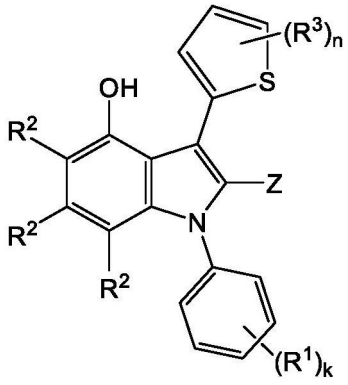
(VIIe);

[0440] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0441] 27.根据条款1至26中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其由以下结构式之一表示:

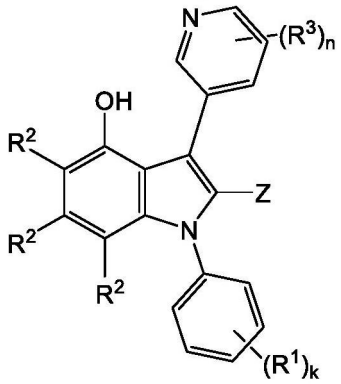


(VIIIa)

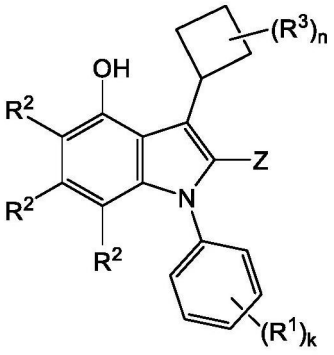


(VIIIb)

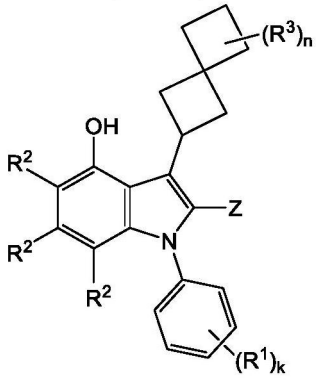
[0442]



(VIIIc)



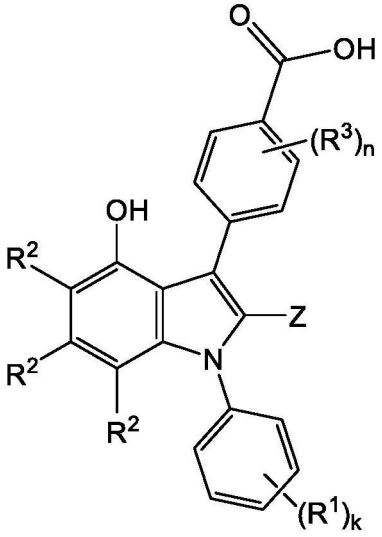
(VIIId)



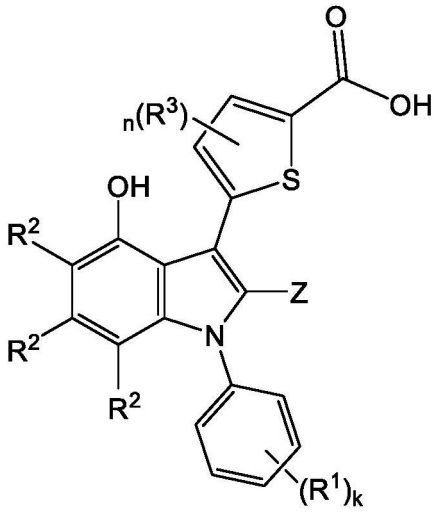
(VIIIe)；

[0443] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0444] 28.根据条款1至27中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其由以下结构式之一表示：

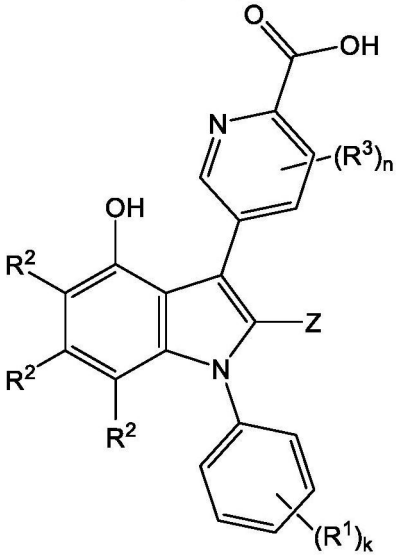


(IXa)

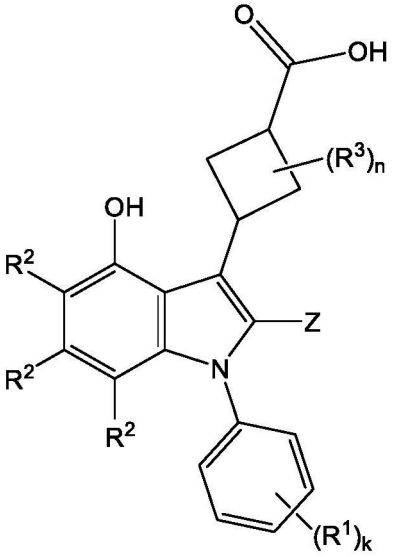


(IXb)

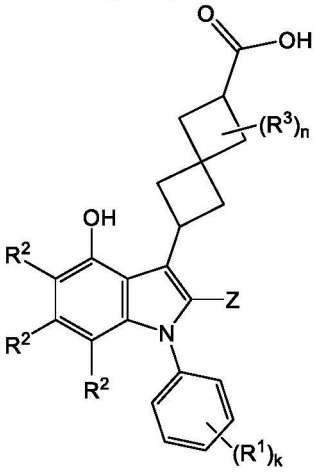
[0445]



(IXc)



(IXd)



(IXe);

[0446] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0447] 29.根据条款1至28中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可

接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_6环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0448] 30.根据条款1至29中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_5环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0449] 31.根据条款1至30中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_2烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_2卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_4环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或-CH_3；

[0450] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0451] 32.根据条款1至31中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-NH_2或环丙基；并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0452] 33.根据条款1至32中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

[0453] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w；其中：

[0454] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；并且

[0455] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基或5或6元杂环基；其中：

[0456] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；并且

[0457] R^y的所述5或6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；

[0458] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0459] 34.根据条款1至33中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-S(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-S(=O)$_2NR^vC(=O)R^y$或-P(=O)R^zR^z；其中：

[0460] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y和-C(=O)OR^y；其中：

[0461] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被-OH取代；并且

[0462] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或6元杂环基;其中:

[0463] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且

[0464] R^y的所述6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0465] R^z在每次出现时独立地为-CH_3、-OH或-OCH_3;

[0466] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0467] 35.根据条款1至34中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-$P(=O)R^zR^z$;其中:

[0468] R^3的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OR^y;其中:

[0469] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被-OH取代;并且

[0470] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或四氢-2H-吡喃基;其中:

[0471] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-C(=O)OH取代;并且

[0472] R^y的所述四氢-2H-吡喃基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0473] R^z在每次出现时独立地为-CH_3或-OH;

[0474] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0475] 36.根据条款1至35中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^3在每次出现时独立地为F、Cl、氰基、-OH、=O、-CH_3、-OCH_3、-CF_3、-CH_3CN、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-CH_2COOH、-CH_2OCH_3、-C(=O)$CHCH_3OH$、-COOH、-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NH(CH_2)_2OH$、-C(=O)NHOH、-C(=O)$NHS(=O)_2CH_3$、-NH_2、-NHCH3、-OCH_2COOH、$NHS(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC(=O)CH_3$或-$P(=O)(CH_3)_2$;其中-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)中的所述2-四氢-2H-吡喃基被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0476] 37.根据条款1至36中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

[0477] R^4的所述C_1-C_6烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w;其中:

[0478] R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;并且

[0479] R^y在每次出现时独立地为氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0480] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;

[0481] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0482] 38.根据条款1至37中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷

基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-S(=O)$_2R^y$;其中:

[0483] R^4的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-N$R^v R^w$;其中:

[0484] R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;

[0485] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

[0486] R^y中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;并且

[0487] 其中o是选自0、1和2的整数;并且

[0488] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0489] 39.根据条款1至38中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-S(=O)$_2R^y$;其中:

[0490] R^4的所述C_1-C_2烷基任选地被氰基、-OH或-OCH_3取代;

[0491] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

[0492] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-OCH_3取代;

[0493] 其中o是选自0和1的整数;

[0494] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0495] 40.根据条款1至39中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R^4在每次出现时独立地为氰基、-OH、-OCH_3、-CH_3、-C_2H_5、-CF_3、-CH_2CN、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-COOH、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_2OCH_3、-S(=O)$_2CH_3$、S(=O)$_2C_2H_5$、或S(=O)$_2CF_3$;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0496] 41.根据条款1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0497] 42.根据条款1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U为-OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0498] 43.根据条款1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U是卤素;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0499] 44.根据条款1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U为氟;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0500] 45.根据条款1至40中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中U是氢;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述条款中的任一项所定义。

[0501] 46.一种选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32以及化合物P1-P225的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化

合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0502] 47.一种选自化合物1-457的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0503] 48.一种选自化合物458-532的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及这些化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0504] 49.一种选自化合物B1-B25和化合物W1-W32的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0505] 50.一种选自化合物P1至P225的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及所述化合物、互变异构体和氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0506] 51.一种药物组合物,其包含至少一种条款1至50中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述物质的药学上可接受的盐。

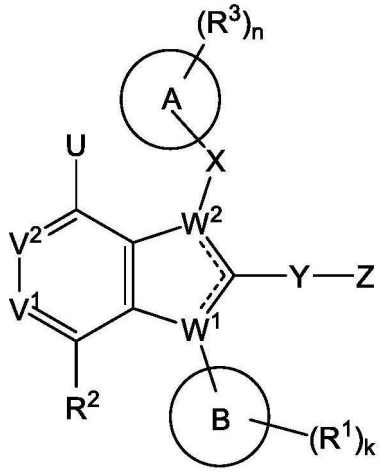
[0507] 52.一种治疗α-1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的至少一种根据条款1至50中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,或治疗有效量的根据条款51所述的药物组合物。

[0508] 53.一种调节α-1抗胰蛋白酶(AAT)活性的方法,所述方法包括使所述AAT与治疗有效量的至少一种根据条款1至50中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐或治疗有效量的根据条款51所述的药物组合物接触的步骤。

[0509] 54.根据条款52或条款53所述的方法,其中所述治疗有效量的至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐与AAT强化疗法和/或AAT替代疗法组合施用。

[0510] II.化合物和组合物

[0511] 在一些实施方案中,本公开的化合物是式(I)的化合物:

[0512] 

(I)

[0513] 其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0514] ------ ,对于两种情况中的每一种,是单键或双键,条件是一个是单键,而另一个是双键;

[0515] V^1和V^2各自独立地为N或$-CR^2$;

[0516] W^1和W^2各自独立地为N或C,条件是W^1和W^2中的一者为N,而另一者为C;

[0517] U为氢、-OH、$-CH_3$、$-NH_2$或卤素；

[0518] X不存在或为键、$-(CR^aR^b)_p-$或$-SO_2-$；

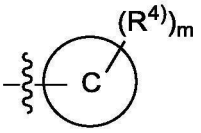
[0519] Y不存在或为键、$-(CR^cR^d)_q-$、-C(=O)-或$-SO_2-$；

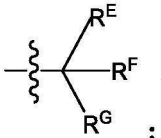
[0520] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0521] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0522] 环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6或C_{10}芳基或5至10元杂芳基；条件是当W^1为N并且W^2为C时、环A不为1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮基或其互变异构体；

[0523] 环B为C_4-C_{12}环烷基、C_6或C_{10}芳基、5至10元杂芳基或苄基；

[0524] Z为 

或 

其中；

[0525] 环C为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6为C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

[0526] 条件是当环C为苯基时，苯基被R^4取代；条件是当环C为苯基时，Y不能为$-SO_2-$；并且

[0527] 条件是当环B为苄基时，环C不能为吡啶基或吲哚基；

[0528] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、$-C(=O)R^s$、$-C(=O)OR^s$、$-C(=O)NR^pR^q$、$-CR^p(=N)OR^s$、$-NR^pC(=O)R^s$、$-NR^pC(=O)OR^s$、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、$-OR^s$、$-OC(=O)R^s$或$-OC(=O)NR^pR^q$；其中：

[0529] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、$-C(=O)R^s$、$-C(=O)OR^s$、$-C(=O)NR^pR^q$、$-NR^pC(=O)R^s$、$-NR^pC(=O)OR^s$、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、$-NR^pS(=O)_rR^s$、$-OR^s$、$-OC(=O)R^s$、$-OC(=O)OR^s$、$-OC(=O)NR^pR^q$、$-S(=O)_rR^s$和$-S(=O)_rNR^pR^q$；其中：

[0530] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基；其中：

[0531] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)NH(C_1$-C_2烷基)和$-C(=O)N(C_1$-C_2烷基)$_2$；并且

[0532] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、$-C(=O)O(C_1$-C_2烷基)、$-C(=O)NH(C_1$-C_2烷基)和$-C(=O)N(C_1$-C_2烷基)$_2$；

[0533] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0534] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_2烷基)、$-N(C_1$-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1$-C_2烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_1$-C_2烷基)和$-C(=O)N(C_1$-C_2烷基)$_2$；并且

[0535] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_2烷基)、$-N(C_1$-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1$-C_2烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_1$-C_2烷基)和$-C(=O)N(C_1$-C_2烷基)$_2$；

[0536] R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-

(C_3-C_6环烷基)诸如-O-(环丙基)或-O-(环丁基)；

[0537] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、苯基，或5或6元杂芳基；其中：

[0538] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$；其中：

[0539] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基；其中：

[0540] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0541] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

[0542] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0543] -OR^k不能是-OH；

[0544] R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；并且

[0545] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$；

[0546] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)NR^vS(=O)$_tR^y$、-NR^vR^w、-NR^vC(=O)R^y、-NR^vC(=O)OR^y、-NR^vC(=O)NR^wR^x、-NR^vS(=O)$_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$、-S(=O)$_tNR^vR^w$、-S(=O)$_tNR^vC$(=O)R^y、-P(=O)R^zR^z、苯基或5或6元杂芳基；其中：

[0547] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-NR^vC(=O)R^y、-NR^vC(=O)OR^y、-NR^vC(=O)NR^wR^x、-NR^vS(=O)$_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$和-S(=O)$_tNR^vR^w$；其中：

[0548] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基；其中：

[0549] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、

C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0550] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0551] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0552] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0553] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0554] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

[0555] k是选自1、2和3的整数;

[0556] m和n各自独立地为选自0、1、2和3的整数;

[0557] p、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数;并且

[0558] q是选自1、2和3的整数。

[0559] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0560] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为氢,并且所有其他变量如式(I)所定义。

[0561] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为-OH,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0562] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为卤素,并且所有其他变量如式(I)所定义。

[0563] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为氟,并且所有其他变量如式(I)所定义。

[0564] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0565] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,U为-OH、-CH_3、-NH_2或卤素,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,并且所有其他变量如针对式(I)所定义。

[0566] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,V^2为-CR^2,其中R^2为卤素,其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案

中的任一项所定义。

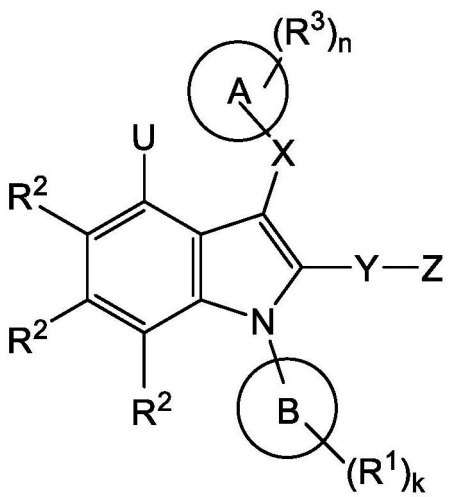
[0567] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，V^2为$-CR^2$，其中R^2为氟，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0568] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，V^1为$-CR^2$，其中R^2为卤素，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

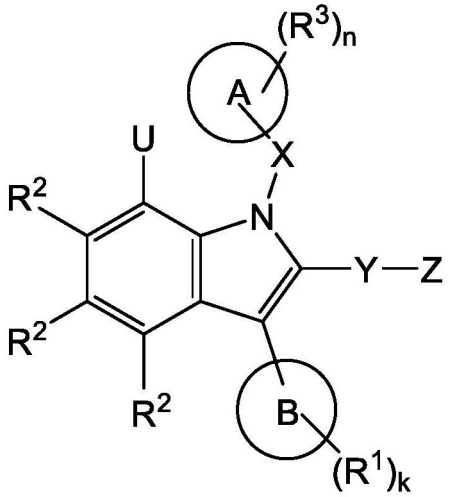
[0569] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，V^1为$-CR^2$，其中R^2为氟，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0570] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由由式(IIa)或式(IIb)表示：

[0571]



(IIa)



(IIb)

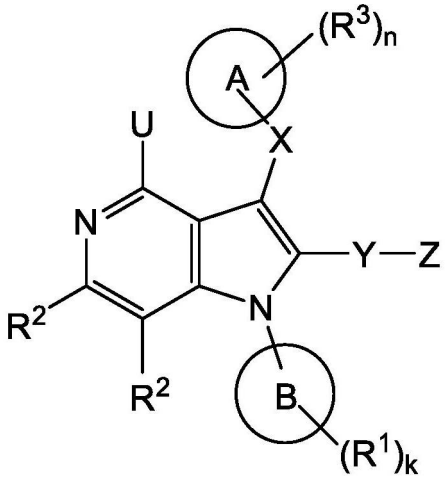
[0572] 其中：

[0573] U为$-OH$、$-CH_3$、$-NH_2$、F或Cl；并且

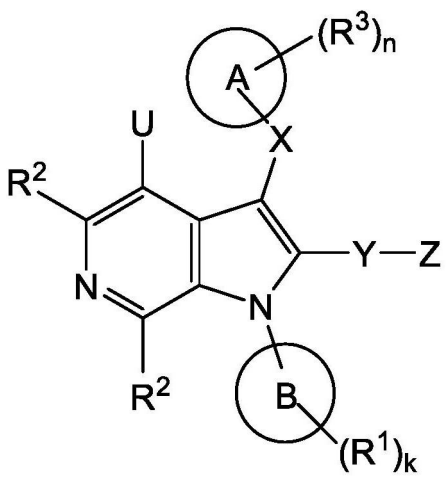
[0574] 其中本文未具体定义的所有其他变量如式(I)中所定义。

[0575] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地是选自1和2的整数，其中本文未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中所定义。

[0576] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IIc)、式(IId)、式(IIe)或式(IIf)表示：

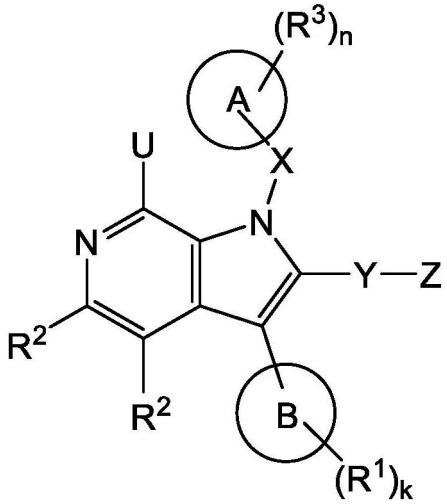


(IIc)

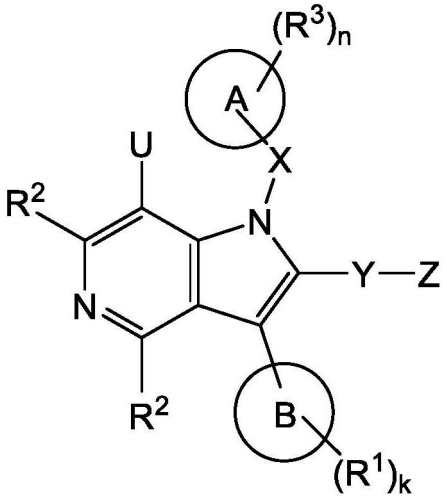


(IId)

[0577]



(IIe)



(IIf)

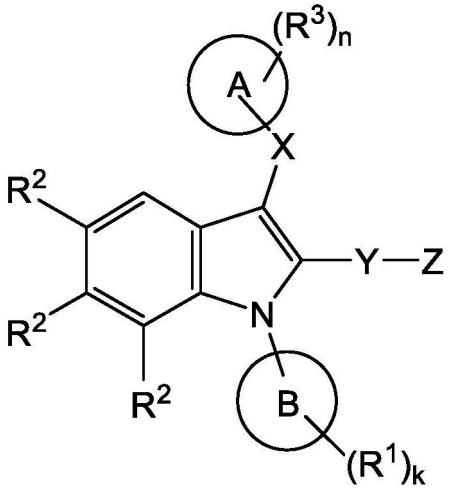
[0578] 其中：

[0579] U为-OH、-CH_3、-NH_2、F或Cl；并且

[0580] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0581] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地是选自1和2的整数，其中本文未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中所定义。

[0582] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IIg)表示：

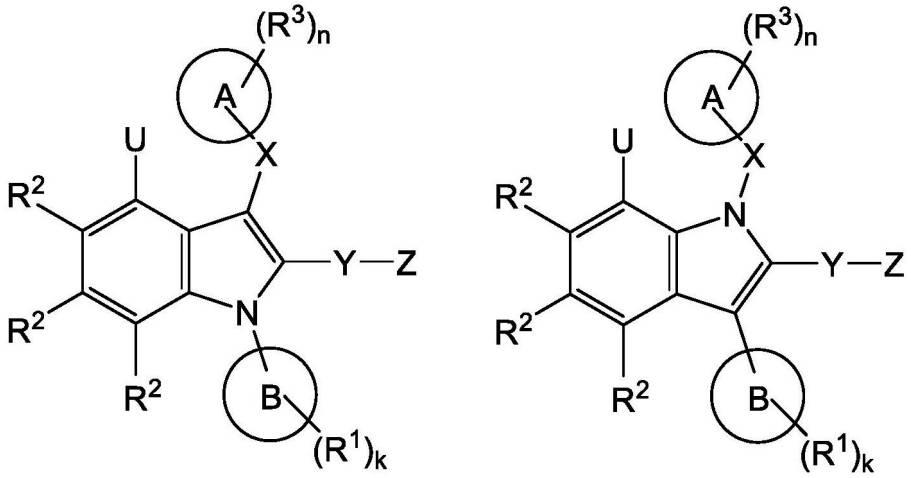
[0583] 

(IIg)

[0584] 其中本文未具体定义的所有其他变量如式(I)中所定义。

[0585] 例如,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0586] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IIIa)或式(IIIb)表示:

[0587] 

(IIIa) (IIIb)

[0588] 其中:

[0589] U为-OH或-NH_2;

[0590] 环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基;

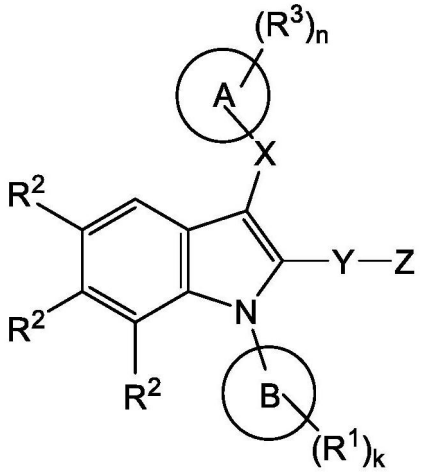
[0591] 环B被R^1取代并且环B为C_4-C_6环烷基、苯基、5至6元杂芳基或苄基;并且

[0592] 当Z为任选地被R^4取代的环C时,环C为C_4-C_8环烷基、4至8元杂环基、苯基或5或6元杂芳基;并且

[0593] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0594] 例如,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数,其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0595] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IIIc)表示：

[0596] 

(IIIc)

[0597] 其中：

[0598] 环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基；

[0599] 环B被R^1取代并且环B为C_4-C_6环烷基、苯基、5至6元杂芳基或苄基；并且

[0600] 当Z为任选地被R^4取代的环C时，环C为C_4-C_8环烷基、4至8元杂环基、苯基或5或6元杂芳基；并且

[0601] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0602] 例如，在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数，其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

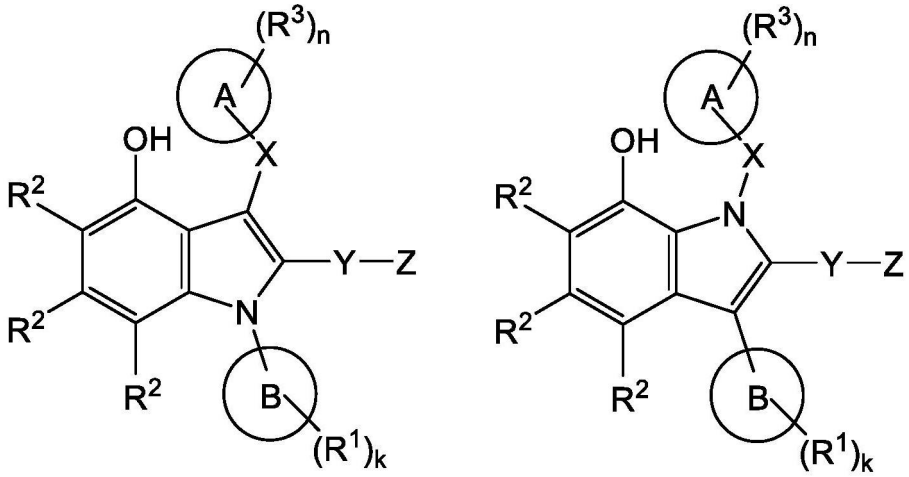
[0603] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为C_3碳环基、C_4碳环基或C_7碳环基，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0604] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为苯基时，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0605] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为吡啶、嘧啶、吡唑、噻吩或噁二唑，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0606] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环B被R^1取代，并且环B为苯基时，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0607] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IVa)或式(IVb)表示：

[0608] 

[0609] 其中：

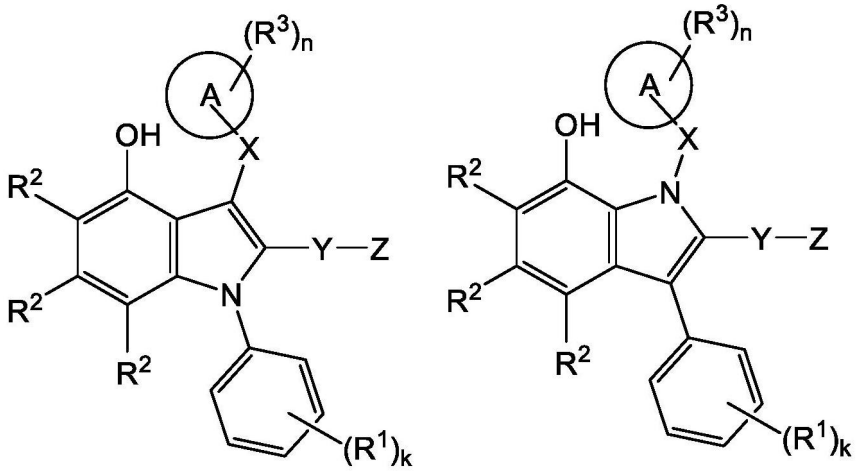
[0610] 环B被R^1取代，并且环B为环己基、苯基、吡啶基或苄基；或

[0611] 环B被R^1取代，并且环B为环己基、苯基或苄基；

[0612] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0613] 例如，在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数，其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0614] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(Va)或式(Vb)表示：

[0615] 

[0616] 其中：

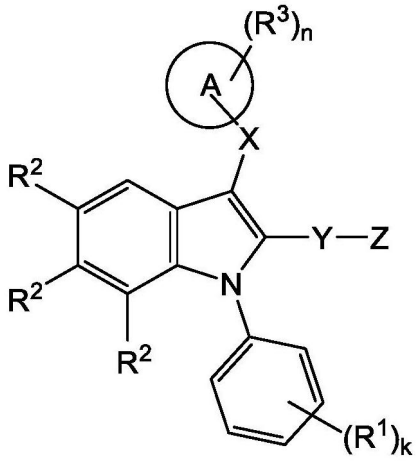
[0617] R^1为卤素、氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基或C_1-C_2烷氧基；并且

[0618] k是选自1和2的整数；

[0619] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0620] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地是选自1和2的整数，其中本文未具体定义的的所有其他变量是如在前述实施方案中的任一项中所定义。

[0621] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(Vc)表示：

[0622] 

(Vc)

[0623] 其中：

[0624] R^1为卤素、氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基或C_1-C_2烷氧基；并且

[0625] k是选自1和2的整数；

[0626] 并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0627] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，p、q、r、s和t各自独立地是选自1和2的整数，其中本文未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中所定义。

[0628] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^1为氰基、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或-$OCH(CH_3)_2$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0629] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，至少一个R^1为F；并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0630] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、氘化衍生物、药学上可接受的盐或互变异构体中，X不存在或为键、-(CR^aR^b)-或-SO_2-；R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0631] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，X不存在或为键、-CH_2-或-SO_2-；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

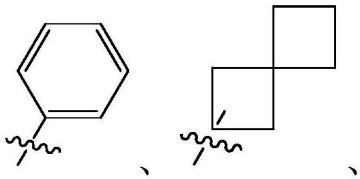
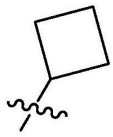
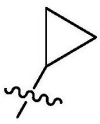
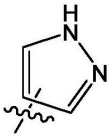
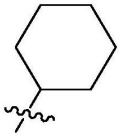
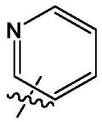
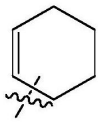
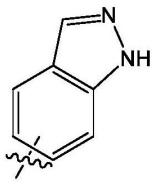
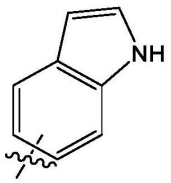
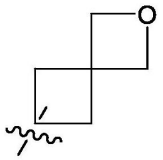
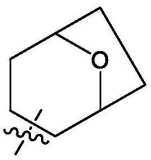
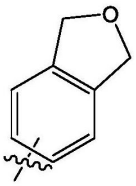
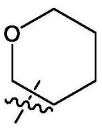
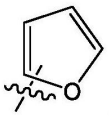
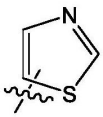
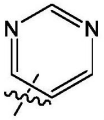
[0632] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，Y不存在或为键、-$(CR^cR^d)_q$-、-C(=O)-或-SO_2-；R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0633] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，Y不存在或为键、-CH_2-、-$CHCH_3$-、-$C(CH_3)_2$-、-C(=O)-或-SO_2-；并且本文中未具体定

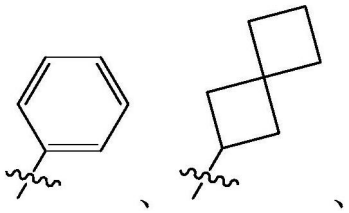
义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

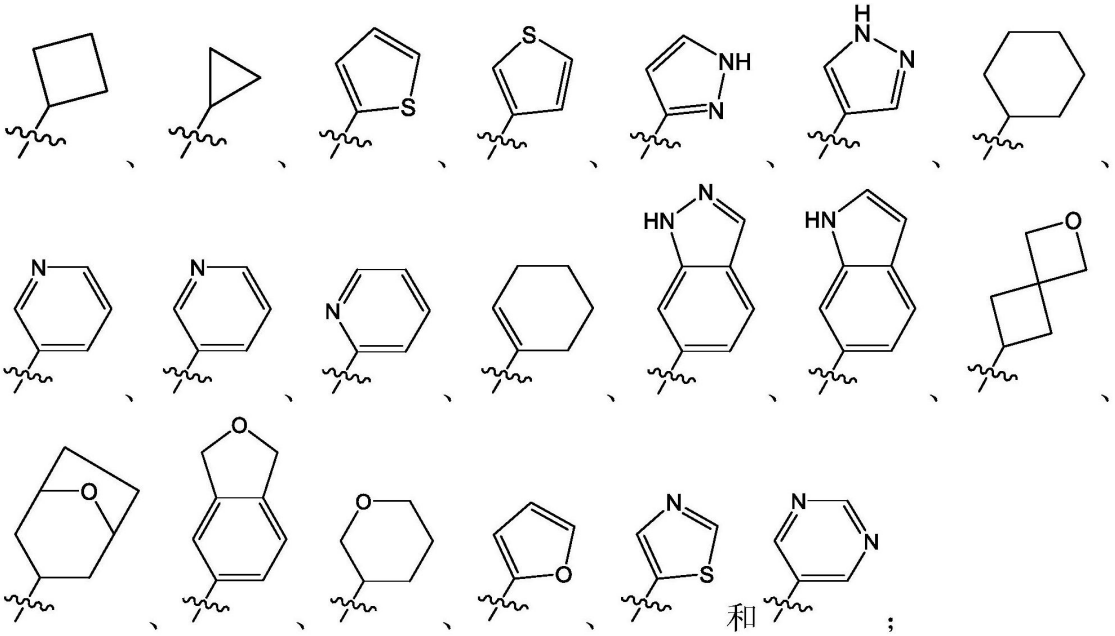
[0634] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有1至3个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有1至3个选自O和N的杂原子的5至9元杂芳基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0635] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、含有一个或两个氧原子的6至9元杂环基、苯基或含有一个或两个氮原子或一个或两个氧原子的5至9元杂芳基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0636] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和；

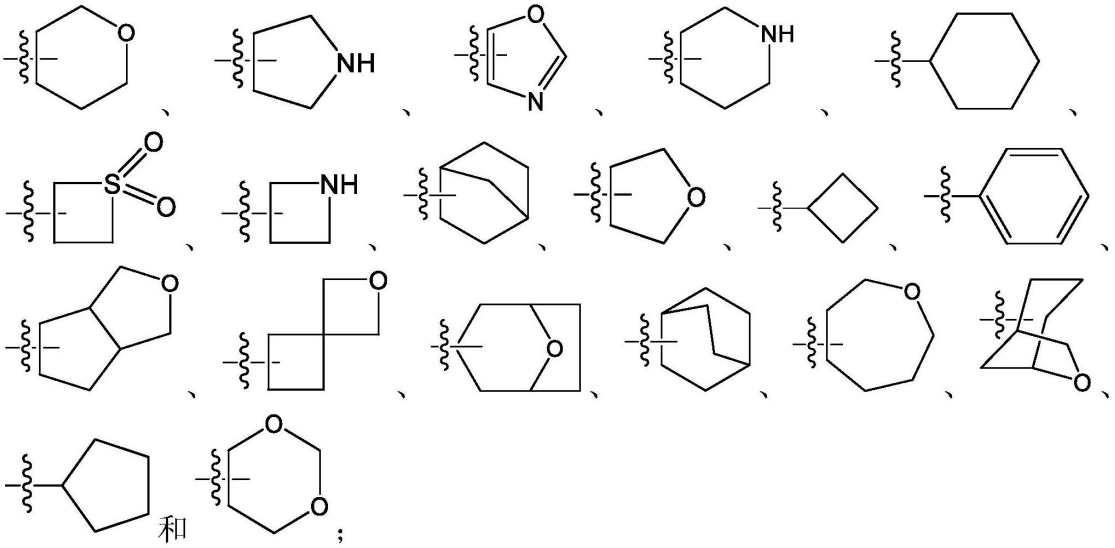
[0637] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0638] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A选自  、、



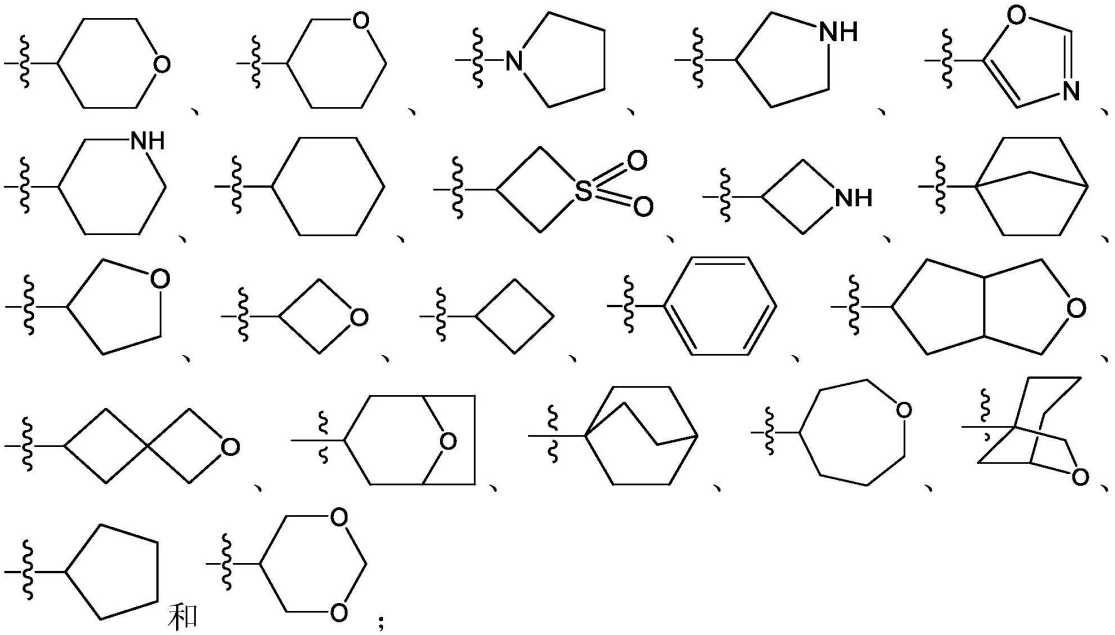
[0639] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0640] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，其中Z为环C、环C任选地被R^4取代，并且环C选自



[0641] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0642] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，Z为环C、环C任选地被R^4取代，并且环C选自



[0643] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0644] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0645] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0646] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、C_3-C_5环烷基或5或6元杂环基；其中R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基和-OH；其中：

[0647] R^p和R^q中任一者的所述C_3-C_5环烷基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基和-OH；

[0648] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或5或6元杂芳基；其中：

[0649] R^s的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；

[0650] R^s的所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；

[0651] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0652] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、Cl、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s或-OR^s；其中：

[0653] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)NR^pR^q、-OR^s、-OC(=O)NR^pR^q和-S(=O)$_2R^s$；其中：

[0654] R^p和R^q在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_2烷基、环戊基或四氢呋喃基；其中：

[0655] R^p和R^q中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代；

[0656] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基、吡啶基或嘧啶基；其中：

[0657] R^S的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自F和Cl的卤素基团取代；

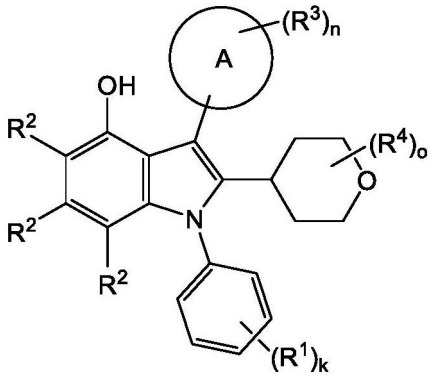
[0658] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0659] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C_2H_5、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2S(=O)_2CH_3$、-$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、-CH_2(O)C(=O)$NHCH_3$、-CH_2(O)C(=O)$N(CH_3)C_2H_5$、-CH_2(O)C(=O)$N(CH_3)_2$、-CH_2(O)C(=O)$N(C_2H_5)_2$、-CH_2(O)C(=O)NH(环戊基)、-CH_2(O)C(=O)NH(四氢呋喃基)、-CH_2(O)(吡啶-2-基)、-CH_2(O)(嘧啶-2-基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

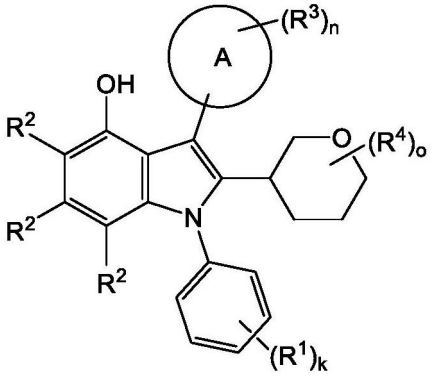
[0660] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0661] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(VIa)、式(VIb)、式(VIc)、式(VId)或式(VIe)表示：

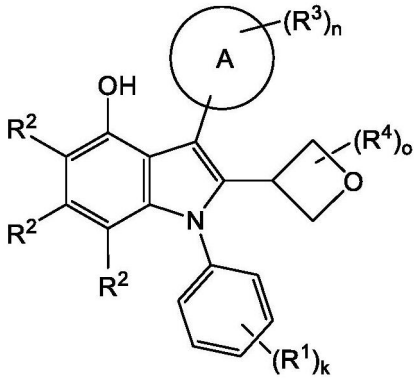
[0662]



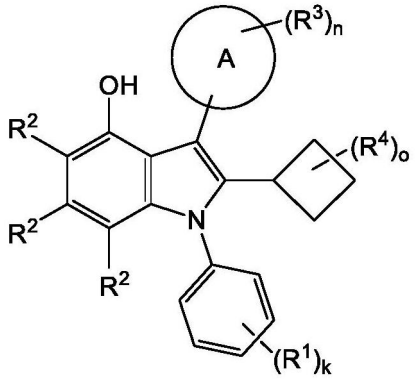
(VIa)



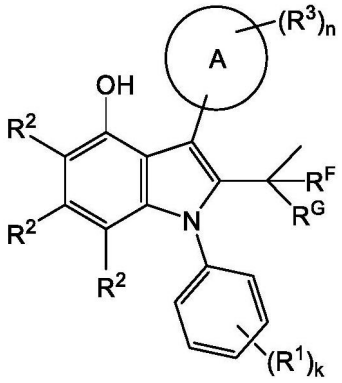
(VIb)



(VIc)



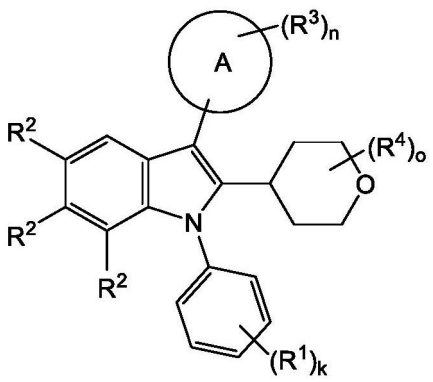
(VId)

[0663] 

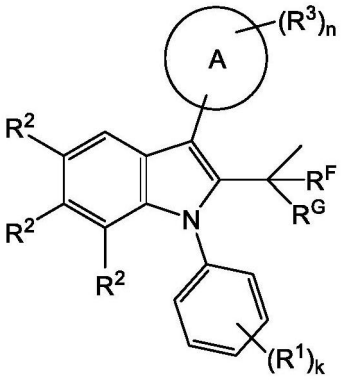
(VIe);

[0664] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。在一些实施方案中，o是选自0、1和2的整数。

[0665] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(VIf)或式(VIg)表示：

[0666] 

(VIf)



(VIg);

[0667] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。在一些实施方案中，o是选自0、1和2的整数。

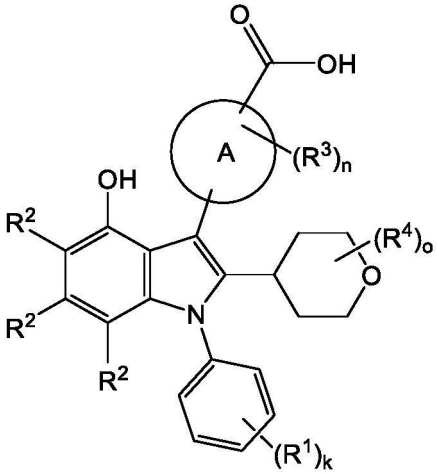
[0668] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、$-CH(OH)CH_3$、$-C_2H_5$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=N)OCH_3$、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CH_2CN$、$-(CH_2)_2CN$、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OC_2H_5$、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2C(=O)NH_2$、$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2S(=O)_2CH_3$、$-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、$-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$、$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$、$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$、$-CH_2(O)C(=O)NH$(环戊基)、$-CH_2(O)C(=O)NH$(四氢呋喃基)、$-CH_2(O)$(吡啶-2-基)、$-CH_2(O)$(嘧啶-2-基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0669] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2OH$和$-CH_2OCH_3$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

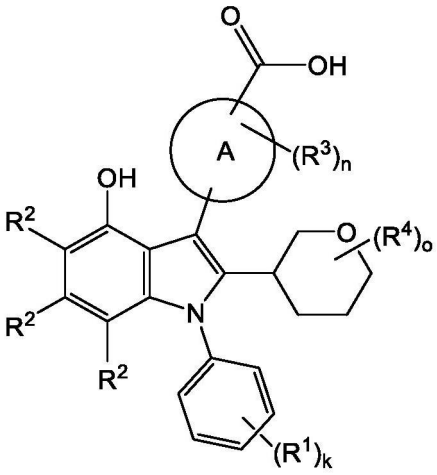
[0670] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、-OH、$-CH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2OH$和$-CH_2OCH_3$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0671] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的

盐由式(VIIa)、式(VIIb)、式(VIIc)、式(VIId)或式(VIIe)表示：

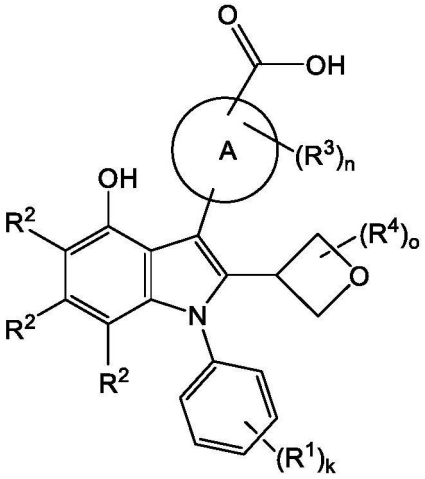


(VIIa)

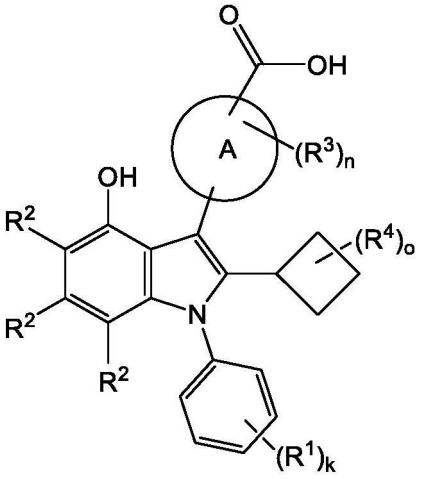


(VIIb)

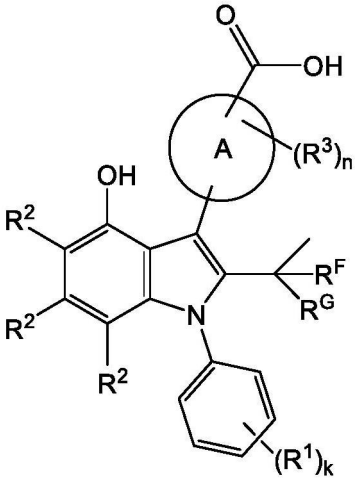
[0672]



(VIIc)



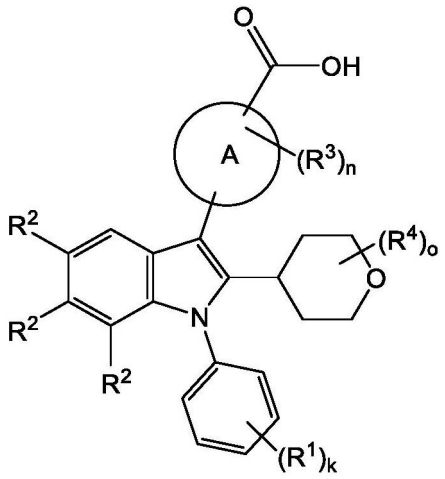
(VIId)



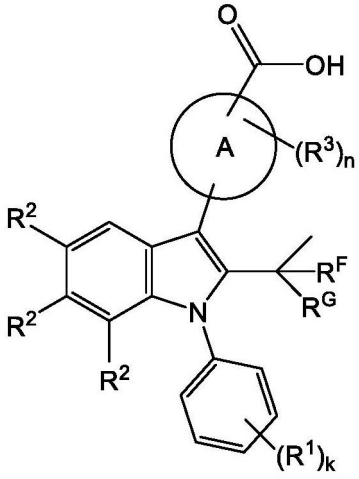
(VIIe)；

[0673] 其中n是选自0、1和2的整数；并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。在一些实施方案中，o是选自0、1和2的整数。

[0674] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(VIIf)或式(VIIg)表示：

[0675] 

(VIIf)



(VIIg);

[0676] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。在一些实施方案中,o是选自0、1和2的整数。

[0677] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基,其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0678] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代,并且环A为C_3碳环基、C_4碳环基或C_7碳环基,其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0679] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代,并且环A为苯基时,其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0680] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代,并且环A为吡啶、嘧啶、吡唑、噻吩或噁二唑,其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

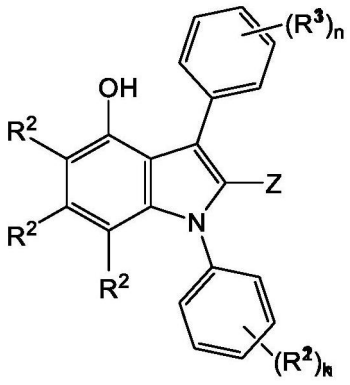
[0681] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C_2H_5、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2S(=O)_2CH_3$、-$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、-$CH_2(O)C(=O)NHCH_3$、-$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$、-$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$、-$CH_2(O)C(=O)NH$(环戊基)、-$CH_2(O)C(=O)NH$(四氢呋喃基)、-$CH_2(O)$(吡啶-2-基)、-$CH_2(O)$(嘧啶-2-基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0682] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

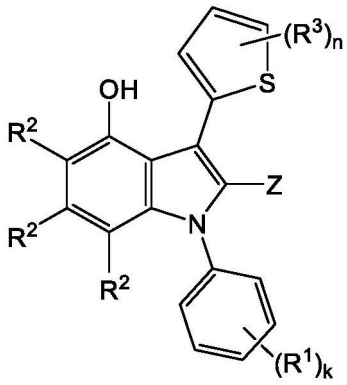
[0683] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^F和R^G各自独立地为氢、-OH、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0684] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的

盐由式(VIIIa)、式(VIIIb)、式(VIIIc)、式(VIIId)或式(VIIIe)表示：

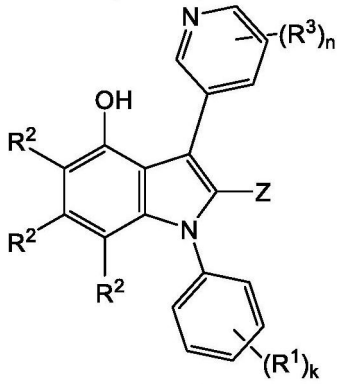


(VIIIa)

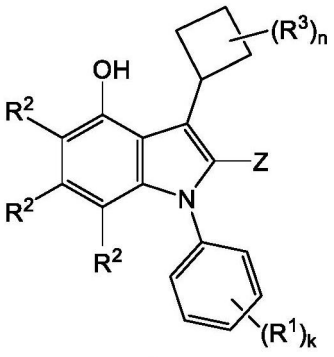


(VIIIb)

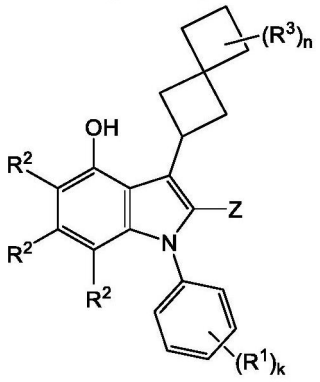
[0685]



(VIIIc)



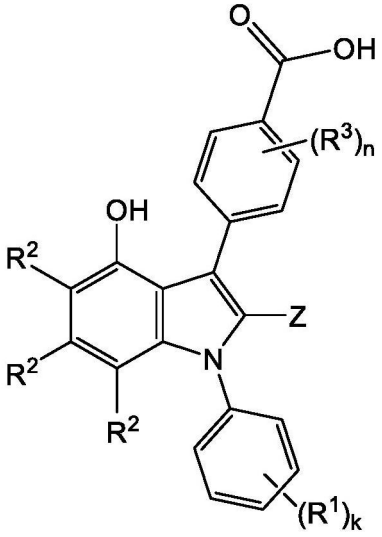
(VIIId)



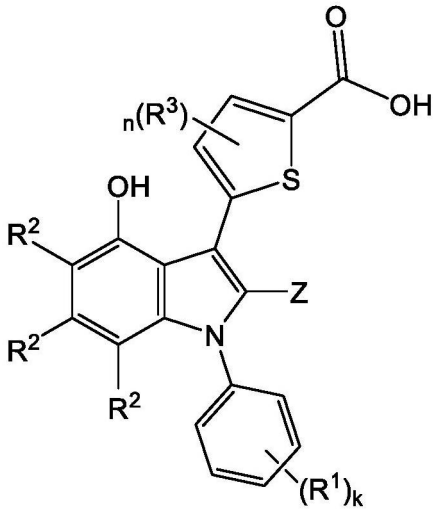
(VIIIe)；

[0686] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0687] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(IXa)、式(IXb)、式(IXc)、式(IXd)或式(IXe)表示：

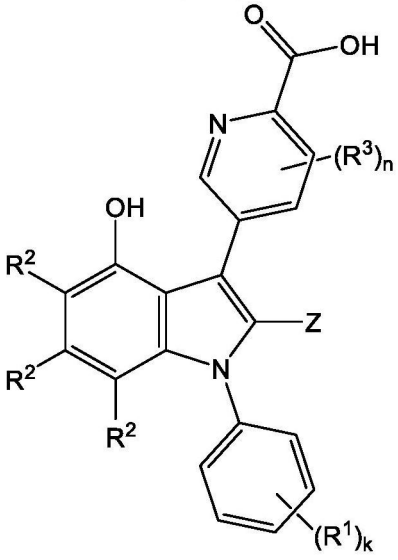


(IXa)

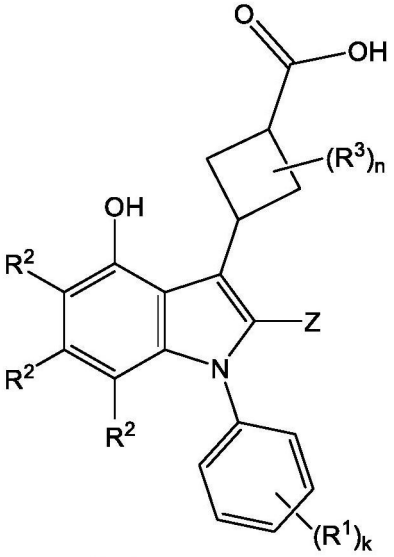


(IXb)

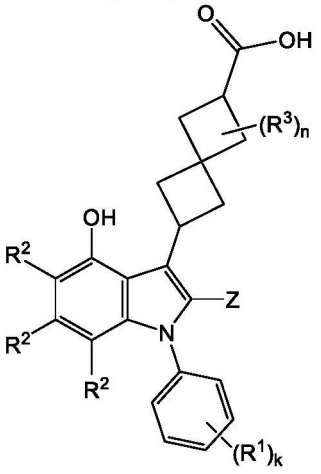
[0688]



(IXc)



(IXd)



(IXe);

[0689] 其中n是选自0、1和2的整数;并且其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0690] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受

的盐中，R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_6环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0691] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、C_1-C_4卤代烷基、-NR^hR^i或C_3-C_5环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0692] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_2烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2)、-NR^hR^i或C_3-C_4环烷基；其中R^h和R^i在每次出现时各自独立地为氢或-CH_3；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0693] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、-CH_3、-CF_3、-NH_2或环丙基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0694] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-$P(=O)R^zR^z$；其中：

[0695] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w；其中：

[0696] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH和-NH_2；并且

[0697] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基或5或6元杂环基；其中：

[0698] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；并且

[0699] R^y的所述5或6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、氰基、-OH、-NH_2和-C(=O)OH；

[0700] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0701] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-$P(=O)R^zR^z$；其中：

[0702] R^3的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-OR^y和-C(=O)OR^y；其中：

[0703] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基；其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被-OH取代；并且

[0704] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或6元杂环基;其中:

[0705] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且

[0706] R^y的所述6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0707] R^z在每次出现时独立地为-CH_3、-OH或-OCH_3;

[0708] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0709] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^3在每次出现时独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_2R^y$、-NR^vR^w、-OR^y、-$S(=O)_2R^y$、-$S(=O)_2NR^vR^w$、-$S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$或-$P(=O)R^zR^z$;其中:

[0710] R^3的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OR^y;其中:

[0711] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被-OH取代;并且

[0712] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_2烷基或四氢-2H-吡喃基;其中:

[0713] R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-C(=O)OH取代;并且R^y的所述四氢-2H-吡喃基任选地被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;

[0714] R^z在每次出现时独立地为-CH_3或-OH;

[0715] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0716] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^3在每次出现时独立地为F、Cl、氰基、-OH、=O、-CH_3、-OCH_3、-CF_3、-CH_3CN、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-CH_2COOH、-CH_2OCH_3、-C(=O)$CHCH_3OH$、-COOH、-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NH(CH_2)_2OH$、-C(=O)NHOH、-C(=O)$NHS(=O)_2CH_3$、-NH_2、-NHCH3、$NHS(=O)_2CH_3$、-OCH_2COOH、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC(=O)CH_3$或-$P(=O)(CH_3)_2$;其中-C(=O)O(2-四氢-2H-吡喃基)中的所述2-四氢-2H-吡喃基被1至3个选自以下的基团取代:-OH和-C(=O)OH;并且其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0717] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

[0718] R^4的所述C_1-C_6烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^vR^w;其中:

[0719] R^v和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;并且

[0720] R^y在每次出现时独立地为氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0721] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;

[0722] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0723] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^4在每次出现时独立地为卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-$S(=O)_2R^y$;其中:

[0724] R^4的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-OR^y、-C(=O)OR^y和-NR^yR^w;其中:

[0725] R^y和R^w在每次出现时各自独立地为氢或C_1-C_4烷基;

[0726] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中:

[0727] R^y中任一者的所述C_1-C_2烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-OCH_3和-NH_2;并且

[0728] 其中m是选自0、1和2的整数;

[0729] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0730] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^4在每次出现时独立地为氰基、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y或-S(=O)$_2R^y$;其中:

[0731] R^4的所述C_1-C_2烷基任选地被氰基、-OH或-OCH_3取代;

[0732] R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_2烷基;其中R^y的所述C_1-C_2烷基任选地被-OCH_3取代;

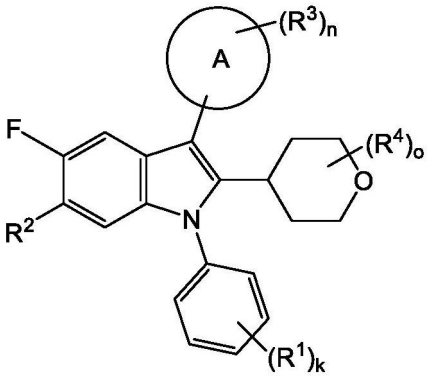
[0733] 其中m是选自0和1的整数;

[0734] 并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

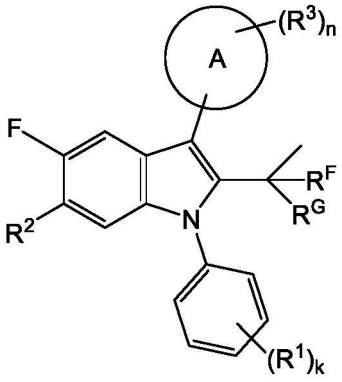
[0735] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^4在每次出现时独立地为氰基、-OH、-OCH_3、-CH_3、-C_2H_5、-CH_2CN、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-COOH、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_2OCH_3、-S(=O)$_2CH_3$、S(=O)$_2C_2H_5$、或S(=O)$_2CF_3$;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0736] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式(Xa)、式(Xb)、式(Xc)、式(Xd)、式(Xe)或式(Xf)表示:

[0737]

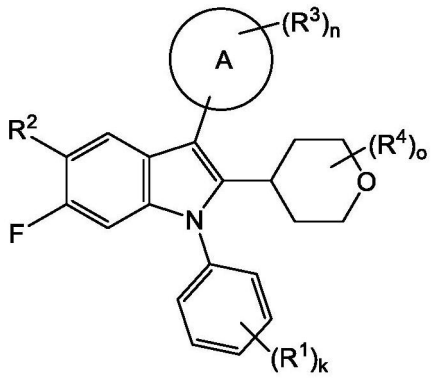


(Xa)

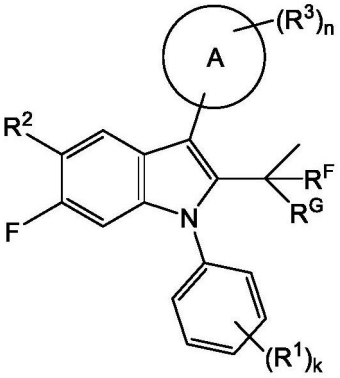


(Xb)

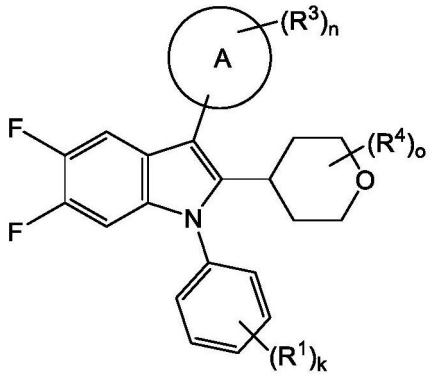
[0738]



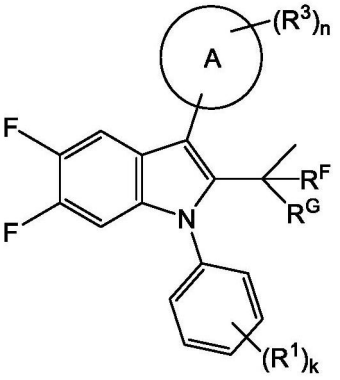
(Xc)



(Xd)



(Xe)



(Xf)

[0739] 其中本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。在一些实施方案中，o是选自0、1和2的整数。

[0740] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0741] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为C_3碳环基、C_4碳环基或C_7碳环基，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0742] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为苯基时，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

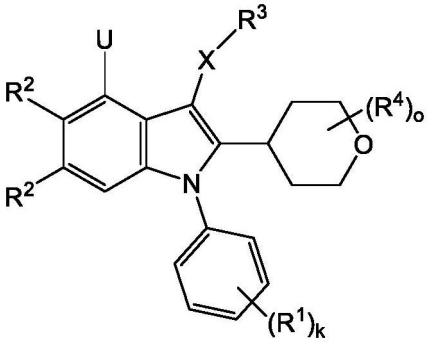
[0743] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为吡啶、嘧啶、吡唑、噻吩或噁二唑，其中本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0744] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C_2H_5、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2S(=O)_2CH_3$、-$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、-$CH_2(O)C(=O)NHCH_3$、-$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$、-$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$、-$CH_2(O)C(=O)NH$(环戊基)、-$CH_2(O)C(=O)NH$(四氢呋喃基)、-$CH_2(O)$(吡啶-2-基)、-$CH_2(O)$(嘧啶-2-基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

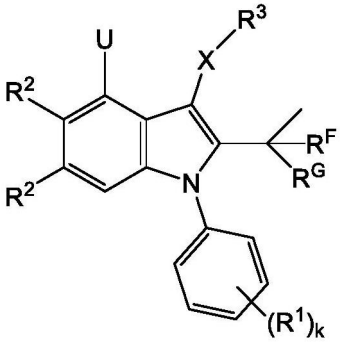
[0745] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0746] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、-OH、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0747] 在一些实施方案中，本公开的化合物是式(XIa)、式(XIb)、式(XIc)、式(XId)、式(XIe)或式(XIf)的化合物：

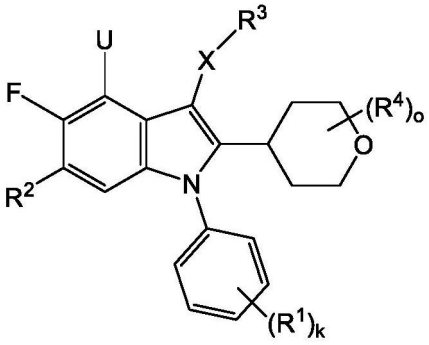


(XIa)

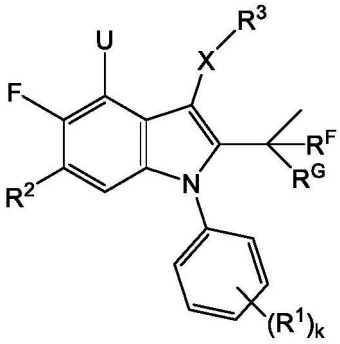


(XIb);

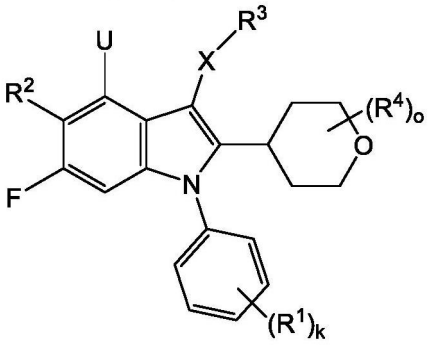
[0748]



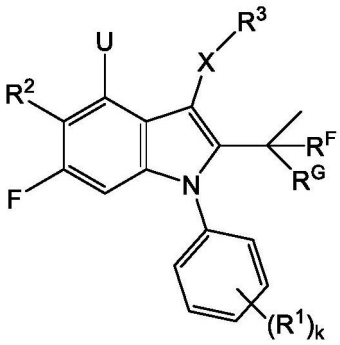
(XIc)



(XId);



(XIe)



(XIf);

[0749] 其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐，其中：

[0750] U为氢或-OH；

[0751] X不存在或为键、-$(CR^aR^b)_p$-或-SO_2-；

[0752] R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0753] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-CR^p(=N)OR^s、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-OR^s、-OC(=O)R^s或-OC(=O)NR^pR^q;其中:

[0754] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)$_rR^s$、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)$_rR^s$和-S(=O)$_rNR^pR^q$;其中:

[0755] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环基;其中:

[0756] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0757] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0758] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0759] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0760] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0761] R^1为卤素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷氧基或-O-(C_3-C_6环烷基);

[0762] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0763] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)NR^hR^i、-NR^hR^i、-NR^hC(=O)R^k、-NR^hC(=O)OR^k、-NR^hC(=O)NR^iR^j、-NR^hS(=O)$_sR^k$、-OR^k、-OC(=O)R^k、-OC(=O)OR^k、-OC(=O)NR^hR^i、-S(=O)$_sR^k$和S(=O)$_sNR^hR^i$;其中:

[0764] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基;其中:

[0765] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0766] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0767] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0768] -OR^k不能是-OH;R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0769] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0770] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_tR^y$、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$、-S(=O)$_tNR^vR^w$、-S(=O)$_tNR^vC(=O)R^y$、-P(=O)R^zR^z、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0771] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-S(=O)$_tR^y$和-S(=O)$_tNR^vR^w$;其中:

[0772] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

[0773] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0774] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0775] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0776] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0777] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0778] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

[0779] k是选自1、2和3的整数;并且

[0780] o、p、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数。

[0781] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、-CH(OH)CH_3、-C_2H_5、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=N)OCH_3、-CH_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$(CH_2)_2CN$、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$、-$(CH_2)_2OCH_3$、-CH_2OCHF_2、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-$CH_2S(=O)_2CH_3$、-$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、-CH_2(O)C(=O)$NHCH_3$、-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5、-CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)_2$、-CH_2(O)C(=O)N$(C_2H_5)_2$、-CH_2(O)C(=O)NH(环戊基)、-CH_2(O)C(=O)NH(四氢呋喃基)、-CH_2(O)(吡啶-2-基)、-CH_2(O)(嘧啶-2-基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIa)、式(XIb)、式(XIc)、式(XId)、式(XIe)或式(XIf)中所定义。

[0782] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^F和R^G各自独立地为氢、F、-CH(OH)CH_3、-CH_3、-CH_2CN、-CH_2OH和-CH_2OCH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIa)、式(XIb)、式(XIc)、式(XId)、式(XIe)或式(XIf)中所定义。

[0783] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^1为氰基、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或-OCH$(CH_3)_2$;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0784] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,至少一个R^1为F;并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0785] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、氘化衍生物、药学上可接受的盐或互变异构体中,X不存在或为键、-(CR^aR^b)-或-SO_2-;R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

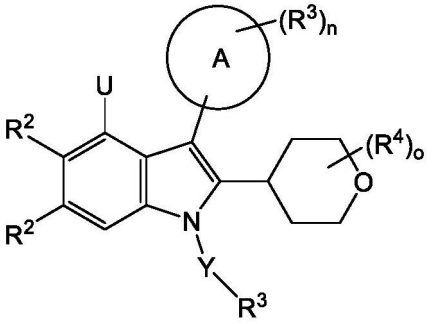
[0786] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,X不存在或为键、-CH_2-或-SO_2-;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

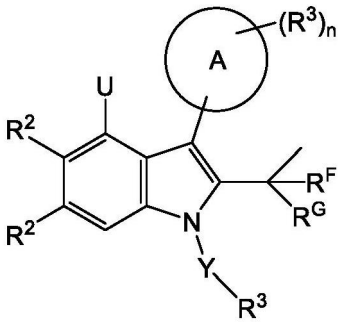
[0787] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、-CH_3、-CF_3或-NH_2;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

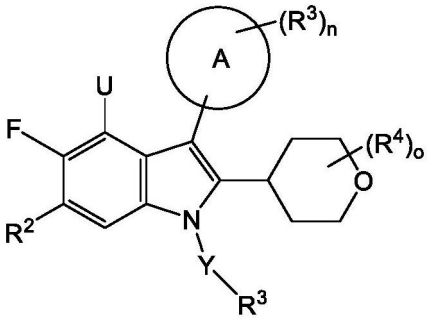
[0788] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y、-OC(=O)R^y或-OC(=O)OR^y;

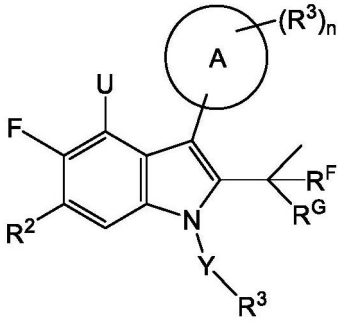
[0789] R^3的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-OR^y、-OC(=O)R^y和-OC(=O)OR^y;其中R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_4烷基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

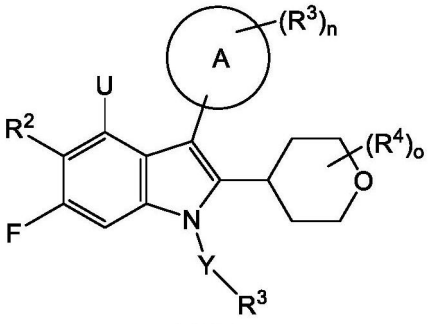
[0790] 在一些实施方案中,本公开的化合物为式(XIIa)、式(XIIb)、式(XIIc)、式(XIId)、式(XIIe),或式(XIIf)的化合物:

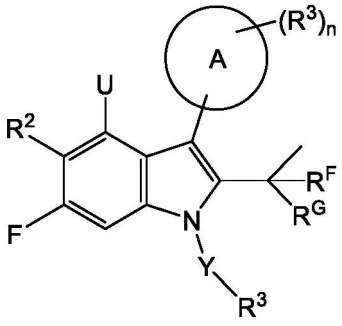
[0791] 
(XIIa)


(XIIb)

[0792] 
(XIIc)


(XIId)


(XIIe)


(XIIb),

[0793] 其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐，其中：

[0794] U为氢或-OH；

[0795] Y不存在或为键、$-(CR^cR^d)_q-$、-C(=O)-或$-SO_2-$；

[0796] R^c和R^d在每次出现时各自独立地为氢、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0797] 环A为C_3-C_{12}碳环基、3至12元杂环基、C_6为C_{10}芳基或5至10元杂芳基；

[0798] R^E、R^F和R^G各自独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、$-CR^p(=N)OR^s$、$-NR^pC(=O)R^s$、$-NR^pC(=O)OR^s$、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、$-OR^s$、-OC(=O)R^s或-OC(=O)NR^pR^q；其中：

[0799] R^E、R^F和R^G中任一者的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、$-NR^pC(=O)R^s$、$-NR^pC(=O)OR^s$、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、$-NR^pS(=O)_rR^s$、$-OR^s$、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、$-S(=O)_rR^s$和$-S(=O)_rNR^pR^q$；其中：

[0800] R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或3至6元杂环

基;其中:

[0801] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0802] R^p、R^q和R^r中任一者的所述C_3-C_6环烷基或所述3至6元杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0803] R^s在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0804] R^s的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0805] R^s的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0806] R^2在每次出现时独立地为氢、卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0807] R^2的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^k、-C(=O)OR^k、-C(=O)N$R^h$$R^i$、-N$R^h$$R^i$、-N$R^h$C(=O)$R^k$、-N$R^h$C(=O)O$R^k$、-N$R^h$C(=O)N$R^i$$R^j$、-N$R^h$S(=O)$_s$$R^k$、-O$R^k$、-OC(=O)$R^k$、-OC(=O)O$R^k$、-OC(=O)N$R^h$$R^i$、-S(=O)$_s$$R^k$和S(=O)$_sNR^h$$R^i$;其中:

[0808] R^h、R^i和R^j在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基;其中:

[0809] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0810] R^h、R^i和R^j中任一者的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0811] R^k在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0812] -OR^k不能是-OH;R^k的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0813] R^k的所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0814] R^3和R^4在每次出现时各自独立地为卤素、氰基、=O、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷

氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-C(=O)NR^vOR^y、-C(=O)$NR^vS(=O)_tR^y$、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_tR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$、-$S(=O)_tNR^vR^w$、-$S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$、-P(=O)R^zR^z、苯基或5或6元杂芳基;其中:

[0815] R^3和R^4中任一者的所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_3-C_6环烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:氰基、-C(=O)R^y、-C(=O)OR^y、-C(=O)NR^vR^w、-NR^vR^w、-$NR^vC(=O)R^y$、-$NR^vC(=O)OR^y$、-$NR^vC(=O)NR^wR^x$、-$NR^vS(=O)_rR^y$、-OR^y、-OC(=O)R^y、-OC(=O)OR^y、-OC(=O)NR^vR^w、-$S(=O)_tR^y$和-$S(=O)_tNR^vR^w$;其中:

[0816] R^v、R^w和R^x在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中:

[0817] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0818] R^v、R^w和R^x中任一者的所述C_3-C_6环烷基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0819] R^y在每次出现时独立地为氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基;其中

[0820] R^y的所述C_1-C_4烷基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;并且

[0821] R^y的所述C_3-C_6环烷基、所述苯基、所述5或6元杂环基或所述5或6元杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH_2、NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_2烷基)和-C(=O)N(C_1-C_2烷基)$_2$;

[0822] R^z在每次出现时独立地为C_1-C_2烷基、-OH或-O(C_1-C_2烷基);

[0823] n是选自0、1、2和3的整数;以及

[0824] o、q、r、s和t各自独立地为选自1和2的整数。

[0825] 在一些实施方案中,U为-OH。

[0826] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代并且环A为C_3-C_7碳环基、6至9元杂环基、苯基或5至9元杂芳基,其中本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIIa)、式(XIIb)、式(XIIc)、式(XIId)或式(XIIe)中所定义。

[0827] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,环A任选地被R^3取代,并且环A为C_3碳环基、C_4碳环基或C_7碳环基,其中本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIIa)、式(XIIb)、式(XIIc)、式(XIId)或式(XIIe)中所定义。

[0828] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为苯基时，其中本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIIa)、式(XIIb)、式(XIIc)、式(XIId)或式(XIIe)中所定义。

[0829] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，环A任选地被R^3取代，并且环A为吡啶、嘧啶、吡唑、噻吩或噁二唑，其中本文中未具体定义的所有其他变量如式(XIIa)、式(XIIb)、式(XIIc)、式(XIId)或式(XIIe)中所定义。

[0830] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、-OH、$-CH(OH)CH_3$、$-C_2H_5$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=N)OCH_3$、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CH_2CN$、$-(CH_2)_2CN$、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OC_2H_5$、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2C(=O)NH_2$、$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2S(=O)_2CH_3$、$-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$、$-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$、$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$、$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$、$-CH_2(O)C(=O)NH$(环戊基)、$-CH_2(O)C(=O)NH$(四氢呋喃基)、$-CH_2(O)$(吡啶-2-基)、$-CH_2(O)$(嘧啶-2-基)；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0831] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^F和R^G各自独立地为氢、F、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2OH$和$-CH_2OCH_3$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0832] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^1为氰基、F、Cl、$-CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$或$-OCH(CH_3)_2$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0833] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，至少一个R^1为F；并且本文未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0834] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、氘化衍生物、药学上可接受的盐或互变异构体中，X不存在或为键、$-(CR^aR^b)-$或$-SO_2-$；R^a和R^b在每次出现时各自独立地为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0835] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，X不存在或为键、$-CH_2-$或$-SO_2-$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0836] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^2在每次出现时独立地为氢、F、Cl、氰基、$-CH_3$、$-CF_3$或$-NH_2$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0837] 在一些实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中，R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、$-C(=O)R^y$、$-C(=O)OR^y$、$-OR^y$、$-OC(=O)R^y$或$-OC(=O)OR^y$；

[0838] R^3的所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6烯基任选地被1至3个选自以下的基团取代：氰基、$-C(=O)R^y$、$-C(=O)OR^y$、$-OR^y$、$-OC(=O)R^y$和$-OC(=O)OR^y$；其中R^y在每次出现时独立地为氢或C_1-C_4烷基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如前述实施方案中的任一项所定义。

[0839] 在一些实施方案中，式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-

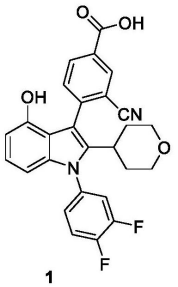
(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)中任一者的化合物选自化合物1-457(下表A)以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

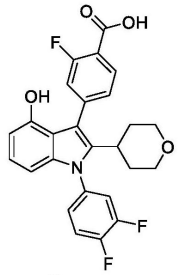
[0840] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)中任一者的化合物选自化合物458-532(下表B)以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

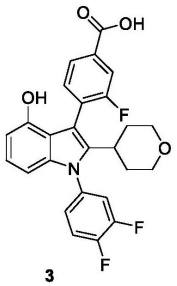
[0841] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)中任一者的化合物选自化合物P1-P225(下表E)以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

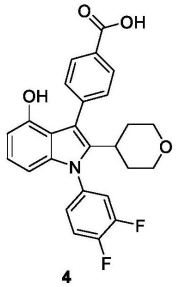
[0842] 表A.化合物1-457

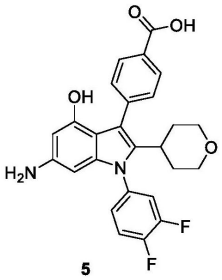
[0843]

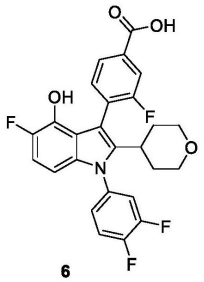

1

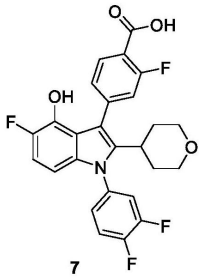

2

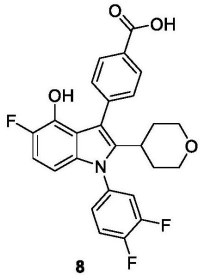

3

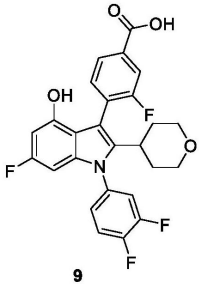

4

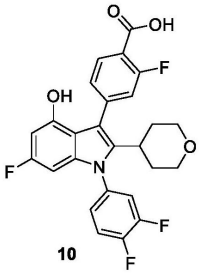

5

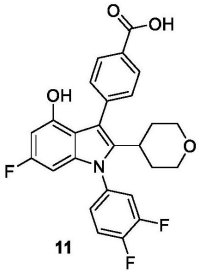

6

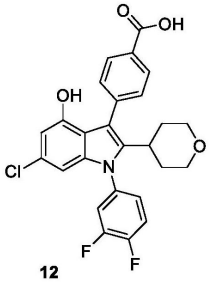

7

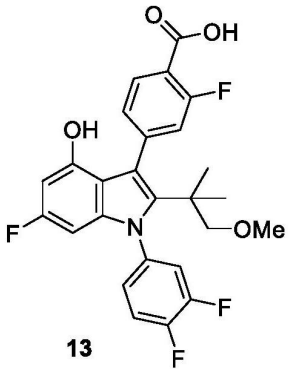

8

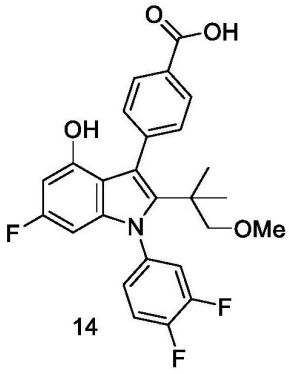

9

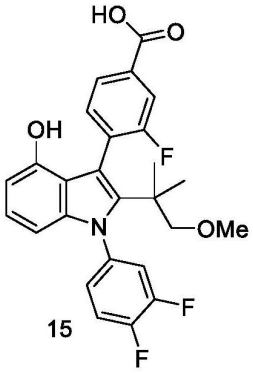

10

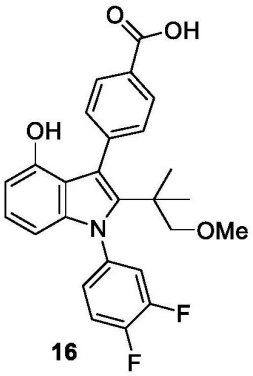

11

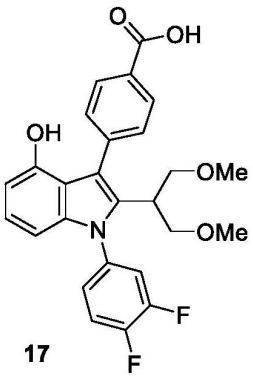

12

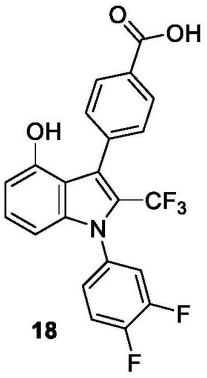

13


14

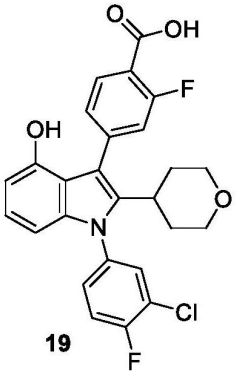

15

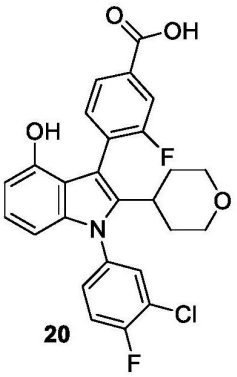

16

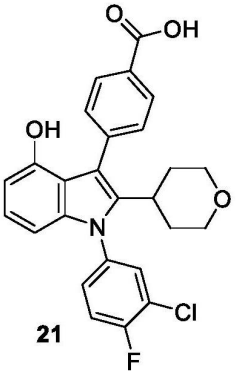

17

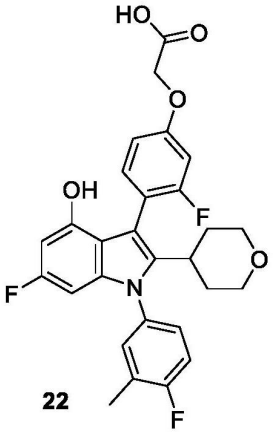

18

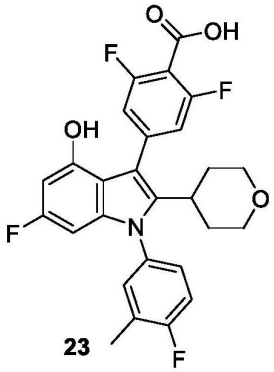
[0844]

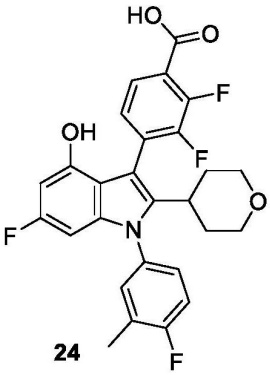

19

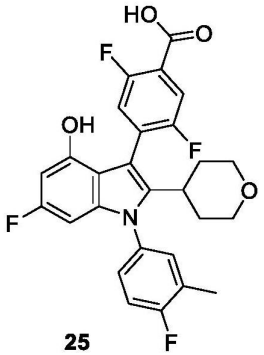

20

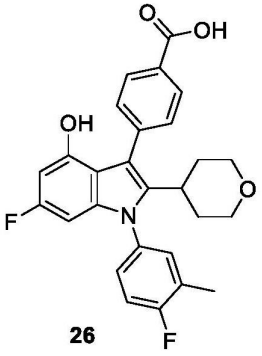

21

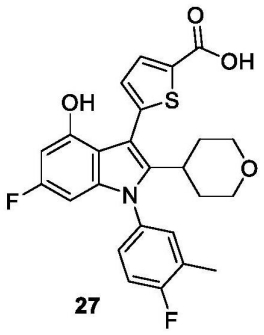

22

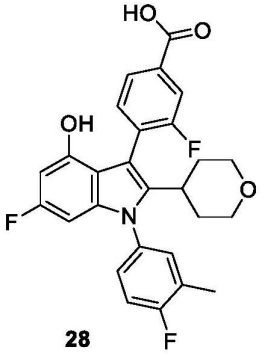

23

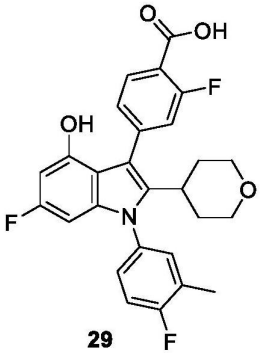

24

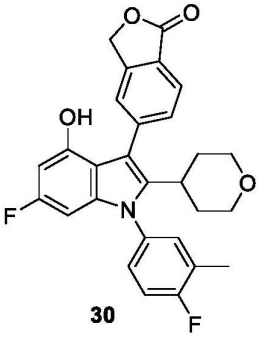

25


26

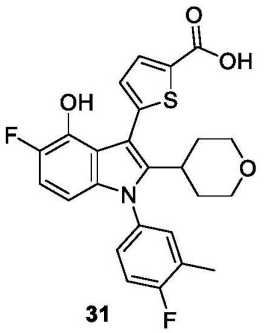

27

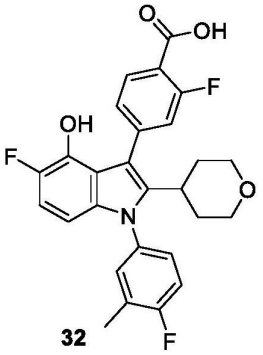

28

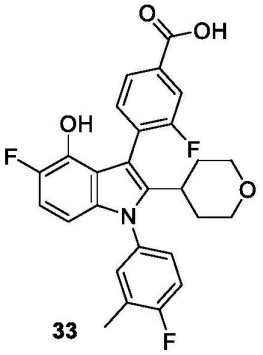

29

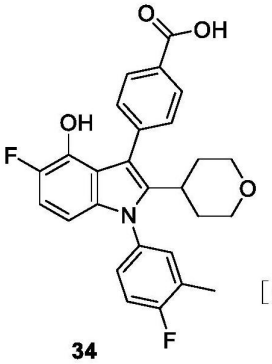

30

[0845]

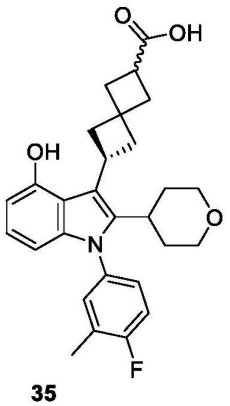

31


32

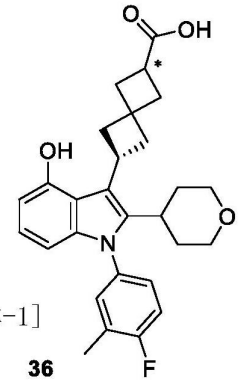

33

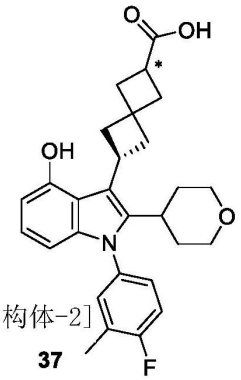

34

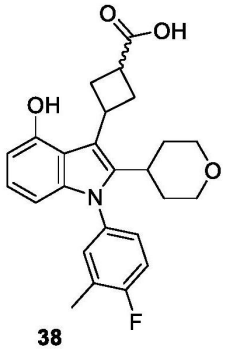
[外消旋物]

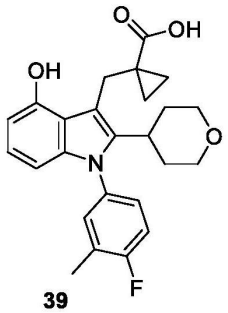

35

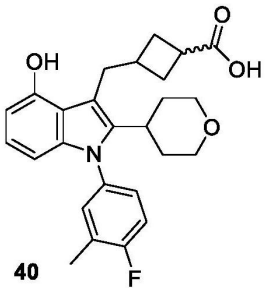
[对映异构体-1]

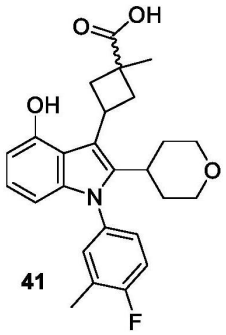

36

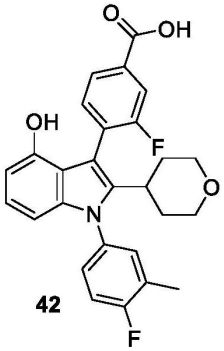

[对映异构体-2]
37


38

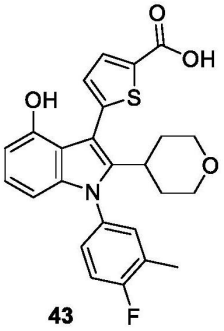

39

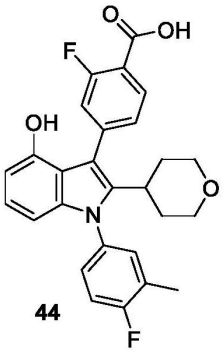

40

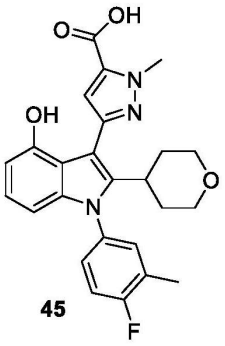

41

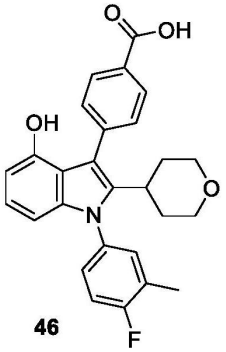

42

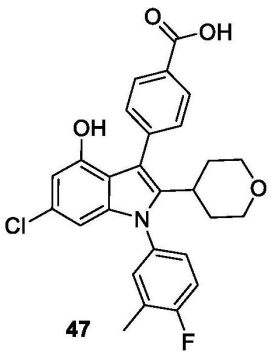
[0846]

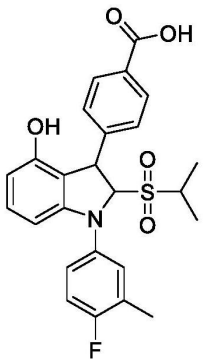

43

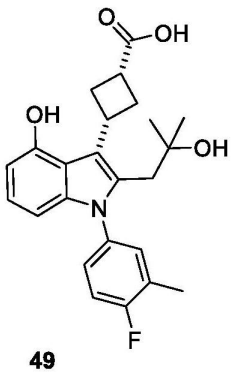

44


45

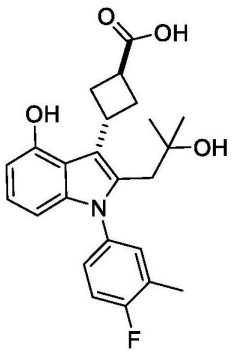

46


47

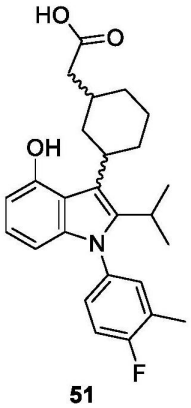

48



49

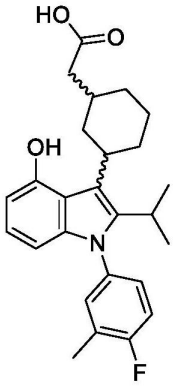


50

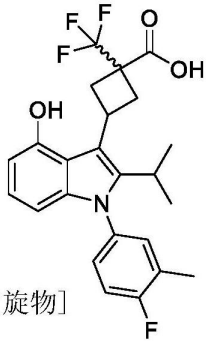


51

[0847]

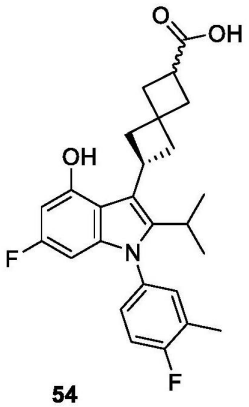


52

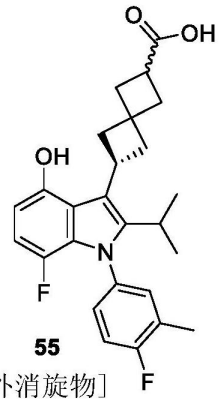


[外消旋物]

53

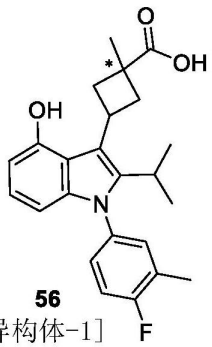


54



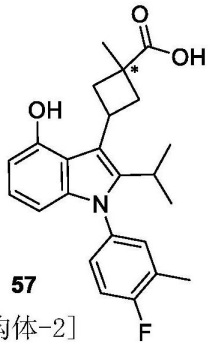
55

[外消旋物]



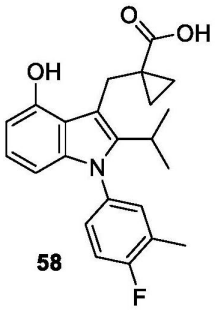
56

[对映异构体-1]

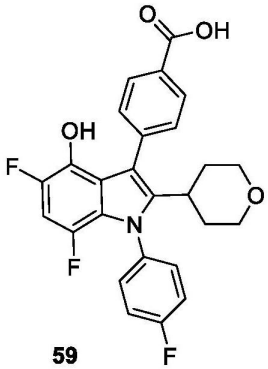


57

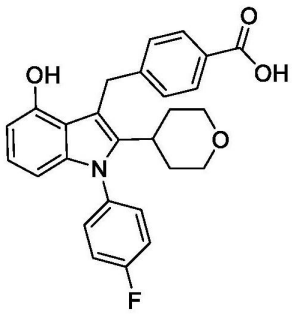
[对映异构体-2]



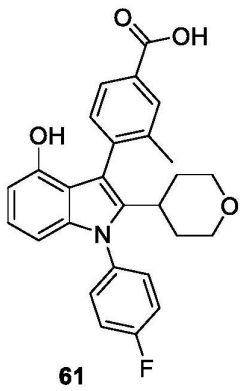
58

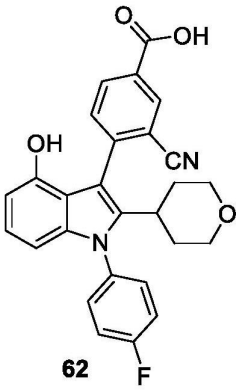


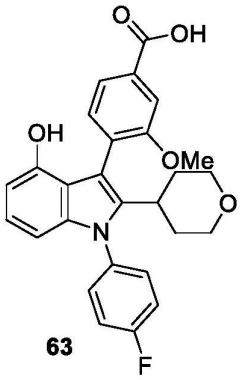
59

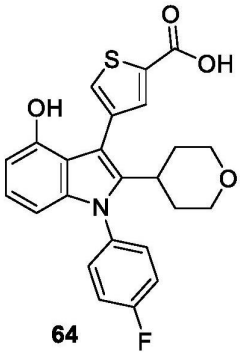


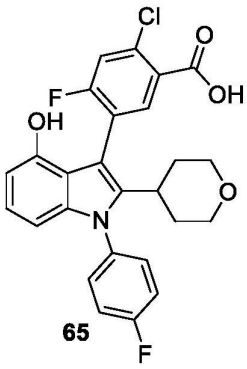
60

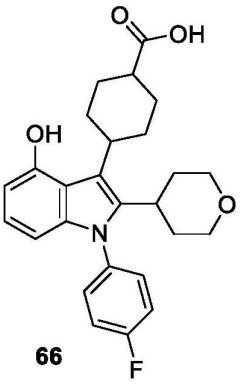

61


62

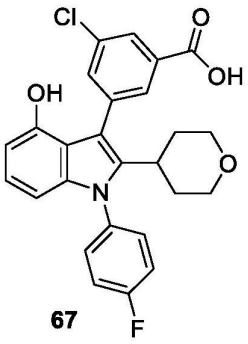

63

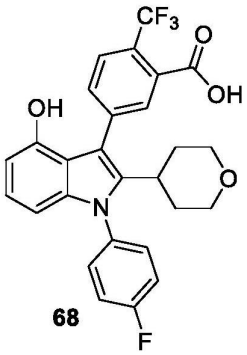

64

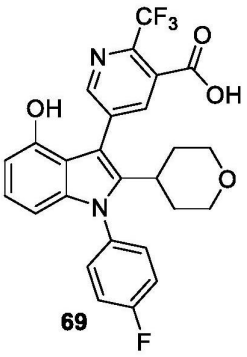

65

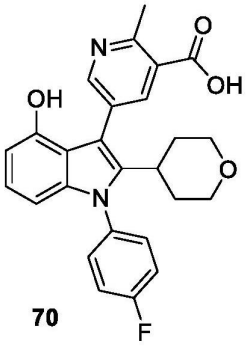

66

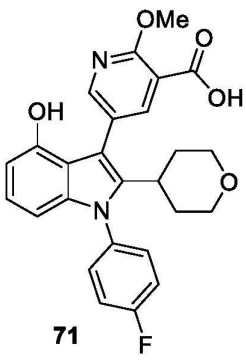
[0848]

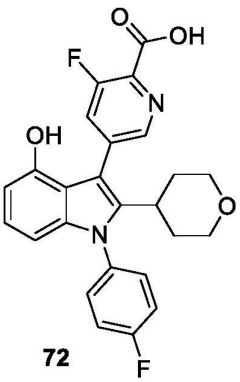

67

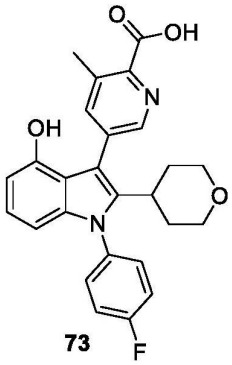

68


69

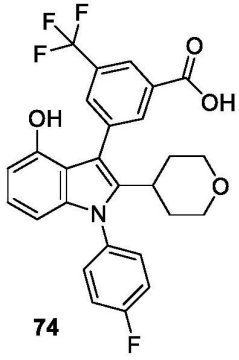

70


71

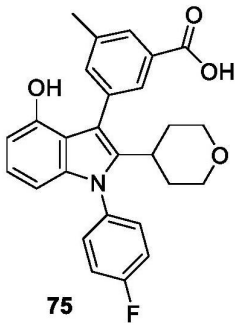

72



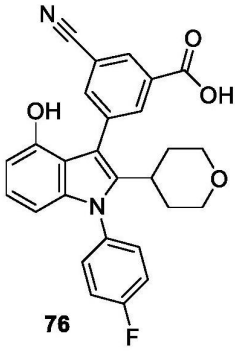
73



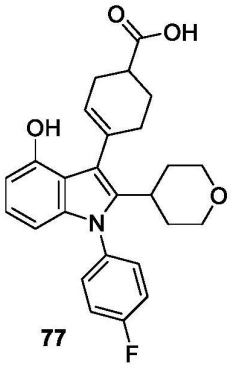
74



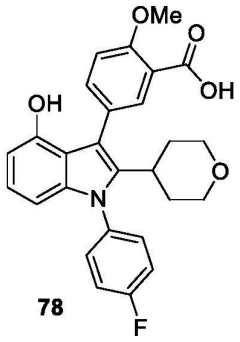
75



76

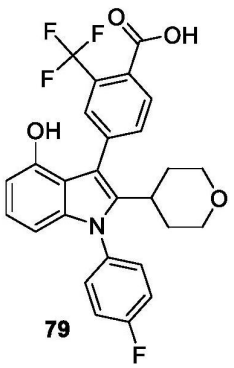


77

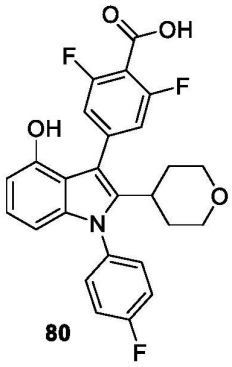


78

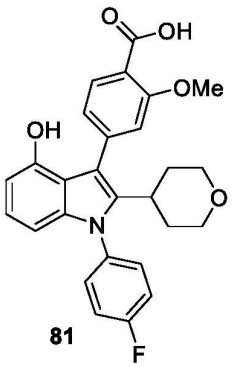
[0849]



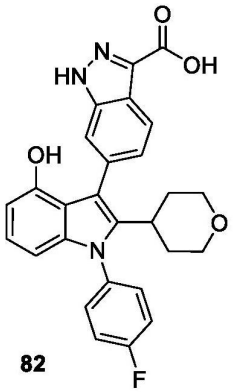
79



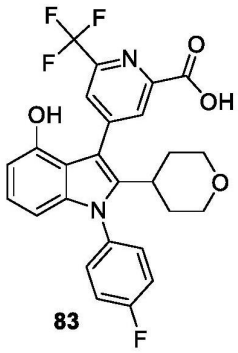
80



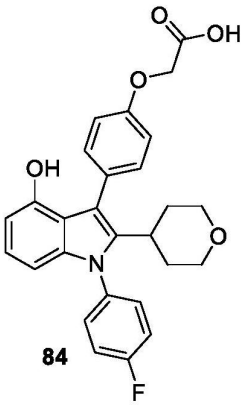
81



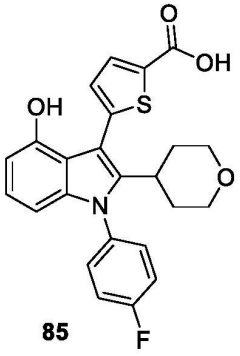
82

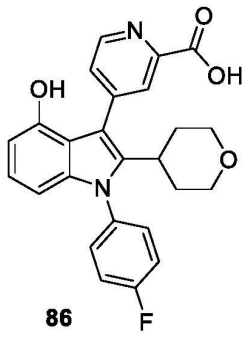


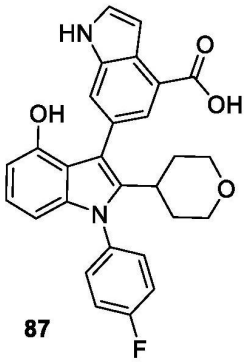
83

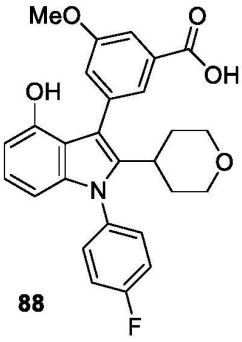


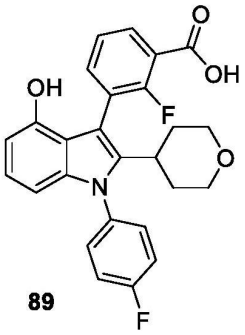
84

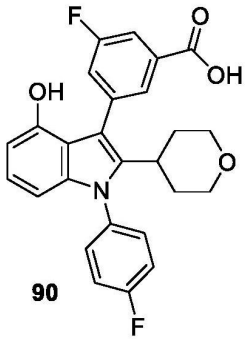

85


86

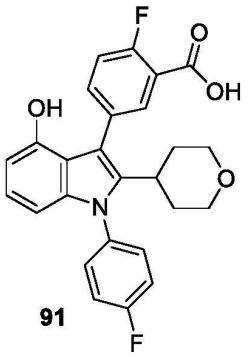

87

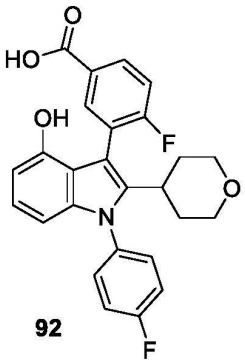

88

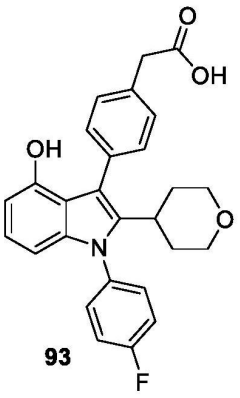

89

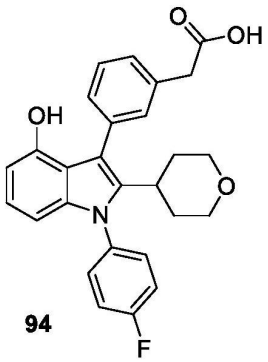

90

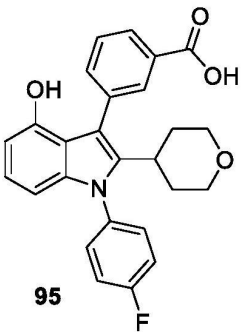
[0850]

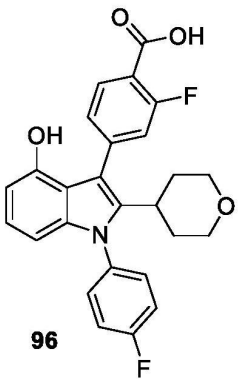

91

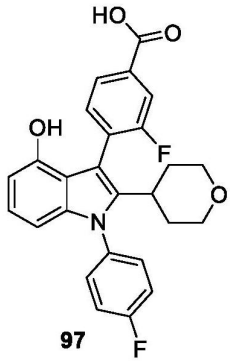

92

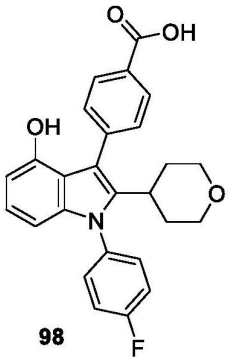

93

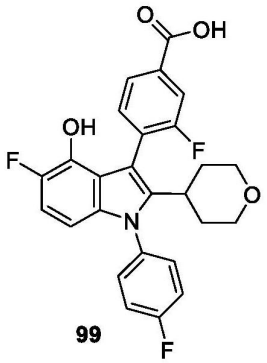

94

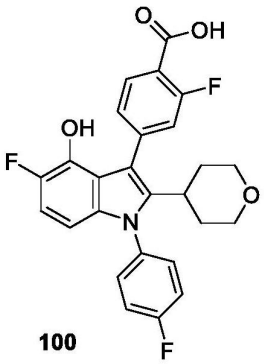

95

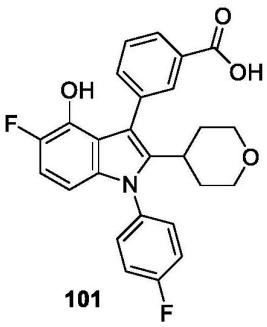

96

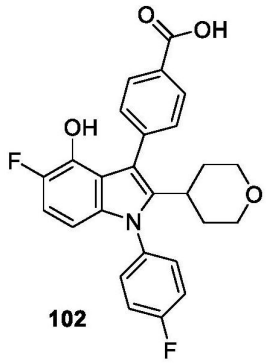

97


98

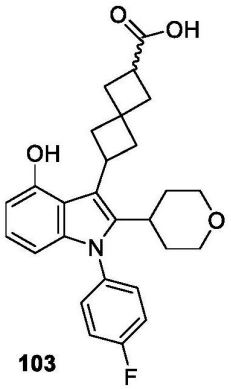

99

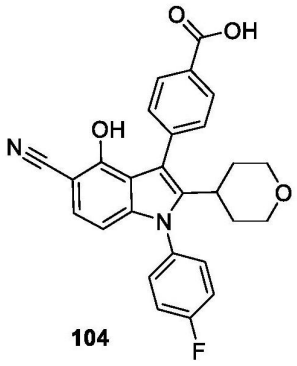

100

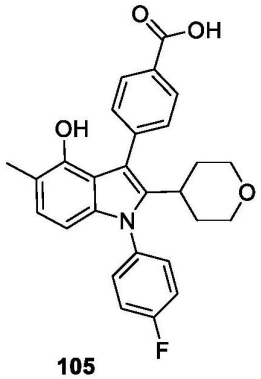

101

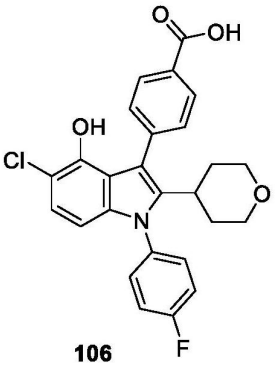

102

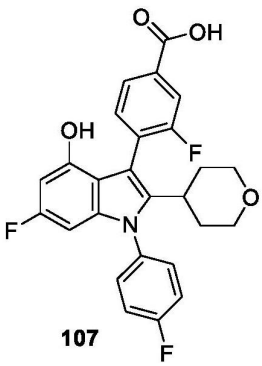
[0851]

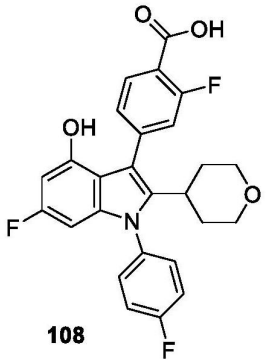

103

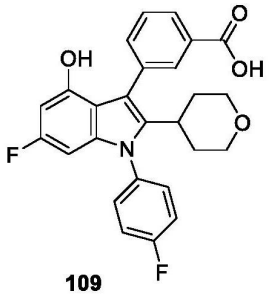

104

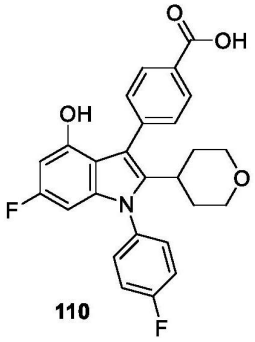

105

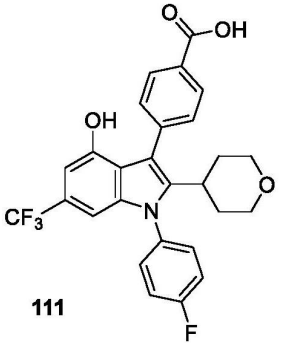

106

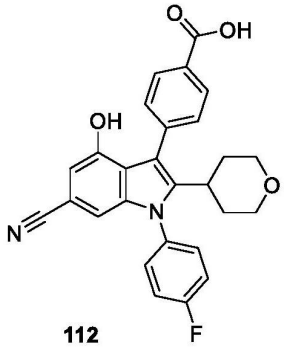

107

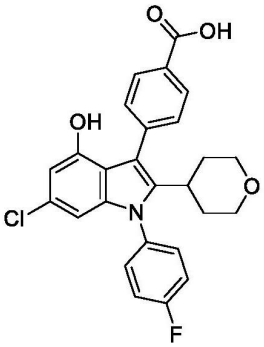

108

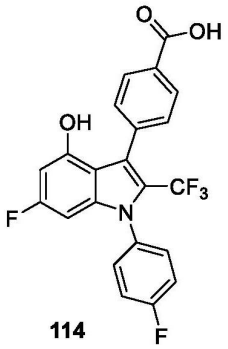

109


110

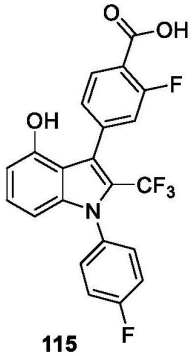

111

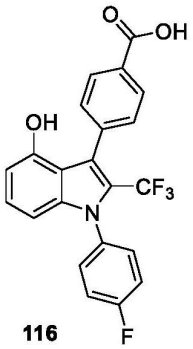

112

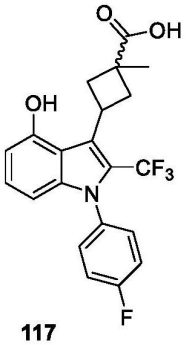

113

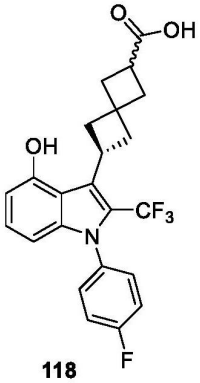

114

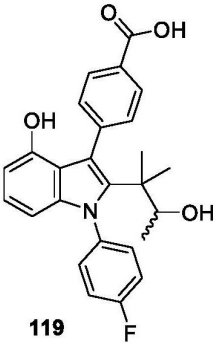
[0852]

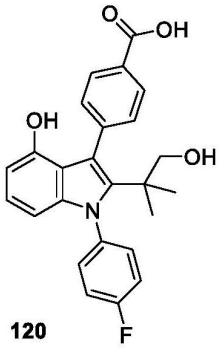

115

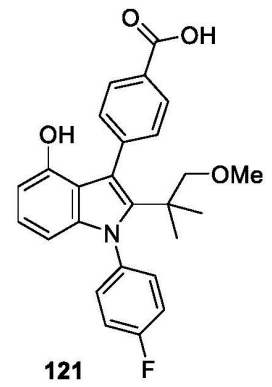

116

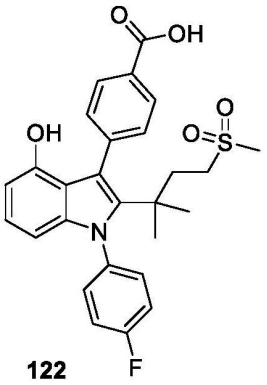

117

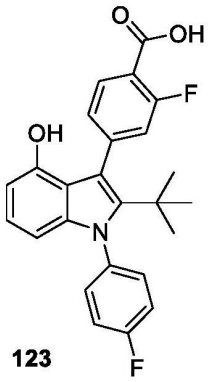

118

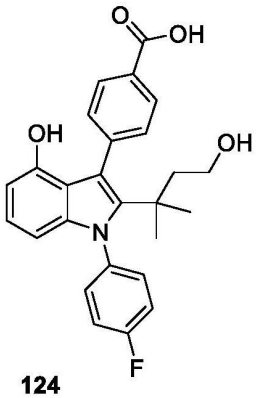

119

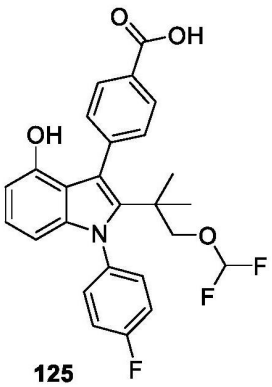

120

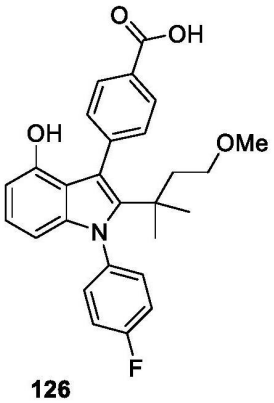

121


122

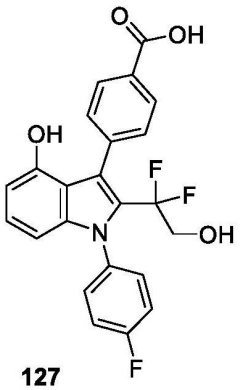

123

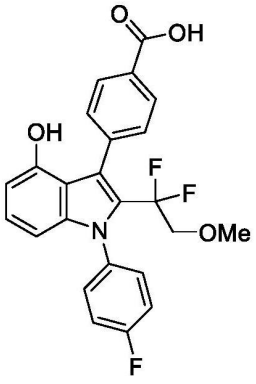

124

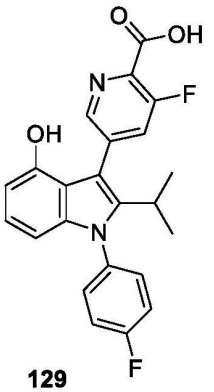

125

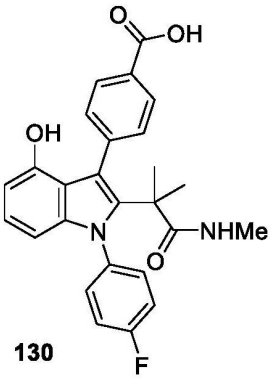

126

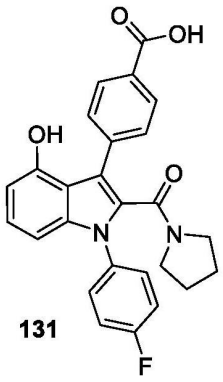
[0853]

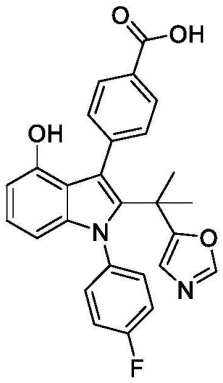

127

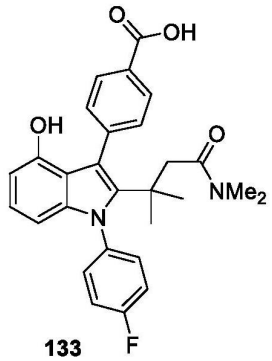

128

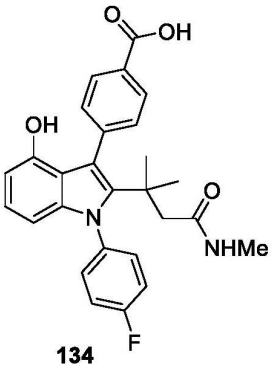

129

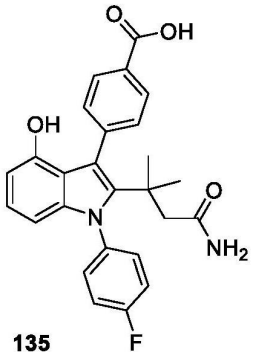

130

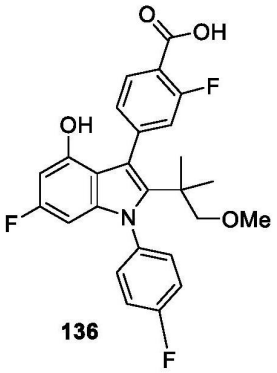

131

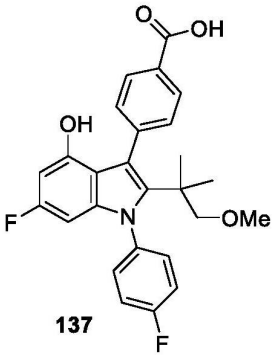

132

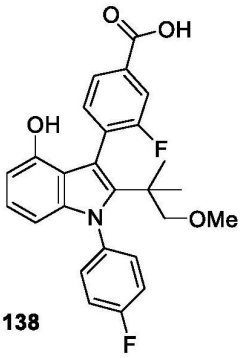

133


134

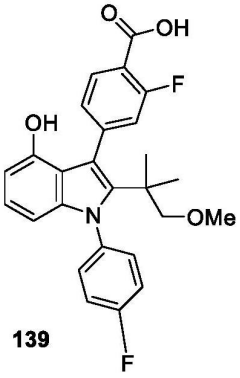

135

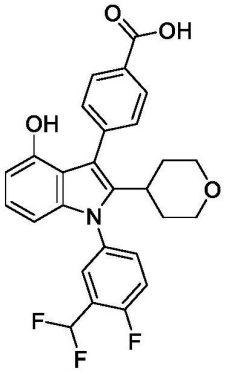

136

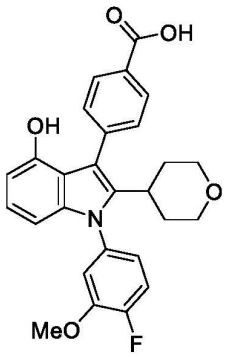

137

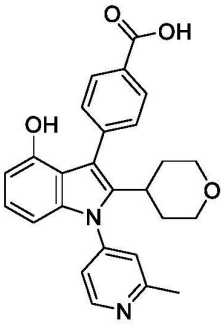

138

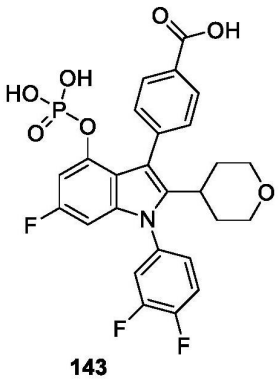
[0854]

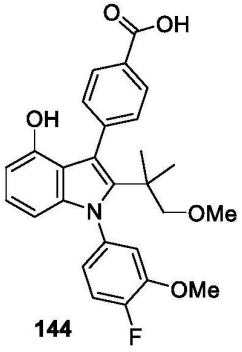

139

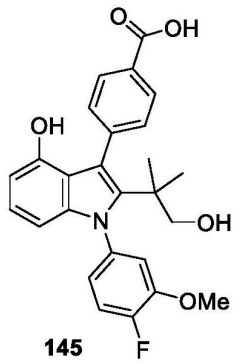

140

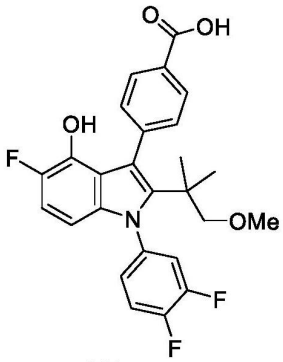

141

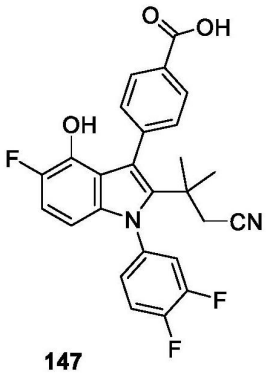

142

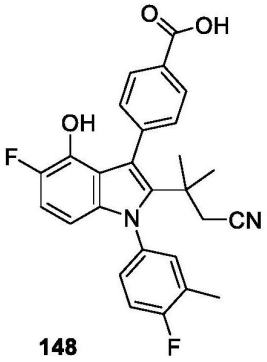

143

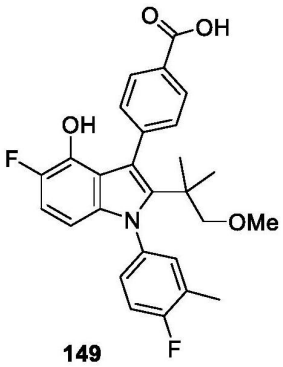

144

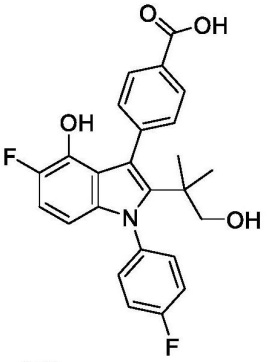

145


146

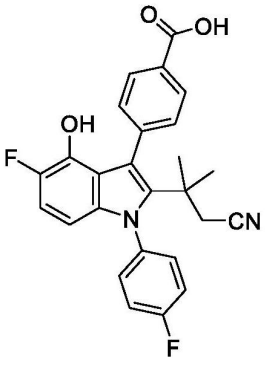

147

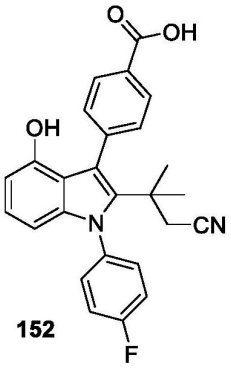

148

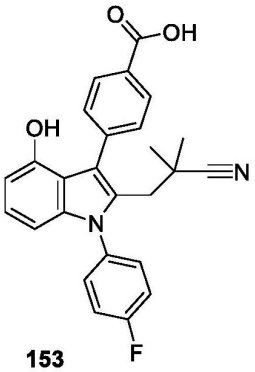

149

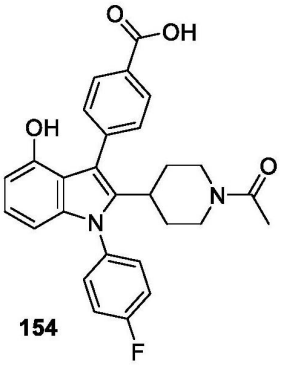

150

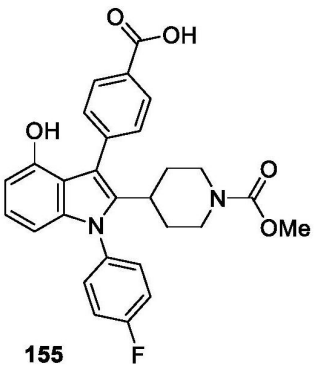
[0855]

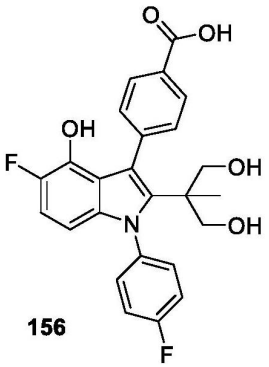

151

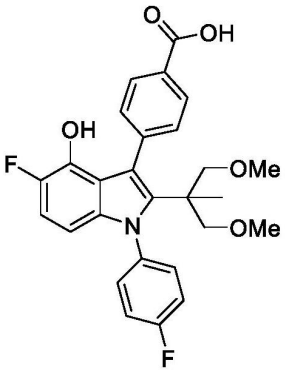

152


153

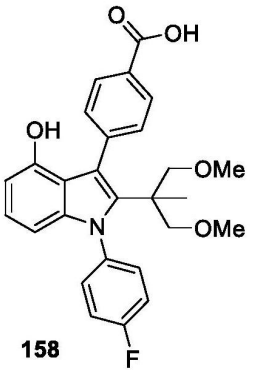

154


155

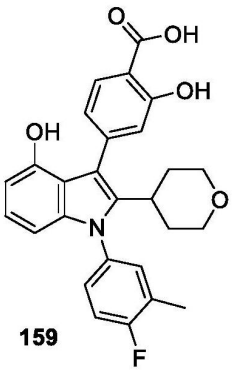

156



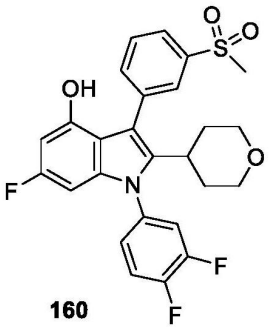
157



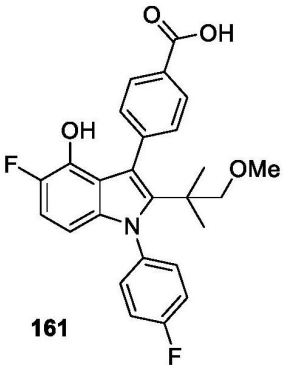
158



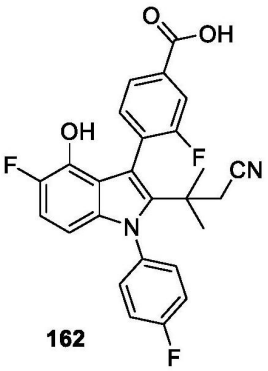
159



160

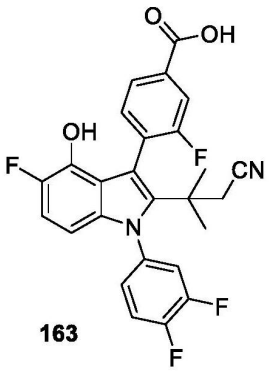


161

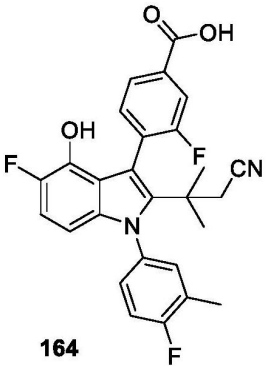


162

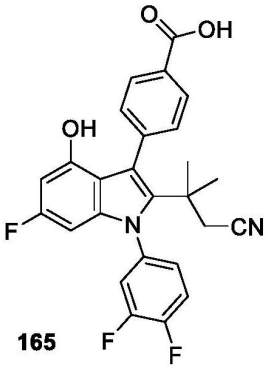
[0856]



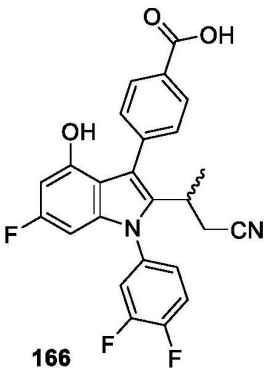
163



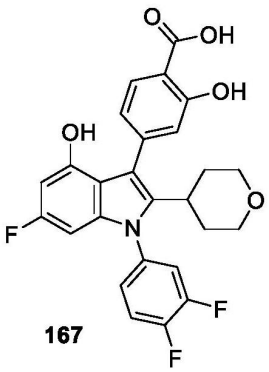
164



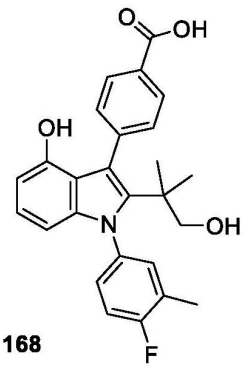
165



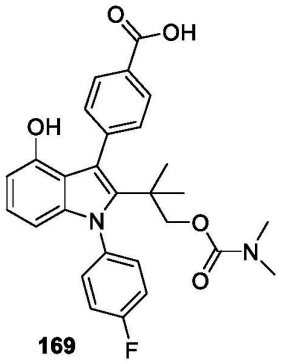
166

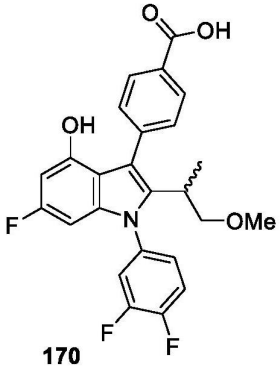


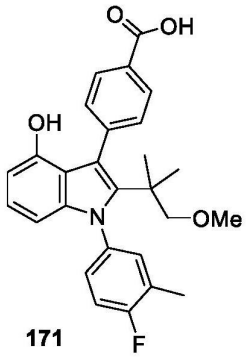
167



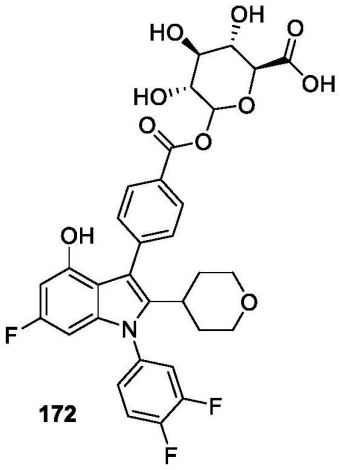
168

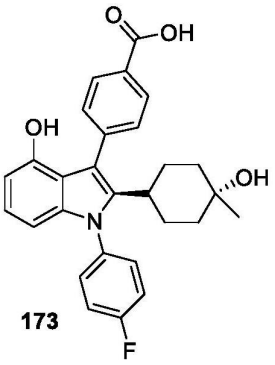

169

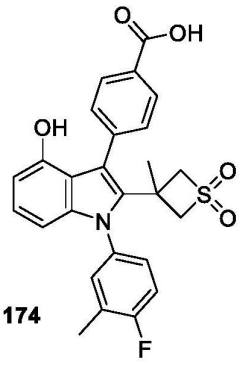

170

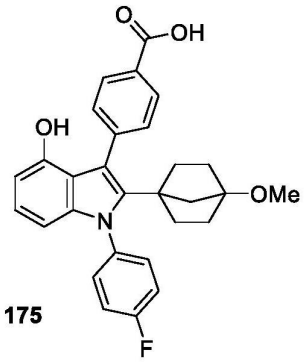

171

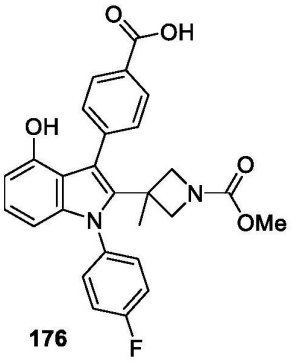
[0857]

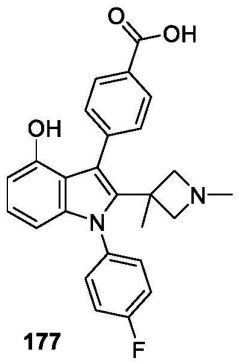

172

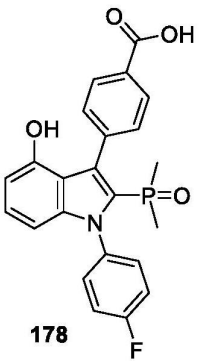

173

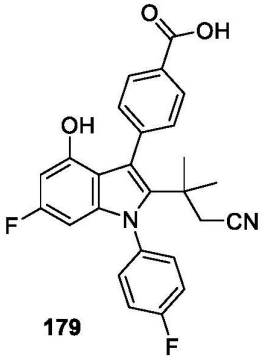

174

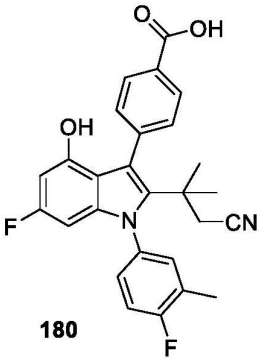

175

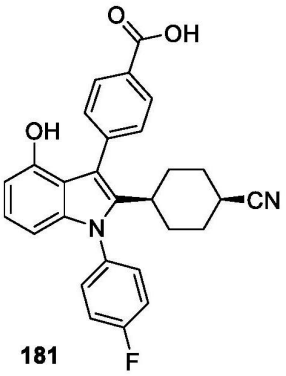

176


177

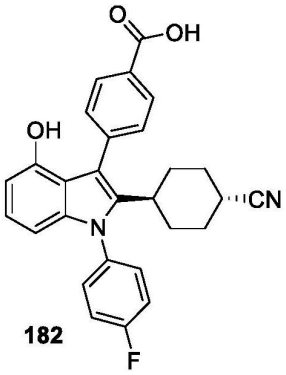

178


179

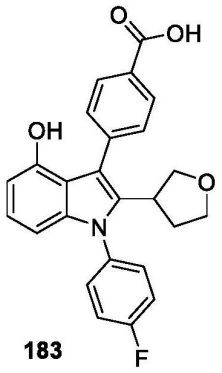

180



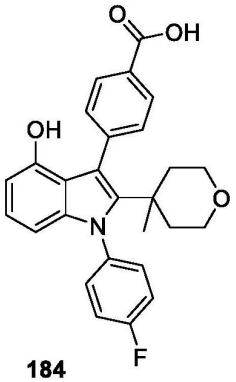
181



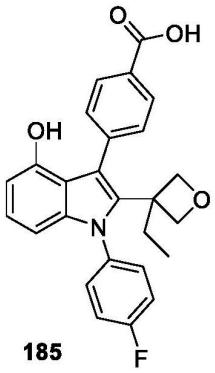
182



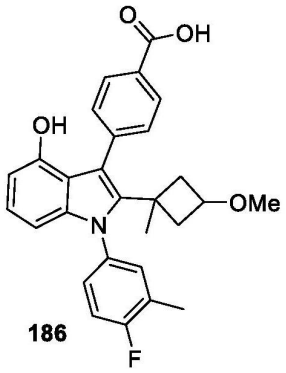
183



184

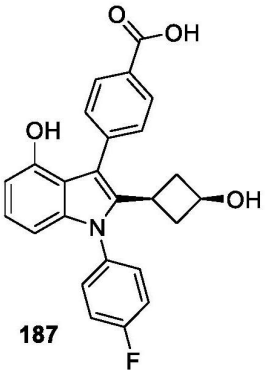


185

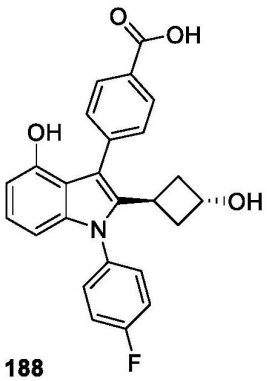


186

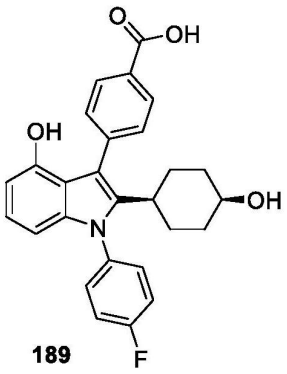
[0858]



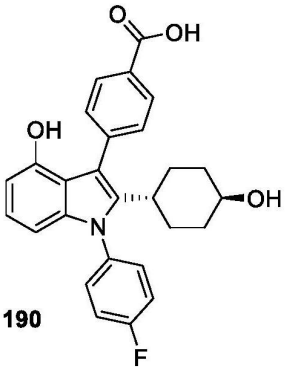
187



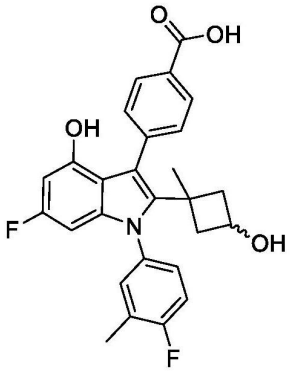
188



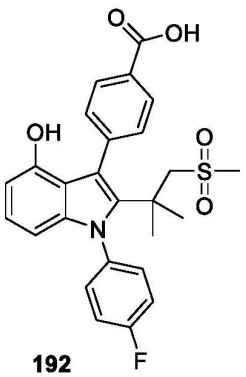
189



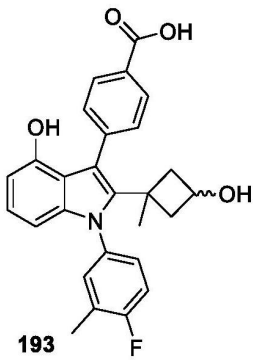
190

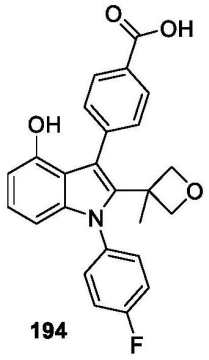


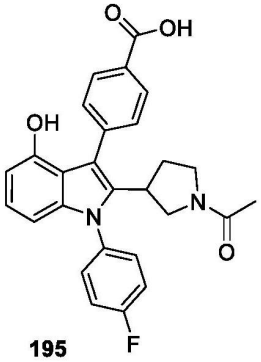
191

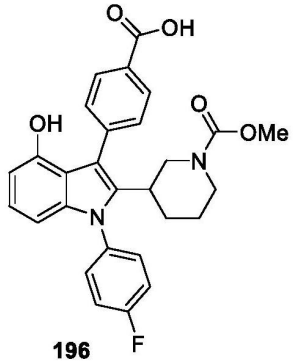


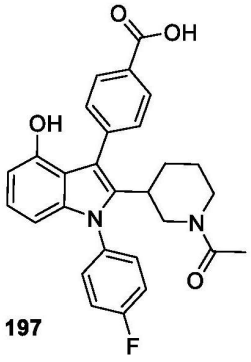
192

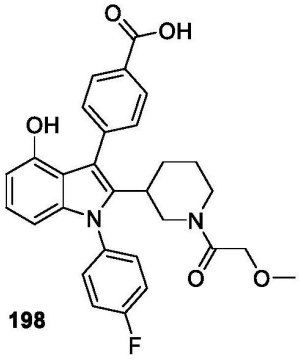

193


194

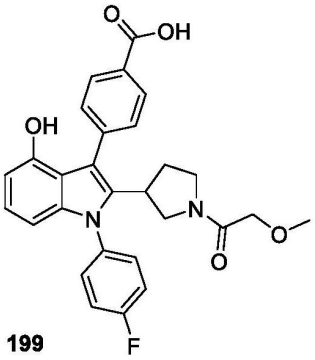

195

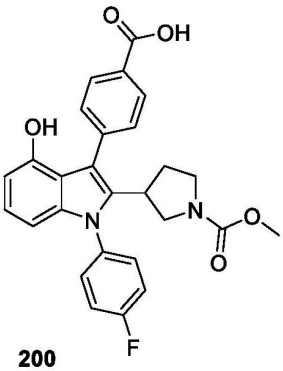

196

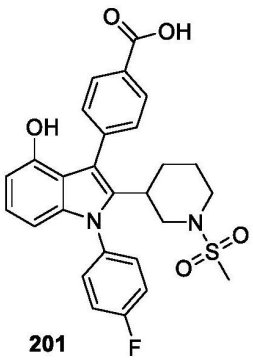

197

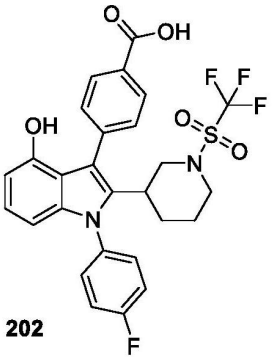

198

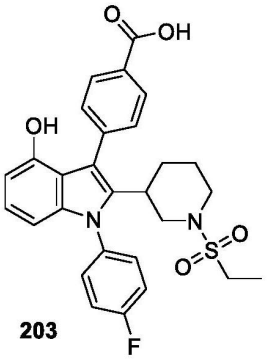
[0859]

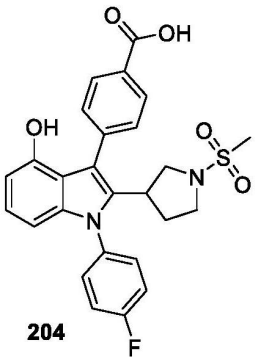

199

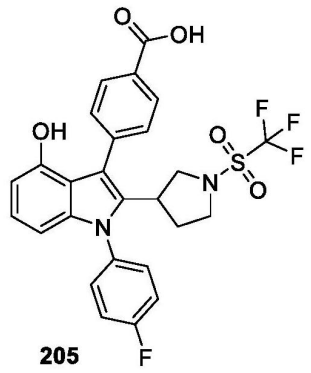

200

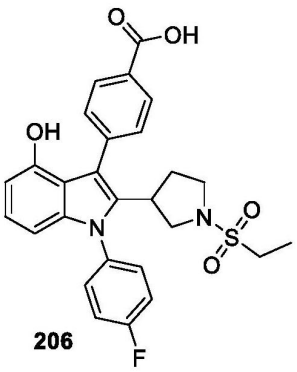

201

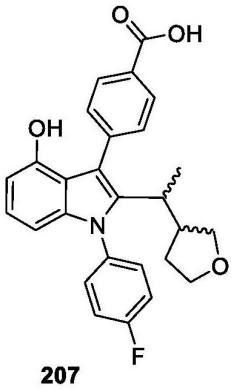

202

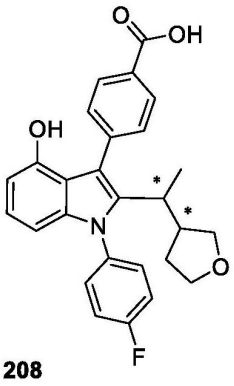

203

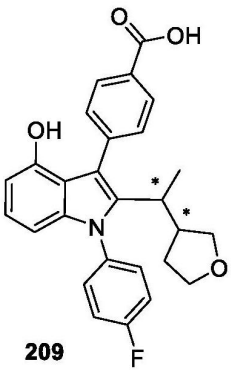

204

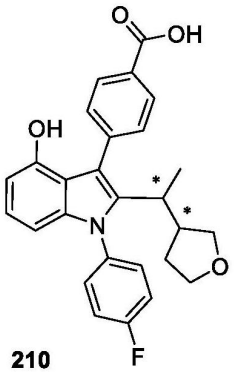

205


206

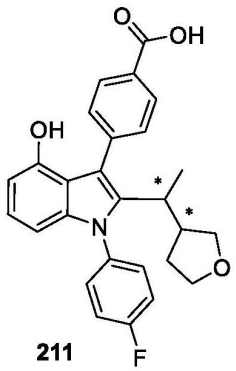

207

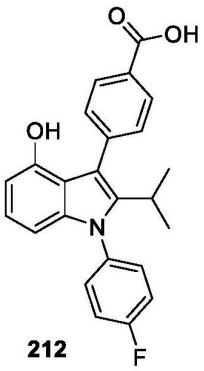

208

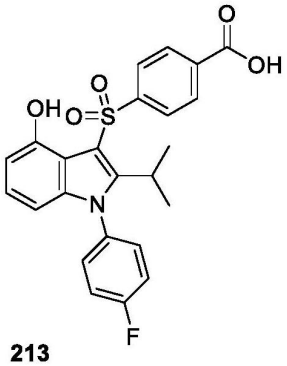

209

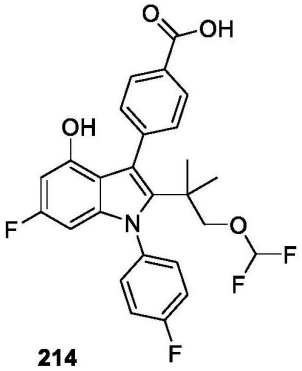

210

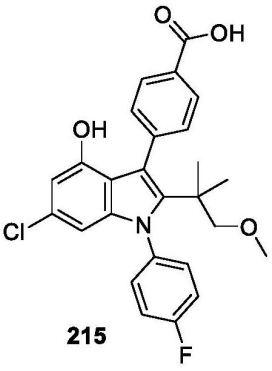
[0860]

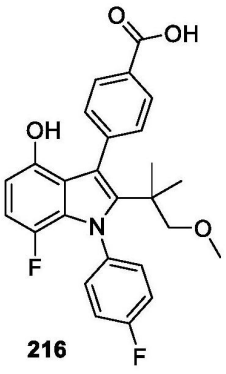

211

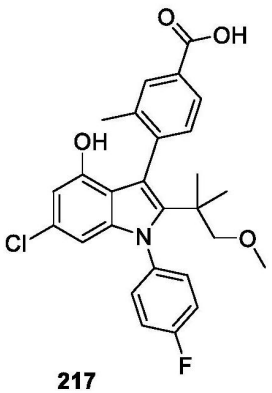

212


213

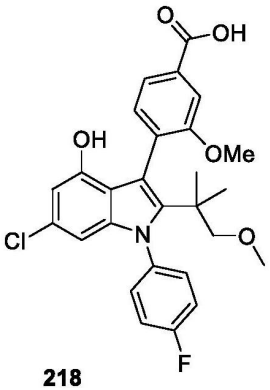

214


215

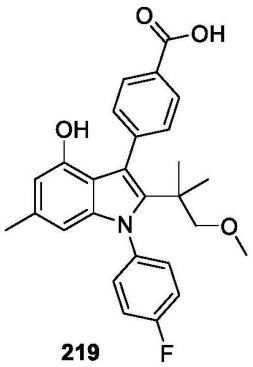

216



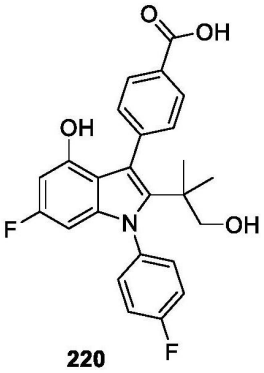
217



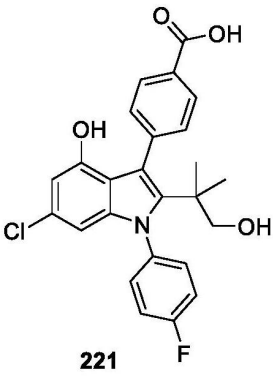
218



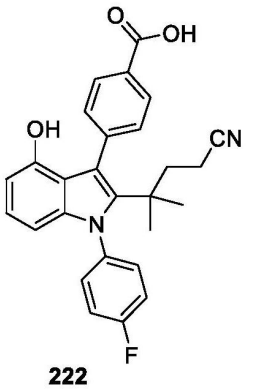
219



220

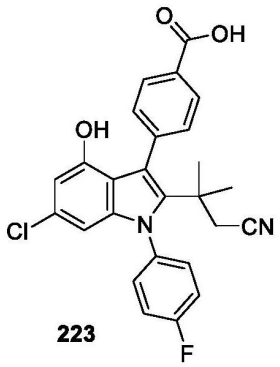


221

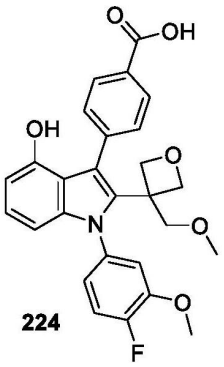


222

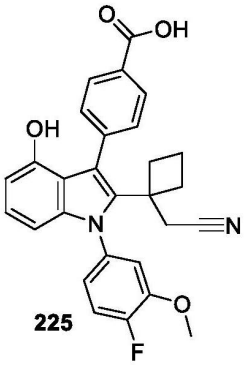
[0861]



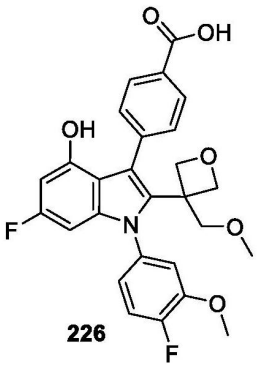
223



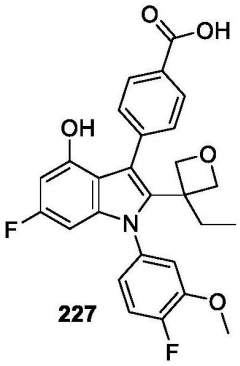
224



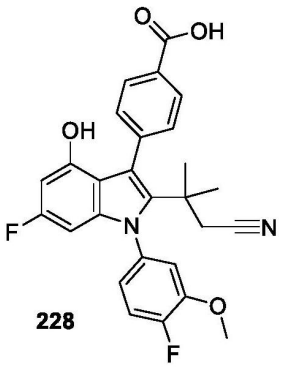
225



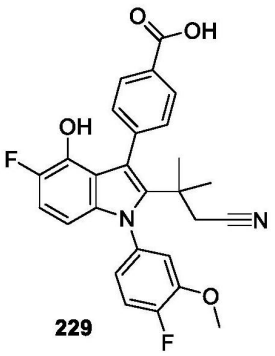
226

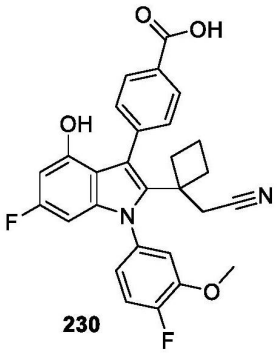


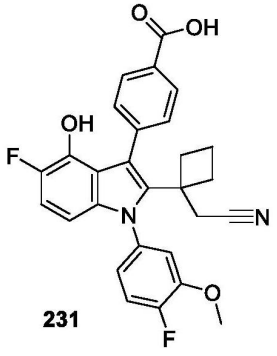
227

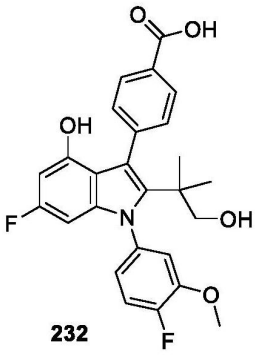


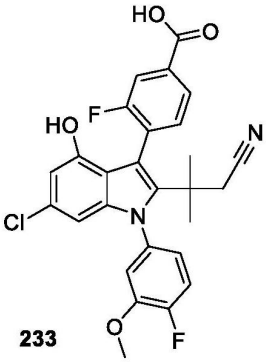
228

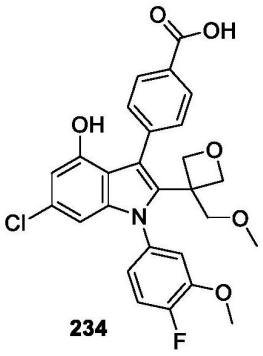

229


230

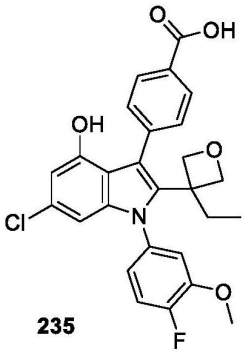

231

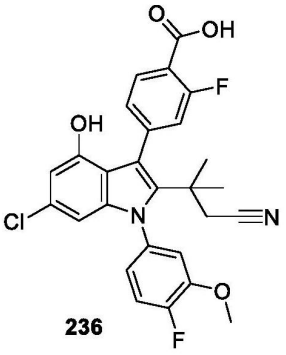

232

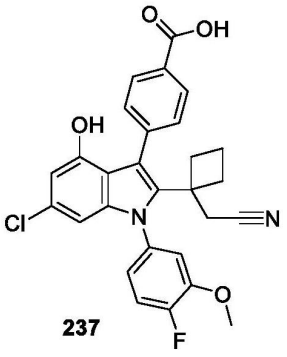

233

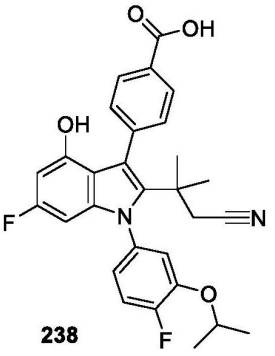

234

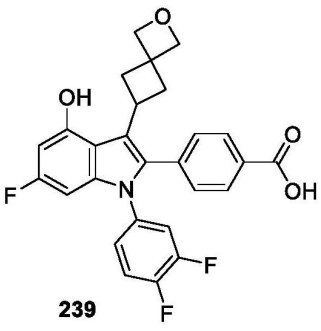
[0862]

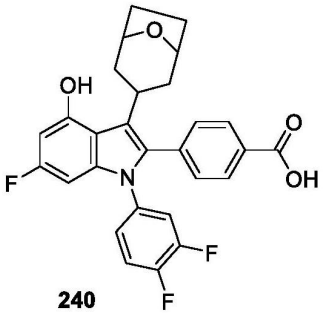

235

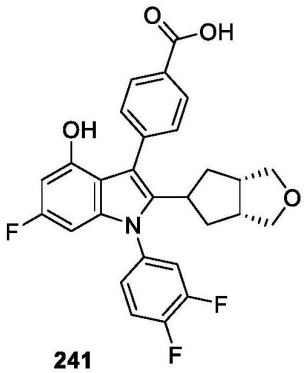

236

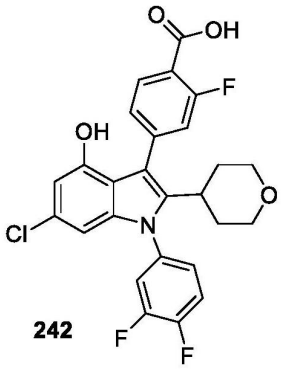

237

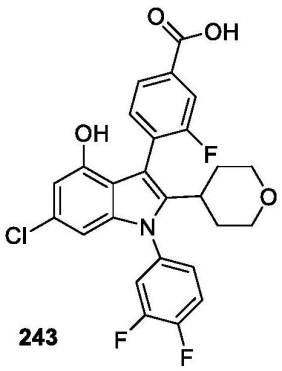

238

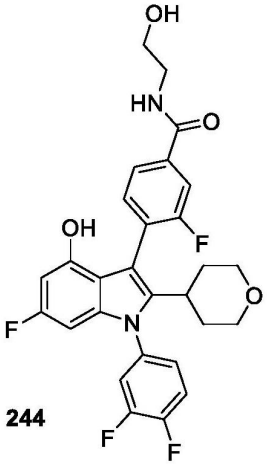

239

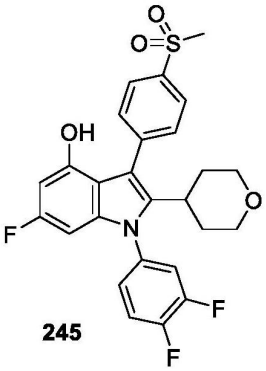

240

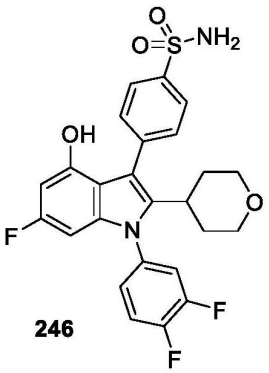

241


242

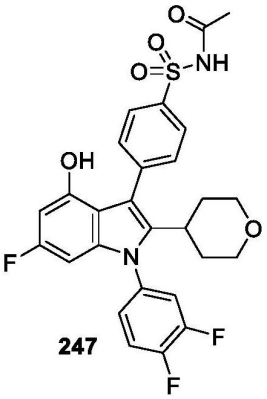

243

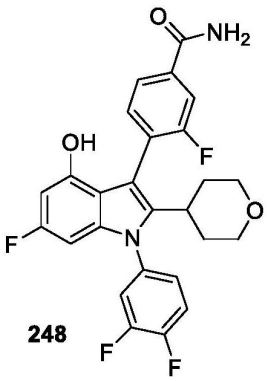

244

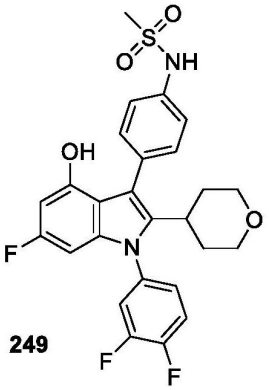

245

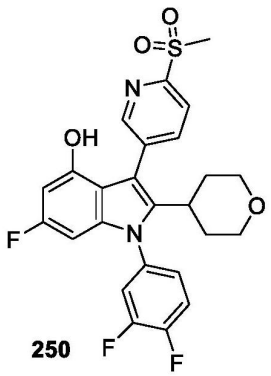

246

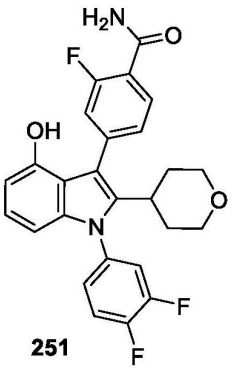
[0863]

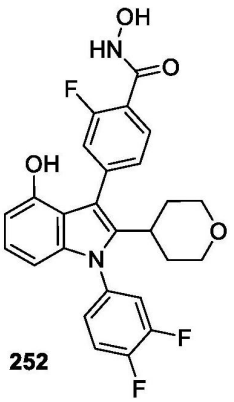

247

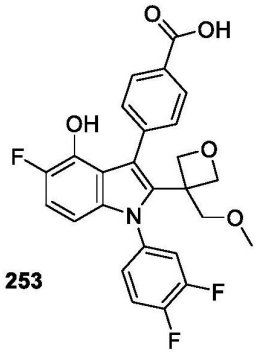

248

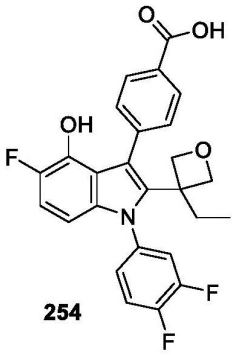

249

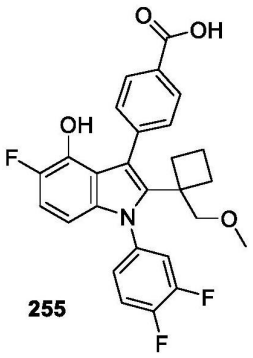

250

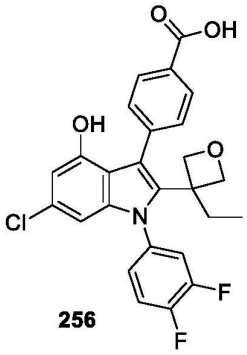

251

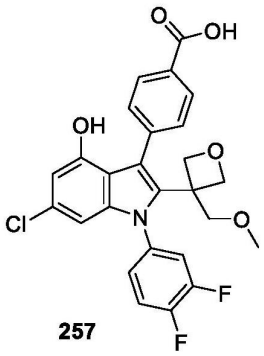

252

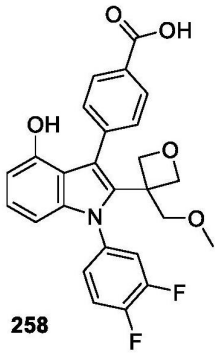

253


254

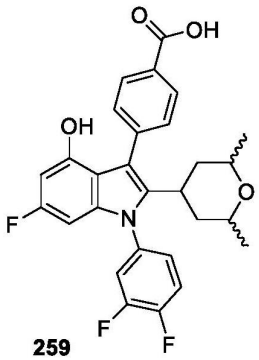

255

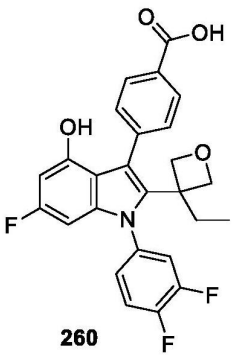

256

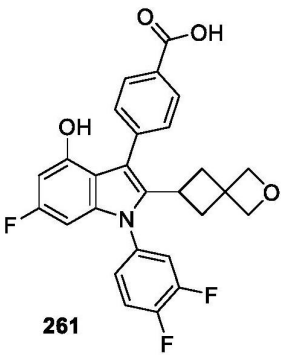

257

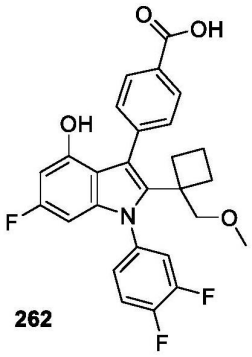

258

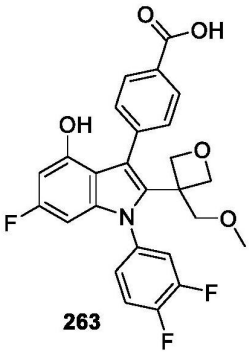
[0864]

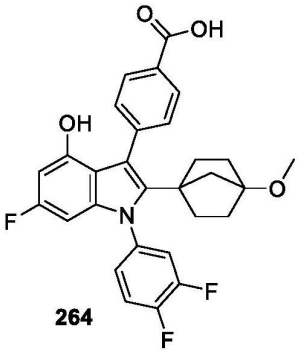

259

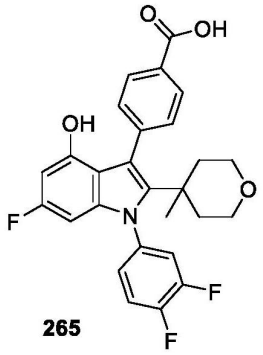

260

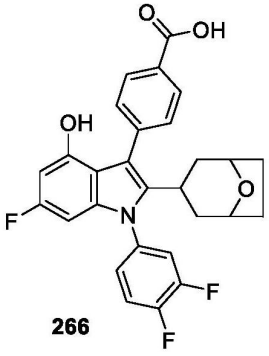

261

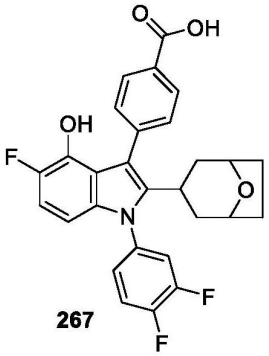

262

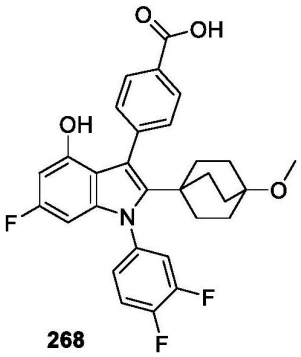

263

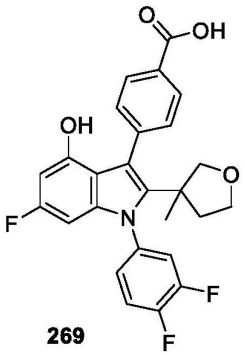

264

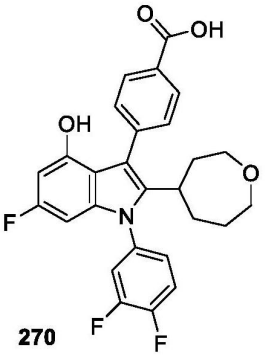

265


266

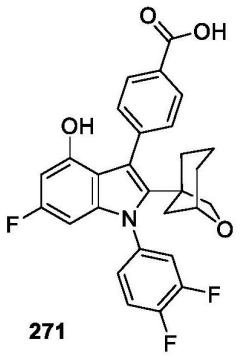

267

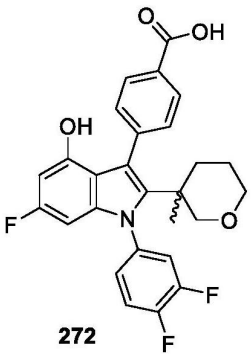

268

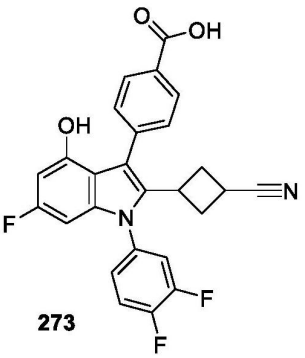

269

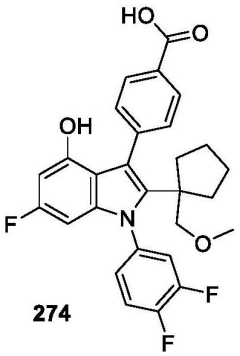

270

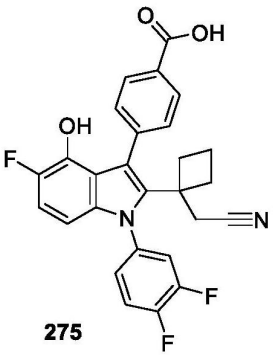
[0865]

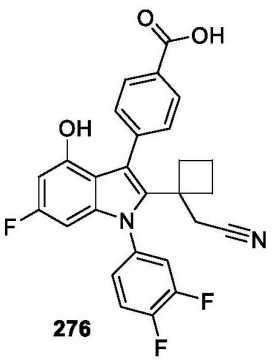

271

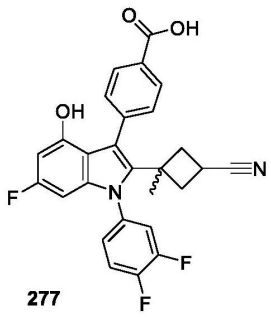

272


273

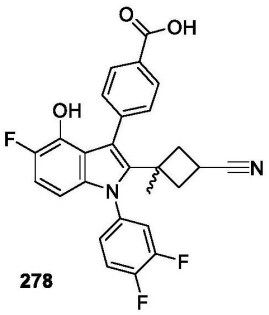

274


275

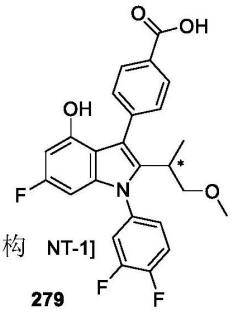

276



277

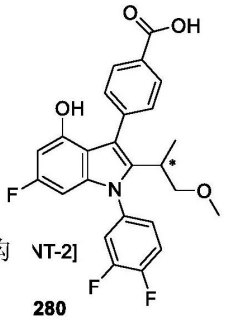


278



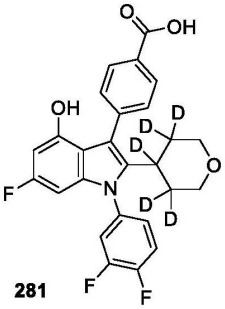
[对映异构 NT-1]

279

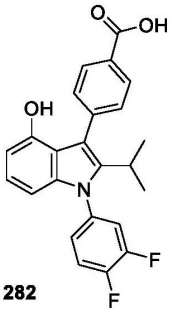


[对映异构 NT-2]

280

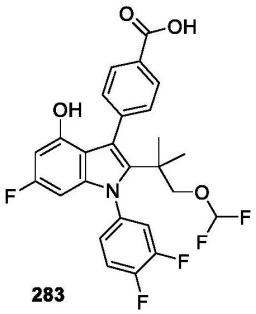


281

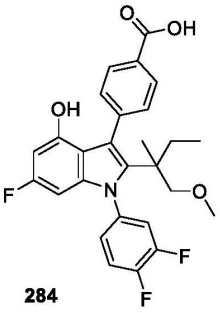


282

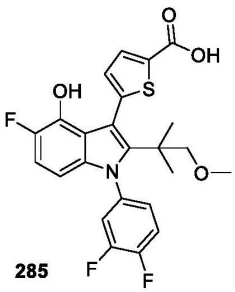
[0866]



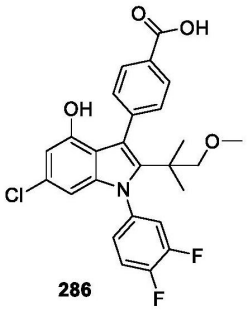
283



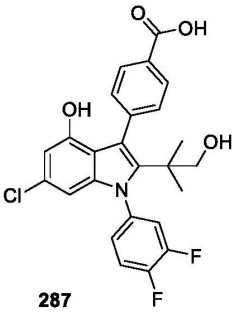
284



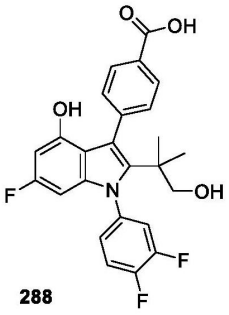
285



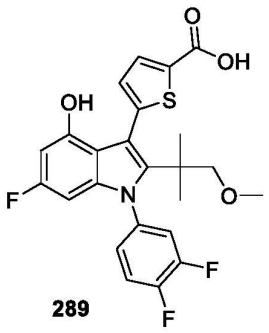
286

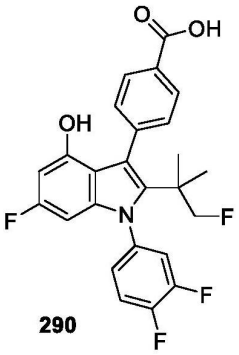


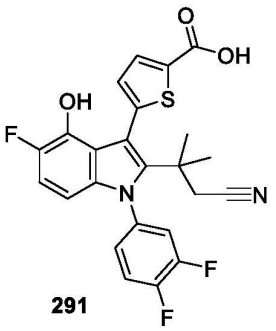
287

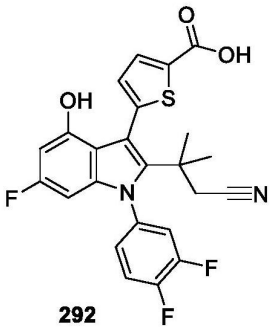


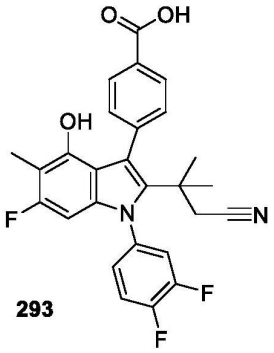
288

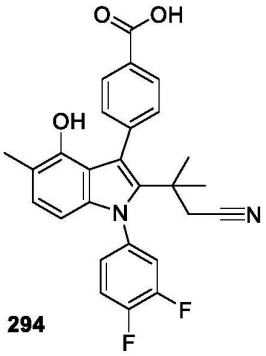

289


290

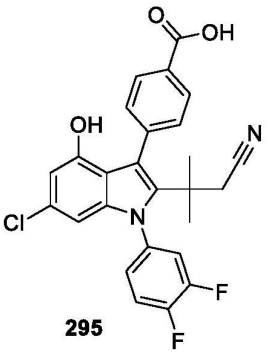

291

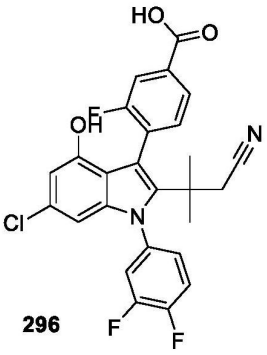

292

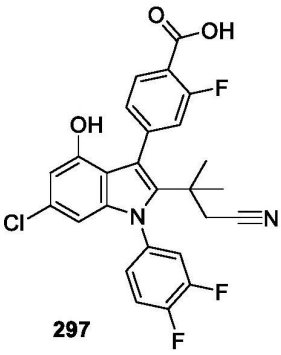

293

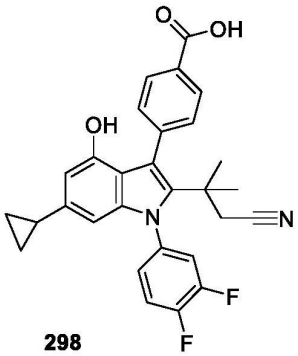

294

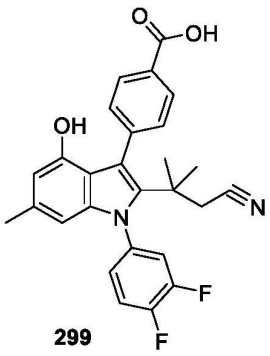
[0867]

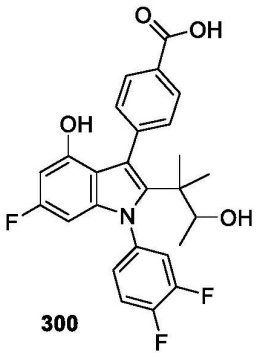

295

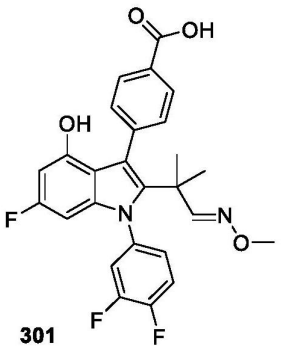

296

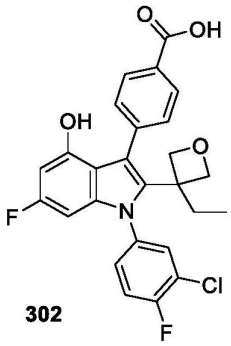

297

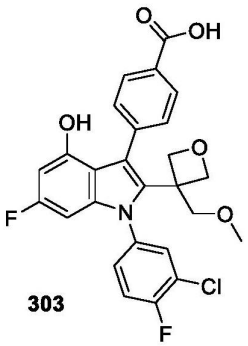

298

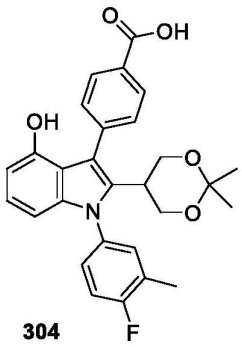

299

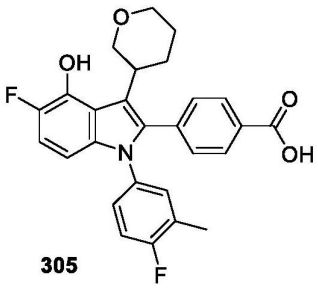

300

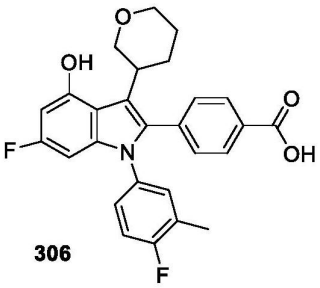

301


302

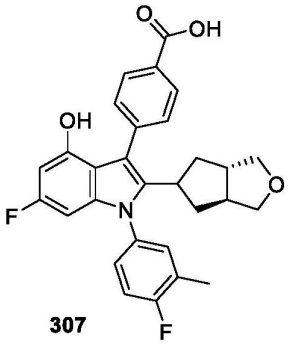

303

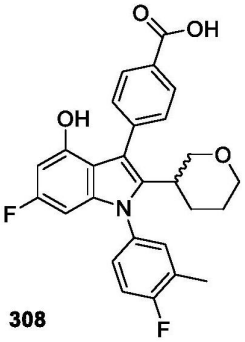

304

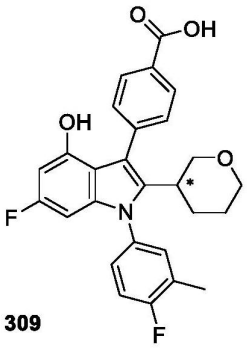

305

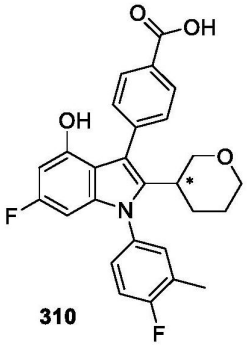

306

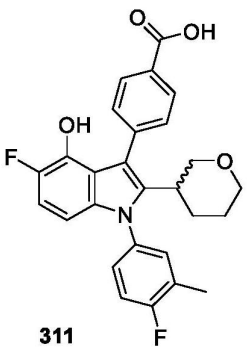
[0868]

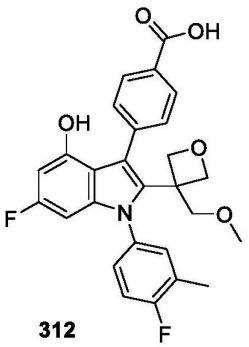

307

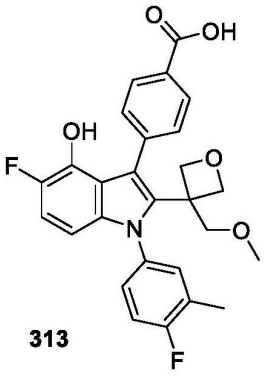

308

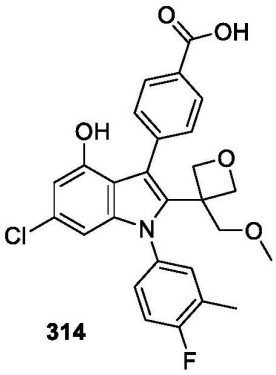

309

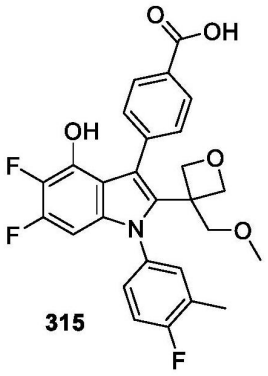

310

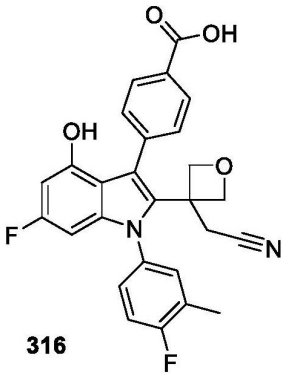

311

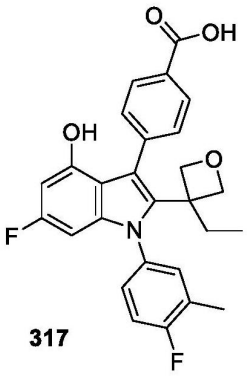

312

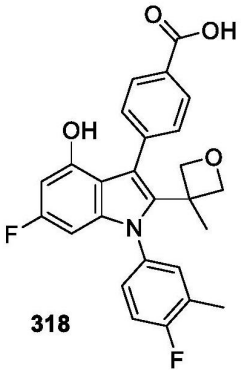

313


314

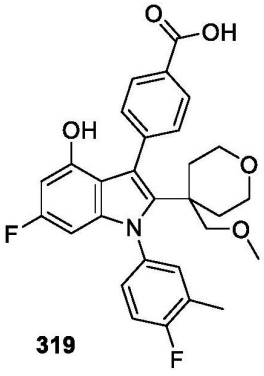

315

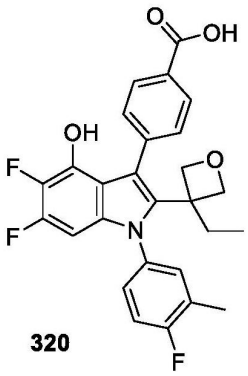

316

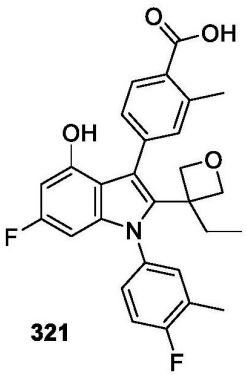

317

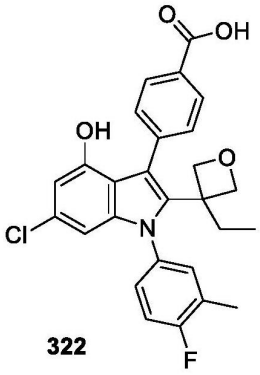

318

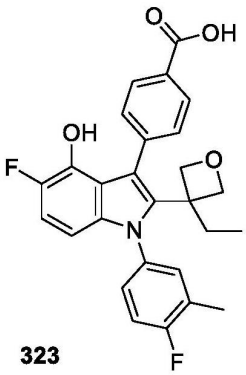
[0869]

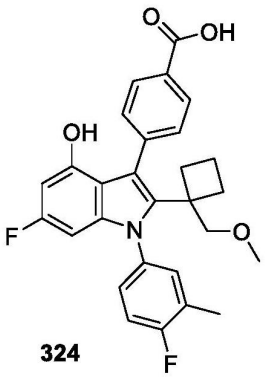

319

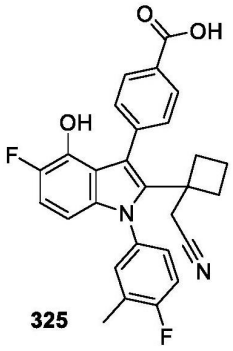

320

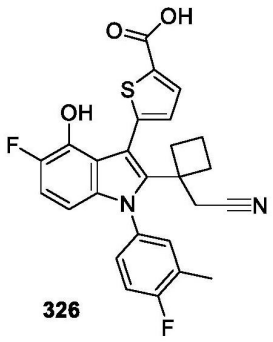

321

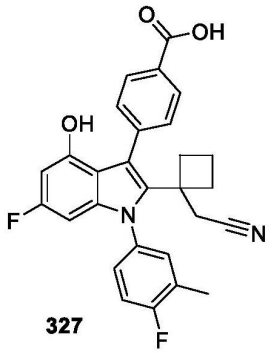

322

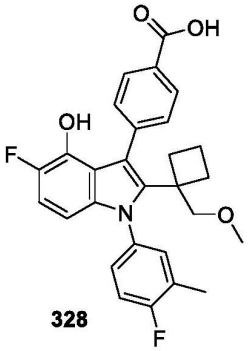

323

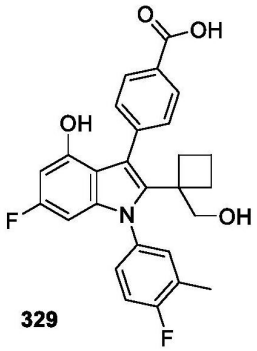

324

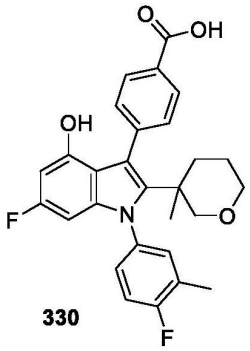

325


326

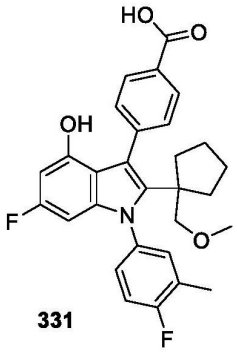

327

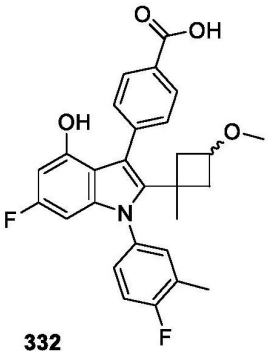

328

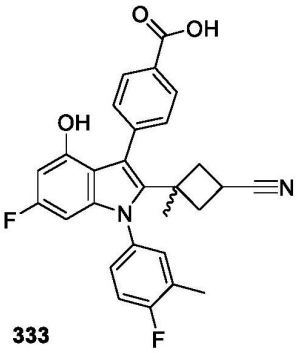

329

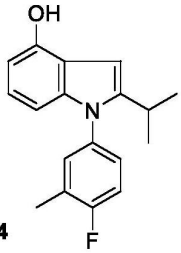

330

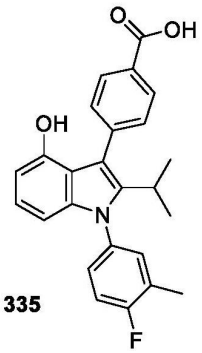
[0870]

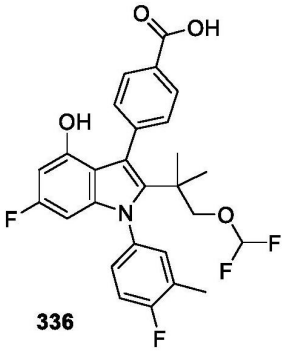

331

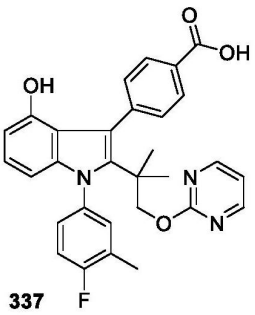

332

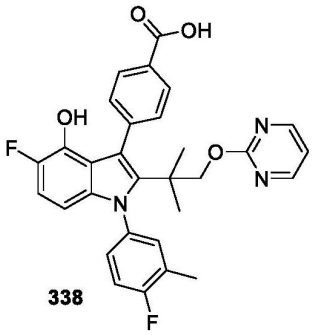

333

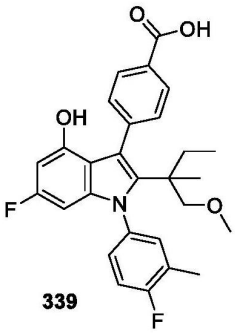

334

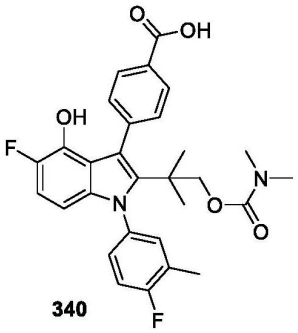

335

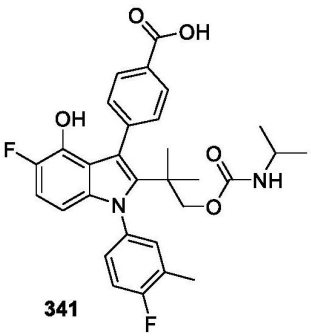

336

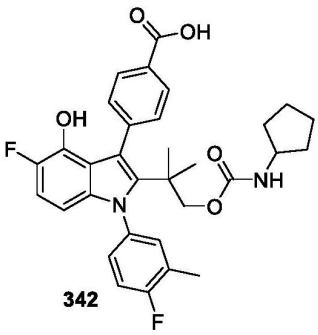

337


338

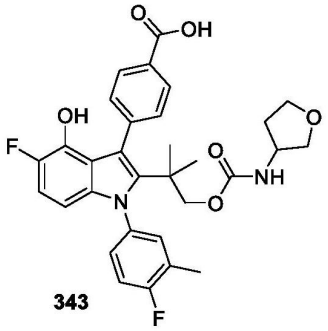

339

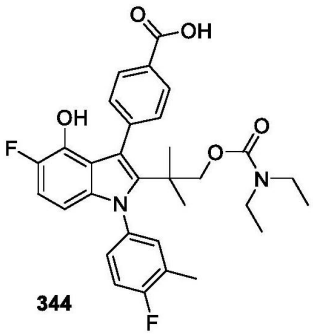

340

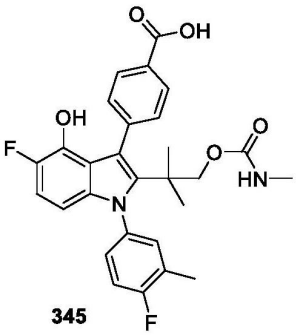

341

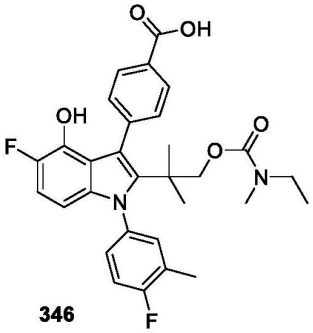

342

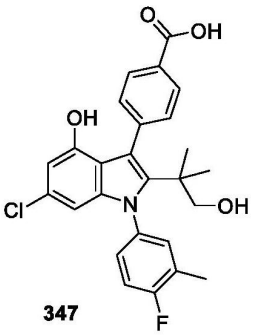
[0871]

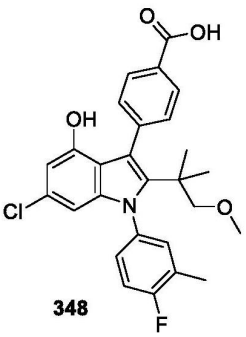

343

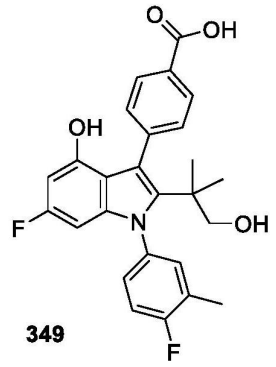

344


345

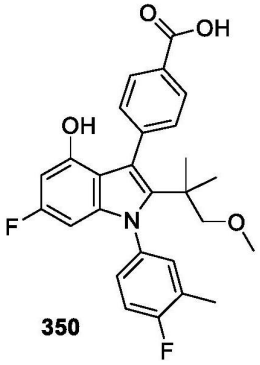

346


347

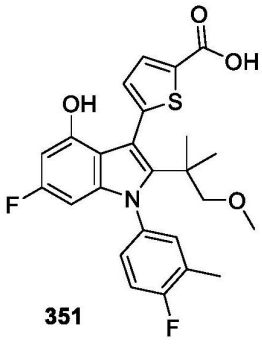

348



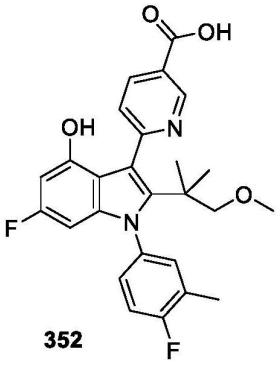
349



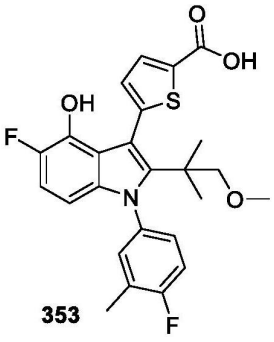
350



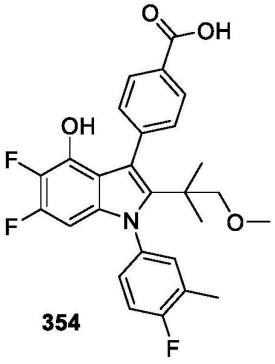
351



352

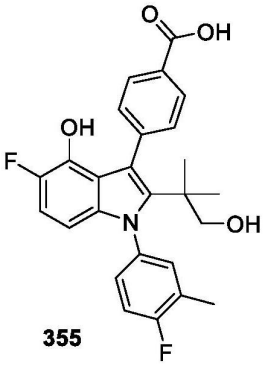


353

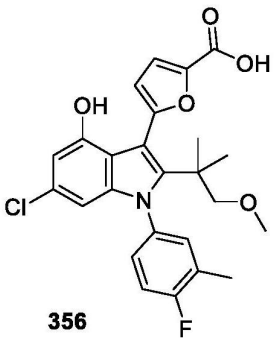


354

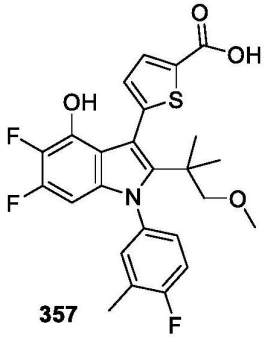
[0872]



