(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112752761 B
(45)授权公告日 2024.03.29

(21)申请号 201980054331.4

(22)申请日 2019.08.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112752761 A

(43)申请公布日 2021.05.04

(30)优先权数据
2018-154411 2018.08.21 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/032335 2019.08.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/040104 JA 2020.02.27

(73)专利权人 杏林制药株式会社
地址 日本东京都千代田区神田骏河台四丁目6番地

(72)发明人 杵渊政彦 近藤丈和 落合贡司 西谷洋辅

(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 李进 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 513/04(2006.01)
A61K 31/429(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

(56)对比文件
CN 101878219 A,2010.11.03
CN 102388055 A,2012.03.21
CN 1148339 A,1997.04.23
CN 1849323 A,2006.10.18
JP H0649066 A,1994.02.22
JP H07188017 A,1995.07.25
JP H07503966 A,1995.04.27
JP H11106340 A,1999.04.20
WO 0057878 A1,2000.10.05
WO 2010012345 A1,2010.02.04
MacLeod, Angus M.,等.Identification of a Series of Compounds with Potent Antiviral Activity for the Treatment of Enterovirus Infections.ACS Medicinal Chemistry Letters.2013,第4卷(第4期),585-589.

审查员 孙静

权利要求书12页 说明书178页
序列表1页

(54)发明名称

双环杂芳族环衍生物

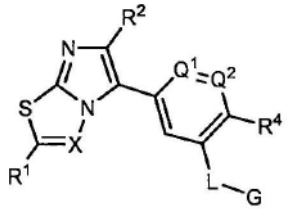
(57)摘要

[问题]提供一种对属于小核糖核酸病毒属(特别是鼻病毒)的病毒具有抗病毒作用的化合物。[解决方法]提供通式(1)表示的化合物、其药学上可接受的盐或其水合物。

CN 112752761 B

1.一种由通式(1)表示的化合物:

[式1]



(1)

其中

X表示N;

Q^1表示CH;

Q^2表示CR^3;

L表示-SO_2-、-$SO_2C(R^8)_2$-或-SO_2NR^8-;

R^1表示C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个羟基或C_1-C_6烷氧基取代;

R^2表示甲基;

R^3表示H或卤素原子;

R^4表示C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或卤代C_1-C_6烷氧基;

G表示羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立为H或C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和-SO_2R^{12},并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;具有1至4个独立地选自N和O的内环杂原子的3至10元杂环烷基,其中所述3至10元杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6烷基,其中所述C_1-C_6烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;或吡啶基,其中所述吡啶基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

各R^8独立表示H或C_1-C_6烷基;

R^9表示H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷氧基;

R^{10}表示H或C_1-C_6烷基;

R^{11}表示H或C_1-C_6烷基;

R^{12}表示H或C_1-C_6烷基;并且

各R^{13}独立表示H、C_1-C_6烷基或羟基C_1-C_6烷基,或

所述化合物的药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中在通式(1)中,

L表示-SO_2-;

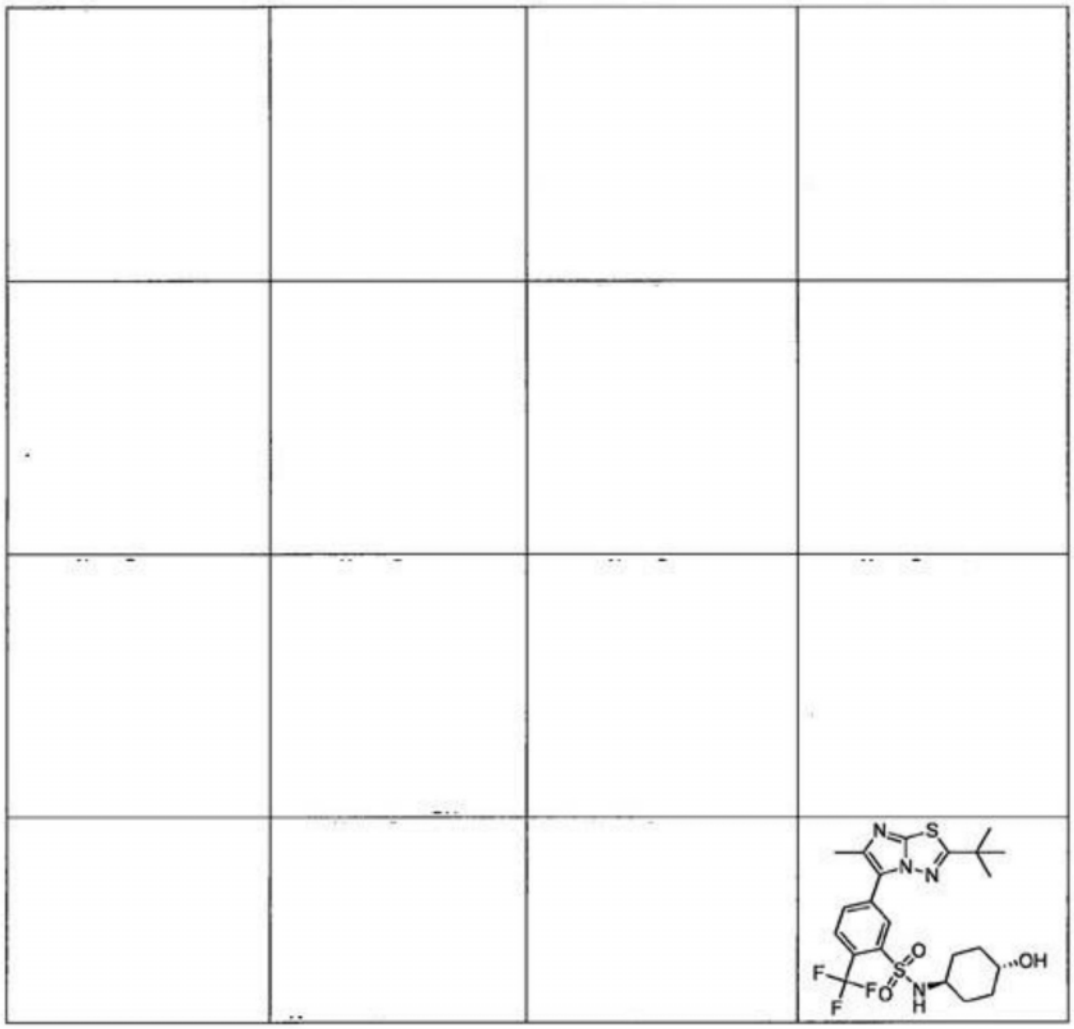
R^3表示H;

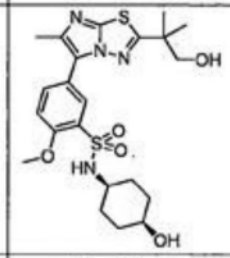
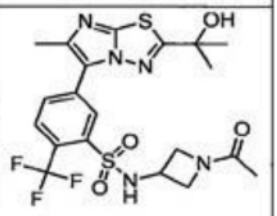
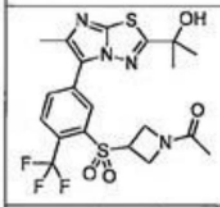
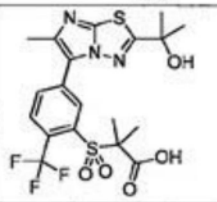
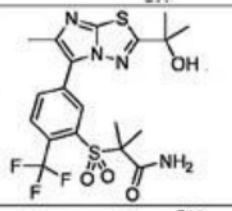
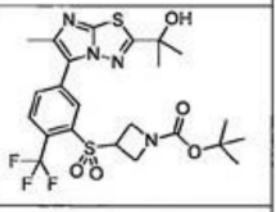
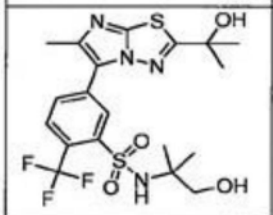
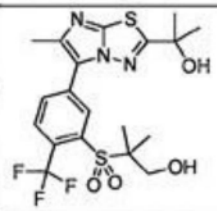
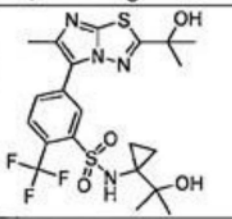
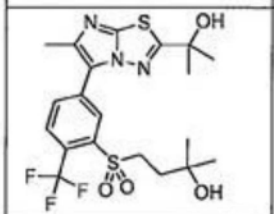
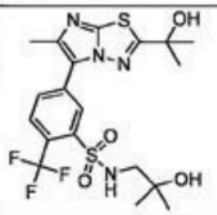
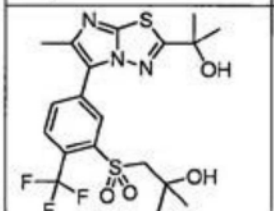
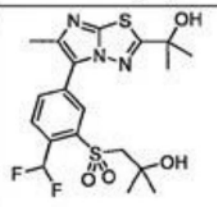
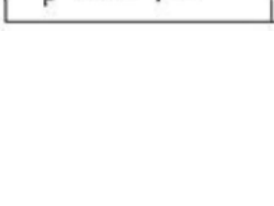
R^4表示C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基或卤代C_1-C_6烷基;并且

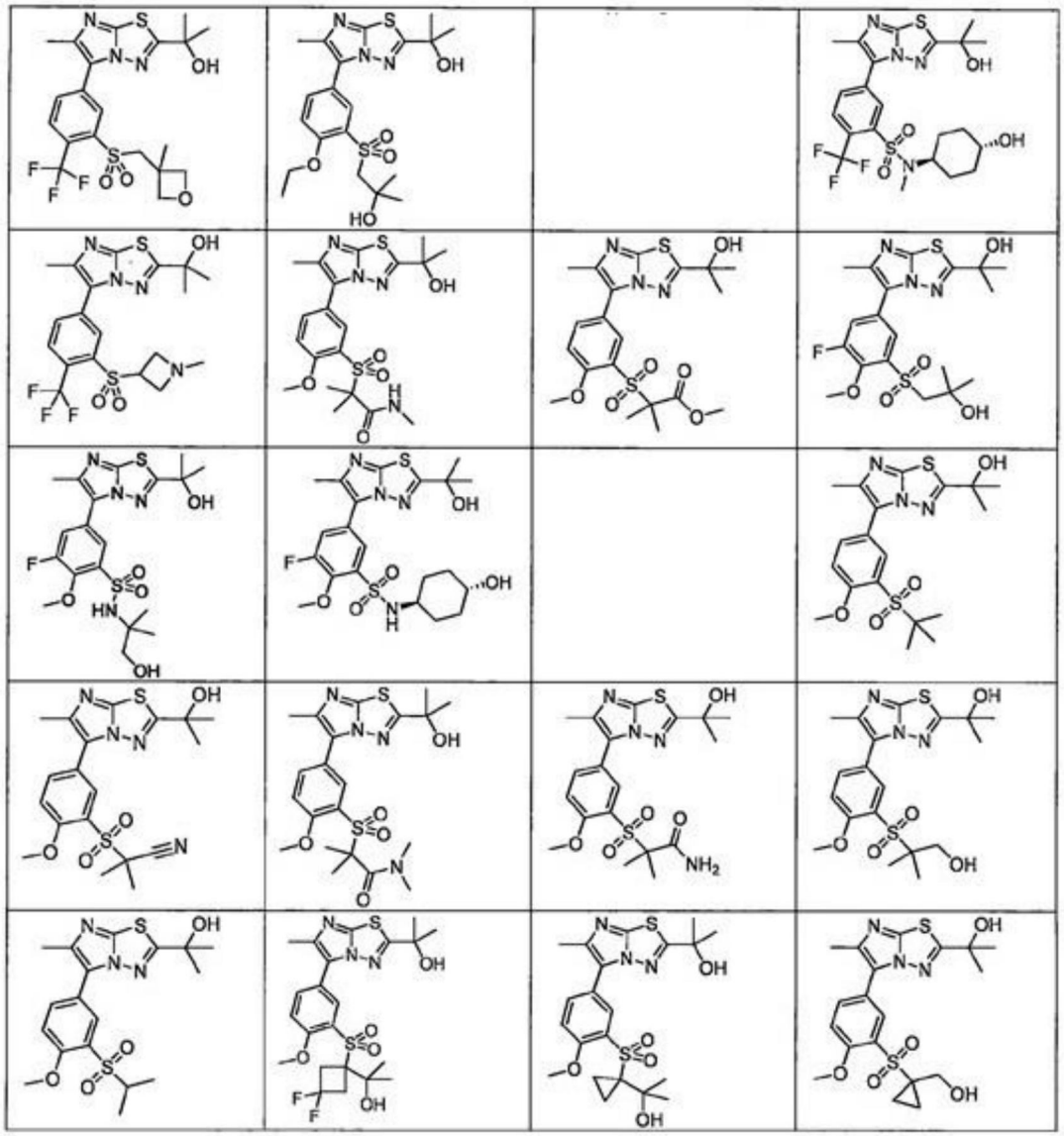
G表示羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立为H或C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代。

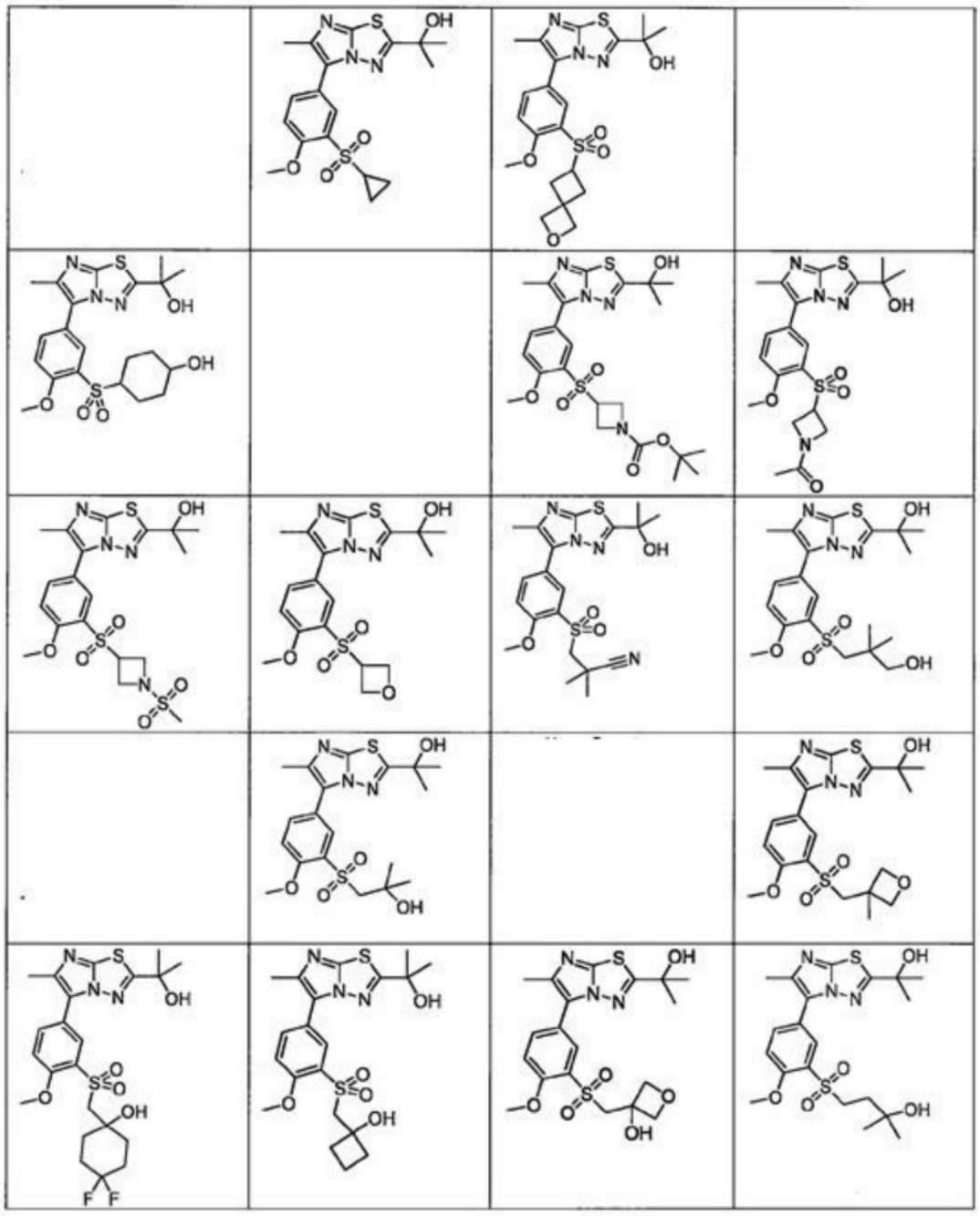
3.根据权利要求2所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中在通式(1)中,R^4为C_1-C_6烷氧基。

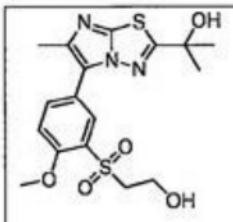
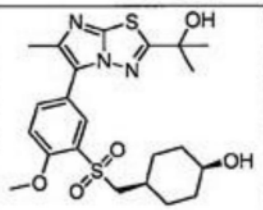
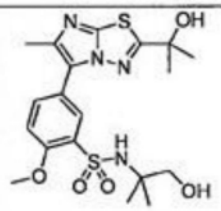
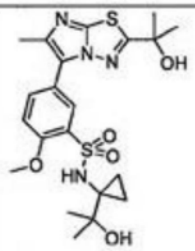
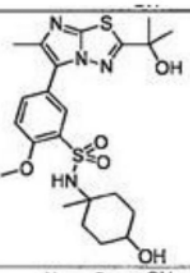
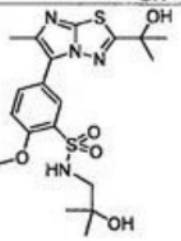
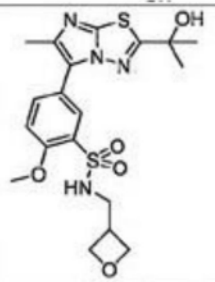
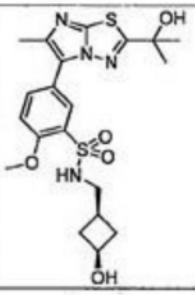
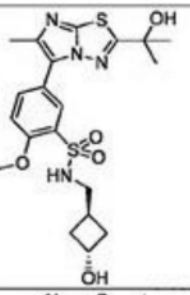
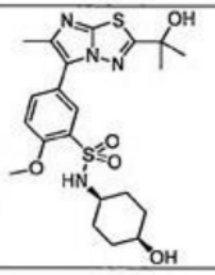
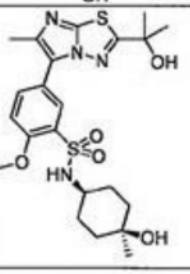
4.根据权利要求1所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中由通式(1)表示的化合物为以下所列的化合物中的任一种

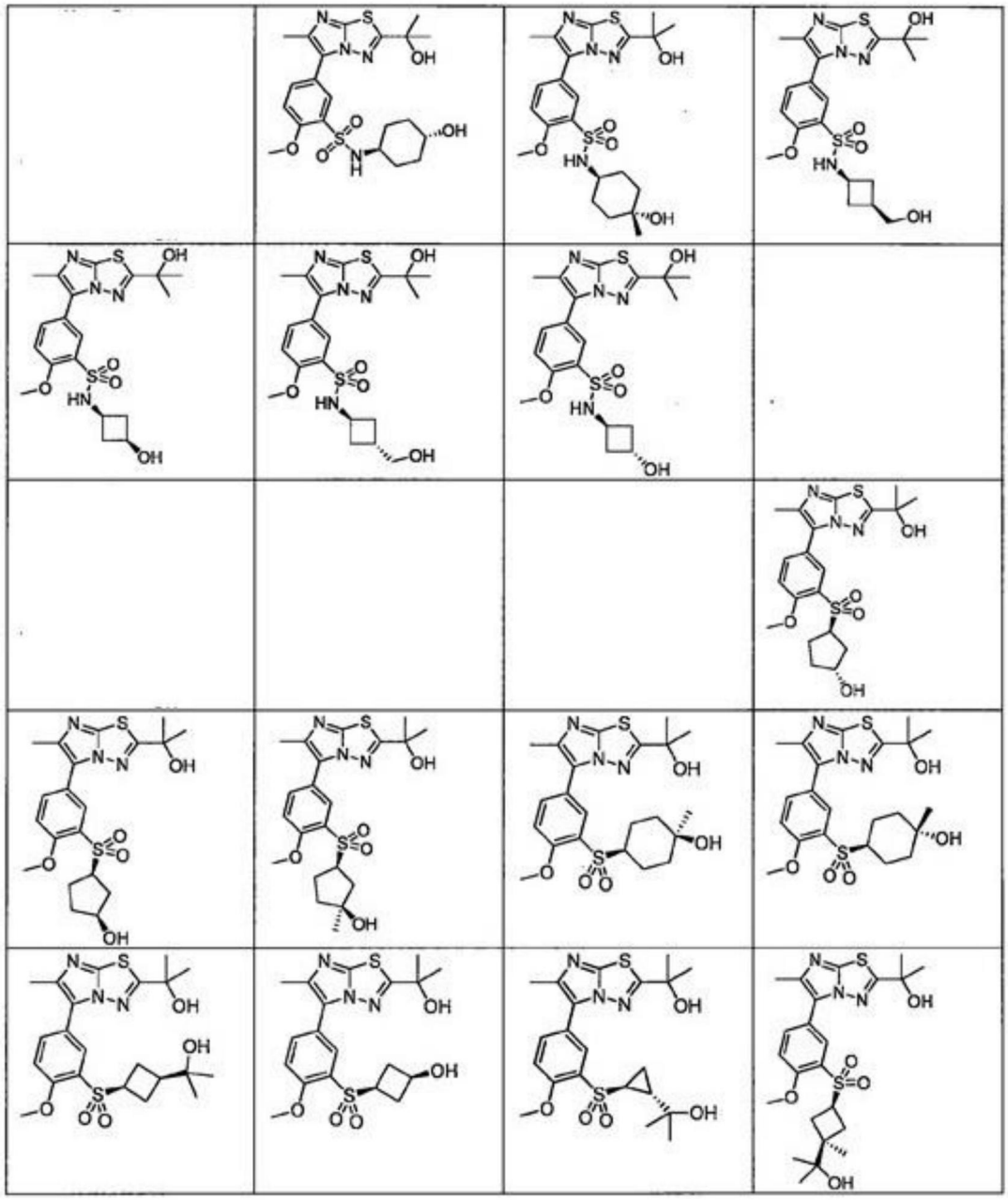


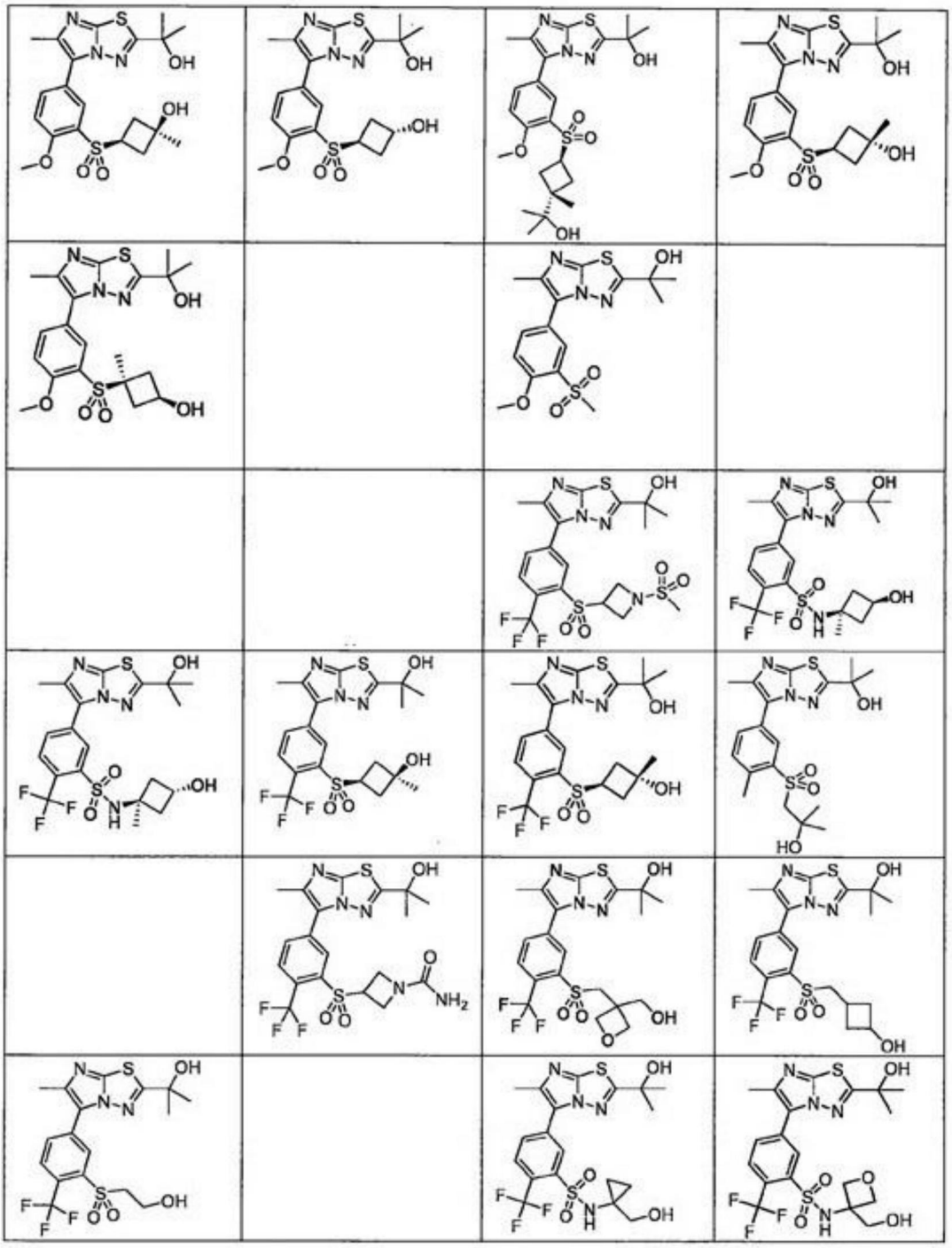
			
			
			