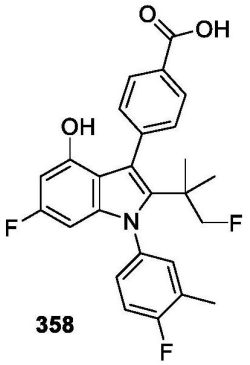
355



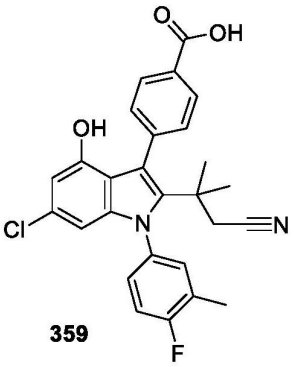
356



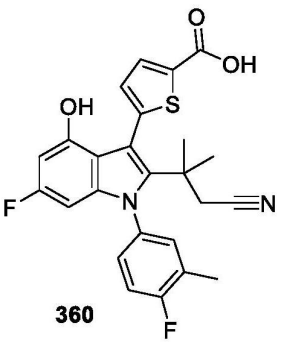
357



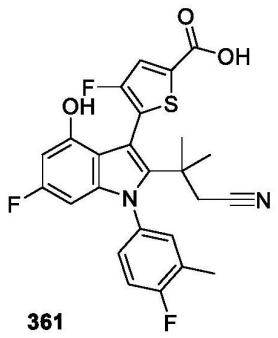
358

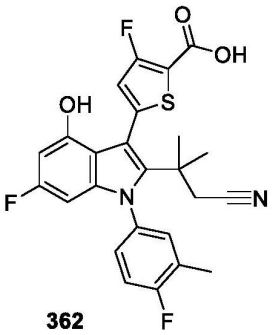


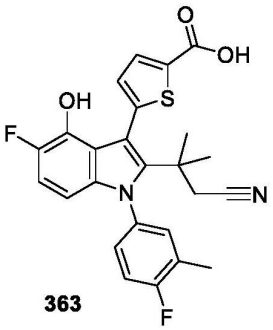
359

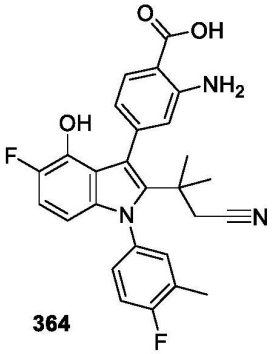


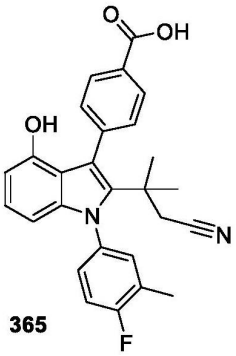
360

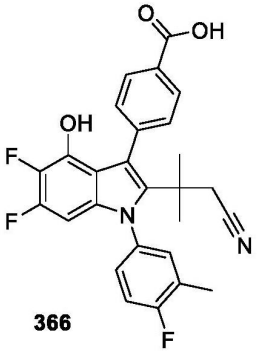

361


362

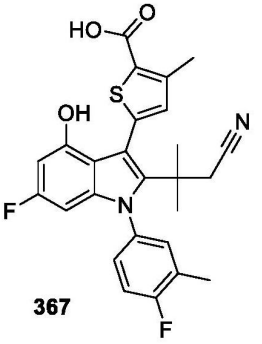

363

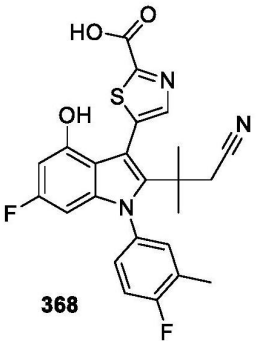

364

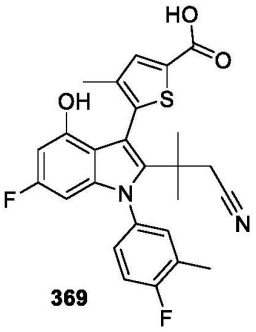

365

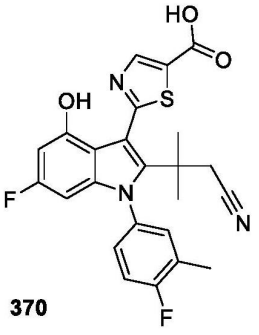

366

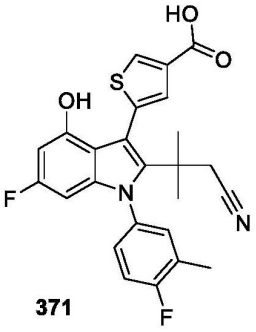
[0873]

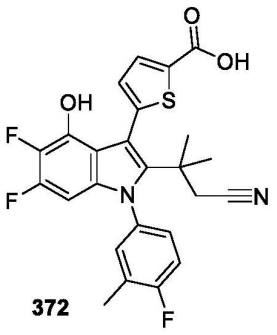

367

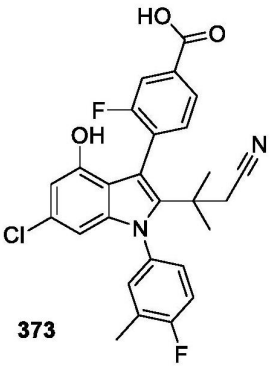

368

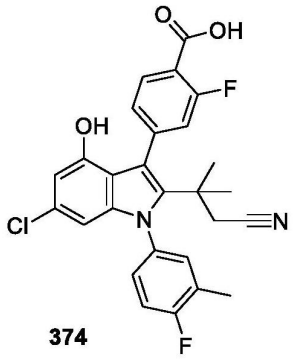

369

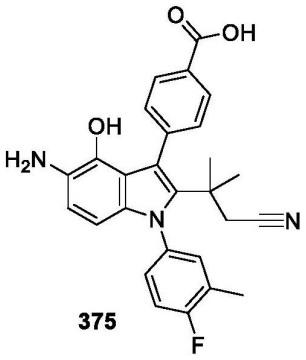

370

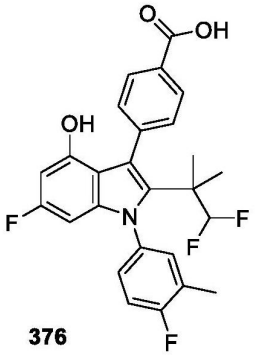

371

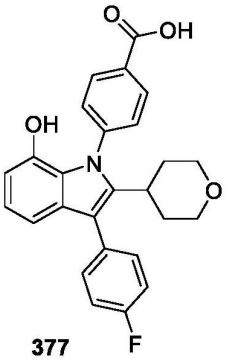

372

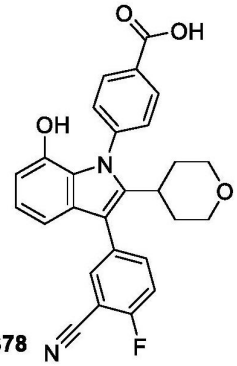

373


374

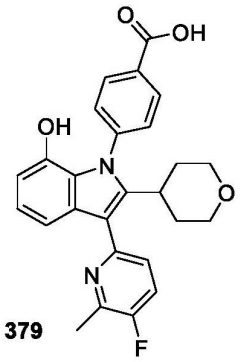

375

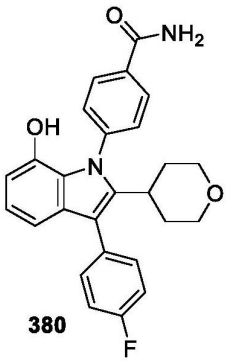

376

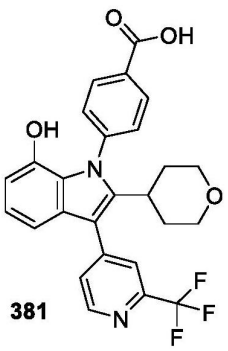

377

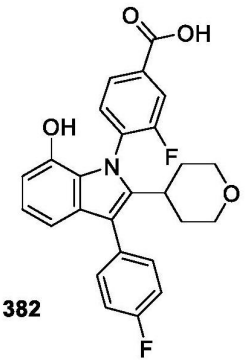

378

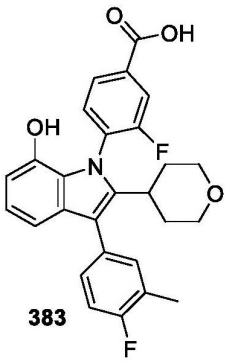
[0874]

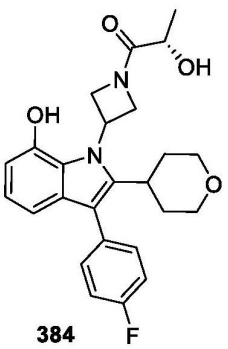

379

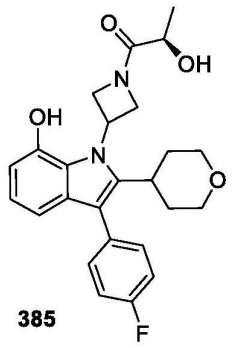

380

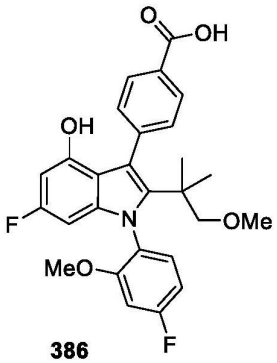

381

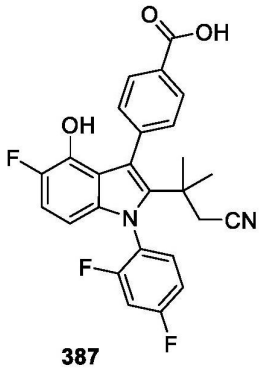

382

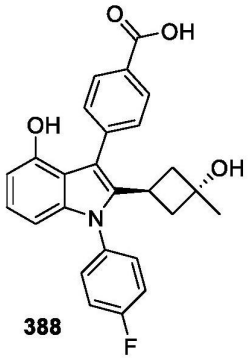

383

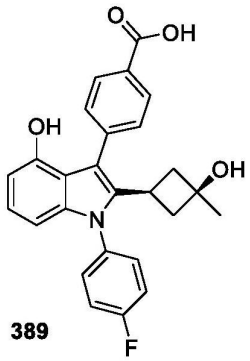

384

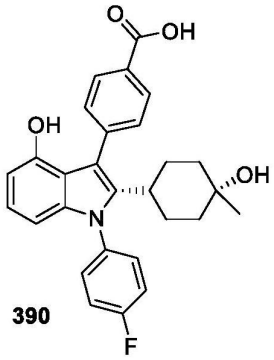

385


386

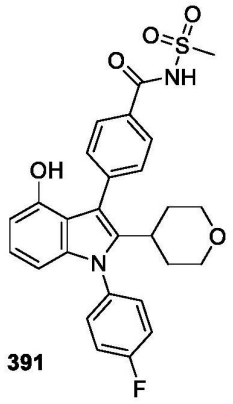

387

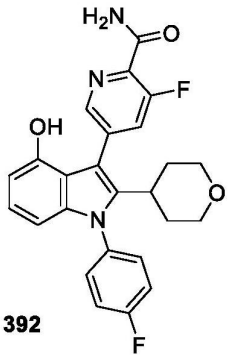

388

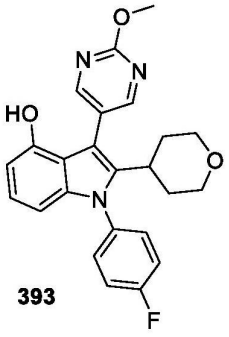

389

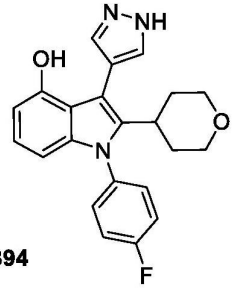

390

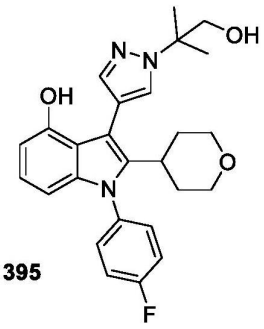
[0875]

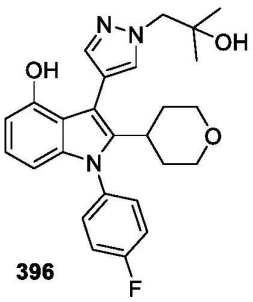

391

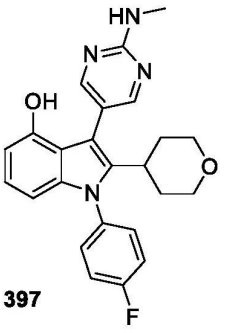

392

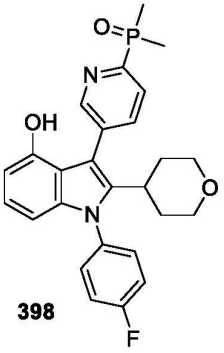

393

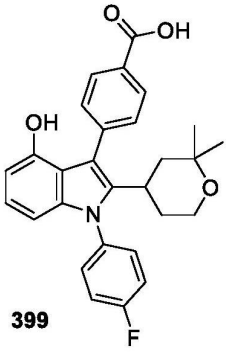

394

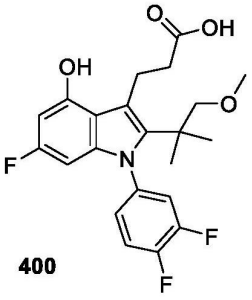

395

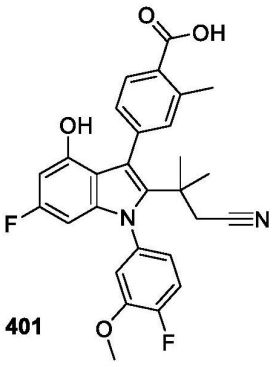

396

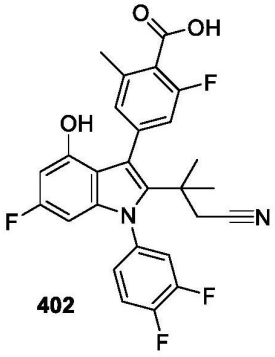

397


398

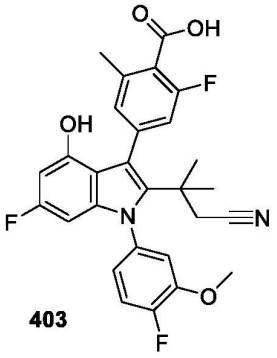

399

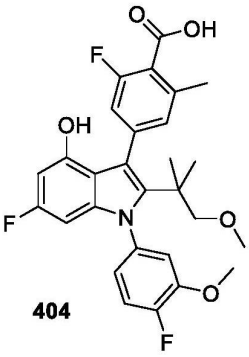

400

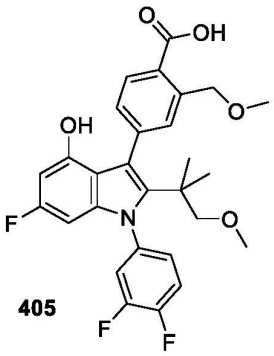

401

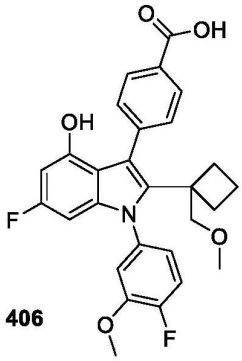

402

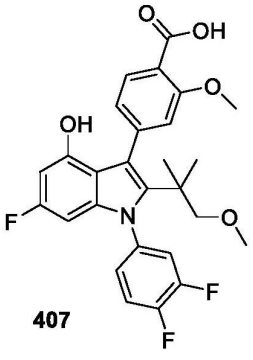
[0876]

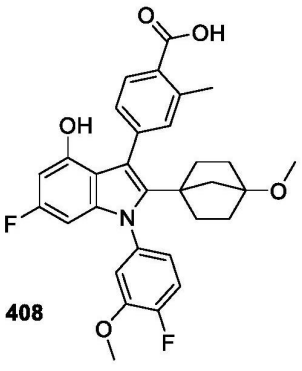

403

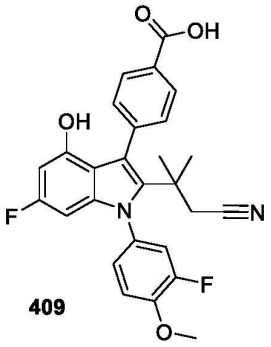

404

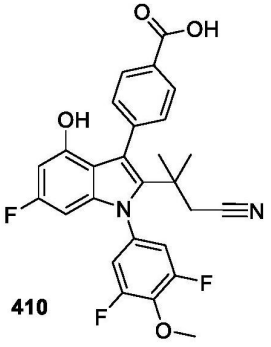

405

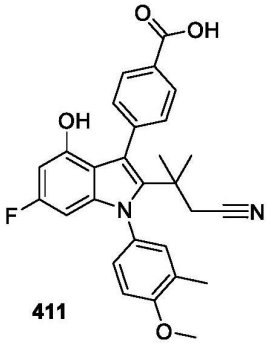

406

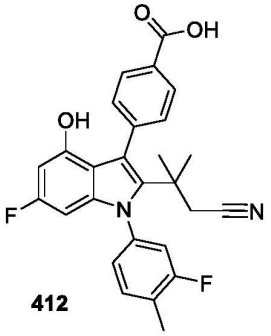

407

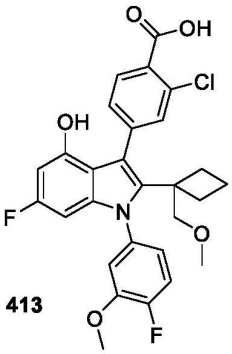

408

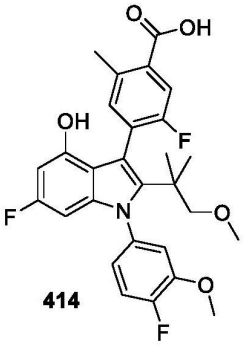

409


410

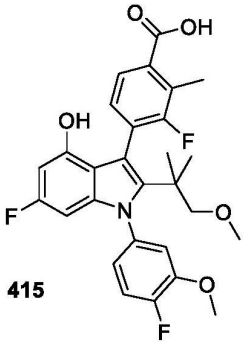

411

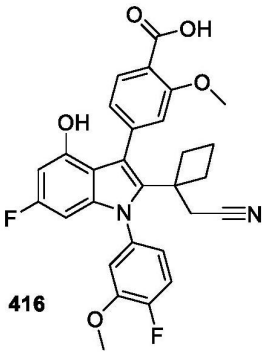

412

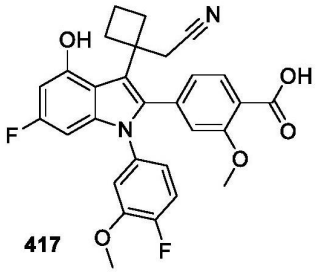

413

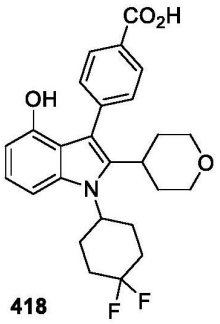

414

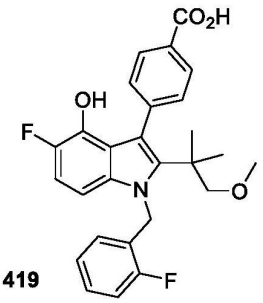
[0877]

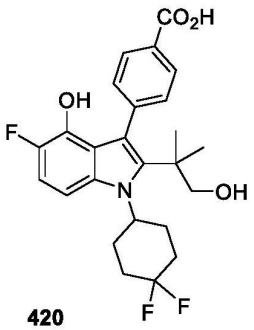

415

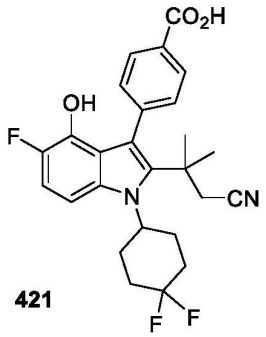

416

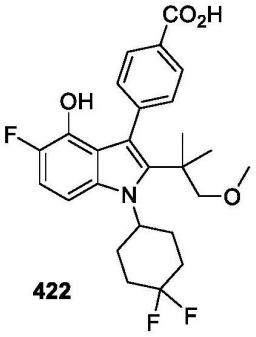

417

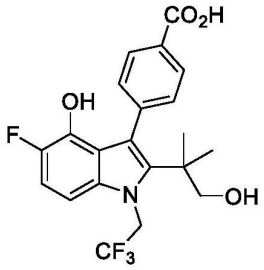

418

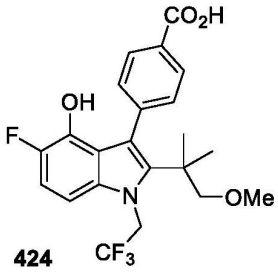

419

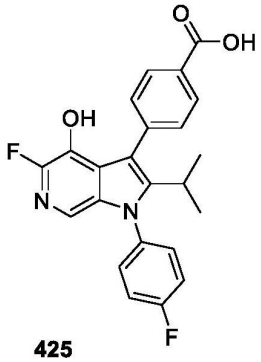

420

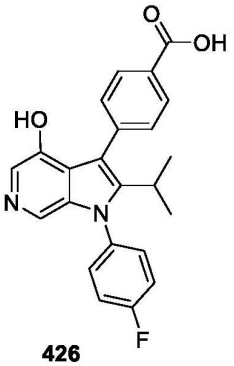

421


422

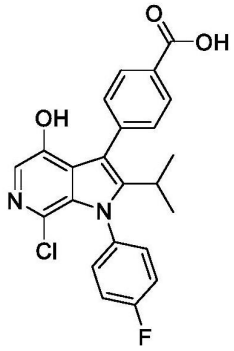

423

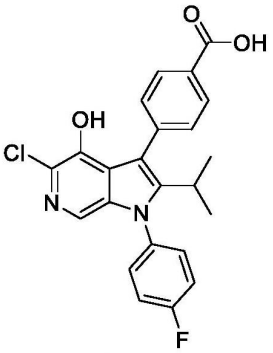

424

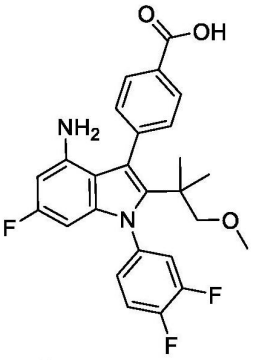

425

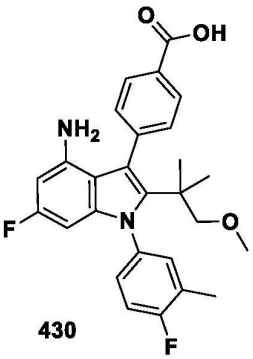

426

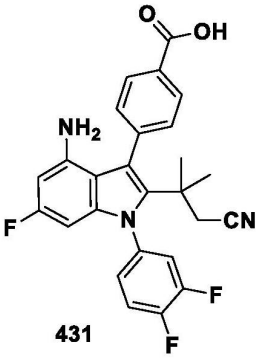
[0878]

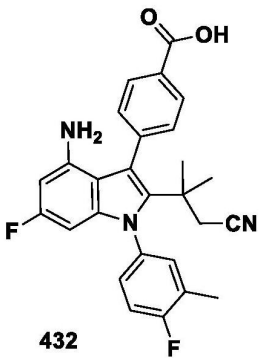

427


428

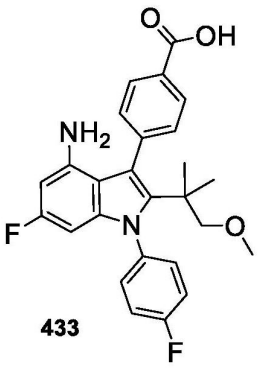

429


430

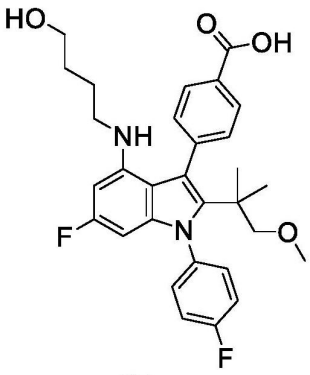

431


432

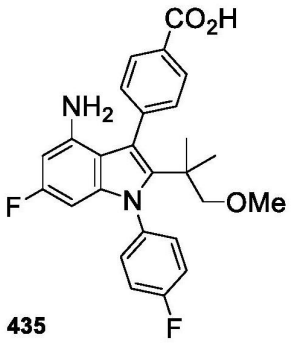
[0879]



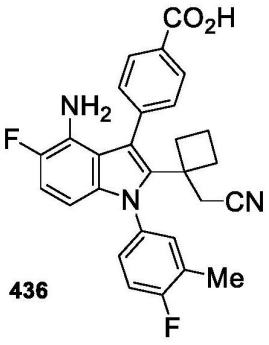
433



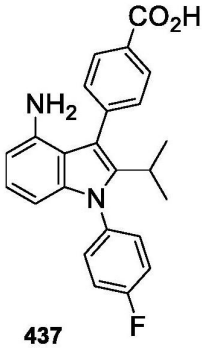
434



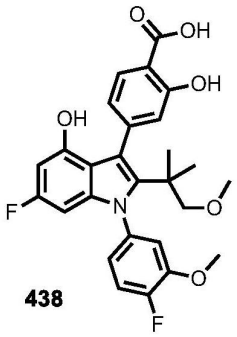
435



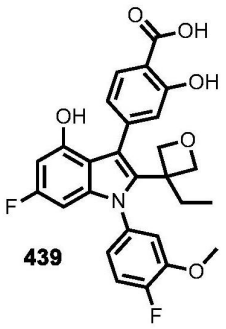
436



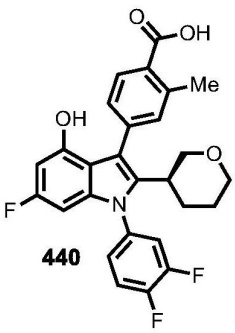
437



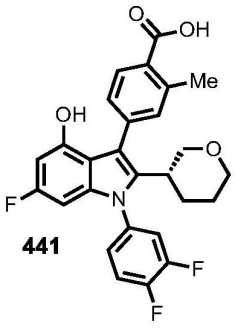
438



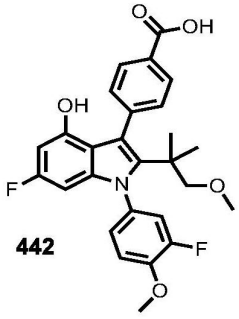
439



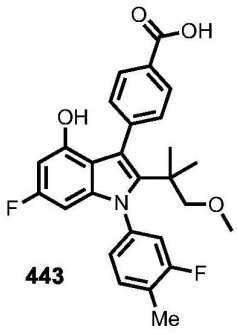
440



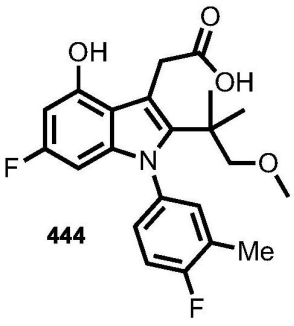
441



442

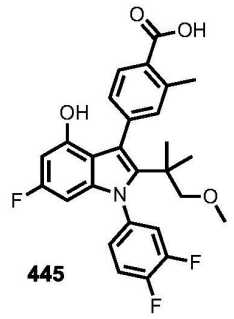


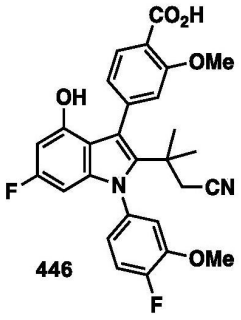
443

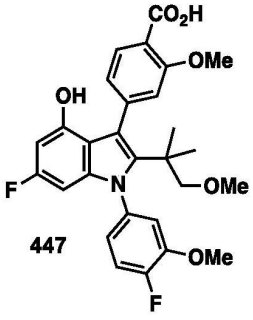


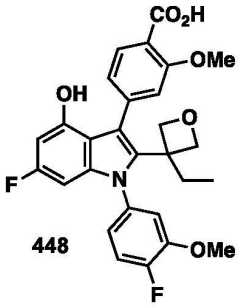
444

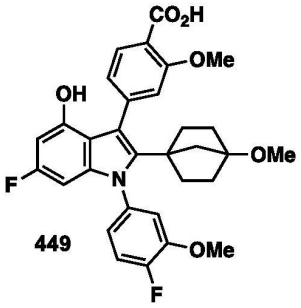
[0880]

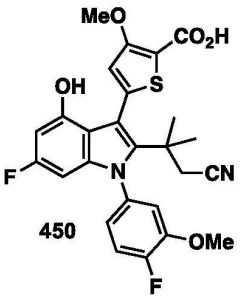

445

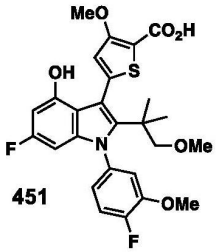

446

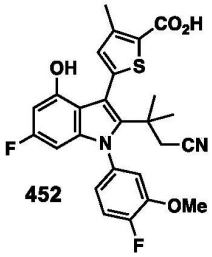

447

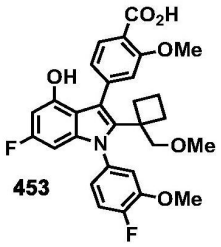

448

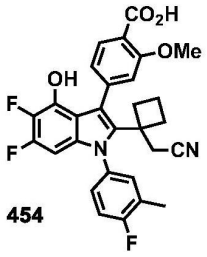

449

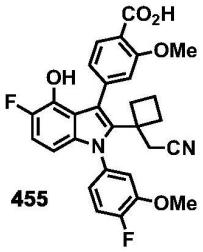

450

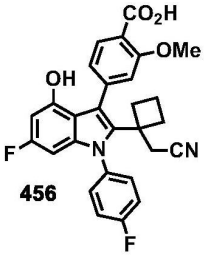

451

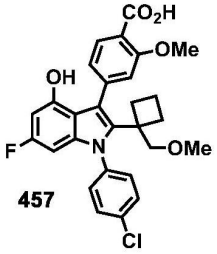

452


453


454

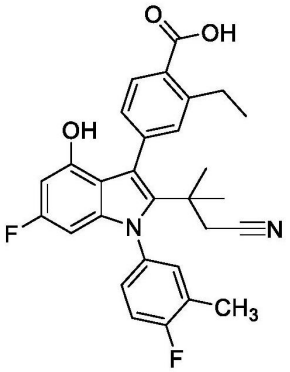
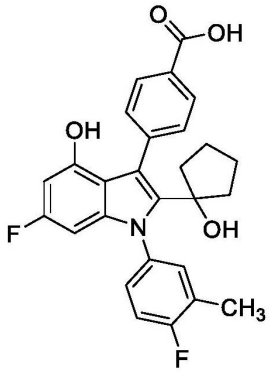
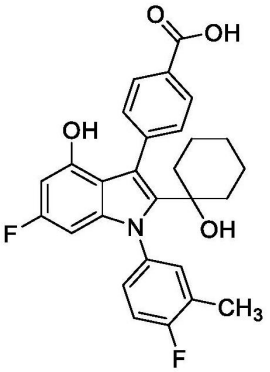

455


456

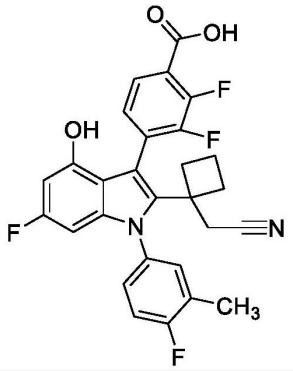
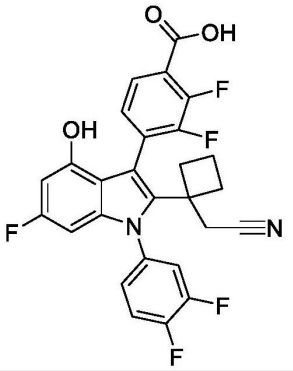
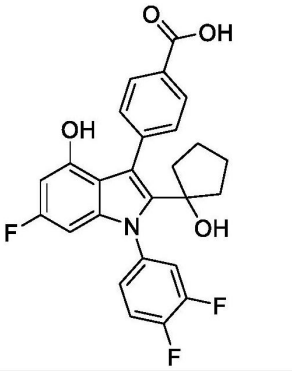
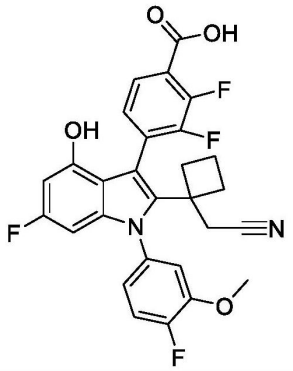
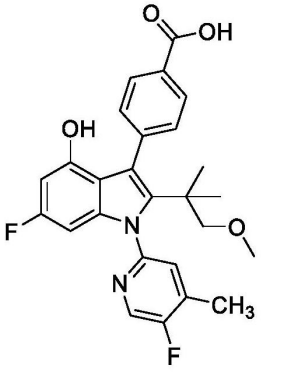
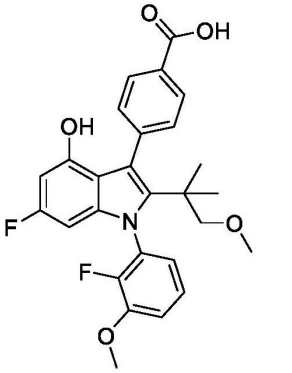
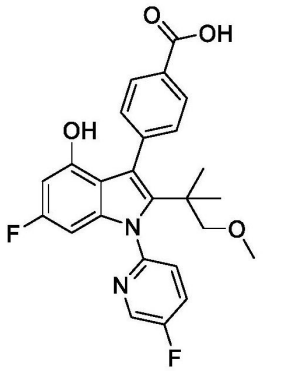
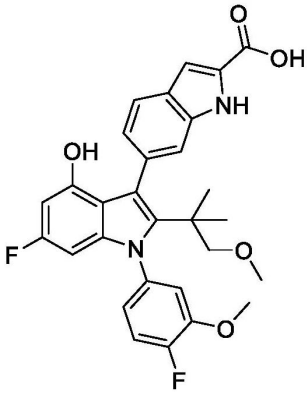
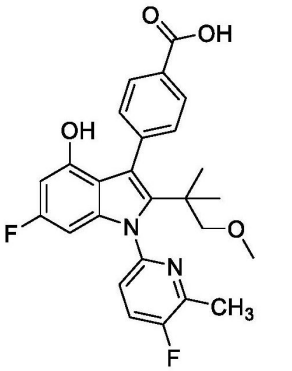
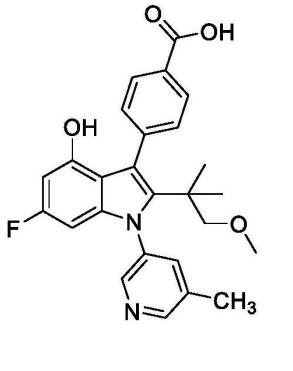
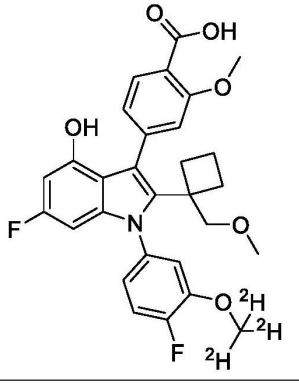
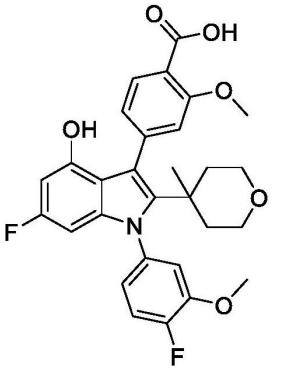

457

[0881] 表B.化合物458-532

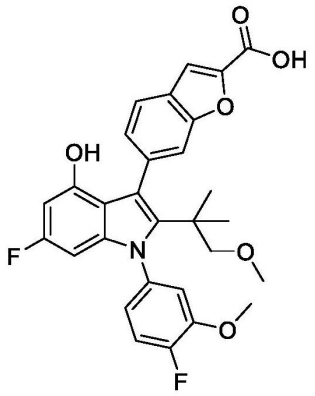
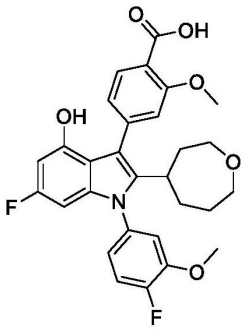
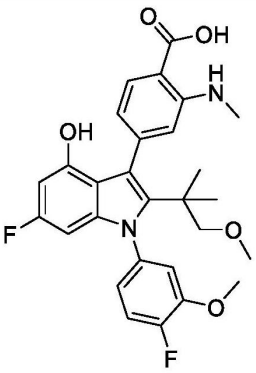
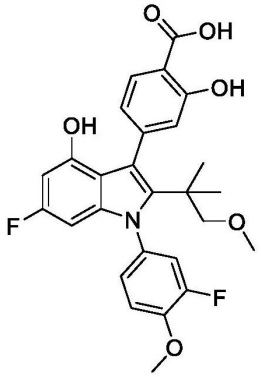
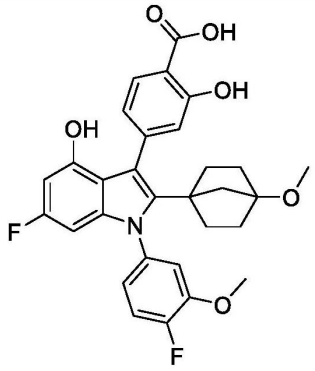
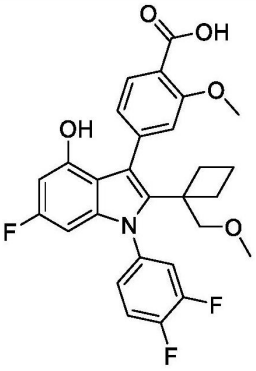
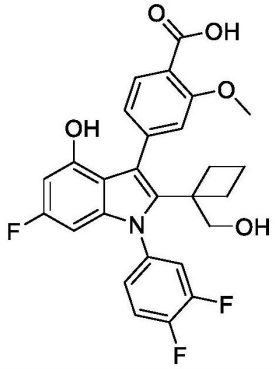
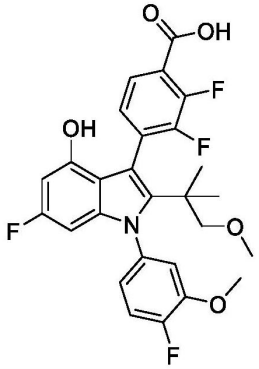
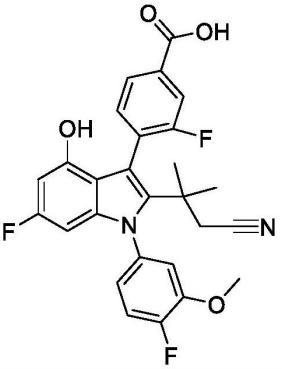
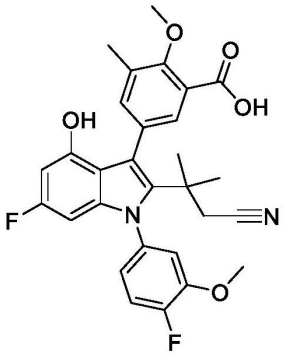
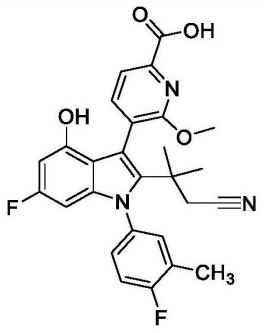
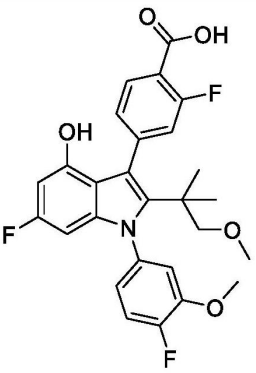
[0882]

化合物 458	化合物 459	化合物 460
		

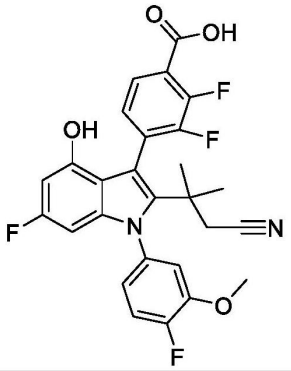
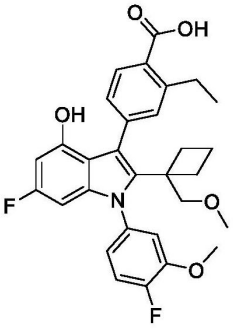
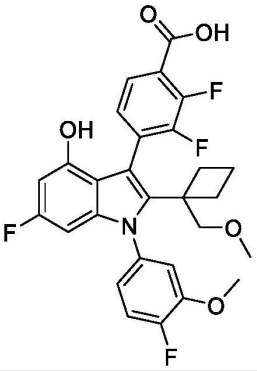
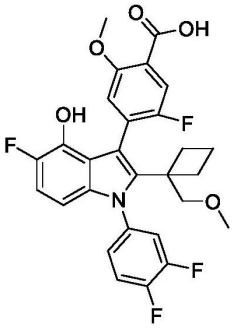
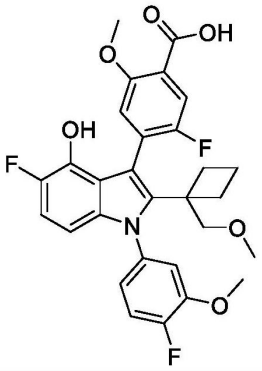
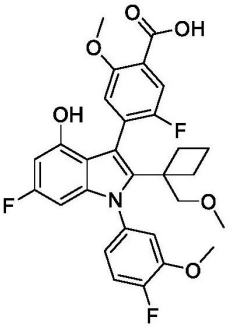
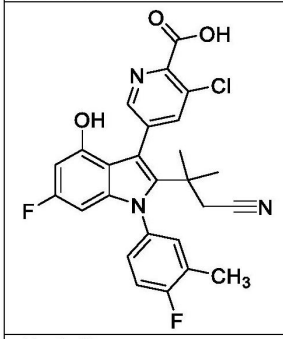
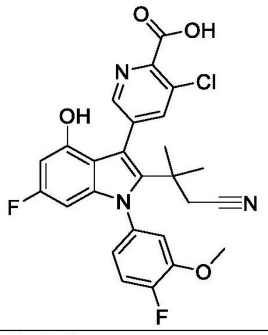
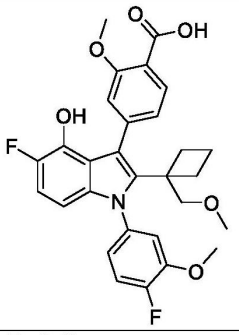
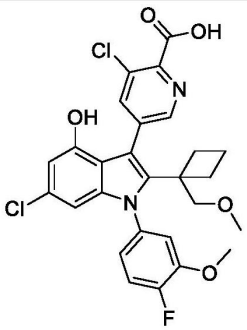
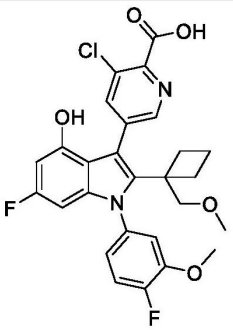
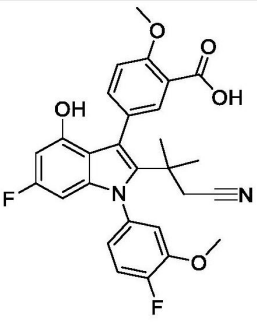
[0883]

化合物 461	化合物 462	化合物 463
		
化合物 464	化合物 465	化合物 466
		
化合物 467	化合物 468	化合物 469
		
化合物 470	化合物 471	化合物 472
		

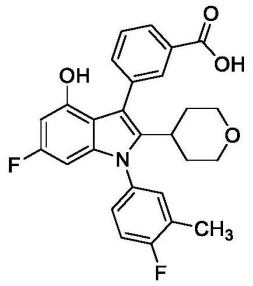
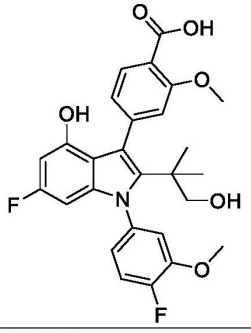
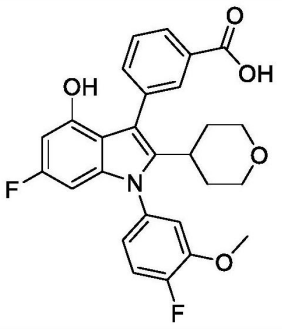
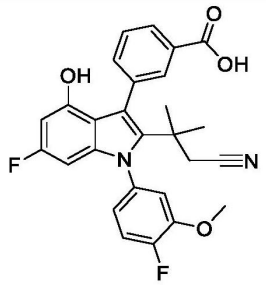
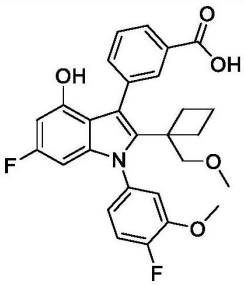
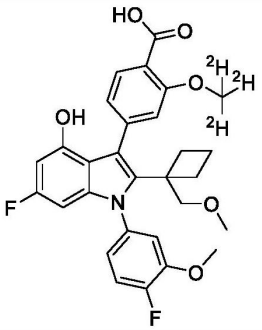
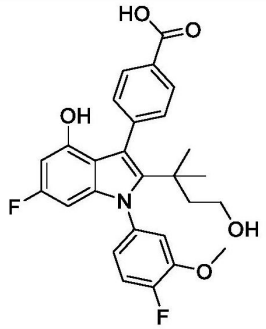
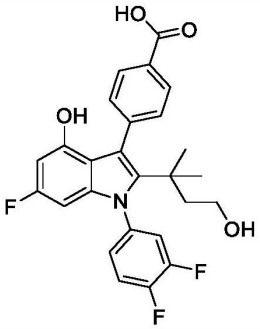
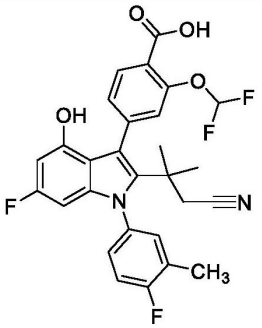
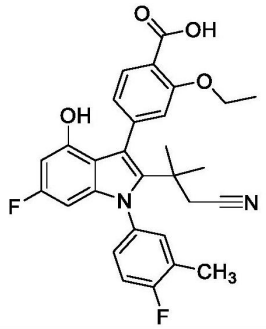
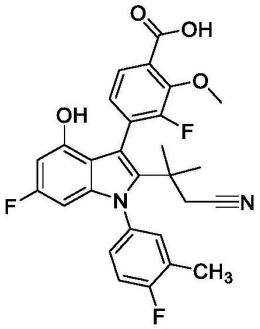
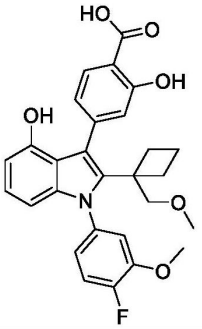
[0884]

化合物 473	化合物 474	化合物 475
		
化合物 476	化合物 477	化合物 478
		
化合物 479	化合物 480	化合物 481
		
化合物 482	化合物 483	化合物 484
		

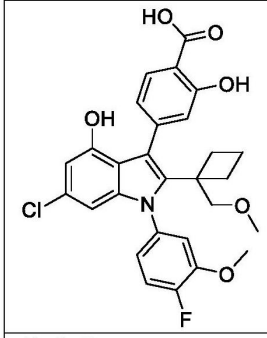
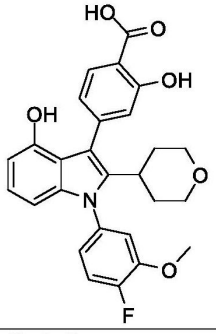
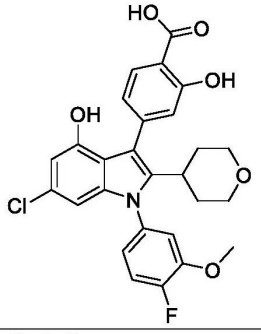
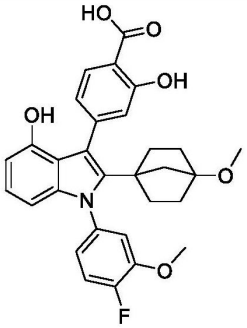
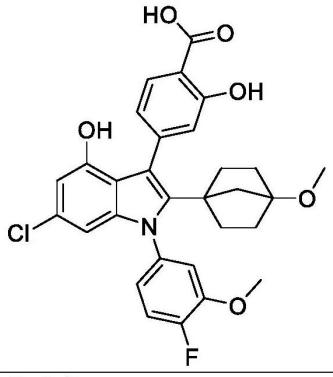
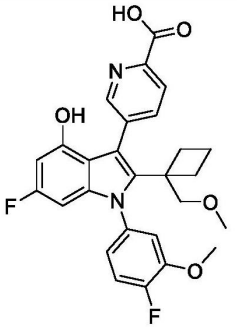
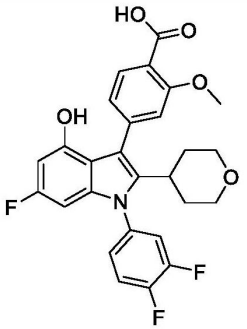
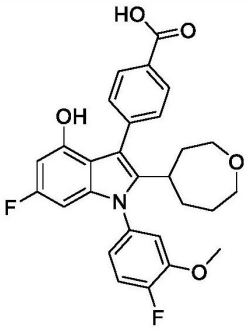
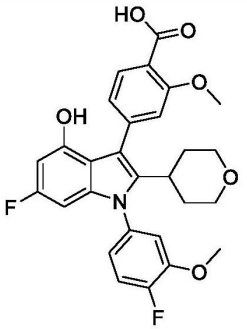
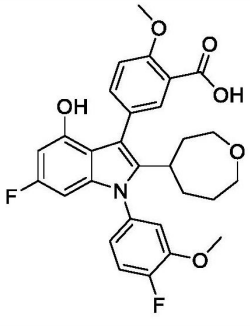
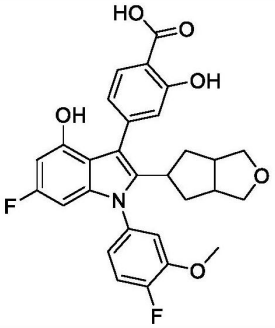
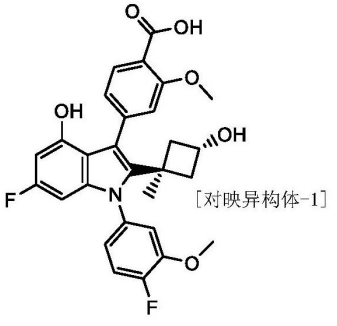
[0885]

化合物 485	化合物 486	化合物 487
		
化合物 488	化合物 489	化合物 490
		
化合物 491	化合物 492	化合物 493
		
化合物 494	化合物 495	化合物 496
		

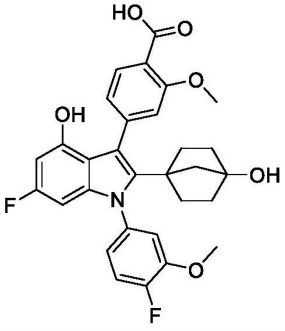
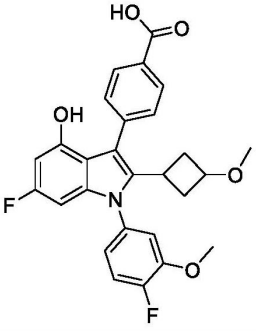
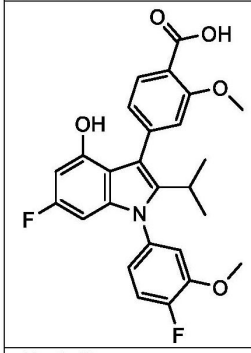
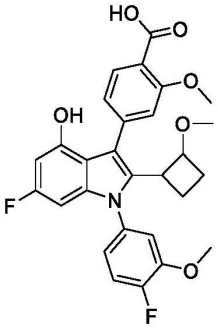
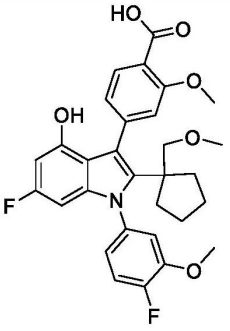
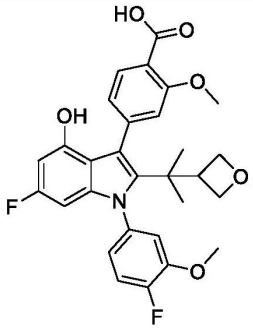
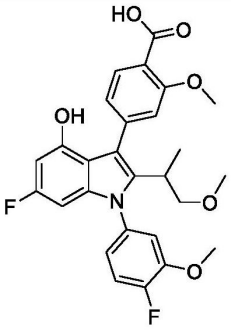
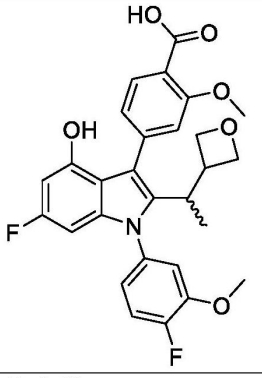
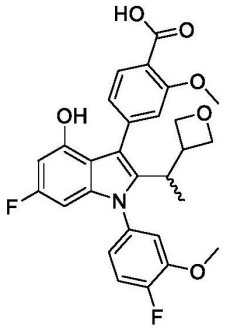
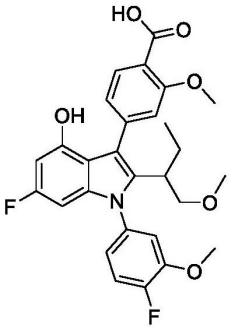
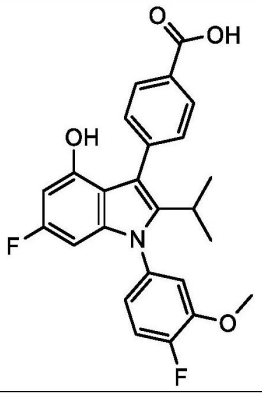
[0886]

化合物 497	化合物 498	化合物 499
		
化合物 500	化合物 501	化合物 502
		
化合物 503	化合物 504	化合物 505
		
化合物 506	化合物 507	化合物 508
		

[0887]

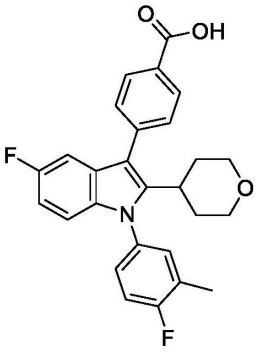
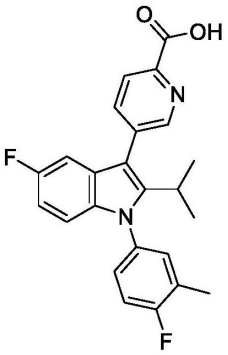
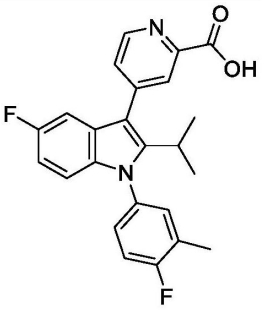
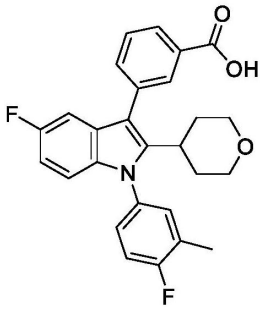
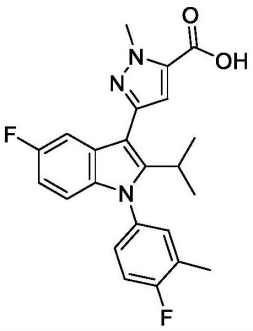
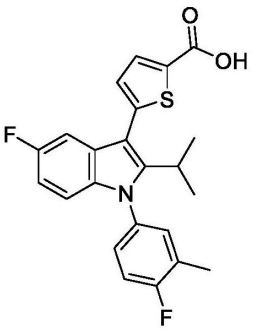
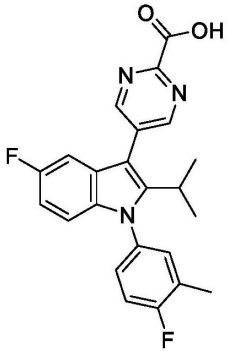
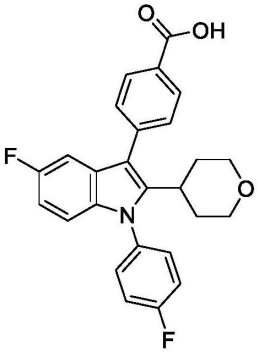
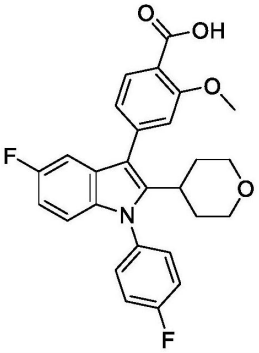
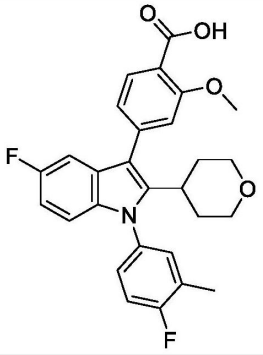
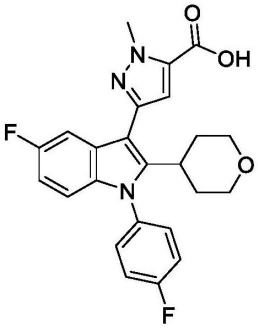
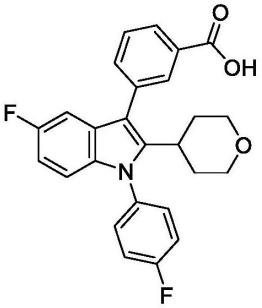
化合物 509	化合物 510	化合物 511
		
化合物 512	化合物 513	化合物 514
		
化合物 515	化合物 516	化合物 517
		
化合物 518	化合物 519	化合物 520
		

[0888]

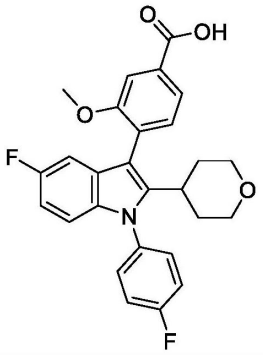
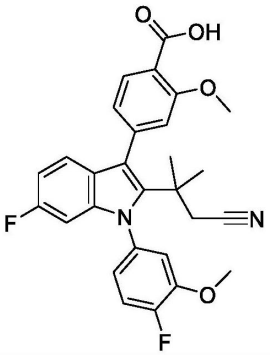
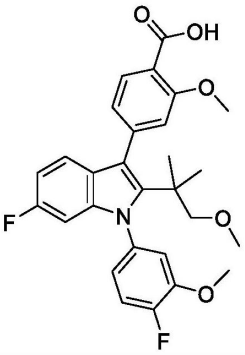
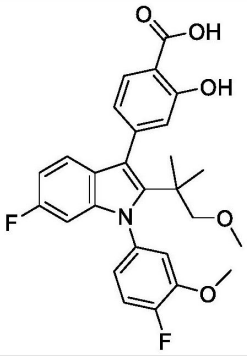
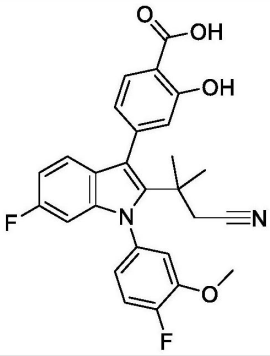
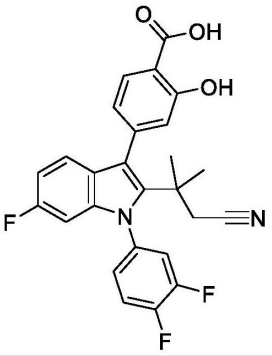
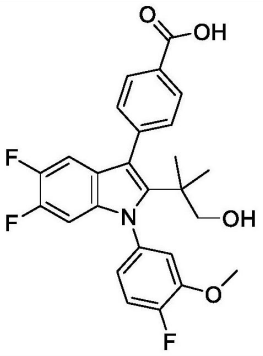
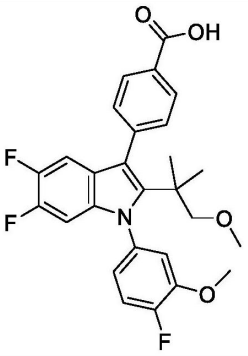
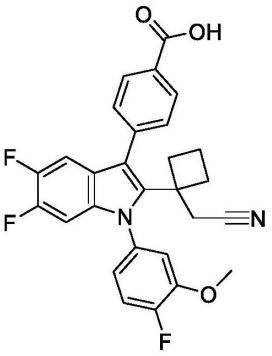
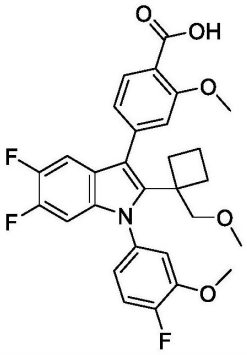
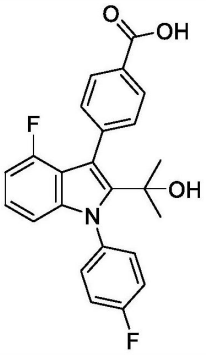
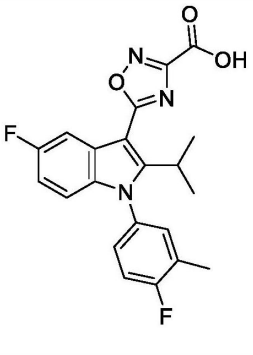
化合物 521	化合物 522	化合物 523
		
化合物 524	化合物 525	化合物 526
		
化合物 527	化合物 528	化合物 529
		
化合物 530	化合物 531	化合物 532
		

[0889] 表C.化合物B1-B25

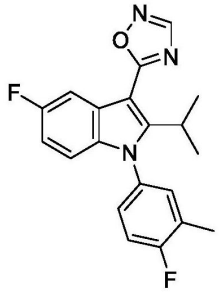
[0890]

化合物 B1	化合物 B2	化合物 B3
		
化合物 B4	化合物 B5	化合物 B6
		
化合物 B7	化合物 B8	化合物 B9
		
化合物 B10	化合物 B11	化合物 B12
		

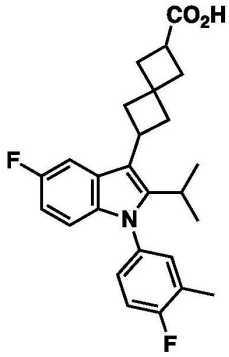
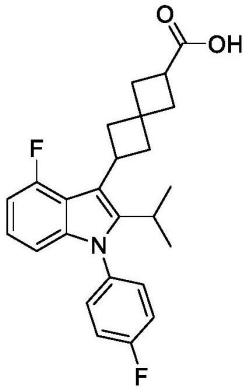
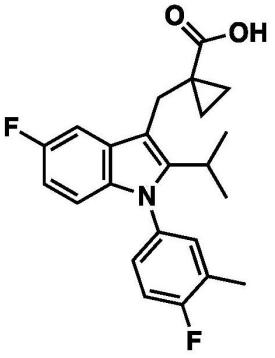
[0891]

化合物 B13	化合物 B14	化合物 B15
		
化合物 B16	化合物 B17	化合物 B18
		
化合物 B19	化合物 B20	化合物 B21
		
化合物 B22	化合物 B23	化合物 B24
		

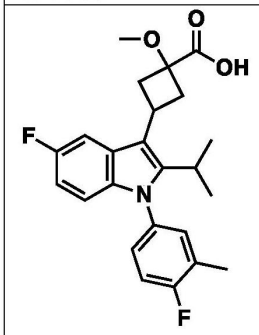
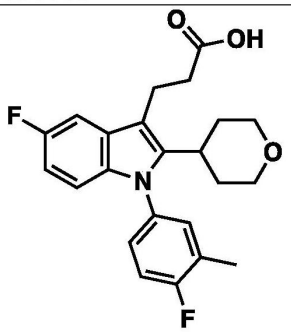
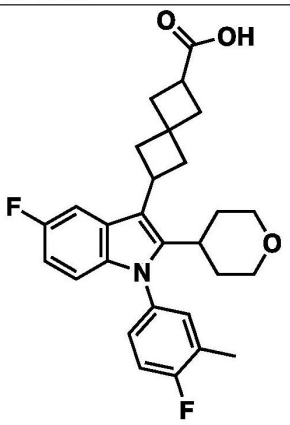
[0892]

化合物 B25


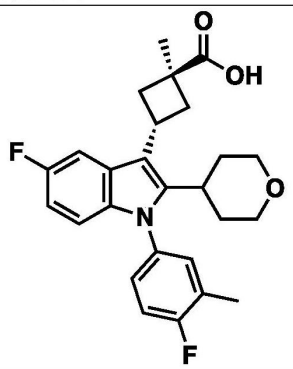
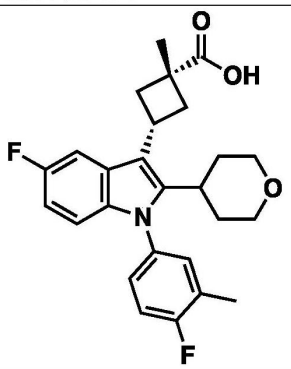
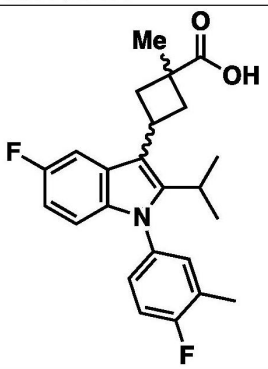
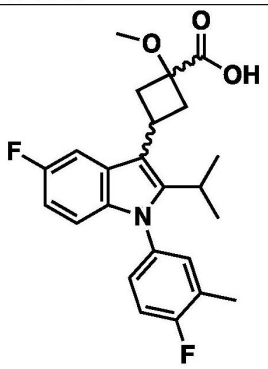
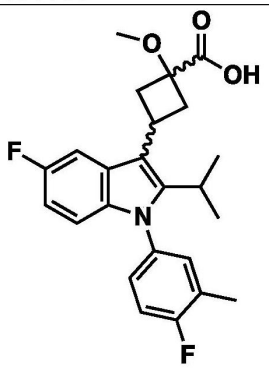
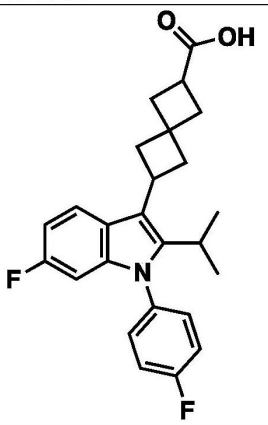
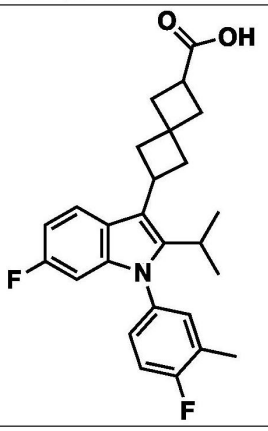
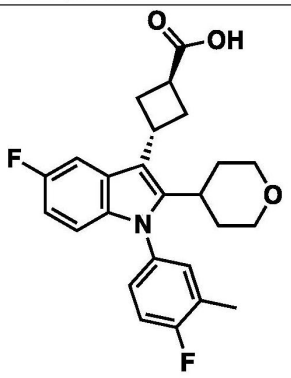
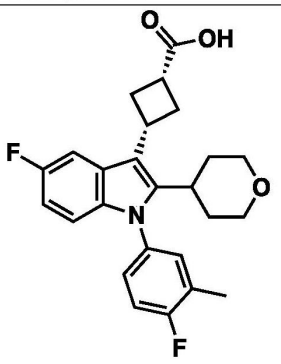
[0893] 表D.化合物W1-W32

化合物 W1	化合物 W2	化合物 W3
		

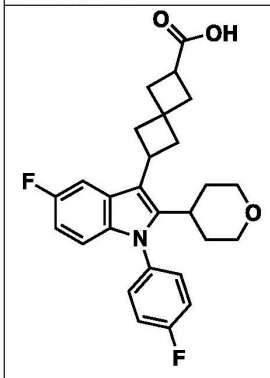
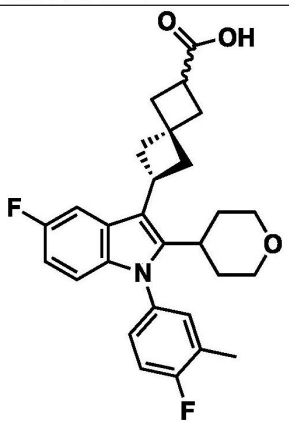
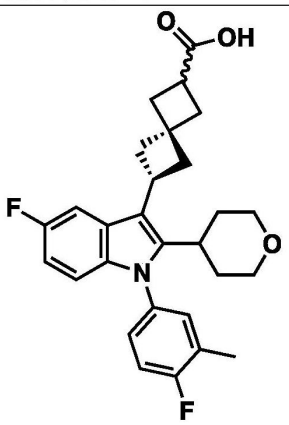
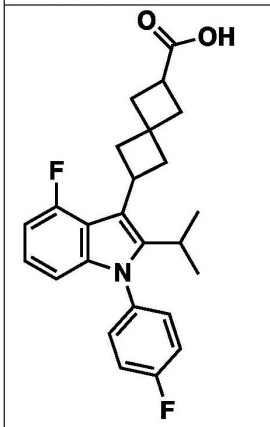
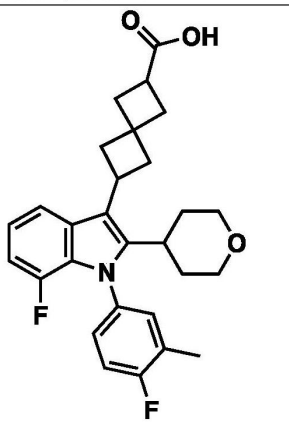
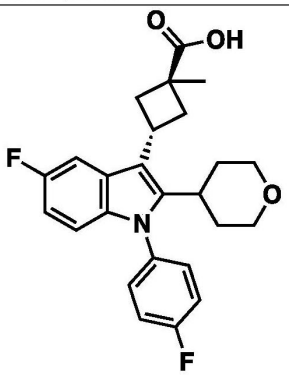
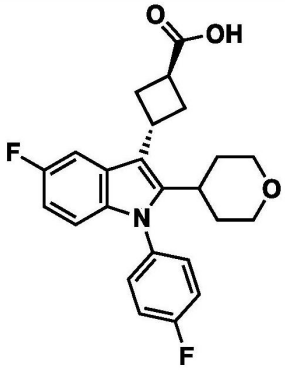
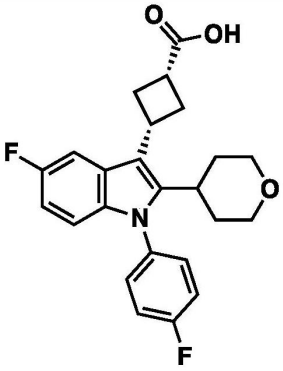
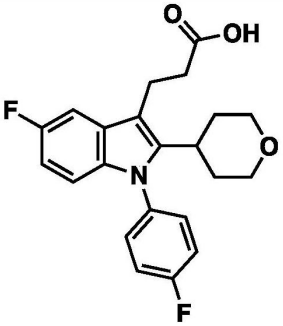
[0894]

化合物 W4	化合物 W5	化合物 W6
		

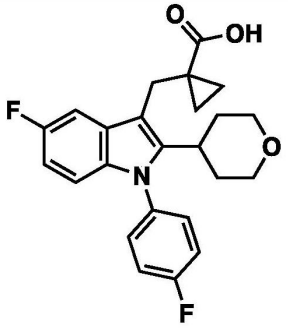
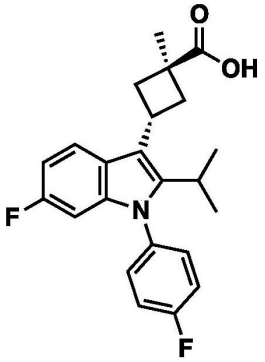
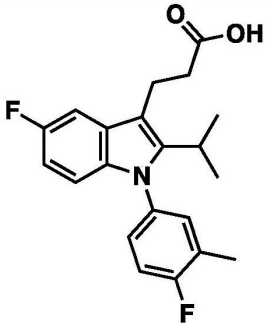
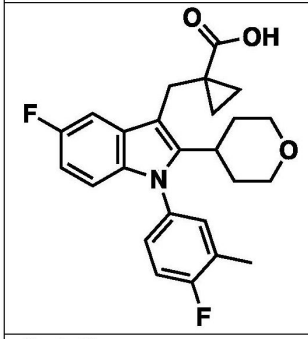
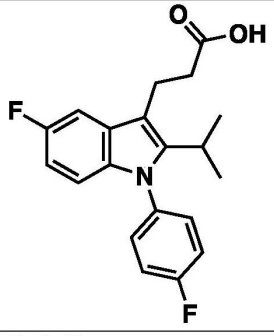
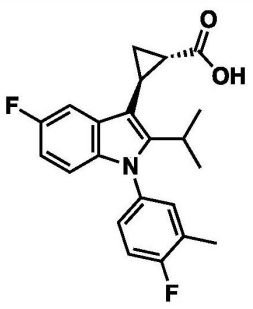
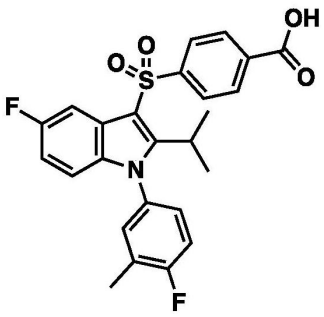
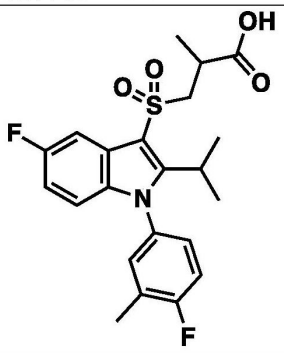
[0895]

化合物 W7	化合物 W8	化合物 W9
		
化合物 W10	化合物 W11	化合物 W12
		
化合物 W13	化合物 W14	化合物 W15
		

[0896]

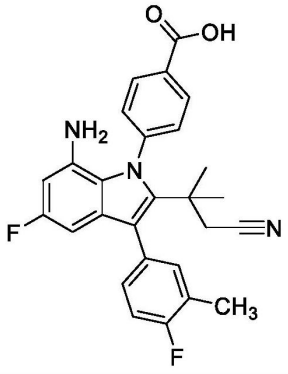
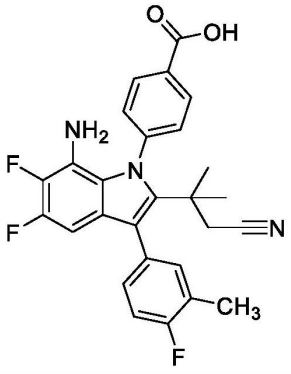
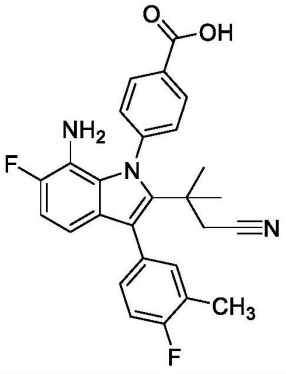
化合物 W16	化合物 W17	化合物 W18
	 [对映异构体-1]	 [对映异构体-2〕
化合物 W19	化合物 W20	化合物 W21
		
化合物 W22	化合物 W23	化合物 W24
		

[0897]

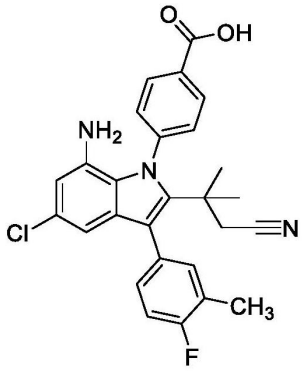
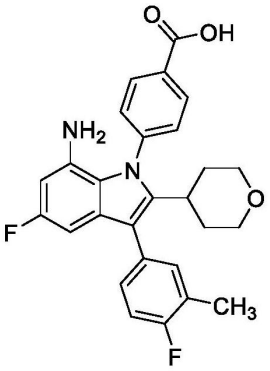
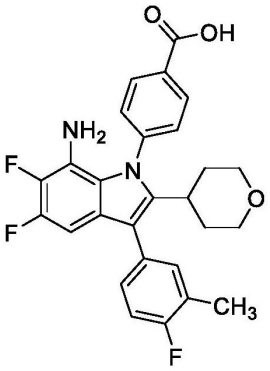
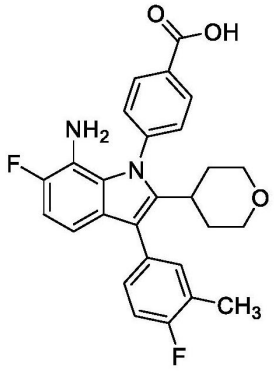
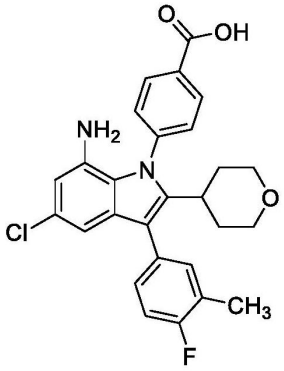
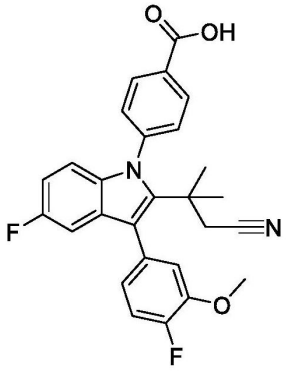
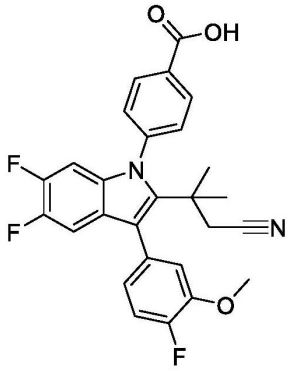
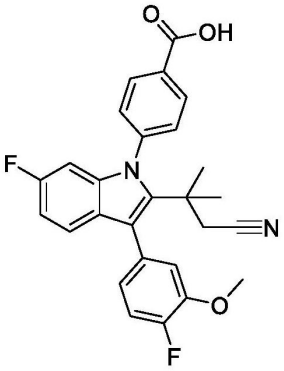
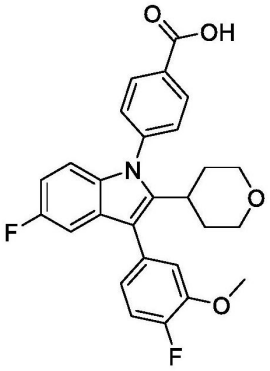
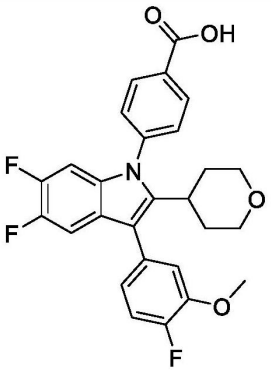
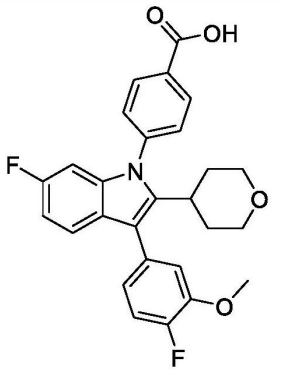
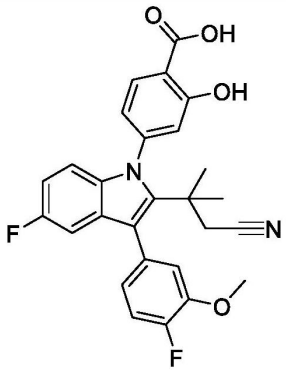
化合物 W25	化合物 W26	化合物 W27
		
化合物 W28	化合物 W29	化合物 W30
		
化合物 W31	化合物 W32	
		

[0898] 表E.预测化合物P1-P225

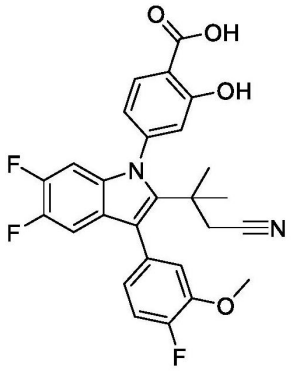
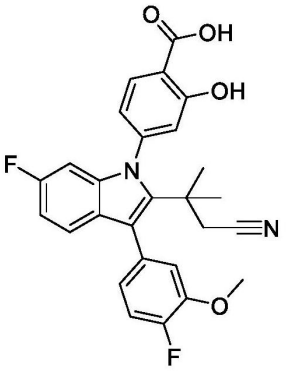
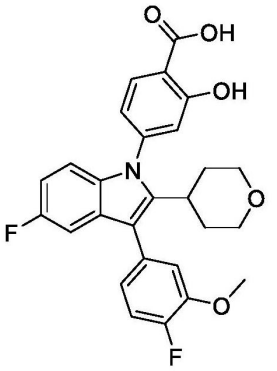
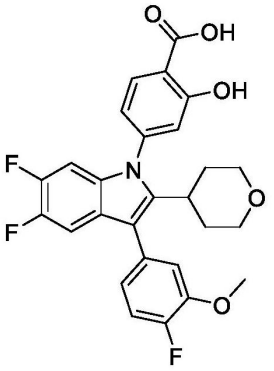
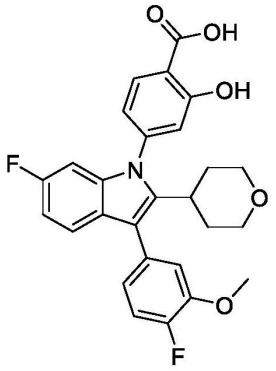
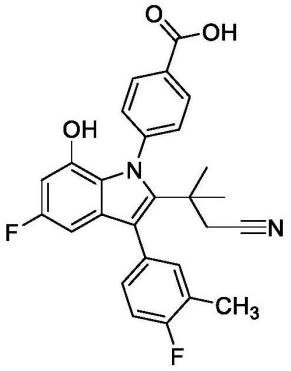
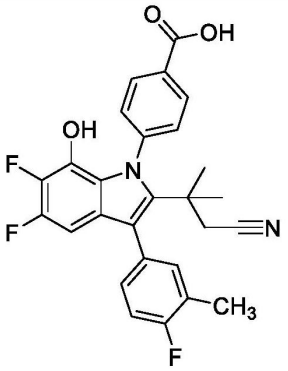
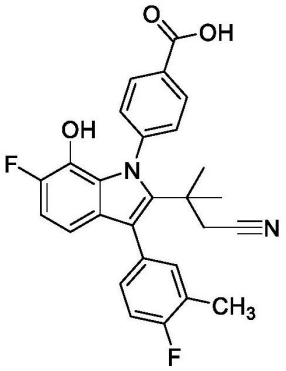
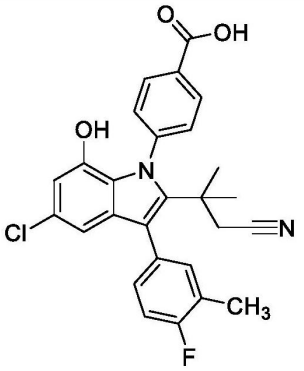
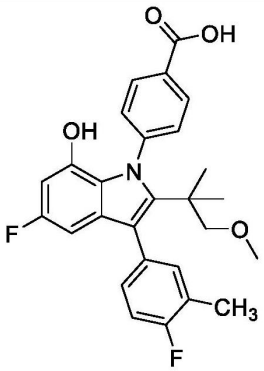
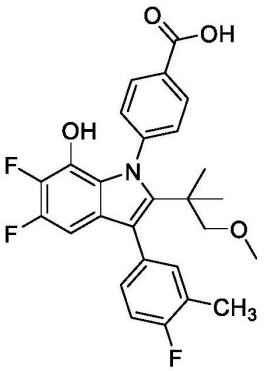
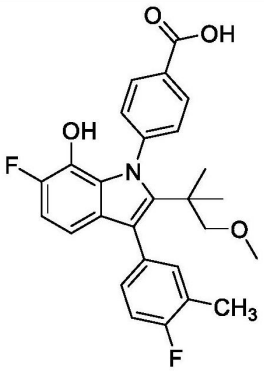
[0899]

化合物 P1	化合物 P2	化合物 P3
		

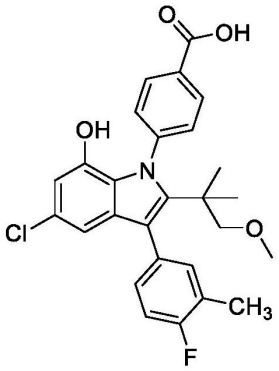
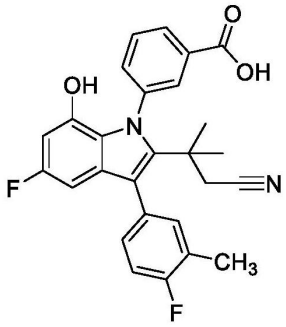
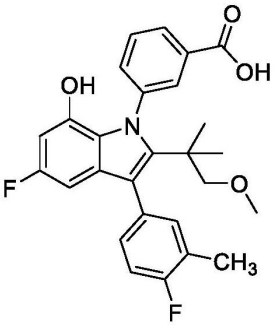
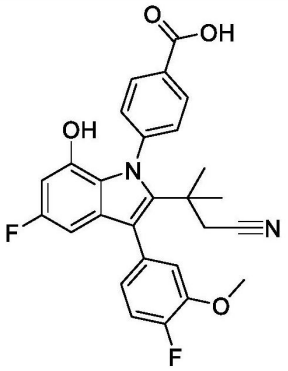
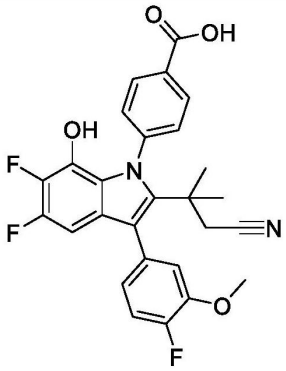
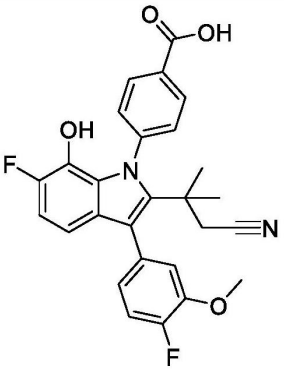
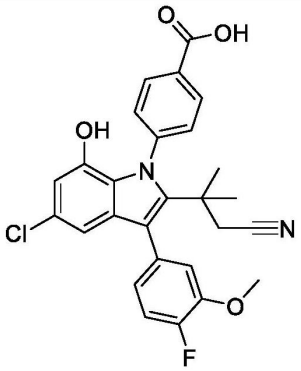
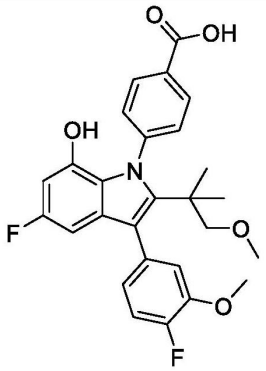
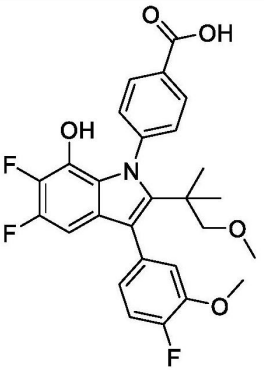
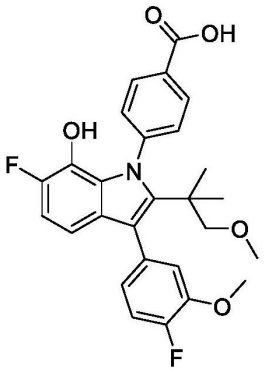
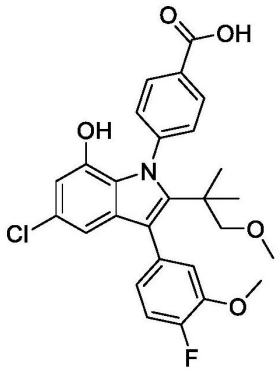
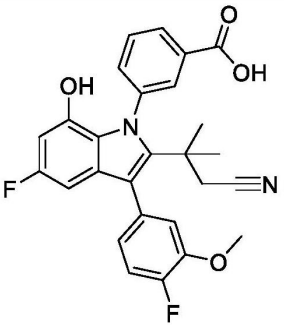
[0900]

化合物 P4	化合物 P5	化合物 P6
		
化合物 P7	化合物 P8	化合物 P9
		
化合物 P10	化合物 P11	化合物 P12
		
化合物 P13	化合物 P14	化合物 P15
		

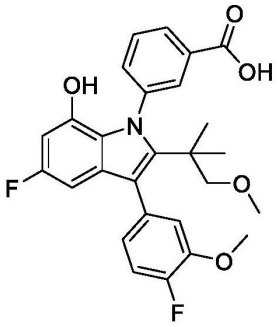
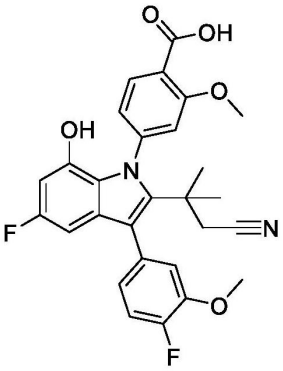
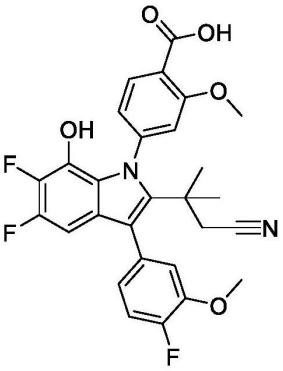
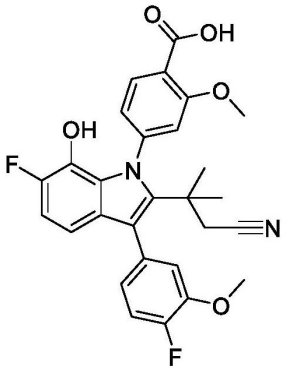
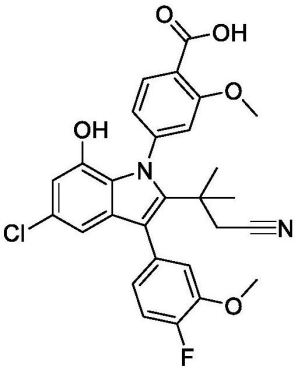
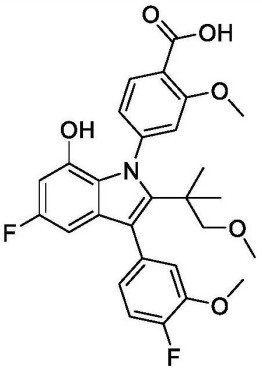
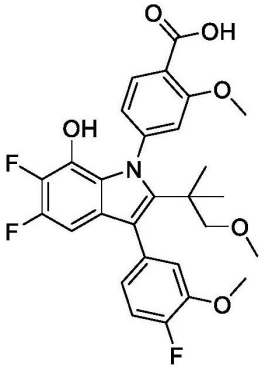
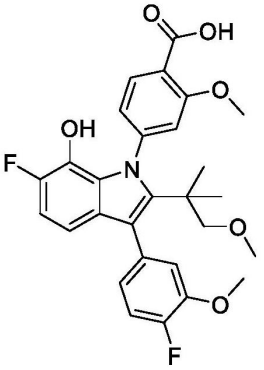
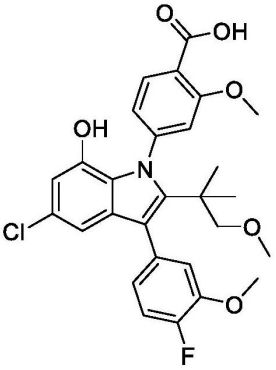
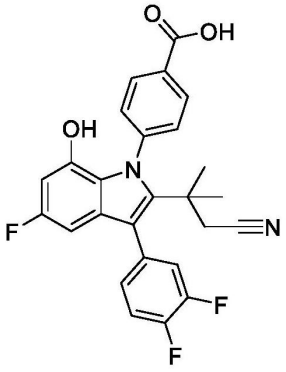
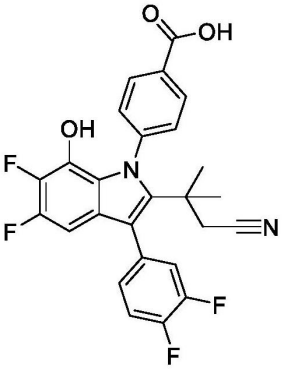
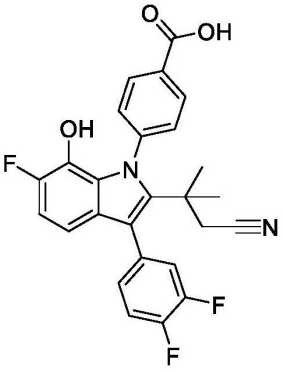
[0901]

化合物 P16	化合物 P17	化合物 P18
		
化合物 P19	化合物 P20	化合物 P21
		
化合物 P22	化合物 P23	化合物 P24
		
化合物 P25	化合物 P26	化合物 P27
		

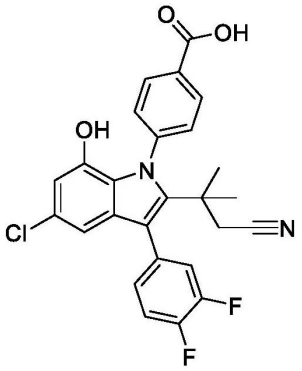
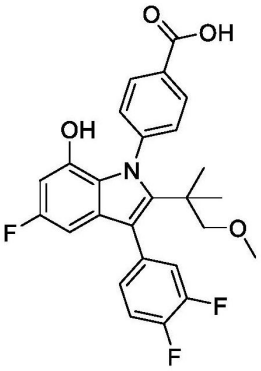
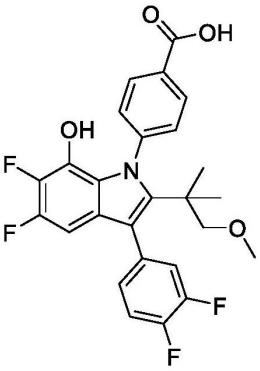
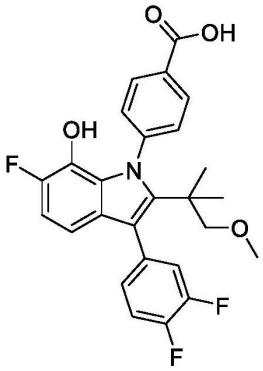
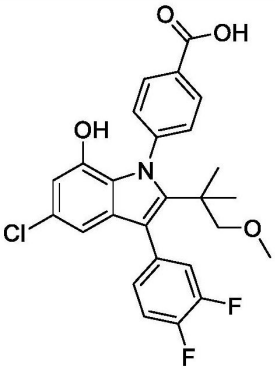
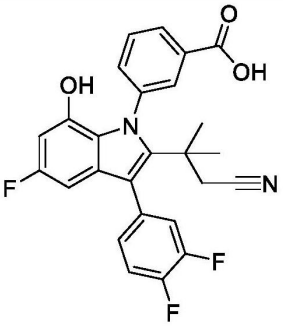
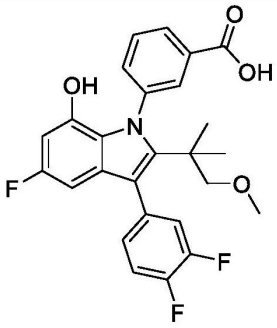
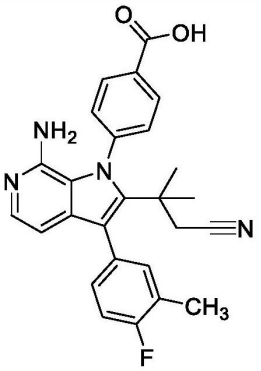
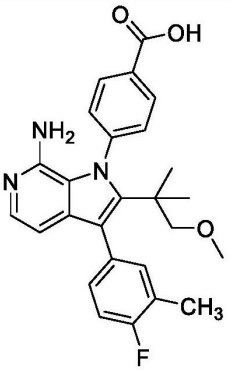
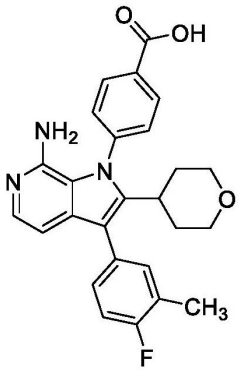
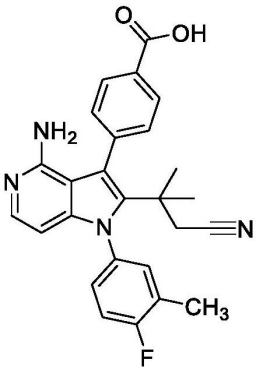
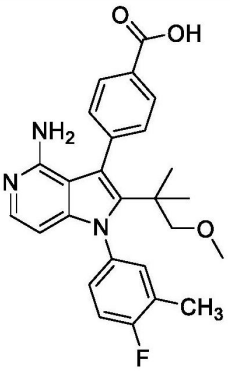
[0902]

化合物 P28	化合物 P29	化合物 P30
		
化合物 P31	化合物 P32	化合物 P33
		
化合物 P34	化合物 P35	化合物 P36
		
化合物 P37	化合物 P38	化合物 P39
		

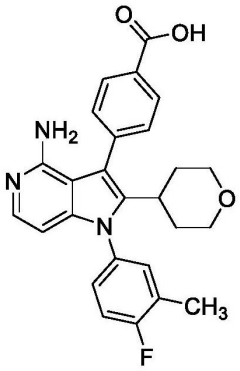
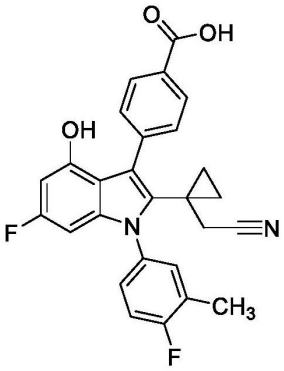
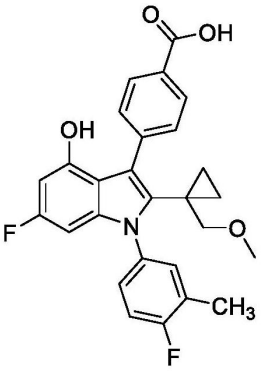
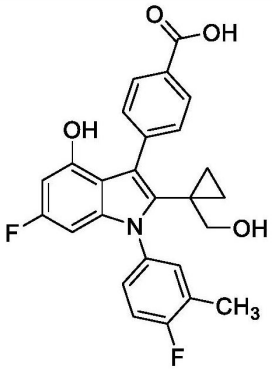
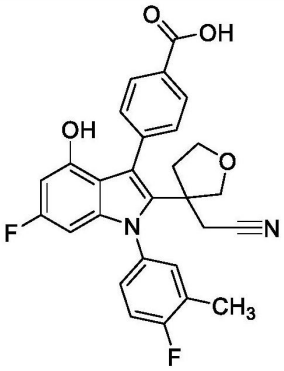
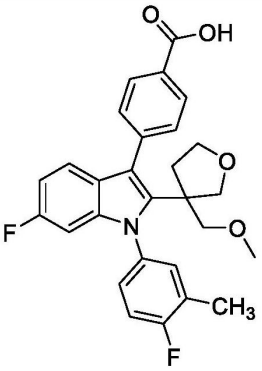
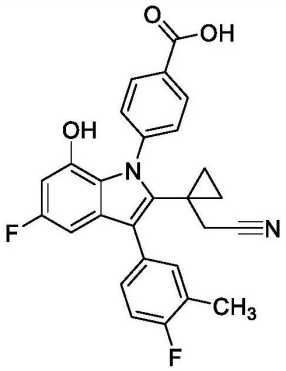
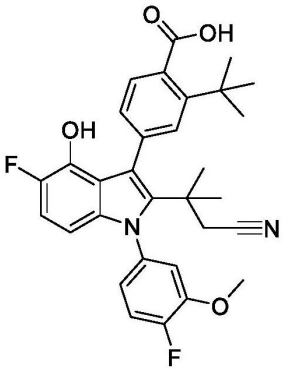
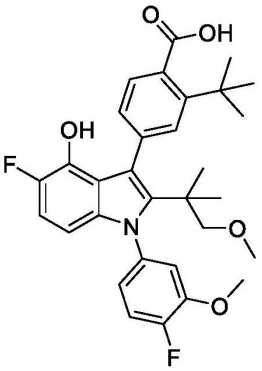
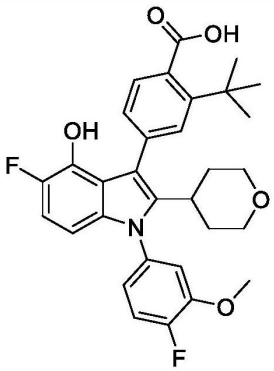
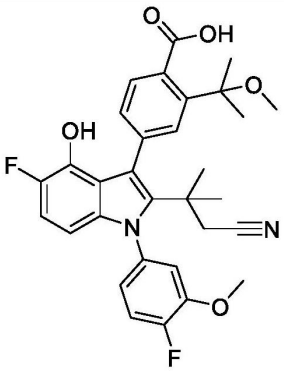
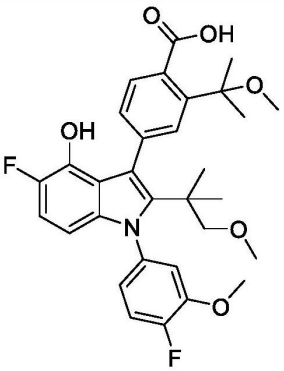
[0903]

化合物 P40	化合物 P41	化合物 P42
		
化合物 P43	化合物 P44	化合物 P45
		
化合物 P46	化合物 P47	化合物 P48
		
化合物 P49	化合物 P50	化合物 P51
		

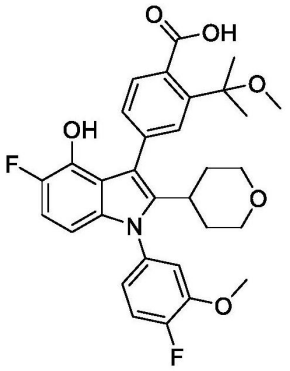
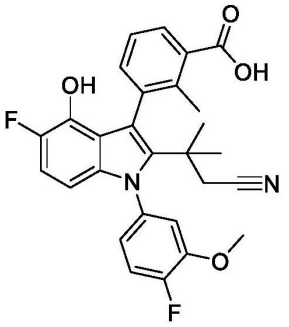
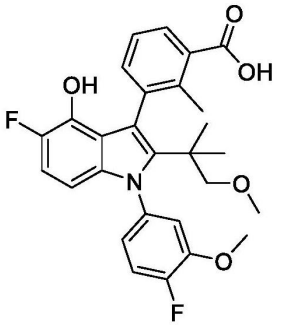
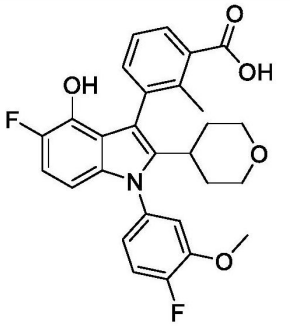
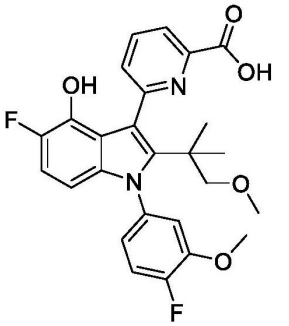
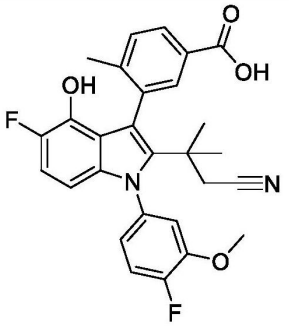
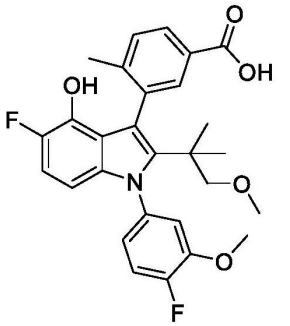
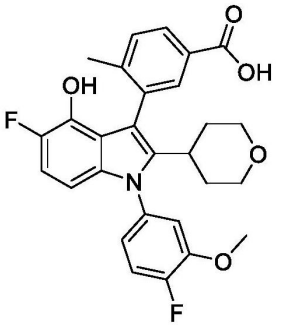
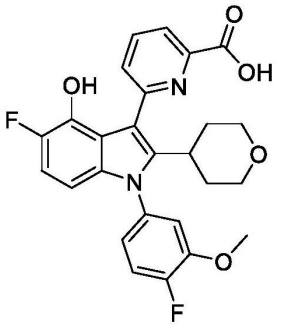
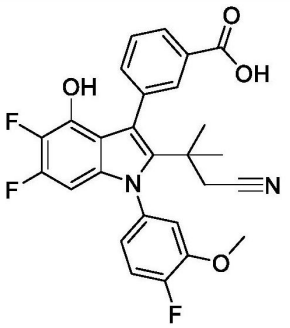
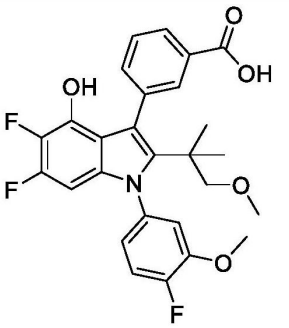
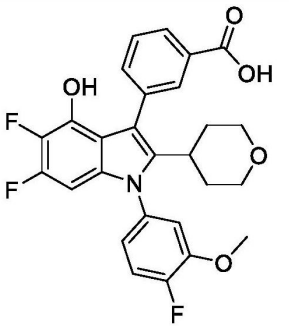
[0904]

化合物 P52	化合物 P53	化合物 P54
		
化合物 P55	化合物 P56	化合物 P57
		
化合物 P58	化合物 P59	化合物 P60
		
化合物 P61	化合物 P62	化合物 P63
		

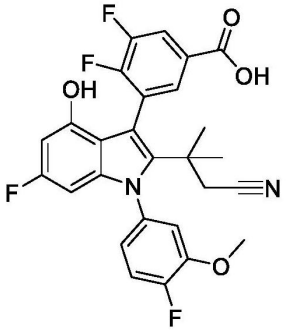
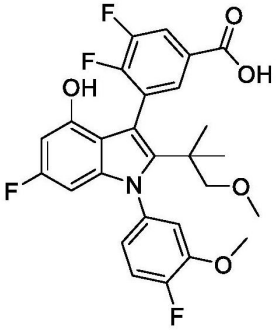
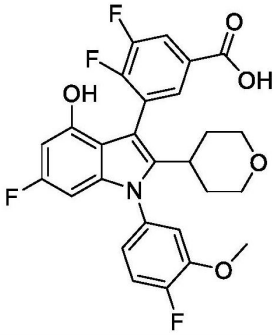
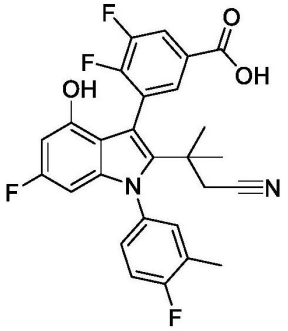
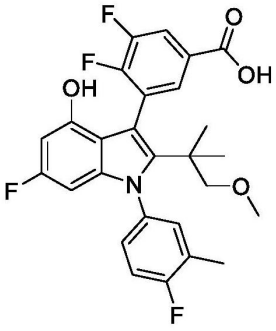
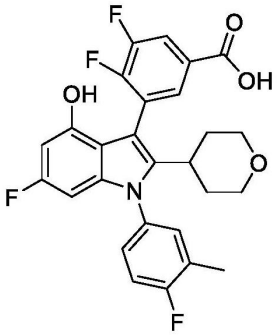
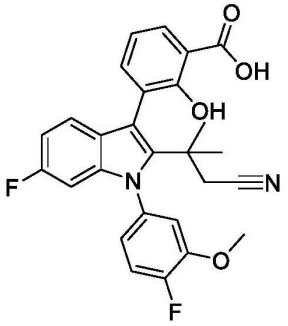
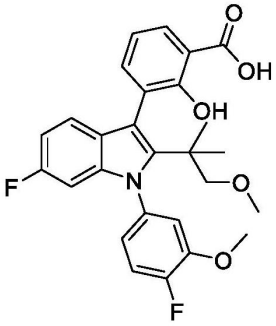
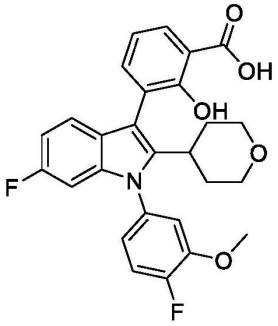
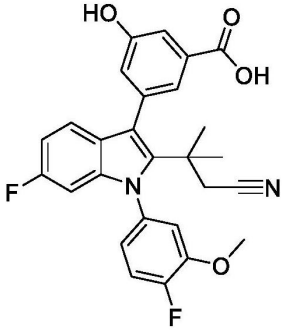
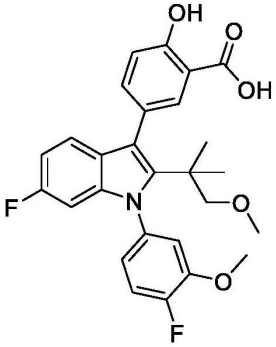
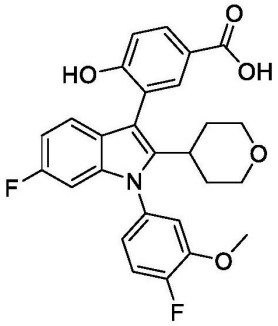
[0905]

化合物 P64	化合物 P65	化合物 P66
		
化合物 P67	化合物 P68	化合物 P69
		
化合物 P70	化合物 P71	化合物 P72
		
化合物 P73	化合物 P74	化合物 P75
		

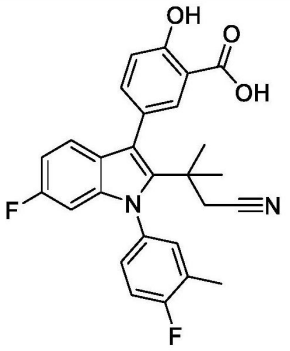
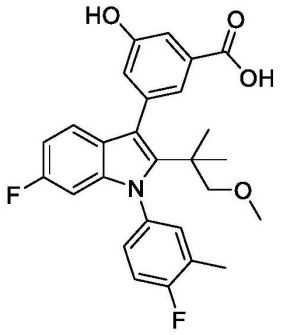
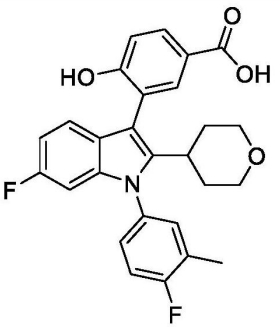
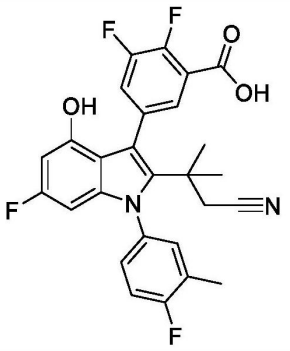
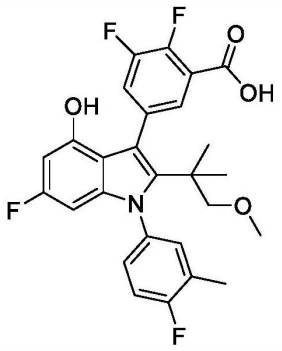
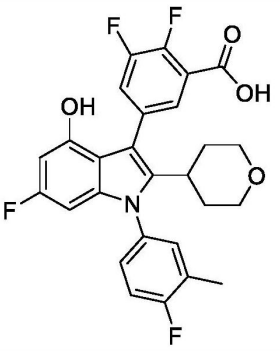
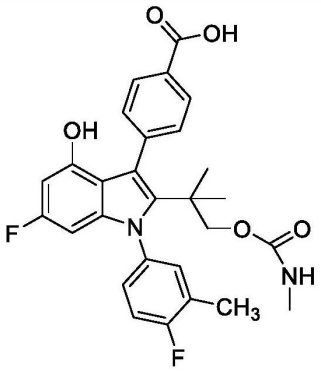
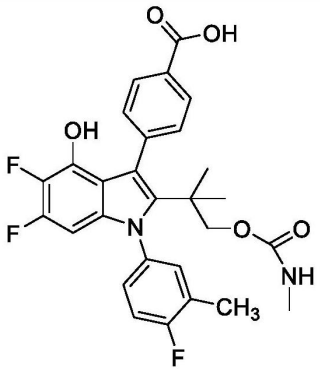
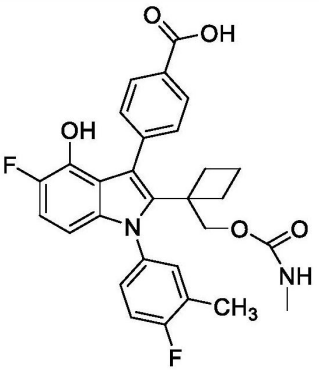
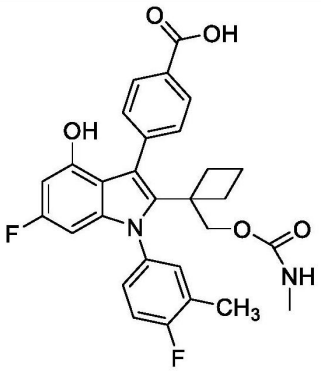
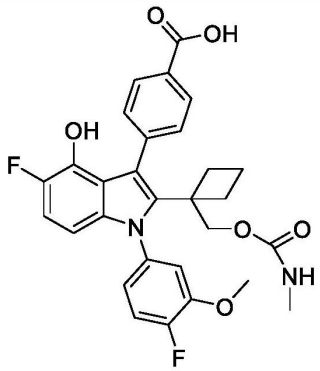
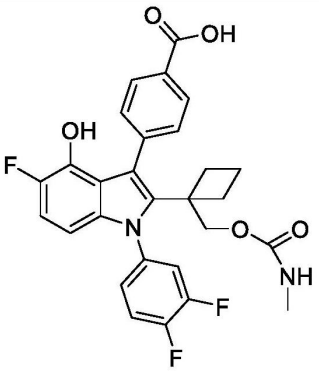
[0906]

化合物 P76	化合物 P77	化合物 P78
		
化合物 P79	化合物 P80	化合物 P81
		
化合物 P82	化合物 P83	化合物 P84
		
化合物 P85	化合物 P86	化合物 P87
		

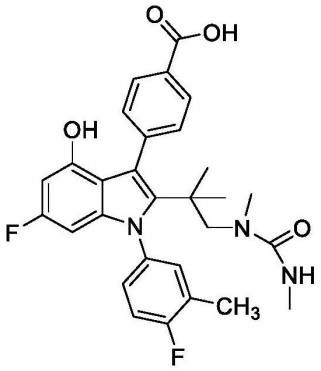
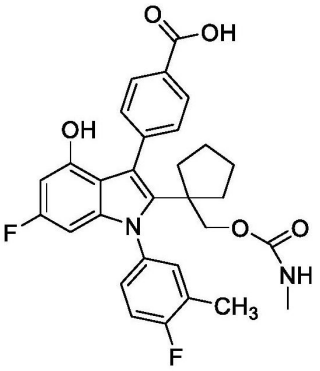
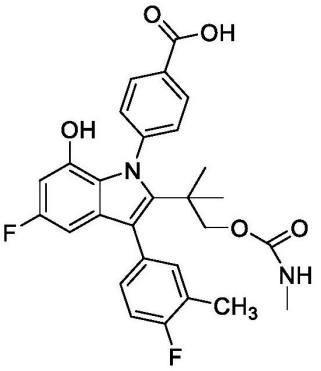
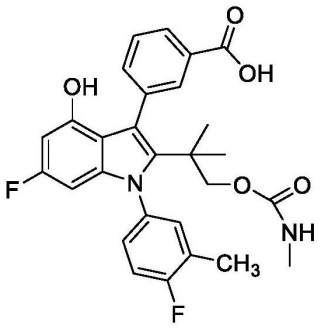
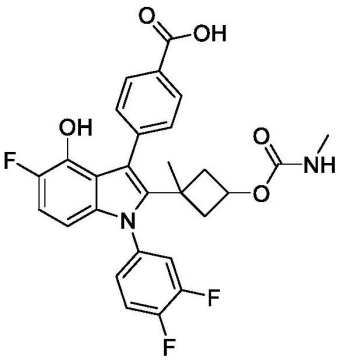
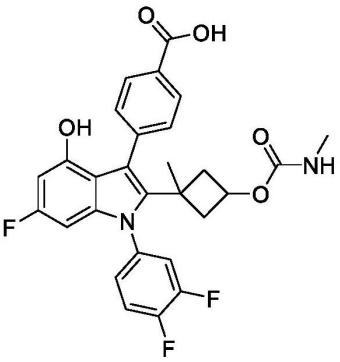
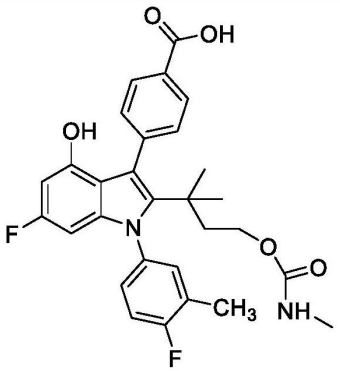
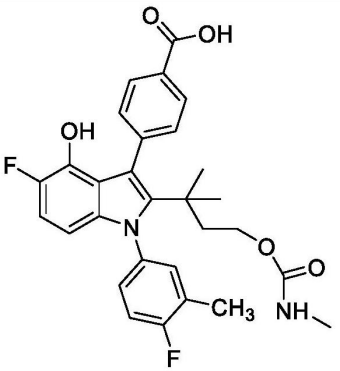
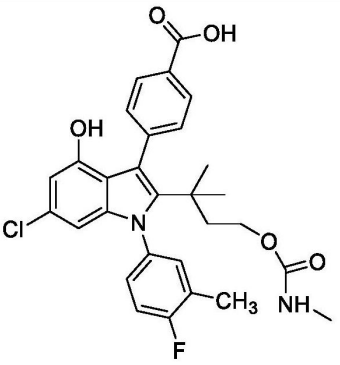
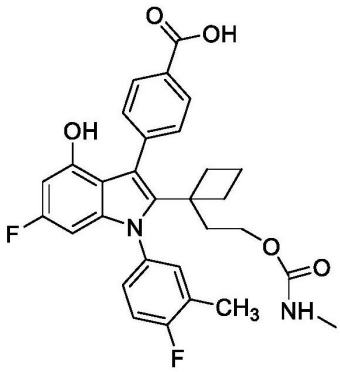
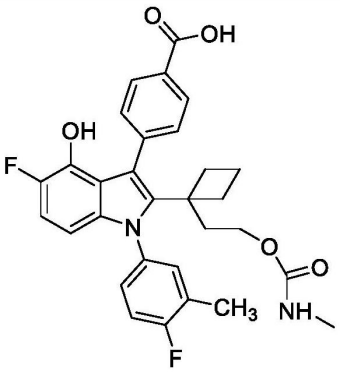
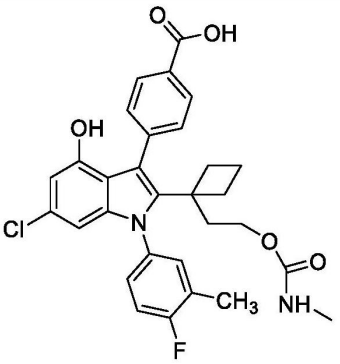
[0907]

化合物 P88	化合物 P89	化合物 P90
		
化合物 P91	化合物 P92	化合物 P93
		
化合物 P94	化合物 P95	化合物 P96
		
化合物 P97	化合物 P98	化合物 P99
		

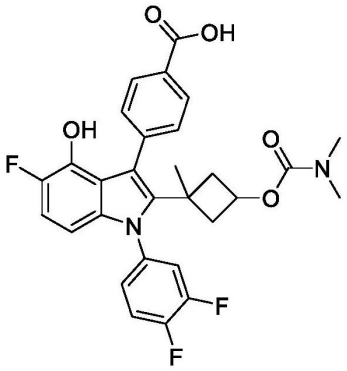
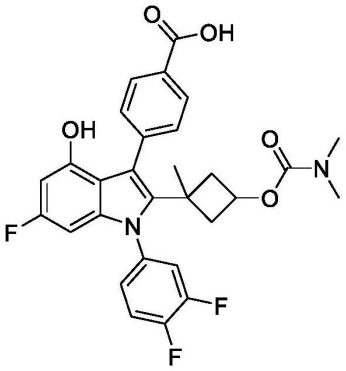
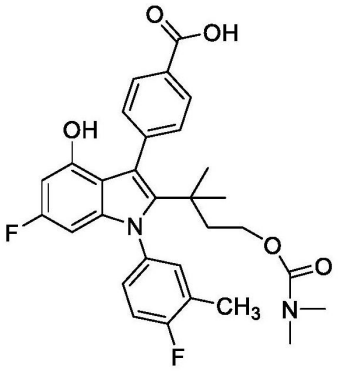
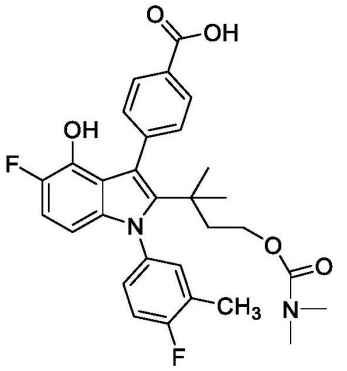
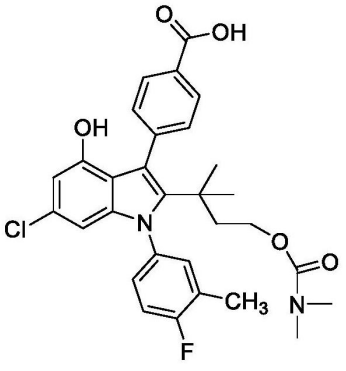
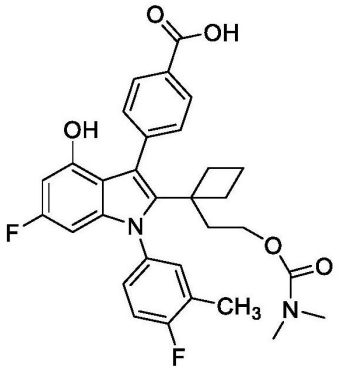
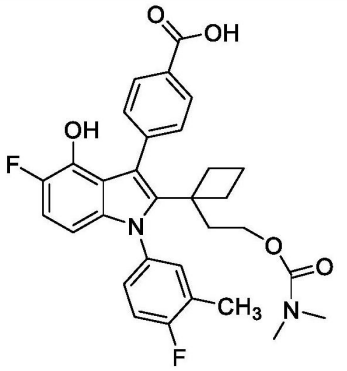
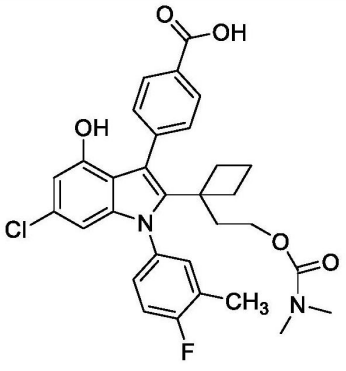
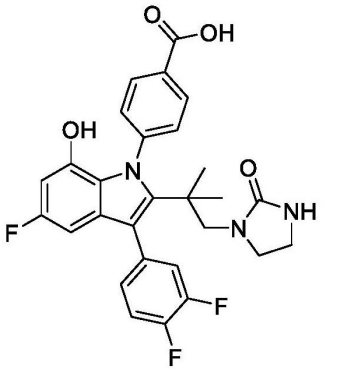
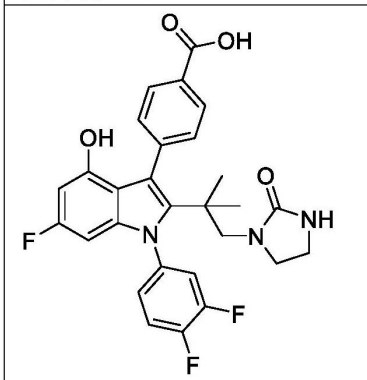
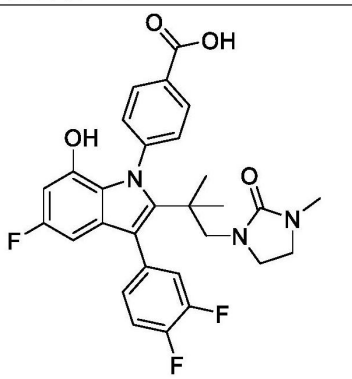
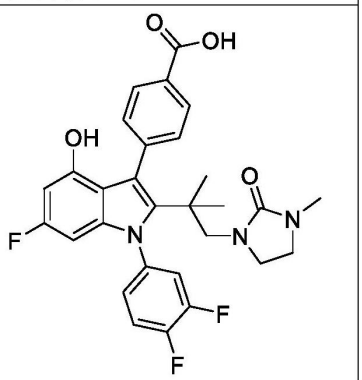
[0908]

化合物 P100	化合物 P101	化合物 P102
		
化合物 P103	化合物 P104	化合物 P105
		
化合物 P106	化合物 P107	化合物 P108
		
化合物 P109	化合物 P110	化合物 P111
		

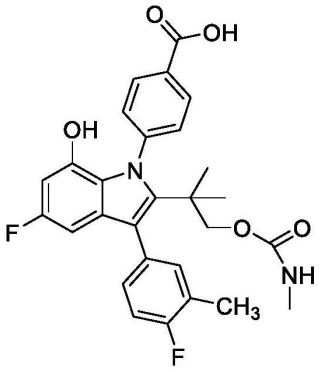
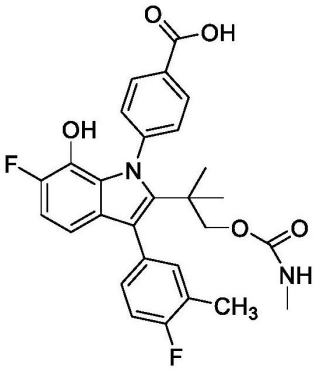
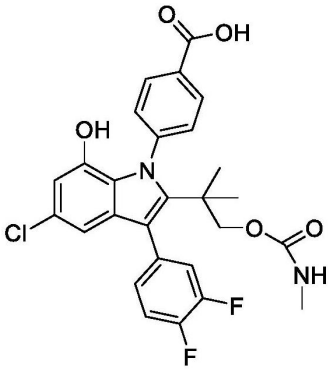
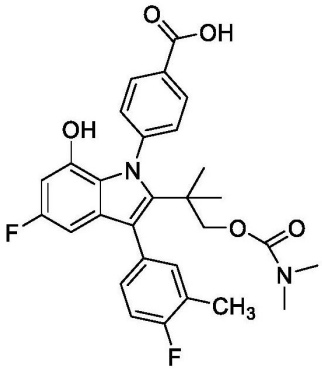
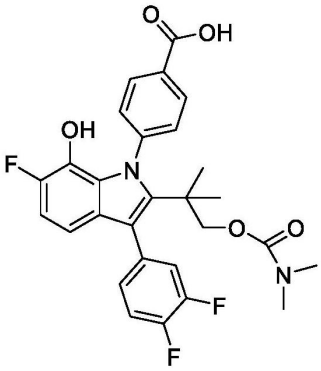
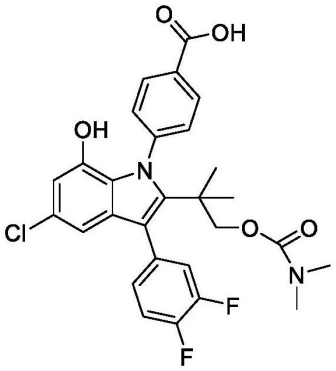
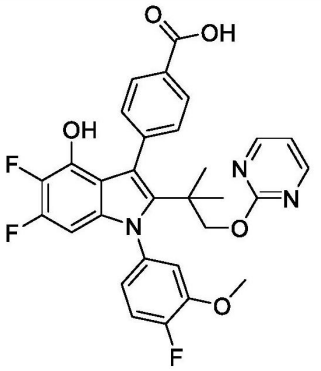
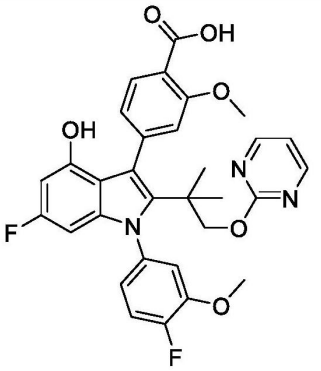
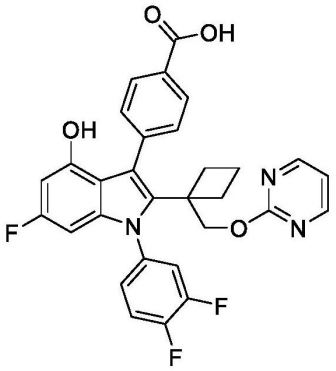
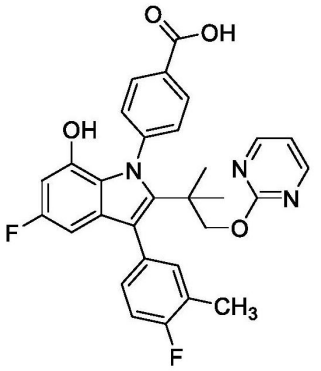
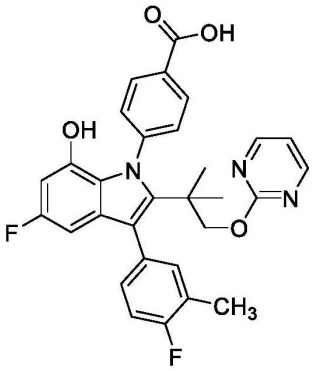
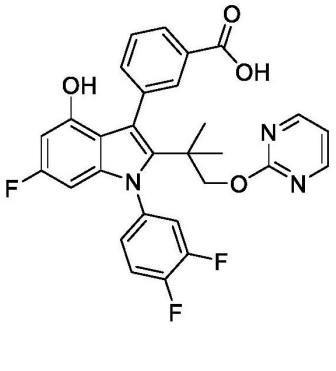
[0909]

化合物 P112	化合物 P113	化合物 P114
		
化合物 P115	化合物 P116	化合物 P117
		
化合物 P118	化合物 P119	化合物 P120
		
化合物 P121	化合物 P122	化合物 P123
		

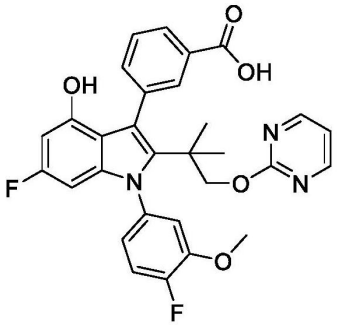
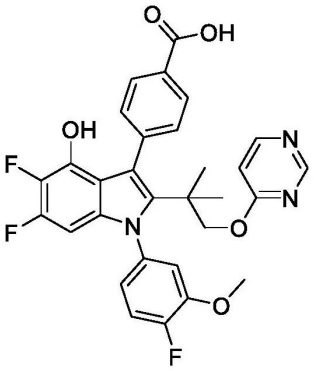
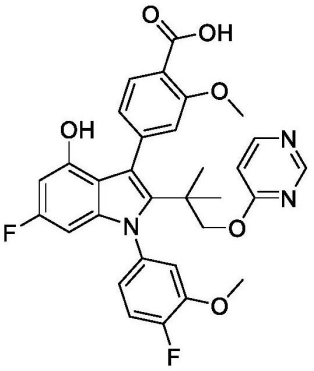
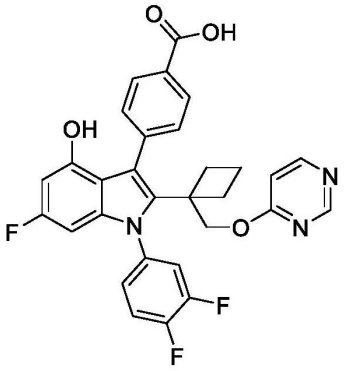
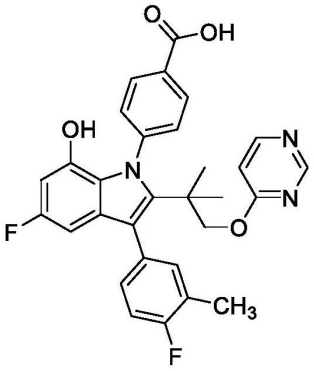
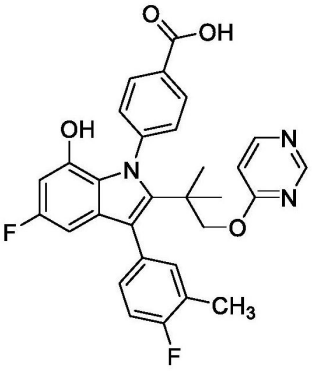
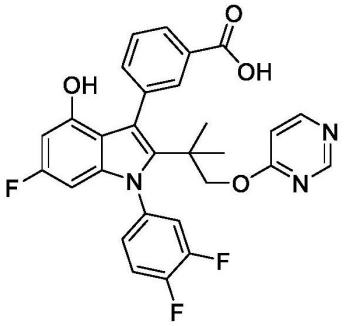
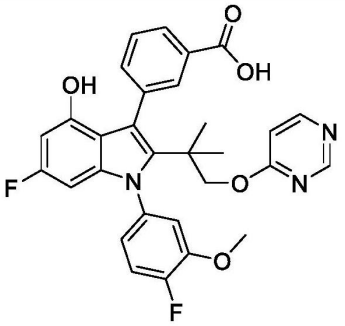
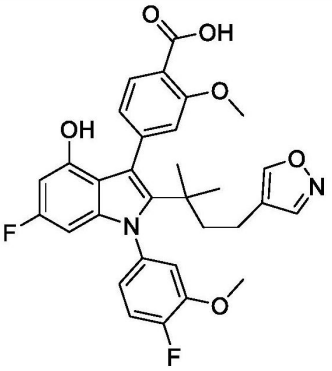
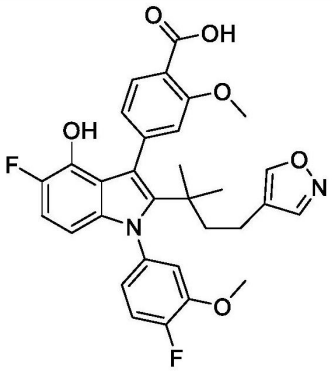
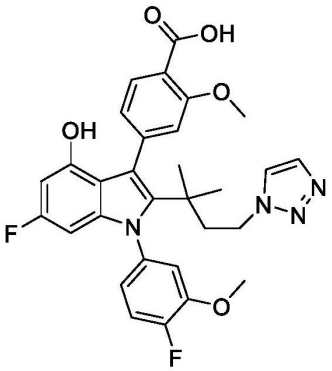
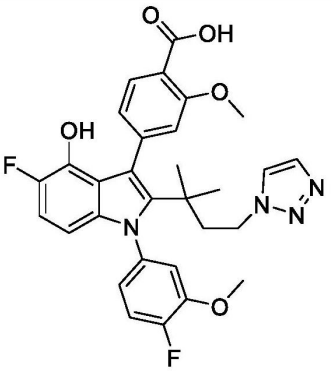
[0910]

化合物 P124	化合物 P125	化合物 P126
		
化合物 P127	化合物 P128	化合物 P129
		
化合物 P130	化合物 P131	化合物 P132
		
化合物 P133	化合物 P134	化合物 P135
		

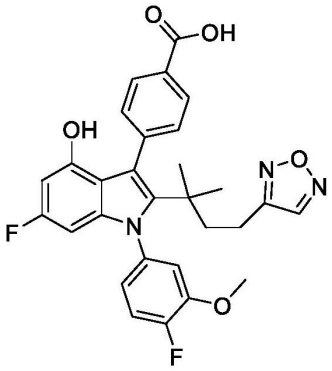
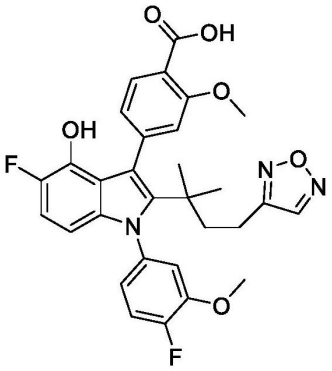
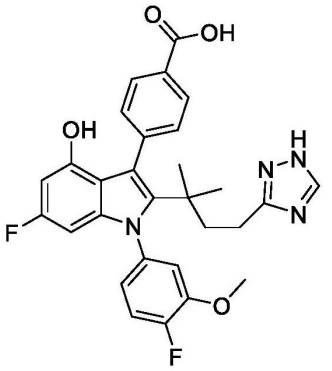
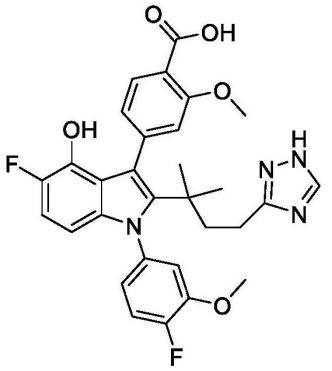
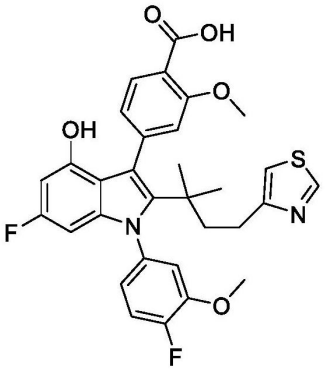
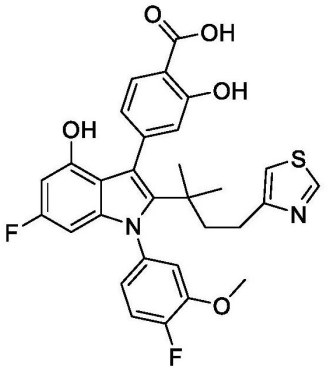
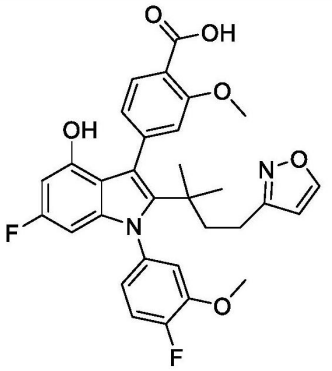
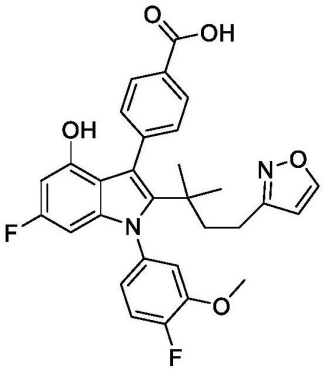
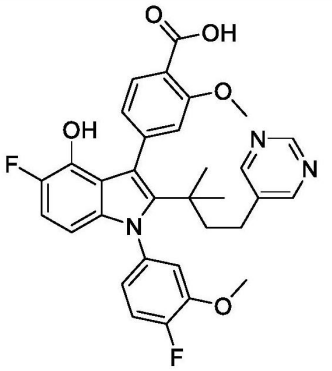
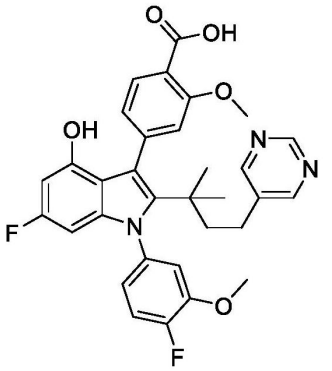
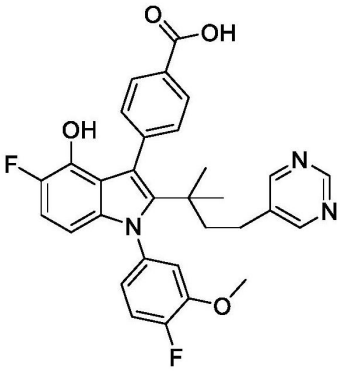
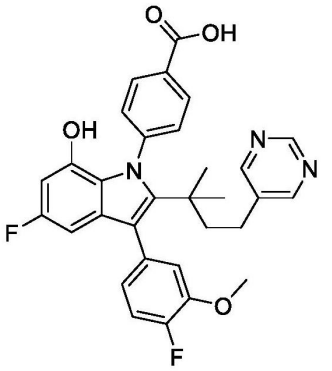
[0911]

化合物 P136	化合物 P137	化合物 P138
		
化合物 P139	化合物 P140	化合物 P141
		
化合物 P142	化合物 P143	化合物 P144
		
化合物 P145	化合物 P146	化合物 P147
		

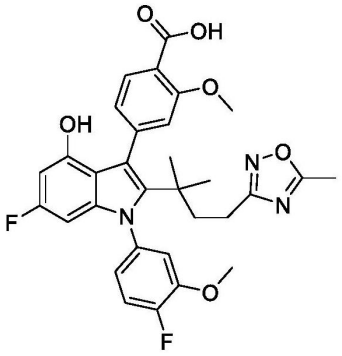
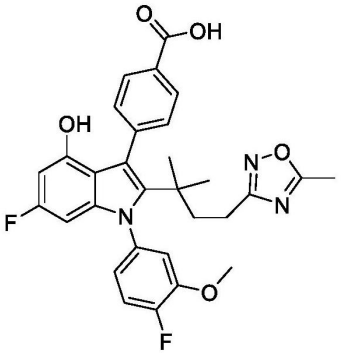
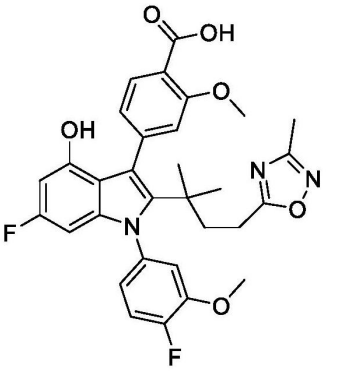
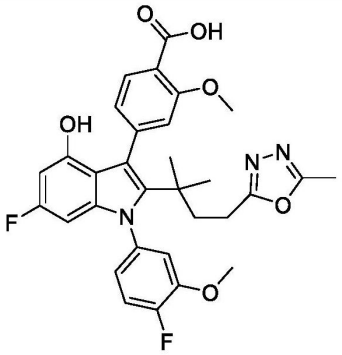
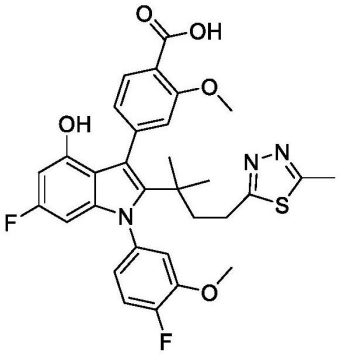
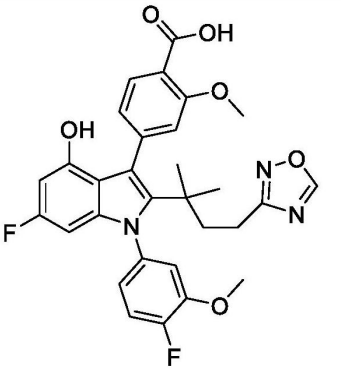
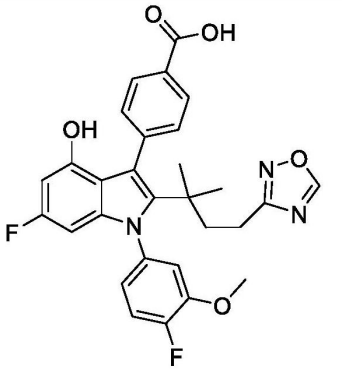
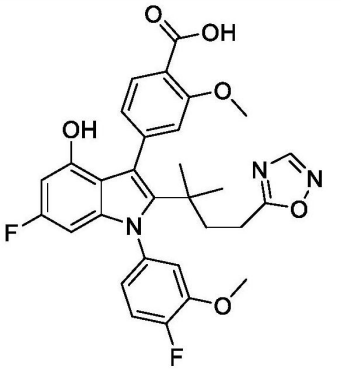
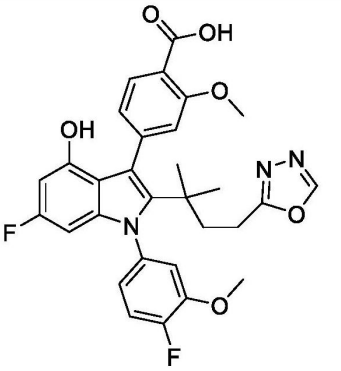
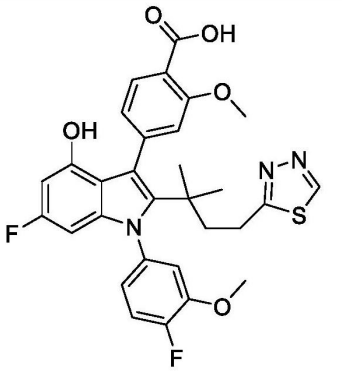
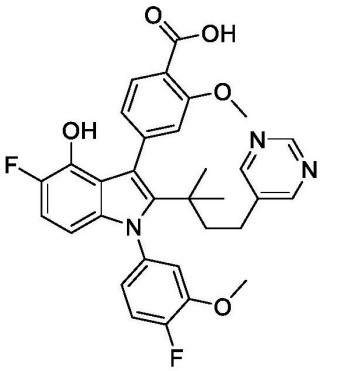
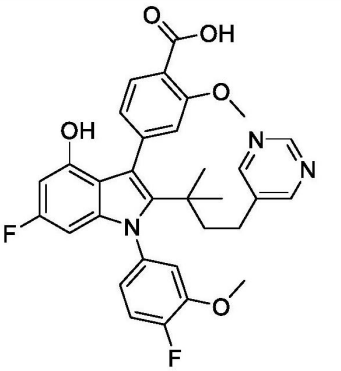
[0912]

化合物 P148	化合物 P149	化合物 P150
		
化合物 P151	化合物 P152	化合物 P153
		
化合物 P154	化合物 P155	化合物 P156
		
化合物 P157	化合物 P158	化合物 P159
		

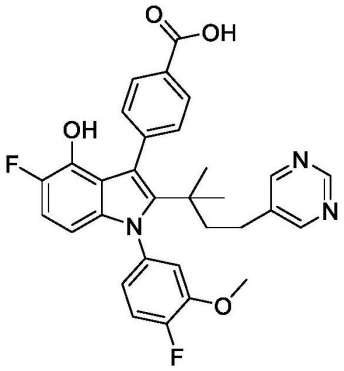
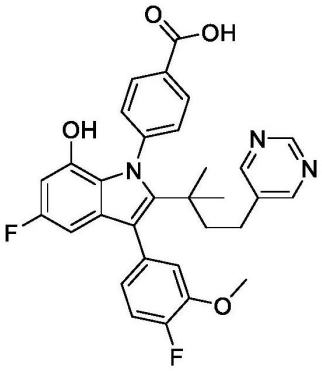
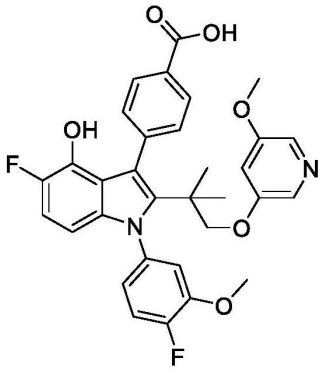
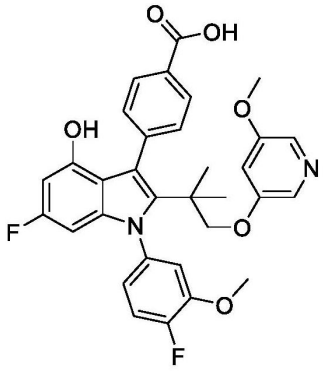
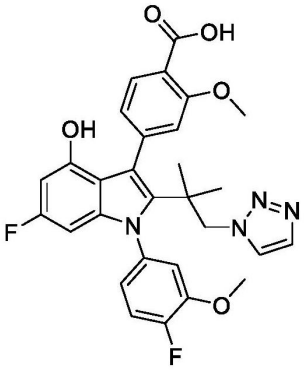
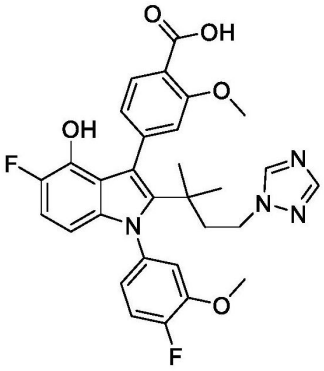
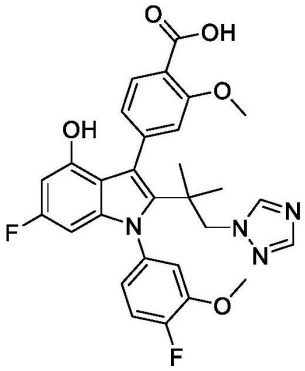
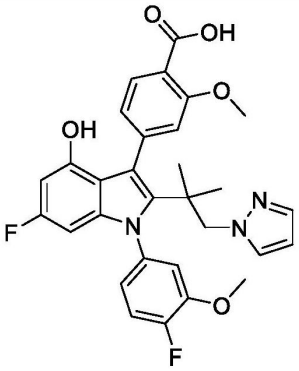
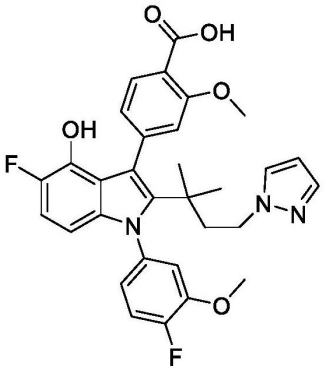
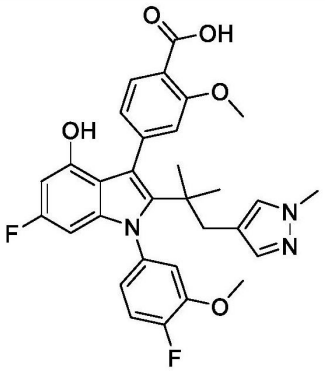
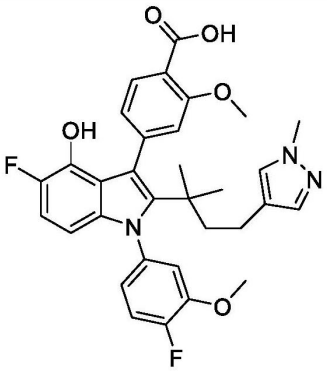
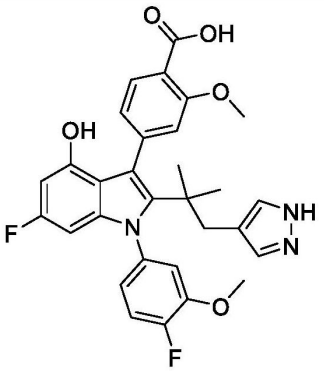
[0913]

化合物 P160	化合物 P161	化合物 P162
		
化合物 P163	化合物 P164	化合物 P165
		
化合物 P166	化合物 P167	化合物 P168
		
化合物 P169	化合物 P170	化合物 P171
		

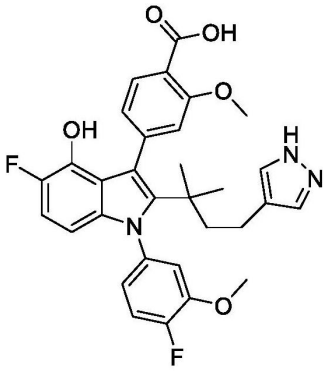
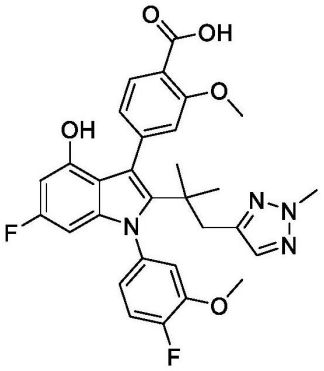
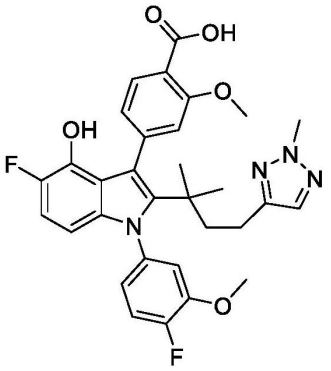
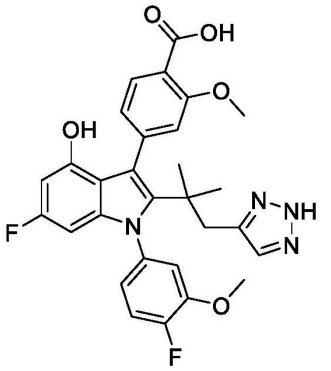
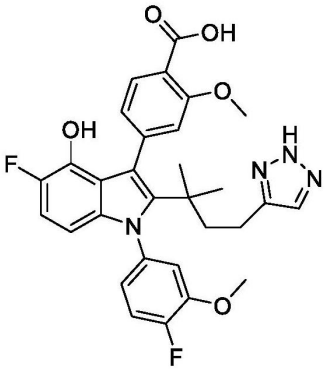
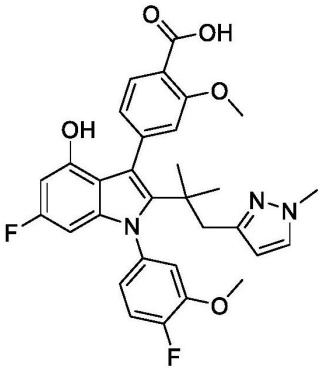
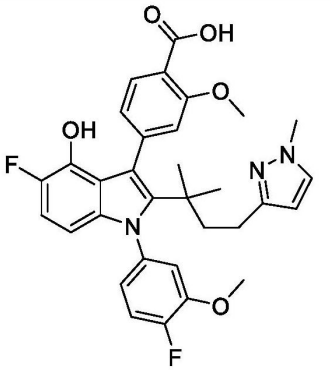
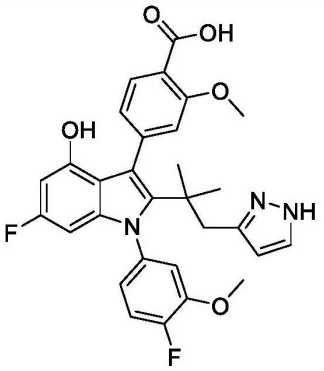
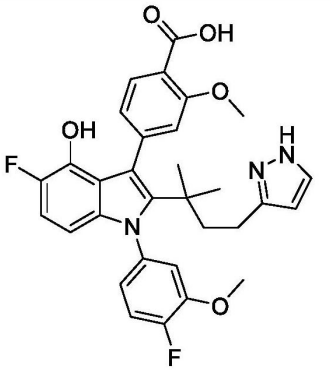
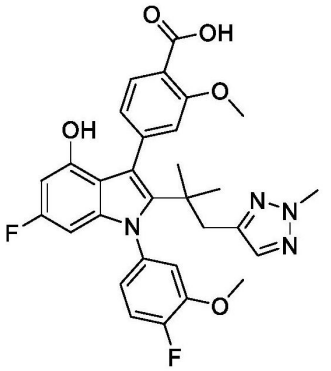
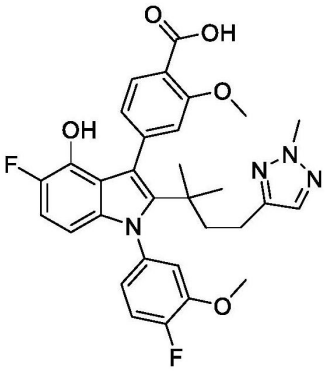
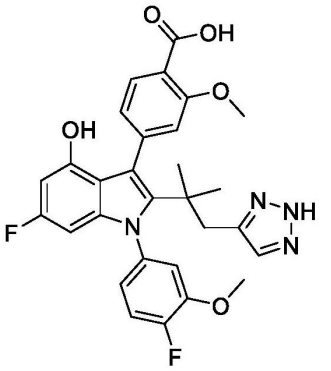
[0914]

化合物 P172	化合物 P173	化合物 P174
		
化合物 P175	化合物 P176	化合物 P177
		
化合物 P178	化合物 P179	化合物 P180
		
化合物 P181	化合物 P182	化合物 P183
		

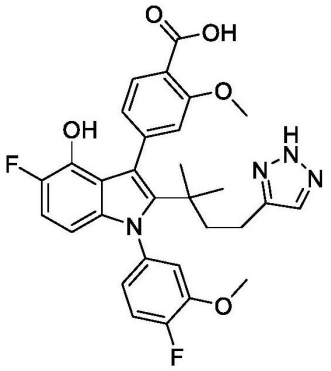
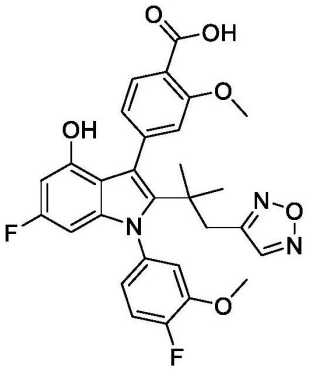
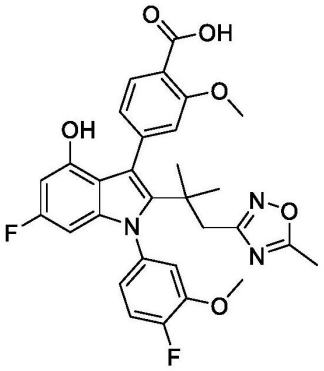
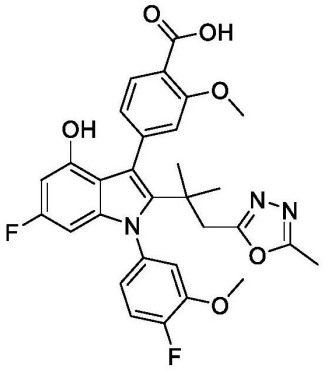
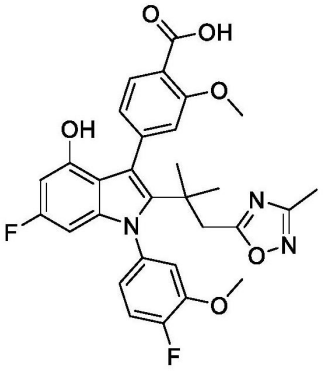
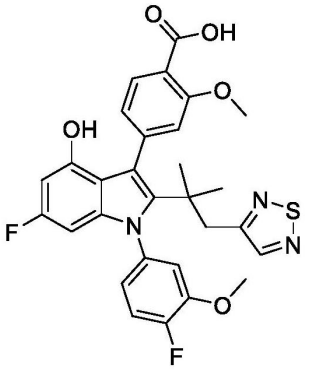
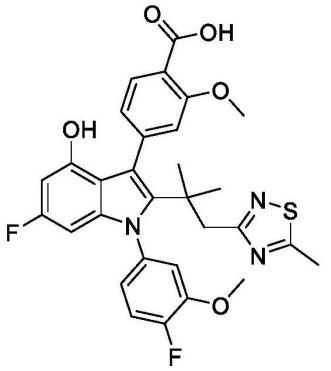
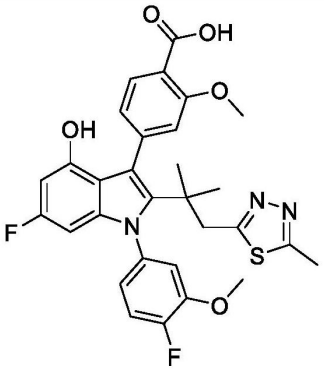
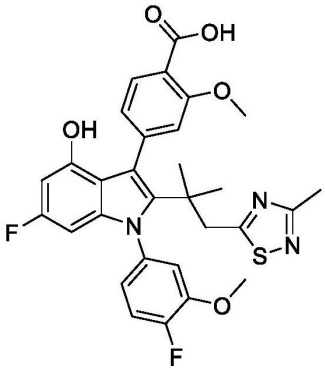
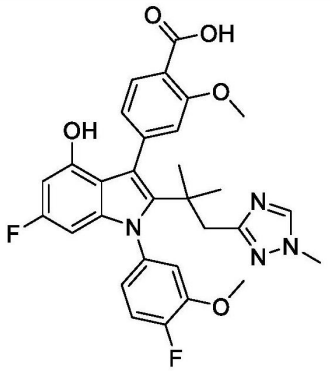
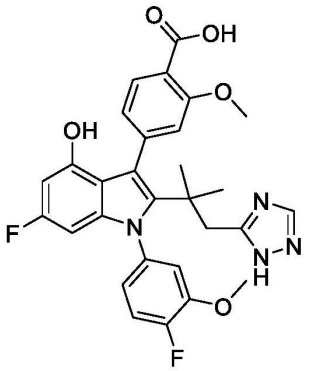
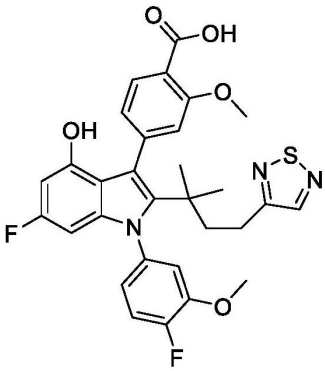
[0915]

化合物 P184	化合物 P185	化合物 P186
		
化合物 P187	化合物 P188	化合物 P189
		
化合物 P190	化合物 P191	化合物 P192
		
化合物 P193	化合物 P194	化合物 P195
		

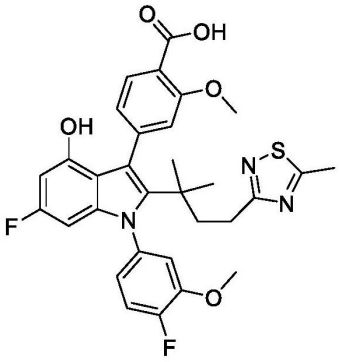
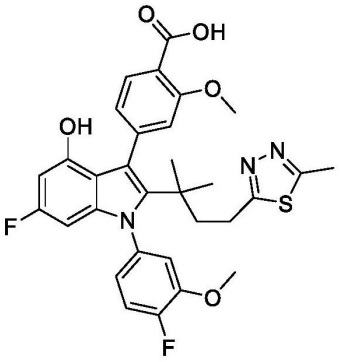
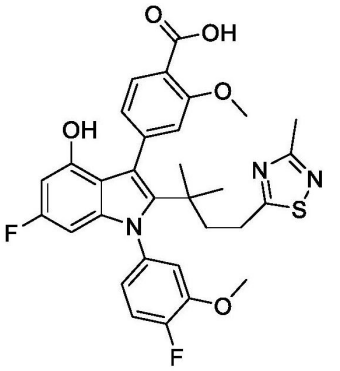
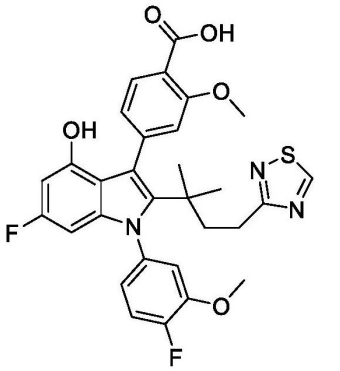
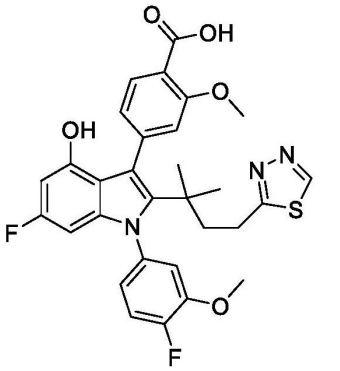
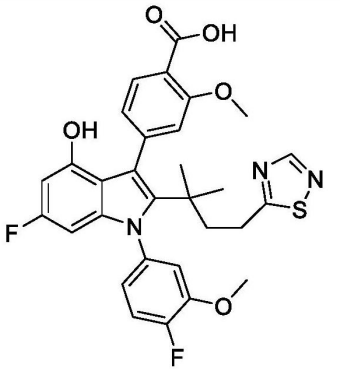
[0916]

化合物 P196	化合物 P197	化合物 P198
		
化合物 P199	化合物 P200	化合物 P201
		
化合物 P202	化合物 P203	化合物 P204
		
化合物 P205	化合物 P206	化合物 P207
		

[0917]

化合物 P208	化合物 P209	化合物 P210
		
化合物 P211	化合物 P212	化合物 P213
		
化合物 P214	化合物 P215	化合物 P216
		
化合物 P217	化合物 P218	化合物 P219
		

[0918]

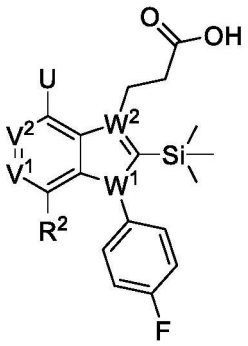
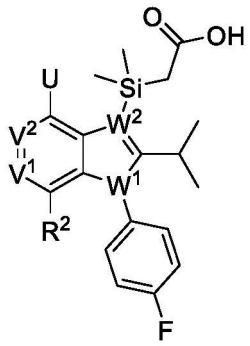
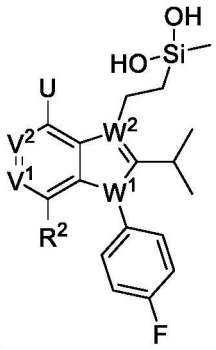
化合物 P220	化合物 P221	化合物 P222
		
化合物 P223	化合物 P224	化合物 P225
		

[0919] 本公开的一些实施方案包括化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的衍生物或式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物或其互变异构体。在一些实施方案中,衍生物是硅衍生物,其中选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32,和化合物P1-P225的化合物(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)或者式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物中的至少一个碳原子已被硅置换。在一些实施方案中,衍生物是硼衍生物,其中选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32和化合物P1-P225的化合物(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)或者式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物或其互变异构体中的至少一个碳原子被硼置换。在其他实施方案中,衍生物是磷酸酯衍生物,其中选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32和化合物P1-P225的化合物(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)或者式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物或其互变异构体中的至少一个碳原子被磷置换。由于硅、硼和磷的一般特性与碳的一般性特性相似,因此用硅、硼或磷置换碳可产生具有与含碳的原始化合物相似的生物活性的化合物。

[0920] 在一些实施方案中,衍生物是硅衍生物,其中选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32和化合物P1-P225的化合物(例如,化合物1-457,或例如,化合

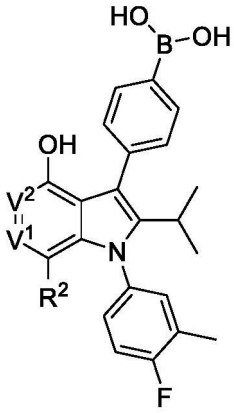
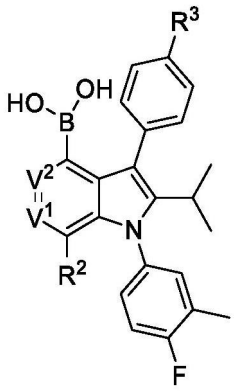
物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)或者式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物及其互变异构体中的一个碳原子已被硅置换。在其他实施方案中,两个碳原子被硅置换。被硅置换的碳可以是非芳香族碳。在一些实施方案中,叔丁基部分的季碳原子可以被硅置换。在一些实施方案中,本公开的硅衍生物可以包含一个或多个被氘置换的氢原子。例如,叔丁基部分的一个或多个氢(其中碳已被硅置换)可以被氘置换。在其他实施方案中,选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32和化合物P1-P225的化合物(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)或者式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物及其互变异构体的硅衍生物可以具有并入到杂环中的硅。

[0921] 在一些实施方案中,化合物1-457或式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物的硅衍生物的实例包括以下化合物:

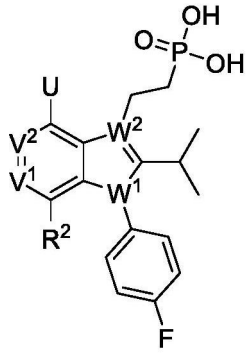
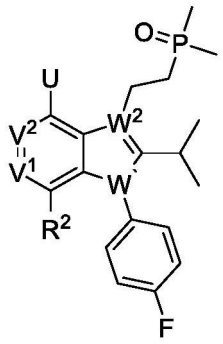
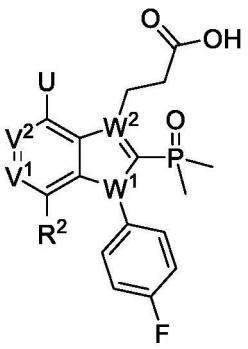
[0922] 

和

;

其中未具体定义的变量如以下各项中的任一项所定义:式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)。

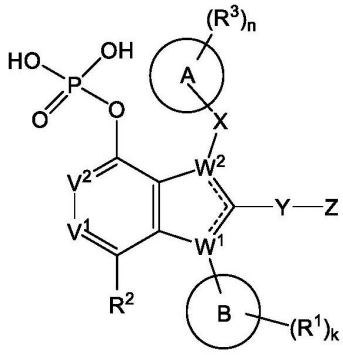
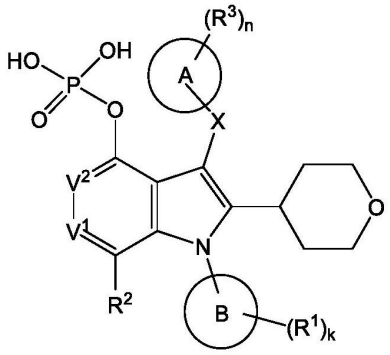
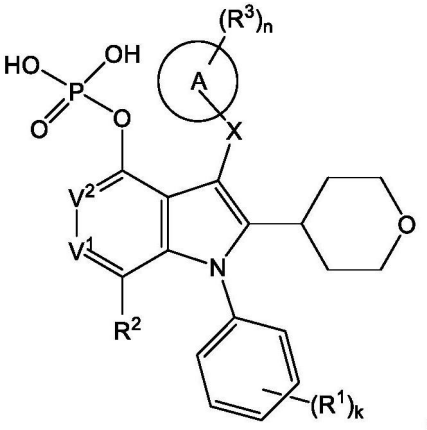
[0923] 在一些实施方案中,化合物1-457或式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物的硼硅衍生物的实例包括以下化合物:

[0924] 

.