			
			
			

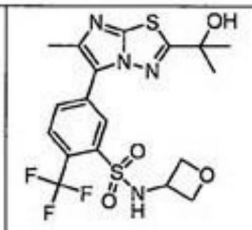
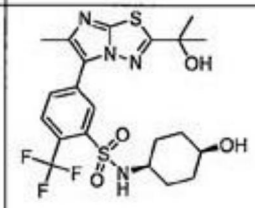
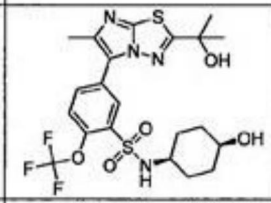
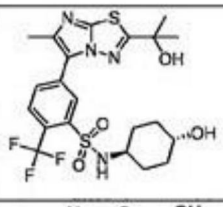
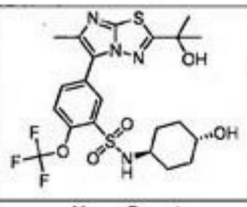
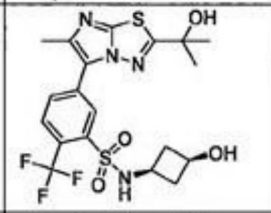
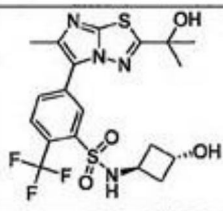
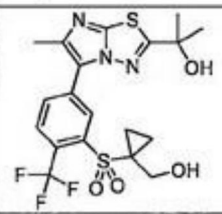
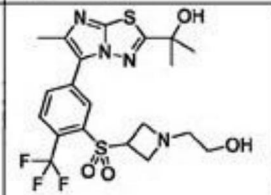
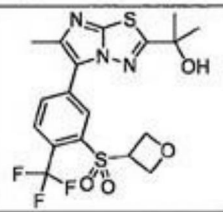
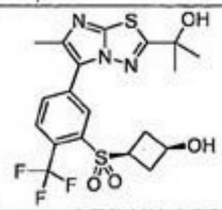
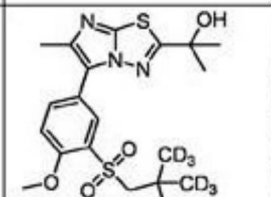
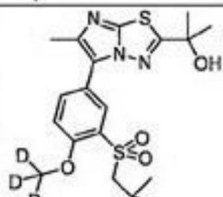
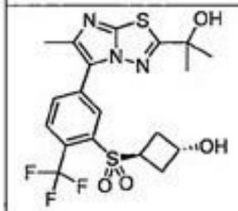


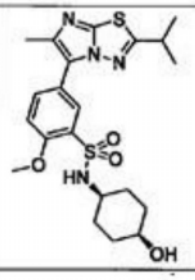
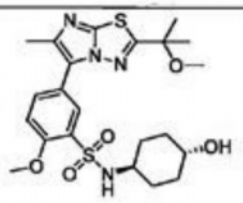
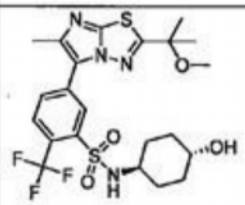
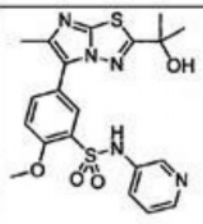


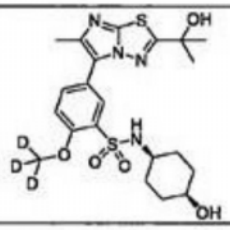
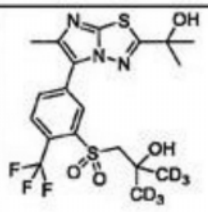
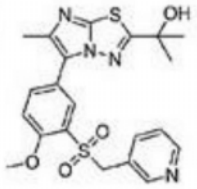
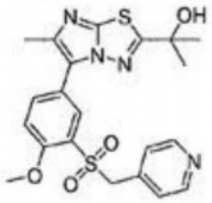
			
			
			
			
			

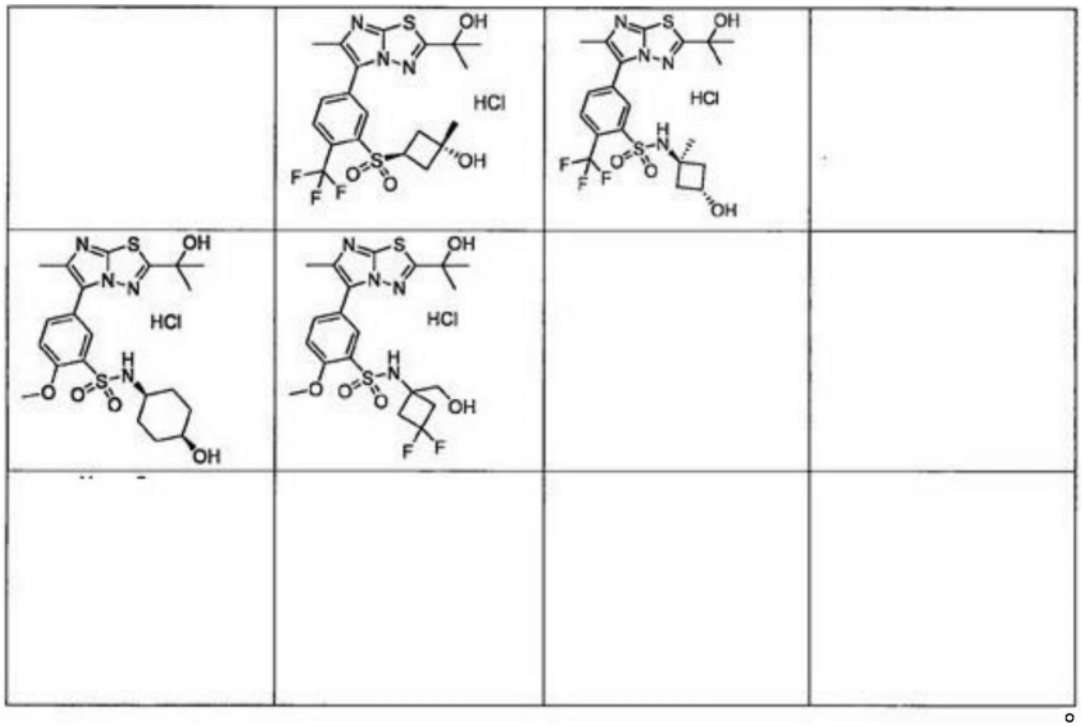






5.一种药物,所述药物包含根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐作为活性成分。

6.一种对抗属于小核糖核酸病毒科的病毒的抗病毒剂,所述抗病毒剂包含根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐作为活性成分。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于治疗或预防由肠病毒、鼻病毒或柯萨奇病毒引起的病毒感染的药物的用途。

8.一种用于治疗或预防由肠病毒、鼻病毒或柯萨奇病毒引起的病毒感染的药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

9.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于治疗或预防哮喘或COPD加剧的药物的用途。

10.一种用于治疗或预防哮喘或COPD加剧的药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

双环杂芳族环衍生物

[技术领域]

[0001] 本发明涉及具有抗小核糖核酸病毒作用的双环杂芳族环的衍生物或包含该衍生物的药物组合物及其药物用途。

[背景技术]

[0002] 小核糖核酸病毒是属于小核糖核酸病毒科的有单个正链RNA基因组的RNA病毒之一。小核糖核酸病毒由小(对应于“pico”)核糖核酸(对应于“rna”)和规则的二十面体衣壳蛋白组成。小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)被分类为肠病毒属(Enterovirus)、肝病毒属(Hepatovirus)、副肠孤病毒属(Parechovirus)、嵴病毒属(Kobuvirus)、心脏病毒属(Cardiovirus)等,并且在该科中包括的许多病毒都与人类疾病有关。

[0003] 由肠病毒属引起的病毒感染,例如儿童肠病毒感染,会导致急性呼吸道炎症、肠胃炎、疱疹性咽峡炎、手足口病、病毒疹、无菌性脑膜炎、急性脑脊髓炎、急性脊髓灰质炎(小儿麻痹症)、心肌炎、出血性结膜炎等。鼻病毒会引起普通感冒(感冒症状)或哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)加剧。在由肝病毒属引起的已知病毒感染中有由甲型肝炎病毒引起的甲型肝炎感染。由副肠孤病毒属引起的人副肠孤病毒感染通常会引起肠胃炎的症状(腹泻、呕吐)和感冒的征兆(咳嗽、流鼻涕)。已知人副肠孤病毒感染很少引起心肌炎和无菌性脑膜炎。被分类为嵴病毒属的爱知病毒,小核糖核酸病毒科,已知为肠胃炎的病因病毒。

[0004] 因此,已知属于小核糖核酸病毒科的病毒是根据其病毒种类引起多种疾病的病原体。

[0005] 另一方面,尚未研发出有效对抗属于小核糖核酸病毒科的病毒感染的治疗剂。据报道,普来可那立(3-(3,5-二甲基-4-(3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙氧基)苯基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁唑)(专利文献1)和恩韦肟(2-氨基-1-(异丙基磺酰基)-6-苯并咪唑苯基酮肟)(专利文献2)是有抗小核糖核酸病毒作用的化合物。但是,这些化合物并未在临床上使用,并且其结构与本发明的化合物不同。

[0006] 此外,迄今已知的包含具有双环杂芳族环骨架的化合物的抗病毒剂包括例如咪唑并吡嗪(非专利文献1),它们的结构也与本发明化合物的结构不同。

[0007] [引用清单]

[0008] [专利文献]

[0009] [专利文献1]JP H06-49066

[0010] [专利文献2]US 4118742

[0011] [非专利文献]

[0012] [非专利文献1]ACS Med.Chem.Lett.,2013,4,585。

[0013] [发明概述]

[0014] [技术问题]

[0015] 如上所述,目前尚未研发出有效对抗属于小核糖核酸病毒科的病毒感染的治疗剂。本发明的目的是提供一种对属于小核糖核酸病毒科的病毒具有抗病毒作用的化合物,

特别是鼻病毒。

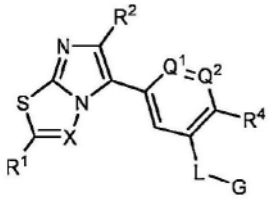
[0016] [问题的解决方法]

[0017] 发明人进行了专心研究,结果发现,由以下通式(1)表示的双环杂芳族环化合物(以下可称为化合物(1))具有有效的抗小核糖核酸病毒作用,并且作为药物具有成功地令人满意的性能,最终完成本发明。

[0018] 更具体地讲,本发明如下:

[0019] [1]一种由通式(1)表示的化合物:

[0020] [式1]

[0021]  (1)

[0022] 其中

[0023] X表示N或CH;

[0024] Q^1表示N或CH;

[0025] Q^2表示N或CR^3;

[0026] L表示-SO_2-、-$SO_2C(R^8)_2$-或-SO_2NR^8-;

[0027] R^1表示H;C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、羧基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;C_3-C_6环烷基,其中所述环烷基任选用一个或多个选自卤代C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基和氰基的取代基取代;或C_2-C_6烯基,其中所述烯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷氧基、氰基、羧基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;

[0028] R^2表示C_1-C_6烷基;

[0029] R^3表示H;C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;羟基;C_1-C_6烷氧基;卤代C_1-C_6烷基;氰基;C_3-C_{10}环烷基;3至10元杂环烷基;C_3-C_{10}环烷基氧基;3至10元杂环烷基氧基;-C(O)R^9;-C(O)$NR^{10}R^{11}$;或卤素原子;

[0030] R^4表示H、卤素原子、C_1-C_6烷氧基、氘代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷氧基、羟基C_1-C_6烷基、羟基、氰基、-C(O)R^9、-C(O)$NR^{10}R^{11}$或$NR^{10}R^{11}$;

[0031] 当Q^2为CR^3时,R^3和R^4可连接在一起,以形成环;

[0032] G表示-R^5-R^6-R^7;羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基和羟基C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,

并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_5-C_8双环烷基,其中所述C_5-C_8双环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元杂环烷基,其中所述3至10元杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}、-$C(O)N(R^{13})_2$和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6烷基,其中所述C_1-C_6烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;苯基,其中所述苯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;或杂芳基,其中所述杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

[0033] R^5表示羟基C_1-C_6亚烷基,其中所述羟基C_1-C_6亚烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基和羟基C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6亚环烷基,其中所述C_3-C_6亚环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_5-C_8亚双环烷基,其中所述C_5-C_8亚双环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元亚杂环烷基,其中所述3至10元亚杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}、-$C(O)N(R^{13})_2$和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;亚苯基,其中所述亚苯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;或亚杂芳基(heteroallylene),其中所述亚杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

[0034] R^6表示键或C_3-C_6亚环烷基;

[0035] R^7表示H或羟基;

[0036] 各R^8独立表示H或C_1-C_6烷基;

[0037] R^9表示H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷氧基;

[0038] R^{10}表示H或C_1-C_6烷基;

[0039] R^{11}表示H或C_1-C_6烷基;

[0040] R^{12}表示H或C_1-C_6烷基;并且

[0041] 各R^{13}独立表示H、C_1-C_6烷基或羟基C_1-C_6烷基。

[0042] [2]根据[1]所述的化合物,其中在通式(1)中,Q^1为CH,Q^2为CR^3,并且R^3为H。

[0043] [3]根据[1]所述的化合物,其中在通式(1)中,X为N。

[0044] [4]根据[1]至[3]所述的化合物,其中在通式(1)中,R^2为甲基。

[0045] [5]根据[1]至[4]所述的化合物,其中在通式(1)中,

[0046] X表示N;

[0047] Q^1表示CH;

[0048] Q^2表示CR^3;

[0049] L表示-SO_2-;

[0050] R^1表示C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;

[0051] R^2表示甲基;

[0052] R^3表示H;

[0053] R^4表示C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基或卤代C_1-C_6烷基;并且

[0054] G表示羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立为H或C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代。

[0055] [6]根据[5]所述的化合物,其中在通式(1)中,R^4为C_1-C_6烷氧基。

[0056] [7]根据[1]至[4]所述的化合物,其中在通式(1)中,

[0057] X表示N;

[0058] Q^1表示CH;

[0059] Q^2表示CR^3;

[0060] L表示-SO_2-、-SO_2NR^8-或-$SO_2C(R^8)_2$-;

[0061] R^1表示C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个羟基或C_1-C_6烷氧基取代;

[0062] R^2表示甲基;

[0063] R^3表示H或卤素原子;

[0064] R^4表示C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或卤代C_1-C_6烷氧基;并且

[0065] G表示羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立为H或C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和-SO_2R^{12},并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元杂环烷基,其中所述3至10元杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和-C(O)$N(R^{13})_2$,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6烷基,其中所述C_1-C_6烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-C(O)$N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;或杂芳基,其中所述杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-C(O)R^9、-C(O)

$NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、$-SO_2R^{12}$和C_1-C_6烷氧基的取代基取代。

[0066] [8]根据[1]所述的化合物,其中在通式(1)中,

[0067] X表示CH;

[0068] Q^1表示N或CH;

[0069] Q^2表示N或CR^3;

[0070] L表示$-SO_2-$、$-SO_2NR^8-$或$-SO_2C(R^8)_2-$;

[0071] R^1表示H;C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷氧基和3至10元杂环烷基氧基的取代基取代;C_3-C_6环烷基,其中所述环烷基任选用一个或多个选自C_1-C_6烷氧基和羟基的取代基取代;或C_2-C_6烯基;

[0072] R^2表示C_1-C_6烷基;

[0073] R^3表示H或卤素原子;

[0074] R^4表示卤素原子、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷氧基、氰基或$NR^{10}R^{11}$;

[0075] G表示羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立为H或C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立为H、羟基或C_1-C_6烷氧基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元杂环烷基;苯基,其中所述苯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{10}R^{11}$、$-C(O)R^9$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、$-SO_2R^{12}$和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;或杂芳基,其中所述杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{10}R^{11}$、$-C(O)R^9$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、$-SO_2R^{12}$和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

[0076] R^8表示H或C_1-C_6烷基;

[0077] R^{10}表示H或C_1-C_6烷基;并且

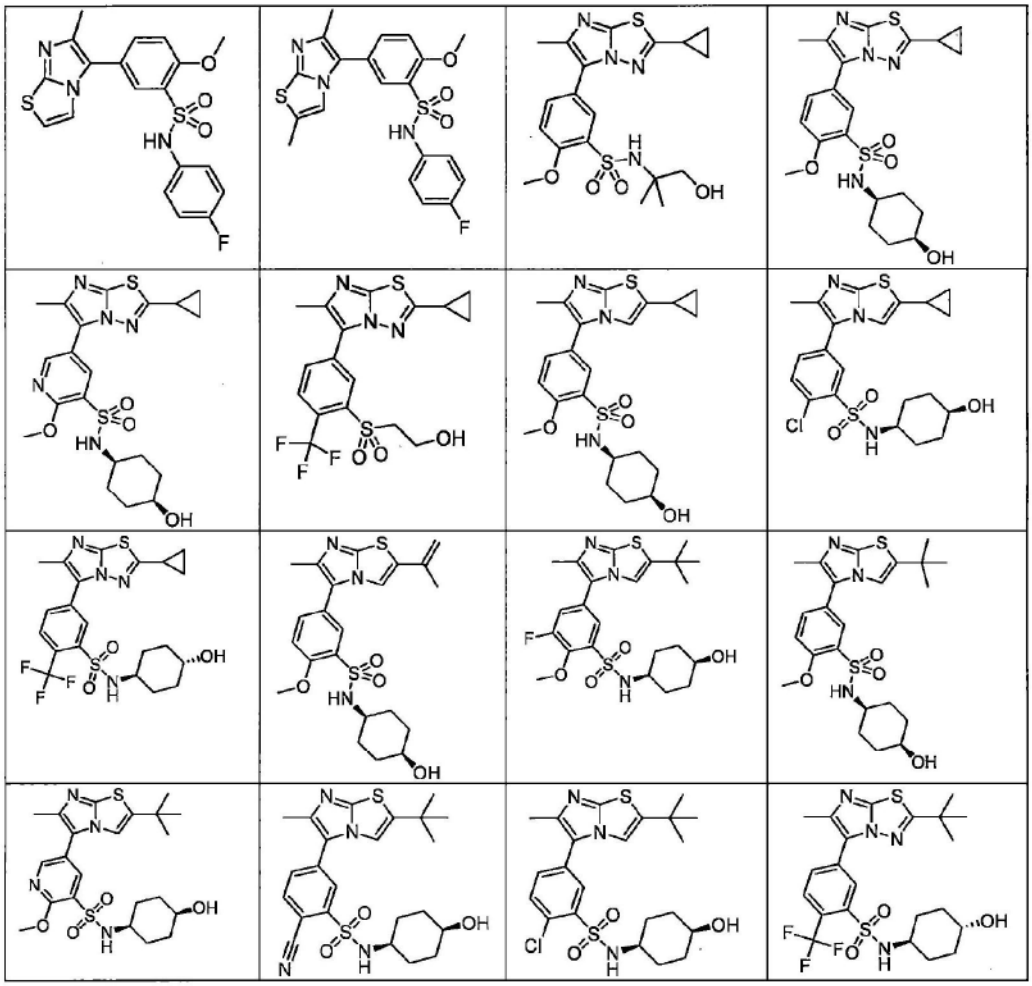
[0078] R^{11}表示H或C_1-C_6烷基。

[0079] [9]根据[8]所述的化合物,其中在通式(1)中,Q^1为CH,并且Q^2为N。

[0080] [10]根据[1]所述的化合物,其中由以上通式(1)表示的化合物为表1至11中所列的化合物中的任一种。

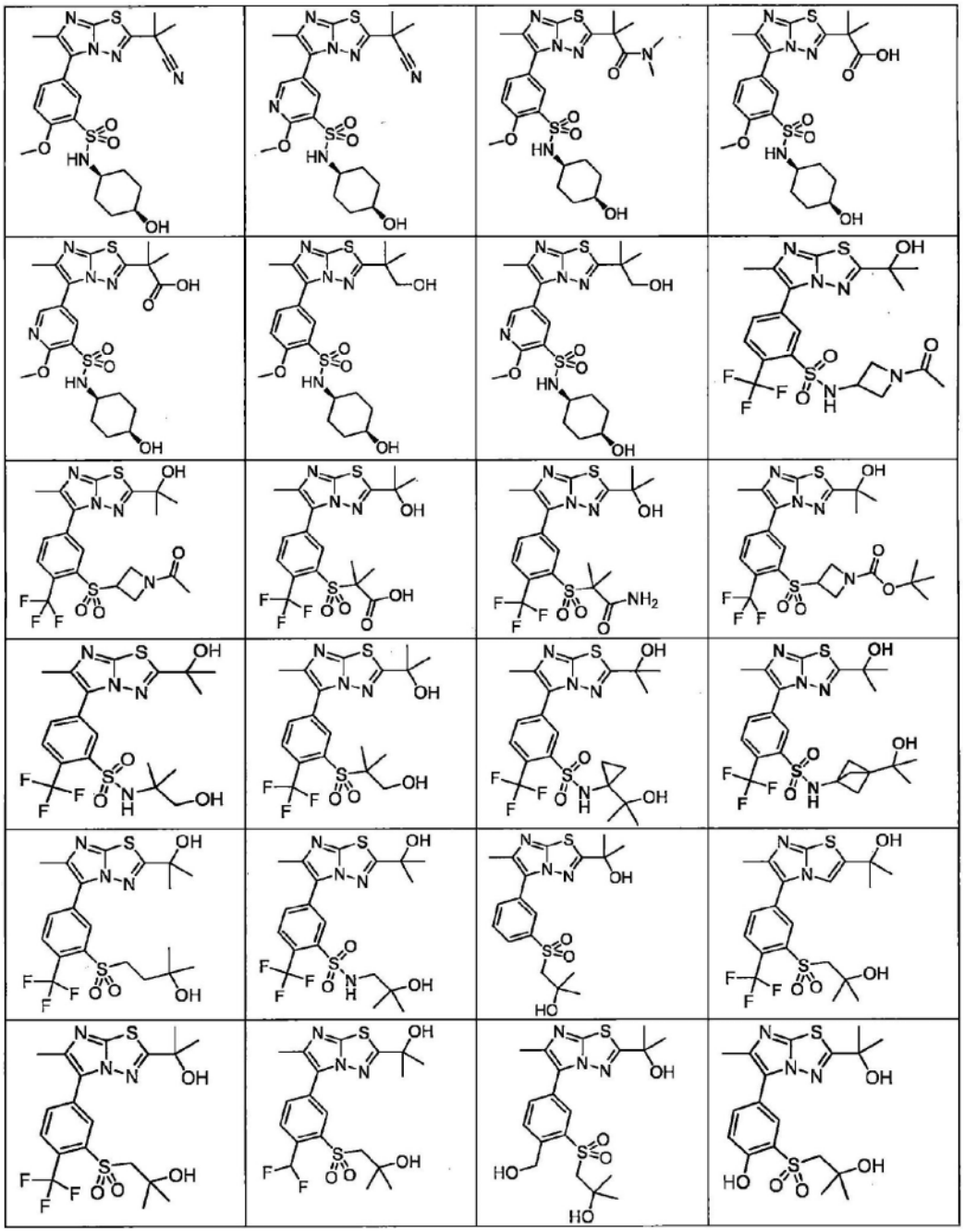
[0081] [表1]

[0082]



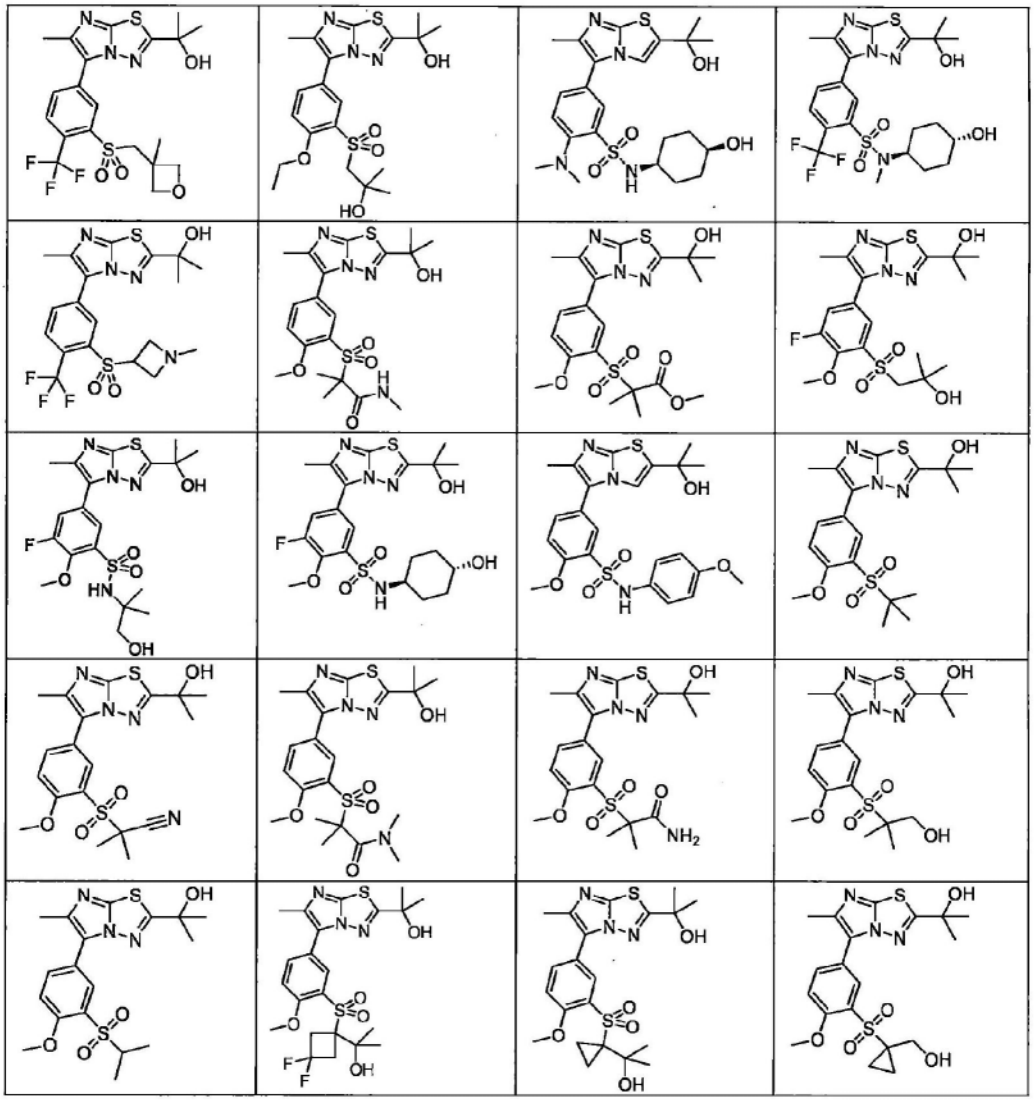
[0083] [表2]

[0084]



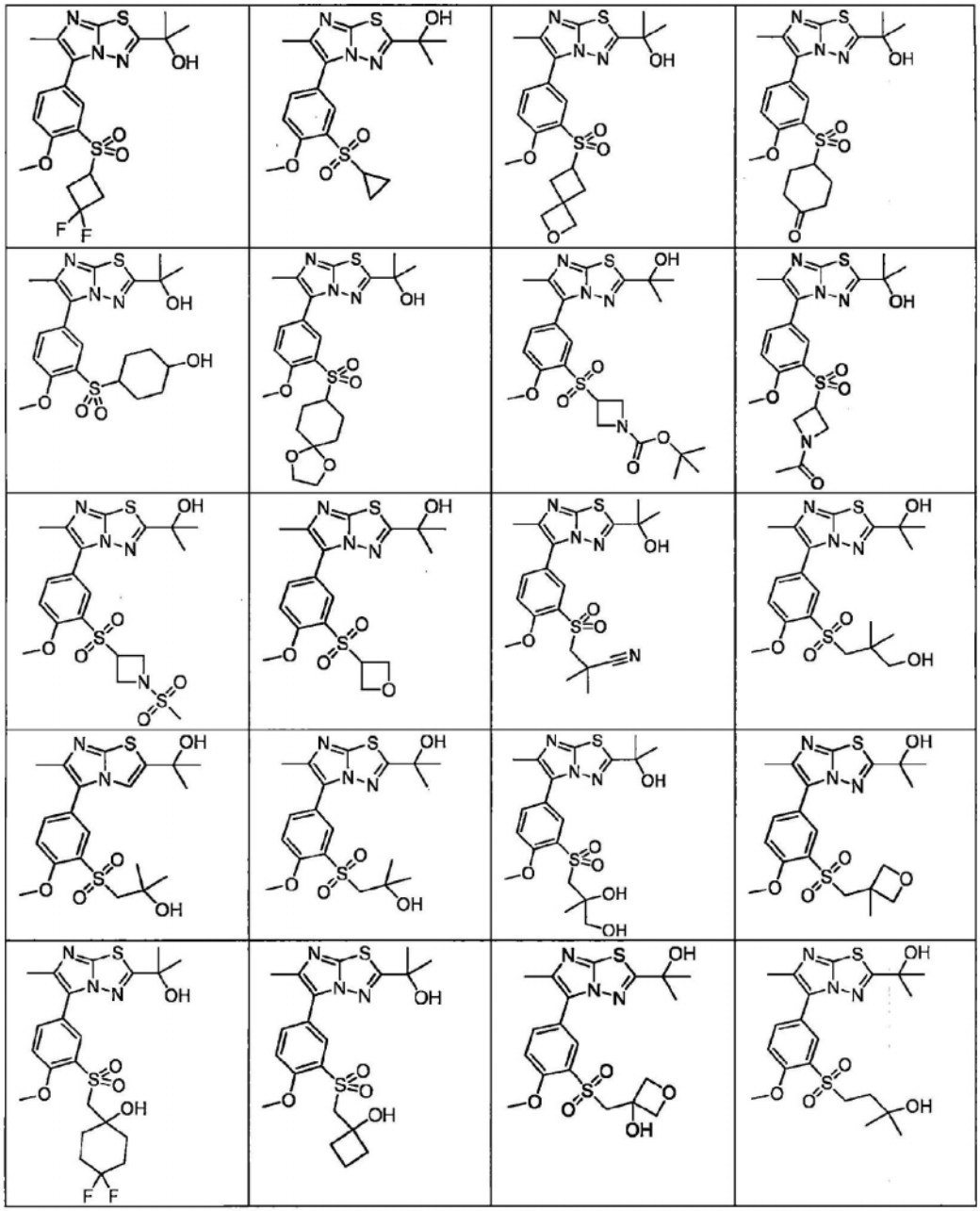
[0085] [表3]

[0086]



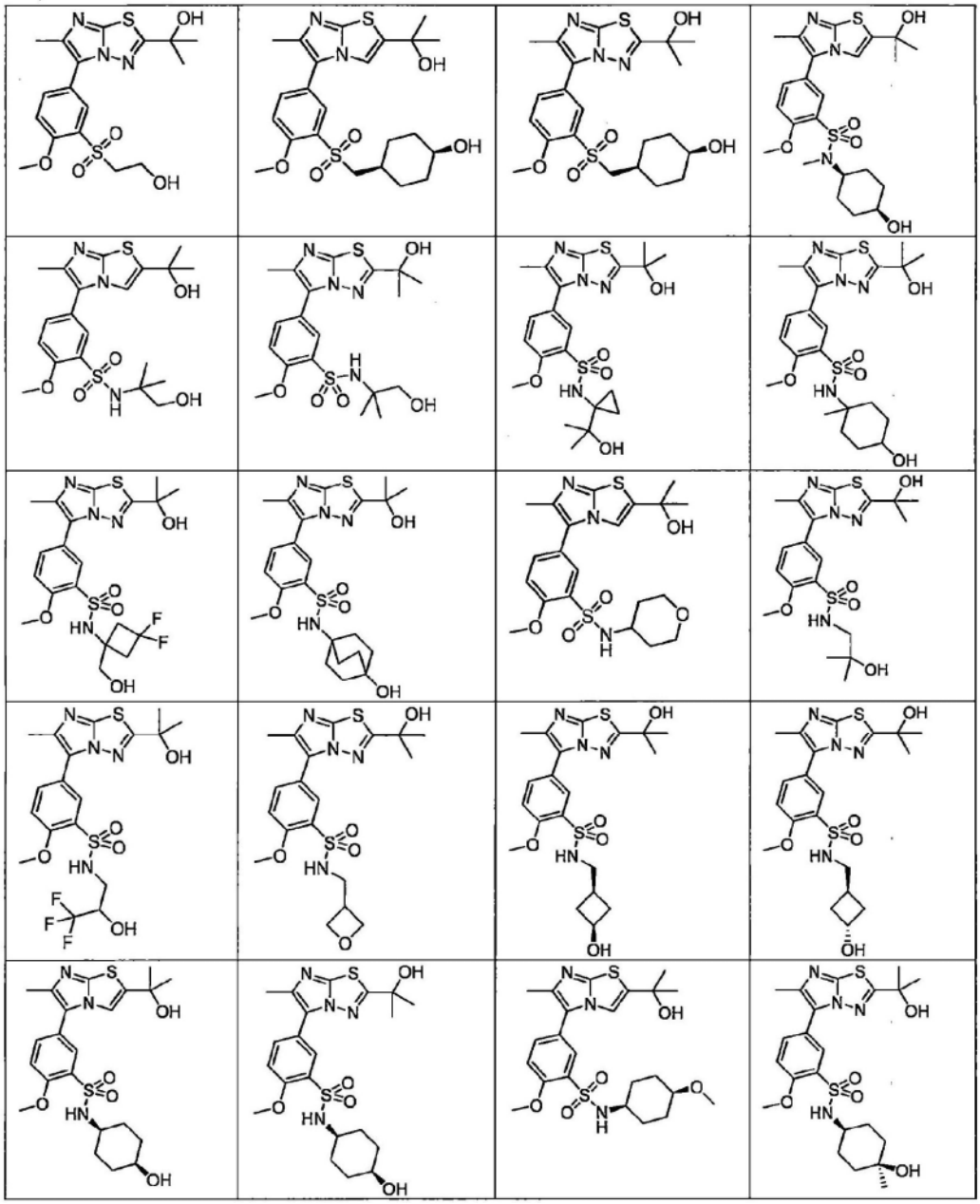
[0087] [表4]

[0088]



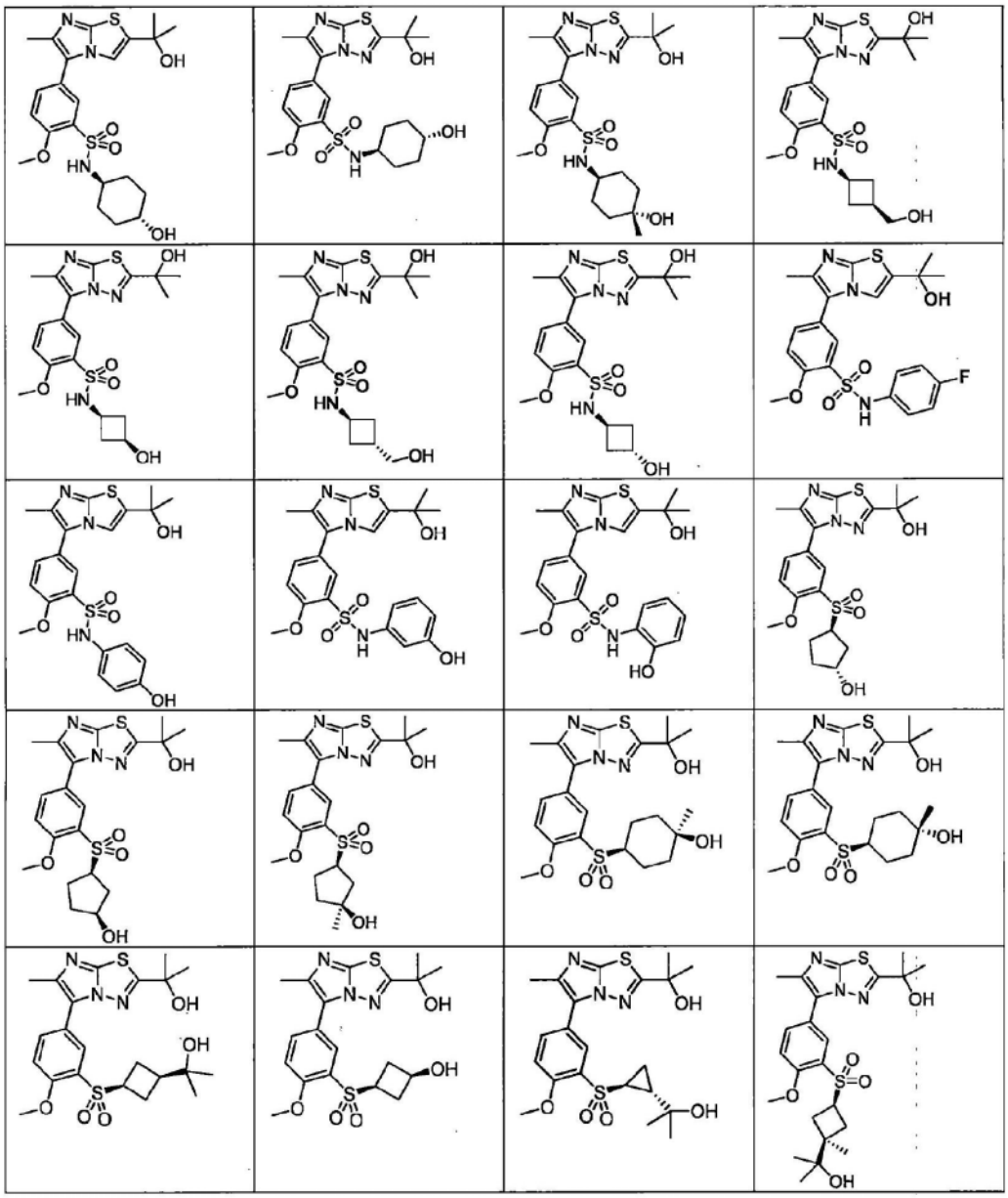
[0089] [表5]

[0090]



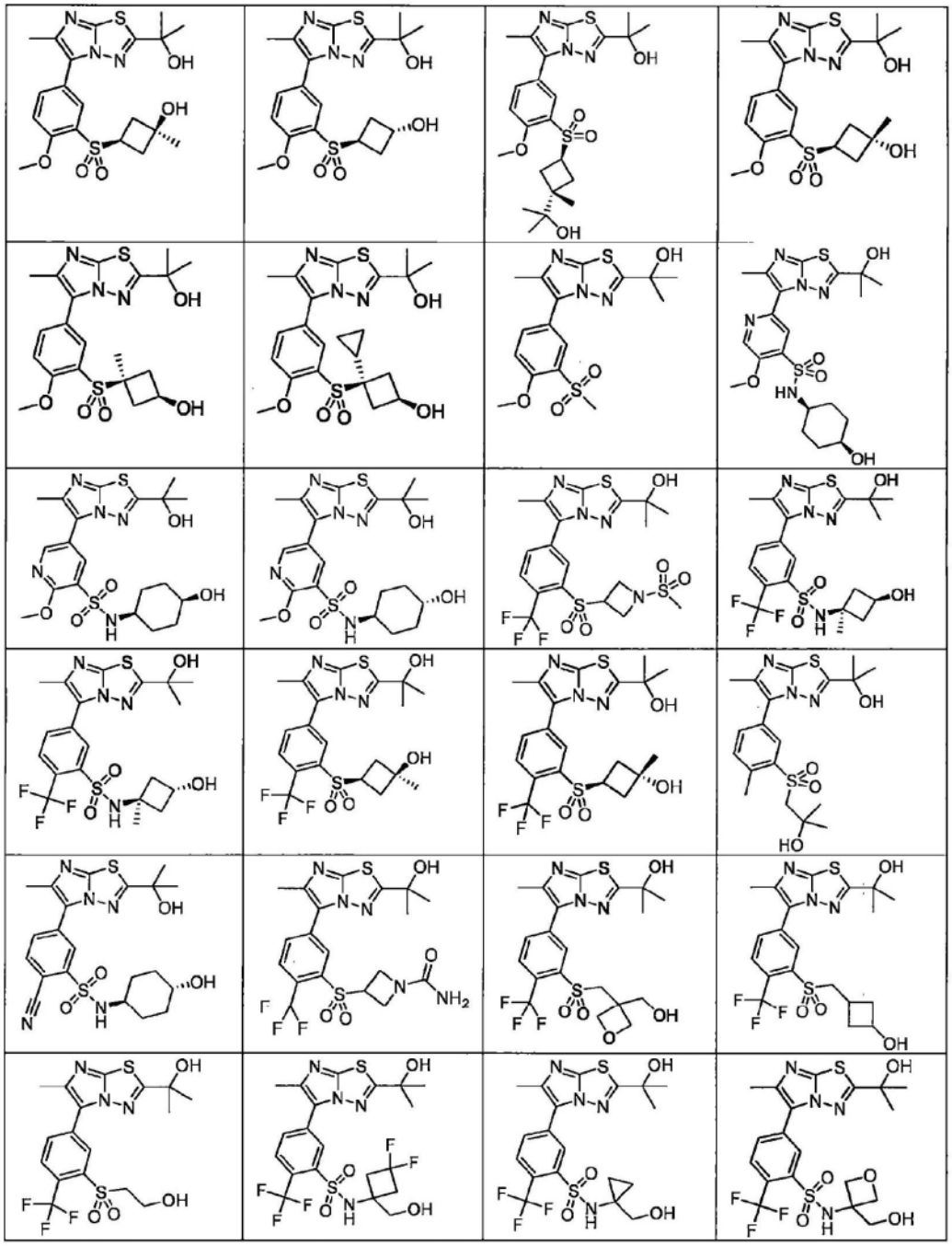
[0091] [表6]

[0092]