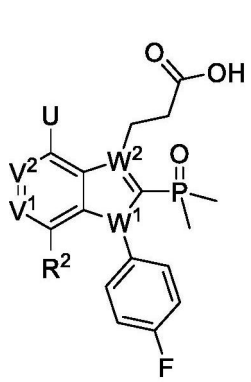
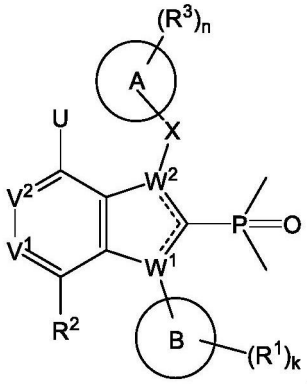
[0925] 在一些实施方案中,化合物1-457或式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物的磷衍生物的实例包括以下混合物:

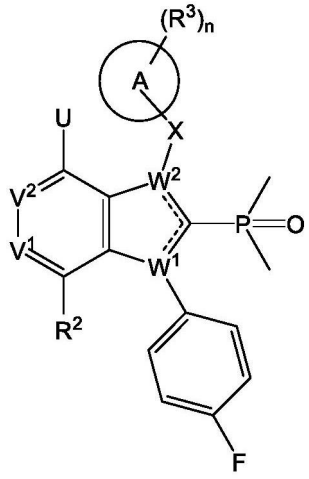
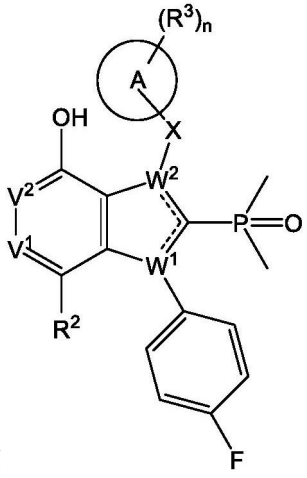
[0926]  ,  和  ；其中未具体定义的变量如以下各项中的任一项所定义：式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)。

[0927] 在一些实施方案中，式(I)的磷酸酯衍生物的实例包括下列化合物：

[0928]  、  和  ，其中未具体定义的变量如式(I)中所定义。

[0929] 在一些实施方案中，式(I)的磷酸酯衍生物的实例包括下列化合物：

[0930]  ,  ,

[0931]  和  ，其中没有具体定义的变量如式(I)中所定义。

[0932] 本公开的另一方面提供了药物组合物，其包含选自根据式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)中任一者的化合物、化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，向有需要的患者施用药物组合物，所述药物组合物包含至少一种选自式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物和化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0933] 药物组合物可以还包含至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施方案中，至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0934] 还应当理解，本公开的药物组合物可以用于组合疗法中；也就是说，本文所述的药物组合物可以还包含至少一种其他活性剂。或者，包含至少一种式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的药物组合物可以作为单独的组合物在包含至少一种额外活性剂的组合物同时、之前或之后施用。在一些实施方案中，包含至少一种选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐可以作为单独的组合物在包含至少一种额外活性剂的组合物同时、之前或之后施用。

[0935] 在一些实施方案中，将式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与至少一种额外活性剂

组合,以同时、分别或依次用于治疗AATD。在一些实施方案中,当同时使用时,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以及至少一种额外活性剂处于单独的药物组合物中。在一些实施方案中,当同时使用时,式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐以及至少一种额外活性剂一起处于同一药物组合物中。在一些实施方案中,所述化合物是选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0936] 在一些实施方案中,提供了式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,用于治疗AATD的方法中,其中所述方法包括共同施用所述化合物和额外活性剂。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中,所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0937] 在一些实施方案中,提供了式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与额外活性剂的组合,用于治疗AATD的方法中。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中,所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0938] 在一些实施方案中,提供了额外活性剂用于治疗AATD的方法中,其中所述方法包括共同施用额外活性剂和式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共

同施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中，所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0939] 在一些实施方案中，提供了式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，用于治疗AATD的方法中，其中所述化合物被制备用于与额外活性剂组合施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中，所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0940] 在一些实施方案中，提供了式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐与额外活性剂的组合，用于治疗AATD的方法中。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中，所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0941] 在一些实施方案中，提供了额外活性剂用于治疗AATD的方法中，其中所述额外活性剂被制备用于与式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中，化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中，所述化合物选自化合物1-457、化合物458-531、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如，化合物1-457，或例如，化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0942] 在一些实施方案中，所述额外活性剂选自由来自健康人供体的血浆的α-1抗胰蛋

白酶蛋白(AAT)和重组AAT组成的组。在一些实施方案中,额外活性剂是来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。在一些实施方案中,额外活性剂是来自健康人供体血浆的α-1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。

[0943] 如上所述,本文公开的药物组合物可以任选地还包含至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可选自佐剂和媒介物。如本文所使用,至少一种药学上可接受的载体包括适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005,D.B.Troy编辑,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988-1999,Marcel Dekker,New York公开用于配制药物组合物的各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容,诸如通过产生任何不合需要的生物作用或另外以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用,否则预期其使用在本公开的范围内。

[0944] 合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水盐和电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯,、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(诸如可可脂和栓剂蜡)、油类(诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(诸如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(诸如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer'ssolution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒相容润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0945] 在本公开的另一方面,本文所述的化合物和药物组合物用于治疗AATD。在一些实施方案中,需要用本公开的化合物和组合物治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中,需要用本公开的化合物和组合物治疗的受试者携带SZ突变。

[0946] 在一些实施方案中,本公开的方法包括向有需要的患者施用选自式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)中的任一种化合物的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述化合物选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述有需要的患者在α-1抗胰蛋白酶基因中具有Z突变。在一些实施方案中,所述有需要的患者对于在α-1抗胰蛋白酶基因中的Z突变是纯合的。

[0947] 本公开的另一方面提供了调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法,其包括将所述α-1-抗胰蛋白酶与至少一种式式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、

(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐接触的步骤。在一些实施方案中,调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法包括将所述α-1-抗胰蛋白酶与至少一种选自化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、以及化合物P1-P225(例如,化合物1-457,或例如,化合物1-142、144-177、179-399、401-422、425-433和435-457)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐接触的步骤。

[0948] 在一些实施方案中,调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法在体内进行。在一些实施方案中,调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法离体进行,并且所述α-1-抗胰蛋白酶来自从人类受试者获得的生物样品。在一些实施方案中,调节AAT的方法在体外进行,并且所述α-1-抗胰蛋白酶来自从人类受试者获得的生物样品。在一些实施方案中,生物样品是血液样品。在一些实施方案中,生物样品是取自肝活检物的样品。

[0949] III.化合物的制备

[0950] 本文公开的所有属、亚属和特定化合物式都被认为是本公开的一部分。

[0951] A.式I化合物

[0952] 本公开的化合物可以根据标准化学实践或如本文所述来制备。贯穿以下合成方案中并在用于制备式(I)、(IIa)-(IIf)、(IIIa)-(IIIb)、(IVa)-(IVb)、(Va)-(Vb)、(VIa)-(VIe)、(VIIa)-(VIIe)和(IXa)-(IXe)的化合物、化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25、化合物W1-W32、化合物P1-P225、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的盐的描述中,使用以下缩写:

[0953] 缩写

[0954] BrettPhos Pd G4=二环己基-[3,6-二甲氧基-2-[2,4,6-三(丙-2-基))苯基]苯基]磷烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯

[0955] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺或N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺

[0956] DMA=二甲基乙酰胺

[0957] DMAP=二甲基氨基吡啶

[0958] DME=二甲氧基乙烷

[0959] DMF=二甲基甲酰胺

[0960] DMSO=二甲基亚砜

[0961] EtOH=乙醇

[0962] EtOAc=乙酸乙酯

[0963] HATU=[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵(六氟化磷离子)

[0964] MeOH=甲醇

[0965] MP-TMT清除剂树脂=大孔聚苯乙烯结合的三巯基三嗪,树脂结合的2,4,6-三巯基三嗪(TMT)等效物。

[0966] MTBE=甲基叔丁基醚

[0967] NMM=N-甲基吗啉

[0968] NMP=N-甲基吡咯烷

[0969] $Pd(dppf)_2Cl_2$＝[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0970] $PdCl_2$＝二氯化钯(II)

[0971] $PdCl_2(PPh_3)_2$＝双(三苯基膦)二氯化钯(II)

[0972] SFC＝超临界流体色谱法

[0973] SPhos Pd G3＝(2-二环己基膦基-2′,6′-二甲氧基联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0974] TBAF＝四丁基氟化铵

[0975] tBuXPhos Pd G1＝氯[2-(二--叔丁基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基)]钯(II)或t-BuXPhos钯(II)氯化苯乙胺

[0976] tBuXPhos Pd G3＝[(2-Di--叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0977] tBuXPhos Pd G4＝二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷;二氯甲烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基-苯胺钯(II)

[0978] TEA＝三乙胺

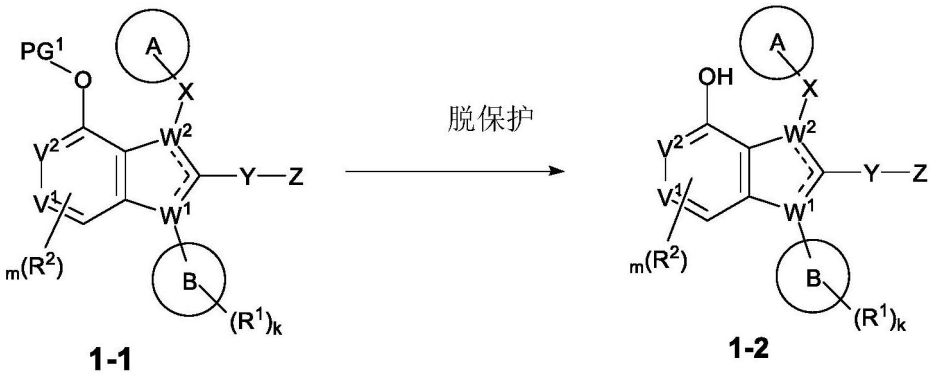
[0979] TFA＝三氟乙酸

[0980] THF＝四氢呋喃

[0981] XPhos Pd G1＝(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基)]氯化钯(II)或(XPhos)钯(II)氯化苯乙胺

[0982] 在一些实施方案中,制备式(I)化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐的方法包括使式(I)化合物、互变异构体、氘化衍生物、或药学上可接受的盐与脱保护试剂反应,如以下方案1至11中所示(其中所有变量如上文针对式(I)所定义):

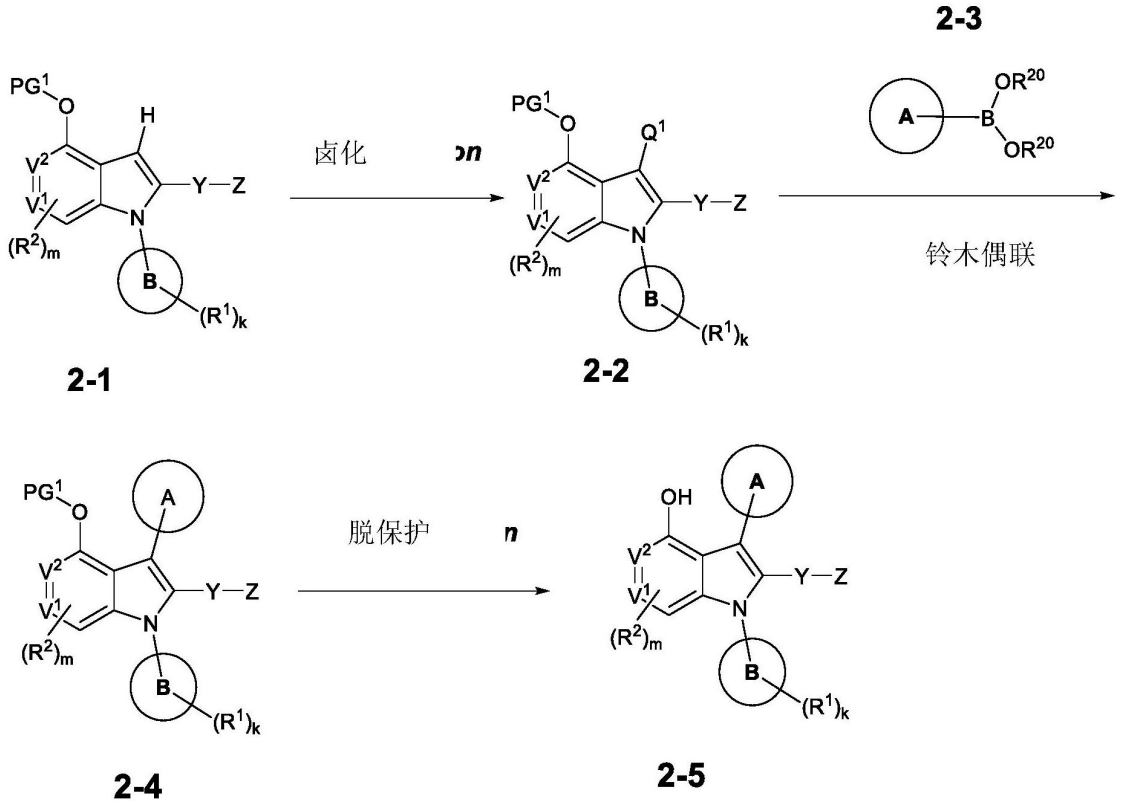
[0983] 方案1

[0984] 

[0985] 方案1示出了用于制备式1-2的化合物的方法。PG^1是醇保护基,例如苯甲基(Bn)、甲氧基甲基(MOM)或甲基(Me)。在一些实例中,在PG^1是苄基的情况下,可通过在氢气气氛下使用钯/碳催化剂对式1-1的化合物进行氢解来制备式1-2的化合物。反应可以在高压下进行。可以使用溶剂如MeOH、EtOH或EtOAc。在PG^1为诸如MOM的基团的情况下,式(I)的化合物可以通过用酸如HCl进行处理来制备。在其中PG^1是甲基的实例中,该基团可以通过在辛硫醇的存在下用$AlCl_3$处理来除去。在一些实例中,可以使用诸如BBr_3的试剂。可以使用任何其他适于除去醇保护基的标准方法从式1-1化合物制备式1-2化合物。

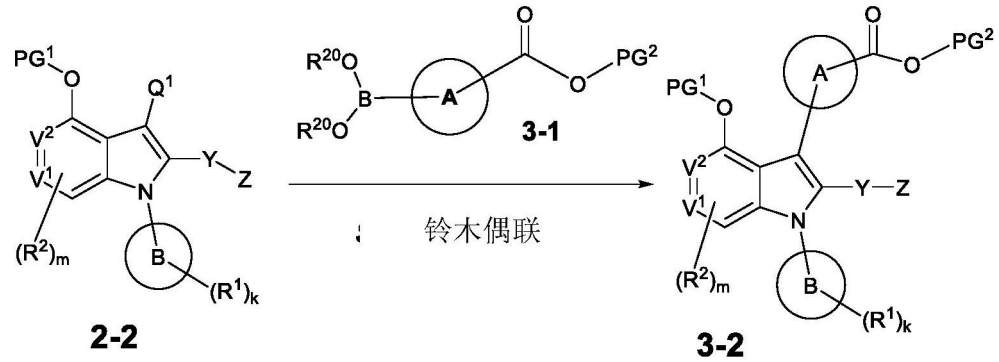
[0986] 方案2

[0987]



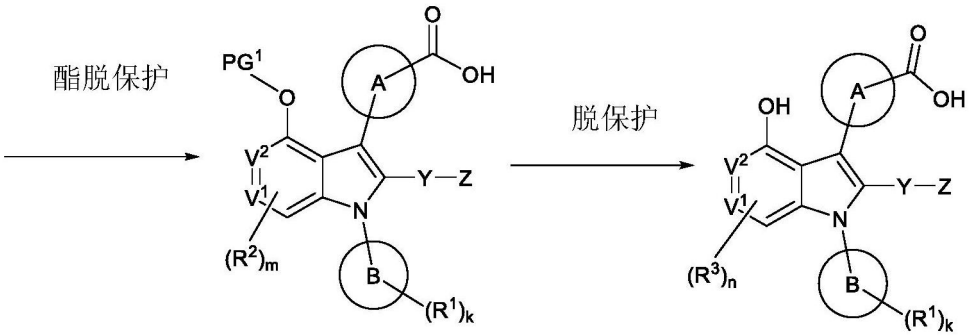
[0988] 方案2示出了用于制备式2-5的化合物的方法。Q^1是卤素，例如Br、I或Cl。式2-3的化合物是具有R^{20}任何合适的烷基(例如Me、Et)或氢的硼酸或酯。所有其他变量如上文定义。式2-1的化合物可以使用用于芳族环的卤化的任何合适方法转化为式2-2的化合物。例如，可以使用溶剂例如二氯甲烷中的N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)或N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)。式2-4的化合物可以使用标准铃木偶联条件从2-2和2-3制备。在一些实例中，铃木偶联条件可能涉及催化剂，如$Pd(dppf)Cl_2$和碱，如Na_2CO_3。在一些实例中，可以使用在配体诸如XPhos的存在下的催化剂诸如$Pd_2(dba)_3$。可以使用溶剂如DMF或DME。反应可在附加热(例如，90℃)的存在下进行。式2-5的化合物可使用用于除去醇保护基的合适的方法由式2-4的化合物制备。

[0989] 方案3



2-2 3-1 3-2

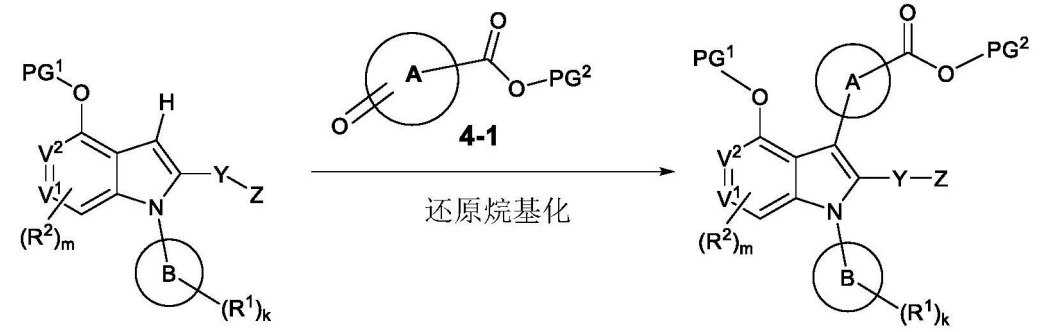
[0990]



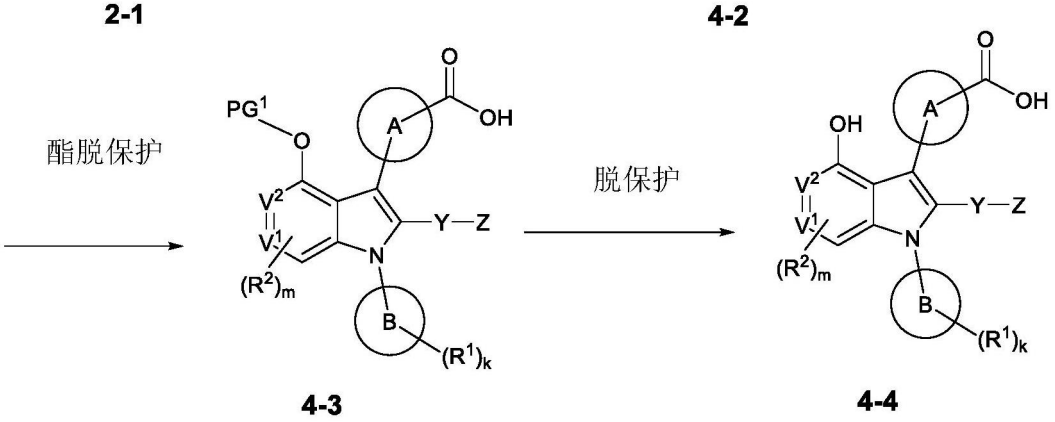
3-3 3-4

[0991] 用于制备式3-4的化合物的方法示于方案3中。PG^2是任何合适的羧酸保护基。例如,PG^2可以是Me、Et、苄基或叔丁基。所有其他变量如上文定义。式3-2的化合物可以使用用于铃木偶联的任何合适的方法由式3-1的化合物制备。例如,可以使用在Na_2CO_3存在下的Pd(dppf)Cl_2。式3-3的化合物可使用用于除去醇保护基的合适的方法由式3-2的化合物制备。例如,在PG^2是甲酯的情况下,可以使用在溶剂如THF和水中的碱如LiOH或NaOH的水解。在PG^2为例如叔丁基的基团的情况下,用酸例如TFA或HCl的处理提供式3-3的化合物。在一些实例中,当PG^1和PG^2均为苄基时,式3-4的化合物可通过氢化直接由式3-2的化合物制备。

[0992] 方案4

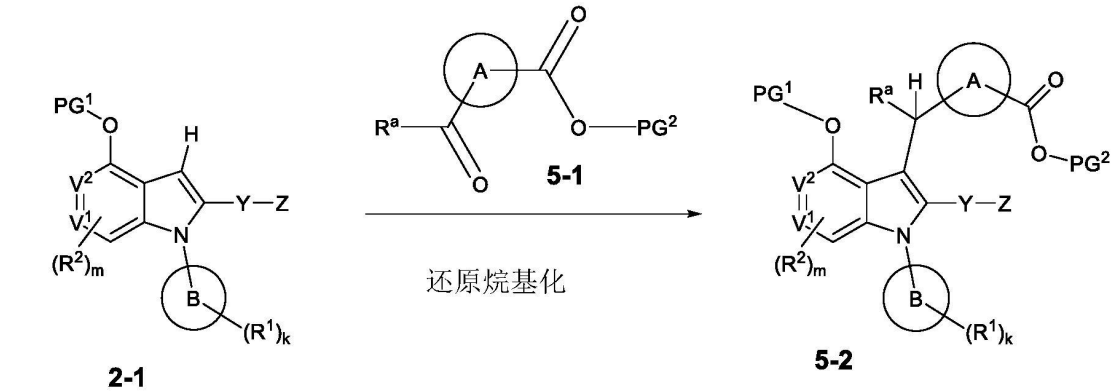


[0993]

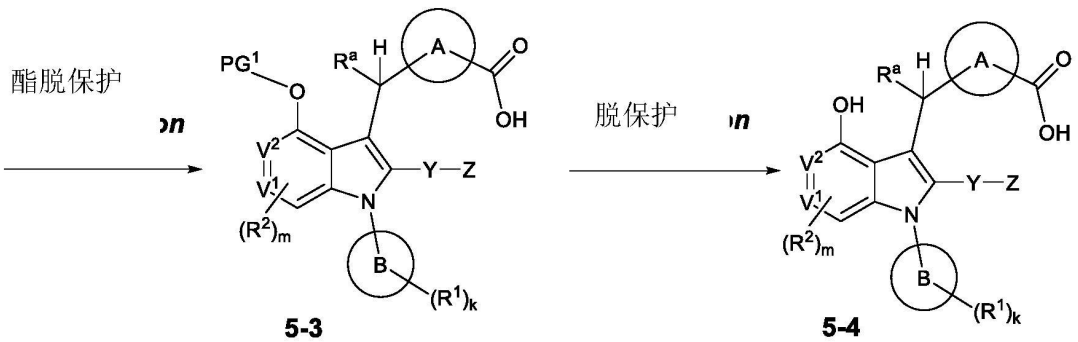


[0994] 方案4示出了用于制备式4-4的化合物的方法。所有变量如上文定义。式4-2的化合物可通过式2-1的吲哚与式4-1的酮的还原烷基化来制备。在一些实例中，还原烷基化可以在试剂诸如三乙基硅烷和酸(诸如三氟乙酸或甲磺酸)的存在下进行。反应可在溶剂如二氯甲烷中进行。

[0995] 方案5



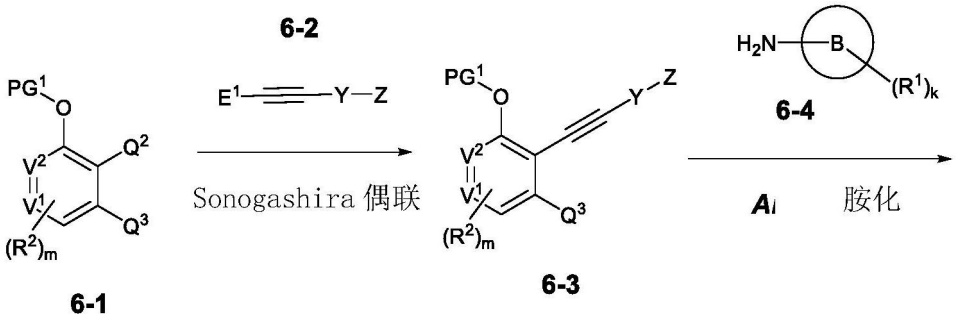
[0996]



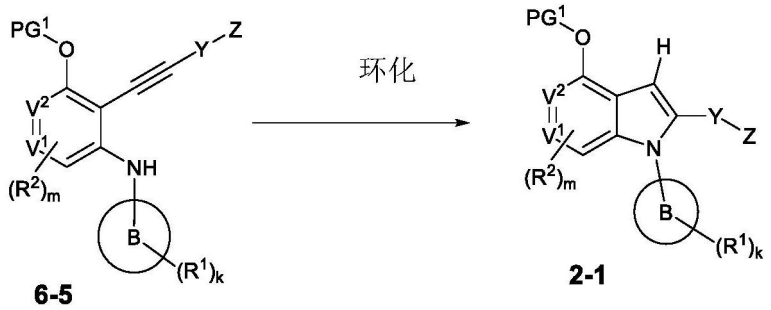
[0997] 方案5描绘了用于制备式5-4的化合物的方法。所有变量如上文定义。式5-2的化合

物可使用适于进行还原烷基化的任何条件由式5-1的酮或醛和式2-1的吲哚制备。在一些实例中，反应可以在三乙基硅烷和三氟乙酸的存在下进行。可使用溶剂如二氯甲烷。反应可在附加热(例如，40℃)的存在下进行。

[0998] 方案6

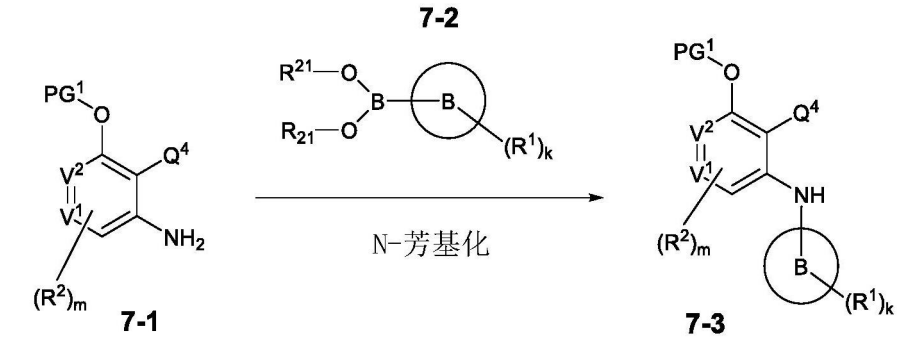


[0999]

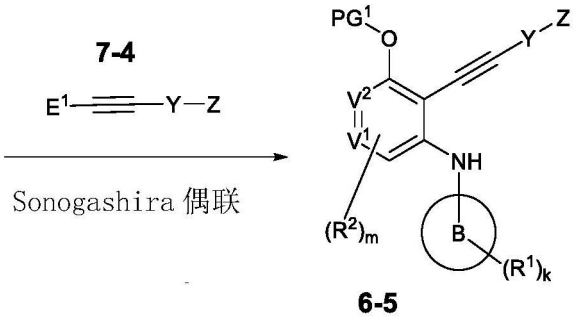


[1000] 方案6示出了用于制备式2-1的吲哚的方法。Q^2和Q^3是卤素，例如Br、Cl或I。E^1是氢或$SiMe_3$。例如，在一些方法中，Q^2是碘，并且Q^3是溴。在一些实例中，式6-3的化合物可使用适于进行Sonagashira偶联的任何合适条件由式6-1的化合物和式6-2的炔制备。在一些实例中，可以使用在CuI的存在下的催化剂，例如$Pd(PPh_3)_2Cl_2$。可以使用碱如三乙胺或二异丙基乙胺。反应可以在溶剂如DMF中在附加热的存在下进行。在一些实例中，其中E^1是$SiMe_3$，反应可在TBAF的存在下进行。式6-5的化合物可以由式6-3的化合物通过用式6-4的胺进行过渡金属催化胺化来制备。胺化可以在钯催化剂如tBuXPhos Pd G3、tBu XPhos Pd G或任何其他适合进行Buchwald胺化的催化剂存在下进行。可以使用碱，例如NaOtBu。反应可在溶剂如二甲苯中进行。反应可在室温或附加热的存在下进行。在一些实例中，在胺化反应中自发地环化成式2-1的化合物。在一些实例中，通过在溶剂如MeCN中用$PdCl_2$处理，由6-5制备式2-1的化合物。反应可在附加热(例如，50℃)的存在下进行。

[1001] 方案7



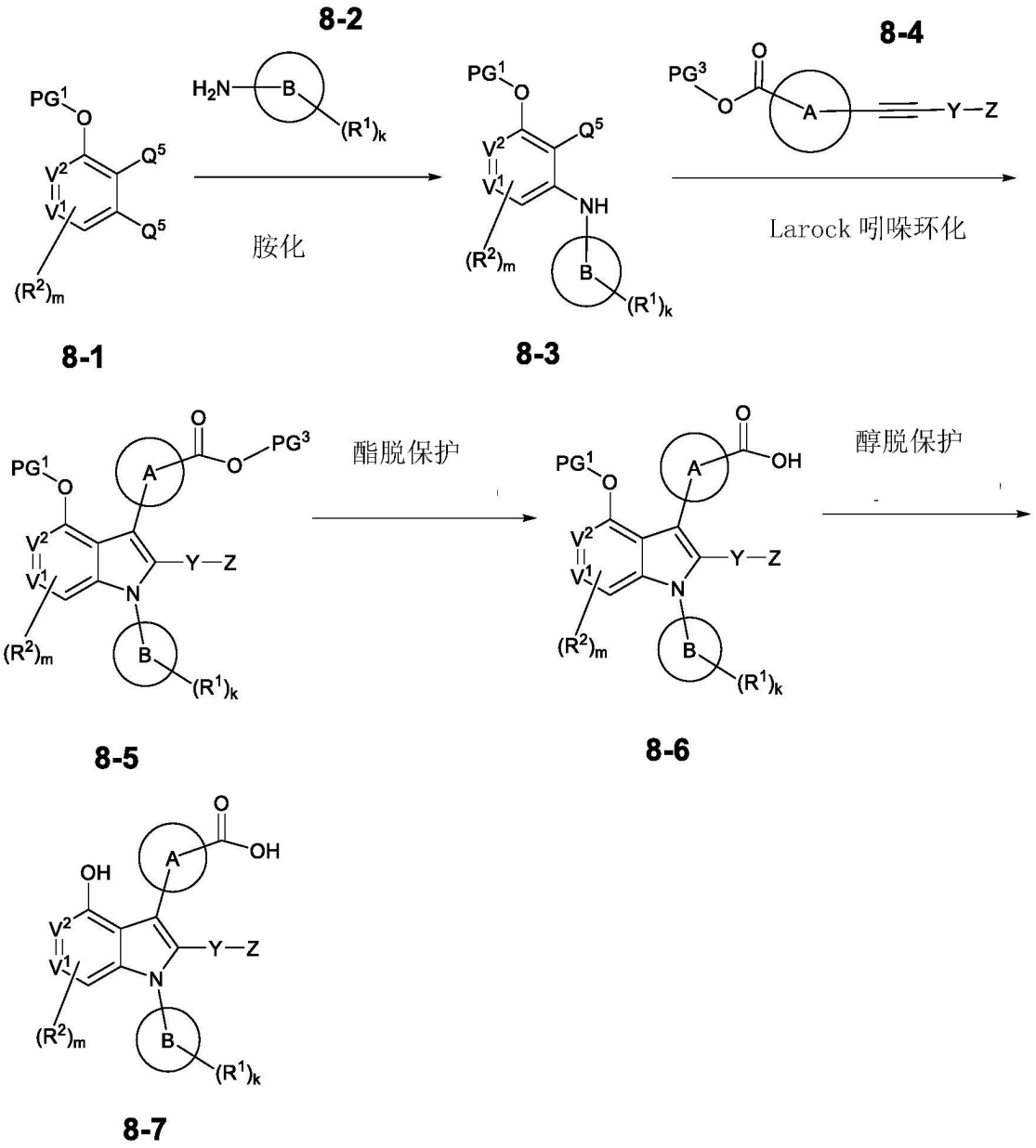
[1002]



[1003] 方案7示出了用于制备式6-5的化合物的方法。Q^4是卤素如Br或I。R^{21}是氢或合适的烷基如乙基或甲基。式7-1的N-苯胺可以用硼酸或酯7-2，使用任何合适的N-芳基化条件芳基化，得到式7-3的化合物。在一些实例中，可以使用$Cu(OAc)_2$催化剂。反应可在碱如K_2CO_3的存在下进行。可以使用溶剂如DMSO。式6-5的化合物可以通过式7-3的化合物与式7-4的炔烃进行Sonagashira偶联反应制备，得到式6-5的化合物。

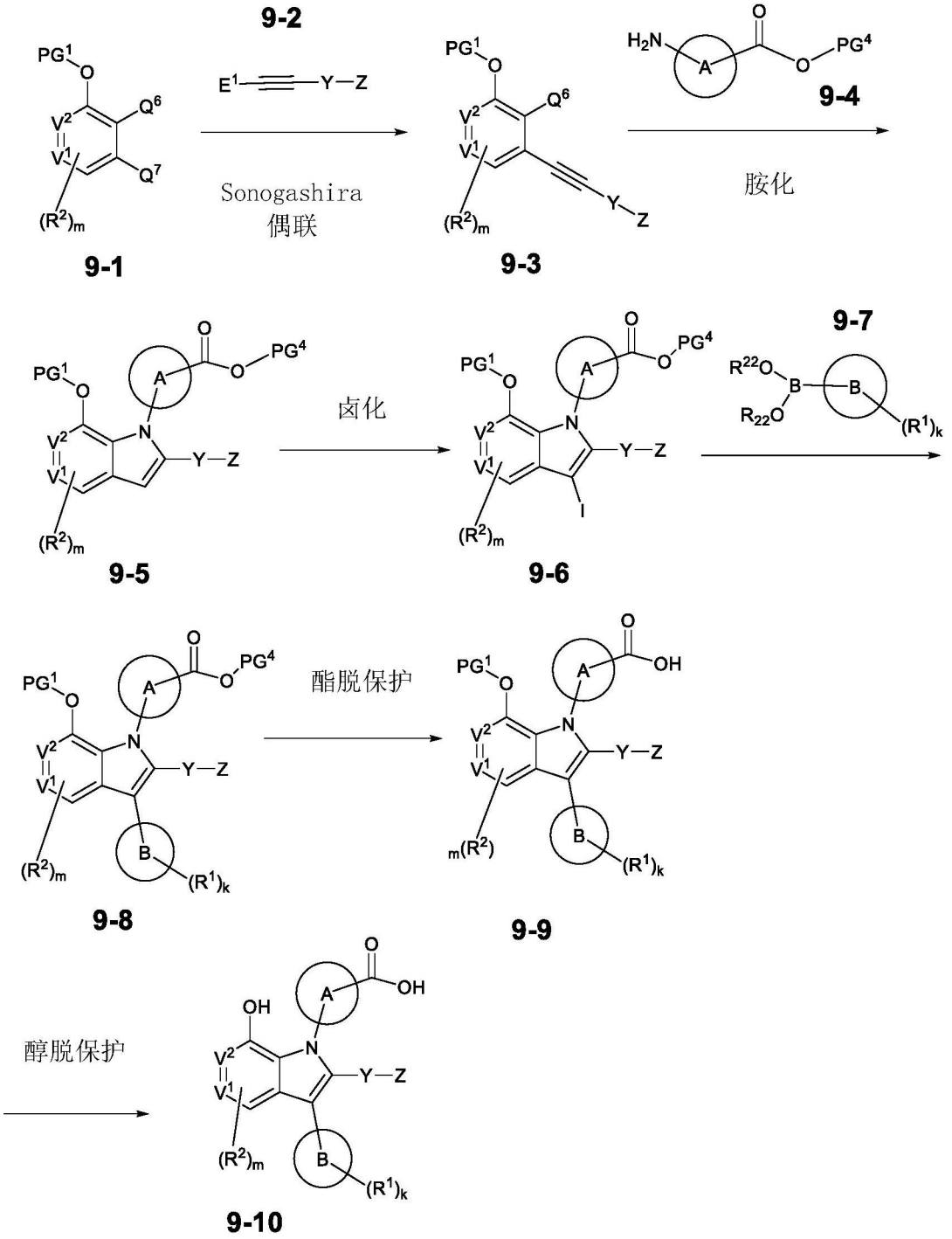
[1004] 方案8

[1005]



[1006] 方案8描述了由通式8-1的二卤代芳基制备通式8-7的化合物的方法。Q^5是卤素如Cl、Br或I。在一些实施方案中，基团A是芳族或杂芳族环。用式8-2的胺将式8-1的化合物胺化，得到式8-3的化合物。可以使用任何合适的方法用胺来胺化芳基卤化物。例如，反应可以在催化剂诸如$Pd(OAc)_2$的存在下在配体如dppf的存在下进行。在一些实例中，反应可以在tBuXPhos Pd G1存在下进行。反应可以在碱如NaOtBu存在下进行。式8-5的吲哚可以通过式8-3的化合物与式8-4的二取代的炔烃在合适的钯催化剂存在下反应来制备。例如，可以使用催化剂，例如$Pd(tBu_3P)_2$或JackiePhos Pd G3。在一些替代实施方案中，可以使用$Pd(OAc)_2$。反应在合适的配体的存在下进行。例如，可以使用二环己基甲胺$(cHx)_2NMe$。反应可以在溶剂诸如1,4-二噁烷中，并且在附加热(例如，60℃)的存在下进行。

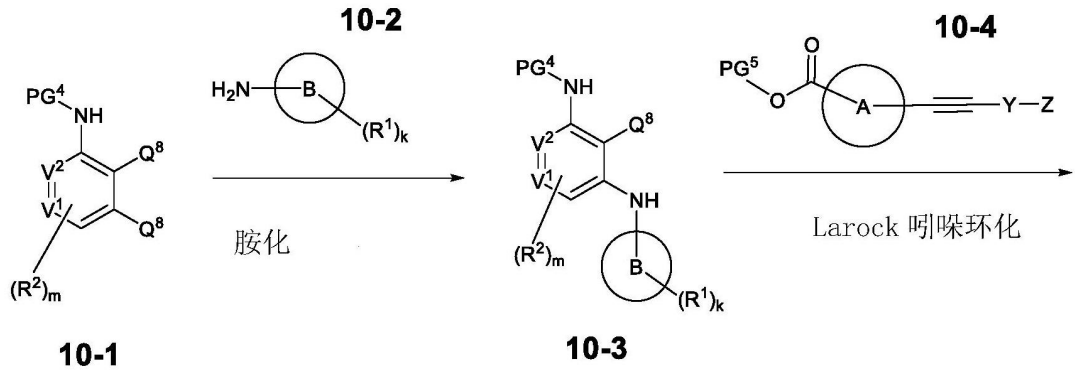
[1007] 方案9



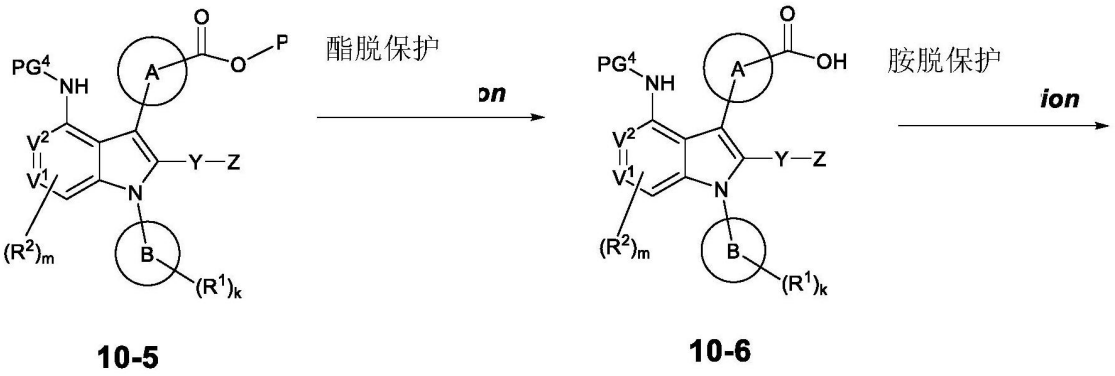
[1008]

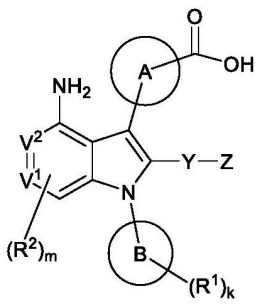
[1009] 如方案9所示，式9-1的化合物与式9-2炔烃的Sonagashira偶联的任何合适条件可用于制备式9-3的化合物。PG^4是任何合适的酯保护基(例如，苄基、甲基、叔丁基)，所有其他变量如上文定义。式9-5的化合物可以由式9-3的化合物和式9-4的胺，使用任何合适的芳基卤化物的胺化方法制备。在一些实施方案中，反应在tBuXPhos Pd G3催化剂和NaOtBu存在下进行。可以使用溶剂，例如间二甲苯。任何合适的卤化剂都可用于从式9-5的吲哚制备式9-6的化合物。例如，可以使用N-碘代琥珀酰亚胺或N-溴代琥珀酰亚胺。在一些实施方案中，式9-8的化合物可通过使用合适的钯催化剂和碱，将式9-7的化合物与式9-6的化合物进行Suzuki偶联来制备。例如，可以使用Pd(dppf)Cl_2和K_2CO_3。式9-10化合物可以由式9-8化合物使用除去酯和醇保护基的标准方法制备，所述方法适于在该实施方案中使用的保护基。

[1010] 方案10



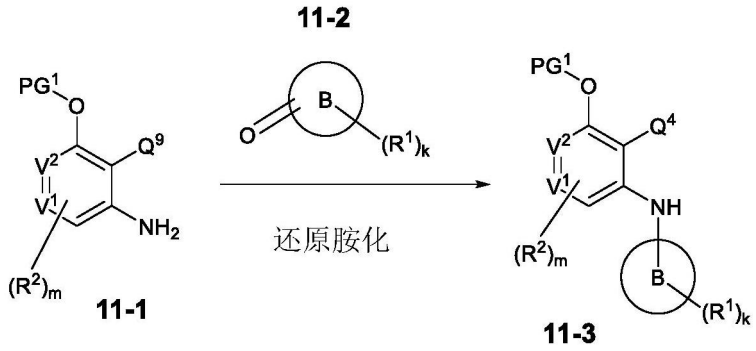
[1011]





[1012] 方案10涉及制备式10-7的化合物的方法。Q^8是卤素，例如Br、I或Cl。PG^4是标准胺保护基(例如，Bn、Boc、CBz)。PG^5是酯保护基，例如Me、Et或叔丁基。式10-3的化合物可以由式10-1的化合物和式10-2的胺通过Buchwald胺化制备。在一些实施方案中，可以使用具有配体诸如dppf的催化剂诸如$Pd(OAc)_2$。反应可以在碱如叔丁醇钠的存在下进行。式10-5的化合物可以使用Larock吲哚环化的任何合适条件从10-3和式10-4的炔烃制备。例如，可以使用催化剂，例如$Pd(tBu_3P)_2$或JackiePhos Pd G3。在一些替代实施方案中，可以使用$Pd(OAc)_2$。反应在合适的配体的存在下进行。例如，可以使用二环己基甲胺$(cHx)_2NMe$。反应可以在溶剂诸如1,4-二噁烷中，并且在附加热(例如，60℃)的存在下进行。式10-6的化合物可以使用用于除去酯保护基的任何合适的方法从10-5制备。例如，在PG^5为甲基的情况下，可以使用碱如LiOH或NaOH。任何合适的脱除氮保护基的方法可用于从10-6制备化合物10-7。例如，在PG^4为苄基的情况下，可以在氢气气氛下使用钯/碳催化剂进行氢化。在一些实施方案中，反应在溶剂如THF中进行。

[1013] 方案11

[1014] 

[1015] 方案11是指制备式11-3的化合物的替代方法。环B为烷基或烷氧基。式11-1的胺与式11-2的酮或醛之间的还原胺化反应提供式11-3的化合物。在一些实例中，可以使用试剂诸如三乙酰氧基硼氢化钠来进行还原胺化。可以使用溶剂如AcOH。反应可以在室温下进行。

实施例

[1016] 为了可以更充分地理解本文描述的公开内容，阐述了以下实施例。应理解，这些实施例仅出于示意的目的而不应解释为以任何方式限制本公开。

[1017] 实施例1.化合物的合成

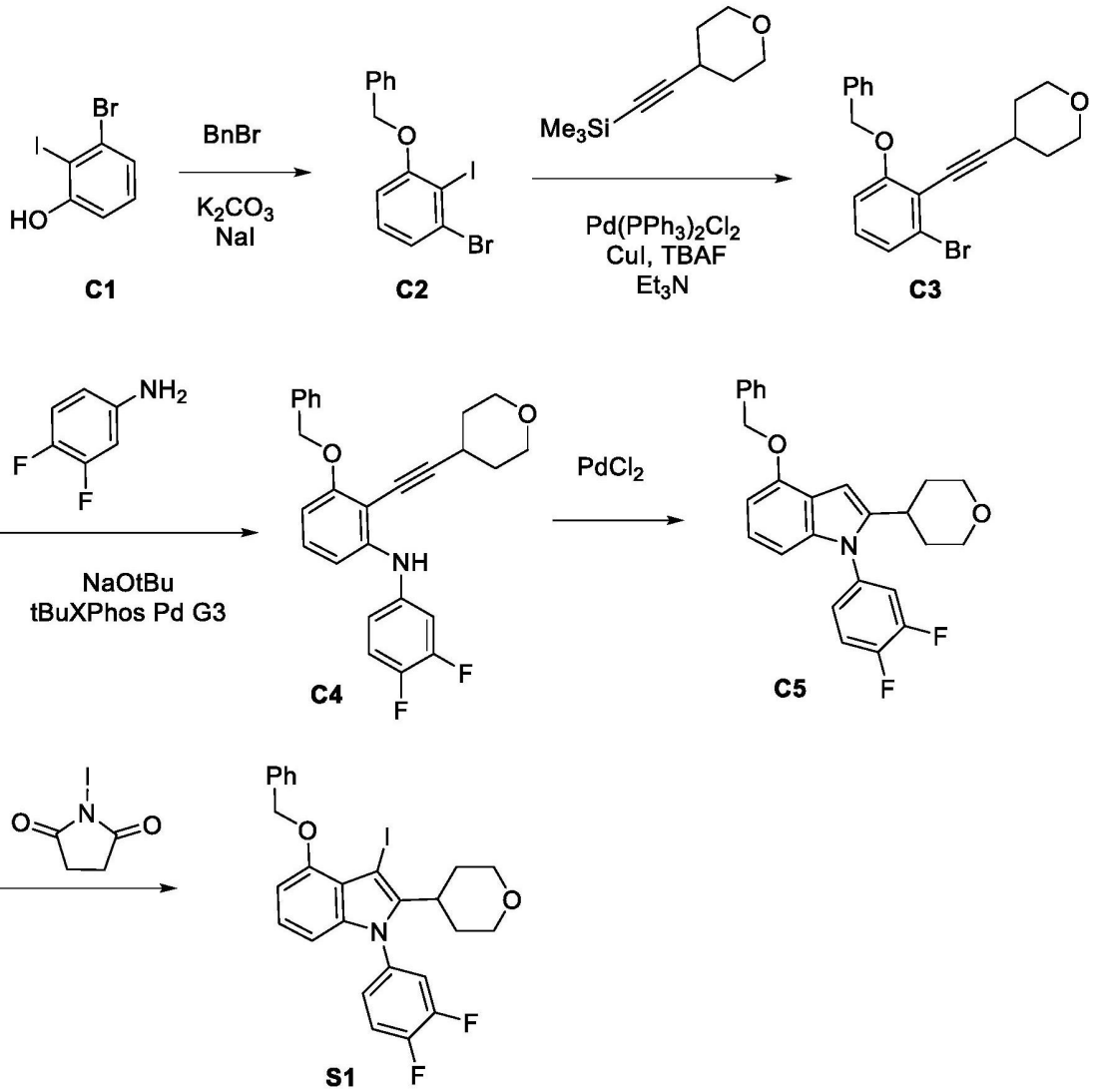
[1018] 所有具体和一般的化合物、制备那些化合物的方法和公开用于制备那些化合物的中间体都被认为是本文公开的公开内容的一部分。

[1019] A.合成起始物质

[1020] S1-S22的制备描述了用于合成化合物1-457的中间体的合成路线。

[1021] 制备S1

[1022] 4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S1)



[1023]

[1024] 步骤1.合成1-苄氧基-3-溴-2-碘-苯(C2)

[1025] 将3-溴-2-碘-苯酚C1(129g,431.6mmol)在丙酮(1.5L)中的溶液搅拌5分钟。添加K_2CO_3(75g,542.7mmol)、NaI(21g,140.1mmol)和溴甲基苯(55mL,462.4mmol)。将反应混合物在55℃下搅拌7小时。然后将混合物冷却至室温,过滤,用丙酮(2×100mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(1.5L)中,并且用水(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体(162g,96%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.54-7.46(m,2H),7.40(ddd,J=7.9,7.0,1.1Hz,2H),7.37-7.31(m,1H),7.28(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),7.15(t,J=8.1Hz,1H),6.76(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),5.16(s,2H)。

[1026] 步骤2.合成4-[2-(2-苄氧基-6-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃(C3)

[1027] 1-苄氧基-3-溴-2-碘-苯C2(200g,514.1mmol)、三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷(140g,767.8mmol)、1,4-二噁烷(1200mL),NEt_3(430mL,3.09mol)、TBAF(720mL的1M,720.0mmol的THF溶液)和水(20mL,1.1mol)。将混合物用N_2吹扫10分钟,并添加CuI(11g,57.8mmol)。用N_2吹扫后,再吹扫10分钟,添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(22g,31.3mmol)。将混合物在65℃下加热,6.5小时后,除去热量并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水(1L)和饱和NH_4Cl(500mL),将混合物搅拌10分钟,然后分成两等份。将每份用EtOAc(1.5L)萃取,并将有机萃

取物依次用1M HCl水溶液(1L),盐水(1L)洗涤,然后干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将两份合并,溶解于二氯甲烷(300mL)中。硅胶色谱法(1.6kg硅胶,梯度:0-40%EtOAc/庚烷)得到产物,为琥珀色油状物(151g,79%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.33-7.25(m,2H),7.25-7.10(m,3H),7.03(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),6.89(t,J=8.2Hz,1H),6.68(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),4.97(s,2H),3.79(ddd,J=11.6,6.9,3.4Hz,2H),3.40(ddd,J=11.2,7.2,3.3Hz,2H),2.84(tt,J=7.7,4.2Hz,1H),1.85-1.70(m,2H),1.61(dtd,J=13.2,7.3,3.2Hz,2H)。

[1028] 步骤3.合成3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C4)

[1029] 将4-[2-(2-苄氧基-6-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃C3(262g,705.7mmol)在间二甲苯(3.9L)中的溶液用氮气吹扫15分钟。添加NaOtBu(200g,2.08mol),然后N_2鼓泡持续15分钟。添加3,4-二氟苯胺(84mL),并且N_2吹扫持续15分钟。添加tBuXPhos Pd G3(15g,18.9mmol),然后N_2吹扫持续另外10分钟。搅拌混合物,90分钟后,内部温度从21℃升高到29℃,再过2.5小时,内部温度降到24℃,然后将混合物加热到50℃保持45分钟。添加另外的tBuXPhos Pd G3(2.0g,2.52mmol),将混合物在50℃下搅拌另外2小时,将反应混合物倒在冰-水(6L)上,然后添加2-MeTHF(3L)。搅动后,分离各层。将有机层依次用水(4L)、1M HCl(3L)水溶液,饱和$NaHCO_3$(3L)水溶液和盐水(3L)洗涤。然后将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(3kg硅胶,梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C4与环化产物C5(277g,94%)的2:1混合物,为棕色油状物。将混合物无需进一步纯化即用于后续步骤。

[1030] 步骤4.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C5)

[1031] 将3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(277g,660.4mmol)(~2:1苯胺C4:吲哚C5的混合物)在MeCN(1.9L)中的溶液用氮气吹扫15分钟。添加$PdCl_2$(3.5g,19.7mmol),将反应置于N_2正压下,然后加热至50℃并保持1小时。然后除去热,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。16小时后,过滤所得悬浮液,收集固体,用庚烷(400mL)洗涤,抽吸干燥,得到~150g灰白色固体。浓缩滤液,得到~100g深色油状产物,将其通过硅胶色谱法(1.6kg硅胶柱,梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化(注意:化合物在柱上沉淀,导致产物损失),得到另外的产物(~90g),为灰白色固体。将得自柱色谱法的该部分产物与从反应混合物中分离的产物合并。将混合物用EtOAc(300mL)处理,将浆液加热至回流,然后添加庚烷(1L)。然后将混合物在室温下静置2小时,然后过滤,将收集的固体用庚烷(300mL)洗涤。将产物真空干燥,得到产物(224.6g),为轻微灰白色晶体。滤液得到另外的8.0g灰白色晶体,将其与第一批产物合并,得到产物4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(232.6g,84%)。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ7.59-7.51(m,2H),7.48-7.31(m,4H),7.24(ddd,J=10.4,7.0,2.5Hz,1H),7.14(dddd,J=8.7,4.1,2.5,1.6Hz,1H),7.09-7.00(m,1H),6.66(d,J=0.7Hz,1H),6.64(s,2H),5.26(s,2H),4.00(ddd,J=11.7,4.2,1.8Hz,2H),3.37(td,J=11.7,2.4Hz,2H),2.80(tt,J=11.4,4.0Hz,1H),1.95-1.66(m,4H)。19F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-134.09(d,J=21.5Hz),-136.75(d,J=21.7Hz)。LCMS m/z 419.9[M+1]$^+$.

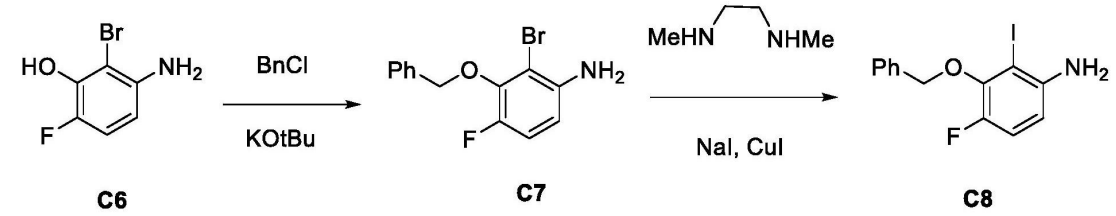
[1032] 步骤5.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S1)

[1033] 向4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C5(159g,379.1mmol)在冷却至0℃(冰/水浴)的CH_2Cl_2(2.5L)的溶液中历时10分钟分三份添加1-碘代吡咯烷-2,5-

二酮(96g,413.9mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(600mL)和1M $Na_2S_2O_3$(600mL)处理。将有机层分离,依次用饱和水溶液$NaHCO_3$(～600mL)和盐水(各～600mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将残余物用EtOAc(～200mL)处理,加热回流15分钟,得到悬浮液。用庚烷(～1L)处理悬浮液,将所得悬浮液在14小时内缓慢地降至室温(过夜),然后过滤。用庚烷(100mL)洗涤收集的固体,然后在真空烘箱中在45℃下干燥2小时,得到产物,为棕褐色固体(180g,86%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.54(m,4H),7.49-7.37(m,2H),7.37-7.26(m,2H),6.99(t,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=7.9Hz,1H),6.43(d,J=8.2Hz,1H),5.26(s,2H),3.86(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.21(ddd,J=12.0,9.8,5.1Hz,2H),3.06-2.84(m,1H),2.19(dt,J=12.7,4.7Hz,2H),1.56(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-135.42,-135.50,-136.83,-136.91.LCMS m/z 545.21[M+1]$^+$.

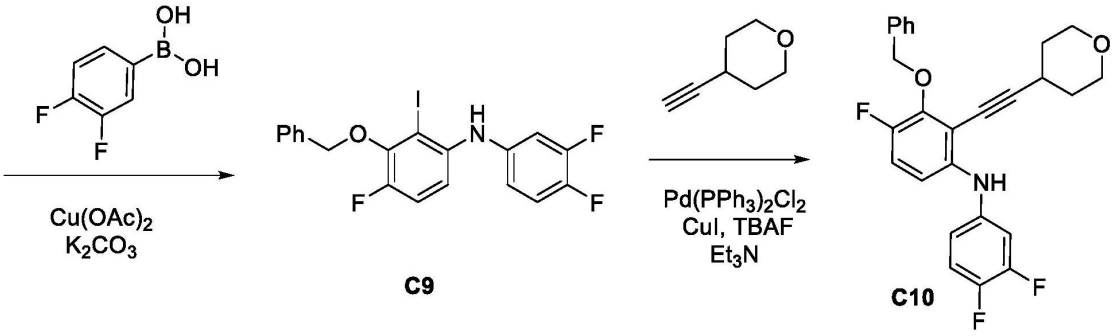
[1034] 制备S2

[1035] 4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S2)

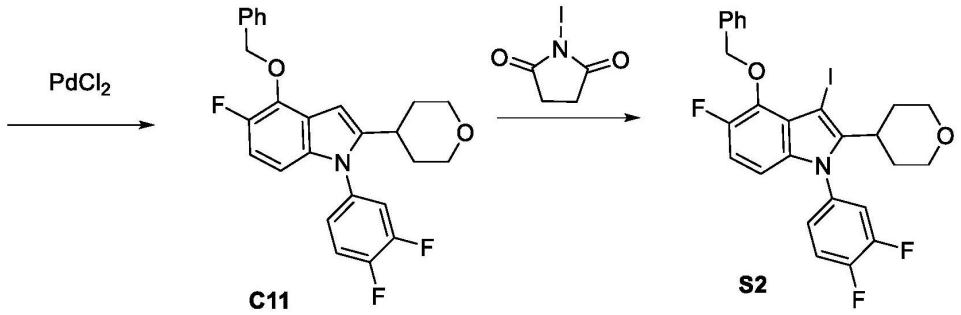


C6 C7 C8

[1036]



C9 C10



C11 S2

[1037] 步骤1.合成3-苄氧基-2-溴-4-氟-苯胺C7

[1038] 将KOtBu(8.68g,77.4mmol)添加到3-氨基-2-溴-6-氟-苯酚C6(15.6g,75.8mmol)、氯甲基苯(9.6g,75.8mmol)在DMF(120mL)的溶液中。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品在硅胶(梯度:10-40%EtOAc/己烷)上纯化,得到产物。3-苄氧基-2-溴-4-氟-苯胺(17.8g,75%)LCMS m/z 295.94[M+H]$^+$.

[1039] 步骤2.合成3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺(C8)

[1040] 将3-苄氧基-2-溴-4-氟-苯胺(7.36g,24.9mmol)、NaI(15g,100.1mmol)、N,N'-二

甲基乙烷-1,2-二胺(780mg,8.9mmol)和CuI(980mg,5.146mmol)混合到1,4-二噁烷(60mL)中,将反应在密封容器中搅拌并在140℃下加热过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc(100ml)稀释,通过Celite®柱过滤。将滤液用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。除去溶剂,将粗产物在硅胶(220g柱,10-90%EtOAc/己烷)上纯化,得到所需产物。3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺(7.5g,84%)LCMS m/z344.17$[M+H]^+$.

[1041] 步骤3.合成3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-碘-苯胺(C9)

[1042] 将3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺(2.68g,7.810mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(1.82g,11.53mmol)、K_2CO_3(3.2g,23.15mmol)和二乙酰氧基铜(1.68g,9.25mmol)混合到DMSO(20mL)中,并将反应在室温下搅拌过夜。将反应用EtOAc稀释,并通过Celite®柱过滤。将滤液用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品在硅胶(120g柱,10-40%EtOAc/己烷)上纯化,得到所需产物。3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-碘-苯胺(1.8g,41%)。LCMS m/z计算值455.87$[M+H]^+$.

[1043] 步骤4.合成3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C10)

[1044] 将3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-碘-苯胺(1.8g,3.56mmol)、4-乙炔基四氢吡喃(600mg,5.45mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(400g,569.9mmol)和CuI(110mg,0.58mmol)混合到1,4-二噁烷(10mL)、Et_3N(10mL)中,将反应用氮气脱气30秒。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗产物在硅胶(4g柱,10-40%己烷:EtOAc)上纯化,得到所需产物。3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(1.2g,75%)LCMS m/z 438.1[M+1]+.

[1045] 步骤5.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C11)

[1046] 将3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(1.6g,3.658mmol)溶解于MeCN(20mL)和$PdCl_2$(120mg,0.68mmol)中。将反应在45度加热过夜。将反应冷却至室温,并通过Celite®柱过滤。将粗品用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(40g柱,10-90%EtOAc/己烷)纯化,得到产物。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(1.4g,77%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76(ddd,J=11.2,7.2,2.6Hz,1H),7.68(dt,J=10.6,8.9Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.47-7.39(m,2H),7.39-7.29(m,2H),6.95(dd,J=11.8,8.8Hz,1H),6.65(ddd,J=8.8,3.5,0.8Hz,1H),6.60(d,J=0.8Hz,1H),5.29(s,2H)。LCMS m/z 438.06$[M+1]^+$

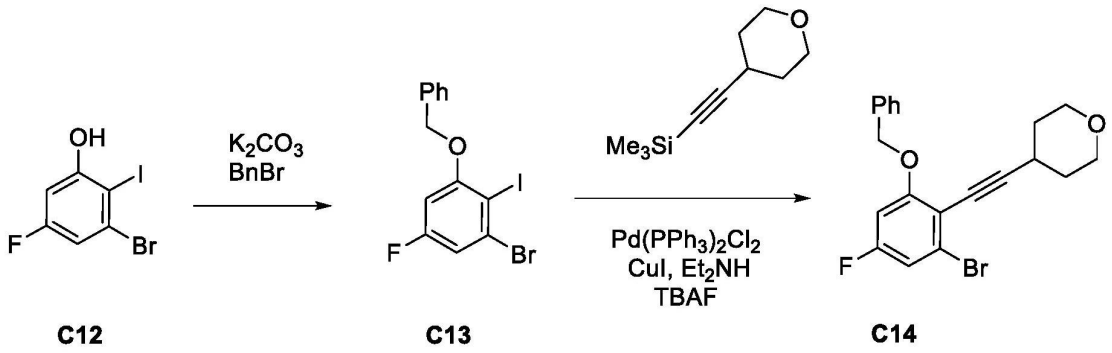
[1047] 步骤6.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S2)

[1048] 将4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(730mg,1.33mmol)在二氯甲烷(10mL)和1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(345mg,1.533mmol)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品在硅胶(4g柱,10-40%Hex:EtOAc)上纯化,得到所需产物。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(720mg,81%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(ddd,J=11.1,7.3,2.6Hz,1H),7.71(dt,J=10.6,8.9Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.50-7.32(m,4H),7.06(dd,J=11.5,8.9Hz,1H),6.61(dd,J=8.9,3.7Hz,1H),5.13(s,2H),3.87(dd,J=11.5,4.2Hz,2H),3.22(tdd,J=12.0,7.2,2.0Hz,2H),2.93(tt,J=12.4,3.6Hz,1H),2.21(tq,J=16.6,5.7,

4.4Hz,2H),1.58(t,J=10.1Hz,2H)。LCMS m/z 563.08[M+H]$^+$.

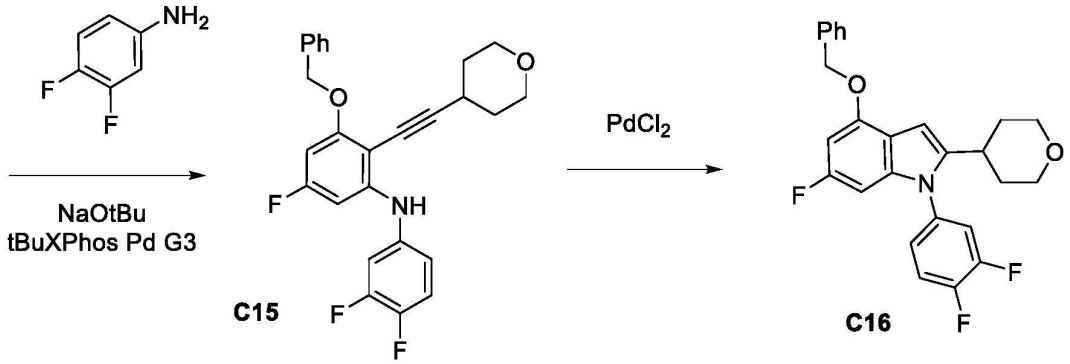
[1049] 制备S3

[1050] 4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S3)

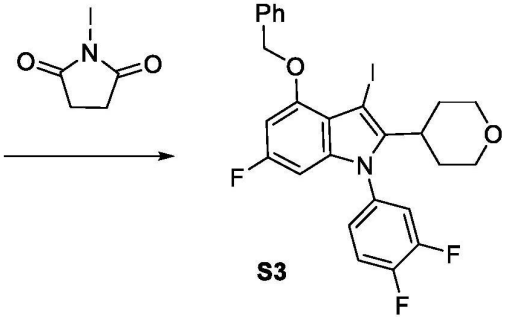


C12 C13 C14

[1051]



C15 C16



S3

[1052] 步骤1.合成1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-碘-苯(C13)

[1053] 将3-溴-5-氟-2-碘-苯酚C12(50g,157.8mmol)、溴甲基苯(27.8g,162.5mmol)、NaI(4g,26.7mmol)和K_2CO_3(45g,325.6mmol)在丙酮(500mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物经®过滤并将滤液浓缩至干燥,通过硅胶色谱法(梯度:0-40%CH_2Cl_2/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-碘-苯(55g,81%)。LCMS m/z 406.56[M+1]$^+$.

[1054] 步骤2.合成4-[2-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(C14)

[1055] 将1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-碘-苯C13(19g,46.7mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.98g,2.8mmol)和CuI(890mg,4.673mmol)在无水DMF(150mL)中的溶液脱气10分钟。然后添加三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷(9.78g,53.64mmol)和二乙胺(7.22mL,69.8mmol),随后添加TBAF(54mL的1M,54.00mmol的THF溶液)。将反应混合物在65℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-

30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-[2-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(11.3g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51-7.42(m,2H),7.41-7.35(m,3H),6.96(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),6.61(dd,J=10.3,2.4Hz,1H),5.10(s,2H),3.94(ddd,J=11.5,6.9,3.3Hz,2H),3.61-3.53(m,2H),2.99(tt,J=7.7,4.2Hz,1H),1.97-1.88(m,2H),1.83-1.72(m,2H)。

[1056] 步骤3.合成3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C15)

[1057] 将4-[2-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃C14(2g,5.14mmol)和3,4-二氟苯胺(930mg,7.2mmol)在二甲苯(30mL)中的溶液(淡棕色溶液)用氮气吹扫10分钟,然后添加NaOtBu(1.5g,15.61mmol)和tBuXPhos Pd G3(200mg,0.25mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。将反应冷却至室温,然后添加冰水(20mL)和EtOAc(50mL)。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(2.2g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54-7.45(m,2H),7.42(ddd,J=7.9,7.0,1.1Hz,2H),7.39-7.31(m,1H),7.16(dt,J=10.0,8.8Hz,1H),7.06(ddd,J=11.6,6.9,2.7Hz,1H),6.92(dddd,J=8.5,4.0,2.6,1.6Hz,1H),6.50(s,1H),6.43(dd,J=11.0,2.3Hz,1H),6.21(dd,J=10.5,2.3Hz,1H),5.13(s,2H),3.94(ddd,J=11.6,6.2,3.5Hz,2H),3.56(ddd,J=11.4,8.0,3.1Hz,2H),3.01(tt,J=8.2,4.1Hz,1H),2.03-1.89(m,2H),1.78(dtd,J=13.3,8.1,3.5Hz,2H)。LC-MS m/z 438.3$[M+1]^+$.

[1058] 步骤4.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C16)

[1059] 向3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C15(14.5g,33.0mmol)在MeCN(150mL)的溶液(淡棕色溶液)中添加$PdCl_2$(600mg,3.4mmol)。将反应在60℃下加热12小时。将溶液浓缩至干燥,并且通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到白色固体。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基吲哚(13.6g,94%)LCMS m/z 438.3$[M+1]^+$。

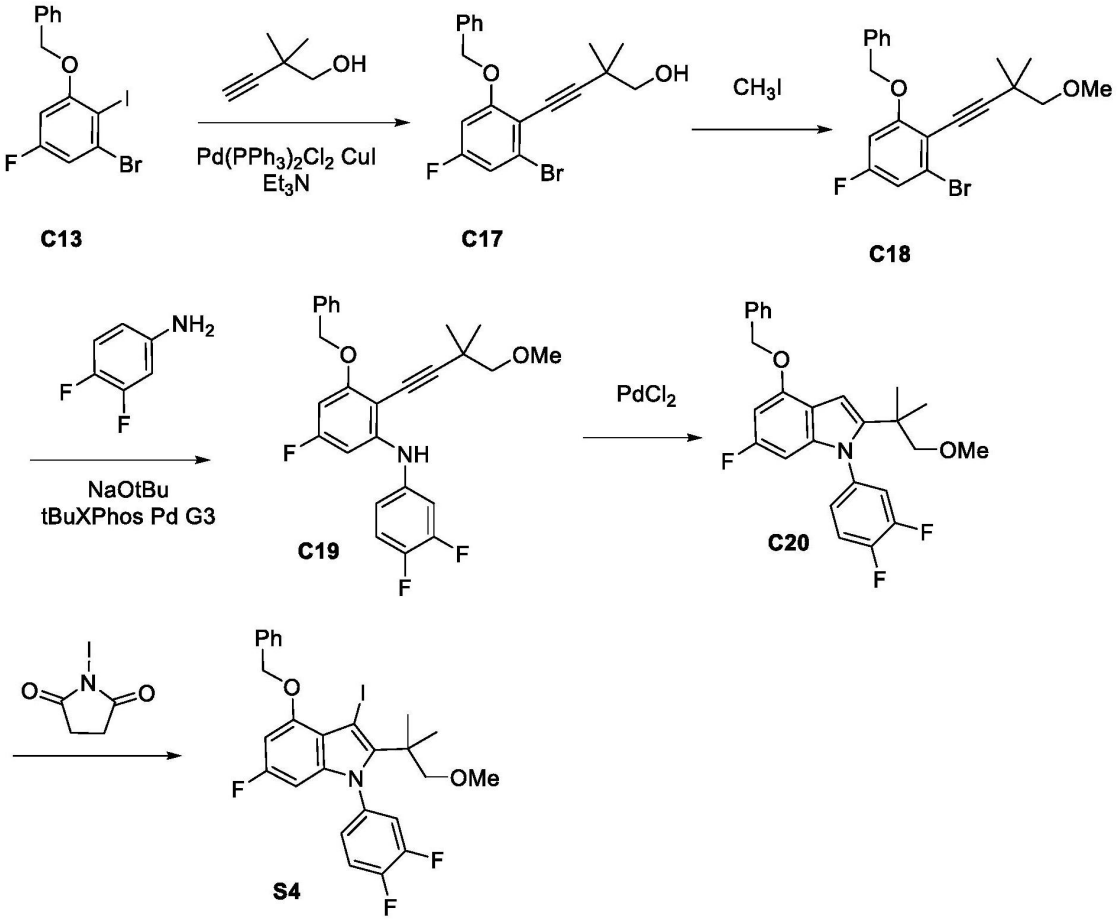
[1060] 步骤5.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S3)

[1061] 向4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C16(46.7g,106.8mmol)在二氯甲烷(875mL)的溶液中在3.5℃(冰-水浴)下添加N-碘代琥珀酰亚胺(26.4g,117.3mmol)。使冰-水浴缓慢温热至室温并将反应搅拌18小时。将反应混合物依次用1M硫代硫酸钠水溶液,饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各800mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将残余物用EtOAc(100mL)处理,并将所得悬浮液在旋转蒸发器上在75℃下旋转1小时。将悬浮液用庚烷(100mL)处理,然后使其在室温下静置2小时。经由过滤分离所得晶体,用庚烷(100mL)洗涤,然后抽吸干燥,得到产物,为灰白色固体。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(54.6g,91%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.56(m,4H),7.49-7.38(m,2H),7.38-7.26(m,2H),6.70(dd,J=12.0,2.1Hz,1H),6.24(dd,J=9.4,2.1Hz,1H),5.28(s,2H),3.85(dd,J=11.4,4.1Hz,2H),3.20(tdd,J=11.7,5.4,2.0Hz,2H),2.91(ddd,J=12.5,8.8,3.7Hz,1H),2.16(dq,J=17.6,7.2,6.2Hz,2H),1.65-1.44(m,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.95,-135.20(d,J=22.9Hz),-136.62(d,J=

22.9Hz)。LCMS m/z 563.12[M+1]+.

[1062] 制备S4

[1063] 4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S4)

[1064] 

[1065] 步骤1.合成4-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇(C17)

[1066] 将1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-碘-苯C13(5g,12.3mmol)、2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇(1.8g,18.3mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和Et_3N(40mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟,然后添加CuI(157mg,0.82mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(500mg,0.71mmol)。将所得反应混合物温热至50℃,并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,倒入水(50mL)中,并在饱和NH_4Cl水溶液(~50mL)和乙酸乙酯(~150mL)之间分配。搅拌10分钟后,将有机层分离,用1N HCl溶液(2x50mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-70%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为澄清黄色粘性油状物。4-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇(4.23g,90%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 7.49(dtd,J=6.9,1.4,0.7Hz,2H),7.46-7.32(m,3H),6.98(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),6.65(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),5.12(s,2H),3.49(d,J=7.1Hz,2H),1.34(s,6H)。LCMS m/z 377.01$[M+1]^+$.

[1067] 步骤2.合成1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯(C18)

[1068] 将4-(2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇C17(3.65g,9.5mmol)和碘甲烷(1.5mL,24.1mmol)在THF(50mL)中的混合物在氮气下冷却至0℃。添加

NaH(600mg,15.0mmol),搅拌所得反应混合物并使其温热至室温。将混合物倒入水水(50mL)中,在饱和NH_4Cl谁溶液(～50mL)和乙酸乙酯(～150mL)之间分配,然后搅拌10分钟。将有机层分离,依次用1N HCl溶液(2x50mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到产物,为深色油状物,其在真空下变为棕色固体。1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯(3.8g,100%)。^1H NMR(400MHz,CD3CN)δ7.51(dtd,J=6.9,1.4,0.7Hz,2H),7.46-7.32(m,3H),7.06(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.87(dd,J=10.8,2.4Hz,1H),5.13(s,2H),3.32(s,3H),3.31(s,2H),1.27(s,6H)。LCMS m/z 390.96$[M+1]^+$.

[1069] 步骤3.合成3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯胺(C19)

[1070] 向1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯C18(667mg,1.71mmol)和3,4-二氟苯胺(330mg,2.56mmol)在脱气二甲苯(12mL)的溶液中添加NaOtBu(500mg,5.20mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(70mg,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时用冰水(10mL)稀释,用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法纯化洗脱(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为棕色油状物。3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯胺(667mg,89%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.53(d,J=7.3Hz,2H),7.42(dd,J=8.1,6.8Hz,3H),7.39-7.33(m,1H),7.16(dt,J=10.4,8.9Hz,1H),7.07(ddd,J=11.8,6.9,2.6Hz,1H),7.01-6.89(m,2H),6.46(dt,J=11.1,1.7Hz,1H),6.18(dt,J=10.7,1.5Hz,1H),5.14(s,2H),3.41(d,J=1.0Hz,3H),3.37(d,J=1.1Hz,2H),1.43-1.33(m,6H)。LCMS m/z 440.42$[M+1]^+$.

[1071] 步骤5.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(C20)

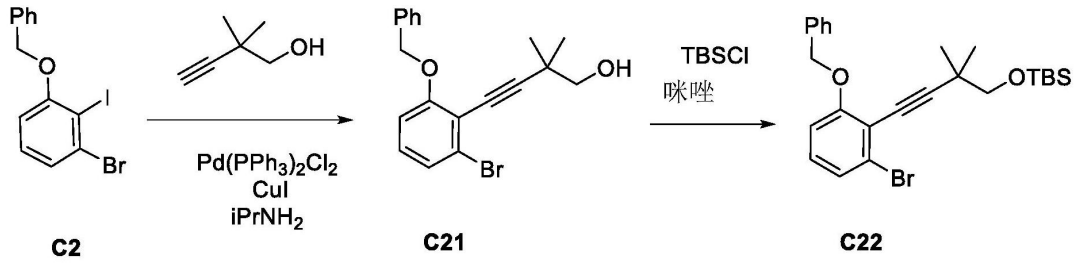
[1072] 向3-苄氧基-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯胺C19(515mg,1.17mmol)在MeCN(5mL)的溶液中添加$PdCl_2$(21mg,0.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时。然后将混合物用冰水(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到白色固体。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(483mg,94%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.45-7.38(m,2H),7.38-7.30(m,2H),7.30-7.20(m,2H),7.18-7.10(m,1H),7.06(dddd,J=8.5,4.0,2.5,1.6Hz,1H),6.52(d,J=0.8Hz,1H),6.29(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),5.89(ddd,J=9.4,1.9,0.7Hz,1H),5.08(s,2H),3.15(s,3H),3.06(s,2H),1.20(s,3H),1.16(s,3H)。LCMS m/z 440.37$[M+1]^+$.

[1073] 步骤6.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S4)

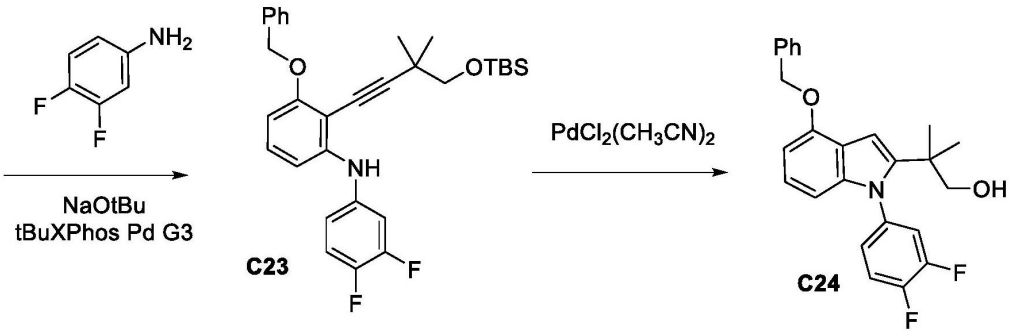
[1074] 在室温下向4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚C20(357mg,0.81mmol)在二氯甲烷(5mL)中添加N-碘代琥珀酰亚胺(190mg,0.84mmol)并搅拌1小时。将混合物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(432mg,93%)。LCMS m/z 565.3$[M+1]^+$.

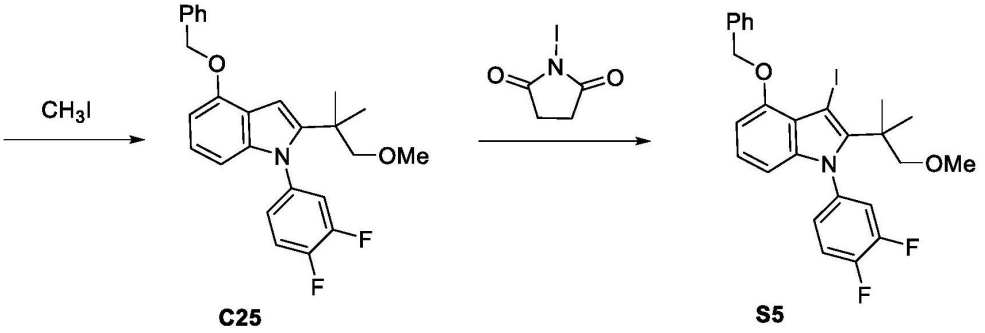
[1075] 制备S5

[1076] 4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S5)



[1077]





[1078] 步骤1.合成4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇(C21)

[1079] 在具有顶置式搅拌器、温度探头、回流冷凝器和氮气入口的3L 3颈RB烧瓶中加入1-苄氧基-3-溴-2-碘-苯C2(160g,411.3mmol)和2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇(51g,519.6mmol)的1,4-二噁烷(1.1L)溶液并搅拌5分钟。然后添加N-异丙基丙-2-胺(370mL,2.64mol)。将反应混合物用氮气吹扫～15分钟,然后添加碘化亚铜(3.7g,19.4mmol)和$PdCl_2$(12.5g,17.8mmol)。将所得反应混合物温热至50℃,并搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水(300mL)中。添加饱和NH_4Cl水溶液(～400mL),然后添加乙酸乙酯(～2L),并将混合物搅拌15分钟。将有机层分离,用1N HCl溶液(2x200mL)、盐水(200mL)洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。

[1080] 通过硅胶色谱法(梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为黄色固体。4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇(130g,88%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.48(ddt,J=7.4,1.5,0.7Hz,2H),7.44-7.37(m,2H),7.36-7.29(m,1H),7.19(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),7.08(t,J=8.2Hz,1H),6.86(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),5.13(s,2H),3.48(d,J=7.2Hz,2H),2.12(t,J=7.2Hz,1H),1.33(s,6H)。LCMS m/z 359.02$[M+1]^+$.

[1081] 步骤2.合成[4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(C22)

[1082] 在具有顶置式搅拌器、温度探头、回流冷凝器和氮气入口的3L 3颈RB烧瓶中加入

4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔-1-醇C21(130g,361.9mmol)的DMF(850mL)溶液。将混合物在环境温度下搅拌5分钟,然后添加咪唑(64g,940.1mmol)和TBSCl(64g,424.6mmol)(观察到的Tmax=31℃)。将反应混合物倒入冰/水(~1L)中并用MTBE(2x1L)萃取。将有机相用1N HCl(2x200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(柱:1.5kg Isco.梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为澄清淡黄色油状物。[4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(164g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.55-7.44(m,2H),7.42-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.19(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),7.04(t,J=8.2Hz,1H),6.83(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),5.12(s,2H),3.59(s,2H),1.31(s,6H),0.90(s,9H),0.05(s,6H)。

[1083] 步骤3.合成3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(3,4-二氟苯基)苯胺(C23)

[1084] 向[4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C22(11g,23.2mmol)和3,4-二氟苯胺(3.27g,25.33mmol)在二甲苯(60mL)的溶液中在氮气下添加NaOtBu(6g,62.4mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(315mg,0.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水和饱和NH_4Cl稀释并用EtOAc(x2)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(柱:220g硅胶,梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为黄色油状物。3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(3,4-二氟苯基)苯胺(11.6g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.49(ddt,J=7.4,1.3,0.7Hz,2H),7.38-7.32(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.10-6.96(m,3H),6.86-6.80(m,1H),6.70(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.43-6.39(m,2H),5.11(s,2H),3.53(s,2H),1.28(s,6H),0.84(s,9H),0.00(s,6H)。LCMS m/z 522.52$[M+1]^+$.

[1085] 步骤4.合成2-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇(C24)

[1086] 将3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(3,4-二氟苯基)苯胺C23(11.6g,22.2mmol)在MeOH(100mL)和EtOAc(50.7mL)中的溶液用氮气吹扫1小时。添加$PdCl_2(CH_3CN)_2$(336mg,1.30mmol)并将混合物加热至60℃过夜。将反应减压浓缩,然后通过硅胶色谱法(梯度:0-75%EtOAc/庚烷)纯化,得到白色固体。2-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇(8.2g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.55(dt,J=6.3,1.4Hz,2H),7.48-7.41(m,2H),7.41-7.31(m,2H),7.31-7.24(m,3H),7.22-7.15(m,1H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.74(d,J=0.8Hz,1H),6.63(d,J=7.8Hz,1H),6.33(d,J=8.2Hz,1H),5.26(s,2H),3.53(dd,J=6.0,1.6Hz,2H),1.28(s,3H),1.27(s,3H)。LCMS m/z 408.37$[M+1]^+$.

[1087] 步骤5.合成4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(C25)

[1088] 在0℃下,向2-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇C24(500mg,1.23mmol)和MeI(120μL,1.928mmol)在THF(5mL)的溶液中一次性添加NaH(60mg的60%w/w,1.5mmol),使其温热至室温。1小时后,反应完成。将水(5mL)和饱和NH4Cl(5mL)添加到反应混合物中,然后用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(1x2mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(509mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52-7.45(m,2H),7.42-7.34(m,2H),7.33-

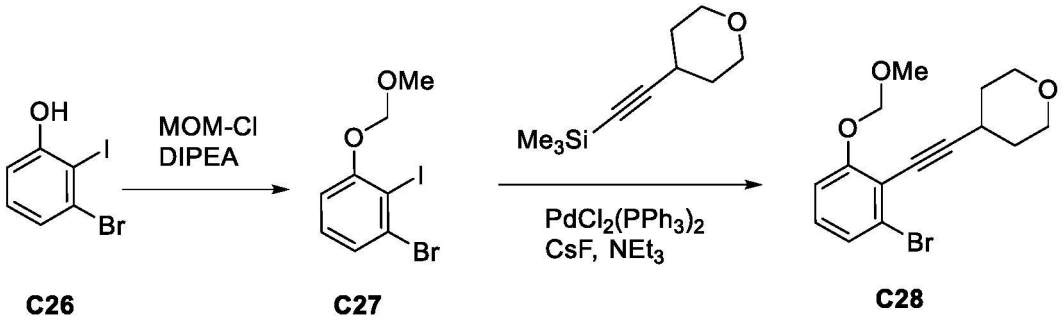
7.17(m,3H),7.13(dddd,J＝8.6,4.0,2.5,1.6Hz,1H),6.92(t,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝0.9Hz,1H),6.54(dd,J＝7.8,0.6Hz,1H),6.25(dt,J＝8.3,0.7Hz,1H),5.18(s,2H),3.20(s,3H),3.14(s,2H),1.26-1.20(m,6H)。LCMS m/z计算值421.18533,实测值422.37[M+H]$^+$.

[1089] 步骤6.4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S5)

[1090] 将4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚C25(518.4mg,1.23mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液添加到NIS(290mg,1.29mmol)中并搅拌2小时。将混合物浓缩并溶解于二氯甲烷中。通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/己烷)纯化得到产物,为白色固体。4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(675mg,98%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(ddt,J＝7.4,1.3,0.7Hz,2H),7.48-7.39(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.34-7.28(m,1H),7.26-7.18(m,1H),7.13(dddd,J＝8.5,4.0,2.5,1.6Hz,1H),6.97(dd,J＝8.3,7.9Hz,1H),6.63(dd,J＝7.9,0.8Hz,1H),6.28(dd,J＝8.3,0.7Hz,1H),5.26(s,2H),3.79(d,J＝9.1Hz,1H),3.71(d,J＝9.1Hz,1H),1.59(s,3H),1.42(s,3H),1.36(s,3H)。LCMS m/z 547.28[M+H]$^+$.

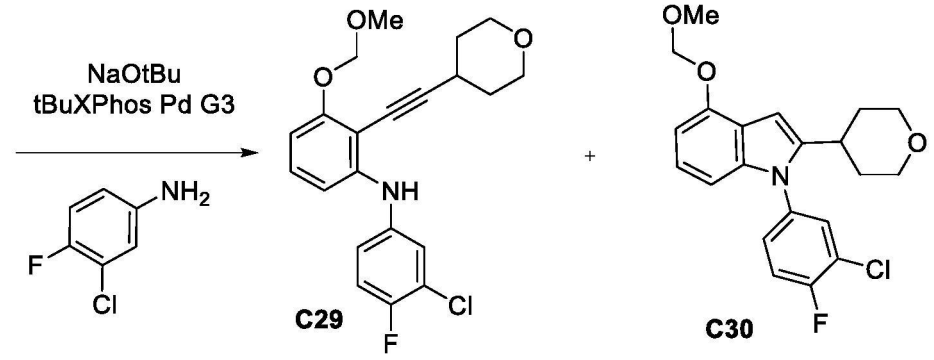
[1091] 制备S6

[1092] 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S6)

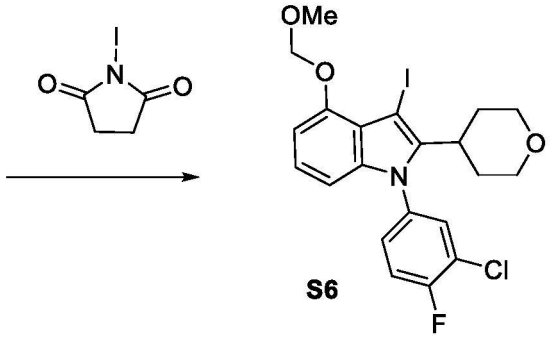


C26 C27 C28

[1093]



C29 C30



S6

[1094] 步骤1.合成1-溴-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)苯(C27)

[1095] 向3-溴-2-碘-苯酚C26(5.2g,17.40mmol)和DIPEA(4.5mL,25.8mmol)在二氯甲烷(50)的溶液中在0℃下滴加氯(甲氧基)甲烷(1.6mL,21.1mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。使反应温热至室温并搅拌2小时。添加NH_4Cl(20mL)水溶液和水(10mL),并将混合物搅拌5分钟。将有机层分离,经硫酸钠干燥并浓缩,得到产物,为棕色液体,其直接用于下一步骤。1-溴-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)苯(6.1g,100%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.34(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),7.18(t,J=8.1Hz,1H),6.99(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),5.26(s,2H),3.53(s,3H)。LCMS m/z342.22$[M+H]^+$.

[1096] 步骤2.合成4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙炔基]四氢吡喃(C28)

[1097] 将水(250μL,13.9mmol)添加到1-溴-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)苯27(2g,5.8mmol)和三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷(1.28g,7.02mmol)在DMF(11mL)和三乙胺(11mL)的溶液中,并将混合物用氮气吹扫15分钟。添加CsF(2g,13.17mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(245mg,0.35mmol)和CuI(115mg,0.60mmol)并将反应加热至90℃过夜。将混合物冷却,并在真空下除去三乙胺。添加冰-水(100mL)并将混合物用乙醚(3x100mL)萃取。将有机层用水(200mL)洗涤,然后用盐水(200mL)洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%乙酸乙酯/庚烷)纯

化,得到产物,为淡黄色油状物。4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-乙炔基]四氢吡喃(1.43g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.24(dd,J=7.2,1.8Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),5.23(s,2H),4.02(ddd,J=11.5,7.0,3.4Hz,2H),3.62(ddd,J=11.1,7.2,3.3Hz,2H),3.51(s,3H),3.01(tt,J=7.7,4.2Hz,1H),2.01-1.91(m,2H),1.87-1.77(m,2H)。LCMS m/z 325.09[M+H]$^+$.

[1098] 步骤3.N-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C29)和1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C30)

[1099] 将4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙炔基]四氢-吡喃C28(1.5g,4.61mmol)、3-氯-4-氟苯胺(940mg,6.46mmol)在二甲苯(30mL)中的溶液脱气5分钟。添加叔丁醇钠(1.33g,13.8mmol)并将溶液再脱气5分钟。添加tBuXPhos Pd G3(529.6mg,0.66mmol)并将反应在室温下搅拌3小时。冰水(50mL)和EtOAc(50mL)。搅拌5分钟后,分离水层并用EtOAc(20mL)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物C29和C30。N-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C29(1.39g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.25(dd,J=6.3,2.7Hz,1H),7.11(t,J=8.5Hz,2H),7.05(ddd,J=8.9,4.2,2.7Hz,1H),6.78(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.63(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.36(s,1H),5.27(s,2H),4.00(ddd,J=11.6,6.0,3.6Hz,2H),3.62(ddd,J=11.5,8.3,3.0Hz,2H),3.55(s,3H),3.02(tt,J=8.3,4.1Hz,1H),2.05-1.94(m,2H),1.82(dtd,J=13.4,8.3,3.6Hz,2H)。LCMS m/z 390.27[M+H]$^+$.

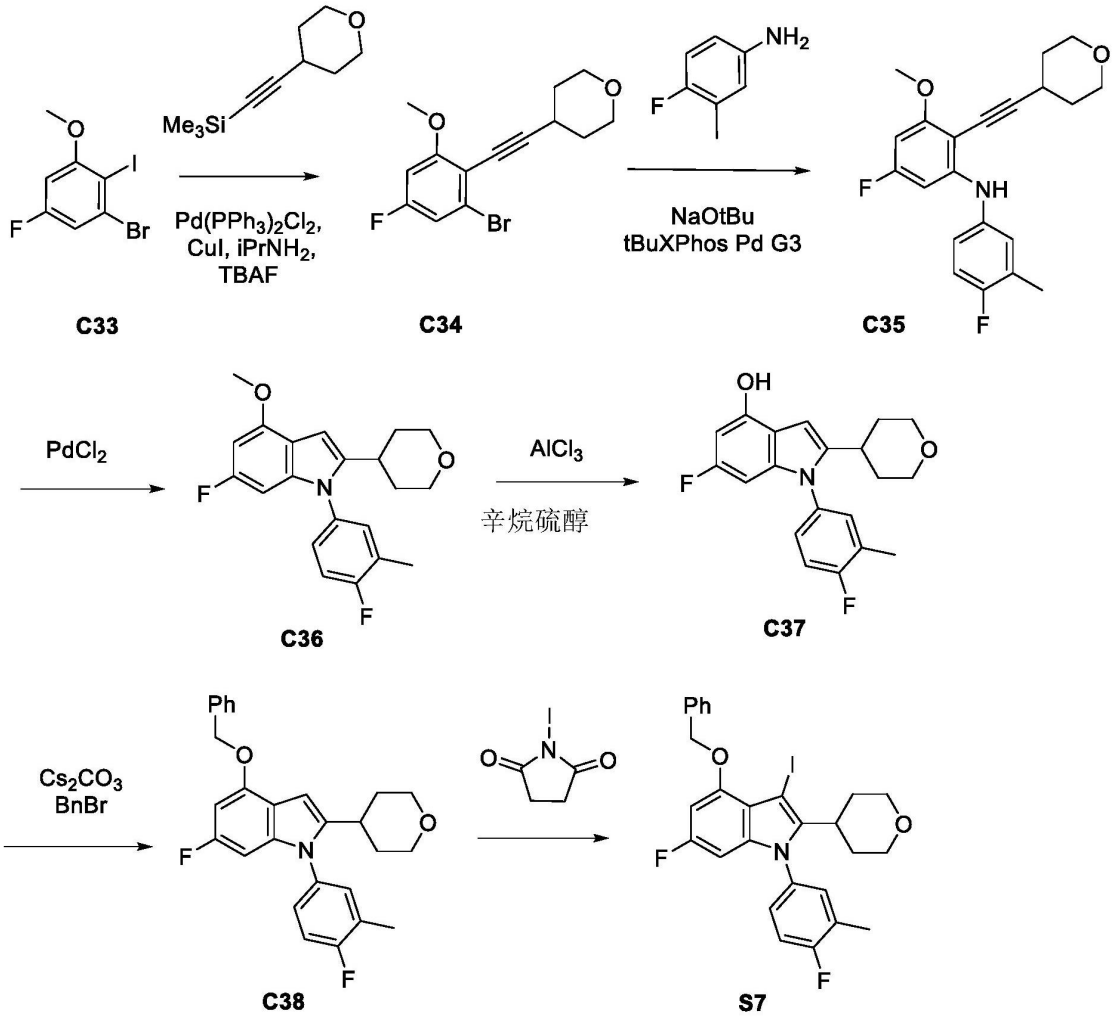
[1100] 1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C30(0.37g,19%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.21(dd,J=6.3,2.7Hz,1H),7.14-7.01(m,4H),6.97(ddt,J=8.9,4.0,2.2Hz,1H),6.79(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.68(ddd,J=8.7,4.1,2.6Hz,1H),6.58(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),6.34(s,1H),5.79(d,J=2.7Hz,1H),5.26(s,2H),4.00(ddd,J=11.6,6.0,3.6Hz,2H),3.61(ddd,J=11.5,8.2,3.1Hz,2H),3.55(s,3H),3.02(tt,J=8.3,4.1Hz,1H),2.06-1.93(m,2H),1.89-1.77(m,2H)。

[1101] 步骤4.合成1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S6)

[1102] 向1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C30在二氯甲烷(20mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(755mg,3.36mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。然后将混合物用水稀释,并将有机层浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化得到产物,为白色固体,其用于下一步中。1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(1.38g,83%)^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43-7.37(m,1H),7.35(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.21(ddd,J=8.7,4.2,2.4Hz,1H),7.05(td,J=8.1,2.4Hz,1H),6.81(ddd,J=7.9,4.4,0.8Hz,1H),6.53(ddd,J=14.5,8.3,0.7Hz,1H),5.36(s,2H),4.02(dd,J=11.5,4.6Hz,2H),3.63(d,J=3.9Hz,3H),3.39(tdd,J=11.9,5.6,2.0Hz,2H),3.11(tt,J=12.5,3.6Hz,1H),2.55-2.17(m,2H),1.60(s,2H)。LCMS m/z 515.32[M+H]$^+$.

[1103] 制备S7

[1104] 4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S7)



[1105]

[1106] 步骤1.合成4-[2-(2-溴-4-氟-6-甲氧基-苯基)乙炔基]四氢吡喃(C34)

[1107] 在具有顶置式搅拌器、温度探头和氮气入口的5L 3颈RB烧瓶中加入1-溴-5-氟-2-碘-3-甲氧基-苯C33(264g,797.8mmol)和三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷(250g,1.3mol)的1,4-二噁烷(1.5L)溶液。将混合物搅拌5分钟,然后添加$iPrNH_2$(650mL,4.64mol),然后添加CuI(6g,31.5mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(22g,31.3mmol)和TBAF水合物(300g,950.8mmol)。将反应混合物温热至60℃并保持12小时。将反应混合物冷却至室温,倒在水(～1L)、饱和NH_4Cl水溶液(～2L)和乙酸乙酯(～3L)的混合物上,然后搅拌10分钟。将有机相分离,依次用1N HCl溶液(2x500mL),盐水(500mL)洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为黄色固体(151g,60%收率)。

[1108] 将混合的级分通过另外的硅胶色谱柱(梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到另外的产物(50g,20%收率)。合并纯化的产物批料(151g+50g)并真空干燥,得到4-[2-(2-溴-4-氟-6-甲氧基-苯基)乙炔基]四氢吡喃(200g,80%),为黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6氯仿-d)δ6.95(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),6.57(dd,J=10.4,2.4Hz,1H),4.01(ddd,J=11.6,6.9,3.4Hz,2H),3.86(s,3H),3.61(ddd,J=11.2,7.3,3.3Hz,2H),3.00(dq,J=7.7,3.8Hz,1H),2.03-1.90(m,2H),1.81(dtd,J=13.1,7.4,3.1Hz,2H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-108.45.LCMS m/z 314.97$[M+1]^+$.

[1109] 步骤2.合成5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢-吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C35)

[1110] 将4-[2-(2-溴-4-氟-6-甲氧基-苯基)乙炔基]四氢吡喃C34(92g,293.8mmol)、4-氟-3-甲基-苯胺(55.2g,441.1mmol)、tBuXPhos(3.75g,8.83mmol)和NaOtBu(70.6g,734.6mmol)在间二甲苯(1.3L)中的溶液用氮气吹扫10分钟。添加tBuXPhos Pd G3(7.01g,8.83mmol),并将混合物加热至60℃并保持3小时。将混合物冷却,然后添加添加NH_4Cl(1L)和HCl(64mL的6M,384.0mmol)并将混合物搅拌过夜。将混合物用EtOAc(x2)萃取并将有机层浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-90%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为黑色油状物5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(98g,93%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.87-6.76(m,3H),6.24(s,1H),6.13(dd,J=11.2,2.3Hz,1H),5.90(dd,J=10.7,2.3Hz,1H),3.80(ddd,J=11.6,5.6,3.6Hz,2H),3.68(s,3H),3.40(ddd,J=11.5,8.4,3.0Hz,2H),2.82(tt,J=8.4,4.1Hz,1H),2.11(d,J=1.8Hz,3H),1.86-1.73(m,2H),1.71-1.54(m,2H)。LCMS m/z 358.22$[M+1]^+$.

[1111] 步骤3.合成6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C36)

[1112] 向5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C35(98g)在MeCN(1L)的溶液中添加$PdCl_2$(2.08g,11.7mmol)。将混合物加热至60℃过夜。然后将混合物浓缩至干燥并添加MBTE(300mL)。搅拌10分钟后,过滤混合物,得到固体产物(40g)。将黑色滤液通过硅胶色谱法(梯度:0-60%EtOAc在二氯甲烷)纯化,得到额外的33g产物。将两个产物批料合并以提供单批产物。6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(73g,70%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.15(td,J=8.2,7.6,4.2Hz,3H),6.49(s,1H),6.42-6.24(m,2H),3.97(s,5H),3.35(td,J=11.6,2.7Hz,2H),2.76(ddd,J=15.4,11.2,4.4Hz,1H),2.38(d,J=1.8Hz,3H),1.90-1.64(m,4H)。LCMS m/z 358.12$[M+1]^+$.

[1113] 步骤4.合成6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(C37)

[1114] 在1L 3颈RB烧瓶中加入6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C36(15.1g,42.3mmol)的二氯甲烷(250mL)溶液,搅拌5分钟,然后用冰/水浴冷却至0℃。添加$AlCl_3$(20.4g,153.0mmol),搅拌10分钟,然后添加辛烷-1-硫醇(31mL,178.6mmol)并将混合物在室温下搅拌5小时。然后将反应混合物倒入冰/水(~120mL)中。添加2N HCl(~120mL)和乙酸乙酯(400mL),并将混合物搅拌~20分钟。将有机相分离,用盐水(~300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,然后减压浓缩。将残余物与在庚烷中的~10%MTBE(~400mL)一起研磨,真空干燥,得到产物,为棕褐色固体。6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(13.2g,91%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.98(s,1H),7.35(t,J=8.8Hz,2H),7.27(ddd,J=8.2,4.6,2.7Hz,1H),6.45(s,1H),6.26(dd,J=11.5,2.1Hz,1H),6.10(dd,J=9.8,1.6Hz,1H),3.82(d,J=10.9Hz,2H),3.22(td,J=11.2,3.2Hz,3H),2.76(dt,J=10.3,5.4Hz,1H),2.32(d,J=1.6Hz,4H),1.74-1.49(m,2H)。LCMS m/z 344.14$[M+1]^+$.

[1115] 步骤5.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C38)

[1116] 将6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇C37(15g,43.69mmol)在THF(163mL)和DMF(32mL)中的溶液搅拌5分钟,直至形成澄清的淡棕色溶液。添加Cs_2CO_3(29.1g,89.3mmol)和苄基溴(6.3mL,53.0mmol)并将所得反应混合物(白色悬浮液)在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(130mL)稀释,搅拌10分钟,然后将所得白色悬浮液通过中号烧结漏斗过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将合并的滤液用水(~200mL)、盐水(~200mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物与庚烷中的10%MTBE(~300mL)一起研磨,并并真空干燥,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(16.1g,85%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.57-7.49(m,2H),7.49-7.33(m,3H),7.24-7.08(m,3H),6.55(s,1H),6.43(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),6.32(dd,J=9.5,1.9Hz,1H),5.22(s,2H),4.03-3.91(m,2H),3.35(td,J=11.6,2.7Hz,2H),2.83-2.69(m,1H),2.38(d,J=1.9Hz,3H),1.90-1.64(m,4H)。LCMS m/z 434.15$[M+1]^+$.

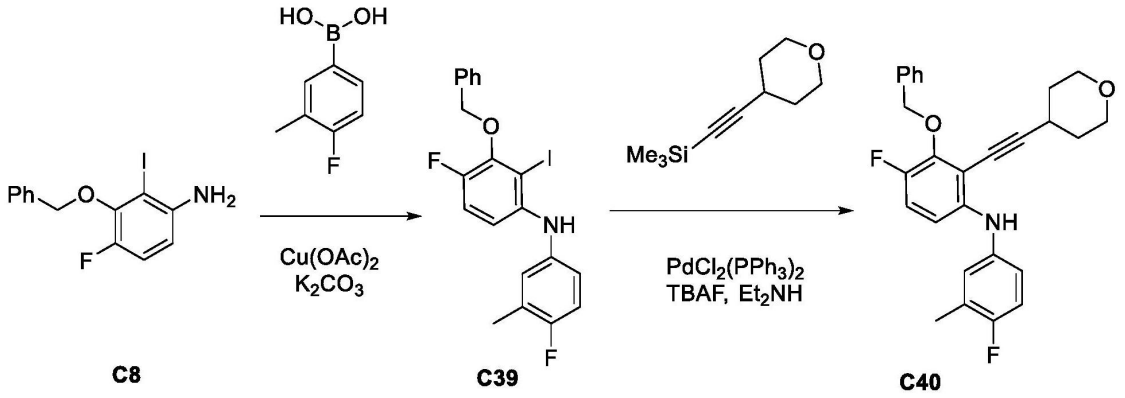
[1117] 步骤6.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S7)

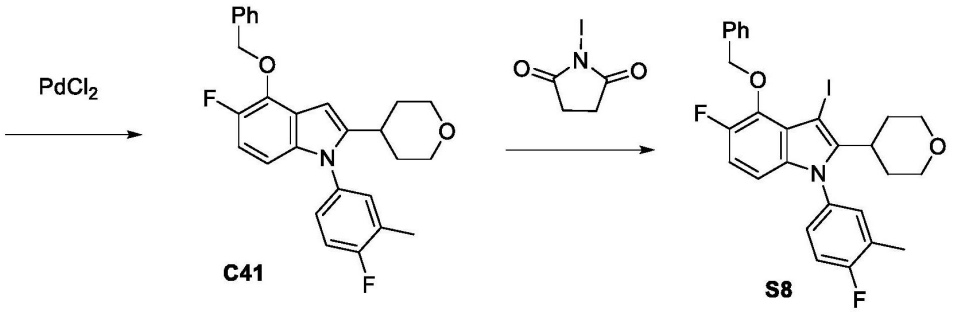
[1118] 将4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C38(64.5g,148.8mmol)在二氯甲烷(1L)中的溶液搅拌5分钟,得到澄清无色溶液。将反应混合物用冰/水浴冷却至0℃,历时15分钟分三份添加1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(36.3g,156.5mmol)。将所得反应混合物在1小时内从0℃搅拌至室温。然后将反应用1N $Na_2S_2O_3$溶液(~300mL),饱和$NaHCO_3$(150mL),然后盐水(~300mL)洗涤。将混合物经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物浓缩,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(83g,100%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.64(d,J=7.0Hz,2H),7.50-7.32(m,3H),7.19(t,J=8.7Hz,1H),7.09(td,J=8.5,3.7Hz,2H),6.43(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),6.13(dd,J=9.2,2.1Hz,1H),5.23(s,2H),3.99(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.36(td,J=11.9,1.9Hz,2H),3.09(tt,J=12.5,3.5Hz,1H),2.38(d,J=1.9Hz,3H),2.26(ddt,J=16.9,12.7,6.4Hz,2H),1.53(m,2H)。LCMS m/z 559.99$[M+1]^+$.

[1119] 制备S8

[1120] 4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S8)

[1121]





[1122] 步骤1.合成3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-碘-苯胺(C39)

[1123] 使3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺C8(7.1g,20.7mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(6.4g,41.6mmol)、醋酸铜(II)(5.6g,30.8mmol)和K_2CO_3(6.0g,43.4mmol)悬浮在DMSO(100mL)中,并将反应在室温下搅拌1周。将反应与在3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺(1.6g,4.66mmol)上运行的另一批该反应合并以进行后处理和纯化。将合并的反应用EtOAc稀释,并通过Celite®柱过滤。将滤液用水、盐水洗涤,然后将有机层浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为深棕色油状物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-碘-苯胺(5.76g,62%)。LCMS m/z 452.0[M+1]$^+$.

[1124] 步骤2和3.合成4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C40)和4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C41)

[1125] 将3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-碘-苯胺C39(5.76g,12.76mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(538mg,0.77mmol)和CuI(243mg,1.28mmol)在DMF(40mL)中的混合物脱气10分钟。添加三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷(2.68g,14.7mmol)和Et_2NH(1.52mL,14.7mmol),然后添加TBAF(19.1mL的1M,19.1mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物C40。将产物溶解于MeCN(40mL)中,然后添加$PdCl_2$(200mg,1.13mmol)。然后将反应混合物在65℃下搅拌过夜。将溶剂真空除去,并将所得物质在MeCN中研磨,过滤,用庚烷洗涤。将产物干燥,得到4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚,为棕褐色固体(2.68g,48%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.54(m,2H),7.44(ddt,J=8.0,6.4,1.0Hz,2H),7.41-7.35(m,1H),7.22-7.11(m,3H),6.88(dd,J=11.8,8.8Hz,1H),6.59(ddd,J=8.8,3.4,0.8Hz,1H),6.49(t,J=0.8Hz,1H),5.34(s,2H),3.99(ddd,J=11.7,4.5,1.9Hz,2H),3.36(td,J=11.7,2.4Hz,2H),2.76(tt,J=11.5,

3.9Hz,1H),2.38(d,J=2.0Hz,3H),1.85-1.71(m,4H)。LCMS m/z 434.0[M+1]$^+$.

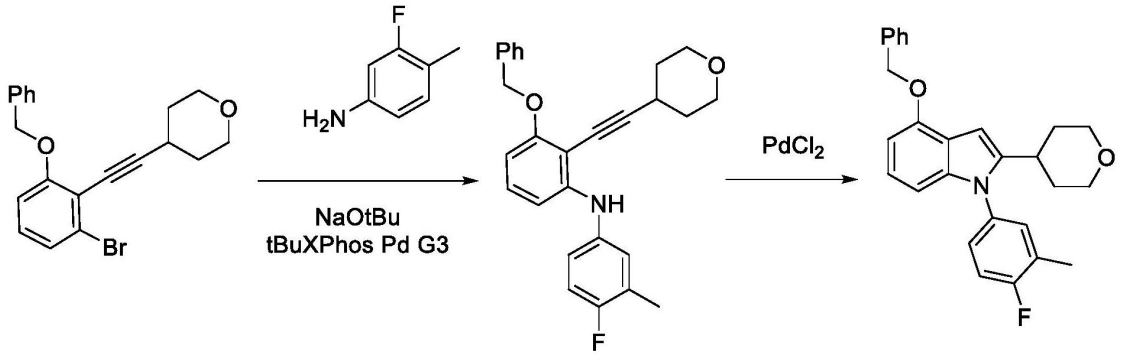
[1126] 步骤3.合成4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S8)

[1127] 向4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C40(2.68g,6.18mmol)在二氯甲烷(30mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(1.46g,6.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,然后用水洗涤并浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-45%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(2.84g,82%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.71-7.62(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.42-7.35(m,1H),7.20(td,J=8.8,1.5Hz,1H),7.16-7.05(m,2H),6.95-6.88(m,1H),6.49(dd,J=8.9,3.6Hz,1H),5.26(d,J=2.7Hz,2H),4.01(dd,J=11.6,4.6Hz,2H),3.38(td,J=11.9,2.0Hz,2H),3.11(tt,J=12.6,3.6Hz,1H),2.38(d,J=2.0Hz,3H),1.59(s,4H)。LCMS m/z 559.0[M+1]$^+$.

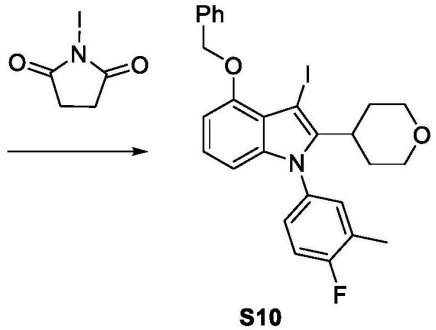
[1128] 制备S9和S10

[1129] 4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S9)和4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S10)

[1130]



C3 C42 S9



S10

[1131] 步骤1.合成4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C42)

[1132] 将4-[2-(2-苄氧基-6-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃C3(2.85g,7.68mmol)和4-氟-3-甲基-苯胺(1.8g,14.38mmol)在间二甲苯(40mL)中的溶液脱气15分钟。添加NaOtBu(2.2g,22.89mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(300mg,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时。将混合物用冰水(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(3.21g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61-7.51(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.42-7.34(m,1H),7.16-6.98(m,4H),6.74(dd,J=8.3,

0.8Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.41(s,1H),5.19(s,2H),4.00(ddd,J=11.6,6.2,3.5Hz,2H),3.60(ddd,J=11.3,7.9,3.1Hz,2H),3.05(tt,J=8.1,4.1Hz,1H),2.33(d,J=2.0Hz,3H),2.01(ddt,J=13.0,6.7,3.7Hz,2H),1.84(dtd,J=13.3,8.0,3.5Hz,2H)。LCMS m/z 416.34[M+H]$^+$.

[1133] 步骤2.合成4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S9)

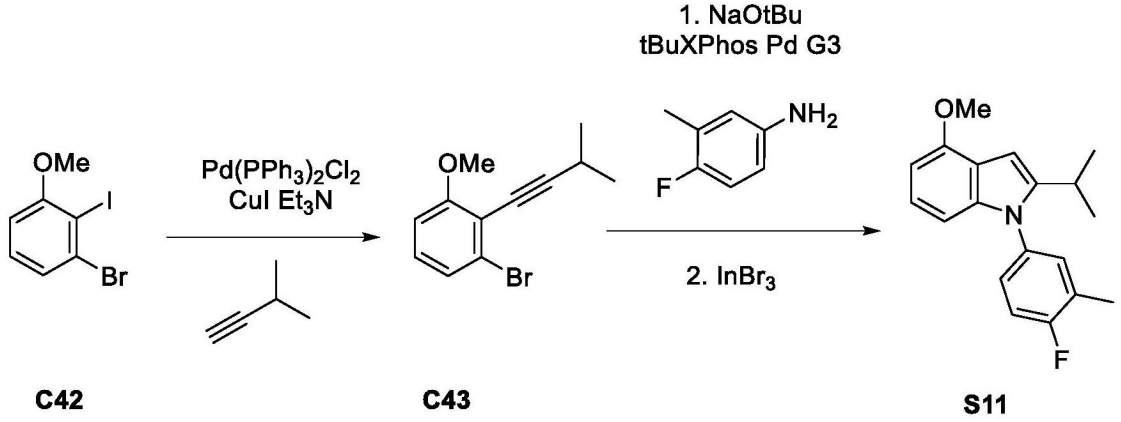
[1134] 向3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C42(3.2g,7.6mmol)在乙腈(40mL)的溶液中添加$PdCl_2$(70mg,0.4mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时,然后在相同温度下搅拌过夜。将溶液浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(2.7g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66-7.55(m,2H),7.48(t,J=7.4Hz,2H),7.41(t,J=7.2Hz,1H),7.27-7.16(m,3H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.76-6.60(m,3H),5.31(s,2H),4.03(ddd,J=11.6,4.5,1.8Hz,2H),3.41(td,J=11.8,2.3Hz,2H),2.86(tt,J=11.6,3.9Hz,1H),2.43(d,J=1.9Hz,3H),1.97-1.84(m,2H),1.83-1.78(m,2H)。LCMS m/z 416.38[M+H]$^+$.

[1135] 步骤3.合成4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S10)

[1136] 向4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S9(2.7g,6.5mmol)在二氯甲烷(30mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(1.5g,6.67mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释,然后将有机层分离并真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(3.5g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.70-7.63(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.40-7.33(m,1H),7.19(t,J=8.7Hz,1H),7.16-7.07(m,2H),7.01(td,J=8.1,4.1Hz,1H),6.69-6.61(m,1H),6.50-6.43(m,1H),5.27(s,2H),4.00(dd,J=11.5,4.5Hz,2H),3.38(td,J=11.9,2.1Hz,2H),3.14(tt,J=12.4,3.5Hz,1H),2.38(d,J=2.1Hz,3H),2.30(td,J=12.3,4.4Hz,2H),1.59-1.50(m,2H)。LCMS m/z 541.33[M+H]$^+$.

[1137] 制备S11

[1138] 1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚(S11)

[1139] 

C42 C43 S11

[1140] 步骤1.合成1-溴-3-甲氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(C43)

[1141] 将3-甲基丁-1-炔(6.6mL,63.95mmol)、1-溴-2-碘-3-甲氧基-苯C42(5g,15.98mmol)在Et_3N(30mL)和DMF(15mL)中的混合物用氮气吹扫5分钟,添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$

(1.1g,1.57mmol)、CuI(310mg,1.63mmol)并将反应混合物在室温下搅拌60小时。然后将反应混合物倒入水(200mL),用EtOAc(2x100mL)萃取,用水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥。将溶剂在减压下除去。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,然后通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物1-溴-3-甲氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(2.6g,62%),为稠油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.19(d,J=1.0Hz,1H),7.09(t,J=8.2Hz,1H),6.82(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),3.89(s,3H),2.92(p,J=6.9Hz,1H),1.35(d,J=6.9Hz,6H)。LCMS m/z 253.39[M+H]$^+$.

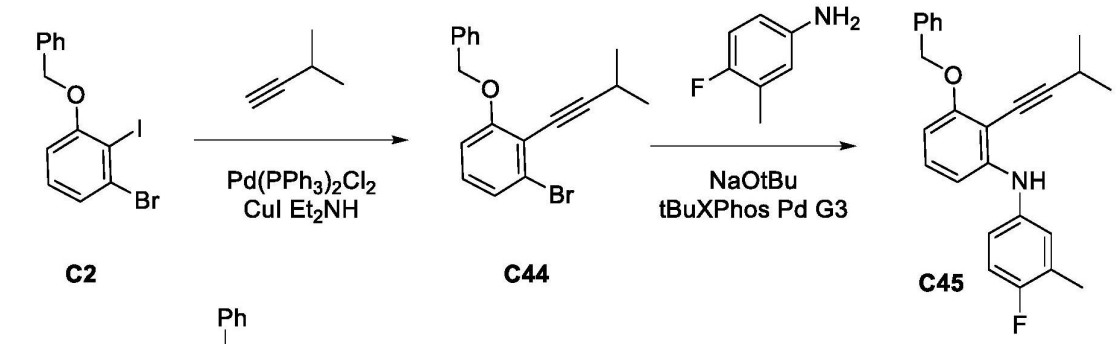
[1142] 步骤2.合成1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚(S11)

[1143] 将4-氟-3-甲基-苯胺(1.93g,15.4mmol)、1-溴-3-甲氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯C43(2.6g,10.3mmol)在t-BuOH(8mL)和1,4-二噁烷(12mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟。添加叔丁醇钠(1.9g,19.8mmol),然后在5分钟后添加tBuXPhos Pd G3(352mg,0.51mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将有机层分离并将水层用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,减压蒸发溶剂,得到产物N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯胺(2.3g,75%)。

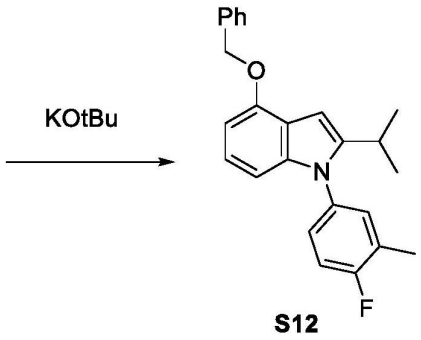
[1144] 将$InBr_3$(730mg,2.059mmol)添加到N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯胺(2.3g)在甲苯(25mL)的溶液中,并将溶液在110℃下加热3小时。减压除去溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(25mL)中,然后用水洗涤。将有机层干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚(2g,65%),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.20-7.06(m,2H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.63(dt,J=8.3,0.8Hz,1H),6.58-6.47(m,2H),4.01(s,3H),2.94-2.91(m,1H),2.37(dd,J=2.2,0.7Hz,3H),1.23-1.16(m,6H)。LCMS m/z 298.52[M+1]$^+$.

[1145] 制备S12

[1146] 4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(S12)



[1147]



[1148] 步骤1.合成1-苄氧基-3-溴-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(C44)

[1149] 将1-苄氧基-3-溴-2-碘-苯C2(7g,17.99mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(757mg,1.08mmol)和

CuI(343mg,1.80mmol)在无水DMF(60mL)中的溶液脱气10分钟。添加3-甲基丁-1-炔(2.76mL,26.99mmol)和二乙胺(2.79mL,26.97mmol)并将反应混合物在60℃下在密封管中搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水稀释(60mL)并用EtOAc(3x)萃取。将有机层浓缩至干燥,溶解于MTBE中,并用水洗涤。通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。1-苄氧基-3-溴-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(5.6g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.53-7.51(m,2H),7.45-7.36(m,3H),7.23-7.18(m,1H),7.06(t,J=8.2Hz,1H),6.86(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),5.17(s,2H),2.92(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.34(d,J=6.9Hz,6H)。

[1150] 步骤2.合成3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯胺(C45)

[1151] 将1-苄氧基-3-溴-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯C44(933mg,2.83mmol)、4-氟-3-甲基-苯胺(413mg,3.3mmol)、NaOtBu(817mg,8.50mmol)和tBuXPhos Pd G3(113mg,0.14mmol)的混合物添加到小瓶中。将小瓶密封并用一个真空/氮气循环吹扫。添加1,4-二噁烷(7.1mL)并将混合物在50℃下搅拌过夜。将反应蒸发至干燥并将残余物与EtOAc一起研磨。将反应经Celite®垫过滤并使用额外的EtOAc冲洗。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯胺和4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚的不可分离的混合物(1058mg,100%),其无需进一步纯化即用于后续步骤。LCMS m/z 374.25$[M+1]^+$.

[1152] 步骤3.合成4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(S12)

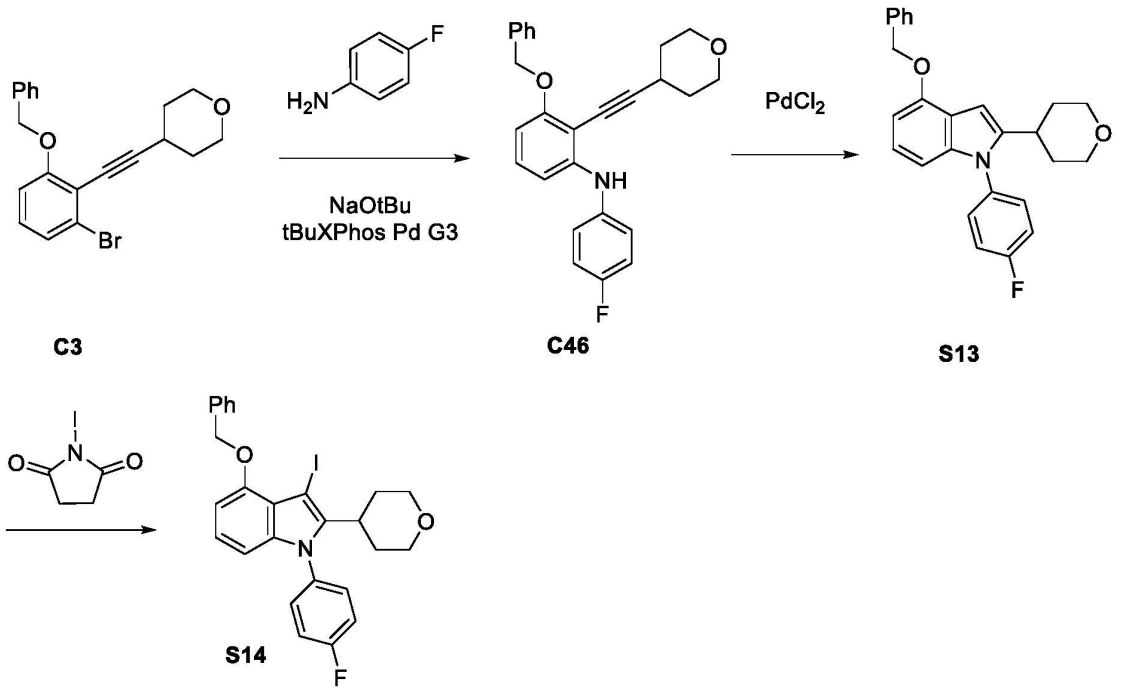
[1153] 在烧瓶中,向3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯胺C45(1058mg,2.83mmol)在THF(11.3mL)的溶液中添加NaOtBu(973mg,8.5mmol)。

[1154] 将反应在60℃下搅拌30分钟。将反应冷却至室温并通过Celite®垫过滤,并用另外的EtOAc冲洗。将合并的有机相蒸发并通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(550mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54(d,J=7.5Hz,2H),7.41(t,J=7.5Hz,2H),7.37-7.31(m,1H),7.19-7.11(m,3H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.64-6.55(m,3H),5.24(s,2H),2.97-2.83(m,1H),2.34(s,3H),1.22-1.17(m,6H)。LCMS m/z 374.25$[M+H]^+$.

[1155] 制备S13和S14

[1156] 4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S13)和4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S14)

[1157]



[1158] 步骤1.合成3-苄氧基-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C46)

[1159] 向4-[2-(2-苄氧基-6-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃C3(74.5g,200.7mmol)和4-氟苯胺(23.0mL)在间二甲苯(900mL)的溶液中添加NaOtBu(58g,603.5mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(8g,10.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时,然后用水(1L)稀释并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为棕色油状物。3-苄氧基-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(73g,89%)。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ7.57-7.47(m,2H),7.46-7.31(m,3H),7.18(ddt,J=8.2,5.7,2.8Hz,2H),7.13-6.98(m,3H),6.74-6.60(m,1H),6.51-6.31(m,2H),5.16(s,2H),3.96(ddd,J=11.6,6.2,3.5Hz,2H),3.56(ddd,J=11.4,7.9,3.2Hz,2H),3.02(tt,J=8.1,4.1Hz,1H),2.04-1.88(m,2H),1.80(dtd,J=13.4,8.0,3.5Hz,2H)。LCMS m/z 402.15 $[M+H]^+$.

[1160] 步骤2.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S13)

[1161] 向3-苄氧基-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C46(6.08g,15.14mmol)在乙腈(50mL)的溶液中添加$PdCl_2$(269mg,1.52mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时,(10分钟后观察到显著ppt),然后过滤,用庚烷洗涤,干燥,得到4.8g淡灰色固体。将滤液浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-30%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。合并纯级分并浓缩,得到额外的280mg所需产物。4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(5.1g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.59-7.53(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.41-7.32(m,3H),7.28-7.23(m,2H),7.03(t,J=8.1Hz,1H),6.69-6.60(m,3H),5.27(s,2H),3.99(ddd,J=11.6,4.7,1.8Hz,2H),3.35(td,J=11.9,2.2Hz,2H),2.80(tt,J=11.6,3.8Hz,1H),1.85(dtd,J=13.5,11.9,4.3Hz,2H),1.74(dq,J=13.1,2.0Hz,2H)。LCMS m/z 402.0 $[M+H]^+$.

[1162] 步骤3.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S14)

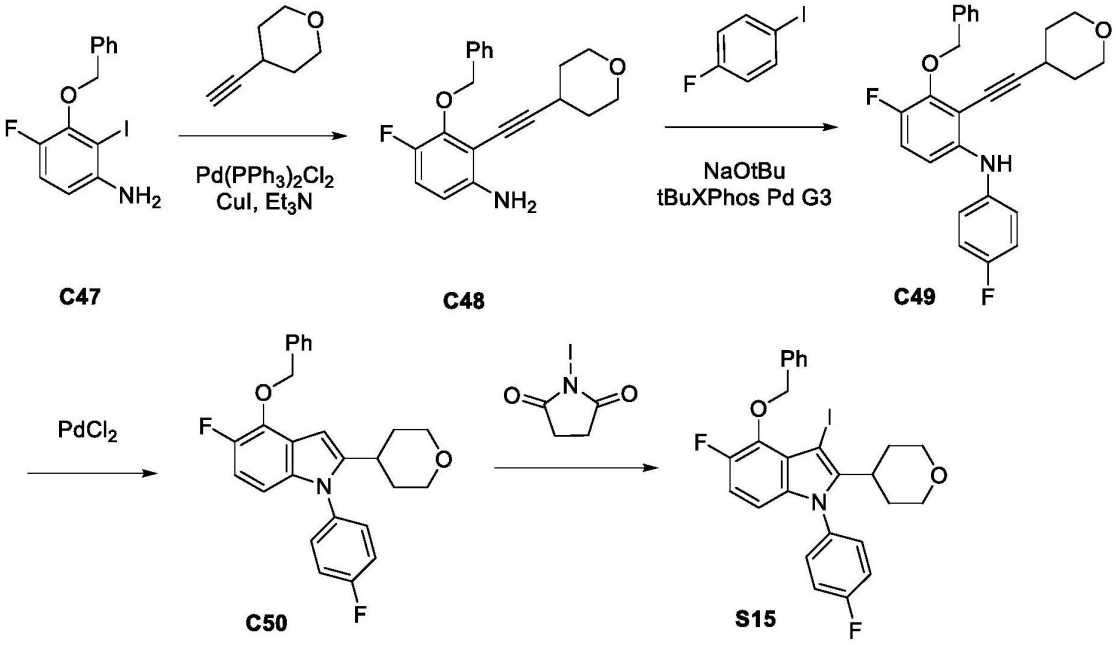
[1163] 向4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S13(2g,4.98mmol)在二氯甲

烷(25)的溶液中在0℃下添加N-碘代琥珀酰亚胺(1.18g,5.25mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为黄色固体。4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(2.4g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.67(ddt,J=7.5,1.4,0.7Hz,2H),7.47-7.41(m,2H),7.39-7.33(m,1H),7.30-7.24(m,4H),7.02(td,J=8.1,4.2Hz,1H),6.65(ddd,J=7.9,3.2,0.7Hz,1H),6.48(ddd,J=15.4,8.3,0.7Hz,1H),5.28(s,2H),4.05-3.95(m,2H),3.37(td,J=11.9,2.0Hz,2H),3.14(tt,J=12.5,3.6Hz,1H),2.35(dqd,J=60.9,12.7,4.6Hz,2H),1.58-1.54(m,2H)。LCMS m/z 527.0[M+1]+.

[1164] 制备S15

[1165] 4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S15)

[1166]



[1167] 步骤1.合成3-苄氧基-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C48)

[1168] 将3-苄氧基-4-氟-2-碘-苯胺(670mg,1.95mmol)、4-乙炔基四氢吡喃C47(280mg,2.5mmol)、$PdCl_2PPh_3$(210mg,0.3mmol)和CuI(56mg,0.3mmol)混合到1,4-二噁烷(10mL)和Et_3N(8mL)中,并将反应在60℃下加热过夜。将反应冷却至室温,并通过Celite®柱过滤。将粗产物用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗料在硅胶(40g柱,10-90%Hex:EtOAc)上纯化,得到所需产物。3-苄氧基-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-乙炔基)苯胺(480mg,72%)LCMS m/z326.56$[M+H]^+$。

[1169] 步骤2.合成3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C48)

[1170] 将3-苄氧基-4-氟-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C47(450mg,1.38mmol)、1-氟-4-碘-苯(380mg,1.71mmol)、tBuXphos Pd G3(110g,138.5mmol)和NaOtBu(280mg,2.914mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和t-BuOH(3mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,然后用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:10-40%EtOAc/己烷)纯化,得到所需产物。3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(388mg,52%)。LCMS m/z 420.11$[M+H]^+$.

[1171] 步骤3.合成4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C49)

[1172] 将3-苄氧基-4-氟-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C48(1.01g,2.408mmol)和$PdCl_2$(40mg,0.23mmol)溶解于CH_3CN(30mL)中,并将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品在硅胶(4g柱,10-40%Hex:EtOAc)上纯化,得到所需产物。4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(830mg,78%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.48(m,4H),7.48-7.39(m,4H),7.39-7.33(m,1H),6.94(dd,J=11.8,8.8Hz,1H),6.64-6.53(m,2H),5.29(s,2H),3.84(dt,J=11.3,3.3Hz,2H),3.27-3.13(m,2H),2.76(tt,J=10.2,5.4Hz,1H),1.76-1.59(m,4H)。LCMS m/z420.2$[M+H]^+$

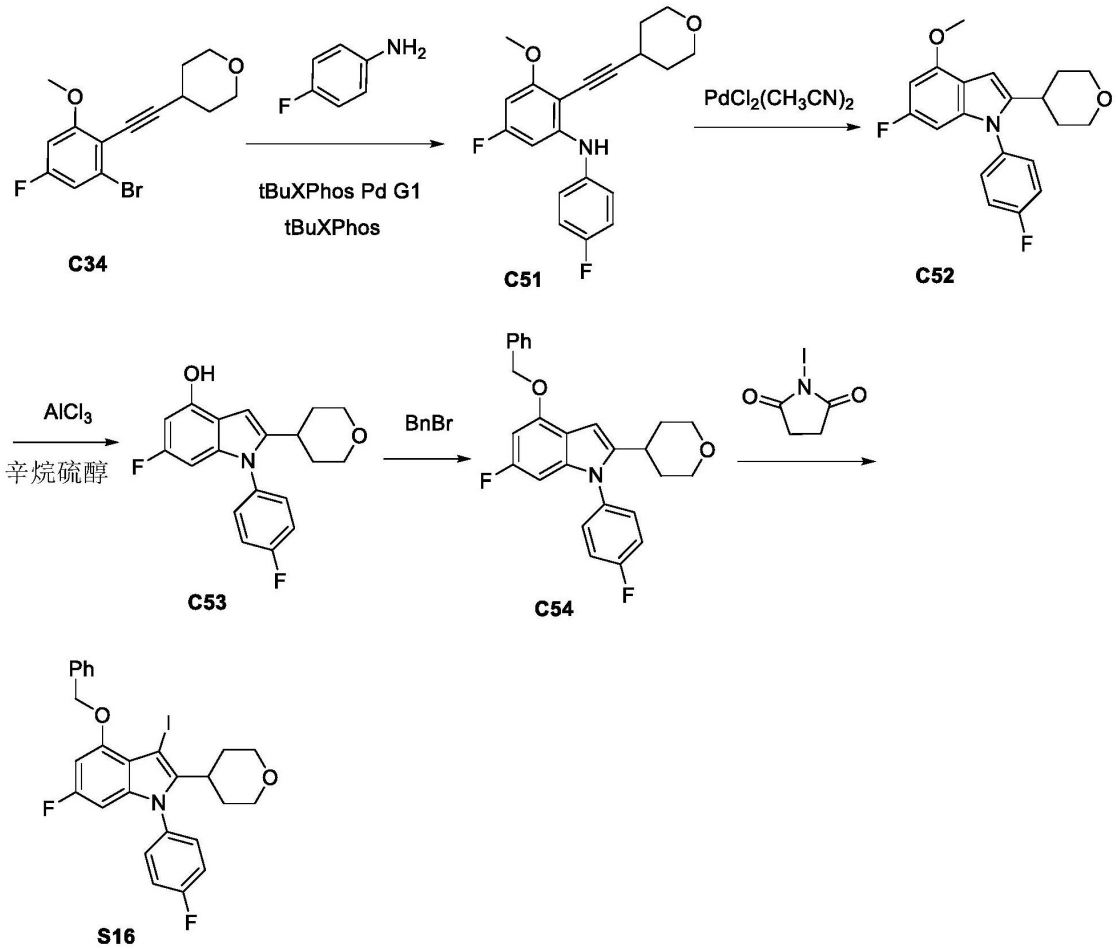
[1173] 步骤4.合成4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C50)

[1174] 将1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(420mg,1.867mmol)添加到4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C48(740mg,1.76mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中并将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品在硅胶(梯度:10-40%EtOAc/己烷)上纯化,得到产物。4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(820mg,78%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.65-7.60(m,2H),7.53(ddt,J=8.3,5.5,2.7Hz,2H),7.50-7.41(m,4H),7.41-7.35(m,1H),7.04(dd,J=11.6,8.9Hz,1H),6.52(dd,J=8.9,3.7Hz,1H),5.14(s,2H),3.86(dd,J=11.5,4.2Hz,2H),3.25-3.11(m,2H),3.02-2.81(m,1H),2.18(qd,J=12.6,4.4Hz,2H),1.56(d,J=12.3Hz,2H)。LCMS m/z545.04$[M+H]^+$.

[1175] 制备S16

[1176] 4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S16)

[1177]



[1178] 步骤1.合成5-氟-N-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C51)

[1179] 在具有顶置式搅拌器、温度探头和氮气入口的2L 3颈圆底烧瓶中加入4-[2-(2-溴-4-氟-6-甲氧基-苯基)乙炔基]四氢吡喃C34(53g,159.1mmol)、4-氟苯胺(26g,234mmol)和NaOtBu(38g,395.4mmol)的THF(750mL)溶液,将混合物搅拌5分钟,然后用氮气吹扫～10分钟。tBuXPhos Pd G1(3g,4.61mmol),然后添加tBu XPhos(2g,4.71mmol)。将反应混合物用氮气吹扫另外10分钟。将所得反应混合物温热至50℃(T_{max}～62℃),并在此温度下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温,倒入冰/水(～150mL)中。然后添加饱和NH_4Cl水溶液(～200mL)和乙酸乙酯(～500mL),并将混合物搅拌10分钟。将有机相分离,用盐水(～100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物在硅胶(～600g)塞柱上通过(用0-30%乙酸乙酯/庚烷洗脱)纯化,得到产物C51 5-氟-N-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(40g,73%),与一些环化产物C52混合,为淡棕色油状物。该物质无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS m/z344.44$[M+H]^+$.

[1180] 步骤2.合成6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C52)

[1181] 在具有磁力搅拌器、温度探头和氮气入口的1L 3颈RB烧瓶中加入甲醇(300mL)并用氮气吹扫30分钟,然后温热至60℃并保持10分钟。在具有顶置式搅拌器、温度探头和氮气入口的单独的2L 3颈圆底烧瓶中加入$PdCl_2(CH_3CN)_2$(1g,3.86mmol),并将脱气的甲醇转移到该烧瓶中。将混合物搅拌5分钟,然后添加5-氟-N-(4-氟苯基)-3-甲氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C51(40g)在乙酸乙酯(400mL)中的脱气溶液。将所得反应混合物温热

至60℃,在此温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,得到微黄的淡棕色固体。将产物混合物通过硅胶色谱法(洗脱液:二氯甲烷)纯化。然后将产物残余物用EtOAc(～200mL)处理,加热至回流,然后添加庚烷(～500mL)。使混合物在室温下静置2小时。将所得固体过滤,用庚烷(～100mL)洗涤,然后抽吸干燥,得到6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(27g,49%),为白色晶体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.58-7.35(m,4H),6.53(dd,J＝12.0,2.0Hz,1H),6.42(d,J＝0.8Hz,1H),6.26(ddd,J＝9.7,2.1,0.8Hz,1H),3.89(s,3H),3.82(dt,J＝11.3,3.2Hz,2H),3.20(ddd,J＝11.5,7.8,5.1Hz,2H),2.73(q,J＝8.3,7.7Hz,1H),1.62(tt,J＝6.8,3.9Hz,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.99,-118.62.LCMS m/z 344.24[M+H]$^{+}$.

[1182] 步骤3.合成6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(C53)

[1183] 在具有顶置式搅拌器、温度探头和氮气入口的5L 3颈RB烧瓶中加入6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C52(60g,166mmol)的二氯甲烷(1L)溶液,搅拌5分钟,然后用冰/水浴冷却至0℃。添加$AlCl_3$(80g,600mmol),然后将混合物搅拌10分钟,然后添加辛烷-1-硫醇(120mL,691.5mmol)。除去冷却浴并将所得混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物倒入冰/水(～500mL),然后添加2N HCl(～500mL),随后添加乙酸乙酯(～1.5L),并将混合物搅拌～20分钟。将有机相分离,用盐水(～300mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物与在庚烷中的～10%MTBE(～1.2L)一起研磨,真空干燥,得到产物,为棕褐色固体。6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(46g,84%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.01(s,1H),7.45(qdd,J＝9.0,5.8,2.5Hz,4H),6.46(d,J＝0.8Hz,1H),6.27(dd,J＝11.6,2.1Hz,1H),6.09(ddd,J＝9.8,2.2,0.7Hz,1H),3.88-3.77(m,2H),3.21(td,J＝11.2,3.9Hz,2H),2.81-2.67(m,1H),1.69-1.50(m,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.15,-119.80.LCMS m/z 330.09[M+H]$^{+}$.

[1184] 步骤4.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C54)

[1185] 在具有顶置式搅拌器、温度探头、回流冷凝器和氮气入口的3L 3颈圆底烧瓶中加入6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇C53(46g,139.7mmol)在THF(500mL)和DMF(100mL)中的混合物,搅拌5分钟,添加Cs_2CO_3(93g,285.4mmol),然后添加苄基溴(20mL,168.2mmol)。将所得反应混合物(白色悬浮液)在室温下搅拌7小时。将反应混合物用乙酸乙酯(400mL)稀释,搅拌10分钟,然后将所得白色悬浮液通过中号烧结漏斗过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将合并的滤液用水(～200mL)、盐水(～200mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物与MTBE(～500mL)一起研磨,并并真空干燥,得到4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(51g,87%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.30(m,9H),6.63(dd,J＝11.9,2.0Hz,1H),6.46(s,1H),6.35-6.19(m,1H),5.25(s,2H),3.81(dt,J＝11.2,3.2Hz,2H),3.27-3.10(m,2H),2.75(p,J＝8.2Hz,1H),1.63(tt,J＝9.1,3.8Hz,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.95,-118.69.LCMS m/z 545.07[M+H]$^{+}$.

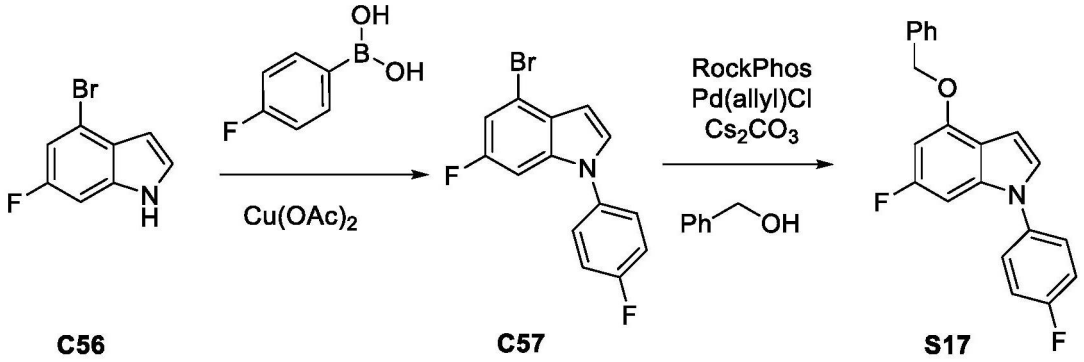
[1186] 步骤5.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(S16)

[1187] 在0℃下历经2分钟向4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C54(10.2g,24.3mmol)在二氯甲烷(125)的溶液中分批添加N-碘代琥珀酰亚胺(5.75g,25.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后用水和盐水洗涤。将有机层浓缩至干燥,与EtOAc一起研磨,过滤,用庚烷洗涤。将所得固体干燥,得到产物,为灰白色固体。用滤

液重复研磨过程以回收另外的1.3g产物。合并固体批料，得到12.0g 4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(12g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.64(ddt,J=7.5,1.4,0.7Hz,2H),7.48-7.41(m,2H),7.40-7.34(m,1H),7.27(dd,J=6.8,1.8Hz,4H),6.45(dd,J=11.5,2.1Hz,1H),6.13(dd,J=9.2,2.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.02-3.96(m,2H),3.36(td,J=11.9,2.0Hz,2H),3.09(tt,J=12.6,3.5Hz,1H),2.25(qd,J=12.6,4.4Hz,2H),1.58-1.52(m,2H)。LCMS m/z 545.0[M+H]$^+$.

[1188] 制备S17

[1189] 4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚(S17)

[1190] 

[1191] 步骤1.合成4-溴-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚(C57)

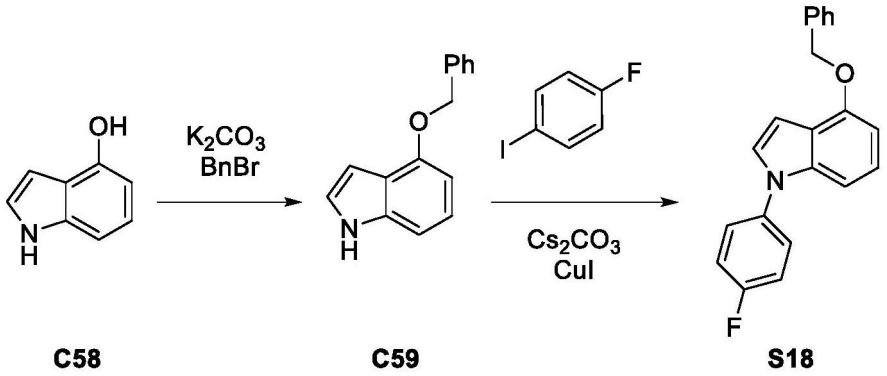
[1192] 向4-溴-6-氟-1H-吲哚C56(5g,23.4mmol)、(4-氟苯基)硼酸(6.54g,46.74mmol)和醋酸铜(II)(8.5g,46.8mmol)在二氯甲烷(100mL)的混合物中添加三乙胺(6.5mL,46.6mmol)并将混合物在空气中剧烈搅拌。添加另外的二氯甲烷(100mL)、4-氟苯基硼酸(5.7g),$Cu(OAc)_2$和NEt_3(6mL)并将混合物剧烈搅拌。借助于EtOAc将反应混合物通过Celite®过滤，然后浓缩。通过柱色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化，得到产物，为白色固体。4-溴-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚(2.84g,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=3.3Hz,1H),7.69-7.62(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.38(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.31(ddd,J=9.9,2.1,0.9Hz,1H),6.66(dd,J=3.4,0.8Hz,1H)。LCMS m/z 308.02[M+1]$^+$.

[1193] 步骤2.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚(S17)

[1194] 向小瓶中加入4-溴-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚C57(2.14g,6.95mmol)、烯丙基氯化钯(38mg,0.21mmol)、二叔丁基-[6-甲氧基-3-甲基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(293mg,0.63mmol)、Cs_2CO_3(4.2g,12.9mmol)，然后添加甲苯(14mL)和苄醇(1.4mL,13.53mmol)。在90℃-100℃下在氮气下搅拌混合物。将混合物通过Celite®过滤，并浓缩滤液。添加EtOAc，将混合物超声处理并过滤，得到产物，为白色固体。900mg.4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚(1.8g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.65-7.58(m,2H),7.55-7.49(m,3H),7.46-7.32(m,5H),6.85(ddd,J=10.0,2.0,0.8Hz,1H),6.73-6.67(m,2H),5.29(s,2H)。

[1195] 制备S18

[1196] 4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚(S18)

[1197] 

C58 C59 S18

[1198] 步骤1.合成4-苄氧基-1H-吲哚(C59)

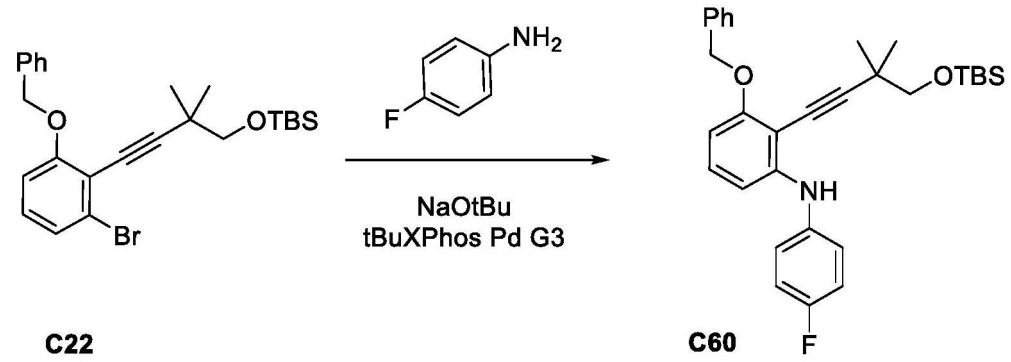
[1199] 向1H-吲哚-4-醇C58(1g,7.51mmol)和K_2CO_3(2g,14.5mmol)在丙酮(10mL)的混合物中添加苄基溴(1mL,8.41mmol)并回流过夜。将混合物用二氯甲烷稀释,通过Celite®层过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物4-苄氧基-1H-吲哚(1.4g,67%)。LCMS m/z 224.0$[M+H]^+$.

[1200] 步骤2.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚

[1201] 将4-苄氧基-1H-吲哚C59(10g,44.8mmol)、1-氟-4-碘-苯(6.5mL,56.4mmol)、CuI(500mg,2.63mmol)和碳酸铯(25g,76.7mmol)在DMF(50mL)中的混合物用氮气鼓泡并在120℃下搅拌48小时。将反应混合物用水(500mL)和EtOAc(200mL)稀释。将有机层分离并将水层用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将所得固体与乙醚(100mL)一起研磨,过滤。将固体用乙醚(25mL)洗涤,在高真空下干燥,得到产物4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚(10.5g,71%),为灰色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.58(m,2H),7.55-7.50(m,4H),7.45-7.37(m,5H),7.36-7.27(m,1H),7.09(d,J=6.0Hz,2H),6.73(q,J=2.7,2.2Hz,2H),5.28(s,2H)。LCMS m/z 318.12$[M+H]^+$.

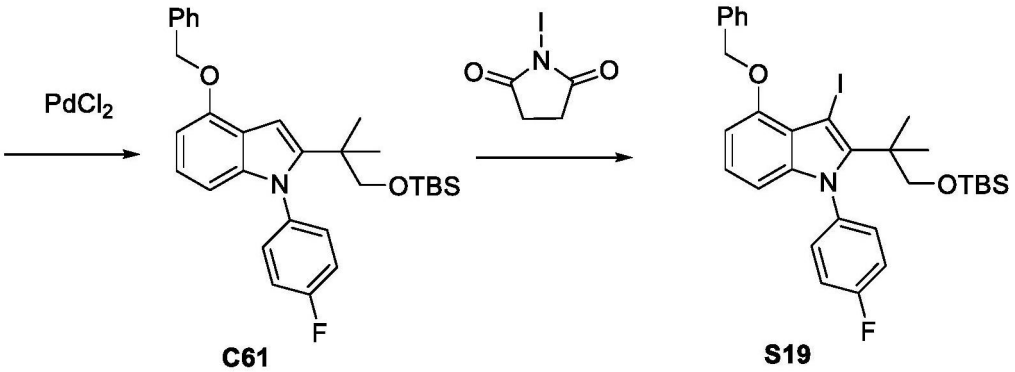
[1202] 制备S19

[1203] [2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(S19)



C22 C60

[1204]



C61 S19

[1205] 步骤1.合成3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺(C60)

[1206] 将[4-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2,2-二甲基-丁-3-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C22(40.3g,85.1mmol)和4-氟苯胺(12.1mL,127.7mmol)在间二甲苯(400mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟。然后一次性添加NaOtBu(24.5g,254.9mmol)和tBuXPhos Pd G3(2.03g,2.56mmol)并将反应混合物在35℃下搅拌4小时,然后经Celite®过滤。用二甲苯冲洗过滤的固体并浓缩滤液。将过滤的固体用1:1EtOAc和水洗涤,合并滤液的有机层,用二甲苯滤液浓缩,得到深棕色油状物。通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色油状物。3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺(40.3g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.53(ddt,J=7.4,1.3,0.7Hz,2H),7.41-7.35(m,2H),7.34-7.28(m,1H),7.18-7.13(m,2H),7.06-6.99(m,3H),6.63(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.42(s,1H),6.39(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),5.14(s,2H),3.57(s,2H),1.32(s,6H),0.87(s,9H),0.03(s,6H)。LCMS m/z 504.0[M+H]$^+$.

[1207] 步骤2.合成[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(C61)

[1208] 向3-苄氧基-2-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺C60(40.3g,80.0mmol)在MeCN(400mL)的溶液中添加$PdCl_2$(567mg,3.2mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜,然后过滤。将滤液浓缩至干燥,与MeCN一起研磨,并再次过滤。重复该过程3至4次,合并所有固体,并真空干燥,得到产物,为棕褐色固体。[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(38.1g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.55(m,2H),7.48-7.43(m,2H),7.42-7.35(m,3H),7.25-7.18(m,2H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.69(d,J=0.8Hz,1H),6.64-6.59(m,1H),6.32

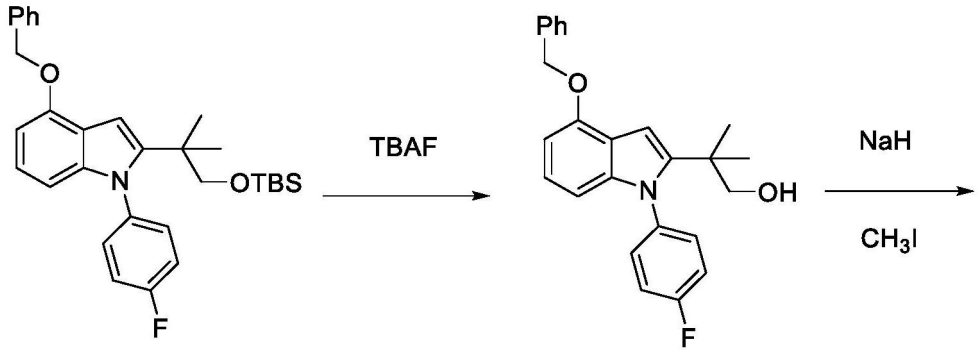
(dt,J＝8.3,0.7Hz,1H),5.28(s,2H),3.54(s,2H),1.24(s,6H),0.88(s,9H),0.00(s,6H)。LCMS m/z 504.0[M+H]$^+$.

[1209] 步骤3.合成[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(S19)

[1210] 向[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C61(500mg,0.99mmol)在二氯甲烷(6mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(240mg,1.07mmol)。将反应在室温下搅拌10分钟,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(390mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65-7.59(m,2H),7.43-7.38(m,2H),7.35-7.26(m,2H),7.18-7.11(m,2H),6.95-6.89(m,1H),6.60(dd,J＝7.8,0.8Hz,1H),6.24(ddd,J＝8.3,2.3,0.8Hz,1H),5.24(d,J＝2.4Hz,2H),4.01(s,2H),1.27(dd,J＝2.7,1.5Hz,6H),0.84(d,J＝3.0Hz,9H),-0.00(s,6H)。LCMS m/z 450.58[M+H]$^+$.

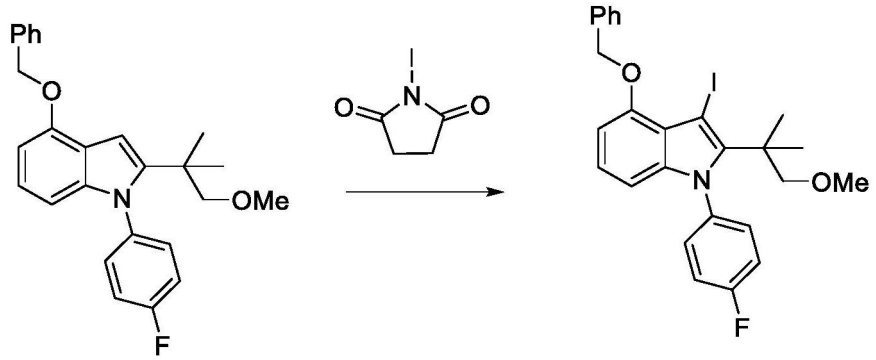
[1211] 制备S20

[1212] 4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S20)



C61 C62

[1213]



C63 S20

[1214] 步骤1.合成2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇(C62)

[1215] 向[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C62(4.8g,9.53mmol)在THF(40mL)的溶液中添加TBAF(40mL的1M,40.0mmol)。将混合物在55℃下搅拌4小时,然后浓缩,并通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇(3.15g,85%),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51-7.17(m,7H),7.08(q,J＝8.3,7.9Hz,2H),6.88(t,J＝7.9Hz,

1H),6.62(s,1H),6.50(d,J＝7.8Hz,1H),6.21(d,J＝8.3Hz,1H),5.13(s,2H),3.35(s,2H),1.12(s,6H)。LCMS m/z 390.0[M+H]$^+$.

[1216] 步骤2.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(C63)在0℃下向2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇C62(2.07g,5.32mmol)和MeI(520μL,8.35mmol)在THF(30mL)的混合物中添加NaH(260mg60％w/w,6.50mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加几滴冰水和HCl,浓缩混合物。将残余物溶于二氯甲烷中,过滤并浓缩,得到产物。4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(2.25g,97％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.52(m,2H),7.48-7.34(m,5H),7.26-7.18(m,2H),6.96(t,J＝8.0Hz,1H),6.59(dd,J＝7.8,0.7Hz,1H),6.30(dt,J＝8.2,0.7Hz,1H),5.25(s,2H),3.25(s,3H),3.21(s,2H),1.30(s,6H)。LCMS m/z 403.33[M+H]$^+$.

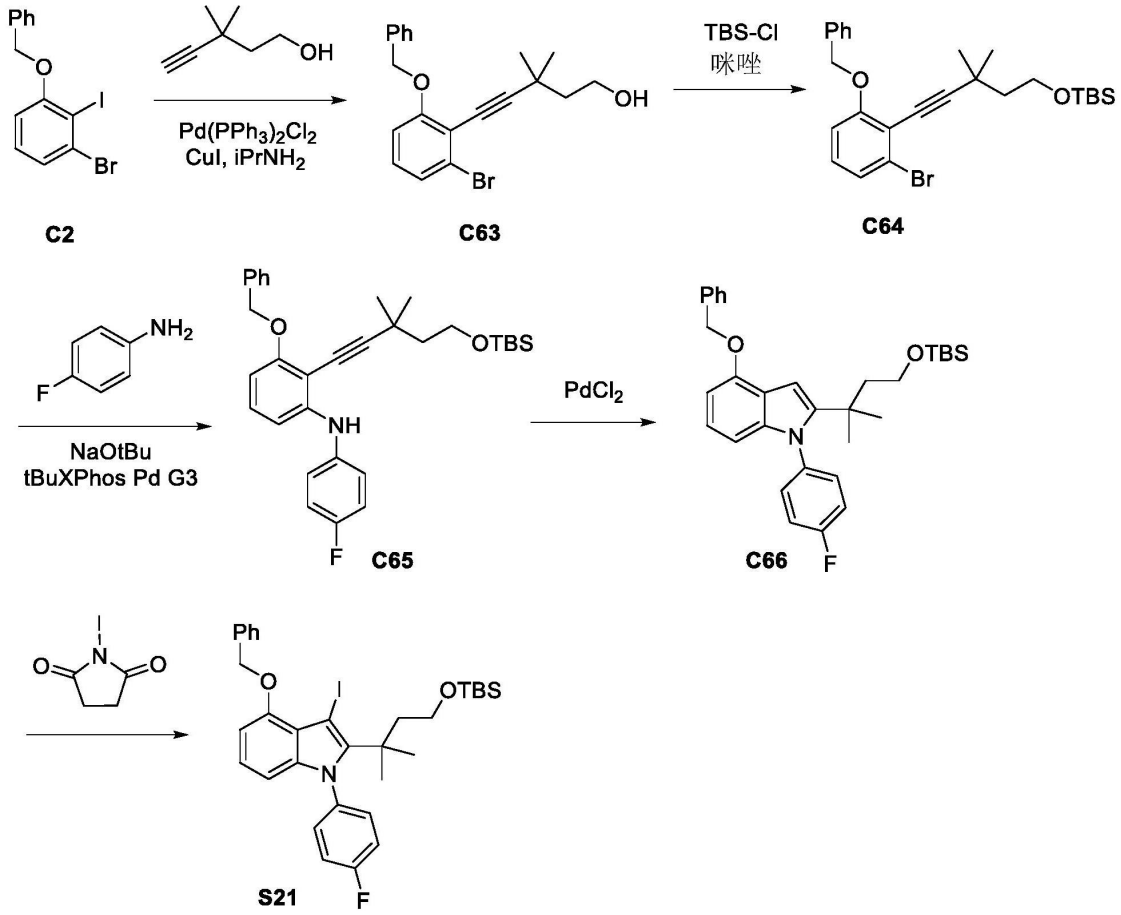
[1217] 步骤3.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S20)

[1218] 向4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚C63(2.25g,5.55mmol)在二氯甲烷(30mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(1.5g,6.68mmol)中并在室温下搅拌1小时。将溶剂除去,并将产物通过硅胶色谱法(梯度:0-25％EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(2.9g,97％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.70-7.59(m,2H),7.43(ddd,J＝7.7,6.5,1.5Hz,2H),7.39-7.30(m,3H),7.18(ddt,J＝8.6,6.4,1.8Hz,2H),6.95(td,J＝8.1,6.2Hz,1H),6.63(dd,J＝7.9,4.7Hz,1H),6.26(dd,J＝8.3,2.7Hz,1H),5.26(d,J＝2.8Hz,2H),3.75(s,2H),3.27(d,J＝2.4Hz,3H),1.38(s,6H)。LCMS m/z 529.47[M+H]$^+$.

[1219] 制备S21

[1220] [3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(S21)

[1221]



[1222] 步骤1.合成5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔-1-醇(C63)

[1223] 将1-苄氧基-3-溴-2-碘-苯C2(60g,154.2mmol)、3,3-二甲基戊-4-炔-1-醇(23g,205.0mmol)和N-异丙基丙-2-胺(140mL,998.9mmol)在1,4-二噁烷(400mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟,然后添加CuI(1.38g,7.25mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(4.65g,6.63mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌4小时,然后冷却至室温并过滤以除去淡棕褐色固体。将滤液浓缩至干燥,然后在水和EtOAc之间分配。将混合物经Celite®过滤以帮助分离各层。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为橙色油状物。5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔-1-醇(47g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52-7.48(m,2H),7.44-7.39(m,2H),7.38-7.32(m,1H),7.20(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),7.07(t,J=8.2Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),5.15(s,2H),3.89(q,J=6.1Hz,2H),2.23(t,J=5.9Hz,1H),1.82(t,J=6.3Hz,2H),1.39(s,6H)。LCMS m/z 373.0[M+H]$^+$.

[1224] 步骤2.合成[5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(C64)

[1225] 向5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔-1-醇C63(47g,125.9mmol)在二氯甲烷(500mL)的溶液中添加TBS-Cl(19.9g,132.0mmol)和咪唑(9.0g,132.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌经过周末。过滤除去棕褐色沉淀物,并将滤液用水(2x)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物,为淡黄色油状物。[5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(59.3g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.50(ddq,J=6.8,1.5,0.7Hz,2H),7.41-7.36(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.19(dd,J=8.1,

1.0Hz,1H),7.05(t,J=8.2Hz,1H),6.84(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),5.13(s,2H),3.98-3.90(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.36(s,6H),0.89(s,9H),0.05(s,6H)。LCMS m/z 487.0[M+H]$^+$.

[1226] 步骤3.合成3-苄氧基-2-[5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-戊-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺(C65)

[1227] 将[5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-3,3-二甲基-戊-4-炔氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C64(59.3g,121.7mmol)和4-氟苯胺(17.3mL,182.6mmol)在间二甲苯(500mL)中的溶液用氮气脱气10分钟,然后一次性添加NaOtBu(35.1g,365.2mmol)和tBuXPhos Pd G3(2.9g,3.65mmol)。将反应混合物在35℃下搅拌1小时,然后经Celite®过滤。将过滤垫用1:1EtOAc/水洗涤,然后将滤液的有机层与二甲苯合并,然后浓缩至干燥。将所得棕色油状物通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到所需产物,为琥珀色油状物。3-苄氧基-2-[5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-戊-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺(56.12g,89%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52(ddq,J=7.0,1.5,0.8Hz,2H),7.42-7.37(m,2H),7.34-7.29(m,1H),7.19-7.14(m,2H),7.07-7.00(m,3H),6.68(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.40(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.38(s,1H),5.15(s,2H),3.94-3.86(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.38(s,6H),0.86(s,9H),0.00(s,6H)。LCMS m/z 518.0[M+H]$^+$.

[1228] 步骤4.合成[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(C66)

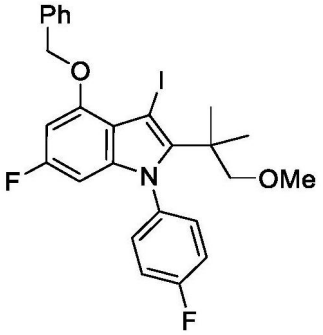
[1229] 向3-苄氧基-2-[5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3,3-二甲基-戊-1-炔基]-N-(4-氟苯基)苯胺C65(56.1g,108.4mmol)在MeCN(500mL)的溶液中添加$PdCl_2$(965mg,5.44mmol)。将反应混合物在65℃过夜,然后冷却至室温并过滤。将滤液浓缩至干燥,与MeCN一起研磨,并再次过滤。将固体合并并用冷MeCN洗涤,然后真空干燥,得到产物,为白色固体。[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(48.65g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54(ddt,J=7.5,1.4,0.7Hz,2H),7.45-7.39(m,2H),7.35(tdd,J=5.8,3.9,2.6Hz,3H),7.21-7.14(m,2H),6.94(t,J=8.0Hz,1H),6.61-6.56(m,2H),6.27(dt,J=8.2,0.7Hz,1H),5.24(s,2H),3.57-3.49(m,2H),1.76-1.66(m,2H),1.27(s,6H),0.83(s,9H),-0.04(s,6H)。LCMS m/z 518.0[M+H]$^+$.

[1230] 步骤5.合成[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(S21)

[1231] 在0℃下向[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C66(5g,9.65mmol)在二氯甲烷(50)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(2.3g,10.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥,干燥负载到疏松的Celite®上,并通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(5.85g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65-7.60(m,2H),7.40(tt,J=6.7,0.9Hz,2H),7.35-7.30(m,1H),7.27-7.22(m,2H),7.19-7.12(m,2H),6.95-6.89(m,1H),6.61(ddd,J=7.9,4.1,0.8Hz,1H),6.21(ddd,J=8.3,3.3,0.7Hz,1H),5.24(d,J=2.7Hz,2H),3.61-3.54(m,2H),2.31(t,J=7.2Hz,2H),1.33(d,J=12.6Hz,6H),0.84(d,J=2.2Hz,9H),-0.01(d,J=4.1Hz,6H)。LCMS m/z 643.0[M+H]$^+$.

[1232] 制备S22

[1233] 4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(S22)

[1234] 

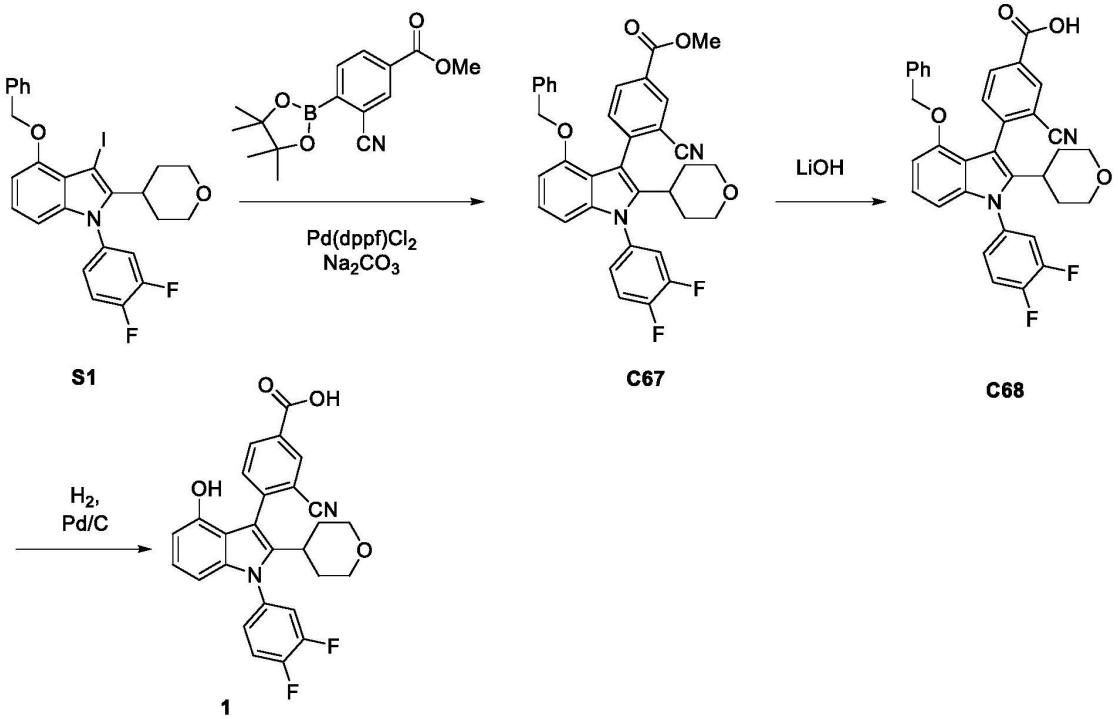
[1235] 使用制备化合物S4所用的方法,从C18和4-氟苯胺分三步制备化合物S22。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚(402.8mg,97%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.64(ddt,J=7.5,1.4,0.7Hz,2H),7.48-7.40(m,2H),7.40-7.33(m,1H),7.30-7.25(m,2H),7.24-7.12(m,2H),6.41(dd,J=11.5,2.2Hz,1H),5.92(dd,J=9.4,2.1Hz,1H),5.22(s,2H),3.70(s,2H),3.27(s,3H),1.36(s,6H)。LCMS m/z 547.37[M+H]$^+$.

[1236] B.合成化合物1-457

[1237] 所有具体和一般的化合物和公开用于制备那些化合物的中间体都被认为是本文公开的公开内容的一部分。

[1238] 化合物1

[1239] 3-氰基-4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(1)

[1240] 

[1241] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸甲酯(C67)

[1242] 将4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S1(157mg,0.263mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)、3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-

2-基)苯甲酸甲酯(90mg,0.31mmol)、碳酸钠(400μL 2M,0.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(24mg,0.03mmol)中的混合物在微波中在100℃下加热1小时。将混合物用水稀释并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机物用水(2x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸甲酯(15mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18-8.11(m,1H),8.07(dd,J=9.8,1.9Hz,1H),7.87-7.79(m,1H),7.72(dd,J=11.1,8.0Hz,2H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),7.21(t,J=7.4Hz,1H),7.17-7.04(m,3H),6.85(d,J=7.9Hz,2H),6.71(d,J=7.9Hz,1H),6.58(dd,J=8.2,4.9Hz,1H),4.89(q,J=11.5Hz,2H),3.95(s,3H),3.66(t,J=10.5Hz,2H),3.06(d,J=10.4Hz,2H),2.81(d,J=14.4Hz,1H),1.68(d,J=14.3Hz,1H),1.50(d,J=25.1Hz,3H)。LCMS m/z 579.55$[M+H]^+$.

[1243] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸(C68)

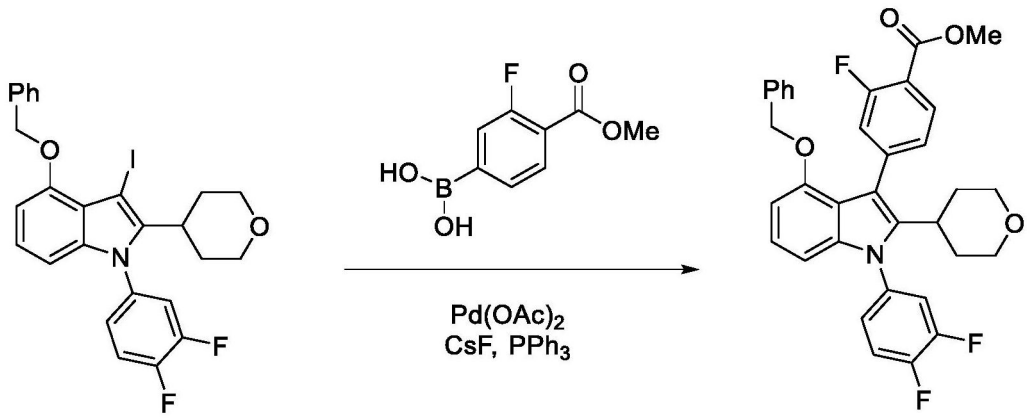
[1244] 将LiOH(500μL 1M,0.5mmol)添加到4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸甲酯C67(15mg,0.03mmol)在四氢呋喃(1.5mL)/甲醇(1.5mL)的溶液中并将反应温热至50℃并保持90分钟。将混合物通过添加10%柠檬酸中和,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸(14mg,91%)。LCMS m/z 565.06$[M+H]^+$.

[1245] 步骤3.合成3-氰基-4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(1)

[1246] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氰基-苯甲酸C68(14mg,0.024mmol)在乙醇(2mL)的溶液中添加钯/碳催化剂(2mg,0.02mmol)在乙醇(300μL)中的混合物。将反应混合物置于氢气气氛(气球压力)并搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)。将产物浓缩并与CH_3CN共沸,得到所需产物,为灰白色固体。3-氰基-4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(2.0mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.49(s,1H),8.34(d,J=8.1Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.47-7.32(m,2H),7.23(d,J=6.5Hz,1H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.53(d,J=8.1Hz,1H),6.47(d,J=7.7Hz,1H),3.90(t,J=11.4Hz,2H),3.23(s,2H),2.84(s,1H),1.75(s,2H),1.66(s,2H)。LCMS m/z 475.32$[M+H]^+$.

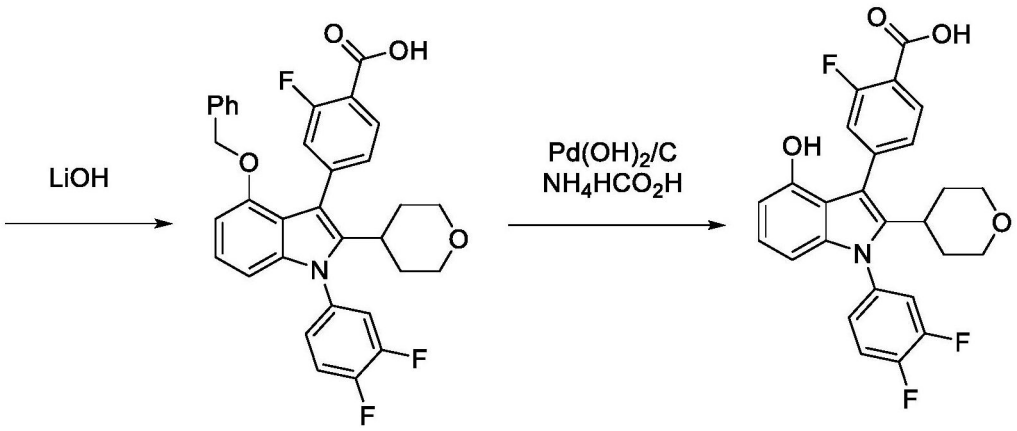
[1247] 化合物2

[1248] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(2)



S1 C69

[1249]



C70 2

[1250] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸甲酯(C69)

[1251] 将12L圆底烧瓶中的4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S1(130g,238.4mmol)、(3-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸(93.9g,474.3mmol)、PPh_3(12.6g,48.0mmol)和CsF(163g,1.1mol)的二甲氧基乙烷(3.64L)中的悬浮液用氮气(经由气体分散管)吹扫15分钟。添加$Pd(OAc)_2$(5.2g,23.1mmol),再鼓泡通入氮气15分钟。在氮气正压下将混合物逐渐加热至80℃。45分钟后,内部温度达到80℃,并保持该温度2小时。将混合物冷却至室温,然后在EtOAc(4L)和水(4L)之间分配。将有机层分离,用饱和水溶液$NaHCO_3$(3L)洗涤,然后用盐水(3L)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(250mL)中并通过硅胶色谱法(Combiflash(3kg硅胶)纯化。梯度:0-40%EtOAc/庚烷.900mL/min流速)。将产物浓缩并将残余物溶解于EtOAc(1.0L,在72℃)中。用庚烷(4L)处理所得溶液,然后在旋转蒸发器(无真空,冰水浴)上旋转90分钟。过滤收集所得晶体,用庚烷(2L)洗涤,并抽吸干燥1小时。将所得产物(118g浅黄色蓬松晶体)溶解于热EtOAc(1.0L,70℃)中,然后用Biotage MP-TMT树脂(52g)处理。将混合物在70℃下加热1小时。将混合物过滤,并用EtOAc(80mL)洗涤树脂。用庚烷(4L)处理滤液,并使其在室温下静置16小时。通过过滤分离所得晶体,用庚烷(1L)洗涤,然后抽吸干燥1小时,得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸甲酯(114g,84%),为白色晶体。^1H NMR(400MHz,氯

仿-d)δ7.85(t,J=7.9Hz,1H),7.41(dt,J=9.8,8.6Hz,1H),7.34-7.26(m,2H),7.26-7.16(m,5H),7.14-7.07(m,1H),6.96-6.89(m,2H),6.63(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.55(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.95(s,2H),4.01(s,3H),3.84(dd,J=12.0,4.2Hz,2H),3.19(tdd,J=11.8,3.7,2.1Hz,2H),2.84(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),1.71(qd,J=12.4,4.2Hz,2H),1.60-1.52(m,2H)。^{1}H NMR显示存在残余EtOAc。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-110.98,-133.71(d,J=21.5Hz),-135.49(d,J=21.7Hz)。LCMS m/z 572.04[M+H]$^{+}$.

[1252] 步骤2.4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(C70)

[1253] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸甲酯C69(4.25g,7.45mmol)在THF(170mL)的溶液中在室温下添加LiOH(3.5g,146.1mmol)、MeOH(35mL)、水(35mL)。将混合物加热至50℃,然后用1MHCl水溶液(170mL)淬灭并用2-MeTHF(200mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,然后过滤并浓缩,得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(4.1g,99%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.93(t,J=7.9Hz,1H),7.41(dt,J=9.9,8.6Hz,1H),7.34-7.16(m,7H),7.11(t,J=8.0Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.64(d,J=7.8Hz,1H),6.56(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.94(s,2H),3.89(dd,J=11.6,4.0Hz,2H),3.21(t,J=11.8Hz,2H),2.85(ddd,J=12.2,8.7,3.5Hz,1H),1.76(qd,J=12.6,4.2Hz,2H),1.59(d,J=12.9Hz,2H)。LCMS m/z 557.95[M+H]$^{+}$.

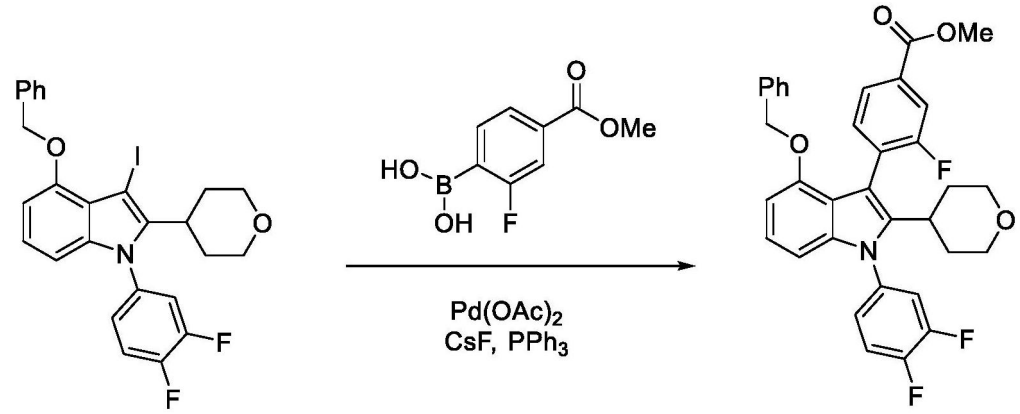
[1254] 步骤3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(2)

[1255] 向配备有机械搅拌器、加热夹套、温度探头和冷凝器的5L 3颈RBF中加入4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸C70(89g,159.6mmol)在THF(1.6L)和MeOH(1.3L)中的溶液。添加甲酸铵(121g,1.92mol)并将反应容器用氮气吹扫5分钟。添加20%Pd(OH)$_2$/碳(3.33g 20%w/w,4.7mmol)并将反应混合物加热至58℃并保持2小时。将混合物通过Celite®垫过滤,然后用1:1THF:MeOH(1L)洗涤,得到浅黄色滤液。浓缩滤液,残余物用MeOH(2×500mL)浓缩以除去残余的甲酸铵。将残余物在1:1MeOH:水(1L)中浆化16小时。将混合物过滤,用1:1MeOH:水(100mL)洗涤,然后抽吸干燥20分钟。将固体溶解于1:1MeOH:THF(2L)中,然后用Biotage MP-TMT树脂(20g)和活性炭(10g)处理,在55℃下加热45分钟,然后过滤。浓缩滤液,并将残余物用MeOH(500mL)处理,在旋转蒸发器上在65℃(无真空)下离心45分钟,然后浓缩。重复MeOH(500mL)处理,将所得黄色固体在真空烘箱中在55℃下干燥20小时,得到产物4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(50g,66%),为浅黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),7.86-7.59(m,3H),7.38(ddt,J=8.6,3.9,1.7Hz,1H),7.28-7.03(m,2H),6.86(t,J=7.9Hz,1H),6.42(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.27(dd,J=8.1,0.8Hz,1H),3.70(d,J=11.3Hz,2H),3.18-2.94(m,2H),2.81(dq,J=10.0,5.6Hz,1H),1.71-1.40(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-114.56,-135.67(d,J=23.1Hz),-137.46(d,J=22.8Hz)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ167.16,161.03,158.53,151.92,151.33,151.24,151.11,148.87,148.76,148.63,140.74,139.90,138.61,135.06,130.21,127.38,127.22,123.44,119.81,119.63,119.51,119.28,118.86,118.68,116.28,113.72,105.55,101.64,67.88,34.96,

32.79,32.72.LCMS m/z468.23[M+H]$^+$.XRPD显示材料是结晶的。DSC显示熔点＝303℃。

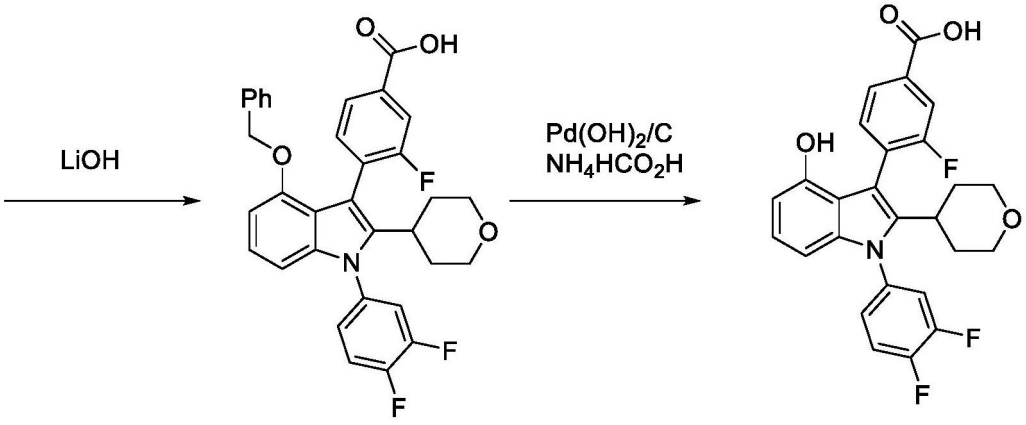
[1256] 化合物3

[1257] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(3)



S1 C71

[1258]



C72 3

[1259] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸甲酯(C71)

[1260] 将4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S1(137g,251.2mmol)、(2-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸(100g,505.2mmol)、三苯基膦(13.2g,50.3mmol)和CsF(172g,1.13mol)在DME(3.84L)中的悬浮液用氮气鼓泡通过(经由气体分散管)15分钟。添加Pd(OAc)$_2$(5.5g,24.4mmol),继续N_2鼓泡持续15分钟,然后开始加热(目标温度＝80℃),同时保持N_2的正压。45分钟后,内部温度达到80℃,并保持1小时。添加EtOAc(4L)和水(4L)。将有机层分离,用饱和水溶液$NaHCO_3$(3L)洗涤,然后用盐水(3L)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(400mL)中并通过硅胶色谱法(3kg硅胶,梯度:0-40%EtOAc/庚烷.900mL/min流速)纯化。将产物溶液(在色谱溶剂中)在室温下静置1周。滤出所得晶体。将滤液浓缩并与晶体合并。将整个混合物悬浮于EtOAc(1L,60℃)中并添加庚烷(4L)。将混合物冷却至0℃(冰-水浴),在0℃保持30分钟,然后过滤。将收集的固体用庚烷(2L)洗涤,并抽吸干燥。在75℃(旋转蒸发器浴)下,将收集的晶体(～114g)溶解于EtOAc(1L)和THF(500mL)中。用Biotage MP-TMT树脂(53g)处理所得溶液,并在75℃下加热

45分钟，然后趁热过滤，用THF(200mL)洗涤。浓缩合并的滤液，将残余物溶解/悬浮于热EtOAc(500mL)中，在75℃下加热30分钟，然后用庚烷(1.5)处理。在室温下静置过夜后，过滤混合物，用庚烷(200mL)洗涤。将产物抽吸干燥30分钟，然后在旋转蒸发器(1毫巴，65℃)上干燥45分钟，得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸甲酯(103.4g,72%)，为白色粉末。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.77(dd,J＝7.9,1.7Hz,1H),7.62(dd,J＝9.6,1.7Hz,1H),7.53-7.12(m,7H),7.08(t,J＝8.0Hz,1H),6.95-6.85(m,2H),6.61(d,J＝7.8Hz,1H),6.56(d,J＝8.2Hz,1H),4.92(s,2H),3.99(s,3H),3.83(dd,J＝11.0,5.2Hz,2H),3.27-3.10(m,2H),2.80(t,J＝12.0Hz,1H),1.87-1.48(m,4H)。^{19}FNMR(282MHz,氯仿-d)δ-111.00,-111.10,-133.79(d,J＝21.5Hz),-133.87(d,J＝21.5Hz),-135.70(d,J＝21.5Hz),-135.71(d,J＝21.5Hz)。LCMS m/z 571.44[M+H]$^{+}$.熔点＝182℃.

[1261] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(C72)

[1262] 将THF(1.9L)和MeOH(400mL)添加到配备有加热夹套、机械搅拌器和温度探头的5L 3颈烧瓶中的4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸甲酯C71(103g,180.2mmol)中。在室温下添加LiOH(43g,1.8mol)和H_2O(400mL)。将混合物加热至50℃并保持2小时。然后将混合物冷却至22℃(冰-水浴)，然后用2M HCl水溶液(1L)中和。使温度升高至35℃，将混合物在之间分配2-MeTHF和盐水(各500mL)之间分配。将有机层用盐水(1L)洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将水层用2-MeTHF(1L)再萃取，并将有机萃取物用盐水(1L)洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(101g,101%)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.22(s,1H),7.94-7.64(m,3H),7.65-7.51(m,2H),7.42(dddd,J＝18.0,9.0,4.1,2.0Hz,1H),7.24-7.09(m,3H),7.05(t,J＝8.1Hz,1H),6.83-6.75(m,2H),6.68(d,J＝7.9Hz,1H),6.55(dd,J＝8.2,2.2Hz,1H),5.02-4.84(m,2H),3.68(dt,J＝11.1,5.0Hz,2H),3.14-2.97(m,2H),2.75(td,J＝10.2,8.4,6.0Hz,1H),1.74-1.29(m,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.76,-110.89,-135.40(d,J＝22.9Hz),-135.44(d,J＝22.9Hz),-137.26(d,J＝22.9Hz),-137.31(d,J＝22.9Hz)。LCMS m/z 557.16[M+H]$^{+}$.

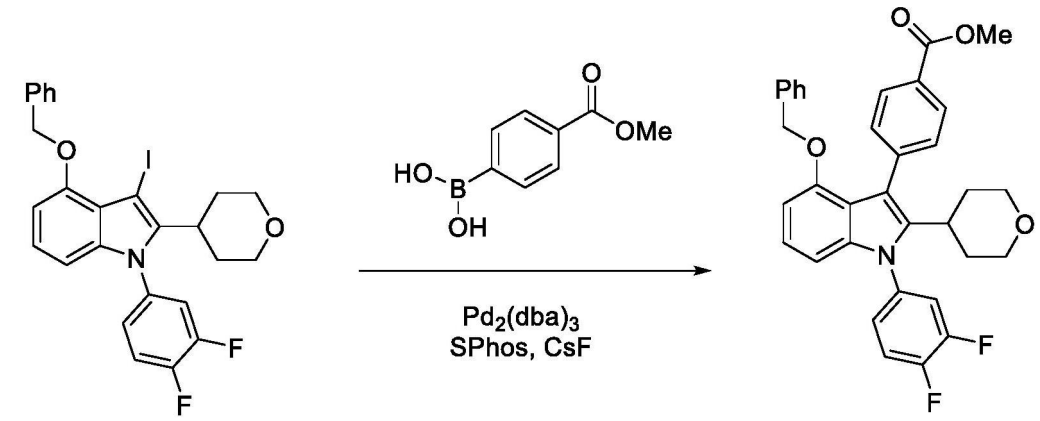
[1263] 步骤3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(3)

[1264] 在500毫升烧瓶中，将4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸C72(40.3g,84.7mmol)悬浮在AcOH(80mL)和水(160mL)中。将烧瓶用箔包裹以阻挡环境光，并在室温下搅拌20小时。过滤反应混合物，收集固体，用水(100mL)洗涤，抽吸干燥45分钟，然后在旋转蒸发器(75℃，2毫巴压力)上干燥2小时，得到产物4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(39.5g,100%)，为轻微灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),9.16(s,1H),7.92-7.62(m,4H),7.55(q,J＝7.5Hz,1H),7.48-7.29(m,1H),6.87(t,J＝7.9Hz,1H),6.47-6.25(m,2H),3.68(p,J＝4.6Hz,2H),3.05(tt,J＝11.7,8.4,3.6Hz,2H),2.75(tt,J＝12.4,3.6Hz,1H),1.74-1.29(m,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.64,-110.79,-135.53(d,J＝23.0Hz),-135.57(d,J＝23.0Hz),-137.45(d,J＝23.0Hz),-137.50(d,J＝23.0Hz)。LCMS m/z468.17[M+H]$^{+}$.熔

点＝296℃(DSC)。

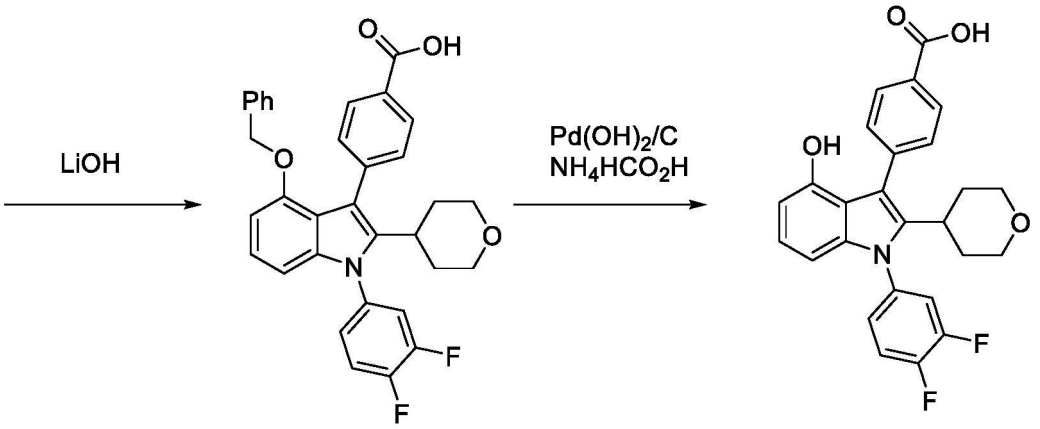
[1265] 化合物4

[1266] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(4)



S1 C73

[1267]



C74 4

[1268] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C73)

[1269] 向配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探头、水冷回流冷凝器和氮气入口/出口的2L 5颈烧瓶中加入4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S1(80g,144.6mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(35g,194.5mmol)、CsF(105g,691.2mmol)和脱气的DME(1.6L)。用氮气将溶液鼓泡5分钟,然后添加$Pd_2(dba)_3$(6.4g,6.99mmol)和二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(5.6g,13.64mmol)。将所得反应混合物用氮气鼓泡20分钟,温热至80℃,并在此温度下搅拌8小时。

[1270] 将反应混合物冷却至室温,在二氯甲烷(400mL)、EtOAc(800mL)和水(400mL)之间分配。将有机相分离,并依次用水(400mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(400mL)和盐水(2x200mL)洗涤。然后将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物溶解/悬浮在MTBE(～500mL)中,回流30秒,将所得悬浮液在室温下静置2小时。过滤混合物,用MTBE(～100mL)洗涤收集的固体,抽吸干燥,得到约60g白色晶体,其含有约5％脱碘起始物质以及约7％的硼氧烃三聚物(boroxine)向装配有械搅拌器、加热套、J-Kem温度探头、水冷回流冷凝器的5L 3颈烧瓶中加入～60g白色晶体,悬浮在EtOAc(800mL)中,然后加热回流。分批添加额外的EtOAc,直到

获得澄清的溶液(所需的EtOAc总量＝～1.6升)。将混合物回流30分钟,然后关闭加热,将烧瓶放在加热套中慢慢冷却。约14小时后,过滤晶体,并抽吸干燥,得到62g产物,其含有约6重量%的硼氧烃三聚物。该物质在上述条件下再结晶一次,得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(40g,50%),为白色结晶固体。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01-7.89(m,2H),7.88-7.75(m,1H),7.75-7.63(m,1H),7.54(d,J＝7.9Hz,2H),7.42(ddd,J＝9.6,4.2,2.2Hz,1H),7.24-7.13(m,1H),7.13-6.97(m,3H),6.81-6.71(m,2H),6.67(d,J＝7.8Hz,1H),6.51(d,J＝8.2Hz,1H),4.92(s,2H),3.92(s,3H),3.66(d,J＝10.7Hz,2H),3.03(td,J＝11.7,3.5Hz,2H),2.85-2.67(m,1H),1.53(q,J＝13.0,12.3Hz,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-135.48,-135.56,-137.29,-137.37.LCMS m/z 554.07[M+H]$^{+}$.熔点＝201℃.

[1271] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C74)

[1272] 向装配有顶置式搅拌器、加热套、J-Kem温度探头和水冷回流冷凝器的5L3颈烧瓶中加入4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C73(52g,93.9mmol)在THF(1.5L)和甲醇(220mL)中的混合物。添加LiOH(15g,626.3mmol)在水(450mL)并将所得反应混合物温热至50℃。将反应在此温度下搅拌14小时。然后用冰/水浴将混合物冷却至0℃,用2N HCl酸化至pH＝1,得到白色悬浮液。将所得反应混合物减压浓缩以除去THF和甲醇(～1.7L)。将形成的白色沉淀通过中型中型烧结漏斗过滤,用水(2x500mL)洗涤,在对流烘箱中在80℃下干燥14小时,得到4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(49g,95%),为白色固体,其含有痕量的乙酸乙酯和THF。该物质无需进一步纯化即进入下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.92(s,1H),7.99-7.89(m,2H),7.87-7.75(m,1H),7.70(dd,J＝10.6,8.9Hz,1H),7.52(d,J＝7.9Hz,2H),7.46-7.36(m,1H),7.20-6.98(m,4H),6.76-6.64(m,3H),6.51(d,J＝8.2Hz,1H),4.94(s,2H),3.65(t,J＝9.1Hz,2H),3.03(dd,J＝13.4,10.1Hz,2H),2.85-2.68(m,1H),1.53(q,J＝12.8,12.2Hz,4H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-135.49,-135.57,-137.31,-137.39.熔点为272℃.LCMS m/z 540.12[M+H]$^{+}$.

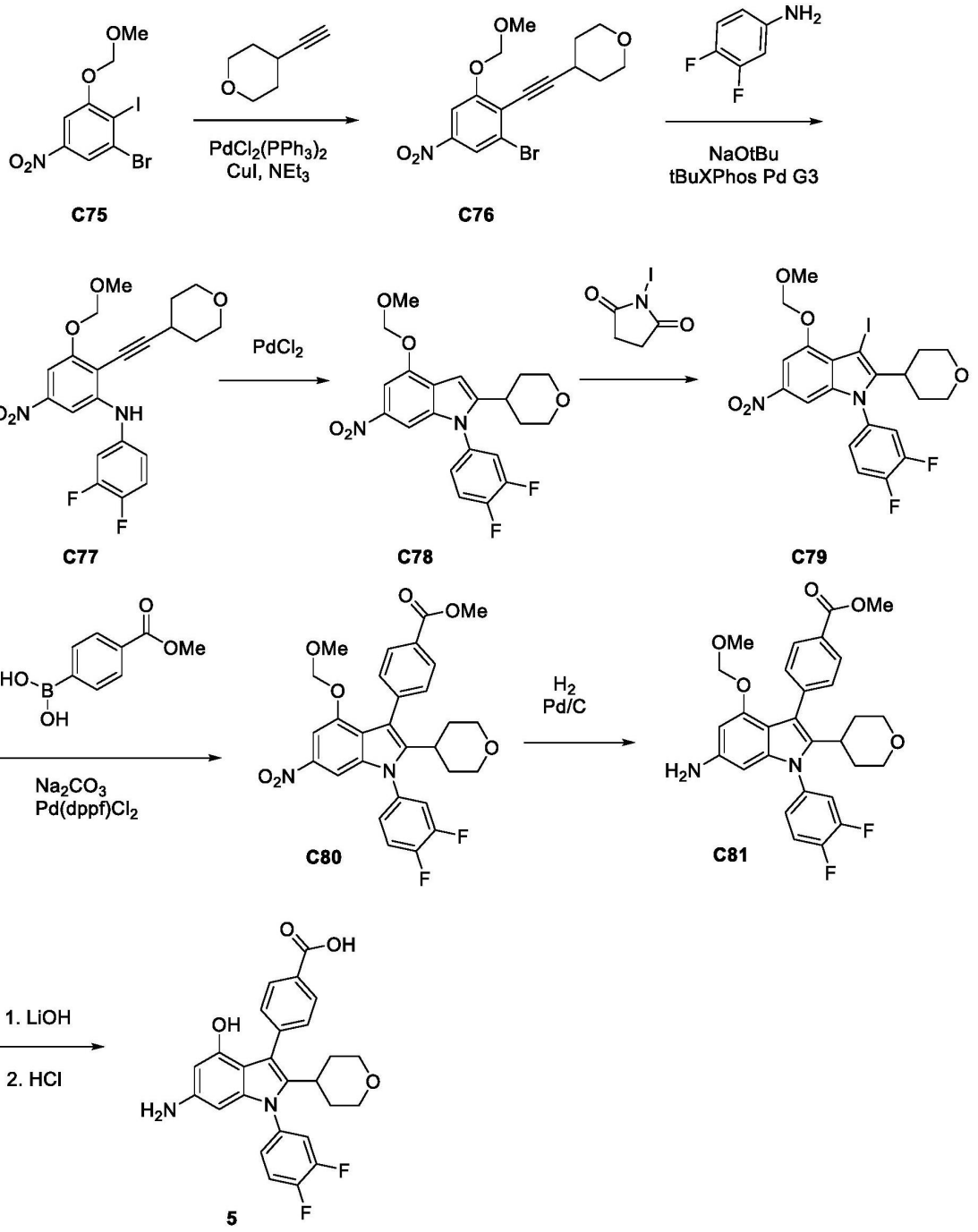
[1273] 步骤3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(4)

[1274] 在250mL烧瓶中,将4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸C74(2.4g,4.45mmol)溶解于THF(60mL)和EtOH(40mL)中。添加Pd/C、湿润的Degussa(565mg 5%w/w,0.27mmol)将反应混合物在真空下放置5分钟,然后在H_2(气球压力)下放置1小时。用N_2鼓泡通过反应混合物5分钟,然后转移到500mL烧瓶中。添加甲酸铵(3.4g,53.9mmol)并将所得混合物回流2.5小时。添加Pd(OH)$_2$(628mg 20%w/w,0.9mmol)并将反应混合物再回流1小时。将反应混合物趁热通过Celite®过滤,用EtOH(30mL)洗涤。浓缩滤液,残留物从EtOH(80mL)中浓缩两次,除去过量的甲酸铵。将残余物溶解于1:1EtOH:2-MeTHF(100mL)中,用Biotage MP-TMT树脂(2.4g,用热EtOH洗涤)处理,并在75℃下加热45分钟。趁热过滤混合物,用EtOH(30mL)洗涤树脂,浓缩滤液。将残余物从EtOH(50mL)再浓缩,将所得残余物用EtOH(50mL)处理,并加热至75℃并保持20分钟。添加水(20mL),将混合物超声处理2分钟,然后在75℃下加热5分钟。将所得悬浮液在室温下静置90分钟。将混合物过滤,

将收集的固体用水(10mL),然后抽吸干燥30分钟,然后转移到100mL烧瓶中,在旋转蒸发器(2毫巴,70℃)上干燥1小时,得到产物4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(1.46g,72%),为灰白色结晶固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(s,1H),9.17(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.79(ddd,J=11.1,7.2,2.5Hz,1H),7.70(dt,J=10.5,8.9Hz,1H),7.57-7.47(m,2H),7.39(dq,J=8.9,2.6,2.2Hz,1H),6.86(t,J=7.9Hz,1H),6.40(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.29(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.68(dt,J=11.3,2.9Hz,2H),3.04(tdd,J=11.2,5.4,2.6Hz,2H),2.81(tt,J=11.6,4.1Hz,1H),1.64-1.43(m,4H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ167.54,151.40,151.17-150.46(m),148.69-147.89(m),141.57,139.51,138.18,134.56(d,J=4.6Hz),131.59,128.52,128.06,126.95,123.00,119.28(d,J=17.7Hz),118.32(d,J=18.0Hz),115.90,113.88,105.02,101.31,67.43,34.52,32.38,32.31.^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-135.65(d,J=23.0Hz),-137.44(d,J=22.8Hz)。LCMS m/z 450.22$[M+H]^+$.

[1275] 化合物5

[1276] 4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(5)



[1277]

[1278] 步骤1.合成4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)-4-硝基-苯基]乙炔基]-四氢吡喃(C76)

[1279] 在5mL微波管中,在氮气下,将1-溴-2-碘-3-(甲氧基-甲氧基)-5-硝基-苯C75(1.54g,3.81mmol)和4-乙炔基四氢吡喃(440mg,3.99mmol)在1,4-二噁烷(2.1mL)中,然后在$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(275mg,0.4mmol)、CuI(85mg,0.45mmol)和NEt_3(2.1mL)中混合。用氮气吹扫混合物,并将反应在60℃下加热过夜。冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释并依次用水(x2)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)-4-硝基-苯基]乙炔基]四氢吡喃(860mg,59%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.95(d,J=2.1Hz,1H),5.43(s,2H),3.89-3.78(m,2H),3.57-3.48(m,2H),3.44(s,3H),3.16-3.04(m,1H),1.96-1.81(m,

2H),1.73-1.53(m,2H)。LCMS m/z 370.03[M+H]$^+$.

[1280] 步骤2.合成N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-5-硝基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C76)和1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C77)

[1281] 向4-[2-[2-溴-6-(甲氧基甲氧基)-4-硝基-苯基]乙炔基]四氢吡喃(857mg,2.24mmol)和3,4-二氟苯胺(240μL,2.42mmol)在间二甲苯(11mL)的溶液中添加NaOtBu(645mg,6.71mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(70mg,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到所需产物N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-5-硝基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(与～10%的环化吲哚产物1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚混合)。将N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-5-硝基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺产物混合物溶解于乙腈(10mL)和$PdCl_2$(40mg,0.23mmol)中。将混合物温热至50℃并搅拌3小时。将混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到产物。1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(576mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92-7.83(m,1H),7.80-7.69(m,1H),7.62(d,J=1.8Hz,1H),7.54(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),6.72(d,J=0.7Hz,1H),5.47(s,2H),3.84(d,J=8.5Hz,2H),3.47(s,3H),3.33-3.19(m,2H),2.93-2.79(m,1H),1.78-1.62(m,4H)。LCMS m/z 419.16[M+H]$^+$.

[1282] 步骤3.合成1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C79)

[1283] 向1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C78(575mg,1.34mmol)在二氯甲烷(10mL)的冰冷溶液中添加1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(325mg,1.45mmol)并搅拌1小时。添加1硫代硫酸钠进行反应,通过相分离器,浓缩得到产物,为黄色固体。1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(700mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92-7.83(m,1H),7.82-7.70(m,1H),7.57(d,J=1.9Hz,1H),7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.37(d,J=1.9Hz,1H),5.46(s,2H),3.88(dd,J=11.3,4.1Hz,2H),3.52(s,3H),3.31-3.17(m,2H),2.99(t,J=12.3Hz,1H),2.29-2.15(m,2H),1.60(t,J=12.7Hz,2H)。LCMS m/z 544.95[M+H]$^+$.

[1284] 步骤4.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C80)

[1285] 将1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C79(200mg,0.36mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(80mg,0.44mmol)、碳酸钠(380μL 2M,0.76mmol)和Pd(dppf)Cl_2(17mg,0.02mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.2mL)中的混合物在90℃下加热1小时,然后在微波炉中在110℃下加热30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,依次用水(3x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(87mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07-8.00(m,2H),8.00-7.91(m,1H),7.83-7.73(m,1H),7.56(dd,J=14.9,7.8Hz,3H),7.49(d,J=1.9Hz,1H),7.45(d,J=1.9Hz,1H),5.05(s,2H),3.90(s,3H),3.67(d,J=11.5Hz,2H),3.11(s,3H),3.09-2.98(m,

2H),2.84(t,J＝11.9Hz,1H),1.65-1.45(m,4H)。LCMS m/z 553.14[M+H]$^+$.

[1286] 步骤5.合成4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C81)

[1287] 将钯/碳(45mg 10％w/w,0.04mmol),然后甲醇(8mL)添加到4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-6-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C80(180mg,0.33mmol)中。通过气球将反应混合物置于氢气气氛下,并搅拌3小时。过滤催化剂,用乙酸乙酯洗涤,浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-50％EtOAc/庚烷)纯化,得到产物4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(110mg,63％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.99-7.92(m,2H),7.79-7.64(m,2H),7.55-7.48(m,2H),7.40-7.31(m,1H),6.06(d,J＝1.7Hz,1H),5.66(d,J＝1.6Hz,1H),4.88(s,2H),4.77(s,2H),3.88(s,3H),3.66(d,J＝11.1Hz,2H),3.07(s,3H),3.06-2.95(m,2H),2.77-2.68(m,1H),1.57-1.38(m,4H)。LCMS m/z 523.22[M+H]$^+$.

[1288] 步骤6和7.合成4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(5)

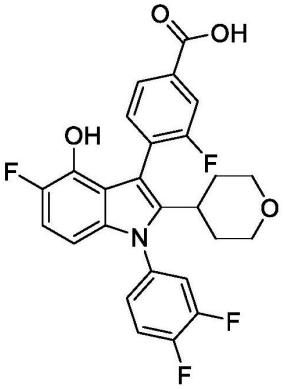
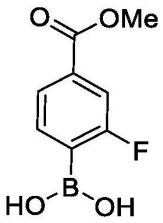
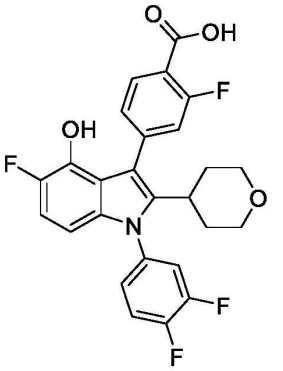
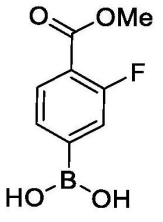
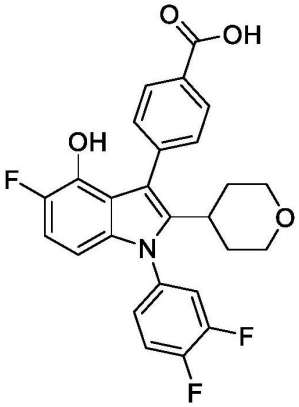
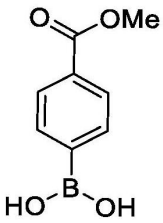
[1289] 向4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C81(110mg,0.20mmol)在THF(8mL)/甲醇(4mL)的溶液中添加LiOH(2.0mL的1M,2.0mmol)。将混合物温热至50℃并搅拌2小时。添加1NHCl,直到混合物的pH值达到pH～5。将混合物用EtOAc(2x)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。向所得残余物中添加氯化氢(2.0mL的4M,8.0mmol)的1,4-二噁烷溶液,并搅拌过夜。然后将混合物减压浓缩。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100％MeCN/水,含有0.1％三氟乙酸)纯化,得到产物。将合并的产物级分减压浓缩,然后溶解于乙腈(5mL)和氯化氢(500μL 6M,3.0mmol)中。将混合物搅拌20分钟,然后减压浓缩。重复该后面HCl步骤,得到产物,为棕褐色固体4-[6-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,56％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.92(s,1H),9.76(d,J＝66.7Hz,3H),8.00-7.91(m,2H),7.93-7.83(m,1H),7.80-7.69(m,1H),7.55-7.36(m,3H),6.41(s,1H),6.26(s,1H),3.68(d,J＝11.2Hz,2H),3.05(t,J＝8.0Hz,2H),2.80(t,J＝12.0Hz,1H),1.64-1.43(m,4H)。LCMS m/z 465.18[M+H]$^+$.

[1290] 化合物6-10

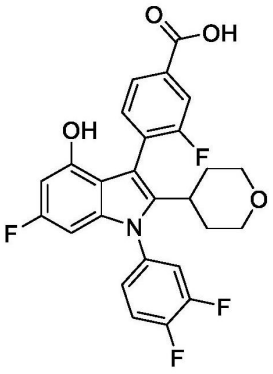
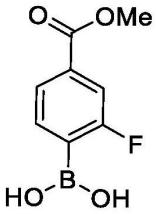
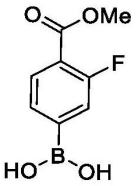
[1291] 根据针对制备化合物1和2所述的方法,由中间体S1-S3和适当的硼酸或硼酸酯制备化合物6-10(表1)。在表脚注中注明了对该程序的任何修改。

[1292] 表1.化合物6-10的制备方法、结构和物理化学数据

[1293]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
6	从 **S2**[1,2,3] 化 合 物 **2** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (tdd, J = 9.5, 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dt, J = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 21.8, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.05 (tt, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 1H)。LCMS *m/z* 485.97 $[M+H]^+$.
7	从 **S2** 参 见 脚 注 [4,2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.40 (ddt, J = 8.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.06 (tdd, J = 11.6, 5.6, 2.2 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 1.69 - 1.41 (m, 4H)。LCMS *m/z* 486.15 $[M+H]^+$.
8	从 **S2**[1,2,3] 化合物 **2** 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11 (dq, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.4, 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 6.32 - 6.24 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.18 (ddd, J = 11.8, 9.5, 2.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 1.71 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 468.02 $[M+H]^+$.

[1294]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
9	从 **S3**[5,2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 9.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.63 (m, 4H), 7.54 (dt, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.12 (ddd, J = 9.6, 3.8, 2.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.71 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H) 。 LCMS *m/z* 486.12 $[M+H]^+$.
10	从 **S3**[6,2,3,7] 化合物 **1**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 11.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 6.30 - 6.24 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.05 (ddd, J = 11.7, 9.7, 5.6 Hz, 2H), 2.78 (ddt, J = 12.1, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.36 (m, 4H)。 LCMS *m/z* 486.01 $[M+H]^+$.