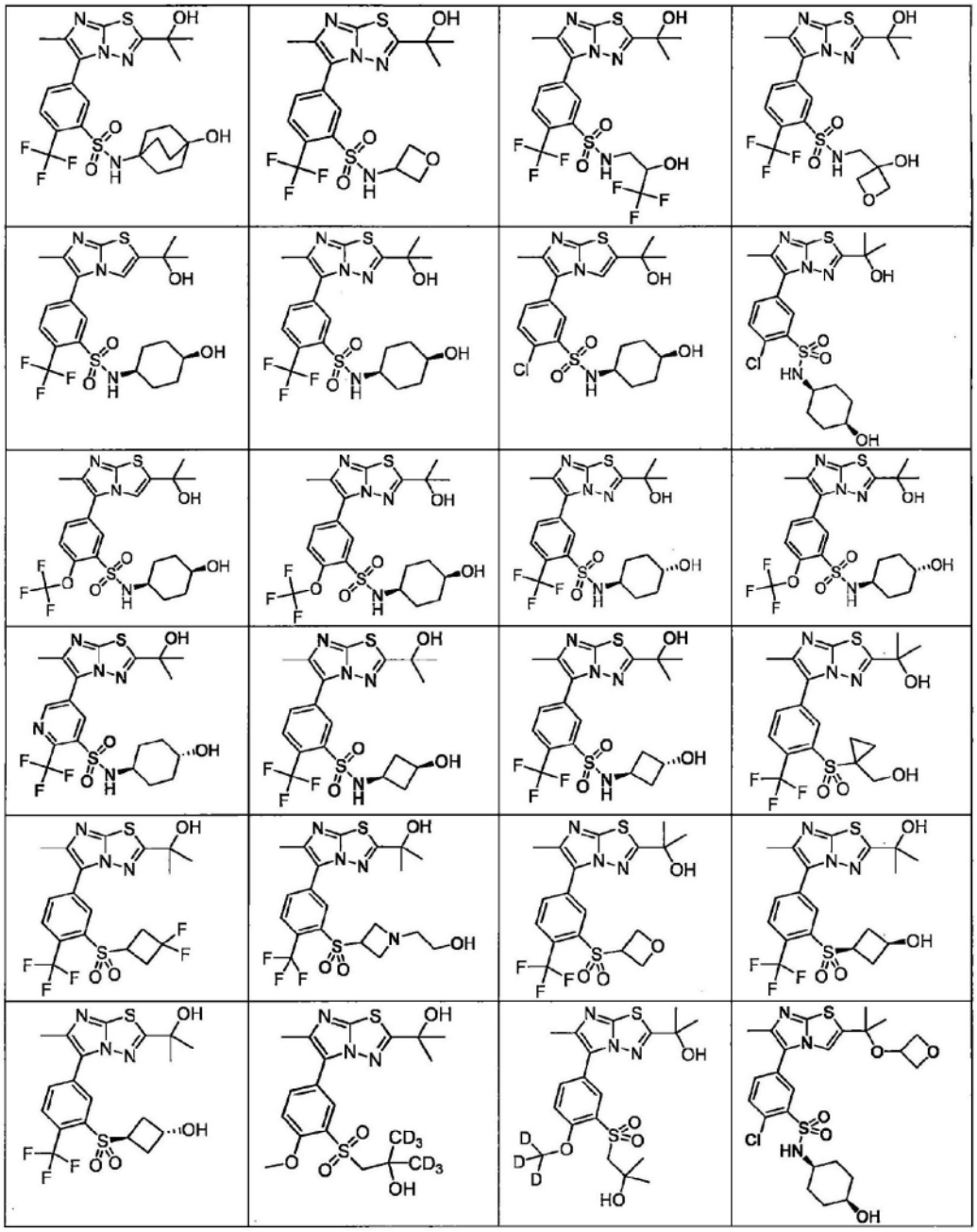
[0093] [表7]

[0094]



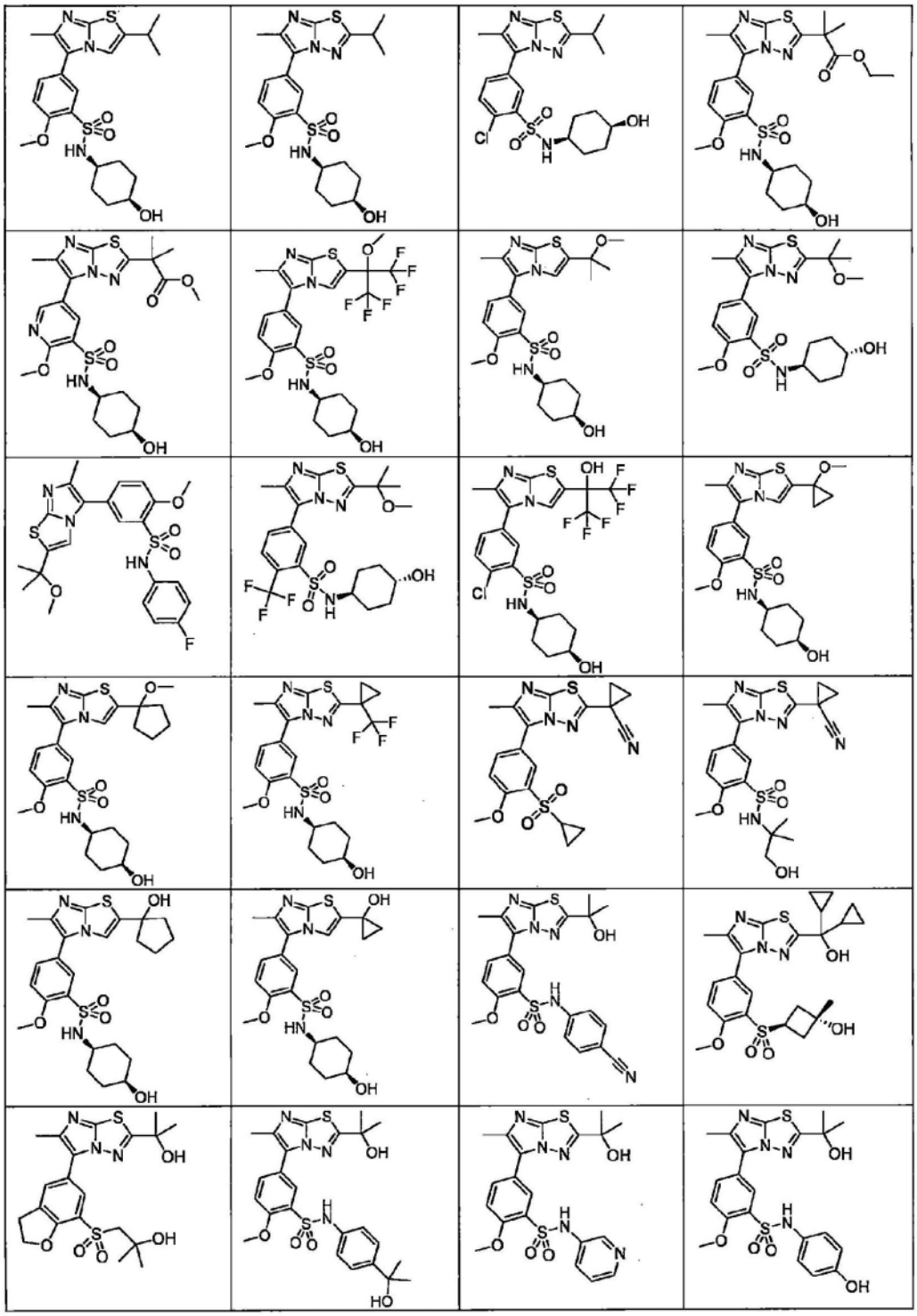
[0095] [表8]

[0096]



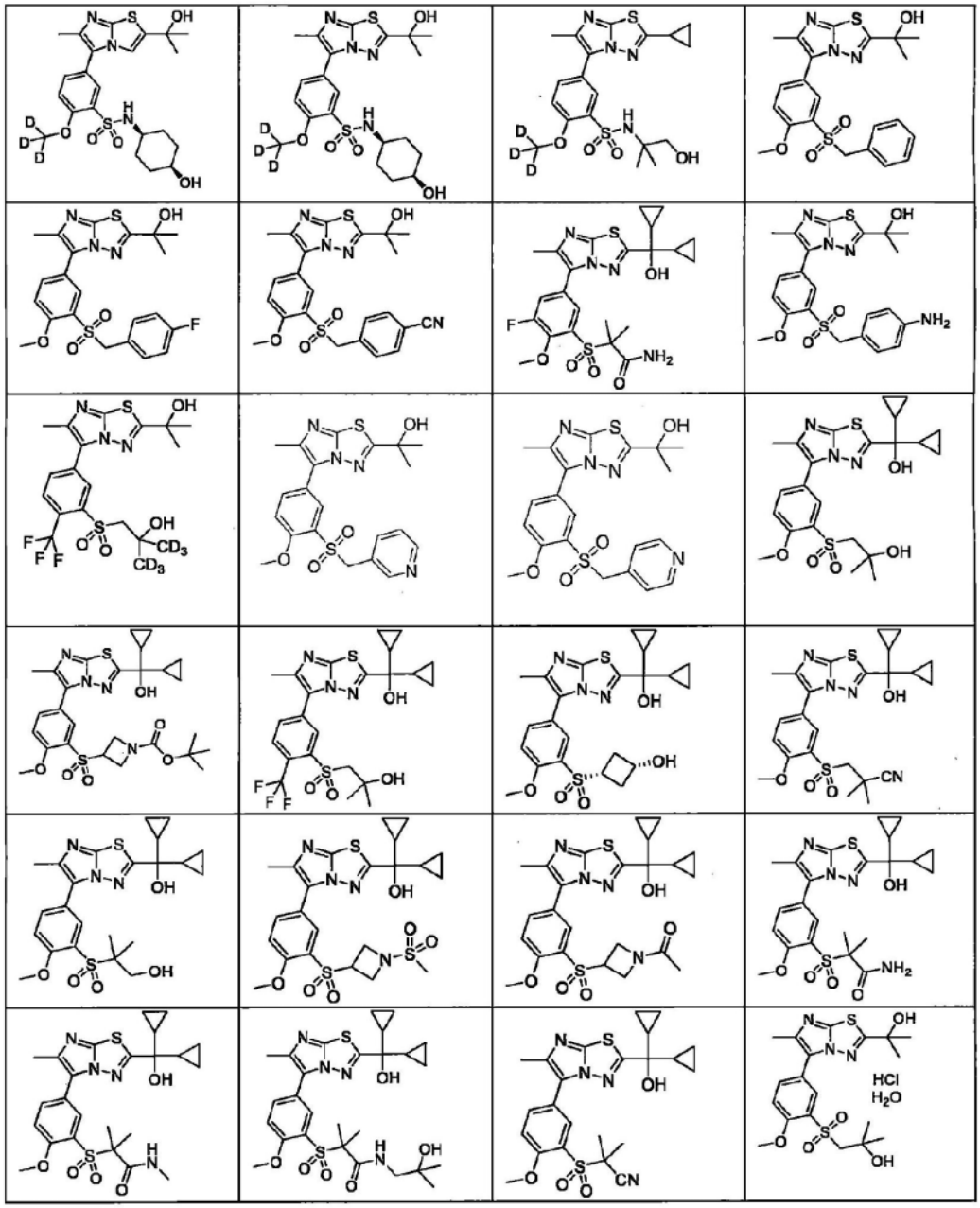
[0097] [表9]

[0098]



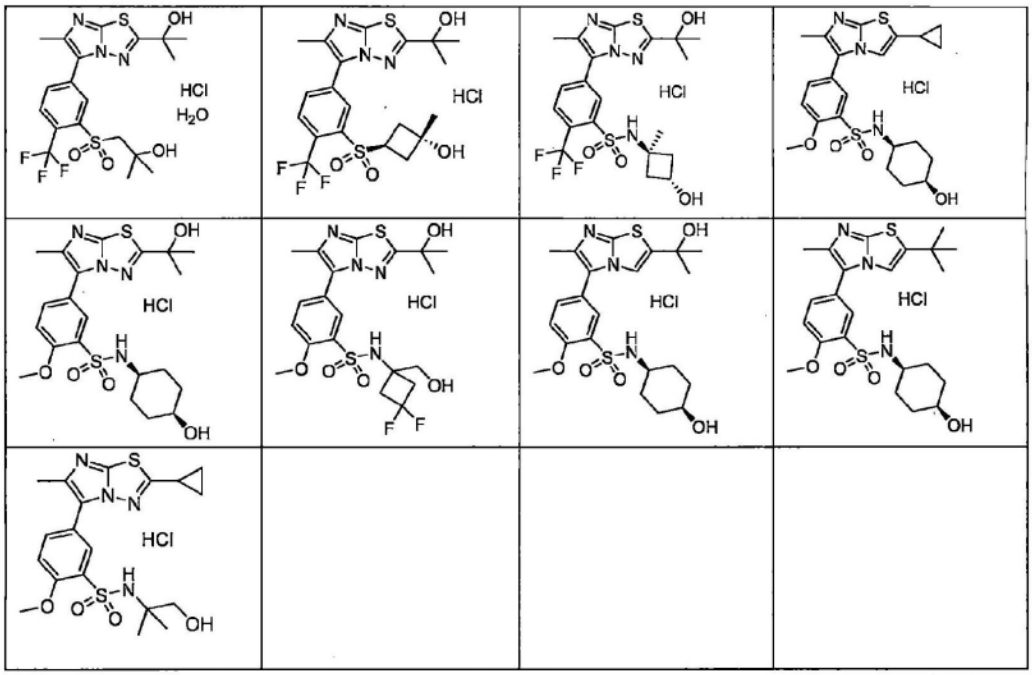
[0099] [表10]

[0100]



[0101] [表11]

[0102]



[0103] [11]根据[1]至[10]中任一项所述的化合物的药理学上可接受的盐或根据[1]至[10]中任一项所述的化合物的水合物或其药理学上可接受的盐。

[0104] [12]一种药物,所述药物包含根据[1]至[11]中任一项所述的化合物作为活性成分。

[0105] [13]一种对抗属于小核糖核酸病毒科的病毒的抗病毒剂,所述抗病毒剂包含根据[1]至[11]中任一项所述的化合物作为活性成分。

[0106] [14]一种用于治疗或预防由肠病毒、鼻病毒或柯萨奇病毒引起的病毒感染的方法,所述方法包括施用根据[1]至[11]中任一项所述的化合物。

[0107] [15]根据[1]至[11]中任一项所述的化合物用于制造用于治疗或预防由肠病毒、鼻病毒或柯萨奇病毒引起的病毒感染的药物的用途。

[0108] [16]一种用于治疗或预防由肠病毒、鼻病毒或柯萨奇病毒引起的病毒感染的药物组合物,所述药物组合物包含根据[1]至[11]中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[0109] [17]一种用于治疗或预防哮喘或COPD加剧的方法,所述方法包括施用根据[1]至[11]中任一项所述的化合物。

[0110] [18]根据[1]至[11]中任一项所述的化合物用于制造用于治疗或预防哮喘或COPD加剧的药物的用途。

[0111] [19]一种用于治疗或预防哮喘或COPD加剧的药物组合物,所述药物组合物包含根据[1]至[11]中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[0112] [发明的有利效果]

[0113] 本发明可提供一种对属于小核糖核酸病毒科的病毒具有抗病毒作用的化合物,特别是鼻病毒。

[0114] [实施方案的描述]

[0115] 现在将描述本文所用术语。

[0116] 本文所用术语“C_n-C_m”是指n至m个数目的碳原子,其中各n和m为相互独立的自然数,并且m大于n。例如,“C_1-C_6”是指1至6个碳原子。

[0117] 本文所用术语“卤素原子”是指氟、氯、溴或碘原子。卤素原子优选为氟或氯原子。

[0118] 本文所用术语“烷基”是指其中一个氢原子从直链或支链的饱和脂族烃去除的基团。烷基的实例包括例如甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、异戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-己基和异己基。

[0119] 本文所用术语“氘代C_1-C_6烷基”是指具有1至6个碳原子的上述“烷基”,其中任何氢原子用一个或多个氘原子取代。

[0120] 本文所用术语“亚烷基”是指通过从上述“烷基”去除任何一个氢原子得到的二价基团。具体实例包括甲烷二基、1,1-乙烷二基、1,2-乙烷二基、1,1-丙烷二基、1,2-丙烷二基、1,3-丙烷二基、2,2-丙烷二基、1,4-丁烷二基、2-甲基-1,1-丙烷二基、2-甲基-1,2-丙烷二基、1,5-戊烷二基、3-甲基-1,3-丁烷二基和1,6-己烷二基。

[0121] 本文所用术语“羟基C_1-C_6烷基”是指其中具有1至6个碳原子的“烷基”的一个氢原子用羟基取代的上述“烷基”。羟基C_1-C_6烷基的实例包括例如羟基甲基、1-羟基乙基、1-羟基-1,1-二甲基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基和3-羟基丙基。

[0122] 本文所用术语“羟基C_1-C_6亚烷基”是指通过从上述“羟基C_1-C_6烷基”去除任何一个氢原子得到的二价基团。羟基C_1-C_6亚烷基的实例包括例如羟基亚甲基、1-羟基亚乙基、1-羟基-1,1-二甲基亚甲基、2-羟基亚乙基、2-羟基-2-甲基亚丙基和3-羟基亚丙基。

[0123] 本文所用术语“烷氧基”是指连接到氧原子的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、1-丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1-戊基氧基和1-己基氧基。

[0124] 本文所用术语“氘代C_1-C_6烷氧基”是指具有1至6个碳原子的上述“烷氧基”,其中任何氢原子用一个或多个氘原子取代。

[0125] 本文所用“环烷基”是指单环或双环的饱和脂环族烃基。环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺庚基、螺辛基和八氢并环戊二烯基。

[0126] 本文所用术语“环烷氧基”是指与氧原子连接的上述“环烷基”。环烷氧基的实例包括例如环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基和环己基氧基。

[0127] 本文所用术语“亚环烷基”是指通过从上述“环烷基”去除任何一个氢原子得到的二价基团。亚环烷基的实例包括例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。

[0128] 本文所用术语“烯基”是指具有不饱和键的直链或支链烃基。烯基的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

[0129] 本文所用术语“酰基”是指衍生自直链或支链脂族羧酸的酰基。酰基的实例包括例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0130] 本文所用术语“烷氧基羰基”是指直链或支链的烷氧基羰基。烷氧基羰基的实例包括例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基、1-丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、1-戊基氧基羰基和1-己基氧基羰基。

[0131] 本文所用术语“双环烷基”是指具有5至8个碳原子的饱和脂环族烃基,其中相互不

相邻的环烷基的两个碳原子由C_1或C_2交联。双环烷基的实例包括例如双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

[0132] 本文所用术语“亚双环烷基”是指通过从上述“双环烷基”去除任何一个氢原子得到的二价基团。亚双环烷基的具体实例包括亚双环[1.1.1]戊基、亚双环[2.1.1]己基、亚双环[2.2.1]庚基和亚双环[2.2.2]辛基。

[0133] 本文所用术语“3至10元杂环烷基”是指具有1至4个独立选自N、N-氧化物、O、S、SO和SO_2的内环杂原子的3、4、5、6、7、8、9或10元单环、双环或三环饱和杂环烷基。3至10元杂环烷基的实例包括例如氮丙啶基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、硫氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环辛基(oxazocanyl)、八氢吲哚基、十氢喹啉基、氮杂螺庚基、氧氮杂螺庚基、氧氮杂螺辛基和氧氮杂螺壬基。

[0134] 本文所用术语“3至10元杂环烷基氧基”是指与氧原子连接的上述“3至10元杂环烷基”。3至10元杂环烷基氧基的实例包括例如氮丙啶基氧基和氮杂环丁烷基氧基。

[0135] 本文所用术语“亚苯基”是指通过从苯基去除任何一个氢原子得到的二价基团。

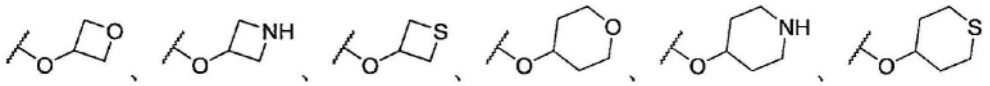
[0136] 本文所用术语“杂芳基”是指稳定的5至14元杂芳基,该基团部分或完全不饱和,并且具有碳原子和1、2、3或4个独立选自N、O和S的杂原子,其中如果需要,可使氮和硫原子氧化。换句话讲,可能出现N→O和S(O)p,其中p为1或2。氮原子可以被取代。换句话讲,氮原子可以为N或NR,其中R可定义为H;$-C(O)R^9$;$-C(O)NR^{10}R^{11}$;或C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、$-C(O)R^9$和$-C(O)NR^{10}R^{11}$的取代基取代。杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、indolenyl、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、萘啶基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基嘧啶基、羟吲哚基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基和1,3,4-三唑基。

[0137] 本文所用术语“亚杂芳基”是指通过从杂芳基去除任何一个氢原子得到的二价基团。

[0138] 本文所用术语“3至10元亚杂环烷基”是指通过从上述“3至10元杂环烷基”去除任何一个氢原子得到的二价基团。

[0139] 本文所用术语“3至10元杂环烷基氧基”是指与氧原子连接的上述“3至10元杂环烷基”。3至10元杂环烷基氧基的实例包括以下官能团:

[0140] [式2]

[0141] 

[0142] 本文所用术语“卤代C_1-C_6烷基”是指具有1至6个碳原子的上述烷基，其中烷基的一个或多个氢原子用1至8个可相同或不同的卤素原子取代。卤代C_1-C_6烷基的实例包括例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2-二氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、1-氯-2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基、2-氟丙基、1-氟丙基、3,3-二氟丙基、2,2-二氟丙基、1,1-二氟丙基、4-氟丁基、5-氟戊基和6-氟己基。

[0143] 本文所用术语“卤代C_1-C_6烷氧基”是指上述烷氧基，其中具有1至6个碳原子的烷基的氢原子用1至8个可相同或不同的卤素原子取代。卤代C_1-C_6烷氧基的实例包括例如一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氯乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、1,2-二氟乙氧基、1-氯-2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2,2-五氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氟丙氧基、2-氟丙氧基、1-氟丙氧基、3,3-二氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、1,1-二氟丙氧基、4-氟丁氧基、5-氟戊基氧基和6-氟己基氧基。

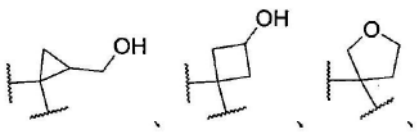
[0144] 本文所用术语“苯基甲基”是指直接连接到亚甲基的苯基。

[0145] 本文所用术语“杂芳基甲基”是指其中甲基的一个氢原子用以上定义的杂芳基取代的基团。

[0146] 在本文所用“任选具有取代基的苯基甲基”、“任选具有取代基的杂芳基甲基”、“任选具有取代基的苯基”、“任选具有取代基的杂芳基”、“任选具有取代基的C_1-C_6烷基”、“任选具有取代基的氘代C_1-C_6烷基”、“任选具有取代基的C_2-C_6烯基”、“任选具有取代基的C_3-C_6环烷基”、“任选具有取代基的C_5-C_8双环烷基”、“任选具有取代基的3至10元杂环烷基”、“任选具有取代基的羟基C_1-C_6烷基”和“任选具有取代基的C_3-C_5亚环烷基”中可接受作为“取代基”的基团不受特别限制，只要它们是平常已知的。可存在一个或多个取代基，并且取代基的实例包括例如卤素原子、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、C_1-C_6酰基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_3-C_6环烷基、3至10元杂环烷基、苯基、杂芳基、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基和氧代基。

[0147] 本文所用短语“连接在一起，以形成环”是指通过从两个将形成环的取代基的每个去除任何一个氢原子得到的两个部分的连接。例如，当亚甲基具有两个将形成环的取代基，并且两个取代基为甲基和1-羟基乙基时，将形成以下环状结构：