[1295] [1]·铃木条件:Pd(OAc)$_2$、PPh_3、CsF、在DME中,在100℃下。

[1296] [2]·水解条件:LiOH

[1297] [3]·氢化:H_2,Pd/C在EtOH中

[1298] [4]·铃木条件:Pd$(PPh_3)_4$、CsF在DME中,在100℃。

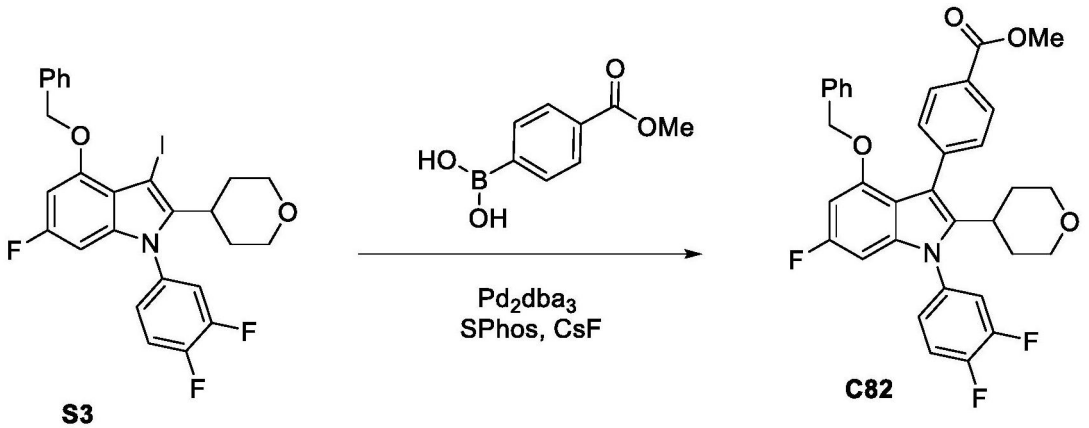
[1299] [5]·铃木条件:$Pd_2(dba)_3$、SPhos、K_3PO_4在THF中,在80℃。

[1300] [6]·铃木条件:Pd(dppf)Cl_2、Na_2CO_3、在DMF中,在100℃下。

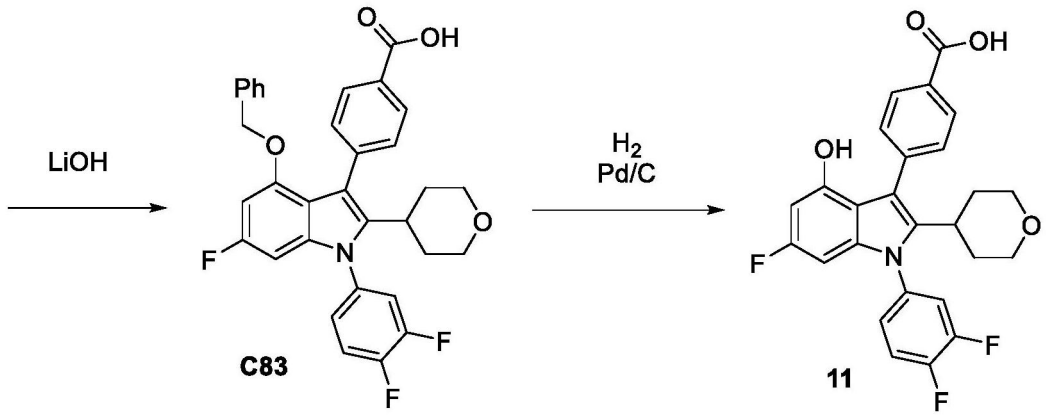
[1301] [7]·通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。

[1302] 化合物11

[1303] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(11)



[1304]



[1305] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C82)

[1306] 在装有机械搅拌器、加热夹套和温度探头的3升4颈RBF中,将4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚S3(42.0g,74.6mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(26.8g,148.9mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.36g,1.49mmol)、二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(2.47g,6.02mmol)和CsF(51g,335.7mmol)在DME(1.0L)中的溶液/悬浮液通过气体分散管用氮气鼓泡10分钟。将反应置于氮气正压下,然后加热至80℃并保持3小时。让反应缓慢冷却至室温,不除去加热夹套。16小时后,二氯甲烷(1.3L)添加(轻微放热22→34℃),将混合物搅拌10分钟,然后过滤。收集固体,用二氯甲烷(200mL)洗涤。将合并的滤液浓缩,并将残余物在水和二氯甲烷(各1.5L)之间分配。将有机层分离,用盐水(1L)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将残余物溶解/悬浮在MTBE(400mL),在60℃(非真空)旋转蒸发器上旋转3分钟,然后在室温下静置40分钟。通过过滤分离固体,用MTBE(100mL)洗涤,并抽吸干燥。将该物质溶解在回流的EtOAc(1.4L)中,回流30分钟,然后关闭加热,使溶液缓慢冷却至室温。18小时后,过滤悬浮液,用EtOAc(50mL)洗涤收集的固体,并抽吸干燥,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(29.14g,68%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96-7.91(m,2H),7.82(ddd,J=11.0,7.2,2.5Hz,1H),7.72(dt,J=10.5,8.8Hz,1H),7.53(d,J=7.8Hz,2H),7.45-7.38(m,1H),7.23-7.15(m,1H),7.13-7.05(m,2H),6.78-6.72(m,2H),6.63(dd,J=12.0,2.1Hz,1H),6.32(dd,J=9.5,2.0Hz,1H),4.95(s,2H),3.92(s,3H),3.65(dd,J=11.5,3.6Hz,2H),3.01(ddt,J=13.7,7.3,3.7Hz,2H),2.80-2.67(m,1H),1.63-1.37(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-117.67,-135.24(d,J=23.0Hz),-137.03(d,J=22.8Hz)。LCMS m/z 572.19$[M+H]^+$.

[1307] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C83)

[1308] 在2L RBF中,在室温下向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C82(25.9g,45.3mmol)在THF(470mL)中的溶液/悬浮液中添加MeOH(100mL)、LiOH(10.9g,455.2mmol)和水(100mL)。将所得悬浮液在60℃下加热16小时。将混合物浓缩至干燥。用1m HCl水溶液(1L)处理所得白色固体,在70℃下在旋转蒸发器上旋转30分钟,然后过滤悬浮液。将收集的固体用水(500mL)洗涤,然后抽吸干燥1小时。然后将固体在旋转蒸发器(2毫巴,75℃)上干燥30分钟,得到4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(24.7g,98%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.12(s,1H),7.99-7.91(m,2H),7.82(ddd,J=11.1,7.2,2.6Hz,1H),7.72(dt,J=10.5,8.8Hz,1H),7.50(d,J=7.7Hz,2H),7.42(ddt,J=10.0,3.9,1.7Hz,1H),7.21-7.15(m,1H),7.11(tt,J=6.9,1.8Hz,2H),6.75-6.68(m,2H),6.63(dd,J=12.0,2.1Hz,1H),6.32(dd,J=9.5,2.0Hz,1H),4.96(s,2H),3.71-3.62(m,2H),3.02(ddd,J=12.1,10.0,5.5Hz,2H),2.73(tt,J=12.0,3.6Hz,1H),1.62-1.39(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-117.78,-135.26(d,J=22.8Hz),-137.07(d,J=23.0Hz)。LCMS m/z 558.1[M+H]$^{+}$.

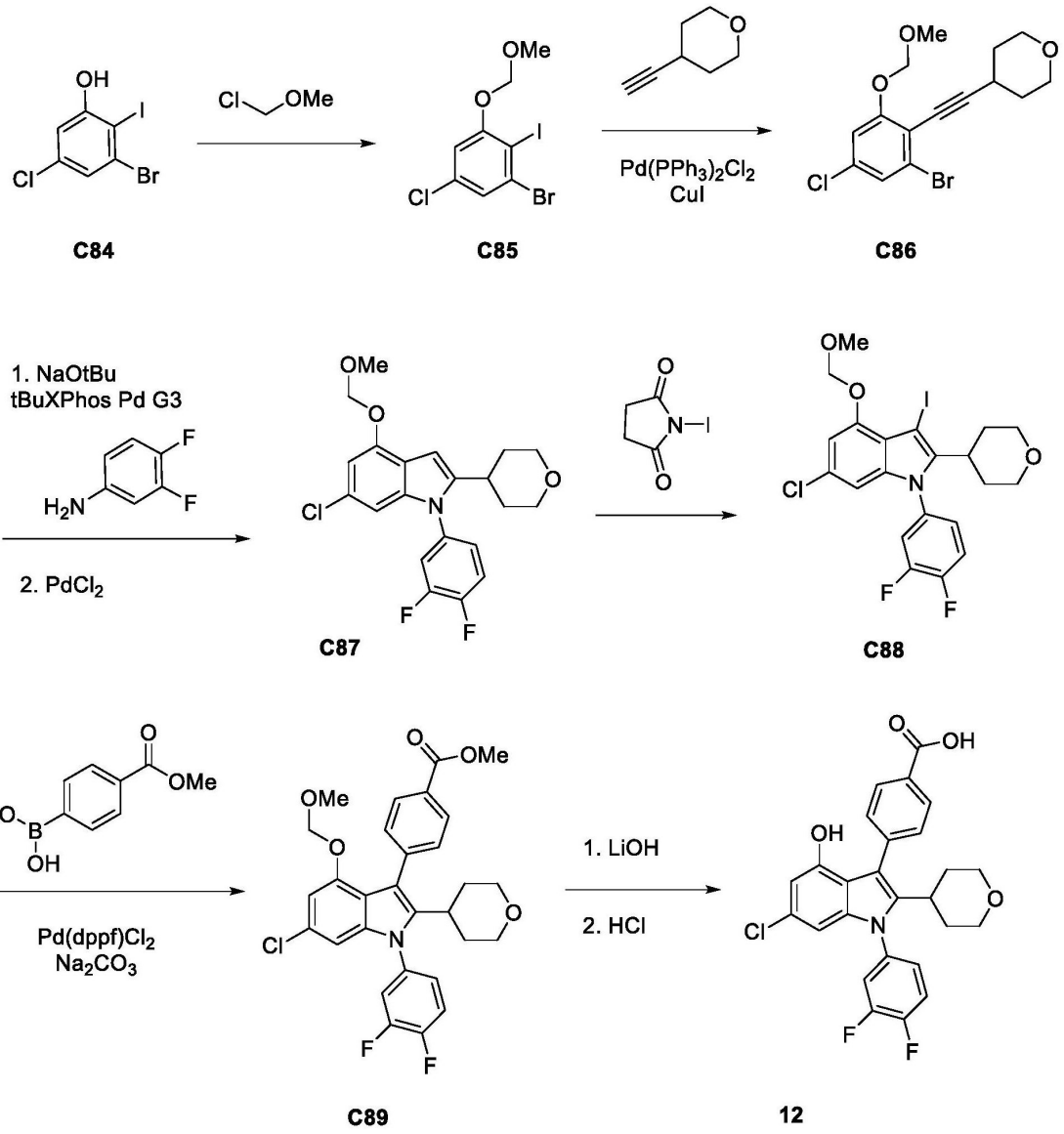
[1309] 步骤3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(11)

[1310] 在氮气下,向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸C83(24.7g,44.30mmol)在THF(667mL)和EtOH(333mL)的溶液中添加Pd/C、湿润的Degussa(2.25g 10%w/w,2.1mmol)。将反应容器置于真空下,用针抽吸3分钟,然后置于H_2(气球)下3小时。将粗反应混合物与该反应的另一个1g规模批料合并。将混合物通过Celite®垫过滤,用THF:EtOH(2:1,200mL)洗涤。将滤液浓缩并将残余物溶解于THF(500mL)中,用Biotage MP-TMT树脂(15g)处理,然后回流3小时。通过过滤除去树脂,浓缩滤液。将残余物用处理EtOAc(100mL),回流2小时,然后冷却。静置过夜16小时后,通过过滤收集固体,用EtOAc(20mL)洗涤。将固体抽吸干燥30分钟,然后在旋转蒸发器(75℃,3毫巴)上干燥3小时。将固体在真空烘箱(100℃)中干燥5天,得到产物。4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(18.9g,86%),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),9.83(s,1H),7.97-7.91(m,2H),7.80(ddd,J=11.0,7.3,2.5Hz,1H),7.70(dt,J=10.5,8.8Hz,1H),7.51-7.45(m,2H),7.40(ddq,J=8.4,3.9,1.6Hz,1H),6.26(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),6.07(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.66(dd,J=11.7,3.3Hz,2H),3.02(dddd,J=11.6,8.0,5.9,3.4Hz,2H),2.77(tt,J=11.9,3.8Hz,1H),1.62-1.41(m,4H)。LCMS m/z 468.08[M+H]$^{+}$.

[1311] 化合物12

[1312] 4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(12)

[1313]



[1314] 步骤1.合成1-溴-5-氯-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)苯(C84)

[1315] 向3-溴-5-氯-2-碘-苯酚(1.43g,4.24mmol)在二氯甲烷(14mL)的冰冷悬浮液中添加N,N-二异丙基乙胺(970μL,5.57mmol),然后添加氯(甲氧基)甲烷(400μL,5.27mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用10%柠檬酸洗涤。将有机相通过相分离器并浓缩。1-溴-5-氯-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)苯(1.6g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(d,J=2.1Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),5.34(s,2H),3.41(s,3H)。LCMS m/z 374.49[M+1]$^+$;

[1316] 步骤2.合成4-[2-[2-溴-4-氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙炔基]四氢吡喃(C85)

[1317] 在5mL微波管中,在氮气下将1-溴-5-氯-2-碘-3-(甲氧基甲氧基)-苯C84(1.6g,4.24mmol)和4-乙炔基四氢吡喃(490mg,4.45mmol)合并于1,4-二噁烷(2.2mL)和Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(304mg,0.43mmol)、CuI(94mg,0.49mmol)和三乙胺(2.2mL)中。将混合物用氮气吹扫,并将反应在60℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释并用水(2x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物4-[2-[2-溴-4-氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙炔基]四氢吡喃(1.27g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

7.47(d,J＝1.9Hz,1H),7.28(d,J＝1.9Hz,1H),5.31(s,2H),3.89-3.78(m,2H),3.56-3.44(m,2H),3.41(s,3H),3.07-2.95(m,1H),1.93-1.80(m,2H),1.68-1.55(m,2H)。LCMS m/z 358.02[M+H]$^+$.

[1318] 步骤3.合成6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C86)

[1319] 向4-[2-[2-溴-4-氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙炔基]-四氢吡喃C85(615mg,1.67mmol)和3,4-二氟苯胺(182μL)在间二甲苯(8.1mL)的溶液中添加NaOtBu(487mg,5.07mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(55mg,0.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。(注意:也观察到苯胺双加成到C85上的产物,产生N1,N3-双(3,4-二氟苯基)-5-(甲氧基甲氧基)-4-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯-1,3-二胺和所需5-氯-N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺)的混合物。将混合物用水稀释并萃取EtOAc(x2)。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干燥。硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物5-氯-N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺,其直接用于下一步骤。5-氯-N-(3,4-二氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺溶解于乙腈(7.5mL)和$PdCl_2$(30mg,0.17mmol)中。将混合物温热至50℃并搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc稀释混合物,然后用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到产物6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(59mg,9%)。LCMS m/z 408.14[M+H]$^+$.

[1320] 步骤4.合成6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C87)

[1321] 向6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C86(59mg,0.14mmol)在二氯甲烷(2mL)的冰冷溶液中添加1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(35mg,0.16mmol)并搅拌90分钟。将混合物用$Na_2S_2O_3$淬灭,通过相分离器,浓缩,得到产物,为灰白色固体。6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(77mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.62(m,2H),7.41-7.30(m,1H),6.77(d,J＝1.7Hz,1H),6.52(d,J＝1.7Hz,1H),5.34(s,2H),3.86(dd,J＝11.4,4.0Hz,2H),3.50(s,3H),3.21(q,J＝10.5Hz,2H),2.96-2.85(m,1H),2.23-2.10(m,2H),1.56(t,J＝11.3Hz,2H)。LCMS m/z 532.98[M+H]$^+$.

[1322] 步骤5.合成4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C88)

[1323] 将6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C87(75mg,0.13mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(24mg,0.13mmol)、碳酸钠(200μL 2M,0.4mmol)和Pd(dppf)Cl_2(11mg,0.013mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在微波中在90℃下加热40分钟。将混合物用EtOAc稀释并用水(3x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(30mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.96(m,2H),7.83(q,J＝11.8,10.5Hz,1H),7.72(q,J＝9.4Hz,1H),7.55(d,J＝7.7Hz,2H),7.44(d,J＝8.6Hz,1H),6.69(d,J＝1.7Hz,1H),6.56(d,J＝1.7Hz,1H),4.93(s,2H),3.89(d,J＝1.5Hz,3H),3.66(d,J＝10.7Hz,2H),3.12-2.94(m,

5H),2.77(t,J＝12.2Hz,1H),1.64-1.40(m,4H)。LCMS m/z 542.12[M+H]$^+$.

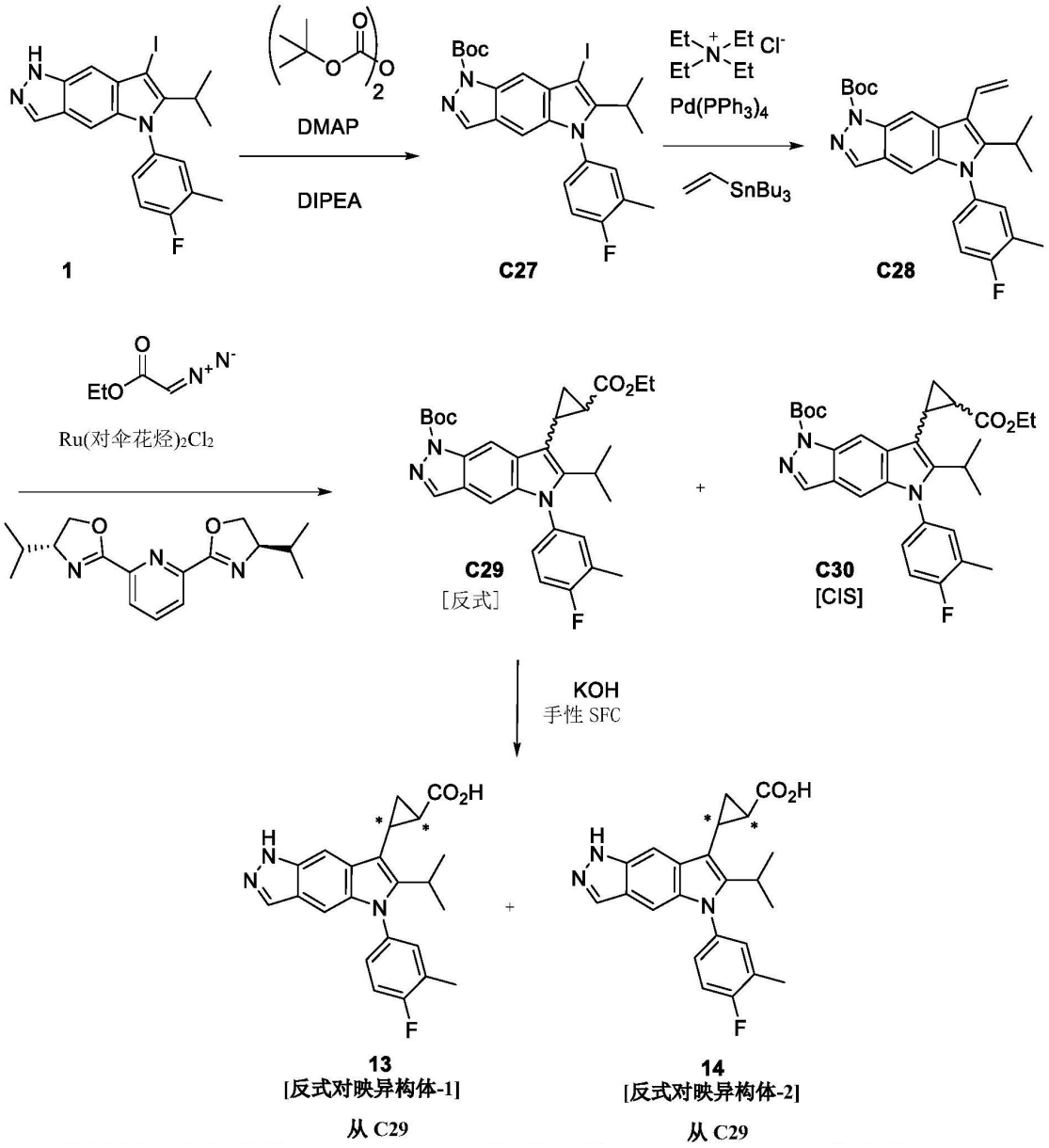
[1324] 步骤6.合成4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(12)

[1325] 向4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C89(30mg,0.06mmol)在四氢呋喃(2.7mL)/甲醇(1.3mL)的溶液中添加LiOH(600μL 1M,0.6mmol)。将反应温热至50℃并搅拌90分钟,然后用1N HCl酸化并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。将所得固体溶解于1,4-二噁烷(2mL)中,添加盐酸(300μL 4M,1.2mmol)并将混合物搅拌过夜。添加额外的氯化氢(300μL 4M,1.2mmol)并搅拌3小时。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:30-100%MeCN/水,含有0.2%三氟乙酸)纯化,得到产物。4-[6-氯-1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(11.2mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),7.96(d,J＝7.7Hz,2H),7.83(t,J＝8.4Hz,1H),7.71(q,J＝9.4Hz,1H),7.50(dd,J＝6.8,3.8Hz,2H),7.42(s,1H),6.43(d,J＝1.9Hz,1H),6.31(d,J＝2.1Hz,1H),3.67(d,J＝11.1Hz,2H),3.02(d,J＝13.2Hz,2H),2.76(q,J＝12.4Hz,1H),1.64-1.41(m,4H)。LCMS m/z 484.12[M+H]$^+$.

[1326] 化合物13

[1327] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(13)

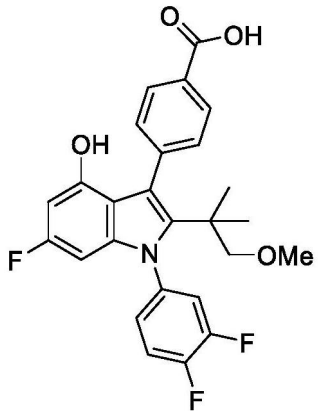
[1328]



[1329] 根据针对合成化合物1所述的方法,从S4分三步制备化合物13。4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(145.3mg,92%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d/CD3OD)δ7.97(s,1H),7.40(d,J=25.5Hz,5H),6.21(d,J=10.9Hz,1H),5.87(s,1H),3.15(s,3H),3.02(s,2H),1.10(s,6H)。LCMS m/z 488.08[M+H]$^+$

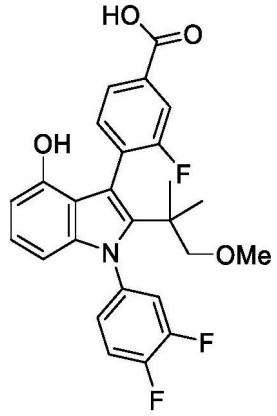
[1330] 化合物14

[1331] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(14)

[1332] 

[1333] 根据针对合成化合物1所述的方法，从S4分三步制备化合物14。4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(124mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33-8.18(m,2H),7.74(ddd,J=8.8,4.6,2.0Hz,2H),7.45-7.31(m,2H),7.28(dt,J=8.9,3.3Hz,1H),6.28(dd,J=10.8,2.2Hz,1H),5.95(dd,J=9.4,2.2Hz,1H),3.16(s,3H),3.02(s,2H),1.10(d,J=2.3Hz,6H)。LCMS m/z 470.4[M+H]$^+$.

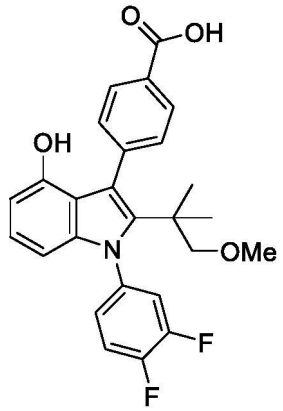
[1334] 化合物154-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(15)

[1335] 

[1336] 根据针对合成化合物1所述的方法，从S4和(2-氟-4-甲氧基-羰基苯基)硼酸分三步制备化合物15。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.49(dddd,J=21.0,11.3,4.4,1.6Hz,2H),7.42-7.32(m,2H),7.32-7.22(m,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.48(d,J=7.6Hz,1H),6.25(d,J=8.2Hz,1H),3.27-3.11(m,3H),3.05(s,2H),1.12(s,6H)。LCMS m/z 470.19[M+H]$^+$.

[1337] 化合物16

[1338] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(16)

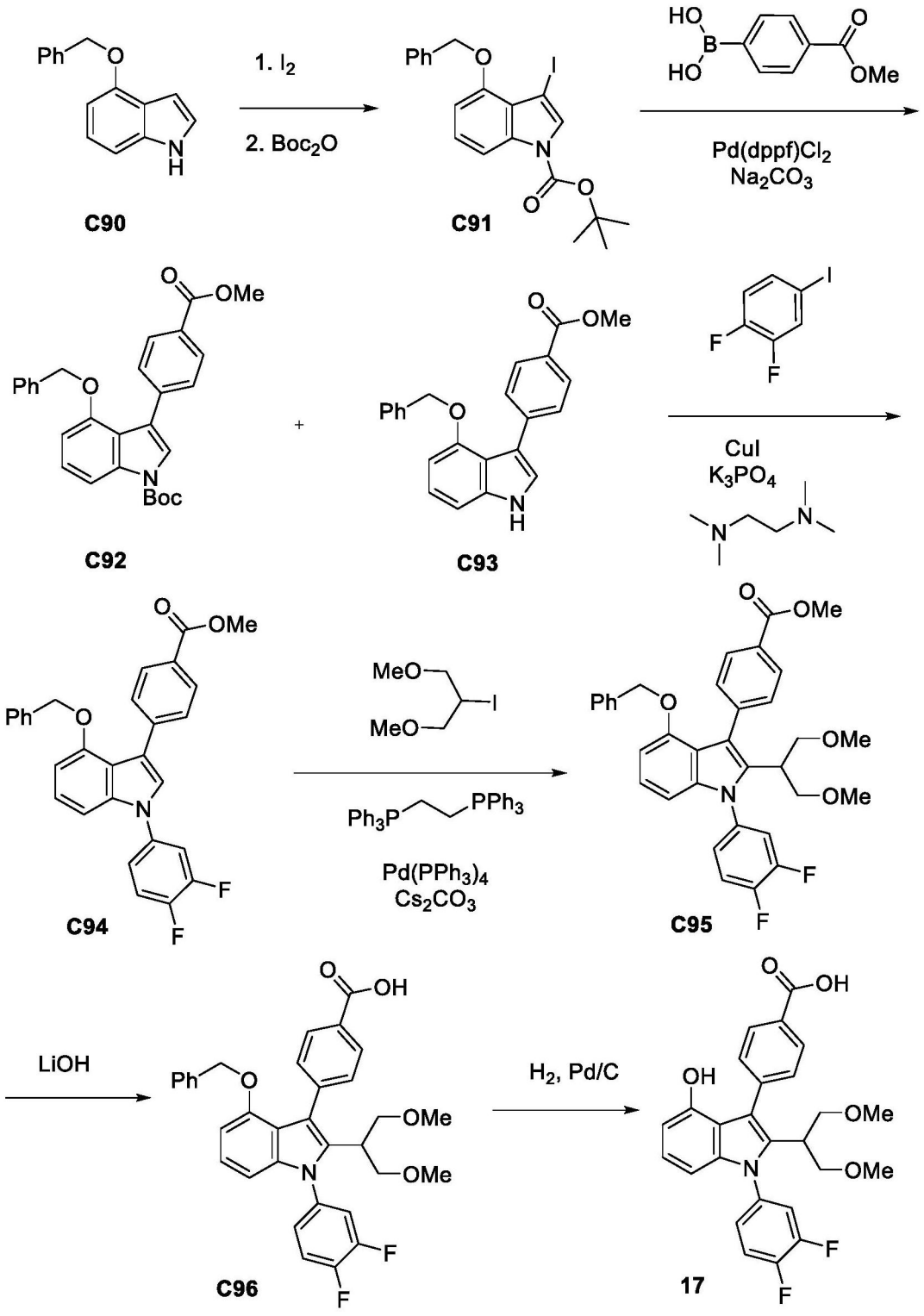
[1339] 

[1340] 根据针对合成化合物1.4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(91.5mg,81%)所述的方法,从S4和(4-甲氧基羰基-苯基)硼酸分三步制备化合物16。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12-8.04(m,2H),7.65-7.56(m,2H),7.31-7.22(m,2H),7.18-7.11(m,1H),6.89-6.79(m,1H),6.36(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),6.13(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),3.02(s,3H),2.91(s,2H),0.99(d,J=2.2Hz,6H)。LCMS m/z 452.3 $[M+H]^{+}$.

[1341] 化合物17

[1342] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(17)

[1343]



[1344] 步骤1.合成4-苄氧基-3-碘-吲哚-1-甲酸叔丁酯(C91)

[1345] 在室温下,向4-苄氧基-1H-吲哚C90(2.5g,11.2mmol)的DMF(25mL)溶液中添加KOH(1.6g,28.5mmol),并将混合物加热至75℃并保持15分钟。冷却至室温后,滴加I_2(3.1g,12.2mmol)在DMF(5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌45分钟。然后将混合物倒入含有1%v/v NH_4OH和0.2%w/v焦亚硫酸钠的冰水中,并搅拌20分钟。通过过滤收集粉红色固体,干燥得到4-苄氧基-3-碘-1H-吲哚(3g,77%),其无需进一步纯化即可使用。向4-苄氧基-3-碘-1H-吲哚(3g,77%)和boc酸酐(2.5g,11.5mmol)在二氯甲烷(25mL)的溶液中添加DMAP(150mg,

1.23mmol)并将溶液在室温下搅拌2小时。将溶剂在减压下除去。通过硅胶色谱法(梯度:10-50%)EtOAc/庚烷)纯化,得到4-苄氧基-3-碘-吲哚-1-甲酸叔丁酯(3.3g,63%),为淡棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=2.0Hz,2H),7.63-7.61(m,2H),7.45-7.38(m,2H),7.35-7.21(m,2H),6.95(m,1H),5.28(s,2H),1.61(s,9H)。LCMS m/z 450.16[M+H]$^+$.

[1346] 步骤2.合成4-苄氧基-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-1-甲酸叔丁酯(C92)和4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C93)

[1347] 将4-苄氧基-3-碘-吲哚-1-甲酸叔丁酯C91(1.4g,3.11mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(800mg,4.45mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(800mg,4.45mmol)和Na_2CO_3(3.2mL的3M,9.6mmol)在DMF(10mL)和水(3.2mL)中的混合物脱气5分钟。添加Pd(dppf)Cl_2(160mg,0.20mmol)并将混合物脱气另外5分钟,然后在100℃下微波处理20分钟。将混合物用冰-水稀释,收集沉淀物。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到N-Boc和NH吲哚产物4-苄氧基-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-1-甲酸叔丁酯(C92)和4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C93)。

[1348] N-Boc产物(C92):4-苄氧基-3-(4-甲氧基羰基苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(433mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.98-7.91(m,3H),7.70-7.62(m,2H),7.59(s,1H),7.33(t,J=8.2Hz,1H),7.31-7.22(m,3H),7.13-7.06(m,2H),6.83(dd,J=8.1,0.7Hz,1H),5.08(s,2H),3.99(s,3H),1.73(s,9H)。LCMS m/z 458.4[M+H]$^+$.

[1349] NH产物(C93):4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(480mg,43%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.36(s,1H),7.94-7.85(m,2H),7.73-7.61(m,2H),7.27-7.23(m,3H),7.21-7.15(m,4H),7.07(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),6.67(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),5.11(s,2H),3.94(s,3H)。LCMS m/z 358.27[M+H]$^+$.

[1350] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C94)

[1351] 将CuI(45mg,0.24mmol)、4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C93(420mg,1.2mmol)、K_3PO_4(525mg,2.5mmol)添加到装配有橡胶隔片的小瓶中。将容器抽真空并用氩气回填,并额外重复该顺序一次。添加甲苯(6mL),然后在氩气流下通过注射器连续加入1,2-二氟-4-碘-苯(280μL,2.32mmol)和N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(50μL,0.47mmol)。密封反应管,在110℃油浴中在加热的同时搅拌内容物24小时。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(2-3mL)稀释,通过硅胶小柱过滤,用额外的乙酸乙酯(10-20mL)洗脱。将滤液浓缩并将所得残余物通过柱色谱法(梯度:0-80%乙酸乙酯/己烷),得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(0.45g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99-7.91(m,2H),7.76-7.67(m,2H),7.47-7.40(m,1H),7.40-7.34(m,1H),7.32-7.26(m,5H),7.25-7.13(m,4H),6.77(dd,J=7.7,0.9Hz,1H),5.15(s,2H),3.98(s,3H)。LCMS m/z 470.35[M+H]$^+$.

[1352] 步骤4. 4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C95)

[1353] 将装有4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C94(105mg,0.22mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(25mg,0.02mmol)、3-二苯基膦酰基丙基(二苯基)磷烷(13mg,0.032mmol)和Cs_2CO_3(140mg,0.43mmol)的小瓶抽真空并用氮气(x2)重新填充,然后添加2-碘-1,3-二甲氧基-丙烷(52mg,0.23mmol)的无水1',1',1'-三氟甲苯(1.5mL)溶液。在室温

下搅拌2分钟后，将混合物在110℃下剧烈搅拌24小时。将反应混合物冷却并在旋转蒸发器上浓缩。将所得残余物进行硅胶色谱法(梯度:0-20％EtOAc/己烷)纯化，得到产物C95和未反应的起始物质。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(7.5mg,6％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.94-7.87(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.34-7.24(m,2H),7.12-7.02(m,4H),7.02-6.96(m,1H),6.75-6.66(m,2H),6.52(ddd,J＝10.2,8.1,0.7Hz,2H),4.84(s,2H),3.91(s,3H),3.32-3.27(m,1H),3.26-3.15(m,4H),3.06(d,J＝5.1Hz,6H)。LCMS m/z 572.17[M+H]$^{+}$.

[1354] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(C96)

[1355] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C95(18mg,0.03mmol)在THF(250μL)和MeOH(100μL)的溶液中添加LiOH(100μL 1M,0.1mmol)的水(100μL)溶液。将溶液在50℃下搅拌1小时。添加HCl(0.2mL)以中和反应，并添加浓EtOAc(2mL)，并且用水(0.5mL)和盐水(0.5mL)洗涤，干燥，得到产物，其无需进一步纯化即用于下一步骤。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(15.6mg,86％)。LCMS m/z 558.44[M+H]$^{+}$.

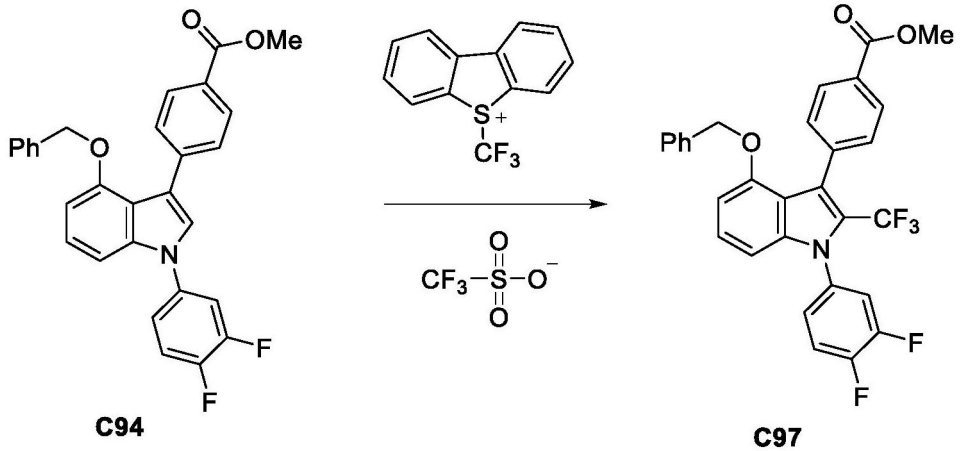
[1356] 步骤6.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(17)

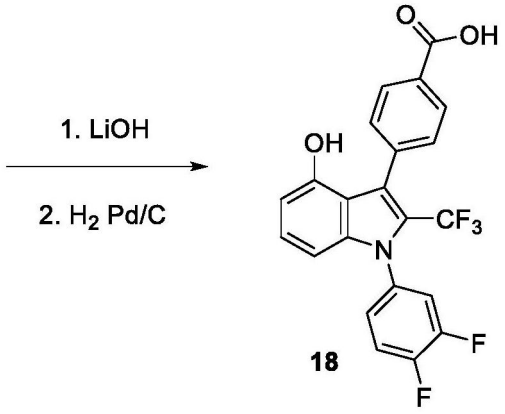
[1357] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸C96(15mg,0.03mmol)在THF(1mL)和EtOH(1mL)的溶液中添加Pd(4.mg 10％w/w,0.004mmol)/碳。将反应混合物氢化(气球压力下的H_2)3小时。将混合物通过Celite®垫过滤以除去催化剂。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(梯度:0-10％MeOH在二氯甲烷中)纯化，得到产物，为白色固体。4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(11mg,81％)。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ8.15(d,J＝8.1Hz,2H),7.68-7.58(m,2H),7.36-7.23(m,2H),7.17-7.11(m,1H),6.94(t,J＝8.0Hz,1H),6.46(dd,J＝8.0,1.8Hz,2H),3.35(dt,J＝8.1,6.7Hz,1H),3.30-3.14(m,4H),3.09(d,J＝2.4Hz,6H)。LCMS m/z 468.37[M+H]$^{+}$.

[1358] 化合物18

[1359] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(18)

[1360]





[1361] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C97)

[1362] 向小瓶中加入4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C94(145mg,0.31mmol)和三氟甲磺酸酯;5-(三氟甲基)二苯并噻吩-5-鎓(250mg,0.62mmol),然后添加DMF(1.5mL)和NMM(80μL,0.73mmol)4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(145mg,0.31mmol),并在50℃下搅拌过夜。1M HCl(3mL)添加,并用二氯甲烷(3mL×3)萃取水相。干燥合并的有机层,并用硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/己烷)纯化,得到,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(68mg,40%)LCMS m/z538.41$[M+H]^+$.

[1363] 步骤2和3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(18)

[1364] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C97(20mg,0.03721mmol)的THF(300μL)和MeOH(150μL)溶液中添加LiOH(120μL 1M,0.1200mmol)的水(120μL)溶液。将溶液在50℃下搅拌1小时。将反应通过添加1M HCl(0.2mL)中和,然后浓缩。添加EtOAc(2mL)。将混合物用水(0.5mL)、盐水(0.5mL)洗涤,干燥并浓缩,得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(16mg,78%),其无需进一步纯化即用于下一步骤。向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(18mg,0.03mmol)的THF(500μL)和EtOH(500μL)的溶液中添加Pd(5mg 10%w/w,0.005mmol)/碳,然后使用H_2(5mg,2.5mmol)气球氢化3小时。将混合物通过Celite® 垫过滤以除去催化剂,并将滤液浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-8%MeOH在二氯甲

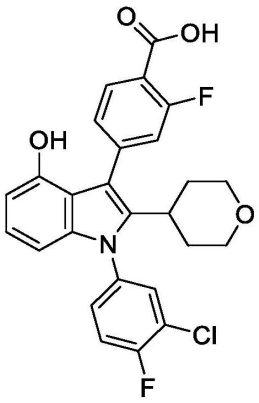
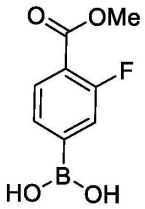
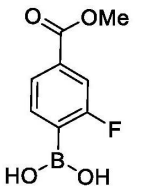
烷中)纯化,得到所需产物,为白色固体。4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(14mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.24-8.17(m,2H),7.67-7.59(m,2H),7.36-7.24(m,2H),7.18(d,J=4.4Hz,1H),7.13(d,J=8.1Hz,1H),6.55(d,J=8.1Hz,2H)。LCMS m/z 434.52[M+H]$^+$.

[1365] 化合物19-34

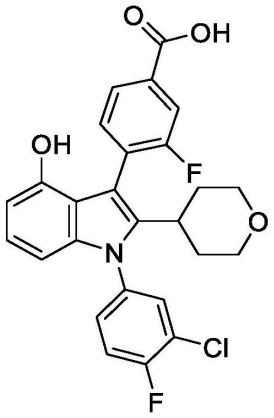
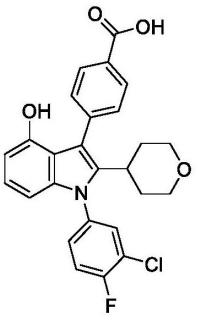
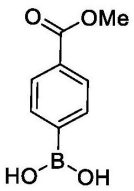
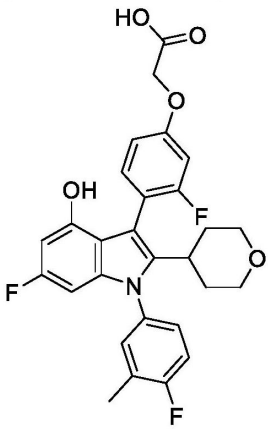
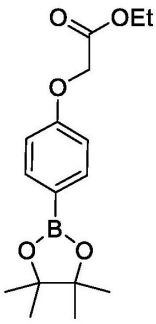
[1366] 如化合物1-6或化合物12的制备中所述,使用铃木偶联、通过氢化除去苄基、或适当时除去MOM基团、以及适当时酯水解,由S6、S7或S8和适当的硼酸或酯制备化合物19-34(表2)。在表脚注中注明了对该方法的任何修改。

[1367] 表2.化合物19-34的制备方法、结构和物理化学数据

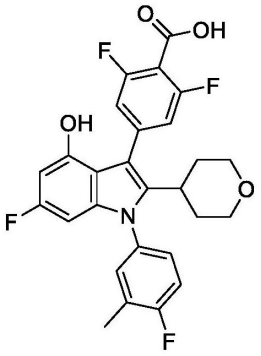
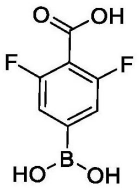
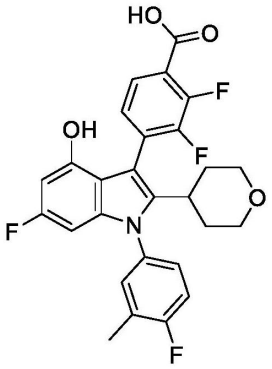
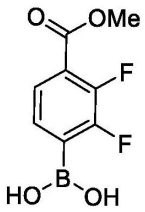
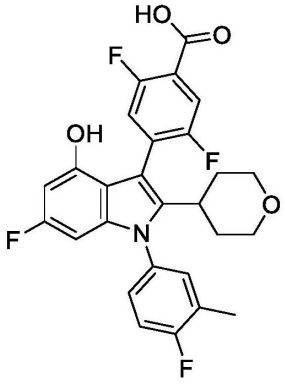
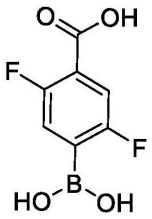
[1368]

化合物	**方法/产物**	**硼酸或酯**	^{1}H NMR; **LCMS m/z** [M+H]$^+$
19	从 **S6** 化合物 **12**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J = 11.7, 4.0, 2.2 Hz, 2H), 2.87 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.70 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H) 。 LCMS *m/z* 484.35 [M+H]$^+$.
20	从 **S6** 化合物 **12**[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 21.0, 7.1 Hz, 2H), 7.29 (dt, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 2H), 3.11 (td, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 4H)。 LCMS *m/z* 434.52 [M+H]$^+$

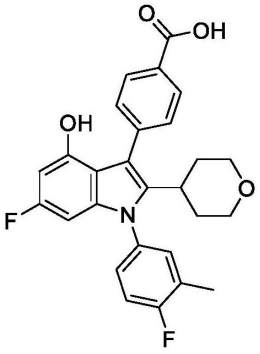
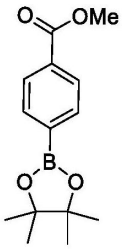
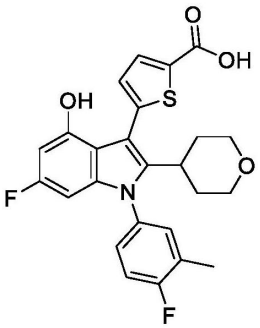
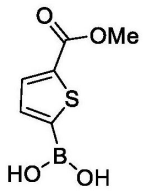
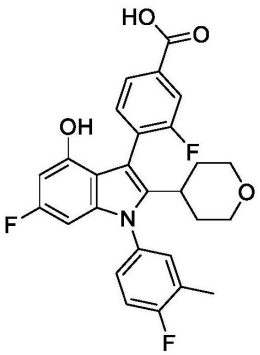
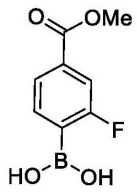
[1369]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
			
21	从 **S6.** 如针对化合物 **12**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 19.0, 10.8 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.1 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 466.3 $[M+H]^+$.
22	从 **S7**. 关于方法[2,3]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dddd, J = 28.3, 17.4, 8.3, 5.1 Hz, 3H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 - 1.21 (m, 4H)。LCMS *m/z* 512 $[M+H]^+$.

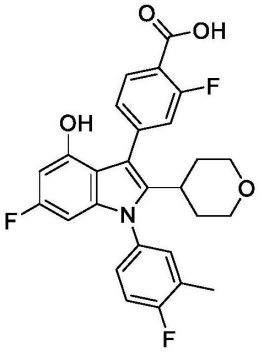
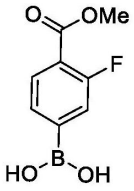
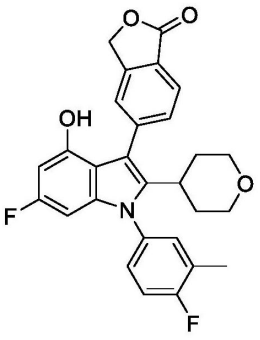
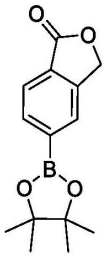
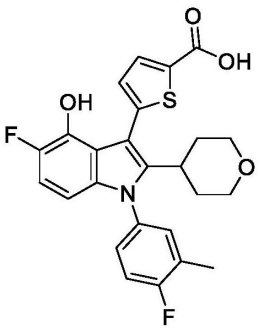
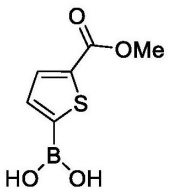
[1370]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
23	从 **S7**. 关于方法 [2,3]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.94 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 2.80 (ddt, J = 11.8, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 4H)。LCMS *m/z* 500.0 $[M+H]^+$.
24	从 **S7**. 关于方法 [2]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.54 - 7.25 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.02 (q, J = 10.3, 8.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 4H)。LCMS *m/z* 500.0 $[M+H]^+$.
25	从 **S7**. 关于方法 [2]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.03 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.53 (dd, J = 34.6, 9.6 Hz, 4H) 。LCMS *m/z* 500.0 $[M+H]^+$.

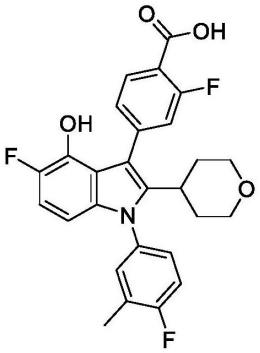
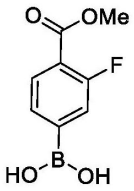
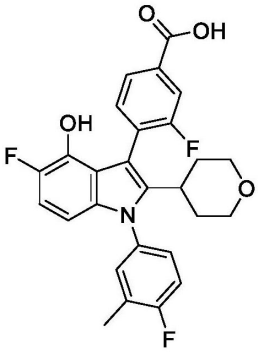
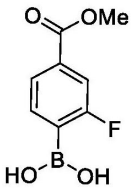
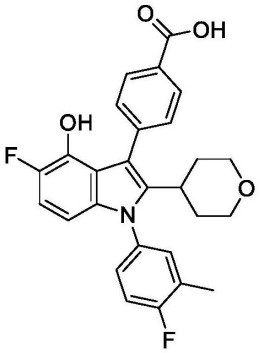
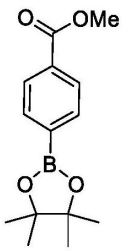
[1371]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
26	从 **S7**. 关于方法 [2]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 4H) 。 LCMS *m/z* 464.0 $[M+H]^+$.
27	从 **S7**. 关于方法 [2,3]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 10.7, 10.1 Hz, 4H) 。 LCMS *m/z* 470.0 $[M+H]^+$.
28	从 **S7**. 关于方法 [4,5]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 4H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 (dt, J = 11.5, 9.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.66 - 1.36 (m, 4H)。 LCMS *m/z* 482.1 $[M+H]^+$

[1372]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
29	从 **S7**. 关于方法 [2]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 4H)。LCMS *m/z* 482.0 $[M+H]^+$
30	关于方法 [6,7,8]  ，请参见脚注		^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.12 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.14 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.77 - 1.49 (m, 4H)。LCMS *m/z* 476.22 $[M+H]^+$
31	从 S8 [2,9] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.05 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H)。LCMS *m/z* 470.0 $[M+H]^+$

[1373]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** [M+H]$^+$
32			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 - 9.25 (m, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.23 (m, 5H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 2.82 (tt, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H)。LCMS *m/z* 482.0 [M+H]$^+$
33			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 4H), 6.88 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 8.8, 3.5, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 0H), 2.35 - 2.28 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 4H)。LCMS *m/z* 482.0 [M+H]$^+$
34			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.19 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.02 (td, J = 11.7, 11.2, 4.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.54 (dt, J = 12.3, 6.7 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 464.0 [M+H]$^+$

[1374] [1]·通过硅胶色谱法(洗脱液:0-100%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物。

[1375] [2]·铃木条件:Pd(dppf)Cl_2、Na_2CO_3、在DMF中,在90℃下。

[1376] [3]·通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-95%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物。

[1377] [4]·铃木条件:$Pd_2(dba)_3$,SPhos,CsF在DME汇总,在80℃下。

[1378] [5]·通过反相色谱法(柱:C18.梯度:10-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。

[1379] [6]·化合物30由S7的MOM保护变体6-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚制备。6-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚由C37通过MOM保护然后碘化来制备。

[1380] [7]·通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化得到产物。

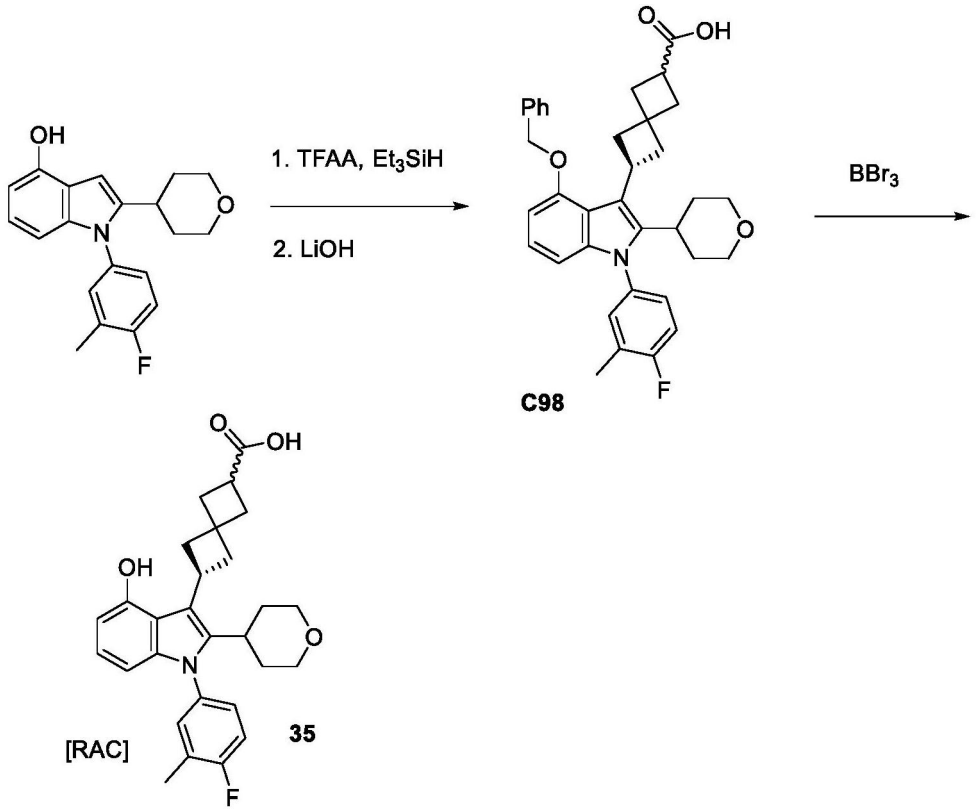
[1381] [8]·铃木条件:Pd(dppf)Cl_2、Na_2CO_3、在DMF中,在90℃下。在60℃下用1,4-二噁烷中的HCl除去MOM基团。

[1382] [9]·将产物与9:1庚烷:EtOAc一起研磨,然后过滤并干燥。

[1383] 化合物35

[1384] 6-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸[RAC](35)

[1385]



[1386] 步骤1.合成6-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(C98)

[1387] 向4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(500mg,1.203mmol)和2-氧代螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(1.21g,7.2mmol)在甲苯(3mL)的溶液中添加Et_3SiH(1.15mL,7.2mmol),然后添加TFA(556μL,7.2mmol)。将反应混合物在密封管中在85℃下搅拌过夜。将反应混合物在85℃下再搅拌3天。然后将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,溶解于THF(2mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)中并用LiOH(265mg,11.07mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用1M HCl水溶液酸化,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化。6-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(463mg,70%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52-7.48(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.37-7.31(m,1H),7.16(t,J=8.8Hz,1H),7.07(dddd,J=15.7,7.5,5.3,2.6Hz,2H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),6.52(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),6.43(dd,J=8.2,0.7Hz,1H),5.35(d,J=3.5Hz,2H),4.07-4.00(m,2H),3.32(t,J=11.7Hz,2H),3.25-3.19(m,1H),3.05(p,J=8.4Hz,1H),2.89(ddt,J=20.8,15.8,7.3Hz,3H),2.67-2.60(m,3H),2.55-2.45(m,4H),2.35(d,J=1.9Hz,3H),2.31-2.23(m,1H),1.96(ddd,J=11.6,8.6,3.0Hz,1H),1.63(d,J=12.9Hz,2H)。LCMS m/z 554.0[M+

1]+.

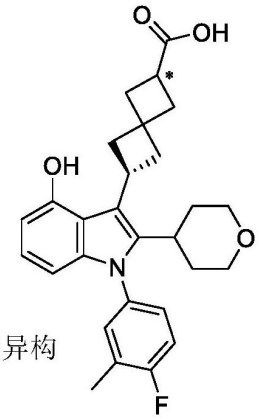
[1388] 步骤2.6-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸[RAC](35)

[1389] 向6-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(60mg,0.11mmol)在二氯甲烷(1mL)的溶液中滴加BBr_3(120μL 1M,0.12mmol)的二氯甲烷溶液。在室温下搅拌反应混合物。将混合物用水稀释,然后将有机层除去,浓缩至干燥,并通过反相色谱法(柱:C18.5-80%MeCN/水,含有0.1%TFA)纯化。合并含有所需产物的级分,用水稀释,用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-8%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物。6-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(5mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.21-7.00(m,2H),6.96-6.88(m,1H),6.47-6.41(m,2H),4.03(dd,J=11.5,4.2Hz,2H),3.94(q,J=9.4Hz,1H),3.32(t,J=11.7Hz,2H),3.16(p,J=8.4Hz,1H),2.99-2.77(m,3H),2.60-2.27(m,5H),2.27-2.05(m,2H),1.62(d,J=14.1Hz,4H),1.28(s,2H)。LCMS m/z 464.0[M+1]+.

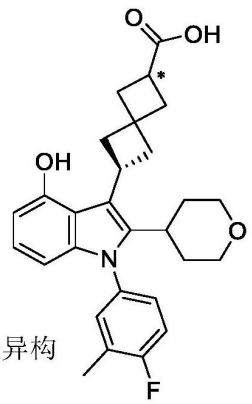
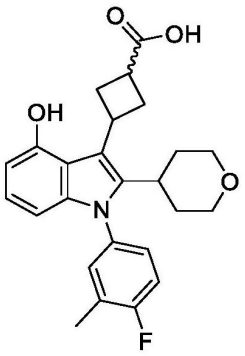
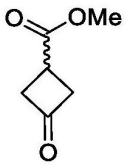
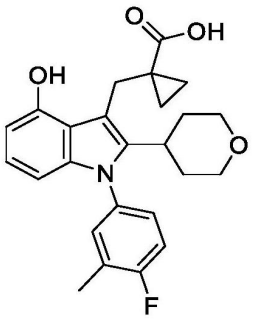
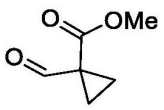
[1390] 化合物36-41

[1391] 如化合物65的制备中所述,通过在三氟乙酸中用三乙基硅烷还原烷基化,由S9制备化合物36-41。酯水解和通过氢化除去苄基得到产物。用氢气或使用甲酸铵作为氢源进行苄基的除去。

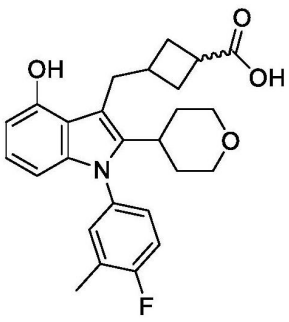
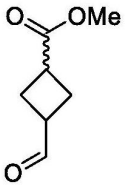
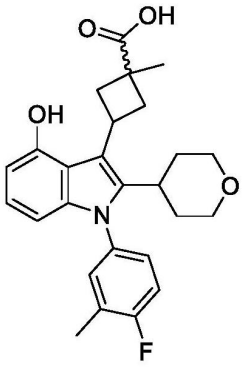
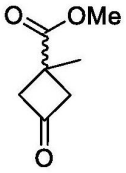
[1392] 表3.化合物36-41的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醛或酮	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]+
[1393] **36**	从 **S9**[1]  [对映异构		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 3H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 7H), 2.24 (td, J = 10.1, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H)。LCMS *m/z* 464.0 [M+H]+

[1394]

化合物	方法/产物	醛或酮	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
37	从 S9[1]  [对映异构		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 8.1, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (tt, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 7H), 2.21 (ddt, J = 11.1, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.08 (dddt, J = 16.7, 12.7, 8.6, 3.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H) 。 LCMS *m/z* 464.0 $[M+H]^+$
38	从 S9[2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.71 (ddd, J = 13.6, 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J = 20.5, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.13 (ddd, J = 15.8, 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.24 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.54 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 4H) 。 LCMS *m/z* 424.0 $[M+H]^+$
39	从 S9[2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.19 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.73 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 0.66 (s,

[1395]

化合物	方法/产物	醛或酮	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
			2H)。LCMS *m/z* 424.0 $[M+H]^+$
40	从 S9[3] 		LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$ 无 NMR 需要的流程
41	从 S9[3] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.21 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.35 (q, J = 11.2, 9.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.4 Hz, 2H)。 LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$

[1396] [1.]如针对化合物35所述，从S9制备化合物36和37。通过手性SFC将化合物35分离成其组成异构体，得到化合物36和37。

[1397] [2.]用Pd/C和甲酸铵在EtOH中除去苄基

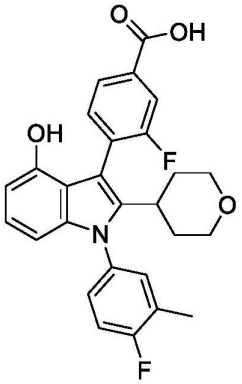
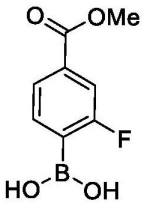
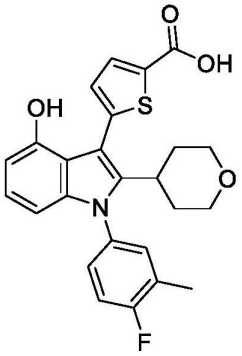
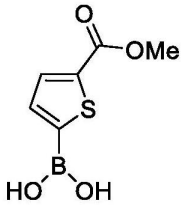
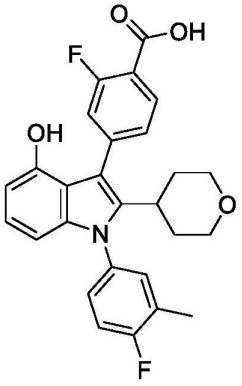
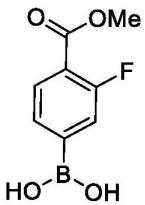
[1398] [3.]如针对制备化合物35所述，用BBr_3除去苄基。

[1399] 化合物42-46

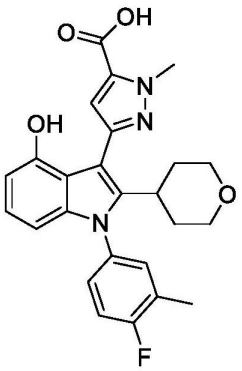
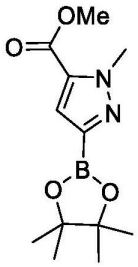
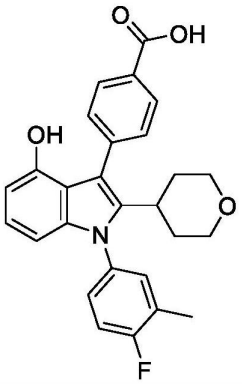
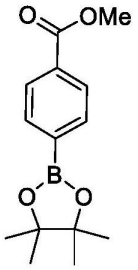
[1400] 根据针对制备化合物1所述的方法，从S10制备化合物42-46。

[1401] 表4.化合物42-46的制备方法、结构和物理化学数据

[1402]

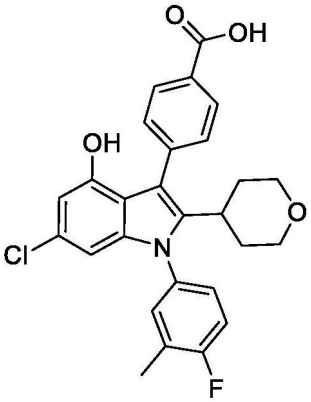
化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
42	从化合物 **S10**，如针对化合物 **1** 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 7.14 (tt, J = 12.8, 5.9 Hz, 3H), 6.84 (q, J = 7.3, 6.7 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 14.1, 6.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.10 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.58 (qd, J = 13.0, 7.1 Hz, 4H) 。LCMS *m/z* 464.37 $[M+H]^+$.
43	从 **S10** 如针对化合物 **1** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 4H), 6.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.69 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 10.3 Hz, 2H) 。LCMS *m/z* 452.0 $[M+H]^+$.
44	从化合物 **S10**，如针对化合物 **1** 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.92 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 1H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.65 (qt, J = 12.3, 6.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 2H)。LCMS *m/z* 464.37 $[M+H]^+$.

[1403]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
45	从化合物 **S10**，如针对化合物 **1** 		LCMS *m/z* 450.0 $[M+H]^+$.
46	从化合物 **S10**，如针对化合物 **1** 		LCMS *m/z* 446.1 $[M+H]^+$.

[1404] 化合物47

[1405] 4-(6-氯-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(47)

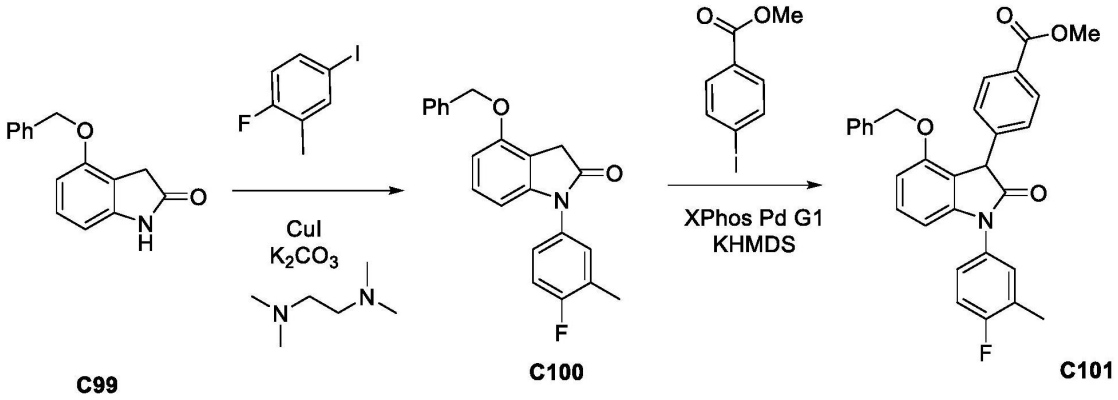
[1406] 

[1407] 从6-氯-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚制备化合物47。如针对制备S7中合成C36所述，从1-溴-5-氯-2-碘-3-甲氧基-苯分三步制备制备6-氯-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-甲氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚。用N-碘代琥珀酰亚胺碘化，铃木偶联，最后用$AlCl_3$和辛烷硫醇除去甲酯和甲氧基，如使用C37的制备中描述的方法所述。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:40-100%MeCN/水，含有0.1%甲酸)纯化，得到化合物47。^{1}H

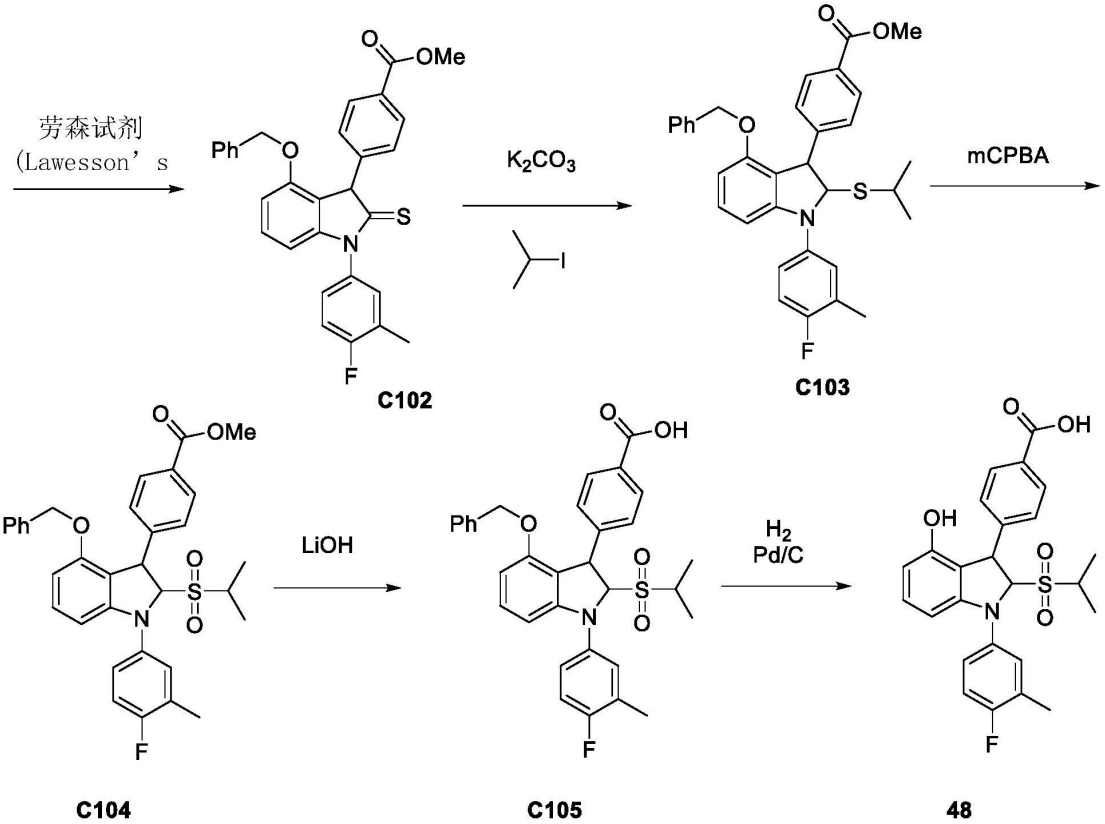
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),9.70(s,1H),8.00-7.88(m,2H),7.55-7.45(m,2H),7.45-7.32(m,2H),6.40(d,J=1.8Hz,1H),6.20(d,J=1.7Hz,1H),3.66(d,J=11.2Hz,2H),3.50-3.38(m,1H),3.01(t,J=10.4Hz,2H),2.85-2.72(m,1H),2.34(d,J=1.9Hz,3H),1.61-1.40(m,4H)。LCMS m/z 479.99$[M+H]^+$.

[1408] 化合物48

[1409] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸(48)



[1410]



[1411] 步骤1.合成4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚啉-2-酮(C100)

[1412] 向小瓶中加入4-苄氧基吲哚啉-2-酮C99(1g,4.18mmol)、CuI(80mg,0.42mmol)、1-氟-4-碘-2-甲基-苯(1.18g,5.0mmol)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(90μL,0.85mmol)、K_2CO_3(1.27g,9.19mmol)和MeCN(20mL)。在氮气气氛下将反应加热至80℃过夜。将混合物用二氯甲烷稀释并通过Celite®过滤(用二氯甲烷洗涤),然后浓缩。将滤液通过硅胶色谱法(梯度:0-20%MeOH在二氯甲烷中)纯化。向产物中加入庚烷,通过过滤收集浅橙色固体,得到产物。

4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚啉-2-酮(900mg,62%)。然后将产物进一步通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.2%三氟乙酸)纯化,得到4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚啉-2-酮。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.56-7.34(m,5H),7.27-7.11(m,4H),6.71(d,J=8.3Hz,1H),6.44-6.36(m,1H),5.19(s,2H),3.69(s,2H),2.35(d,J=2.1Hz,3H)。

[1413] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-氧代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯(C101)

[1414] 向小瓶中加入4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚啉-2-酮C100(80mg,0.23mmol)、4-溴苯甲酸甲酯(55mg,0.26mmol)、XPhos Pd G1(10mg,0.014mmol)和THF(2mL)。在室温下添加KHMDS(500μL 0.5M,0.25mmol)。将反应加热至80℃。添加饱和NH_4Cl水溶液和水,并分离各层。将水层用EtOAc(x2)萃取并将合并的有机物浓缩,得到产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-氧代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯(110.9mg,100%)。LCMS m/z 482.07$[M+H]^+$.

[1415] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-硫代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯(C102)

[1416] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-氧代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯C101(63mg,0.13mmol)在THF(2mL)的溶液中添加劳森试剂(58mg,0.14mmol),并在50℃下加热,然后在70℃下加热。将反应混合物浓缩,并通过硅胶色谱法(梯度:0-75%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-硫代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯(52mg,80%)。LCMS m/z 498.09$[M+H]^+$.

[1417] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基硫烷基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C103)

[1418] 在室温下,向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-硫代-吲哚啉-3-基]苯甲酸甲酯C102(52mg,0.10mmol)在丙酮(4mL)的溶液中添加碳酸钾(17mg,0.12mmol),然后添加2-碘丙烷(11μL,0.11mmol)。浓缩反应,然后用EtOAc和水稀释。分离各层,将水层用EtOAc再次萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,并且无需进一步纯化直接用于下一步骤。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基硫烷基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(56mg,99%)。LCMS m/z540.12$[M+H]^+$.

[1419] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C104)

[1420] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基硫烷基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C103(56mg,0.10mmol)在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(56mg,0.25mmol)。添加饱和碳酸氢钠水溶液,并分离各层。用二氯甲烷萃取水层,浓缩合并的有机层。通过柱色谱法(梯度:0-75%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为黄色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(10mg,17%)。LCMS m/z 572.07$[M+H]^+$.

[1421] 步骤6.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸(C105)

[1422] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸甲

酯C104(10mg,0.017mmol)在THF(1.5mL)、MeOH(0.25mL)的溶液中添加LiOH(500μL 1M,0.5mmol)并将混合物在80℃下加热。添加HCl(400μL 2M,0.8mmol),然后用EtOAc(x3)萃取。将有机层浓缩至干燥并且无需纯化用于下一步骤。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸(9.7mg,99%)LCMS m/z 558.07$[M+H]^+$.

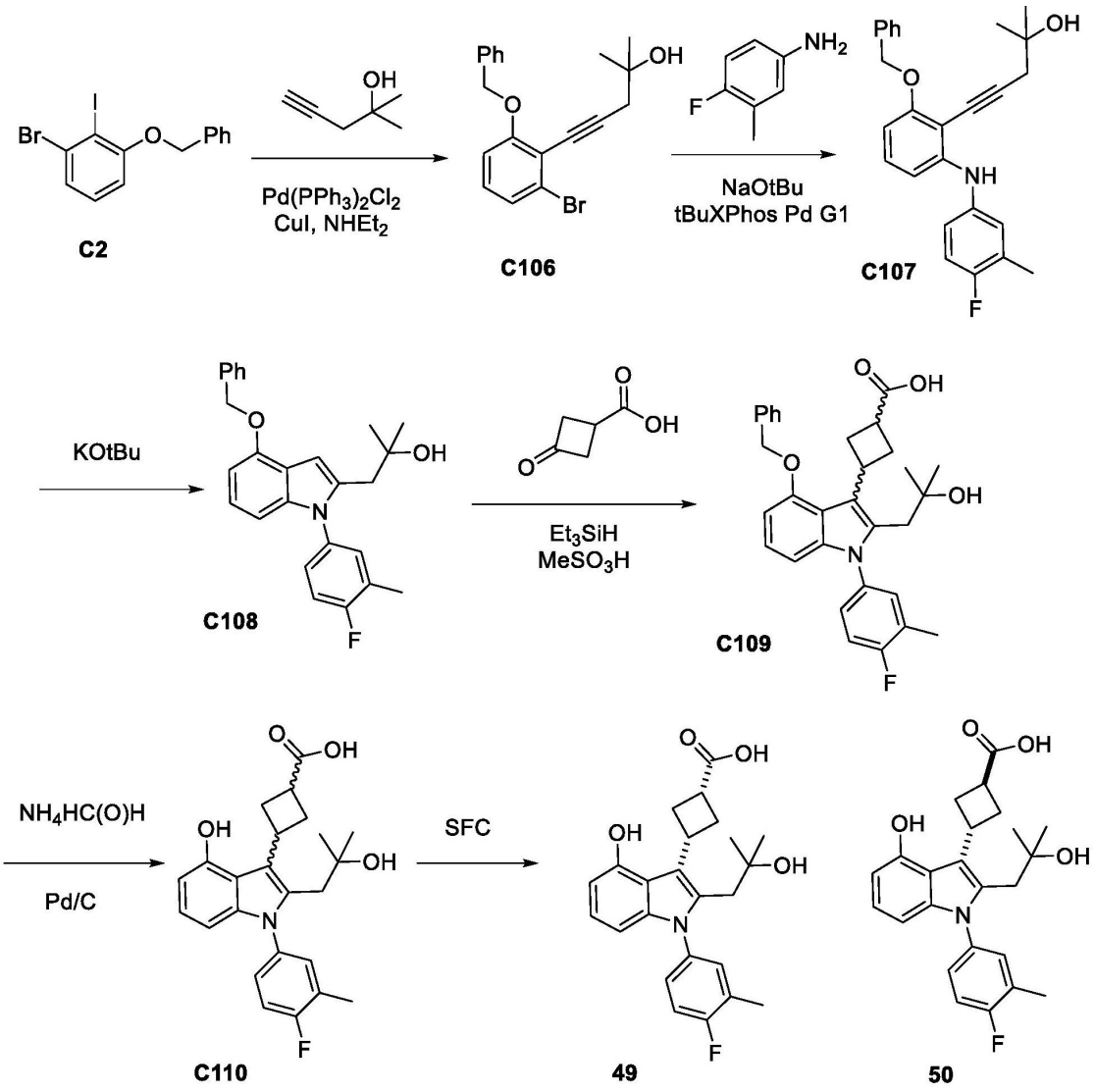
[1423] 步骤7.合成4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸(48)

[1424] 将4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸C105(9.7mg,0.02mmol)在MeOH(3mL)中的溶液在10%Pd/C(10mg,Degussa,湿润)存在下在氢气气氛下搅拌30分钟。将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH洗涤。将滤液浓缩,然后通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.2%三氟乙酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基磺酰基-吲哚-3-基]苯甲酸(1.5mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.39-7.34(m,1H),7.31(dd,J=8.5,4.1Hz,1H),7.23(t,J=8.9Hz,1H),7.13(dd,J=8.5,7.7Hz,1H),6.47(dd,J=7.7,0.7Hz,1H),6.40(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),2.73(sept,J=6.8Hz,1H),2.36(d,J=2.0Hz,3H),1.05(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS m/z 468.12$[M+H]^+$.

[1425] 化合物49和化合物50

[1426] 3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸[CIS](49)和3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸[反式](50)

[1427]



[1428] 步骤1.合成5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2-甲基-戊-4-炔-2-醇(C106)

[1429] 使用合成S4的C17中所述的Sonagashira偶联条件,由1-苄氧基-3-溴-2-碘代-苯C2(3.51g,9.02mmol)和2-甲基戊-4-炔醇制备化合物C106。将二乙胺用作碱。将产物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-95%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化。将产物的水溶液用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到产物,为微黄的棕色固体。5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2-甲基-戊-4-炔-2-醇(2.01g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40-7.20(m,5H),7.11(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),6.98(t,J=8.2Hz,1H),6.77(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),5.06(s,2H),2.61(s,2H),2.20(s,1H),1.27(s,6H)。

[1430] 步骤2.合成5-[2-苄氧基-6-(4-氟-3-甲基-苯胺基)苯基]-2-甲基-戊-4-炔-2-醇(C107)

[1431] 使用针对合成S7所述的方法,通过将5-(2-苄氧基-6-溴-苯基)-2-甲基-戊-4-炔-2-醇(2.01g,5.60mmol)C106与4-氟-2-甲基-苯胺偶联来制备C107。使用tBuXPhos Pd G1催化剂。通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物C107,其为与环化吲哚产物C108的混合物。混合物无需进一步纯化即进入下一步骤。

[1432] 步骤3.合成1-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-2-醇

(C108)

[1433] 向来自先前反应的C107和C108(2.26g,5.60mmol)在2-MeTHF(20mL)中的混合物中添加KOtBu(5.6mL的1M,5.6mmol),并在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水,然后加入盐水(20mL)和饱和氯化铵。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)得到产物(通过NMR测得纯度为~80%)。该产物无需额外纯化即用于后续步骤。1-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-2-醇(980mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.56-7.51(m,2H),7.44-7.31(m,3H),7.13(td,J=5.6,3.0Hz,2H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.75-6.71(m,1H),6.67(d,J=8.3Hz,1H),6.63(d,J=7.8Hz,1H),5.25(s,2H),2.84(s,2H),2.34(d,J=2.0Hz,3H),2.19(d,J=2.0Hz,1H),1.71(s,1H),1.12(d,J=1.6Hz,6H)。LCMS m/z 404.27[M+H]$^+$.

[1434] 步骤4.合成3-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸(C109)

[1435] 向1-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-2-醇(C108)(95mg,0.24mmol)和3-氧代环丁烷羧酸(67mg,0.59mmol)在二氯乙烷(500μL)的混合物中添加甲磺酸(26μL,0.40mmol),然后添加三乙基硅烷(94μL,0.59mmol),并将所得深色溶液在室温下搅拌1小时。通过硅胶色谱法(12g柱.梯度:10-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物C109 3-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸(58mg,49%),为稻草色油状物,其无需进一步纯化即可进行下一步骤。LCMS m/z 502.56[M+H]$^+$.还观察到螺环副产物9-苄氧基-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-3,3-二甲基-螺[4H-吡喃并[4,3-b]吲哚-1,3'-环丁烷]-1'-甲酸(58mg,49%)。LCMS m/z 500.58[M+H]$^+$.

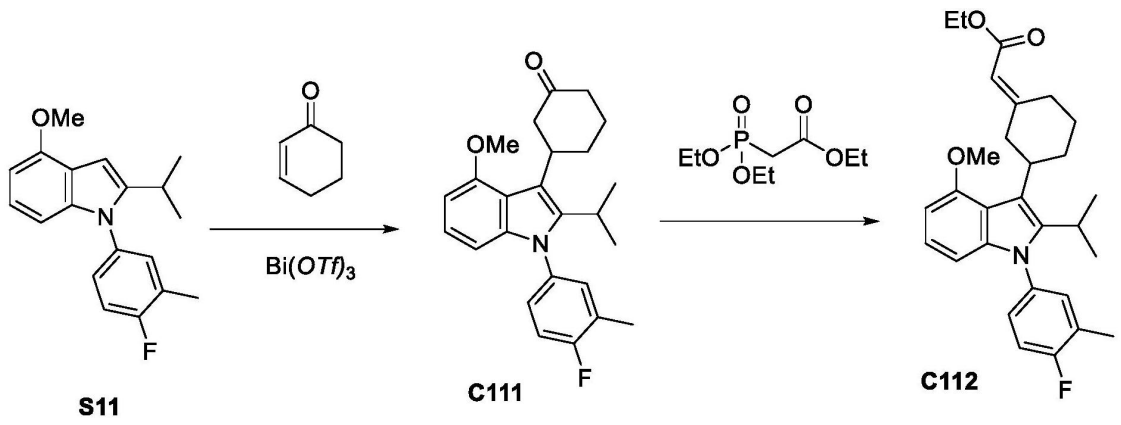
[1436] 步骤5.合成3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸(49)和3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸(50)

[1437] 向烧瓶中加入3-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸C109(58mg,0.12mmol)、甲酸铵(100mg,1.58mmol)、10%Pd/C(湿润,Degussa型,约50mg)和EtOH(4mL)在室温下搅拌30分钟,连接气球以避免过压。

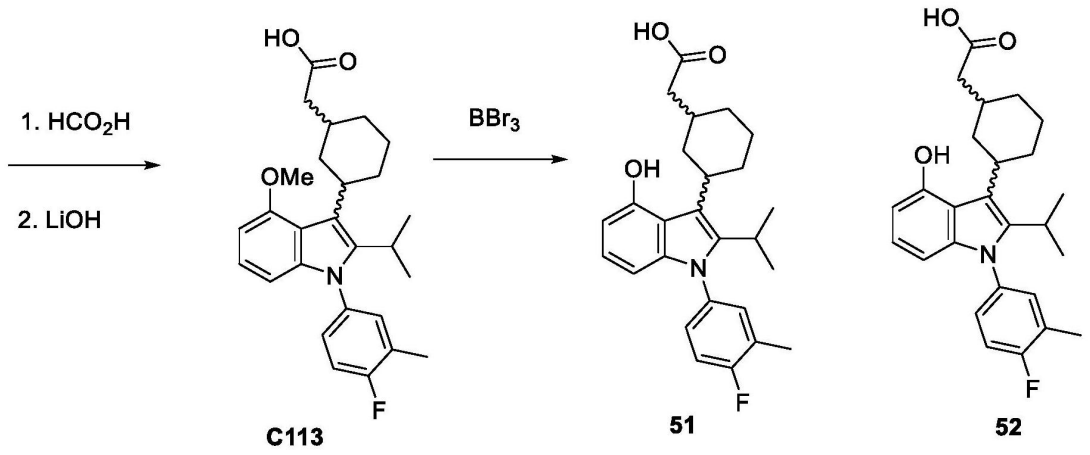
[1438] 借助于MeOH将反应混合物通过Celite®过滤,然后浓缩。添加水和二氯甲烷并分离各层。通过柱色谱法(4g柱.梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷)纯化,得到外消旋混合物C110。将混合物通过SFC色谱法纯化。柱:Phenomenex Lux® Cellulose-2,20x250mm。流动相:40% MeOH(含有5mM氨),60%CO_2。流量:75mL/min.SFC色谱法得到顺式产物49和反式产物50。3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸49(3.2mg,6%)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.22-7.06(m,3H),6.84-6.79(m,1H),6.42(td,J=7.9,0.8Hz,2H),3.79-3.67(m,1H),3.20-3.08(m,3H),2.94(s,2H),2.54-2.45(m,2H),2.32(d,J=1.9Hz,3H),1.00(s,3H),0.99(s,3H)。LCMS m/z 412.15[M+H]$^+$。3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)吲哚-3-基]环丁烷羧酸50(2.3mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.21-7.07(m,3H),6.87-6.82(m,1H),6.45(ddd,J=17.5,7.9,0.9Hz,2H),4.17-4.04(m,1H),3.24-3.07(m,3H),2.91(s,2H),2.49(tt,J=9.5,2.4Hz,2H),2.32(d,J=1.9Hz,3H),0.99(s,3H),0.98(s,3H)。LCMS m/z 412.19[M+H]$^+$.

[1439] 化合物51和化合物52

[1440] 2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]环己基]乙酸[反式-外消旋物](51)和2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸[顺式-外消旋物](52)



[1441]



[反式-外消旋物] [顺式-外消旋物]

[1442] 步骤1.合成3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己酮(C111)

[1443] 在室温下,经1.5小时将2-甲基丙烷-2-磺酸铋(315mg,0.51mmol)添加到1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚S11(630mg,2.10mmol)和环己-2-烯-1-酮(310mg,3.23mmol)在CH_3CN(10mL)中的搅拌溶液。将溶液在室温下搅拌3小时。减压除去溶剂,将粗产物溶解于EtOAc(10mL),并用水洗涤。将有机层干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己酮(560mg,67%),为白色泡沫状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.20-7.02(m,3H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.59(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),6.52(dd,J=8.2,0.7Hz,1H),4.02(s,3H),3.54-3.32(m,2H),3.05-2.87(m,1H),2.63-2.62(m,1H),2.56-2.47(m,3H),2.40-2.27(s,3H),2.27-2.12(m,1H),1.91-1.70(m,2H),1.28(dt,J=7.3,1.8Hz,6H)。LCMS m/z 394.51$[M+H]^+$.

[1444] 步骤2.合成(2E)-2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]亚环己基]乙酸乙酯(C112)

[1445] 在室温下,经30分钟将KOtBu(300mg,2.67mmol)添加到2-二乙氧基磷酰乙酸乙酯(570μL,2.87mmol)在THF(10mL)的溶液中。滴加3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲

氧基-吲哚-3-基]环己酮C111(480mg,1.21mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂减压蒸发并将残余物溶解于水(10mL)中。将水层用EtOAc(2x10mL)萃取并将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过快速色谱法纯化。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(2E)-2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]亚环己基]乙酸乙酯(504mg,88%),为白色泡沫状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.18-7.08(m,3H),7.03-6.95(m,1H),6.59-6.55(m,1H),6.51(d,J=8.1Hz,1H),5.70(d,J=4.1Hz,1H),4.27-4.10(m,2H),3.99(s,3H),3.28(dt,J=39.3,12.7Hz,2H),3.04-2.82(m,1H),2.49-2.47(m,1H),2.36(m,,2H),2.29(d,J=12.6Hz,1H),2.16-1.91(m,2H),1.78(d,J=13.1Hz,1H),1.56-1.53(m,1H),1.37-1.22(m,9H)。LCMS m/z 463.68[M+H]$^+$.

[1446] 步骤3.合成2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸(C113)

[1447] 部分A.将甲酸铵(625mg,9.91mmol)添加到(2E)-2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]亚环己基]乙酸乙酯C112(460mg,0.99mmol)在EtOH(10mL)的搅拌的氮气吹扫的溶液中。将溶液在60℃下加热1小时。过滤反应混合物。将滤液浓缩并将粗产物溶解于EtOAc(10mL)中,并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸乙酯(440mg,95%)(LCMS测得～1:1(顺式/反式)比率)。

[1448] 部分B.LiOH(240mg,10.0mmol)添加到2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸乙酯(440mg)在MeOH(7mL)、THF(2mL)和H_2O(1mL)的搅拌溶液中。将反应在室温下搅拌18小时。将溶剂在减压下除去。将粗产物溶解于水(5mL)并用6M HCl酸化。将水层用EtOAc(2x5mL)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩,得到2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸(400mg,81%),为白色固体(为顺式和反式(1:1)混合物)。

[1449] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.08-6.94(m,3H),6.89(t,J=8.0Hz,1H),6.44(dd,J=7.8,2.1Hz,1H),6.39(d,J=8.2Hz,1H),4.13-3.96(m,2H),3.88(d,J=8.2Hz,3H),3.00 -2.97(m,J=7.4Hz,1H),2.86-2.84(m,1H),2.58-2.41(m,2H),2.25(d,J=2.0Hz,3H),2.21-2.04(m,2H),1.98-1.68(m,2H),1.65-1.32(m,4H),1.25-1.16(m,9H)。LCMS m/z 438.61[M+H]$^+$.

[1450] 步骤4.合成2-[(1S,3R)-3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]环己基]乙酸和2-[(1R,3R)-3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]环己基]乙酸

[1451] 在0℃下,将BBr_3(3mL的1M,3.0mmol)添加到2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸C113(454mg,0.91mmol)(顺式/反式)在二氯甲烷(6mL)的混合物的搅拌溶液中,并将溶液在室温下搅拌6小时。将混合物用水稀释,干燥并浓缩。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30x150mm,5微米)。梯度:MeCN在H_2O中与0.1%三氟乙酸反应得到外消旋反式异构体51和外消旋顺式异构体52。

[1452] 反式异构体化合物51是极性较大的产物。2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]环己基]乙酸[反式-外消旋物](62mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-

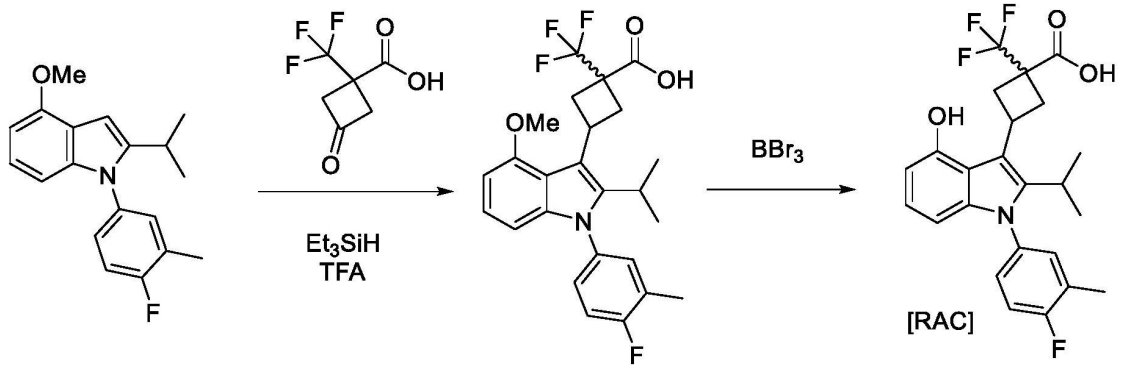
d_6) δ12.02(s,1H),9.59(s,1H),7.40-7.26(m,2H),7.19-7.17(m,1H),6.74(t,J＝7.9Hz,1H),6.38(dt,J＝7.7,1.3Hz,1H),6.17(d,J＝8.1Hz,1H),3.13(brs,1H),2.85(brs,1H),2.53-2.51(m,2H),2.49-2.32(m,2H),2.31(d,J＝4Hz,3H),2.1(s,2H),1.59-1.41(m,4H),1.27-1.23(m,6H)。LCMS m/z 424.66[M+H]$^+$.

[1453] 顺式异构体化合物52是极性较小的产物2-[3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]环己基]乙酸[顺式-外消旋物](68mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ11.97(s,1H),9.57(s,1H),7.38-7.25(m,2H),7.21-6.93(m,1H),6.74(t,J＝7.9Hz,1H),6.37(d,J＝7.5Hz,1H),6.17(d,J＝8.0Hz,1H),2.99(brs,1H),2.87(brs,1H),2.32-2.31(m,4H),2.18-2.05(m,4H),1.85-1.77(m,3H),1.50-1.42(m,,3H),1.22-1.25(m,6H),1.10-0.93(m,1H)。LCMS m/z 424.66[M+H]$^+$.

[1454] 化合物53

[1455] 3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(53)

[1456]



S11 C114 53

[1457] 步骤1.合成3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(C114)

[1458] 将三乙基硅烷(500μL,3.13mmol)添加到1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚S11(260mg,0.87mmol)、3-氧代-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(250mg,1.37mmol)和三氟乙酸(200μL,2.60mmol)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中。将溶液在50℃下加热72小时。将反应混合物用水洗涤并经Na_2SO_4干燥。将溶剂减压除去并通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(278mg,69%),为黄色固体。

[1459] 步骤2.合成3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(53)

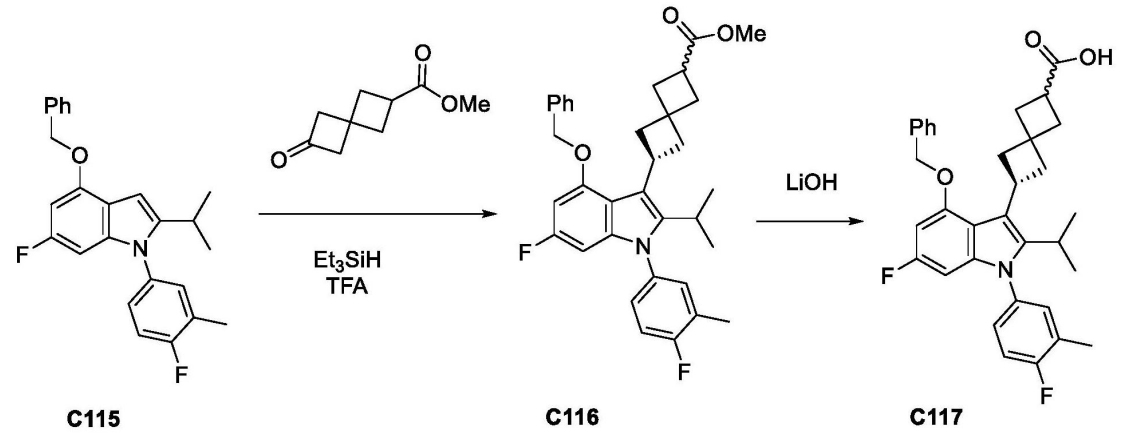
[1460] 在0℃下,将BBr_3(3mL的1M,3.0mmol)(278mg)添加到3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸C114在二氯甲烷(5mL)的的搅拌溶液。将溶液温热至室温并搅拌3小时。将反应用水稀释,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物3-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]-1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(160mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ13.55(s,1H),9.84(s,1H),7.45-7.29(m,2H),7.20-7.18(m,1H),

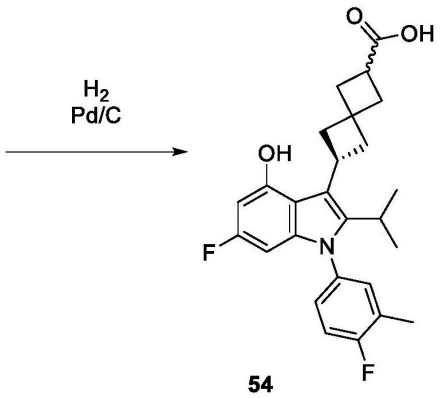
6.78(t,J＝7.9Hz,1H),6.54-6.38(m,1H),6.17(dd,J＝8.1,0.9Hz,1H),4.03-4.02(m,1H),3.28-3.26(m,1H),2.97-2.82(m,1H),2.59(dd,J＝8.0,2.6Hz,1H),2.29(d,J＝1.9Hz,3H),1.23(d,J＝8Hz,6H)。LCMS m/z 450.58[M+H]$^+$.

[1461] 化合物54

[1462] 6-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(54)

[1463]





[1464] 步骤1.合成6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(C116)

[1465] 将4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-异丙基-1H-吲哚C115(160mg,0.40mmol)、2-氧代螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(135mg,0.80mmol)、三乙基硅烷(142mg,1.2mmol)和TFA(1.15g,10.07mmol)混合到二氯甲烷(5mL)中,并将反应加热回流过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(4g柱,10-40%EtOAc/己烷)纯化,得到产物。6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(120mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52-7.46(m,2H),7.42(ddd,J＝7.6,6.8,1.3Hz,2H),7.38-7.31(m,1H),7.14(t,J＝8.7Hz,1H),7.11-7.00(m,2H),6.32(dd,J＝11.8,2.2Hz,1H),6.12(dd,J＝9.3,2.1Hz,1H),5.33(s,1H),5.29(d,J＝3.7Hz,2H),3.94-3.75(m,1H),3.68(s,3H),3.11-2.91(m,2H),2.86-2.70(m,2H),2.41(dd,J＝8.4,1.6Hz,2H),2.35(d,J＝2.0Hz,4H),1.35-1.19(m,8H)。LCMS m/z 544.35[M+H]$^+$.

[1466] 步骤2.合成6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺

[3.3]庚烷-2-甲酸(C117)

[1467] 将6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯C116(116mg,0.21mmol)和LiOH水合物(28mg,0.67mmol)混合到THF(3mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)中。将反应在60℃下加热2小时。添加1N HCl水溶液以将pH调节至2。用二氯甲烷(10mL)萃取反应。将有机层干燥并浓缩,得到产物6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(76mg,56%),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS m/z 440.28$[M+H]^+$.

[1468] 步骤3.合成6-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(54)

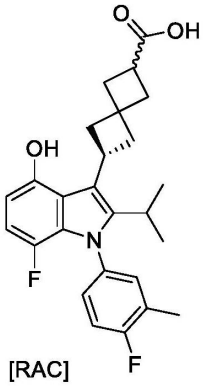
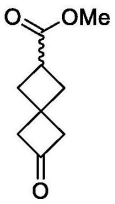
[1469] 在氮气下,将Pd/碳(3mg,0.03mmol)放入20mL小瓶中,并添加EtOH(5mL)。添加6-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸C117(42mg,0.08mmol)。将反应在H_2(100mg,49.6mmol)下用连接的气球搅拌2小时。将反应过滤,浓缩。。将粗混合物在硅胶(4g柱,梯度:10-90%EtOAc/己烷)上纯化,得到产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.05(t,J=8.8Hz,1H),6.98(td,J=8.9,8.1,3.5Hz,2H),6.15(dd,J=10.3,2.1Hz,1H),6.02(dd,J=9.5,2.2Hz,1H),3.81-3.69(m,1H),3.05(q,J=8.5Hz,1H),2.87(p,J=7.3Hz,1H),2.75(dt,J=24.9,10.4Hz,2H),2.43(dd,J=8.5,2.9Hz,2H),2.39-2.24(m,6H),2.24-2.17(m,1H),1.18(d,J=2.1Hz,6H)。LCMS m/z 440.28$[M+H]^+$.

[1470] 化合物55-58

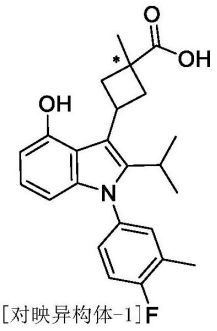
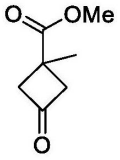
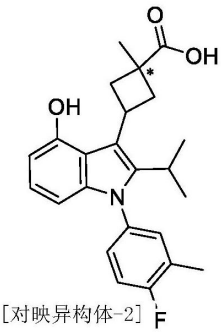
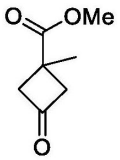
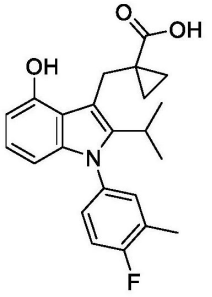
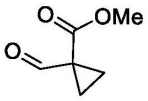
[1471] 如化合物54的制备所述,通过还原烷基化、酯水解和氢化除去苄基,从S12或适当的吲哚核分三步制备化合物55-58。在所附脚注中注明了任何修改。

[1472] 表5.化合物55-58的制备方法、结构和物理化学数据

[1473]

化合物	方法/产物	醛或酮	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
55	参见脚注[1]  [RAC]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.14 (s, 0H), 7.05 - 6.87 (m, 4H), 6.41 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 2.99 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 7H), 2.08 - 1.99 (m, 0H), 1.12 (dt, J = 7.3, 2.8 Hz, 7H)。 LCMS *m/z* 440.24 $[M+H]^+$

[1474]

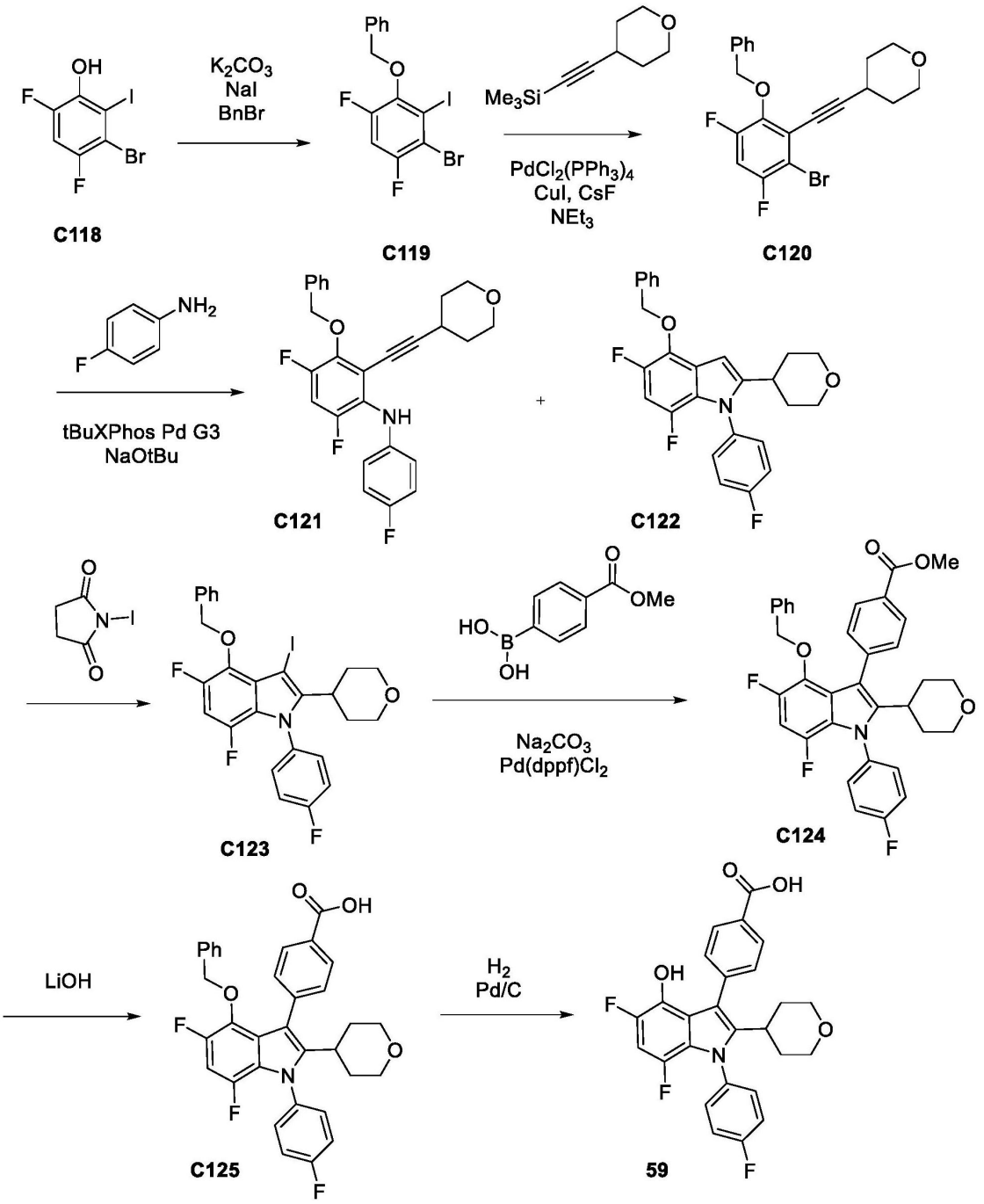
化合物	方法/产物	醛或酮	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
56	从S12 如针对化合物 **54**  [对映异构体-1]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.50 (DMSO overlap, m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 6H)。LCMS *m/z* 396.2 [M+H]$^+$.
57	从S12 如针对化合物 **54**  [对映异构体-2]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 396.2 [M+H]$^+$.
58	从S12 如针对化合物 **54** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 6H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H)。LCMS *m/z* 382.2 [M+H]$^+$.

[1475] [1].根据针对制备化合物54所述的方法，从7-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-异丙基-4-甲氧基-1H-吲哚制备。通过用BBr_3处理进行甲氧基脱保护。

[1476] [2].通过反相色谱法纯化通过反相HPLC纯化。方法：C18 Waters Sunfire柱(30x150mm，5微米)。梯度：MeCN在H_2O中，含0.2％甲酸。

[1477] 化合物59

[1478] 4-[5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(59)



[1479]

[1480] 步骤1.合成2-苄氧基-4-溴-1,5-二氟-3-碘-苯(C119)

[1481] 使用在制备S1中针对C2所述的方法制备化合物C119。2-苄氧基-4-溴-1,5-二氟-3-碘苯(157mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.51(m,2H),7.46-7.35(m,3H),7.07(dd,J=10.3,8.0Hz,1H),5.08(d,J=5.9Hz,2H)。LCMS m/z425.65[M+H]$^+$.

[1482] 步骤2.合成4-[2-(2-苄氧基-6-溴-3,5-二氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(C120)

[1483] 化合物C120由C119使用Sonagashira偶联制备,如在针对制备S1中合成C3所述。4-[2-(2-苄氧基-6-溴-3,5-二氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(105mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54-7.45(m,2H),7.45-7.34(m,3H),6.93(dd,J=10.4,8.2Hz,1H),5.16(s,2H),3.98(ddd,J=11.6,6.4,3.5Hz,2H),3.60(ddd,J=11.4,7.8,3.2Hz,2H),3.00(tt,J=8.1,4.2Hz,1H),2.02-1.90(m,2H),1.80(dtd,J=13.4,7.9,3.5Hz,2H)。LCMS m/z 409.04[M+H]$^+$.

[1484] 步骤3.合成3-苄氧基-4,6-二氟-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺(C121)和4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C122)

[1485] 使用制备S1中合成C4所述的方法,通过4-氟苯胺的偶联,从C120制备化合物C121和C122的混合物。通过硅胶色谱法(梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。3-苄氧基-4,6-二氟-N-(4-氟苯基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C121(0.54g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.57-7.47(m,2H),7.45-7.34(m,3H),6.94(dt,J=15.3,9.5Hz,3H),6.76(ddd,J=8.7,4.4,1.5Hz,2H),5.69(s,1H),5.20(s,2H),3.81(ddd,J=11.5,5.7,3.7Hz,2H),3.48(ddd,J=11.6,8.5,2.9Hz,2H),2.82(tt,J=8.4,4.1Hz,1H),1.78(ddt,J=13.3,6.1,3.8Hz,2H),1.65-1.52(m,2H)。LCMS m/z 438.35[M+H]$^+$.4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C122(98mg,9%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.59-7.52(m,2H),7.44(ddt,J=7.9,6.3,1.1Hz,2H),7.40-7.31(m,3H),7.25-7.14(m,2H),6.66(t,J=11.5Hz,1H),6.49(dd,J=2.2,0.7Hz,1H),5.26(s,2H),4.05-3.90(m,2H),3.33(td,J=11.8,2.2Hz,2H),2.67(tt,J=11.7,3.9Hz,1H),1.81(dtd,J=13.4,11.8,4.4Hz,2H),1.74-1.61(m,2H)。LCMS m/z 438.35[M+H]$^+$.

[1486] 步骤4.合成4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C123)

[1487] 使用如针对制备S1所述的碘化方法,从化合物C122制备化合物C123。4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(125.2mg,100%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.71-7.61(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.42-7.35(m,1H),7.33(td,J=4.7,2.4Hz,2H),7.26-7.15(m,2H),6.68(t,J=11.3Hz,1H),5.20(s,2H),4.05-3.94(m,2H),3.33(td,J=11.9,2.0Hz,2H),3.01(tt,J=12.5,3.6Hz,1H),2.35(qd,J=12.6,4.4Hz,2H),1.54(ddd,J=12.9,3.8,1.8Hz,2H)。LCMS m/z564.29[M+H]$^+$.

[1488] 步骤5.4-[4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C124)

[1489] 如针对用于合成化合物1的方法中所述,化合物C124从C123和(4-甲氧基羰基苯基)-硼酸通过铃木偶联制备。

[1490] 4-[4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(126mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.05-7.93(m,2H),7.59-7.48(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.27-7.12(m,5H),6.88-6.78(m,2H),6.70(t,J=11.3Hz,1H),4.62(s,2H),4.00(s,3H),3.84-3.74(m,2H),3.12(td,J=11.8,2.0Hz,2H),2.77(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),1.74-1.61(m,2H),1.52(ddd,J=12.6,3.6,1.6Hz,2H)。LCMS m/z 570.14[M+H]$^+$.

[1491] 步骤6.合成4-[4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C125)

[1492] 化合物C125通过使用LiOH水解C124来制备,如在化合物1的合成中制备C68所述。4-[4-苄氧基-5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(118mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09-7.91(m,2H),7.56-7.47(m,2H),7.46-7.37(m,2H),7.27-7.13(m,5H),6.84-6.74(m,2H),6.68(t,J=11.3Hz,1H),4.59(s,2H),3.86-3.71(m,2H),3.11(td,J=11.8,2.0Hz,2H),2.75(tt,J=12.2,3.4Hz,1H),1.78-1.59(m,2H),1.59-1.46(m,2H)。LCMS m/z 558.48[M+H]$^+$.

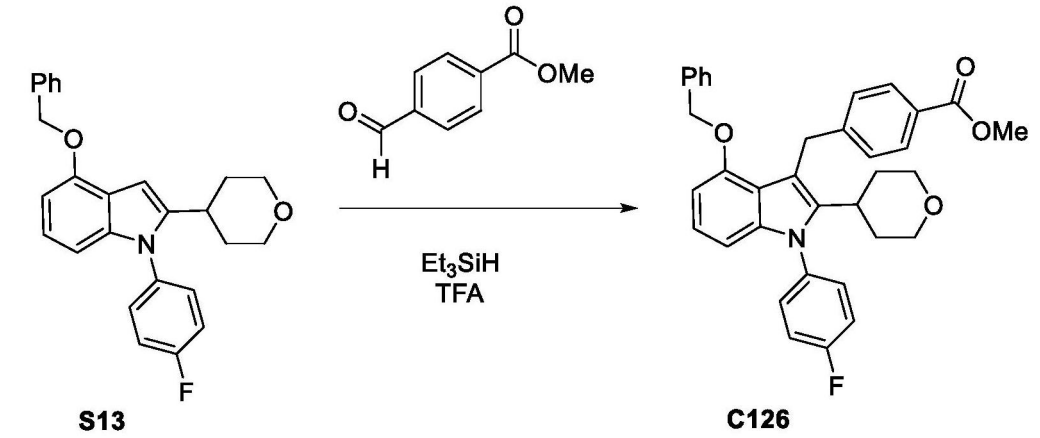
[1493] 步骤7.合成4-[5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(59)

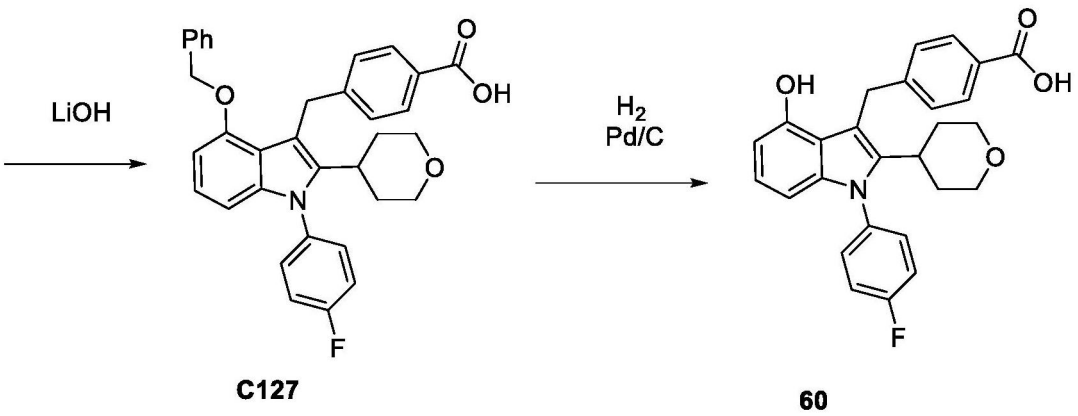
[1494] 化合物59是如制备化合物1所述的C125的钯/碳催化氢化。过滤催化剂并浓缩,得到产物,为纯白色固体。4-[5,7-二氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(86.2mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d/CD3OD)δ8.13-7.98(m,2H),7.57-7.38(m,2H),7.38-7.27(m,2H),7.17-7.07(m,2H),6.60(t,J=11.0Hz,1H),3.72(dd,J=11.4,4.1Hz,2H),3.04(td,J=11.8,2.0Hz,2H),2.68(ddt,J=12.3,8.8,3.6Hz,1H),1.60(qd,J=12.4,4.3Hz,2H),1.51-1.38(m,2H)。LCMS m/z 468.37[M+H]$^+$.

[1495] 化合物60

[1496] 4-[[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(60)

[1497]





[1498] 合成4-[[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(60)

[1499] 使用针对制备54所述的方法,从S13分三步制备化合物60。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物,为白色固体。4-[[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(25mg,94%)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d/$CDCl_3$)δ7.97-7.83(m,2H),7.43-7.19(m,6H),6.92-6.76(m,1H),6.45-6.36(m,1H),6.35-6.22(m,1H),4.59(s,2H),3.85(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.29-3.19(m,2H),3.00-2.82(m,1H),1.86(qd,J=12.7,4.3Hz,2H),1.58-1.44(m,2H)。LCMS m/z 446.21[M+H]$^+$.

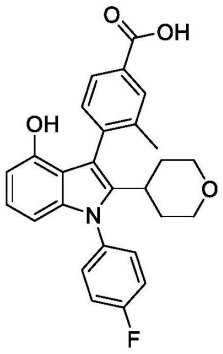
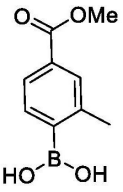
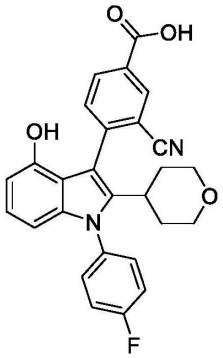
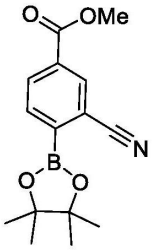
[1500] 化合物61-102

[1501] 根据针对化合物1所述的方法,从S14或S15制备化合物61-102(表6)。在表脚注中注明了任何修改。在一些实例中,苄基保护基团通过用甲酸铵代替氢气进行氢化来除去(如

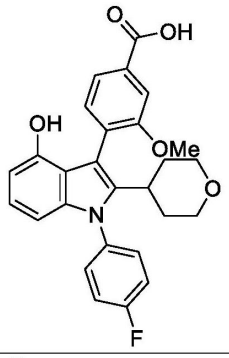
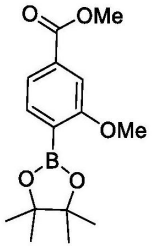
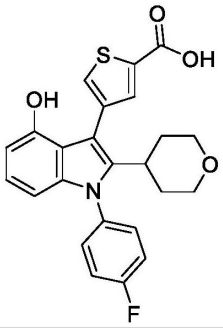
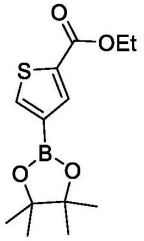
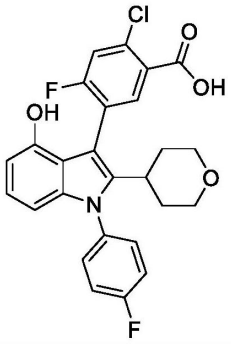
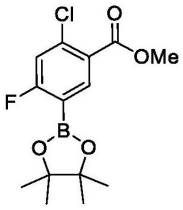
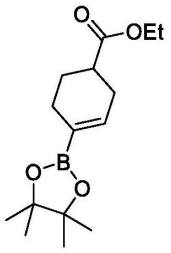
化合物2的制备中所述)。

[1502] 表6.化合物61-102的制备方法、结构和物理化学数据

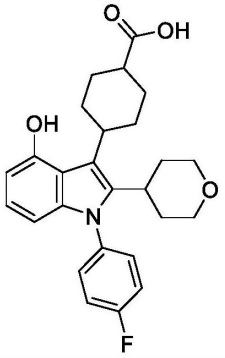
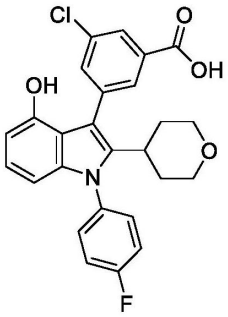
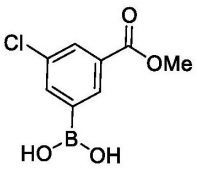
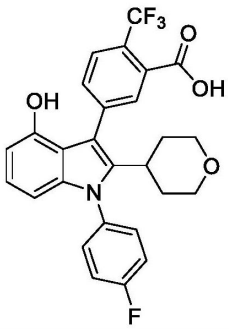
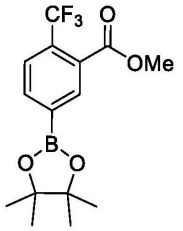
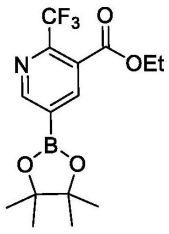
[1503]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
61	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H) 。 LCMS *m/z* 446.2 [M+H]$^+$.
62	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.76 - 1.52 (m, 4H)。LCMS *m/z* 457.18 [M+H]$^+$.

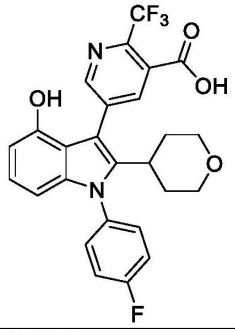
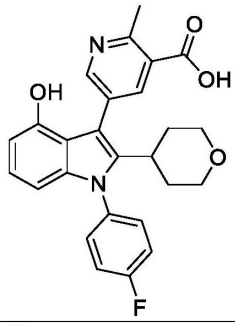
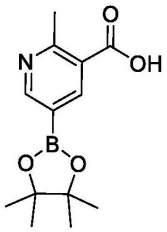
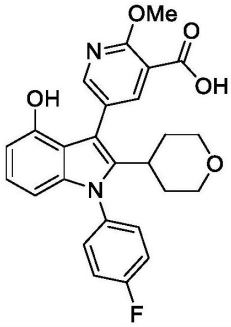
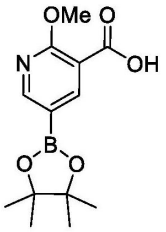
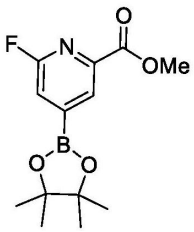
[1504]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
63	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 6H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 4H)。LCMS *m/z* 462.0 $[M+H]^+$.
64	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.82 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.3 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$.
65	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.23 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.03 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.34 (m, 5H)。LCMS *m/z* 484.31 $[M+H]^+$.
66	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.45 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.78 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 3H), 1.97 (q, J = 34.6, 30.8 Hz, 6H), 1.55 (t, J = 14.6

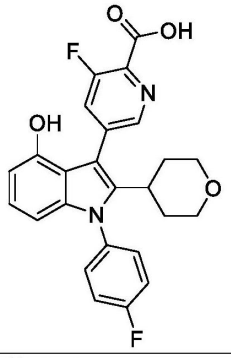
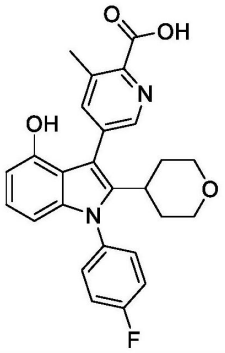
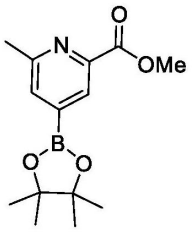
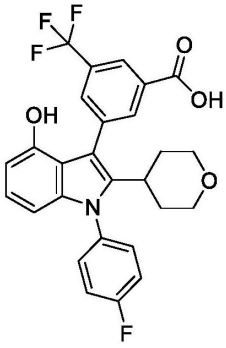
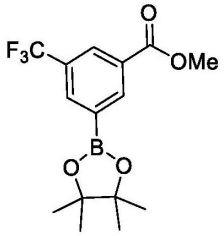
[1505]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,5] 		Hz, 4H)。LCMS *m/z* 436.37 [M+H]$^+$.
67	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 2.99 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.67 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.3, 4.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H) 。LCMS *m/z* 466.35 [M+H]$^+$.
68	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		LCMS *m/z* 500.58 [M+H]$^+$.
69	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 12.9

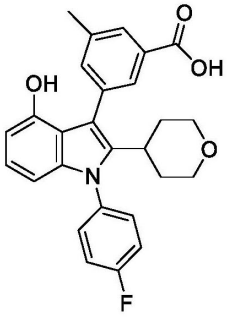
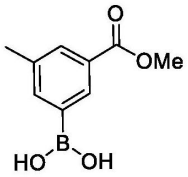
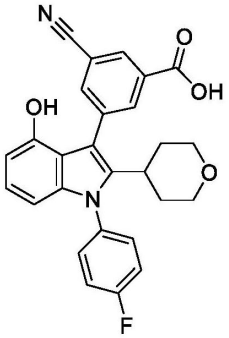
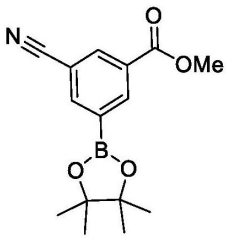
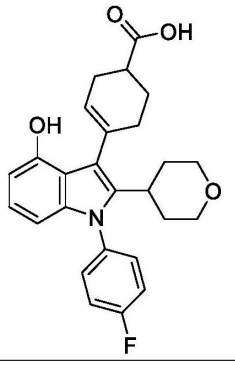
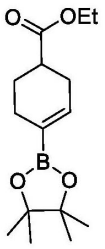
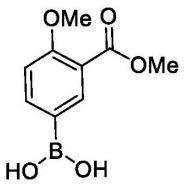
[1506]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,5] 		Hz, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 2H)。LCMS *m/z* 501.32 [M+H]$^+$.
70	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		LCMS *m/z* 447.35 [M+H]$^+$.
71	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		LCMS *m/z* 463.38 [M+H]$^+$.
72	从 **S14**		LCMS *m/z* 451.0 [M+H]$^+$.

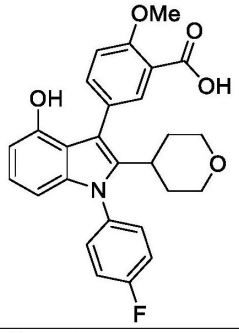
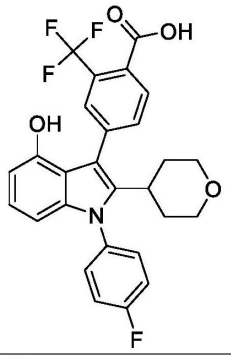
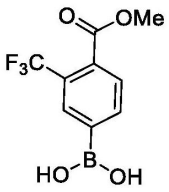
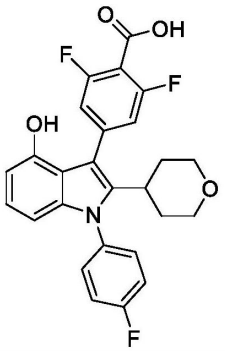
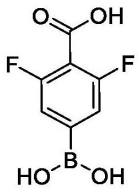
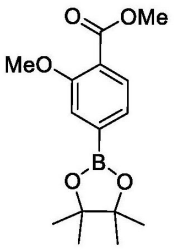
[1507]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,6] 		
73	从 **S14**. 如针对化合物 **1**[1,6] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 12.6, 10.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 4H)。LCMS *m/z* 447.0 [M+H]$^+$.
74	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 5H), 6.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 2H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.94 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.62 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H)。LCMS *m/z* 500.38 [M+H]$^+$

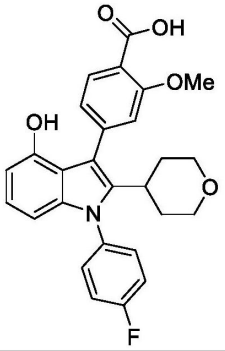
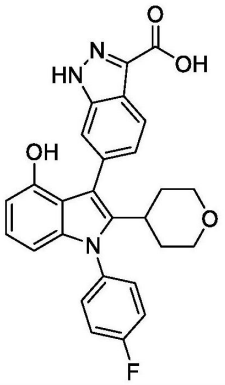
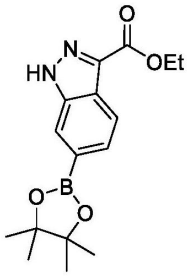
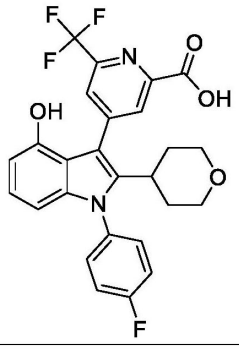
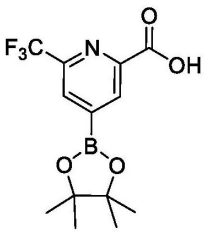
[1508]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
75	从 **S14** 如针对化合物 **1** 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 1.56 - 1.35 (m, 4H)。LCMS *m/z* 446.36 [M+H]$^+$.
76	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.20 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (td, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.75 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 2.99 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 13.6, 13.1 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 457.21 [M+H]$^+$.
77	如针对化合物 **66** 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.45 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.78 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 3H), 1.97 (q, J = 34.6, 30.8 Hz, 6H), 1.55 (t, J = 14.6 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 436.37 [M+H]$^+$.
78	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.63 -

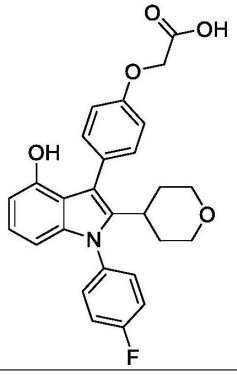
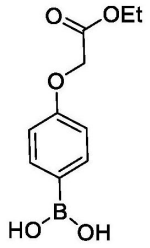
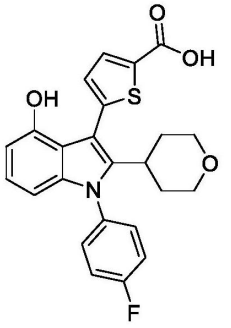
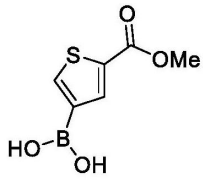
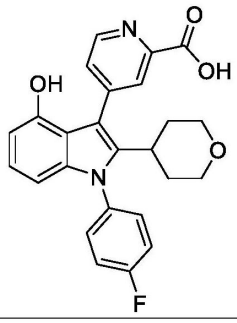
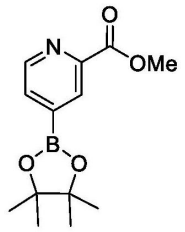
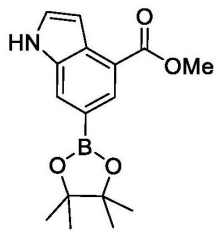
[1509]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,3] 		1.44 (m, 4H)。LCMS *m/z* 462.16 [M+H]$^+$
79	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.04 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 4H)。LCMS *m/z* 500.11 [M+H]$^+$
80	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.88 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 4H)。LCMS *m/z* 468.12 [M+H]$^+$.
81	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 4H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.57

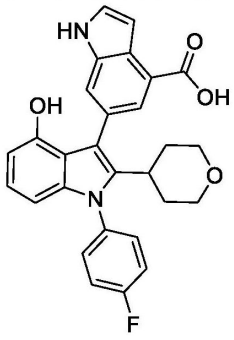
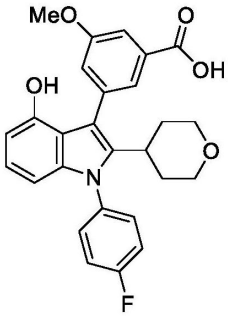
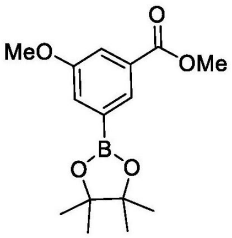
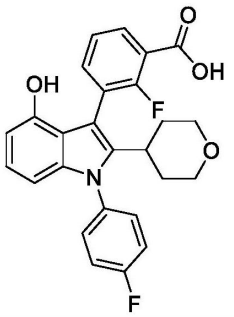
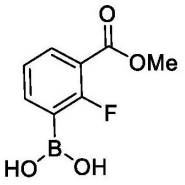
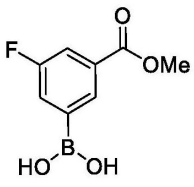
[1510]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
	如针对化合物 **1**[1,8] 		(s, 4H)。LCMS *m/z* 462.19 $[M+H]^+$
82	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		LCMS *m/z* 472.0 $[M+H]^+$.
83	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 501.0 $[M+H]^+$.

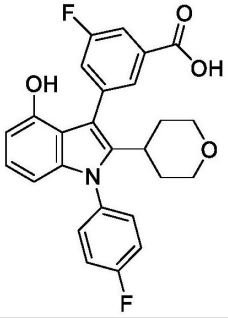
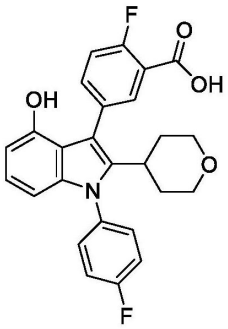
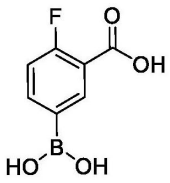
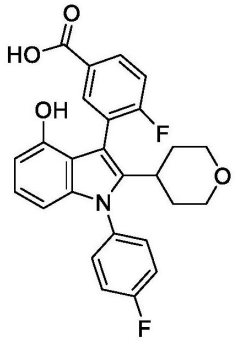
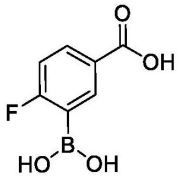
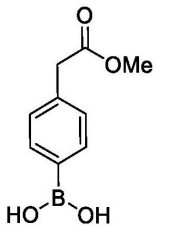
[1511]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
84	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 8.2, 7.7 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.52 (d, J = 7.9 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 462.0 [M+H]$^+$.
85	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 15.8, 11.4 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 438.0 [M+H]$^+$.
86	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		LCMS *m/z* 433.0 [M+H]$^+$.
87	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 6.99 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J

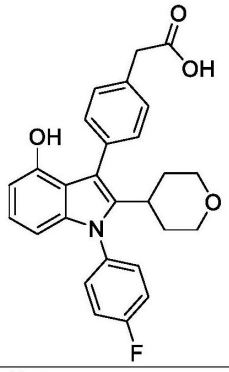
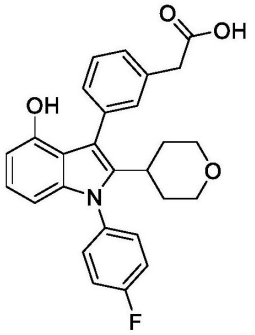
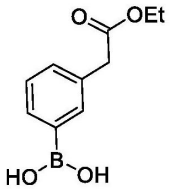
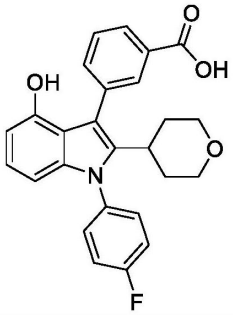
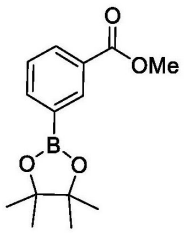
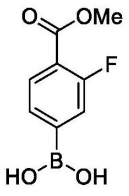
[1512]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,7] 		= 7.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (q, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 5H)。LCMS *m/z* 471.0 [M+H]$^+$
88	从 **S14** 如针对化合物 **1.**[1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (dq, J = 4.2, 2.5, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (ddt, J = 9.3, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.13 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 3H)。LCMS *m/z* 462.6 [M+H]$^+$.
89	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 4H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.0 [M+H]$^+$.
90	从 S14		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 9.1, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 8.2, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.13 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 12.2, 3.5 Hz,

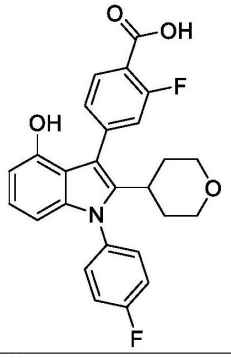
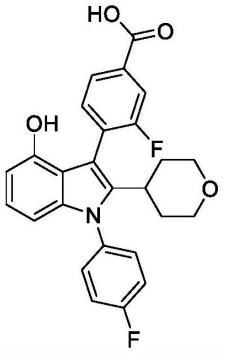
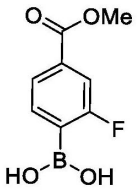
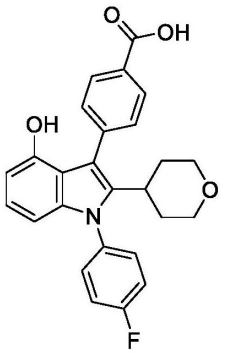
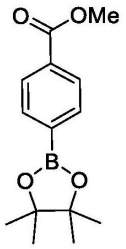
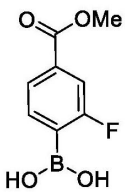
[1513]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,9] 		1H), 1.64 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H)。LCMS *m/z* 450.32 [M+H]$^+$.
91	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 1.58 (qd, J = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 13.4 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 450.23 [M+H]$^+$.
92	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.11 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.5, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 9.0, 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (ddd, J = 12.7, 8.0, 0.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.09 (tt, J = 11.2, 2.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.74 - 1.42 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.28 [M+H]$^+$.
93	从 **S14**		LCMS *m/z* 446.0 [M+H]$^+$.

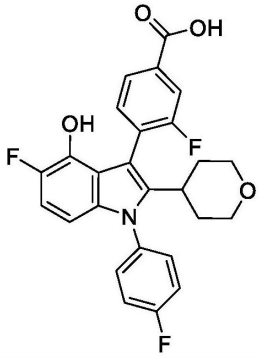
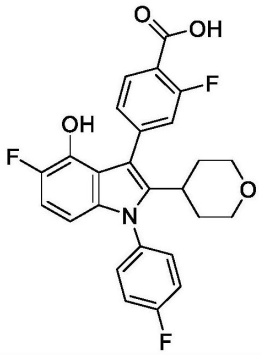
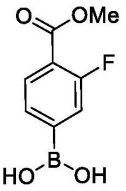
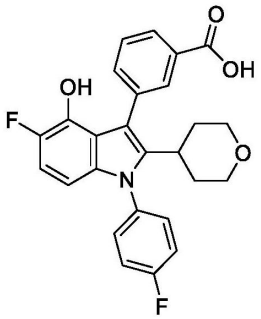
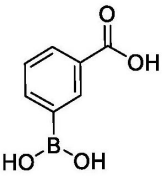
[1514]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1,7] 		
94	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1,7] 		LCMS *m/z* 446.0 [M+H]$^+$.
95	从 **S14** 如针对化合物 **1** [1,7] 		LCMS *m/z* 432.0 [M+H]$^+$.
96	从 **S14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.3, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.25 - 6.18 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 2.83 (ddt, J = 11.5, 8.6, 4.3 Hz, 1H),

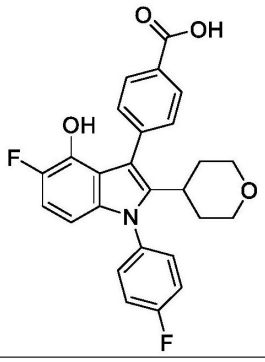
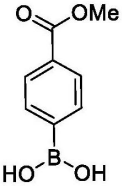
[1515]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1] 		1.62 - 1.48 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.0 [M+H]$^+$
97	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 9.4, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 11.1, 9.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 1.64 - 1.34 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.0 [M+H]$^+$.
98	从 **S14** 如针对化合物 **1**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.39 (m, 6H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 3.01 (td, J = 11.3, 4.5 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 4H) 。 LCMS *m/z* 431.89 [M+H]$^+$.
99	从 **S15**		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (ddd, J = 9.1, 7.5, 1.9 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.61 (m,

[1516]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
	如针对化合物 **1**[1] 		1H), 1.71 - 1.47 (m, 3H), 1.41 (tt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H)。LCMS *m/z* 468.06 [M+H]$^+$.
100	从 **S15** 如针对化合物 **1**[1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (ddt, J = 8.3, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 4H)。
101	从 **S15** 如针对化合物 **1**[1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.09 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.78 (tt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.61 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 450.37 [M+H]$^+$.

[1517]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
102	从 **S15** 如针对化合物 **1**[1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.01 (td, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.28 [M+H]$^+$

[1518] [1.]铃木条件:Pd(dppf)Cl_2,Na_2CO_3为$NaHCO_3$,在DMF中,在130℃

[1519] [2.]通过硅胶色谱法(梯度:0-7%MeOH在二氯甲烷中)纯化得到产物。

[1520] [3.]通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物。

[1521] [4.]通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-95%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物。

[1522] [5.]通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化得到产物。

[1523] [6.]通过硅胶色谱法(梯度:0-20%MeOH在二氯甲烷中)纯化得到产物。

[1524] [7.]用Pd/C和甲酸铵在EtOH中除去苄基

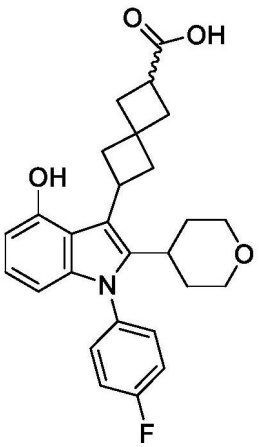
[1525] [8.]用$Pd(OH)_2$在碳和氢气上进行氢化。通过反相HPLC纯化。方法:C18Waters Sunfire柱(30x150mm,5微米)。梯度:MeCN在H_2O中,含0.1%三氟乙酸。

[1526] [9.]通过用$AlBr_3$处理进行苄基脱保护。

[1527] [10.]通过硅胶色谱法(梯度:10-90%EtOAc/庚烷)纯化得到产物。

[1528] 化合物103

[1529] 6-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(103)

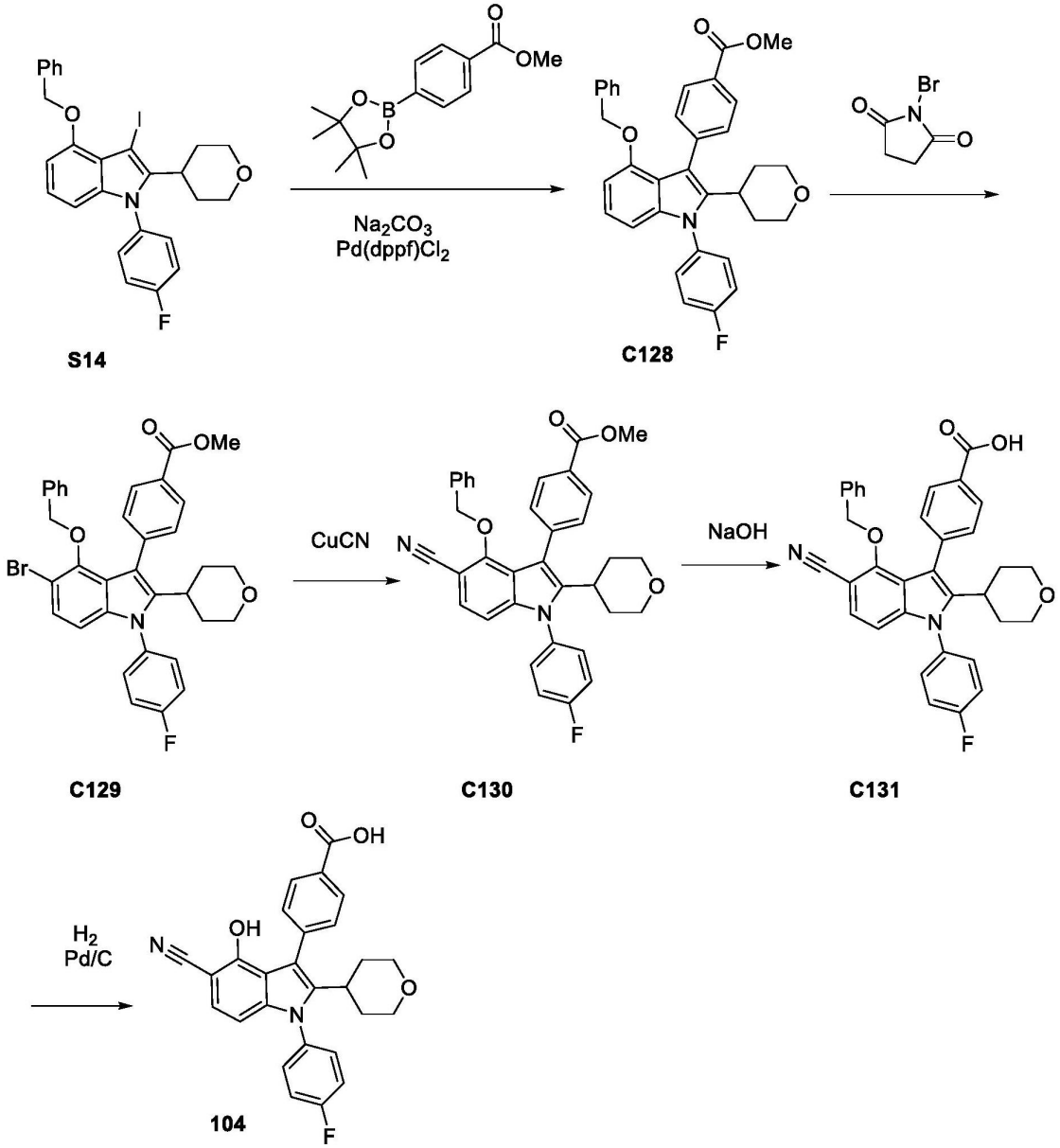
[1530] 

[1531] 化合物103从4-烯丙氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚和2-氧代螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(55mg,0.33mmol)通过还原烷基化制备,如在化合物54的制备中对

C116所述。使用LiOH进行酯水解，然后使用标准烯丙基脱保护条件($Pd(PPh_3)_4$和1,3-二甲基巴比土酸的1,4-二噁烷和水溶液)除去烯丙基，得到产物。使用反相HPLC，然后SFC进行纯化。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.14(dt,J=7.9,4.1Hz,4H),6.80(t,J=7.9Hz,1H),6.39(d,J=7.5Hz,1H),6.24(d,J=8.1Hz,1H),3.92(dd,J=11.6,4.2Hz,2H),3.84(q,J=9.3Hz,1H),3.25-3.15(m,2H),3.08-2.89(m,2H),2.85(t,J=10.4Hz,1H),2.71(tt,J=12.5,3.8Hz,1H),2.48-2.30(m,3H),2.27(dd,J=8.6,2.4Hz,2H),2.18(ddd,J=11.8,8.9,3.7Hz,1H),2.09-1.98(m,2H),1.53(d,J=13.4Hz,2H)。LCMS m/z 450.37$[M+H]^+$

[1532] 化合物104

[1533] 4-[5-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(104)

[1534] 

[1535] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C128)

[1536] 使用在针对化合物1的合成中描述的方法，从S4吲哚(20g,37.9mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯制备化合物128。硅胶色谱法(梯度:0-

2%MeOH-二氯甲烷)纯化,得到产物(10.7g～90%纯),其无需进一步纯化直接用于后续步骤。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(10.7g,47%)。LCMS m/z 536.11[M+1]+;

[1537] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-5-溴-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C129)

[1538] 在0℃下,向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(50mg,0.093mmol)在二氯甲烷(1)的溶液中滴加N-溴琥珀酰亚胺(17mg,0.10mmol)在二氯甲烷(400μL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-5-溴-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(44mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.00-7.95(m,2H),7.51-7.46(m,2H),7.42-7.37(m,2H),7.25-7.11(m,6H),6.81-6.74(m,2H),6.47(d,J=8.4Hz,1H),4.87(s,2H),4.00(s,3H),3.80-3.73(m,2H),3.07(td,J=11.8,2.0Hz,2H),2.67(tt,J=12.3,3.4Hz,1H),1.66-1.60(m,2H),1.53-1.43(m,2H)。LCMS m/z 614.0[M+H]$^+$.

[1539] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C130)

[1540] 在氮气下,将4-[4-苄氧基-5-溴-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(442mg,0.72mmol)和氰基铜(0.13g,1.43mmol)置于小瓶中。用一个真空循环清洗小瓶,然后用氮气回填。NMP(8mL)然后将混合物在180℃下加热过夜。将混合物稀释到饱和NH_4Cl水溶液中,用EtOAc(x2)萃取。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将反应混合物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:60-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化。将所需级分真空浓缩,用二氯甲烷稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液中和。将混合物通过相分离器,并将所得有机相真空浓缩,得到产物,为棕褐色固体(43%收率)。4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(52mg,33%)。LCMS m/z1056.97[M+H]$^+$.

[1541] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C131)

[1542] 使用化合物1的合成中描述的方法,通过水解由C130 4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(135mg,0.16mmol)制备化合物C131。用NaOH代替LiOH。4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(41mg,46%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96-7.87(m,2H),7.70-7.61(m,2H),7.56(d,J=8.3Hz,1H),7.45(dd,J=9.9,7.7Hz,4H),7.20-7.06(m,3H),6.83(d,J=8.5Hz,1H),6.76-6.65(m,2H),5.05(s,2H),3.64(d,J=10.4Hz,2H),2.95(t,J=11.1Hz,2H),2.71-2.60(m,1H),1.61-1.36(m,4H)。LCMS m/z 547.46[M+H]$^+$.

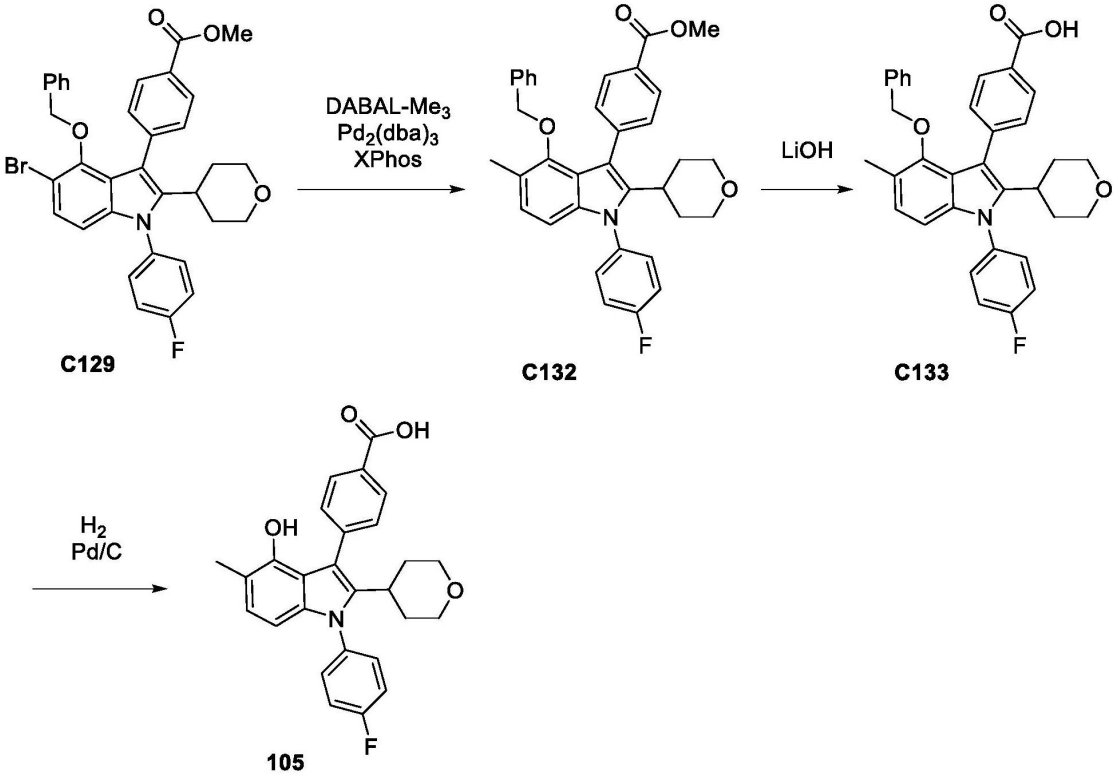
[1543] 步骤5.合成4-[5-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸

[1544] 化合物104由4-[4-苄氧基-5-氰基-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C131)通过使用针对制备4-[5-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(15mg,42%)所述的条件通过氢化除去苄基来制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),7.93(d,J=7.9Hz,2H),7.68-7.60(m,2H),7.43(td,J=8.4,1.7Hz,4H),

7.34(d,J＝8.2Hz,1H),6.57(d,J＝8.2Hz,1H),3.64(dd,J＝8.6,5.6Hz,2H),2.96(td,J＝11.1,3.6Hz,2H),2.73-2.66(m,1H),1.51(q,J＝4.5,4.1Hz,4H)。LCMS m/z 457.0[M+H]$^+$.

[1545] 化合物105

[1546] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(105)

[1547] 

[1548] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C132)

[1549] 将4-[4-苄氧基-5-溴-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C129(160mg,0.26mmol)、DABAL-Me_3(100mg,0.39mmol)、$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.011mmol)和XPhos(10mg,0.021mmol)的混合物溶解于THF(2mL)中,并在85℃下在密封管中搅拌1小时。将反应混合物用5mL 2M HCl水溶液小心处理并用MTBE萃取两次。将合并的有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(125mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01-7.92(m,2H),7.54-7.49(m,2H),7.49-7.39(m,2H),7.25-7.10(m,5H),6.84-6.75(m,3H),6.50(d,J＝7.9Hz,1H),4.88(s,2H),4.00(s,3H),3.76(dd,J＝11.4,4.1Hz,2H),3.14-3.02(m,2H),2.69-2.59(m,2H),1.79(d,J＝0.9Hz,3H),1.64(dd,J＝12.7,4.2Hz,1H),1.48(d,J＝13.1Hz,2H)。LCMS m/z 550.0[M+H]$^+$.

[1550] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C133)

[1551] 使用制备化合物1中描述的方法,通过用LiOH水解,由4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C132(125mg,0.23mmol)制备化合物C133。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(98mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.91(m,2H),7.63-7.59(m,2H),7.52-7.49(m,2H),

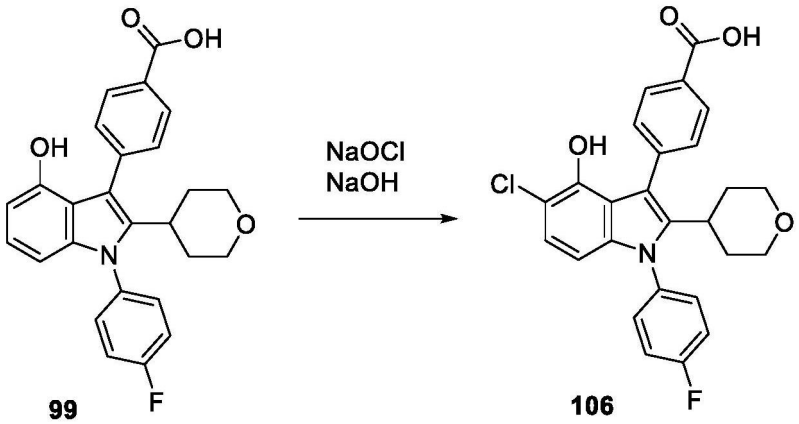
7.44-7.41(m,1H),7.36-7.30(m,1H),7.17-7.12(m,1H),7.10-7.05(m,2H),6.75(dd,J＝7.8,1.0Hz,1H),6.69-6.66(m,2H),6.53(d,J＝8.0Hz,1H),4.87(s,2H),3.67-3.59(m,2H),2.97-2.86(m,2H),2.61-2.51(m,1H),1.70(d,J＝0.9Hz,3H),1.46(d,J＝12.4Hz,4H)。LCMS m/z 536.0[M+H]$^+$.

[1552] 步骤3.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(105)

[1553] 使用制备化合物1所述的方法,通过氢化从C133 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(98mg,0.18mmol)制备化合物105。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-5-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,12%)。产品含有～5%的脱甲基化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),7.96-7.88(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.51-7.45(m,2H),7.38(t,J＝8.7Hz,2H),6.58(d,J＝2.3Hz,1H),6.24(d,J＝7.7Hz,1H),3.64(d,J＝11.6Hz,2H),2.67-2.52(m,1H),1.66-1.60(m,3H),1.48(d,J＝8.2Hz,6H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$.

[1554] 化合物106

[1555] 4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(106)

[1556] 

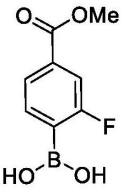
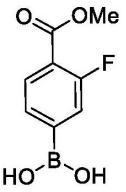
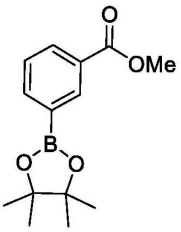
[1557] 将4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸99(100mg,0.24mmol)悬浮于NaOH(3mL的1M,3.0mmol)中并添加次氯酸钠(518mg 5%w/w,0.35mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(4g柱,梯度:10-40%EtOAc/己烷)纯化,得到所需产物。4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.11-7.96(m,2H),7.60-7.50(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.42-7.32(m,2H),6.99(d,J＝8.7Hz,1H),6.34(d,J＝8.7Hz,1H),4.12(q,J＝7.1Hz,2H),3.86-3.69(m,2H),3.15(td,J＝11.7,2.1Hz,2H),2.90(tt,J＝12.2,3.6Hz,1H),2.03(s,3H),1.71(qd,J＝12.4,11.9,4.2Hz,2H),1.64-1.52(m,2H)。LCMS m/z 466.26[M+H]$^+$.

[1558] 化合物107-110

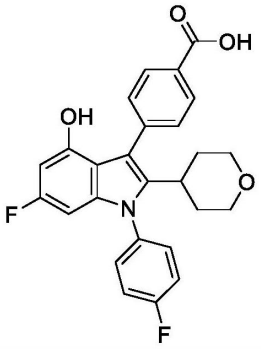
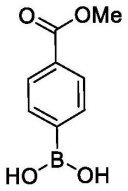
[1559] 如针对制备化合物1所述,由S16制备化合物107-110。在表脚注中记录了该方法的任何例外情况。

[1560] 表7.化合物107-110的制备方法、结构、物理化学数据。

[1561]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
107	从 **S16** 如针对化合物 **1**. [1,2]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (tt, J = 8.6, 1.3 Hz, 2H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 19.4, 3.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 3H), 1.38 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H)。LCMS *m/z* 468.06 [M+H]$^+$.
108	从 **S16** 如针对化合物 **1**. [3,2]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H) 。 LCMS *m/z* 468.33 [M+H]$^+$.
109	从 **S16** 如针对化合物 **1**[1,2]		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 2.84 (tt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)。LCMS *m/z* 450.54 [M+H]$^+$.

[1562]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
110	从 **S16** 如针对化合物 **1**[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.61 - 7.36 (m, 6H), 6.24 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.00 (td, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 2.77 (ddt, J = 11.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450.31 $[M+H]^+$.

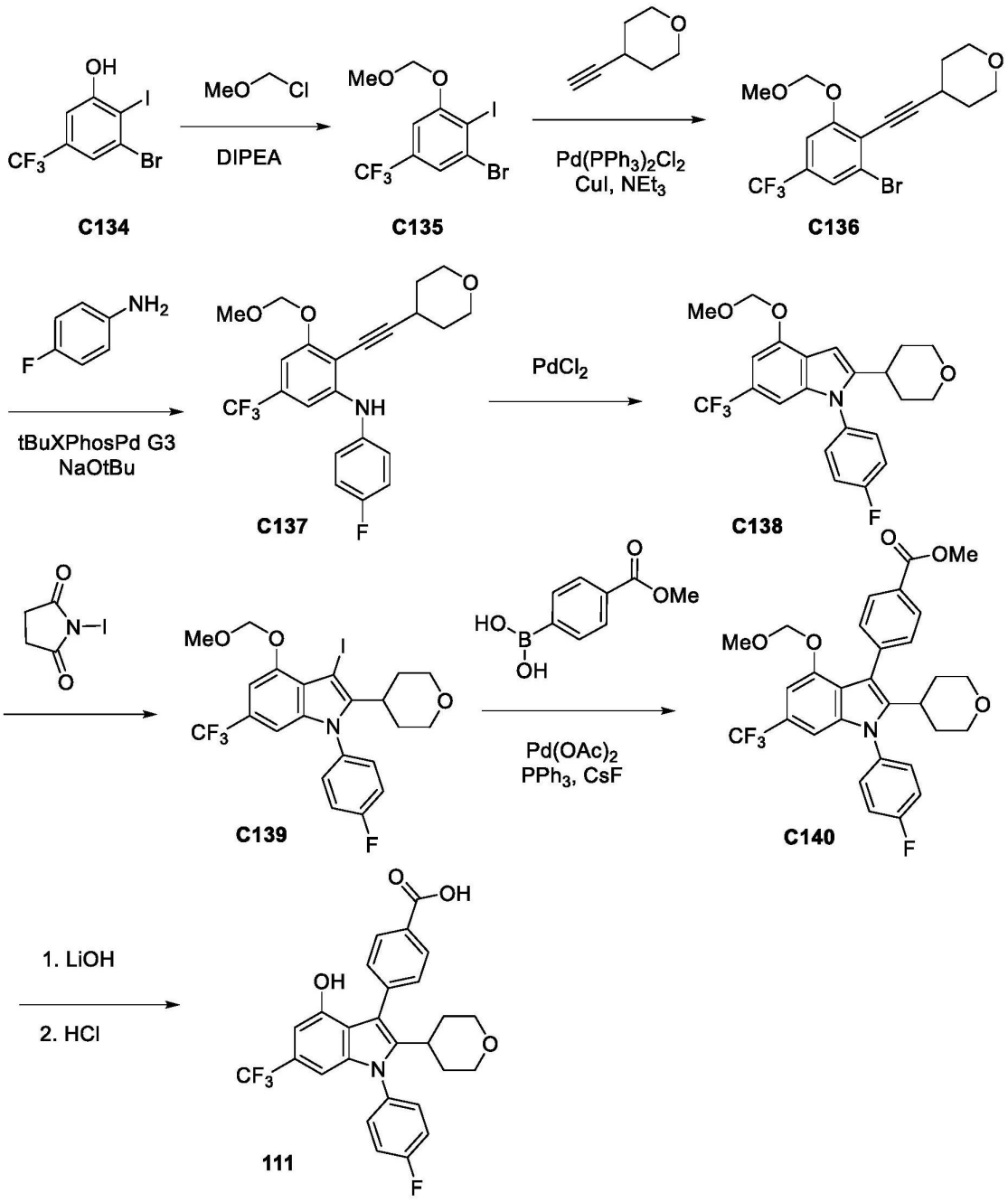
[1563] [1.]铃木条件:$Pd_2(dba)_3$、SPhos、K_3PO_4在THF中,在80℃。

[1564] [2.]通过硅胶色谱法(梯度:10-90%EtOAc/庚烷)纯化得到产物。

[1565] [3.]铃木条件:$Pd(PPh_3)_4$、CsF在DME中,在100℃。

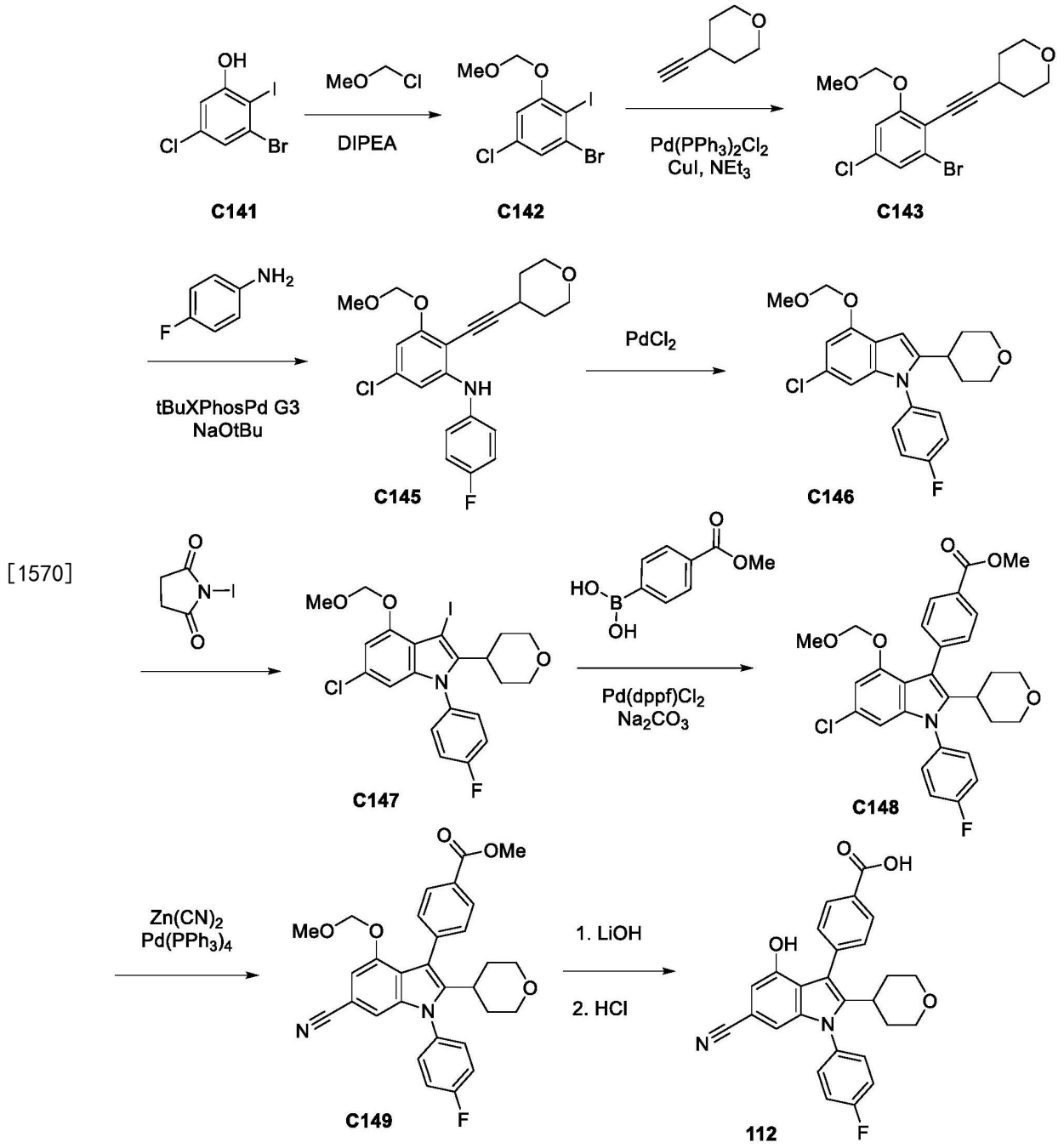
[1566] 化合物1114-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-6-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(111)

[1567]



[1568] 使用针对制备化合物12所述的方法，从C134制备化合物111。如针对制备化合物3中C73的合成所述，使用$Pd(OAc)_2$、PPh_3和CsF进行C139转化为C140的铃木交叉偶联步骤。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-6-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(41.5mg，66%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,1H),9.89(s,1H),8.01-7.90(m,2H),7.68-7.56(m,2H),7.57-7.44(m,4H),6.64(d,J=1.5Hz,1H),6.49(s,1H),3.67(d,J=11.1Hz,2H),3.07-2.95(m,2H),2.88-2.75(m,1H),1.62-1.42(m,4H)。LCMS m/z 500.05$[M+H]^+$.

[1569] 化合物1124-[6-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(112)



[1570]

[1571] 合成4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C148)

[1572] 使用在针对制备化合物12中描述的用于合成C89的方法,从C141分6步制备化合物C148。4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(190mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.96(m,2H),7.63-7.53(m,4H),7.53-7.46(m,2H),6.68(d,J=1.7Hz,1H),6.43(d,J=1.7Hz,1H),4.94(s,2H),3.89(s,3H),3.66(dd,J=11.3,3.8Hz,2H),3.08(s,3H),3.00(dd,J=12.2,9.9Hz,2H),2.83-2.72(m,1H),1.62-1.40(m,4H)。LCMS m/z524.17[M+H]$^+$.

[1573] 步骤6.合成4-[6-氰基-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C149)

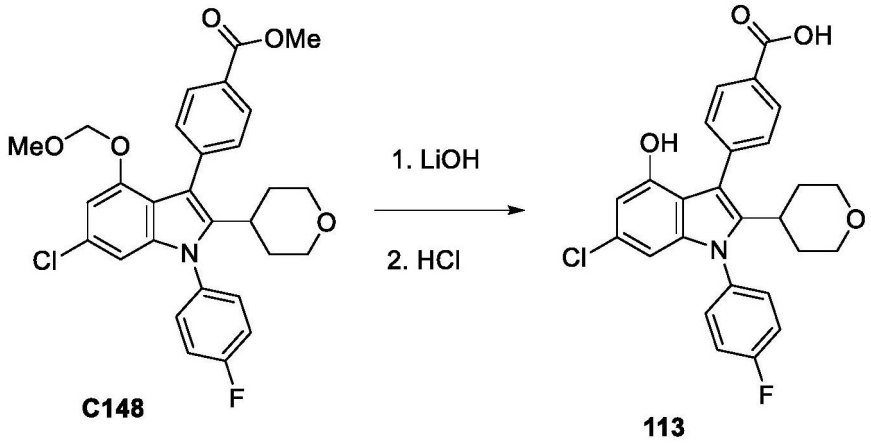
[1574] 将4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C148(260mg,0.49mmol)、二氰基锌(120mg,1.0mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(115mg,0.10mmol)在DMF(3mL)中的混合物加热至95℃并搅拌36小时。将混合物用EtOAc稀释并用水(3x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱法(0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[6-氰基-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(37mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.99(m,2H),7.63(dd,J=8.9,5.0Hz,2H),7.60-7.55(m,3H),7.49(dd,J=5.4,3.2Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),4.99(s,2H),3.90(s,3H),3.66(d,J=9.8Hz,2H),3.06(s,3H),3.00(t,J=11.1Hz,2H),2.80(d,J=13.0Hz,1H),1.61-1.50(m,4H)。LCMS m/z 510.22$[M+H]^+$.

[1575] 步骤7.合成4-[6-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(112)

[1576] 如针对制备化合物12中所述,化合物112由C149通过使用LiOH进行酯水解,然后使用HCl进行MOM脱保护来制备。4-[6-氰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(13mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.95(s,1H),9.97(s,1H),8.00-7.92(m,2H),7.65-7.57(m,2H),7.56-7.45(m,4H),6.71(d,J=1.3Hz,1H),6.62(d,J=1.3Hz,1H),3.72-3.61(m,2H),3.08-2.95(m,2H),2.88-2.77(m,1H),1.62-1.44(m,4H)。LCMS m/z 457.13$[M+H]^+$.

[1577] 化合物113

[1578] 4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(113)

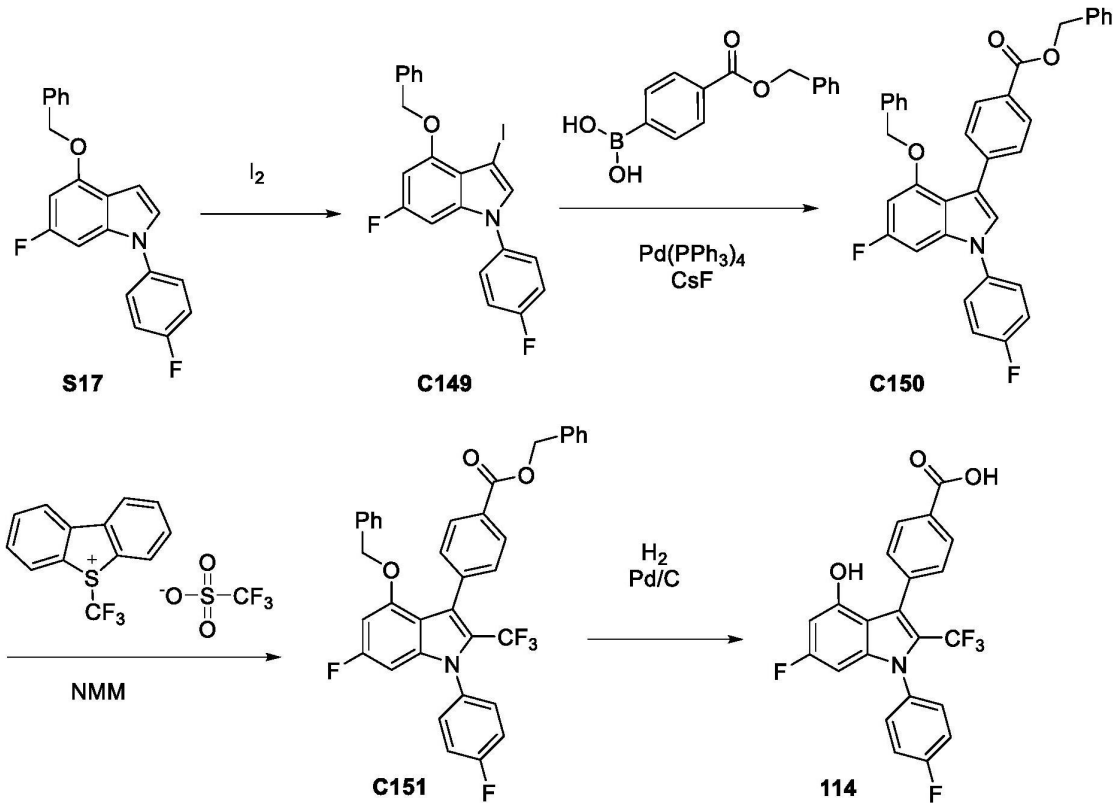
[1579] 

[1580] 如针对制备化合物12所述,由C148 4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(70mg,0.13mmol)制备化合物113。4-[6-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(23.7mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.71(s,1H),7.99-7.90(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.54-7.43(m,4H),6.41(d,J=1.8Hz,1H),6.20(d,J=1.7Hz,1H),3.66(d,J=11.1Hz,2H),3.06-2.94(m,2H),2.83-2.72(m,1H),1.60-1.42(m,4H)。LCMS m/z 465.86$[M+H]^+$.

[1581] 化合物114

[1582] 4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(114)

[1583]



[1584] 步骤1.合成4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚(C149)

[1585] 向4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚S17(5mg,0.02mmol)在DMF(0.1mL)的溶液中添加I_2(10mg,0.04mmol)。将溶液在室温下搅拌1小时。加入NaS_2O_3溶液。收集固体沉淀,无需进一步纯化直接用于后续反应。4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚(7mg,102%)。LCMS m/z 461.17$[M+H]^+$.

[1586] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C150)

[1587] 将4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚C149(140mg,0.3mmol)、(4-苄氧基羰基苯基)硼酸(105mg,0.41mmol)和CsF(130mg,0.86mmol)在DME(2.5mL)中的混合物用氮气吹扫5分钟,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(33mg,0.03mmol)并将混合物用氮气吹扫另外5分钟,然后历经36小时在100℃下加热。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,过滤沉淀物。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(12g柱,梯度:0-10%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(61mg,38%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01-7.89(m,2H),7.75-7.60(m,2H),7.55-7.47(m,4H),7.47-7.39(m,3H),7.27-7.22(m,6H),7.18(dd,J=7.7,2.0Hz,2H),6.80(dd,J=9.3,2.0Hz,1H),6.54(dd,J=11.4,2.1Hz,1H),5.42(s,2H),5.11(s,2H)。LCMS m/z 546.47$[M+H]^+$.

[1588] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C151)

[1589] 向小瓶中加入4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C150(62mg,0.11mmol)和5-(三氟甲基)二苯并噻吩-5-鎓三氟甲磺酸酯(95mg,0.24mmol),然后添加DMF(700μL)、NMM(30μL,0.27mmol)并在50℃下搅拌过夜。添加HCl(1N 3mL)后,将水层用二氯甲烷(3mL×3)萃取。将合并的有机层干燥,并通过硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/己烷),得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-

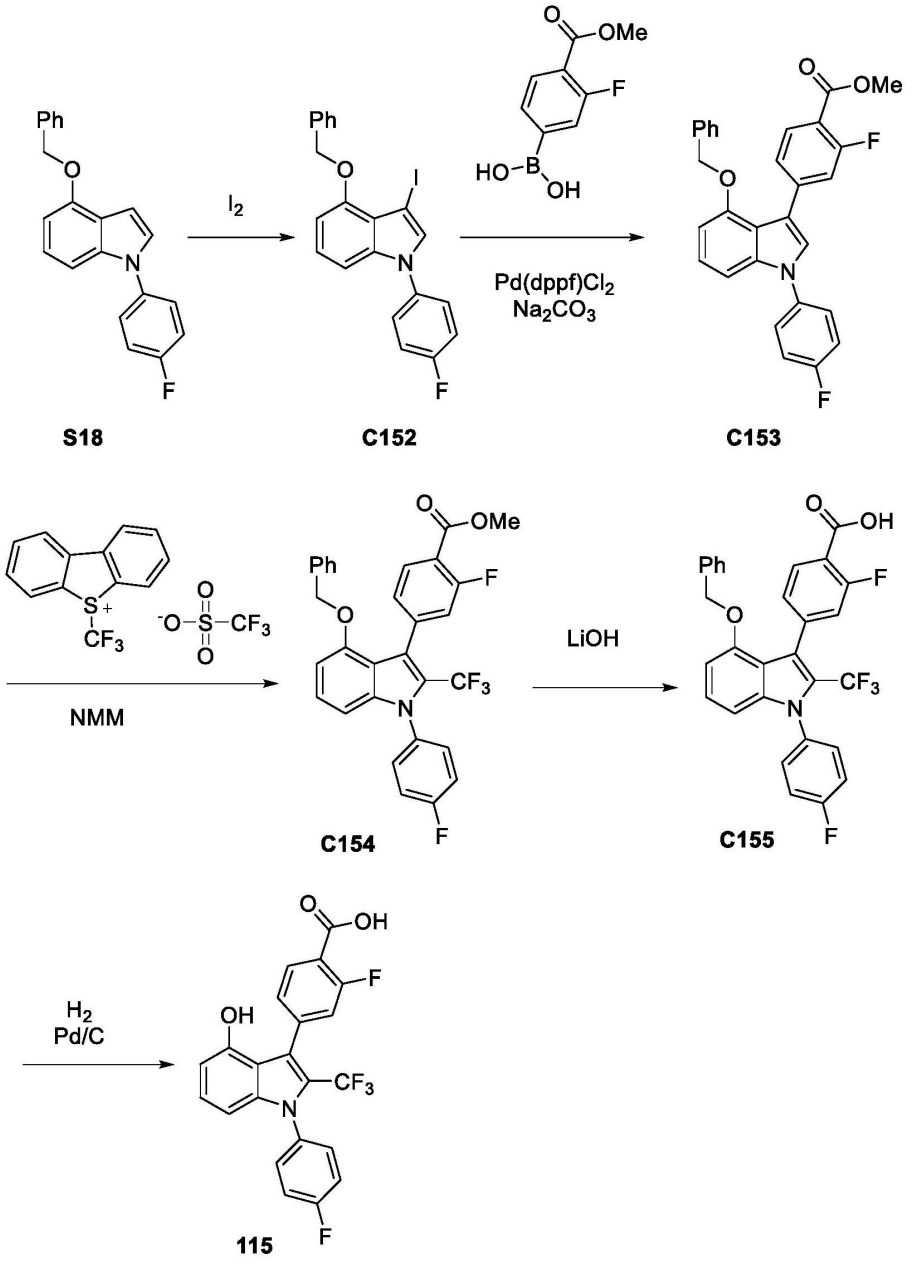
基]苯甲酸苄酯(20.5mg,30%)。LCMS m/z 614.23[M+H]$^+$.

[1590] 步骤4.合成4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(114)

[1591] 向4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C151(20.5mg,0.033mmol)在THF(0.5mL)和EtOH(0.5mL)(用N_2冲洗)的溶液中添加Pd(4mg 10% w/w,0.004mmol)/碳,然后在H_2(6mg,2.98mmol)气球下氢化3小时。将混合物过滤并浓缩,得到所需产物,为白色固体。4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(11.9mg,82%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d/MeOD)δ8.35-8.14(m,2H),7.83-7.65(m,2H),7.65-7.53(m,2H),7.46-7.30(m,2H),6.46(ddd,J=11.0,4.4,2.5Hz,1H),6.31(ddd,J=9.3,4.7,2.8Hz,1H)。LCMS m/z 433.92[M+H]$^+$

[1592] 化合物1152-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(115)

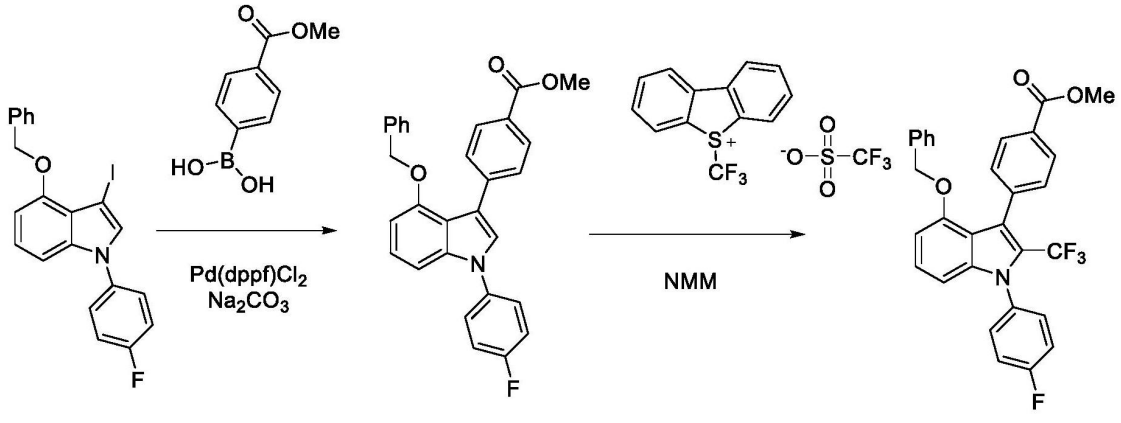
[1593]

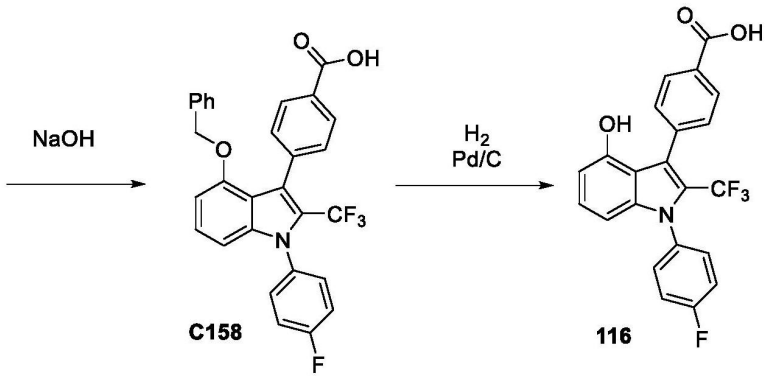


[1594] 使用针对制备化合物114所述的方法，从S18制备化合物115。硅胶色谱法(梯度:0-70%EtOAc/庚烷)纯化，得到产物。2-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(12mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.91(t,J=7.9Hz,1H),7.51-7.48(m,,2H),7.37-7.22(m,4H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.50(s,1H),6.45(d,J=8.4Hz,1H)。LCMS m/z 434.05$[M+H]^+$.

[1595] 化合物1164-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(116)

[1596]



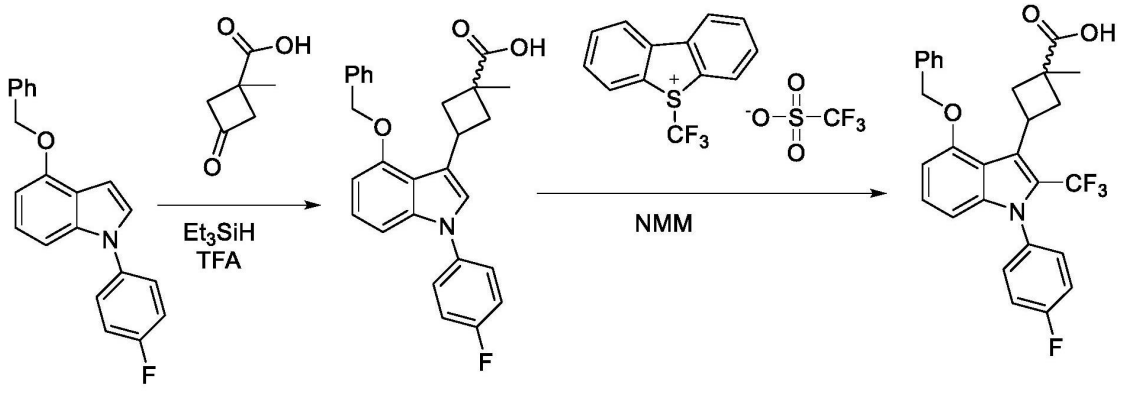


[1597] 使用针对化合物114所述的方法，从化合物C152分4步制备化合物116。将粗产物通过快速柱色谱法，用EtOAc/庚烷(0-70%)洗脱进行纯化，得到产物。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]苯甲酸(35mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.08(d,J=7.9Hz,2H),7.69-7.58(m,4H),7.44(t,J=8.7Hz,2H),7.15(t,J=8.1Hz,1H),6.60(d,J=7.7Hz,1H),6.52(d,J=8.4Hz,1H)。LCMS m/z 416.19$[M+H]^+$.

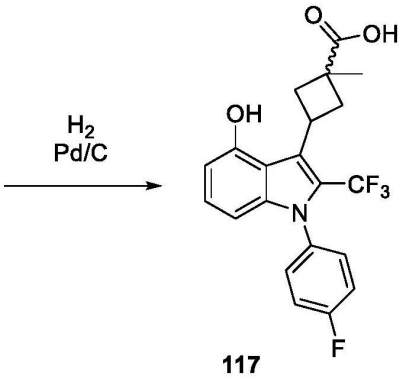
[1598] 化合物117

[1599] 3-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]-1-甲基-环丁烷羧酸(117)

[1600]



S18 C159 C160



117

[1601] 步骤1。3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]-1-甲基-环丁烷羧酸(C159)

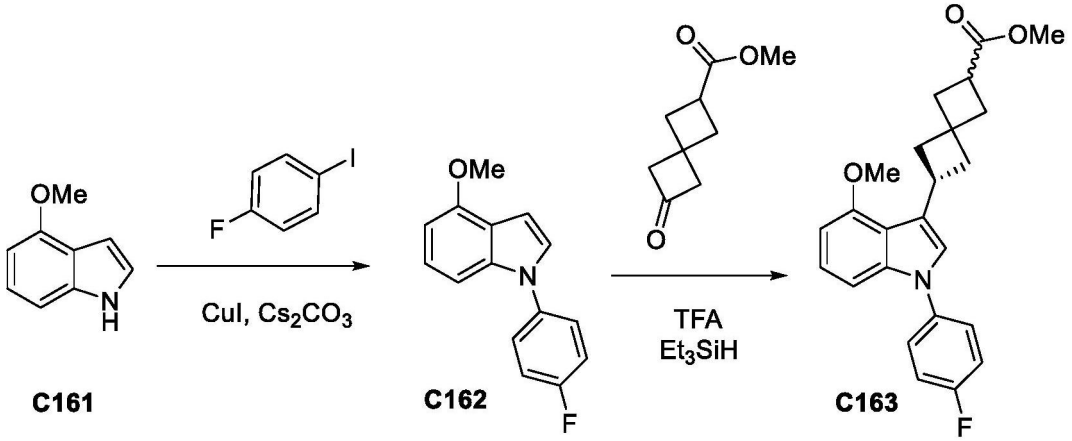
[1602] 将三乙基硅烷(900μL,5.635mmol)添加到4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚S18(500mg,1.52mmol)、1-甲基-3-氧代-环丁烷羧酸(360mg,2.81mmol)和三氟乙酸(350μL,4.54mmol)在二氯甲烷(10mL)的搅拌溶液中。将溶液在50℃下加热18小时。将反应混合物用水洗涤并经Na_2SO_4干燥。将溶剂减压除去并通过硅胶色谱法(梯度:0-70%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]-1-甲基-环丁烷羧酸(447mg,67%),为灰白色固体。LCMS m/z 430.18$[M+H]^+$.^{1}H NMR指示顺式/反式混合物。

[1603] 步骤2-3:合成3-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]-1-甲基-环丁烷羧酸(117)

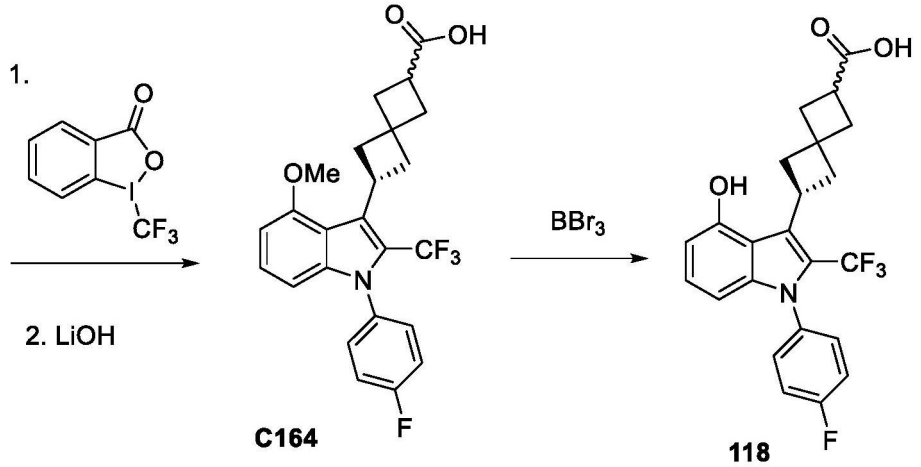
[1604] 如在化合物114的合成中所述,化合物117由C159分两步使用三氟甲基化然后氢化来制备。将产物通过硅胶柱色谱法(梯度:0-70%EtOAc庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。3-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]-1-甲基-环丁烷羧酸(26mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ7.52-7.45(m,2H),7.41-7.30(m,2H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.69(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.40(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),4.38-4.19(m,1H),2.95-2.92(m,4H),2.79-2.73(m,2H),1.49(s,3H)。LCMS m/z 408.32$[M+H]^+$.

[1605] 化合物118

[1606] 6-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(118)



[1607]



[1608] 步骤1.合成1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚(C162)

[1609] 将4-甲氧基-1H-吲哚(10g,67.95mmol)、1-氟-4-碘-苯C161(9.5mL,82.4mmol)、CuI(760mg,3.99mmol)和碳酸铯(40g,122.8mmol)在DMF(50mL)中的混合物用氮气鼓泡并在120℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(200mL)和H_2O(200mL)稀释。将有机层分离并将水层用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-15%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色产物。1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚(5.8g,34%)1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚(5.8g,34%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54-7.35(m,2H),7.25-7.21(m,2H),7.18(t,J=0.5Hz,1H),7.12-7.10(m,,1H),6.81(dd,J=3.2,0.8Hz,1H),6.62(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),4.02(s,3H)。LCMS m/z 242.5$[M+H]^+$.

[1610] 步骤2.合成6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(C163)

[1611] 将2-氧代螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯C162(543mg,3.23mmol)、1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚(500mg,2.0mmol)三氟乙酸(500μL,6.5mmol)和三乙基硅烷(1.2mL,7.5mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液在50℃下搅拌72小时,将反应混合物用水洗涤并经Na_2SO_4干燥。将溶剂减压除去并将粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为黄色固体。6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(655mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51-7.36(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=0.8Hz,1H),6.92(d,J=1.2Hz,1H),6.56(d,J=0.8Hz,1H),3.95(s,3H),3.90-3.83(m,1H),3.70(s,3H),3.16-2.98(m,1H),2.58-2.55(m,1H),2.50-2.37(m,3H),2.35-2.13

(m,4H)。

[1612] 步骤3-5:合成6-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(118)

[1613] 步骤3.1-(三氟甲基)-1^3-苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-3(1H)-酮(1.4g,2.66mmol)(Togni试剂)添加到6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯C163(655mg,1.67mmol)在CH_3CN(20mL)的搅拌的氮气吹扫溶液中。将溶液在80℃下加热3小时以形成深黑色溶液,并在减压下除去溶剂。将产物溶解于EtOAc(10mL)中,并用水洗涤。将有机层干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-50%)EtOAc庚烷)纯化,得到产物,为油状物。6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(220mg,26%)。LCMS m/z 462.3$[M+H]^+$.

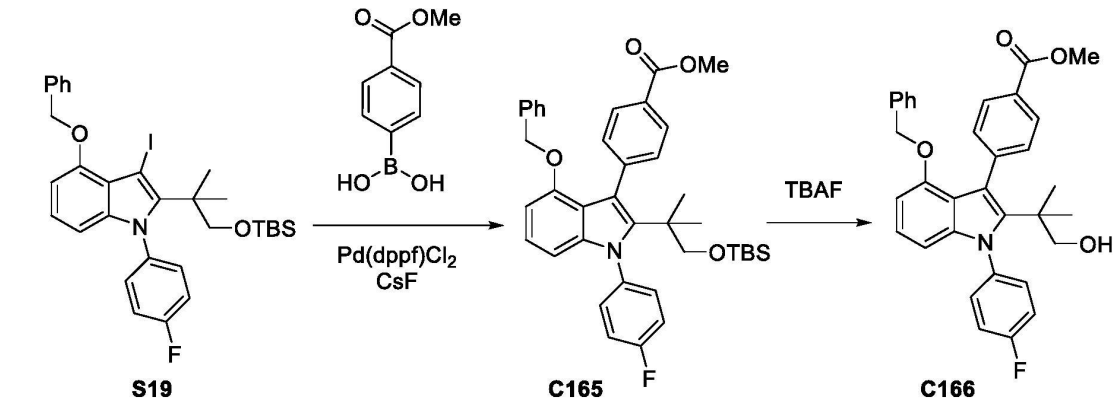
[1614] 步骤4.将LiOH(200mg,8.4mmol)添加到6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(75mg)在MeOH(7mL)、THF(2mL)和H_2O(1mL)的搅拌溶液中。将溶液在室温下搅拌3小时。将溶剂减压除去并将粗产物溶解于水(5mL)中,并用6N HCl酸化。将水层用EtOAc(3x5mL)萃取,经Na_2SO_4干燥。将溶剂减压除去,得到6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(160mg,21%),为白色固体。LCMS m/z 447.75$[M+H]^+$.

[1615] 步骤5.在室温下,将BBr_3(1mL的1M,1.0mmol)添加到6-[1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸C164(160mg)在二氯甲烷(5mL)的氮气吹扫的溶液中,并搅拌2小时。将反应混合物倒入水中。分离二氯甲烷层,干燥并浓缩。将粗产物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物。6-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(三氟甲基)吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(45mg,6%)。

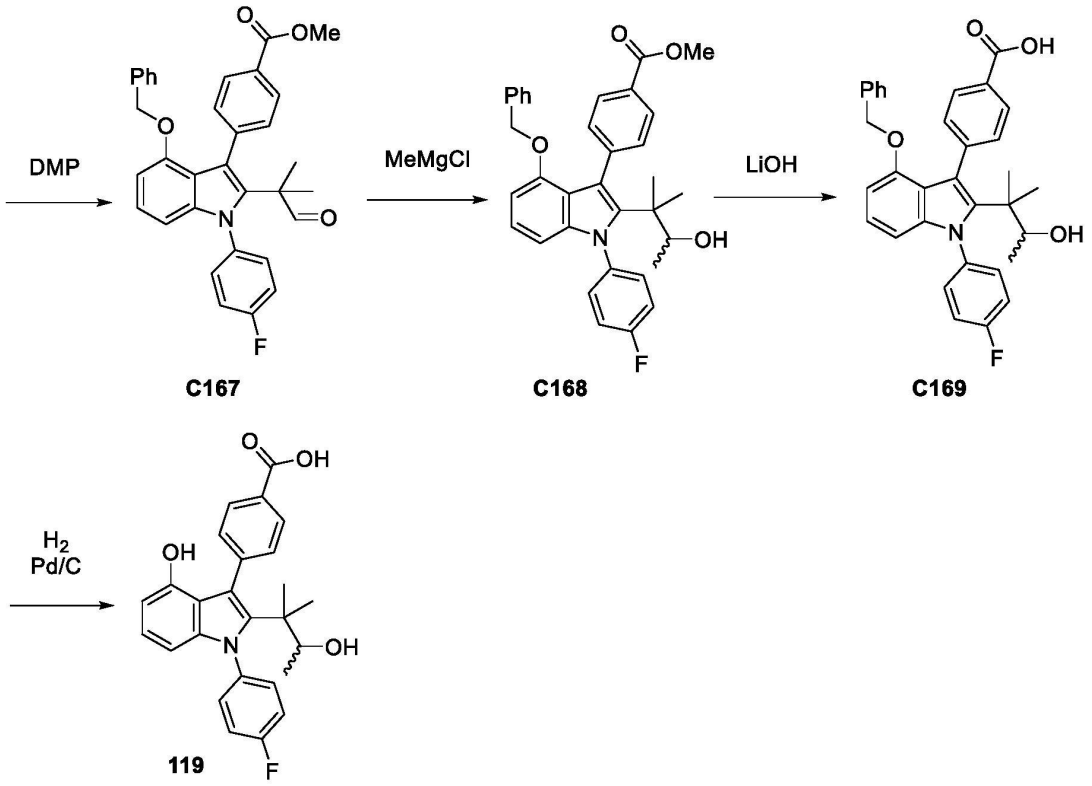
[1616] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.26-7.04(m,4H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),6.46-6.30(m,1H),6.22(d,J=8.1Hz,1H),4.04-3.72(m,1H),3.00-2.65(m,3H),2.41-2.27(m,3H),2.25-2.12(m,3H)。LCMS m/z 434.52$[M+H]^+$.