[0148] [式3]

[0149] 

[0150] 以下将详细描述本发明的实施方案。

[0151] 在以下描述中，对通式中的官能团引用了以上已描述的定义，因此，可省略官能团的详细描述。所引用的定义是指在下述实施方案中解释的定义。

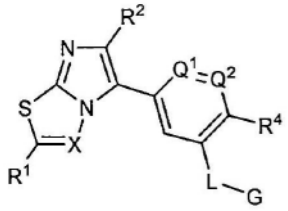
[0152] 通式中具有相同符号的官能团的定义在具有相同符号的所有通式中是通用的，只要没有特别提及该定义。

[0153] 实施方案涉及由以下通式(1)表示的化合物或其药理学上可接受的盐或其水合

物。这些也共同被称为实施方案的化合物。

[0154] 一种由下式表示的化合物

[0155] [式4]

[0156]  (1)

[0157] 其中

[0158] X表示N或CH;

[0159] Q^1表示N或CH;

[0160] Q^2表示N或CR^3;

[0161] L表示-SO_2-、-$SO_2C(R^8)_2$-或-SO_2NR^8-;

[0162] R^1表示H;C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、羧基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;C_3-C_6环烷基,其中所述环烷基任选用一个或多个选自卤代C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基和氰基的取代基取代;或C_2-C_6烯基,其中所述烯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷氧基、氰基、羧基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;

[0163] R^2表示C_1-C_6烷基;

[0164] R^3表示H;C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选用一个或多个选自卤素原子、羟基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、C_3-C_{10}环烷基氧基、3至10元杂环烷基氧基、-C(O)R^9和-C(O)$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;羟基;C_1-C_6烷氧基;卤代C_1-C_6烷基;氰基;C_3-C_{10}环烷基;3至10元杂环烷基;C_3-C_{10}环烷基氧基;3至10元杂环烷基氧基;-C(O)R^9;-C(O)$NR^{10}R^{11}$;或卤素原子;

[0165] R^4表示H、卤素原子、C_1-C_6烷氧基、氘代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷氧基、羟基C_1-C_6烷基、羟基、氰基、-C(O)R^9、-C(O)$NR^{10}R^{11}$或$NR^{10}R^{11}$;

[0166] 当Q^2为CR^3时,R^3和R^4可连接在一起,以形成环;

[0167] G表示-R^5-R^6-R^7;羟基C_1-C_6烷基,其中所述羟基C_1-C_6烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基和羟基C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_5-C_8双环烷基,其中所述C_5-C_8双环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元杂环烷基,其中所述3至10元杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}、-

$C(O)N(R^{13})_2$和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6烷基,其中所述C_1-C_6烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;苯基,其中所述苯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;或杂芳基,其中所述杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

[0168] R^5表示羟基C_1-C_6亚烷基,其中所述羟基C_1-C_6亚烷基任选用W^1和W^2取代,其中W^1和W^2各自独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基和羟基C_1-C_6烷基,并且W^1和W^2可连接在一起,以形成环,并且由W^1和W^2形成的环任选用一个或多个卤素原子取代;C_3-C_6亚环烷基,其中所述C_3-C_6亚环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_5-C_8亚双环烷基,其中所述C_5-C_8亚双环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;3至10元亚杂环烷基,其中所述3至10元亚杂环烷基任选用W^3和W^4取代,其中W^3和W^4各自独立选自H、卤素原子、羟基、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6酰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}、-$C(O)N(R^{13})_2$和氧代基,并且W^3和W^4可连接在一起,以形成环;C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基任选用W^5和W^6取代,其中W^5和W^6各自独立选自H、氰基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、羧基和-$C(O)N(R^{13})_2$,并且W^5和W^6可连接在一起,以形成环;亚苯基,其中所述亚苯基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;或亚杂芳基(heteroallylene),其中所述亚杂芳基任选用一个或多个选自卤素原子、C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、羧基、羟基、卤代C_1-C_6烷基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、-$NR^{10}R^{11}$、-$C(O)R^9$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_6烷氧基羰基、-SO_2R^{12}和C_1-C_6烷氧基的取代基取代;

[0169] R^6表示键或C_3-C_6亚环烷基;

[0170] R^7表示H或羟基;

[0171] 各R^8独立表示H或C_1-C_6烷基;

[0172] R^9表示H、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷氧基;

[0173] R^{10}表示H或C_1-C_6烷基;

[0174] R^{11}表示H或C_1-C_6烷基;

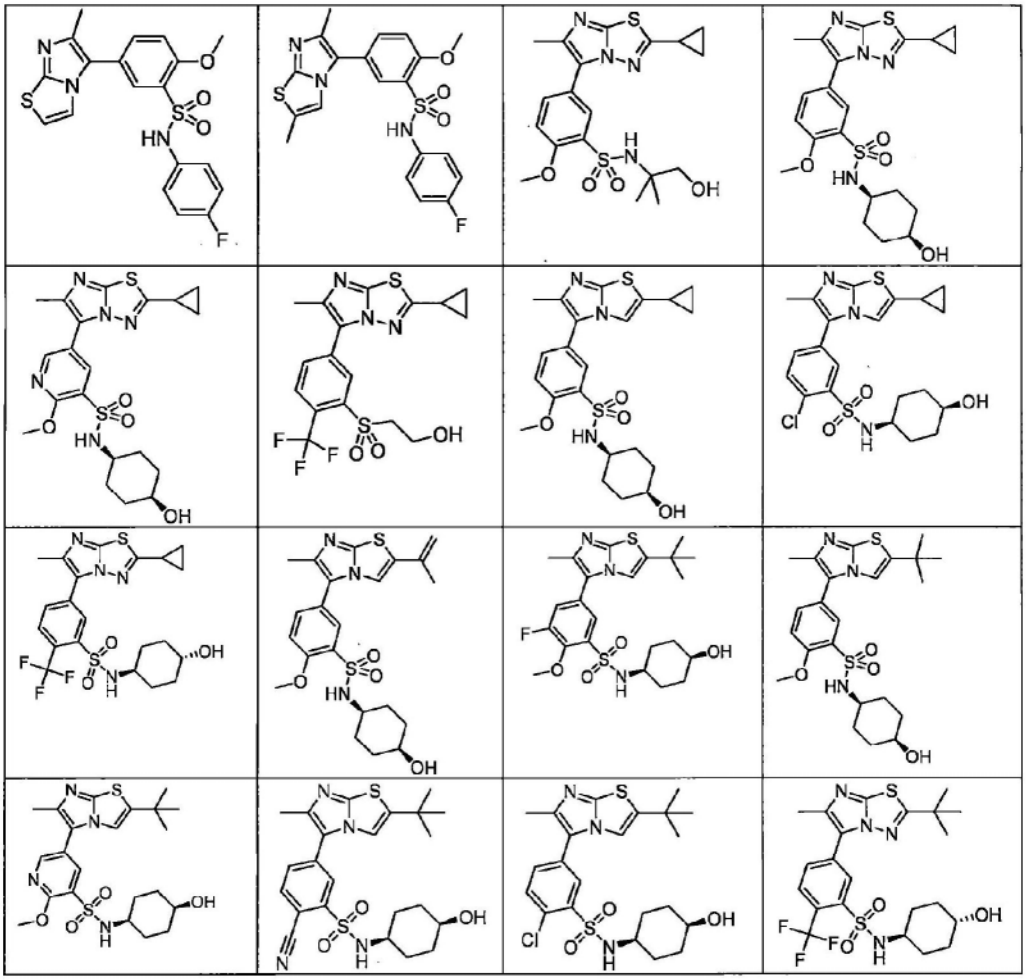
[0175] R^{12}表示H或C_1-C_6烷基;并且

[0176] 各R^{13}独立表示H、C_1-C_6烷基或羟基C_1-C_6烷基。

[0177] 实施方案的优选化合物包括例如以下表12至22中所列的化合物。

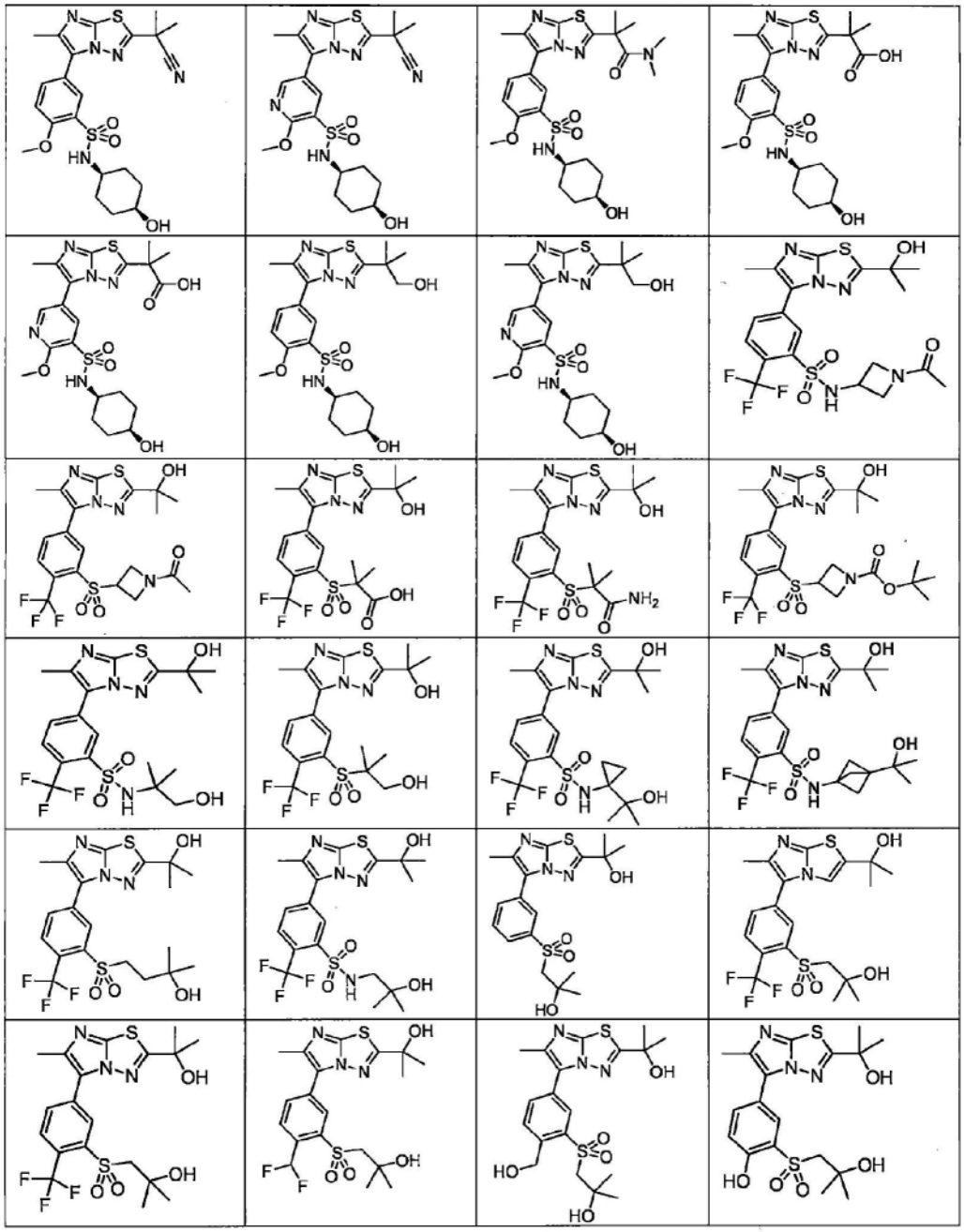
[0178] [表12]

[0179]



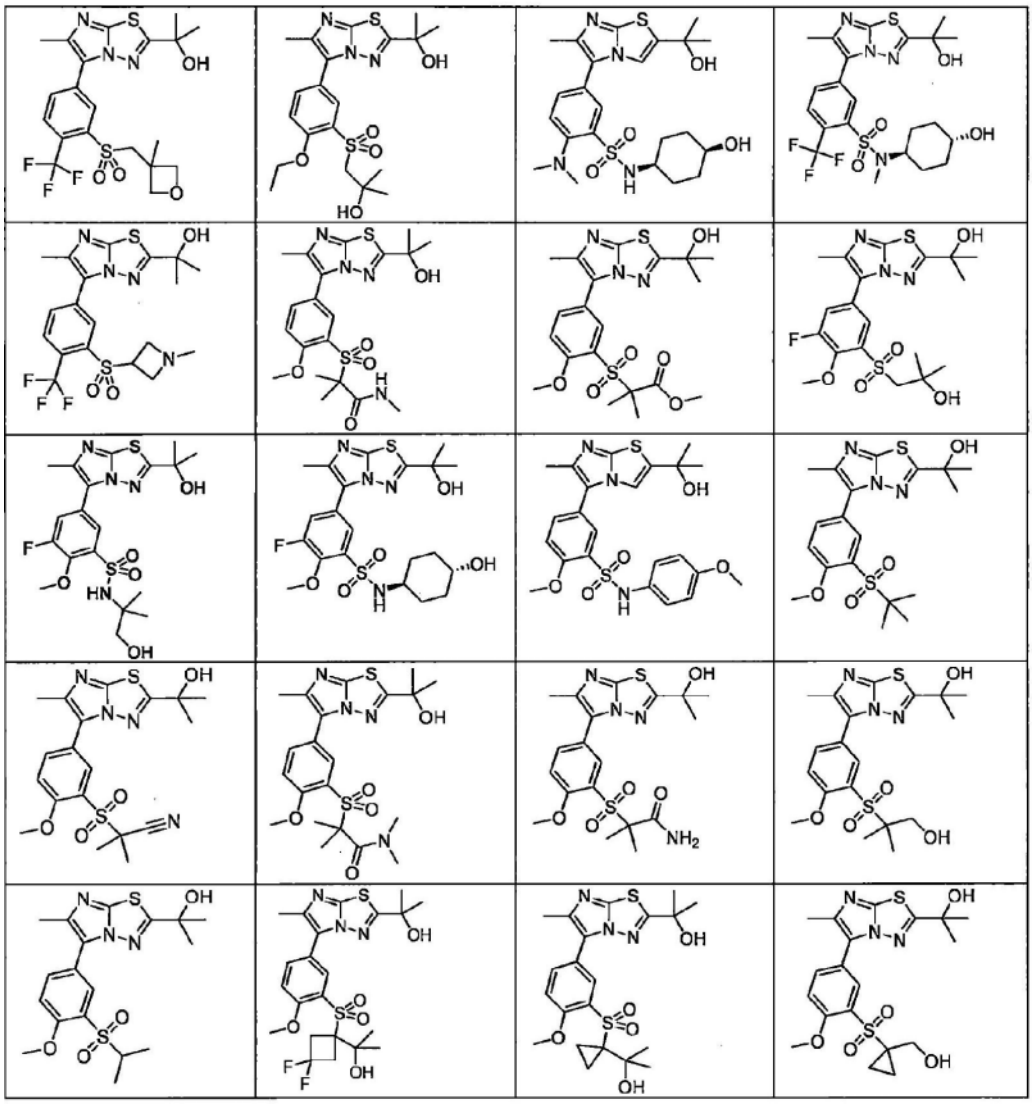
[0180] [表13]

[0181]



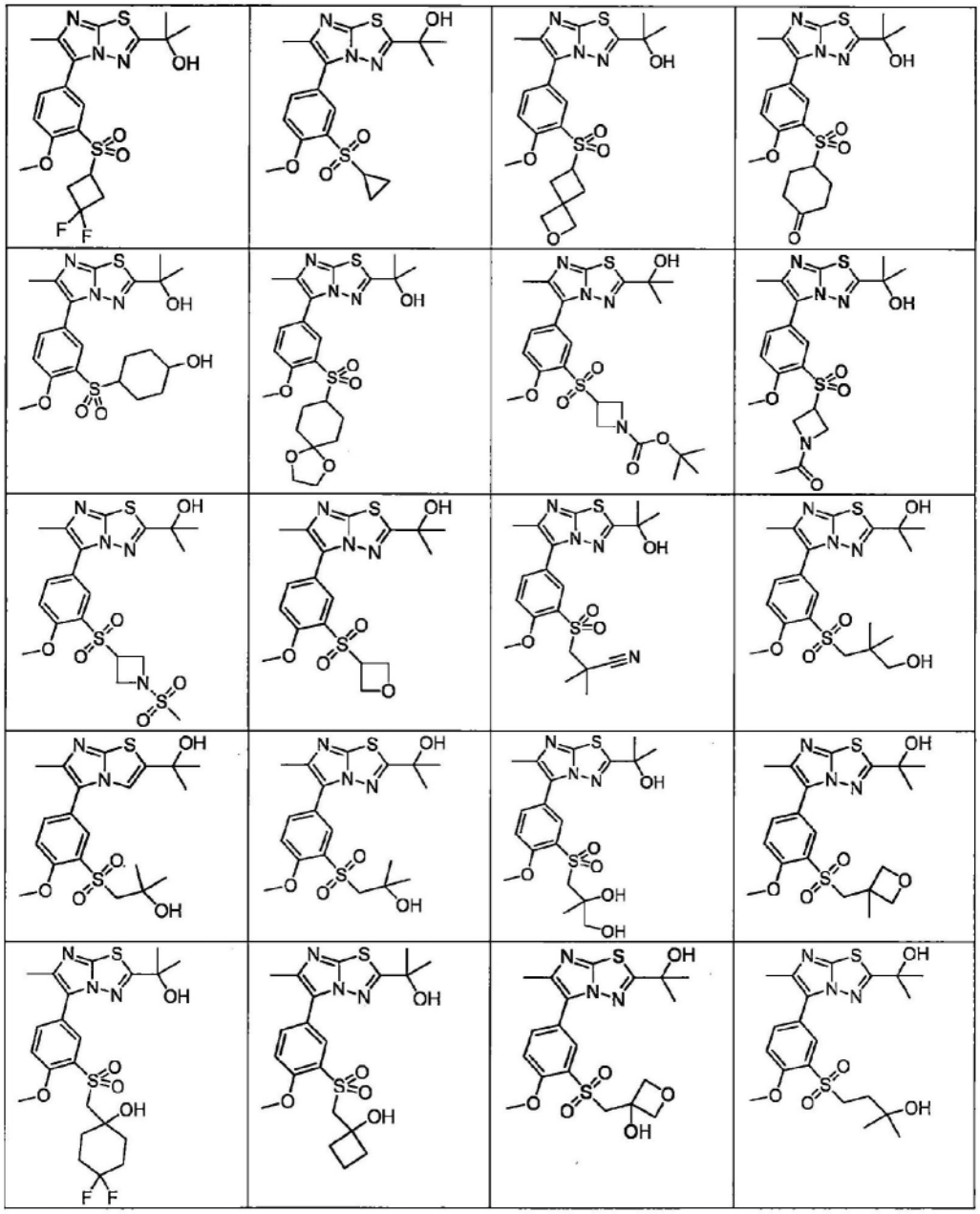
[0182] [表14]

[0183]



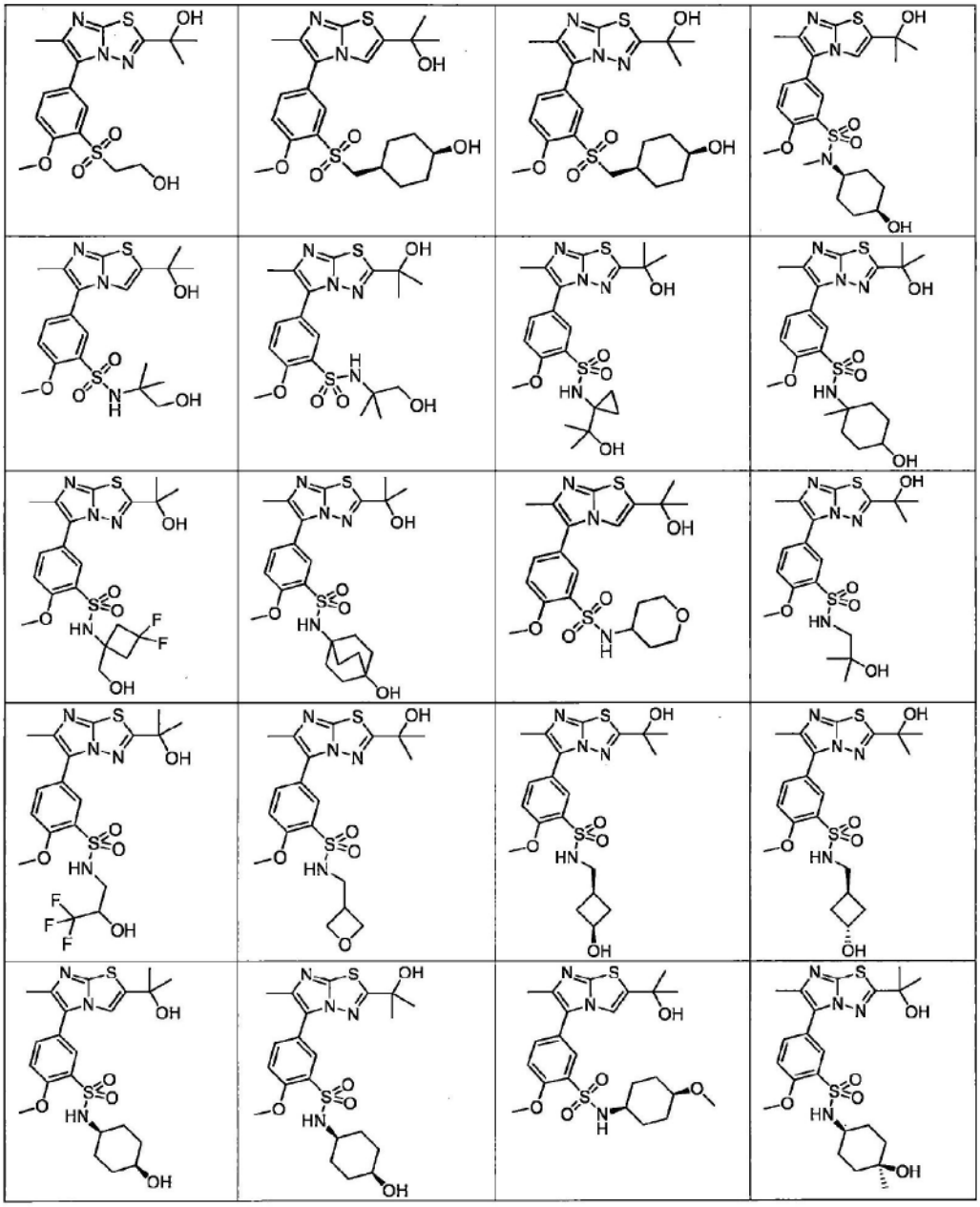
[0184] [表15]

[0185]



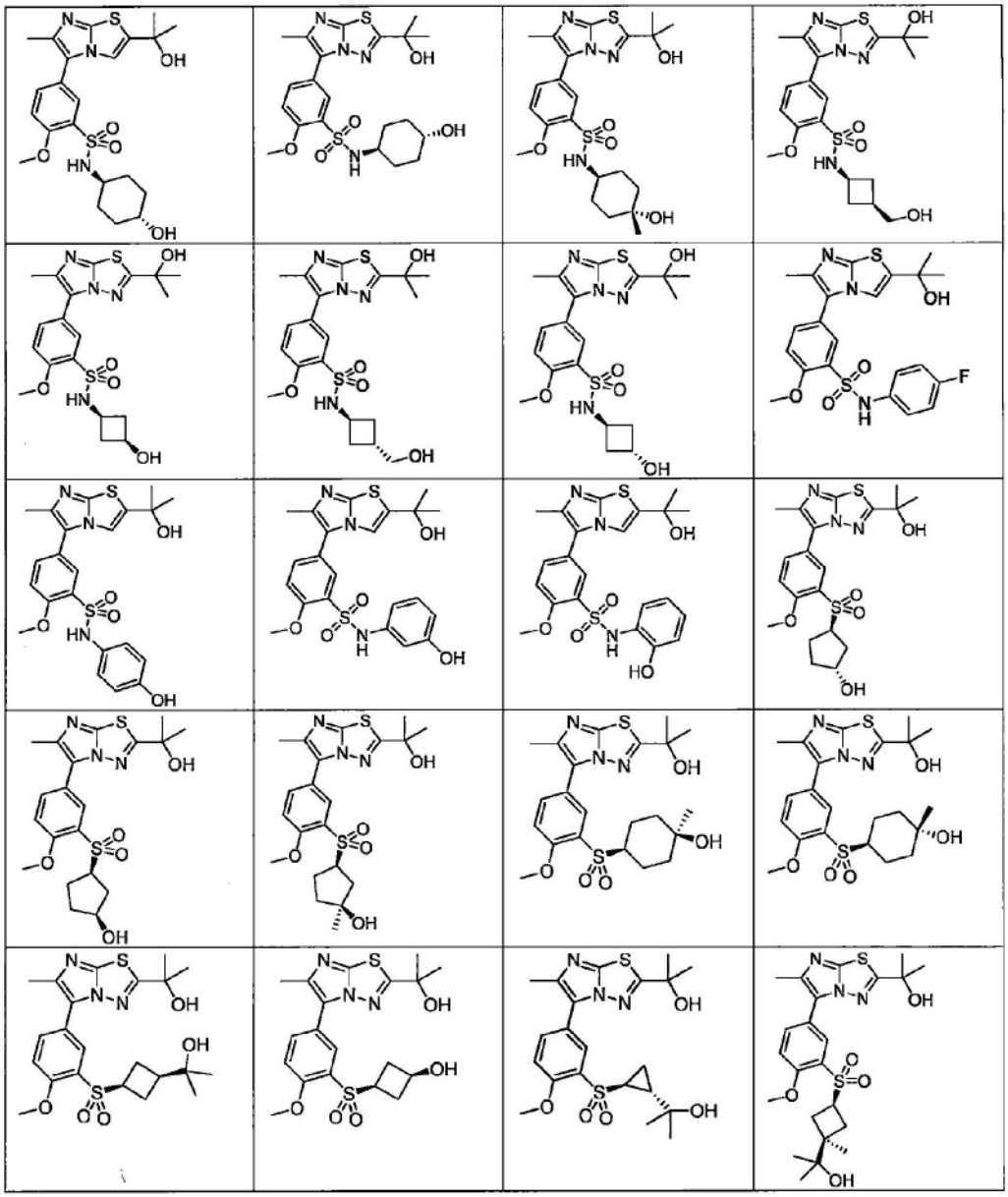
[0186] [表16]

[0187]



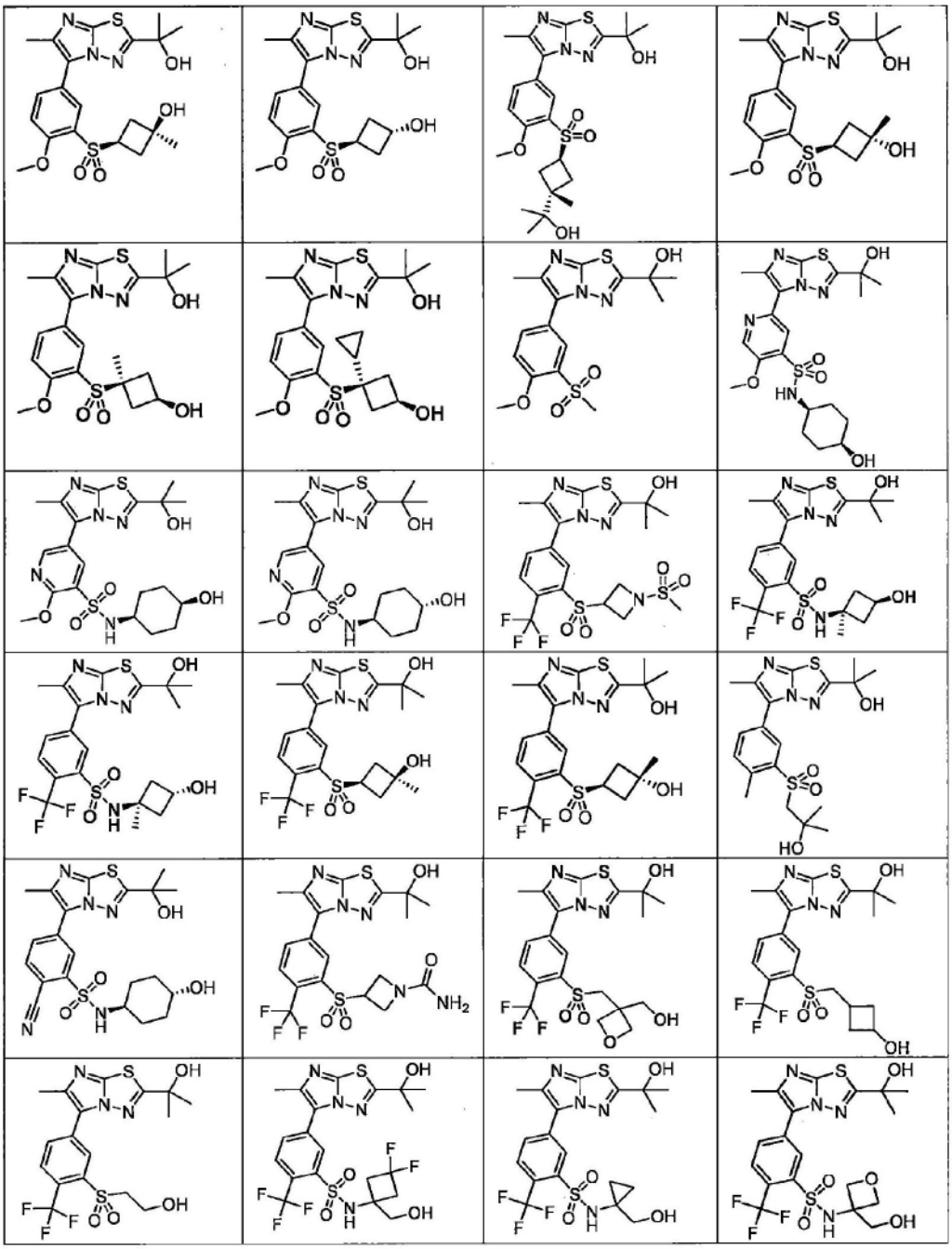
[0188] [表17]

[0189]



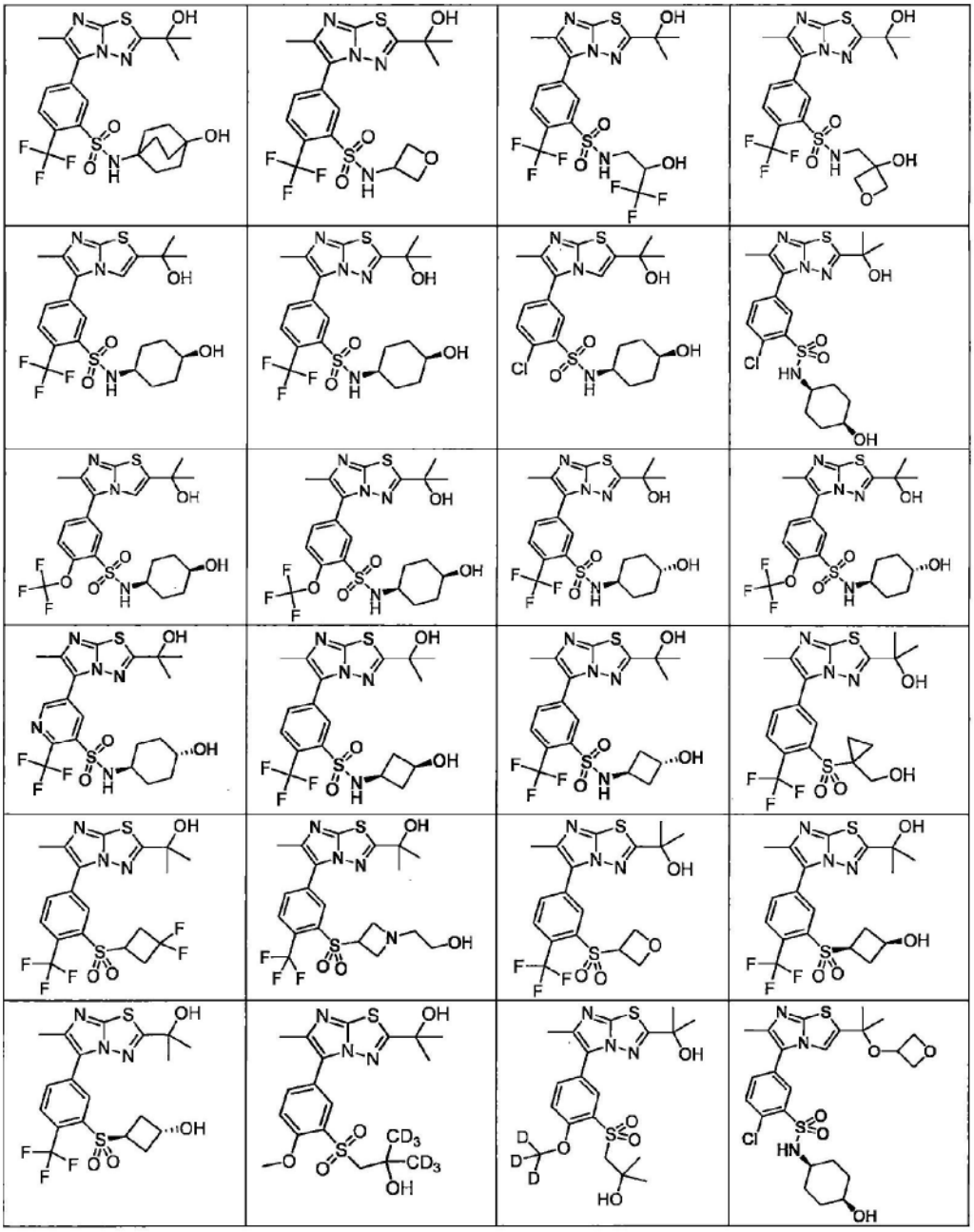
[0190] [表18]

[0191]



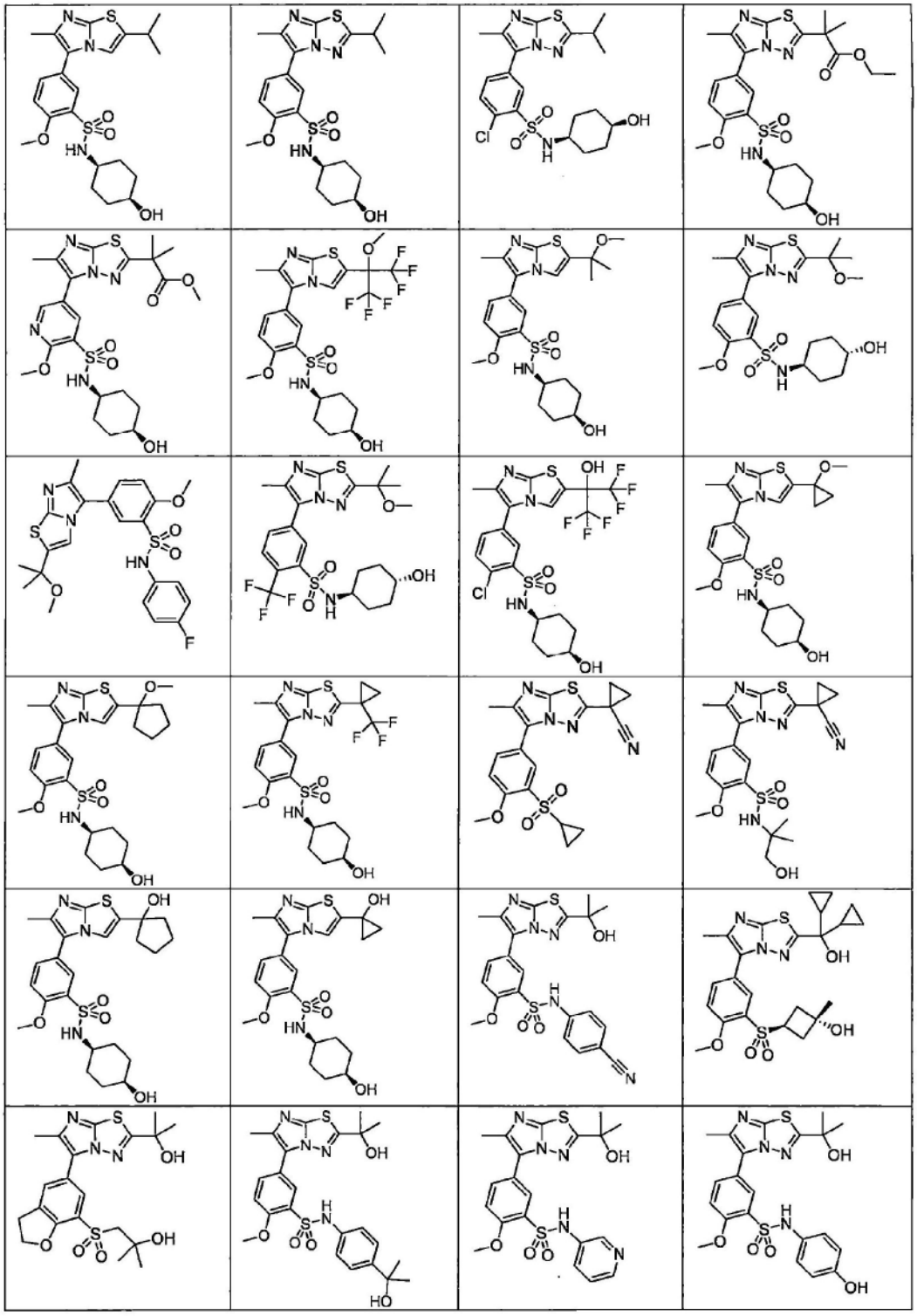
[0192] [表19]

[0193]



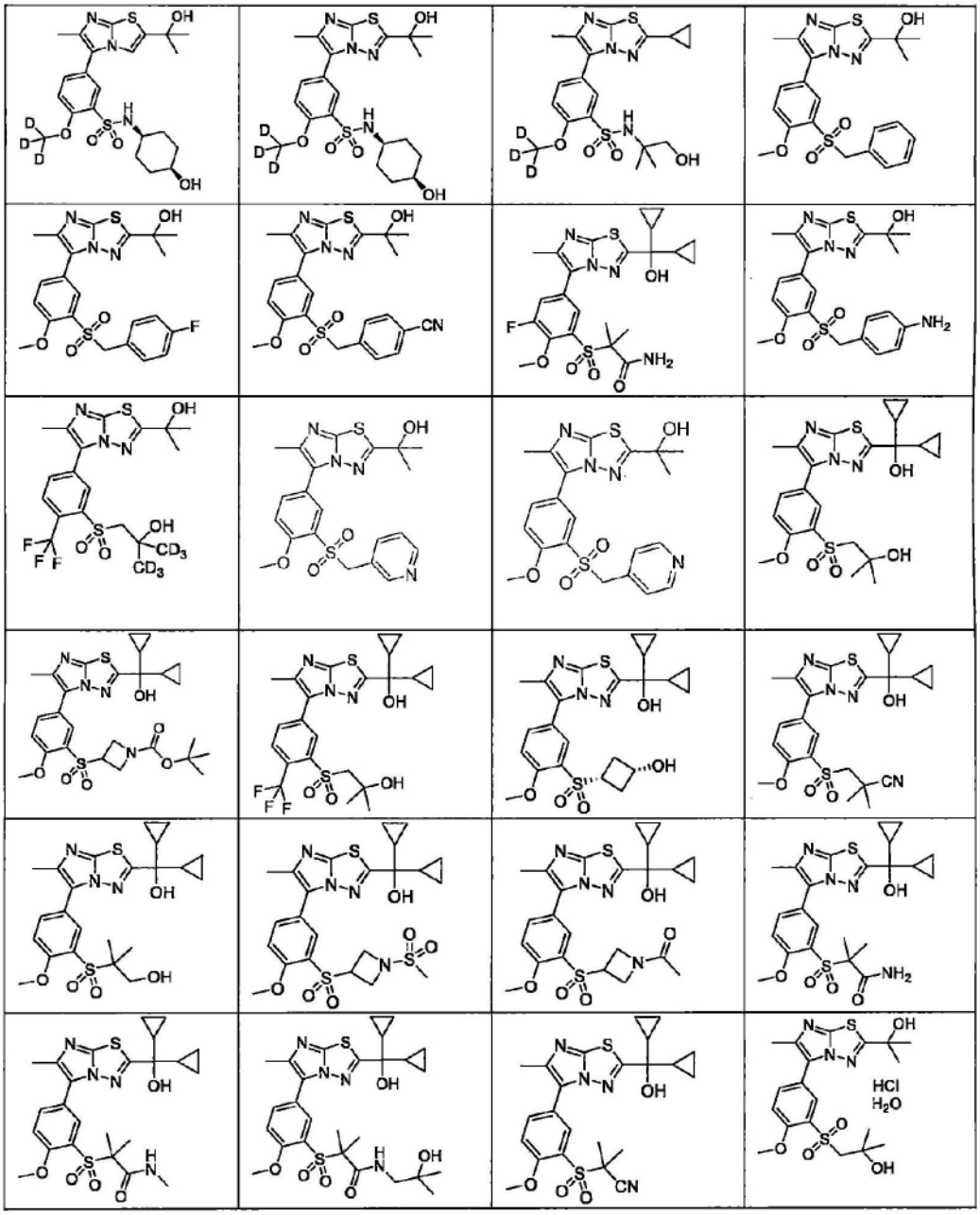
[0194] [表20]

[0195]



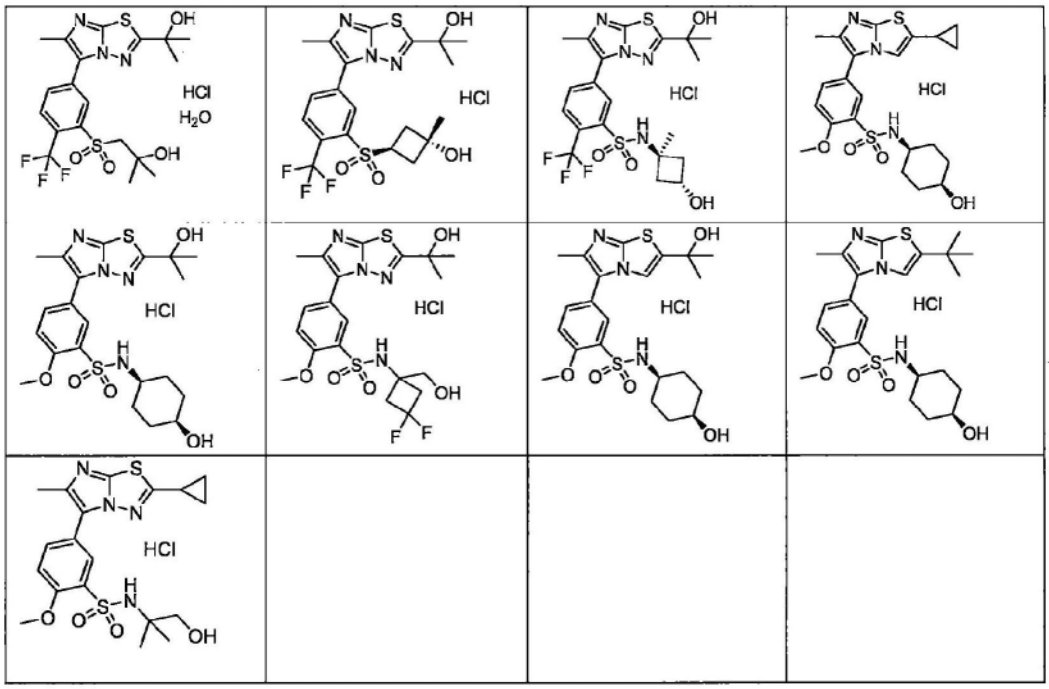
[0196] [表21]

[0197]



[0198] [表22]

[0199]



[0200] 实施方案的化合物包括化合物(1)的水合物和溶剂化物二者或其药理学可接受的盐。

[0201] 适当时,可根据常规方法使化合物(1)转化成其药理学上可接受的盐。药理上可接受的盐是指与药学上可接受的非毒性碱或酸(例如,无机或有机碱和无机或有机酸)形成的盐。

[0202] 从药学上可接受的非毒性碱衍生的盐包括用无机碱制备的盐(例如钠、钾、钙和镁盐)和用有机碱制备的盐(例如哌啶、吗啉、吡咯烷、精氨酸和赖氨酸)。

[0203] 从药学上可接受的非毒性酸衍生的盐包括例如与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸和硝酸)形成的酸加成盐和与有机酸(例如甲酸、乙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸和棕榈酸)形成的酸加成盐。

[0204] 实施方案的化合物包括外消旋体以及旋光活性物质、立体异构体和旋转异构体。

[0205] 当实施方案的化合物为具有一个或多个不对称碳原子的旋光异构体时,每个不对称碳原子可具有R或S构型。本发明包括任何旋光异构体和旋光异构体的混合物。此外,在旋光活性物质的混合物中,由等量各旋光异构体组成的外消旋体也包括在本发明的范围内。当实施方案的化合物(1)为其外消旋体的固体或晶体时,外消旋体、外消旋混合物和外消旋固溶体也包括在本发明的范围内。

[0206] 当实施方案的化合物具有几何异构体时,本发明包括任何几何异构体。

[0207] 当实施方案的化合物具有互变异构体时,本发明包括任何互变异构体。

[0208] 实施方案的化合物可以为用同位素(例如^{3}H、^{14}C或^{35}S)或类似元素标记的化合物。这些化合物也包括在本发明中。

[0209] 此外,实施方案的化合物可以为其中^{1}H用^{2}H(D)取代的氘代化合物。这些化合物也包括在本发明中。

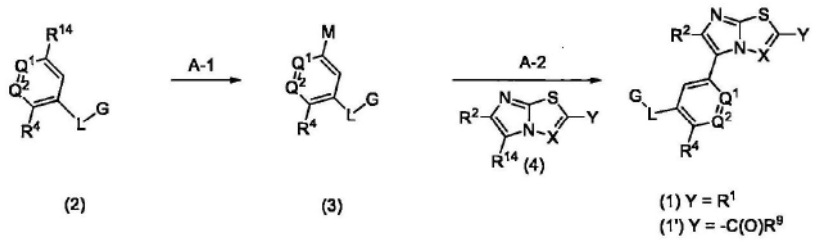
[0210] 实施方案的化合物的制备

[0211] 实施方案的化合物可例如根据以下合成路线A中详述的任何方法或与其类似的方

法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0212] 合成路线A

[0213] [式5]