[1617] 化合物119

[1618] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(119)



[1619]



[1620] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C165)

[1621] 将[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷S19(7.7g,12.2mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(4.4g,24.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(1g,1.23mmol)和CsF(7.4g,48.7mmol)在DME(60mL)中的混合物在90℃下在密封烧瓶中加热4小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡橙色固体,其无需额外纯化即用于后续步骤。4-[4-苄氧基-2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(6.6g,85%)。LCMS m/z 638.0$[M+H]^+$.

[1622] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C166)

[1623] 向4-[4-苄氧基-2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C165(6.6g,10.4mmol)在DME(60mL)的溶液中添加TBAF

(35mL的1M,35.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(2.7g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.94-7.89(m,2H),7.56-7.52(m,2H),7.48-7.42(m,2H),7.28-7.22(m,2H),7.20-7.12(m,3H),7.03(t,J=8.1Hz,1H),6.82-6.77(m,2H),6.55(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.31(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.84(s,2H),3.99(s,3H),3.32(d,J=6.5Hz,2H),1.06(s,6H)。LCMS m/z 524.0[M+H]$^+$.

[1624] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C167)

[1625] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C166(700mg,1.34mmol)在二氯甲烷(7mL)的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(596mg,1.41mmol)。将反应搅拌10分钟,然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(630mg,90%)。LCMS m/z 522.0[M+H]$^+$.

[1626] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C168)

[1627] 向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C167(100mg,0.19mmol)在THF(1.5)的溶液中在0℃下添加MeMgCl(101μL 2M,0.20mmol)。搅拌该反应,使其温热至室温,同时搅拌1小时。混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(74mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92-7.86(m,2H),7.54-7.48(m,2H),7.48-7.38(m,2H),7.27-7.21(m,2H),7.21-7.13(m,3H),7.02(dd,J=8.3,7.8Hz,1H),6.82-6.77(m,2H),6.54(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.25(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.82(s,2H),4.02(t,J=6.4Hz,1H),3.98(s,3H),1.29(t,J=7.1Hz,6H),1.03(s,3H)。LCMS m/z 538.0[M+H]$^+$.

[1628] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(C169)

[1629] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C168(74mg,0.14mmol)在THF(3mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)的溶液中添加LiOH(35mg,1.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应加热至75℃并保持30分钟,然后冷却至室温,使用1M HCl水溶液酸化,并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(67mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.98-7.92(m,2H),7.58-7.51(m,2H),7.48-7.39(m,3H),7.26-7.18(m,5H),7.06-7.01(m,1H),6.83(ddd,J=7.7,3.2,2.0Hz,2H),6.56(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.26(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),4.02(q,J=6.3Hz,1H),1.06-1.02(m,6H),0.97(s,3H)。LCMS m/z 524.0[M+H]$^+$.

[1630] 步骤6.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(119)

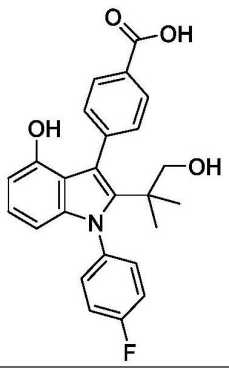
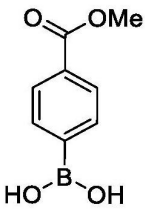
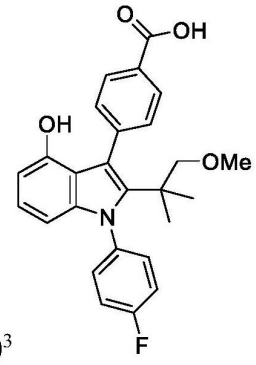
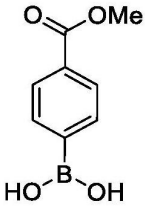
[1631] 向Pd/碳(50mg,0.05mmol)在EtOH(5mL)的浆液中添加4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸C169(67mg,0.13mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液。在室温下,在1atm氢气下搅拌反应10分钟,然后经Celite®过滤,然后浓缩至干燥。将粗物质通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(30mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.23(ddd,J=7.9,3.7,1.7Hz,2H),7.74(ddd,J=12.0,7.9,1.4Hz,2H),7.50-7.39(m,2H),7.28-7.23(m,2H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.49(dd,J=7.7,0.7Hz,1H),6.20(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),4.04(q,J=6.3Hz,1H),1.07(d,J=6.5Hz,6H),0.99(s,3H)。LCMS m/z 434.0[M+H]$^+$.

[1632] 化合物120和化合物121

[1633] 化合物120-121从S20和适当的硼酸制备。化合物120通过铃木偶联、氢化制备,然后通过用三溴化硼处理除去甲基。

[1634] 表8.化合物120-121的制备方法、结构、物理化学数据

[1635]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
120	从 **S20**[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.01 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 6.06 - 6.01 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 0.86 (s, 6H)。LCMS *m/z* 420.25 [M+H]$^+$
121	 从 **S20**[3]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 1.06 (s, 6H)。LCMS *m/z* 434.34 [M+H]$^+$.

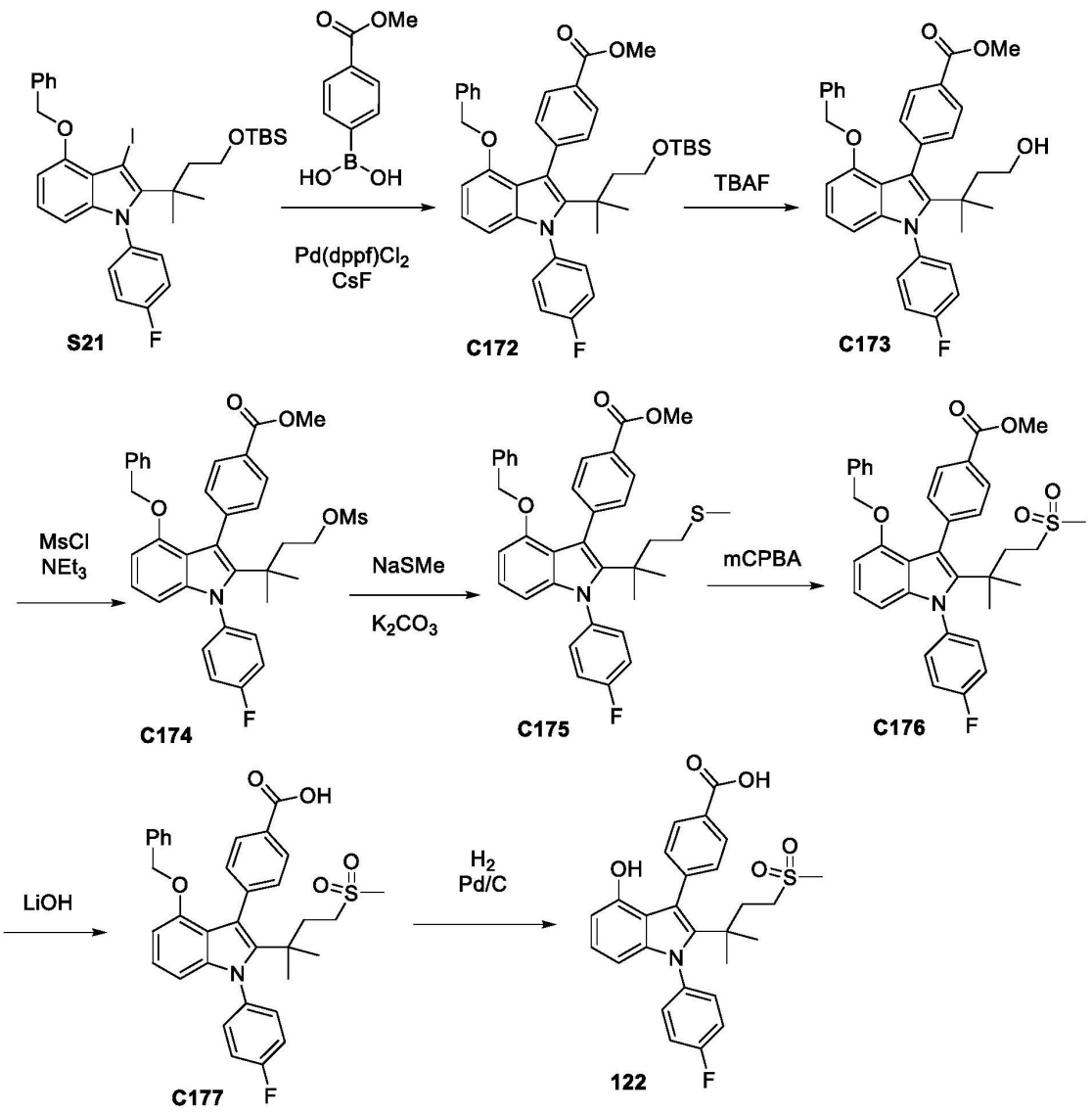
[1636] [1.]铃木条件:$Pd_2(dba)_3$、SPhos、K_3PO_4在THF中,在80℃。

[1637] [2.]通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化得到产物。

[1638] [3.]化合物121的制备与化合物120相同,但省略了最终的甲氧基去保护步骤。

[1639] 化合物1224-[2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(122)

[1640]



[1641] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-丙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C172)

[1642] 将[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-3-甲基-丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷S21(10g,15.5mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(8.3g,46.1mmol)、CsF(9.4g,61.9mmol)和$PdCl_2$(dppf)(1.27g,1.56mmol)在DME(80mL)中的混合物在85℃下搅拌4小时,然后冷却至室温,用水和EtOAc分配,经Celite®过滤并分离。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为灰白色固体(~70%纯),其无需进一步纯化即可进行下一步骤。4-[4-苄氧基-2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-丙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(8.3g,82%)。LCMS m/z 652.0$[M+H]^+$.

[1643] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C173)

[1644] 向4-[4-苄氧基-2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-丙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸酯C172(1.94g,2.98mmol)在THF(15mL)的溶液中添加TBAF(15mL的1M,15.00mmol)的THF溶液。将反应混合物在室温下搅拌90分钟,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗产物通过硅胶色谱法(梯

度:0-60%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(1.34g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.93-7.87(m,2H),7.54-7.46(m,4H),7.29-7.24(m,2H),7.21-7.14(m,3H),7.05-6.99(m,1H),6.82-6.77(m,2H),6.55(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.27(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.99(s,3H),3.65(t,J=7.3Hz,2H),1.70(t,J=7.3Hz,2H),1.60(s,1H),1.06(s,6H)。LCMS m/z 538.0[M+H]$^+$.

[1645] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰氧基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C174)

[1646] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C173(400mg,0.75mmol)在二氯甲烷(10mL)的溶液中添加Et_3N(130μL,0.93mmol),然后添加MsCl(70μL,0.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干燥,得到产物,为无色油状产物。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰氧基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(460mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.89-7.85(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.45-7.39(m,2H),7.26(d,J=2.6Hz,2H),7.18-7.10(m,3H),7.03-6.96(m,1H),6.80-6.75(m,2H),6.52(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.25(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.80(s,2H),4.16(dd,J=8.0,7.0Hz,2H),3.96(s,3H),2.85(s,3H),1.82(t,J=7.5Hz,2H),1.07(s,6H)。LCMS m/z 616.0[M+H]$^+$.

[1647] 步骤4.4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基硫烷基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C175)

[1648] 向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰氧基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C174(340mg,0.55mmol)在DMF(3mL)的溶液中添加CH_3NaS(79mg,1.13mmol)和K_2CO_3(152mg,1.10mmol)。将反应混合物在密封小瓶中在70℃下搅拌1小时,然后冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基硫烷基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(216mg,69%)LCMS m/z 568.0[M+H]$^+$.

[1649] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C176)

[1650] 向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基硫烷基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C175(180mg,0.32mmol)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加m-CPBA(58mg,0.34mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。

[1651] A:取出等分试样,用水洗涤。将有机层浓缩至干燥,然后通过硅胶色谱法(梯度:0-8%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到亚砜,为白色泡沫状物。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基亚磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(43mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92-7.85(m,2H),7.53-7.40(m,4H),7.26(ddd,J=9.2,6.7,2.4Hz,2H),7.20-7.11(m,3H),7.03(dd,J=8.3,7.8Hz,1H),6.82-6.77(m,2H),6.55(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.27(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.98(s,3H),2.67-2.54(m,2H),2.50(s,3H),1.95-1.72(m,2H),1.10(d,J=4.0Hz,6H)。LCMS m/z 584.0[M+H]$^+$.

[1652] B:向剩余的半反应中添加另外30mg mCPBA,并且用TLC监测反应混合物的完成情况。在室温下20分钟后,将混合物用水并将有机层浓缩至干燥,然后通过硅胶色谱法(梯度:

0-35％EtOAc/庚烷)纯化，得到砜，为白色固体。(38mg，40％)。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ 7.91-7.85(m，2H)，7.51-7.44(m，4H)，7.29-7.26(m，2H)，7.21-7.13(m，3H)，7.07-7.00(m，1H)，6.82-6.77(m，2H)，6.55(d，J＝7.8Hz，1H)，6.27(dd，J＝8.3，0.7Hz，1H)，4.82(s，2H)，3.98(s，3H)，2.97-2.88(m，2H)，2.82(s，3H)，2.00-1.90(m，2H)，1.08(s，6H)。LCMS m/z 600.0[M+H]$^+$.

[1653] 步骤6.合成4-[4-苄氧基-2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C177)

[1654] 向4-[4-苄氧基-2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C176(38mg，0.063mmol)在THF(3mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)的溶液中添加LiOH(20mg，0.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后用1M HCl水溶液酸化并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并干燥，得到产物，为白色固体。4-[4-苄氧基-2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸(35mg，94％)。LCMS m/z 586.0[M+H]$^+$.

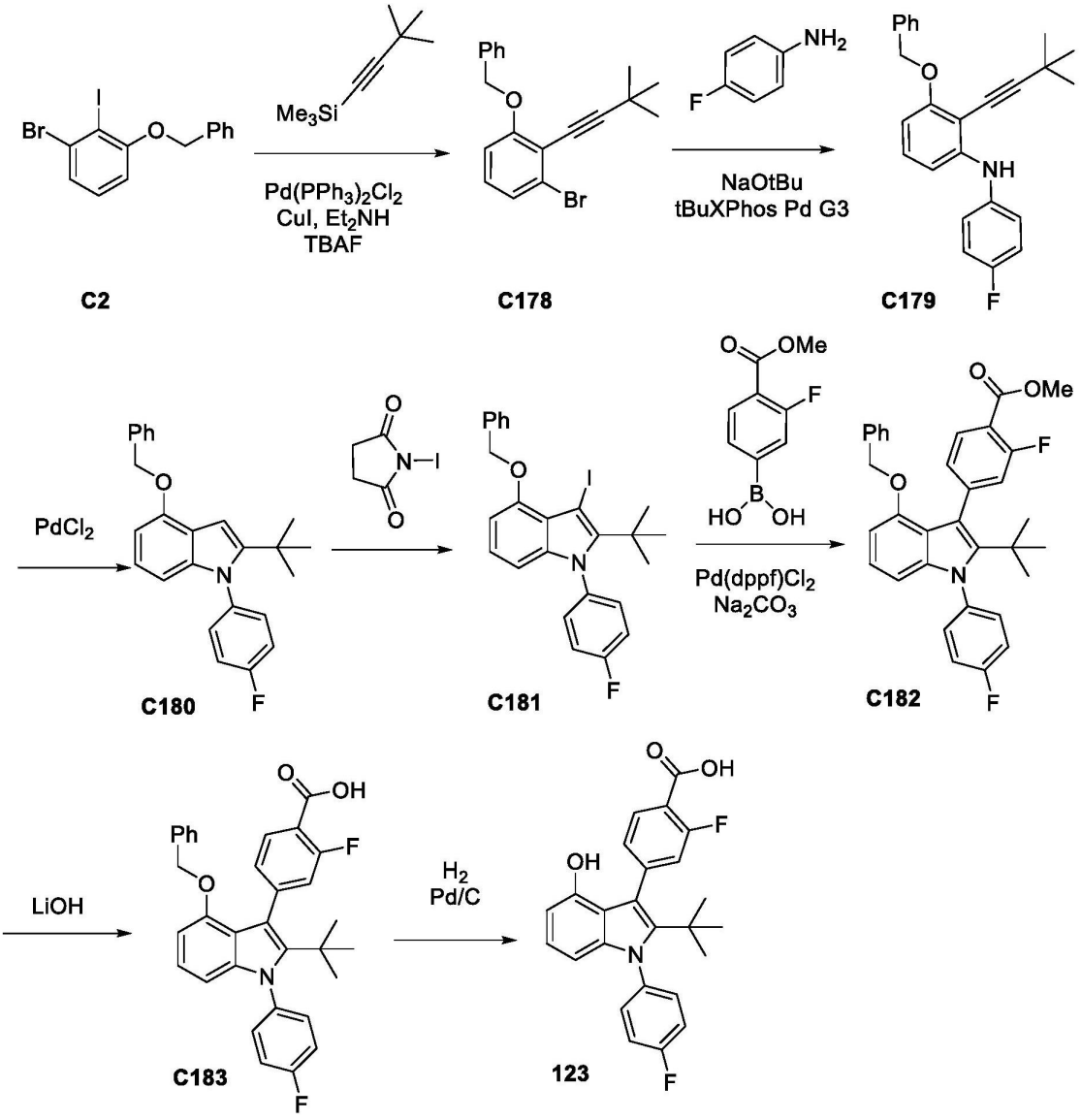
[1655] 步骤7.合成4-[2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(122)

[1656] 向Pd/碳(大约12.7mg，0.012mmol)在EtOH的浆液中添加4-[4-苄氧基-2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸C177(35mg，0.06mmol)在EtOAc中的溶液。将反应在氢气(1atm压力)下搅拌60分钟，然后通过过滤并浓缩至干燥。4-[2-(1，1-二甲基-3-甲基磺酰基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(18mg，58％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ12.82(s，1H)，8.88(s，1H)，7.93-7.86(m，2H)，7.63-7.55(m，2H)，7.55-7.47(m，2H)，7.45-7.38(m，2H)，6.78(t，J＝8.0Hz，1H)，6.26(dd，J＝7.6，0.8Hz，1H)，5.93(dd，J＝8.2，0.8Hz，1H)，3.03-2.97(m，2H)，2.95(s，3H)，1.78-1.70(m，2H)，1.01(s，6H)。LCMS m/z 496.0[M+H]$^+$.

[1657] 化合物123

[1658] 4-[2-叔丁基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(123)

[1659]



[1660] 步骤1-4:合成4-苄氧基-2-叔丁基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚(C181)

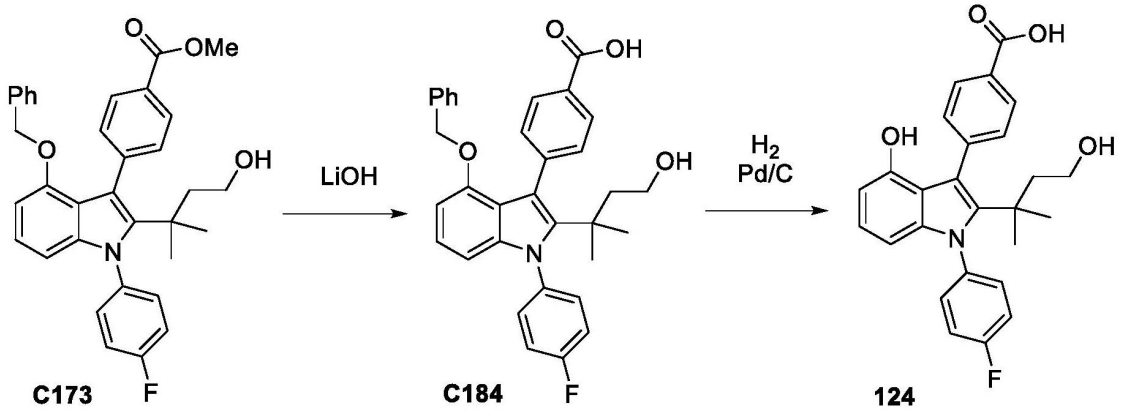
[1661] 使用制备S1所述的方法,从C2制备化合物C181。3,3-二甲基丁-1-炔基(三甲基)硅烷用于步骤1中的Sonagashira偶联。4-氟苯胺是步骤2中的偶联物。4-苄氧基-2-叔丁基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚(2.3g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.67-7.59(m,2H),7.41(ddd,J=7.7,6.3,1.5Hz,2H),7.37-7.30(m,1H),7.26-7.22(m,2H),7.18(ddt,J=8.9,6.5,1.9Hz,2H),6.94(td,J=8.1,5.9Hz,1H),6.61(dd,J=7.8,4.4Hz,1H),6.25(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),5.24(d,J=2.9Hz,2H),1.45-1.34(m,9H)。LCMS m/z 499.0[M+H]$^+$.

[1662] 步骤5-8.合成4-[2-叔丁基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(123)

[1663] 使用针对化合物1所描述的方法,从C181分三步制备化合物123。4-[2-叔丁基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-2-氟-苯甲酸(12mg)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14(t,J=7.8Hz,1H),7.49(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.46-7.40(m,3H),7.28-7.23(m,2H),6.96(dd,J=8.3,7.7Hz,1H),6.49(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.24(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),1.13(s,9H)。LCMS m/z 422.0[M+H]$^+$.

[1664] 化合物124

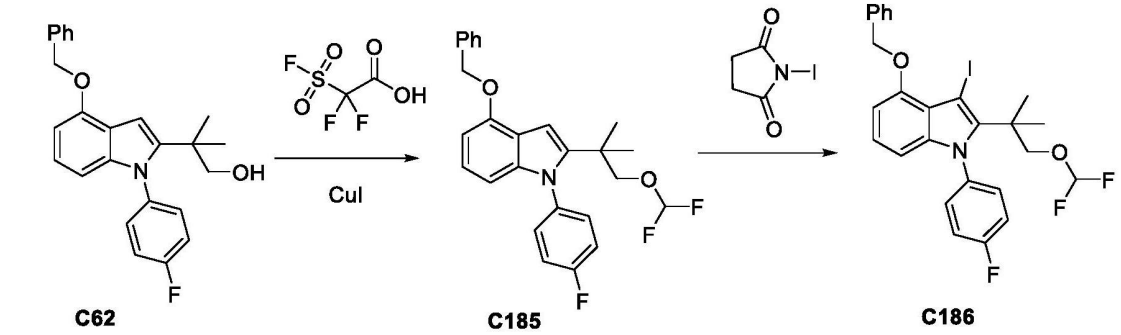
[1665] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(124)

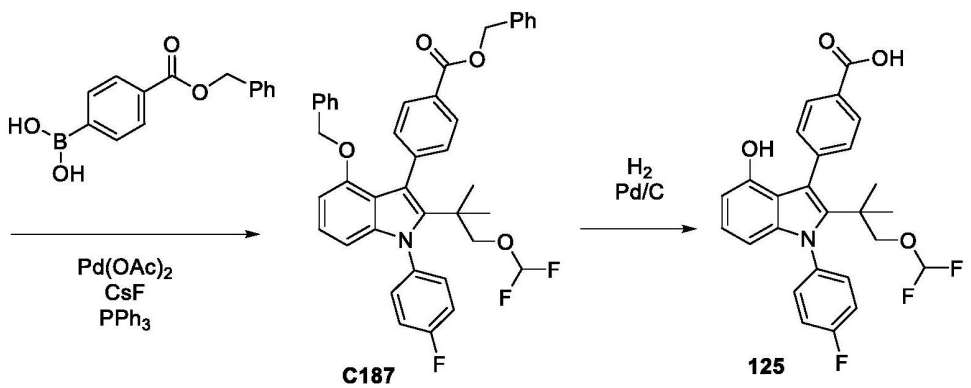
[1666] 

[1667] 根据化合物1的合成中描述的方法,由C173制备化合物124。将所得物质在EtOAc/庚烷(3:1)中研磨,过滤并干燥,得到产物化合物124。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83(s,1H),7.90-7.84(m,2H),7.55-7.39(m,6H),6.79-6.73(m,1H),6.25(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),5.92(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),4.26(s,1H),3.34(s,2H),1.54(t,J=7.7Hz,2H),0.96(s,6H)。LCMS m/z 434.0[M+H]$^+$.

[1668] 化合物125

[1669] 4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(125)



[1670] 

[1671] 步骤1.合成4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲

哚(C185)

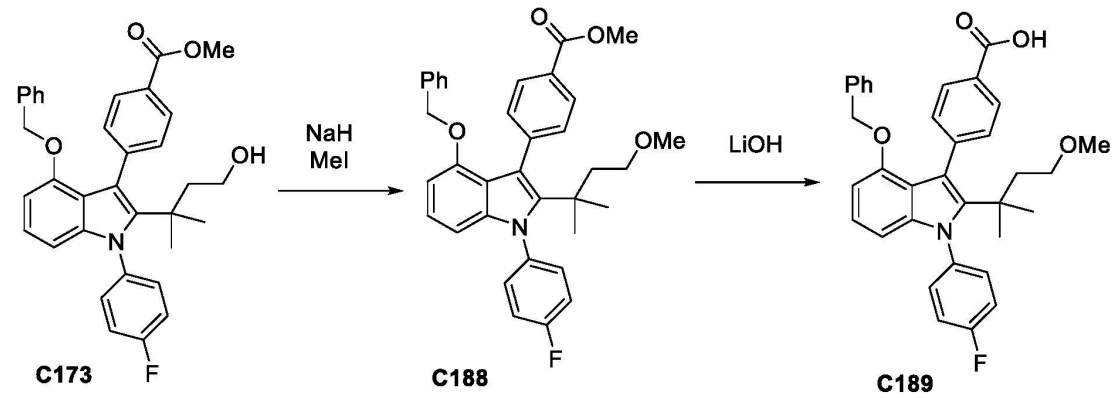
[1672] 将2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙-1-醇C62(510mg,1.309mmol)和CuI(50mg,0.26mmol)在MeCN(10mL)中的溶液在50℃下加热,并将2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸(200μL,1.94mmol)在MeCN(3mL)中的溶液历经30分钟滴加,然后在相同温度下搅拌1小时。将反应冷却至室温并浓缩,得到淡黄色固体,其无需进一步纯化即可使用。4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚(574mg,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.52(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.36(m,3H),7.26-7.21(m,2H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.71(d,J=0.8Hz,1H),6.61(d,J=7.7Hz,1H),6.31(dd,J=8.2,0.7Hz,1H),5.26(s,2H),3.76(s,2H),1.33(s,6H)。LCMS m/z 440.22[M+H]$^+$.

[1673] 步骤2-4.合成4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(125)

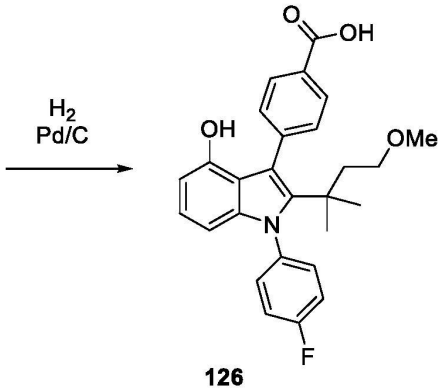
[1674] 使用针对制备化合物1所述的方法(但省略酯水解步骤)由化合物C185分三步制备化合物125 4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸。在铃木偶联步骤中使用$Pd(OAc)_2$、PPh_3和CsF。通过氢化将C187转化为化合物125。4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(16.7mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.16(d,J=8.1Hz,2H),7.71-7.62(m,2H),7.41-7.31(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),6.89(t,J=8.0Hz,1H),6.41(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.25-5.80(m,2H),3.53(s,2H),1.01(s,6H)。LCMS m/z 470.15[M+H]$^+$.

[1675] 化合物126

[1676] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(126)



[1677]



[1678] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-

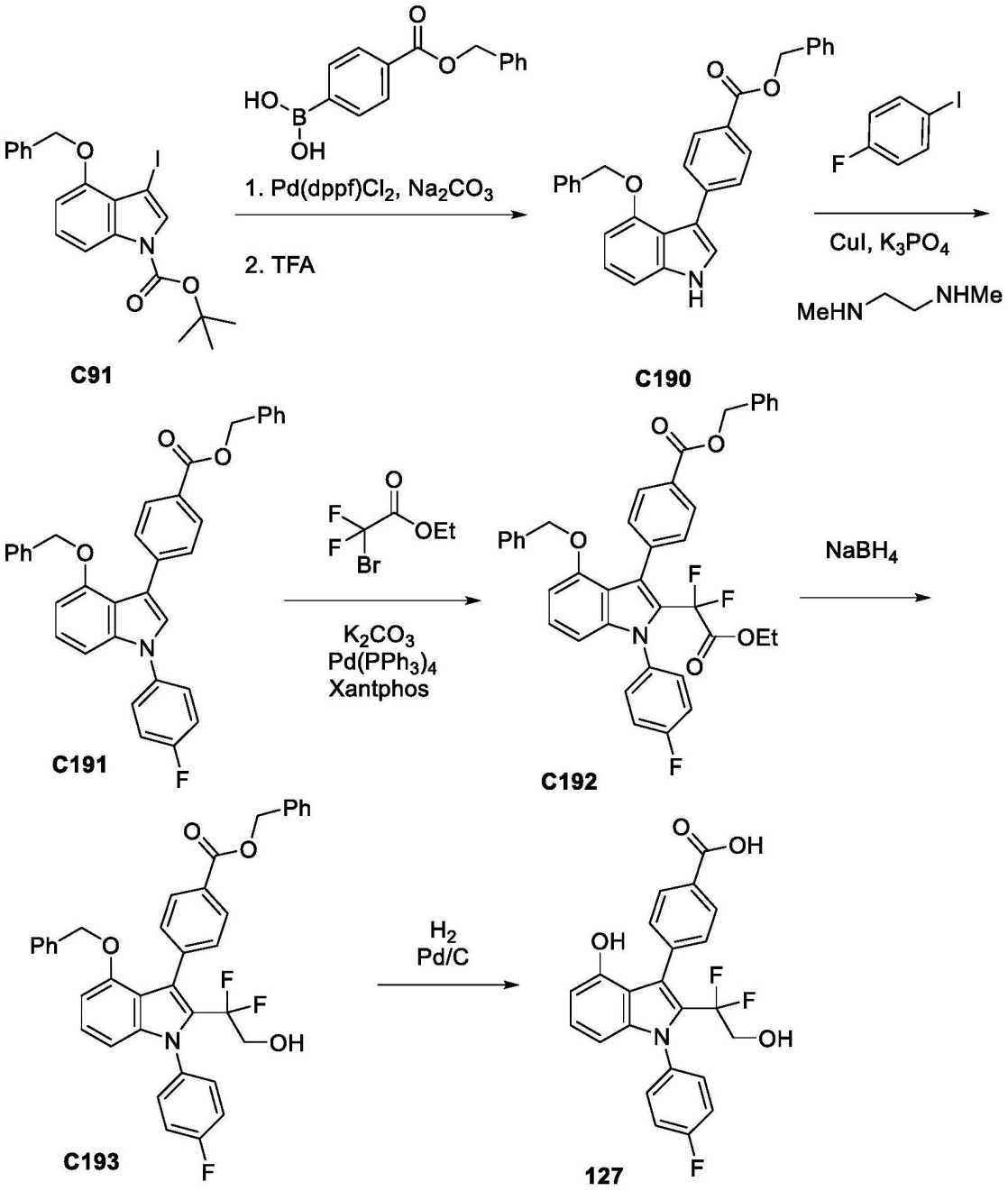
3-基]苯甲酸甲酯(C188)

[1679] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C173(100mg,0.19mmol)和MeI(60μL,0.96mmol)在THF(1mL)的溶液中添加NaH(12mg,0.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(18mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92-7.87(m,2H),7.52-7.47(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.28-7.23(m,2H),7.20-7.13(m,3H),7.04-6.99(m,1H),6.81-6.77(m,2H),6.54(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.27(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.98(s,3H),3.32(dd,J=8.2,7.0Hz,2H),3.26(s,3H),1.73-1.67(m,2H),1.05(s,6H)。LCMS m/z 552.0[M+H]$^+$.

[1680] 步骤2-3.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(126)

[1681] 如化合物1的制备中所述,从C188分两步通过酯水解和氢化制备化合物126。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吲哚-3-基]苯甲酸(5mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(s,1H),7.89(d,J=8.1Hz,2H),7.54-7.39(m,6H),6.76(t,J=7.9Hz,1H),6.26(d,J=7.6Hz,1H),5.93(d,J=8.2Hz,1H),3.64-3.56(m,2H),3.14(s,3H),1.57(t,J=7.3Hz,2H),0.99(s,6H)。LCMS m/z 448.0[M+H]$^+$.

[1682] 化合物1274-[2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(127)



[1683]

[1684] 步骤1和2:合成4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯(C190)

[1685] 将4-苄氧基-3-碘-吲哚-1-甲酸叔丁酯C91(3.3g,7.1mmol)和(4-苄氧基羰基苯基)硼酸(2.5g,9.76mmol)在DMF(22mL)的溶液中用氮气鼓泡20分钟,然后添加Pd(dppf)Cl_2(580mg,0.71mmol)和预脱气的Na_2CO_3(11mL的2M,22mmol)的水(11mL)溶液。将悬浮液在热浴上加热至100℃并反应5小时。将反应冷却至室温,并加入冰(100g)。滤出固体,用水(20mL x2)洗涤。向滤液中加入EtOAc(100mL),过滤漏斗,进一步用EtOAc(50mL)洗涤。将有机溶液用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,浓缩,得到产物,为深棕色液体,其在真空下干燥后变成深色固体,其无需进一步纯化即用于后续步骤。4-苄氧基-3-(4-苄氧基羰基苯基)吲哚-1-甲酸叔丁酯(4.2g,107%)。LCMS m/z 534.54$[M+H]^+$.

[1686] 向4-苄氧基-3-(4-苄氧基羰基苯基)吲哚-1-甲酸叔丁酯(4.3g,7.71mmol)在二氯甲烷(20mL)的溶液中滴加TFA(12mL,155.8mmol),并搅拌1小时。将溶剂除去并将产物通过

硅胶色谱法(40g柱,梯度:0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯(2.8g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.00-7.93(m,3H),7.67-7.58(m,3H),7.55-7.50(m,2H),7.47-7.31(m,5H),7.22-7.14(m,3H),7.11-7.03(m,2H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.07(s,2H)。LCMS m/z 434.3[M+H]$^+$.

[1687] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C191)

[1688] 向小瓶中添加CuI(56mg,0.29mmol)、4-(4-苄氧基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯C190(660mg,1.46mmol)、K_3PO_4(650mg,3.06mmol)。将容器抽真空并用氩气回填,并额外重复该顺序一次。添加甲苯(7mL),然后在氩气流下连续添加1-氟-4-碘-苯(350μL,3.04mmol)和N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(62μL,0.58mmol)。密封反应管,在110℃下加热搅拌内容物24小时。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(2-3mL)稀释,通过硅胶小柱过滤,用额外的乙酸乙酯(10-20mL)洗脱。将滤液浓缩并将所得残余物通过柱硅胶色谱法(梯度:0-80%EtOAc己烷)纯化,得到所需产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(170mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01-7.93(m,2H),7.78-7.66(m,2H),7.59-7.36(m,7H),7.36-7.17(m,9H),7.14(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.75(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),5.43(s,2H),5.15(s,2H)。LCMS m/z 528.37[M+H]$^+$.

[1689] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-2-(2-乙氧基-1,1-二氟-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C192)

[1690] 向5mL微波小瓶中加入4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C191(167mg,0.32mmol)、2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(130mg,0.64mmol)、K_2CO_3(90mg,0.65mmol)、Xantphos(18.5mg,0.03mmol)(10mol%)和1,4-二噁烷(3mL)。将溶液用氮气鼓泡5分钟,然后添加Pd$(PPh_3)_4$(18.3mg,0.02mmol),并将反应在110℃下加热2小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(10mL)稀释。将反应混合物用饱和$NaHSO_3$水溶液(5mL)和盐水(5mL,x2)洗涤,然后减压浓缩。通过硅胶色谱法(12g柱,梯度:0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-2-(2-乙氧基-1,1-二氟-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(37.5mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.89-7.85(m,2H),7.58-7.55(m,2H),7.44-7.39(m,4H),7.39-7.30(m,4H),7.22-7.15(m,3H),7.14-7.10(m,3H),7.10-7.06(m,2H),6.84(d,J=1.3Hz,1H),5.32(d,J=2.8Hz,3H),5.06(s,2H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),1.21(d,J=7.1Hz,3H)。LCMS m/z 650.23[M+H]$^+$.

[1691] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C193)

[1692] 在室温下在1小时内添加4-[4-苄氧基-2-(2-乙氧基-1,1-二氟-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C192(37.5mg,0.06mmol)在MeOH(2mL)中的溶液和THF(1mL)(加入THF是因为C192在MeOH中的溶解性差),添加$NaBH_4$(8mg,0.21mmol)。添加额外的$NaBH_4$(8mg,0.21mmol),将反应搅拌过夜。添加另一份$NaBH_4$(8mg,0.22mmol)以完成反应。向反应混合物中加入水(2mL),然后用EtOAc(3×5ml)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)、水(2x20mL)洗涤,经硫酸钠然后浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(19.2mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.95-7.86(m,2H),7.49-7.41(m,4H),7.40-7.30(m,5H),7.18-7.10(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),7.02-6.94(m,3H),

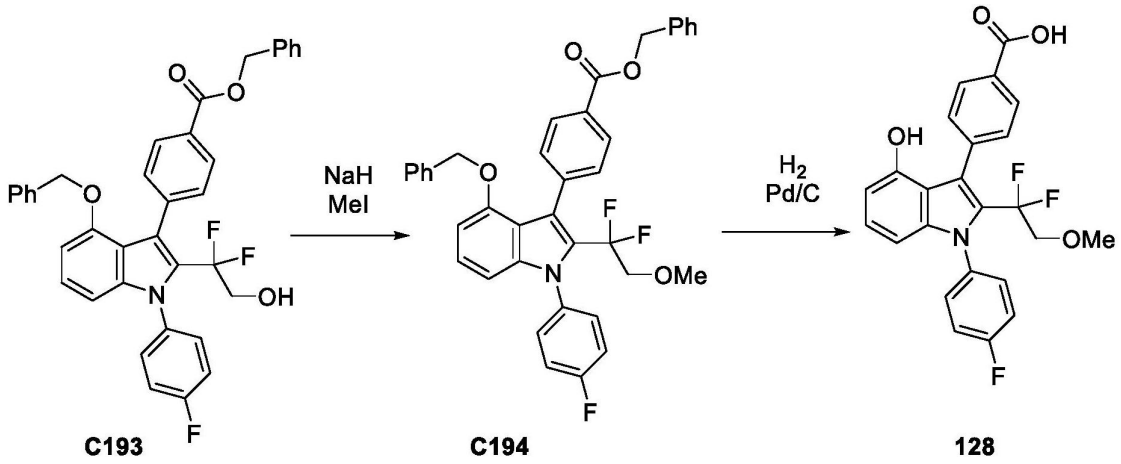
6.71-6.63(m,2H),6.52(d,J＝7.8Hz,1H),6.48(d,J＝8.3Hz,1H),5.34(s,2H),4.82(s,2H),3.50(td,J＝13.6,7.2Hz,2H),1.59(t,J＝7.3Hz,1H)。LCMS m/z 608.2[M+H]$^+$.

[1693] 步骤6.合成4-[2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(127)

[1694] 向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C193(6mg,0.01mmol)和Pd/碳(1.0mg 10%w/w)的混合物中添加THF(250μL)和EtOH(250μL)。然后将混合物用H_2鼓泡(鼓泡1分钟),然后密封2小时。过滤除去催化剂,浓缩混合物,得到所需产物,为淡黄色固体。4-[2-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(2.4mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.08-7.95(m,2H),7.57(d,J＝7.8Hz,2H),7.37(dd,J＝8.0,4.7Hz,2H),7.25(q,J＝6.0,3.9Hz,1H),7.14(t,J＝7.4Hz,2H),6.98(t,J＝8.0Hz,1H),6.43(d,J＝7.7Hz,1H),6.37(d,J＝8.3Hz,1H),3.53-3.42(m,4H)。LCMS m/z427.98[M+H]$^+$.

[1695] 化合物128

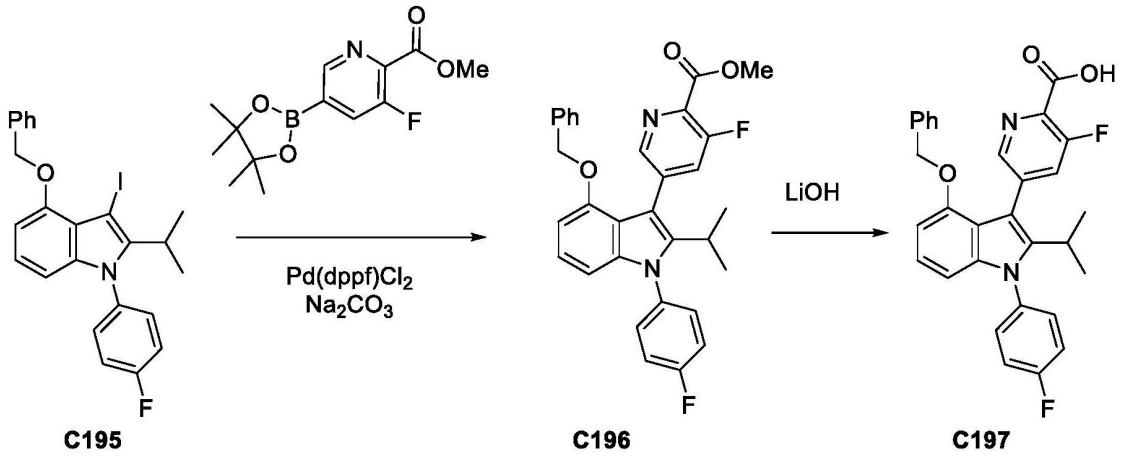
[1696] 4-[2-(1,1-二氟-2-甲氧基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(128)

[1697] 

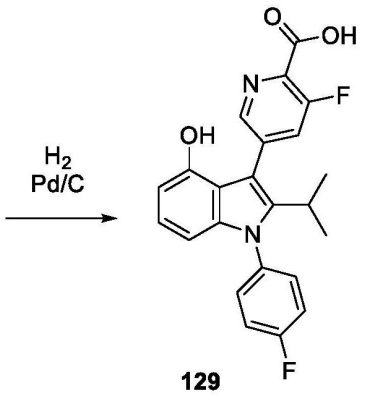
[1698] 使用制备化合物126中描述的方法,由化合物C193通过甲基化,然后氢化,分两步制备化合物128。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:10-100%MeCN/水,含有0.2%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[2-(1,1-二氟-2-甲氧基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(5.8mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ8.03(dd,J＝8.2,1.6Hz,2H),7.64-7.58(m,2H),7.50(dd,J＝8.2,5.0Hz,2H),7.34(td,J＝8.6,1.6Hz,2H),7.13-7.03(m,1H),7.03-6.77(m,1H),6.51(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),6.46-6.38(m,1H),3.46(td,J＝14.0,1.5Hz,2H),3.16(d,J＝1.4Hz,3H)。LCMS m/z 442.02[M+H]$^+$.

[1699] 化合物129

[1700] 3-氟-5-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]吡啶-2-甲酸(129)



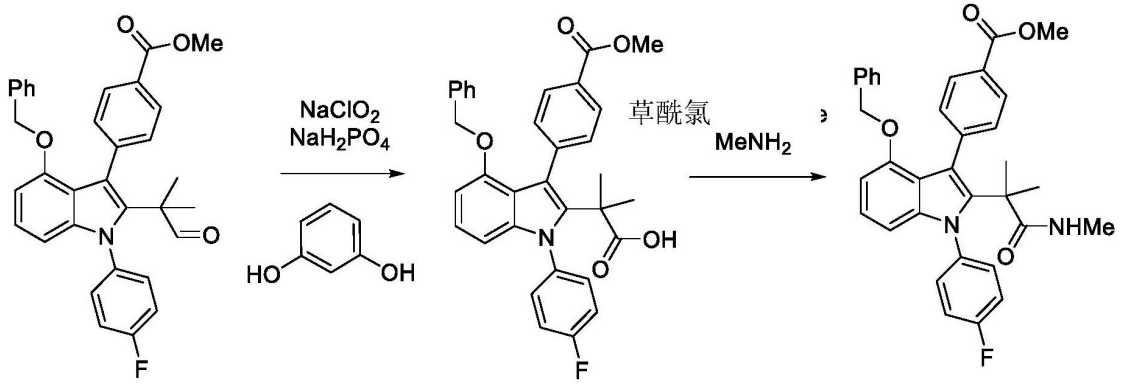
[1701]



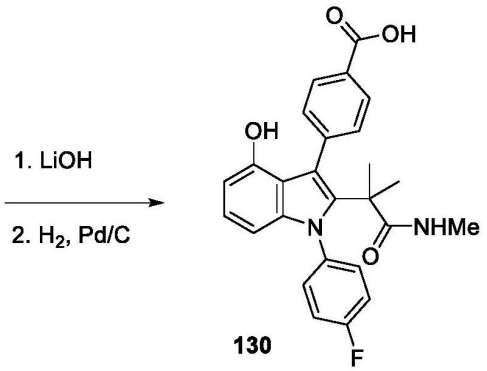
[1702] 根据化合物1的合成中描述的方法，从C195分两步制备化合物129。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-95%MeCN的水溶液，含0.1%三氟乙酸)纯化，得到产物。3-氟-5-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]吡啶-2-甲酸(54mg,70%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ9.47(s,1H),8.53(s,1H),7.87(d,J=11.5Hz,1H),7.54(ddt,J=8.3,5.5,2.7Hz,2H),7.51-7.43(m,2H),6.88(t,J=7.9Hz,1H),6.49-6.41(m,1H),6.23(d,J=8.1Hz,1H),3.01(p,J=7.1Hz,1H),1.04(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS m/z 409.0$[M+H]^+$.

[1703] 化合物130

[1704] 4-[2-[1,1-二甲基-2-(甲氨基)-2-氧代-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(130)



[1705] C167 C198 C199



130

[1706] 步骤1.合成2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙酸(C198)

[1707] 向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C167(132mg,0.25mmol)和苯-1,3-二醇(60mg,0.55mmol)在t-BuOH(4mL)中的悬浮液中添加磷酸二氢钠(66mg,0.55mmol)和亚氯酸钠(47mg,0.52mmol)在水(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加额外份的亚氯酸钠和磷酸二氢钠(各10当量)的水(10mL)溶液,并将反应在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用EtOAc洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:10-90%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化。将级分合并,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物,为灰白色固体。2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙酸(43mg,32%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.85-7.78(m,2H),7.47-7.43(m,2H),7.32-7.24(m,2H),7.07-6.98(m,4H),6.93(t,J=8.1Hz,1H),6.69-6.63(m,2H),6.44(d,J=7.8Hz,1H),6.25(d,J=8.2Hz,1H),4.75(s,2H),3.86(s,3H),1.22(s,6H)。LCMS m/z 538.0[M+H]$^+$.

[1708] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-2-[1,1-二甲基-2-(甲氨基)-2-氧代-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C199)

[1709] 向2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基-苯基)吲哚-2-基]-2-甲基-丙酸C198(43mg,0.08mmol)在二氯甲烷(400μL)的溶液中添加草酰氯(52μL 2M,0.10mmol),然后添加DMF(2μL,0.026mmol)(放热)。将反应搅拌15分钟,然后浓缩至干燥,溶于THF(400μL)中并用甲胺(120μL 2M,0.24mmol)处理。将混合物搅拌45分钟,然后用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为

白色固体。4-[4-苄氧基-2-[1,1-二甲基-2-(甲氨基)-2-氧代-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(43mg,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.85-7.80(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.23(ddt,J=8.2,5.5,2.8Hz,2H),7.15-7.02(m,5H),6.97(t,J=8.1Hz,1H),6.72-6.67(m,2H),6.48(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.27(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),5.42(d,J=4.9Hz,1H),4.77(s,2H),3.89(s,3H),2.56(d,J=4.8Hz,3H),1.13(s,6H)。LCMS m/z 551.0[M+H]$^+$.

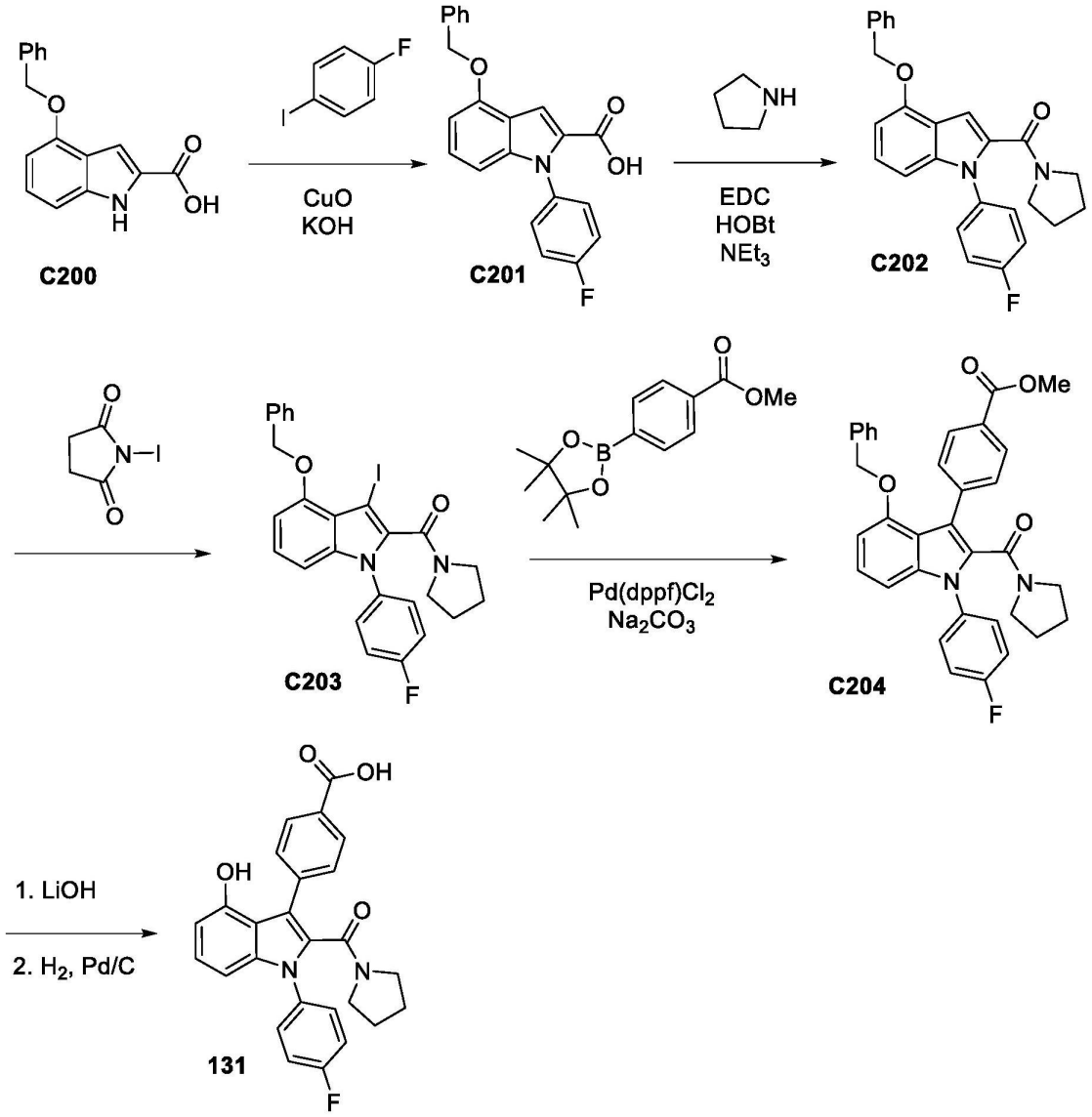
[1710] 步骤3和4:合成4-[2-[1,1-二甲基-2-(甲氨基)-2-氧代-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(130)

[1711] 如化合物1的合成中所述,从C199分两步通过酯水解然后氢化来制备化合物130。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-95%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化,得到产物。4-[2-[1,1-二甲基-2-(甲氨基)-2-氧代-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(8mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.28-8.21(m,2H),7.79-7.73(m,2H),7.42-7.36(m,2H),7.26(t,J=8.5Hz,2H),7.04(t,J=8.0Hz,1H),6.53(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),6.32(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),5.80(d,J=5.0Hz,1H),2.67(d,J=4.7Hz,3H),1.33(s,6H)。LCMS m/z 447.0[M+H]$^+$.

[1712] 化合物131

[1713] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(吡咯烷-1-羰基)吲哚-3-基]苯甲酸(131)

[1714]



[1715] 步骤1.合成4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-甲酸(C201)

[1716] 向4-苄氧基-1H-吲哚-2-甲酸C200(1g,3.74mmol)、CuO(300mg,3.77mmol)和KOH(525mg,9.36mmol)在DMF(50mL)的悬浮液中添加1-氟-4-碘-苯(863μL,7.48mmol)。将反应混合物在155℃下搅拌1小时冷却至室温,然后用1MHCl水溶液酸化。将混合物用EtOAc萃取,并将有机层浓缩至干燥。将残余物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:5-90%MeCN/水,含有0.1%三氟乙酸)纯化。将合并的产物级分用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物,为棕色固体。4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-甲酸(790mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.52(m,2H),7.47-7.40(m,4H),7.40-7.31(m,4H),7.22-7.15(m,1H),6.76(d,J=7.8Hz,1H),6.59(d,J=8.4Hz,1H),5.30(s,2H)。LCMS m/z 362.0[M+H]$^+$.

[1717] 步骤2.合成[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-吡咯烷-1-基-甲酮(C202)

[1718] 向4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-甲酸C201(700mg,1.94mmol)、EDC(560mg,2.92mmol)和HOBt(450mg,2.94mmol)在DMF(8.4mL)的溶液中添加吡咯烷(340μL,4.07mmol)和Et_3N(820μL,5.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化。将纯级分合并

并浓缩，得到642mg黄色固体。[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-吡咯烷-1-基-甲酮(642mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.58-7.53(m,2H),7.48-7.37(m,5H),7.23-7.16(m,3H),7.13(d,J=0.8Hz,1H),6.88(dt,J=8.3,0.7Hz,1H),6.68(dd,J=7.9,0.6Hz,1H),5.28(s,2H),3.57(dt,J=15.0,6.1Hz,4H),1.95-1.80(m,4H)。LCMS m/z 415.0[M+H]$^+$.

[1719] 步骤3.合成[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-吡咯烷-1-基-甲酮(C203)

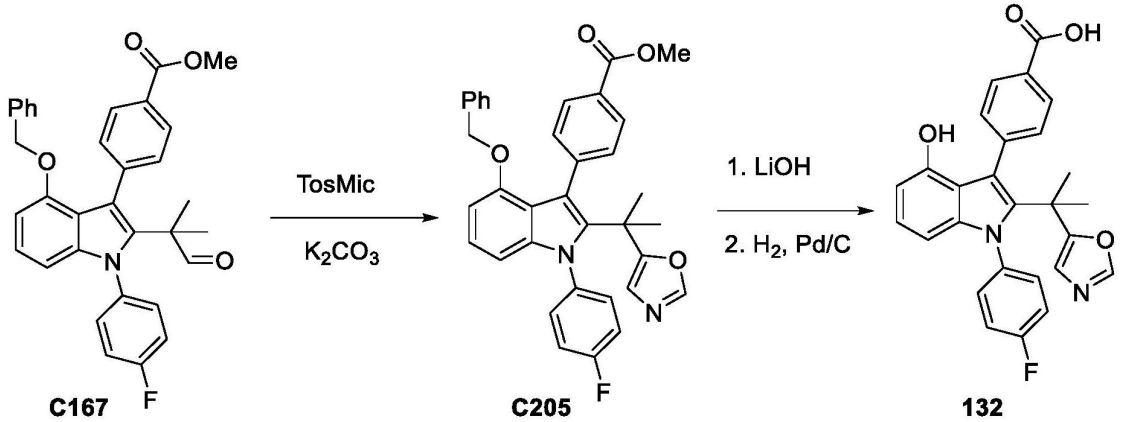
[1720] 如制备S1中所述，从C202(642mg,1.55mmol)通过用N-碘代琥珀酰亚胺碘化来制备化合物C203。通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化得到产物。[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-吡咯烷-1-基-甲酮(626mg,75%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(ddt,J=8.1,1.2,0.6Hz,2H),7.43(td,J=6.3,5.9,1.9Hz,4H),7.38-7.35(m,1H),7.23-7.18(m,2H),7.18-7.12(m,1H),6.86(dt,J=7.8,0.9Hz,1H),6.69(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),5.29(d,J=2.0Hz,2H),3.70-3.48(m,2H),3.37(dt,J=12.9,6.8Hz,1H),3.04(dt,J=10.7,6.4Hz,1H),1.98-1.69(m,4H)。LCMS m/z 541.0[M+H]$^+$

[1721] 步骤4-6.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(吡咯烷-1-羰基)吲哚-3-基]苯甲酸(131)

[1722] 如化合物1的合成中所述，从C203通过铃木偶联、酯水解然后氢化三步来制备化合物131，得到产物，为白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(吡咯烷-1-羰基)吲哚-3-基]苯甲酸(80mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.89(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.59-7.53(m,2H),7.51-7.46(m,2H),7.40(t,J=8.8Hz,2H),7.09-7.03(m,1H),6.70-6.65(m,1H),6.60(d,J=7.6Hz,1H),3.15(t,J=6.9Hz,2H),2.77-2.53(m,2H),1.54(d,J=39.6Hz,4H)。LCMS m/z计算值444.14853，实测值445.0[M+H]$^+$.

[1723] 化合物132

[1724] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基-1-噁唑-5-基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(132)

[1725] 

[1726] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基-1-噁唑-5-基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C205)

[1727] 将4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C167(400mg,0.77mmol)、TosMIC(192mg,0.98mmol)和K_2CO_3(208mg,1.51mmol)在MeOH(8mL)中的悬浮液在100℃下在密封管中加热过夜。将反应混合物冷却至室温，用1M HCl水溶液稀释，并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚

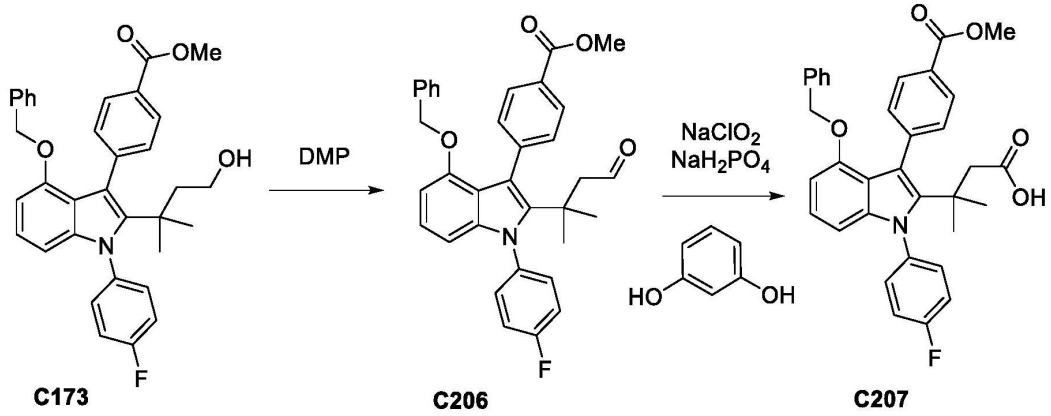
烷)纯化,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基-1-噁唑-5-基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(9mg,2%)。LCMS m/z 561.0[M+H]$^+$.

[1728] 步骤2和3.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基-1-噁唑-5-基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(132)

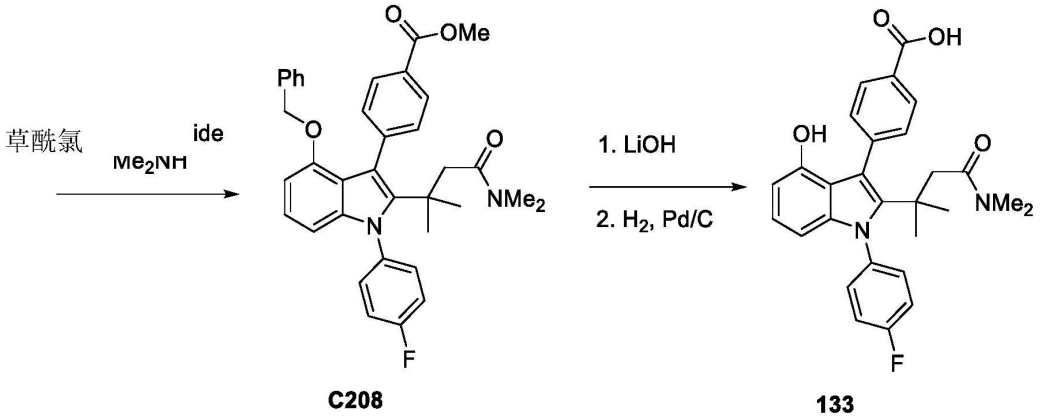
[1729] 使用在化合物1的制备中描述的方法,从C205通过酯水解然后氢化两步来制备化合物132。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基-1-噁唑-5-基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(4.8mg,57%)。LCMS m/z 457.0[M+H]$^+$

[1730] 化合物133

[1731] 4-[2-[3-(二甲基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(133)



[1732]



[1733] 步骤1.4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-氧代-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C206)

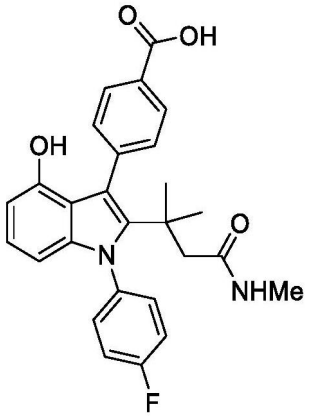
[1734] 如化合物119的合成中的中间体C167的制备中所述,由化合物C173(1g,1.86mmol)通过用戴斯-马丁过碘烷(829mg,1.96mmol)氧化制备化合物C206。4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-氧代-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(810mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.60(t,J=2.4Hz,1H),7.93-7.87(m,2H),7.51-7.40(m,4H),7.29-7.23(m,2H),7.20-7.12(m,3H),7.06-6.99(m,1H),6.79(dt,J=7.3,1.0Hz,2H),6.55(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.29(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.98(s,3H),2.40(d,J=2.4Hz,2H),1.20(s,6H)。LCMS m/z 536.0[M+H]$^+$.

[1735] 步骤2-5.合成4-[2-[3-(二甲基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(133)

[1736] 使用制备化合物130所述的方法，从C173分四步制备化合物133。在步骤3中使用二甲胺。4-[2-[3-(-二甲基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(21mg,68%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),8.74(s,1H),7.91-7.84(m,2H),7.51-7.39(m,6H),6.72(t,J＝7.9Hz,1H),6.24(d,J＝7.6Hz,1H),5.93(d,J＝8.1Hz,1H),2.74(s,3H),2.51(s,3H),2.22(s,2H),1.10(s,6H)。LCMS m/z 475.0[M+H]$^+$.

[1737] 化合物134

[1738] 4-[2-[1,1-二甲基-3-(甲氨基)-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(134)

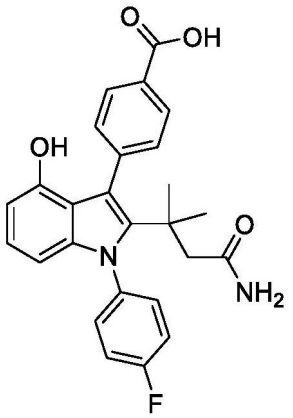
[1739] 

[1740] 制备4-[2-[1,1-二甲基-3-(甲氨基)-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(134)

[1741] 如针对合成化合物133所述，从C207和甲胺分三步来制备化合物134。4-[2-[1,1-二甲基-3-(甲氨基)-3-氧代-丙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(22mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),8.78(s,1H),7.88-7.82(m,2H),7.66-7.60(m,2H),7.55(d,J＝4.7Hz,1H),7.46-7.39(m,4H),6.78-6.70(m,1H),6.24(dd,J＝7.7,0.8Hz,1H),5.93(dd,J＝8.2,0.8Hz,1H),2.54(d,J＝4.6Hz,3H),2.18(s,2H),1.00(s,6H)。LCMS m/z 461.0[M+H]$^+$.

[1742] 化合物135

[1743] 4-[2-(3-氨基-1,1-二甲基-3-氧代-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(135)

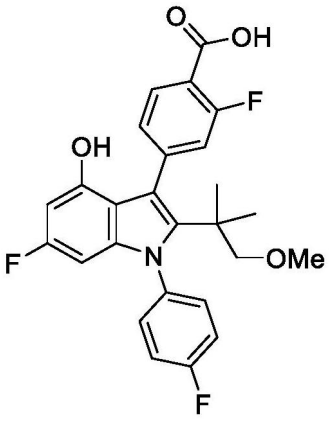
[1744] 

[1745] 如针对合成化合物133所述，从C207和氨分三步来制备化合物135。4-[2-(3-氨基-1,1-二甲基-3-氧代-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(20mg,76%)。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),8.78(s,1H),7.88-7.83(m,2H),7.63-7.56(m,2H),7.51-7.47(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.80-6.69(m,2H),6.24(dd,J=7.6,0.8Hz,1H),5.92(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),2.17(s,2H),1.02(s,6H)。LCMS m/z 447.0 $[M+H]^+$.

[1746] 化合物136

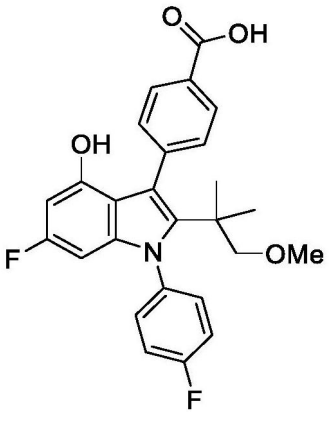
[1747] 2-氟-4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(136)

[1748] 

[1749] 如化合物1的制备中所述,使用Pd(PPh_3)$_4$和CsF,通过与(3-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸硼酸的铃木偶联,随后水解和氢化,由S22分三步制备化合物136。通过硅胶色谱法纯化,得到产物(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷),得到淡黄色固体。2-氟-4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(112.7mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.46-7.30(m,4H),7.21-7.13(m,2H),6.15(dd,J=10.8,2.1Hz,1H),5.87-5.77(m,1H),3.05(s,3H),2.92(d,J=1.6Hz,2H),1.04-0.91(m,6H)。LCMS m/z470.19$[M+H]^+$.

[1750] 化合物137

[1751] 4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(137)

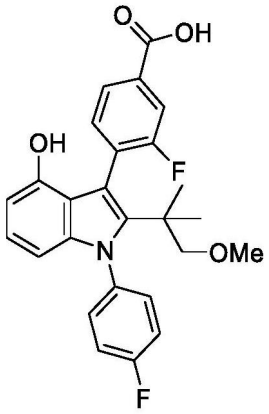
[1752] 

[1753] 如化合物1的制备中所述,由S22通过使用Pd(PPh_3)$_4$和CsF与(4-苄氧基羰基苯基)硼酸铃木偶联,接着氢化分两步来制备化合物137。硅胶色谱法(梯度:0-8%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到所需产物,为白色固体。4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(157mg,104%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31-8.18

(m,2H),7.83-7.70(m,2H),7.51-7.40(m,2H),7.28(d,J=7.8Hz,2H),6.28(dd,J=10.8,2.2Hz,1H),5.92(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.13(s,3H),3.00(s,2H),1.09(s,6H)。LCMS m/z 452.39[M+H]$^+$.

[1754] 化合物138

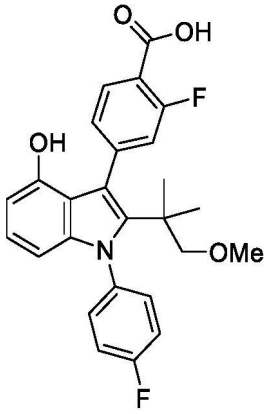
[1755] 3-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(138)

[1756] 

[1757] 如化合物1的制备中所述,通过使用Pd(dppf)Cl_2和Na_2CO_3与(2-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸进行铃木偶联,然后进行酯水解和氢化,从S20分三步制备化合物138。将产物通过反相HPLC,然后通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物,为淡黄色固体。3-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(2.1mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.72(dd,J=9.3,6.8Hz,1H),7.19(dd,J=8.0,1.8Hz,2H),7.13(dd,J=11.7,2.7Hz,1H),7.05(t,J=8.2Hz,3H),6.68(td,J=7.9,2.4Hz,1H),6.20(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),5.96(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),2.92(d,J=2.3Hz,3H),2.83(d,J=2.8Hz,2H),1.08(s,6H)。LCMS m/z 452.35[M+H]$^+$

[1758] 化合物139

[1759] 2-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(139)

[1760] 

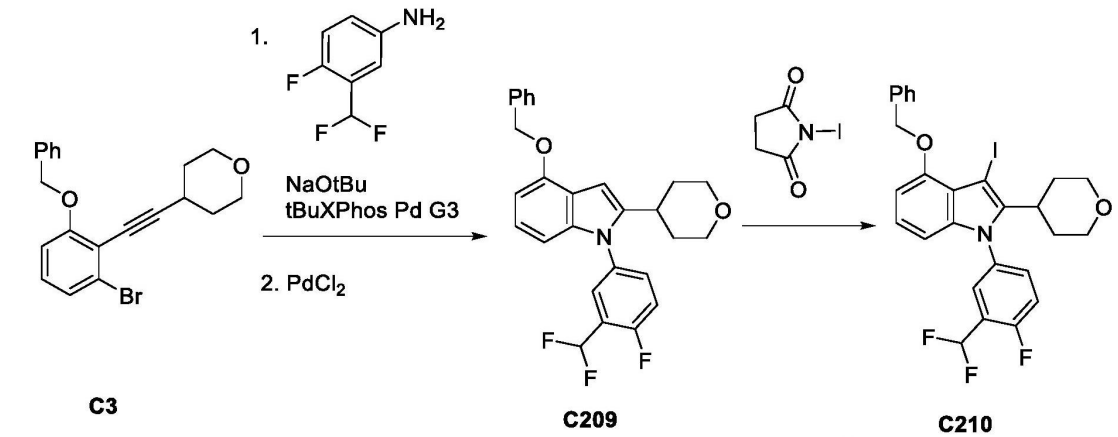
[1761] 使用制备化合物1所述的方法,由S20和(3-氟-4-甲氧羰基-苯基)硼酸通过铃木偶联、酯水解,然后氢化,分三步制备化合物139。2-氟-4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(35mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d/CD3OD)δ7.94(t,J=7.8Hz,1H),7.42-7.30(m,4H),7.14(t,J=8.5Hz,2H),6.82(t,J=7.9Hz,1H),

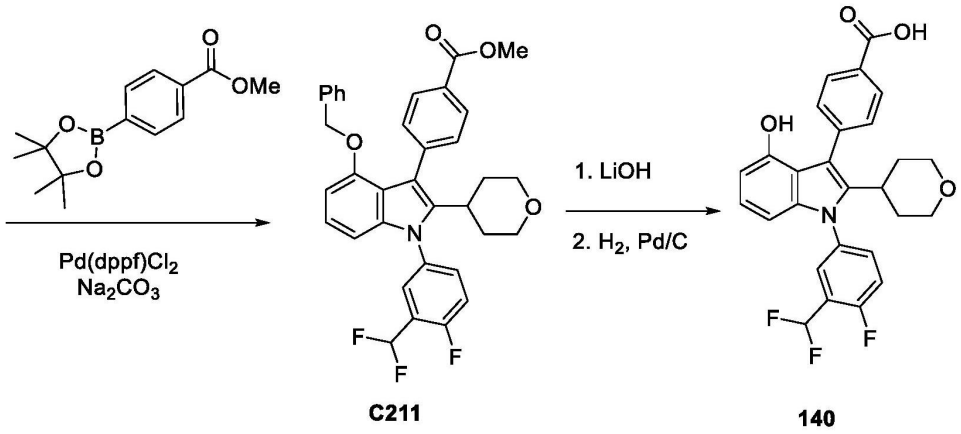
6.34(d,J＝7.6Hz,1H),6.10(d,J＝8.2Hz,1H),3.02(s,3H),2.92(s,2H),1.05-0.95(m,6H)。LCMS m/z 451.9[M+H]$^+$.

[1762] 化合物140

[1763] 4-[1-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(140)

[1764]





[1765] 步骤1-3:合成4-苄氧基-1-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(C210)

[1766] 如针对制备化合物S1所述,从C3和3-(二氟甲基)-4-氟苯胺分三步制备C210。通过硅胶色谱法(梯度:0-45%EtOAc/庚烷)纯化,然后合并、浓缩并与庚烷一起研磨,然后过滤并干燥,得到产物,为白色固体。4-苄氧基-1-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(2g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66(ddt,J＝7.5,1.4,0.7Hz,2H),7.57(dd,J＝6.1,2.5Hz,1H),7.45-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.07-6.99(m,2H),6.69-6.63(m,1H),6.44(dd,J＝8.3,0.7Hz,1H),5.28(s,2H),4.01(dd,J＝11.5,4.4Hz,2H),3.38(tdd,J＝11.8,3.6,2.1Hz,2H),3.12(tt,J＝12.5,3.5Hz,1H),2.33-2.19(m,2H),1.59(s,2H)。LCMS m/z 577.0[M+H]$^+$.

[1767] 步骤4-6.合成4-[1-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(140)

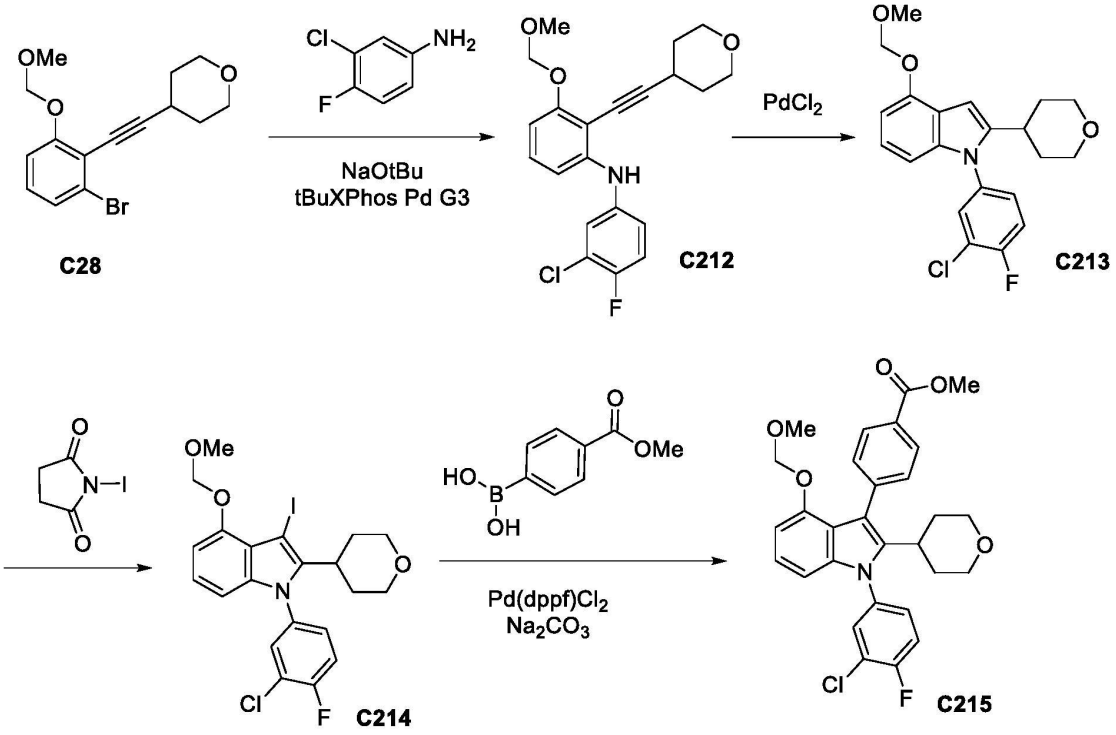
[1768] 使用制备化合物1中描述的方法,由化合物C210分三步制备化合物140。在铃木偶联步骤中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯。将产物混合物通过Celite®过滤。将滤液浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-15%MeOH在二氯甲烷

中)纯化。合并纯化的级分,浓缩,在EtOAc/庚烷中研磨,过滤,干燥,得到产物,为白色固体。4-[1-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(100mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),9.19(s,1H),7.99-7.93(m,2H),7.82-7.74(m,2H),7.66(t,J=9.3Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.30(t,J=54.0Hz,1H),6.90-6.84(m,1H),6.40(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.23(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.73-3.62(m,2H),3.07-2.96(m,2H),2.79(ddt,J=12.0,7.4,3.7Hz,1H),1.65-1.32(m,4H)。LCMS m/z482.0[M+H]$^+$.

[1769] 化合物141

[1770] 4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(141)

[1771]



[1772] 步骤1-4.合成4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C215)

[1773] 使用在制备化合物5中制备C80中描述的方法,从C28和(4-甲氧羰基苯基)硼酸分四步制备化合物C215。

[1774] 4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲

酸甲酯(264mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14-8.05(m,2H),7.59-7.54(m,2H),7.51(dd,J=6.5,2.4Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.07(t,J=8.1Hz,1H),6.72(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),6.57(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.91(s,2H),4.00(s,3H),3.83(dt,J=11.9,2.7Hz,2H),3.23(s,3H),3.17(ddd,J=11.8,4.0,2.2Hz,2H),2.87(tt,J=12.3,3.4Hz,1H),1.79-1.69(m,2H),1.63-1.51(m,2H)。LCMS m/z 524.41[M+H]$^+$.

[1775] 步骤5.合成4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C216)

[1776] 将4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C215(50mg,0.095mmol)、NaOtBu(13mg,0.14mmol)和tBuBrettPhos Pd G3(4.0mg,0.005mmol)在反应小瓶中的混合物抽空并用氮气(x3)冲洗,然后添加MeOH(20μL,0.5mmol)和1,4-二噁烷(0.5mL),将反应小瓶密封并且加热至50℃并保持20小时。添加NaOH(200μL 1M,0.2mmol)的水溶液和更多的MeOH(0.2mL)并将混合物搅拌在50℃下再搅拌2小时。将混合物用1M HCl(300μL)中和,用EtOAc(2×2ml)萃取并浓缩。

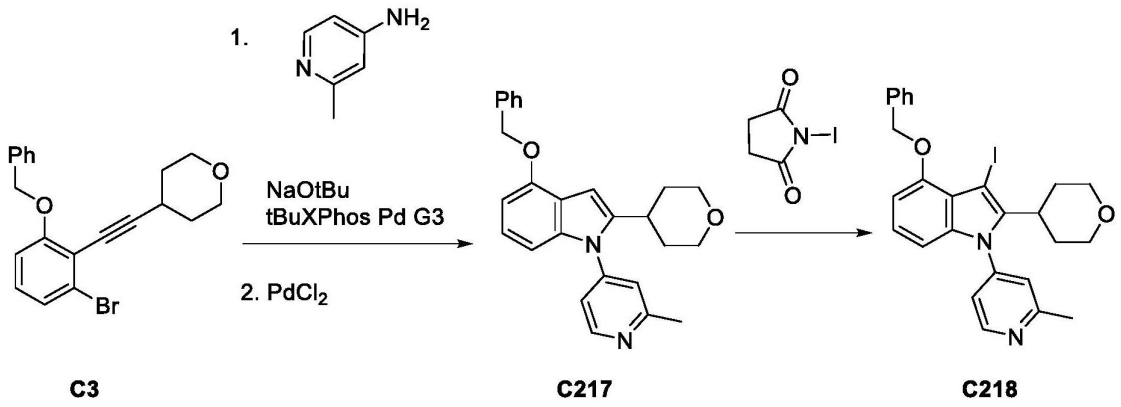
[1777] 通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH在二氯甲烷中)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(43.8mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09(d,J=7.8Hz,2H),7.54(d,J=7.7Hz,2H),7.35-7.22(m,2H),7.11-6.92(m,2H),6.68(d,J=7.7Hz,1H),6.56(dd,J=20.4,8.3Hz,1H),4.88(s,2H),3.91(d,J=11.5Hz,3H),3.80(dt,J=10.1,4.6Hz,2H),3.20(s,3H),3.18-3.07(m,2H),1.83-1.62(m,2H),1.56(t,J=12.5Hz,2H)。LCMS m/z 506.41[M+H]$^+$.

[1778] 步骤6.合成4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(141)

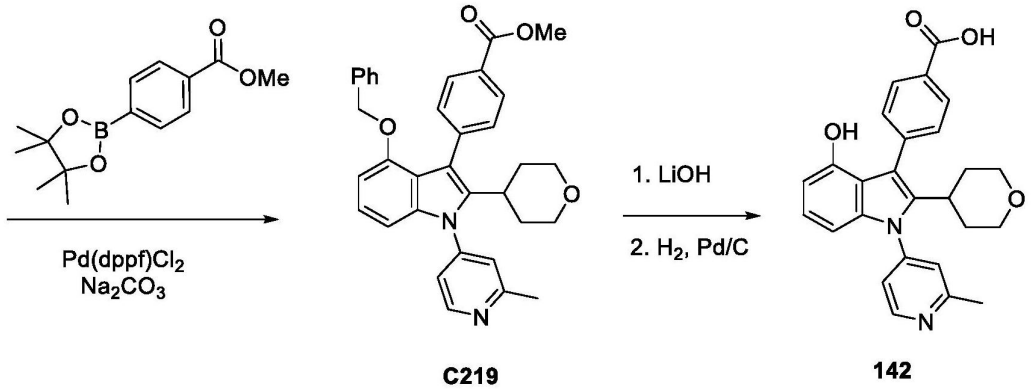
[1779] 向4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸C216(43mg,0.09mmol)在1,4-二噁烷(1mL)的溶液中添加HCl(500μL4M,2.0mmol)的1,4-二噁烷溶液,并将反应混合物搅拌2小时。将溶剂在减压下除去。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN的水溶液,含0.1%甲酸)纯化,然后通过SFC色谱法(柱:Daicel Chiralpak ®AD-H,10x250mm;流动相:20%甲醇(含有5mM氨),70%二氧化碳)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(6.3mg,16%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.06(d,J=7.7Hz,2H),7.50(d,J=7.4Hz,2H),7.18(t,J=9.6Hz,1H),6.98-6.82(m,3H),6.41(t,J=9.1Hz,2H),3.81(s,3H),3.71(d,J=11.4Hz,2H),3.08(t,J=11.6Hz,2H),2.79(d,J=12.2Hz,1H),1.62(ddt,J=17.2,11.9,6.1Hz,2H),1.47(t,J=13.6Hz,2H)。LCMS m/z 462.39[M+H]$^+$.

[1780] 化合物142

[1781] 4-[4-羟基-1-(2-甲基-4-吡啶基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(142)



[1782]

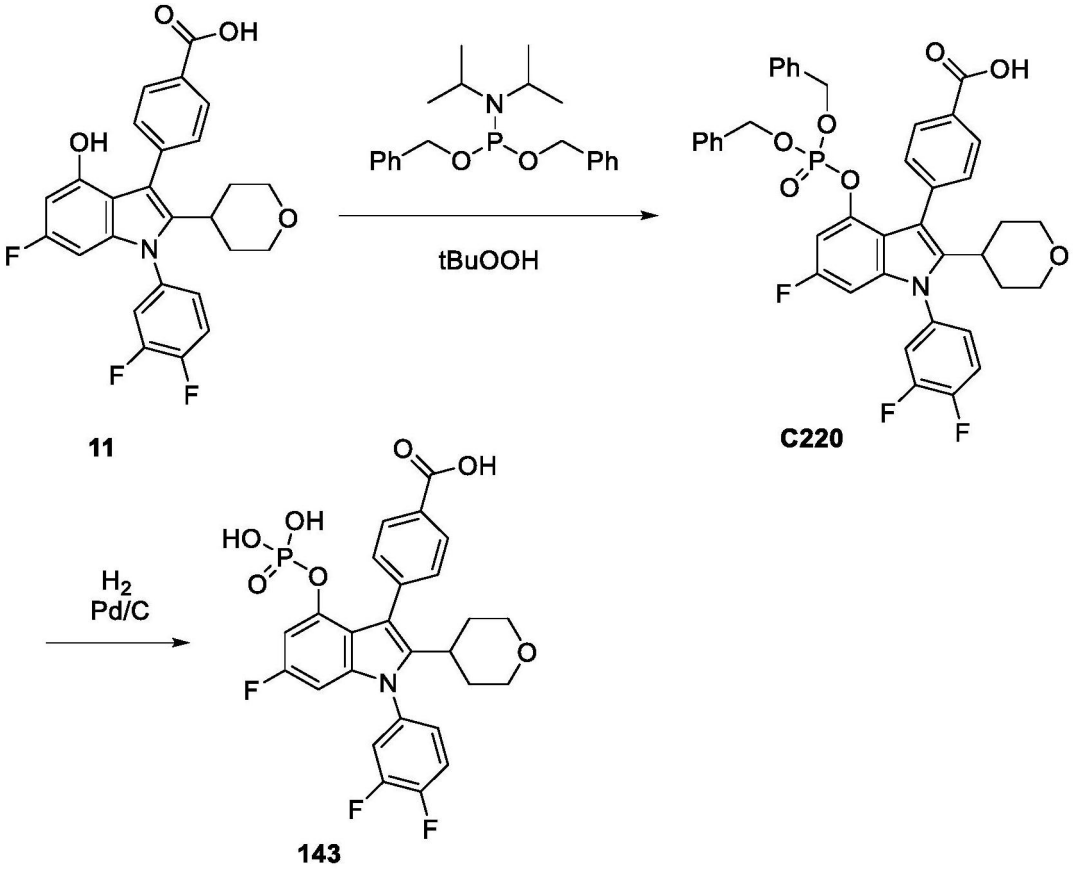


[1783] 使用制备S1和化合物1中描述的方法，由C3分六步制备化合物142。2-甲基吡啶-4-胺用于芳基胺化步骤(步骤1)。4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯用于铃木偶联步骤(步骤4)。将最终产物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-90%MeCN/水，含有0.1%TFA)纯化，得到产物。将纯级分合并，用水稀释，并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到产物，为黄色固体。4-[4-羟基-1-(2-甲基-4-吡啶基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(20mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.78(d,J=5.5Hz,1H),7.99-7.93(m,2H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),7.56-7.49(m,3H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.47(d,J=8.2Hz,1H),6.42(d,J=7.6Hz,1H),3.71-3.63(m,2H),3.05(td,J=11.7,2.2Hz,2H),2.88-2.77(m,1H),2.66(s,3H),1.62-1.48(m,4H)。LCMS m/z 429.0[M+H]$^+$

[1784] 化合物143

[1785] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-膦酰氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(143)

[1786]



[1787] 步骤1.4-[4-二苄氧基磷酰氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(C220)

[1788] 将四唑(大约1.63mL的0.45M,0.73mmol)添加到化合物11(132mg,0.28mmol)和N-二苄氧基膦酰基-N-异丙基-丙-2-胺(227μL,0.68mmol)在THF(4mL)的混合物中,并将反应在室温下搅拌过夜。加入叔丁基过氧化氢(1.5mL的5.5M,8.3mmol),并将混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。

[1789] 将产物混合物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化。将所需级分真空浓缩,用二氯甲烷和水稀释。使混合物通过相分离器,将所得有机相真空浓缩,得到含有杂质(~10%)的产物。产物无需进一步纯化即可进行下一步合成。4-[4-二苄氧基磷酰氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(56mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),8.04-7.94(m,2H),7.86(ddd,J=10.6,7.3,2.6Hz,1H),7.74(dt,J=10.5,8.9Hz,1H),7.52(d,J=8.1Hz,2H),7.49-7.41(m,1H),7.35-7.27(m,6H),7.24-7.08(m,4H),6.92(ddd,J=10.7,2.2,1.0Hz,1H),6.63(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),4.75-4.53(m,4H),3.65(d,J=11.4Hz,2H),3.01(td,J=11.3,5.9Hz,2H),2.84-2.65(m,1H),1.61-1.33(m,4H)。LCMS m/z 660.58$[M+H]^+$.

[1790] 步骤2.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-膦酰氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(143)

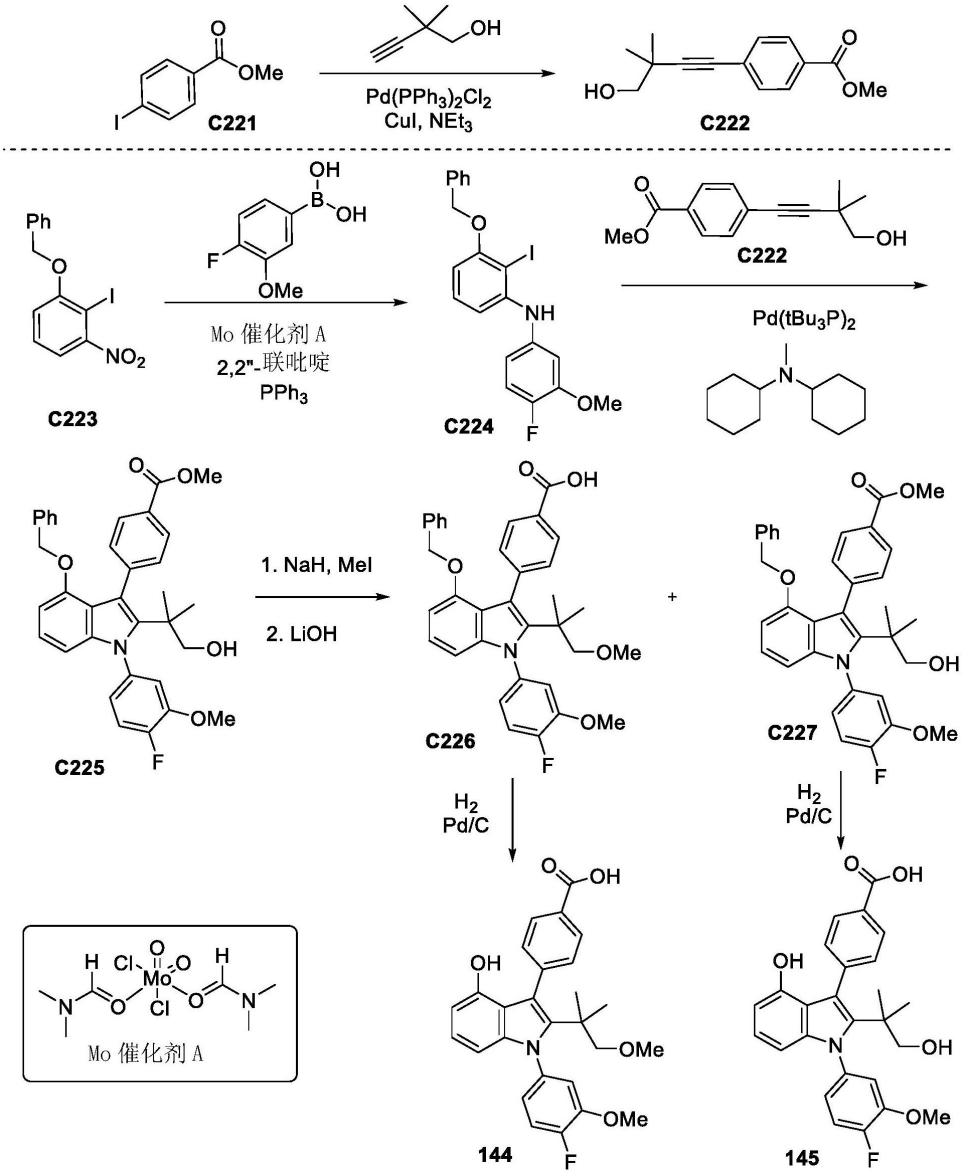
[1791] 在氮气下,向含有钯/碳(2mg,0.02mmol)的烧瓶中添加EtOH(1mL)、4-[4-二苄氧基磷酰氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸C220(52mg,

0.07mmol)在THF(1mL)中的溶液以及乙酸乙酯(1mL)。混合物用氢气吹扫,然后在氢气(气球)气氛下搅拌3小时。将混合物通过Florosil®过滤,用35%MeOH/EtOAc溶液冲洗。将滤液真空浓缩。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:10-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-膦酰氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,26%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,3H),8.00-7.91(m,2H),7.84(ddd,J=11.0,7.2,2.5Hz,1H),7.72(dt,J=10.5,8.9Hz,1H),7.57-7.37(m,3H),7.04-6.84(m,1H),6.43(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.67(d,J=11.3Hz,2H),3.03(ddd,J=11.7,9.5,5.3Hz,2H),2.80(ddt,J=11.9,7.4,3.7Hz,1H),1.66-1.35(m,4H)。LCMS m/z547.97[M+H]$^{+}$.

[1792] 化合物144和化合物145

[1793] 4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(144)和4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(145)

[1794]



[1795] 步骤1.合成4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(C222)

[1796] 在氮气下,在250毫升圆底烧瓶中引入2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇C221(2.8g,

28.5mmol)、4-碘苯甲酸甲酯(5g,19.1mmol)。将小瓶用氮气(x3)吹扫,并且添加三乙胺(40mL)和1,4-二噁烷(40mL)。添加Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(670mg,0.95mmol)和CuI(360mg,1.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩至干燥。添加EtOAc(50mL)和水(20mL)。分离水层,用EtOAc(20mL)洗涤。将合并的有机层用饱和NH$_4$OH、盐水洗涤,经MgSO$_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(4.4g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.03-7.90(m,2H),7.52-7.44(m,2H),3.93(s,3H),3.54(s,2H),1.83(s,1H),1.34(s,6H)。LCMS m/z 233.09[M+H]$^+$.

[1797] 步骤2.合成3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-碘-苯胺(C224)

[1798] 向1-苄氧基-2-碘-3-硝基-苯C222(400mg,1.05mmol)2,2'-联吡啶(18mg,0.12mmol)和二氯双(N,N-二甲基甲酰胺-κO)二氧代钼(36mg,0.10mmol)在无水甲苯(8mL)的溶液中添加(4-氟-3-甲氧基-苯基)硼酸(300mg,1.77mmol)和PPh$_3$(660mg,2.52mmol)。将所得悬浮液在微波腔中于150℃照射60分钟,将粗产物直接装载到硅胶上并通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-碘-苯胺(276mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43(ddt,J=7.4,1.3,0.7Hz,2H),7.35-7.27(m,2H),7.27-7.18(m,1H),7.00(t,J=8.2Hz,1H),6.93(dd,J=11.0,8.6Hz,1H),6.70(dd,J=7.5,2.6Hz,1H),6.63-6.53(m,2H),6.30(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),5.96(s,1H),5.07(s,2H),3.75(s,3H)。LCMS m/z 449.94[M+H]$^+$.

[1799] 步骤3.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C225)

[1800] 将4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯C224(220mg,0.95mmol)、3-苄氧基-N-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-碘-苯胺(286mg,0.63mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(350μL,1.63mmol)在反应小瓶中的混合物置于真空下并用氮气冲洗。添加1,4-二噁烷(3mL),将混合物抽真空并用氮气冲洗。添加Pd(tBu$_3$P)$_2$(17mg,0.03mmol)并密封容器。将混合物加热至60℃并保持12小时。除去溶剂,将混合物通过硅胶色谱法(梯度:60%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为淡黄色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(192mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96-7.87(m,2H),7.59-7.51(m,2H),7.27-7.22(m,1H),7.17(tddd,J=8.8,6.2,2.9,1.6Hz,3H),7.11-7.00(m,3H),6.79(dt,J=7.2,1.0Hz,2H),6.55(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.37(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.84(s,2H),3.99(s,3H),3.91(s,3H),3.42-3.26(m,2H),1.08(d,J=0.9Hz,6H)。LCMS m/z 554.2[M+H]$^+$.

[1801] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C226)和4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(C227)

[1802] 部分A.在室温下,向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(105mg,0.19mmol)和MeI(35μL,0.56mmol)的THF(1.5mL)溶液中添加NaH(15mg 60%w/w,0.38mmol),并将混合物搅拌数小时。将溶剂真空除去,并将粗产物继续用于部分B。

[1803] 部分B.THF(1.5mL)和MeOH(600mL)添加到A部分的产物中,随后添加LiOH(大约569

μL 1M,0.57mmol)溶液。将溶液在50℃下加热2小时。将混合物用HCl(2N,1mL)淬灭。将混合物用EtOAc和4-Me THF溶液(2x2mL)萃取。干燥合并的有机层,并通过反相色谱法(C18柱.梯度:0-100%MeCN在水中,0.2%甲酸改性剂)纯化,得到两种产物。C226是甲基化产物,C227是羟基产物。

[1804] C226:4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(20mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01-7.95(m,2H),7.62-7.55(m,2H),7.25-7.15(m,4H),7.10(dd,J=7.7,2.4Hz,1H),7.05(ddd,J=8.4,4.0,2.4Hz,1H),6.99(d,J=8.1Hz,1H),6.84-6.79(m,2H),6.53(d,J=7.8Hz,1H),6.34(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.83(s,2H),3.89(s,3H),3.09(s,3H),3.01(s,2H),1.08(d,J=3.3Hz,6H)。LCMS m/z 554.11[M+H]$^+$.

[1805] C227:4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96-7.87(m,2H),7.56-7.45(m,2H),7.17-7.07(m,4H),7.03-6.88(m,3H),6.81-6.68(m,2H),6.47(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.28(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.75(s,2H),3.82(s,3H),3.33-3.18(m,2H),1.01(d,J=1.1Hz,6H)。LCMS m/z 540.12[M+H]$^+$.

[1806] 步骤4.合成4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(144)

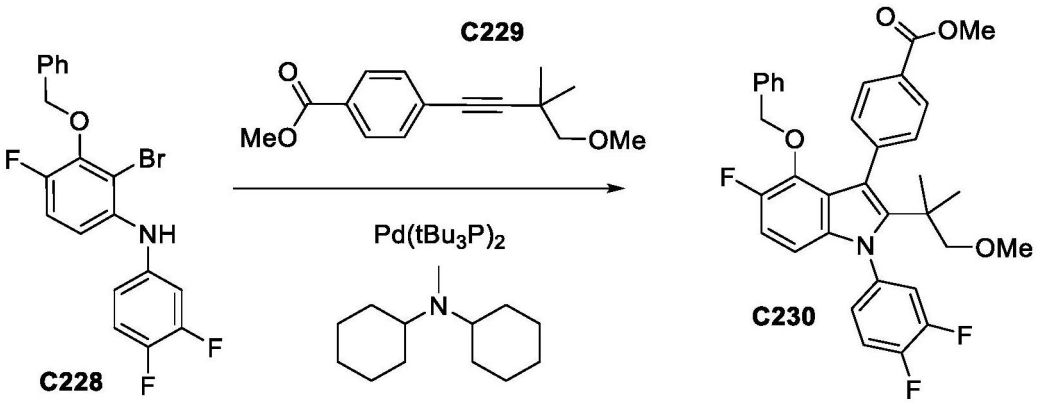
[1807] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸C226(20mg,0.04mmol)在THF(500μL)和乙醇(500μL)的混合物中添加Pd/碳(4mg,0.004mmol)。在H_2的气球压力下进行氢化2小时。将反应过滤并干燥,得到产物。4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(15.3mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.26-8.18(m,2H),7.80-7.70(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.10(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),7.04(ddd,J=8.4,3.9,2.4Hz,1H),6.94(t,J=8.0Hz,1H),6.46(dd,J=7.7,0.9Hz,1H),6.27(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.90(s,3H),3.11(s,3H),3.03(s,2H),1.09(d,J=3.6Hz,6H)。LCMS m/z 464.12[M+H]$^+$.

[1808] 步骤4.4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(145)

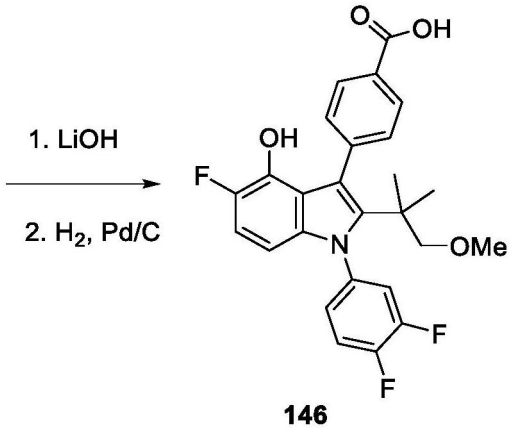
[1809] 如针对化合物144的合成所述,化合物145由C227(10mg,0.019mmol)通过氢化来制备。4-[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(7.5mg,82%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.26-8.17(m,2H),7.75-7.70(m,2H),7.25-7.19(m,1H),7.11-7.02(m,2H),6.99-6.91(m,1H),6.47(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),6.28(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),3.89(s,3H),3.43-3.33(m,2H),1.08(d,J=2.3Hz,6H)。LCMS m/z 450.03[M+H]$^+$.

[1810] 化合物146

[1811] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(146)



[1812]



[1813] 合成4-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(C229)

[1814] 如针对C222的合成所述,从4-溴苯甲酸甲酯(1.23g,5.7mmol)和4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔(970mg,8.65mmol)通过Sonagashira偶联来制备化合物C229。硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为澄清的淡黄色液体。4-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(1.3285g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.97(d,J=7.6Hz,2H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),3.93(s,3H),3.47(s,3H),3.37(s,2H),1.34(s,6H)。LCMS m/z 247.13[M+H]$^+$.

[1815] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C230)

[1816] 如针对制备化合物C225所述,化合物C230由C228使用一锅炔胺偶联,接着环化,在单一步骤中制备。N-环己基-N-甲基-环己胺和Pd(tBu_3P)$_2$用作该转化的催化剂体系。硅胶色谱法(梯度:10%至90%EtOAc/己烷)得到产物。4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(145mg,44%)LCMS m/z 574.15[M+H]$^+$.

[1817] 步骤2和3.4-[1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(146)

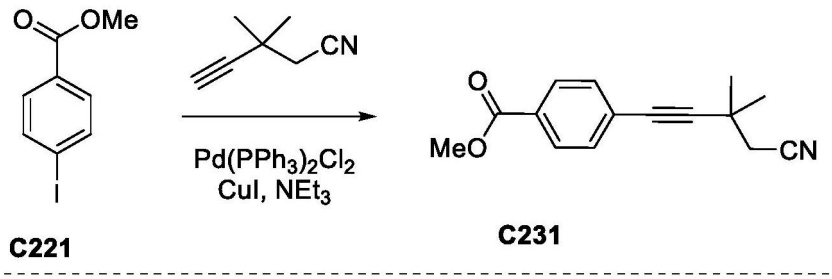
[1818] 如化合物1的合成中所述,化合物146由C230分两步(酯水解和氢化)制备。4-[1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(38mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.18-8.06(m,2H),7.67-7.54(m,2H),7.32(ddd,J=10.3,7.8,2.3Hz,2H),7.24(tdd,J=6.3,3.5,1.8Hz,1H),6.83(dd,J=10.9,8.9Hz,1H),6.07(dd,J=8.9,3.5Hz,1H),3.09(s,3H),2.99(s,2H),1.07(d,J=2.2Hz,6H)。LCMS m/z

470.13[M+H]$^+$.

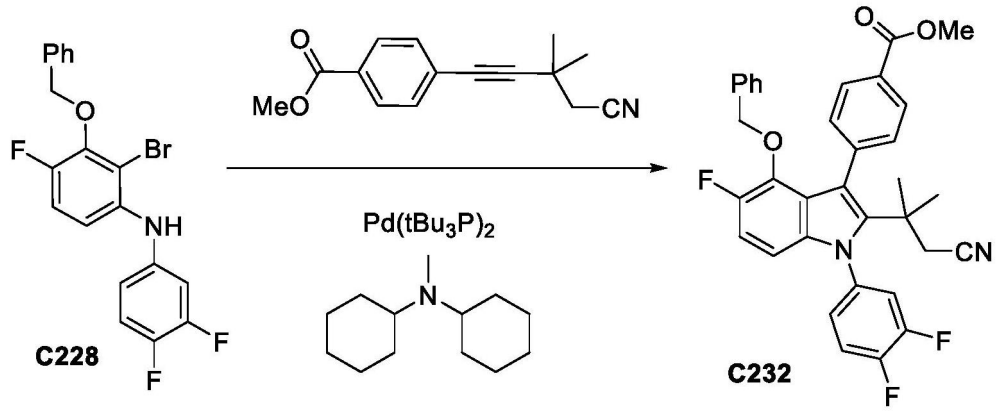
[1819] 化合物147

[1820] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(147)

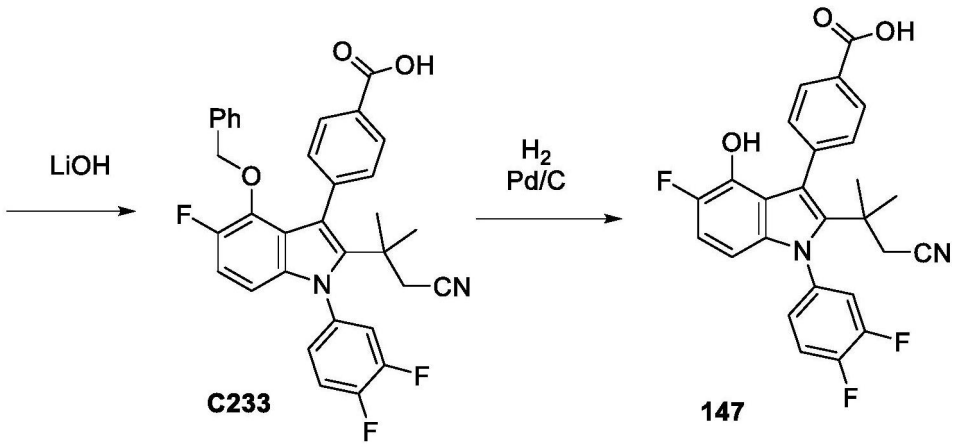
[1821]



C221 C231



C228 C232



C233 147

[1822] 步骤1.合成4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(C231)

[1823] 如针对合成C222所述,从4-碘苯甲酸甲酯(1.8g,6.87mmol)、3,3-二甲基戊-4-炔腈(810mg,7.56mmol)通过Sonagashira偶联制备化合物231。硅胶色谱法(4g柱,10-40%EtOAc/己烷),得到产物。4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(1.5g,88%)。LCMS m/z 242.13[M+H]$^+$.

[1824] 步骤4.4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(147)

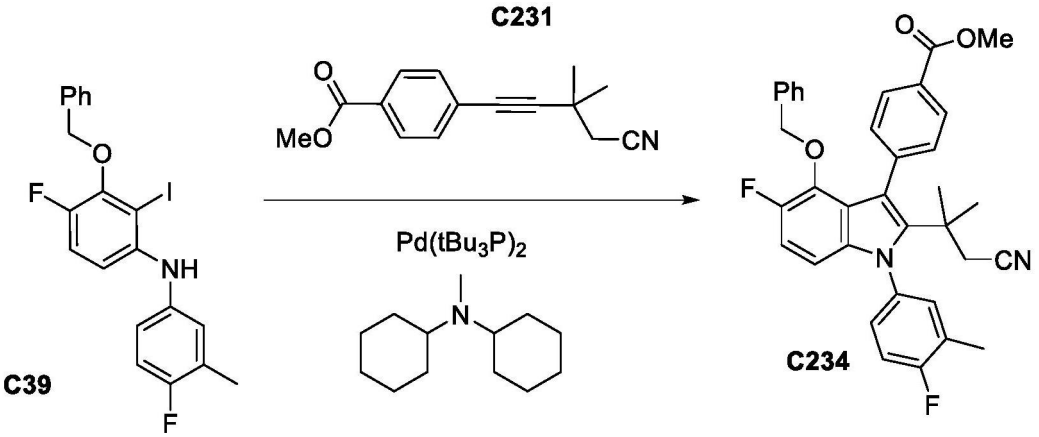
[1825] 使用针对制备化合物146所述的方法,从C228和C231分三步制备化合物147。硅胶色谱法(4g柱,10-90%EtOAc/己烷),得到产物。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(45mg,44%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.95

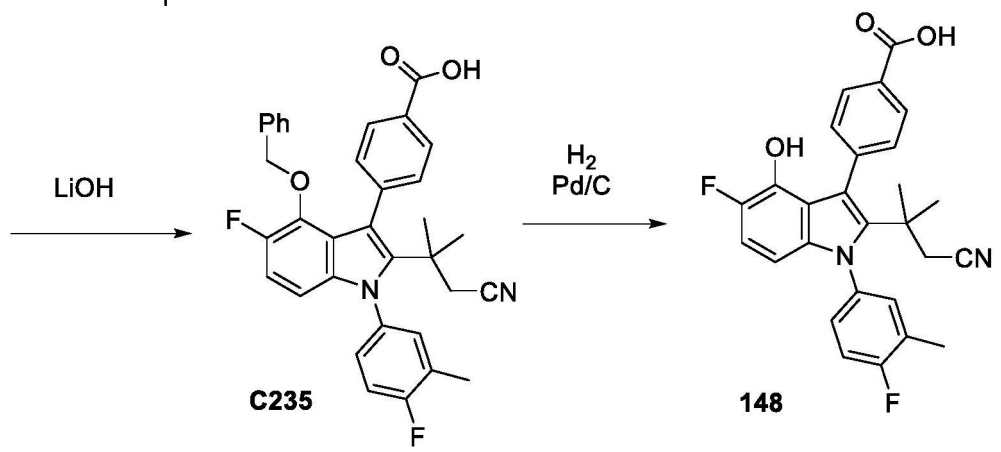
(s,1H),9.14(d,J＝2.0Hz,1H),8.03-7.92(m,2H),7.82(ddd,J＝11.0,7.3,2.6Hz,1H),7.71(dt,J＝10.5,8.9Hz,1H),7.57(tt,J＝8.2,1.9Hz,2H),7.50-7.36(m,1H),6.91(dd,J＝11.1,8.9Hz,1H),6.04(dd,J＝8.9,3.4Hz,1H),2.53(s,2H),1.15(d,J＝7.1Hz,6H)。LCMS m/z 465.09[M+H]$^+$.

[1826] 化合物148

[1827] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(148)

[1828]



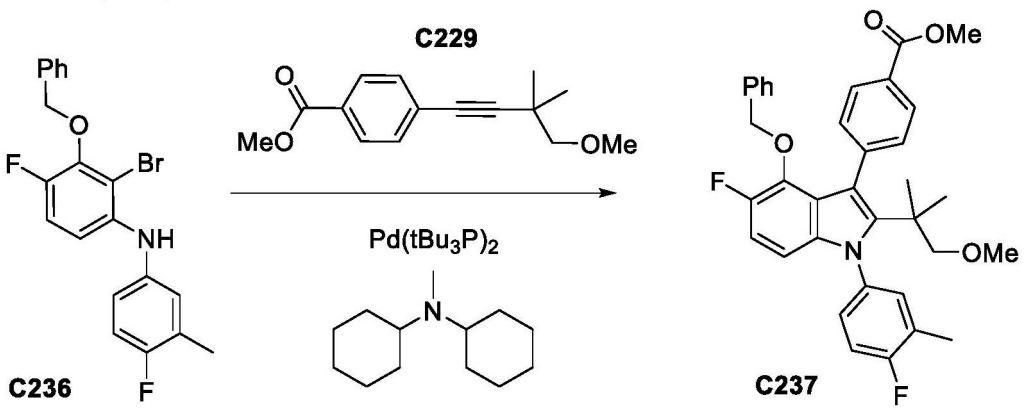


[1829] 合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(148)

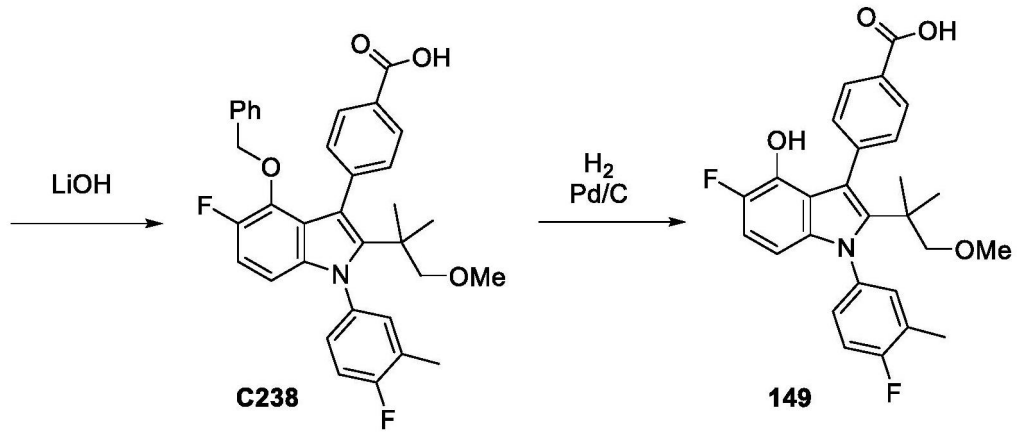
[1830] 使用针对制备化合物147所述的方法,从C39和C231分三步制备化合物148。硅胶色谱法(4g柱,10-90%EtOAc/己烷),得到产物。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(42mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.92(s,1H),9.09(d,J＝1.9Hz,1H),7.98-7.90(m,2H),7.57(dq,J＝8.6,1.8Hz,2H),7.48(dd,J＝6.9,2.3Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),6.89(dd,J＝11.1,8.9Hz,1H),5.98(dd,J＝8.9,3.5Hz,1H),2.33(d,J＝1.8Hz,3H),1.14(d,J＝3.3Hz,6H)。LCMS m/z 461.14[M+H]$^+$.

[1831] 化合物149

[1832] 4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(149)



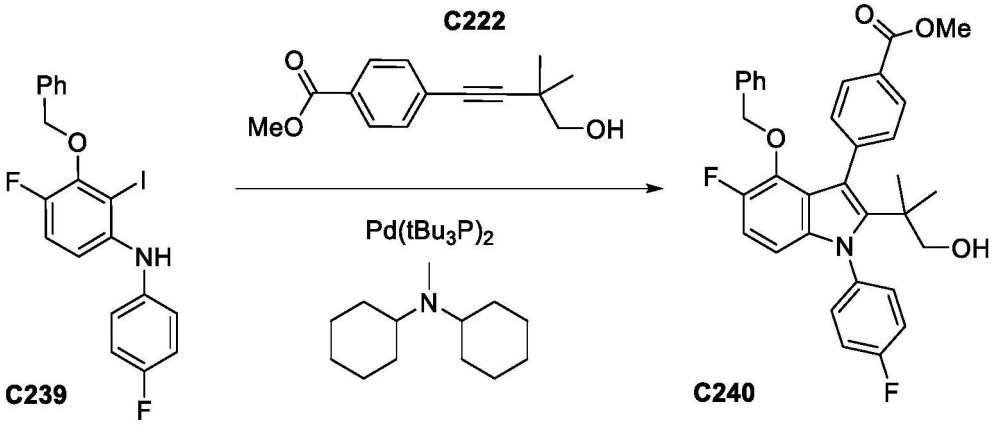
[1833]



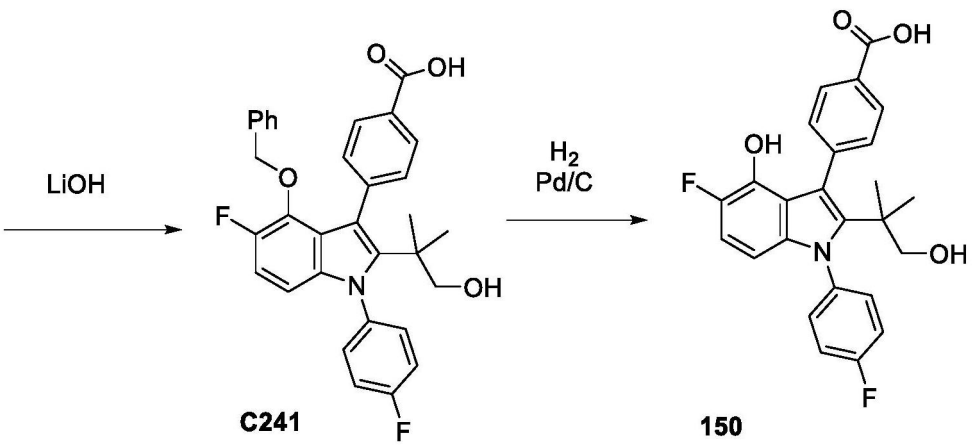
[1834] 合成4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(149)

[1835] 使用针对制备化合物146所述的方法,从C236和C229分三步制备化合物149。硅胶色谱法(4g柱,10-90%EtOAc/己烷)得到产物。4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(58mg,91%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.20-7.98(m,2H),7.65-7.57(m,2H),7.24-7.14(m,2H),7.08(t,J=8.7Hz,1H),6.74(dd,J=10.8,8.9Hz,1H),6.02(dd,J=8.9,3.6Hz,1H),3.01(s,3H),2.91(s,2H),2.29(d,J=2.0Hz,3H),1.01(d,J=2.4Hz,6H)。LCMS m/z 466.17$[M+H]^+$.

[1836] 化合物1504-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(150)



[1837]



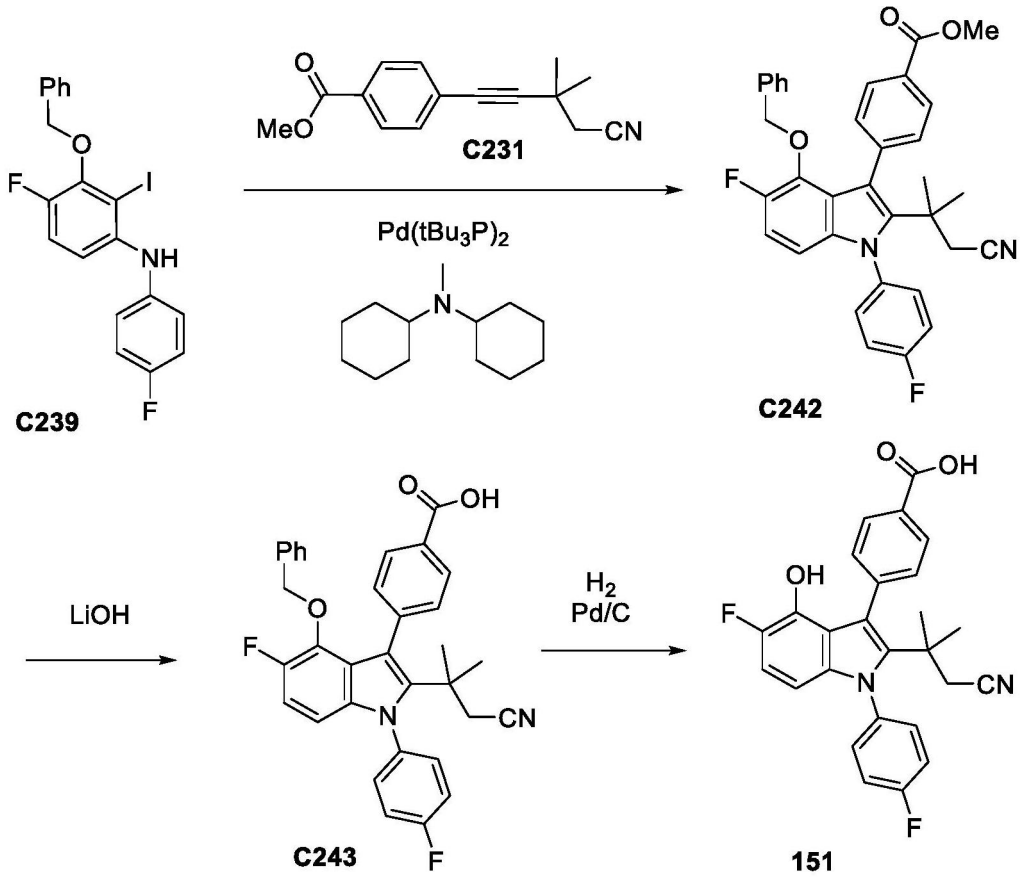
[1838] 合成4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(150)

[1839] 使用针对制备146所述的方法,从C222和C239分三步制备化合物150。硅胶色谱法(4g柱,10-90%EtOAc/己烷),得到产物。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(30mg,79%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),7.89(d,J=7.8Hz,2H),7.53(d,J=8.1Hz,4H),7.42(t,J=8.3Hz,2H),6.81(t,J=10.0Hz,1H),5.98-5.82(m,1H),5.76(s,1H),4.67(s,1H),3.21(d,J=5.3Hz,2H),0.90(s,6H)。LCMS m/z 438.15[M+H]$^+$.

[1840] 化合物151

[1841] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(151)

[1842]



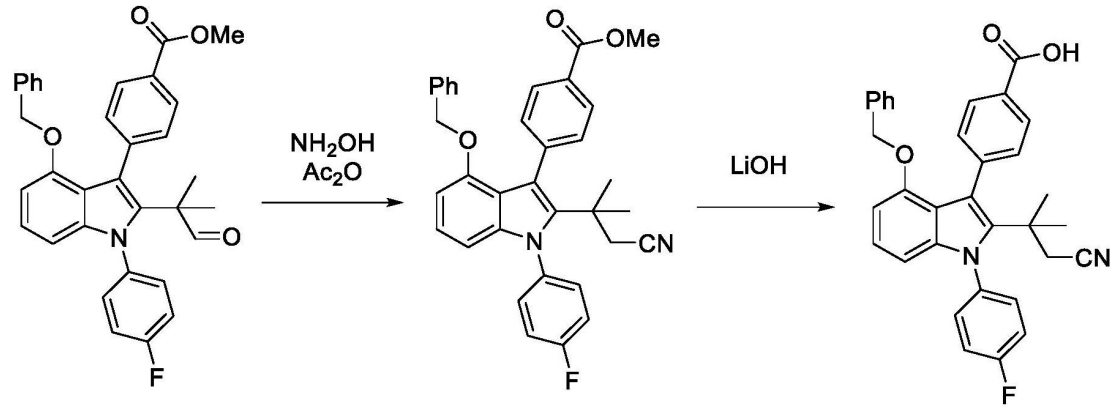
[1843] 合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸

[1844] 使用针对制备化合物147所述的方法,从C239和C231分三步制备化合物151。硅胶色谱法(4g柱,10-90%EtOAc/己烷),得到产物。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(85mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(s,1H),9.06(d,J=1.9Hz,1H),8.00-7.86(m,2H),7.65-7.53(m,3H),7.48(t,J=8.7Hz,2H),6.89(dd,J=11.2,8.9Hz,1H),5.96(dd,J=8.9,3.4Hz,1H),3.57(s,2H),1.14(s,6H)。LCMS m/z 447.14[M+H]$^+$.

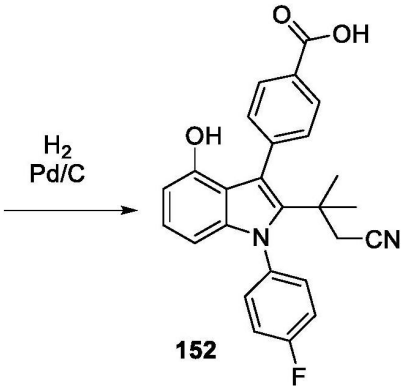
[1845] 化合物152

[1846] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(152)

[1847]



C167 C244 C245



152

[1848] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C244)

[1849] 将4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-氧代-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C167(500mg,0.93mmol)和羟胺盐酸盐(130mg,1.87mmol)在吡啶(5mL)中的混合物在110℃下在密封管中搅拌1小时。Ac_2O(710μL,7.53mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌7小时,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。

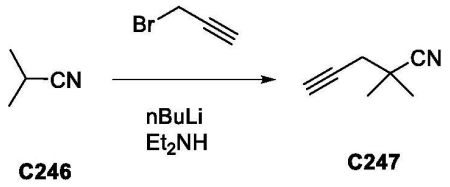
[1850] 4-[4-苄氧基-2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(280mg,56%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.94-7.86(m,2H),7.60-7.55(m,2H),7.49(ddd,J=9.7,4.9,2.5Hz,2H),7.32-7.29(m,2H),7.21-7.12(m,3H),7.08-7.01(m,1H),6.82-6.79(m,2H),6.56(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.30(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),4.83(d,J=4.7Hz,2H),3.99(s,3H),2.37(s,2H),1.25(s,6H)。LCMS m/z 533.0$[M+H]^+$.

[1851] 步骤2和3:4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(152)

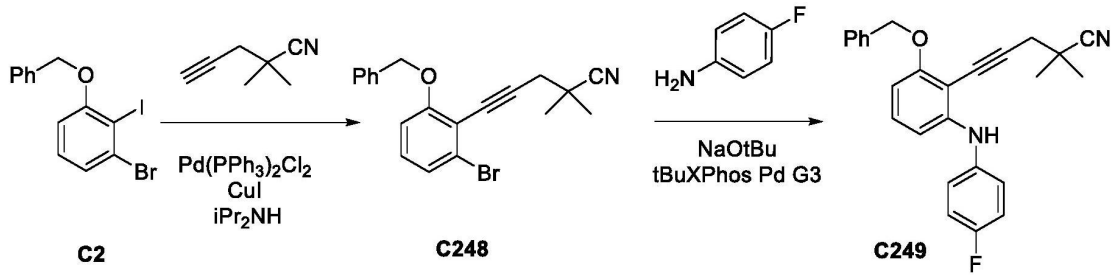
[1852] 使用在化合物1的合成中描述的方法,从C244分两步(酯水解和氢化)制备化合物152。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(67mg,77%)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ12.87(s,1H),8.95(s,1H),7.95-7.90(m,2H),7.59-7.53(m,4H),7.51-7.44(m,2H),6.85-6.78(m,1H),6.30(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.00(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.30(s,2H),1.14(s,6H)。LCMS m/z 429.0$[M+H]^+$.

[1853] 化合物153

[1854] 4-[2-(2-氰基-2-甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(153)

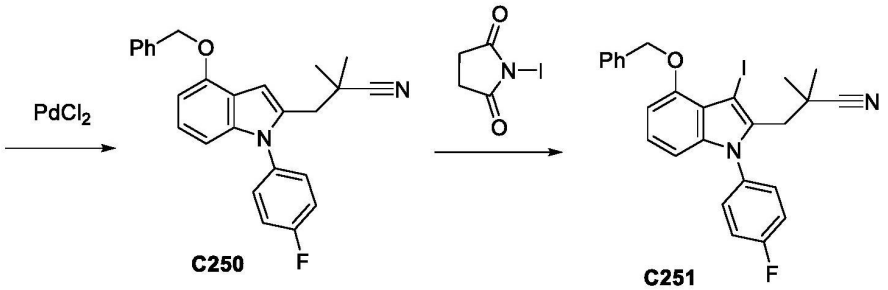


C246 C247

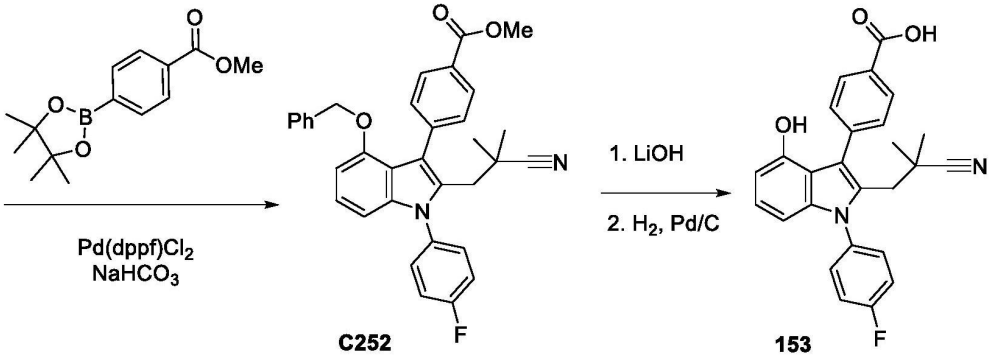


C2 C248 C249

[1855]



C250 C251



C252 153

[1856] 合成2,2-二甲基戊-4-炔腈(C247)

[1857] 在0℃下,将nBuLi(6.3mL的2.5M,15.75mmol)添加到N-乙基乙胺C246(1.4mL,13.5mmol)在THF(40mL)的溶液中。将混合物搅拌1小时,然后添加2-甲基丙烷腈(1g,14.5mmol),并在0℃下再搅拌1小时。将溶液冷却至-78℃并缓慢加入3-溴丙-1-炔(1.4mL,15.7mmol)的THF(8mL)溶液。完成后,将反应冷却至0℃并用冰水淬灭。混合物用乙醚萃取,乙醚层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到2,2-二甲基戊-4-炔腈(1.03g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.51(d,J=2.7Hz,2H),2.20(t,J=2.7Hz,1H),1.47(s,6H)。

[1858] 合成4-[2-(2-氰基-2-甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(153)

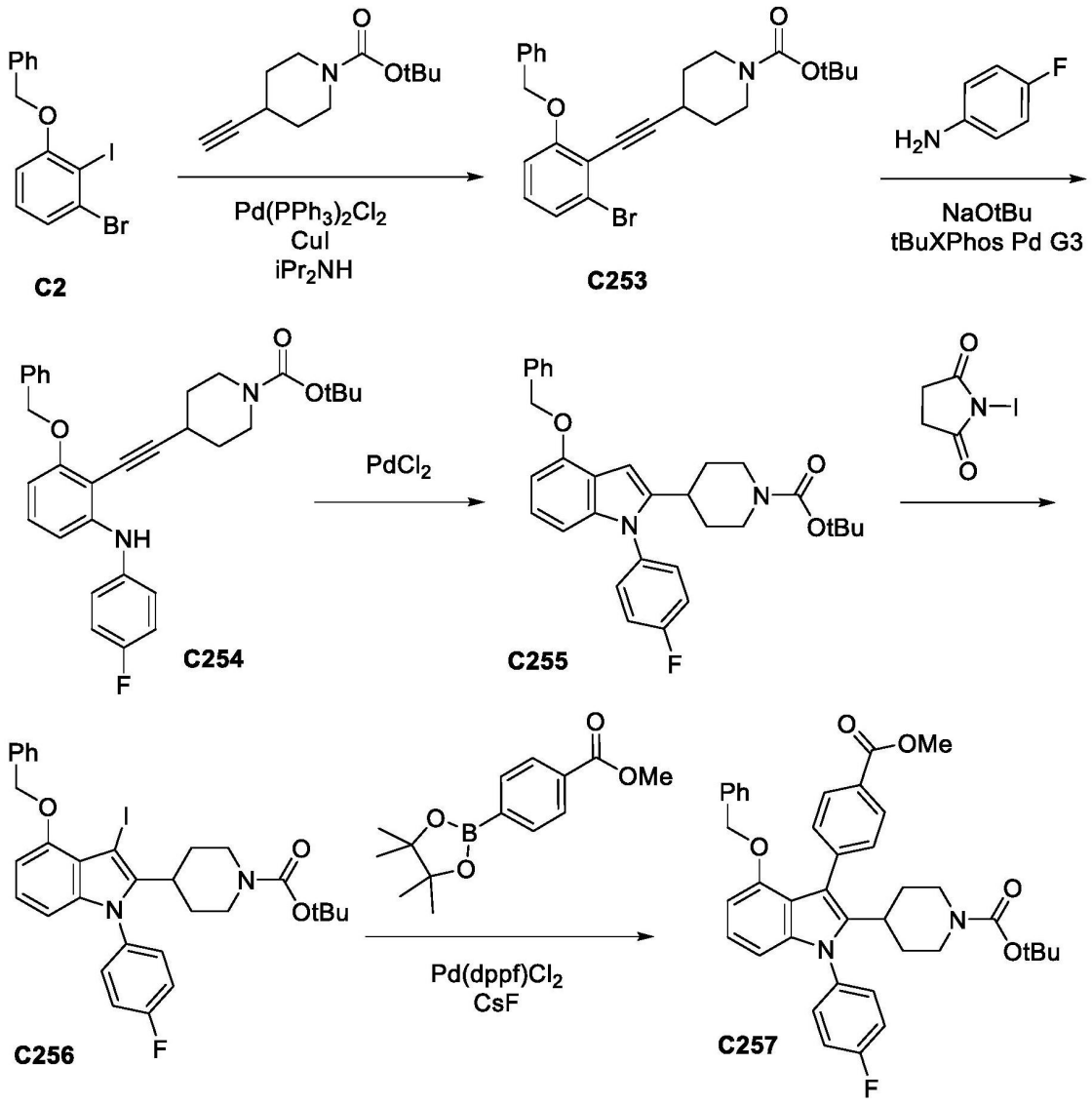
[1859] 化合物153由化合物C2和炔烃C247分7步制备。根据针对制备S1所述的方法,从C2和C247制备中间体C251。如化合物1的合成中所述,C251通过与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的铃木偶联,然后通过酯水解和氢化脱苄基,转化为化合物153。将所得产物与9:1庚烷/EtOAc一起研磨,过滤,干燥成白色固体。4-[2-(2-氰基-2-甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(27mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6) δ12.87(s,1H),9.45(s,1H),7.98-7.93(m,2H),7.65-7.60(m,2H),7.60-7.53(m,2H),7.51-7.43(m,2H),6.97-6.91(m,1H),6.50(ddd,J＝13.1,8.0,0.8Hz,2H),3.16(s,2H),0.81(s,6H)。LCMS m/z 429.0[M+H]$^+$.

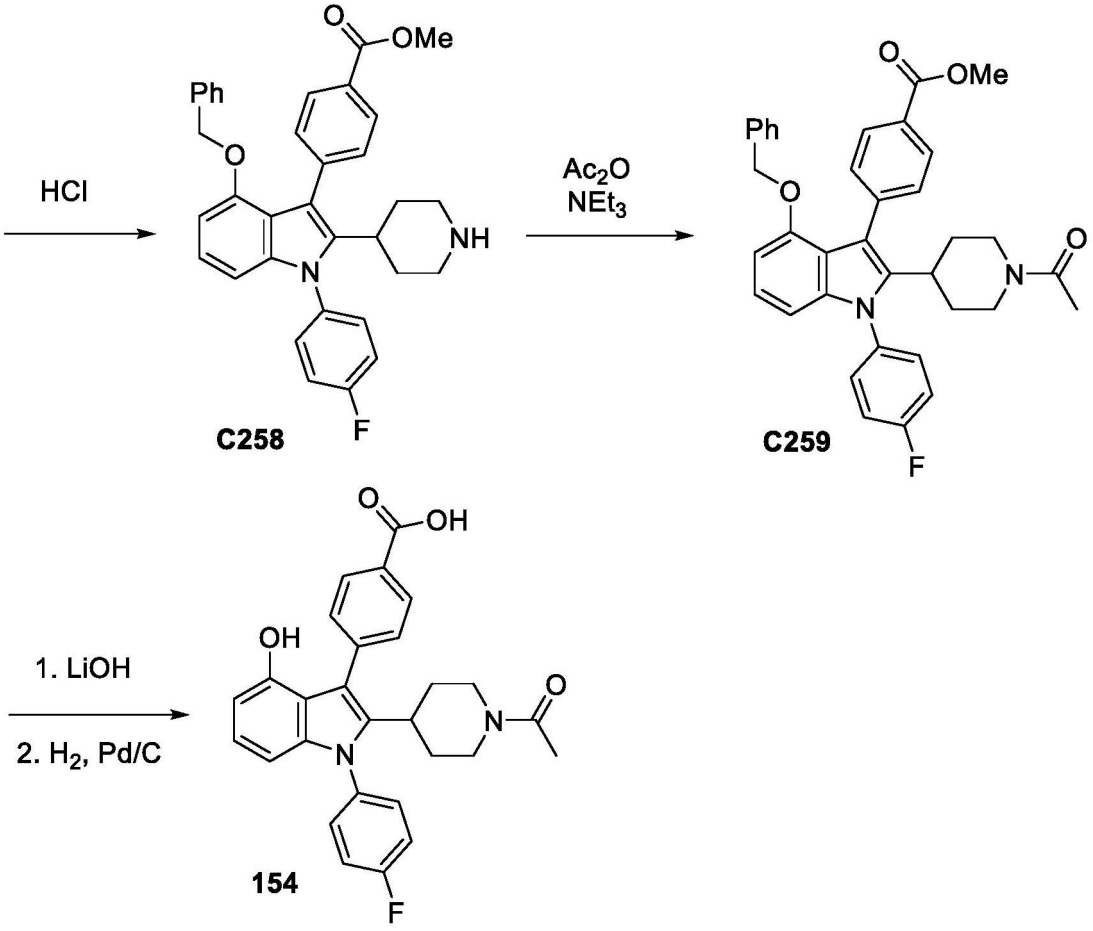
[1860] 化合物154

[1861] 4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(154)

[1862]



[1863]



[1864] 步骤1-4:4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(C256)

[1865] 使用针对制备化合物C255所述的方法,从C2和4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯分四步制备化合物C256。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.67-7.55(m,2H),7.51-7.37(m,6H),7.32(dd,J=8.3,6.4Hz,1H),6.98(dt,J=10.1,8.0Hz,1H),6.73(t,J=7.4Hz,1H),6.38(dd,J=18.9,8.2Hz,1H),5.25(d,J=2.7Hz,2H),3.94(s,4H),2.97(d,J=12.5Hz,1H),1.94(dd,J=27.4,13.1Hz,2H),1.62(t,J=15.0Hz,2H),1.36(s,9H)。LCMS m/z 626.0[M+H]$^+$.

[1866] 步骤5.4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(C257)

[1867] 将4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯C256(1g,1.6mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸叔甲酯(1.26g,4.8mmol)、CsF(970mg,6.4mmol)和$PdCl_2$(dppf)(130mg,0.16mmol)在DME(8mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-45%EtOAc/庚烷)纯化。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(480mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.54-7.49(m,2H),7.42-7.37(m,2H),7.28(d,J=2.4Hz,2H),7.21-7.12(m,3H),7.10-7.04(m,1H),6.91-6.86(m,1H),6.84-6.79(m,2H),6.61(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.54(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.94(s,2H),3.95(d,J=35.8Hz,6H),2.73(tt,J=12.4,3.3Hz,1H),2.43

(s,2H),1.67-1.42(m,2H),1.38(s,10H)。LCMS m/z 635.0[M+H]$^+$.

[1868] 步骤6.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C258)

[1869] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯C257(480mg,0.76mmol)在MeOH(5mL)的悬浮液中添加HCl的1,4-二噁烷(15mL的4M,60mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2,然后浓缩至干燥。将残余物在Et_2O和MeOH的9:1混合物中研磨,然后过滤并干燥,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)(320mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.91(m,2H),7.58-7.51(m,4H),7.51-7.43(m,2H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.06(m,2H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.79-6.75(m,2H),6.69-6.64(m,1H),6.44(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.92(s,2H),3.93(s,3H),3.08(d,J=12.5Hz,2H),2.85-2.75(m,1H),2.61(t,J=12.6Hz,2H),1.82(d,J=13.6Hz,2H),1.62(qd,J=13.1,3.8Hz,2H)。LCMS m/z535.0[M+H]$^+$.

[1870] 步骤7.合成4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C259)

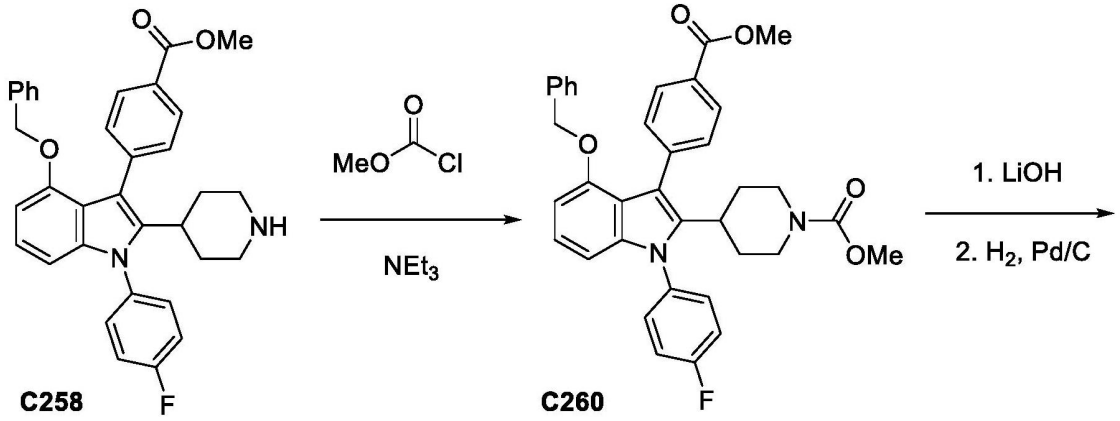
[1871] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)C258(75mg,0.13mmol)在二氯甲烷(600μL)的悬浮液中添加Et_3N(37μL,0.27mmol),然后添加Ac_2O(15μL,0.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用水稀释,干燥经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物,为无色膜状物。4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(68mg,90%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02-7.95(m,2H),7.53-7.48(m,2H),7.43-7.37(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.20-7.12(m,3H),7.10-7.05(m,1H),6.83-6.78(m,2H),6.61(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.54(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.94(s,2H),4.52(d,J=13.2Hz,1H),4.01(s,3H),3.70-3.60(m,1H),3.14(qd,J=7.3,4.8Hz,0H),2.85-2.69(m,2H),1.95(s,3H),1.70(s,2H),1.54-1.45(m,2H)。LCMS m/z 577.0[M+H]$^+$

[1872] 步骤8和9:合成4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(154)

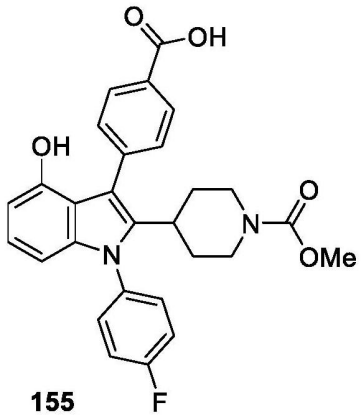
[1873] 如在化合物1的制备中描述的方法,从C259通过酯水解和氢化分两步制备化合物154。将最终产物与庚烷一起研磨,过滤并干燥,得到产物,为白色固体。4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.83(s,1H),9.16(s,1H),7.95-7.90(m,2H),7.57-7.42(m,6H),6.89-6.79(m,1H),6.38(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.21(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),4.22(d,J=13.0Hz,1H),3.64(d,J=13.5Hz,1H),2.85-2.65(m,2H),2.18(t,J=12.7Hz,1H),1.79(s,3H),1.67(t,J=14.0Hz,2H),1.44-1.32(m,1H),1.26(dd,J=12.9,7.1Hz,1H)。LCMS m/z 473.0[M+H]$^+$.

[1874] 化合物155

[1875] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(155)



[1876]



[1877] 步骤1.4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸甲酯(C260)

[1878] 向4-[2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(盐酸盐)C258(75mg,0.13mmol)在二氯甲烷(1mL)的悬浮液中添加Et_3N(40μL,0.28mmol),然后添加氯甲酸甲酯(15μL,0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用1M HCl洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到产物。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]哌啶-1-甲酸甲酯(57mg,73%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02-7.97(m,2H),7.55-7.49(m,2H),7.40(ddt,J=8.2,5.4,2.7Hz,2H),7.33-7.26(m,2H),7.21-7.13(m,3H),7.11-7.05(m,1H),6.84-6.79(m,2H),6.61(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.55(dd,J=8.2,0.7Hz,1H),4.94(s,2H),4.01(s,3H),3.62(s,3H),3.14(qd,J=7.3,4.8Hz,1H),2.73(tt,J=12.3,3.2Hz,1H),2.48(s,2H),1.65(s,2H),1.48(d,J=15.8Hz,2H)。LCMS m/z 593.0$[M+H]^+$.

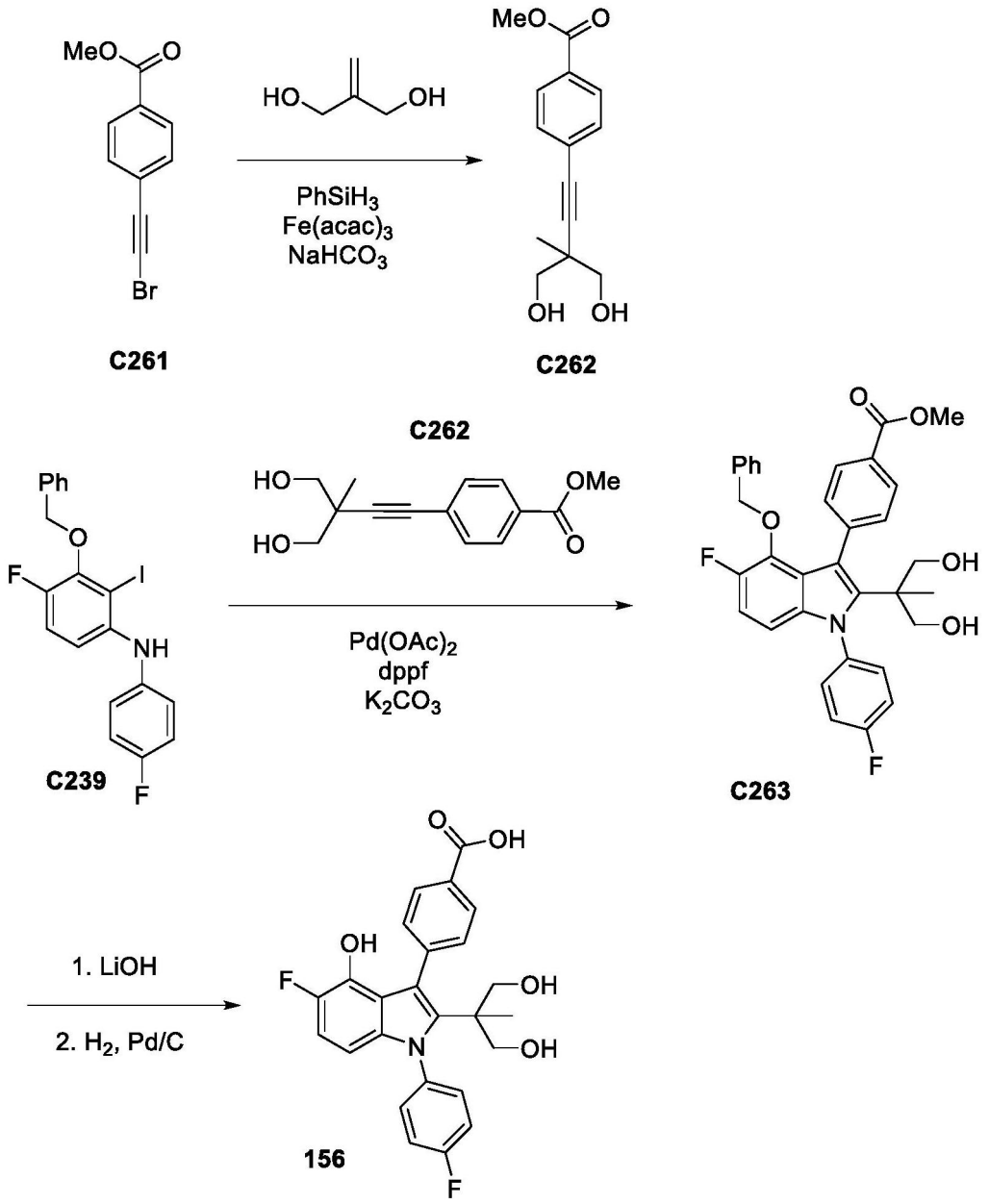
[1879] 步骤2和3:合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(155)

[1880] 如在化合物1的制备中所述,从C259分两步制备化合物155。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-4-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(39mg,88%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(s,1H),9.16(s,1H),7.96-7.90(m,2H),7.57-7.41(m,6H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.38(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.21(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.78(s,2H),3.46(s,3H),2.80-2.71(m,1H),1.65(d,J=12.8Hz,2H),1.40-1.21(m,4H)。LCMS m/z 489.0$[M+H]^+$.

[1881] 化合物156

[1882] 4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(156)

[1883]



[1884] 步骤1.合成4-[4-羟基-3-(羟基甲基)-3-甲基-丁-1-炔基]苯甲酸甲酯(C262)

[1885] 向烧瓶中添加4-(2-溴乙炔基)苯甲酸甲酯C261(2g,8.09mmol)、三[(Z)-1-甲基-3-氧代-丁-1-烯氧基]铁(1.5g,4.25mmol)和$NaHCO_3$(1.4g,16.7mmol),抽空并用氩气(x3)吹扫。通过注射器添加2-亚甲基丙烷-1,3-二醇(2.2g,24.97mmol)在EtOH(30mL)中的溶液。将溶液温热至60℃,然后在1小时内添加苯基硅烷(2mL,16.2mmol)的EtOH(5mL)溶液,然后保持12小时。添加额外的$PhSiH_3$(2mL)添加并将混合物再搅拌2小时。过滤溶液以除去红色固体,并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱法(梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-羟基-3-(羟基甲基)-3-甲基-丁-1-炔基]苯甲酸甲酯(0.7g,35%)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.98-7.89(m,2H),7.55-7.45(m,2H),3.88(s,3H),3.67-3.57(m,4H),

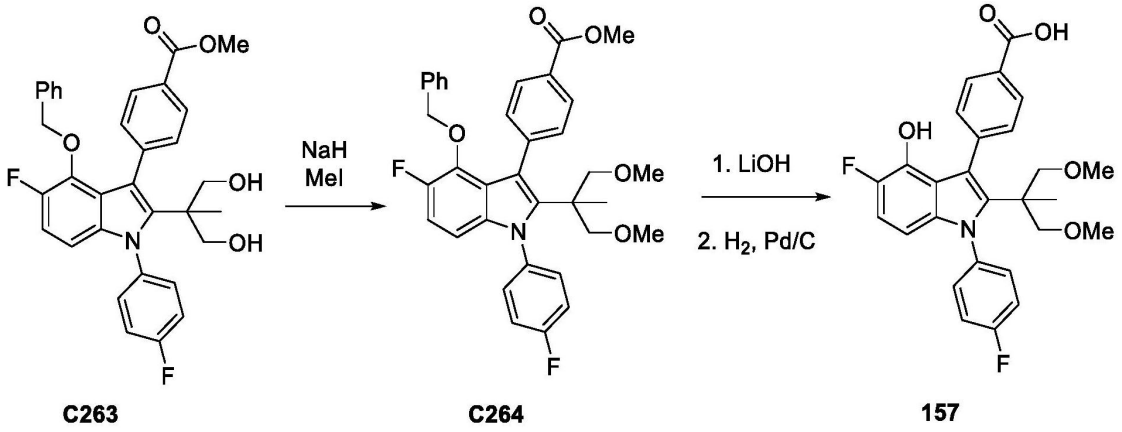
1.25(s,3H)。LCMS m/z 249.06[M+H]$^+$.

[1886] 步骤2-4.4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(156)

[1887] 使用针对制备化合物146所述的方法,从C239和C262制备化合物156。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.90(dd,J=8.3,1.6Hz,2H),7.55-7.46(m,2H),7.42-7.31(m,2H),7.15-7.04(m,2H),6.65(td,J=9.6,8.9,1.3Hz,1H),5.93-5.83(m,1H),3.29(q,J=11.2Hz,4H),0.91(s,3H)。LCMS m/z 453.43[M+H]$^+$.

[1888] 化合物157

[1889] 4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(157)

[1890] 

C263 C264 157

[1891] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C264)

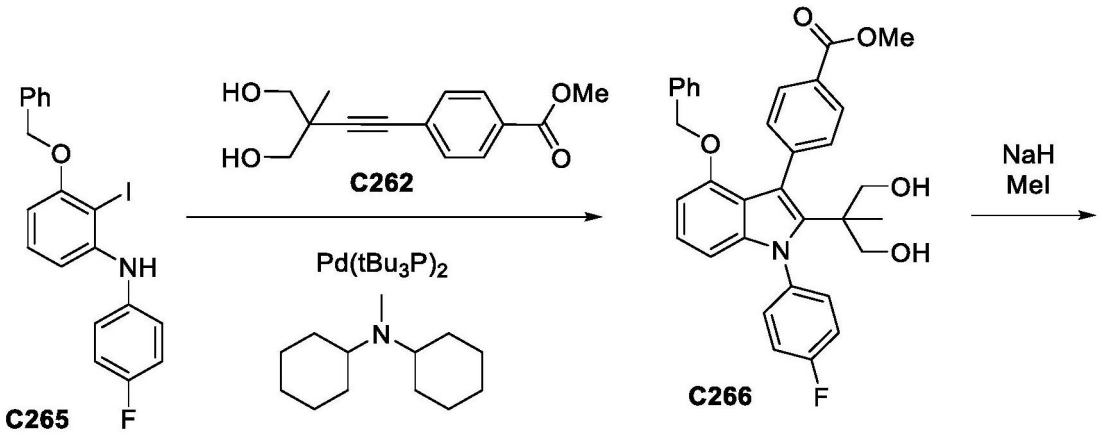
[1892] 向4-[4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C263(28mg,0.05mmol)和碘甲烷(500μL 1M,0.5mmol)在THF(1mL)的溶液中添加NaH(6mg 60%w/w,0.15mmol)并在40℃下搅拌2小时。添加额外的碘甲烷(500μL 1M,0.5mmol)和NaH(6mg 60%w/w,0.15mmol)并将反应搅拌过夜。将混合物加热至60℃并保持12小时。将反应通过添加HCl来淬灭,然后浓缩。将粗产物通过色谱法(梯度:0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(16mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.94-7.85(m,2H),7.60-7.52(m,2H),7.50-7.41(m,2H),7.25-7.11(m,5H),6.89-6.79(m,3H),6.25(dd,J=8.9,3.5Hz,1H),4.64(d,J=1.0Hz,2H),3.94(s,3H),3.20(d,J=9.1Hz,2H),3.07(d,J=9.9Hz,8H),1.05(s,3H)。LCMS m/z 586.11[M+H]$^+$.

[1893] 步骤2和3:合成4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(157)

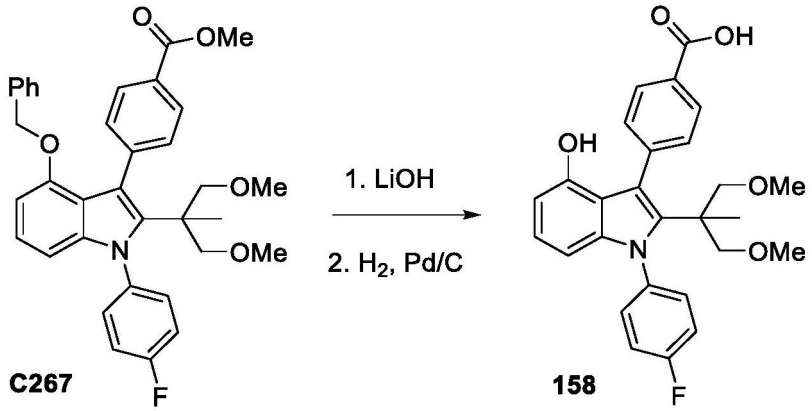
[1894] 如化合物1的合成中所述,从C264分两步(酯水解和通过氢化除去苄基)制备化合物157。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.18-8.06(m,2H),7.69-7.61(m,2H),7.44-7.33(m,2H),7.18-7.11(m,2H),6.75(dd,J=10.8,8.9Hz,1H),5.99(dd,J=8.9,3.6Hz,1H),3.16(d,J=9.1Hz,2H),3.01(s,8H),1.00(s,3H)。LCMS m/z 482.07[M+H]$^+$.

[1895] 化合物158

[1896] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(158)



[1897]



[1898] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C266)

[1899] 向4-[4-羟基-3-(羟基甲基)-3-甲基-丁-1-炔基]-苯甲酸甲酯(200mg,0.81mmol)、3-苄氧基-N-(4-氟苯基)-2-碘-苯胺C265(240mg,0.55mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(300μL,1.40mmol)(置于真空下,然后用氮气冲洗)的混合物中添加1,4-二噁烷(3mL)和N-环己基-N-甲基-环己胺(300μL,1.40mmol)。将混合物抽真空并用氮气冲洗,然后加入Pd(tBu$_3$P)$_2$(15mg,0.03mmol)。将反应密封并在60℃下加热12小时。然后将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用水洗涤。将有机层干燥并减压浓缩至干燥。硅胶色谱法(梯度:0-70%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(44mg,15%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 7.98-7.89(m,2H),7.65-7.57(m,2H),7.57-7.50(m,2H),7.27-7.22(m,2H),7.22-7.11(m,3H),7.04(dd,J=8.3,7.8Hz,1H),6.86-6.77(m,2H),6.55(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.32(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.99(s,3H),3.52(ddd,J=12.0,7.6,1.7Hz,2H),3.38(dd,J=11.5,5.4Hz,2H),2.21(dd,J=7.2,5.5Hz,2H),1.08(s,3H)。LCMS m/z 540.07 $[M+H]^+$.

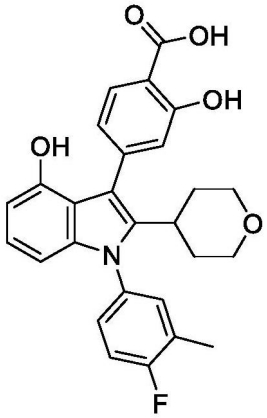
[1900] 步骤2-4:合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-

乙基]吲哚-3-基]苯甲酸

[1901] 如针对化合物157的合成所述,从C266分两步制备化合物158。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]吲哚-3-基]苯甲酸(18.3mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.21(d,J=7.9Hz,2H),7.76(d,J=7.9Hz,2H),7.46(dd,J=8.6,4.9Hz,2H),7.23(t,J=8.3Hz,2H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),6.45(d,J=7.6Hz,1H),6.19(d,J=8.2Hz,1H),3.23(d,J=9.1Hz,2H),3.10(d,J=11.5Hz,8H),1.08(s,3H)。LCMS m/z 464.21[M+H]$^+$.

[1902] 化合物159

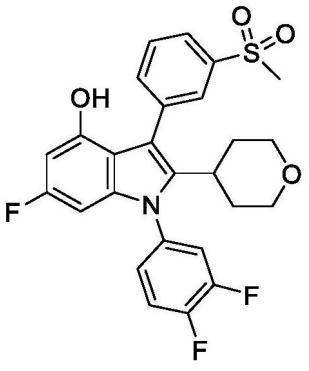
[1903] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(159)

[1904] 

[1905] 如在化合物9-11的制备中描述的方法,从S3和2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯分三步制备化合物159。在铃木偶联步骤中使用Pd(OAc)$_2$、PPh_3、CsF。通过反相色谱法(C18柱.梯度:20-100%MeCN在水中,含甲酸改性剂)纯化,得到产物。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(20mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.19(m,3H),6.93-6.83(m,2H),6.81-6.69(m,1H),6.31(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.15(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.71-3.56(m,2H),2.96(td,J=11.4,4.9Hz,2H),2.85-2.67(m,1H),2.26(d,J=1.9Hz,3H),1.51(dt,J=17.1,4.8Hz,4H)。LCMS m/z 462.12[M+H]$^+$.

[1906] 化合物160

[1907] 1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-(3-甲基磺酰基苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(160)

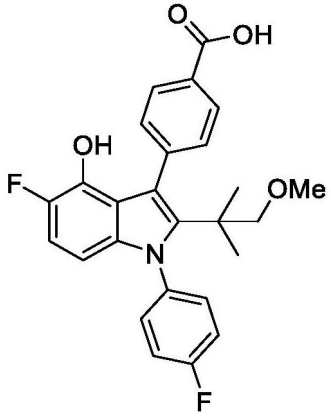
[1908] 

[1909] 从S10通过与(3-甲基磺酰基苯基)硼酸铃木偶联,然后通过氢化脱苄基保护,分两

步制备化合物160。使$Pd(OAc)_2$、PPh_3和CsF进行铃木偶联。1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-(3-甲基磺酰基苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-4-醇(60mg,82%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d/CD_3OD)δ 7.99(d,J=2.6Hz,1H),7.83(d,J=7.7Hz,1H),7.72-7.64(m,1H),7.54(td,J=7.6,2.5Hz,1H),7.40-7.28(m,2H),7.18(ddd,J=10.0,7.1,3.1Hz,1H),7.13-7.07(m,1H),6.19(dq,J=11.1,2.1Hz,1H),5.99(dq,J=9.4,2.0Hz,1H),3.85-3.64(m,2H),3.18-3.07(m,2H),3.04(d,J=2.7Hz,3H),2.79(tt,J=11.7,3.5Hz,1H),1.65-1.49(m,4H)。LCMS m/z 502.05 $[M+H]^+$.

[1910] 化合物161

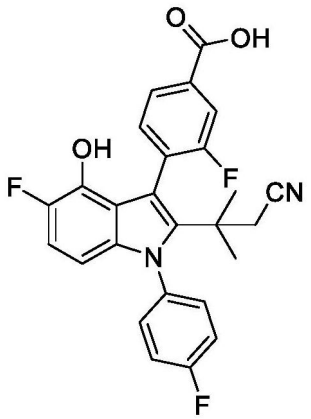
[1911] 4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(161)

[1912] 

[1913] 根据针对化合物146所述的方法,从C229和C2393-苄氧基-4-氟-N-(4-氟苯基)-2-碘-苯胺制备化合物161。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(88mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),8.95(d,J=2.0Hz,1H),7.97-7.83(m,2H),7.62-7.46(m,4H),7.46-7.30(m,2H),6.82(dd,J=11.1,8.8Hz,1H),5.91(dd,J=8.8,3.5Hz,1H),2.99(s,3H),2.93(s,2H),0.98(s,6H)。LCMS m/z 452.14[M+1]$^+$.

[1914] 化合物162

[1915] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(162)

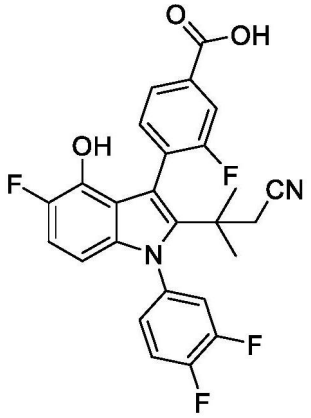
[1916] 

[1917] 根据针对制备化合物151所述的方法,从C229和C231制备化合物162。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(51mg)。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.27(s,1H),9.25(d,J=1.8Hz,1H),7.80(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.75-7.57(m,3H),7.51(dddd,J=15.1,9.0,7.4,4.0Hz,3H),6.91(dd,J=11.2,8.9Hz,1H),5.97(dd,J=8.9,3.4Hz,1H),2.60-2.53(m,2H),1.20-1.14(m,6H)。LCMS m/z 465.05[M+1]+;

[1918] 化合物163

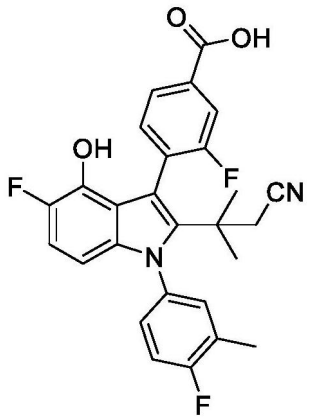
[1919] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(163)

[1920] 

[1921] 根据针对化合物147所述的方法,从C228和4-(4-氰基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-氟苯甲酸甲酯制备化合物163。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(48mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.89(dq,J=7.8,1.1Hz,1H),7.80(dt,J=9.6,1.2Hz,1H),7.61(td,J=7.6,1.9Hz,1H),7.39(dddd,J=20.4,10.0,7.1,2.7Hz,3H),7.27(d,J=11.8Hz,1H),6.87(dd,J=10.8,8.9Hz,1H),6.09-6.01(m,1H),2.49-2.42(m,2H),1.30-1.24(m,6H)。LCMS m/z 483.04$[M+H]^+$.

[1922] 化合物164

[1923] 4-(2-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-1H-吲哚-3-基)-3-氟苯甲酸(164)

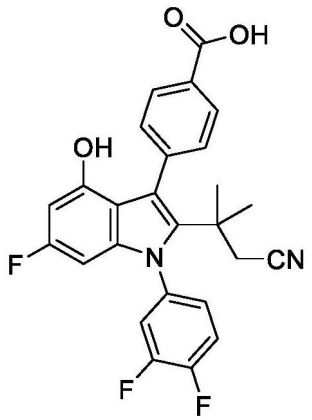
[1924] 

[1925] 根据针对制备化合物148所述的方法,从C39和4-(4-氰基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-氟苯甲酸甲酯制备化合物164。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酸(98mg,87%)1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.26(s,1H),9.23(t,J=1.7Hz,1H),7.79(dt,J=7.9,1.8Hz,1H),7.70(dd,J=9.6,1.7Hz,1H),7.66-7.53(m,2H),7.50-7.27(m,3H),6.90(dd,J=11.2,8.9Hz,1H),6.05-5.97

(m,1H),2.56(dd,J＝6.1,2.0Hz,2H),1.17(dd,J＝5.8,3.3Hz,6H)。LCMS m/z 479.09[M+H]+.

[1926] 化合物165

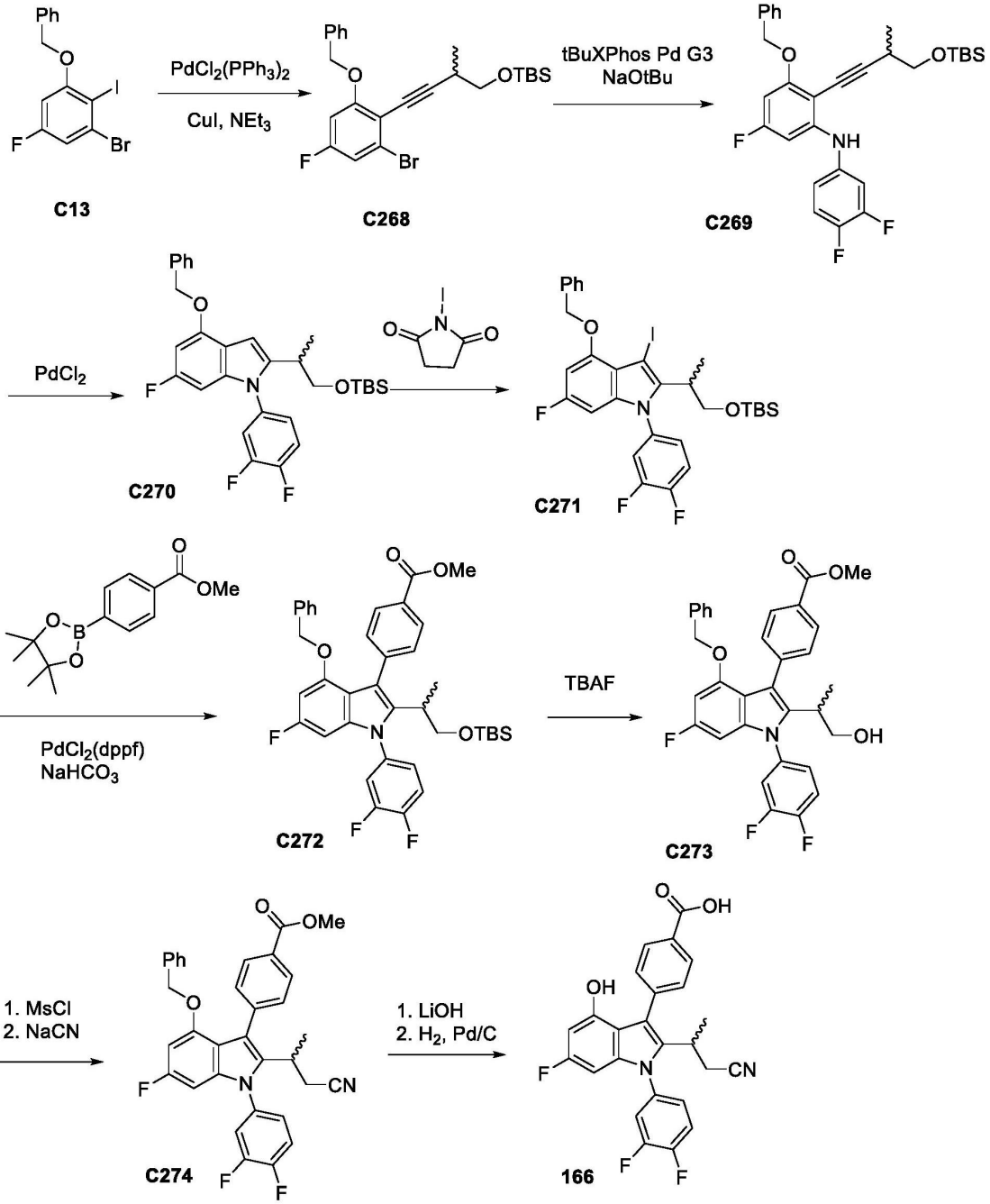
[1927] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(165)

[1928] 

[1929] 使用针对制备化合物1所述的方法,通过3-[4-苄氧基-3-溴-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-吲哚-2-基]-3-甲基-丁腈与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的Suzuki偶联来制备化合物165。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(37mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(s,1H),9.61(s,1H),7.96-7.90(m,2H),7.80(tdd,J＝8.8,4.4,2.5Hz,1H),7.71(dt,J＝10.5,8.9Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.41(ddd,J＝10.0,4.2,2.3Hz,1H),6.17(dd,J＝11.5,2.2Hz,1H),5.86(dd,J＝9.7,2.2Hz,1H),2.49(s,2H),1.13(d,J＝7.7Hz,6H)。LCMS m/z 465.0[M+1]+;

[1930] 化合物166

[1931] 4-[2-(2-氰基-1-甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(166)



[1932]

[1933] 步骤1-6.合成4-(4-(苄氧基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C273)

[1934] 使用在化合物119的合成中制备C166所述的方法,由化合物C13分六步制备化合物C273。

[1935] 步骤7和8.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-甲基-2-甲基磺酰氧基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C274)

[1936] 向4-(4-(苄氧基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C273(250mg,0.46mmol)在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加Et_3N(68μL,0.5mmol),然后添加MsCl(38μL,0.5mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-55%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物4-[4-苄氧基-1-(3,4-二

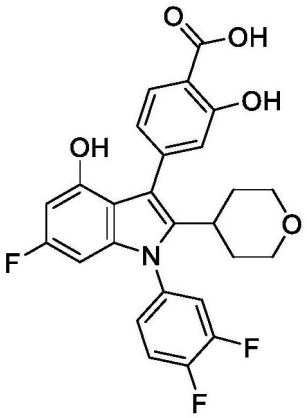
氟苯基)-6-氟-2-(1-甲基-2-甲基磺酰氧基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(190mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.08-8.01(m,2H),7.60-7.54(m,2H),7.51-7.35(m,2H),7.32-7.16(m,4H),6.85-6.80(m,2H),6.49-6.43(m,1H),6.32(ddd,J=9.2,3.5,2.0Hz,1H),4.98-4.91(m,2H),4.13(ddd,J=9.7,8.2,1.3Hz,1H),4.04(s,3H),4.00(ddd,J=9.7,7.4,1.9Hz,1H),3.35-3.23(m,1H),2.91(d,J=5.0Hz,3H),1.17(dd,J=7.2,1.0Hz,3H)。LCMS m/z 624.0[M+1]$^+$.

[1937] 向4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-甲基-2-甲基磺酰氧基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C273(175mg,0.28mmol)在NMP(2mL)的溶液中添加NaCN(69mg,1.408mmol)。将反应混合物在密封小瓶中在90℃下搅拌4小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-40%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯的级分合并并且并浓缩,得到36mg白色固体。4-[4-苄氧基-2-(2-氰基-1-甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(36mg,23%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.07-7.97(m,2H),7.60-7.32(m,4H),7.27-7.10(m,4H),6.81-6.77(m,2H),6.42(dd,J=11.5,2.1Hz,1H),6.28(ddd,J=9.1,3.2,2.0Hz,1H),4.90(s,2H),4.01(s,3H),3.28-3.12(m,1H),2.37-2.22(m,2H),1.27-1.21(m,3H)。LCMS m/z 555.0[M+1]$^+$.

[1938] 使用针对制备化合物166所述的方法,由C274通过酯水解和除去苄基制备化合物166。4-[2-(2-氰基-1-甲基-乙基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.81-7.67(m,2H),7.51(dd,J=8.1,1.5Hz,2H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),6.28(dt,J=11.4,1.9Hz,1H),6.11(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.15(p,J=8.2Hz,1H),2.77(d,J=7.6Hz,1H),2.42-2.30(m,1H),1.12(dd,J=7.2,4.8Hz,3H)。LCMS m/z451.0[M+H]$^+$.

[1939] 化合物167

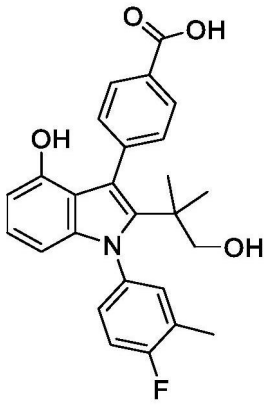
[1940] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(167)

[1941] 

[1942] 根据针对制备化合物159所述的方法,由S3制备化合物167。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(12mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),7.84-7.58(m,3H),7.47-7.33(m,1H),6.96-6.81(m,3H),6.66(s,1H),6.24(dd,J=11.5,2.2Hz,1H),6.06(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.76-3.63(m,2H),3.03(t,J=9.4Hz,2H),2.84-2.71(m,1H),1.60-1.44(m,4H)。LCMS m/z 484.12[M+H]$^+$

[1943] 化合物168

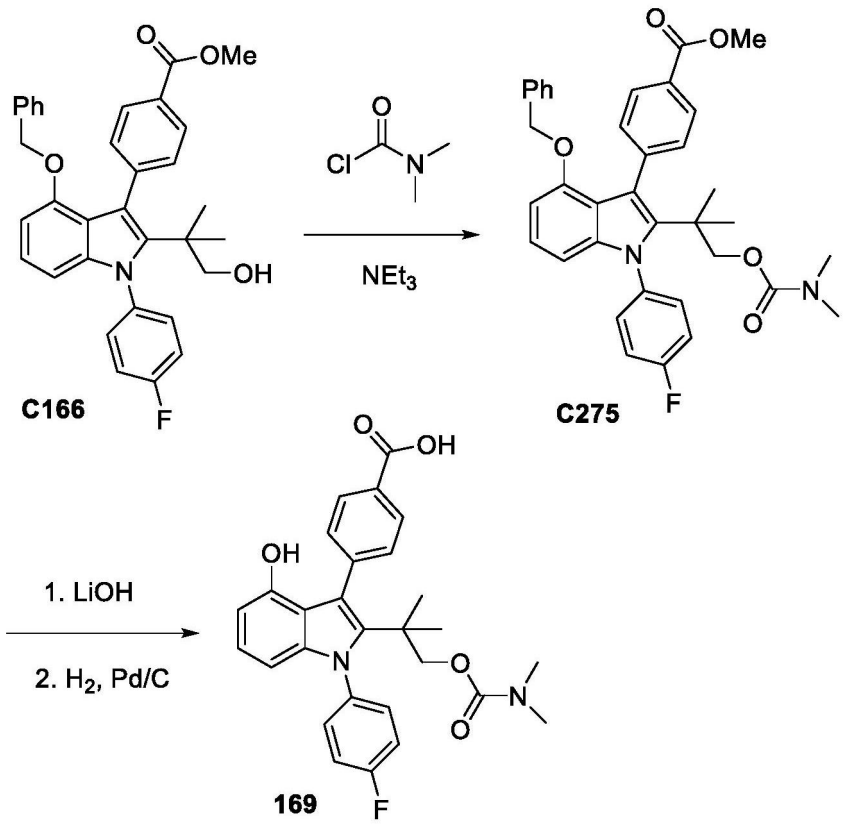
[1944] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(168)

[1945] 

[1946] 如针对化合物150所述,从3-苄氧基-2-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺和C222制备化合物168。从C2制备3-苄氧基-2-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(20.3mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.28-8.08(m,2H),7.81-7.66(m,2H),7.31-7.26(m,2H),7.17(t,J=8.7Hz,1H),6.95(t,J=8.0Hz,1H),6.46(d,J=7.7Hz,1H),6.24(d,J=8.3Hz,1H),3.38(s,2H),2.36(d,J=1.9Hz,3H),1.06(s,6H)。LCMS m/z 434.1[M+H]$^+$.

[1947] 化合物169

[1948] 4-[2-[2-(二甲基氨基甲酰氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(169)

[1949] 

[1950] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-乙

基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C275)

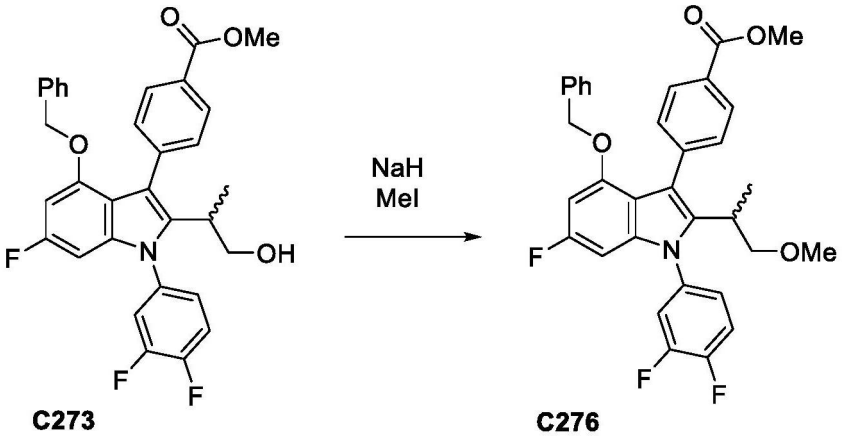
[1951] 将[2-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-2-基]-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C166(7.7g,12.2mmol)、(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(4.4g,24.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(1g,1.23mmol)和CsF(7.4g,48.7mmol)在DME(60mL)中的混合物在90℃下在密封烧瓶中加热4小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物,其无需进一步纯化即可进行下一步骤。4-[4-苄氧基-2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(6.6g,85%)。LCMS m/z 638.0$[M+H]^+$.

[1952] 步骤2和3.合成4-[4-苄氧基-2-[2-(二甲基氨基甲酰氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(169)

[1953] 如在化合物1的制备中所述,从C275通过用LiOH进行酯水解,然后氢化以分两步来制备化合物169。4-[4-苄氧基-2-[2-(二甲基氨基甲酰氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸(43mg)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.86(d,J=7.8Hz,2H),7.43(d,J=7.9Hz,2H),7.35(dd,J=8.7,4.8Hz,2H),7.19-7.05(m,5H),6.93(t,J=8.0Hz,1H),6.75-6.67(m,2H),6.45(d,J=7.8Hz,1H),6.19(d,J=8.3Hz,1H),4.73(s,2H),3.81(s,2H),2.78(s,6H),1.00(s,6H)。LCMS m/z 581.0[M+1]+

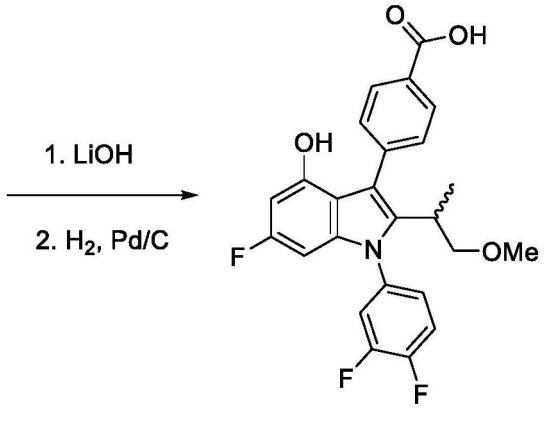
[1954] 化合物170

[1955] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(170)



C273 C276

[1956]



170

[1957] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C276)

[1958] 向C273(250mg,0.46mmol)在NMP(3mL)的溶液中添加NaH.5分钟后,添加MeI(86μL)并将混合物加热至90℃并保持4小时。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物

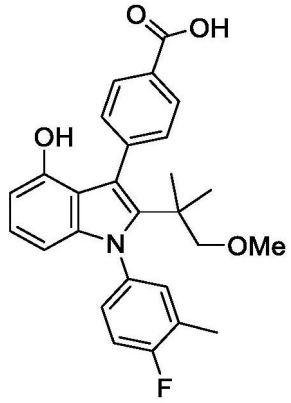
[1959] 4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(105mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.00-7.93(m,2H),7.51(d,J=7.7Hz,2H),7.39-7.21(m,3H),7.20-7.10(m,3H),6.79-6.73(m,2H),6.38(dd,J=11.5,2.0Hz,1H),6.25(dt,J=9.2,2.1Hz,1H),4.88(s,2H),3.98(s,3H),3.22-3.02(m,6H),1.04-0.98(m,3H)。LCMS m/z 560.0[M+H]$^+$.

[1960] 步骤2和3.合成4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(170)

[1961] 如针对化合物1所述,从化合物C276通过酯水解,然后通过氢化除去苄基以分两步来制备化合物170。将产物在9:1庚烷/EtOAc中研磨,然后过滤并干燥,得到4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(42mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.76(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.80-7.64(m,2H),7.49(dd,J=8.3,1.7Hz,2H),7.42-7.31(m,1H),6.26(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),6.08(ddd,J=9.6,2.2,0.9Hz,1H),3.18-2.98(m,6H),0.97(dd,J=6.6,3.6Hz,3H)。LCMS m/z 456.0[M+H]$^+$.

[1962] 化合物171

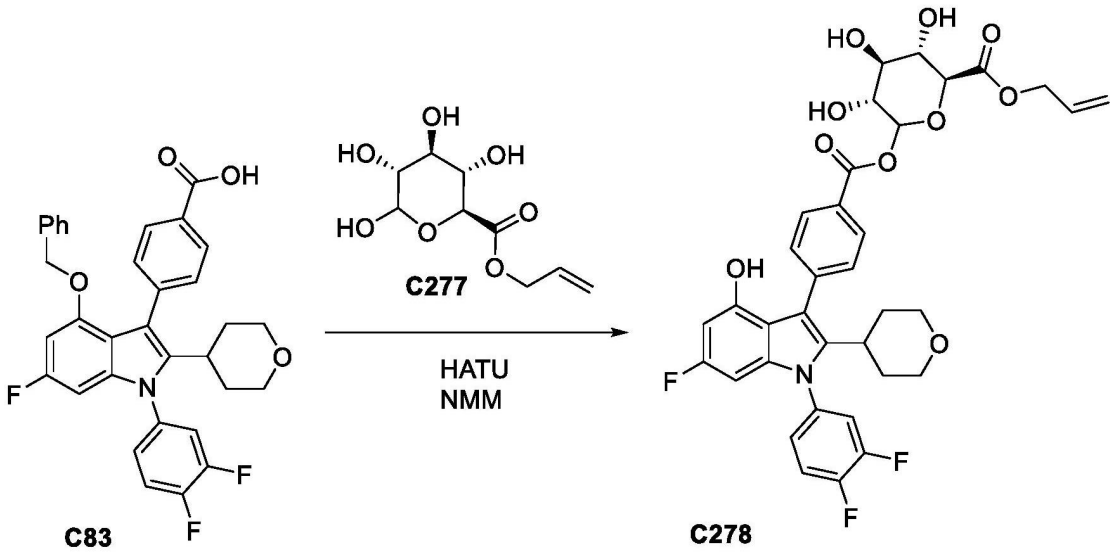
[1963] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(171)

[1964] 

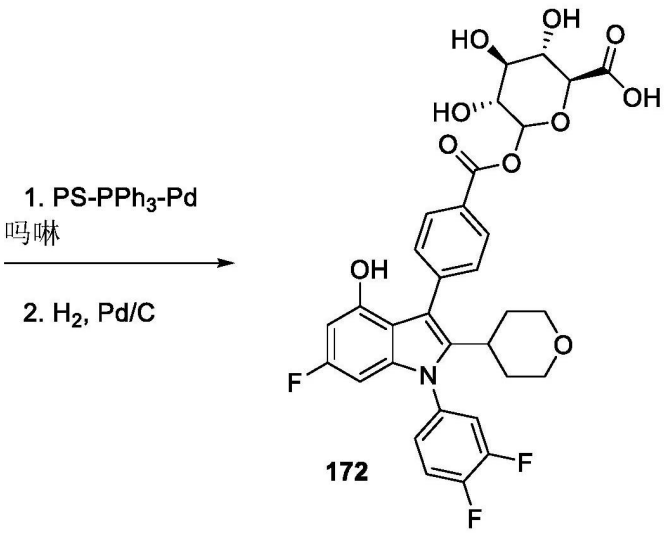
[1965] 使用针对制备化合物144所述的方法,从C222和3-苄氧基-2-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺制备化合物171。使用在制备C224中使用的mo催化方法,通过使(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸与1-苄氧基-2-溴-3-硝基-苯偶联来制备3-苄氧基-2-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(47mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19-8.07(m,2H),7.74-7.62(m,2H),7.26-7.15(m,2H),7.09(t,J=8.7Hz,1H),6.90-6.81(m,1H),6.38(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.16(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),3.02(s,3H),2.92(s,2H),2.29(d,J=1.9Hz,3H),1.00(d,J=2.6Hz,6H)。LCMS m/z 448.14[M+H]$^+$.

[1966] 化合物172

[1967] (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(172)



[1968]



[1969] 步骤1.合成(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(C278)

[1970] 将DMF(10mL)和NMM(493μL,4.48mmol)先后添加到4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(500mg,0.90mmol)、(2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(526mg,2.246mmol)和HATU(1.02g,2.68mmol)的混合物中。将混合物在室温下搅拌24小时。添加DMF(8mL)并将混合物加热至80℃并保持30分钟。冷却后,将混合物稀释到盐水中,并用EtOAc(x2)萃取。将合并的有机相用盐水(x2)洗涤。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%MeOH在CH_2Cl_2中)纯化。产物无需进一步纯化即用于后续步骤。(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(56mg,7%)。LCMS m/z 793.27$[M+H]^+$.

[1971] 步骤2.合成(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡

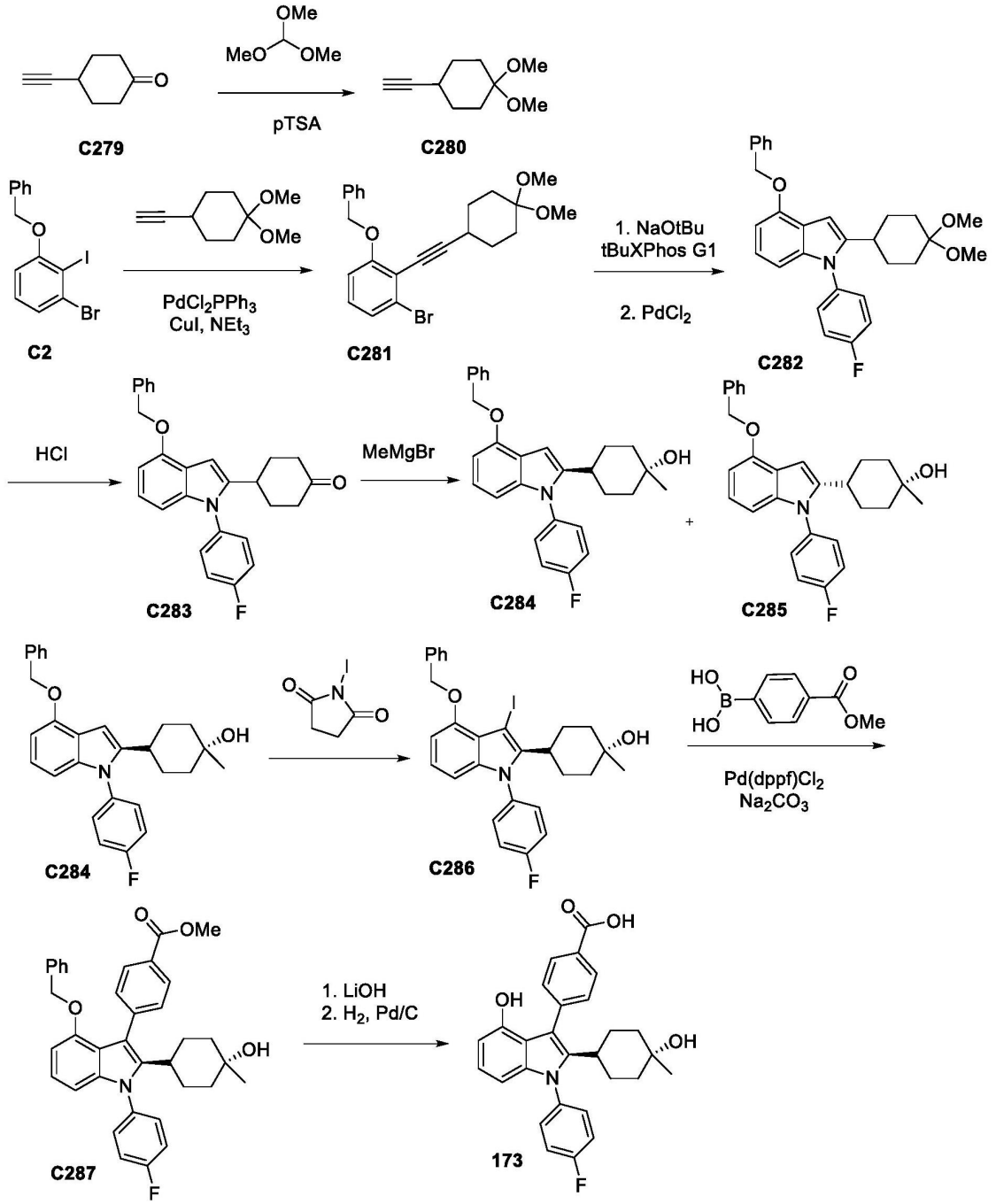
喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(172)

[1972] 向(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯C278(52mg,0.06mmol)在二氯甲烷(3mL)的溶液中在室温下添加吗啉(11μL,0.13mmol)。将溶液用氮气吹扫5分钟,然后添加PS-PPh_3-Pd(聚合物负载的钯(四)三苯基膦)(31mg,0.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后过滤混合物,用EtOAc洗涤。添加少量甲醇来帮助溶解。将混合物在减压下浓缩至干燥。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-80%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯。在氮气下,向含有钯/碳(5mg,0.005mmol)的烧瓶中添加乙醇(1.0mL)。将(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(52mg,0.06mmol)在THF(1.0mL)和乙酸乙酯(1mL)中的溶液添加到混合物中。用氢气吹扫混合物,然后在氢气气氛(气球)下搅拌2小时,然后再搅拌3天。将反应通过Florosil®过滤,用10%MeOH的EtOAc溶液洗涤,然后用THF-MeOH混合物洗涤。将所得滤液在真空中浓缩。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(7mg,50%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.08-8.00(m,2H),7.80(t,J=9.2Hz,1H),7.76-7.65(m,1H),7.61-7.52(m,2H),7.40(d,J=8.9Hz,1H),6.87(s,1H),6.66(s,1H),6.25(dd,J=11.5,2.2Hz,1H),6.07(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),5.64(d,J=6.8Hz,1H),5.53(s,1H),5.28(s,1H),3.67(d,J=11.0Hz,2H),3.03(s,2H),2.77(t,J=11.7Hz,1H),1.60-1.40(m,4H)。LCMS m/z 643.93[M+H]$^+$.