[0214] 

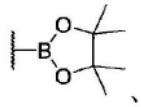
[0215] 其中

[0216] Y表示R^1或-C(O)R^9;

[0217] 各R^{14}独立表示溴、碘或氯原子;

[0218] M表示-B(OH)$_2$、C_1-C_6三烷基锡基,或

[0219] [式6]

[0220]  、

[0221] ;并且

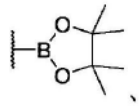
[0222] R^1、R^2、R^4、R^9、G、Q^1、Q^2、X和L如通式(1)中所定义。

[0223] 步骤A-1

[0224] 通过使通式(2)表示的化合物的R^{14}转化成M,可生产通式(3)表示的化合物。

[0225] 当化合物(3)的M为-B(OH)$_2$或以下所绘的官能团时,在溶剂(例如1,4-二噁烷、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯或苯)中,在钯催化剂(例如二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)(PdCl$_2$(dppf))、二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷络合物(PdCl$_2$(dppf)·CH_2Cl_2)、四(三苯基膦)合钯(Pd(Ph_3P)$_4$)、乙酸钯(Pd(OAc)$_2$)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(Pd_2(dba)$_3$)或氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基)氨基联苯合钯(XPhos Pd G3))存在下,通过加入碱(例如乙酸钾、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)和硼化剂,可在室温至回流温度的温度进行步骤A-1。可加入的硼化剂的实例包括双(频哪醇合)二硼和频哪醇硼烷。

[0226] [式7]

[0227]  、

[0228] 当化合物(3)的M为C_1-C_6三烷基锡基时,可作为反应条件,在溶剂(例如1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙腈、甲苯或苯)中,在钯催化剂(例如二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)(PdCl$_2$(dppf))、四(三苯基膦)合钯(Pd(Ph_3P)$_4$)、乙酸钯(Pd(OAc)$_2$)或三(二亚苄基丙酮)合二钯(Pd_2(dba)$_3$)存在下,通过加入甲锡烷化剂(例如双(三甲基锡)或双(三丁基锡)),在室温至回流温度的温度进行步骤A-1。

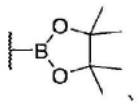
[0229] 步骤A-2

[0230] 通过使通式(4)表示的化合物与通式(3)表示的化合物偶联,可生产通式(1)表示

的化合物。

[0231] 当化合物(3)的M为-B(OH)$_2$或以下所绘的官能团时,可将Suzuki-Miyaura偶联反应的典型条件应用于步骤A-2。例如,在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、甲苯、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇或水或其混合物)中,通过加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并用钯作为催化剂(例如二氯化双(三苯基膦)合钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)、二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷络合物($PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$)、二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)($PdCl_2(dppf)$)、四(三苯基膦)合钯($Pd(Ph_3P)_4$)、乙酸钯($Pd(OAc)_2$)、三(二亚苄基丙酮)合二钯($Pd_2(dba)_3$)、氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基)氨基联苯合钯(XPhos Pd G3)),可在室温至回流温度的温度进行步骤A-2。

[0232] [式8]

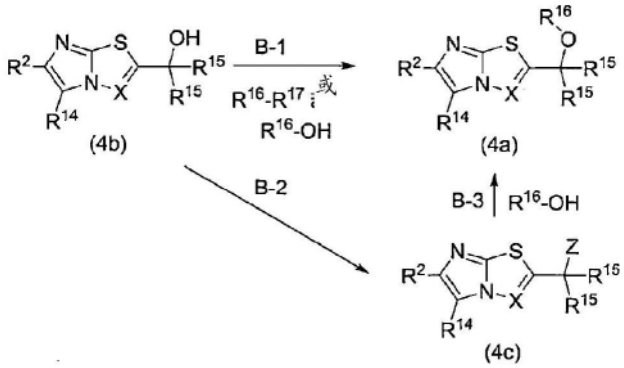
[0233] 

[0234] 当化合物(3)的M为C_1-C_6三烷基锡基时,可将Migita-Kosugi-Stille交叉偶联反应的典型条件应用于步骤A-2。例如,在溶剂(例如1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙腈或甲苯)中,通过优选加入碘化铜(I)作为加速剂,并使用钯催化剂(例如四(三苯基膦)合钯($Pd(Ph_3P)_4$)、乙酸钯($Pd(OAc)_2$)或三(二亚苄基丙酮)合二钯($Pd_2(dba)_3$)),可在室温至回流温度的温度进行步骤A-2。在某些情况下,要加的加速剂可以为氯化锂。

[0235] 当化合物(4)由化合物(4a)或(4c)表示时,化合物(4a)或(4c)可根据合成路线B中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0236] 合成路线B

[0237] [式9]

[0238] 

[0239] 其中

[0240] Z表示氟、氯、溴或碘原子;

[0241] 各R^{15}独立表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基或3至10元杂环烷基,并且R^{15}可连接在一起,以形成环;

[0242] R^{16}表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或3至10元杂环烷基;

[0243] R^{17}表示氯、溴或碘原子、对甲苯磺酸基、甲磺酸基或三氟甲磺酸基;并且

[0244] R^{14}、R^2和X如通式(4)中所定义。

[0245] 步骤B-1

[0246] 通过用R^{16}-R^{17}烷基化通式(4b)表示的化合物的羟基,可生产通式(4a)表示的化合物。

[0247] 可将S_N2反应的典型条件应用于步骤B-1。例如,在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)中,通过加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用R^{16}-R^{17}表示的烷基化剂(例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯(例如甲基碘、2-溴乙醇或乙酸溴甲酯)),可在0℃至回流温度的温度进行步骤B-1。在某些情况下,还可加入加速剂,其中所述加速剂包括碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾和溴化四正丁基铵。

[0248] 当R^{15}为三氟甲基或类似的基团时,除上述反应条件外,通过用R^{16}-OH烷基化通式(4b)表示的化合物的羟基,也可生产通式(4a)表示的化合物。

[0249] 可将Mitsunobu反应的典型条件应用于步骤B-1。例如,在溶剂(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯或苯)中或在无溶剂条件下,通过使用磷试剂(例如三苯基膦、三丁基膦或三甲基膦)和偶氮化合物(例如偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)),并加入R^{16}-OH(例如甲醇),可在0℃至回流温度的温度进行步骤B-1。

[0250] 步骤B-2

[0251] 通过卤化(优选氟化)通式(4b)表示的化合物的羟基,可生产通式(4c)表示的化合物。

[0252] 通过向溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或1,4-二噁烷)加入卤化试剂,可在-78℃至回流温度的温度进行步骤B-2。当化合物(4c)的Z为氟原子时,可使用的卤化试剂包括三氟化N,N-二乙基氨基硫(DAST)和三氟化双(2-甲氧基乙基)氨基硫。

[0253] 步骤B-3

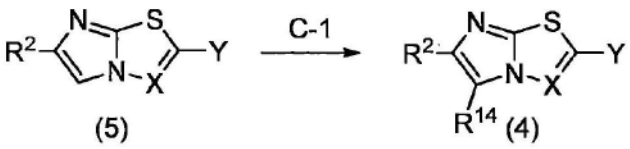
[0254] 通过使R^{16}-OH表示的醇作用于通式(4c)表示的化合物,也可生产通式(4a)表示的化合物。

[0255] 可作为反应条件,在溶剂不存在下或在溶剂(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、甲苯或苯)中,通过加入由R^{16}-OH表示的醇(例如3-氧杂环丁醇),在室温至回流温度的温度进行步骤B-3。在某些情况下,还可加入酸或碱,其中酸包括盐酸、氢溴酸、乙酸、三氟乙酸和硫酸,并且碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺。

[0256] 化合物(4)可根据合成路线C中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0257] 合成路线C

[0258] [式10]

[0259] 

[0260] 其中

[0261] R^{14}和Y如合成路线A中所定义;并且

[0262] R^{2}和X如通式(1)中所定义。

[0263] 步骤C-1

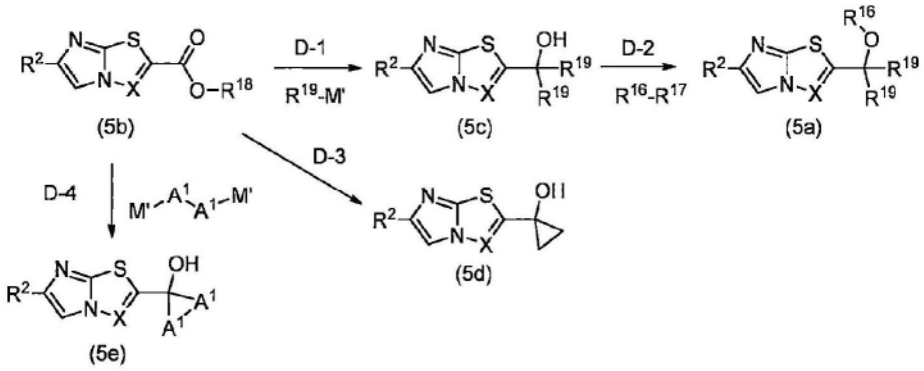
[0264] 通过卤化(优选碘化)通式(5)表示的化合物,可生产通式(4c)表示的化合物。

[0265] 通过在溶剂(例如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿、乙酸或水)中加入卤化剂,可在0℃至室温的温度进行步骤C-1。当化合物(4)的R^{14}为碘原子时,可加入碘化剂,其中所述碘化剂包括N-碘琥珀酰亚胺、1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲和碘。当R^{14}为溴原子时,可加入溴化剂,其中所述溴化剂包括N-溴琥珀酰亚胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲和溴。在某些情况下,也可加入酸(例如乙酸、三氟乙酸或硫酸、氯化铁(III)或氯化铝)或碱(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯)。

[0266] 当化合物(5)由化合物(5a)、(5c)、(5d)或(5e)表示时,化合物(5)可根据合成路线D中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0267] 合成路线D

[0268] [式11]

[0269] 

[0270] 其中M'表示-MgBr、-MgCl、-MgI或锂原子;

[0271] 各A^{1}独立表示C_1-C_6亚烷基、氘代C_1-C_6亚烷基或C_3-C_6亚环烷基;

[0272] 各R^{18}和R^{19}独立表示C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基或氘代C_1-C_6烷基;并且

[0273] X、R^{2}、R^{16}和R^{17}如合成路线B中所定义。

[0274] 步骤D-1

[0275] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(5b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(5c)表示的化合物。

[0276] 通过将R^{19}-M'表示的烷基化剂(例如烷基溴化镁、烷基氯化镁或烷基锂(例如甲基溴化镁、甲基氯化镁或环丙基溴化镁))加到溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、甲苯或己烷),可在-78℃至回流温度的温度进行步骤D-1。在某些情况下,可用刚好在使用前由烷基卤制备的烷基锂或烷基卤化镁作为烷基化剂。

[0277] 步骤D-2

[0278] 根据与步骤B-1类似的方法,通过用R^{16}-R^{17}烷基化通式(5c)表示的化合物的羟基,可生产通式(5a)表示的化合物。

[0279] 步骤D-3

[0280] 通过用Kulinkovich反应条件转化通式(5b)表示的化合物的酯部分,可生产通式

(5d)表示的化合物。可使用Kulinkovich反应的典型条件。例如,在溶剂(例如乙醚、四氢呋喃或1,4-二噁烷)中,通过加入四烷氧基钛酸酯(优选原钛酸四异丙酯)和乙基卤化镁(优选乙基溴化镁),可在-78℃至回流温度的温度进行步骤D-3。

[0281] 步骤D-4

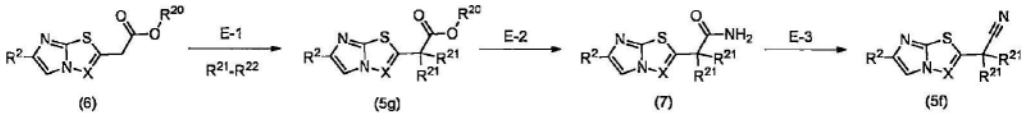
[0282] 在合成路线D中,通过用M'-A^1-A^1-M'环化通式(5b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(5e)表示的化合物。

[0283] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、甲苯或己烷)中,通过加入M'-A^1-A^1-M'表示的环化剂,在-78℃至回流温度的温度进行步骤D-4。在某些情况下,也可用刚好在使用前由二卤烷烃制备的烷烃二锂或烷烃二卤化二镁作为环化剂。例如,也可使用刚好在使用前通过使金属镁作用于1,4-二溴丁烷制备的(丁烷-1,4-二基)二溴化二镁。

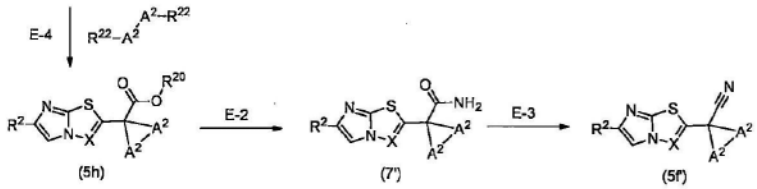
[0284] 当化合物(5)由化合物(5f)、(5g)或(5h)表示时,化合物(5f)、(5g)或(5h)可根据合成路线E中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0285] 合成路线E

[0286] [式12]



[0287]



[0288] 其中

[0289] R^{20}表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}环烷基;

[0290] R^{21}表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基;

[0291] R^{22}表示氯、溴或碘原子、对甲苯磺酸基、甲磺酸基或三氟甲磺酸基;

[0292] 各A^2独立表示C_1-C_6亚烷基或氘代C_1-C_6亚烷基;并且

[0293] R^2和X如合成路线D中所定义。

[0294] 步骤E-1

[0295] 通过用R^{21}-R^{22}烷基化通式(6)表示的化合物,可生产通式(5g)表示的化合物。

[0296] 可作为反应条件,在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)中,通过加入碱(例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用R^{21}-R^{22}表示的烷基化剂(例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯(例如甲基碘或1,2-二溴乙烷)),在0℃至回流温度的温度进行步骤E-1。在某些情况下,还可加入加速剂,其中所述加速剂包括碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾和溴化四正丁基铵。

[0297] 步骤E-2

[0298] 通过使通式(5g)表示的化合物转化成伯酰胺,可生产通式(7)表示的化合物。

[0299] 可作为反应条件,在溶剂不存在下或在溶剂(例如甲醇、乙醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、四氢呋喃或水)中,通过使用氨或包含氨、氯化铵、乙酸铵、甲酸铵等的溶液(例如甲醇、乙醇、1,4-二噁烷或水),在0℃至回流温度的温度进行步骤E-2。在某些情况下,还可加入碱,其中碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺。

[0300] 步骤E-3

[0301] 通过将通式(7)表示的化合物的伯酰胺部分脱水,以使该部分转化成氰基,可生产通式(5f)表示的化合物。

[0302] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、1,4-二噁烷、四氢呋喃或乙腈)中,通过加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸三钾、氟化铯、吡啶、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用三氟乙酸酐、乙酸酐、三氟甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯等,在0℃至回流温度的温度进行步骤E-3。

[0303] 步骤E-4

[0304] 通过用R^{22}-A^2-A^2-R^{22}环烷基化通式(6)表示的化合物,可生产通式(5h)表示的化合物。

[0305] 可作为反应条件,在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)中,通过加入碱(例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用R^{22}-A^2-A^2-R^{22}表示的环烷基化剂(例如1,2-二溴乙烷),在0℃至回流温度的温度进行步骤E-4。在某些情况下,还可加入加速剂,其中所述加速剂包括碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾和溴化四正丁基铵。

[0306] 化合物(5)可根据合成路线F中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0307] 合成路线F

[0308] [式13]

[0309] 

(8) (5)

[0310] 其中

[0311] Y如合成路线A中所定义;并且

[0312] R^2和X如通式(1)中所定义。

[0313] 步骤F-1

[0314] 通过混合通式(8)表示的化合物与合适的α-卤代羰基化合物,可生产通式(5)表示的化合物。

[0315] 在R^2为甲基时,在溶剂(例如乙醇、2-丙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、乙基•甲基酮、丙酮、甲苯或苯)中,通过用溴丙酮或氯丙酮作为α-卤代羰基化合物,可在室温至回流温度的温度进行步骤F-1。在某些情况下,还可加入加速剂,其中加速剂包括酸(例如盐酸、氢溴酸、乙酸、三氟乙酸或硫酸)和碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸

三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)。还可任选加入碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾、溴化四正丁基铵等。

[0316] 当化合物(8)由化合物(8a)表示时,化合物(8a)可根据合成路线G中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0317] 合成路线G

[0318] [式14]

[0319] 

[0320] 其中R^{18}、R^{19}、M'和X如合成路线D中所定义。

[0321] 步骤G-1

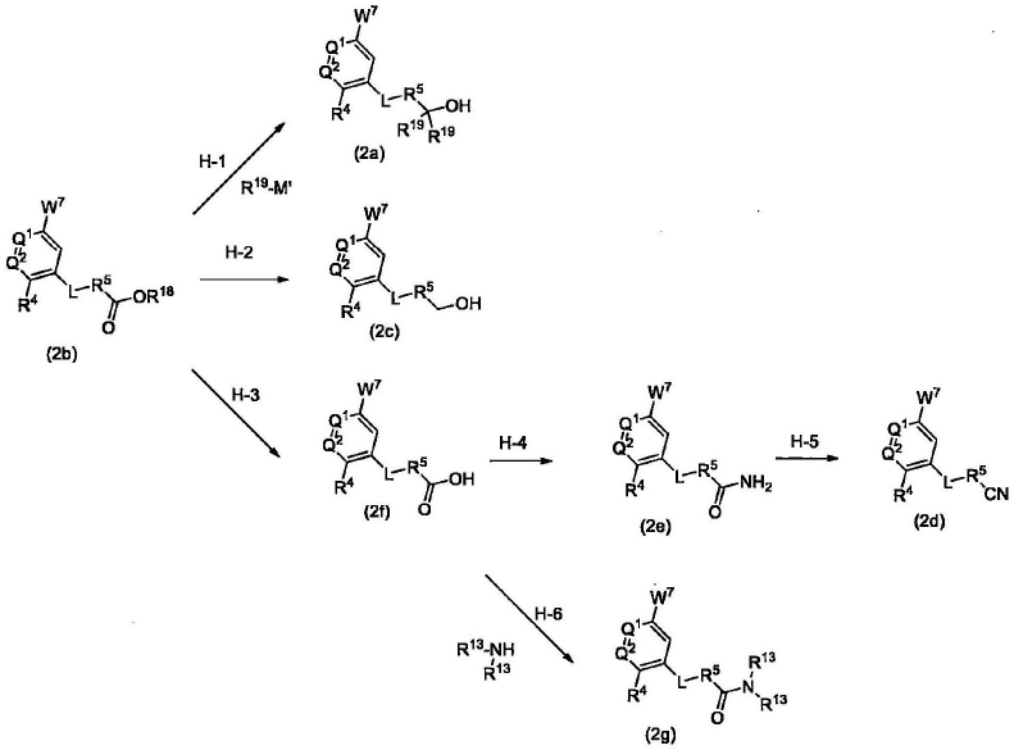
[0322] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(8b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(8a)表示的化合物。

[0323] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤G-1。

[0324] 当化合物(2)由化合物(2a)、(2c)、(2d)、(2e)、(2f)或(2g)表示时,化合物(2a)、(2c)、(2d)、(2e)、(2f)或(2g)可根据合成路线H中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0325] 合成路线H

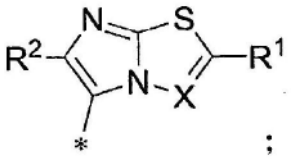
[0326] [式15]

[0327] 

[0328] 其中

[0329] W^7表示溴、碘或氯原子、三氟甲磺酸基,或

[0330] [式16]

[0331] 

[0332] 其中R^{18}、R^{19}、M'和X如合成路线D中所定义;并且

[0333] R^1、R^2、Q^1、Q^2、L、R^4、R^5和R^{13}如通式(1)中所定义。

[0334] 步骤H-1

[0335] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(2b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(2a)表示的化合物。

[0336] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤H-1。

[0337] 步骤H-2

[0338] 通过还原通式(2b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(2c)表示的化合物。

[0339] 可作为反应条件,在溶剂(例如甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、甲苯、苯或己烷或其混合物)中,通过使用氢化物还原剂(例如氢化二异丁基铝、氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化钠、氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠(Red-Al)或三仲丁基硼氢化锂),在-78℃至回流温度的温度进行步骤H-2。

[0340] 步骤H-3

[0341] 通过水解通式(2b)表示的化合物的酯部分,可生产通式(2f)表示的化合物。

[0342] 可作为反应条件,在溶剂(例如水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、四氢呋喃或1,4-二噁烷或其水性混合物)中,通过使用碱金属盐(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯),在-78℃至回流温度的温度进行步骤H-3。

[0343] 步骤H-4

[0344] 通过使通式(2f)表示的化合物的羧基转化成伯酰胺,可生产通式(2e)表示的化合物。

[0345] 可作为反应条件,在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、乙腈、甲苯、苯、1,4-二噁烷或四氢呋喃)中,通过使用缩合剂(例如六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物(HATU)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)或N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)),并加入溶剂(例如甲醇、乙醇、1,4-二噁烷或水)中的氯化铵或氨作为氨源,在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤H-4。也可任选加入碱,例如三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺。N,N-二甲基氨基吡啶、吡啶、1-羟苯并三唑(HOBT)或1-羟基苯并三唑(HOAt)也可任选作为加速剂加入。