[1973] 化合物173

[1974] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)吲哚-3-基]苯甲酸[反式](173)

[1975]



[1976] 步骤1.合成4-乙炔基-1,1-二甲氧基-环己烷的合成(C280)

[1977] 在5mL微波管中,将4-乙炔基环己酮(305mg,2.5mmol)、三甲氧基甲烷(1.4mL,12.8mmol)和对甲苯磺酸(水合物)(24mg,0.13mmol)在甲醇(500μL)中的混合物加热至80℃(加热块温度),并搅拌三天。将混合物减压浓缩。然后用二氯甲烷稀释混合物,依次用饱和$NaHCO_3$、水、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。将混合物浓缩,得到产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。4-乙炔基-1,1-二甲氧基-环己烷(387mg,83%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 3.05(d,J=1.9Hz,6H),2.87(d,J=2.4Hz,1H),2.43(s,1H),1.76(q,J=9.0Hz,2H),1.72-1.61(m,2H),1.51-1.38(m,4H)。

[1978] 步骤2-3.合成4-苄氧基-2-(4,4-二甲氧基环己基)-1-(4-氟苯基)吲哚(C282)

[1979] 根据针对制备S1中所述的制备C5的方法,由C2和C280分三步制备化合物C282。硅

胶色谱法(柱:80g Combiflash Isco.梯度:0-30%EtOAc/庚烷)得到产物。4-苄氧基-2-(4,4-二甲氧基环己基)-1-(4-氟苯基)吲哚(1.18g)^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.49(m,2H),7.49-7.39(m,6H),7.38-7.30(m,1H),6.98-6.90(m,1H),6.66(d,J=7.8Hz,1H),6.51(d,J=8.2Hz,1H),6.42(s,1H),5.23(s,2H),3.05(d,J=1.8Hz,6H),2.58(d,J=11.8Hz,1H),1.94(d,J=13.1Hz,2H),1.70(d,J=12.0Hz,2H),1.53(q,J=12.0Hz,2H),1.24-1.10(m,2H)。

[1980] 步骤4.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己酮(C283)

[1981] 向4-苄氧基-2-(4,4-二甲氧基环己基)-1-(4-氟苯基)吲哚C282(1.18g,2.6mmol)在四氢呋喃(12mL)的溶液中添加氯化氢水溶液(12mL的3M,36.0mmol)。将混合物温热至50℃并搅拌5小时。将混合物用二氯甲烷洗涤,并用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到所需产物。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己酮(600mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.38(m,8H),7.38-7.30(m,1H),6.95(t,J=8.0Hz,1H),6.67(d,J=7.7Hz,1H),6.55-6.50(m,2H),5.23(s,2H),3.09-2.97(m,1H),2.45-2.29(m,2H),2.23-2.04(m,4H),1.94-1.78(m,2H)。LCMS m/z 414.17$[M+H]^+$.

[1982] 步骤5.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-1-甲基-环己醇[反式](C284)和4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-1-甲基-环己醇[CIS](C285)

[1983] 在氮气下,用冰浴将4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己酮C283(150mg,0.36mmol)在2-MeTHF(1.6mL)中的溶液冷却至0℃。加入溴(甲基)镁(160μL 3.4M,0.54mmol),5分钟后,移开冰浴,在室温下搅拌1小时。然后将混合物用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭,并用2-MeTHF(2x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。硅胶色谱法(柱:12g Combiflash Isco.梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到两种产物,顺式异构体和反式异构体。

[1984] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-1-甲基-环己醇[反式]C284(35mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.50(m,2H),7.49-7.38(m,6H),7.38-7.31(m,1H),6.93(t,J=8.0Hz,1H),6.66(d,J=7.8Hz,1H),6.50(d,J=8.2Hz,1H),6.43(s,1H),5.23(s,2H),4.06(s,1H),1.77(dd,J=12.9,10.0Hz,2H),1.53(t,J=13.3Hz,4H),1.27-1.07(m,3H),1.05(s,3H)。LCMS m/z 430.14$[M+H]^+$.

[1985] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]-1-甲基-环己醇[CIS]C285(40mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.50(m,2H),7.49-7.38(m,6H),7.38-7.32(m,1H),6.93(t,J=8.0Hz,1H),6.65(d,J=7.8Hz,1H),6.53-6.46(m,2H),5.22(s,2H),4.24(s,1H),1.75-1.67(m,2H),1.50(q,J=12.1Hz,4H),1.31-1.21(m,3H),1.13(s,3H)。LCMS m/z 430.23$[M+H]^+$.

[1986] 步骤6-8.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)吲哚-3-基]苯甲酸[反式](173)

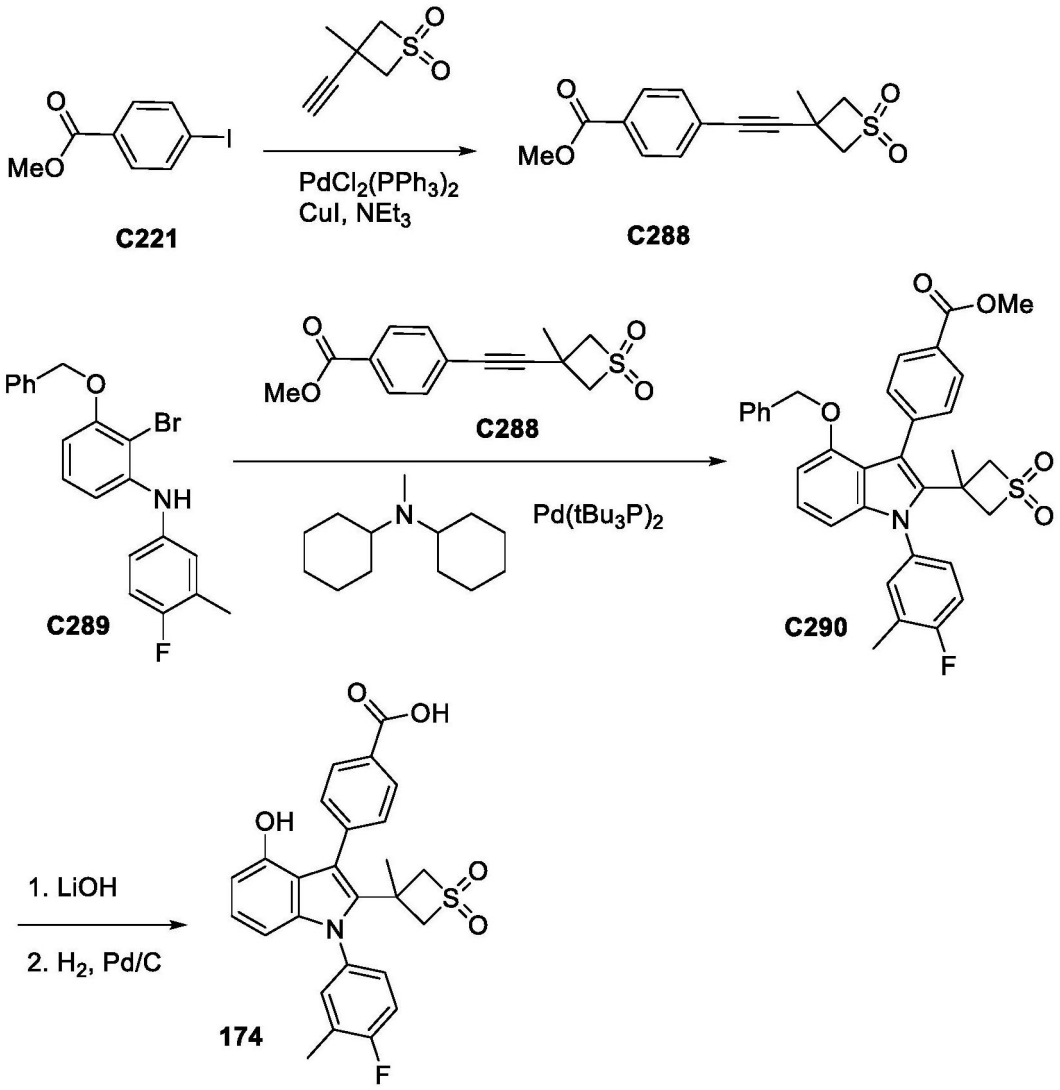
[1987] 使用针对制备化合物1所述的方法,从C284分4步制备化合物173。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)吲哚-3-基]苯甲酸(14.8mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.15(s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.58-7.39(m,6H),6.83(t,J=7.9Hz,1H),6.38(d,J=7.6Hz,1H),6.20(d,J=8.1Hz,1H),3.41(s,2H),1.58(d,J=12.7Hz,2H),1.40(dd,J=17.4,12.4Hz,4H),1.09(t,J=12.4Hz,2H),0.67(s,3H)。LCMS m/

z 460.2[M+H]$^+$.

[1988] 化合物174

[1989] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-甲基-1,1-二氧代-硫杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(174)

[1990]



[1991] 步骤1.合成4-[2-(3-甲基-1,1-二氧代-硫杂环丁烷-3-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(C288)

[1992] 根据C222的制备中描述的方法,通过4-碘苯甲酸甲酯C221(790mg,3.02mmol)和3-乙炔基-3-甲基-硫杂环丁烷1,1-二氧化物(500mg,3.47mmol)的Sonagashira偶联来制备化合物C228。4-[2-(3-甲基-1,1-二氧代-硫杂环丁烷-3-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(788mg,94%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.07-7.96(m,2H),7.53-7.46(m,2H),4.61-4.52(m,2H),4.20-4.10(m,2H),3.94(s,3H),1.89(s,3H)。

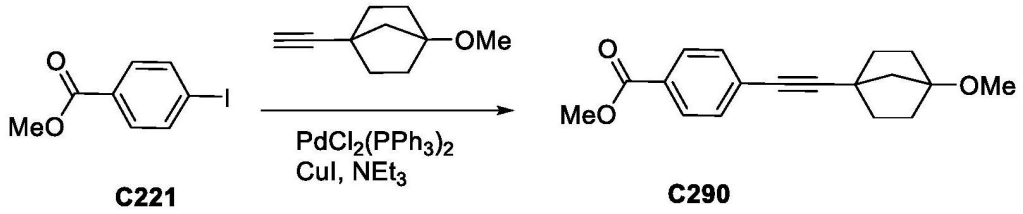
[1993] 步骤2-5.合成4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-甲基-1,1-二氧代-硫杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(174)

[1994] 根据制备化合物146中使用的方法,从C289分三步制备化合物174。将反应混合物浓缩至干燥,与庚烷和EtOAc的9:1混合物一起研磨。过滤所得沉淀并干燥,得到产物,为灰白色固体。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-甲基-1,1-二氧代-硫杂环丁烷-3-基)

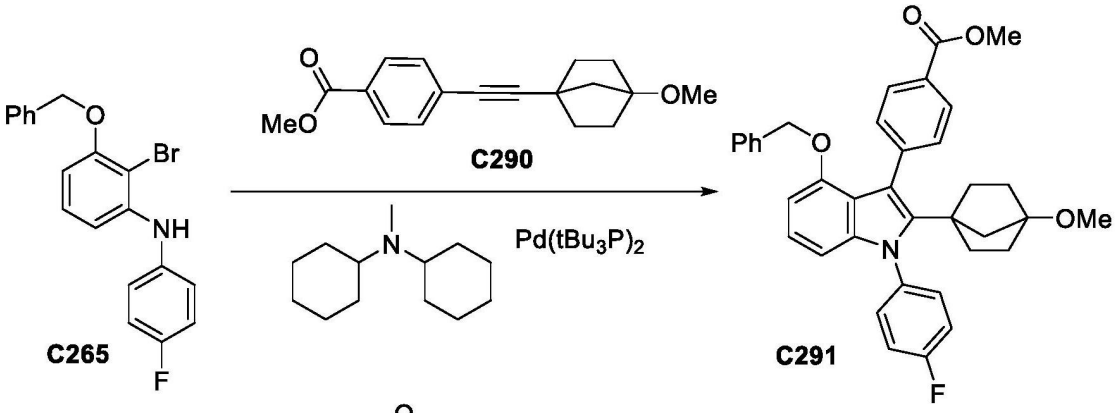
吲哚-3-基]苯甲酸(87mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),9.30(s,1H),7.99-7.92(m,2H),7.58(dd,J=7.0,2.6Hz,1H),7.55-7.45(m,3H),7.36(t,J=9.0Hz,1H),6.92-6.84(m,1H),6.41(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.16(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),4.12(dd,J=13.9,5.5Hz,2H),3.29-3.21(m,2H),2.32(d,J=1.8Hz,3H),1.93(s,3H)。LCMS m/z 480.0 $[M+H]^+$.

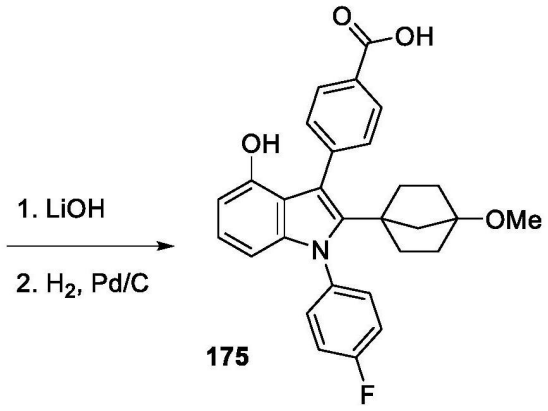
[1995] 化合物175

[1996] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-甲氧基降冰片烷-1-基)吲哚-3-基]苯甲酸(175)



[1997]





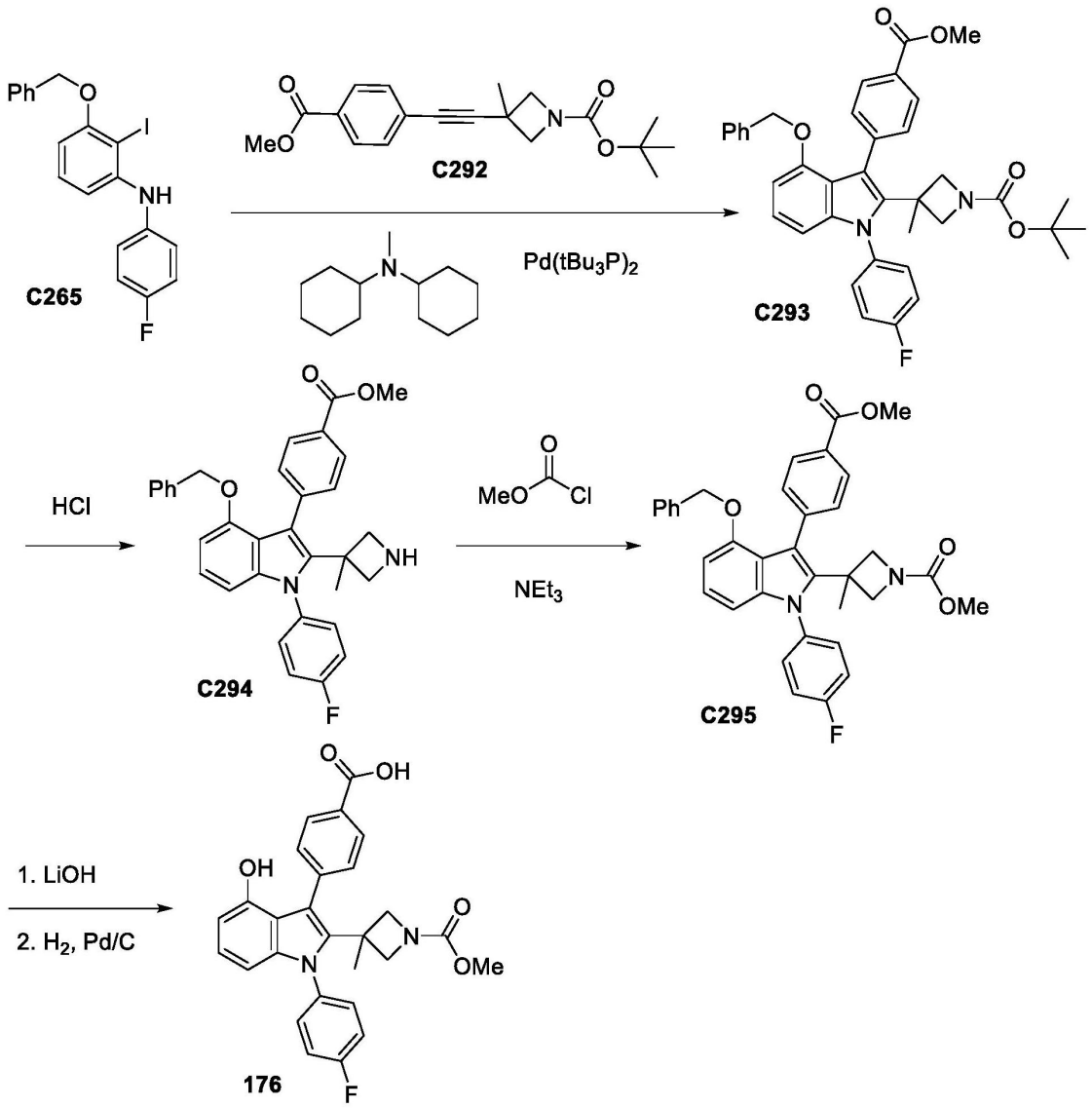
[1998] 合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-甲氧基降冰片烷-1-基)吲哚-3-基]苯甲酸(175)

[1999] 根据化合物146的制备中描述的方法,由C265和C290制备化合物175。根据针对制备C222所述的方法,由C221通过Sonagashira偶联制备化合物C290。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-甲氧基降冰片烷-1-基)吲哚-3-基]苯甲酸(171mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),8.94(s,1H),7.93-7.87(m,2H),7.55-7.46(m,4H),7.46-7.38(m,2H),6.79(t,J=7.9Hz,1H),6.30(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.08(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),2.93(s,3H),1.88-1.78(m,1H),1.47-1.30(m,6H),1.12(s,2H)。LCMS m/z 472.0$[M+H]^+$.

[2000] 化合物176

[2001] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(176)

[2002]



[2003] 步骤1.合成3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(C293)

[2004] 使用针对制备化合物146所述的方法,由C265和C292制备化合物C293。3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(245mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99-7.94(m,2H),7.54-7.50(m,2H),7.48-7.43(m,2H),7.28-7.13(m,5H),7.11-7.05(m,1H),6.87-6.82(m,2H),6.63(dd,J=7.8,0.7Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.00(s,3H),3.77(d,J=8.3Hz,2H),3.02-2.96(m,2H),1.84(s,3H),1.33(s,9H)。LCMS m/z 620.0[M+H]$^+$.

[2005] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C294)

[2006] 将3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(245mg,0.39mmol)在HCl在二噁烷(10mL的4M,40.0mmol)中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩至干燥,溶解于微量MeOH中,滴入冷Et_2O溶液中,过滤并干

燥,得到产物,为白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)(196mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),8.58(s,1H),7.96-7.90(m,2H),7.70-7.64(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.49(dd,J=9.7,7.7Hz,2H),7.22-7.16(m,1H),7.13-7.07(m,3H),6.85-6.80(m,2H),6.73(d,J=7.9Hz,1H),6.42(d,J=8.2Hz,1H),4.98(s,2H),3.92(s,3H),3.73-3.65(m,2H),3.53-3.40(m,2H),1.88(s,3H)。LCMS m/z 521.0[M+H]$^+$.

[2007] 步骤3.合成3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯(C295)

[2008] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)(98mg,0.18mmol)和Et_3N(30μL,0.22mmol)在二氯甲烷(1mL)的溶液中添加氯甲酸甲酯(15μL,0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用水然后浓缩至干燥。将化合物通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯(90mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.98-7.94(m,2H),7.54-7.49(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.28(d,J=2.2Hz,2H),7.22-7.13(m,3H),7.11-7.06(m,1H),6.87-6.82(m,2H),6.63(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.97(s,2H),4.00(s,3H),3.84(d,J=8.1Hz,2H),3.54(s,3H),3.10-3.02(m,2H),1.86(s,3H)。LCMS m/z 579.0[M+H]$^+$.

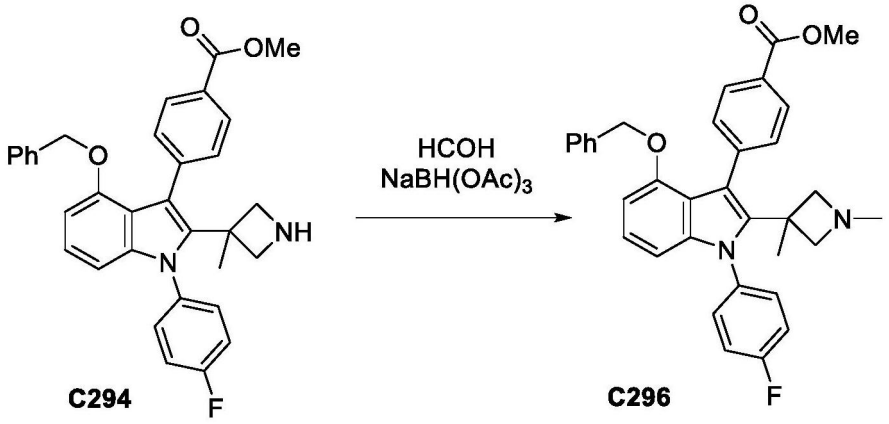
[2009] 步骤4-5.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(176)

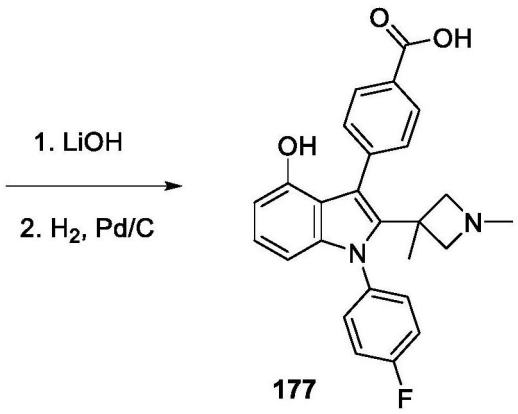
[2010] 根据针对制备化合物1所述的方法,由C295通过酯水解然后氢化制备化合物176。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(37mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.31(s,1H),7.96-7.91(m,2H),7.68-7.60(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.46(t,J=8.7Hz,2H),6.87(t,J=7.9Hz,1H),6.43(d,J=7.6Hz,1H),6.17(d,J=8.1Hz,1H),3.68(s,2H),3.40(s,3H),2.92(d,J=7.9Hz,2H),1.84(s,3H)。LCMS m/z 475.0[M+H]$^+$.

[2011] 化合物177

[2012] 4-[2-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(177)

[2013]





[2014] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C296)

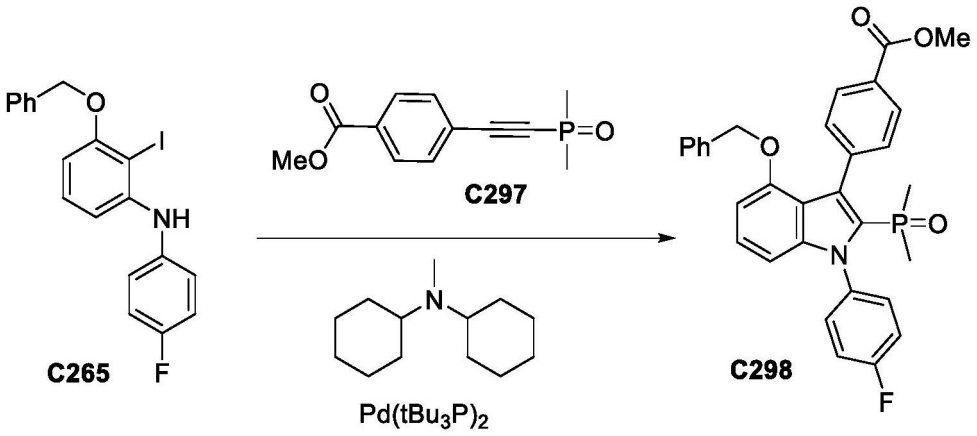
[2015] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)(98mg,0.18mmol)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加甲醛(100μL 37%w/v,1.23mmol)的水溶液,然后加入AcOH(5μL,0.09mmol),然后添加一刮勺硫酸镁。将混合物在室温下搅拌5分钟,然后添加$Na(OAc)_3BH$(440mg,2.08mmol)。将悬浮液在室温下搅拌20分钟。将混合物用水稀释,浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-80%EtOAc/庚烷,然后用MeOH/二氯甲烷冲洗,得到产物4-[4-苄氧基-2-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(78mg,83%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99-7.95(m,2H),7.56-7.51(m,2H),7.47-7.41(m,2H),7.27-7.12(m,5H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),6.87-6.82(m,2H),6.63(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.00(s,3H),2.98-2.88(m,4H),2.17(s,3H),1.89(s,3H)。LCMS m/z 535.0$[M+H]^+$.

[2016] 步骤2.合成4-[2-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(177)

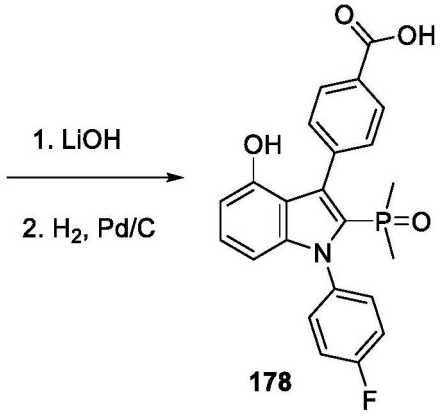
[2017] 根据化合物1的制备中描述的方法,通过酯水解和氢化除去苄基,由C296制备化合物177。4-[2-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(24mg,66%)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ8.01-7.94(m,2H),7.67-7.60(m,2H),7.59-7.55(m,2H),7.52-7.45(m,2H),6.95-6.87(m,1H),6.48(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.22(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.77(d,J=9.1Hz,2H),3.20-3.13(m,2H),2.53(s,3H),1.91(s,3H)。LCMS m/z 431.0$[M+H]^+$.

[2018] 化合物178

[2019] 4-[2-二甲基磷酰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(178)



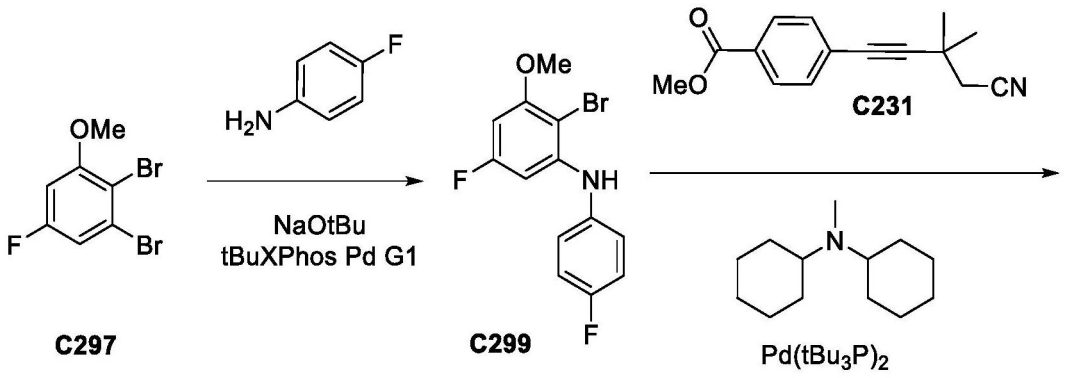
[2020]



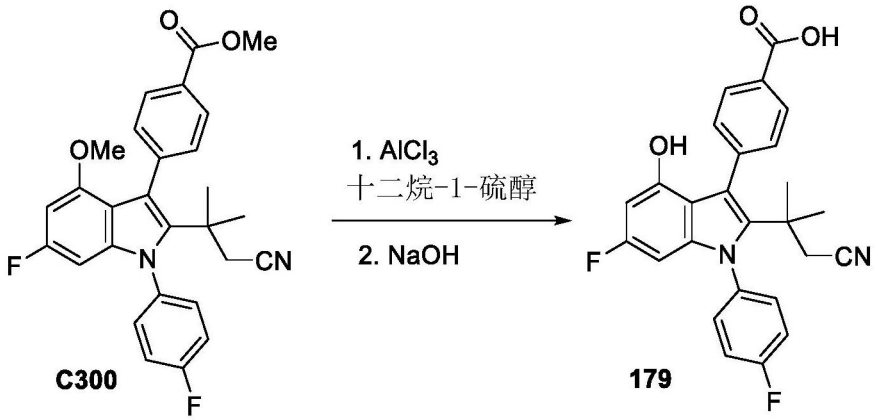
[2021] 使用在化合物146的制备中描述的方法,从C265和C297制备化合物178。4-[2-二甲基磷酰基-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(1.5mg,10%)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.48(s,2H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.72-7.55(m,4H),7.35(t,J=8.6Hz,2H),7.07(s,1H),6.50(d,J=8.3Hz,1H),6.43(d,J=7.6Hz,1H),1.22(d,J=13.7Hz,6H)。LCMS m/z 424.0[M+H]$^+$.

[2022] 化合物179

[2023] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(179)



[2024]



[2025] 合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C300)

[2026] 使用在化合物147的合成中制备C232所述的,从C299和C231制备化合物C300。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(470mg,61%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.11-8.02(m,2H),7.61-7.53(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.34-7.25(m,2H),6.23(dd,J=11.6,2.1Hz,1H),5.94(dd,J=9.4,2.1Hz,1H),3.99(s,3H),3.48(s,3H),2.35(s,2H),1.24(s,6H)。LCMS m/z 475.25[M+H]$^+$

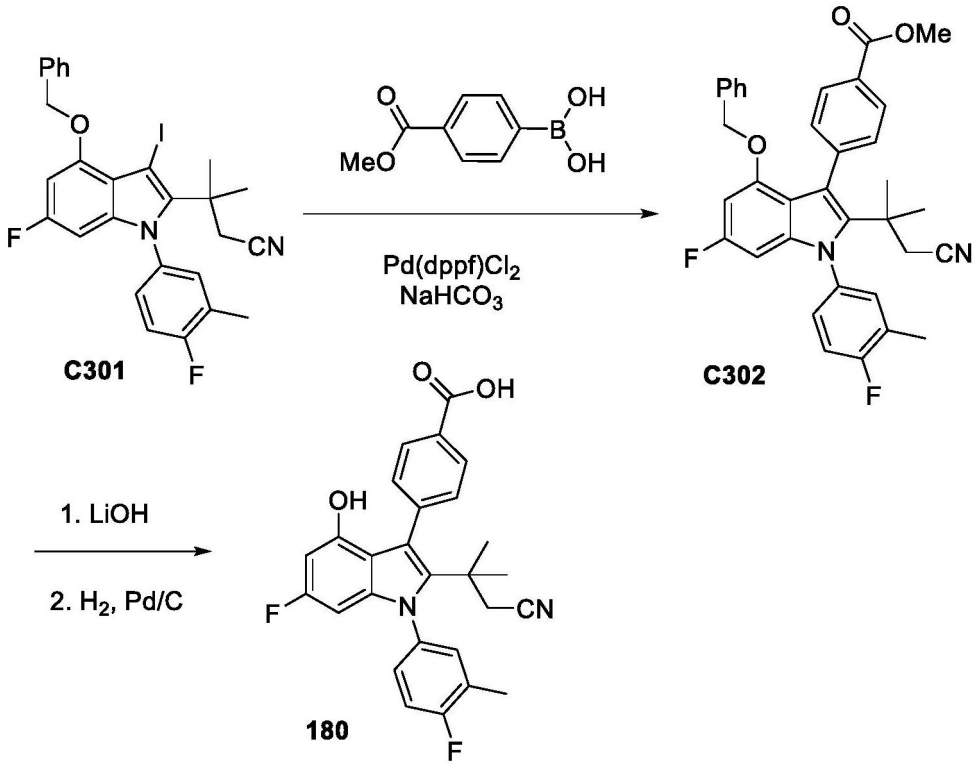
[2027] 合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(179)

[2028] 向4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C300(200mg,0.42mmol)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加$AlCl_3$(196mg,1.47mmol),然后添加十二烷-1-硫醇(250μL,1.04mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-60%EtOAc/庚烷)纯化,得到4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(140mg,72%)。将THF(2mL)和MeOH(1mL)添加到4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(140mg)。将NaOH(1.3mL的1M,1.30mmol)添加到溶液中,并将反应在40℃下加热1小时。浓缩混合物以除去溶剂。通过加入HCl将pH调节至pH 1。过滤沉淀的黄色固体,用水(x3)洗涤滤饼,然后用庚烷(x2)洗涤,然后用微量TBME洗涤。将固体真空干燥,得到产物。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(85mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,1H),9.59(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.63-7.52(m,4H),7.52-7.41(m,2H),6.15(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),5.74(dd,J=9.7,

2.2Hz,1H),2.48(s,2H),1.12(s,6H)。LCMS m/z 446.91[M+H]$^+$.

[2029] 化合物180

[2030] 4-(2-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(180)

[2031] 

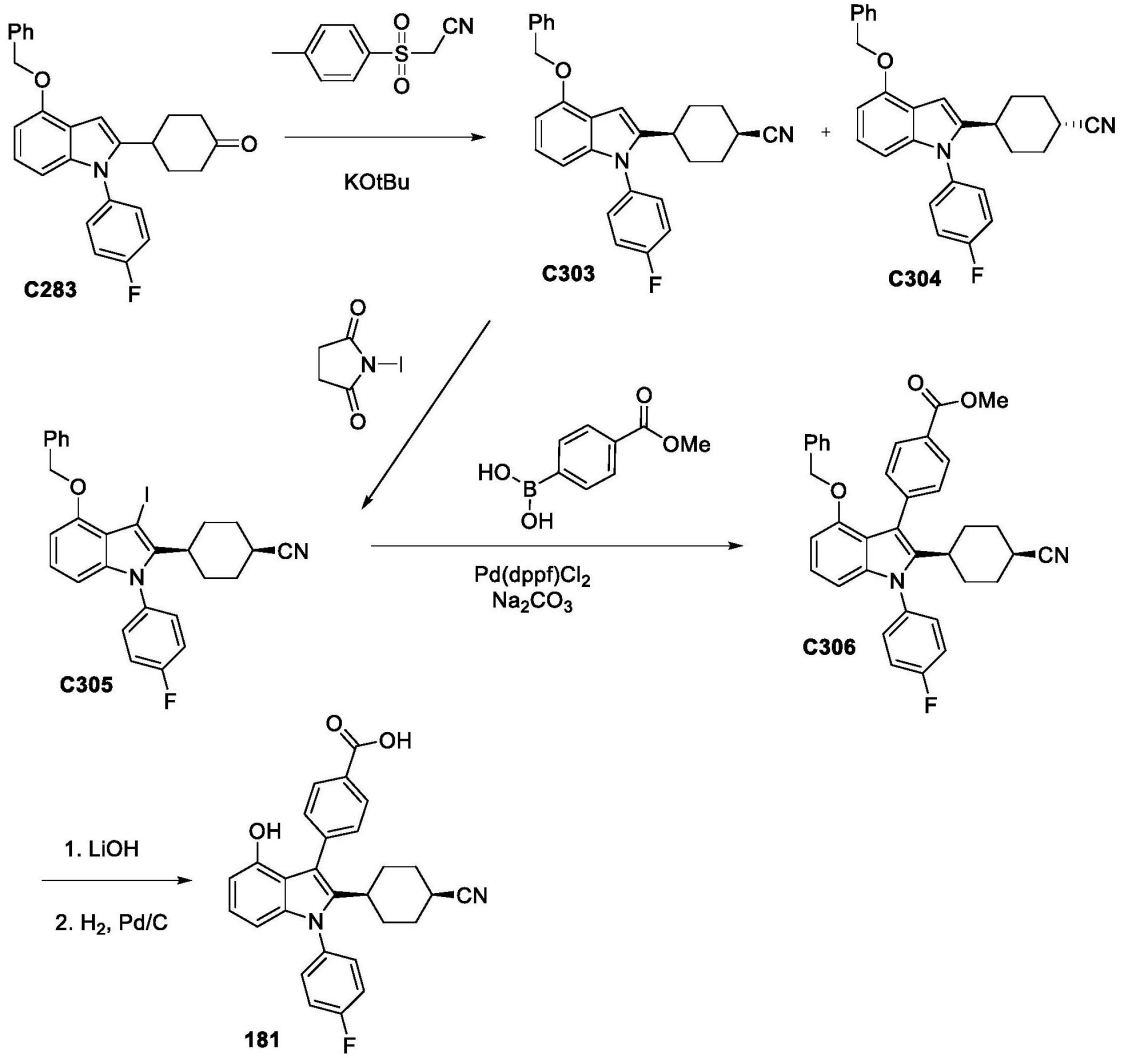
[2032] 4-(2-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(180)

[2033] 如针对化合物153所述,由C301制备化合物180。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(13.2mg,62%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09-8.02(m,2H),7.65-7.53(m,2H),7.23(d,J=2.5Hz,1H),7.20-7.16(m,1H),7.12(t,J=8.7Hz,1H),6.15(dd,J=10.9,2.2Hz,1H),5.80(dd,J=9.5,2.2Hz,1H),2.30(d,J=1.9Hz,3H),2.28(s,2H),1.14(s,6H)。LCMS m/z 461.15[M+H]$^+$.

[2034] 化合物181

[2035] 4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[CIS](181)

[2036]



[2037] 合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己烷甲腈[CIS](C303)和4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己烷甲腈[反式](C304)

[2038] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己酮C283(65mg,0.16mmol)、1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲基-苯(39mg,0.20mmol)和乙醇(11μL,0.19mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(510μL)的冰冷混合物中添加叔丁醇钾(45mg,0.40mmol)。除去冰浴并将混合物搅拌过夜。然后将反应用水稀释并用乙酸乙酯(x2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过硅胶色谱法(柱:12g Combiflash Isco.梯度:0-25%EtOAc/庚烷)纯化,得到顺式产物和反式产物C303和C304。

[2039] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己烷甲腈[CIS]C303(24mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.50(m,2H),7.50-7.38(m,6H),7.38-7.32(m,1H),6.94(t,J=8.0Hz,1H),6.66(d,J=7.8Hz,1H),6.51(d,J=8.2Hz,1H),6.44(d,J=0.8Hz,1H),5.23(s,2H),2.71(t,J=7.6Hz,2H),2.01(d,J=11.7Hz,2H),1.84(d,J=12.0Hz,2H),1.55-1.35(m,4H)。LCMS m/z 425.28[M+H]$^+$.

[2040] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环己烷甲腈[TRANS]C304(32mg,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.51(m,2H),7.52-7.38(m,6H),7.38-7.31(m,1H),6.95(t,J=8.0Hz,1H),6.67(d,J=7.7Hz,1H),6.51(d,J=8.2Hz,1H),6.47(d,J=0.8Hz,1H),5.24

(s,2H),3.12(s,1H),1.85(t,J=12.6Hz,4H),1.69-1.43(m,5H)。LCMS m/z 425.19[M+H]$^+$.

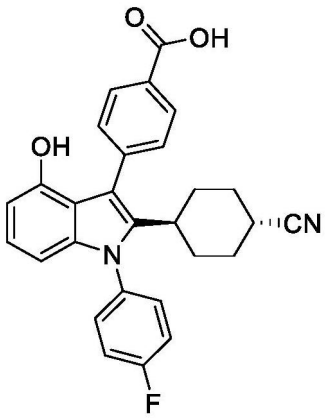
[2041] 合成4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[CIS](181)

[2042] 如针对化合物173所述,从C303通过碘化、铃木偶联、酯水解,然后通过氢化除去苄基以分四步制备化合物181。

[2043] 通过反相色谱法(柱:C18.梯度:30-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[CIS](21mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.90(s,1H),9.14(s,1H),7.97-7.88(m,2H),7.59-7.35(m,6H),6.83(t,J=7.9Hz,1H),6.41-6.33(m,1H),6.23-6.16(m,1H),2.59(d,J=10.9Hz,1H),2.27(d,J=3.9Hz,1H),1.88(d,J=9.8Hz,2H),1.75(d,J=10.1Hz,2H),1.25(q,J=9.9,9.4Hz,4H)。LCMS m/z 455.21[M+H]$^+$.

[2044] 化合物182

[2045] 4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[TRANS](182)

[2046] 

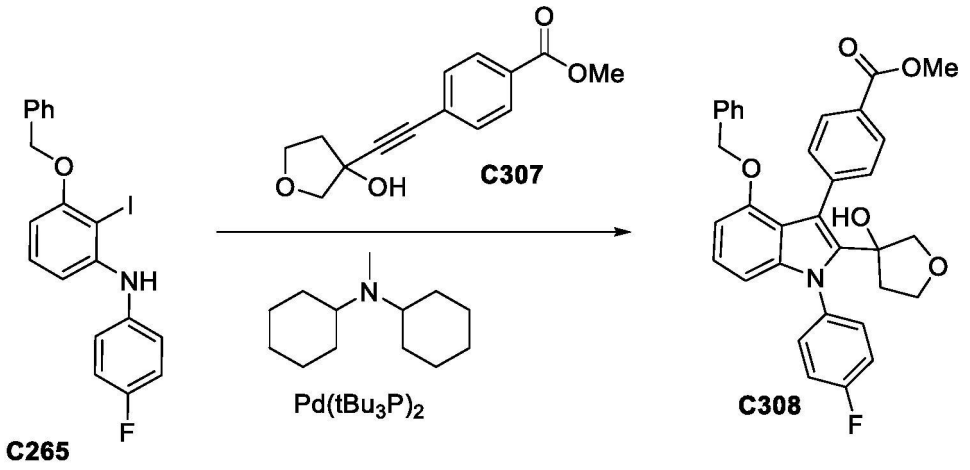
[2047] 合成4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[反式](182)

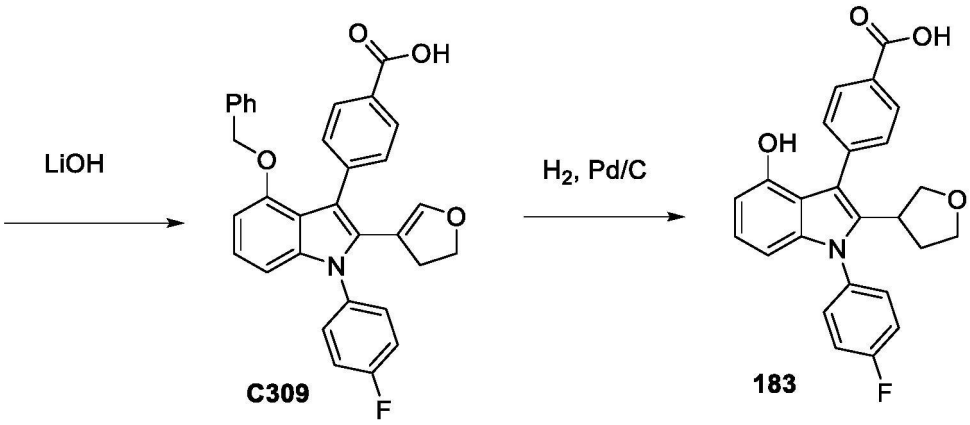
[2048] 如针对制备化合物181所述,由C304制备化合物182。

[2049] 通过反相色谱法(柱:C18.梯度:30-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[2-(4-氰基环己基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸[反式](15mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H),9.18(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.58-7.46(m,4H),7.47-7.39(m,2H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.39(d,J=7.5Hz,1H),6.19(d,J=8.1Hz,1H),2.93(s,1H),2.63(d,J=12.5Hz,1H),1.77-1.52(m,6H),1.29(t,J=13.5Hz,2H)。LCMS m/z 455.12[M+H]$^+$.

[2050] 化合物183

[2051] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢呋喃-3-基-吲哚-3-基]苯甲酸(183)

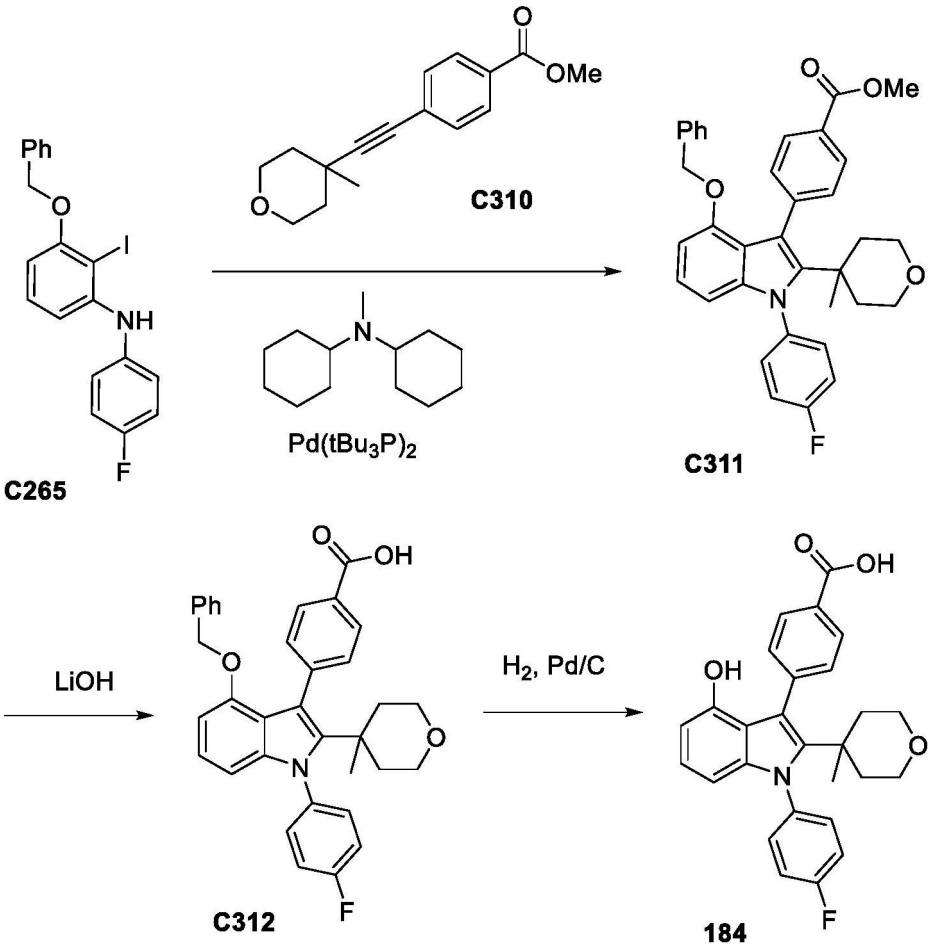
[2052] 



[2053] 使用针对化合物146的制备中描述的方法，从C265和C307制备化合物183。使用针对制备化合物C222所述的方法，从C221和3-乙炔基四氢呋喃-3-醇制备化合物307。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-四氢呋喃-3-基-吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,61%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),9.21(s,1H),7.95-7.91(m,2H),7.60-7.50(m,4H),7.49-7.41(m,2H),6.86(t,J=7.9Hz,1H),6.40(d,J=7.5Hz,1H),6.28-6.23(m,1H),3.72(t,J=8.4Hz,1H),3.48(dt,J=13.5,7.9Hz,2H),3.42-3.34(m,1H),3.26(td,J=8.5,4.9Hz,1H),1.95-1.77(m,2H)。LCMS m/z 418.0[M+H]$^+$

[2054] 化合物184

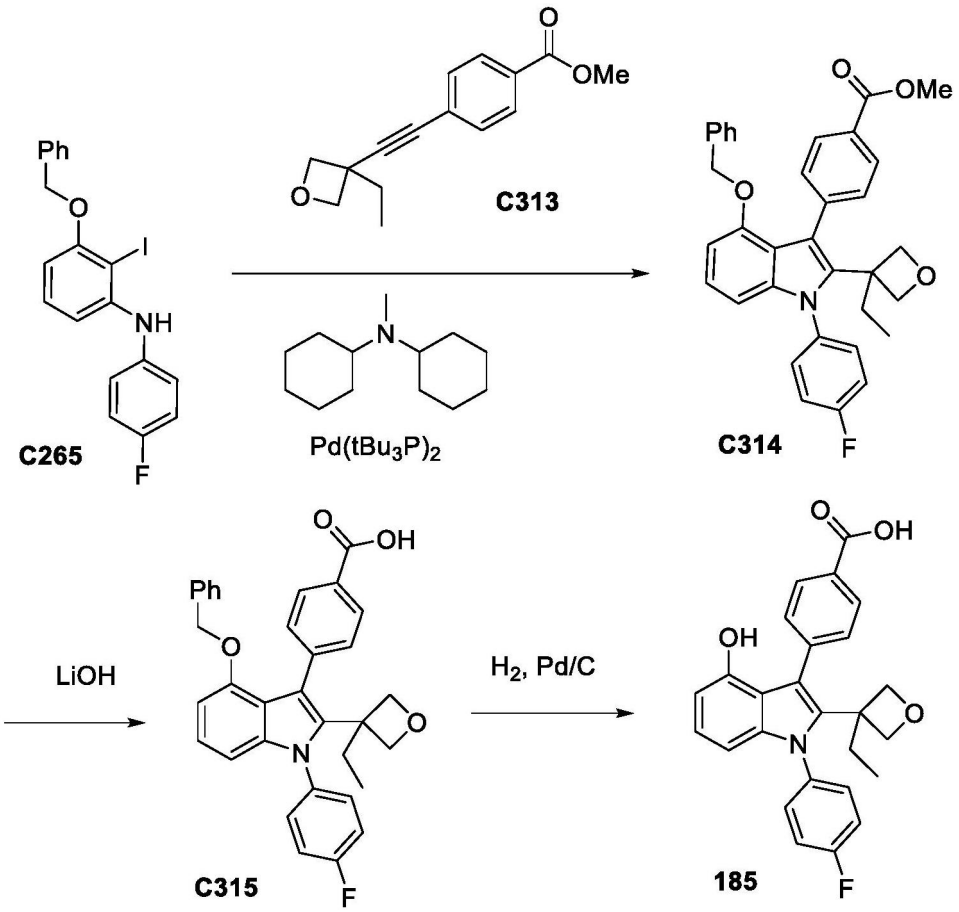
[2055] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-甲基四氢吡喃-4-基)吲哚-3-基]苯甲酸(184)

[2056] 

[2057] 使用针对化合物146的制备中描述的方法，从C265和C310制备化合物184。使用针对制备化合物C222所述的方法，从C221和4-乙炔基-4-甲基-四氢吡喃制备化合物310。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-甲基四氢吡喃-4-基)吲哚-3-基]苯甲酸(6mg,8%)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ12.89(s,1H),8.94(s,1H),7.91(s,2H),7.55-7.50(m,4H),7.44(d,J＝8.5Hz,2H),6.79(t,J＝8.0Hz,1H),6.29(d,J＝7.6Hz,1H),6.03(d,J＝8.3Hz,1H),3.28(s,4H),1.61-1.52(m,2H),1.42(s,3H),1.06(s,2H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^{+}$.

[2058] 化合物185

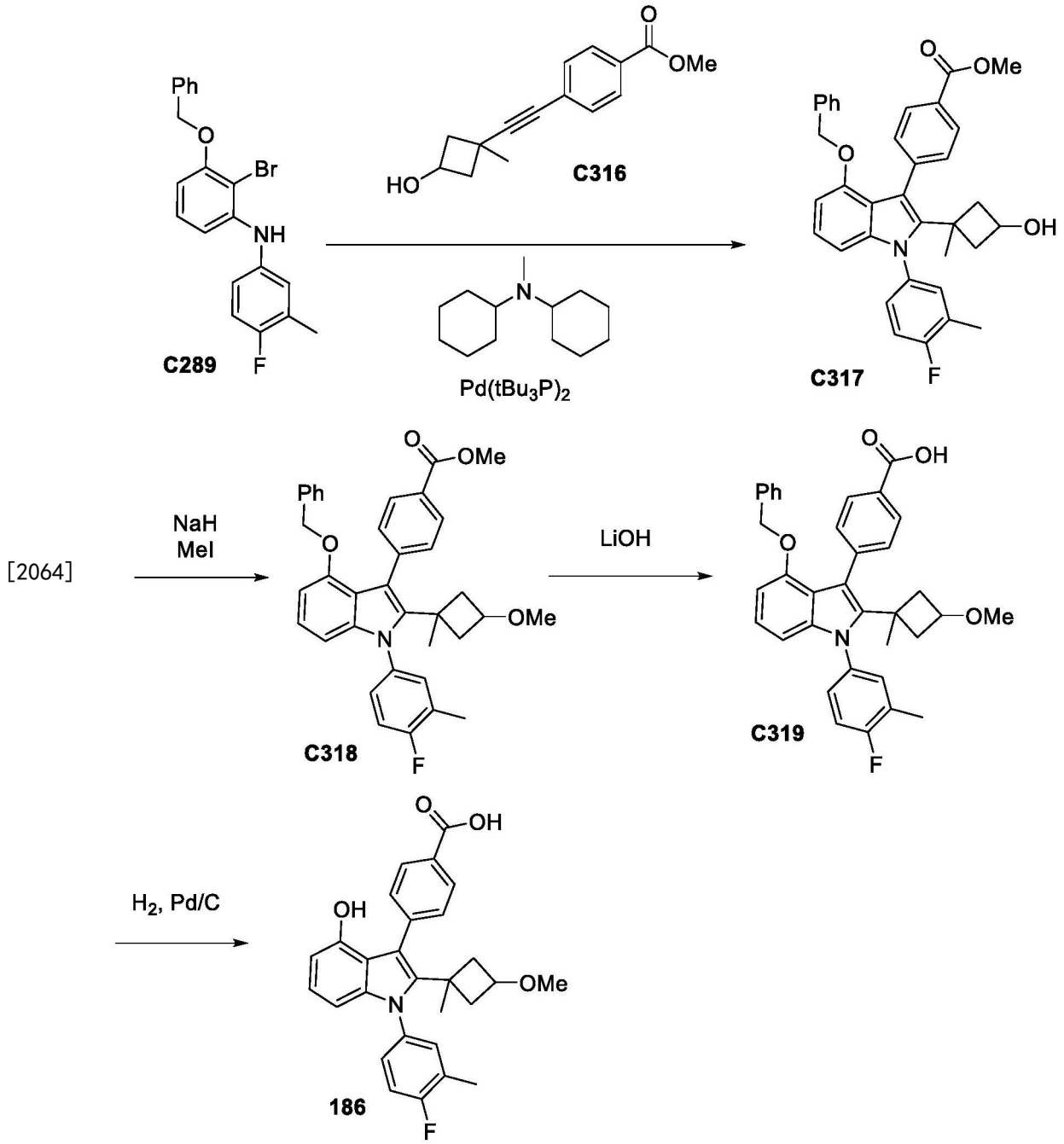
[2059] 4-[2-(3-乙基氧杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(185)

[2060] 

[2061] 使用制备化合物146所述的方法，由C265和C314制备化合物185。使用针对制备C222所述的方法，通过C221和3-乙基-3-乙炔基-氧杂环丁烷制备化合物314。4-[2-(3-乙基氧杂环丁烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(70mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.25(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.57-7.51(m,2H),7.51-7.46(m,2H),7.45-7.38(m,2H),6.88-6.83(m,1H),6.41(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.13(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),4.46(d,J=5.9Hz,2H),3.60(d,J=6.0Hz,2H),2.05-1.95(m,2H),1.05(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS m/z 432.0$[M+H]^+$.

[2062] 化合物186

[2063] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(186)

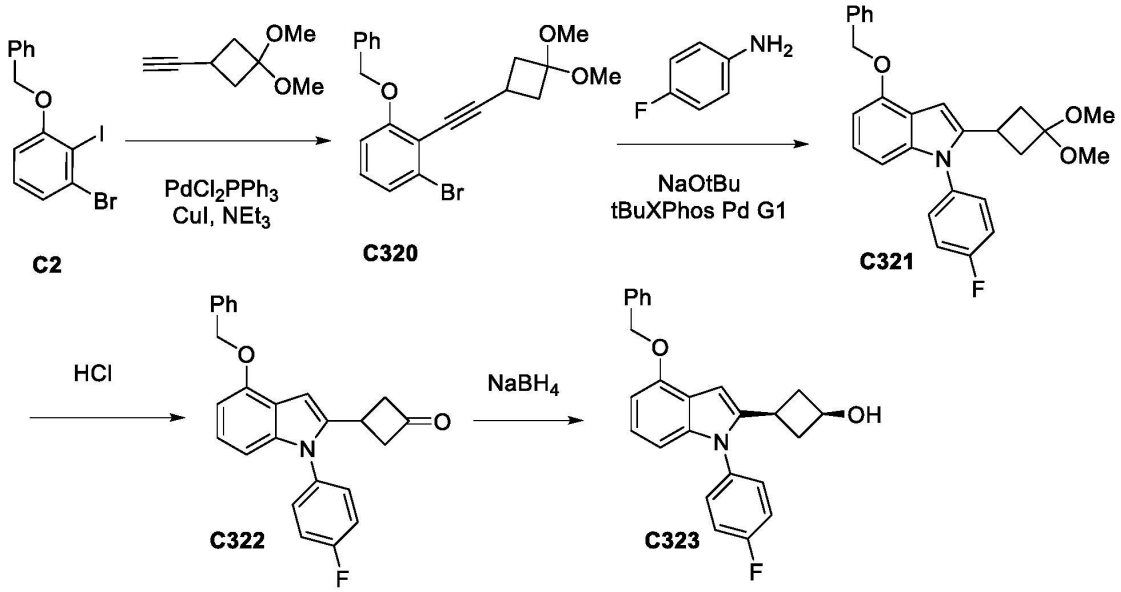


[2064]

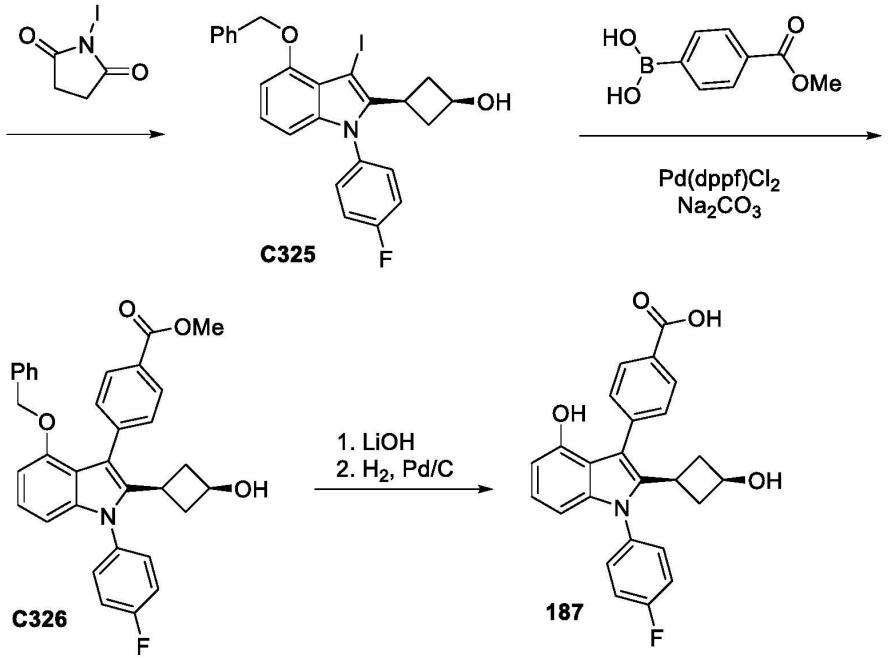
[2065] 使用针对化合物146的制备所述的方法，由C289和C316制备化合物186。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(10mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99(d,J=7.6Hz,2H),7.51(dd,J=7.7,2.4Hz,2H),7.22-7.11(m,2H),7.06(t,J=8.8Hz,1H),6.85(t,J=8.0Hz,1H),6.39(d,J=7.6Hz,1H),6.28(d,J=8.2Hz,1H),3.29(d,J=3.2Hz,1H),2.99-2.82(m,3H),2.26(d,J=2.3Hz,3H),1.76(q,J=8.6,7.1Hz,2H),1.60(dd,J=11.3,6.2Hz,2H),1.53(d,J=2.8Hz,3H)。LCMS m/z 460.16[M+H]$^+$

[2066] 化合物187

[2067] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸[CIS](187)



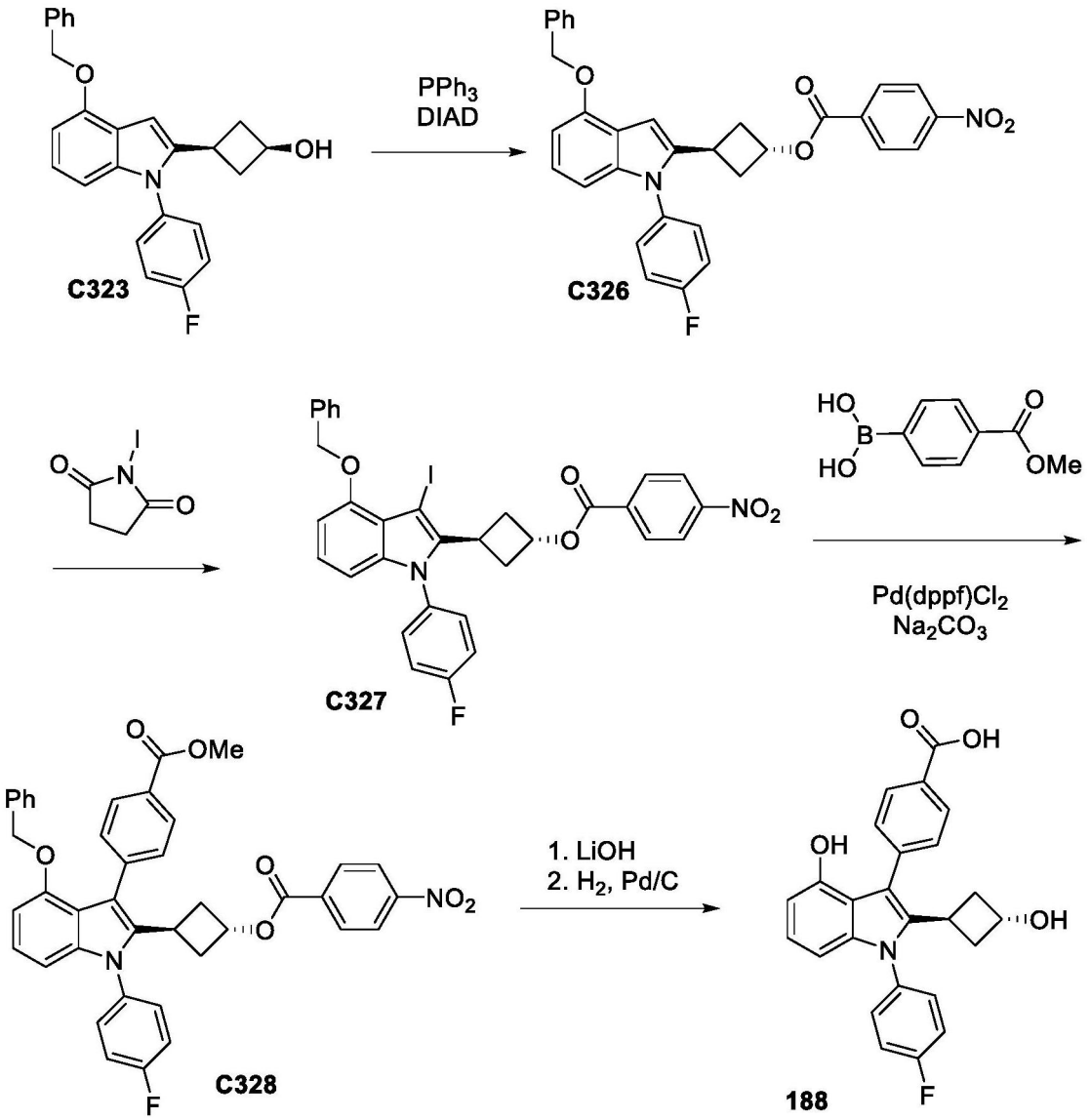
[2068]



[2069] 使用制备化合物173所述的方法，由C2和3-乙炔基-1,1-二甲氧基-环丁烷制备化合物187。在步骤4中，通过用硼氢化钠还原C322来制备C323。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水，含有0.1%甲酸)纯化，得到产物，为白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(4.7mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 13.00-12.77(s,1H),9.25(s,1H),7.93-7.82(m,2H),7.59-7.45(m,4H),7.46-7.37(m,2H),6.85(t,J=7.9Hz,1H),6.42(dd,J=7.9,3.4Hz,2H),4.73(d,J=6.3Hz,1H),3.61(d,J=5.3Hz,1H),3.25-3.18(m,1H),1.85-1.73(m,2H),1.32-1.22(m,2H)。LCMS m/z 418.17[M+1]$^+$.

[2070] 化合物188

[2071] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(188)

[2072] 

[2073] 步骤1.合成[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环丁基]4-硝基苯甲酸酯C326

[2074] 向3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环丁醇C323(120mg,0.31mmol)、4-硝基苯甲酸(62mg,0.37mmol)、三苯基膦(100mg,0.38mmol)在四氢呋喃(2mL)的溶液中添加DIAD(72μL,0.37mmol)。将反应搅拌过夜。将混合物减压浓缩,然后通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷),得到产物。[3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-2-基]环丁基]4-硝基苯甲酸酯(120mg,71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.31(m,2H),8.22-8.15(m,2H),7.58-7.52(m,2H),7.49-7.38(m,6H),7.39-7.32(m,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.72-6.67(m,2H),6.57(d,J=8.2Hz,1H),5.40-5.31(m,1H),5.27(s,2H),3.68-3.59(m,1H),2.71-2.63(m,2H),2.48-2.41(m,2H)。LCMS m/z 537.15[M+1]+.

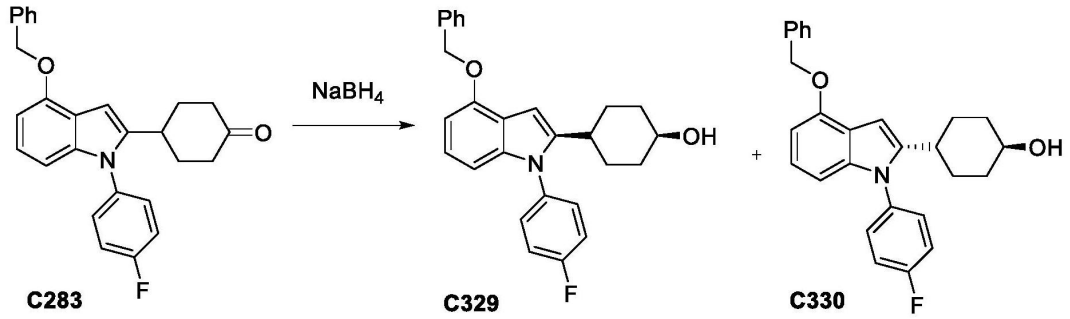
[2075] 步骤2-4.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸[反式](188)

[2076] 化合物188从C326通过碘化、铃木偶联、酯水解和氢化制得。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(16.3mg,36%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$/甲醇-d_4)δ

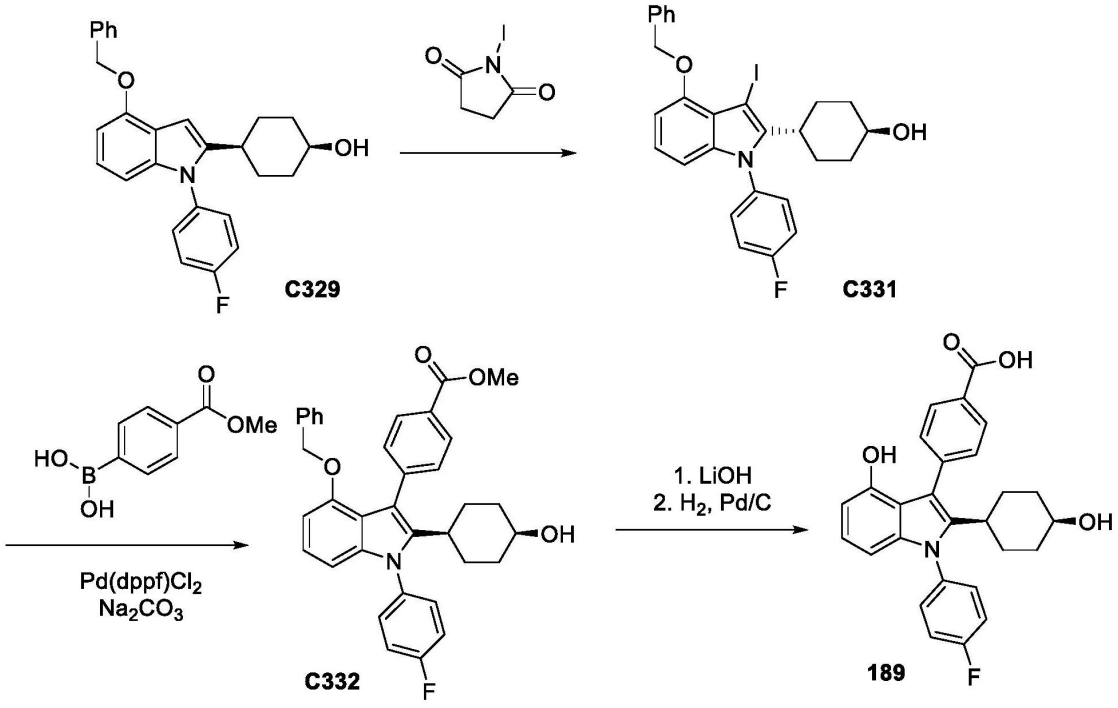
8.08-7.99(m,2H),7.65-7.56(m,2H),7.45-7.36(m,2H),7.30-7.18(m,2H),6.94(t,J＝8.0Hz,1H),6.56(dd,J＝8.2,0.8Hz,1H),6.48(dd,J＝7.7,0.8Hz,1H),4.14-4.05(m,1H),3.94-3.84(m,1H),2.05-1.96(m,2H),1.82-1.66(m,2H)。LCMS m/z 418.17[M+1]+.

[2077] 化合物189

[2078] 4-[1-(4-氟苯基)-2-(4-羟基环己基)-4-甲氧基-吲哚-3-基]苯甲酸[CIS](189)



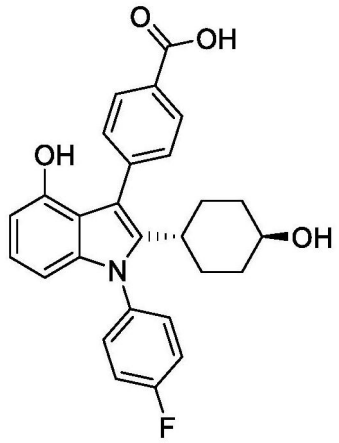
[2079]



[2080] 使用针对从C325制备化合物187所述的方法,从C283制备化合物189。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化,得到产物。在$CDCl_3$和DMSO-d_6中获取的NMR显示次甲基在DMSO峰下。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基环己基)吲哚-3-基]苯甲酸(8.8mg,54%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.11(s,1H),7.96-7.86(m,2H),7.54-7.46(m,4H),7.46-7.39(m,2H),6.86-6.76(m,1H),6.37(dd,J＝7.7,0.8Hz,1H),6.18(dd,J＝8.2,0.8Hz,1H),3.95(d,J＝2.2Hz,1H),3.64(s,1H),2.57(d,J＝12.5Hz,1H),1.72(q,J＝13.8Hz,2H),1.50(d,J＝13.5Hz,2H),1.36(d,J＝12.5Hz,2H),1.10(t,J＝13.3Hz,2H)。LCMS m/z 446.2$[M+1]^+$.

[2081] 化合物190

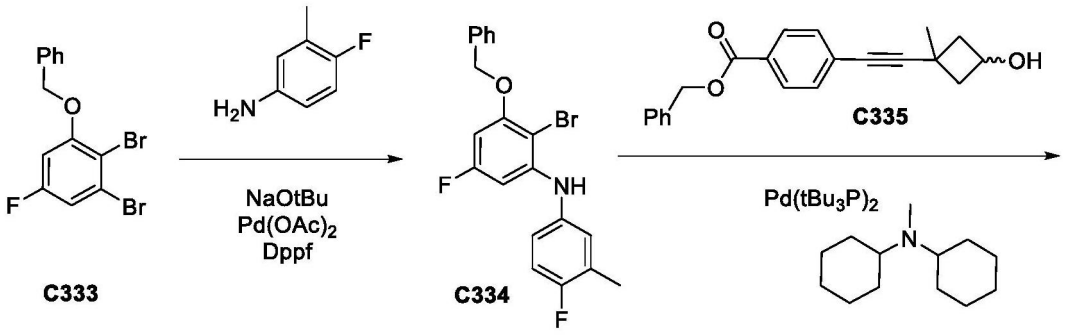
[2082] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基环己基)吲哚-3-基]苯甲酸[反式](190)

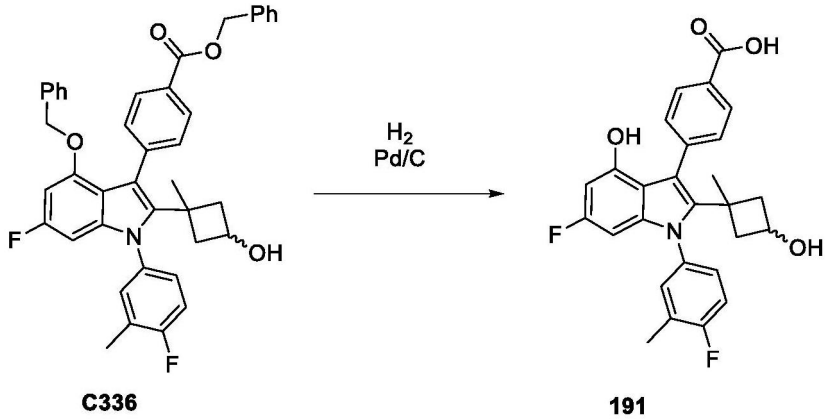
[2083] 

[2084] 如针对制备化合物189所述，由C329制备化合物190。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水，含有0.1%甲酸)纯化，得到产物。在$CDCl_3$和DMSO-d_6中获取的NMR显示次甲基在DMSO峰下。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基环己基)吲哚-3-基]苯甲酸(14mg,75%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.13(s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.57-7.41(m,6H),6.82(t,J=7.9Hz,1H),6.37(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.20(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),4.39(d,J=4.8Hz,1H),2.93(s,1H),1.66(d,J=11.6Hz,4H),1.28(q,J=12.5Hz,2H),0.86(q,J=11.6Hz,2H)。LCMS m/z 446.11$[M+1]^+$.

[2085] 化合物191

[2086] 4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(191)



[2087] 

[2088] 步骤1.3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺(C334)

[2089] 将1-苄氧基-2,3-二溴-5-氟-苯(17g,47.22mmol)、4-氟-3-甲基-苯胺(8.86g,70.80mmol)、亚铁环戊-1,4-二烯-1-基(二苯基)磷烷(1.31g,2.363mmol)和NaOtBu(7.3g,75.96mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物用氮气吹扫10分钟。添加$Pd(OAc)_2$(530mg,2.361mmol)并将混合物用氮气吹扫10分钟,加热至80℃过夜。将混合物冷却并添加NH_4Cl(100mL)、EtOAc(150mL)和HCl(10mL的6M,60.00mmol),pH=2。将两个层分离,并将水层用EtOAc(100mL)反洗。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%二氯甲烷在庚烷中)纯化,得到产物,为黄色固体。添加庚烷(80mL),并将混合物搅拌5分钟。将混合物过滤,用庚烷洗涤,并真空干燥,得到产物,为白色固体。3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺(15.5g,81%)。LCMS m/z 403.87$[M+H]^+$

[2090] 步骤2.4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C336)

[2091] 将4-[2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)乙炔基]苯甲酸苄酯C336(110mg,0.3433mmol)、3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺(145mg,0.3464mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(400μL,1.867mmol)的混合物用氮气吹扫。添加1,4-二噁烷(2mL),将混合物置于真空下并用氮气冲洗。添加三叔丁基膦合钯(12mg,0.024mmol)(白色结晶固体)。密封反应容器,并将混合物在12小时内加热至90℃。将温度升高至110℃并反应过周末。将混合物浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-60%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(126mg,55%)。LCMS m/z 644.47$[M+H]^+$

[2092] 步骤3.4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(191)

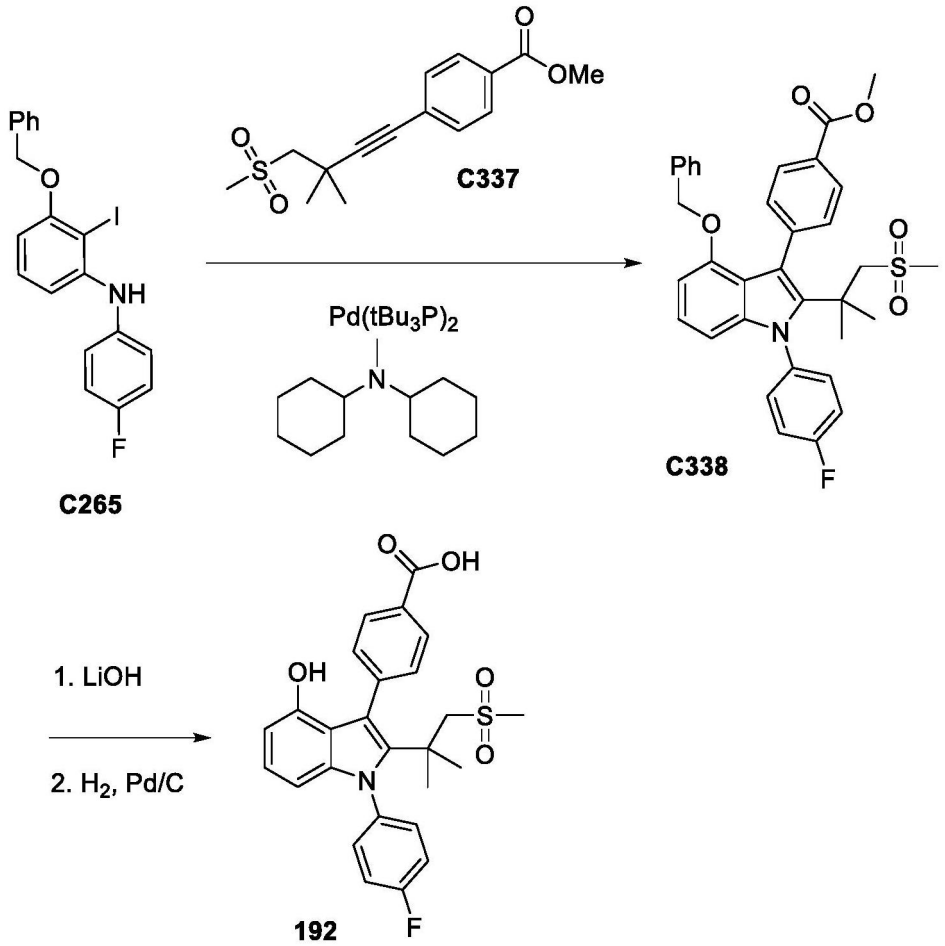
[2093] 向4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(25.5mg,0.03961mmol)在THF(500μL)和乙醇(500μL)的混合物中添加Pd/碳(5mg,0.005mmol)。混合物在气球压力下用H_2气体(10mg,4.96mmol)氢化2小时。将反应过滤并浓缩。将残余物通过反相HPLC(C18柱.梯度:0-70%MeCN在水中(0.1%FA作为改性剂)纯化,得到产物,为白色固体。

[2094] 4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(15.6mg,85%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99(dd,J=8.2,2.5Hz,2H),7.50(dd,J=8.2,4.6Hz,2H),7.17(ddd,J=15.1,5.8,2.3Hz,2H),7.09(t,J=8.7Hz,1H),6.25-6.17(m,1H),5.98(dd,J=9.6,2.3Hz,1H),4.01-3.91(m,1H),2.30(d,J=2.1Hz,3H),1.79(d,J=8.2Hz,3H),1.71-1.58(m,2H),1.52(s,2H)。LCMS m/z 464.25$[M+H]^+$

[2095] 化合物192

[2096] 4-[2-(1,1-二甲基-2-甲基磺酰基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(192)

[2097]

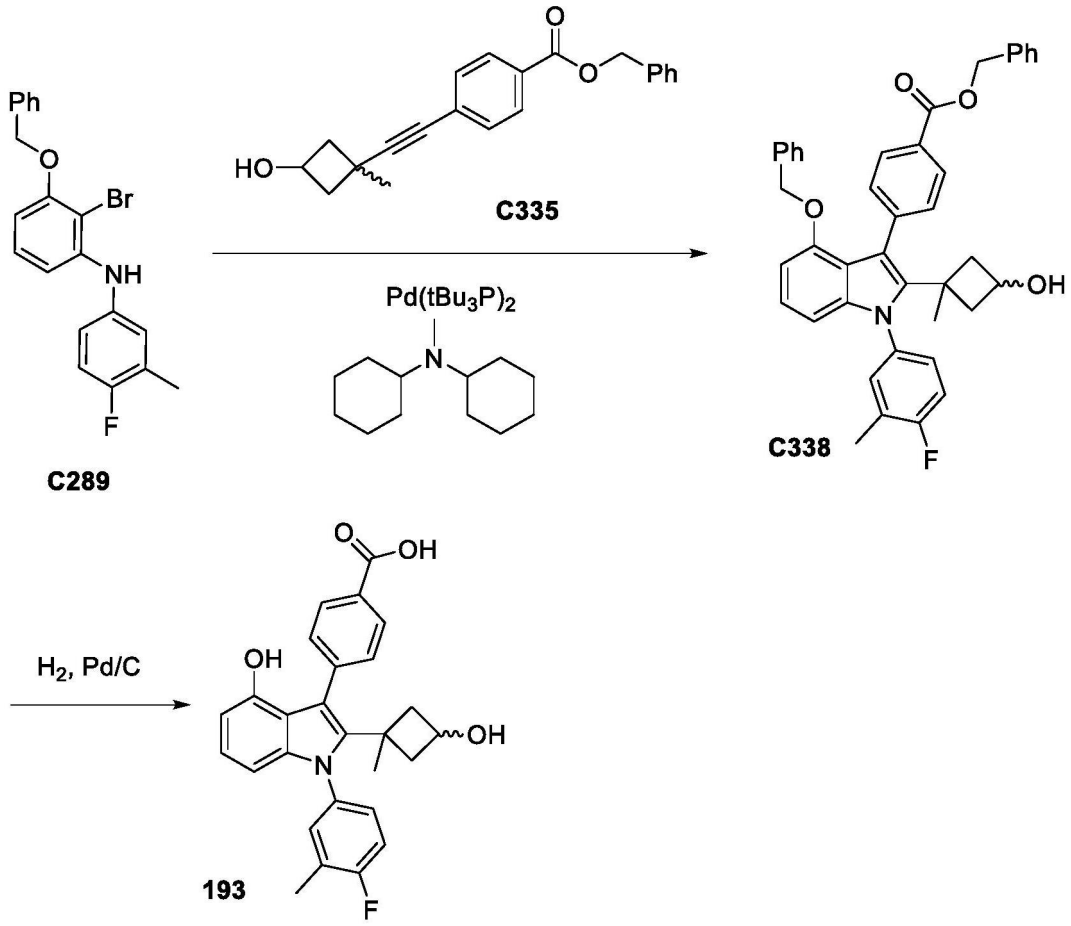


[2098] 根据针对制备化合物147所述的方法，由C265和C337制备化合物192。4-[2-(1,1-二甲基-2-甲基磺酰基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(43mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.66(s,1H),8.88(s,1H),7.94-7.86(m,2H),7.65-7.57(m,2H),7.57-7.51(m,2H),7.51-7.42(m,2H),6.82-6.74(m,1H),6.26(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),5.93(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.34(s,2H),2.83(s,3H),1.21-1.18(m,6H)。LCMS m/z 482.0[M+H]$^+$

[2099] 化合物193

[2100] 4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(193)

[2101]

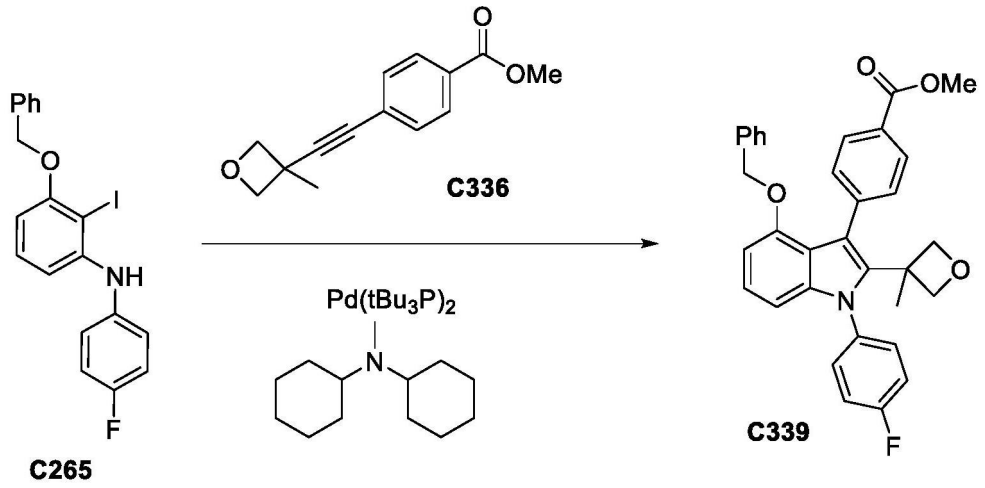


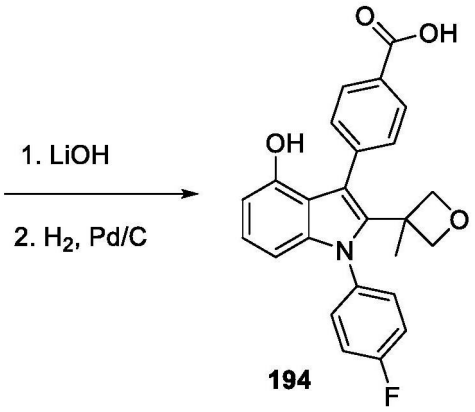
[2102] 使用针对制备化合物191所述的方法，由C289和C335制备化合物193。4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(13.2mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.21(d,J＝7.7Hz,2H),7.67(d,J＝7.8Hz,2H),7.24(s,2H),7.17(t,J＝8.8Hz,1H),6.99(t,J＝8.0Hz,1H),6.55(d,J＝7.5Hz,1H),6.44(d,J＝8.1Hz,1H),4.09(s,1H),2.37(s,5H),1.91(s,3H),1.42(d,J＝12.5Hz,2H)。LCMS m/z 446.21[M+H]$^+$.

[2103] 化合物194

[2104] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(194)

[2105]

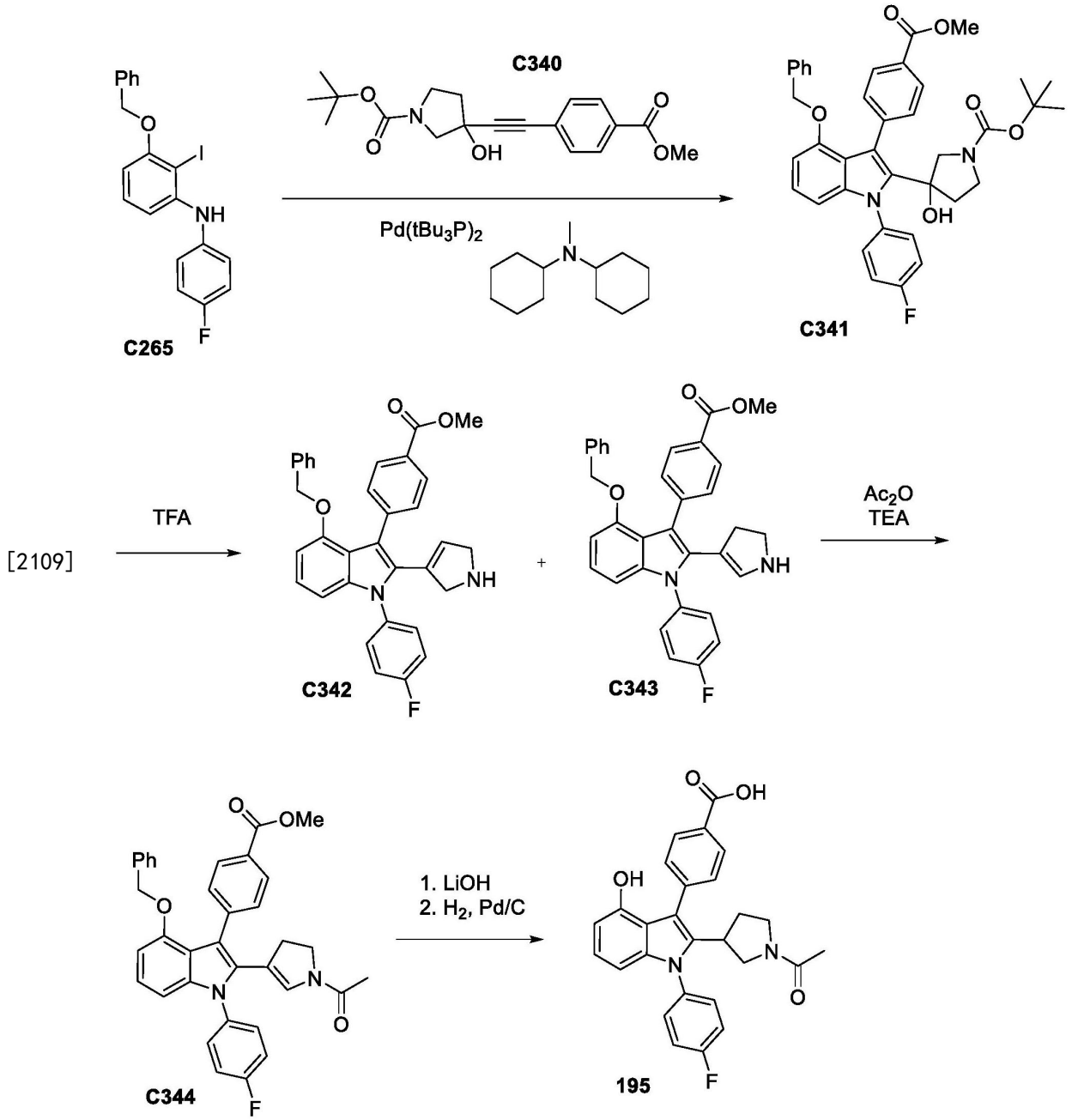




[2106] 使用针对制备化合物147所述的方法，由C265和C336制备化合物194。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(25mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.98-7.93(m,2H),7.53-7.49(m,2H),7.45-7.41(m,2H),7.28-7.13(m,5H),7.09(dd,J=8.3,7.8Hz,1H),6.86(ddt,J=6.8,1.8,0.8Hz,2H),6.64(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),6.51(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.98(s,2H),4.63-4.55(m,2H),3.99(s,3H),3.58-3.54(m,2H),1.96(s,3H)。LCMS m/z 522.0[M+H]$^+$

[2107] 化合物195

[2108] 4-[2-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(195)



[2109]

[2110] 步骤1.3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(C341)

[2111] 将含有3-苄氧基-N-(4-氟苯基)-2-碘-苯胺(525mg,1.252mmol)、3-羟基-3-[2-(4-甲氧基羰基苯基)乙炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(498mg,1.442mmol)和钯;三叔丁基磷烷(32mg,0.06262mmol)的密封小瓶抽真空并用氮气回填。添加N-环己基-N-甲基-环己胺(672μL,3.137mmol)在无水1,4-二噁烷(7.5mL)中的溶液,并将反应混合物在80℃搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法(柱:24g Combiflash Isco.梯度:0-40%EtOAc/庚烷)得到产物,为灰白色固体。3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(638mg,80%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94-7.84(m,2H),7.71-7.55(m,4H),7.49-7.38(m,2H),7.17(t,J=7.4Hz,1H),7.07(tt,J=8.1,4.3Hz,3H),6.73(d,J=7.5Hz,2H),6.66(t,J=7.1Hz,1H),

6.41(dd,J＝18.5,8.3Hz,1H),5.65(s,1H),4.90(d,J＝12.2Hz,2H),3.92(d,J＝7.3Hz,3H),3.09-2.92(m,3H),2.77(d,J＝11.3Hz,1H),1.67(q,J＝12.4,10.9Hz,1H),1.48-1.35(m,1H),1.23(d,J＝38.0Hz,9H)。LCMS m/z 636.19[M+H]$^+$

[2112] 步骤2.4-[4-苄氧基-2-(2,3-二氢-1H-吡咯-4-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C343)和4-[4-苄氧基-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C342)

[2113] 向3-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-2-基]-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.28g,1.917mmol)在二氯甲烷(20mL)的混合物中添加三氟乙酸(800μL,10.38mmol)。反应变成黑色且均匀,搅拌过夜。缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液直至反应pH约为8。用DCM(2x)萃取溶液,用盐水洗涤合并的有机物,通过相分离器,并减压浓缩。硅胶色谱法(柱:4g Combiflash Isco.梯度:0-8%MeOH在DCM中)得到产物,为灰白色固体。4-[4-苄氧基-2-(2,3-二氢-1H-吡咯-4-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯.

[2114] 步骤3.4-[2-(1-乙酰基-2,3-二氢吡咯-4-基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯和4-[2-(1-乙酰基-2,5-二氢吡咯-3-基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯

[2115] 在氮气下,向区域异构体混合物4-[4-苄氧基-2-(2,3-二氢-1H-吡咯-4-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(40mg,0.07564mmol)/4-[4-苄氧基-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(10mg,0.01928mmol)和三乙胺(27μL,0.1937mmol)在四氢呋喃(1mL)的溶液中添加乙酸酐(14μL,0.1484mmol)。允许搅拌1小时,基于LCMS,反应完成。加入甲醇并搅拌5分钟,然后减压浓缩。将原样使用,烯烃混合物将在最后步骤中被氢化。4-[2-(1-乙酰基-2,3-二氢吡咯-4-基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(40mg,89%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.97-7.89(m,2H),7.54-7.45(m,3H),7.39-7.28(m,3H),7.22-7.12(m,4H),6.87(t,J＝6.9Hz,2H),6.74(dd,J＝9.1,8.2Hz,1H),6.63(d,J＝7.9Hz,1H),5.40-5.31(m,1H),4.98(d,J＝4.0Hz,2H),4.11-4.03(m,2H),4.01-3.94(m,3H),3.86(s,1H),3.83-3.78(m,1H),1.94(s,2H),1.74(s,1H)。LCMS m/z 561.46[M+H]$^+$

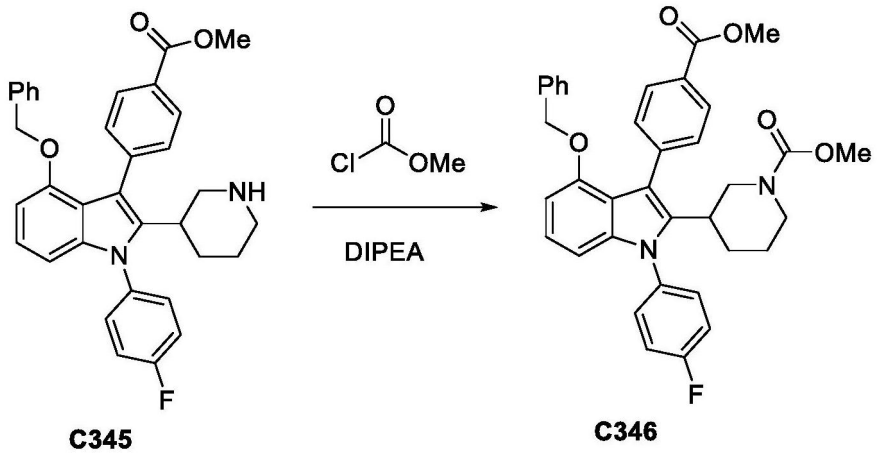
[2116] 步骤4.4-[2-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(195)

[2117] 向4-[2-(1-乙酰基-2,3-二氢吡咯-4-基)-4-苄氧基-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(39mg,0.06744mmol)在四氢呋喃(5mL)/甲醇(1.5mL)/水(950μL)的溶液中添加氢氧化锂(35mg,1.461mmol)并搅拌过夜,通过lcms检测反应完成。用10%柠檬酸酸化反应并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。

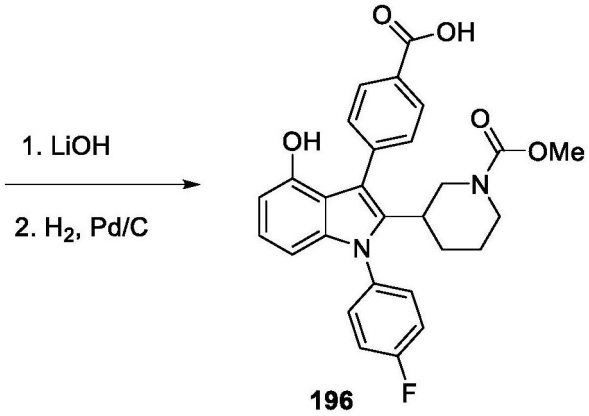
[2118] 将所得固体作为乙酸乙酯(3.8mL)溶液添加到钯(15mg,0.1410mmol)在乙醇(2.4mL)的浆液中。将反应混合物在1atm氢气下搅拌过夜。滤出催化剂,用010%甲醇/DCM作洗脱剂,在4g硅胶上层析。得到5.4mg白色固体。4-[2-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(5.4mg,17%)^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),9.19(d,J＝13.6Hz,1H),7.92(d,J＝8.0Hz,2H),7.82-7.25(m,6H),6.95-6.77(m,1H),6.39(dd,J＝7.8,4.5Hz,1H),6.25(d,J＝8.4Hz,1H),3.57-3.45(m,1H),3.27-3.08(m,2H),3.03(t,J＝10.9Hz,1H),2.90(d,J＝9.6Hz,1H),2.03-1.62(m,5H)。LCMS m/z 459.38[M+H]$^+$

[2119] 化合物196

[2120] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(196)



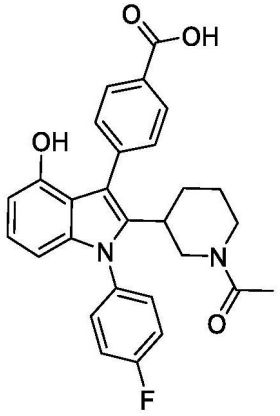
[2121]



[2122] 使用针对制备中间体C258所述的方法,由C2和3-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯制备中间体C345(参见化合物154)。根据针对制备化合物155所述的方法,由C345制备化合物196。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:15-100%MeCN的水溶液,含0.2%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(18.6mg,53%)^{1}H NMR(400MHz,甲醇/CDCl3-d4)δ8.14-8.07(m,2H),7.60(d,J=7.7Hz,2H),7.44(s,1H),7.38-7.33(m,1H),7.29(t,J=7.7Hz,2H),7.00-6.92(m,1H),6.51-6.40(m,2H),4.07(s,4H),3.60(d,J=2.0Hz,3H),2.69(d,J=10.0Hz,2H),2.35(s,1H),1.82(d,J=13.0Hz,1H),1.56-1.35(m,2H),1.31-1.12(m,1H)。LCMS m/z 489.39$[M+H]^+$

[2123] 化合物197

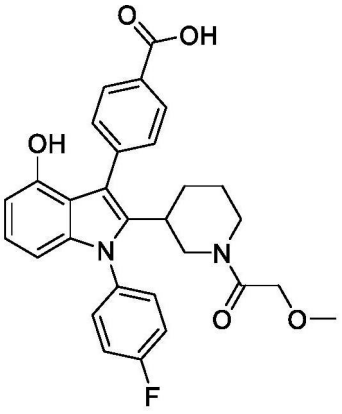
[2124] 4-[2-(1-乙酰基-3-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(197)

[2125] 

[2126] 如针对化合物154所述，由C345和Ac_2O制备化合物197。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:15-100%MeCN/水，含有0.2%甲酸)纯化，得到产物，为白色固体。在^1H和F NMR中都观察到了旋转异构体。4-[2-(1-乙酰基-3-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(12.5mg,35%)^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.26-8.05(m,2H),7.62(s,2H),7.48-7.38(m,1H),7.38-7.28(m,2H),7.25-7.14(m,1H),7.06-6.92(m,1H),6.51(dd,J＝26.2,7.9Hz,2H),5.31(s,2H),4.75-4.38(m,1H),3.69-3.57(m,1H),3.02-2.72(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.48-2.03(m,1H),1.92(d,J＝78.2Hz,4H),1.64-1.37(m,2H),1.24-1.15(m,1H)。LCMS m/z473.37$[M+H]^+$

[2127] 化合物198

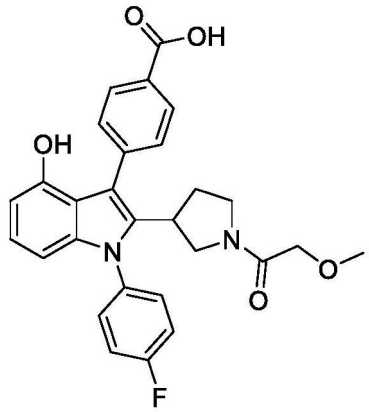
[2128] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(2-甲氧基乙酰基)-3-哌啶基]吲哚-3-基]苯甲酸(198)

[2129] 

[2130] 使用针对制备化合物155所述的方法，由中间体C345和2-甲氧基乙酰氯制备化合物198。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:10-100%MeCN/水，含有0.2%甲酸)纯化，得到产物，为白色固体。^1H和F NMR中都观察到了旋转异构体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(2-甲氧基乙酰基)-3-哌啶基]吲哚-3-基]苯甲酸(5mg,12%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.24-7.98(m,2H),7.65(s,2H),7.45(s,1H),7.39-7.27(m,2H),7.23-7.09(m,1H),7.09-6.96(m,1H),6.57(dd,J＝21.8,7.6Hz,1H),6.52-6.44(m,1H),4.53(s,1H),3.80(d,J＝3.9Hz,1H),3.65(d,J＝12.9Hz,1H),3.29(d,J＝39.9Hz,3H),2.89(t,J＝12.4Hz,1H),2.81-2.67(m,2H),2.59(d,J＝13.1Hz,1H),2.46(d,J＝10.5Hz,1H),2.13(t,J＝13.0Hz,1H),1.85(d,J＝13.7Hz,1H),1.55(t,J＝15.6Hz,2H),1.24(d,J＝13.7Hz,1H)。LCMS m/z503.34$[M+H]^+$

[2131] 化合物199

[2132] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基]吲哚-3-基]苯甲酸(199)

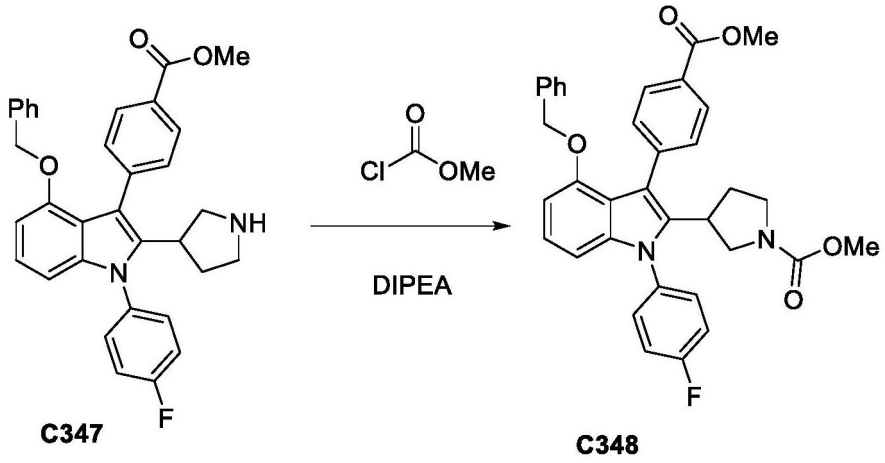
[2133] 

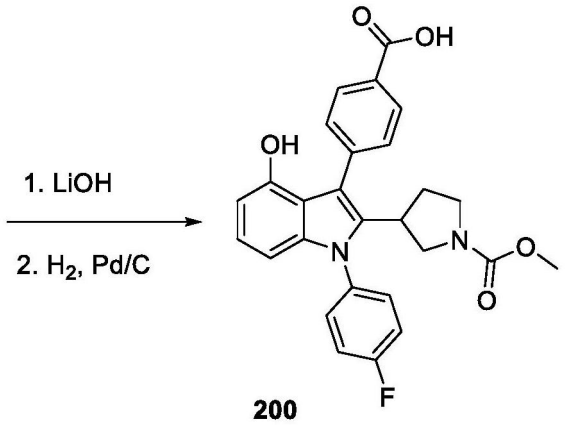
[2134] 使用针对制备化合物195所述的方法,从4-[4-苄氧基-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C343)和2-甲氧基乙酰氯制备化合物199。通过反相色谱法(柱:C18.(50g)梯度:5-100%MeCN/水,含有0.2%甲酸)纯化,得到产物。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基]吲哚-3-基]苯甲酸(2.9mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05-7.96(m,2H),7.56-7.43(m,4H),7.40-7.30(m,2H),6.92-6.84(m,1H),6.40-6.29(m,2H),5.49(s,2H),3.88(d,J=3.6Hz,1H),3.83-3.61(m,2H),3.51(d,J=7.2Hz,1H),3.43-3.35(m,2H),3.26(s,3H),3.20-3.06(m,1H),2.09-1.97(m,2H)。LCMS m/z 489.39$[M+H]^+$

[2135] 化合物200

[2136] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基吡咯烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(200)

[2137]



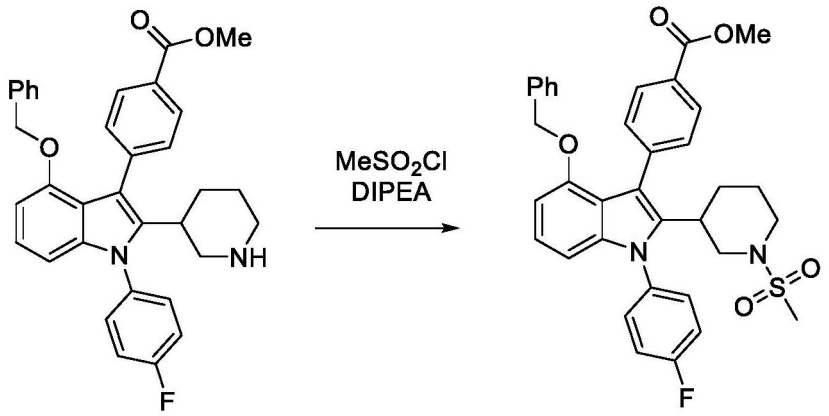


[2138] 使用针对制备中间体C258所述的方法，由C2和3-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备中间体C347(参见化合物154)。使用针对制备化合物155所述的方法，从中间体C347制备化合物200。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲氧基羰基吡咯烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(19.1mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.61-7.54(m,2H),7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.49-7.41(m,2H),6.87(t,J=7.9Hz,1H),6.40(d,J=7.7Hz,1H),6.26(d,J=8.2Hz,1H),3.20-3.04(m,3H),3.00(s,1H),2.51(s,3H),1.91(d,J=9.2Hz,1H),1.80(s,1H)。LCMS m/z 475.31[M+H]$^+$

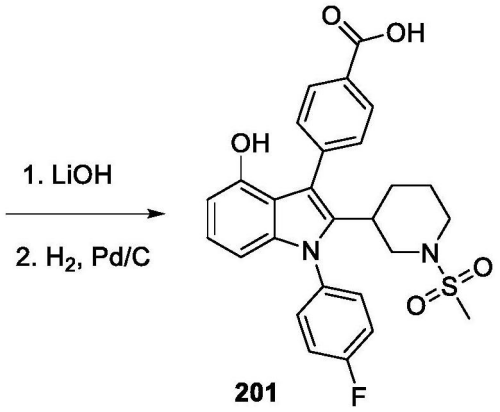
[2139] 化合物201

[2140] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(201)

[2141]



C345 C349



201

[2142] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C349)

[2143] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(盐酸盐)(70mg,0.12mmol)和二异丙基乙胺(120μL,0.69mmol)在二氯甲烷(1mL)/N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)的混合物中添加甲烷磺酰氯(14μL,0.18mmol),并搅拌过夜。添加额外的二异丙基乙胺(120μL,0.69mmol),混合物变得均匀。将反应搅拌4小时,然后用EtOAc稀释并用水(2x)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。硅胶色谱法(柱:12g Combiflash Isco.梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(55mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96(s,2H),7.49(s,2H),7.44-7.38(m,1H),7.38-7.26(m,3H),7.21-7.03(m,4H),6.78-6.72(m,2H),6.61-6.54(m,2H),4.90(s,2H),3.99(s,3H),3.74(d,J=11.2Hz,1H),3.60(d,J=12.0Hz,1H),2.82(d,J=11.6Hz,1H),2.52(s,4H),2.22(t,J=10.6Hz,1H),1.84(d,J=9.2Hz,1H),1.59(d,J=10.9Hz,1H),1.35(t,J=9.9Hz,2H)。LCMS m/z 613.38[M+H]$^+$

[2144] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸

[2145] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(55mg,0.09mmol)在四氢呋喃(6.8mL)/甲醇(1.7mL)/水(1.2mL)的溶液中添加氢氧化锂(45mg,1.88mmol),温热至50℃并搅拌3小时。将混合物冷却至室温,用10%柠檬酸酸化,并用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到产物。LCMS m/z 599.21[M+H]$^+$

[2146] 步骤3.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]

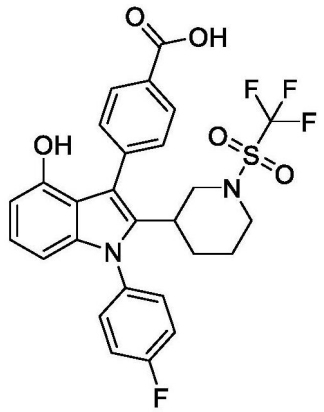
苯甲酸(201)

[2147] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(53mg,0.08mmol)和二羟基钯(4mg,0.028mmol)的混合物中添加甲醇(10mL)。将混合物置于氢气气氛(气球压力)下并搅拌4小时。滤出催化剂,浓缩滤液。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN/水,含有0.2%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。

[2148] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)吲哚-3-基]苯甲酸(17.1mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.90(s,1H),9.19(s,1H),7.97-7.90(m,2H),7.62-7.50(m,4H),7.50-7.42(m,2H),6.90-6.84(m,1H),6.39(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.24(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.57(d,J=11.2Hz,1H),3.46-3.35(m,2H),2.77(d,J=12.0Hz,1H),2.67(s,3H),2.21(t,J=11.1Hz,1H),1.77(d,J=9.7Hz,1H),1.56(d,J=9.2Hz,1H),1.26-1.16(m,2H)。LCMS m/z 509.23[M+H]$^+$

[2149] 化合物202

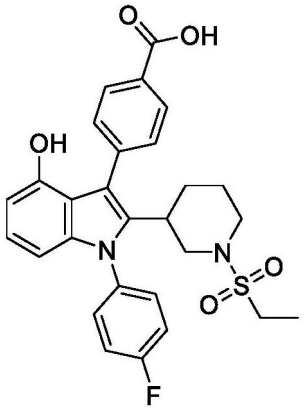
[2150] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(三氟甲基磺酰基)-3-哌啶基]吲哚-3-基]苯甲酸(202)

[2151] 

[2152] 根据针对制备化合物201所述的方法,由C345和三氟甲磺酰氯制备化合物202。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN的水溶液,含0.2%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(三氟甲基磺酰基)-3-哌啶基]吲哚-3-基]苯甲酸(22.4mg,90%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.93(s,1H),9.19(s,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.65-7.35(m,6H),6.92-6.83(m,1H),6.39(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.25(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),3.78(d,J=12.1Hz,1H),3.60(d,J=13.0Hz,1H),2.98(s,1H),2.80(d,J=12.0Hz,2H),1.84(d,J=13.1Hz,1H),1.63(d,J=13.4Hz,1H),1.35(d,J=13.8Hz,1H),1.17(d,J=16.1Hz,1H)。LCMS m/z 563.17[M+H]$^+$

[2153] 化合物203

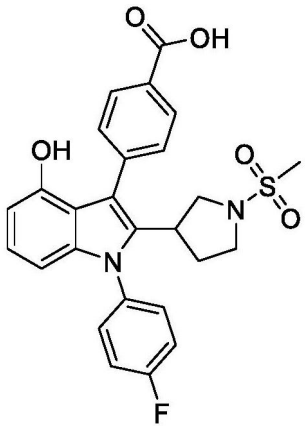
[2154] 4-[2-(1-乙基磺酰基-3-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(203)

[2155] 

[2156] 根据针对制备化合物201所述的方法，由C345和乙磺酰氯制备化合物203。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:20-100%MeCN的水溶液，含0.2%甲酸)纯化，得到产物，为白色固体。4-[2-(1-乙基磺酰基-3-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(28.2mg，71%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.18(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.61-7.49(m,4H),7.46(dd,J=9.7,7.8Hz,2H),6.91-6.82(m,1H),6.39(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),6.24(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.60(d,J=11.5Hz,1H),3.42(d,J=12.3Hz,1H),2.91-2.70(m,3H),2.64(t,J=11.7Hz,1H),2.32(t,J=10.9Hz,1H),1.78(d,J=11.1Hz,1H),1.54(d,J=11.1Hz,1H),1.21(d,J=10.8Hz,2H),1.00(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS m/z 523.22[M+H]$^+$

[2157] 化合物204

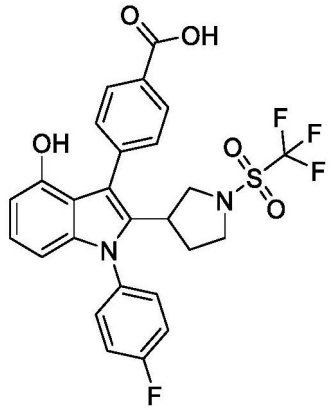
[2158] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(204)

[2159] 

[2160] 如针对制备化合物201所述，由C347和甲磺酰氯制备化合物204。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)吲哚-3-基]苯甲酸(19.8mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.65-7.53(m,4H),7.52-7.43(m,2H),6.89(t,J=7.9Hz,1H),6.41(d,J=7.6Hz,1H),6.27(d,J=8.1Hz,1H),3.14-2.95(m,4H),2.61(s,3H),1.92(s,1H),1.81(p,J=10.1,9.7Hz,1H)。LCMS m/z 495.13[M+H]$^+$

[2161] 化合物205

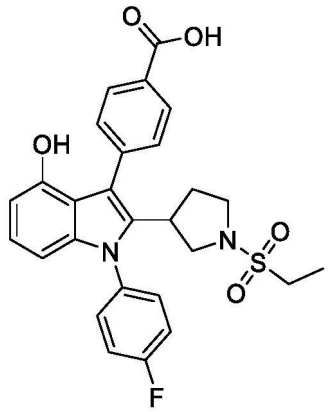
[2162] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-[1-(三氟甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]吲哚-3-基]苯甲酸(205)

[2163] 

[2164] 如针对制备化合物201所述，由C347和三氟甲磺酰氯制备化合物205。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.27(s,1H),7.96(d,J＝7.9Hz,2H),7.62(dd,J＝8.1,4.3Hz,2H),7.55(d,J＝7.9Hz,2H),7.52-7.41(m,2H),6.90(t,J＝8.0Hz,1H),6.41(d,J＝7.7Hz,1H),6.28(d,J＝8.2Hz,1H),3.61(t,J＝8.7Hz,1H),3.57-3.43(m,0H),2.53-2.49(m,4H),2.07(dd,J＝13.1,6.8Hz,1H),1.98-1.84(m,1H)。LCMS m/z 548.73[M+H]$^{+}$

[2165] 化合物206

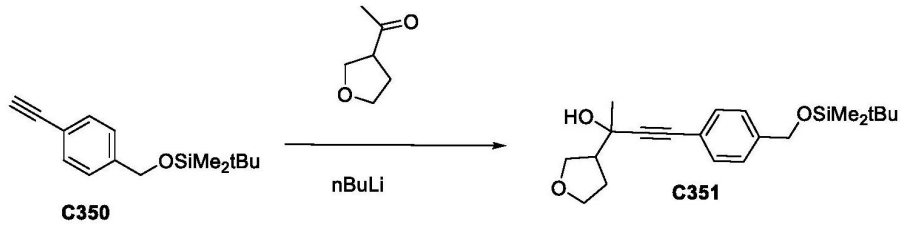
[2166] 4-[2-(1-乙基磺酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(206)

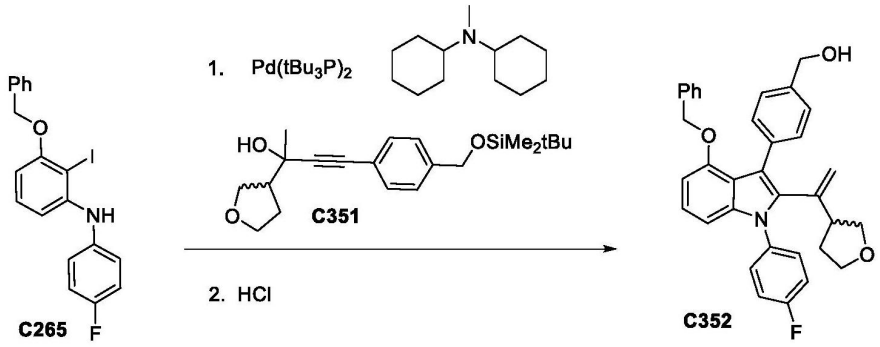
[2167] 

[2168] 如针对制备化合物201所述，由C347和三氟甲磺酰氯制备化合物206。4-[2-(1-乙基磺酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),7.95(d,J＝7.9Hz,2H),7.60(q,J＝5.2,4.6Hz,2H),7.55(d,J＝8.0Hz,2H),7.48(t,J＝9.0Hz,2H),6.88(t,J＝7.9Hz,1H),6.41(d,J＝7.6Hz,1H),6.27(d,J＝8.2Hz,1H),3.16-2.97(m,4H),2.86-2.69(m,3H),1.95(d,J＝11.7Hz,1H),1.84(q,J＝10.3,9.7Hz,1H),0.99(t,J＝7.4Hz,3H)。LCMS m/z 509.14[M+H]$^{+}$

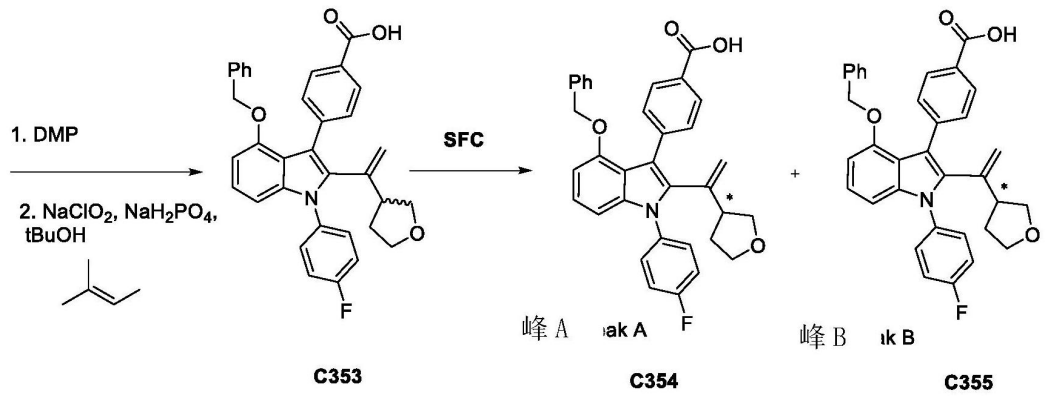
[2169] 化合物207

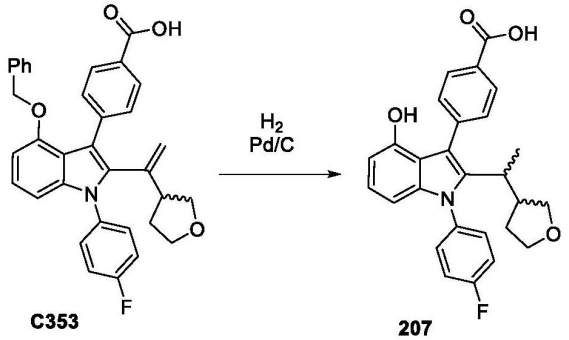
[2170] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(207)





[2171]





[2172] 步骤1.制备化合物C352

[2173] 使用针对制备化合物147所述的方法,由C265和C351制备化合物C352。

[2174] 步骤2-3.制备4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C353)

[2175] 向C352(450mg,0.86mmol)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加DMP(405mg,0.95mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,淬灭用1M硫代硫酸钠溶液淬灭。搅拌5分钟后,将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-50%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。合并纯的级分并浓缩,得到265mg白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲醛(265mg,59%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.00(s,1H),7.75-7.71(m,2H),

7.62-7.59(m,2H),7.43-7.37(m,2H),7.27-7.20(m,3H),7.20-7.13(m,3H),6.93(ddt,J=7.4,1.5,0.7Hz,2H),6.84(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),6.70(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),5.36(t,J=1.1Hz,1H),5.21(t,J=0.8Hz,1H),5.02(s,2H),3.73(td,J=8.3,4.8Hz,1H),3.61(dt,J=8.4,7.4Hz,1H),3.51(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),3.31(dd,J=8.3,7.6Hz,1H),2.55-2.44(m,1H),1.75(dtd,J=12.4,7.6,4.9Hz,1H),1.68-1.60(m,1H)。LCMS m/z 518.0[M+H]$^+$

[2176] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C353)

[2177] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲醛(250mg,0.48mmol)和2-甲基丁-2-烯在THF(7.92mL的2M,15.84mmol)的t-BuOH(5.5mL)和水(5.5mL)的悬浮液中添加$NaClO_2$(钠盐)(1.25g,13.82mmol)和磷酸二氢盐(钠盐)(1.67g,13.92mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱来进行纯化。将纯级分合并,浓缩,在9:1庚烷/EtOAc中研磨,过滤并干燥,得到213mg灰白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(213mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H),7.88-7.83(m,2H),7.55-7.49(m,4H),7.45-7.40(m,2H),7.22-7.09(m,4H),6.91-6.86(m,2H),6.75(d,J=7.9Hz,1H),6.72(d,J=8.3Hz,1H),5.37(d,J=1.3Hz,1H),5.26(s,1H),5.03(s,2H),3.55(td,J=8.3,4.8Hz,1H),3.44(dt,J=8.3,7.4Hz,1H),3.37-3.34(m,1H),3.09(t,J=7.9Hz,1H),2.40(t,J=7.7Hz,1H),1.66(dtd,J=12.4,7.6,4.8Hz,1H),1.54-1.42(m,1H)。LCMS m/z 534.0[M+H]$^+$

[2178] 制备4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C354)和4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C355)

[2179] 通过SFC将4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(C353)(190mg,0.36mmol)分离成其组成立体异构体。

[2180] 峰A:中间体C354 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,42%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.04-7.98(m,2H),7.60-7.54(m,2H),7.45-7.38(m,2H),7.27-7.13(m,6H),6.99-6.92(m,2H),6.85(d,J=8.3Hz,1H),6.70(d,J=7.8Hz,1H),5.36(t,J=1.2Hz,1H),5.22(s,1H),5.04(s,2H),3.75(td,J=8.3,4.8Hz,1H),3.63(q,J=7.7Hz,1H),3.53(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),3.33(t,J=8.0Hz,1H),2.52(p,J=7.7Hz,1H),1.77(dtd,J=12.4,7.6,4.8Hz,1H),1.62(dq,J=12.3,8.0Hz,1H)。LCMS m/z 534.0[M+H]$^+$

[2181] 峰B:中间体C355 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.93-7.88(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.34-7.28(m,2H),7.17-7.04(m,6H),6.88-6.82(m,2H),6.75(dd,J=8.3,0.6Hz,1H),6.60(d,J=7.8Hz,1H),5.27(d,J=1.2Hz,1H),5.12(t,J=0.8Hz,1H),4.94(s,2H),3.65(td,J=8.3,4.9Hz,1H),3.53(dt,J=8.4,7.4Hz,1H),3.43(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),3.27-3.19(m,1H),2.42(p,J=7.7Hz,1H),1.67(dtd,J=12.3,7.5,4.8Hz,1H),1.52(dq,J=12.2,8.0Hz,1H)。LCMS m/z 534.0[M+H]$^+$

[2182] 步骤3.4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸

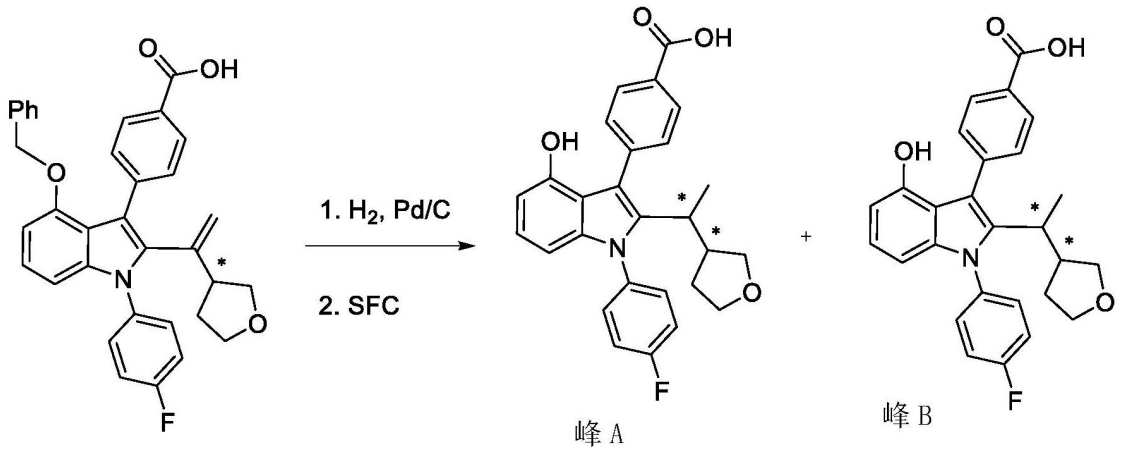
(207)

[2183] 向Pd/C(25mg,0.02349mmol)在EtOH(5mL)的浆液中添加4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(25mg,0.047mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液。将反应混合物在1大气压氢气下搅拌20分钟。将混合物再搅拌40分钟,经Celite®过滤,然后浓缩至干燥。将残余物与庚烷一起研磨,过滤并干燥。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(6mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29-9.15(m,1H),7.93(d,J=7.8Hz,2H),7.52-7.44(m,6H),6.83(td,J=7.9,1.7Hz,1H),6.40(dd,J=7.6,2.9Hz,1H),6.19(dd,J=8.2,4.4Hz,1H),3.55-3.26(m,3H),3.02(dt,J=32.0,7.4Hz,1H),2.62(dt,J=19.5,7.7Hz,1H),2.44-2.22(m,1H),1.93-1.58(m,2H),1.17(dd,J=28.3,7.0Hz,3H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$

[2184] 化合物208和化合物209

[2185] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(208)和4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(209)

[2186]



峰 A
C354

208

209

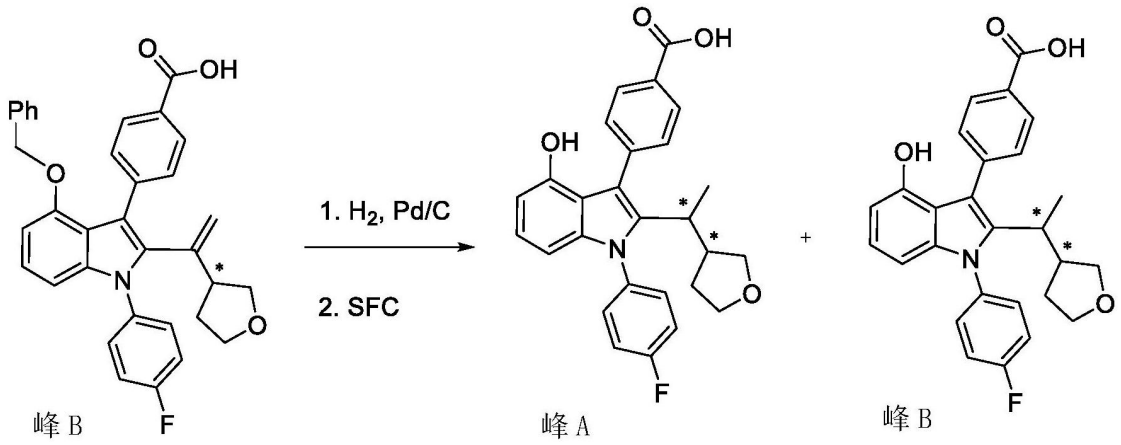
[2187] 向Pd/C(25mg,0.02349mmol)在EtOH(10mL)的浆液中添加4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(1-四氢呋喃-3-基乙烯基)吲哚-3-基]苯甲酸(40mg,0.07496mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液。将反应混合物在1atm氢气下搅拌2小时,然后经Celite®过滤,然后浓缩至干燥。通过SFC将混合物分离成其立体异构体。

[2188] 峰A:4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸208(11mg,61%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),9.17(s,1H),7.97-7.91(m,2H),7.57-7.42(m,6H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.39(d,J=7.6Hz,1H),6.19(d,J=8.2Hz,1H),3.56-3.36(m,3H),2.97(dd,J=8.7,7.3Hz,1H),2.61(dd,J=11.2,7.1Hz,1H),1.89(dt,J=11.1,7.5Hz,1H),1.82-1.71(m,1H),1.21(dq,J=8.0,4.8Hz,4H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$

[2189] 峰B:4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸209(10mg,59%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),9.17(s,1H),7.97-7.92(m,2H),7.51(ddd,J=12.4,8.7,4.5Hz,6H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.41-6.37(m,1H),6.19(d,J=8.2Hz,1H),3.56-3.37(m,3H),2.97(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),2.67-2.53(m,1H),1.89(dt,J=11.2,7.5Hz,1H),1.82-1.70(m,1H),1.26-1.16(m,4H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$

[2190] 化合物210和化合物211

[2191] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(210)和4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(211)

[2192] 

C355 **210** **211**

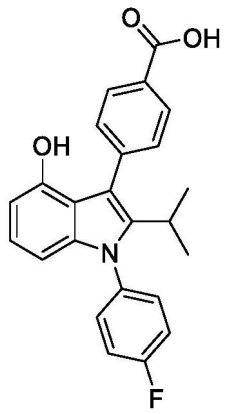
[2193] 使用针对制备化合物208和209所述的方法,从C355制备化合物210和211。

[2194] 峰A:4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸210(10mg,59%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),9.17(s,1H),7.97-7.92(m,2H),7.51(ddd,J=12.4,8.7,4.5Hz,6H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.41-6.37(m,1H),6.19(d,J=8.2Hz,1H),3.56-3.37(m,3H),2.97(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),2.67-2.53(m,1H),1.89(dt,J=11.2,7.5Hz,1H),1.82-1.70(m,1H),1.26-1.16(m,4H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$

[2195] 峰B:4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吲哚-3-基]苯甲酸211(8mg,47%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.17(s,1H),7.98-7.93(m,2H),7.56-7.46(m,6H),6.84(t,J=7.9Hz,1H),6.42-6.37(m,1H),6.20(d,J=8.1Hz,1H),3.53-3.50(m,1H),3.41-3.35(m,2H),3.06(dt,J=8.5,5.9Hz,1H),2.69-2.58(m,1H),1.85(dp,J=13.6,7.0Hz,1H),1.67(ddd,J=10.8,7.5,5.4Hz,1H),1.16(dd,J=17.6,7.1Hz,4H)。LCMS m/z 446.0[M+H]$^+$

[2196] 化合物212

[2197] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]苯甲酸(212)

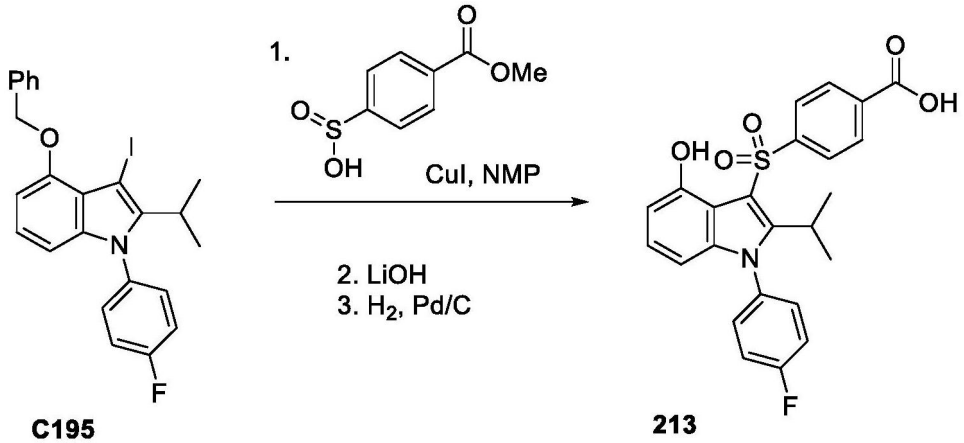
[2198] 

[2199] 如针对化合物129所述,由C195制备化合物212。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]苯甲酸(66mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.83(s,1H),9.15(s,1H),7.99-7.90(m,2H),7.60-7.48(m,4H),7.48-7.32(m,2H),6.83(t,J=7.9Hz,1H),6.39(dd,J

＝7.7,0.9Hz,1H),6.20(dd,J＝8.2,0.8Hz,1H),2.98(h,J＝7.3Hz,1H),1.00(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 390.23[M+H]$^+$

[2200] 化合物213

[2201] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸(213)

[2202] 

C195 213

[2203] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸甲酯

[2204] 将4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-3-碘-2-异丙基-吲哚(300mg,0.6181mmol)、4-甲氧基羰基苯亚磺酸(钠盐)(410mg,1.837mmol)和CuI(480mg,2.520mmol)在NMP(3mL)中的混合物在130℃下在密封管中加热2小时。用EtOAc稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,然后浓缩至干燥。混合物通过反相色谱纯化,用含0.1%TFA的5%-90%MeCN水溶液洗脱。将级分合并,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-35%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到122mg灰白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸甲酯(122mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.95-7.90(m,2H),7.79-7.74(m,2H),7.41-7.30(m,7H),7.26(dd,J＝7.1,2.6Hz,2H),6.99(t,J＝8.1Hz,1H),6.53(d,J＝7.9Hz,1H),6.33(d,J＝8.1Hz,1H),4.97(s,2H),3.95(s,3H),1.32(d,J＝8.2Hz,6H)。LCMS m/z 558.0[M+H]$^+$

[2205] 步骤2.4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸

[2206] 向4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸甲酯(122mg,0.2188mmol)在THF(6mL)、MeOH(2mL)和水(2mL)的溶液中添加LiOH(70mg,2.923mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用1M HCl水溶液酸化并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到81mg灰白色固体。4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸(81mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.97-7.92(m,2H),7.78-7.74(m,2H),7.42-7.30(m,7H),7.26(dd,J＝7.0,2.6Hz,2H),7.00(t,J＝8.1Hz,1H),6.55(dd,J＝8.1,0.7Hz,1H),6.34(dd,J＝8.3,0.8Hz,1H),4.96(s,2H),1.34(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 544.0[M+H]$^+$

[2207] 步骤3.4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸(213)

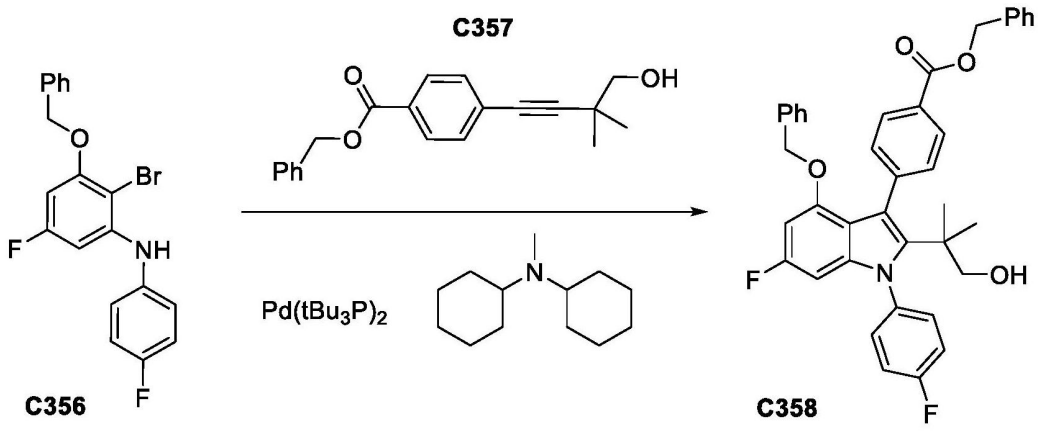
[2208] 向Pd/C(50mg,0.04698mmol)在EtOH(5mL)的悬浮液中添加4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸(76mg,0.1398mmol)在EtOH(10mL)中的溶液。将反应混合物在1atm氢气下搅拌1小时,然后经Celite®过滤。将滤液浓缩至干燥,并通过硅胶

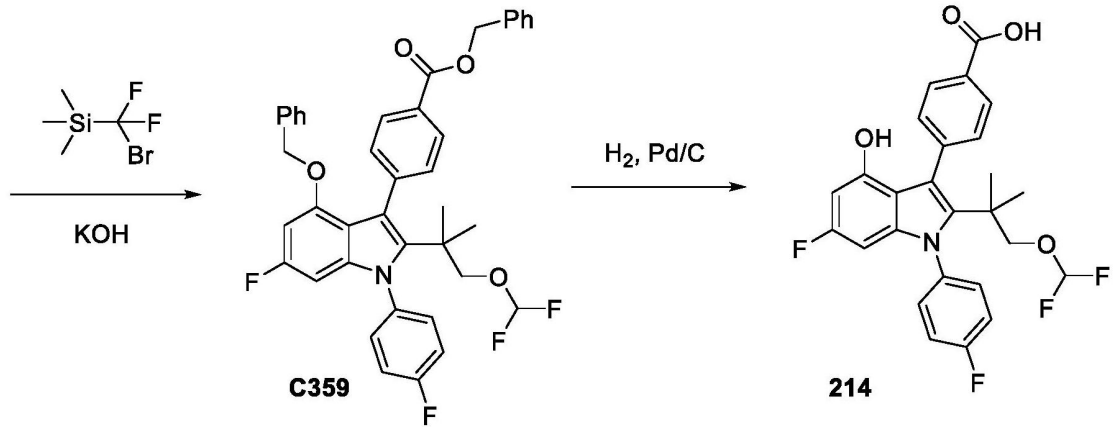
色谱法用0-15％MeOH的二氯甲烷溶液洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩，得到15mg白色固体。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸(15mg,22％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.49(s,1H),9.63(s,1H),8.17-8.11(m,2H),8.07-7.99(m,2H),7.69-7.60(m,2H),7.53-7.44(m,2H),7.02(t,J＝8.0Hz,1H),6.65-6.58(m,1H),6.17(dd,J＝8.3,0.9Hz,1H),4.03(q,J＝7.2Hz,1H),1.08(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 454.0[M+H]$^+$

[2209] 化合物214

[2210] 4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(214)

[2211]





[2212] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C358)

[2213] 3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(4-氟苯基)苯胺(265mg,0.68mmol)、4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯(255mg,0.82mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(450μL,2.1mmol)在5ml小瓶中的混合物。将混合物用氮气冲洗。添加二噁烷(3mL)并用氮气鼓泡5分钟。Pd(tBu_3P)$_2$(18mg,0.035mmol)。在12小时内将混合物加热至100℃，然后在6小时内加热至120℃。浓缩并通过硅胶色谱法(0-50％EtOAc/庚烷)纯化，得到产物，为淡黄色固体。4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(288mg,69％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.88-7.79(m,2H),7.48-7.38(m,4H),7.38-7.25(m,6H),7.13(ddt,J＝8.8,6.6,2.1Hz,2H),7.00-6.88(m,3H),6.66-6.56(m,2H),6.21(dd,J＝11.5,2.1Hz,1H),5.87(dd,J＝9.4,2.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.65(s,2H),3.18(s,2H),0.91(s,6H)。LCMS m/z 618.37[M+H]$^+$

[2214] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C359)

[2215] 将4-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸酯(70mg,0.1133mmol)在二氯甲烷(354μL)中的溶液冷却至0℃。添加KOH(160μL 20%w/w,0.6787mmol),剧烈搅拌反应5分钟。添加[Bromo(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(35.2μL,0.2263mmol)的二氯甲烷(88.4μL)溶液并将反应搅拌4小时。加入水和二氯甲烷,通过相分离器收集有机层。通过正相色谱法(0-60%二氯甲烷/庚烷)纯化,得到4-[4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(31mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91-7.86(m,2H),7.58-7.37(m,11H),7.06-6.95(m,3H),6.75-6.54(m,4H),5.90(dd,J=9.5,2.1Hz,1H),5.41(s,2H),4.84(s,2H),3.54(s,2H),0.97(s,6H)。LCMS m/z 668.37$[M+H]^+$

[2216] 步骤3.合成4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(214)

[2217] 向4-[4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(31mg,0.04mmol)在THF(878μL)和EtOH(878μL)的溶液中添加Pd/碳(12.5mg 10%w/w,0.012mmol),并在H_2(1.3mg,0.65mmol)(气球)下搅拌直至反应完成。将混合物通过Celite®过滤。通过反相色谱法(0-100%MeCN+0.2%甲酸)纯化,得到4-[2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(12.4mg,58%)LCMS m/z 488.28$[M+H]^+$

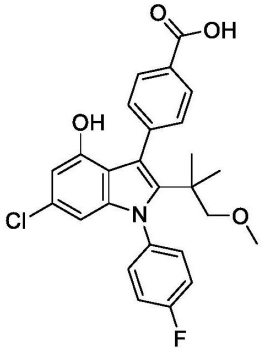
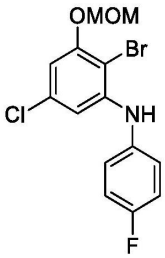
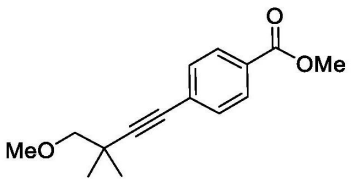
[2218] 化合物215-221

[2219] 步骤2.合成4-[4-苄氧基-2-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-6-氟-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C359)

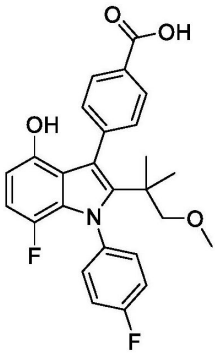
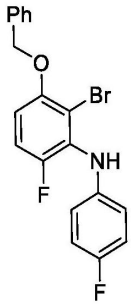
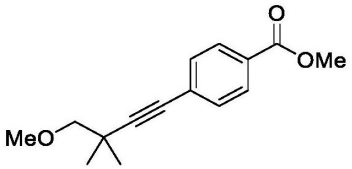
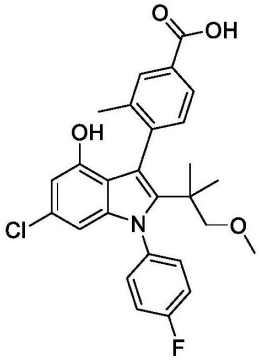
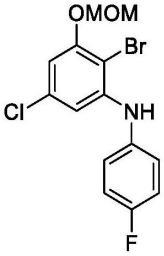
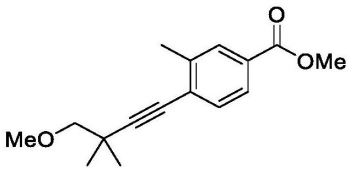
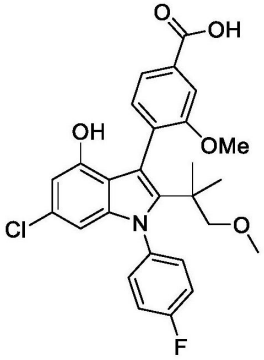
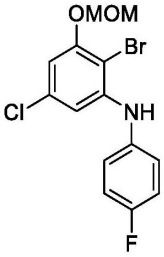
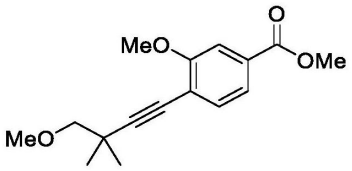
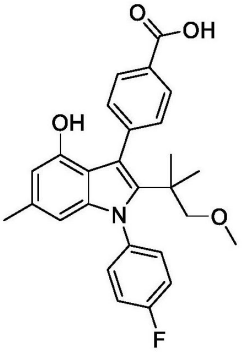
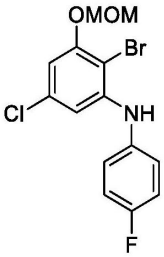
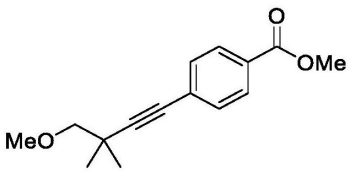
[2220] 使用针对制备化合物147所述的方法,通过芳基苯胺(反应物A)和炔烃(反应物B)之间的Larock吲哚环化制备化合物215-221(表9)。反应物A中的苯酚部分用苄基或MOM基团保护。在每种情况下,使用合适的试剂除去醚保护基团。MOM基团的除去如在制备化合物141中所用的HCl所描述的进行。根据如制备化合物147或191所述的氢化程序进行苄基除去。

[2221] 表9.化合物215-221的制备方法、结构和物理化学数据

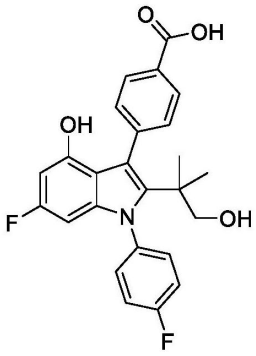
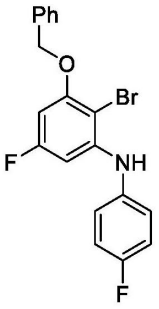
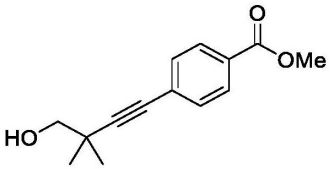
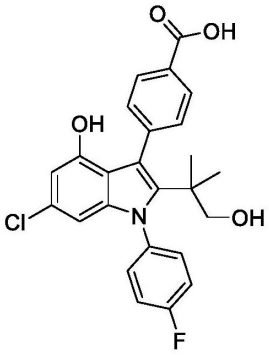
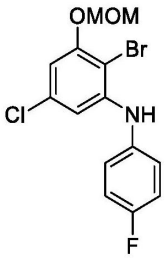
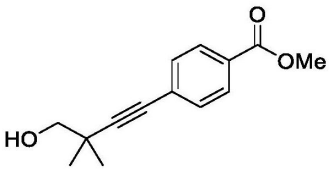
[2222]

化合物	结构	反应物 A	反应物 B
215			

[2223]

化合物	结构	反应物 A	反应物 B
216			
217			
218			
219[1]			

[2224]

化合物	结构	反应物 A	反应物 B
220		 C356	
221			

[2225] [1.]在最终的脱保护步骤之前，使用与三甲基硼氧烃三聚物的铃木反应来连接甲基。

[2226] 表10.化合物215-221的NMR和LCMS数据

[2227]

化合物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
215	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.60 - 7.39 (m, 6H), 6.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 0.97 (s, 6H)。LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 468.29
216	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 0.96 (s, 6H)。LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 452
217	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.03 (d, J = 1.7 Hz, 7H)。LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 482.33
218	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.86 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 1.08 (d, J = 3.7 Hz, 6H)。LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 498.4
219	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz,

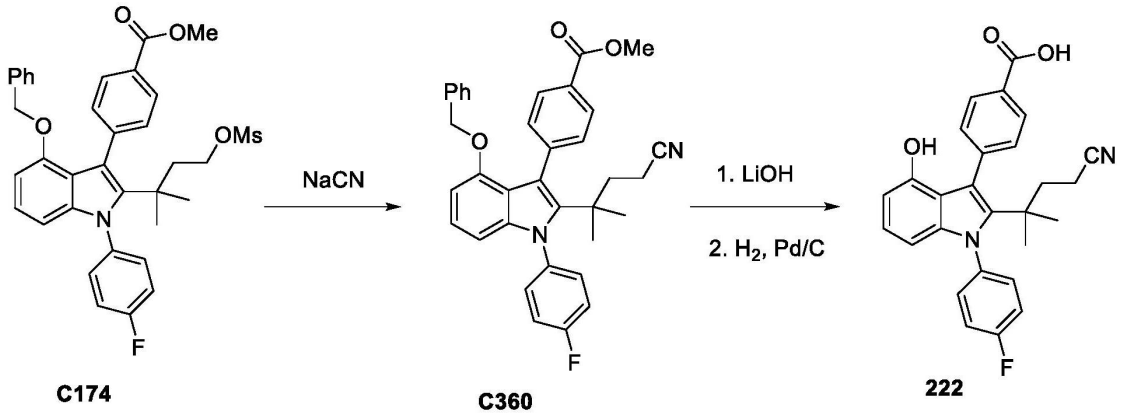
[2228]

	2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.93 (s, 7H)。LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 448.36
220	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD_3OD) δ 7.99 (dq, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 0.93 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 438.2
221	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4/$CDCl_3$) δ 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.01 (s, 6H)。LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 454.26

[2229] 化合物222

[2230] 4-[2-(3-氰基-1,1-二甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(222)

[2231]



C174 C360 222

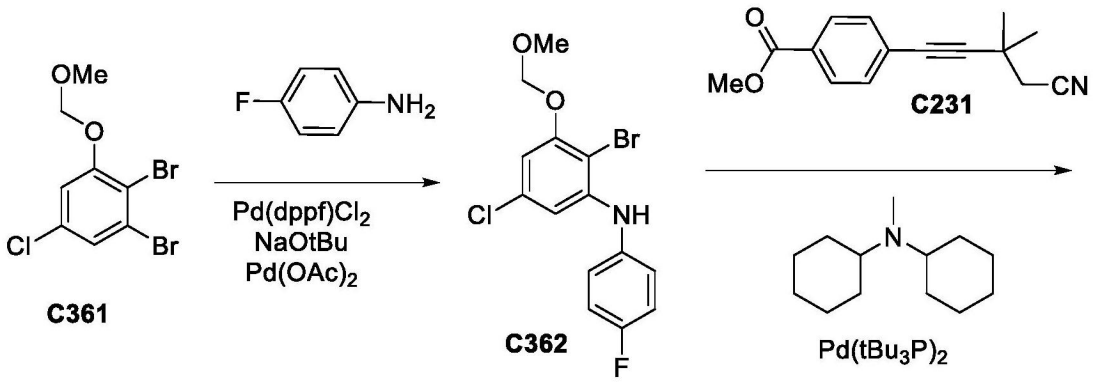
[2232] 步骤1.合成4-[4-苄氧基-2-(3-氰基-1,1-二甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C360)

[2233] 在90℃下,向4-[4-苄氧基-2-(1,1-二甲基-3-甲基磺酰氧基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(220mg,0.36mmol)在NMP(3mL)的溶液中添加NaCN(145mg,2.96mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌3小时,然后用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-35%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到112mg白色固体。4-[4-苄氧基-2-(3-氰基-1,1-二甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(112mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.91-7.85(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.42-7.35(m,2H),7.30-7.26(m,2H),7.19-7.10(m,3H),7.02(t,J=8.1Hz,1H),6.79-6.74(m,2H),6.53(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.26(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),4.80(s,2H),3.96(s,3H),2.23-2.17(m,2H),1.73-1.67(m,2H),1.06(s,6H)。LCMS m/z 547.0$[M+H]^+$

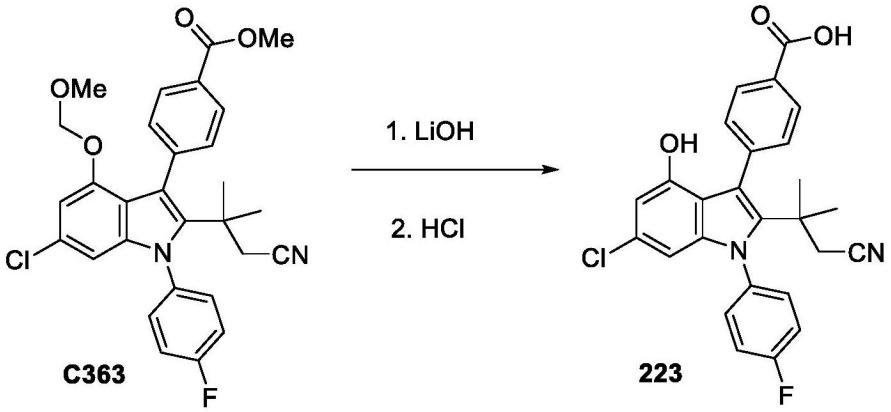
[2234] 通过针对制备化合物147所述的酯水解和氢化,从C360分两步制备化合物222。4-[2-(3-氰基-1,1-二甲基-丙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(13mg,17%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),8.90(s,1H),7.93-7.87(m,2H),7.59-7.54(m,2H),7.53-7.49(m,2H),7.48-7.42(m,2H),6.81-6.74(m,1H),6.27(dd,J=7.6,0.8Hz,1H),5.96(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),2.37-2.29(m,2H),1.56(dd,J=9.1,7.0Hz,2H),1.01(s,6H)。LCMS m/z 443.0$[M+H]^+$

[2235] 化合物223

[2236] 4-[6-氯-2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(223)



[2237]



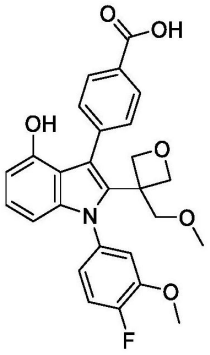
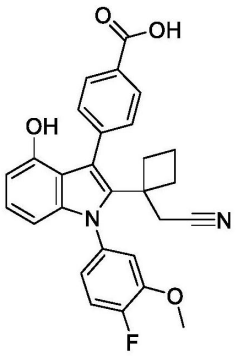
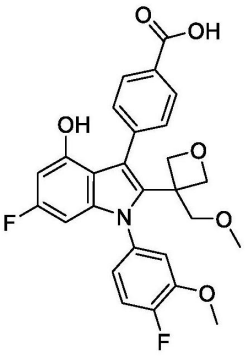
[2238] 使用针对制备化合物191所述的方法,由C361和C362制备化合物223。在该实例中,使用针对制备化合物214所述的方法,用HCl除去MOM保护基。4-[6-氯-2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4-氟苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(26.8mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.95(s,1H),9.59(s,1H),7.96-7.89(m,2H),7.64-7.56(m,2H),7.57-7.44(m,4H),6.33(d,J=1.7Hz,1H),5.99(d,J=1.7Hz,1H),2.47-2.38(m,2H),1.14(d,J=14.4Hz,6H)。LCMS m/z 463.25$[M+H]^+$

[2239] 化合物224-241

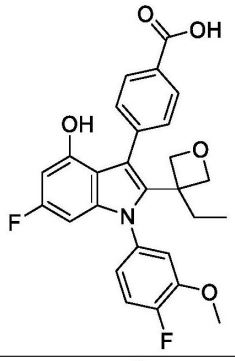
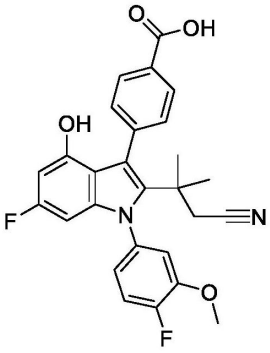
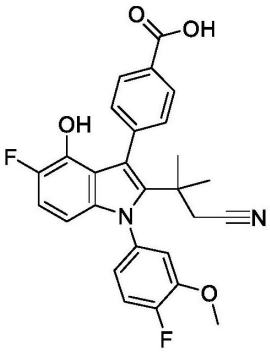
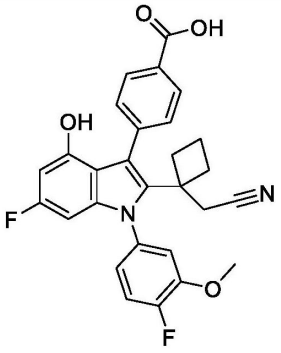
[2240] 化合物224-241(表11)由合适的二取代炔烃和卤代芳基卤化物化物制备,如化合物214和223的制备中所述,并且如表9所示用于化合物215-221的制备。炔烃用甲酯或苄酯保护。

[2241] 表11.化合物224-241的制备方法、结构、物理化学数据

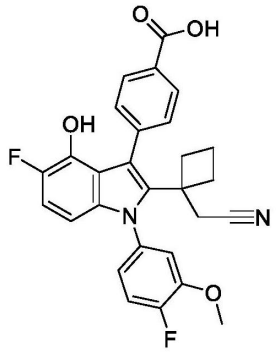
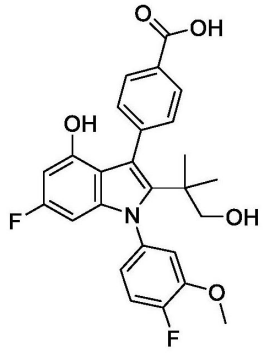
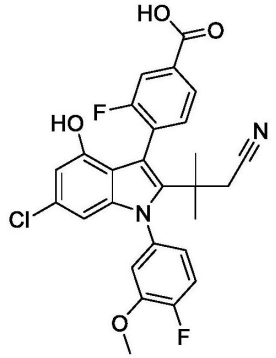
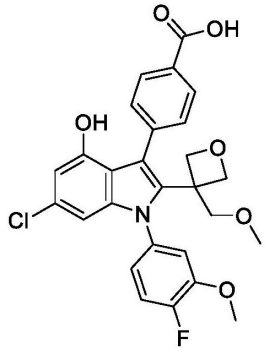
[2242]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
224		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H)。LCMS *m/z* 478.31 [M+H]$^+$
225		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 10.3, 9.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 471.2 [M+H]$^+$
226		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 5H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) 。LCMS *m/z* 496.24 [M+H]$^+$

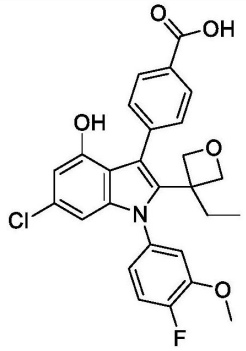
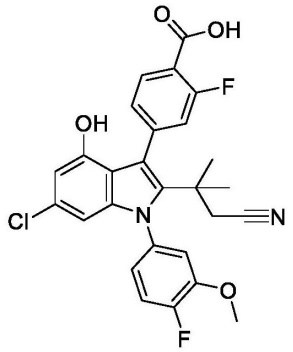
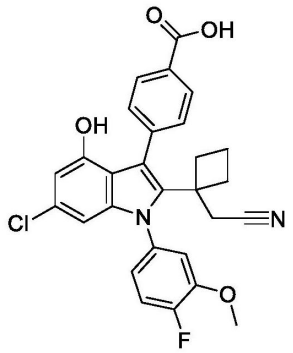
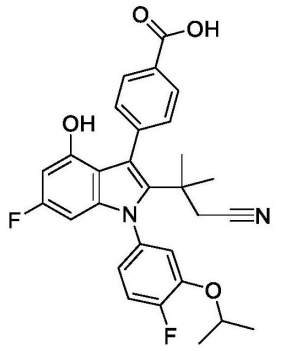
[2243]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
227		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 2H), 2.00 (q, J = 8.2, 7.7 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 480.22 [M+H]$^+$
228		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 10.4 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 477.25 [M+H]$^+$
229		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 18.4, 8.0, 3.2 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 8.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 478.02 [M+H]$^+$
230		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.34 - 8.22 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 1.90 (h, J = 10.1 Hz, 1H), 1.70 (dt, J = 11.4, 9.2 Hz, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 2H)。LCMS *m/z* 489.29 [M+H]$^+$

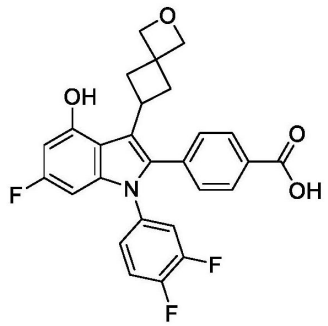
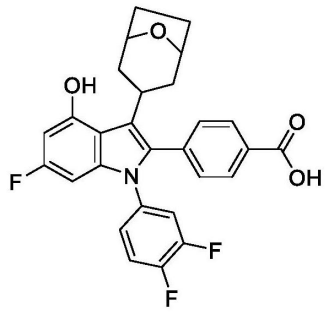
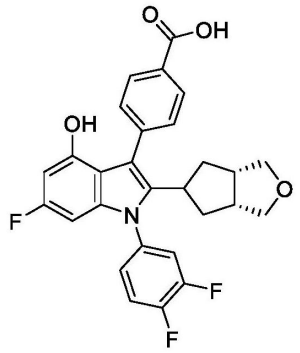
[2244]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
231		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 2H)。LCMS *m/z* 489.2 [M+H]$^+$
232		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 2.8 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 468.23 [M+H]$^+$
233		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 9.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (dddd, J = 48.7, 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.56 (dd, J = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 6H)。LCMS *m/z* 511 [M+H]$^+$
234		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 5H), 3.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H)。LCMS *m/z* 512.24 [M+H]$^+$

[2245]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
235		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 496.23 $[M+H]^+$
236		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.83 (td, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 11.2, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 8.6, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.23 - 1.09 (m, 6H)。LCMS *m/z* 511.25 $[M+H]^+$
237		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.26 (tq, J = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (dq, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 6.40 - 6.25 (m, 1H), 3.92 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 1.87 (dh, J = 19.0, 10.4, 9.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.52 (t, J = 12.5 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 505.18 $[M+H]^+$
238		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 505.27 $[M+H]^+$

[2246]

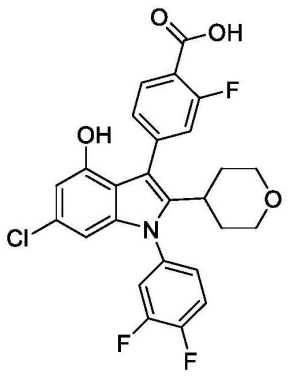
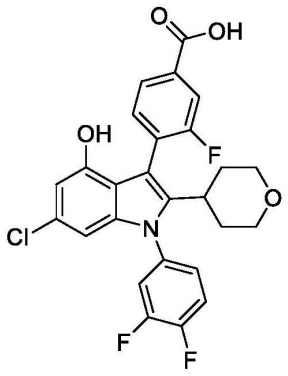
化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
239		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.94 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 10.4 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 480.21 $[M+H]^+$
240		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 494.34 $[M+H]^+$
241		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (td, J = 9.7, 9.1, 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 10.5, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 2H)。LCMS *m/z* 494.24 $[M+H]^+$

[2247] 化合物242-243

[2248] 如针对制备化合物12所述制备化合物242-243(表12)。使用甲基醚保护基代替MOM保护基。甲酯和甲醚同时用$AlCl_3$和辛烷-1-硫醇去保护(如化合物179的制备中所述)。

[2249] 表12.化合物242-243的制备方法、结构、物理化学数据

[2250]

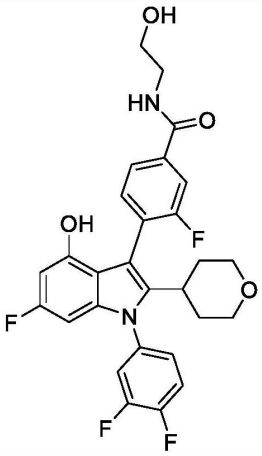
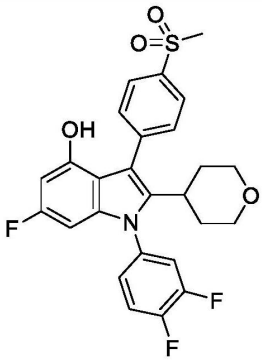
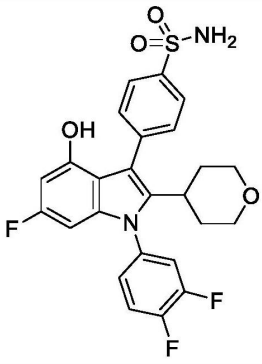
化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
242		如针对化合物12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 6.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 4H)。LCMS *m/z* 501.9 $[M+H]^+$
243		如针对化合物12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 22.4, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.73 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 501.9 $[M+H]^+$

[2251] 化合物244-250

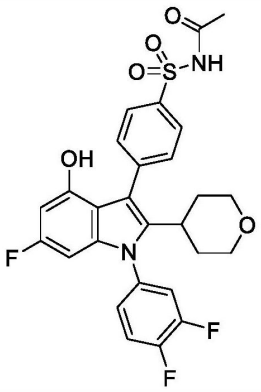
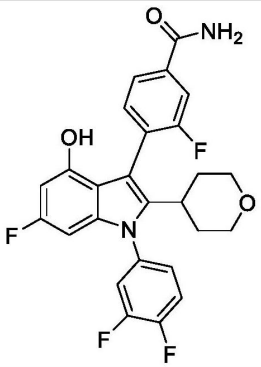
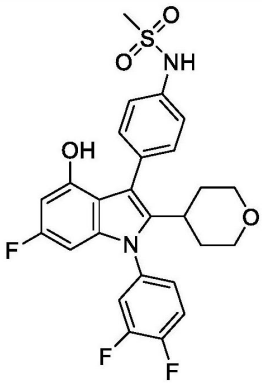
[2252] 化合物244(表13)由S3通过与(2-氟-4-甲氧羰基-苯基)硼酸的铃木偶联,然后与乙醇胺的HATU偶联,最后通过氢解除去苄基来制备。如针对制备化合物9所述,化合物245-250(表14)由S3通过与合适的硼酸或酯的铃木偶联制备。在表脚注中注明了任何修改。

[2253] 表13.化合物244-250的制备方法、结构、物理化学数据

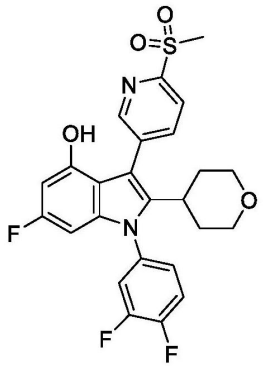
[2254]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
244[1]		从 **S3** 方法请参见脚注。	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.49 (m, 4H)。LCMS *m/z* 529.14 $[M+H]^+$
245[2]		从 **S3** 如针对化合物 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 1H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 5H), 2.73 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.55 (qd, J = 12.4, 11.8, 4.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H)。LCMS *m/z* 501.99 $[M+H]^+$
246[2]		从 **S3** 如针对化合物 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 7.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.71 (td, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 503.13 $[M+H]^+$

[2255]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
247[2]		从 **S3** 如针对化合物 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (td, J = 9.4, 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.86 (td, J = 10.4, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.63 (s, 3H)。LCMS *m/z* 544.93 $[M+H]^+$
248[3]		从 **S3.** 关于方法，请参见脚注	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 9.4, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.06 (ddd, J = 14.8, 10.9, 2.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 1.67 - 1.34 (m, 5H)。LCMS *m/z* 485.13 $[M+H]^+$
249[2]		从 **S3** 如针对化合物 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.65 - 9.56 (m, 1H), 7.80 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.27 - 5.97 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 5H), 2.74 (tt, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 1.51 (td, J = 11.7, 10.5, 4.4 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 517.21 $[M+H]^+$

[2256]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
250^2		从 **S3** 化合物 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.53 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.19 (dt, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.4, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.90 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.61 (tt, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 4H)。LCMS *m/z* 503.04 [M+H]$^+$

[2257] $^{1.}$由S3通过与(2-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸的铃木偶联制备。在室温下,使用HATU、DIPEA的二氯甲烷溶液,将得到的中间体与乙醇胺偶联。

[2258] $^{2.}$不需要酯水解步骤。

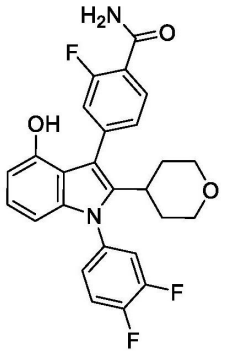
[2259] $^{3.}$通过S3与(4-氰基-2-氟-苯基)硼酸的铃木偶联制备。用H_2O_2和K_2CO_3氧化腈基,得到4-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]-3-氟-苯甲酰胺。氢解得到产物。

[2260] 化合物251和化合物252

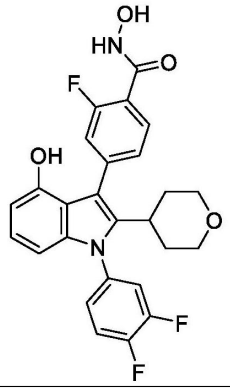
[2261] 化合物251和252(表14)由化合物4通过分别与氨和羟胺的HATU偶联来制备。

[2262] 表14.化合物251-252的结构和物理化学数据

[2263]

化合物	结构	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
251		^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.41 (ddd, J = 21.7, 8.0, 0.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 4H)。LCMS *m/z* 467.31 [M+H]$^+$

[2264]

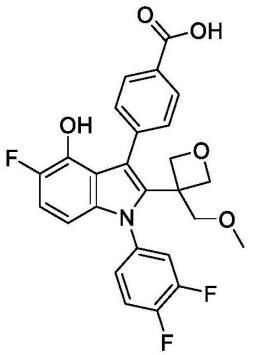
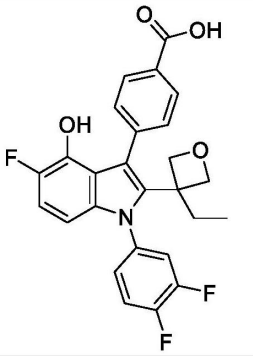
化合物	结构	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
252		^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.39 (ddd, J = 21.0, 8.0, 0.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 23.2, 8.5 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 483.24 [M+H]$^+$

[2265] 化合物253-278

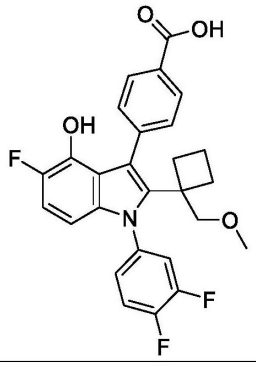
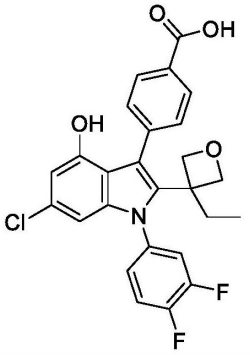
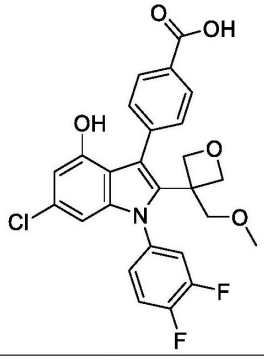
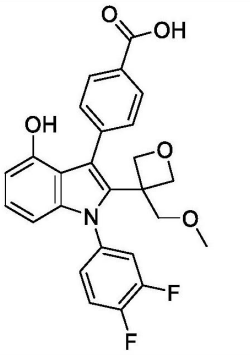
[2266] 如化合物146的制备中所述，化合物253-278(表15)由适当的二取代炔烃和苯胺芳基卤化物制备。在表脚注中记录了该制备的任何例外情况。

[2267] 表15.化合物253-278的结构和物理化学数据

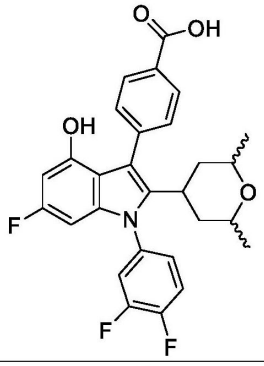
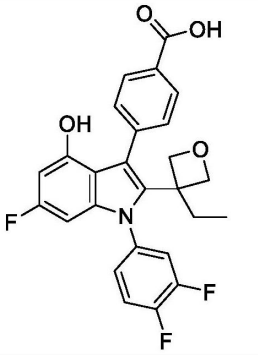
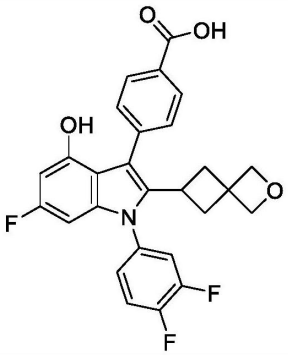
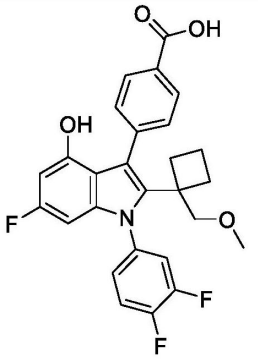
[2268]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
253		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 11.2, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (dq, J = 7.4, 3.1, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)。LCMS *m/z* 484.23 [M+H]$^+$
254		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 10.8, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.01 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 468.26 [M+H]$^+$

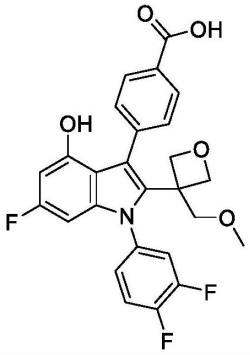
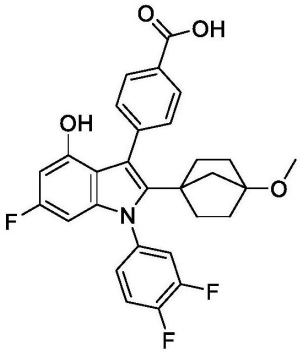
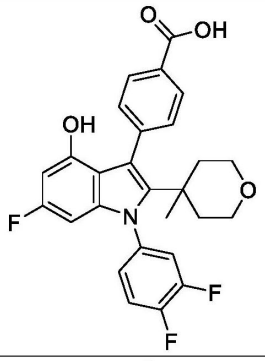
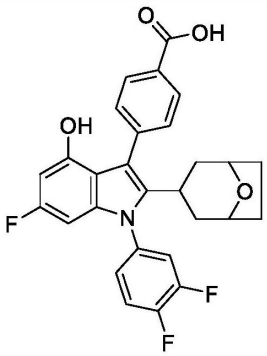
[2269]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
255		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 3H)。LCMS *m/z* 482.02 $[M+H]^+$
256		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (ddd, J = 10.3, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 484.27 $[M+H]^+$
257		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (ddd, J = 11.2, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)。LCMS *m/z* 500.25 $[M+H]^+$
258		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.0, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 12.6, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)。LCMS *m/z* 466.23 $[M+H]^+$

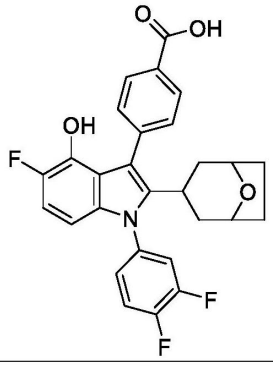
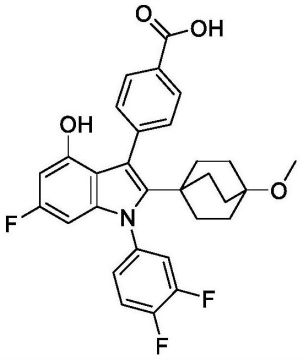
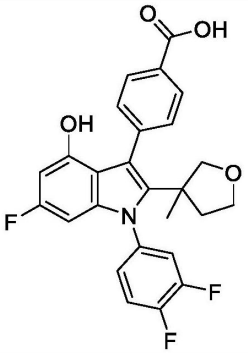
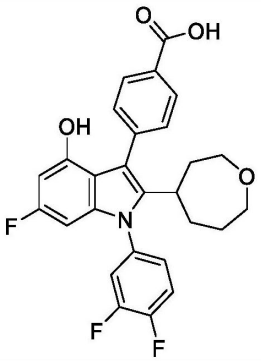
[2270]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
259		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.16 (q, J = 12.3, 11.9 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 496.24 $[M+H]^+$
260		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 27.7, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 468.26 $[M+H]^+$
261[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.21 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.64 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.85 (t, J = 10.5 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 480.2 $[M+H]^+$
262		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 3H)。LCMS *m/z* 482.29 $[M+H]^+$

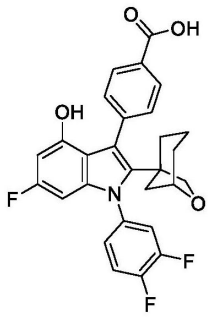
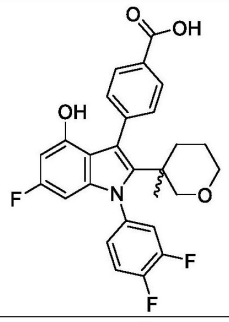
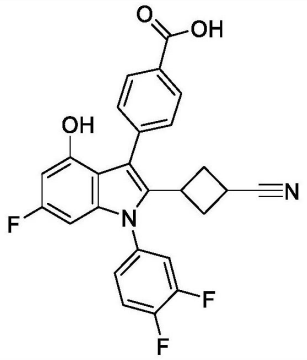
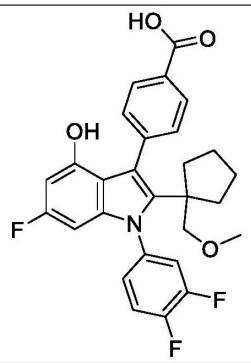
[2271]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
263		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.2, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)。LCMS *m/z* 484.18 [M+H]$^+$
264		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 11.1, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.48 - 1.21 (m, 8H)。LCMS *m/z* 508 [M+H]$^+$
265		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.80 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.21 (m, 5H), 1.55 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H)。LCMS *m/z* 482 [M+H]$^+$
266		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.24 (m, 5H), 6.19 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.22 (tt, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.50 - 1.32 (m, 4H)。LCMS *m/z* 494.17 [M+H]$^+$

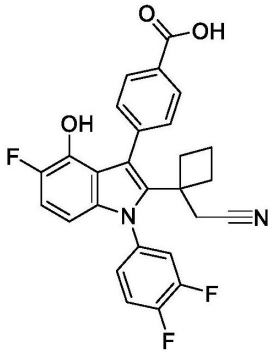
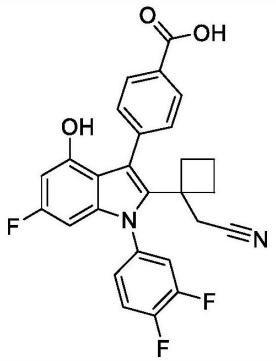
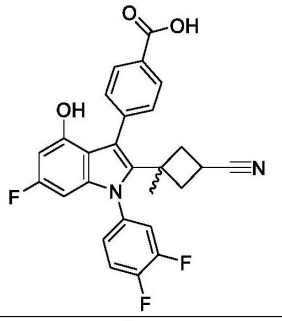
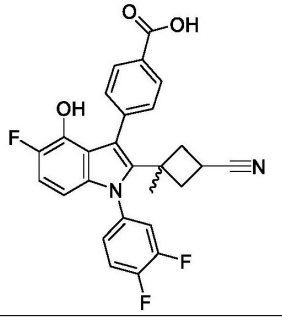
[2272]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
267		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 10.6, 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 2H)。LCMS *m/z* 494.25 [M+H]$^+$
268		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 5H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 5H)。LCMS *m/z* 522.28 [M+H]$^+$
269		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.68 (dt, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (ddd, J = 9.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 1.82 (dq, J = 21.8, 10.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H)。LCMS *m/z* 468.23 [M+H]$^+$
270		LCMS *m/z* 482 [M+H]$^+$

[2273]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
271		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.84 (dtd, J = 13.8, 7.4, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 19.3, 8.9 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 3H), 1.03 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 494.2 [M+H]$^+$
272		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (ddt, J = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 3.3 Hz, 5H)。LCMS *m/z* 482.23 [M+H]$^+$
273[2]		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.30 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.14 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H)。LCMS *m/z* 463.37 [M+H]$^+$
274		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (ddd, J = 11.4, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 10.2, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 1.55 - 1.15 (m, 8H)。LCMS *m/z* 496.22 [M+H]$^+$

[2274]

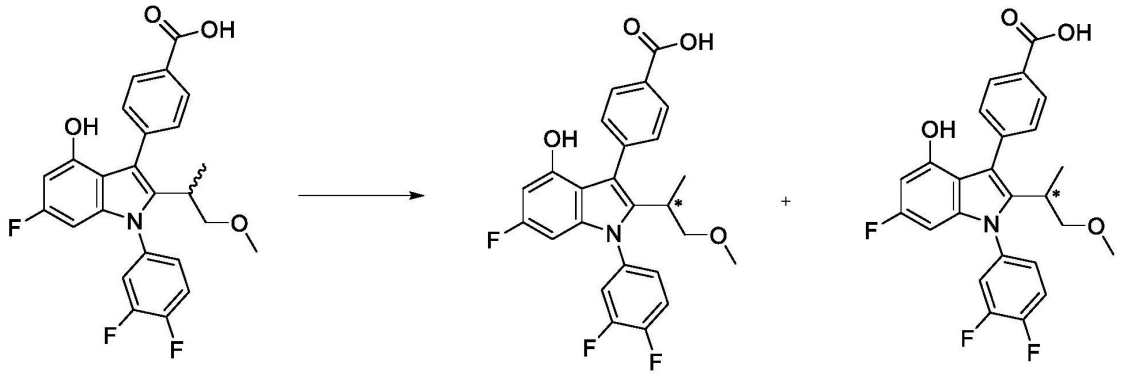
化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
275		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.32 (dq, J = 20.8, 10.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.60 (dt, J = 12.1, 9.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 477.29 $[M+H]^+$
276		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 19.2, 9.6 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 2H)。LCMS *m/z* 477.29 $[M+H]^+$
277		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H)。LCMS *m/z* 477.1 $[M+H]^+$
278		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 2H)。LCMS *m/z* 477.24 $[M+H]^+$

[2275] [1.]化合物261通过铃木偶联从4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)吲哚。

[2276] [2.]化合物273由3-[4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-碘-吲哚-2-基]环丁烷甲腈通过铃木偶联制备

[2277] 化合物279和化合物280

[2278] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸[对映异构体-1](279)和4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸[对映异构体]-2(280)

[2279] 

170

[对映异构体 T-1]

279

[对映异构体 T-2]

280

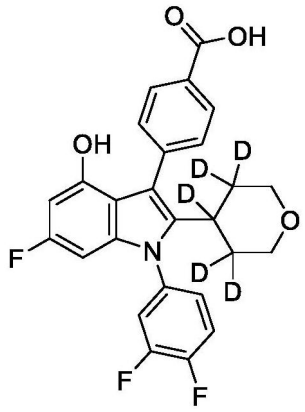
[2280] 通过SFC将化合物170分离成其组成异构体来制备化合物279和280。柱:Daicel Chiralpak ®OJ-H.流动相:10%MeOH(含有5mM氨)、90%的二氧化碳。化合物279是第一洗脱峰。化合物280是第二洗脱峰。

[2281] 化合物279.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.76(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.80-7.64(m,2H),7.49(dd,J=8.3,1.7Hz,2H),7.42-7.31(m,1H),6.26(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),6.08(ddd,J=9.6,2.2,0.9Hz,1H),3.18-2.98(m,6H),0.97(dd,J=6.6,3.6Hz,3H)。LCMS m/z 456[M+H]$^+$

[2282] 化合物280.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.76(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.80-7.64(m,2H),7.49(dd,J=8.3,1.7Hz,2H),7.42-7.31(m,1H),6.26(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),6.08(ddd,J=9.6,2.2,0.9Hz,1H),3.18-2.98(m,6H),0.97(dd,J=6.6,3.6Hz,3H)。LCMS m/z 456[M+H]$^+$

[2283] 化合物281

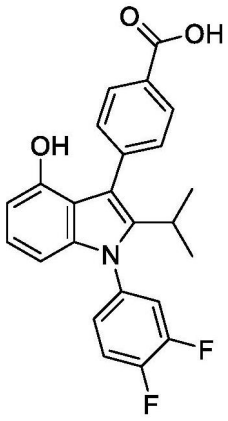
[2284] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(3,3,4,5,5-五氘代四氢吡喃-4-基)吲哚-3-基]苯甲酸(281)

[2285] 

[2286] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-4-羟基-2-(3,3,4,5,5-五氘代四氢吡喃-4-基)吲哚-3-基]苯甲酸(9mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),7.97-7.91(m,2H),7.80(ddd,J=11.1,7.2,2.6Hz,1H),7.70(dt,J=10.6,8.9Hz,1H),7.52-7.47(m,2H),7.43-7.36(m,1H),6.24(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),6.07(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.66(dd,J=11.5,2.5Hz,2H),3.01(dd,J=11.5,5.5Hz,2H)。LCMS m/z 473.0[M+H]$^+$

[2287] 化合物282

[2288] 4-[1-(3,4-二氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]苯甲酸(282)

[2289] 

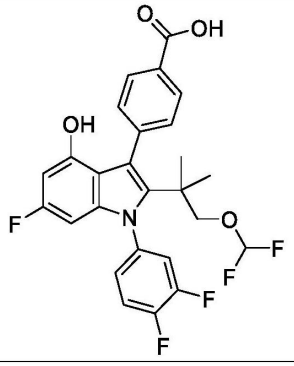
[2290] 使用针对制备化合物1所述的方法,由4-苄氧基-1-(3,4-二氟苯基)-3-碘-2-异丙基-吲哚和(4-苄氧基羰基苯基)硼酸制备化合物282。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H),9.16(s,1H),7.99-7.88(m,2H),7.82-7.74(m,1H),7.69(dt,J=10.5,8.8Hz,1H),7.57-7.45(m,2H),7.44-7.31(m,1H),6.85(t,J=8.0Hz,1H),6.43-6.35(m,1H),6.27(d,J=8.2Hz,1H),2.98(p,J=7.1Hz,1H),1.10-0.89(m,6H)。LCMS m/z 408.32$[M+H]^+$

[2291] 化合物283-290

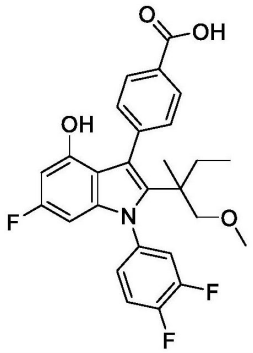
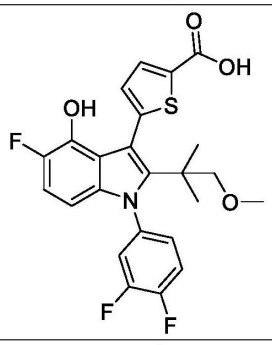
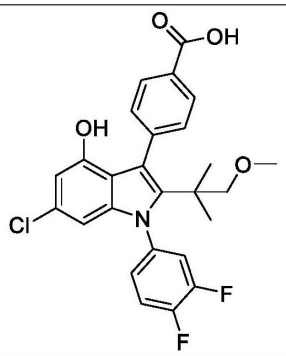
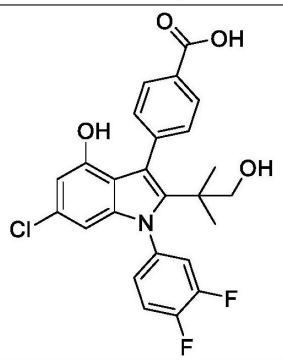
[2292] 化合物283-290(表16)根据制备化合物146所述的程序,通过适当的炔烃和芳基苯胺之间的Larock吲哚环化来制备。在表脚注中注明了修改。

[2293] 表16.化合物283-290的制备方法、结构、物理化学数据

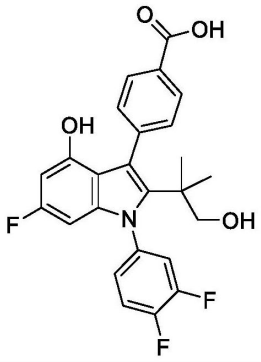
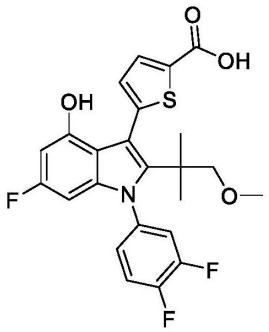
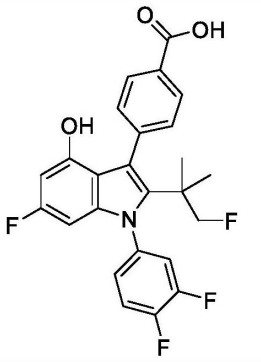
[2294]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
283[1]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 0.99 (s, 6H)。LCMS *m/z* 506.23 $[M+H]^+$

[2295]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
284		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (ddt, J = 7.7, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 16.7, 9.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.89 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 1H), 0.86 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.70 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 484.25 [M+H]$^+$
285		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。LCMS *m/z* 476 [M+H]$^+$
286[2]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.06 (d, J = 2.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 486.21 [M+H]$^+$
287[3]		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4/ CDCl3) δ 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.01 (s, 6H)。LCMS *m/z* 472.29 [M+H]$^+$

[2296]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
288[3]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 8.7, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 0.97 (d, J = 3.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 456.24 [M+H]$^+$
289[2]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 1.07 (s, 6H)。LCMS *m/z* 476 [M+H]$^+$
290		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.15 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H)。LCMS *m/z* 458.26 [M+H]$^+$

[2297] [1.]使用针对制备(C185)所述的方法,根据醇添加CF_2基团

[2298] [2.]与C229的Larock吲哚环化

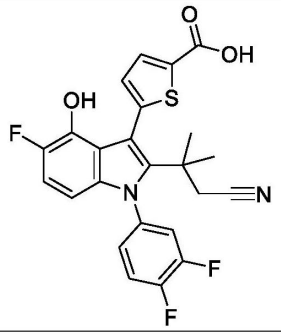
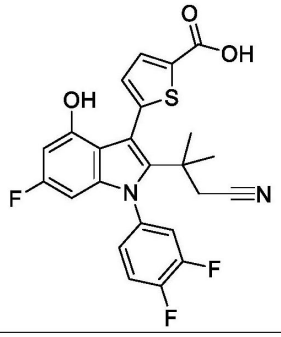
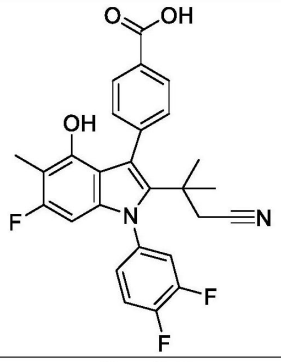
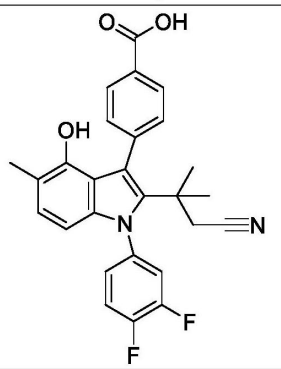
[2299] [3.]Larock吲哚环化C222

[2300] 化合物291-301

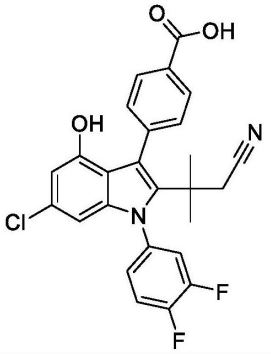
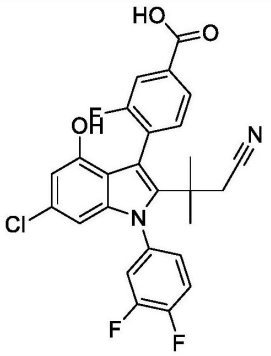
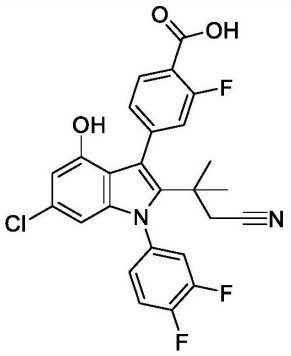
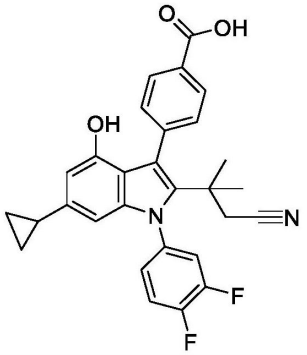
[2301] 根据针对制备化合物17所述的方法,通过Larock吲哚环化制备化合物91-301。

[2302] 表17.化合物291-301的制备方法、结构、物理化学数据

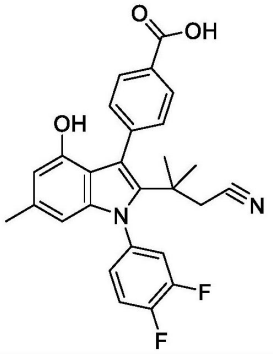
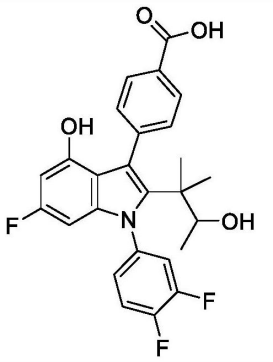
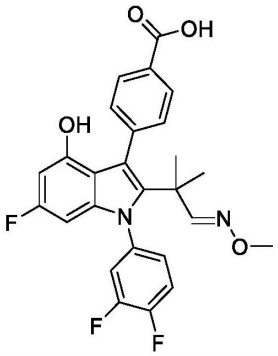
[2303]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
291		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。LCMS *m/z* 471 [M+H]$^+$
292		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。LCMS *m/z* 471 [M+H]$^+$
293		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.90 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 4H), 1.23 (d, J = 2.9 Hz, 7H)。LCMS *m/z* 479.31 [M+H]$^+$
294		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.25 (d, J = 2.8 Hz, 7H)。LCMS *m/z* 461.27 [M+H]$^+$

[2304]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
295		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4/ CDCl3) δ 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.25 (d, J = 3.1 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 481.16 [M+H]$^+$
296		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 31.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)。LCMS *m/z* 499 [M+H]$^+$
297		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (dtd, J = 10.5, 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 499.19 [M+H]$^+$
298		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 3.9, 1.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.76 (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 2.9 Hz, 7H), 0.86 - 0.76 (m, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H)。LCMS *m/z* 487.21 [M+H]$^+$

[2305]

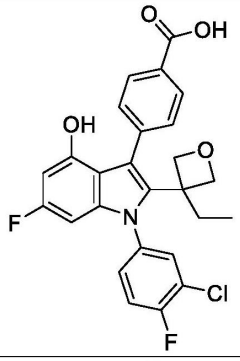
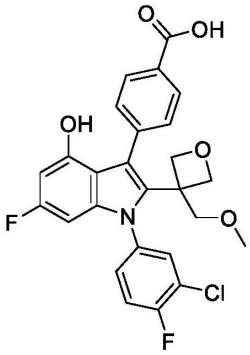
化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
299		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 4H), 7.34 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (d, J = 3.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 461.32 [M+H]$^+$
300		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (tdd, J = 5.5, 2.7, 1.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.05 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 3.90 (dp, J = 6.4, 3.5, 3.1 Hz, 1H), 0.96 (td, J = 6.4, 2.7 Hz, 6H), 0.88 (q, J = 3.8, 3.3 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 470.24 [M+H]$^+$
301		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.17 (d, J = 1.9 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 483.19 [M+H]$^+$

[2306] 化合物302-303

[2307] 化合物302和303(表18)通过Larock吲哚环化方法使用合适的芳基苯胺和二取代炔烃制备。

[2308] 表18.化合物302-303的制备方法、结构、物理化学数据

[2309]

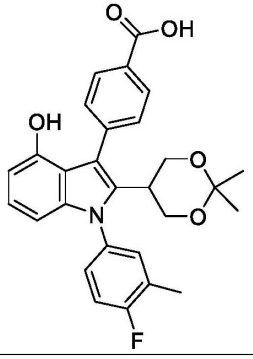
化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
302		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 484.23 [M+H]$^+$
303		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 3H), 7.71 - 7.51 (m, 4H), 6.30 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)。LCMS *m/z* 500.11 [M+H]$^+$

[2310] 化合物304-376

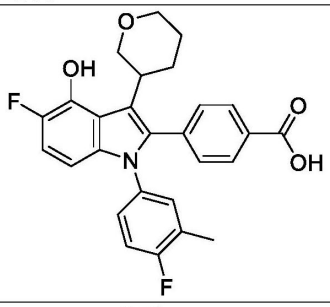
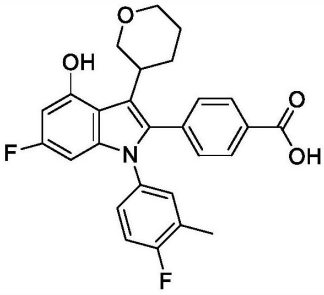
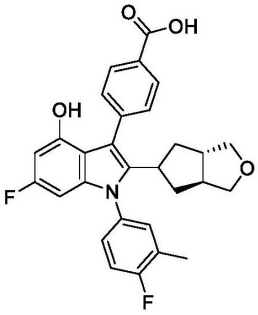
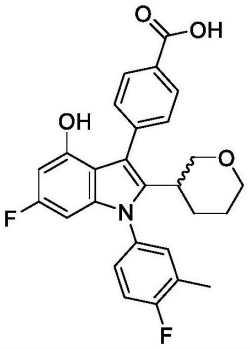
[2311] 化合物304-376(表19)通过Larock吲哚环化方法使用适当的二取代炔烃和苯胺制备。

[2312] 表19.化合物304-376的制备方法、结构、物理化学数据

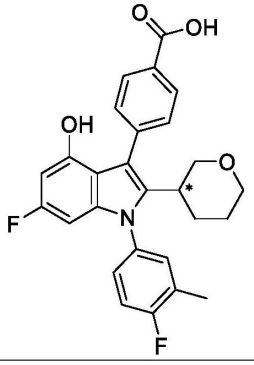
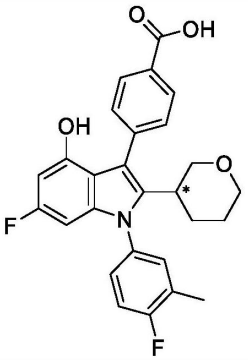
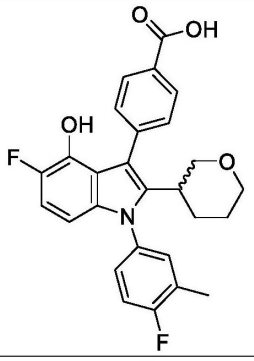
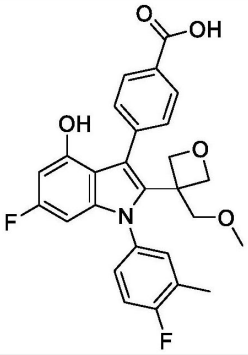
[2313]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
304		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 3.92 (td, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H)。LCMS *m/z* 476.26 [M+H]$^+$

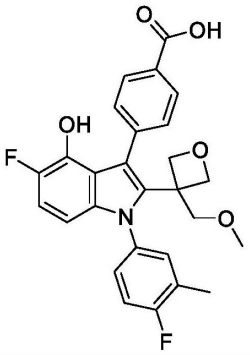
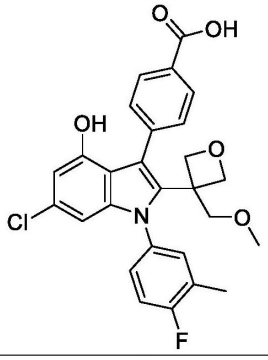
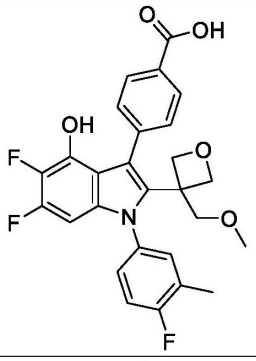
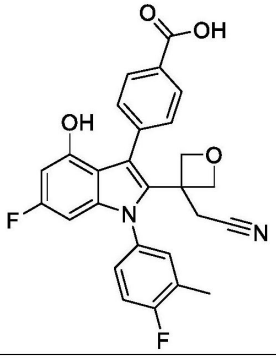
[2314]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
305		LCMS *m/z* 464.32 $[M+H]^+$
306		LCMS *m/z* 464.32 $[M+H]^+$
307		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.27 (ddd, J = 19.1, 11.7, 7.1 Hz, 1H)。LCMS *m/z* 490.24 $[M+H]^+$
308		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 - 7.25 (m, 2H), 6.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 0H), 3.82 - 3.51 (m, 2H), 3.13 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.47 - 1.17 (m, 3H)。LCMS *m/z* $[M+H]^+$

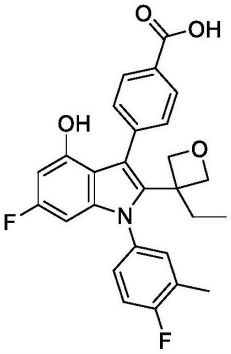
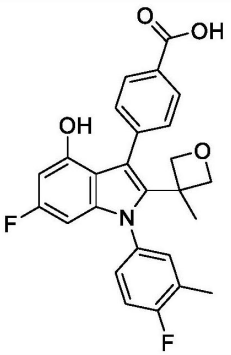
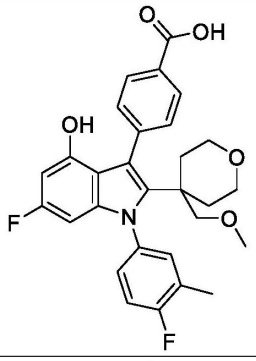
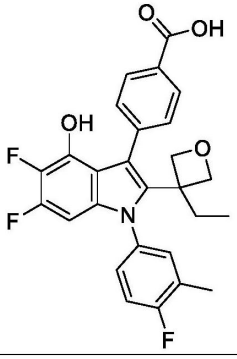
[2315]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
309		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 25.1, 13.2 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.37 (d, J = 13.9 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 464.28 [M+H]$^+$
310		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.56 (m, 3H), 3.13 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 2.94 - 2.60 (m, 2H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)。LCMS *m/z* [M+H]$^+$
311		LCMS *m/z* 464.32 [M+H]$^+$
312		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 480.22 [M+H]$^+$

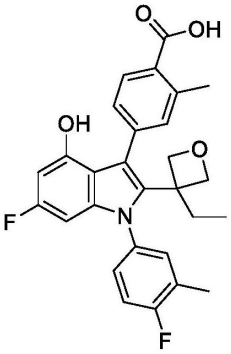
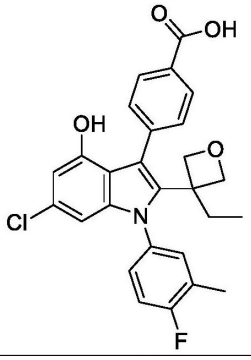
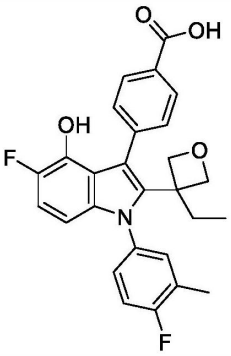
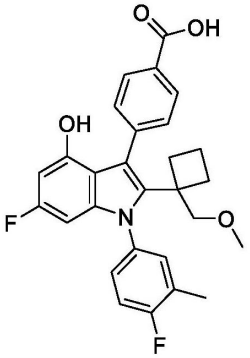
[2316]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
313		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 480.22 [M+H]$^+$
314		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 17.9, 7.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 11.3, 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。LCMS *m/z* 496.24 [M+H]$^+$
315		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 498.27 [M+H]$^+$
316		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.6, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 475.31 [M+H]$^+$

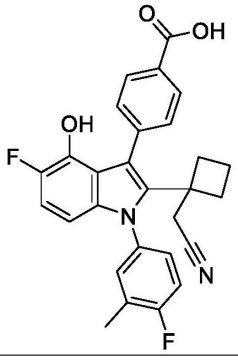
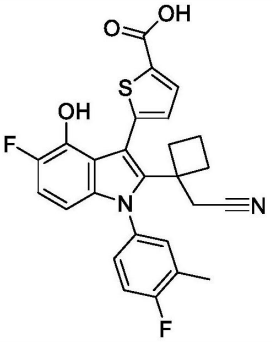
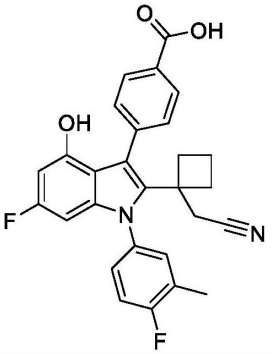
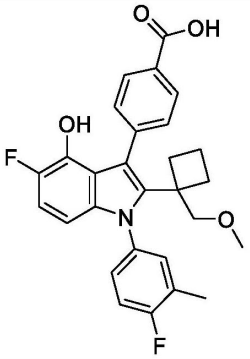
[2317]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
317		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 18.8, 5.8 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 464.21 [M+H]$^+$
318		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 6.32 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 8.3 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$
319		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.10 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 3H)。LCMS *m/z* 508.38 [M+H]$^+$
320		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 482.16 [M+H]$^+$

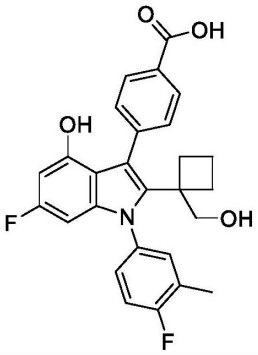
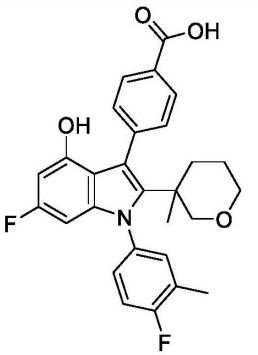
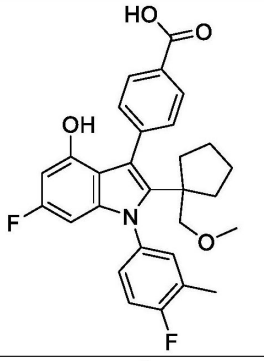
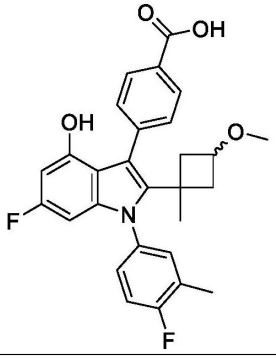
[2318]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
321		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 478.31 [M+H]$^+$
322		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 480.22 [M+H]$^+$
323		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 464.25 [M+H]$^+$
324		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 6.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 3H)。LCMS *m/z* 478.29 [M+H]$^+$

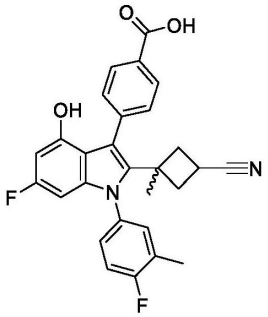
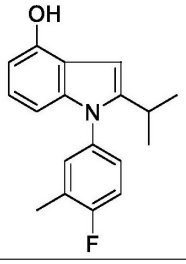
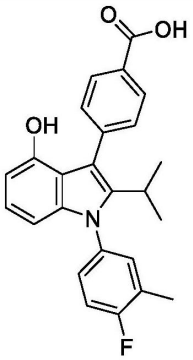
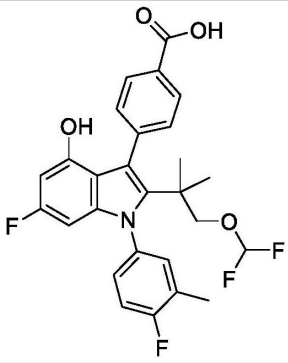
[2319]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
325		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.28 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.35 (m, 4H)。LCMS *m/z* 473.28 [M+H]$^+$
326		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.47 (m, 3H)。LCMS *m/z* 479.19 [M+H]$^+$
327		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.11 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 1.86 (h, J = 9.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 473.25 [M+H]$^+$
328		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 6.86 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H)。LCMS *m/z* 478.24 [M+H]$^+$

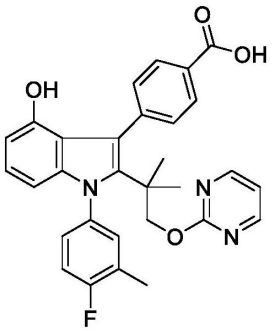
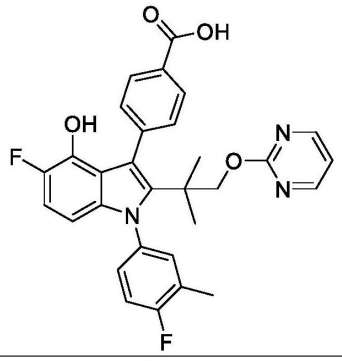
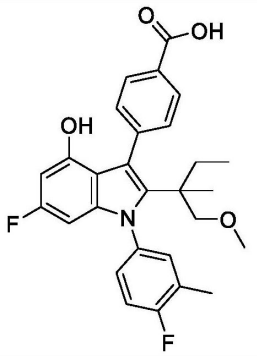
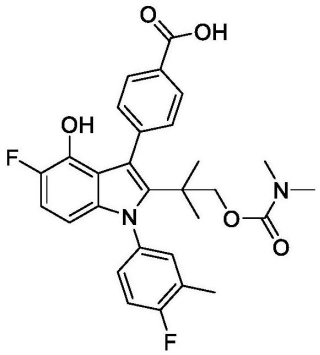
[2320]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
329		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.87 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 3H)。LCMS *m/z* 464.23 [M+H]$^+$
330		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.90 (dq, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.14 (m, 5H)。LCMS *m/z* 478.27 [M+H]$^+$
331		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.19 (m, 8H)。LCMS *m/z* 492.26 [M+H]$^+$
332		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.01 (m, 3H), 6.22 (dt, J = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 6.07 - 5.90 (m, 1H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 1.78 (dt, J = 19.4, 7.7 Hz, 2H), 1.64 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 478.15 [M+H]$^+$

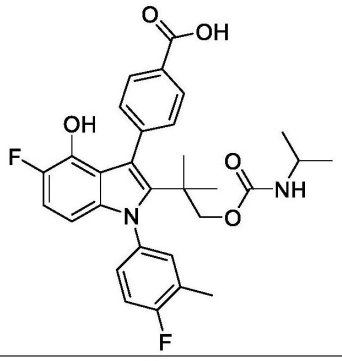
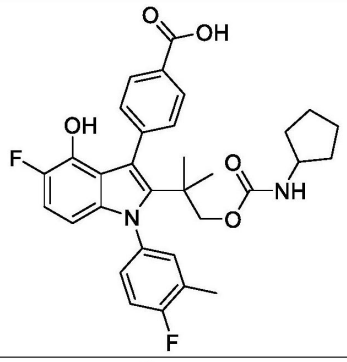
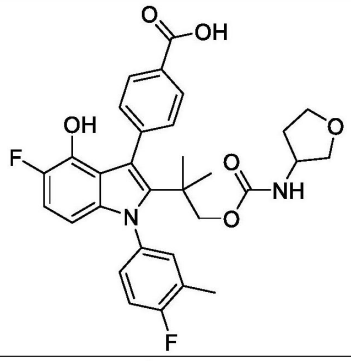
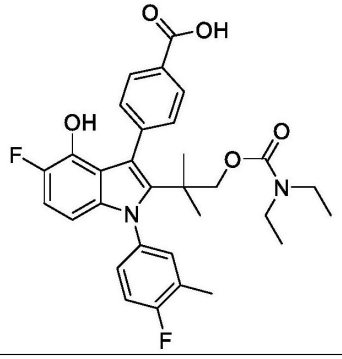
[2321]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
333		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 473.32 $[M+H]^+$
334		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.46 - 7.14 (m, 3H), 6.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.67 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 284.3 $[M+H]^+$
335		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 6.82 (td, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.98 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 404.27 $[M+H]^+$
336		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.48 - 6.07 (m, 2H), 5.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 502.27 $[M+H]^+$

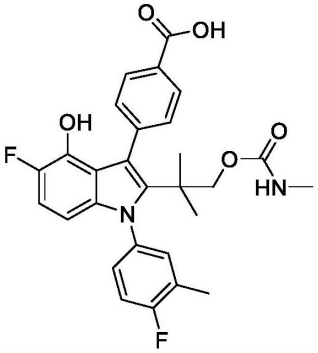
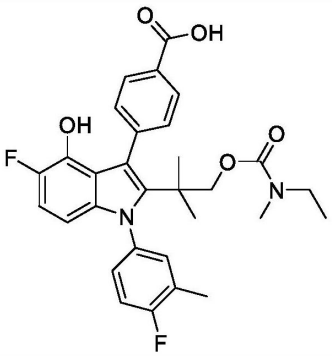
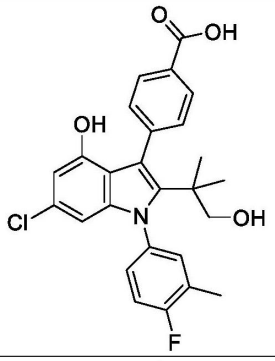
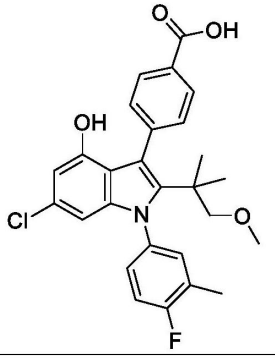
[2322]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
337		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.44 (tt, J = 5.3, 2.3 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (q, J = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 3H), 1.36 - 1.13 (m, 6H)。LCMS *m/z* 512.26 [M+H]$^+$
338		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52 - 8.36 (m, 2H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 11.6, 7.5, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 13.7, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 6.06 (dt, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.22 (p, J = 6.1, 5.0 Hz, 3H), 1.25 (td, J = 8.6, 7.8, 4.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 530.26 [M+H]$^+$
339		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.4, 4.0, 1.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.22 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 19.5, 9.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.86 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.10 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 0.72 - 0.65 (m, 3H)。LCMS *m/z* 480.25 [M+H]$^+$
340		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.19 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 5.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 523.29 [M+H]$^+$

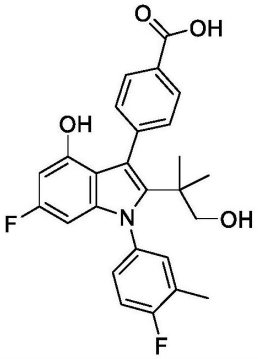
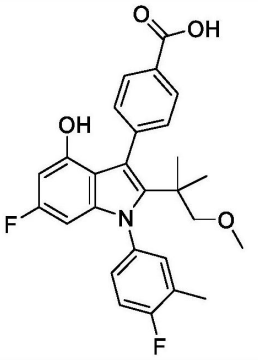
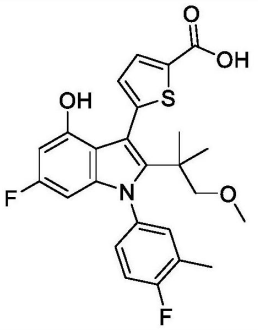
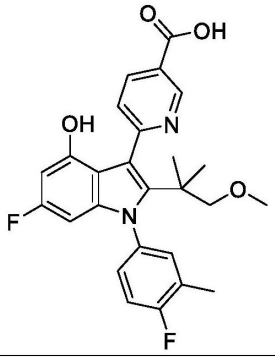
[2323]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
341		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 3.6 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 537.26 [M+H]$^+$
342		LCMS *m/z* 563.26 [M+H]$^+$
343		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.68 (dq, J = 35.8, 7.8 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 3.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 565.29 [M+H]$^+$
344		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.17 - 0.73 (m, 12H)。LCMS *m/z* 551.25 [M+H]$^+$

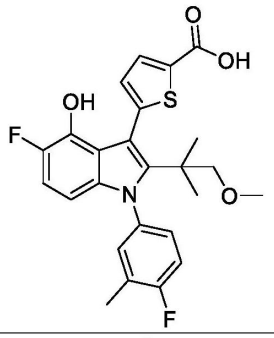
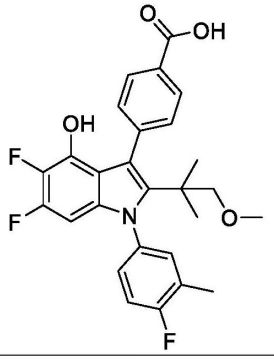
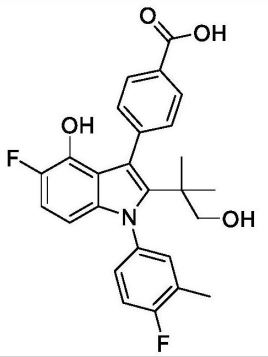
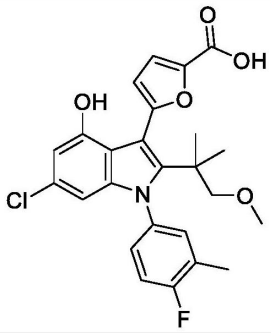
[2324]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
345		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.18 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 17.9, 8.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 2H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 3.45 (d, J = 55.7 Hz, 3H), 2.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)。LCMS *m/z* 509.18 [M+H]$^+$
346		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (p, J = 1.6 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 5.6 Hz, 9H)。LCMS *m/z* 537.21 [M+H]$^+$
347		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.48 (ddt, J = 10.1, 7.0, 2.2 Hz, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H)。LCMS *m/z* 468 [M+H]$^+$
348		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (dq, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 5.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 482 [M+H]$^+$

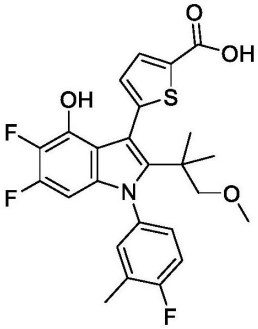
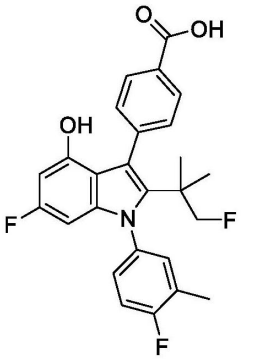
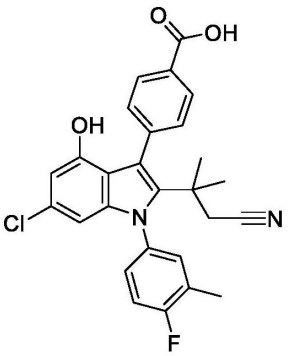
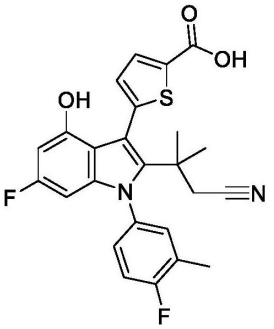
[2325]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
349		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.01 (m, 1H), 6.19 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.37 - 3.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.00 (d, J = 10.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 452.28 [M+H]$^+$
350		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 12.6, 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 2.7 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 466.28 [M+H]$^+$
351		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 1.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 472 [M+H]$^+$
352		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.08 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 1.05 (d, J = 4.6 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 467.3 [M+H]$^+$

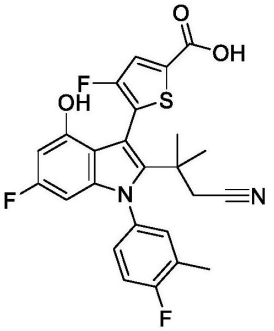
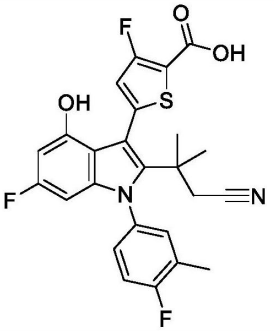
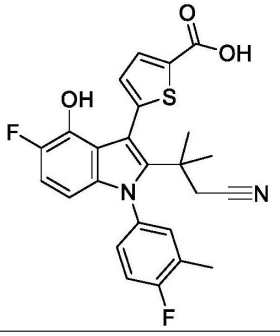
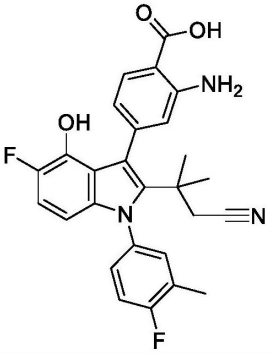
[2326]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
353		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 19.4, 10.9 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 6H)。LCMS *m/z* 472 [M+H]$^+$
354		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 3H), 5.91 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 5.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 484 [M+H]$^+$
355		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 19.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 452.24 [M+H]$^+$
356		LCMS *m/z* 472 [M+H]$^+$

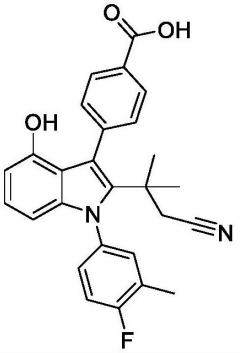
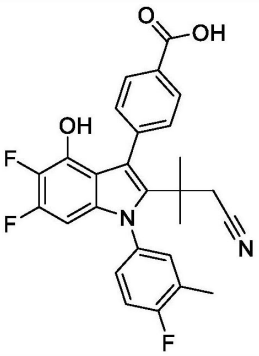
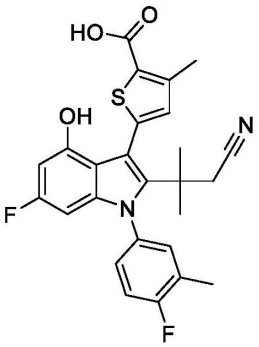
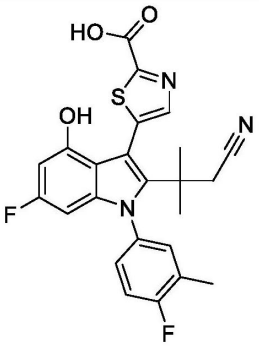
[2327]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
357		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 18.9, 10.5 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。LCMS *m/z* 490 $[M+H]^+$
358		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.99 (s, 6H)。LCMS *m/z* 454.17 $[M+H]^+$
359		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.35 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 3.4 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 477 $[M+H]^+$
360		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H)。LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$

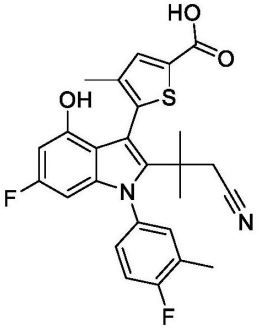
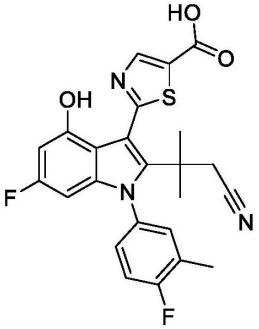
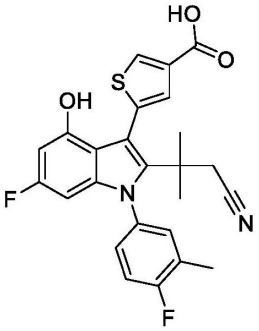
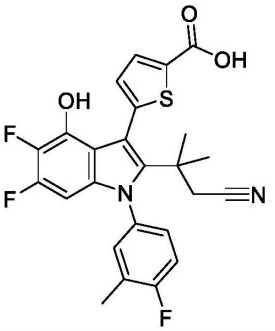
[2328]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
361		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.33 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 2.7 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$
362		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.56 - 7.27 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$
363		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H)。LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$
364		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.33 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 6H)。LCMS *m/z* 476.34 $[M+H]^+$

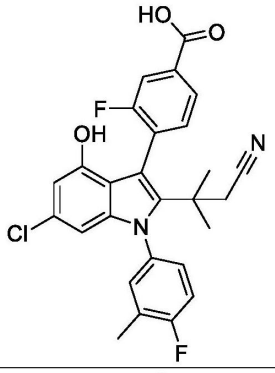
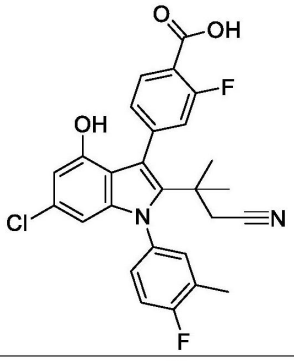
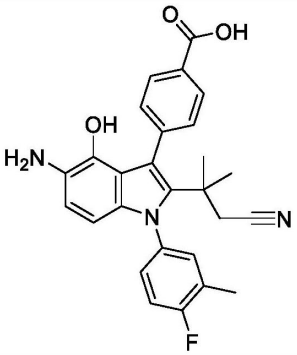
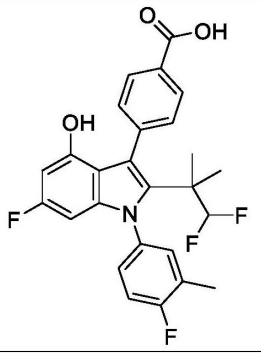
[2329]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
365		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.14 (ddt, J = 8.9, 2.8, 1.5 Hz, 2H), 7.78 - 7.62 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 3.39 (dp, J = 3.3, 1.5 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)。LCMS *m/z* 443.32 [M+H]$^+$
366		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 5.96 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 3.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 479 [M+H]$^+$
367		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.7 Hz, 9H)。LCMS *m/z* 481 [M+H]$^+$
368		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)。LCMS *m/z* 468 [M+H]$^+$

[2330]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
369		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J = 9.6, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 6H)。LCMS *m/z* 481 $[M+H]^+$
370		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H)。LCMS *m/z* 468 $[M+H]^+$
371		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 6.8, 5.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H)。LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$
372		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 10.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H)。LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$

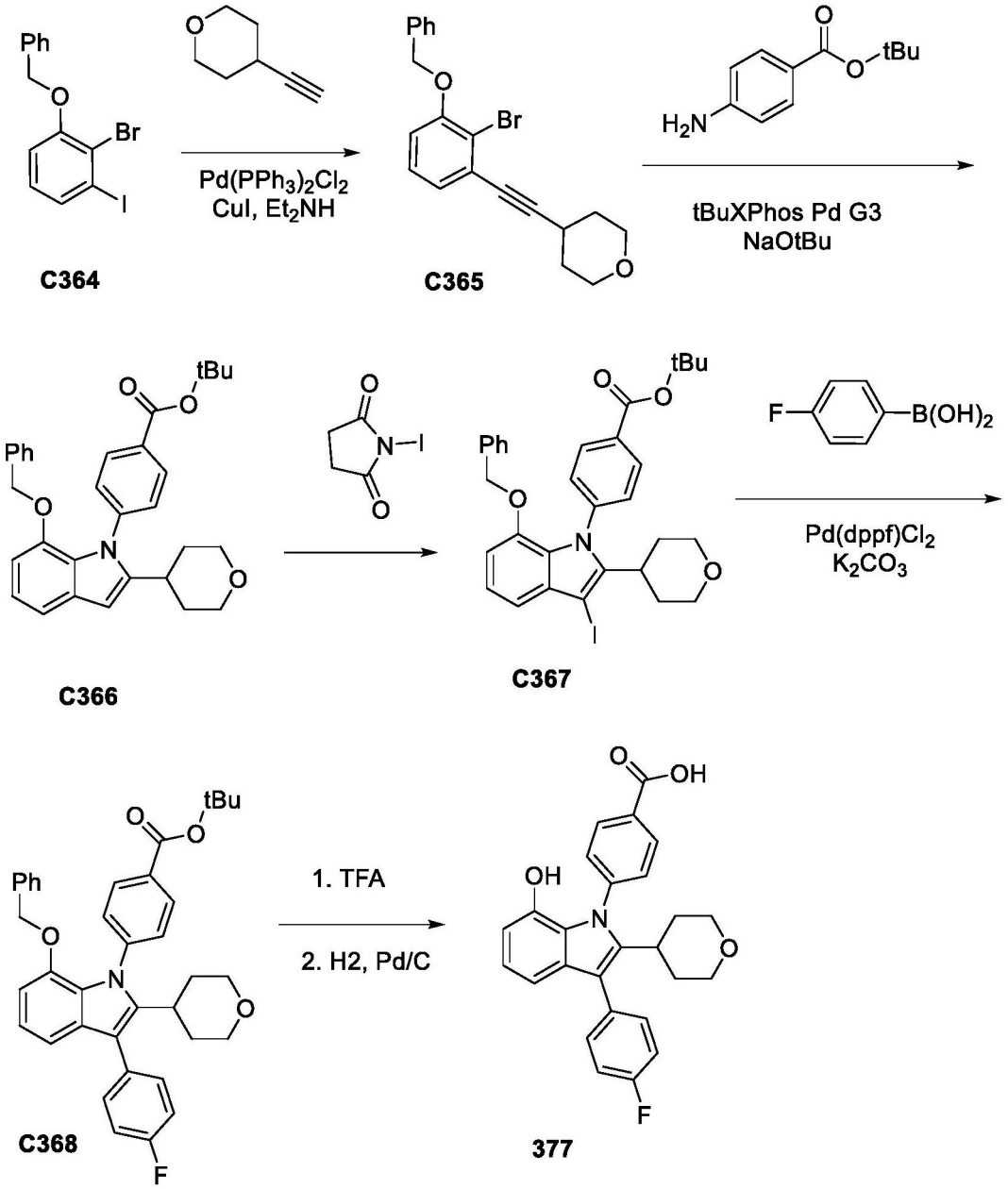
[2331]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
373		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 3H), 6.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.35 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 495 $[M+H]^+$
374		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.85 (td, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 495.14 $[M+H]^+$
375		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 17.3, 16.6, 6.9 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.13 (d, J = 3.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 458.26 $[M+H]^+$
376		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.00 - 5.70 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.98 (s, 6H)。LCMS *m/z* 472.22 $[M+H]^+$

[2332] 化合物377

[2333] 4-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸(377)

[2334]



[2335] 步骤1.合成4-[2-(3-苄氧基-2-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃(C365)

[2336] 将1-苄氧基-2-溴-3-碘-苯(3.02g,7.375mmol)在DMF(18mL)中的溶液用N_2鼓泡5分钟。然后添加二乙胺(1.1mL,10.63mmol)和4-乙炔基四氢吡喃(1.06g,9.623mmol)。将混合物用氮气鼓泡另外2分钟。碘化亚铜(I)(211mg,1.108mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(260mg,0.3704mmol)。将反应混合物加热至65℃。17小时后,将混合物在EtOAc和水之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤两次,干燥(MgSO4),过滤并真空浓缩。通过使用0-50%(EtOAc/庚烷)的80g isco柱的硅胶色谱法纯化,得到2.4g红色油状物。4-[2-(3-苄氧基-2-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃(2.4g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ7.51-7.44(m,2H),7.44-7.37(m,2H),7.37-7.25(m,2H),7.17(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.09(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),5.23(s,2H),3.83(ddd,J=11.5,5.9,3.6Hz,2H),3.49(ddd,J=11.4,8.3,2.9Hz,2H),2.97(tt,J=8.3,4.1Hz,1H),1.92-1.80(m,2H),1.62(dtd,J=13.3,8.4,3.6Hz,2H)。

[2337] 步骤2.合成4-(7-苄氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(C366)

[2338] 向4-[2-(3-苄氧基-2-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃(1.90g,5.118mmol)和4-氨基苯甲酸叔丁酯(1.2g,6.210mmol)在二甲苯(25mL)的溶液中添加NaOtBu(1.5g,15.61mmol),然后添加tBuXPhos Pd G3(210mg,0.2644mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释,用EtOAc萃取两次。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。用ISCO(80g,金柱)用庚烷/乙酸乙酯0-30%洗脱24分钟进行纯化,得到环化产物。4-(7-苄氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(1.12g,45%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.85(d,J=8.7Hz,2H),7.41-7.18(m,5H),7.16-6.89(m,3H),6.85-6.63(m,2H),6.18(s,1H),5.10(s,2H),3.75(ddd,J=11.6,6.1,3.5Hz,2H),3.44(ddd,J=11.4,8.1,3.0Hz,2H),2.72(tt,J=8.2,4.1Hz,1H),1.81-1.63(m,2H),1.60(s,9H),1.47(dtd,J=13.4,8.2,3.5Hz,2H)。LCMS m/z 484.08$[M+H]^+$

[2339] 步骤3.合成4-(7-苄氧基-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(C367)

[2340] 向4-(7-苄氧基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(1.10g,2.275mmol)在二氯甲烷(25.0mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(540.0mg,2.400mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应用饱和$NaHCO_3$淬灭,用二氯甲烷反萃取,浓缩并干燥,使用ISCO(40g gold柱)用乙酸乙酯/庚烷(0-60%历经18分钟)洗脱来进行纯化,得到4-(7-苄氧基-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(600mg,42%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02-7.84(m,2H),7.34-7.29(m,2H),7.24-7.09(m,4H),6.89-6.66(m,4H),4.84(s,2H),3.99(dd,J=11.5,4.2Hz,2H),3.27(t,J=11.8Hz,2H),2.80(t,J=12.5Hz,1H),2.65-2.41(m,2H),1.58(d,J=1.7Hz,9H),1.51(d,J=13.2Hz,2H)。LCMS m/z 609.96$[M+H]^+$

[2341] 步骤4.4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸叔丁酯(C368)

[2342] 向在Teflon密封小瓶中用氮气吹扫5分钟的4-(7-苄氧基-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基)苯甲酸叔丁酯(350.0mg,0.5742mmol)、碳酸钾(400.0mg,2.894mmol)、(4-氟苯基)硼酸(96.0mg,0.6861mmol)和$PdCl_2$(dppf)(50.0mg,0.06123mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加水(0.8mL)。将混合物在90℃下加热4小时。将溶剂蒸发,将粗混合物使用ISCO(40g gold柱)用乙酸乙酯/庚烷(0-45%,16CV)洗脱来进行纯化,得到4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸叔丁酯(215mg,59%),为白色固体。4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸叔丁酯(215mg,59%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09-7.86(m,2H),7.44(dt,J=8.7,2.8Hz,2H),7.25-7.16(m,6H),7.06(t,J=7.8Hz,2H),6.97(d,J=0.9Hz,1H),6.86-6.79(m,2H),6.74(d,J=1.0Hz,1H),4.88(s,2H),3.93-3.74(m,2H),3.14(td,J=11.9,1.9Hz,2H),2.78(tt,J=12.2,3.4Hz,1H),1.83-1.74(m,2H),1.71(s,9H),1.54(ddd,J=12.9,3.7,1.7Hz,2H)。LCMS m/z 577.97$[M+H]^+$

[2343] 步骤5.合成4-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸(377)

[2344] 在25℃下,向4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸叔丁酯(215mg,0.3722mmol)在二氯甲烷(4mL)的溶液中添加1,2,3,4,5-五甲基苯(280.0mg,1.889mmol)(阳离子清除剂)和三氟乙酸(1000.0μL,12.98mmol),在25℃下搅拌

混合物3小时。蒸发溶剂，产物无需进一步纯化即可进入下一步骤。4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸(194.0mg,74%)。LCMS m/z 522.01[M+H]$^+$

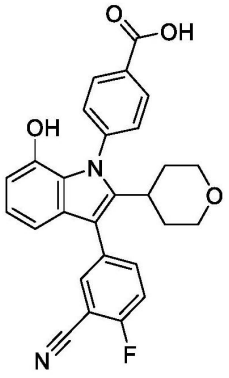
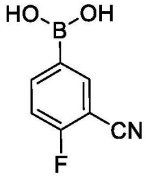
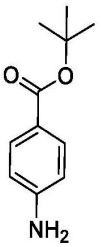
[2345] 在氮气下，向含有钯/碳(0.498mg,0.005mmol)的烧瓶中添加4-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸(25mg,0.05mmol)在EtOAc(1.75mL)中的溶液。将混合物用氮气吹扫，并在室温下搅拌2.5小时。添加Pd/C催化剂，然后加入1mL EtOH。将混合物在氢气和室温下搅拌29小时。将反应混合物用EtOAc稀释并通过Fluorosil®垫过滤，用EtOAc洗涤。将Fluorosil®垫用10%EtOH/CH_2Cl_2洗涤，浓缩滤液。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水，含有0.1%三氟乙酸)纯化，得到产物。将纯级分真空浓缩，用EtOAc稀释并用$NaHCO_3$水溶液中和。将有机相干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩，得到9.7mg产物，为白色固体。4-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]苯甲酸(9.7mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.16(s,1H),9.14(s,1H),8.10-7.91(m,2H),7.55(d,J=8.3Hz,2H),7.47-7.36(m,2H),7.37-7.19(m,2H),6.81(t,J=7.7Hz,1H),6.60(d,J=7.8Hz,1H),6.46(d,J=7.5Hz,1H),3.67(d,J=11.3Hz,2H),2.99(t,J=9.5Hz,2H),2.82-2.59(m,2H),1.54(d,J=8.1Hz,4H)。LCMS m/z 432.23[M+H]$^+$

[2346] 化合物378-383

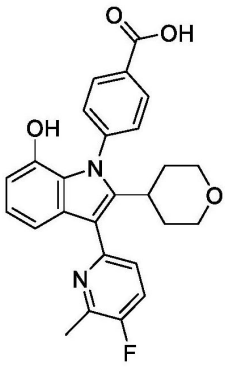
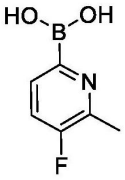
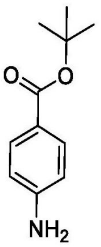
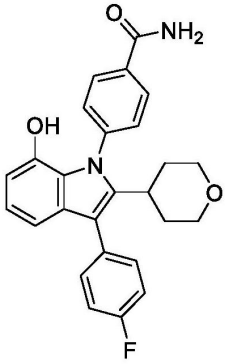
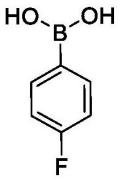
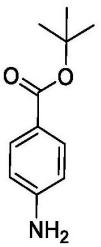
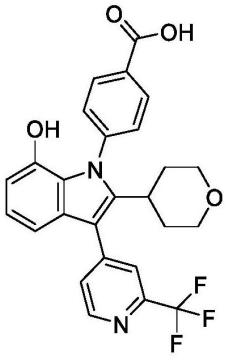
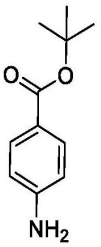
[2347] 化合物378-383(表20)如针对制备化合物377所述进行制备，替换适当的胺和硼酸反应物。

[2348] 表20.化合物378-383的制备方法、结构、物理化学数据

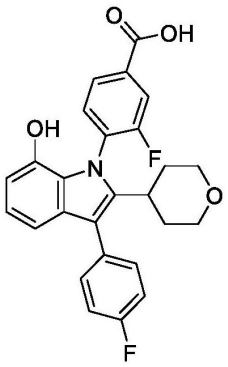
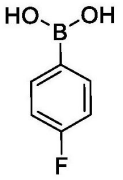
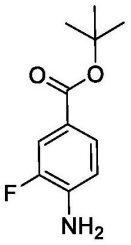
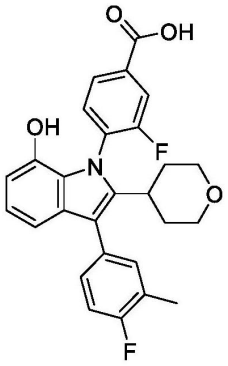
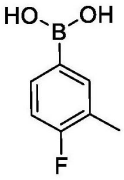
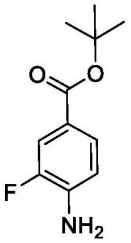
[2349]

化合物	结构	硼酸	胺	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
378				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 4H)。LCMS *m/z* 457 [M+H]$^+$

[2350]

化合物	结构	硼酸	胺	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
379				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 6.97 - 6.73 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.14 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 447.14 $[M+H]^+$
380[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (ddd, J = 7.6, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.8 Hz, 2H), , 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 1.57 (d, J = 17.7 Hz, 4H) 。LCMS *m/z* 431.04 $[M+H]^+$
381				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.25 (m, 1H), 1.37 - 0.96 (m, 4H)。LCMS *m/z* 483 $[M+H]^+$

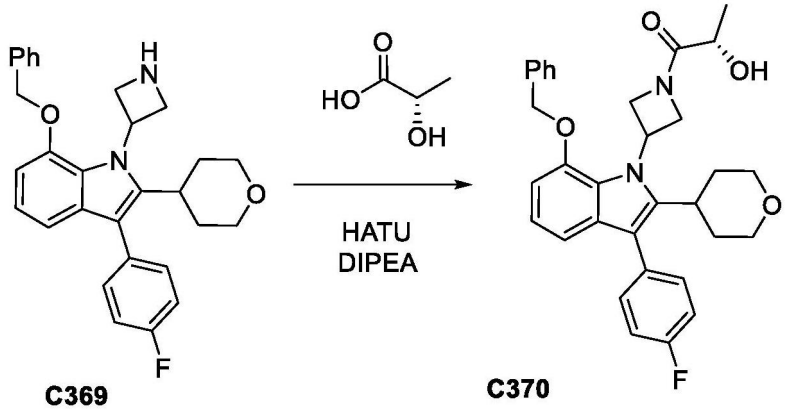
[2351]

化合物	结构	硼酸	胺	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
382				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.87 - 2.64 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 2H)。LCMS *m/z* 450.11 [M+H]$^+$
383				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (ddd, J = 23.0, 9.0, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.05 (tdd, J = 11.8, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (t, J = 11.7 Hz, 2H) 。 LCMS *m/z* 464.19 [M+H]$^+$

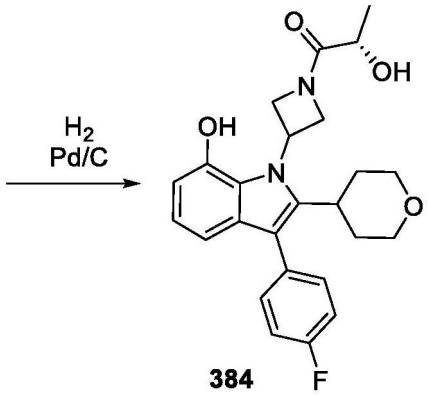
[2352] [1]·化合物380由化合物377通过将HATU与氨偶联来制备。

[2353] 化合物384

[2354] (2S)-1-[3-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(384)



[2355]



[2356] 如针对制备化合物C377所述，使用3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备化合物C369。化合物384由C369分两步制备。

[2357] 步骤1.合成(2S)-1-[3-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(C370)

[2358] 向1-(氮杂环丁烷-3-基)-7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(三氟乙酸盐)(83mg,0.1357mmol)和(2S)-2-羟基丙酸(23.0mg,0.2553mmol)在DCM(3.0mL)的溶液中添加HATU(六氟化磷离子)(68.0mg,0.1788mmol)和DIEA(68.0μL,0.3904mmol)。将混合物搅拌过夜，浓缩并使用ISCO(12g金柱)0-60％乙酸乙酯/庚烷,16CV)洗脱来进行纯化，得到(2S)-1-[3-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(66.0mg,86％)LCMS m/z 529.02$[M+H]^+$

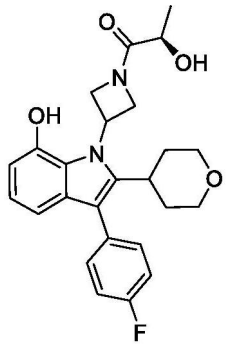
[2359] 步骤2.合成(2S)-1-[3-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(384)

[2360] 向(2S)-1-[3-[7-苄氧基-3-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(64.0mg,0.1127mmol)在EtOH(1mL)和THF(0.5mL)的溶液中添加钯(23.0mg 5％w/w,0.01mmol)和甲酸(氨(1))(60.0mg,0.95mmol)。将混合物在50℃下加热30分钟。将混合物过滤并使用ISCO(15.5g,甲酸改性剂)纯化，得到(2S)-1-[3-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(25.3mg,51％)。(2S)-1-[3-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(25.3mg,51％)^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.39-7.23(m,2H),7.20-7.10(m,2H),6.96-6.80(m,1H),6.76-6.61(m,2H),5.84-5.73(m,1H),5.09-4.89(m,1H),4.83-4.76(m,1H),4.48(dt,J＝21.8,9.3Hz,1H),4.40-4.25(m,3H),4.12-3.82(m,2H),

3.59-3.43(m,2H),3.30-3.13(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.77-1.62(m,2H),1.48-1.39(m,3H)。LCMS m/z 439.14[M+H]$^{+}$.

[2361] 化合物385

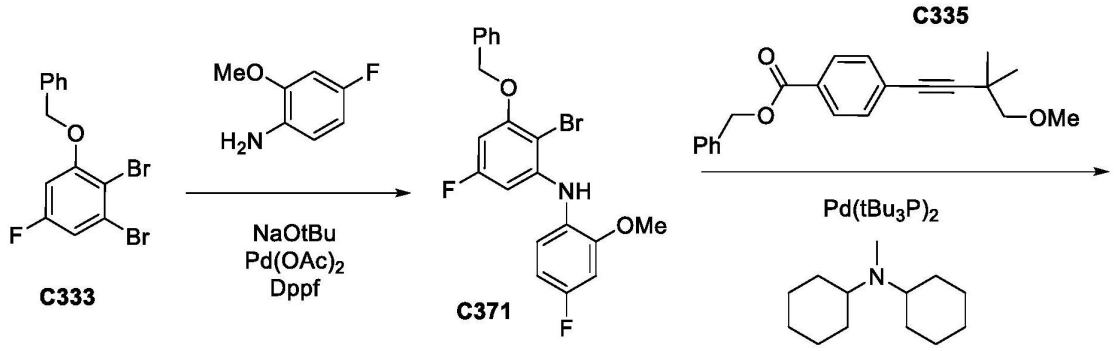
[2362] (2R)-1-[3-[3-(4-氟苯基)-7-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-1-基]氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基-丙-1-酮(385)

[2363] 

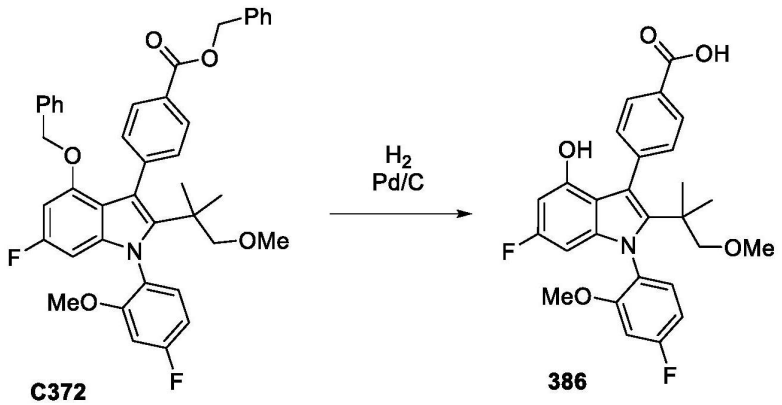
[2364] 如针对制备化合物384所述,由C369和和(2R)-2-羟基丙酸制备化合物385。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.39-7.23(m,2H),7.20-7.10(m,2H),6.96-6.80(m,1H),6.76-6.61(m,2H),5.84-5.73(m,1H),5.09-4.89(m,1H),4.83-4.76(m,1H),4.48(dt,J=21.8,9.3Hz,1H),4.40-4.25(m,3H),4.12-3.82(m,2H),3.59-3.43(m,2H),3.30-3.13(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.77-1.62(m,2H),1.48-1.39(m,3H)。LCMS m/z 439.09[M+H]$^{+}$

[2365] 化合物386

[2366] 4-[6-氟-1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(386)



[2367]

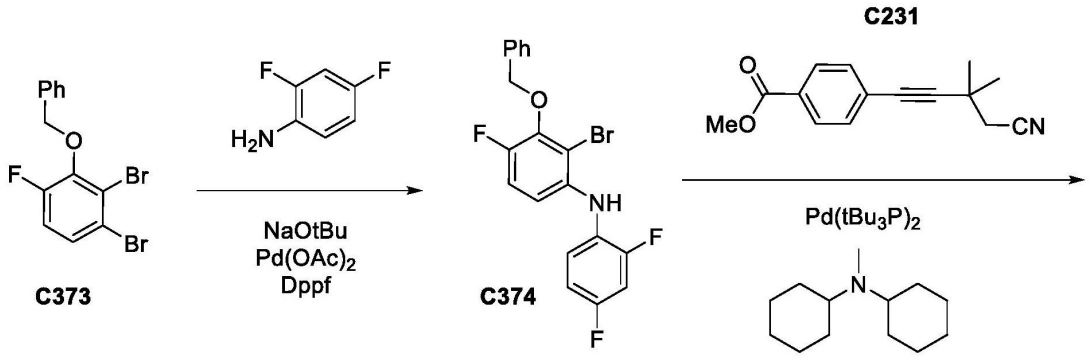


[2368] 使用针对制备化合物191所述的方法,从C333分三步制备化合物386。^{1}HNMR

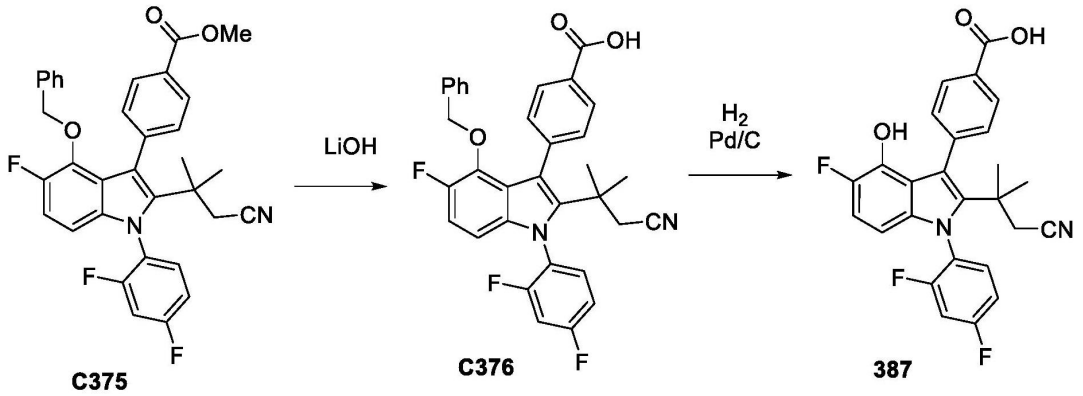
(400MHz,氯仿-d)δ8.25-8.17(m,2H),7.82-7.72(m,2H),7.36(dd,J＝9.2,6.3Hz,1H),6.88-6.78(m,2H),6.26(dd,J＝10.9,2.2Hz,1H),5.89(dd,J＝9.6,2.2Hz,1H),3.81(s,3H),3.11(s,4H),2.99(d,J＝9.0Hz,1H),1.04(d,J＝3.8Hz,7H)。LCMS m/z 482.32[M+H]$^+$

[2369] 化合物387

[2370] 4-[6-氟-1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(387)



[2371]

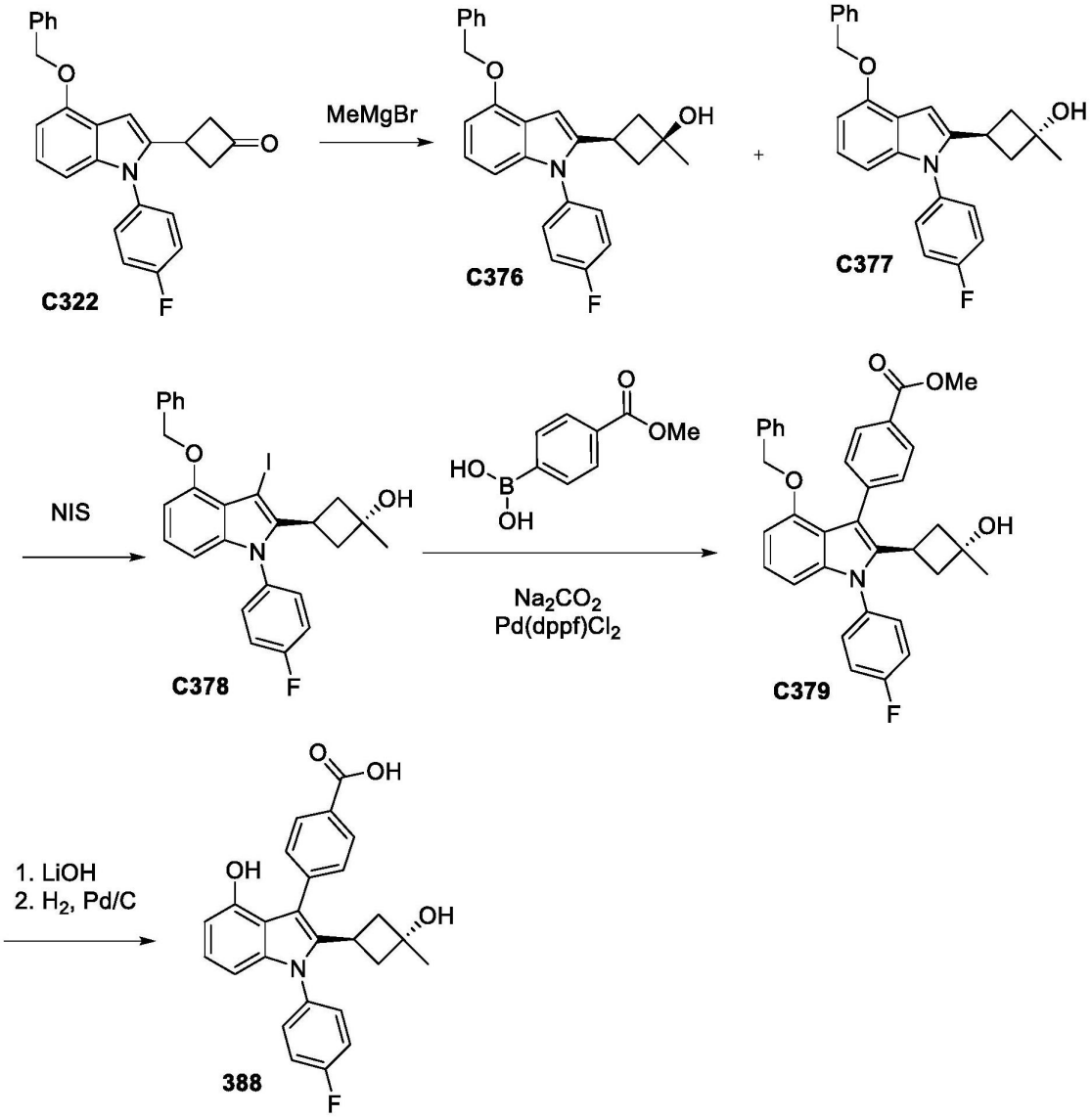


[2372] 使用针对制备化合物147所述的方法,从2-(苄氧基)-3,4-二溴-1-氟苯制备化合物387。在Buchwald胺化步骤中使用4-二氟苯胺。4-[6-氟-1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),7.99-7.92(m,2H),7.79(td,J＝8.9,6.0Hz,1H),7.69(ddd,J＝10.2,8.9,2.9Hz,1H),7.58(ddt,J＝10.5,7.1,1.7Hz,2H),7.44-7.36(m,1H),6.93(dd,J＝11.2,8.9Hz,1H),6.01(dd,J＝8.9,3.4Hz,1H),2.54(s,2H),1.15(d,J＝9.3Hz,6H)。LCMS m/z 465[M+H]$^+$

[2373] 化合物388

[2374] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-3-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(388)

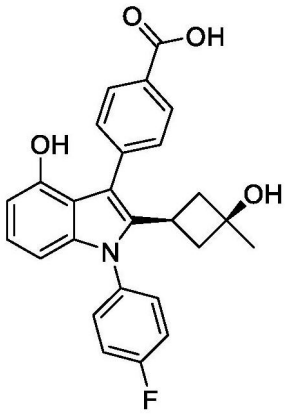
[2375]



[2376] 使用针对制备化合物C284和C285所述的方法，从C322制备化合物C376[顺式]和C377[反式]。使用针对制备化合物173所述的方法，将化合物C377用于制备388。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ12.86(s,1H),9.25(s,1H),7.93-7.86(m,2H),7.59-7.49(m,4H),7.48-7.38(m,2H),6.89-6.82(m,1H),6.47-6.39(m,2H),4.55(s,1H),4.06-3.97(m,1H),1.63-1.54(m,2H),1.54-1.44(m,2H),0.81(s,3H)。LCMS m/z 432.25[M+H]$^+$

[2377] 化合物389

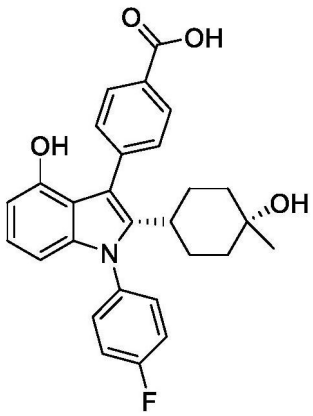
[2378] 4-[4-苄氧基-1-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-3-甲基-环丁基)吲哚-3-基]苯甲酸(389)

[2379] 

[2380] 使用针对制备化合物173所述的方法,将化合物C376用于制备389。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.82(s,1H),9.27(s,1H),7.92-7.85(m,2H),7.59-7.48(m,4H),7.47-7.38(m,2H),6.86(t,J=7.9Hz,1H),6.50-6.40(m,2H),4.59(s,1H),3.42(t,J=8.6Hz,1H),1.58-1.41(m,4H),1.00(s,3H)。LCMS m/z 432.25[M+H]$^+$

[2381] 化合物390

[2382] 4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-(4-羟基-4-甲基-环己基)吲哚-3-基]苯甲酸(390)

[2383] 

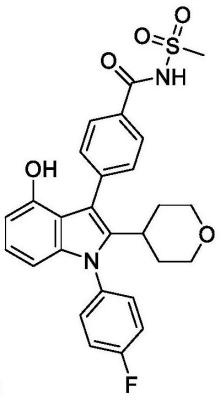
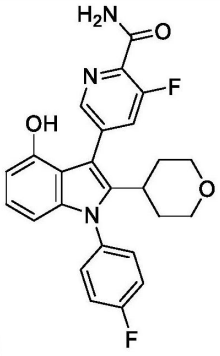
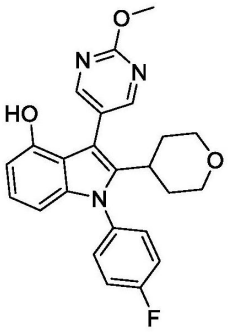
[2384] 如针对化合物173所述,由C285制备化合物390。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(d,J=5.0Hz,1H),9.09(s,1H),7.89(d,J=8.2Hz,2H),7.56-7.34(m,6H),6.84-6.78(m,1H),6.40-6.34(m,1H),6.18(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.63(s,1H),1.72(q,J=11.8Hz,3H),1.43-1.31(m,4H),1.03-0.89(m,5H)。LCMS m/z 460.19[M+H]$^+$.

[2385] 化合物391-399

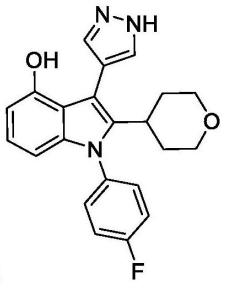
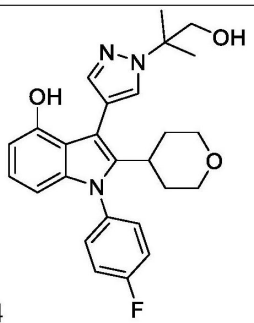
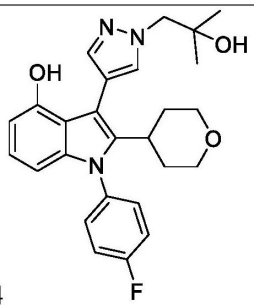
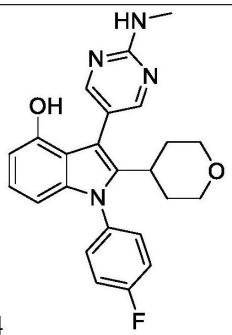
[2386] 化合物391-392由化合物98通过使用HATU试剂与适当的胺偶联来制备。化合物393-398由S14和适当的硼酸或硼酸酯之间的铃木偶联制备。

[2387] 表21.化合物391-399的制备方法、结构、物理化学数据

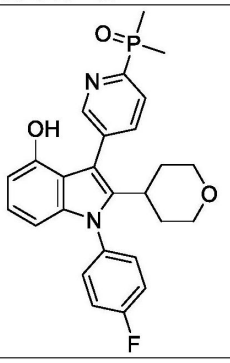
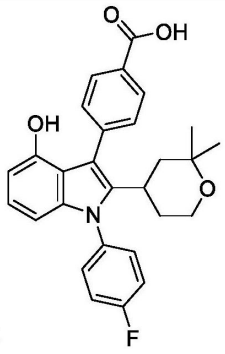
[2388]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
391	 从化合物 **98**	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (td, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 1.63 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 509.36 [M+H]$^+$
392	 从化合物 **98**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 1.69 – 1.44 (m, 4H)。LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$
393	从 S14 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.79 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.51 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 420 [M+H]$^+$

[2389]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
394	 从 S14	LCMS *m/z* 378 [M+H]$^+$
395	 从 S14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 5H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.95 (td, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 10H)。LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$
396	 从 S14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 5H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.6, 10.4 Hz, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 1.69 – 1.48 (m, 4H), 1.11 (s, 6H)。LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$
397	 从 S14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 5H), 7.04 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 1.58 (td, J = 10.9, 9.3, 3.5 Hz, 4H)。LCMS *m/z* 419 [M+H]$^+$
398	从 S14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.56 (ddt, J = 8.2, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.2, 4.2 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 465 [M+H]$^+$

[2390]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
		
399	 Larock 方法 [1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 6H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.04 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。LCMS *m/z* 460 [M+H]$^+$

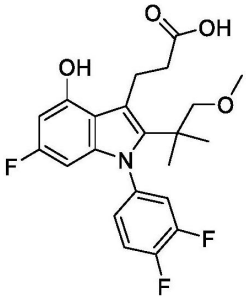
[2391] [1]·4-[2-(4-羟基-2,2-二甲基-四氢吡喃-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯之间的Larock吲哚环化。

[2392] 化合物400-417

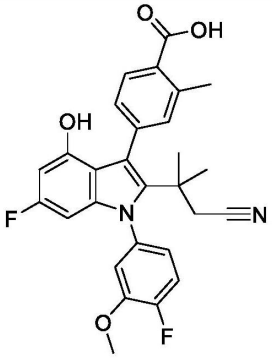
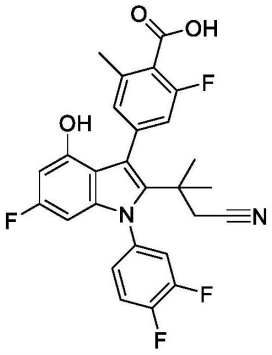
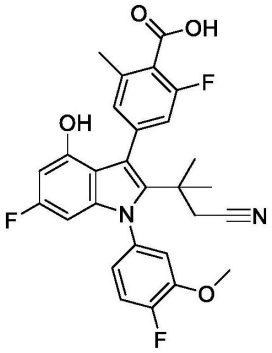
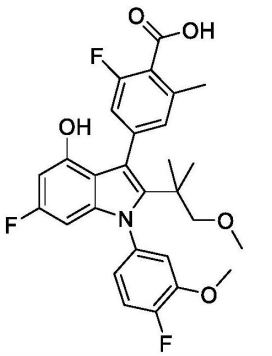
[2393] 化合物400-417通过Larock吲哚环化制备。

[2394] 表22.化合物400-417的制备方法、结构、物理化学数据

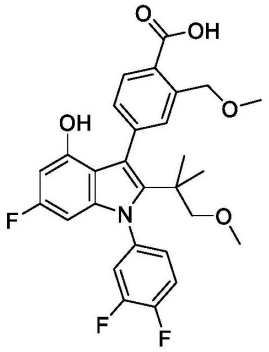
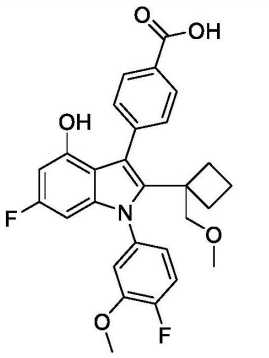
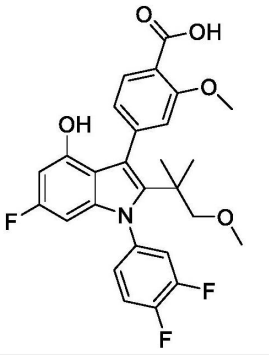
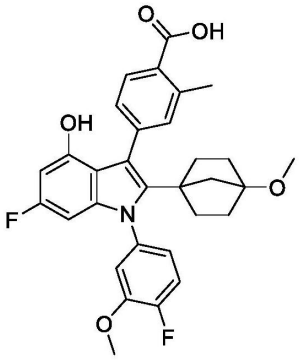
[2395]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
400		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (ddt, J = 8.2, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.20 (d, J = 3.5 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 422 [M+H]$^+$

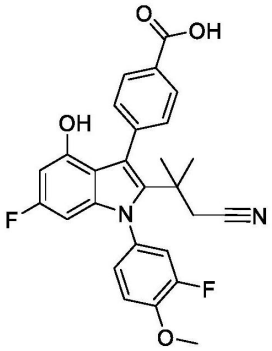
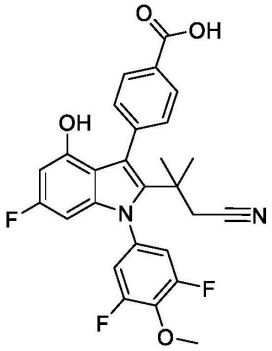
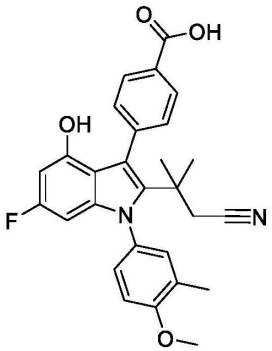
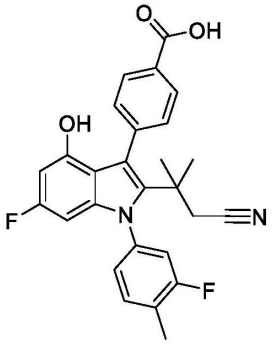
[2396]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
401		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.8, 2.6 Hz, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。LCMS *m/z* 491 [M+H]$^+$
402		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 2.49 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 497.26 [M+H]$^+$
403		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.35 (dd, J = 10.9, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 12.0, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 7H)。LCMS *m/z* 509.23 [M+H]$^+$
404		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.30 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。LCMS *m/z* 514.17 [M+H]$^+$

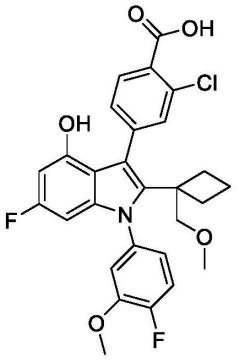
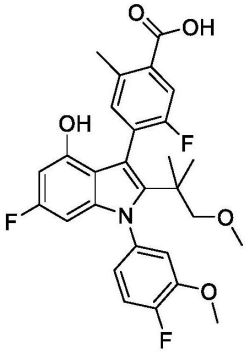
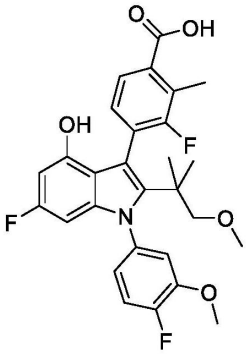
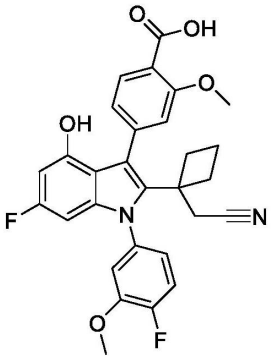
[2397]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
405		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd, J = 9.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 0.97 (s, 6H)。LCMS *m/z* 514 [M+H]$^+$
406		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*/CD3OD) δ 7.92 (dq, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (ddt, J = 7.7, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddt, J = 8.5, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.55 (q, J = 2.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.64 (td, J = 10.6, 8.3 Hz, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 3H)。LCMS *m/z* 494.15 [M+H]$^+$
407		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dddd, J = 9.9, 5.8, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 9.6, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 1.08 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 500.13 [M+H]$^+$
408		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.04 (dddd, J = 8.5, 6.1, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dt, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 27.3, 12.4 Hz, 6H), 1.19 - 1.10 (m, 2H)。LCMS *m/z* 534 [M+H]$^+$

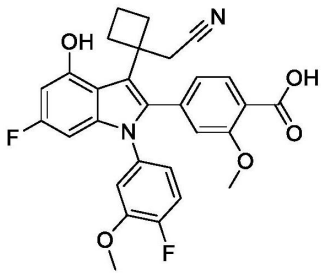
[2398]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
409		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.40 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.7, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.13 (d, J = 8.3 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 477.15 [M+H]$^+$
410		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。LCMS *m/z* 495.12 [M+H]$^+$
411		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (d, J = 4.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 473.17 [M+H]$^+$
412		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 461.16 [M+H]$^+$

[2399]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
413		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (tdd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (td, J = 9.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H)。LCMS *m/z* 528.17 [M+H]$^+$
414		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 11.2, 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 1H), 6.11 (dt, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.03 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 514.17 [M+H]$^+$
415		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (dddd, J = 49.2, 8.6, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 3.07 - 2.88 (m, 5H), 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 2.9 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 514.17 [M+H]$^+$
416		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.41 (q, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 2.22 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 1.90 (h, J = 10.1 Hz, 1H), 1.73 (tdd, J = 11.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.67 - 1.44 (m, 2H)。LCMS *m/z* 519.17 [M+H]$^+$

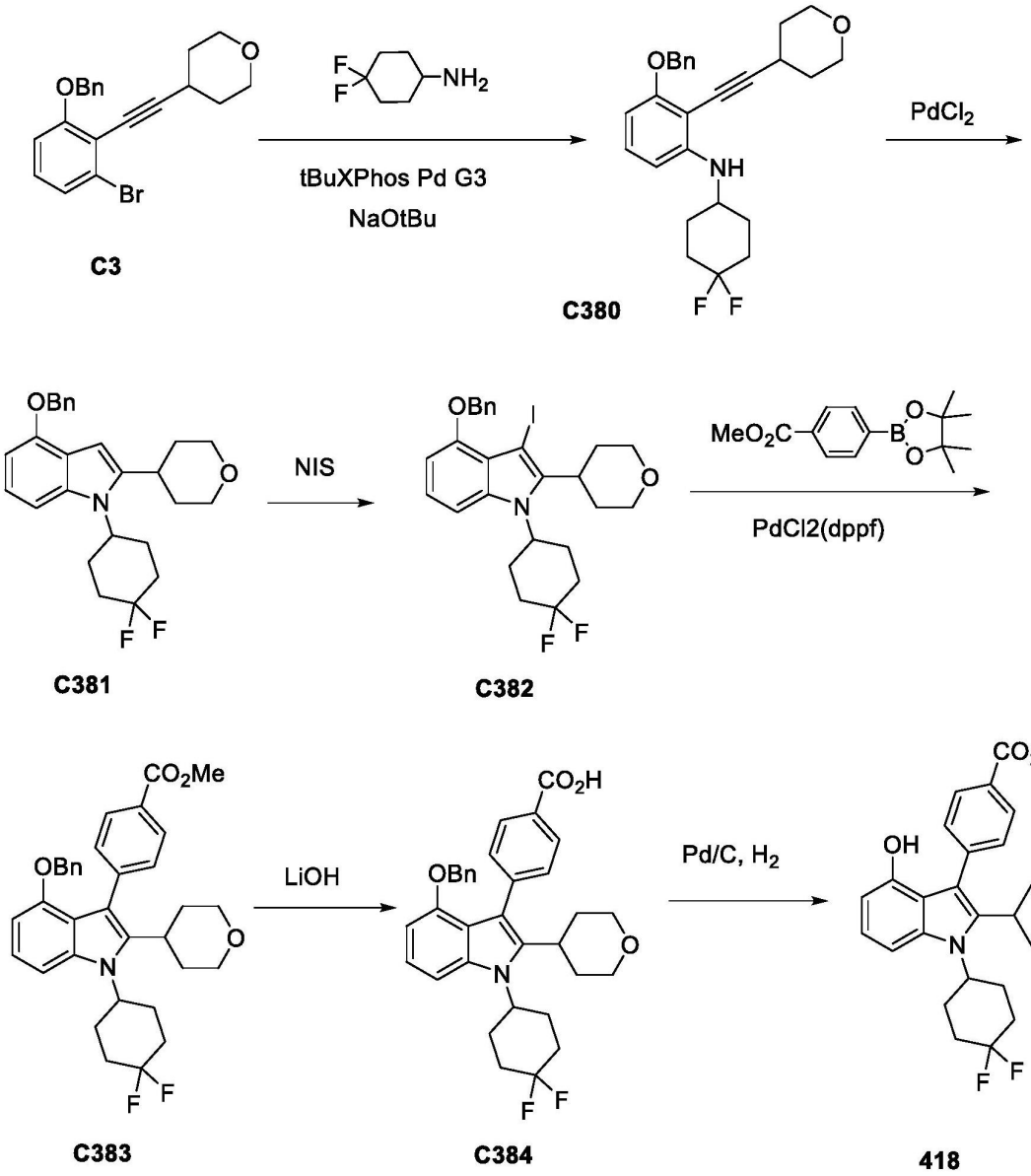
[2400]

化合物	结构	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
417		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (td, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (tdd, J = 8.3, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 23.0, 10.3 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 1H)。LCMS *m/z* 519.17 [M+H]$^+$

[2401] 化合物418

[2402] 4-(1-(4,4-二氟环己基)-4-羟基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(418)

[2403]



[2404] 步骤1:合成3-(苄氧基)-N-(4,4-二氟环己基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)苯胺(C380)

[2405] 在60℃下,向4-[2-(2-苄氧基-6-溴-苯基)乙炔基]四氢吡喃(1.00g,2.52mmol)和4,4-二氟环己胺(0.40g,2.96mmol)在间二甲苯(10mL)的溶液中一次性添加NaOtBu(0.73g,7.58mmol),然后添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷甲磺酸盐(PdtBuXPhos G3,0.06g,0.08mmol)。将反应搅拌20分钟并用水(10mL)稀释。将溶液用EtOAc萃取三次。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g ISCO柱)使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到490mg产物。将纯级分合并并浓缩,得到无环产物,为白色固体(46%)。3-苄氧基-N-(4,4-二氟环己基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.47(ddt,J=7.5,1.3,0.7Hz,2H),7.40-7.33(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.08(t,J=8.3Hz,1H),6.28(td,J=8.5,0.8Hz,2H),5.11(s,2H),4.57(d,J=8.0Hz,1H),3.93(ddd,J=11.6,6.1,3.5Hz,2H),3.60-3.45(m,3H),2.99(tt,J=8.2,4.1Hz,1H),2.21-2.04(m,4H),2.00-1.59(m,6H)。

[2406] 步骤2:合成4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚(C381)

[2407] 在60℃下,3-苄氧基-N-(4,4-二氟环己基)-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯胺C380(490mg,1.152mmol)溶解于MeCN(10mL)中,然后添加$PdCl_2$(0.045g,0.254mmol)。将混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法使用0-50%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到190mg产物。4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚(18%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.54-7.47(m,2H),7.45-7.30(m,3H),7.16-7.00(m,2H),6.56(d,J=7.6Hz,1H),6.46(s,1H),5.20(s,2H),4.23(t,J=13.0Hz,1H),4.10(dd,J=11.2,3.6Hz,2H),3.59(td,J=11.4,3.0Hz,2H),2.97-2.68(m,3H),2.32(s,2H),2.09-1.78(m,6H)。ESI-MS m/z计算值425.2,实测值426.0$(M+1)^+$.

[2408] 步骤3:合成4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-3-碘-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚(C382)

[2409] 向4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚C381(0.19g,0.45mmol)在CH_2Cl_2(5mL)的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(0.11g,0.47mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。将反应混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法使用0-50%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到240mg产物。4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61(ddt,J=7.7,1.4,0.7Hz,2H),7.43-7.37(m,2H),7.36-7.29(m,1H),7.12(d,J=8.5Hz,1H),7.05(t,J=8.1Hz,1H),6.58(dd,J=7.8,3.1Hz,1H),5.21(s,2H),4.64(t,J=12.9Hz,1H),4.15(dd,J=11.5,4.4Hz,2H),3.72(s,1H),3.67-3.56(m,2H),2.80(q,J=14.6,13.3Hz,2H),2.32(s,2H),1.98(dd,J=50.3,10.2Hz,6H),1.75(d,J=13.0Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值551.1133,实测值551.0$(M+1)^+$.

[2410] 步骤4:合成4-(4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C383)

[2411] 将4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚C382(0.24g,0.44mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.13g,0.48mmol)和$PdCl_2$(dppf)(0.04g,0.04mmol)在DMF(6mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)中的混合物在微波中在90℃下照射20分钟。然后将混合物稀释到水中,用EtOAc萃取。将有机相干

燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g ISCO柱)使用0-60%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到106mg产物。4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(44%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96-7.90(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.24-7.10(m,5H),6.81(d,J=7.3Hz,2H),6.58(dd,J=7.7,3.5Hz,1H),4.92(s,2H),4.61(d,J=13.0Hz,1H),4.04(dd,J=11.6,4.2Hz,2H),3.99(s,3H),3.37(dd,J=12.6,10.7Hz,2H),3.12(t,J=12.8Hz,1H),2.93(d,J=13.4Hz,2H),2.38(s,2H),2.03(d,J=12.1Hz,6H),1.69(d,J=13.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值559.2,实测值560.0(M+1)$^+$.

[2412] 步骤5:合成4-(4-(苄氧基)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(C384)

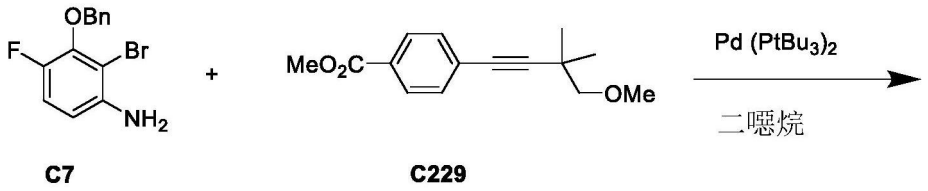
[2413] 向4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C383(0.106g,0.189mmol)在2-甲基THF(6mL)、MeOH(2mL)和水(2mL)的溶液中添加LiOH(0.050g,2.088mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应加热至65℃,再搅拌1小时,直至反应完成。用1M HCl酸化该溶液,并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗产物继续用于下一步骤。4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(90mg,87%)。ESI-MS m/z计算值545.2,实测值546.0(M+1)$^+$.

[2414] 步骤6:合成4-(1-(4,4-二氟环己基)-4-羟基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(418)

[2415] 向Pd/C(0.050g,0.047mmol)在EtOH(5mL)的浆液中添加4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸C384(0.090g,0.165mmol)在2-甲基THF(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌20分钟,通过Celite® 床过滤,并将所得滤液浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法使用0-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度来进行纯化,得到产物。将纯级分合并,浓缩,在庚烷中研磨,过滤并干燥,得到35mg产物。4-[1-(4,4-二氟环己基)-4-羟基-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.84(s,1H),9.01(s,1H),7.92-7.87(m,2H),7.44-7.38(m,2H),6.94-6.82(m,2H),6.35-6.26(m,1H),4.63(s,1H),3.91-3.79(m,2H),3.29(d,J=11.6Hz,2H),3.14(t,J=12.5Hz,1H),2.66(d,J=10.8Hz,2H),2.25(d,J=45.8Hz,4H),1.86(dd,J=30.4,12.9Hz,4H),1.68-1.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值455.2,实测值456.0(M+1).

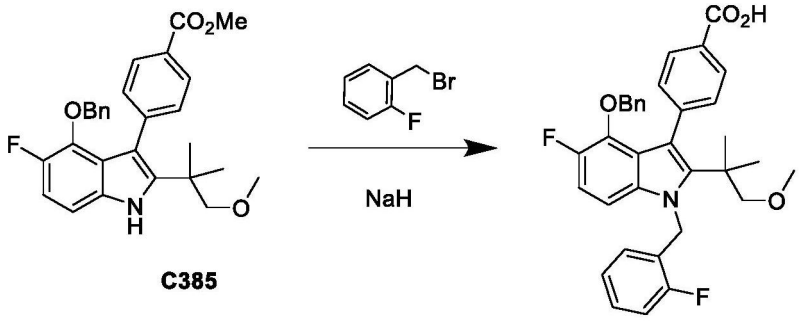
[2416] 化合物419

[2417] 4-(5-氟-1-(2-氟苄基)-4-羟基-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(419)

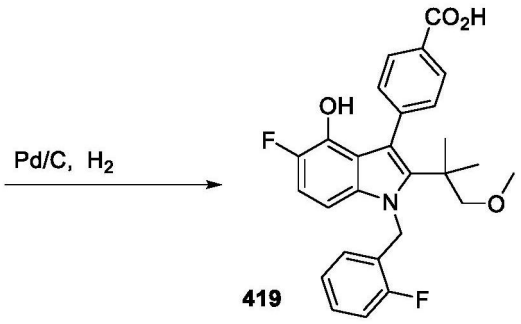


C7 C229

[2418]



C385 C386



419

[2419] 步骤1:合成4-(4-(苄氧基)-5-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C385)

[2420] 用搅拌棒将3-苄氧基-2-溴-4-氟-苯胺C7(0.50g,1.53mmol)、4-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯C229(0.50g,2.03mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(1.80mL,8.40mmol)混合在20ml小瓶中。将小瓶抽真空并用氮气冲洗三次。添加二噁烷(5.4mL)并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后添加$Pd(PtBu_3)_2$(0.05g,0.09mmol)。将小瓶密封并加热至110℃过夜。反应不完全。温度升至120℃并再加热5小时。将反应稀释到EtOAc(3mL)和HCl(2N,1mL)中。分离水层,用EtOAc萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(24g ISCO柱)使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到403mg产物。4-[4-苄氧基-5-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(56%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.39(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.53-7.47(m,2H),7.25-7.13(m,3H),7.05(dd,J=8.7,3.7Hz,1H),6.98(dd,J=11.6,8.7Hz,1H),6.88-6.75(m,2H),4.69(d,J=0.8Hz,2H),3.99(s,3H),3.48(s,3H),3.43(s,2H),1.19(s,6H)。ESI-MS m/z计算值461.20,实测值462.32$(M+1)^+$.

[2421] 步骤2:合成4-(4-(苄氧基)-5-氟-1-(2-氟苄基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(C386)

[2422] 向4-[4-苄氧基-5-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C385(0.055g,0.119mmol)在THF(0.60mL)的溶液中添加NaH(0.006g 60%w/w,0.150mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。添加1-(溴甲基)-2-氟-苯(0.020mL,

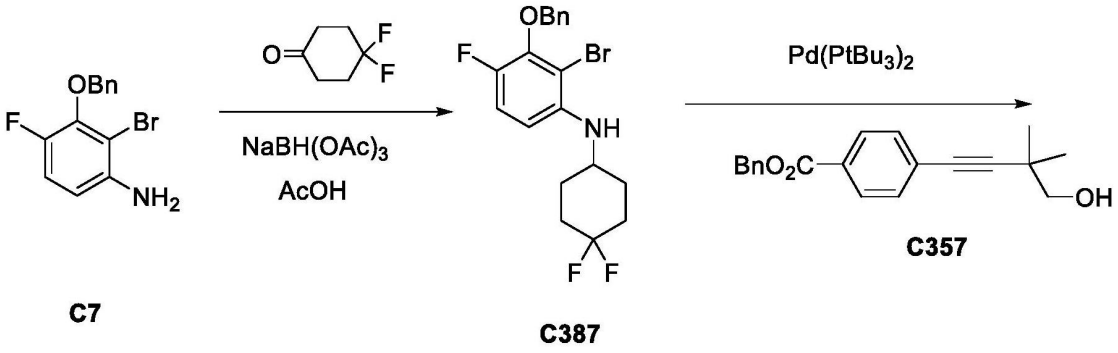
0.166mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。添加NaOtBu(0.120mL的1M溶液,0.120mmol)并将反应混合物加热至60℃并保持2小时。将反应冷却至室温并通过添加来HCl(1N,1.0mL)淬灭。将粗残余物通过反相快速色谱法(RF ISCO,C18柱,30g)用CH_3CN/水(0-100%,0.1%甲酸)洗脱来进行纯化,得到32mg产物。4-[4-苄氧基-5-氟-1-[(2-氟苯基)甲基]-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(46%)。ESI-MS m/z计算值555.2,实测值556.3$(M+1)^+$.

[2423] 步骤3:合成4-(5-氟-1-(2-氟苄基)-4-羟基-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(419)

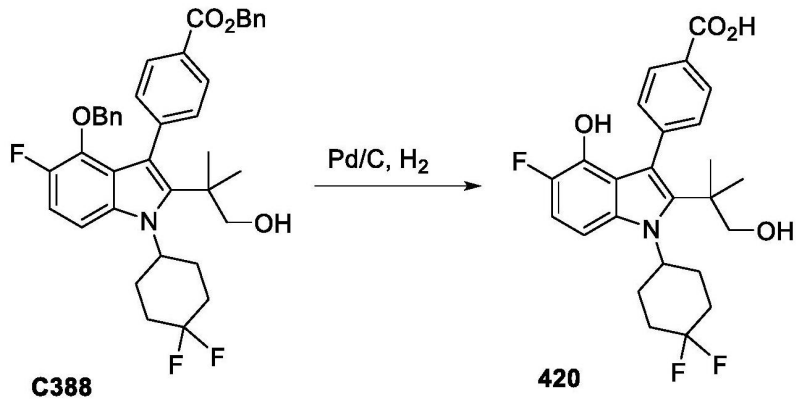
[2424] 向4-[4-苄氧基-5-氟-1-[(2-氟苯基)甲基]-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸C386(0.035g,0.060mmol)在THF(1mL)和EtOH(1mL)的溶液中添加Pd/碳(0.006g 10%w/w,0.006mmol)。混合物用氢气吹扫3分钟,然后在氢气气氛中搅拌1小时。将粗混合物通过Celite®垫过滤并将滤液真空浓缩。将粗残余物通过反相快速色谱法(RF ISCO,C18柱,30g)用CH_3CN/水(0-100%,0.1%甲酸)洗脱来进行纯化,得到28mg产物。4-[5-氟-1-[(2-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(100%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12-8.04(m,2H),7.61-7.53(m,2H),7.21-7.11(m,1H),7.04(ddd,J=10.3,8.2,1.2Hz,1H),6.91(td,J=7.6,1.2Hz,1H),6.79(dd,J=10.8,8.9Hz,1H),6.50-6.37(m,2H),5.58(s,2H),3.21(s,2H),2.93(s,3H),1.15(s,6H)。ESI-MS m/z计算值465.2,实测值466.4$(M+1)^+$.

[2425] 化合物420

[2426] 4-(1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-羟基-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(420)



[2427]



[2428] 步骤1:合成3-苄氧基-2-溴-N-(4,4-二氟环己基)-4-氟-苯胺(C387)

[2429] 向4,4-二氟环己酮(0.34g,2.54mmol)和3-苄氧基-2-溴-4-氟-苯胺C7(0.50g,1.69mmol)在1,2-二氯乙烷(10mL)的溶液中添加AcOH(0.20mL,3.52mmol),然后添加$NaBH(OAc)_3$(1.10g,5.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天,用饱和$NaHCO_3$水溶液缓慢淬灭。分离各层。用CH_2Cl_2萃取水层三次。将合并的有机相吸附到二氧化硅上,并通过硅胶快速色谱法(CombiFlash ®,40g柱,0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到675产物。3-苄氧基-2-溴-N-(4,4-二氟环己基)-4-氟-苯胺(89%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.53(m,2H),7.46-7.33(m,3H),7.00(dd,J=10.6,9.1Hz,1H),6.40-6.31(m,1H),5.14(d,J=2.4Hz,2H),4.15(d,J=7.8Hz,1H),3.44(d,J=9.5Hz,1H),2.27-2.04(m,4H),2.02-1.78(m,2H),1.77-1.62(m,2H)。ESI-MS m/z计算值413.06,实测值414.13$(M+1)^+$.

[2430] 步骤2:4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C388)

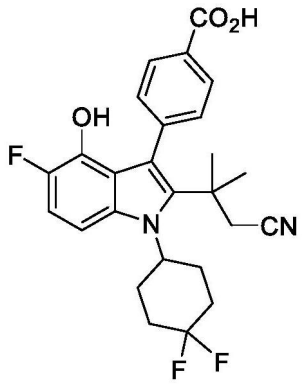
[2431] 用搅拌棒将3-苄氧基-2-溴-N-(4,4-二氟环己基)-4-氟-苯胺C387(0.150g,0.362mmol)、4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯C357(0.195g,0.632mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(0.400mL,1.867mmol)混合在20ml小瓶中。将小瓶抽真空并用氮气冲洗。添加1,4-二噁烷(2mL)。将溶液用氮气鼓泡3分钟。$Pd(PtBu_3)$(0.013g,0.025mmol)并将小瓶密封并加热至110℃并保持3天。将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(12g ISCO柱)使用0-60%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到113mg产物。SEP:4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(33%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92-7.84(m,2H),7.56-7.49(m,2H),7.49-7.37(m,5H),7.20(dd,J=9.1,3.4Hz,1H),7.12-7.03(m,3H),7.03-6.93(m,1H),6.90-6.77(m,2H),5.39(s,2H),4.77(t,J=12.6Hz,1H),4.61(d,J=1.0Hz,2H),3.61(d,J=5.6Hz,2H),2.98-2.80(m,2H),2.38(s,2H),2.10-1.84(m,4H),1.32(s,6H)。ESI-MS m/z计算值641.3,实测值642.5$(M+1)^+$.

[2432] 步骤4:合成4-[1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(420)

[2433] 向4-[4-苄氧基-1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(0.045g,0.069mmol)的THF(1mL)和EtOH(1mL)的溶液中添加Pd/C(0.007g 10%w/w,0.006mmol)。混合物用氢气(气球)冲洗3分钟。在氢气气氛下搅拌反应混合物12小时。将粗混合物通过Celite®垫过滤并将滤液真空浓缩得到30mg产物。4-[1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-羟基-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(88%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96-7.79(m,2H),7.45-7.32(m,2H),6.88-6.69(m,2H),4.72-4.57(m,1H),3.55-3.46(m,2H),2.72(t,J=13.2Hz,2H),2.26-2.10(m,2H),1.98-1.71(m,4H),1.17-1.11(m,6H)。ESI-MS m/z计算值461.18,实测值462.23$(M+1)^+$.

[2434] 化合物421

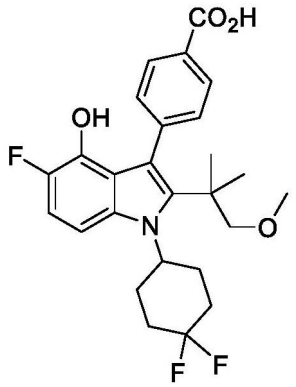
[2435] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-羟基-吲哚-3-基]苯甲酸(421)

[2436] 

[2437] 如C388的合成中所述,以与420相同的方式使用4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯C231来制备化合物421。氢氧化锂诱导甲酯水解,然后在氢气氛下用Pd/C除去苄基保护基团,得到产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.97-7.87(m,2H),7.47-7.35(m,2H),6.84(dd,J=6.9,3.5Hz,2H),4.45(s,1H),2.82(d,J=14.1Hz,2H),2.56(d,J=4.6Hz,2H),2.26(s,2H),1.99-1.74(m,4H),1.49-1.33(m,6H)。ESI-MS m/z计算值470.18,实测值471.27(M+1)$^+$.

[2438] 化合物422

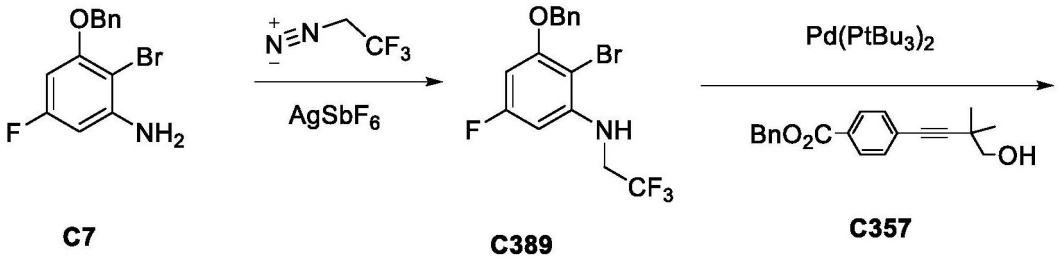
[2439] 4-[1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-羟基-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(422)

[2440] 

[2441] 如C388的合成中所述,以与420相同的方式使用4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯C222来之别化合物422。氢氧化锂诱导甲酯的水解,随后在氢气氛下用Pd/C除去苄基保护基团,得到产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09-8.00(m,2H),7.55-7.46(m,2H),6.95-6.80(m,2H),4.78(t,J=12.8Hz,1H),4.49(s,1H),3.28(s,2H),3.11(s,3H),2.86-2.64(m,2H),2.27(s,3H),2.02-1.72(m,4H),1.24(s,6H)。ESI-MS m/z计算值475.2,实测值476.3(M+1)$^+$.

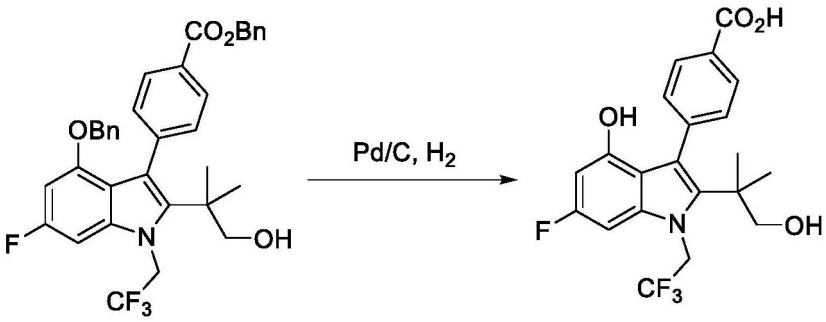
[2442] 化合物423

[2443] 4-[6-氟-4-羟基-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(423)



C7 C389 C357

[2444]



C390 423

[2445] 步骤1:合成3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(C389)

[2446] 向3-苄氧基-2-溴-5-氟-苯胺C7(0.50g,1.69mmol)和银(I)六氟锑(0.03g,0.09mmol)在1,2-二氯乙烷(15mL)的溶液中添加2-重氮-1,1,1-三氟-乙烷(3.00mL的0.85M在甲苯中,2.55mmol)。将反应混合物加热至50℃并保持2小时。将溶剂在减压下除去。将残余物通过硅胶色谱法(24g ISCO柱)使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到611mg产物。3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(64%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.62-7.52(m,2H),7.46-7.36(m,3H),7.04(dd,J=10.5,9.1Hz,1H),6.46(dd,J=9.1,4.1Hz,1H),5.16(d,J=0.8Hz,2H),4.62(t,J=7.0Hz,1H),3.82(qd,J=8.8,6.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值377.0,实测值378.0(M+1)$^+$.

[2447] 步骤2:合成4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(C390)

[2448] 用搅拌棒将3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺C389(0.24g,0.63mmol)、4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯C357(0.30g,0.972mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(0.60mL,2.80mmol)混合在20ml小瓶中。将小瓶抽真空并用氮气冲洗。添加1,4-二噁烷(2mL)。将溶液用氮气吹扫3分钟并添加Pd(PtBu$_3$)$_2$(0.02g,0.04mmol)。将反应小瓶密封并加热至120℃并保持3天。除去溶剂至接近干燥,并将残余物稀释到EtOAc(10mL)和HCl(2mL)中。将有机层分离并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(12g ISCO柱)使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到110mg产物。4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯(28%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.94-7.84(m,2H),7.59-7.50(m,2H),7.50-7.37(m,5H),7.13-7.03(m,5H),6.92-6.74(m,2H),5.41(s,2H),5.13(q,J=8.2Hz,2H),4.65(d,J=1.0Hz,2H),3.59(s,2H),1.30(s,6H)。ESI-MS m/z计算值605.22,实测值606.31(M+1)$^+$.

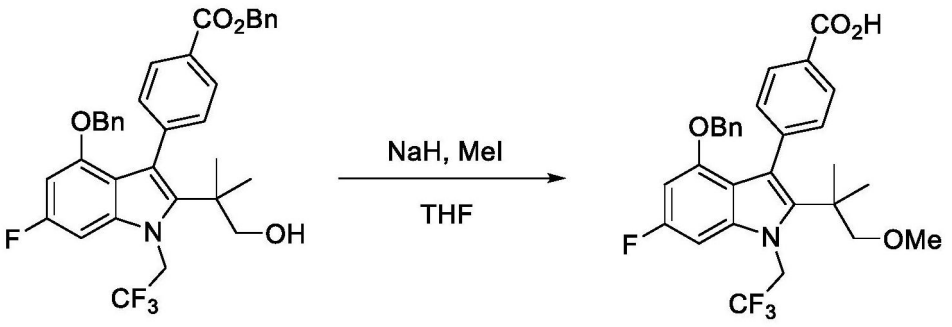
[2449] 步骤3:合成4-[6-氟-4-羟基-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(423)

[2450] 向4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C390(0.045g,0.074mmol)在THF(1mL)和EtOH(1mL)的溶液中添加Pd/C(0.007g 10%w/w,0.007mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌5小时。将混合物通过微过滤筒过滤并将溶剂减压除去,得到31mg产物。4-[6-氟-4-羟基-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02-7.92(m,2H),7.43(dt,J=7.5,3.6Hz,2H),7.27(d,J=11.6Hz,1H),6.90(ddt,J=11.0,5.2,3.0Hz,1H),6.72(d,J=9.1Hz,1H),5.04(d,J=12.2Hz,2H),3.50(q,J=2.9Hz,3H),1.20(q,J=2.5,2.1Hz,6H);ESI-MS m/z计算值425.13,实测值426.14(M+1)$^+$.

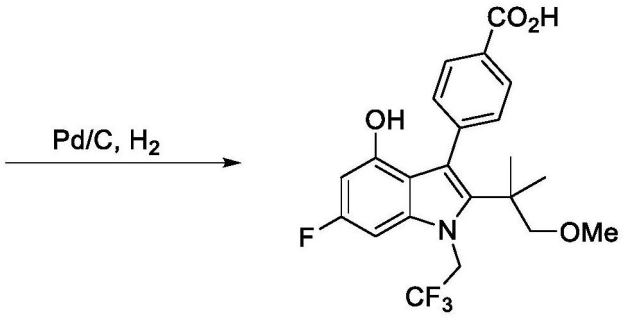
[2451] 化合物424

[2452] 4-[6-氟-4-羟基-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(424)

[2453]



C390 C391



424

[2454] 步骤1:合成4-[4-苄氧基-5-氟-2-(1-甲氧基-2甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(C391)

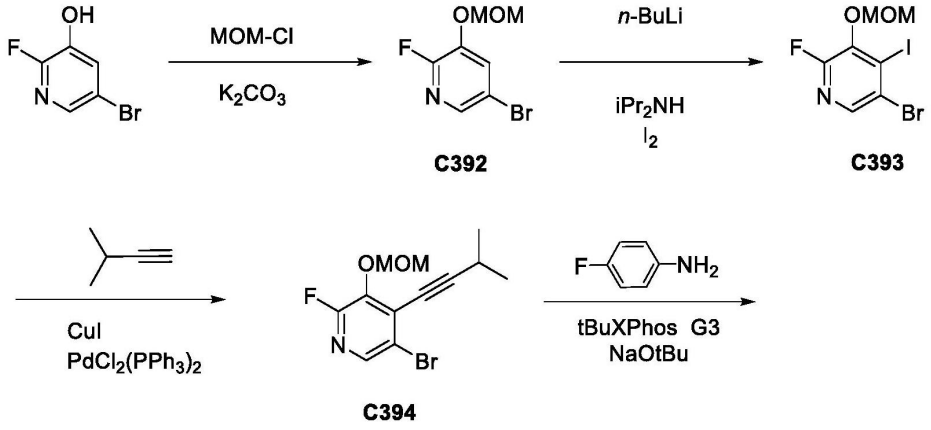
[2455] 向4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C390(0.075g,0.123mmol)在THF(1.5mL)的溶液中添加MeI(0.025mL,0.402mmol),然后添加NaH(0.015g 60%w/w,0.375mmol)。将反应在50℃下加热过夜。将反应混合物用几滴HCl淬灭,然后浓缩至干燥。通过反相MPLC(10-90%ACN/水和0.2%FA作为改性剂)纯化,得到40mg产物。4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(61%);ESI-MS m/z计算值529.19,实测值530.26(M+1)$^+$.

[2456] 步骤2:4-[6-氟-4-羟基-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(424)

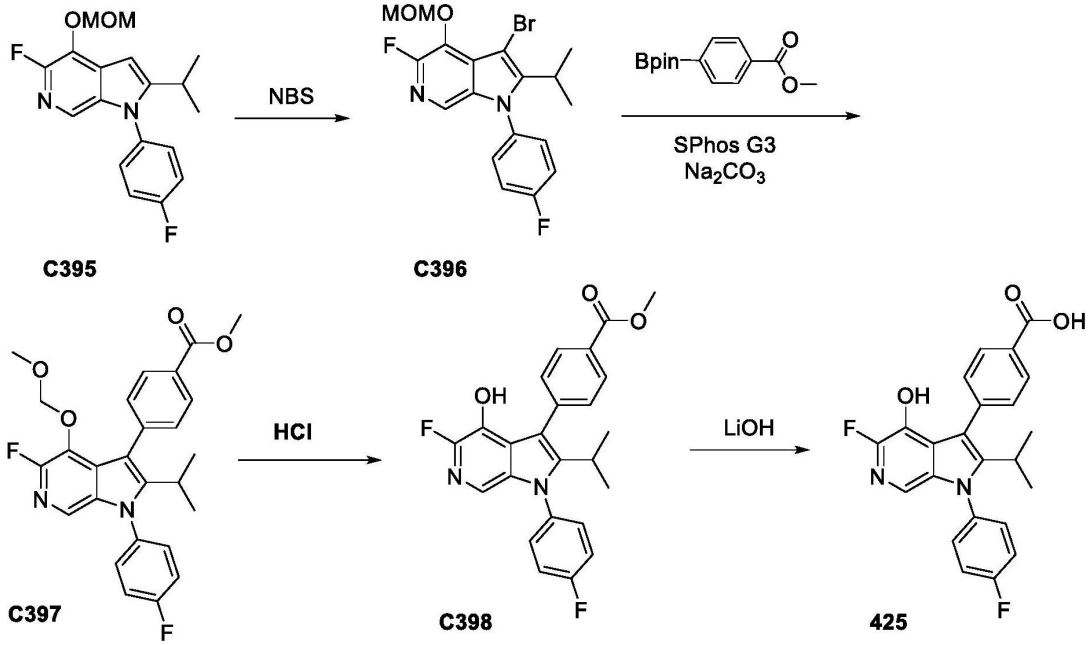
[2457] 向4-[4-苄氧基-6-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]苯甲酸C391(0.038g,0.071mmol)在THF(1.5mL)和EtOH(1.5mL)的溶液中添加Pd/C(0.010g 10%w/w,0.009mmol)。用氢气(气球)冲洗混合物3分钟,然后在氢气气氛下搅拌反应5小时。通过微过滤筒过滤后,在减压下除去溶剂。通过反相MPLC(10-90%ACN/水,含有0.2%FA作为改性剂)纯化,得到30mg产物(92%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.06-7.90(m,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),6.90(ddd,J=10.6,9.0,1.1Hz,1H),6.73(dd,J=9.1,3.1Hz,1H),5.04(q,J=8.3Hz,2H),3.24(s,2H),3.14(d,J=1.1Hz,3H),1.20(s,6H);ESI-MS m/z计算值439.14,实测值440.22(M+1)$^+$.

[2458] 化合物425

[2459] 4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(425)



[2460]



[2461] 步骤1.合成5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(C392)

[2462] 将5-溴-2-氟-吡啶-3-醇(3.10g,16.15mmol)在丙酮(20mL)中的溶液用K_2CO_3(2.68g,19.39mmol)和氯(甲氧基)甲烷(1.50mL,19.75mmol)处理。混合物在60℃下加热2小时。冷却至室温后,过滤反应混合物以除去无机盐。将滤液减压浓缩。将残余物通过快速柱

色谱法(0-10%EtOAc/己烷)纯化,得到1.4g产物。5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(35%)。ESI-MS m/z计算值234.96,实测值235.88(M+1)$^+$.

[2463] 步骤2.合成5-溴-2-氟-4-碘-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(C393)

[2464] 向二异丙胺(0.39mL,2.783mmol)在THF(6mL)的冷(-78℃)溶液中滴加正丁基锂(1.12mL的2.5M的己烷溶液,2.80mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟并在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下滴加5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶C392(0.70g,2.80mmol)在THF(3mL)中的溶液,并将反应在-78℃下搅拌2小时。在-78℃下滴加碘(0.71g,2.80mmol)的3mL THF溶液,并将反应在-78℃下搅拌2小时并温热至室温,然后用饱和$Na_2S_2O_4$淬灭。将产物用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40gISCO柱)使用0-30%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到0.80g产物。5-溴-2-氟-4-碘-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(79%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.07(d,J=1.6Hz,1H),5.30(d,J=1.0Hz,2H),3.66(s,3H)。

[2465] 步骤3.合成5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶(C394)

[2466] 将5-溴-2-氟-4-碘-3-(甲氧基甲氧基)吡啶C393(0.60g,1.66mmol)在1,4-二噁烷(3.2mL)和二异丙胺(1.40mL,9.99mmol)中的溶液用氮气脱气10分钟。然后添加3-甲基丁-1-炔(0.26mL,2.52mmol),接着添加CuI(0.02g,0.08mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.06g,0.08mmol)。将反应在密封烧瓶中于55℃下加热过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到300mg产物。5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶(60%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.97(d,J=1.5Hz,1H),5.20(d,J=0.5Hz,2H),3.55(s,3H),2.84(dt,J=13.8,6.9Hz,1H),1.27-1.23(m,6H)。

[2467] 步骤4.合成5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶(C395)

[2468] 向20mL闪烁小瓶中添加5-溴-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶C394(0.300g,0.993mmol)和2-甲基丙-2-醇ate(钠盐)(0.283g,2.945mmol),然后添加4-氟苯胺(0.113mL,1.190mmol)。tBuOH(3.75mL)并将混合物用氮气脱气10分钟。二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷;二氯甲烷;甲磺酸盐;N-甲基-2-苯基-苯胺;钯(tBuXPhos G3)(0.094g,0.105mmol)并将反应混合物在90℃下加热过夜。将反应通过添加饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-10%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到140mg产物。5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶(42%)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ7.52-7.43(m,3H),7.42-7.31(m,2H),6.67(d,J=0.8Hz,1H),5.32(s,2H),3.60(s,3H),2.95(pd,J=6.9,0.7Hz,1H),1.24(d,J=6.9Hz,6H)。

[2469] 步骤5.合成3-溴-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶(C396)

[2470] 向5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶C395(0.140g,0.403mmol)在DMF(4mL)的冷(0℃)溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.094g,0.524mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应用1N硫代硫酸钠淬灭,用水洗涤,用EtOAc萃取。将残余物通过硅胶色谱法(12g ISCO柱)使用0-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度进行纯化,

得到160mg产物。3-溴-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶(94%)。ESI-MS m/z计算值410.04,实测值411.36(M+1)$^+$.

[2471] 步骤6.合成4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(C397)

[2472] 向小瓶中添加3-溴-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶C396(0.040g,0.083mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.028g,0.107mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-磺氧基-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(SPhos G3)(0.007g,0.008mmol)。将小瓶密封并用氮气冲洗。向小瓶中添加二噁烷(0.80mL)和Na_2CO_3(0.167mL的2M,0.334mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应淬灭用饱和NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将产物通过ISCO(24g硅胶,20%至50%EtOAc/庚烷)纯化,得到36mg产物。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(92%)。ESI-MS m/z计算值466.17,实测值467.13(M+1)$^+$.

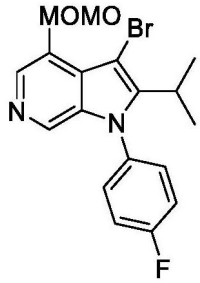
[2473] 步骤7.合成4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(C398)

[2474] 向4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯C397(0.036g,0.077mmol)中添加HCl(2mL的4M,8.000mmol)的二噁烷溶液。将反应在室温下搅拌1小时。将反应用水稀释,并用1N NaOH碱化至pH～4。将产物用EtOAc萃取并浓缩。将产物通过硅胶色谱法(12g硅胶,0%至40%EtOAc/庚烷梯度)纯化,得到24mg产物。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(59%)。ESI-MS m/z计算值422.14,实测值423.47(M+1)$^+$.

[2475] 步骤8.合成4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(425)

[2476] 向4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯C398(0.024g,0.057mmol)在THF(0.96mL)/MeOH(0.32mL)/水(0.32mL)的溶液中添加LiOH(0.010g,0.417mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释,并用1N HCl酸化至pH～4。将产物用EtOAc萃取并浓缩,得到21mg产物。4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(60%)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.09-7.98(m,2H),7.59-7.47(m,5H),7.45-7.33(m,2H),7.17(d,J=2.0Hz,1H),3.09(七重峰,J=7.2Hz,1H),1.10(d,J=7.2Hz,7H)。ESI-MS m/z计算值408.19,实测值409.42(M+1)$^+$.

[2477] 3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(S23)

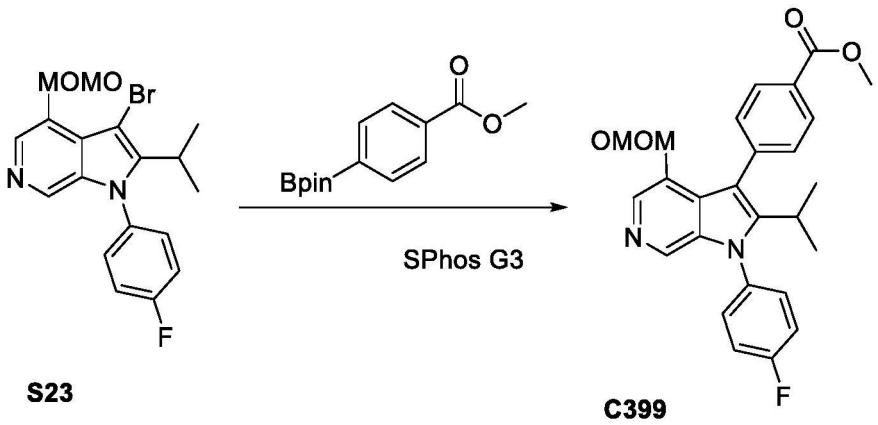
[2478] 

[2479] 如C392的合成中所述,以与C396相同的方式使用5-氯吡啶-3-醇代替5-溴-2-氟-吡啶-3-醇来制备中间体S23。用nBuLi碘化、与炔烃的Sonogashira偶联、与4-氟苯胺的Pd催

化的Buchwald偶联和用NBS溴化得到产物。ESI-MS m/z计算值392.06,实测值392.94(M+1)$^+$.

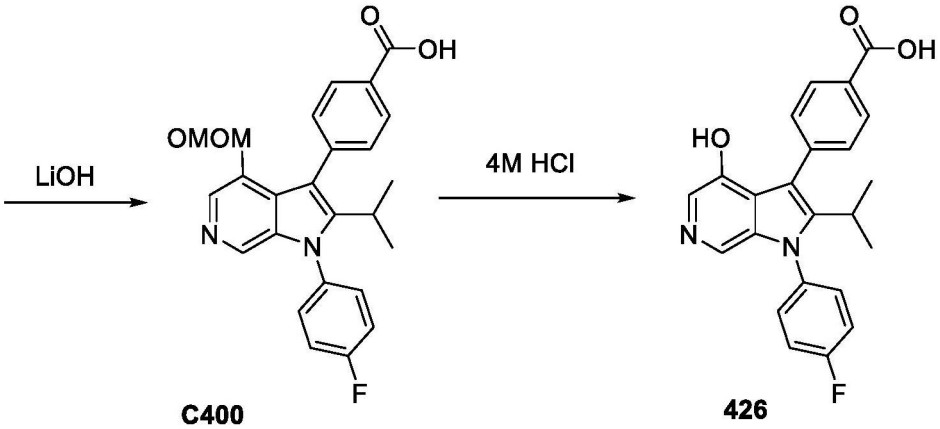
[2480] 化合物426

[2481] 4-[5-氟-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(426)



S23 C399

[2482]



C400 426

[2483] 步骤1.合成4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(C399)

[2484] 向小瓶中添加3-溴-5-氟-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶S23(0.050g,0.109mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.046g,0.175mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-磺氧基-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(0.009g,0.011mmol)。将小瓶密封并用氮气冲洗。向小瓶中添加二噁烷(1mL)和Na_2CO_3(0.218mL的2M,0.436mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时。将反应淬灭用饱和NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将产物通过硅胶色谱法(24g硅胶柱,20%至50%EtOAc/庚烷梯度)纯化,得到34mg产物。4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(62%)。ESI-MS m/z计算值448.18,实测值448.77(M+1)$^+$.

[2485] 步骤2.合成4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(C400)

[2486] 向4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯C399(0.034g,0.076mmol)在THF(1.2mL)/MeOH(0.4mL)/H_2O(0.4mL)的溶液中添加LiOH(0.013g,0.543mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释,并用1N HCl酸化至

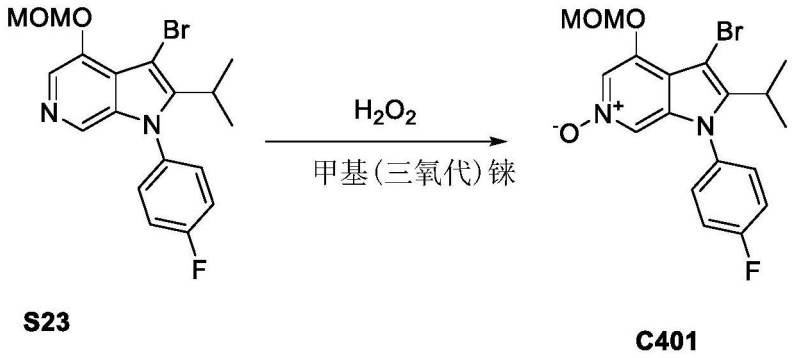
pH～4。将产物用EtOAc萃取并浓缩，得到20mg产物。4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(40％)。ESI-MS m/z计算值434.16，实测值435.08(M+1)$^+$.

[2487] 步骤3.合成4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(426)

[2488] 向4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并-[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸C400(0.020g,0.046mmol)中添加HCl(0.545mL的4M的二噁烷溶液,2.180mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应用水稀释，并用1N NaOH碱化至pH～4。将产物用EtOAc萃取并浓缩，得到15mg产物。4-[1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(35％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.57(s,1H),7.99-7.92(m,2H),7.70-7.59(m,4H),7.57-7.43(m,4H),3.03(p,J＝7.1Hz,1H),1.03(d,J＝7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值390.14，实测值391.05(M+1)$^+$.

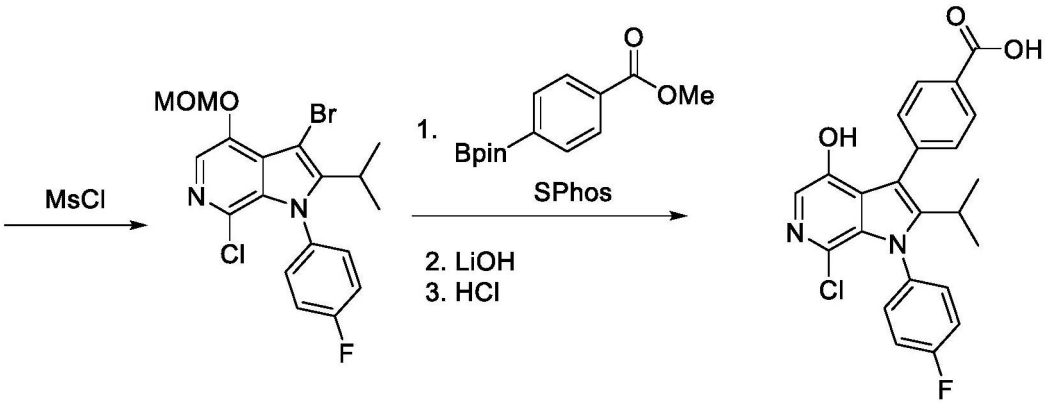
[2489] 化合物427

[2490] 4-[7-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(427)



S23 C401

[2491]



C402 427

[2492] 步骤1.合成3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-6-氧桥-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-鎓(C401)

[2493] 向3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶S23(0.130g,0.280mmol)含有的小瓶中添加H_2O_2(0.064mL的30％w/w,0.564mmol)。向反应容器中加入CH_2Cl_2(1mL)，然后加入甲基(三氧代)铼(0.007g,0.028mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。通过添加氧化锰(IV)(0.010g,0.120mmol)来淬灭反应。气体释放停止(20分钟)后，

将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g ISCO柱)使用0-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度进行纯化,得到110mg产物。3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-6-氧桥-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-鎓(85%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.96(d,J=1.4Hz,1H),7.76(d,J=1.4Hz,1H),7.32-7.23(m,5H),5.31(s,2H),3.59(s,3H),3.04(h,J=7.2Hz,1H),1.36(d,J=7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值408.05,实测值408.97$(M+1)^+$.

[2494] 步骤2.合成3-溴-7-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶(C402)

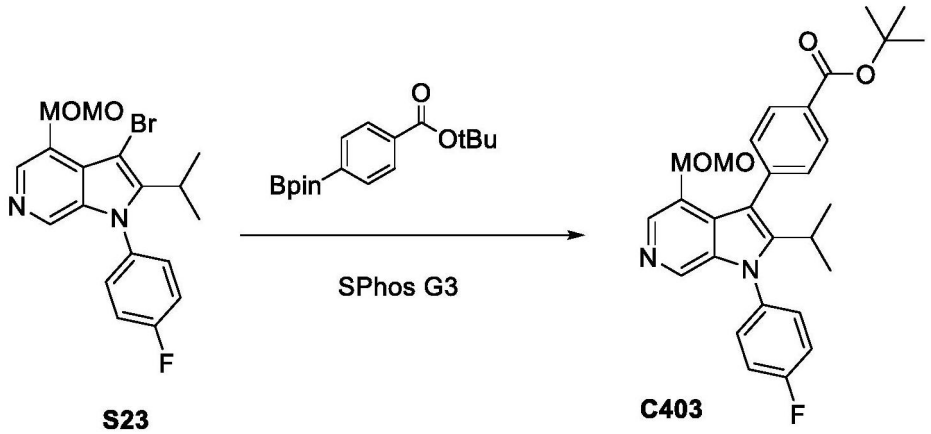
[2495] 将MsCl(0.057mL,0.736mmol)在CH_2Cl_2(2mL)中的冷(0℃)溶液添加到3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-6-氧桥-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-鎓C401(0.150g,0.367mmol)在CH_2Cl_2(3.75mL)的溶液中。历经2小时将反应逐渐温热至室温,然后搅拌2小时。将反应通过饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。将产物用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(12g ISCO柱)使用0-30%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到50mg产物。3-溴-7-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶(32%)。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ7.83(s,1H),7.35-7.14(m,4H),5.34(s,2H),3.62(s,3H),2.95(七重峰,J=7.2Hz,1H),1.36(d,J=7.2Hz,7H)。

[2496] 步骤3.合成4-[7-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(427)

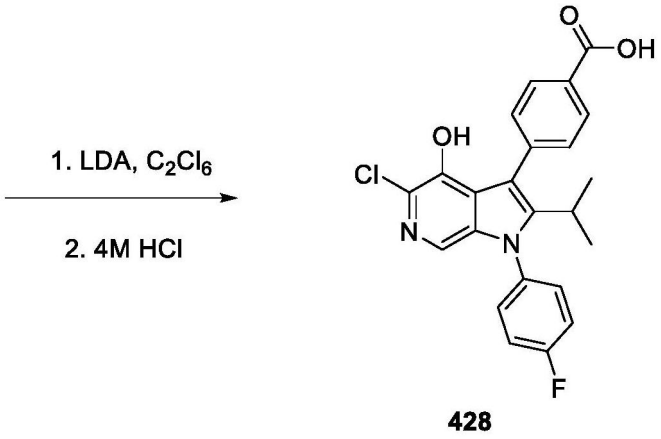
[2497] 向小瓶中添加3-溴-7-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶C402(0.028g,0.056mmol)、硼酸(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.024g,0.092mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-磺基氧基-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(0.004g,0.006mmol)。将小瓶密封并用氮气冲洗。向小瓶中添加二噁烷(0.560mL)和Na_2CO_3(0.112mL的2M水溶液,0.224mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机溶液用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法(24g ISCO柱)纯化,其中使用0-100%EtOAc/庚烷,得到3-芳基氮杂吲哚产物。4-[7-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯。向中间体在THF(0.60mL)/MeOH(0.20mL)/H_2O(0.20mL)的溶液中添加LiOH(0.007g,0.278mmol)。将反应在室温下搅拌4小时。将反应用水稀释并用1N HCl酸化至pH～3。用EtOAc萃取产物,浓缩有机溶液,得到4-[7-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸。向此中间体中添加HCl(0.28mL的4M,1.12mmol)。将反应在室温搅拌2小时。将反应用水稀释并用1N NaOH碱化至pH～3。将产物用EtOAc萃取并浓缩,得到3.2mg产物。4-[7-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(12%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.07-8.01(m,2H),7.55-7.46(m,4H),7.38(s,1H),7.35-7.26(m,2H),3.76-3.54(m,2H),2.96(七重峰,J=7.1Hz,1H),1.05(d,J=7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值424.1,实测值425.0$(M+1)^+$.

[2498] 化合物428

[2499] 4-(5-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸(428)



[2500]



[2501] 步骤1.合成4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸叔丁酯(C403)

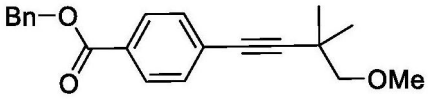
[2502] 向小瓶中添加3-溴-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶S23(0.150g,0.327mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(0.159g,0.523mmol)和[2-(2-氨基苯基)苯基]-磺氧基-钯-二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(0.026g,0.0327mmol)。将小瓶密封并用氮气冲洗。向小瓶中添加二噁烷(3mL)和Na_2CO_3(0.655mL的2M水溶液,1.310mmol)。将反应在70℃下搅拌2小时。冷却至室温后,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应,并用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(24g ISCO柱)使用0-40%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到150mg产物4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸叔丁酯(86%)。ESI-MS m/z计算值490.23,实测值491.17$(M+1)^+$.

[2503] 步骤2.合成4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(428)

[2504] 向4-[1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸叔丁酯C403(0.030g,0.0612mmol)在THF(1mL)的冷(-78℃)溶液中滴加LDA(0.061mL的2M,0.1220mmol)。将反应在相同温度下搅拌搅拌2小时,然后在-78℃下添加C_2Cl_6(0.036g,0.153mmol)的0.4mL THF溶液。将反应逐渐温热至室温并搅拌过夜。将反应淬灭用饱和NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机溶液,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(24g ISCO柱)使用0-50%EtOAc/庚烷梯度来纯化,得到产物。4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(甲氧基甲氧基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸叔丁酯。将该产物溶解

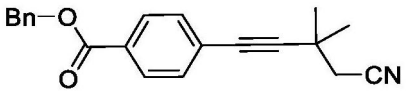
于HCl(1mL的4M,4.000mmol)中。将溶液在室温下搅拌1小时,在40℃下搅拌1小时,然后在50℃下搅拌2小时。将反应用水稀释,并用1N NaOH碱化至pH～4。将产物用EtOAc萃取并将有机溶液浓缩,得到4.6mg产物。4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-4-羟基-2-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]苯甲酸(17%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.02-7.93(m,4H),7.72(d,J=10.2Hz,3H),7.70-7.62(m,2H),7.55-7.48(m,3H),3.02(p,J=7.1Hz,1H),1.04(dd,J=7.1,2.2Hz,9H)。ESI-MS m/z计算值424.1,实测值425.0(M+1)$^{+}$.

[2505] 4-(4-甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯甲酸苄酯(S24)

[2506] 

[2507] 以与C222相同的方式使用4-碘苯甲酸苄酯代替4-碘苯甲酸甲酯并使用4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔代替2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇来制备中间体S24 ^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.07-7.98(m,2H),7.54-7.35(m,7H),5.38(s,2H),3.47(s,3H),3.38(s,2H),1.36(s,6H)。LCMS m/z 323.16[M+H]$^{+}$.

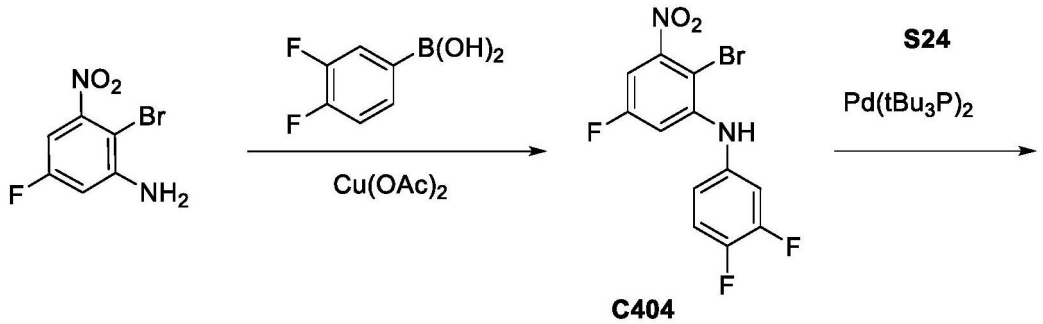
[2508] 4-(4-甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯甲酸苄酯(S25)

[2509] 

[2510] 以与C222相同的方式使用4-碘苯甲酸苄酯代替4-碘苯甲酸甲酯并使用3,3-二甲基戊-4-炔腈代替2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇来制备中间体S25。ESI-MS m/z计算值392.06,实测值392.94(M+1)$^{+}$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.07-7.98(m,2H),7.54-7.35(m,7H),5.38(s,2H),3.47(s,3H),3.38(s,2H),1.36(s,6H)。LCMS m/z 323.16[M+H]$^{+}$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14-7.95(m,2H),7.57-7.32(m,7H),5.39(s,2H),2.64(s,2H),1.52(s,6H)。LCMS m/z 318.12[M+H]$^{+}$.

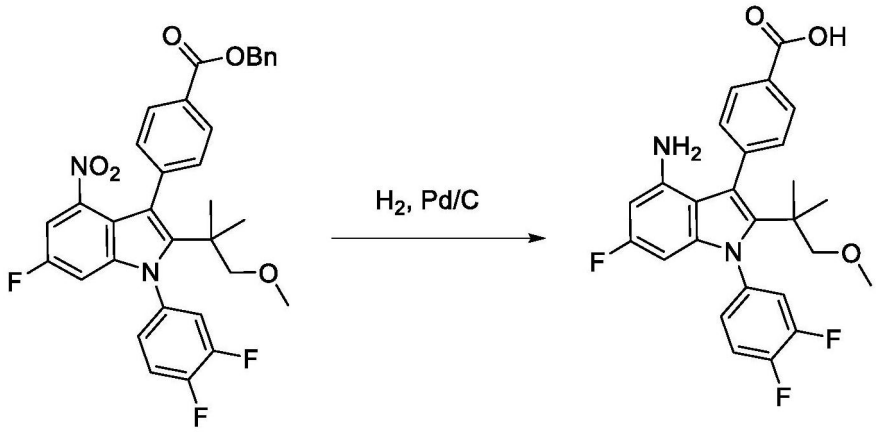
[2511] 化合物429

[2512] 4-(4-氨基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(429)



C404

[2513]



C405 429

[2514] 步骤1.合成2-溴-5-氟-N-(4-氟苯基)-3-硝基苯胺(C404)

[2515] 将2-溴-5-氟-3-硝基-苯胺(0.53g,2.26mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(1.40g,8.87mmol)、醋酸铜(II)(0.77g,4.24mmol)和4Å筛在二氯甲烷(15.5mL)中的溶液搅拌15分钟。在环境温度下滴加三乙胺(0.82mL,5.88mmol),所得混合物在室温下在空气中搅拌72小时。将反应混合物过滤通过Celite®过滤,并用二氯甲烷稀释。将滤液依次用饱和NH_4Cl(2x)水溶液、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到300mg产物。2-溴-5-氟-N-(4-氟苯基)-3-硝基苯胺(33%)。LCMS m/z 347.3 $[M+H]^+$.

[2516] 步骤2.4-(1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-4-硝基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯(C405)

[2517] 将2-溴-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-硝基-苯胺C404(0.200g,0.576mmol)、4-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯S24(0.278g,0.862mmol)、N-环己基-N-甲基-环己胺(0.300mL,1.401mmol)和二噁烷(4mL)中的溶液用氮气脱气10分钟。添加$Pd(tBu_3P)_2$(0.012g,0.023mmol),将溶液在室温下脱气另外5分钟,然后将反应加热至105℃并搅拌1小时。将反应加热至120℃并搅拌16小时。将反应冷却至室温,添加$Pd(tBu_3P)_2$(0.018g,0.035mmol,然后将反应在120℃下加热4小时。将反应冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-60%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到66mg产物。4-(1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-4-硝基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯(19%)。LCMS m/z 589.34 $[M+H]^+$.

[2518] 步骤3.4-(4-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-

吲哚-3-基)苯甲酸(429)

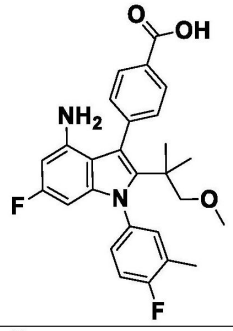
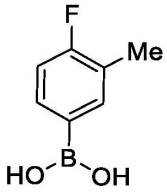
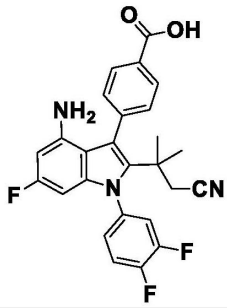
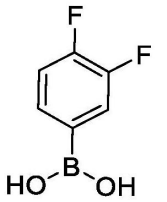
[2519] 将4-[1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-4-硝基-吲哚-3-基]苯甲酸酯C405(0.020g,0.034mmol)和钯/碳(0.005g,0.002mmol)在EtOH(2mL)和EtOAc(2mL)中的溶液抽空,并用氢气回填三次。将反应在室温下搅拌15分钟,然后通过Celite®过滤,用EtOAc和EtOH稀释并将滤液真空浓缩。通过反相HPLC利用C18 Waters Sunfire柱(30x150 mm,5微米)(5-95%MeCN的H_2O溶液,含0.1%三氟乙酸)纯化,得到4.4mg产物。4-[4-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.05-7.97(m,2H),7.76-7.52(m,4H),7.41-7.29(m,1H),5.97(dd,J=12.0,2.3Hz,1H),5.55(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),3.01(s,3H),2.96-2.84(m,2H),0.96(s,6H)。LCMS m/z 469.24[M+1]$^+$.

[2520] 化合物430-433

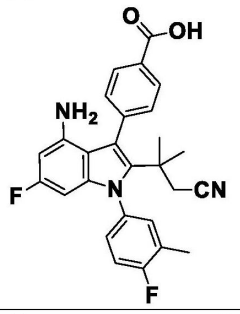
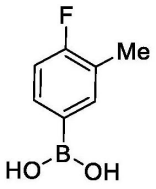
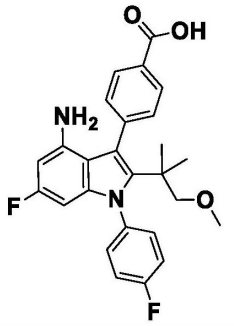
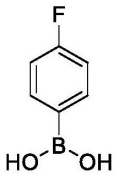
[2521] 化合物430-433通过Larock吲哚环化制备。

[2522] 表23.化合物430-433的制备方法、结构和物理化学数据。

[2523]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
430	从 S24[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 5.97 (dd, *J*= 11.6, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J*= 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 1.04 (d, *J*= 3.4 Hz, 7H)。LCMS *m/z* 465.31 [M+H]$^+$.
431	从 S25[3,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13.17 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.83 - 7.57 (m, 4H), 7.39 (dq, *J*= 7.8, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J*= 12.0, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J*= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.11 (d, *J*= 7.7 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 464.31 [M+H]$^+$.

[2524]

化合物	方法/产物	硼酸或酯	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
432	从 S25[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.65 (dq, *J*= 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.27 (m, 3H), 5.99 (dd, *J*= 12.1, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.34 (d, *J*= 2.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J*= 3.6 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 460.31 [M+H]$^+$.
433	从 S24[4,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 6.10 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 0.97 (s, 6H)。LCMS *m/z* 433.0 [M+H]$^+$.

[2525] [1.]使用2-溴-5-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-硝基苯胺进行Larock吲哚环化

[2526] [2.]使用氢气、Pd/C、EtOH、EtOAc的硝基还原和苄基醚水解

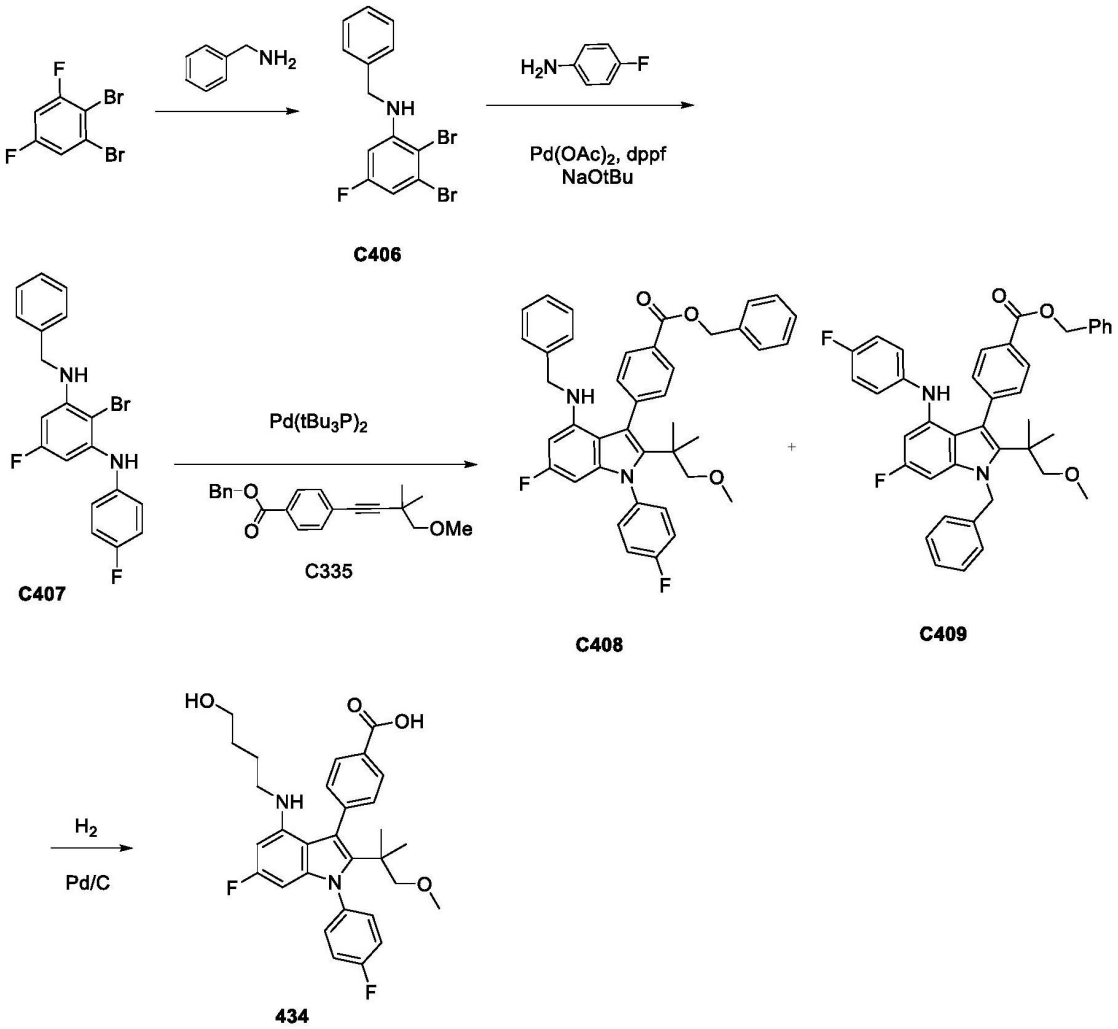
[2527] [3.]使用C404进行Larock吲哚环化

[2528] [4.]使用2-溴-5-氟-N-(4-氟苯基)-3-硝基苯胺进行Larock吲哚环化

[2529] 化合物434

[2530] 4-(4-氨基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(434)

[2531]



[2532] 步骤1.合成N-苄基-2,3-二溴-5-氟-苯胺(C406)

[2533] 将1,2-二溴-3,5-二氟-苯(5.00g,18.39mmol)和苄胺(5.00mL,45.78mmol)在NMP(12mL)中的溶液加热至80℃过夜。将反应冷却至室温,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,然后真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%CH_2Cl_2/庚烷)纯化,得到3.3g产物。N-苄基-2,3-二溴-5-氟-苯胺(50%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.47-7.29(m,5H),6.76(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),6.28(dd,J=10.9,2.8Hz,1H),5.13(s,1H),4.39(d,J=5.5Hz,2H)。LCMS m/z 359.63$[M+H]^+$.

[2534] 步骤2.N1-苄基-2-溴-5-氟-N3-(4-氟苯基)苯-1,3-二胺(C407)

[2535] 将N-苄基-2,3-二溴-5-氟-苯胺C406(3.30g,9.19mmol)、4-氟苯胺(1.53g,13.77mmol)、dppf(0.255g,0.460mmol)和NaO^tBu(1.77g,18.42mmol)在二噁烷(40mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟。向反应中添加$Pd(OAc)_2$(0.46mmol)并将反应溶液用氮气吹扫另外10分钟。将混合物加热至70℃过夜。将反应冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,然后依次用饱和NH_4Cl水溶液和6M HCl水溶液洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机相两次,然后经硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-60%二氯甲烷在庚烷中)纯化,得到3.0g产物.N1-苄基-2-溴-5-氟-N3-(4-氟苯基)苯-1,3-二胺(84%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.47-7.29(m,5H),7.23-7.11(m,2H),7.11-6.99(m,2H),6.13(dd,J=11.0,2.7Hz,1H),6.05(s,1H),5.93(dd,J=11.0,2.7Hz,1H),4.89(s,1H),4.41(d,J=5.5Hz,2H)。LCMS m/z 388.86$[M+H]^+$.

[2536] 步骤3.4-[4-(苄氨基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸酯(C408)

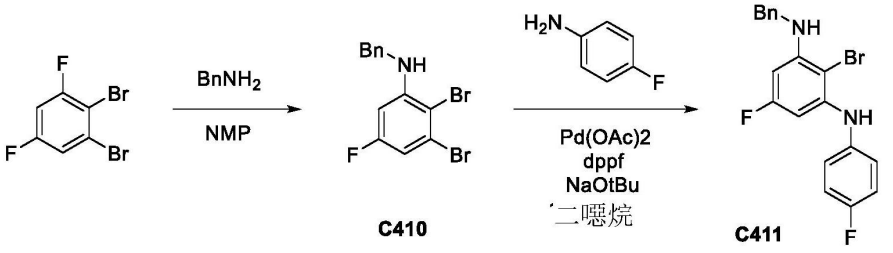
[2537] 将N1-苄基-2-溴-5-氟-N3-(4-氟苯基)苯-1,3-二胺C407(1.25g,3.21mmol)、4-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸苄酯C335(1.60g,4.81mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(1.72mL,8.03mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液用氮气吹扫10分钟。添加Pd(tBu_3P)$_2$(0.20g,0.39mmol)并将溶液在室温下脱气另外5分钟。将反应混合物加热至105℃并搅拌过夜。将反应冷却至室温,通过Celite®过滤,并用乙酸乙酯洗涤。通过硅胶色谱法(0-100%CH_2Cl_2/庚烷梯度)纯化,得到以下两种区域异构体的混合物:4-(1-苄基-6-氟-4-((4-氟苯基)氨基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯C409和4-[4-(苄氨基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C408(830mg,41%)。LCMS m/z 631.24$[M+H]^+$.混合物无需进一步纯化即进入下一步骤。

[2538] 步骤4.4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-(4-羟基丁氨基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(434)

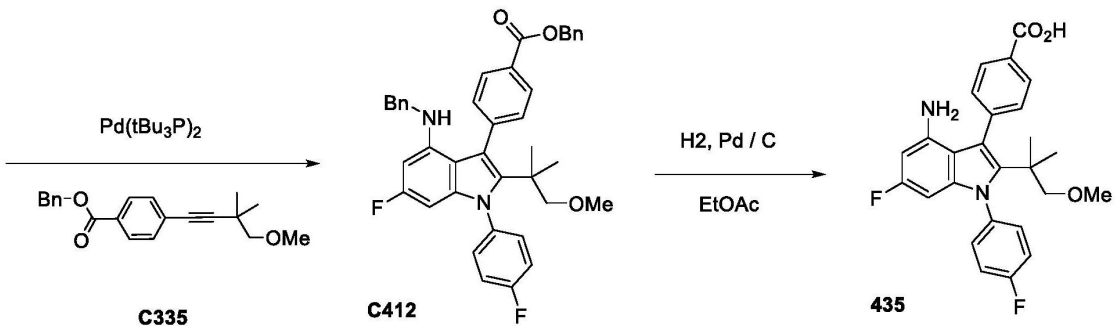
[2539] 向4-[4-(苄氨基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸苄酯C408(0.32g,0.51mmol)和4-(1-苄基-6-氟-4-((4-氟苯基)氨基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯C409)在THF(5mL)的混合物的溶液中添加钯/碳(0.05g 10%w/w,0.05mmol)。用氢气吹扫该溶液1分钟,然后在室温下在1个大气压的氢气下搅拌过夜。通过C18反相色谱纯化,得到100mg产物。4-[6-氟-1-(4-氟苯基)-4-(4-羟基丁氨基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吲哚-3-基]苯甲酸(37%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.04(s,1H),8.02(d,J=8.2Hz,2H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),7.55-7.36(m,4H),5.84(dd,J=12.7,2.1Hz,1H),5.48(dd,J=9.8,2.1Hz,1H),3.22(t,J=5.7Hz,2H),3.01(s,3H),2.91(s,2H),2.77(d,J=6.0Hz,2H),1.17-1.01(m,4H),095(s,6H)。LCMS m/z 523.22$[M+H]^+$.

[2540] 化合物435

[2541] 4-(4-氨基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(435)



[2542]



[2543] 步骤1.合成N-苄基-2,3-二溴-5-氟苯胺(C410)

[2544] 将1,2-二溴-3,5-二氟苯(5.0g,18.4mmol)和苄胺(5mL,45.8mmol)在NMP(12mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用CH_2Cl_2/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到无色油状产物(3.3g,50%)。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ7.47-7.29(m,5H),6.76(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),6.28(dd,J=10.9,2.8Hz,1H),5.13(s,1H),4.39(d,J=5.5Hz,2H)。LCMS m/z 359.6[M+1]$^+$.

[2545] 步骤2.合成N^1-苄基-2-溴-5-氟-N^3-(4-氟苯基)苯-1,3-二胺(C411)

[2546] 将N-苄基-2,3-二溴-5-氟苯胺C410(3.3g,9.2mmol)、4-氟苯胺(1.3mL,13.8mmol)、dppf(0.3g,0.46mmol)和NaOtBu(1.8g,18.4mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的悬浮液用氮气脱气10分钟。添加$Pd(OAc)_2$(0.10g,0.46mmol),然后将混合物用氮气脱气脱气另外10分钟,并在70℃下加热过夜。将反应混合物用饱和氯化铵和6M HCl水溶液稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗残余物通过硅胶色谱法用CH_2Cl_2/庚烷洗脱来进行纯化,得到3g产物(84%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.47-7.29(m,5H),7.23-7.11(m,2H),7.11-6.99(m,2H),6.13(dd,J=11.0,2.7Hz,1H),6.05(s,1H),5.93(dd,J=11.0,2.7Hz,1H),4.89(s,1H),4.41(d,J=5.5Hz,2H)。LCMS m/z 388.9[M+1]$^+$.

[2547] 步骤3.合成4-(4-(苄氨基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯(C412)

[2548] 将N^1-苄基-2-溴-5-氟-N^3-(4-氟苯基)苯-1,3-二胺C411(1.3g,3.2mmol)、4-(4-甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯甲酸苄酯C335(1.6g,4.8mmol)和N,N-二环己基甲胺(1.7mL,8.0mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物用氮气脱气10分钟。添加$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$(0.2g,0.4mmol),然后将混合物用氮气脱气5分钟并在105℃搅拌过夜。将反应混合物通过Celite®过滤,并将过滤垫用EtOAc冲洗。将滤液浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用CH_2Cl_2/庚烷洗脱来进行纯化,得到830mg产物(41%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.99(d,J=8.2Hz,2H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),7.56-7.34(m,7H),7.23(t,J=8.5Hz,2H),7.10(dq,J=14.4,7.1Hz,3H),6.94(d,J=6.9Hz,2H),5.90(dd,J=12.3,2.1Hz,1H),5.68(dd,J=9.8,2.1Hz,1H),5.41(s,2H),4.00(d,J=4.9Hz,2H),3.55(s,1H),3.08(s,3H),2.95(s,2H),1.01(s,6H)。LCMS m/z 631.3[M+1]$^+$.

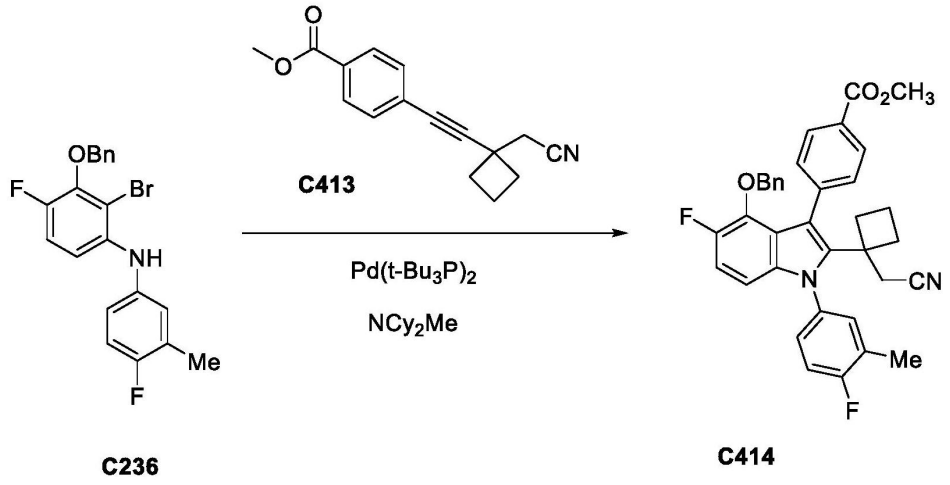
[2549] 步骤4.合成4-(4-氨基-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(435)

[2550] 向4-(4-(苄氨基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸苄酯C412(0.83g,1.30mmol)在EtOAc(10mL)的溶液中添加钯/碳(0.10g,0.10mmol,10%w/w)。将反应混合物在1个大气压的氢气下搅拌过夜。将混合物通过Celite®过滤并将所得滤液浓缩至干燥。将粗产物通过反相色谱法用含有0.1%TFA的MeCN/水洗脱来进行纯化。将纯级分合并,用饱和碳酸氢钠溶液中和,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到130mg产物(21%)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.09(d,J=8.2Hz,2H),7.63(d,J=8.2Hz,2H),7.45(dd,J=8.9,5.0Hz,2H),7.32(t,J=8.6Hz,2H),5.97(dd,J=11.7,2.2Hz,1H),5.55(dd,J=9.8,2.2Hz,1H),3.09(s,3H),2.98(s,2H),1.04(s,6H)。LCMS

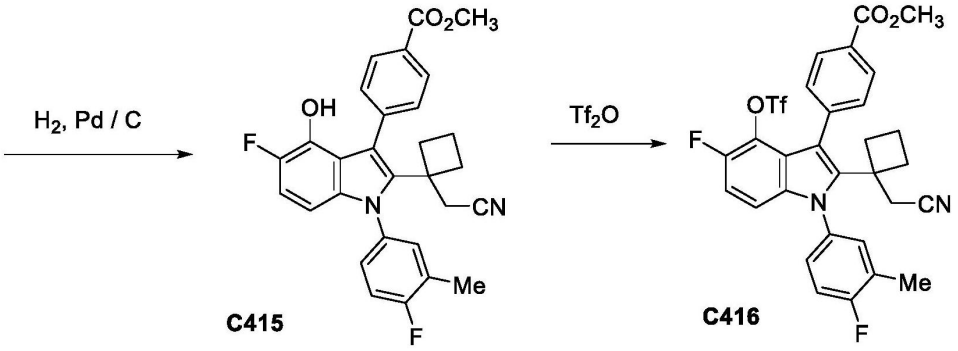
m/z 451.2[M+1]$^+$.

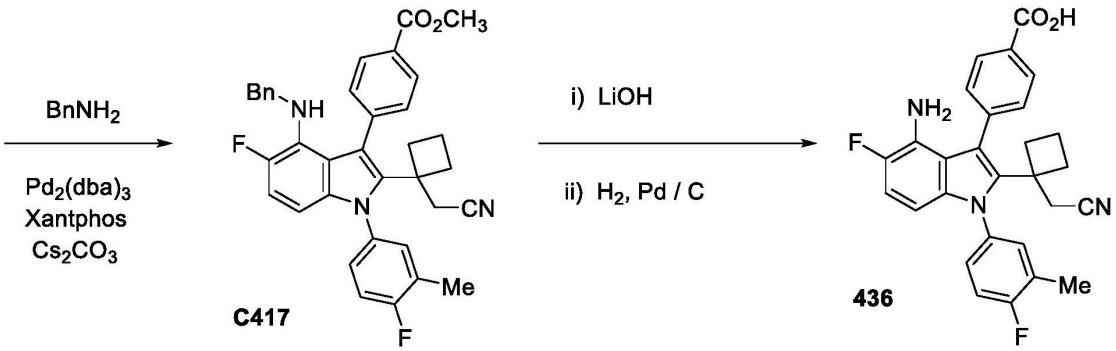
[2551] 化合物436

[2552] 4-(4-氨基-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(436)



[2553]





[2554] 步骤1.合成4-(4-(苄氧基)-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C414)

[2555] 如针对合成C222所述,从4-碘苯甲酸甲酯通过Sonagashira偶联制备化合物C413。将3-(苄氧基)-2-溴-4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯胺C236(0.26g,0.64mmol)、4-((1-(氰基甲基)环丁基)乙炔基)苯甲酸甲酯C413(0.15g,0.60mmol)和N,N-二环己基甲胺(0.50mL,2.30mmol)中的溶液用氮气脱气5分钟。添加Pd(t-$Bu_3P)_2$,然后混合物再次用氮气脱气5分

钟，并在105℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤，通过相分离器，浓缩至干燥。将将粗产物通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化，得到296mg产物(80％)。LCMS m/z 577.3[M+1]$^+$.

[2556] 步骤2.合成4-(2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C415)

[2557] 向4-(4-(苄氧基)-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C414(0.30g,0.51mmol)在EtOAc(2.5mL)和EtOH(2.5mL)的溶液中添加钯/碳(0.04g,0.02mmol,5％wt/wt)。将反应混合物在1atm氢气下搅拌48小时，然后通过Celite®过滤。将过滤垫用EtOAc和EtOH冲洗，然后将滤液浓缩至干燥，得到230mg产物(64％)。LCMS m/z 487.2[M+1]$^+$.

[2558] 步骤3.合成4-(2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C416)

[2559] 向4-(2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-羟基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C415(0.23g,0.47mmol)在CH_2Cl_2(3.5mL)和三乙胺(150mL,1.1mmol)的冷(0℃)溶液中添加三氟甲磺酸酐(150mL,0.9mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时，然后用CH_2Cl_2稀释，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层通过相分离器，浓缩至干燥，然后通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化，得到154mg产物(53％)。LCMS m/z 619.2[M+1]$^+$.

[2560] 步骤4.合成4-(4-(苄氨基)-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯(C417)

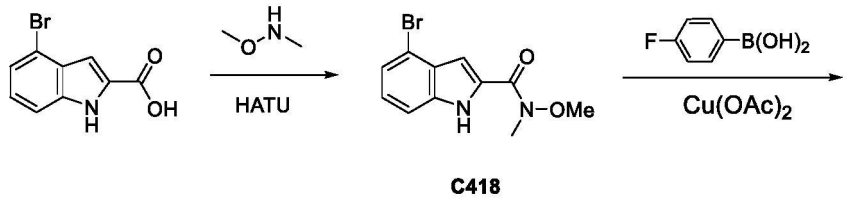
[2561] 向4-(2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C416(0.154g,0.250mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.002g,1.600mmol)、Xantphos(0.002mg,3.800mmol)和碳酸铯(0.110g,0.340mmol)的溶液中添加苄胺(50mL,0.46mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液。将反应混合物用氮气吹扫5分钟，然后在100℃搅拌过夜。将反应混合物用CH_2Cl_2稀释，过滤，浓缩，并通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化，得到43mg产物(30％)。LCMS m/z 576.4[M+1]$^+$.

[2562] 步骤5.合成4-(4-氨基-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(436)

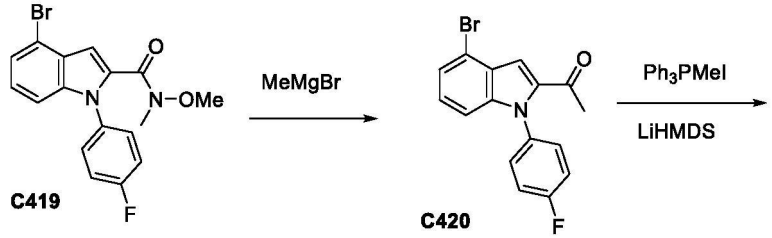
[2563] 向4-(4-(苄氨基)-2-(1-(氰基甲基)环丁基)-5-氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-基)苯甲酸甲酯C417(0.043g,0.075mmol)在THF(1mL)、水(0.5mL)和MeOH(0.5mL)的溶液中添加氢氧化锂(0.006g,0.250mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时，然后用6M HCl水溶液酸化，用EtOAc萃取，通过相分离器过滤，然后浓缩至干燥。将所得粗物质再溶解在EtOAc(1mL)和EtOH(1mL)中，然后用钯/碳(10mg,0.005mmol,5％w/w)处理，并在1atm氢气下搅拌30分钟。将反应混合物经Celite®过滤，浓缩至干燥，并通过反相色谱法用含有0.1％TFA的MeCN/水洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩至干燥，得到14mg产物(33％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.16-8.06(m,2H),7.84-7.75(m,2H),7.42-7.21(m,3H),6.85(dd,J＝11.3,8.9Hz,1H),6.16(dd,J＝8.9,3.7Hz,1H),3.00(s,2H),2.36(s,5H),1.97-1.84(m,1H),1.61(dt,J＝11.5,9.2Hz,1H),1.47-1.38(m,2H)。LCMS m/z 472.3[M+1]$^+$.

[2564] 化合物437

[2565] 4-(4-氨基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(437)

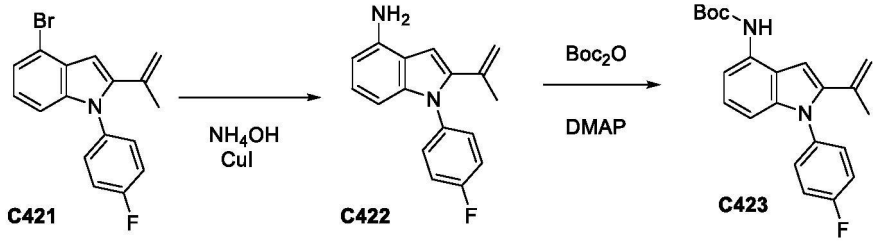


C418

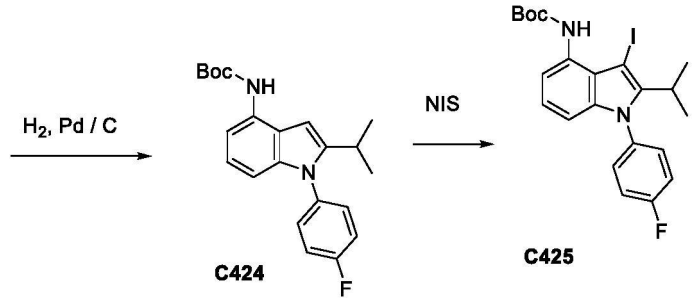


C419 C420

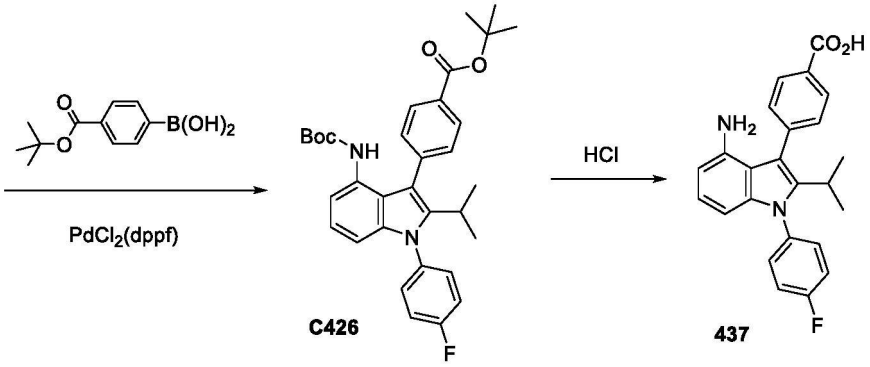
[2566]



C421 C422 C423



C424 C425



C426 437

[2567] 步骤1.合成4-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺(C418)

[2568] 向4-溴-1H-吲哚-2-甲酸(5.0g,20.8mmol)在DMF(50mL)的冷(10℃)溶液中添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.8g,28.2mmol)和HATU(9.5g,25.0mmol),然后添加缓慢添加二异丙基乙胺(8.0mL,45.9mmol)。将反应混合物搅拌过夜,逐渐温热至室温。将混合物用水稀释。过滤所得白色沉淀,用水洗涤,并在40℃下真空干燥过夜,得到5.6g产物(90%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ9.43(s,1H),7.40(dt,J=8.2,0.9Hz,1H),7.34(dd,J=7.6,0.8Hz,1H),7.26(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.2,7.6Hz,1H),3.90(s,3H),3.46(s,3H)。

[2569] 步骤2.合成4-溴-1-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺(C419)

[2570] 向4A分子筛(10g)在CH_2Cl_2(200mL)的悬浮液中添加4-氟苯基硼酸(3.2g,22.9mmol)、4-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺C418(1.6g,5.7mmol)、醋酸铜(II)(1.5g,8.3mmol)和吡啶(2.7mL,33.4mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌5小时,然后过滤。依次用水、饱和氯化铵和盐水洗涤滤液,然后经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干燥。将粗物质通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩至干燥(1.9g,89%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-^{d})δ7.42-7.31(m,3H),7.25-7.16(m,3H),7.16-7.09(m,2H),3.70(s,3H),3.28(s,3H)。

[2571] 步骤3.合成1-(4-溴-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基)乙-1-酮(C420)

[2572] 在氮气下,向4-溴-1-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺C419(1.8g,4.8mmol)在THF(40mL)的冷(-20℃)溶液中添加甲基溴化镁(2.8mL,9.5mmol,3.4M的THF溶液)。将反应混合物搅拌90分钟,逐渐温热至0℃,然后用0.5m HCl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干(1.65g,94%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ7.47(d,J=0.9Hz,1H),7.41(dd,J=7.5,0.8Hz,1H),7.28-7.14(m,5H),7.00(dt,J=8.4,0.8Hz,1H),2.63(s,3H)。

[2573] 步骤4.合成4-溴-1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚(C421)

[2574] 向甲基三苯基碘化鏻(3.1g,7.7mmol)在THF(65mL)的冷(-20℃)溶液中添加LiHMDS(7.0mL,7.0mmol,1M的THF溶液)。将反应混合物搅拌1小时,同时逐渐温热至0℃,然后经由套管加入1-(4-溴-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基)乙-1-酮C420(1.6g,4.7mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌3小时,用0.5m HCl水溶液淬灭,并用乙醚萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗残余物通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到所需产物(1.33g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.27-7.20(m,3H),7.18-7.08(m,2H),6.96-6.89(m,2H),6.63(s,1H),5.01(t,J=1.5Hz,1H),4.77(t,J=1.1Hz,1H),1.90(dd,J=1.5,0.8Hz,3H)。

[2575] 步骤5.合成1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚-4-胺(C422)

[2576] 向4-溴-1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚C421(0.16g,0.47mmol)在聚乙二醇(1mL)的悬浮液中添加氢氧化铵(3.00mL,28%w/v)和DMSO(1.5mL)。添加碘化亚铜(I)(0.01g,0.05mmol)和N,N'-二甲基乙二胺(15.00mL,0.14mmol)并将反应混合物加热10小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到所需产物(45mg,34%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.37-7.29(m,2H),7.25-7.14(m,2H),6.99(dd,J=8.3,7.5Hz,1H),6.60(d,J=0.8Hz,1H),6.55(dt,J=8.2,0.8Hz,1H),6.45(dd,J=7.5,0.8Hz,1H),5.02(p,J=1.5Hz,1H),4.79(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),3.98(s,2H),1.98(dd,J=1.5,0.8Hz,3H)。

[2577] 步骤6.合成(1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯(C423)

[2578] 向1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚-4-胺C422(0.04g,0.11mmol)在EtOH(6mL)的溶液中添加Boc酸酐(0.06g,0.27mmol)和DMAP(0.002g,0.020mmol)。将反应混合物浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得

到所需产物(35mg,96%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.40-7.29(m,2H),7.26-7.17(m,2H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),6.81(dt,J=8.3,0.9Hz,1H),6.72(s,1H),6.61(d,J=0.8Hz,1H),5.11-5.02(m,1H),4.87-4.81(m,1H),1.98(dd,J=1.5,0.8Hz,3H),1.59(s,9H)。

[2579] 步骤7.合成(1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯(C424)

[2580] 向钯/碳(0.005g,0.050mmol,10%w/w)在EtOAc(15mL)的浆液中添加(1-(4-氟苯基)-2-(丙-1-烯-2-基)-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯C423(0.042g,0.110mmol)。将反应混合物在1atm氢气下搅拌30分钟,然后通过Celite®过滤并浓缩至干燥(37mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52(s,1H),7.27-7.19(m,2H),7.19-7.09(m,2H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.68-6.56(m,2H),6.28(d,J=0.9Hz,1H),2.83(pd,J=6.8,0.7Hz,1H),1.49(s,9H),1.12(d,J=6.8Hz,6H)。

[2581] 步骤8.合成(1-(4-氟苯基)-3-碘-2-异丙基-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯(C425)

[2582] 向(1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯C424(0.037g,0.100mmol)在CH_2Cl_2(5mL)的冷(0℃)溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(0.035g,0.150mmol)。用CH_2Cl_2稀释反应混合物,然后依次用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干燥。将粗残余物通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到所需产物(42mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.15(d,J=51.3Hz,1H),7.71(dd,J=43.3,7.9Hz,1H),7.32-7.21(m,4H),7.07(t,J=8.1Hz,1H),6.57(d,J=8.2Hz,1H),3.38-2.96(m,1H),1.60(d,J=1.9Hz,9H),1.31(dd,J=19.9,7.2Hz,6H)。

[2583] 步骤9.合成4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸叔丁酯(C426)

[2584] 向(1-(4-氟苯基)-3-碘-2-异丙基-1H-吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯C425(0.041g,0.080mmol)的水(2mL)溶液中添加碳酸钠(0.090g,0.850mmol)、DME(6mL)、(4-(叔丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.028g,0.120mmol)和$PdCl_2$(dppf)(0.008g,0.010mmol)。用氮气吹扫反应混合物15分钟,然后在100℃下加热3小时。用氯化铵水溶液和水稀释反应混合物,然后用乙醚萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干燥。将粗残余物通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱进行纯化。将两种异构体的纯级分合并并浓缩,得到所需产物(41mg,77%)。

[2585] 峰A:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.13-7.90(m,2H),7.63-7.38(m,3H),7.33-7.27(m,1H),7.22-7.15(m,2H),7.04-6.88(m,1H),6.65-6.42(m,1H),6.14(d,J=116.3Hz,1H),3.07-2.77(m,1H),1.55(d,J=2.1Hz,9H),1.26(s,9H),1.05(dd,J=63.0,7.0Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-112.34.

[2586] 峰B:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.09-8.01(m,2H),7.52-7.42(m,3H),7.32-7.29(m,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.63-6.46(m,1H),6.1 4(d,J=116.3Hz,1H),2.88(p,J=7.1Hz,1H),1.55(s,9H),1.50(s,1H),1.26(s,10H),0.97(d,J=7.2Hz,7H)。19F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-112.34.

[2587] 步骤10.合成4-(4-氨基-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸(437)

[2588] 向4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-2-异丙基-1H-吲哚-3-基)苯甲酸

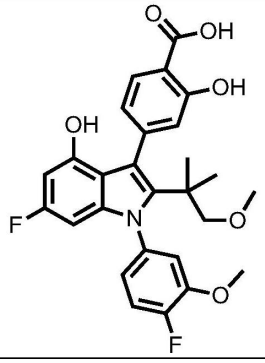
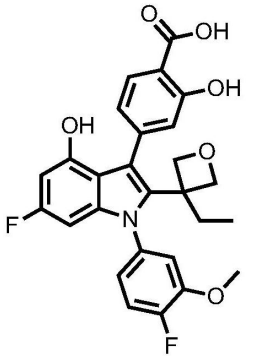
叔丁酯C426(0.048g,0.090mmol)在乙醚(3mL)的冷(-10℃)溶液中滴加HCl(4.0mL,16.0mmol,4M的1,4-二噁烷溶液)。将反应混合物在60℃下加热4小时,然后浓缩至干燥并通过反相色谱法用含有0.2%甲酸的MeCN/水洗脱来进行纯化。将纯级分合并,用水稀释,并且用CH_2Cl_2萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物,为淡黄色固体(10mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.16-8.06(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.37-7.28(m,2H),7.16(d,J=8.6Hz,2H),6.85(t,J=7.9Hz,1H),6.24(d,J=7.9Hz,2H),2.89(p,J=7.1Hz,1H),0.96(d,J=7.1Hz,6H)。LCMS m/z 389.3[M+1]$^+$.

[2589] 化合物438-457

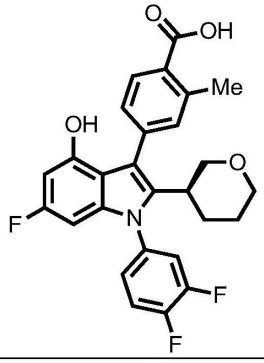
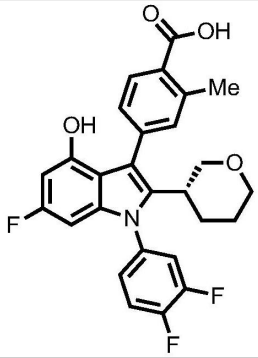
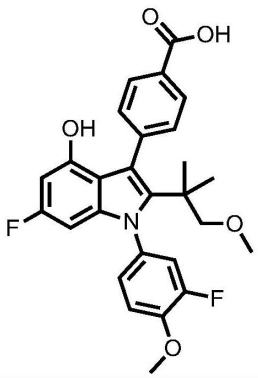
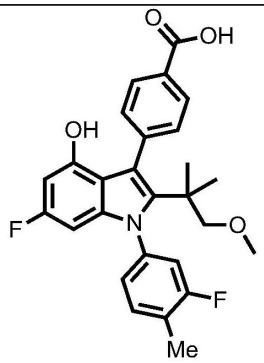
[2590] 如针对制备化合物C225所述,化合物438-457通过使用相应的炔烃和溴胺的Larock吲哚环化在单一步骤中制备。N-环己基-N-甲基-环己胺和Pd(tBu_3P)$_2$)通常用作该转化的催化剂体系。

[2591] 表24.化合物438-457的结构和物理化学数据

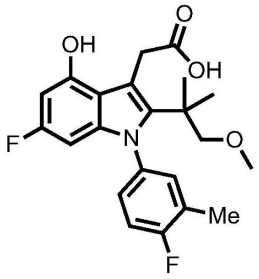
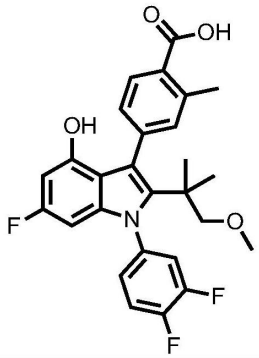
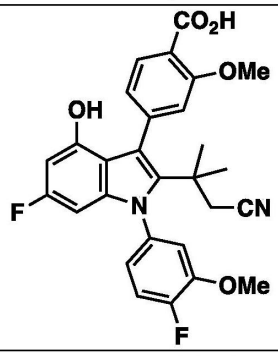
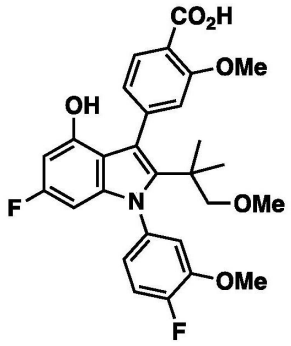
[2592]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
438		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.22 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.42 (ddd, *J*= 11.3, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J*= 8.1, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J*= 6.6, 4.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.12 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J*= 1.8 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 1.02 (d, *J*= 1.9 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 498.25 $[M+H]^+$.
439		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*= 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*= 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J*= 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.26 (dd, *J*= 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*= 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (dd, *J*= 12.8, 5.8 Hz, 2H), 1.04 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H)。LCMS *m/z* 496.22 $[M+H]^+$.

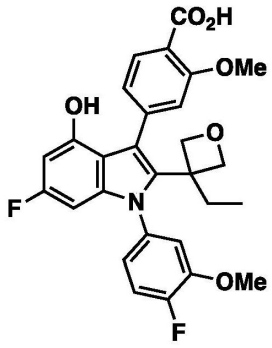
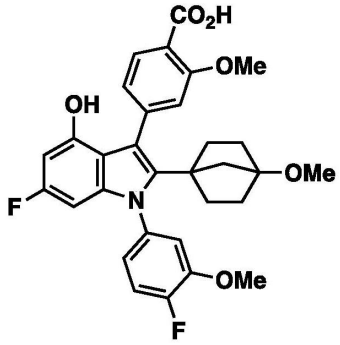
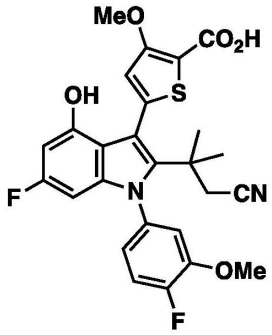
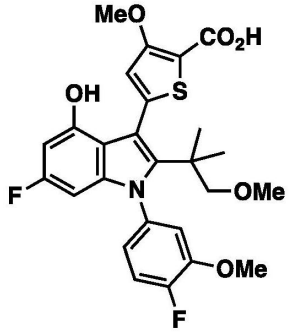
[2593]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
440[1]		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.44 - 7.21 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.49 (m, 2H), 3.14 (td, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 3H)。LCMS *m/z* 482.2 $[M+H]^+$.
441[1]		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 2H), 3.14 (td, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.46 - 1.14 (m, 3H)。LCMS *m/z* 482.2 $[M+H]^+$.
442		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.26 (ddd, *J*= 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 0.97 (d, *J*= 2.8 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 482.16 $[M+H]^+$.
443		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.33 (dd, *J*= 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*= 8.3 Hz, 0H), 6.11 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.37 (d, *J*= 1.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H)。LCMS *m/z* 466.13 $[M+H]^+$.

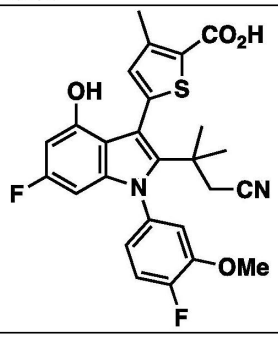
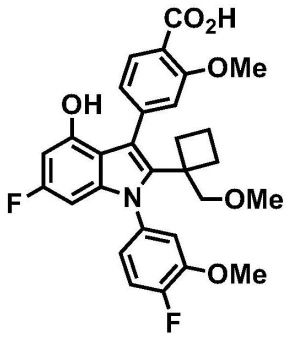
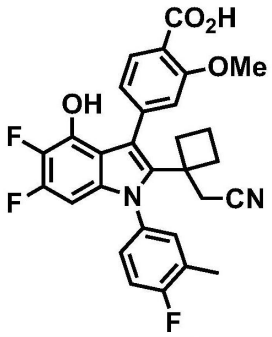
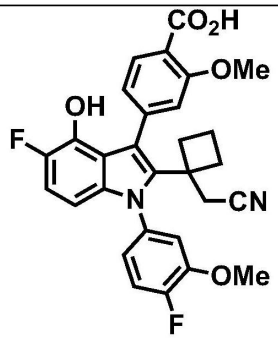
[2594]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
444		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J*= 8.1, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.30 (d, *J*= 1.9 Hz, 3H), 1.18 (d, *J*= 6.0 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 404.18 $[M+H]^+$.
445		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.72 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.24 - 6.02 (m, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 9.7, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z* 计算值 483.2, 实测值 484.3 $(M+1)^+$
446		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.54 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 21.7, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.16 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 6H)。LCMS *m/z* 507 $[M+H]^+$
447		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.46 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 24.7, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 9.8, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)。LCMS *m/z* 512 $[M+H]^+$

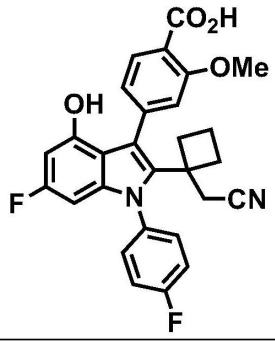
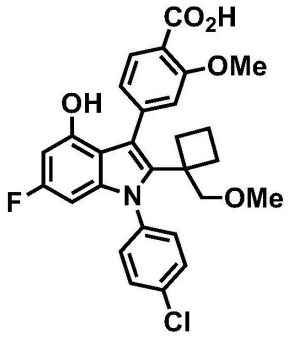
[2595]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
448		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.52 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 6H), 3.69 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 510 $[M+H]^+$
449		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.50 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 23.2, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 6.17 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 8H)。LCMS *m/z* 550 $[M+H]^+$
450		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.78 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 11.2, 9.9, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 58.8, 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dddd, *J* = 58.4, 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.17 (ddd, *J* = 11.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 1.19 (dd, *J* = 6.9, 5.8 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 513 $[M+H]^+$
451		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.68 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 58.9, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dddd, *J* = 60.7, 8.5, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 11.5, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 9.7, 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 16.5 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 6H)。LCMS *m/z* 518 $[M+H]^+$

[2596]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
452		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.82 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.51 - 2.50 (m, 3H), 6.20 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 2.4 Hz, 6H)。LCMS *m/z* 497 $[M+H]^+$
453		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 6.39 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 1H)。LCMS *m/z* 524.17 $[M+1]^+$.
454		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 32.5 Hz, 3H), 5.96 (dd, J = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.60 (q, J= 10.2, 9.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.28 (m, 2H)。LCMS *m/z* 521.2 $[M+1]^{+\cdot}$
455		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.68 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.6, 7.6, 3.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.62 (dtt, J = 11.3, 9.2, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)。LCMS *m/z* 519.2 $[M+1]^+$.

[2597]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
456		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 3H), 7.19 (s, 2H), 6.28 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.89 – 2.61 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.12 (q, *J* = 10.0, 8.9 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H)。LCMS *m/z* 489.2 $[M+H]^+$
457		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.28 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.50 (dt, J = 11.3, 9.3 Hz, 2H)。LCMS *m/z* 510.1 $[M+H]^+$

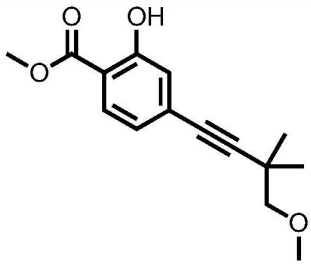
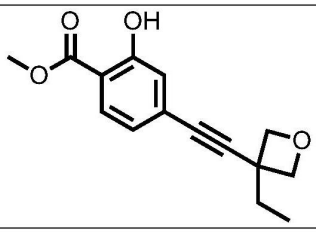
[2598] [1.]最终化合物是未知绝对构型的单一立体异构体

[2599] 制备C427-C439

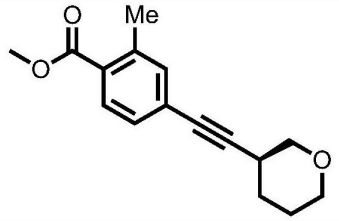
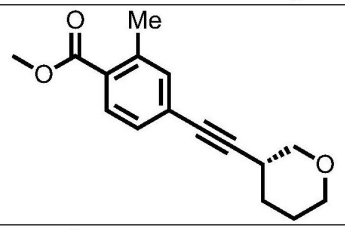
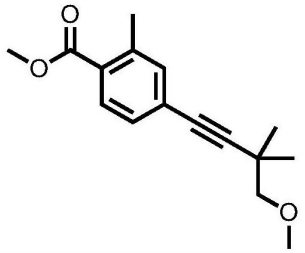
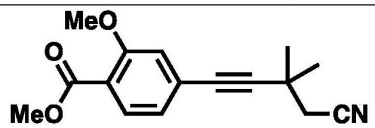
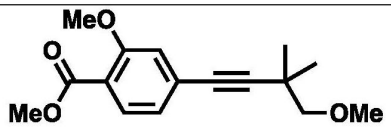
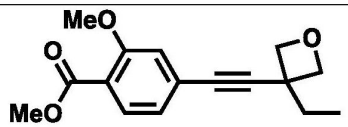
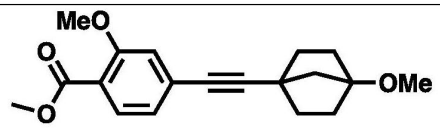
[2600] 如针对合成C222所述，中间体C427-C439(表24)由相应的4-溴苯甲酸甲酯和炔烃通过Sonagashira偶联制备。

[2601] 表25.化合物C427-C439的制备方法、结构、物理化学数据

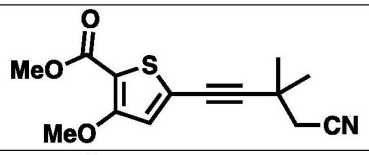
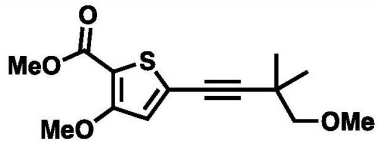
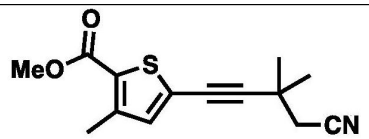
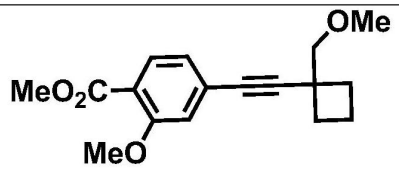
[2602]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
C427		LCMS m/z 263.23 $[M+H]^+$.
C428		LCMS m/z 261.16 $[M+H]^+$.

[2603]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
C429[1,2]		LCMS m/z 259.27 $[M+H]^+$.
C430[1,2]		LCMS m/z 259.27 $[M+H]^+$.
C431		LCMS m/z 261.25 $[M+H]^+$.
C432		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.52 (s, 6H)。
C433		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.34 (s, 6H)。
C434		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
C435		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.06 (td, J = 12.6, 5.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 6H), 1.64 (dt, J = 12.8, 8.1 Hz, 2H)。

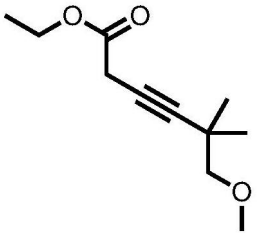
[2604]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
C436		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。
C437		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。
C438		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.98 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。
C439		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 2.38 (q, J = 9.4, 8.8 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 10.7, 9.7 Hz, 2H), 2.11 (ddt, J = 18.8, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.99 (h, J = 8.1 Hz, 1H)

[2605] [1.]SFC手性分离获得单个立体异构体。

[2606] [2.]最终化合物是未知绝对构型的单一立体异构体

[2607] 制备C440

[2608] 

[2609] 合成6-甲氧基-5,5-二甲基-己-3-炔酸乙酯(C440)

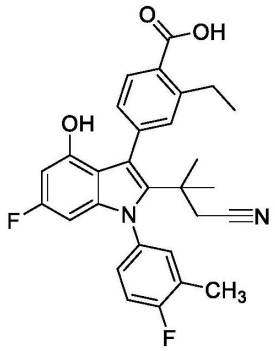
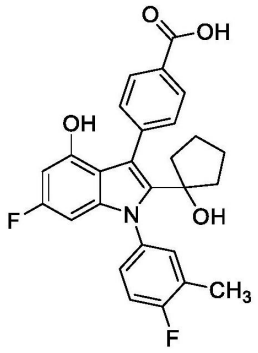
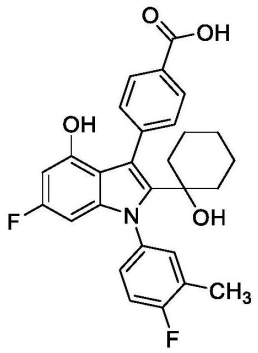
[2610] 在氮气氛和环境温度下,向CuI(0.09g,0.46mmol)在乙腈(10.0mL)的溶液中一次性加入4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔(2.80g,23.71mmol)。将溶液搅拌5分钟,滴加2-重氮乙酸乙酯(1.00mL,9.51mmol)(w/v≥13%二氯甲烷),并将溶液在环境温度下搅拌16小时。将粗反应混合物通过Florisil过滤,用二氯甲烷洗涤,将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-25%叔丁基甲基醚/庚烷)纯化,得到1.02g产物(51%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.16(q,J=7.1Hz,2H),3.40(s,3H),3.24(表观d,4H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),1.20(s,6H)。

[2611] 化合物458-514

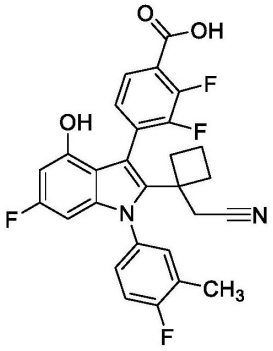
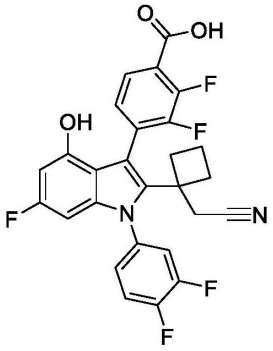
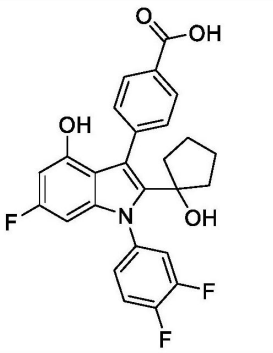
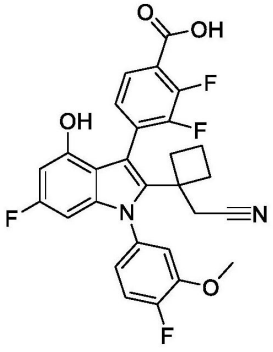
[2612] 与化合物146一样,化合物458-514由相应的卤代苯胺和炔烃通过Larock环化制备。卤代苯胺通过相应的二卤代苯胺的Buchwald胺化来制备。表26中的二取代炔烃是通过相应的芳基卤化物和炔烃之间的Sonogashira偶联制备。

[2613] 表26.化合物458-514的结构和物理化学数据

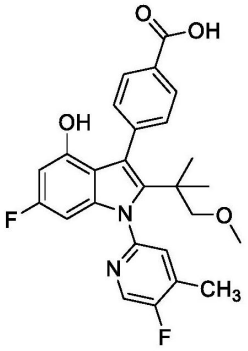
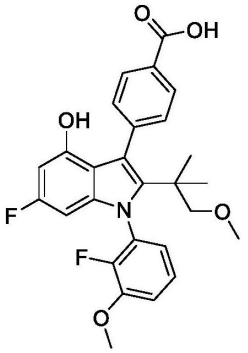
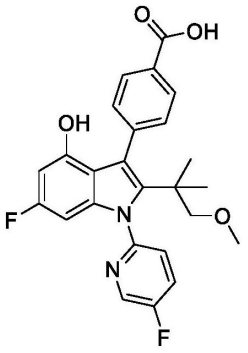
[2614]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
458		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.5, 7.6, 3.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.08 (dt, J = 9.1, 6.5 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 4.1 Hz, 5H), 1.25 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。 ESI-MS m/z 489.29 (M+1)+
459		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.24 (p, J = 8.6, 7.5 Hz, 4H)。ESI-MS m/z 464.32 (M+1)
460		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.33 (ddd, J = 9.4, 7.8, 2.2 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.35 (s, 4H)。ESI-MS 476.33 (M+1)

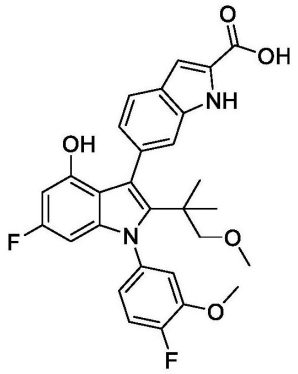
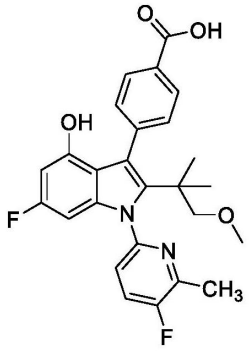
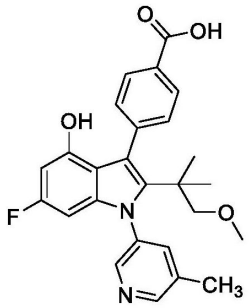
[2615]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
461		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.81 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 6.32 - 6.22 (m, 1H), 6.05 (dt, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.1, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 509.18 (M+1)
462		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.66 (td, J = 7.4, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.51 (p, J = 10.6 Hz, 1H), 2.24 (p, J = 10.1 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 513.1 (M+1)+
463		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (ddd, J = 10.6, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.96 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H)。ESI-MS m/z 468.28 (M+1)
464		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.95 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.75 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H)。ESI-MS m/z 525.16 (M+1)

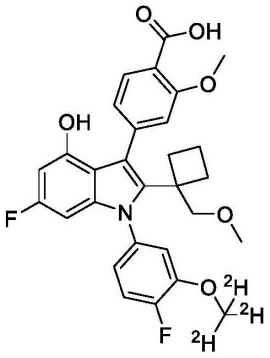
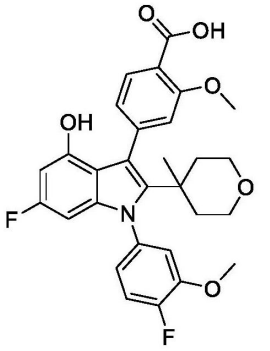
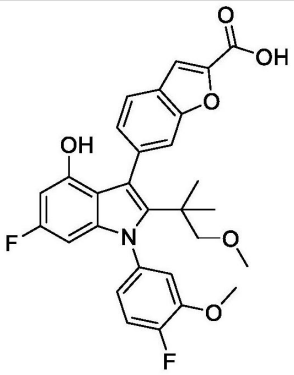
[2616]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
465		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 5H), 2.41 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 8.1 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 467.34 (M+1)
466		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.55 - 7.30 (m, 4H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 5H), 0.97 (d, J = 7.8 Hz, 6H)。ESI-MS 482.33 (M+1)
467		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.14 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 0.95 (s, 6H)。ESI-MS m/z 453.3 (M+1)

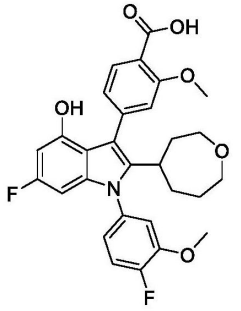
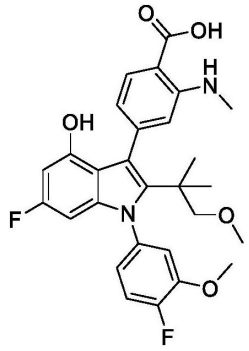
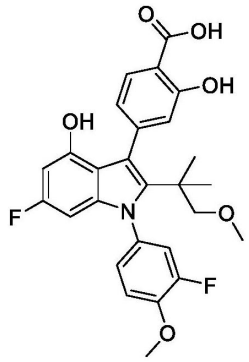
[2617]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
468		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 11.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 10.6, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 1.06 - 0.89 (m, 6H)。ESI-MS m/z 521.43 (M+1)+
469		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 3H), 7.60 - 7.41 (m, 3H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.10 (qd, J = 7.3, 4.9 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 0.96 (s, 6H)。ESI-MS m/z 467.3 (M+1)+;
470		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.48 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.96 (d, J = 4.4 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 449.28 (M+1)+

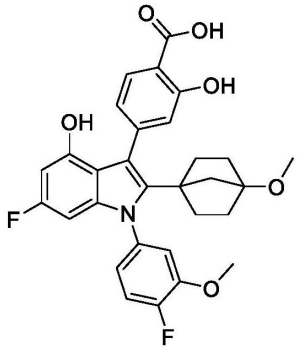
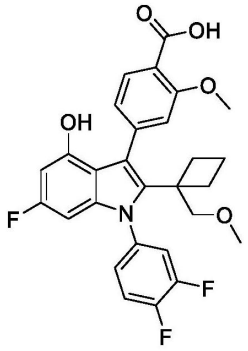
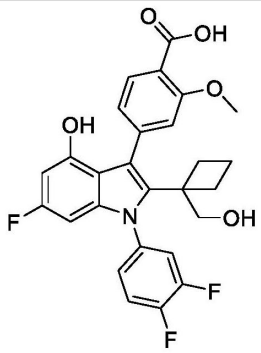
[2618]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
471		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 1.82 (p, J = 9.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.43 (d, J = 24.6 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 527.44 (M+1)+
472		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 21.4, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 3H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dt, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.54 - 3.13 (m, 4H), 1.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 2H)。ESI-MS m/z 524.37 (M+1)+
473		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (dq, J = 16.1, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.1, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dddd, J = 8.5, 6.1, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 1.9 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 522.38 (M+1)+;

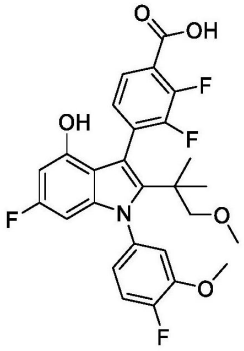
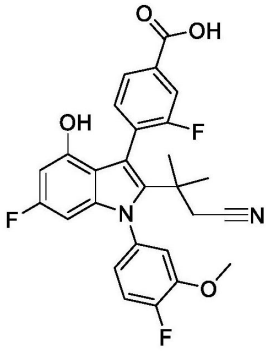
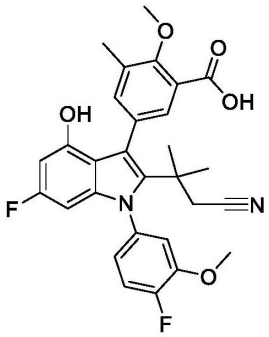
[2619]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
474		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.8, 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 6.27 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.03 (dt, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.17 (m, 6H), 2.92 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 14.6, 13.7, 5.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.45 (m, 2H)。ESI-MS m/z 524.44 (M+1)+;
475		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 11.1, 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 15.2, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dddd, J = 12.6, 8.5, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 9.9, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.04 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 511.36 (M+1)+;
476		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 3H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 1.01 (t, J = 2.0 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 498.36 (M+1)

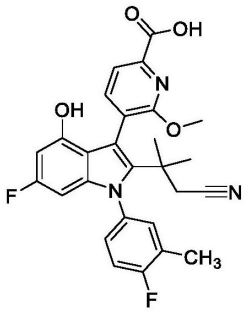
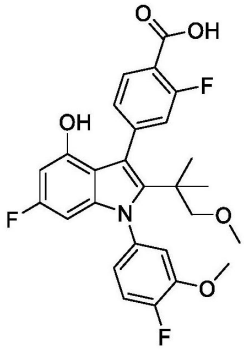
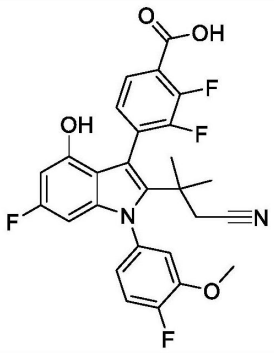
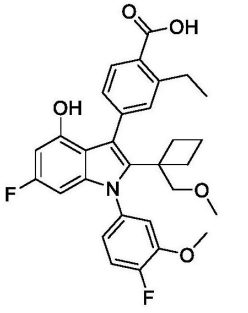
[2620]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
477		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.60 - 1.30 (m, 6H), 1.26 - 1.14 (m, 2H)。ESI-MS m/ 536.34 (M+1)+
478		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H)。ESI-MS m/z 512.33 (M+1)+;
479		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d/CD3OD) δ 8.01 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.29 (dt, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 6.06 - 5.88 (m, 1H), 4.06 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.79 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.35 (m, 3H)。ESI-MS m/z 计算值 497.14502, 实测值 498.47 (M+1)+

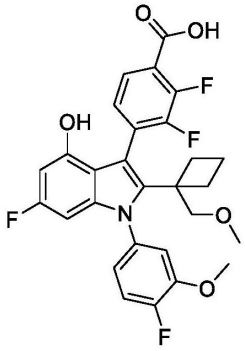
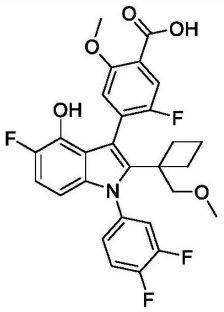
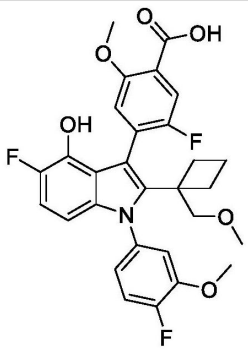
[2621]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
480		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.70 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.68 - 5.78 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 6H), 2.40 (s, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 6H)。ESI-MS m/z 518.32 (M+1)+;
481		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 1H), 6.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64 - 2.42 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 6H)。ESI-MS m/z 495.29 (M+1)+
482		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.73 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 10.7, 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 521.3 (M+1)+

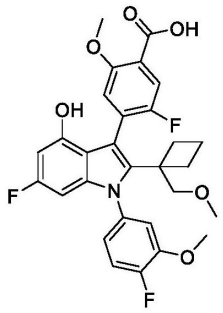
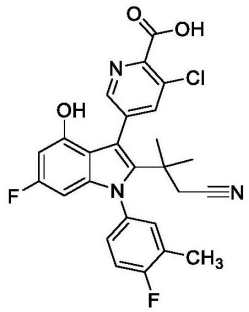
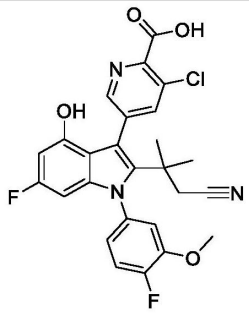
[2622]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
483		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.09 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 17.1 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 492.31 (M+1)+
484		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)。ESI-MS m/z 500.23 (M+1)+
485		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.66 - 2.45 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 6H)。ESI-MS m/z 513.19 (M+1)+;
486		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。ESI-MS m/z 522.34 (M+1)+

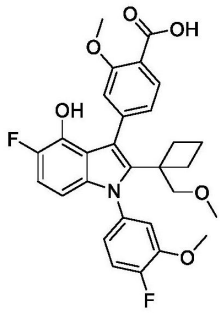
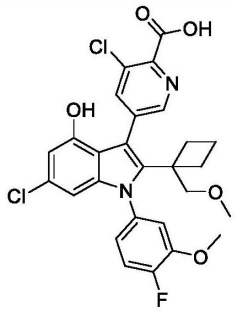
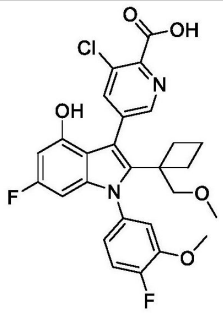
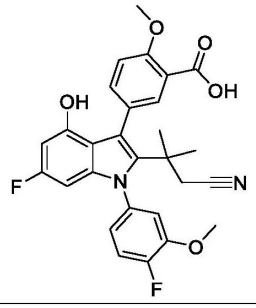
[2623]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
487		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.62 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (ddd, J = 9.7, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.84 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.32 (dq, J = 38.5, 10.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 1H)。ESI-MS m/z 530.29 (M+1)+
488		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 39.4, 9.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.57 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 1.35 - 0.92 (m, 1H)。ESI-MS m/z 530.24 (M+1)+
489		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 39.4, 9.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.57 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 1.35 - 0.92 (m, 1H)。ESI-MS *m/z* 530.24 $(M+1)^+$

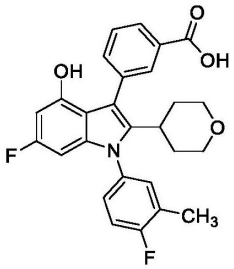
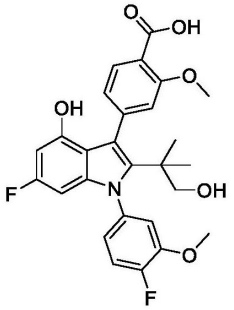
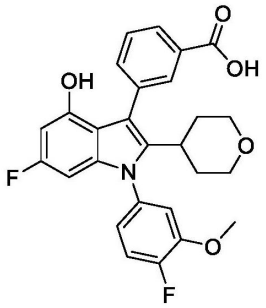
[2624]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
490		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 9.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.30 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.96 – 3.76 (m, 7H), 3.76 – 3.47 (m, 2H), 2.43 – 2.16 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 0.91 (m, 1H)。ESI-MS *m/z* 542.35 $(M+1)^+$
491		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 496.27 (M+1)+;
492		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 计算值 495.11612, 实测值 496.27 (M+1)+;

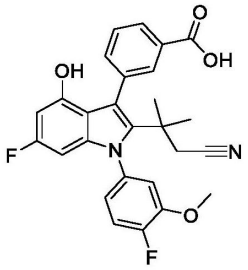
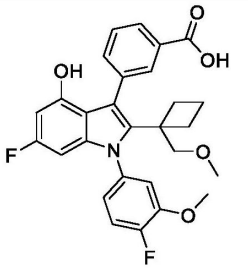
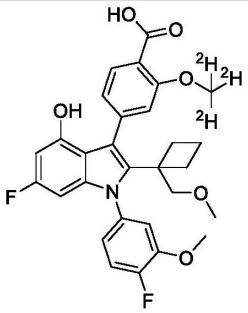
[2625]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
493		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 2.28 - 0.75 (m, 6H)。ESI-MS m/z 524.35 (M+1)+;
494		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.68 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.71 (m, 3H), 1.61 - 1.28 (m, 3H)。ESI-MS m/z 545.27 (M+1)+;
495		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.18 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.07 (m, 3H)。ESI-MS m/z 529.25 (M+1)+;
496		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 7.9, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 2.49 (s, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 6H)。ESI-MS m/z 507.0 (M+1)+;

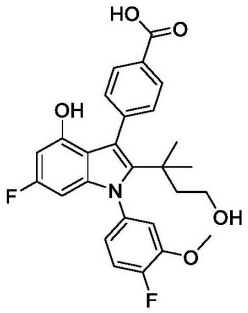
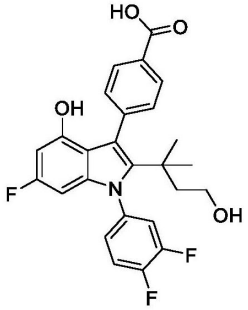
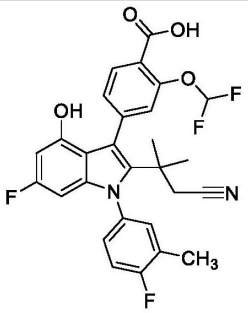
[2626]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
497		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 2H), 2.99 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.75 (ddt, J = 11.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 4H)。ESI-MS m/z 464.0 (M+1)+;
498		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 6.97 (m, 3H), 6.15 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。ESI-MS m/z 498.0 (M+1)+;
499		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.78 (tt, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 4H)。ESI-MS m/z 480.0 (M+1)+;

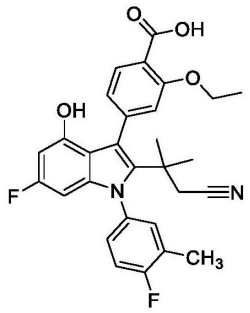
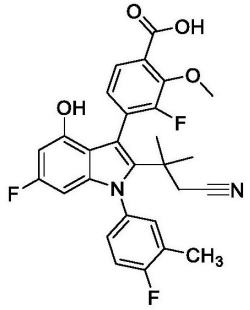
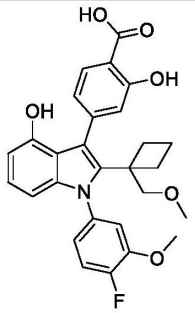
[2627]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
500		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 9.0, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (td, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dddd, J = 8.4, 6.1, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 6H)。ESI-MS m/z 477.0 (M+1)+;
501		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 1.71 (h, J = 9.6 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H)。ESI-MS m/z 494.0 (M+1)+;
502		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.34 - 1.16 (m, 6H)。ESI-MS m/z 实测值 527.0 (M+1)+;

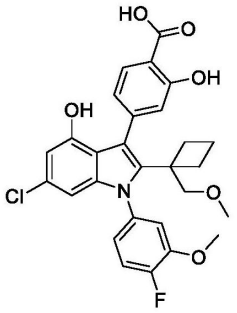
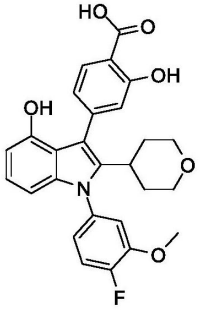
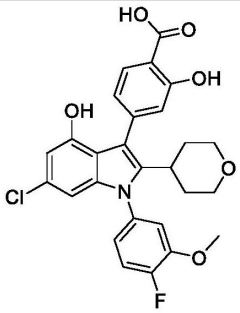
[2628]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
503		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 10.9, 9.4 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 20.9 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 482.14 (M+1)+;
504		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 6.2, 4.7, 1.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 1.52 (dt, J = 7.4, 4.3 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H)。ESI-MS m/z 470.21 (M+1)+
505		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 6.94 (m, 6H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (t, J = 2.7 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 527.09 (M+1)+;

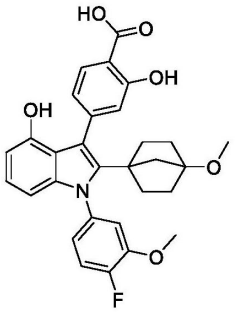
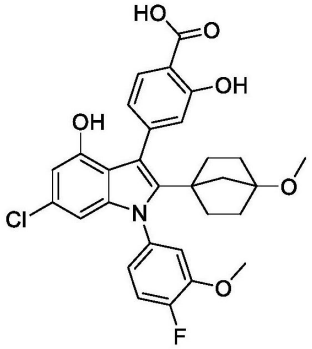
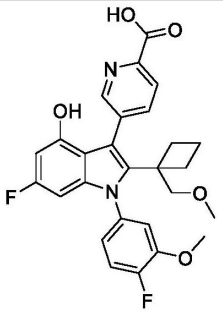
[2629]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
506		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 - 12.04 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 6H)。ESI-MS m/z 505.49 (M+1)+;
507		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (td, J = 8.1, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J = 9.7, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 6H)。ESI-MS 509.27 (M+1)+
508[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 4H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.15 (dt, J = 28.4, 9.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z* 492.35 $(M+1)^+$;

[2630]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
509		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 1H), 1.71 - 1.39 (m, 3H)。ESI-MS m/z 526.28 (M+1)+;
510[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.01 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 3H), 6.63 - 6.47 (m, 2H), 3.99 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.66 (t, J = 16.7 Hz, 2H)。ESI-MS 478.32 (M+1)+
511		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d/CD3OD) δ 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 - 6.82 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 3.76 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 3H), 3.13 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 1.69 (qdd, J = 12.3, 7.9, 4.3 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 11.7 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 512.29 (M+1)+;

[2631]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
512[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 8H)。ESI-MS m/z 518.5 (M+1)+
513		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.35 (m, 8H)。ESI-MS m/z 计算值 551.1511, 实测值 552.39 (M+1)+
514[1]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 6.81 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.02 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.83 (dq, J = 53.1, 9.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.19 (m, 3H)。ESI-MS m/z 计算值 494.1653, 实测值 495.23 (M+1)+

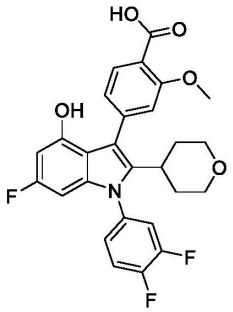
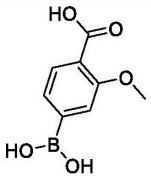
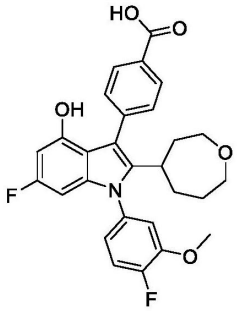
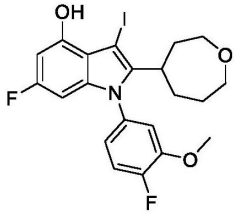
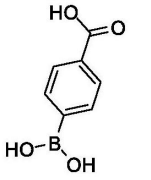
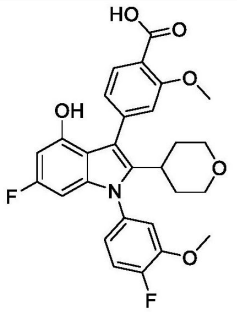
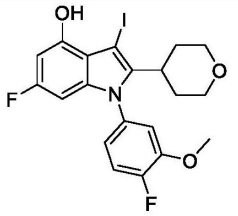
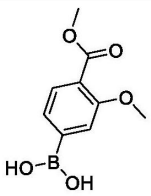
[2632] [1.]在相应C1(即化合物495、509、511、513)的脱苄基过程中形成。

[2633] 化合物515-518

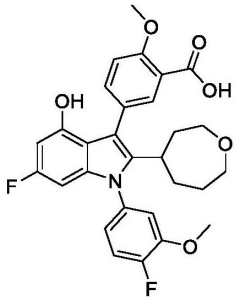
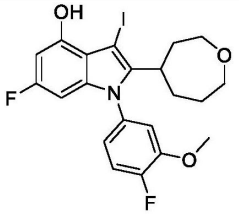
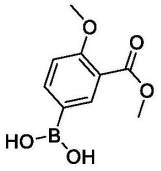
[2634] 如化合物1所示,表27中的所有化合物都是通过相应的芳基卤化物(如S3)与相应的硼酸的铃木偶联,随后进行酯水解和脱苄基而制备的。使用类似于制备S3的程序制备芳基卤化物。

[2635] 表27.化合物515-518的制备方法、结构和物理化学数据

[2636]

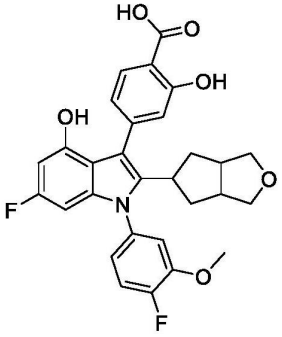
化合物	结构	芳基卤化物	硼酸	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
515		S3		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 7.36 (qd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 4H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 6.13 - 5.89 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.83 (ddt, J = 12.6, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (d, J = 13.3 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 498.29 (M+1)+;
516				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 20.5, 8.9 Hz, 3H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (dt, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.46 (tdd, J = 19.5, 17.5, 10.6, 4.7 Hz, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.87 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.75 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (d, J = 25.1 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 494.51 (M+1)+
517				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.05 (ddd, J = 13.9, 11.4, 6.7 Hz, 2H), 2.85 (p, J = 8.4, 7.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 4H)。ESI-MS m/z 510.49 (M+1)+;

[2637]

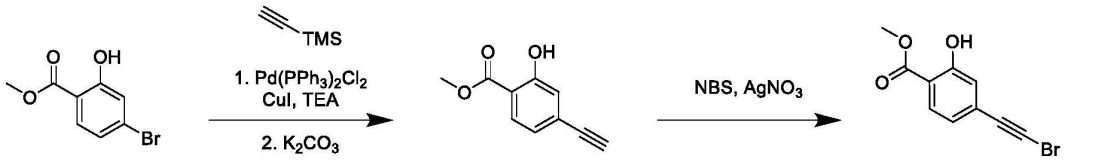
化合物	结构	芳基卤化物	硼酸	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
518				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 4.02 - 3.66 (m, 6H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.28 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 524.44 (M+1)+

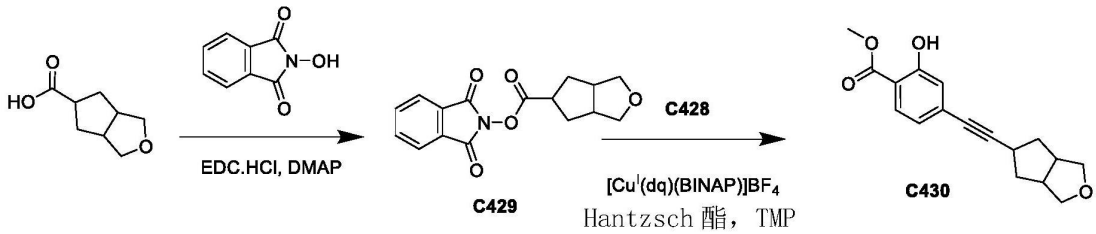
[2638] 化合物519

[2639] 4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(519)



[2640]





[2641] 步骤1:4-乙炔基-2-羟基苯甲酸甲酯(C427)

[2642] 向反应容器中加入4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.978g,12.89mmol)和TEA(30mL),并用N_2流将溶液脱气15分钟。然后,一次性添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(445mg,0.6340mmol)和CuI(247mg,1.297mmol),然后添加乙炔基(三甲基)硅烷(2.7mL,19.11mmol)并将反应加热至60

℃过夜。将反应冷却至室温，用EtOAc(100mL)稀释，用水(2×150mL)萃取。收集有机相，将溶液真空浓缩。将粗残余物溶于MeOH(30mL)和K_2CO_3(2.70g,19.54mmol)中。将反应在室温下搅拌3小时。将溶剂真空蒸发，并将粗物质在水(200mL)和EtOAc(200mL)之间分配。将有机相收集并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-30%EtOAc/庚烷)纯化，得到4-乙炔基-2-羟基苯甲酸甲酯C427(761mg,34%)，淡棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.54(s,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.07(d,J=1.5Hz,1H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),4.45(s,1H),3.88(s,3H)。ESI-MS m/z计算值176.04735,实测值177.06(M+1)+.

[2643] 步骤2:4-(溴乙炔基)-2-羟基苯甲酸甲酯(C428)

[2644] 向4-乙炔基-2-羟基苯甲酸甲酯C427(760mg,4.314mmol)在丙酮(9mL)的溶液中添加$AgNO_3$(74mg,0.4356mmol)，并将混合物在室温下搅拌1小时。然后添加NBS(1.315g,7.388mmol)并将反应加热至50℃并保持1小时。将混合物过滤并将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc/庚烷)纯化，得到4-(溴乙炔基)-2-羟基苯甲酸甲酯C428(938mg,85%)，为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.55(s,1H),7.74(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.07(s,1H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),3.88(s,3H)。ESI-MS m/z计算值253.95786,实测值255.01(M+1)+.

[2645] 步骤3:六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸--1,3-二氧代异吲哚啉-2-基六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸酯--2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1/1/1)(C429)

[2646] 向六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸--1,3-二氧代异吲哚啉-2-基六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸酯--2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1/1/1)(1g,6.403mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1.61g,9.869mmol)和DMAP(80mg,0.6548mmol)在DCM(65mL)的溶液中添加EDC.HCl(2.42g,12.62mmol)，并将反应在室温下搅拌过夜。然后将反应用水稀释(65mL)稀释，并将混合物通过相分离器。收集有机相，并将溶剂真空蒸发。通过硅胶色谱法(0-10%EtOAc/庚烷)纯化，得到六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸--1,3-二氧代异吲哚啉-2-基六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸酯--2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1/1/1)C429(1.419g,70%)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.09-7.92(m,4H),3.98(dtd,J=10.7,8.2,2.3Hz,1H),3.75(td,J=6.5,1.6Hz,2H),3.25(td,J=10.3,7.0Hz,2H),2.31-2.12(m,3H),2.04(ddd,J=12.4,6.3,2.3Hz,1H),1.83(td,J=12.1,10.6Hz,1H),1.70-1.57(m,1H)。ESI-MS m/z计算值301.09503,实测值302.12(M+1)+.

[2647] 步骤4:4-((六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-基)乙炔基)苯甲酸甲酯(C430)

[2648] 向反应容器中加入六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸--1,3-二氧代异吲哚啉-2-基六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-甲酸酯--2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1/1/1)C429(203mg,0.6401mmol)、4-(溴乙炔基)-2-羟基苯甲酸甲酯C428(205mg,0.8037mmol)、[Cu(dq)(BINAP)]BF_4(10mg,0.009297mmol)和Hantzsch酯(240mg,0.9475mmol)和DCM(3.2mL)和TMP(220μL,1.304mmol)。用N_2气流对溶液脱气10分钟，然后用两个Kessil Tuna Blue灯在剧烈搅拌和风扇冷却下照射反应混合物过夜。将反应用DCM(5mL)和水(10mL)稀释，并将混合物通过相分离器。收集有机相并将溶剂真空蒸发。通过硅胶色谱法(0-30%EtOAc/庚烷)纯化，得到4-((六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-基)乙炔基)苯甲酸甲酯C430(165mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.50(s,1H),7.73(d,J=8.2Hz,1H),6.98-6.90(m,2H),3.88(d,J=1.2Hz,3H),3.72(ddt,J=14.9,8.2,6.7Hz,3H),3.23(ddd,J=21.3,10.8,

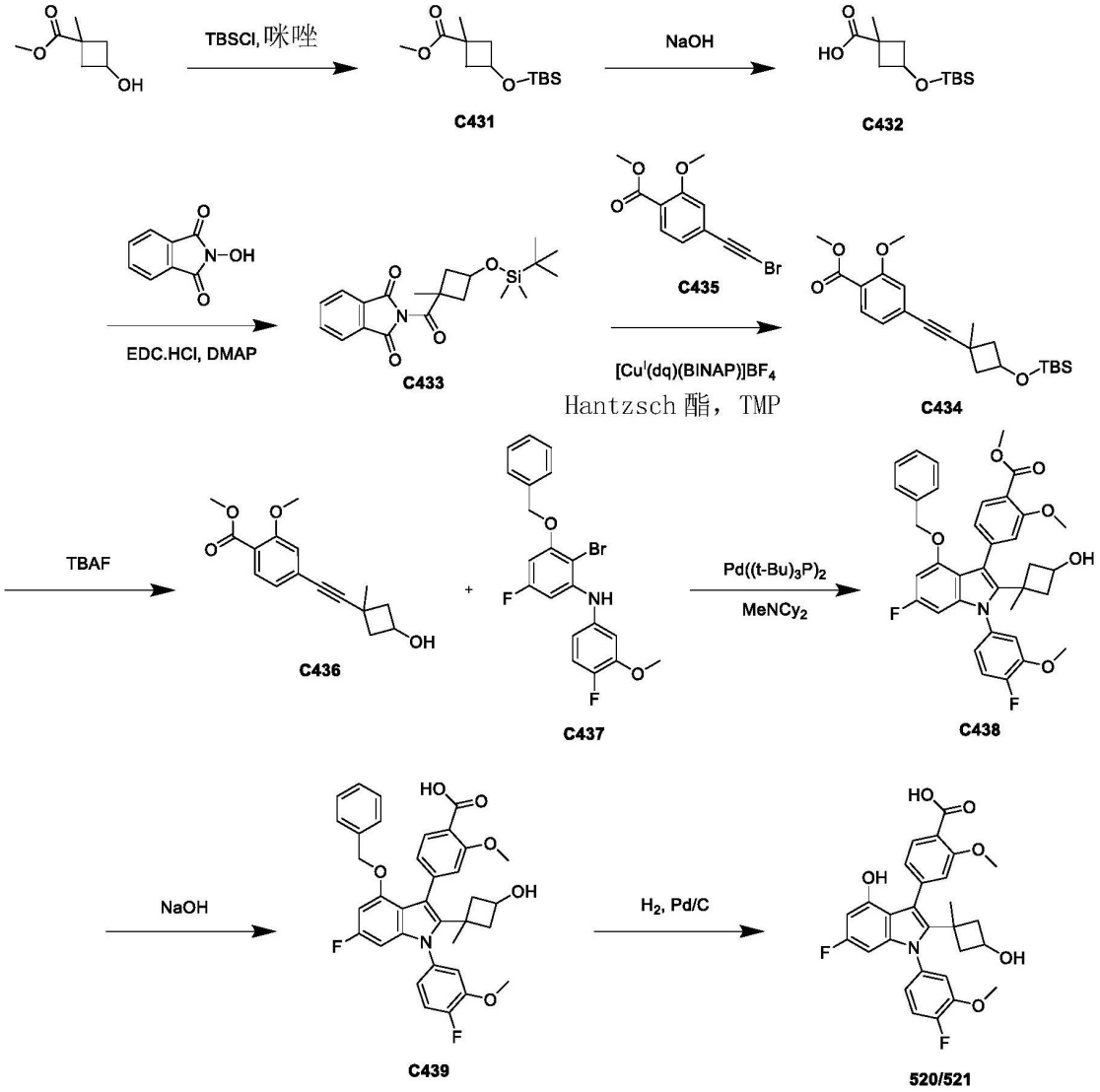
7.1Hz,2H),2.44-2.27(m,1H),2.26-2.04(m,2H),1.85-1.76(m,2H),1.44(td,J=11.6,8.3Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值286.1205,实测值287.13(M+1)+.

[2649] 化合物519通过与化合物146的相应卤代苯胺进行Larock环化,然后去保护来制备。卤代苯胺通过相应的二卤代苯胺的Buchwald胺化制备。4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-吲哚-3-基]-2-羟基-苯甲酸(18.9mg,55%)^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(d,J=7.9Hz,1H),7.32(ddd,J=11.1,8.5,2.8Hz,1H),7.24-7.16(m,1H),7.03-6.95(m,3H),6.19(dd,J=11.2,2.1Hz,1H),6.03(dd,J=9.6,2.1Hz,1H),3.99-3.86(m,5H),3.72-3.68(m,1H),3.58(t,J=6.6Hz,1H),3.16-3.08(m,1H),3.01-2.99(m,1H),2.05-1.78(m,3H),1.73-1.48(m,3H)。ESI-MS m/z 522.14(M+1)$^+$.

[2650] 化合物520和521

[2651] 4-(6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(520/521)

[2652]



[2653] 步骤1:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸甲酯(C431)

[2654] 向3-羟基-1-甲基环丁烷-1-甲酸甲酯(5g,34.68mmol)在DCM(74mL)的溶液中添加

TBSCl(6.3g,41.80mmol)和咪唑(2.8g,41.13mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并将有机相真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-35%EtOAc/庚烷)纯化,得到3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸甲酯C431(6.7g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.37-4.16(m,1H),3.66(dd,J=4.5,1.3Hz,3H),2.71(ddd,J=10.0,5.7,2.1Hz,1H),2.34(ddd,J=9.8,7.7,2.8Hz,1H),2.17(ddd,J=9.5,7.0,2.8Hz,1H),1.85(ddd,J=9.9,7.1,2.8Hz,1H),1.36(d,J=1.4Hz,1H),1.32(s,1H),0.84(s,9H)。

[2655] 步骤2:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸(C432)

[2656] 向3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸甲酯C431(4.6g,17.80mmol)在MeOH(50mL)和THF(100mL)的溶液中添加NaOH(50mL的1M,50.00mmol)并将反应在60℃下加热3小时。将反应冷却至室温,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/庚烷,含1%AcOH)纯化,得到3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸C432(3.9g,90%)ESI-MS m/z计算值244.14948,实测值245.39(M+1)+.

[2657] 步骤3:2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-羰基)异吲哚啉-1,3-二酮(C433)

[2658] 向3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸C432(3100mg,12.68mmol)和DMAP(21mg,0.1719mmol)在DCM(45mL)的溶液中添加EDC.HCl(885mg,4.617mmol),然后添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(610mg,3.739mmol)并将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水和DCM稀释,并分离各相。将有机相用EtOAc洗涤,并将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩,得到2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-羰基)异吲哚啉-1,3-二酮C433(4.736g),其直接套用于下一反应。

[2659] 步骤4:4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C434)

[2660] 向反应容器中加入2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-羰基)异吲哚啉-1,3-二酮C433(505mg,1.352mmol)、C435(447mg,1.661mmol)、[Cu(dq)(BINAP)]BF_4(18mg,0.01674mmol)和Hatnzsch酯(496mg,1.958mmol)和DCM(6.4mL)和TMP(450μL,2.666mmol)。用N_2气流对溶液脱气10分钟,然后用两个Kessil Tuna Blue灯在剧烈搅拌和风扇冷却下照射反应过夜。将反应用DCM(5mL)稀释并用水(15mL)洗涤。将溶液通过相分离器,将有机相收集并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc/庚烷)纯化,得到4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯C434(342mg,67%),为澄清无色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.60-7.53(m,1H),7.09-7.03(m,1H),7.01-6.94(m,1H),4.46-4.31(m,1H),3.81-3.76(m,3H),3.73(s,3H),2.63-2.36(m,2H),2.28-1.85(m,2H),1.44-1.36(m,3H),0.82(s,9H),0.11--0.13(m,6H)。ESI-MS m/z计算值388.207,实测值389.31(M+1)+.

[2661] 步骤5:4-((3-羟基-1-甲基环丁基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C436)

[2662] 向4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环丁基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯C434(340mg,0.8690mmol)在THF(17mL)的溶液中滴加TBAF(1000μL 1M,1.000mmol)的THF溶液,并在室温下搅拌反应30分钟。将反应用水(50mL)和DCM(50mL)稀释。使混合物通过相分离器,收集有机相,并真空浓缩,得到4-((3-羟基-1-甲基环丁基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯C436(238.4mg,99%)ESI-MS m/z计算值274.1205,实测值275.12

(M+1)+.

[2663] 步骤6:4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C438)

[2664] 向反应容器中加入C437(293mg,0.6902mmol)和C436(240mg,0.8666mmol)和二噁烷(3.5mL)和$MeNCy_2$(740μL,3.455mmol)。将溶液用N_2流脱气10分钟,随后添加$Pd((t\text{-}Bu)_3P)_2$(36mg,0.07044mmol)并将反应加热至110℃过夜。将反应冷却至室温,然后用水(10mL)和DCM(10mL)稀释。将混合物通过相分离器,并将有机相收集并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-60%EtOAc/庚烷)纯化,得到4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯C438(273mg,63%),为淡黄色固体。ESI-MS m/z计算值613.2276,实测值614.44(M+1)+.

[2665] 步骤7:4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(C439)

[2666] 向4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯C438(273mg,63%)在THF(5.8mL)和MeOH(2.9mL)的溶液中添加NaOH水溶液(4mL的1M,4.000mmol)并将反应加热至50℃并保持3小时。将反应冷却至室温,并真空浓缩。将粗残余物溶解于微量水中,添加HCl(2mL的2M,4.000mmol),并将溶液真空浓缩。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN/水,含有0.1%TFA)纯化,得到4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸C439(126mg,30%),为灰白色固体。ESI-MS m/z计算值599.2119,实测值600.36(M+1)+.

[2667] 步骤8:4-(6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(520,521)

[2668] 在N_2气氛下,向反应容器中加入Pd/C(40mg 10%w/w,0.03759mmol),并添加4-(4-(苄氧基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基-1-甲基环丁基)-1H-吲哚-3-基)-2-甲氧基苯甲酸C439(126mg,0.2097mmol)在MeOH(4.4mL)中的溶液。将体系抽真空,并用N_2(3x)再充填,随后用H_2(3x,气球)再充填。将反应在室温下在H_2气氛下搅拌3小时。将反应体系抽真空并用N_2回填,然后通过加入DCM淬灭。将溶液通过Celite®垫过滤,用DCM洗涤,滤液在真空中蒸发。通过SFC分离纯化520/521(反式异构体的外消旋混合物):在AS-H上以20%MeOH(5mM氨)制备,得到520(42mg,39%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.29(dd,J=11.1,8.5Hz,1H),7.19(dd,J=7.6,2.5Hz,1H),7.13(s,1H),7.03(dd,J=13.1,7.5Hz,2H),6.17(dd,J=11.4,2.3Hz,1H),5.94(dd,J=9.7,2.3Hz,1H),3.96(d,J=6.0Hz,1H),3.91(s,3H),3.89(s,3H),2.43(dd,J=13.7,7.0Hz,2H),1.91(s,3H),1.40(d,J=12.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值509.165,实测值510.31(M+1)+.

[2669] 步骤9:异构体的分离:AS-H上的20%MeOH(5mM氨)

[2670] 首先洗脱C520:^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.61(d,J=7.7Hz,1H),7.29(dd,J=11.1,8.5Hz,1H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),7.11(s,1H),7.02(t,J=7.8Hz,2H),6.20-6.14(m,1H),5.95(d,J=9.6Hz,1H),3.99(p,J=7.5Hz,1H),3.92-3.87(m,6H),3.68(d,J=5.2Hz,1H),1.93(dt,J=13.3,7.6Hz,2H),1.74(s,2H),1.64(s,3H)。ESI-MS m/z 510.35$(M+1)^+$.

[2671] 第二次洗脱C521:4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-甲

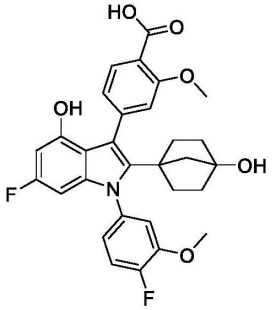
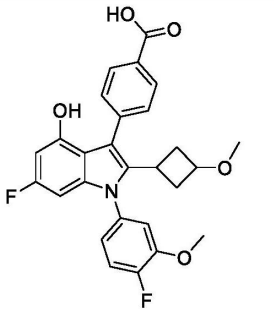
基-环丁基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸(42mg,39%)^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.29(dd,J=11.1,8.5Hz,1H),7.19(dd,J=7.6,2.5Hz,1H),7.13(s,1H),7.03(dd,J=13.1,7.5Hz,2H),6.17(dd,J=11.4,2.3Hz,1H),5.94(dd,J=9.7,2.3Hz,1H),3.96(d,J=6.0Hz,1H),3.91(s,3H),3.89(s,3H),2.43(dd,J=13.7,7.0Hz,2H),1.91(s,3H),1.40(d,J=12.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值509.165,实测值510.31(M+1)$^+$.

[2672] 化合物522和523

[2673] 使用与用于制备化合物519的程序类似的程序,通过Larock环化制备表28中的化合物。炔烃是通过光化学介导的溴炔偶联(如C430)制备的。

[2674] 表28.化合物522和523的结构和理化数据

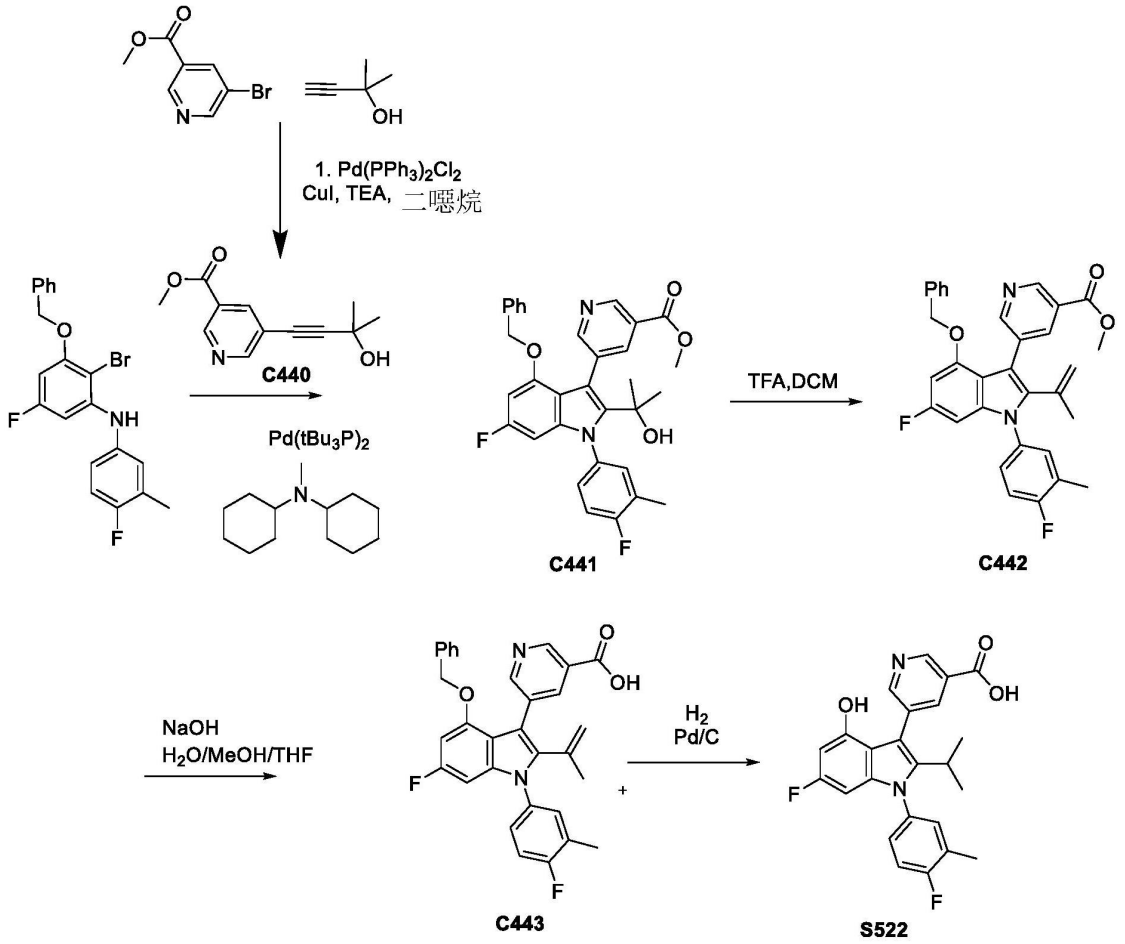
[2675]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** [M+H]$^+$
522		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 24.1, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 2H)。ESI-MS *m/z* 536.18 (M+1)$^+$
523		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 1H), 7.58 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.35 – 6.07 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.67 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)。-MS *m/z* 480.43 (M+1)$^+$

[2676] 化合物S522

[2677] 5-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸(S522)

[2678]



[2679] 步骤1:5-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)吡啶-3-甲酸甲酯(C440)

[2680] 向5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,2.314mmol)和2-甲基丁-3-炔-2-醇(224μL,2.311mmol)在1,4-二噁烷(2.6mL)和Et_3N(2.6mL)的溶液中一次洗添加二氯钯;三苯基磷烷(80.3mg,0.1144mmol)和碘铜(22.4mg,0.1176mmol)。将反应在氮气下于75℃搅拌过夜。添加水和DCM。在相分离器上分离各相。通过反相色谱法(ACN/水+0.2%FA)纯化,得到5-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)吡啶-3-甲酸甲酯C440(149mg,27%)ESI-MS m/z 220.21(M+1)$^+$.

[2681] 步骤2:5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(C441)

[2682] 将含有3-苄氧基-2-溴-5-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯胺(160mg,0.3958mmol)和5-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)吡啶-3-甲酸甲酯C440(86.7mg,0.3955mmol)在无水1,4-二噁烷(2.4mL)和N-环己基-N-甲基-环己胺(474μL,2.213mmol)的小瓶用N_2脱气5分钟。添加钯;三叔丁基磷烷(23.2mg,0.04540mmol)并将混合物在110℃下搅拌。将反应搅拌过夜。添加水和DCM。在相分离器上分离各相。在硅胶(洗脱液:乙酸乙酯/庚烷)上纯化得到5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯C441(125mg,49%)ESI-MS m/z 543.25(M+1)+.

[2683] 步骤3:5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(C442)

[2684] 将5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯C441(125mg,0.2304mmol)溶解于DCM(2.4mL)中,并冷却至0℃。添加2,

2,2-三氟乙酸(53.0μL,0.6879mmol)并搅拌2小时。添加$NaHCO_3$和DCM,通过相分离器收集有机层,得到5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯C442(82mg,57%)ESI-MS m/z 525.25(M+1)+.

[2685] 步骤4:5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸(C443)

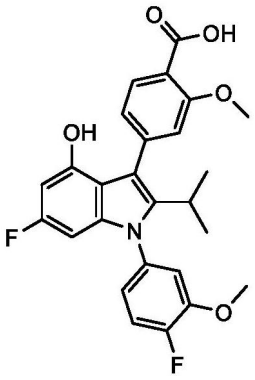
[2686] 向5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯C442(82mg,0.1563mmol)在MeOH(602μL)和THF(1.1mL)的溶液中添加氢氧化钠(781μL 1M,0.7810mmol)。将混合物在50℃下加热1小时。LCMS指示反应已经完成。添加HCl(725μL 2M,1.450mmol)和DCM。将有机层通过分相器收集并浓缩,得到5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸C443(38mg,38%)ESI-MS m/z 511.21$(M+1)^+$.

[2687] 步骤5:5-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸(S522)

[2688] 在N_2气氛下,使5-[4-苄氧基-6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙烯基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸C443(48mg,0.09402mmol)悬浮于MeOH(2.5mL)和二羟基钯(26mg 20%w/w,0.03703mmol)中。将体系抽真空并用N_2 3x,然后用H2 3x再填充。将反应在室温下搅拌。2小时后,将反应混合物经Celite®过滤并浓缩。通过反相色谱法(ACN/0.1%TFA)纯化,得到5-[6-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]吡啶-3-甲酸S522(5.5mg,13%)^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ9.10(s,1H),8.87(s,1H),8.63(s,1H),7.34(d,J=6.9Hz,1H),7.28(d,J=7.4Hz,2H),6.23(d,J=12.6Hz,1H),6.00(d,J=9.5Hz,1H),3.11-3.02(m,1H),2.38(s,3H),1.11(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z 423.28$(M+1)^+$.

[2689] 化合物524

[2690] 4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸(524)

[2691] 

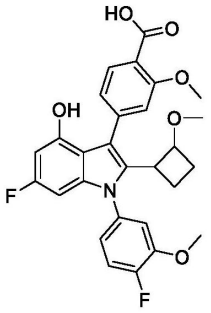
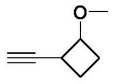
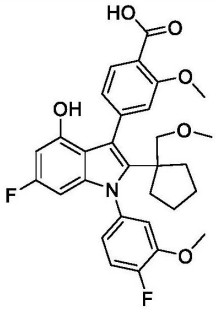
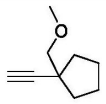
[2692] 使用与化合物S522相同的方法,由4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(29.7mg,36%)制备4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸524。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.85(d,J=7.9Hz,1H),7.31(dd,J=11.1,8.5Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.17-7.08(m,2H),7.03-6.93(m,1H),6.19(dd,J=11.2,2.3Hz,1H),6.01(dd,J=9.6,2.3Hz,1H),3.94(s,3H),3.89(s,3H),3.14-3.02(m,1H),1.11(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z 468.34(M+1)+.

[2693] 化合物525-531

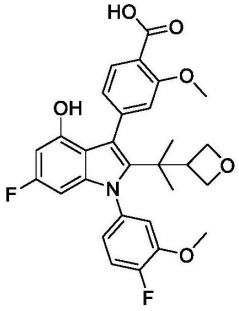
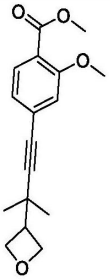
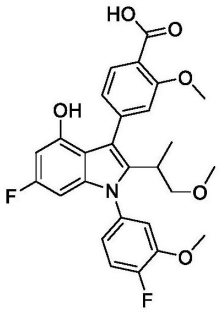
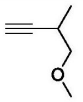
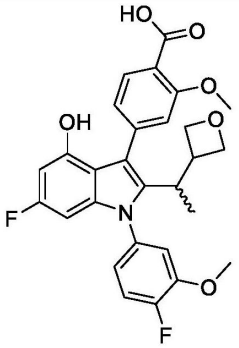
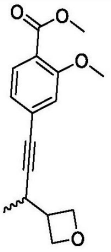
[2694] 与化合物146一样，表29的化合物通过与二取代炔烃的Larock环化来制备。表29中的二取代炔烃是通过相应的芳基卤化物和指定的末端炔之间的Sonogashira偶联制备的。

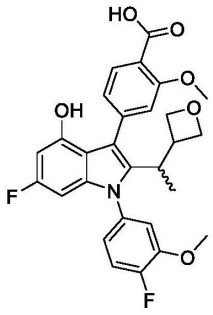
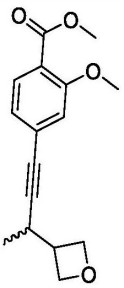
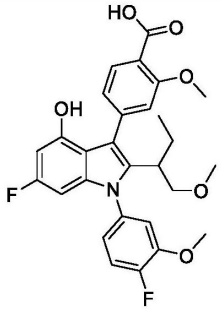
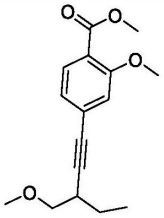
[2695] 表29.化合物525-531的制备方法、结构和物理化学数据

[2696]

化合物	结构	末端炔烃	二取代炔烃	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
525		 C444		
526		 C445		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 6.96 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.33 - 3.16 (m, 5H), 1.69 - 1.48 (m, 1H), 1.39 (d, J = 27.9 Hz, 6H), 1.19 (q, J = 13.6, 12.3 Hz, 1H) 。 ESI-MS m/z 538.48 (M+1)+

[2697]

化合物	结构	末端炔烃	二取代炔烃	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
527			 **C446**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.92 (m, 3H), 6.11 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.64 (m, 1H), 4.26 (td, J = 8.8, 4.3 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 3.82 (t, J = 3.1 Hz, 3H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, 6H)。ESI-MS m/z 524.48 (M+1)+
528		 C447		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.97 (s, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 26.2, 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 3H), 6.29 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 3H)。ESI-MS m/z 498.0 (M+1)+
529			 **C448**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 10.52 - 9.63 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 11.6, 8.5, 3.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 22.8, 21.5, 8.7 Hz, 1H), 7.11 - 6.88 (m, 3H), 6.41 - 5.98 (m, 2H), 4.69 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.61 (m, 7H), 3.26 - 2.59 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m,

化合物	结构	末端炔烃	二取代炔烃	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
				3H)。ESI-MS m/z 计算值 509.165, 实测值 510.0 (M+1)+
530			 **C449**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 10.52 - 9.61 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 30.3, 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 6.87 (m, 4H), 6.41 - 5.98 (m, 2H), 4.71 - 3.62 (m, 9H), 3.27 - 2.57 (m, 1H), 1.38 - 1.06 (m, 4H)。ESI-MS m/z510.0 (M+1)+
531			 **C450**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.25 (dt, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.05 (ddd, J = 15.5, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.93 (h, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.09 (m, 2H), 0.65 (td, J = 7.3, 5.3 Hz, 3H)。ESI-MS m/z c 512.0 (M+1)+

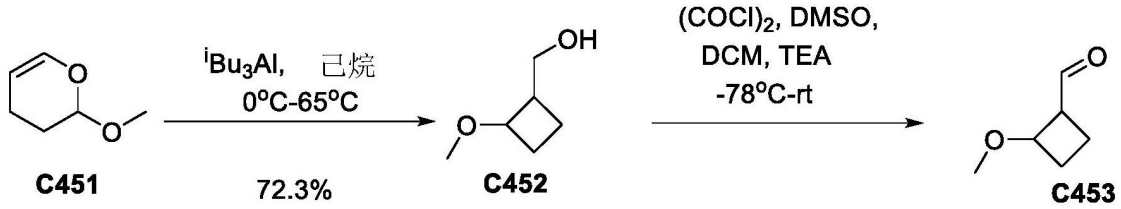
[2698]

[2699] 化合物532

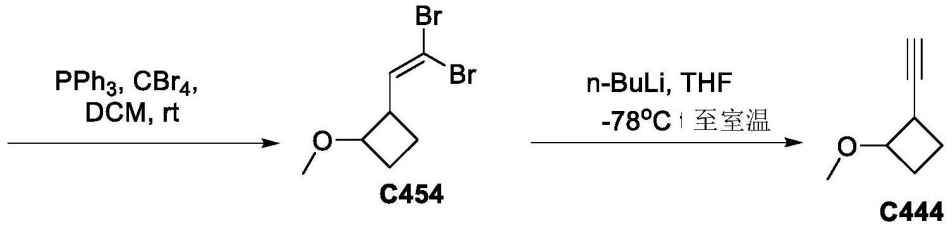
[2700] 4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]苯甲酸

[2701] 使用与S522相同的方法从4-溴苯甲酸甲酯制备4-[6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-4-羟基-2-异丙基-吲哚-3-基]苯甲酸532。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.02(d,J=7.8Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),7.31(dd,J=11.1,8.5Hz,1H),7.15(dd,J=7.7,2.4Hz,1H),7.04-6.95(m,1H),6.82(dd,J=11.1,8.8Hz,1H),6.26(dd,J=8.9,3.4Hz,1H),3.88(s,3H),3.14-3.00(m,1H),1.10(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z c438.22(M+1)+.

[2702] 制备C444



[2703]



[2704] 步骤1:2-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡喃(C452)

[2705] 在0℃下,向i-Bu_3Al(500mL,500.0mmol,2.0当量,1M)在己烷(500)的溶液中在N_2下缓慢添加C451(28.5g,250.0mmol,1.0当量)的己烷(50mL)的溶液。搅拌30分钟后,将反应混合物回流过夜。然后通过在0℃下加入10%H_2SO_4(30mL)淬灭反应,并用500mL水稀释。将水相用EtOAc(500mL x3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,然后浓缩,得到粗物质,其通过真空蒸馏纯化,得到化合物C452(21.0g,72.3%),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 3.69-3.59(m,3H),3.25(s,3H),2.45-2.34(m,1H),2.17-2.09(m,1H),1.91(s,1H),1.83-1.69(m,2H),1.34-1.23(m,1H)。

[2706] 步骤2:(2-甲氧基环丁基)甲醇(C453)

[2707] 将草酰氯(26.0g,206.0mmol,2.0当量)在DCM(70mL)中的溶液冷却至-78℃,滴加DMSO(32.0g,412.0mmol,4.0当量)的DCM(70mL)溶液。搅拌10分钟后,滴加C452(12.0g,103.0mmol,1.0当量)。在-78℃下搅拌反应30分钟。然后添加TEA(62.0g,618.0mmol,6.0当量),然后添加200mL的水。在用DCM(150mL,x2)萃取后,将有机层(C453的DCM(450mL)溶液)经Na_2SO_4干燥,其在下一步骤之前未经进一步纯化。

[2708] 步骤3:1-(2,2-二溴乙烯基)-2-甲氧基环丁烷(C454)

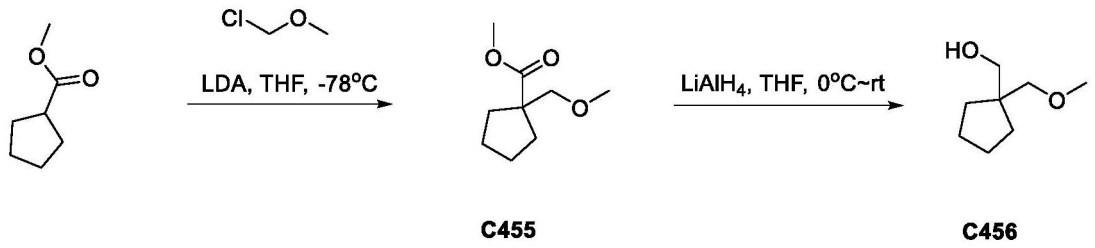
[2709] 添加C453(DCM溶液,1.0当量,500mL)、PPh_3(217.0g,824mmol,8.0当量)和CBr_4(137.0g,412mmol,4.0当量)的混合物。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将水(500mL)添加到混合物中,并将溶液用DCM(500mL,x2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将所得粗油状物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到C454(15.5g,两步收率55.6%),为澄清黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.47(d,J=9.0Hz,1H),3.73-3.61(m,1H),3.20(s,3H),3.06-2.94(m,1H),2.25-2.11(m,1H),2.01(m,1H),1.87-1.73(m,1H),1.47-1.30(m,1H)。

[2710] 步骤4:合成1-乙炔基-2-甲氧基环丁烷(C444)

[2711] 在-78℃下,向C454(15.5g,57.6mmol,1.0当量)在THF(150mL)的混合物中滴加n-BuLi(50.0mL,126.7mmol,2.2当量)。搅拌1.5小时后,在-78℃下用酒石酸钠钾饱和水溶液淬灭反应。将水相用EtOAc(100mL,x2)萃取,并将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到C444(6.2g),为澄清黄色油状物,其无需进一步纯化即用于下一步骤。

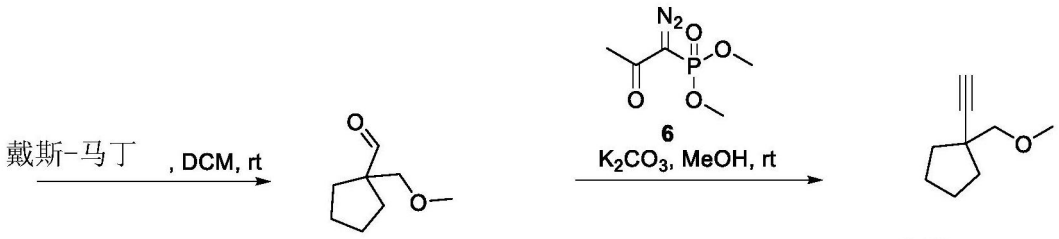
[2712] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(d,J=7.9Hz,1H),7.01-6.98(m,2H),3.95-3.83(m,7H),3.38(s,3H),3.09-2.93(m,1H),2.23-2.03(m,2H),1.89-1.78(m,1H),1.69-1.52(m,1H)。LCMS:275.1([M+H]+)。

[2713] 制备C445



C455 C456

[2714]



C457 C445

[2715] 步骤1:1-(甲氧基甲基)环戊烷-1-甲酸甲酯(C455)

[2716] 在-78℃和在N_2气氛下,向环戊烷羧酸甲酯(50.0g,0.39mol,1.0当量)在THF(500mL)的溶液中添加LDA(205mL,0.39mol,1.0当量,2M)。将所得混合物在-40℃下搅拌30分钟。然后在-40℃下添加MOM-Cl(47.1g,0.59mol,1.5当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过H_2O淬灭,并将溶剂在减压下除去。将残余物用EtOAc和H_2O萃取。将有机层浓缩,得到粗产物(70.1g,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即直接使用。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ3.66(s,3H),3.41(s,2H),3.29(s,3H),2.02-1.98(m,2H),1.59-1.51(m,6H)。

[2717] 步骤2:(1-(甲氧基甲基)环戊基)甲醇(C456)

[2718] 在0℃和N_2气氛下,向C455(70.1g,0.41mol,1当量,粗品)在THF(700mL)的溶液中缓慢添加$LiAlH_4$(23.2g,0.62mol,1.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物依次用H_2O(23mL),然后15%NaOH水溶液(23mL)和H_2O(70mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到所需产物C456(29.5g,52.5%,两步),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ3.44(s,2H),3.34-3.26(m,5H),2.98(brs,1H),1.66-1.20(m,8H)。

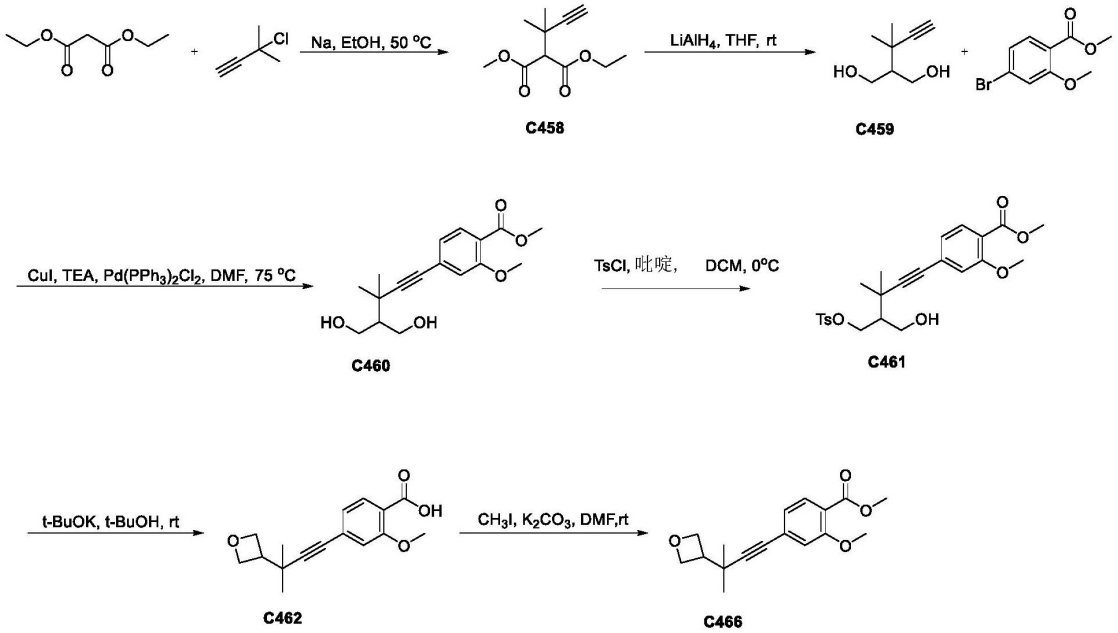
[2719] 步骤3:1-(甲氧基甲基)环戊烷-1-甲醛(C457)

[2720] 在0℃下,向C456(29.5g,0.20mol,1.0当量)在DCM(1000mL)的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(170.0g,0.40mol,2.0当量)。将反应混合物通过$NaHCO_3$水溶液淬灭并用DCM(300mL,x2)萃取。浓缩有机层。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化,得到C457(23.0g,粗品,QNMR~69%纯度),为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.54(s,1H),3.57(s,2H),3.47(s,3H),1.96-1.94(m,2H),1.67-1.60(m,4H),1.55-1.50(m,2H)。

[2721] 步骤4:乙炔基-1-(甲氧基甲基)环戊烷(C445)

[2722] 在0℃和N_2气氛下,向C457(23.0g,0.12mol,1.0当量,69%纯度)和K_2CO_3(33.3g,0.24mol,2.0当量)在MeOH(250mL)的溶液中添加(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(26.8g,0.14mol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用乙醚(100mL)稀释反应混合物,并用饱和NH_4Cl水溶液洗涤。将有机相浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=100:1)纯化,得到C445(12.5g),为黄色液体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.41(s,3H),3.31(s,2H),2.15(s,1H),1.93-1.61(m,8H)。

[2723] 制备C446

[2724] 

[2725] 步骤1:1-乙基3-甲基2-(2-甲基丁-3-炔-2-基)丙二酸酯(C458)

[2726] 将丙二酸二乙酯(178.2g,1.1mol,1.0当量)添加到温热至60℃的乙醇钠[Na(25.6g,1.1mol,1.0当量)]在EtOH(2800mL)中的新制备的溶液中1小时后,将3-氯-3-甲基丁-1-炔(114.1g,1.1mol,1.0当量)添加到混合物中。混合物在65℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温并过滤,然后浓缩滤液。残余物用2NHCl酸化,用EtOAc(300mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=100:1洗脱)纯化,得到C468(84.4g,33.9%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.20(q,J=7.1Hz,4H),3.43(s,1H),2.18(s,1H),1.44(s,6H),1.26(t,J=7.1Hz,6H)。LCMS:227.1([M+H]+)。

[2727] 步骤2:1-乙基3-甲基2-(2-甲基丁-3-炔-2-基)丙二酸酯(C459)

[2728] 在0℃和N_2下,向C458(84.4g,373.0mmol,1.0当量)在THF(1.0L)的溶液中分批添加$LiAlH_4$(42.5g,1.12mol,3.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。用DCM(300mL)稀释混合物,并冷却至-20℃,然后向混合物中缓慢滴加H_2O(42.5mL)。将15%NaOH水溶液(42.5mL)和H_2O(127.5mL)添加到混合物中。将混合物温热至室温并搅拌15分钟。然后添加Na_2SO_4(100g)并再搅拌15分钟。将混合物过滤,并将滤液浓缩得到粗产物,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=50:1洗脱)纯化,得到C459(36.5g,68.9%),为黄色油状物。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.02(dd,J=10.9,4.0Hz,2H),3.92(dd,J=10.9,8.0Hz,2H),2.65

(s,2H),2.16(s,1H),1.76-1.70(m,1H),1.26(s,6H)。MS:143.1([M+H]+)。

[2729] 步骤3:4-(5-羟基-4-(羟基甲基)-3,3-二甲基戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C460)

[2730] 在N_2下,在室温下向C459(36.5g,256.7mmol,1.0当量)、4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(69.2g,282.4mmol,1.1当量)、TEA(51.9g,513.4mmol,2.0当量)和CuI(4.9g,25.7mmol,0.1当量)在DMF(400mL)的混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(18.0g,25.7mmol,0.1当量)。将所得反应混合物用N_2处理10分钟。然后将反应混合物加热至75℃并保持2小时。将混合物冷却至室温,然后用H_2O(300mL)稀释并用EtOAc(200mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,使用硅胶柱(用DCM/MeOH=100:1洗脱)纯化,得到C460(31.0g,39.4%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),6.98-6.83(m,2H),4.11(dd,J=10.8,3.9Hz,2H),3.98(dd,J=10.8,8.3Hz,2H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),2.29(brs,2H),1.89-1.84(m,1H),1.35(s,6H)。LCMS:307.2([M+H]+)。

[2731] 步骤4:4-(5-羟基-3,3-二甲基-4-((甲苯磺酰氧基)甲基)戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C461)

[2732] 在0℃下,向C459(31.0g,101.2mmol,1.0当量)在DCM(300mL)的溶液中添加吡啶(24.0g,303.6mmol,3.0当量)。然后滴加TsCl(69.5g,364.3mmol,3.6当量)的DCM(300mL)溶液,并将反应在0℃搅拌1小时。将混合物用H_2O(200mL)稀释,用2N HCl酸化,并用DCM(300mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱)纯化,得到C461(18.0g,38.6%),为红色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),6.95-6.89(m,2H),4.45(dd,J=10.3,4.3Hz,1H),4.36(dd,J=10.3,5.9Hz,1H),3.95-3.84(m,8H),2.42(s,3H),1.88-1.85(m,1H),1.72(brs,1H),1.34(d,J=2.2Hz,6H)。LCMS:460.8([M+H]+)。

[2733] 步骤5:2-甲氧基-4-(3-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)丁-1-炔-1-基)苯甲酸(C462)

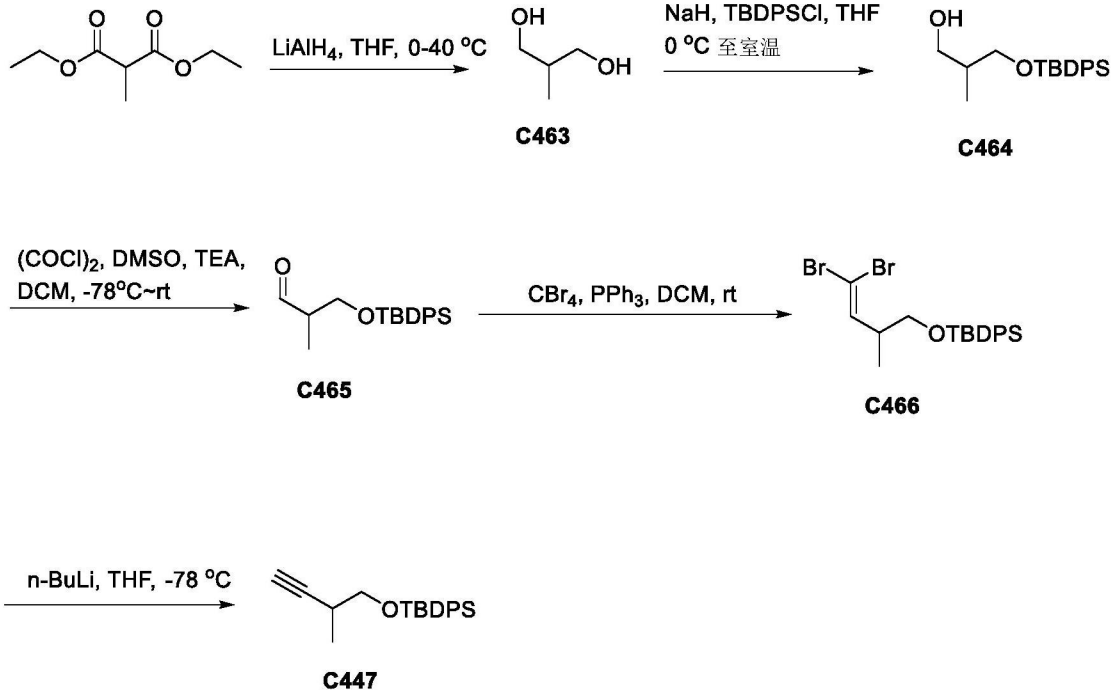
[2734] 在室温下,向C461(18.0g,39.1mmol,1.0当量)在t-BuOH(900mL)的溶液中添加t-BuOK(13.2g,117.3mmol,3.0当量),并将混合物搅拌12小时。将混合物用EtOAc(500mL)稀释并用H_2O(300mL,x2)萃取。用2N HCl将水层中和至pH 3,并用EtOAc(300mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到C462(13.0g,粗品),其无需进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS:274.9([M+H]+)。

[2735] 步骤6:2-甲氧基-4-(3-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)丁-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(C466)

[2736] 在室温下,向C462(13.0g,粗品)和K_2CO_3(13.5g,97.8mmol,2.5当量)在DMF(130mL)的溶液中添加CH_3I(8.3g,58.7mmol,1.5当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(150mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=10:1洗脱)纯化,得到C466(5.0g,44.2%,两步),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.06-7.01(m,2H),4.78-4.71(m,4H),3.91(s,3H),3.88(s,3H),3.06-3.02(m,1H),1.18(s,6H)。LCMS:289.2([M+H]+)。

[2737] 制备C447

[2738]



[2739] 步骤1:2-甲基丙烷-1,3-二醇(C463)

[2740] 在0℃下,向2-甲基丙二酸二乙酯(80.0g,458.0mmol,1.0当量)在THF(1.0L)的溶液中分批添加$LiAlH_4$(52.4g,1.38mol,3.0当量)。然后将混合物加热至40℃过夜。将混合物冷却至0℃,用H_2O(52.4mL)、15%NaOH水溶液(52.4mL)和H_2O(157.2mL)淬灭。然后将Na_2SO_4(220g)添加到混合物中。然后过滤混合物,减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化,得到C464(21.6g,52.2%),为无色油状产物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ3.70-3.63(m,2H),3.59-3.54(m,2H),3.24(s,2H),1.95-1.88(m,1H),0.84(d,J=6.8Hz,3H)。

[2741] 步骤2:3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙-1-醇(C464)

[2742] 在0℃下,向C463(20.0g,221.9mol,1.0当量)在THF(300mL)的溶液中分批添加NaH(60%在油中,9.8g,244.1mmol,1.1当量),然后将混合物在0℃下搅拌10分钟。TBDPSCl(67.1g,244.1mmol,1.1当量)滴加到反应中,将其在室温下搅拌过夜。TLC指示反应已经完成。将混合物冷却至0℃,用饱和NH_4Cl(200mL)水溶液淬灭并用EtOAc(200mL,x3)萃取。将有机相合并,用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到C464(70.0g,96.1%),为无色油状产物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.75-7.68(m,4H),7.46-7.38(m,6H),3.74(dd,J=10.0,4.8Hz,1H),3.68(d,J=6.0Hz,2H),3.61(dd,J=10.0,8.0Hz,1H),2.49(s,1H),2.05-1.96(m,1H),1.09(s,9H),0.84(d,J=6.8Hz,3H)。

[2743] 步骤3:3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙醛(C465)

[2744] 在-78℃下,向$(COCl)_2$(54.2g,426.8mmol,2.0当量)在DCM(900mL)的溶液中滴加DMSO(138.5g,853.6mmol,4.0当量)。然后将混合物在-60℃下搅拌30分钟。添加溶解于DCM(200mL)中的C464(70.0g,213.4mmol,1.0当量),并将反应混合物在-78℃下再搅拌1小时。然后添加TEA(129.3g,1.28mol,6.0当量),将反应混合物在-60℃下搅拌1小时,在室温下搅拌1小时。将反应冷却至0℃,用水(500mL)淬灭并用DCM(500mL,x3)萃取。将有机层经无水

Na_2SO_4干燥，然后减压浓缩，得到粗品C465(41.0g,58.9%)，其无需任何进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ9.77(s,1H),7.66-7.63(m,4H),7.66-7.37(m,6H),3.92-3.82(m,1H),2.85-2.78(m,1H),2.59-2.53(m,1H),1.24(d,J＝7.2Hz,3H),1.11(s,9H)。

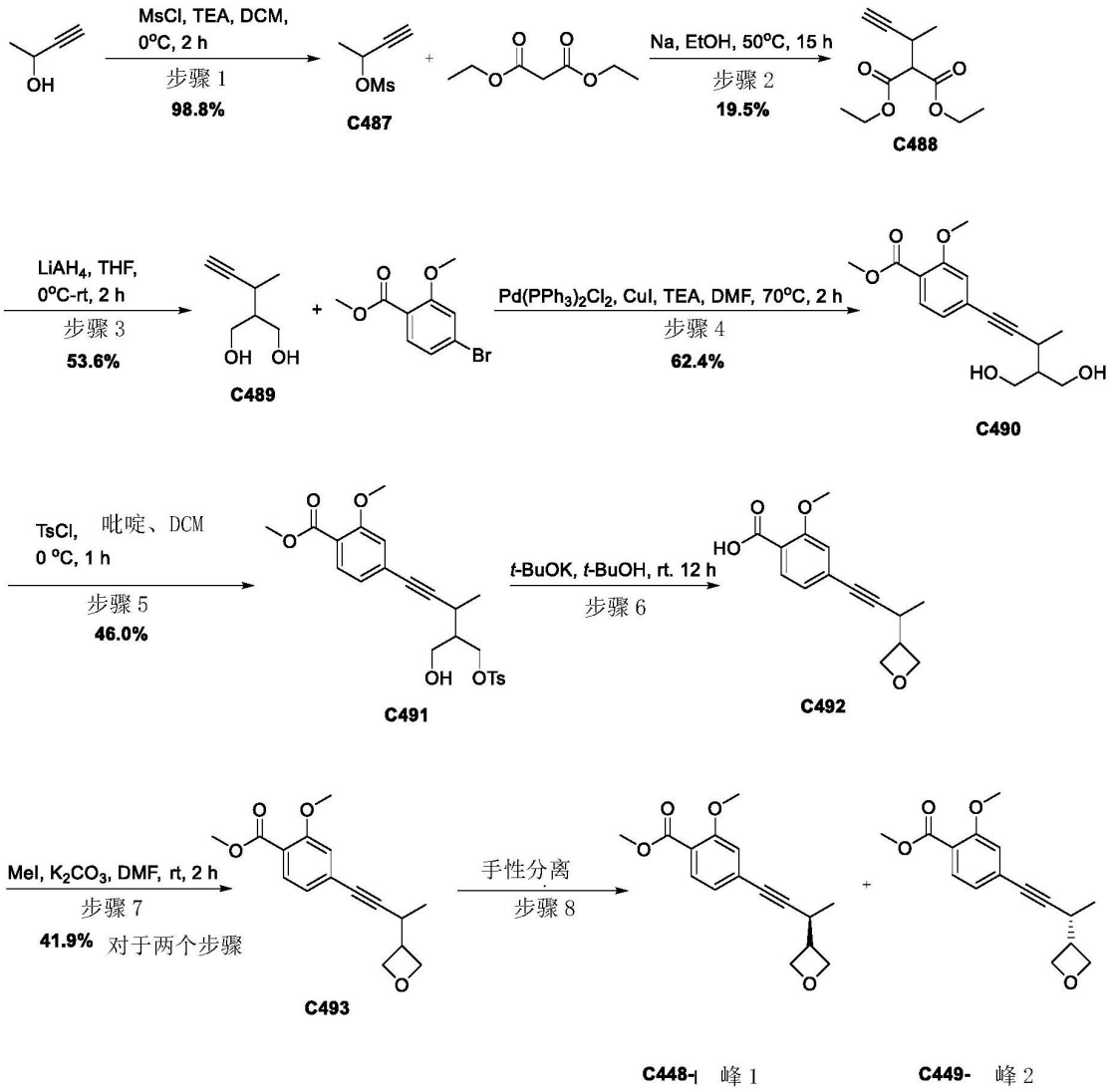
[2745] 步骤4:叔丁基((4,4-二溴-2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基)二苯基硅烷(C466)

[2746] 向C465(41.0g,126.0mmol,1.0当量)在DCM(400mL)的混合物中添加三苯基膦(132.0g,504.0mmol,4.0当量)和四溴化碳(83.4g,252.0mmol,2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将水(500mL)添加到混合物中，用DCM(500mL,x2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩。将所得粗油状物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc＝50:1)纯化，得到C466(50.0g,82.8%)，为澄清黄色油状物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.68-7.65(m,4H),7.44-7.37(m,6H),6.28(d,J＝9.2Hz,1H),3.60-3.52(m,2H),2.74-2.67(m,1H),1.07(s,9H),1.05(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2747] 步骤5:叔丁基((2-甲基丁-3-炔-1-基)氧基)二苯基硅烷(C447)

[2748] 在-78℃下，向C466(50.0g,104.2mmol,1.0当量)在THF(500mL)的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.5M的己烷溶液，92mL,229.2mmol,2.2当量)。搅拌1.5小时后，在-78℃下，将反应用饱和酒石酸钠钾水溶液(500mL)淬灭。分离各相，并将水相用EtOAc(500mL,x2)萃取。然后将合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，并浓缩。将所得粗油状物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc＝50:1)纯化，得到C447(25.0g,74.5%)，为澄清黄色油状物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.72-7.69(m,4H),7.44-7.26(m,6H),3.79-3.74(m,1H),3.60-3.54(m,1H),2.74-2.67(m,1H),2.05(t,J＝6.4Hz,1H),1.26(d,J＝5.2Hz,3H),1.09(s,9H)。

[2749] 制备C448和C449



[2750]

[2751] 步骤1:2-(丁-3-炔-2-基)丙二酸二乙酯(C487)

[2752] 在0℃下,向丁-3-炔-2-醇(120.0g,1.71mol,1.0当量)在DCM(1.2L)的搅拌溶液中添加三乙胺(260.0g,2.57mol,1.5当量)。然后在30分钟内向该溶液中滴加MsCl(235.0g,2.05mol,1.2当量)。将混合物再搅拌2小时,然后温热至室温。添加水(1L)。分离后,将水相用DCM(500mL,x2)萃取。将合并的有机物用盐水(500mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥。将溶剂真空除去,得到粗化合物C487(250.0g,98.8%),为红色油状物,其无需进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.30-5.24(m,1H),3.11(s,3H),2.70(s,1H),1.65(d,J=6.8Hz,3H)。

[2753] 步骤2:2-(丁-3-炔-2-基)丙二酸二乙酯(C488)

[2754] 将C487(270.2g,1.69mol,1.0当量)添加到乙醇钠[Na(38.9g,1.69mol,1.0当量)在EtOH(4L)]的温热至在60℃的新制备的溶液中。1小时后,将丙二酸二乙酯(250.0g,1.69mol,1.0当量)添加到混合物中。将反应混合物在65℃下搅拌1小时,然后在80℃下搅拌30分钟,然后在50℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温并过滤;然后浓缩滤液。残余物用2N HCl酸化,用EtOAc(2mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,将其使用硅胶柱(石油醚/EtOAc=100:1洗脱)纯化,得到C488(70.0g,19.5%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.24-4.18(m,4H),3.39-3.34(m,1H),3.26-3.20(m,

1H),2.10(s,1H),1.28-1.24(m,9H)。LCMS:213.1([M+H]+)。

[2755] 步骤3:2-(丁-3-炔-2-基)丙烷-1,3-二醇(C489)

[2756] 在0℃下,向C488(70.0g,329.8mmol,1.0当量)在THF(1.0L)的溶液中分批添加$LiAlH_4$(37.6g,989.4mmol,3.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用THF(300mL)稀释并冷却至-20℃。将混合物用水(37.6mL)缓慢淬灭,然后添加NaOH水溶液(15%,37.6mL)。然后再次加入水(112.8mL),并将混合物在室温下搅拌15分钟,随后加入Na_2SO_4。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到粗产物,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=2:1洗脱)纯化,得到C489(22.7g,53.6%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.90-3.73(m,4H),3.34(s,2H),2.68-2.61(m,1H),2.08(d,J=2.4Hz,1H),1.71-1.64(m,1H),1.22(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:129.1([M+H]+)。

[2757] 步骤4:4-(5-羟基-4-(羟基甲基)-3-甲基戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C490)

[2758] 向C489(26.0g,202.8mmol,1.0当量)在DMF(300mL)的溶液中依次添加4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(54.7g,223.1mmol,1.1当量)、TEA(41.0g,405.6mmol,2.0当量)、CuI(3.9g,20.3mmol,0.1当量)和$(PPh_3)_2PdCl_2$(14.2g,20.3mmol,0.1当量),用氩气将所得反应混合物脱气10分钟。将反应混合物加热至75℃,并在氩气氛下搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(300mL)稀释并用EtOAc(200mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,并浓缩,得到粗物质,将其使用硅胶柱(用DCM/MeOH=100:1洗脱)纯化,得到C490(37.0g,62.4%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.69(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.97-6.94(m,2H),3.98-3.83(m,10H),3.00-2.88(m,2H),2.16-2.14(m,1H),1.83-1.79(m,1H),1.30(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:293.1([M+H]+)。

[2759] 步骤5:4-(5-羟基-3-甲基-4-((甲苯磺酰氧基)甲基)戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C491)

[2760] 在0℃下,向C490(37.0g,126.6mmol,1.0当量)在DCM(300mL)的溶液中添加吡啶(30.0g,379.7mmol,3.0当量)。然后滴加TsCl(86.9g,455.8mmol,3.6当量)在DCM(300mL)中的溶液,并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释,用2N HCl酸化,并用DCM(300mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,并浓缩,得到粗物质,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=2:1洗脱)纯化,得到C491(26.0g,46.0%),为油状液体。LCMS:447.1([M+H]+)。

[2761] 步骤6:2-甲氧基-4-(3-(氧杂环丁烷-3-基)丁-1-炔-1-基)苯甲酸(C492)

[2762] 在室温下,向C491(26.0g,58.2mmol,1.0当量)在t-BuOH(1L)的溶液中添加t-BuOK(19.6g,174.6mmol,3.0当量)。将混合物搅拌12小时。将反应混合物用EtOAc(500mL)稀释并用H_2O(300mL,x2)萃取。用2N HCl将水层酸化至pH 3,并用EtOAc(200mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,并浓缩,得到粗化合物C492(12.0g,粗品),其无需进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.07(s,1H),7.00(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),4.69-4.62(m,2H),4.50-4.40(m,2H),3.82(s,3H),3.07-3.05(m,2H),1.12(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:261.2([M+H]+)。

[2763] 步骤7:2-甲氧基-4-(3-(氧杂环丁烷-3-基)丁-1-炔-1-基)苯甲酸酯C493(C448,C449)

[2764] 在室温下,向C492(12.0g,46.1mmol,1.0当量)和K_2CO_3(15.9g,115.3mmol,2.5当量)在DMF(120mL)的溶液中添加CH_3I(6.5g,46.1mmol,1.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(150mL,x2)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,并浓缩,得到粗产物,将其使用硅胶柱(用石油醚/EtOAc=2:1洗脱)纯化,得到C493(6.7g,41.9%,两步),为油状液体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.97(m,2H),4.83-4.76(m,2H),4.61(t,J=9.6Hz,1H),4.51(t,J=10.0Hz,1H),3.89(s,3H),3.87(s,3H),3.10-2.97(m,1H),1.19(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:275.1([M+H]+)。

[2765] 手性HPLC分离方法:

[2766] 针对手性HPLC采用Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06。CHIRALPAKIG(IG00CE-XL022)柱(柱尺寸:内径0.46cm,×25cm L)用于分离方法,同时注射0.5μL MeOH=100%流动相和1.0mL/min流速。所用波长为UV254nm,温度为35℃。

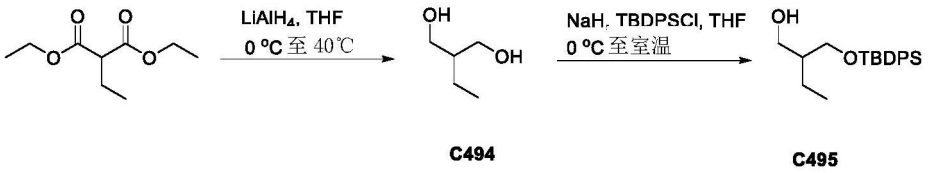
[2767] C448-峰1(绝对立体化学未知)

[2768] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.98(m,2H),4.83-4.76(m,2H),4.65(t,J=10.0Hz,1H),4.52(t,J=10.0Hz,1H),3.91-3.87(m,6H),3.10-2.99(m,1H),1.19(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:275.1([M+H]+)。

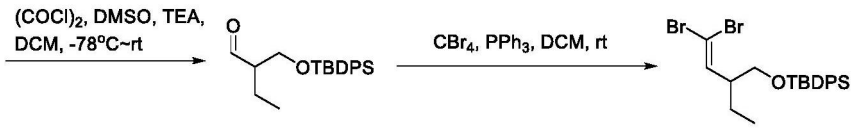
[2769] C449-峰1(绝对立体化学未知)

[2770] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.02-6.99(m,2H),4.84-4.77(m,2H),4.66(t,J=10.0Hz,1H),4.52(t,J=10.0Hz,1H),3.90(s,3H),3.88(s,3H),3.09-3.00(m,1H),1.20(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:275.1([M+H]+)。

[2771] 制备C450

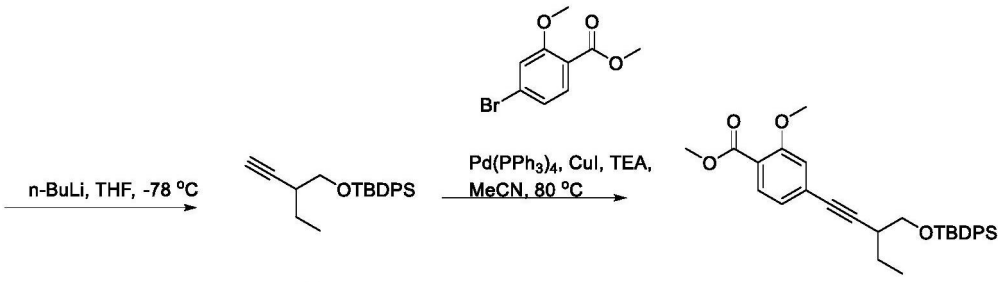


C494 C495

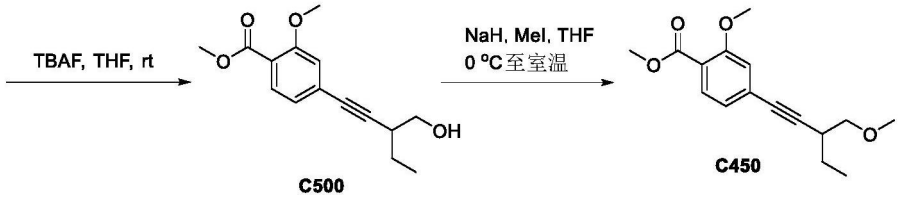


C496 C497

[2772]



C498 C499



C500 C450

[2773] 步骤1:2-乙基丙烷-1,3-二醇(C494)

[2774] 在0℃下,向2-乙基丙二酸二乙酯(80.0g,425.0mmol,1.0当量)在THF(1L)的溶液中分批添加$LiAlH_4$(48.4g,1.28mol,3.0当量)。然后将混合物加热至40℃过夜。HPLC显示完成。然后将反应冷却至0℃,用H_2O(48.4mL),然后15%NaOH水溶液(48.4mL),然后H_2O(145.2mL)淬灭。然后添加Na_2SO_4(200g)。将混合物过滤并减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化,得到C494(25.0g,56.4%),为无色油状产物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ3.80-3.76(m,2H),3.64-3.60(m,2H),3.16(s,2H),1.68-1.62(m,1H),1.30-1.23(m,2H),0.98-0.87(m,3H)。

[2775] 步骤2:2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)丁-1-醇(C495)

[2776] 在0℃下,向C494(20.0g,192.0mmol,1.0当量)在THF(300mL)的溶液中分批添加NaH(60%在油中,8.5g,211.5mmol,1.1当量),然后将混合物在0℃下搅拌10分钟。TBDPSCl(58.1g,211.5mmol,1.1当量)滴加到反应中,将其在室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将反应冷却至0℃,用饱和水溶液NH_4Cl(200mL)淬灭,并用EtOAc(200mL,x3)萃取。将有机相合并,用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到C495(42.5g,67.4%),为无色油状产物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.69-7.67(m,4H),7.45-7.38(m,6H),3.81-3.62(m,4H),1.84-1.76(m,1H),1.32-1.18(m,3H),1.07(s,9H),0.88-0.83(m,3H)。

[2777] 步骤3:2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)丁醛(C496)

[2778] 在-78℃下，向$(COCl)_2$(29.7g,233.9mmol,2.0当量)在DCM(600mL)的溶液中添加DMSO(36.5g,467.8mmol,4.0当量)。然后将混合物在-60℃下搅拌30分钟，然后添加C495(40.0g,116.9mmol,1.0当量)的DCM(200mL)溶液。将反应混合物在-78℃下再搅拌1小时。然后添加TEA(70.8g,701.4mmol,6.0当量)，将反应混合物在-60℃下搅拌1小时，然后将反应混合物温热至室温并保持1小时。HPLC显示完成。将反应冷却至0℃，用水(500mL)淬灭并用DCM(500mL,x3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥，然后减压浓缩，得到粗化合物C496(40.0g粗品,99.0%)，其无需任何进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ9.74(d,J=2.4Hz,1H),7.65-7.63(m,4H),7.46-7.26(m,6H),3.90-3.88(m,2H),2.39-2.35(m,1H),1.76-1.69(m,1H),1.56-1.49(m,2H),1.08(s,9H),0.89-0.81(m,3H)。

[2779] 步骤4:叔丁基((4,4-二溴-2-乙基丁-3-烯-1-基)氧基)二苯基硅烷(C497)

[2780] 向C496(40.0g,117.0mmol,1.0当量)在DCM(400mL)的混合物中添加三苯基膦(122.6g,468.0mmol,4.0当量)和四溴化碳(77.9g,235.0mmol,2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将水(500mL)添加到混合物中，并将混合物用DCM(500mL,x2)萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩。将所得粗油状物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=50:1)纯化，得到C497(20.0g,34.3%)，为澄清黄色油状物。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.77-7.65(m,4H),7.45-7.26(m,6H),6.27(d,J=10.0Hz,1H),3.62-3.58(m,2H),2.58-2.49(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.42-1.36(m,1H),1.08(s,9H),0.91-0.88(m,3H)。

[2781] 步骤5:叔丁基((2-乙基丁-3-炔-1-基)氧基)二苯基硅烷(C498)

[2782] 在-78℃下，向C497(20.0g,40.4mmol,1.0当量)在THF(200mL)的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.5M的己烷溶液,36.0mL,88.9mmol,2.2当量)。搅拌1.5小时后，在-78℃下，将反应用饱和酒石酸钠钾水溶液(200mL)淬灭。分离各相，并将水相用EtOAc(300mL x2)萃取。然后将合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，并浓缩。将所得粗油状物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=50:1)纯化，得到C498(12.0g,88.4%)，为澄清黄色油状物。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.73-7.67(m,4H),7.43-7.26(m,6H),3.77-3.73(m,1H),3.64-3.60(m,1H),2.53-2.47(m,1H),2.04(t,J=2.4Hz,1H),1.79-1.71(m,1H),1.64-1.58(m,1H),1.28-1.25(m,1H),1.08(s,9H),1.03-0.99(m,3H)。

[2783] 步骤6:4-(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C499)

[2784] 向C498(12.0g,35.7mmol,1.0当量)在MeCN(300mL)的溶液中添加4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(8.8g,35.7mmol,1.0当量)、CuI(678.3mg,3.57mmol,0.1当量)、$Pd(PPh_3)_4$(2.1g,1.79mmol,0.05当量)和TEA(10.8g,107.1mmol,3.0当量)，并将混合物在氩气下在80℃搅拌2小时。HPLC显示完成。将混合物冷却至室温，倒入水(300mL)，并用EtOAc(300mL x3)萃取。然后将有机相用盐水(100mL x2)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化，得到C499(15.5g,94.7%)，为黄色油状物。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.74-7.67(m,5H),7.42-7.35(m,6H),7.00-6.97(m,2H),3.90-3.82(m,3H),3.81-3.71(m,3H),2.81-2.73(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.68-1.55(m,2H),1.09-1.05(m,12H)。LCMS:501.3([M+H+])。

[2785] 步骤7:4-(3-(羟基甲基)戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C500)

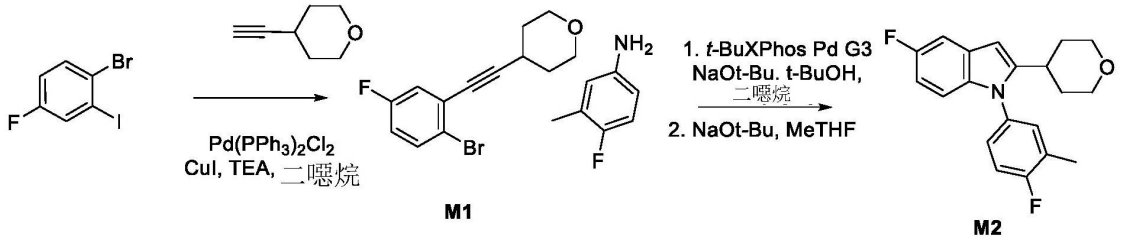
[2786] 在室温下，向C499(15.5g,31.0mmol,1.0当量)在THF(200mL)的溶液中添加TBAF

(1M在THF,62mL,62.0mmol,2.0当量)。将反应在室温下搅拌2小时。HPLC和LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化,得到C500(6.1g,74.8%),为黄色固体。LCMS:263.0([M+H]+)。

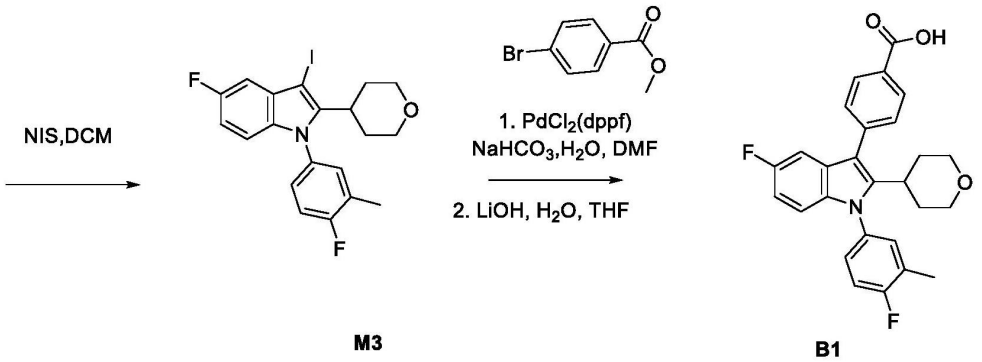
[2787] 步骤8:4-(3-(羟基甲基)戊-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(C450)

[2788] 在0℃和氩气下,向C500(6.1g,23.2mmol,1.0当量)在THF(100mL)的溶液中添加NaH(60%在油中,1.9g,46.4mmol,2.0当量)。然后将混合物在0℃下搅拌10分钟。添加MeI(6.6g,46.4mmol,2.0当量)并在室温下搅拌3小时。HPLC和LCMS显示没有剩余起始物质。将混合物冷却至0℃,用饱和NH_4Cl(80mL)水溶液淬灭,用EtOAc(80mL x3)萃取,将水相用1N HCl调节为pH 3,并用EtOAc(80mL x3)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将粗产物溶解于MeOH(80mL)中,添加浓H_2SO_4(1mL),并将混合物加热回流2小时。HPLC和LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,用盐水(20mL×3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到C450(4.7g,72.9%),为黄色油状物。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),3.89(d,J=8.4Hz,6H),3.54(dd,J=9.2,6.4Hz,1H),3.46(dd,J=9.2,6.4Hz,1H),3.41(s,3H),2.87-2.74(m,1H),1.81-1.63(m,1H),1.63-1.48(m,1H),1.09(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS:276.9([M+H]+)。

[2789] 化合物B1



[2790]



[2791] 步骤1.合成4-[2-(2-溴-5-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(M1)

[2792] 将1-溴-4-氟-2-碘-苯(3g,9.970mmol)和4-乙炔基四氢吡喃(1.22g,10.96mmol)溶解在二噁烷(12mL)和DIEA(4.3mL,24.69mmol)中,并将溶液用N_2吹扫5-10分钟。添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(350mg,0.4986mmol),然后添加CuI(190mg,0.9976mmol)。将反应混合物在室温和氮气下搅拌过夜。将反应用EtOAc滤出,浓缩,并通过柱色谱法(80g柱;0-100%EtOAc/庚烷)纯化。4-[2-(2-溴-5-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃(2.3g,81%)^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.53(dd,J=8.9,5.3Hz,1H),7.17(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),6.91(ddd,J=8.8,7.9,3.0Hz,1H),4.01(ddd,J=11.6,6.5,3.5Hz,2H),3.62(ddd,J=11.3,7.7,3.2Hz,2H),2.97(tt,J=7.9,

4.2Hz,1H),2.02-1.92(m,2H),1.87-1.75(m,2H)。

[2793] 步骤2.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(M2)

[2794] 将4-[2-(2-溴-5-氟-苯基)乙炔基]四氢吡喃M1(1.49g,5.262mmol)、4-氟-3-甲基-苯胺(730mg,5.833mmol)、叔丁醇钠(1.15g,11.97mmol)悬浮/溶解在二噁烷(8mL)和t-BuOH(8mL)中。将反应用N_2吹扫几分钟。在吹扫过程中,添加tBuXphosPalladacycle(180mg,0.2621mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物借助于EtOAc通过Celite®过滤,浓缩,并通过柱色谱法(80g GOLD柱;0-100%EtOAc/庚烷)纯化。向混合物中添加MeTHF(5mL)和2-甲基丙烷-2-醇盐(钾离子(1))(5.8mL,1M,5.800mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。添加水和DCM。借助相分离器分离各层。用DCM反萃取水层,并再次通过相分离器分离各层,浓缩合并的有机物。5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(M2)(1g,58%)^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.29-7.16(m,4H),6.87-6.76(m,2H),6.41(t,J=0.7Hz,1H),3.92(dt,J=11.4,3.2Hz,2H),3.40-3.32(m,2H),2.90-2.80(m,1H),2.35(d,J=2.1Hz,3H),1.81-1.71(m,4H)。ESI-MS m/z 328.19(M+1)+.

[2795] 步骤3. 5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚(M3)

[2796] 在0℃下,向M2(200mg,0.6109mmol)在DCM(5)的溶液中添加NIS(155mg,0.6889mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法,用0-20%EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-四氢吡喃-4-基-吲哚M3(244mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.26-7.07(m,4H),6.90(ddd,J=10.1,8.4,2.5Hz,1H),6.77(dd,J=8.9,4.3Hz,1H),4.07-3.99(m,2H),3.36(td,J=11.9,2.1Hz,2H),2.98(tt,J=12.4,3.7Hz,1H),2.53-2.31(m,5H),1.60(dd,J=3.8,1.8Hz,1H),1.57(dd,J=3.9,2.0Hz,1H)。ESI-MS m/z 453.0(M+1)+.

[2797] 步骤4.合成4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸(B1)

[2798] 将M3(120mg,0.2647mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(83mg,0.3167mmol)、$PdCl_2$(dppf)(22mg,0.02694mmol)和$NaHCO_3$(45mg,0.5357mmol)在DMF(750μL)和水(250μL)中的悬浮液在90℃下微波处理20分钟。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法,用0-30%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯B1(90mg,74%)^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.23-8.15(m,2H),7.58-7.51(m,2H),7.28-7.18(m,3H),7.04(ddd,J=9.5,2.5,0.5Hz,1H),6.95-6.85(m,1H),6.79(ddd,J=8.9,4.5,0.6Hz,1H),4.00(s,3H),3.86(ddt,J=11.3,4.0,1.7Hz,2H),3.23(td,J=11.8,2.1Hz,2H),3.01(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),2.45-2.37(m,3H),1.91-1.76(m,2H),1.69-1.55(m,2H)。ESI-MS m/z 462.0(M+1)+.

[2799] 向4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(90mg,0.1950mmol)在THF(750μL)和水(250μL)的溶液中添加LiOH(24mg,1.002mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用1M HCl水溶液酸化,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。将粗残余物通过通过硅胶色谱法,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吲哚-3-基]苯甲酸B1(50mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31-8.23(m,2H),7.64-7.56(m,

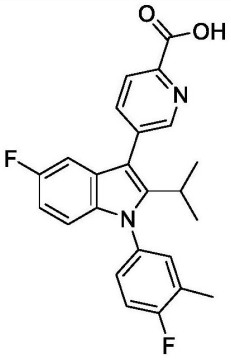
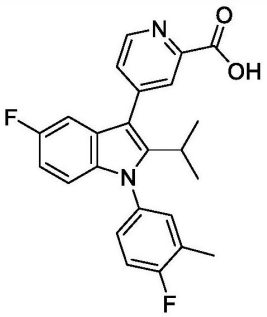
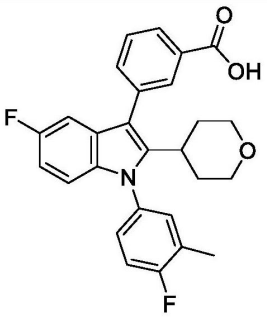
2H),7.31-7.19(m,3H),7.12-7.04(m,1H),6.90(td,J＝8.9,2.5Hz,1H),6.81(dd,J＝8.9,4.4Hz,1H),3.92(dd,J＝11.3,4.0Hz,2H),3.27(td,J＝11.8,2.0Hz,2H),3.04(tt,J＝12.4,3.4Hz,1H),2.42(dd,J＝2.0,0.7Hz,3H),1.95-1.80(m,2H),1.71-1.59(m,2H)。ESI-MS m/z实测值448.0(M+1)+.

[2800] 化合物B2-B13

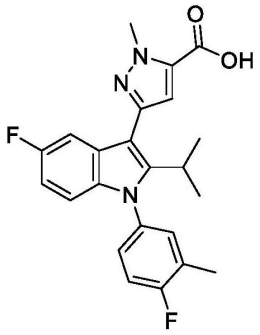
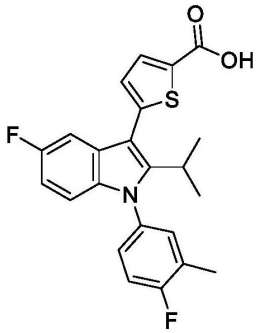
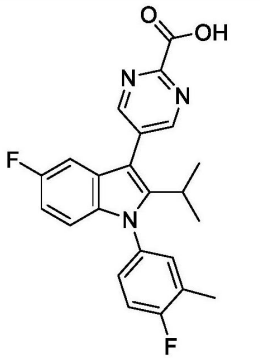
[2801] 如化合物B1一样,由相应的芳基卤化物和炔烃制备表30的化合物。

[2802] 表30.B2-B13的结构和物理化学数据

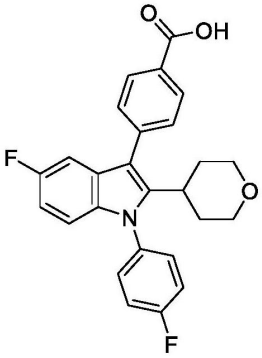
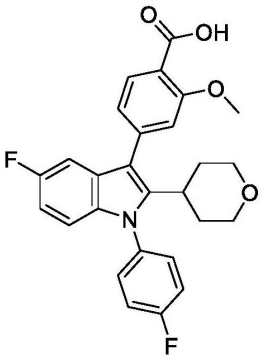
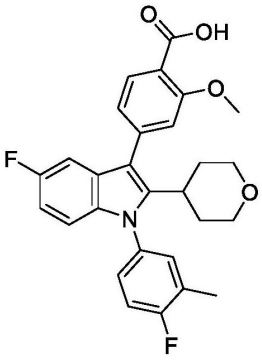
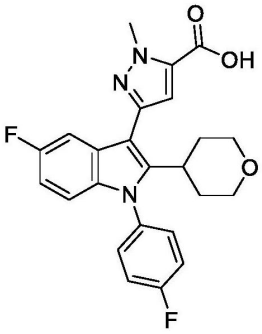
[2803]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B2		ESI-MS m/z 407.0 (M+1)+;
B3		ESI-MS m/z 实测值 407.0 (M+1)+;
B4		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (dt, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.89 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。ESI-MS m/z 448.0 (M+1)+

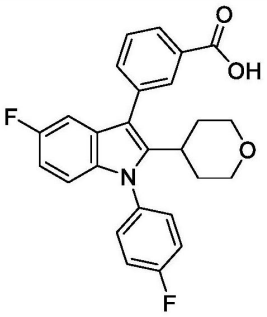
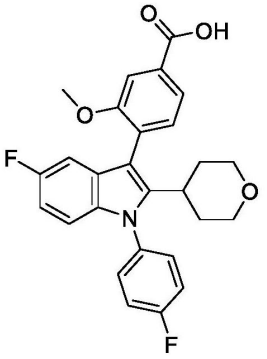
[2804]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B5		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.35 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.25 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 3H), 1.22 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 计算值 409.1602, 实测值 410.0 (M+1)+;
B6		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.30 (七重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 1.22 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 计算值 411.11044, 实测值 412.0 (M+1)+
B7		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (七重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 3H), 1.19 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 6H ESI-MS m/z 计算值 425.1261, 实测值 426.0 (M+1)+

[2805]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B8		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 3.02 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值 433.14896, 实测值 434.0 (M+1)+
B9		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 8.1, 5.5, 2.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.15 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.94 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H)。ESI-MS m/z 464.0 (M+1)+;
B10		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.89 (dt, J = 11.6, 3.4 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.04 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.83 (dddd, J = 13.8, 12.2, 3.9, 1.6 Hz, 2H), 1.64 (ddt, J = 15.5, 13.2, 2.4 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 478.0 (M+1)+;
B11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.49 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 438.21 (M+1)+;

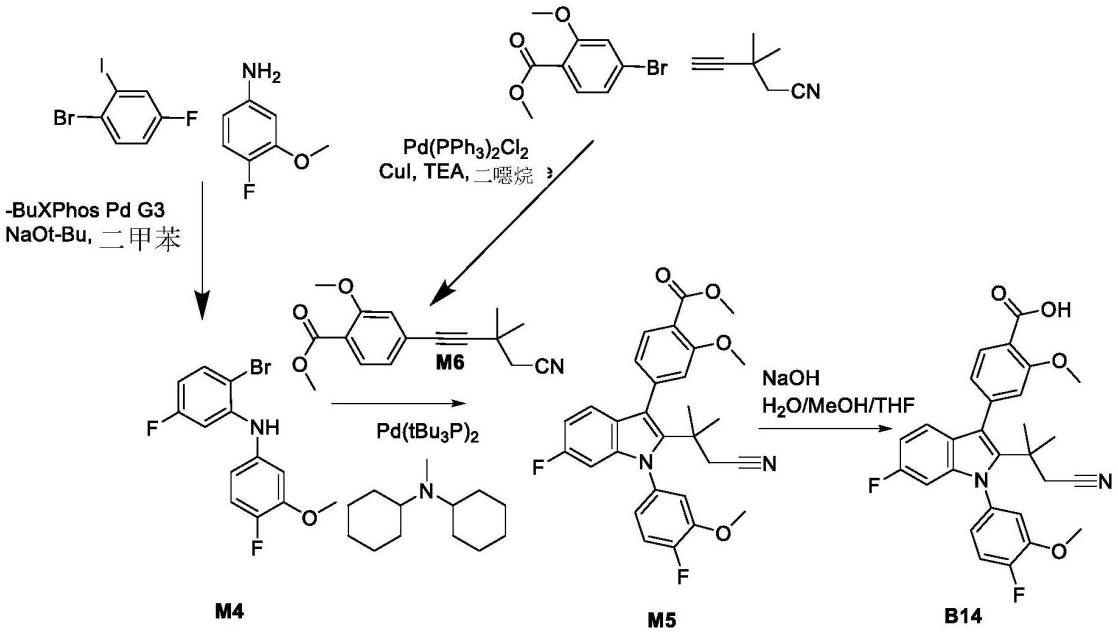
[2806]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 4H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 4H)。ESI-MS m/z 433.57 (M+1)+;
B13		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d/CD_3OD) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.9, 7.9, 4.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 5H), 3.05 (td, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 2H)。ESI-MS m/z 464.03 (M+1)+;

[2807] 化合物B14

[2808] 4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸(B14)

[2809]



[2810] 步骤1.合成4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(M6)

[2811] 向4-溴-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(2g,8.161mmol)和3,3-二甲基戊-4-炔腈(1.045g,9.752mmol)在1,4-二噁烷(12mL)和Et_3N(12mL)的溶液中一次性添加二氯钯;三苯基磷烷(286mg,0.4075mmol)和碘铜(78mg,0.4096mmol)。将反应混合物在氮气和75℃下搅拌3小时,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法,用0-40%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到2.2g琥珀色油状物,静置后固化。

4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(M6)(2.2g,99%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.04(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.01(d,J=1.3Hz,1H),3.93(s,3H),3.90(s,3H),2.64(s,2H),1.52(s,6H)。

[2812] 步骤2.合成N-(2-溴-5-氟-苯基)-4-氟-3-甲氧基-苯胺(M4)

[2813] 将1-溴-4-氟-2-碘-苯(4.35mL,33.25mmol)和4-氟-3-甲氧基-苯胺(7.04g,49.88mmol)在二甲苯(125mL)中的溶液用氮气脱气10分钟,然后一次性添加NaOtBu(9.59g,99.79mmol)和tBuXPhos Pd G3(792mg,0.9970mmol)。将反应混合物搅拌过夜在室温,用1M HCl水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法用0-35%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到2.58g黄色油状物。N-(2-溴-5-氟-苯基)-4-氟-3-甲氧基-苯胺(2.58g,25%)^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.45(dd,J=8.8,5.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.0,8.6Hz,1H),6.82(dd,J=7.5,2.6Hz,1H),6.79-6.70(m,2H),6.46(ddd,J=8.6,7.8,2.9Hz,1H),6.08(s,1H),3.90(s,3H)。ESI-MS m/z 314.0(M+1)+.

[2814] 步骤3.合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(M5)

[2815] 将N-(2-溴-5-氟-苯基)-4-氟-3-甲氧基-苯胺M4(73mg,0.2324mmol)和4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯M6(91mg,0.3354mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(1.5mL)和N-环己基-N-甲基-环己胺(250μL,1.167mmol)的混合物中。将溶液用氮气脱气15分钟,随后添加$Pd(tBu_3P)_2$(12mg,0.02348mmol)。将反应加热至110℃过夜。将反应冷却至室温,然后用水(5mL)和DCM(5mL)稀释。将混合物通过相分离器,将有机相蒸发,并将粗物质溶解于微量DMSO中。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN的水溶液,含0.1%TFA)纯化,得到产物,为淡黄色粘稠油状物。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(M5)(93mg,78%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.50(dd,J=11.2,8.5Hz,1H),7.36(dd,J=26.6,7.7Hz,1H),7.23-7.05(m,3H),7.00(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),6.90(ddd,J=9.5,8.6,2.3Hz,1H),6.47(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),3.88(s,3H),3.86-3.81(m,6H),2.63(s,2H),1.28-1.22(m,6H)。ESI-MS m/z 505.31(M+1)+.

[2816] 步骤4.合成4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸(B14)

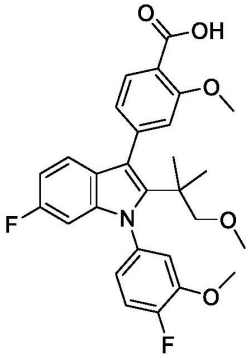
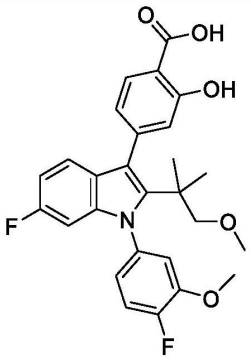
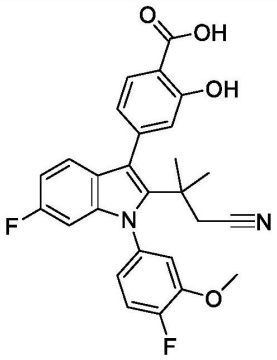
[2817] 将4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯M5溶解(92mg,0.1788mmol)在THF(1.8mL)和MeOH(900μL)中,并添加NaOH(1mL的1M,1mmol)。将混合物加热至50℃并保持1小时。将溶剂蒸发,然后用HCl(500μL 2M,1.000mmol)中和。将溶剂蒸发,并将粗物质溶解于微量DMSO中。C18 RP柱:通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%MeCN的水溶液,含0.1%甲酸)纯化,得到产物,为白色固体。4-[2-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-6-氟-1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)吲哚-3-基]-2-甲氧基-苯甲酸(B14)(65.4mg,74%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.67(s,1H),7.77(d,J=7.8Hz,1H),7.50(dd,J=11.2,8.5Hz,1H),7.36(dd,J=26.7,7.5Hz,1H),7.21-7.12(m,2H),7.06(t,J=9.1Hz,1H),7.00(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),6.90(ddd,J=9.5,8.6,2.3Hz,1H),6.47(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),3.88(s,3H),3.83(s,3H),2.66-2.61(m,2H),1.28-1.22(m,6H)。ESI-MS m/z 491.32(M+1)+.

[2818] 化合物B15-B23

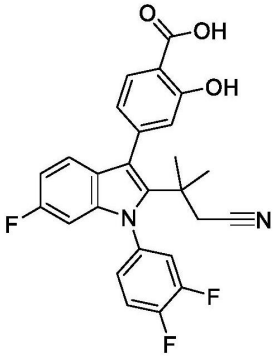
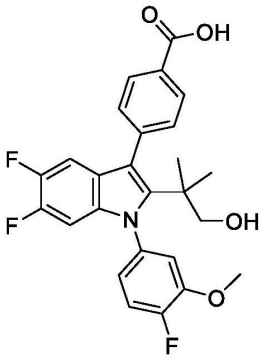
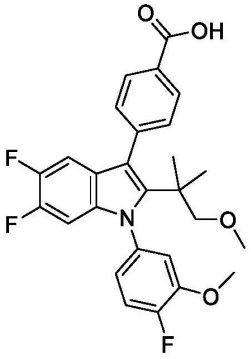
[2819] 如化合物B14一样，由相应的芳基卤化物和炔烃制备表31的化合物。

[2820] 表31.B15-B23的结构和物理化学数据

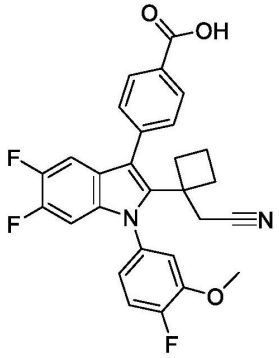
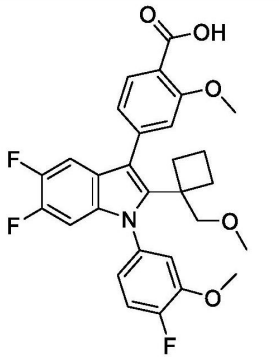
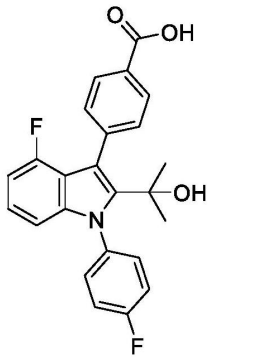
[2821]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B15		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.94 (m, 4H), 6.85 (ddd, J = 9.5, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。ESI-MS m/z 496.0 (M+1)+
B16		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.11 (s, 6H) 。 ESI-MS m/z 496.31 (M+1)+;
B17		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.02 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 3H), 6.90 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.26 (s, 6H) 。 ESI-MS m/z 477.19 (M+1)+;

[2822]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B18		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.73 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (td, J = 9.2, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.25 (s, 6H)。ESI-MS m/z 465.13 (M+1)+;
B19[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.14 (s, 6H)。ESI-MS m/z 计算值 560.35 (M+1)+;
B20[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 50.7 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.01 (s, 6H)。ESI-MS m/z 计算值 483.16574, 实测值 483.94 (M+1)+;

[2823]

化合物	结构	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B21[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 - 8.15 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 10.6, 8.3 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.36 (dd, J = 21.6, 10.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 3H)。ESI-MS m/z 491.18 (M+1)+;
B22		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.69 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.6, 8.1, 2.5 Hz, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.04 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.40 (m, 3H)。ESI-MS m/z 526.15 (M+1)+;
B23[2]		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 1.24 (s, 6H)。ESI-MS m/z 407.28 (M+1)+

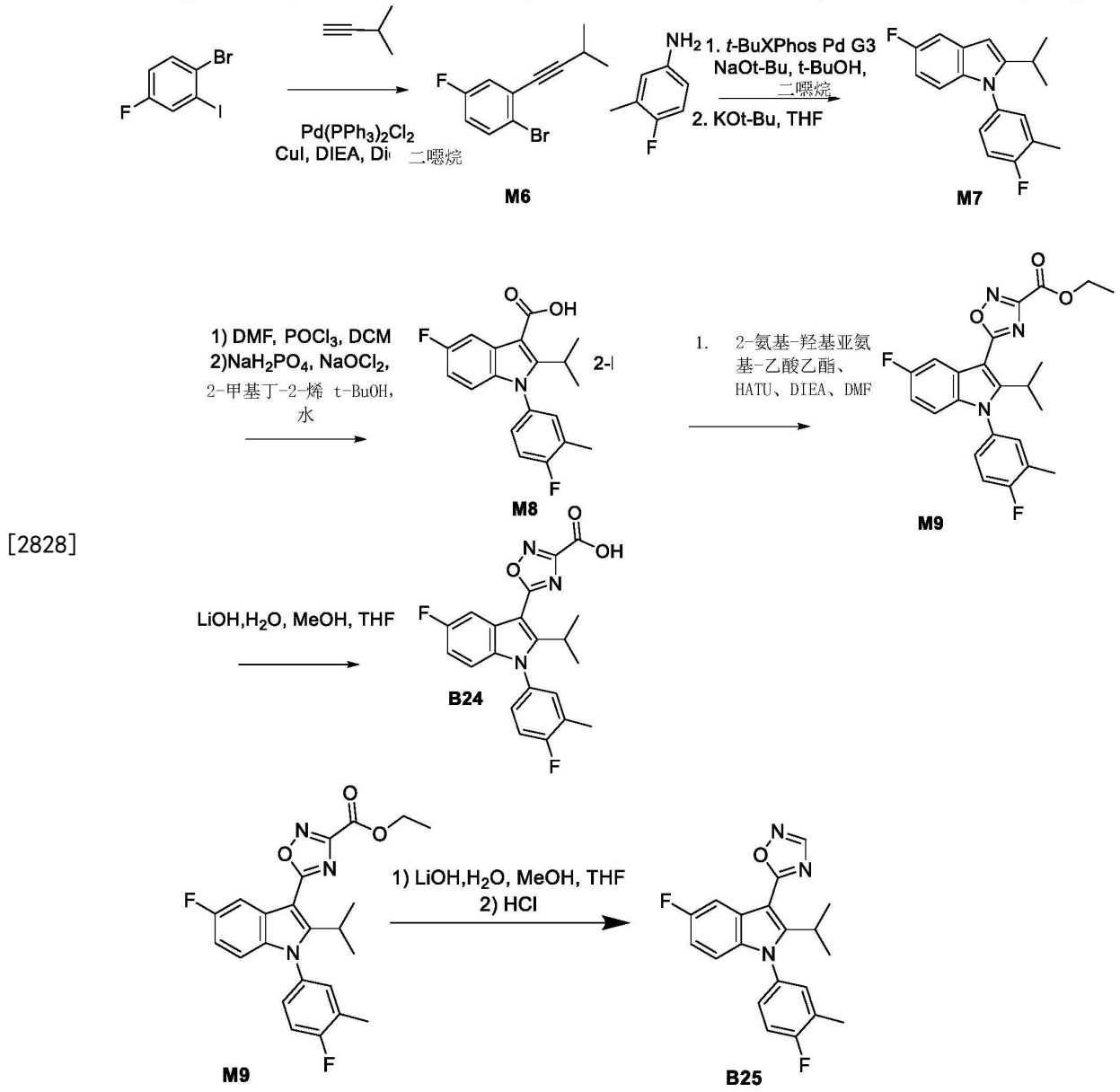
[2824] [1.] 由苄酯在Larock环化中制成。在最后一步进行苄基脱保护，而不是酯水解。

[2825] [2.] 从4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)苯甲酸开始，通过4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)苯甲酸进行Larock环化制备。

[2826] 化合物B24和B25

[2827] 5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸(B24)和2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,3,4-噁二唑(B25)

[2828]



[2829] 步骤1.合成1-溴-4-氟-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(M6)

[2830] 向1-溴-4-氟-2-碘-苯(21.3g,70.79mmol)和3-甲基丁-1-炔(6.3g,92.49mmol)在1,4-二噁烷(200mL)的溶液中添加DIEA(50mL,287.1mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(5.5g,7.836mmol)和CuI(2.97g,15.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水稀释反应,用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤,浓缩至干燥,溶解于微量DCM中,并滴入庚烷中。过滤出淡棕褐色固体。将滤液浓缩至干燥并通过硅胶色谱法纯化。合并含有所需产物的级分并浓缩,得到14.1g琥珀色油状物。1-溴-4-氟-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(M6)(14.1g,83%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51(dd,J=8.9,5.3Hz,1H),7.15(dd,J=9.0,3.0Hz,1H),6.87(ddd,J=8.9,7.9,3.0Hz,1H),2.86(dq,J=13.8,6.9Hz,1H),1.32(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值239.995,实测值241.0(M+1)+;保留时间:0.69分钟.

[2831] 步骤2.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(M7)

[2832] 向1-溴-4-氟-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(M6)(10g,41.48mmol)和4-氟-3-甲基-苯胺(6.5g,51.94mmol)在1,4-二噁烷(16mL)和t-BuOH(160mL)的溶液中添加NaOtBu(11.96g,

124.4mmol)，然后添加t-BuXPhos palladacycle G3(2.6g,3.273mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥，并通过硅胶色谱法用EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩。将所得物质溶解于150mL THF中并用KOtBu(10mL,80.38mmol)处理。将混合物在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥，并通过硅胶色谱法用0-20％EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。合并纯的级分并浓缩，得到8g橙色固体。5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(M7)(8g,68％)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.27-7.22(m,1H),7.22-7.13(m,3H),6.91-6.80(m,2H),6.40(d,J＝0.8Hz,1H),2.98-2.87(m,1H),2.38(d,J＝2.0Hz,3H),1.25-1.21(m,6H)。ESI-MS m/z计算值285.1329,实测值286.0(M+1).

[2833] 步骤3.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲酸(M8)

[2834] 在室温下，向M7(2.04g,7.150mmol)和二甲基甲酰胺(765μL,9.880mmol)在二氯甲烷(20mL)的溶液中添加磷酰氯(1.7mL,18.24mmol)。添加完成后，将反应在室温下搅拌45分钟。通过滴液漏斗添加乙酸钠水溶液(25.5mL的3M,76.50mmol)并搅拌30分钟。将有机相用饱和$NaHCO_3$洗涤，经硫酸钠干燥，并减压浓缩。在色谱法(硅胶，使用0-20％乙酸乙酯/庚烷作为洗脱剂)之后获得5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲醛。在室温下，将亚氯酸盐(钠盐)(6.450g,71.32mmol)的水(5mL)溶液添加到5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲醛(1.5g,4.746mmol)和磷酸二氢盐(钠盐)(8.56g,71.35mmol)在叔丁醇(26mL)的搅拌混合物。然后添加2-甲基丁-2-烯(24mL的2M,48.00mmol)的THF溶液。将浅棕色混合物在室温下搅拌过夜。用水和EtOAc稀释溶液，分离各层，用EtOAc萃取水相。将合并的有机物用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并减压浓缩。5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲酸(M8)(1.46g,93％)^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ12.42(s,1H),8.02(dd,J＝10.1,2.6Hz,1H),7.27-7.13(m,3H),6.96-6.88(m,1H),6.77(dd,J＝8.9,4.5Hz,1H),3.70-3.51(m,1H),2.41(d,J＝2.0Hz,3H),1.40(dd,J＝7.2,1.5Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值329.12274,实测值330.43(M+1)+.

[2835] 步骤4.合成5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(M9)

[2836] 将N,N-二异丙基乙胺(210μL,1.206mmol)添加到5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲酸M8(200mg,0.6023mmol)和[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵(六氟化磷离子)(345mg,0.9073mmol)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液中并搅拌30分钟。添加2-氨基-2-羟基亚氨基-乙酸乙酯(120mg,0.9083mmol)并搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相用水(2x)和盐水洗涤经硫酸钠干燥，并减压浓缩。使用0-40％EtOAc/庚烷作为洗脱剂，在硅胶上纯化反应混合物。将所得固体溶解于5mL微波管中的二甲基甲酰胺(3mL)中并加热至160℃过夜。5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(M9)(89mg,33％)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.07(dd,J＝9.6,2.5Hz,1H),7.25-7.12(m,3H),7.02-6.87(m,1H),6.79(dd,J＝8.9,4.4Hz,1H),4.55(q,J＝7.1Hz,2H),3.76-3.63(m,1H),2.39(d,J＝2.0Hz,3H),1.49(t,J＝7.1Hz,3H),1.37(d,J＝7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z 426.51(M+1)+.

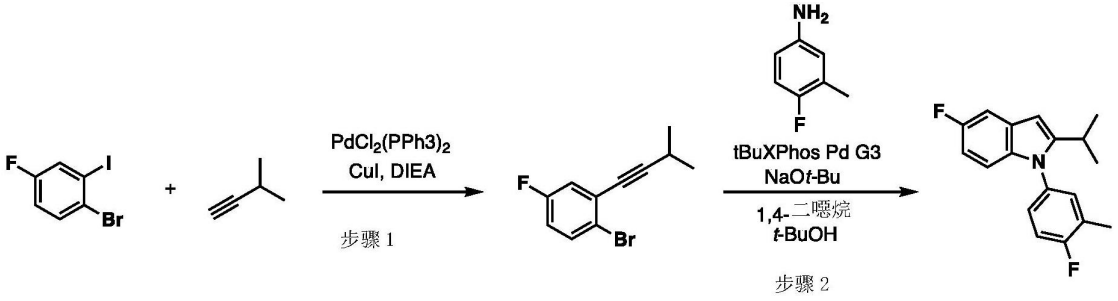
[2837] 步骤5a.合成5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸(B24)

[2838] 向5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯M9(89mg,0.1970mmol)在甲醇(4mL)/四氢呋喃(4mL)的溶液中添加氢氧化锂(2mL的1M,2.000mmol)。将反应混合物温热至50℃并搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,用1N HCl酸化,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸(69.8mg,88%)(B24) ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d/MeOH-d4)δ8.07(dd,J=9.6,2.6Hz,1H),7.32-7.16(m,3H),7.05-6.90(m,1H),6.82(dd,J=8.9,4.3Hz,1H),3.73(q,J=7.0Hz,1H),2.40(s,3H),1.38(dd,J=7.2,3.6Hz,6H)。ESI-MS m/z 398.15(M+1)+.

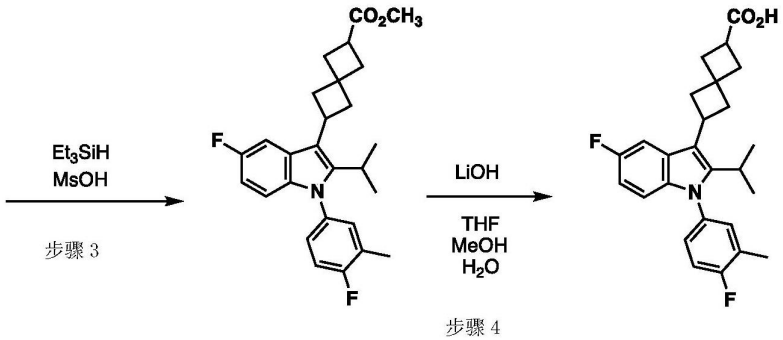
[2839] 步骤5b.合成2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,3,4-噁二唑(B25)

[2840] 向5-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯M9(58mg,0.1352mmol)在甲醇(3mL)/四氢呋喃(3mL)的溶液中添加氢氧化锂(1.3mL的1M,1.300mmol)。将反应混合物温热至50℃并搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,用1N HCl酸化,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]-1,3,4-噁二唑(B25)(30.5mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.33(s,1H),7.81(dd,J=9.8,2.5Hz,1H),7.57-7.48(m,1H),7.48-7.38(m,2H),7.13-7.01(m,1H),6.89(dd,J=8.9,4.5Hz,1H),3.42(q,J=7.2Hz,1H),2.40-2.29(m,3H),1.32(dd,J=7.2,0.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值353.13397,实测值354.17(M+1)+.

[2841] 化合物W1



[2842]



[2843] 步骤1.合成1-溴-4-氟-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯

[2844] 将1-溴-4-氟-2-碘-苯(2500mg,8.309mmol)和3-甲基丁-1-炔(736mg,10.80mmol)在1,4-二噁烷(25mL)和DIEA(5.5mL,31.58mmol)中的溶液用氮气脱气5分钟。添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(670mg,0.9518mmol)和CuI(370mg,1.943mmol)并将反应混合物在室温下搅拌18小

时。将混合物在水和DCM之间分配，然后将有机层浓缩至干燥，通过硅胶色谱用EtOAc和庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩，得到1.55g(77%)所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.78-7.61(m,1H),7.38(dd,J=9.2,3.0Hz,1H),7.18(td,J=8.6,3.0Hz,1H),2.87(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.24(dd,J=6.8,1.2Hz,6H)。

[2845] 步骤2.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚

[2846] 将1-溴-4-氟-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯(1.25g,5.185mmol)和4-氟-3-甲基-苯胺(815mg,6.513mmol)在t-BuOH(20mL)和1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用氮气脱气10分钟。添加NaOtBu(1.5g,15.6mmol)，然后添加tBuXPhos Pd G3。将反应混合物在80℃下搅拌过夜，然后用水稀释并用DCM萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法用EtOAc和庚烷洗脱来进行纯化。.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.34-7.07(m,4H),6.90-6.63(m,2H),6.37(s,1H),2.92(七重峰,J=6.8Hz,1H),2.35(d,J=2.0Hz,3H),1.20(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值285.1329,实测值286.23(M+1).

[2847] 步骤3.合成6-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯

[2848] 向5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(100mg,0.3430mmol)在DCM(2mL)的溶液中添加2-氧代螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(116mg,0.6897mmol)、MsOH(72μL,1.110mmol)和Et_3SiH(165μL,1.033mmol)。将反应在室温下搅拌60小时，然后用水洗涤。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法，用0-30%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩，得到102mg(68%)所需产物，为无色油状产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.46(ddd,J=10.3,2.3,0.6Hz,1H),7.20-7.05(m,3H),6.86-6.71(m,2H),3.82(tt,J=10.1,8.4Hz,1H),3.74(s,3H),3.15(p,J=8.5Hz,1H),2.99(七重峰,J=7.2Hz,1H),2.82-2.68(m,2H),2.53(dd,J=8.6,1.6Hz,3H),2.50-2.38(m,3H),2.36(d,J=2.0Hz,3H),1.27(dt,J=7.2,1.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值437.21664,实测值438.0(M+1)+.

[2849] 步骤4.合成6-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸

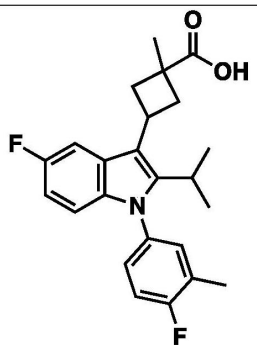
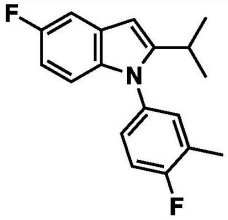
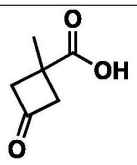
[2850] 将6-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(102mg,0.233mmol)在THF(2mL)和水(1mL)中的溶液用LiOH(30mg,1.253mmol)处理并在室温下搅拌1小时。将混合物用1M HCl水溶液酸化，用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到85mg(82%)所需产物。6-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]螺[3.3]庚烷-2-甲酸(85mg,82%)^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ10.80(s,1H),7.46(dd,J=10.2,2.3Hz,1H),7.20-7.05(m,3H),6.86-6.75(m,2H),3.83(tt,J=10.1,8.4Hz,1H),3.20(p,J=8.4Hz,1H),3.00(p,J=7.2Hz,1H),2.76(dt,J=20.8,10.7Hz,2H),2.62-2.48(m,4H),2.48-2.34(m,5H),1.28(ddd,J=7.2,3.6,1.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值423.201,实测值424.0(M+1)+.

[2851] 化合物W2-W29

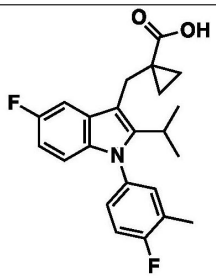
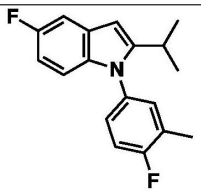
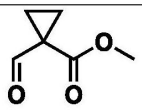
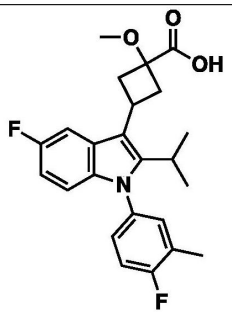
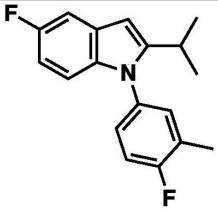
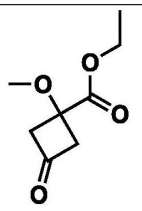
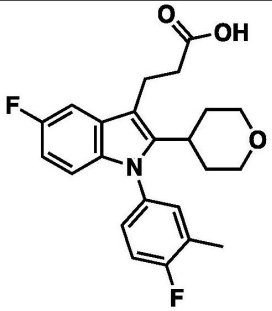
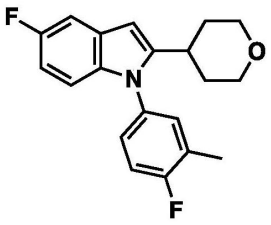
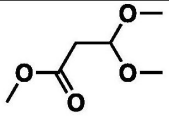
[2852] 如针对化合物W1所述，由所示的吲哚和酮或醛或缩醛制备表32的化合物。吲哚是通过Sonogashira偶联，然后Buchwald胺化和必要的芳基卤化物环化制备的。表32中的酮和醛是商购获得的。

[2853] 表32:化合物W2-W29的制备方法、结构、物理化学数据

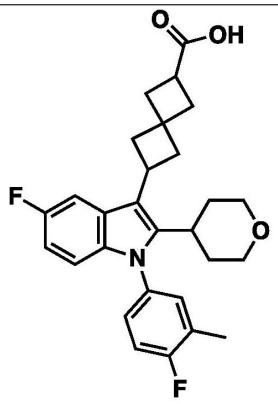
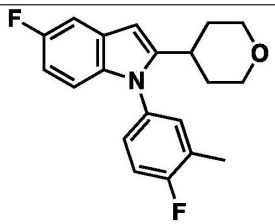
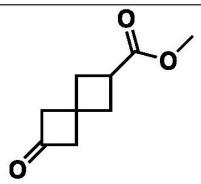
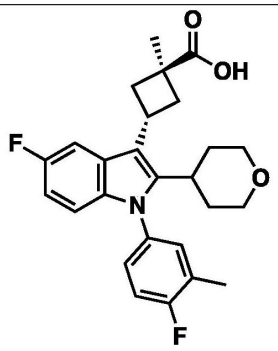
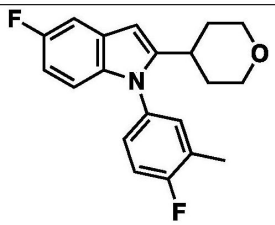
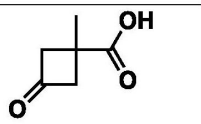
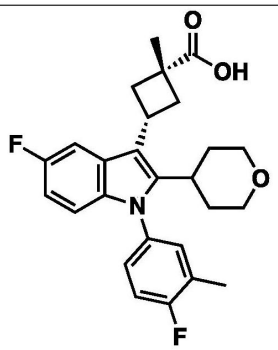
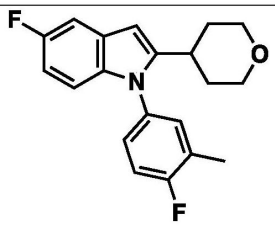
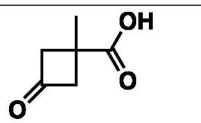
[2854]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
W2				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (tt, J = 19.3, 9.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 6H) ESI-MS *m/z* 398.38 (M+1)

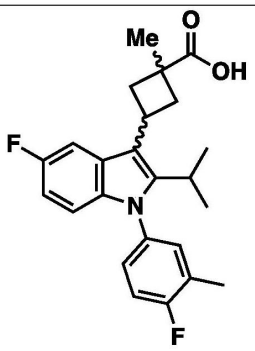
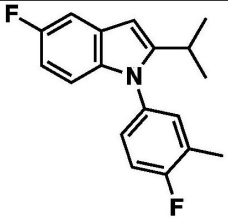
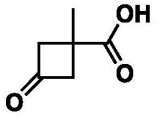
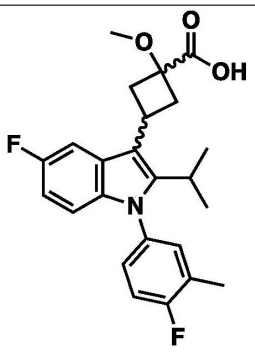
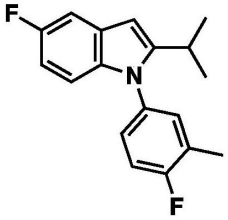
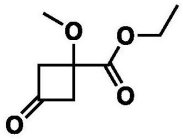
[2855]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
W3[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.22 - 7.08 (m, 4H), 6.80 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.50 (2H, s) 3.13 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.28 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.84 (q, J = 4.0 Hz, 2H) ESI-MS *m/z* 计算值 383.16968, 实测值 384.24 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.73
W4				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.91 - 7.65 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 4.29 - 3.92 (m, 1H), 3.53 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 3.29 (ddt, J = 12.8, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 6H)。ESI-MS *m/z* 414.0 (M+1)$^+$
W5[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.28 - 7.13 (m, 4H), 6.79 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 400.22 (M+1)$^+$

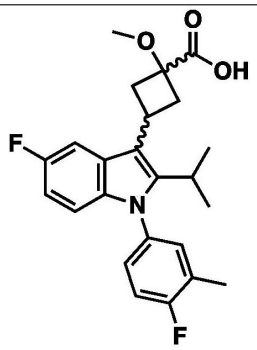
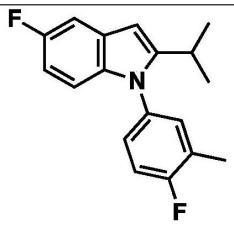
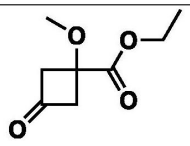
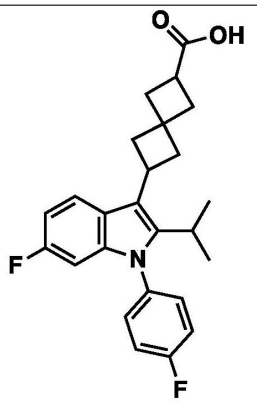
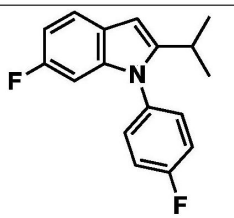
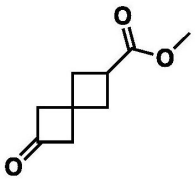
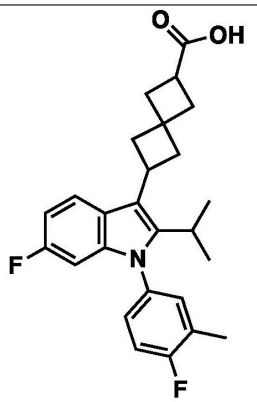
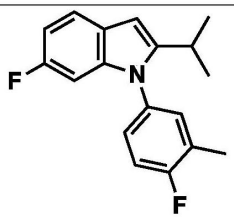
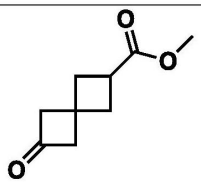
[2856]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
W6[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.39 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.11 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 29.6, 10.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.36 (m, 7H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H) 。 ESI-MS *m/z* 466.26 (M+1)
W7[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.51 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.9, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H)。E SI-MS m/z 计算值 439.1959, 实测值 440.28 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.68 分钟
W8[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.81 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 11.9, 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 5H) ESI-MS *m/z* 计算值 439.1959, 实测值 440.28 (M+1)

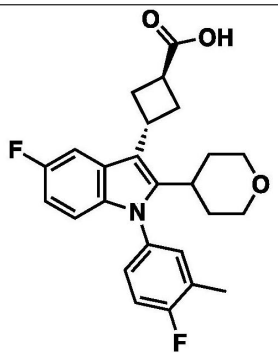
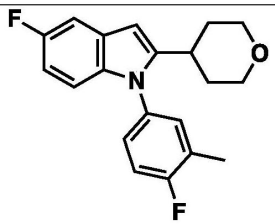
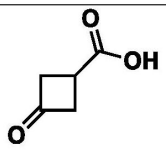
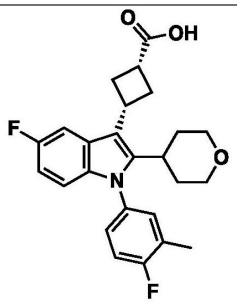
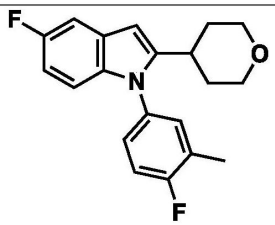
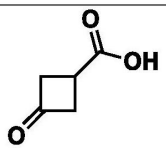
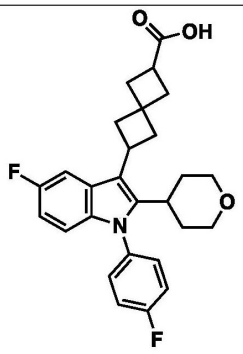
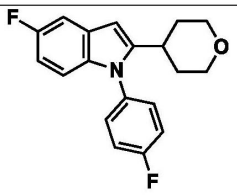
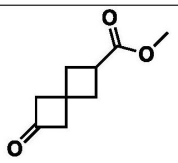
[2857]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
				$^+$; 保留时间: 0.63 分钟
W9[2, 4]				^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.03 (m, 3H), 6.87 - 6.33 (m, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.20 - 3.84 (m, 1H), 2.97 (七重峰, J = 7.3 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H) ESI-MS *m/z* 计算值 397.18533, 实测值 398.24 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.77 分钟
W10[4]				^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (ddt, J = 11.6, 10.1, 5.0 Hz, 2H), 3.01 (七重峰, J = 7.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 10.3, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 6H) ESI-MS *m/z* 计算值 413.18024, 实测值 414.0 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.66 分钟

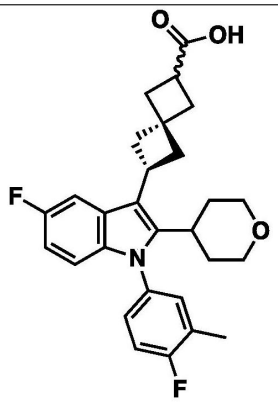
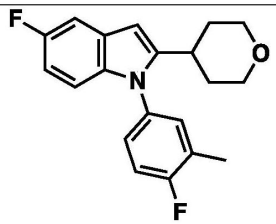
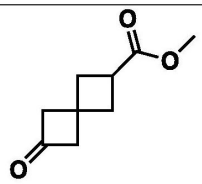
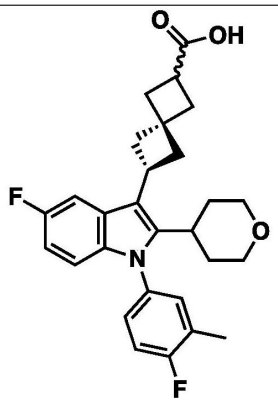
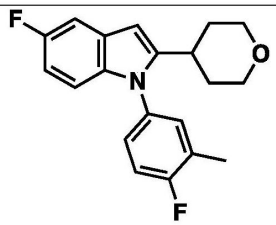
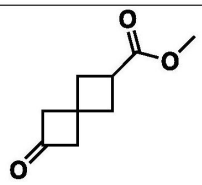
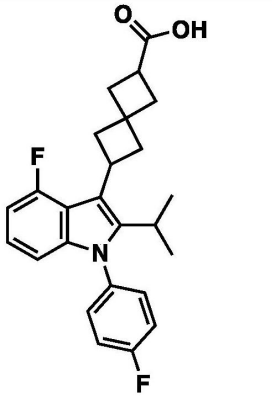
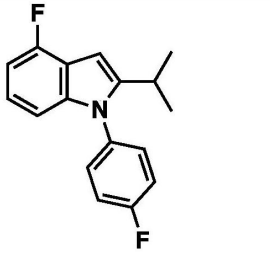
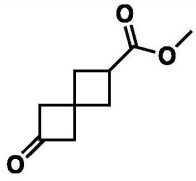
[2858]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
W11[4]				^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.96 (p, J = 9.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 5H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 6H)。E SI-MS *m/z* 计算值 413.18024, 实测值 414.0 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.66 分钟
W12[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.70 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.80 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.08 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (七重峰, J = 7.3 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 28.2, 10.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 6H), 1.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z* 计算值 409.18533, 实测值 410.21 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.74 分钟
W13[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.70 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.08 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 28.4, 10.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.29 (m, 6H), 1.24 (d, 6H)。ESI-MS *m/z* 计算值 423.201, 实测值 424.26 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.81 分钟

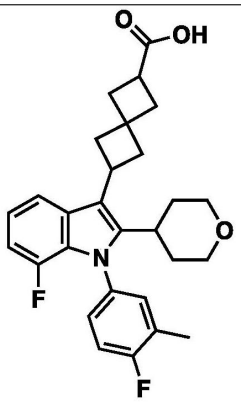
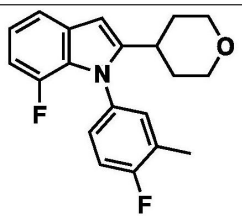
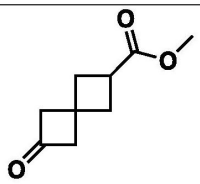
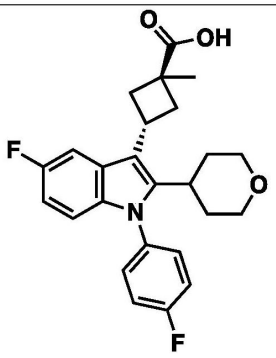
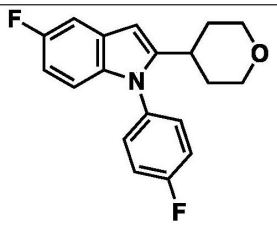
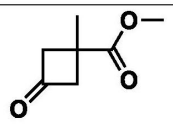
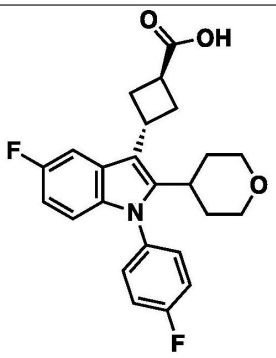
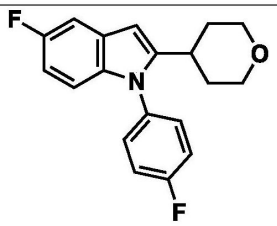
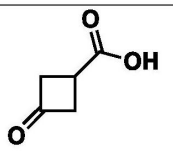
[2859]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
W14[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 8.9, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 3H), 2.55-2.45 (2H, m), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.5 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 425.18024, 实测值 426.17 (M+1)$^+$; 保留时间: 4.37 分钟
W15[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 2.79 (p, J = 8.6, 7.6 Hz, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 425.18024, 实测值 426.2 (M+1)$^+$; 保留时间: 4.27 分钟
W16[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.36 (m, 5H), 6.88 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.40 (m, 5H), 2.38 - 2.23 (m, 4H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 451.1959, 实测值 452.26 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.61 分钟

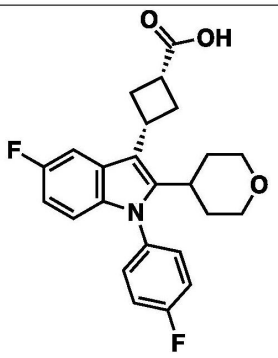
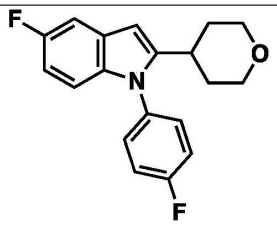
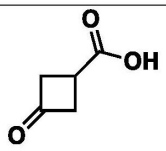
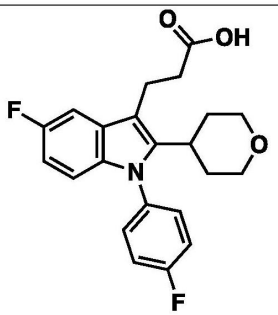
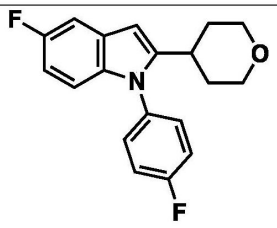
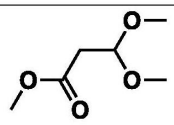
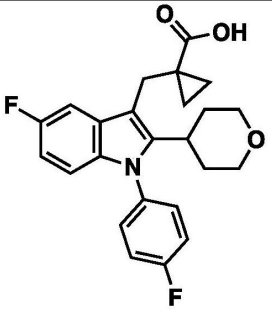
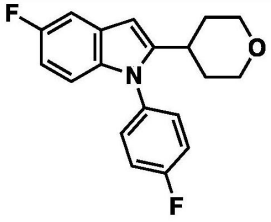
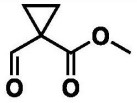
[2860]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
W17[3, 4]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 17.8, 9.3 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 7H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 2H) ESI-MS *m/z* 计算值 465.21155,
W18[3, 4]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 17.8, 9.3 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 7H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 465.21155,
W19[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 6.99 (td, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.48 - 2.14 (m, 8H), 1.23 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 3.5 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z* 计算值 409.18533, 实测值 410.21 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.74 分钟

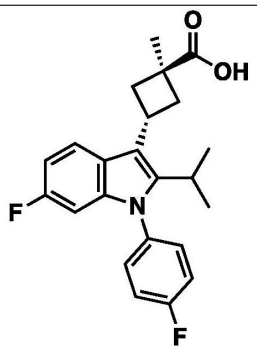
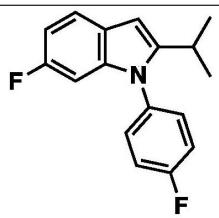
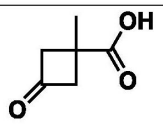
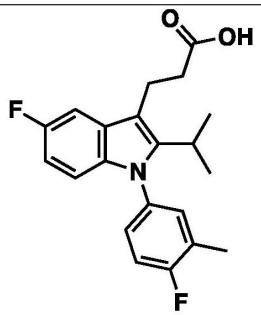
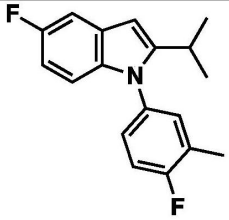
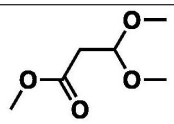
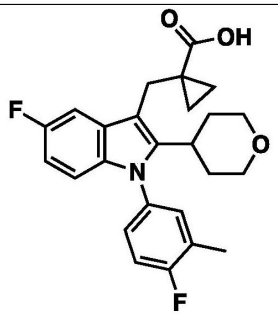
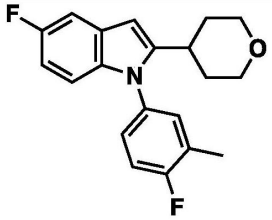
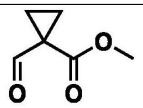
[2861]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
W20				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.30 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.84 (tt, J = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 3.18 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 3H), 2.59 - 2.37 (m, 6H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 465.21155, 实测值 466.0 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.68 分钟
W21[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 5H), 6.91 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (p, J = 9.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.83 (td, J = 12.9, 8.6 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 计算值 425.18024, 实测值 426.24 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.97 分钟
W22[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.17 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.63 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值

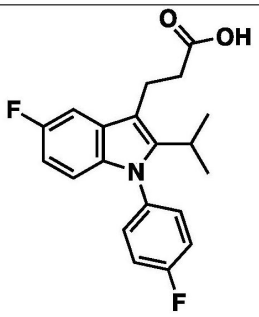
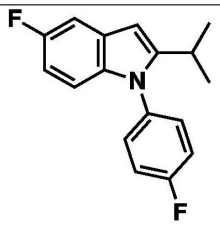
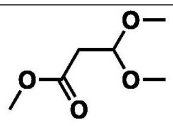
[2862]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
				411.1646, 实测值 412.19 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.52 分钟
W23[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.7 Hz, 3H), 2.79 (q, J = 10.2, 9.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.6 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 411.1646, 实测值 412.51 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.5 分钟
W24				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.2, 10.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.85 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 385.14896, 实测值 386.22 (M+1) $^+$; 保留时间: 0.49 分钟
W25				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.05 (q, J = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 3.5 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 411.1646, 实测值

[2863]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; **LCMS m/z [M+H]$^+$**
				412.19 (M+1) $^+$；保留时间: 0.55 分钟
W26[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 6.91 (ddd, J = 9.4, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 3H), 2.74 (td, J = 10.2, 2.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 计算值 383.16968, 实测值 384.2 (M+1) $^+$；保留时间: 0.71 分钟
W27				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z* 计算值 357.15402, 实测值 358.51 (M+1) $^+$；保留时间: 0.63 分钟
W28				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.07 - 2.89 (m, 1H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.04 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 0.65 (q, J = 3.9 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 计算值 425.18024, 实测值 426.28 (M+1) $^+$；保留时间: 0.61 分钟

[2864]

化合物	结构	吲哚	酮、醛 或缩醛	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
W29				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.77 - 6.67 (m, 1H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z* 计算值 343.1384, 实测值 342.62 (M+1)$^+$; 保留时间: 0.86 分钟

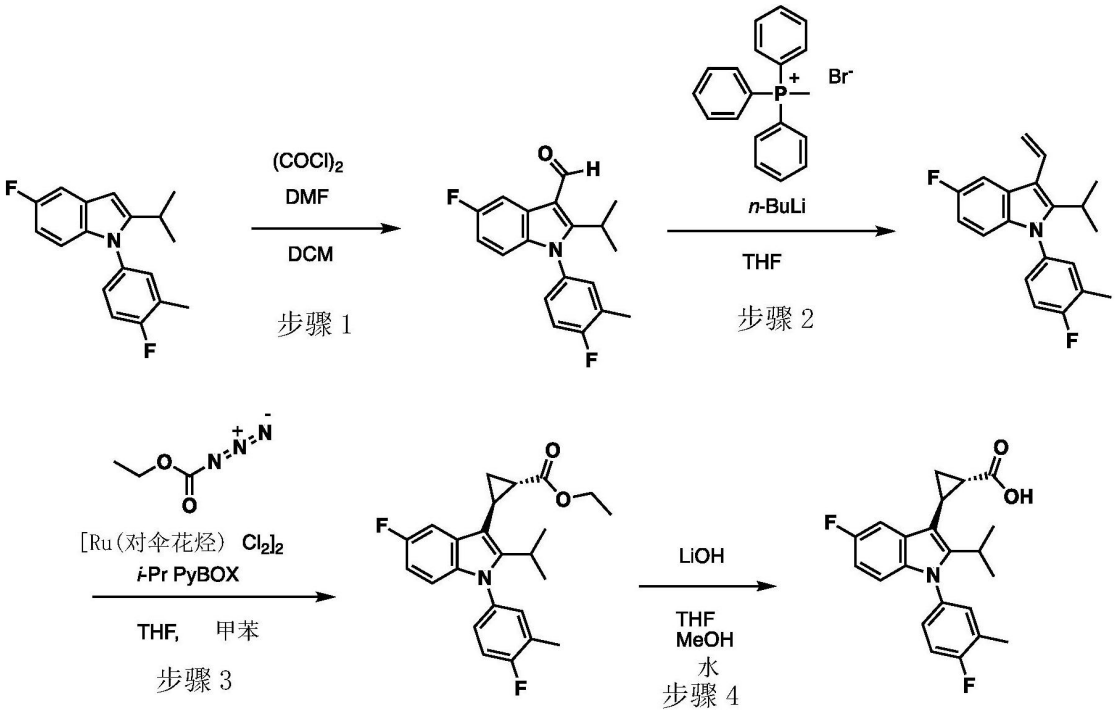
[2865] [1]·不需要酯水解步骤。

[2866] [2]·5当量在步骤3中,使用TFA代替MsOH。

[2867] [3]·1,4-二噁烷和水用于步骤4。

[2868] [4]·SFC纯化用于分离最终化合物;绝对立体化学未知。

[2869] 化合物W30

[2870] 

[2871] 步骤1.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲醛

[2872] 在0℃下,向草酰氯(6.7mL的2M的DCM溶液,13.4mmol)在DCM(20)的溶液中滴加无水DMF(6.5mL,84mmol)。在0℃下搅拌反应混合物,然后滴加5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚(2g,7.01mmol)在DCM(20mL)。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌3小时,然后用饱和水溶液$NaHCO_3$处理并再搅拌30分钟。将有机层除去,浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法,用0-35%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。合并纯的级分并浓缩,得到1.89g(86%)所需产物,为淡棕褐色固体。5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲醛(1.89g,86%)^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.51(s,1H),8.08(dd,J=9.4,2.5Hz,1H),7.25(t,J=

8.7Hz,1H),7.21-7.12(m,2H),6.94(td,J＝8.9,2.6Hz,1H),6.83-6.77(m,1H),3.19(七重峰,J＝7.2Hz,1H),2.41(d,J＝2.0Hz,3H),1.48(dd,J＝7.2,3.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值313.1278,实测值314.0(M+1)+.

[2873] 步骤2.合成5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-3-乙烯基-吲哚

[2874] 在0℃和氮气下,向甲基(三苯基)溴化鏻(1.44g,4.03mmol)在THF(25mL)的悬浮液中滴加n-BuLi(1.61mL的2.5M,4.03mmol)的己烷溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后滴加5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-甲醛(900mg,2.872mmol)在THF(6mL)中的溶液。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌3小时。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,浓缩至干燥,并通过硅胶色谱法,用0-35％EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到350mg(39％)所需产物,为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.57(dd,J＝10.2,2.4Hz,1H),7.22-7.05(m,4H),6.86(td,J＝8.9,2.4Hz,1H),6.79(dd,J＝8.8,4.7Hz,1H),5.66(dd,J＝17.7,1.6Hz,1H),5.32(dd,J＝11.5,1.6Hz,1H),3.04(七重峰,J＝7.2Hz,1H),2.38(d,J＝2.0Hz,3H),1.34(dd,J＝7.2,2.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值311.14856,实测值312.0(M+1)+.

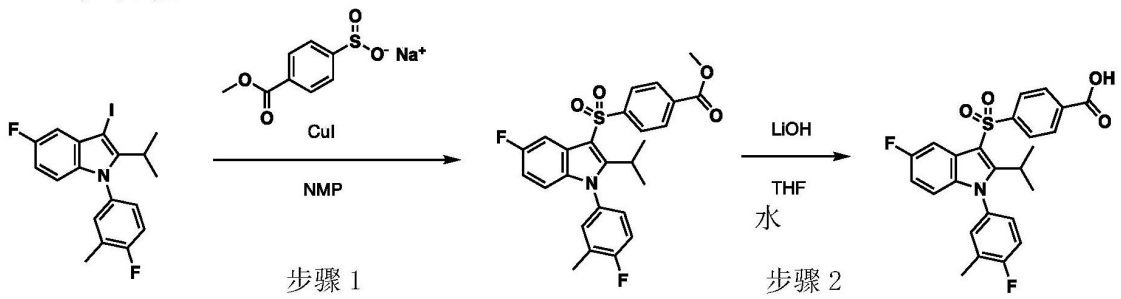
[2875] 步骤3.合成反式-2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]环丙烷羧酸乙酯

[2876] 在55℃下,历经60分钟向5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-3-乙烯基-吲哚(175mg,0.562mmol)、i-Pr PyBOX和[Ru(对伞花烃)Cl_2]$_2$(14mg,0.023mmol)在THF(4mL)的溶液中滴加2-重氮乙酸乙酯(325μL,3.090mmol)的甲苯(1.6mL)溶液。然后将反应混合物在55℃下搅拌1小时,用水稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,并通过反相HPLC纯化,用含0.1％TFA的5-90％MeCN水溶液洗脱。将纯级分合并,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到124mg(56％)所需产物,为无色膜状物(反式对映异构体的约9:1混合物)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.32(dd,J＝9.9,2.4Hz,1H),7.21-7.07(m,3H),6.81(td,J＝8.9,2.4Hz,1H),6.74(dd,J＝8.8,4.7Hz,1H),4.40-4.23(m,2H),3.13(七重峰,J＝7.2Hz,1H),2.57(ddd,J＝9.1,6.7,4.3Hz,1H),2.37(d,J＝2.0Hz,3H),2.13-2.03(m,1H),1.73(ddd,J＝9.1,5.0,4.0Hz,1H),1.48(dddd,J＝8.3,6.7,4.0,1.6Hz,1H),1.41-1.30(m,9H)。ESI-MS m/z计算值397.46,实测值398.0(M+1)+.

[2877] 步骤4.合成反式-2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]环丙烷羧酸

[2878] 向反式-2-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]环丙烷羧酸乙酯(120mg,0.301mmol)在THF(2mL)、水(1mL)和MeOH(1mL)的溶液中添加LiOH(71mg,2.965mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用1M HCl水溶液酸化,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,浓缩并通过SFC纯化,得到40mg(35％)所需产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.34(dd,J＝9.8,2.4Hz,1H),7.21-7.10(m,3H),6.82(td,J＝9.0,2.4Hz,1H),6.75(dd,J＝8.9,4.6Hz,1H),3.15(七重峰,J＝7.2Hz,1H),2.69(ddd,J＝9.1,6.9,4.2Hz,1H),2.41-2.35(m,3H),2.13-2.06(m,1H),1.86-1.79(m,1H),1.58(dddd,J＝8.4,6.4,4.0,2.2Hz,1H),1.34(ddd,J＝7.1,6.2,4.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值369.40,实测值370.0(M+1)+.

[2879] 化合物W31

[2880] 

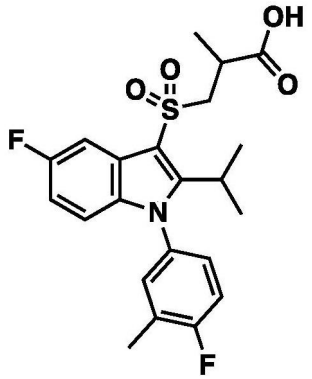
[2881] 步骤1.合成4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸甲酯

[2882] 将5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-碘-2-异丙基-吲哚(200mg,0.486mmol)、4-甲氧基羰基苯亚磺酸(钠盐)(540mg,2.419mmol)和CuI(460mg,2.415mmol)在NMP(3mL)中的悬浮液在密封管中在130℃下搅拌2小时,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层浓缩至干燥并通过硅胶色谱法,用0-60%EtOAc/庚烷洗脱来进行纯化。将纯级分合并并浓缩,得到30mg(13%)所需产物,为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19-8.13(m,2H),8.12-8.06(m,2H),7.92(dd,J=9.6,2.5Hz,1H),7.23-7.11(m,3H),6.93(td,J=8.9,2.5Hz,1H),6.69(dd,J=9.0,4.4Hz,1H),4.13-3.99(m,1H),3.96(s,3H),2.37(d,J=2.0Hz,3H),1.17(d,J=7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值483.1316,实测值484.0(M+1)+.

[2883] 步骤2.合成4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸

[2884] 向4-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基苯甲酸甲酯(30mg,0.062mmol)在THF(750μL)和水(250μL)的溶液中添加LiOH(10mg,0.4176mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用1M HCl水溶液酸化,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到14mg(43%)所需产物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.23-8.18(m,2H),8.11-8.06(m,2H),7.90(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.20-7.08(m,3H),6.91(td,J=8.9,2.5Hz,1H),6.67(dd,J=8.9,4.4Hz,1H),4.02(p,J=7.0Hz,1H),2.34(d,J=1.9Hz,3H),1.15(d,J=7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值469.11594,实测值470.0(M+1)+.

[2885] 化合物W32

[2886] 

[2887] 根据化合物W31的程序制备3-[5-氟-1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-异丙基-吲哚-3-基]磺酰基-2-甲基-丙酸,不同之处在于在步骤1中使用3-甲氧基-2-甲基-3-氧代-丙烷-1-亚磺酸钠。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.70(dd,J=9.6,2.5Hz,1H),7.23-7.11(m,3H),6.88(td,J=8.9,2.5Hz,1H),6.68(dd,J=9.0,4.3Hz,1H),3.86-3.73(m,2H),3.24-3.13(m,

2H),2.37(t,J＝1.9Hz,3H),1.42(d,J＝6.9Hz,3H),1.27(dd,J＝7.2,2.5Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值435.1316,实测值436.0(M+1)+.

[2888] 用于检测和测量化合物的AAT调节剂性质的测定

[2889] A.AAT功能测定(MSD测定NL20-SI细胞系)

[2890] α-1抗胰蛋白酶(AAT)是通过与酶共价结合而使酶灭活的SERPIN(丝氨酸蛋白酶抑制剂)。通过测定AAT与人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)形成不可逆复合物的能力,该测定测量了在公开的化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25以及化合物W1-W32存在下样品中功能活性AAT的量。在实践中,将样品(细胞上清液、血液样品或其他)与过量的hNE一起温育,以使得能够与样品中的所有功能性AAT形成AAT-弹性蛋白酶复合物。然后将该复合物捕获到涂覆有抗AAT抗体的微孔板上。用标记的抗弹性蛋白酶抗体检测捕获到板上的复合物,并使用跨越样品中存在的浓度范围的一组AAT标准品进行定量。使用Meso Scale Discovery(MSD)板阅读器、磺基标签标记和微孔板来提供高灵敏度和宽动态范围。

[2891] 材料:

[2892]

试剂/板	**浓度**
山羊抗人 α-1-抗胰蛋白酶 多克隆抗体 以磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的 5 μg/mL 使用	在 1 mg/ mL 下的 1 mL
人中性粒细胞弹性蛋白酶 以 3.4 μM (0.1 mg + 1 mL PBS)储存	100 μg 冻干
以 MSD 测定缓冲液(1%牛血清白蛋白(BSA))中的 1 μg/mL (34nm)起作用	
小鼠抗人中性粒细胞弹性蛋白酶单克隆抗体 使用 MSD Gold 磺基标记的 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯在 12:1 下进行磺基标记;以 MSD 测定缓冲液(1% BSA)中的 0.45 μg/mL 使用	900 μg/mL
M-AAT (α-1-抗胰蛋白酶)	5 mg 冻干
MSD 封闭剂 A (BSA) 用于封闭的 PBS 中的 5%溶液 用于测定缓冲液的 PBS 中的 1%溶液	250 mL

[2893]

具有表面活性剂的 MSD 读取缓冲液 T (4X)	1 L 或 250 mL
MSD 384 高粘合板 用于稀释 384 孔板的聚丙烯 组织培养处理的黑孔 384 孔板	

[2894] 仪器:

[2895] Meso Sector S600

[2896] Bravo

[2897] 洗涤器分配器

[2898] Multidrop Combi

[2899] 测定方案

[2900] 第1天细胞培养

[2901] 1.收获在含有Pen/Strep(P/S)的OptiMEM™中表达人Z-AAT的NL20人支气管上皮细胞。

[2902] 2.在30μL中以16,000个细胞/孔接种(384孔板)。

[2903] 3.将板离心短暂加速(1200rpm)并置于37℃培养箱中过夜。

[2904] 第2天:化合物添加和用捕获抗体涂覆板

[2905] 化合物添加:

[2906] 1.在通风柜中使用multidrop Combi将40μL具有多西环素(1:1000原液＝0.1μM最终)的OptiMEM™(P/S)分配到化合物板的每个孔中。

[2907] 2.从培养箱中取出细胞板,翻转/吸干并立即带到Bravo以转移化合物。

[2908] 3.将板放回培养箱中过夜。

[2909] 涂覆MSD板

[2910] 1.将捕获抗体(多克隆山羊抗AAT)以PBS(无BSA)稀释至5μg/mL(1:200)。

[2911] 2.使用装备有标准盒的Multidrop将25μL稀释的捕获抗体分配到MSD 384-孔高结合板的所有孔中。

[2912] 3.在4℃下孵育过夜。

[2913] 制备封闭剂A(BSA)溶液

[2914] 1.遵循制造商的说明来制备5%MSD封闭剂A(BSA)溶液。

[2915] 2.根据需要,将PBS中的5%MSD封闭剂A进一步稀释至1%(封闭剂A)。

[2916] 第3天:运行MSD测定

[2917] 封闭板

[2918] 1.用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5%Tween 20)洗涤平1x,并添加35μL 5%封闭剂A缓冲液以封闭在洗涤器分配器上的非特异性结合。

[2919] 2.在振动器上将板以600rpm旋转1小时。

[2920] 准备M-AAT标准品

[2921] 1.把M-AAT原液以1%BSA封闭剂A(储存在-70℃下)稀释到1.6μg/mL;然后以1%封闭剂A制备12x1:2系列稀释液。

[2922] 2.MSD板上的最高起始终浓度为320ng/mL。这些稀释度对应于320、160、80、40、20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156ng/mL的浓度。

[2923] 稀释板

[2924] 1.使用Multidrop Combi将80μL的1%测定缓冲液添加到除了第1/24列(标准品)的所有孔。

[2925] 2.向第1列和第24列中添加稀释的标准品。

[2926] 3.将稀释板1200rpm短暂离心。

[2927] 细胞板

[2928] 1.在通风柜中使用16针抽吸器从细胞板上抽吸含有标准品的列。

[2929] 制备人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)

[2930] 1.通过在1%封闭剂A中稀释来制备1μg/mL人中性粒细胞弹性蛋白酶。

[2931] a.小100μg管-添加1mL PBS(100μg/mL)

[2932] i.然后可以将此在1%测定缓冲液中1:100稀释至最终1μg/mL浓度。

[2933] MSD-添加hNE(20μL/孔)

[2934] 1.在将MSD板封闭至少1小时后,用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5%Tween20)洗涤板1x

并且然后将20μL hNE添加到每个孔中。

[2935] Bravo-细胞板-稀释板-MSD板

[2936] 使用Bravo从细胞板抽吸10μL,将其转移到稀释板(9倍稀释)

[2937] 1.混合25μL 3x,然后抽吸5μL,转移到MSD板(5倍稀释)。

[2938] 2.混合10μL 3x。总稀释度为45倍。

[2939] 3.将板以600rpm振摇1.5小时。

[2940] 添加功能检测hNE抗体

[2941] 1.用洗涤缓冲液洗涤板1x。

[2942] 2.使用洗涤器/分配器将在1%封闭剂A中稀释至0.45μg/mL(1:2000)的25μL磺基标记的抗弹性蛋白酶(单克隆小鼠抗弹性蛋白酶)添加到功能活性MSD板的所有孔中。

[2943] 注意:必须确定每批新的标记抗体的足够信号所需的稀释度。

[2944] 3.在室温下孵育,在600rpm下振摇1小时。

[2945] 最终洗涤和MSD成像仪读数

[2946] 1.将板洗涤1x,并将25μL洗涤缓冲液添加到板中。

[2947] 2.制备2x读取缓冲液。

[2948] 3.从MSD板上除去洗涤缓冲液。

[2949] 4.使用Bravo将35μL 2x读取缓冲液转移到MSD板中,并立即对MSD进行读取。

[2950] MSD Discovery Workbench 4.0软件中的数据分析和EC_{50}值使用Genedata确定。数据参见表33。

[2951] B.生化分析测定(Z-AAT弹性蛋白酶活性测定)

[2952] 该测定使用纯化的Z-AAT和纯化的人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)测量了化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25以及化合物W1-W32对Z-AAT SERPIN活性的调节。通常,当活性单体Z-AAT遇到蛋白酶诸如胰蛋白酶或弹性蛋白酶时,它形成1:1共价"自杀"复合物,其中AAT和蛋白酶都不可逆地被灭活。然而,化合物与Z-AAT结合可导致SERPIN活性降低。在此类情况下,当蛋白酶遇到化合物结合的Z-AAT时,所述蛋白酶切割并灭活Z-AAT,而其本身没有被灭活。

[2953] 材料

[2954] 试剂

[2955] PBS缓冲液(培养基配制)+0.01%BRIJ35洗涤剂(Calbiochem目录号203728)

[2956] Opti-MEM培养基(Fisher 11058-021)

[2957] 人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE,Athens Research#16-14-051200)

[2958] 以50mM乙酸钠、pH 5.5、150mM NaCl制备的3.4μM原液(0.1mg/mL),储存在-80℃下

[2959] 弹性蛋白酶底物V(ES V,荧光肽底物MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC,Calbiochem目录号324740)

[2960] DMSO中的20mM原液,储存在-20℃下

[2961] 从人血浆中纯化的Z-AAT蛋白;

[2962] 来自患者#061-SSN的12.9μM(0.67mg/mL)Z-AAT Vertex Cambridge样品4942,储存在-80℃下

[2963] 板

[2964] Corning 4511(384孔黑色低容量)

[2965] 仪器

[2966] PerkinElmer®EnVision™

[2967] 测定方案

[2968] Z-AAT与化合物的预孵育

[2969] 1.将7.5μL的Z-AAT(20nM)与化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25或化合物W1-W32在GCA板中在室温下孵育1小时。

[2970] hNE的添加

[2971] 1.将7.5μl HNE溶液(在PBS+0.01%BRIJ35中的3nM)添加到GCA板中

[2972] 2.将板孵育30分钟以允许Z-AAT/HNE自杀复合物形成。

[2973] 在PE Envision上添加底物并读取板

[2974] 1.将7.5μL底物(在PBS+0.01%BRIJ35中的弹性蛋白酶底物(ES V)的300μM溶液)分配到GCA板的每个孔中。

[2975] 2.立即在Envision上读取。

[2976] C.化合物1-457、458-351、B1-B25和W1-W32的EC50和Z-AAT弹性蛋白酶活性数据

[2977] 本公开的化合物可用作AAT活性的调节剂。下表33示出了使用上文部分A中描述的程序得到的化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25以及化合物W1-W32的EC_{50}。下表33还提供了使用上文部分B中描述的程序得到的Z-AAT弹性蛋白酶活性。在下表33中,适用:对于EC_{50}“+++”意指<0.5μM;“++”意指在0.5μM与2.0μM之间;“+”意指大于2.0μM。对于IC_{50}:“+++”意指<2.0μM;“++”意指在2.0μM和5.0μM之间;“+”意指大于5.0μM;并且“N/A”意指活性未评估。对于IC_{50},“N.D.”意指直至30•M未检测到活性。

[2978] 表33:化合物1-457、化合物458-532、化合物B1-B25和化合物W1-W32的EC_{50}和IC_{50}数据

[2979]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
1	+	+
2	++	+
3	+++	+
4	+++	+
5	+	N.D.
6	+++	++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	+++	N.D.
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+
17	++	+
18	++	++
19	+++	++
20	+++	++
21	+++	++
22	++	N.D.
23	++	++
24	+++	++
25	+++	++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	++
34	+++	+++
35	++	+
36	++	+
37	++	+
38	++	N.D.
39	+	N.D.
40	+	N.D.
41	+	N.D.
42	+++	++
43	++	++
44	+++	++
45	+	N.D.
46	+++	+

[2980]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
47	+++	N.D.
48	++	N.D.
49	+	N.D.
50	+	N.D.
51	++	+++
52	+	++
53	++	++
54	++	+
55	+	+
56	++	+
57	+	N.D.
58	++	+
59	++	+
60	+	++
61	++	+
62	+	+
63	+	N.D.
64	+	+
65	+	N.D.
66	+	N.D.
67	++	++
68	+	N.D.
69	+	N.D.
70	+	N.D.
71	+	N.D.
72	+	N.D.
73	+	N.D.
74	++	+
75	++	+
76	+	+
77	++	N.D.
78	+	N.D.
79	+	N.D.
80	+	N.D.
81	+	N.D.
82	+	N.D.
83	+	+
84	+	N.D.
85	++	+
86	+	N.D.
87	+	N.D.
88	+	N.D.
89	+	N.D.
90	++	+
91	+	+
92	+	+
93	+	N.D.
94	+	N.D.

[2981]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
95	+	+
96	++	+
97	++	+
98	+++	+
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	++
102	+++	+
103	++	N.D.
104	+	N.D.
105	+	N.D.
106	++	+
107	+++	++
108	+++	++
109	+++	++
110	+++	+
111	++	N.D.
112	+	N.D.
113	+++	N.D.
114	++	+++
115	++	+++
116	+++	++
117	+	N.D.
118	++	++
119	++	+
120	+	N.D.
121	+++	+
122	+	N.D.
123	+++	+++
124	+++	+
125	+++	++
126	+++	++
127	+	+
128	+	+
129	++	N.D.
130	+	N.D.
131	+	N.D.
132	+++	+++
133	++	+
134	+	+
135	+	+
136	+++	+++
137	+++	+++
138	++	+
139	+++	++
140	++	N.D.
141	+++	+
142	+	N.D.

[2982]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
143	+	N.D.
144	++	+
145	++	N.D.
146	+++	+++
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	++	+
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+	N.D.
154	+	N/A
155	++	+
156	+	N.D.
157	++	+
158	++	+
159	+++	++
160	++	N.D.
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++
168	++	+
169	+++	+
170	+++	+++
171	+++	+
172	++	+
173	+	N.D.
174	+	N.D.
175	+++	++
176	++	+
177	+	N.D.
178	+	N.D.
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+	N.D.
182	++	+
183	+	+
184	++	+++
185	++	+++
186	+++	++
187	+	N.D.
188	+	N.D.
189	+	+
190	++	+

[2983]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
191	+++	++
192	+	N.D.
193	++	++
194	++	N.D.
195	N/A	N.D.
196	++	+
197	+	N.D.
198	+	N.D.
199	+	N.D.
200	+	N.D.
201	+	+
202	+	+
203	+	+
204	+	N.D.
205	+	N.D.
206	+	N.D.
207	++	+
208	+++	++
209	++	+
210	+++	+
211	++	+
212	+++	+++
213	+	N/A
214	+++	+++
215	+++	+++
216	++	+
217	++	+++
218	++	+
219	++	+
220	++	++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+	N.D.
225	+++	+
226	++	+
227	++	++
228	+++	++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	++	+
233	+++	+++
234	++	N.D.
235	+++	+
236	+++	+++
237	+++	++
238	++	+

[2984]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
239	++	+
240	+	N.D.
241	++	+
242	+++	N.D.
243	+++	N.D.
244	++	N.D.
245	+++	N.D.
246	++	N.D.
247	++	+
248	+++	+
249	++	N.D.
250	++	N.D.
251	+++	N.D.
252	++	N.D.
253	++	+
254	++	+++
255	+++	+++
256	++	+++
257	++	+
258	+	N.D.
259	+++	++
260	+++	+++
261	++	++
262	+++	+++
263	++	+
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++
267	+++	+
268	++	+
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	++
272	+++	+++
273	++	++
274	+++	+++
275	+++	+++
276	+++	+++
277	++	++
278	++	+++
279	+++	+++
280	+++	+++
281	+++	+
282	+++	+++
283	+++	++
284	+++	+++
285	++	+++
286	+++	+++

[2985]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
287	+++	+++
288	++	++
289	++	+++
290	+++	+++
291	++	+++
292	++	+++
293	++	+
294	++	+
295	+++	+++
296	+++	+++
297	+++	+++
298	++	+
299	+++	+++
300	++	+++
301	+++	+++
302	+++	+++
303	++	+++
304	+	N.D.
305	++	+
306	++	+
307	+++	N.D.
308	+++	++
309	+++	++
310	++	+
311	+++	++
312	++	+
313	++	+
314	++	+
315	++	+
316	++	++
317	+++	+++
318	+++	++
319	++	+++
320	+++	+++
321	+++	N.D.
322	+++	++
323	++	+++
324	+++	+++
325	+++	+++
326	++	++
327	+++	+++
328	+++	++
329	++	++
330	+++	+++
331	+++	+++
332	+++	+++
333	+++	++
334	+	N/A

[2986]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
335	+++	+++
336	+++	+++
337	+++	+
338	+++	++
339	+++	+++
340	+++	+++
341	++	+
342	+	+
343	++	++
344	+++	+
345	+++	++
346	+++	+
347	+++	+
348	+++	+++
349	+++	+++
350	+++	++
351	+++	+++
352	++	+
353	+++	++
354	+++	+++
355	+++	++
356	+	+
357	+++	+++
358	+++	+++
359	+++	+++
360	+++	+++
361	++	+++
362	+++	+++
363	+++	+++
364	+++	+++
365	+++	+++
366	+++	+++
367	+++	+++
368	+++	+++
369	++	+++
370	+	+++
371	+++	+++
372	+++	+++
373	+++	+++
374	+++	+++
375	+	N.D.
376	+++	+++
377	+++	++
378	++	+
379	+	N.D.
380	++	+
381	+	N.D.
382	+++	+++

[2987]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
383	+++	+
384	+	N.D.
385	+	N.D.
386	++	+
387	++	++
388	+	N.D.
389	+	+
390	+	+
391	+	N.D.
392	++	N.D.
393	++	N.D.
394	+	N.D.
395	+	N.D.
396	+	N.D.
397	+	N.D.
398	+	N.D.
399	++	N.D.
400	++	++
401	+++	+++
402	+	+++
403	++	+++
404	++	++
405	+++	++
406	+++	+
407	++	++
408	+++	+
409	++	N.D.
410	+	+
411	++	N.D.
412	++	+
413	+++	++
414	+++	++
415	+++	+
416	+++	+
417	+	N.D.
418	+	N.D.
419	+	N.D.
420	+	N.D.
421	+	N.D.
422	+	N.D.
423	+	N.D.
424	+	N.D.
425	+	+
426	+	N.D.
427	++	++
428	+	N/A
429	+++	++
430	+++	++

[2988]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
431	+++	+++
432	+++	+++
433	+++	+
434	++	N.D.
435	+++	+
436	N/A	+++
437	++	+++
438	N/A	N/A
439	N/A	N/A
440	N/A	++
441	N/A	+
442	++	N.D.
443	+	N.D.
444	+	N.D.
445	+++	+++
446	N/A	++
447	N/A	+
448	N/A	+
449	N/A	+
450	N/A	N/A
451	N/A	N/A
452	N/A	N/A
453	+++	N.D.
454	+++	+++
455	+++	++
456	N/A	N/A
457	N/A	N/A
458	+++	+++
459	+++	N.D.
460	++	N.D.
461	+++	+++
462	+	++
463	+++	+
464	++	++
465	+	+
466	++	N.D.
467	+	N.D.
468	+++	++
469	+	+
470	+	N.D.
471	+++	N.D.
472	++	+
473	++	+
474	++	+
475	+++	++

[2989]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
476	++	+
477	+++	++
478	+++	++
479	++	+
480	+++	+
481	+++	+++
482	++	+
483	++	N.D.
484	+++	++
485	++	++
486	+++	+++
487	+++	+
488	+++	N.D.
489	+++	+
490	+++	N.D.
491	+	N.D.
492	+	+
493	+++	N.D.
494	++	N.D.
495	+++	+
496	++	+
497	+++	+
498	+	N.D.
499	++	N.D.
500	+++	+
501	+++	+
502	+++	N.D.
503	+++	+
504	+++	+++
505	+++	+++
506	+++	+++
507	+++	++
508	+++	+
509	+++	++
510	++	++
511	+++	N.D.
512	++	+
513	+++	+++
514	++	+
515	++	N.D.

[2990]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
516	+++	N.D.
517	++	+
518	+	+
519	+	+
520	+	+
521	+	N.D.
522	+	N.D.
523	++	+
524	+++	+
525	++	N.D.
526	+++	+
527	++	+
528	++	+
529	++	N.D.
530	+	+
531	+++	+
532	+++	+
B1	++	+
B2	+	N.D.
B3	+	N.D.
B4	++	N.D.
B5	++	+
B6	+	+
B7	+	N.D.
B8	+	N.D.
B9	+	N.D.
B10	++	N.D.
B11	+	N.D.
B12	++	N.D.
B13	+	N.D.
B14	++	N.D.
B15	++	N.D.
B16	+++	+
B17	+++	++
B18	+++	++
B19	++	+
B20	+++	+
B21	+++	+
B22	++	N.D.
B23	+	N.D.

[2991]

化合物编号	NL20 官能 EC_{50}(μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC_{50} (μM)
B24	+	+
B25	+	N.D.
W1	+	N.D.
W2	++	N.D.
W3	+	N.D.
W4	+	N.D.
W5	+	N.D.
W6	++	N.D.
W7	++	N.D.
W8	+	N.D.
W9	++	N.D.
W10	+	N.D.
W11	+	N.D.
W12	+	+
W13	+	+
W14	+	N.D.
W15	+	N.D.
W16	++	N.D.
W17	+	+
W18	+	N.D.
W19	+	+
W20	+	N.D.
W21	+	+
W22	+	N.D.
W23	+	N.D.
W24	+	+
W25	+	N.D.
W26	++	+
W27	+	N.D.
W28	+	+
W29	+	N.D.
W30	++	N.D.
W31	++	+
W32	+	N.D.

[2992] 其他实施方案

[2993] 该描述仅提供本公开的示例性实施方案。本领域技术人员将从本公开和从所附权利要求书中容易地认识到，在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下，可在其中进行各种改变、修改和变化。