[0346] 步骤H-5

[0347] 通过使通式(2e)表示的化合物的伯酰胺部分脱水,以转化成氰基,可生产通式(2d)表示的化合物。

[0348] 可根据类似于步骤E-3的方法进行步骤H-5。

[0349] 步骤H-6

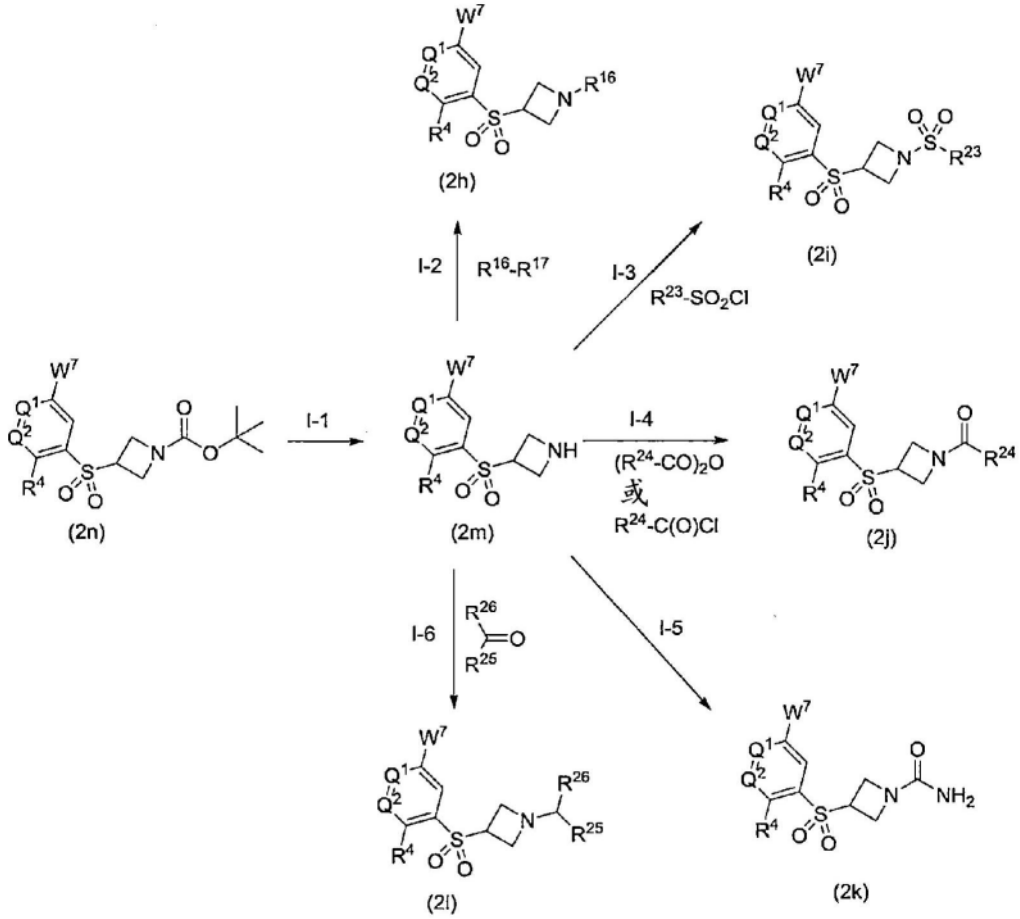
[0350] 在合成路线H中,通过用R^{13}-NH-R^{13}酰胺化通式(2f)表示的化合物的羧基,可生产通式(2g)表示的化合物。

[0351] 通过用1-氨基-2-甲基-2-丙醇或者用R^{13}-NH-R^{13}表示的伯胺、仲胺或其盐(甲胺、二甲胺或它们的四氢呋喃溶液)代替氨源,可根据与步骤H-4类似的方法进行步骤H-6。

[0352] 当化合物(2)由化合物(2h)、(2i)、(2j)、(2k)、(2l)或(2m)表示时,化合物(2h)、(2i)、(2j)、(2k)、(2l)或(2m)可根据合成路线I中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0353] 合成路线I

[0354] [式17]

[0355] 

[0356] 其中

[0357] 各R^{23}和R^{24}表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基;

[0358] 各R^{25}和R^{26}表示H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或羟基C_1-C_6烷基;

[0359] R^{16}和R^{17}如合成路线B中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0360] 步骤I-1

[0361] 通过去除通式(2n)表示的化合物的叔丁基氧基羰基,可生产通式(2m)表示的化合物。

[0362] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过加入酸(例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼或氯化铝),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤I-1。

[0363] 步骤I-2

[0364] 通过使R^{16}-R^{17}作用于通式(2m)表示的化合物,可生产通式(2h)表示的化合物。

[0365] 可根据类似于步骤B-1的方法,通过使用R^{16}-R^{17}进行步骤I-2。

[0366] 步骤I-3

[0367] 通过用R^{23}-SO_2Cl磺酰化通式(2m)表示的化合物,可生产通式(2i)表示的化合物。

[0368] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水或其混合物)中,通过优选加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、N-甲基咪唑、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并加入R^{23}-SO_2Cl表示的磺酰化剂(例如磺酰氯,例如甲磺酰氯),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤I-3。

[0369] 步骤I-4

[0370] 通过用$(R^{24}\text{-}CO)_2O$或R^{24}-C(O)Cl酰化通式(2m)表示的化合物,可生产通式(2j)表示的化合物。

[0371] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过优选加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、N-甲基咪唑、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并加入酰化剂(例如$(R^{24}\text{-}CO)_2O$或R^{24}-C(O)Cl表示的酰氯或羧酸酐,例如乙酸酐),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤I-4。

[0372] 步骤I-5

[0373] 通过用通式(2m)表示的化合物形成脲,可生产通式(2k)表示的化合物。

[0374] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过加入成脲所用的试剂(例如异氰酸三甲基甲硅烷基酯),在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤I-5。在某些情况下,还可加入碱,其中所述碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、N-甲基咪唑、三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺。

[0375] 步骤I-6

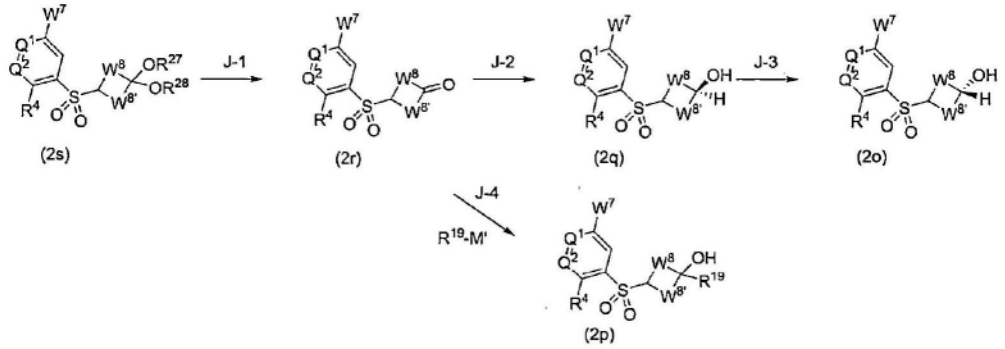
[0376] 通过用R^{25}C(O)R^{26}还原性烷基化通式(2m)表示的化合物,可生产通式(2l)表示的化合物。

[0377] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯、甲醇或乙醇)中,通过加入醛、酮或R^{25}C(O)R^{26}表示的类似化合物(例如福尔马林水溶液或乙醇醛二聚体),并加入还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、硼氢化锂、硼烷-甲硫醚络合物或氢化铝锂),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤I-6。可任选加入加速剂,其中所述加速剂包括酸,例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼、氯化铝、一氯三甲基硅烷或四烷氧基钛酸酯。

[0378] 当化合物(2)由化合物(2o)、(2p)、(2q)或(2r)表示时,化合物(2o)、(2p)、(2q)或(2r)可根据合成路线J中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0379] 合成路线J

[0380] [式18]

[0381] 

[0382] 其中

[0383] 各W^8和$W^{8'}$独立表示C_1-C_6亚烷基;

[0384] 各R^{27}和R^{28}独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基,并且R^{27}和R^{28}可连接在一起,以形成环;

[0385] R^{19}和M'如合成路线D中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0386] 步骤J-1

[0387] 通过使通式(2s)表示的化合物的缩醛部分转化成酮部分,可生产通式(2r)表示的化合物。

[0388] 可作为反应条件,在溶剂(例如水、丙酮、二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯、甲醇或乙醇)中,通过加入酸(例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸或氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼或氯化铝),在-78℃至回流温度的温度进行步骤J-1。

[0389] 步骤J-2

[0390] 通过还原通式(2r)表示的化合物的酮部分,可生产通式(2q)表示的化合物。

[0391] 可根据类似于步骤H-2的方法进行步骤J-2。

[0392] 步骤J-3

[0393] 通过Mitsunobu反应逆转通式(2q)表示的化合物的羟基的立体化学,可生产通式(2o)表示的化合物。更具体地讲,通过在第一步骤用典型的Mitsunobu反应引入O-酰基,并在第二步骤去除引入的酰基,可进行步骤J-3。

[0394] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯或苯)中或在无溶剂条件下,通过使用磷试剂(例如三苯基膦、三丁基膦或三甲基膦)和偶氮化合物(例如偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)),并加入羧酸(例如乙酸或对硝基苯甲酸),在0℃至回流温度的温度进行第一步骤中的Mitsunobu反应。

[0395] 可作为反应条件,在溶剂(例如水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、四氢呋喃或1,4-二噁烷或其混合物)中,通过使用碱金属盐(例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾),在0℃至回流温度的温度在第二步骤去除酰基。

[0396] 步骤J-4

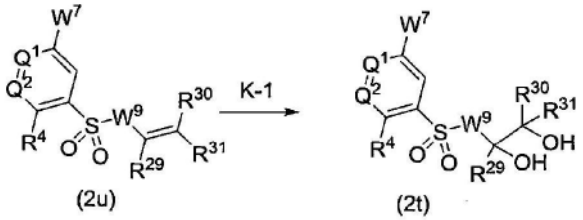
[0397] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(2r)表示的化合物的酮基,可生产通式(2p)表示的化合物。

[0398] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤J-4。

[0399] 当化合物(2)由化合物(2t)表示时,化合物(2t)可根据合成路线K中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0400] 合成路线K

[0401] [式19]

[0402] 

[0403] 其中

[0404] W^9表示C_1-C_6亚烷基;

[0405] 各R^{29}、R^{30}和R^{31}独立选自H、C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基;并且

[0406] W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

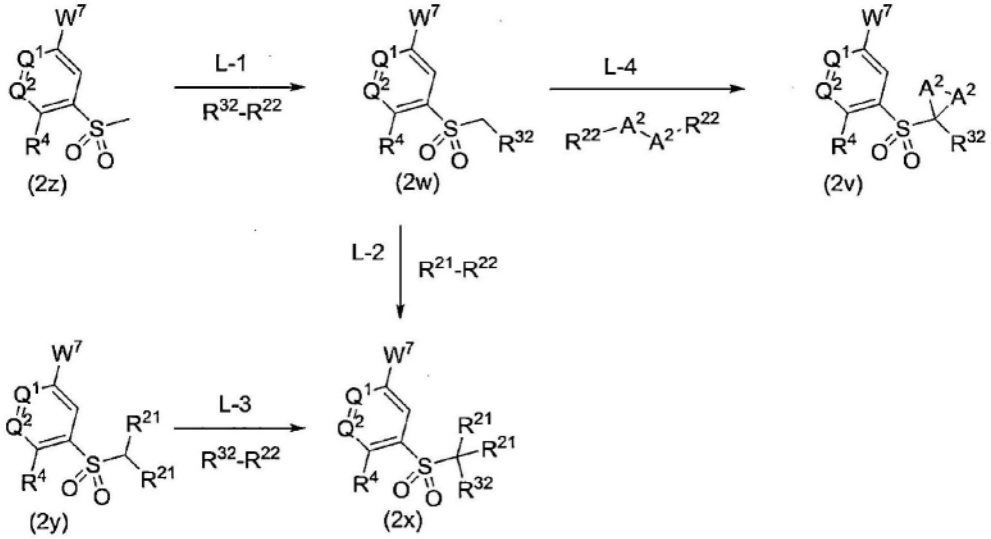
[0407] 通过氧化通式(2u)表示的化合物的双键,以产生二醇,可生产通式(2t)表示的化合物。

[0408] 可作为反应条件,在溶剂(例如水、四氢呋喃、丙酮、叔丁醇或1,4-二噁烷或其混合物)中,通过加入氧化剂(例如,四氧化锇或四氧化钌),并且优选允许再氧化剂(例如N-甲基吗啉N-氧化物、三甲胺N-氧化物或氢过氧化叔丁基)共存,在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤K-1。在某些情况下,可加入加速剂,其中所述加速剂包括吡啶、2,6-二甲基吡啶和甲磺酰胺。

[0409] 当化合物(2)由化合物(2v)、(2w)或(2x)表示时,化合物(2v)、(2w)或(2x)可根据合成路线L中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0410] 合成路线L

[0411] [式20]

[0412] 

[0413] 其中

[0414] R^{32}表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基,C_3-C_6环烷基或C_1-C_6烷氧基羰基;

[0415] R^{21}、R^{22}和A^2如合成路线E中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0416] 步骤L-1

[0417] 通过用R^{32}-R^{22}烷基化通式(2z)表示的化合物,可生产通式(2w)表示的化合物。

[0418] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯或己烷)中,通过加入碱(例如二异丙基氨基锂、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮化钠、六甲基二硅氮化钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、苯基锂、叔丁醇钾、氢化钠、氢化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或磷酸三钾),并使用R^{32}-R^{22}表示的烷基化剂或烷氧基羰基化剂(例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯、三氟甲磺酸烷基酯或氯甲酸酯(例如甲基碘或1-溴-3-甲基-2-丁烯)),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤L-1。

[0419] 步骤L-2

[0420] 通过用R^{21}-R^{22}烷基化通式(2w)表示的化合物,可生产通式(2x)表示的化合物。

[0421] 例如,可根据类似于步骤L-1的方法,通过使用甲基碘进行步骤L-2。

[0422] 步骤L-3

[0423] 通过用R^{32}-R^{22}烷基化通式(2y)表示的化合物,也可生产通式(2x)表示的化合物。

[0424] 例如,可根据类似于步骤L-1的方法,通过使用甲基碘进行步骤L-3。

[0425] 步骤L-4

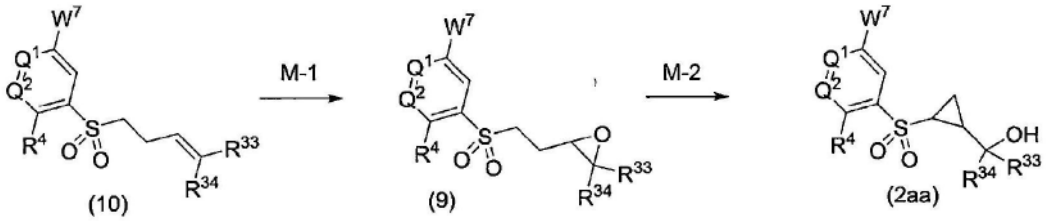
[0426] 通过用R^{22}-A^2-A^2-R^{22}环烷基化通式(2w)表示的化合物,可生产通式(2v)表示的化合物。

[0427] 例如,可根据类似于步骤E-4的方法,通过使用1,2-二溴乙烷进行步骤L-4。

[0428] 当化合物(2)由化合物(2aa)表示时,化合物(2aa)可根据合成路线M中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0429] 合成路线M

[0430] [式21]

[0431] 

[0432] 其中

[0433] 各R^{33}和R^{34}独立表示C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_3-C_6环烷基;

[0434] W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0435] 步骤M-1

[0436] 通过环氧化通式(10)表示的化合物的双键,可生产通式(9)表示的化合物。

[0437] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或水)中,通过加入氧化剂(例如3-氯过苯甲酸、过氧化氢水溶液或二甲基过氧化酮),在-20℃至回流温度的温度进行步骤M-1。在某些情况下,还可加入碱,其中所述碱包括碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾。

[0438] 步骤M-2

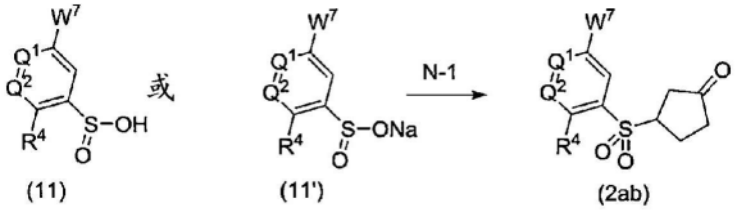
[0439] 通过分子内环丙烷化通式(9)表示的化合物,可生产通式(2aa)表示的化合物。

[0440] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、甲苯或己烷)中,通过加入碱(例如二异丙基氨基锂、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮化钠、六甲基二硅氮化钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、苯基锂、氢化钠、氢化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或磷酸三钾),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤M-2。

[0441] 当化合物(2)由化合物(2ab)表示时,化合物(2ab)可根据合成路线N中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0442] 合成路线N

[0443] [式22]

[0444] 

[0445] 其中W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0446] 步骤N-1

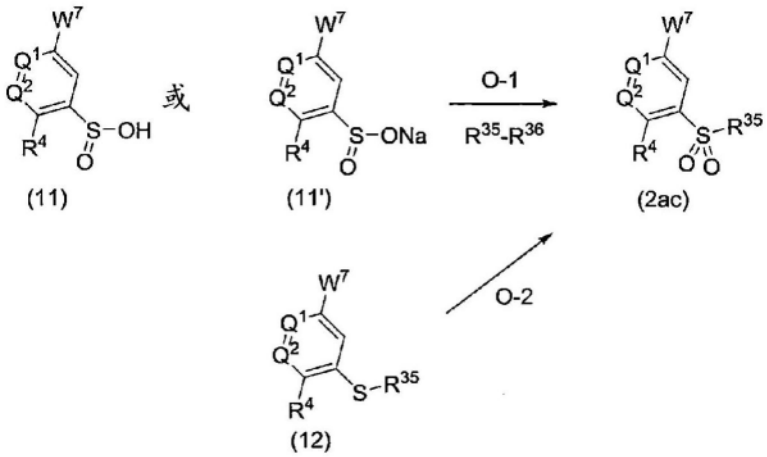
[0447] 通过使2-环戊烯-1-酮作用于通式(11)或(11')表示的化合物,可生产通式(2ab)表示的化合物。

[0448] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、甲苯、二氯甲烷、氯仿或水或其混合物)中,通过加入酸(例如盐酸、乙酸、三氟乙酸、硫酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、氯化铝或三甲基甲硅烷基氯),并使2-环戊烯-1-酮与其作用,在室温至回流温度的温度进行步骤N-1。

[0449] 当化合物(2)由化合物(2ac)表示时,化合物(2ac)可根据合成路线O中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0450] 合成路线O

[0451] [式23]

[0452] 

[0453] 其中

[0454] R^{35}表示G、任选具有取代基的羟基C_1-C_6烷基、任选具有取代基的C_1-C_6烷基、任选具

有取代基的氘代C_1-C_6烷基、任选具有取代基的C_2-C_6烯基、任选具有取代基的C_3-C_6环烷基、任选具有取代基的C_5-C_8双环烷基、任选具有取代基的3至10元杂环烷基、任选具有取代基的苯基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的苯基甲基或任选具有取代基的杂芳基甲基；

[0455] R^{36}表示氯、溴或碘原子、对甲苯磺酸基、甲磺酸基或三氟甲磺酸基；

[0456] W^7如合成路线H中所定义；并且Q^1、Q^2、R^4和G如通式(1)中所定义。

[0457] 步骤0-1

[0458] 通过用R^{35}-R^{36}烷基化通式(11)或(11')表示的化合物，可生产通式(2ac)表示的化合物。

[0459] 可将S_N2反应的典型条件应用于步骤0-1。例如，在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)中，通过任选加入碱(例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)，并使用R^{35}-R^{36}表示的烷基化剂(例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯(例如甲基碘或乙酸溴甲酯))，可在0℃至回流温度的温度进行步骤0-1。在某些情况下，还可加入加速剂，其中所述加速剂包括碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾和溴化四正丁基铵。

[0460] 步骤0-2

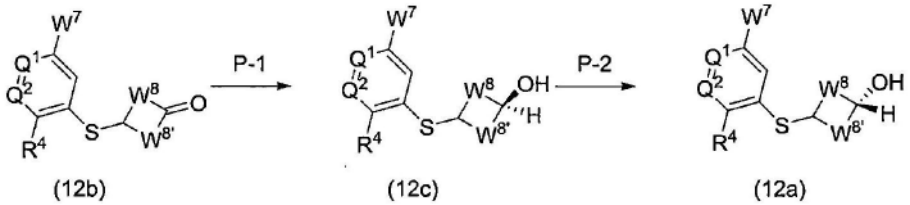
[0461] 通过氧化通式(12)表示的化合物的硫化物部分，也可生产通式(2ac)表示的化合物。

[0462] 例如，可作为反应条件，在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或水)中，通过加入氧化剂(例如3-氯过苯甲酸、单过氧邻苯二甲酸镁六水合物、过氧化氢水溶液或次氯酸钠)，在-20℃至回流温度的温度进行步骤0-2。在某些情况下，可加入碱，其中所述碱包括碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠和碳酸钾。

[0463] 当化合物(12)由化合物(12a)、(12c)或(12d)表示时，化合物(12a)、(12c)或(12d)可根据合成路线P中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

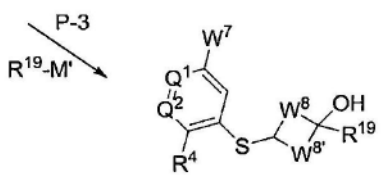
[0464] 合成路线P

[0465] [式24]



(12b) (12c) (12a)

[0466]



(12d)

[0467] 其中W^8、$W^{8'}$、R^{19}和M'如合成路线J中所定义；W^7如合成路线H中所定义；并且Q^1、Q^2和

R^4如通式(1)中所定义。

[0468] 步骤P-1

[0469] 通过还原通式(12b)表示的化合物,可生产通式(12c)表示的化合物。

[0470] 可根据类似于步骤H-2的方法进行步骤P-1。

[0471] 步骤P-2

[0472] 通过Mitsunobu反应逆转通式(12c)表示的化合物的羟基的立体化学,可生产通式(12a)表示的化合物。

[0473] 可根据类似于步骤J-3的方法进行步骤P-2。

[0474] 步骤P-3

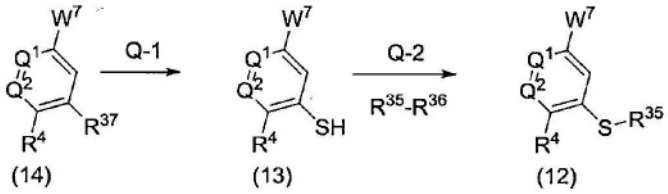
[0475] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(12b)表示的化合物的酮基,可生产通式(12d)表示的化合物。

[0476] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤P-3。

[0477] 化合物(12)可根据合成路线Q中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0478] 合成路线Q

[0479] [式25]

[0480] 

[0481] 其中

[0482] R^{37}表示氟或氯原子;

[0483] R^{35}和R^{36}如合成路线O中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。由步骤Q-1获得的通式(13)表示的化合物可用于步骤Q-2而不用纯化,以生产通式(12)。

[0484] 步骤Q-1

[0485] 通过硫醇化通式(14)表示的化合物,可生产通式(13)表示的化合物。

[0486] 可作为反应条件,在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、1,4-二噁烷或四氢呋喃)中,通过加入氢硫化钠或硫化钠,在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤Q-1。还可任选加入碱,其中所述碱包括碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺。该反应还可用硫代乙酸或硫脲代替如上所述的氢硫化钠和硫化钠。在这种情况下,在该反应后可能需要另外的反应,其中,在溶剂(例如水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、四氢呋喃或1,4-二噁烷或其混合物)中,通过使用碱金属盐(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾),在0℃至回流温度的温度进行该另外的反应、

[0487] 步骤Q-2

[0488] 通过用R^{35}-R^{36}烷基化通式(13)表示的化合物,可生产通式(12)表示的化合物。

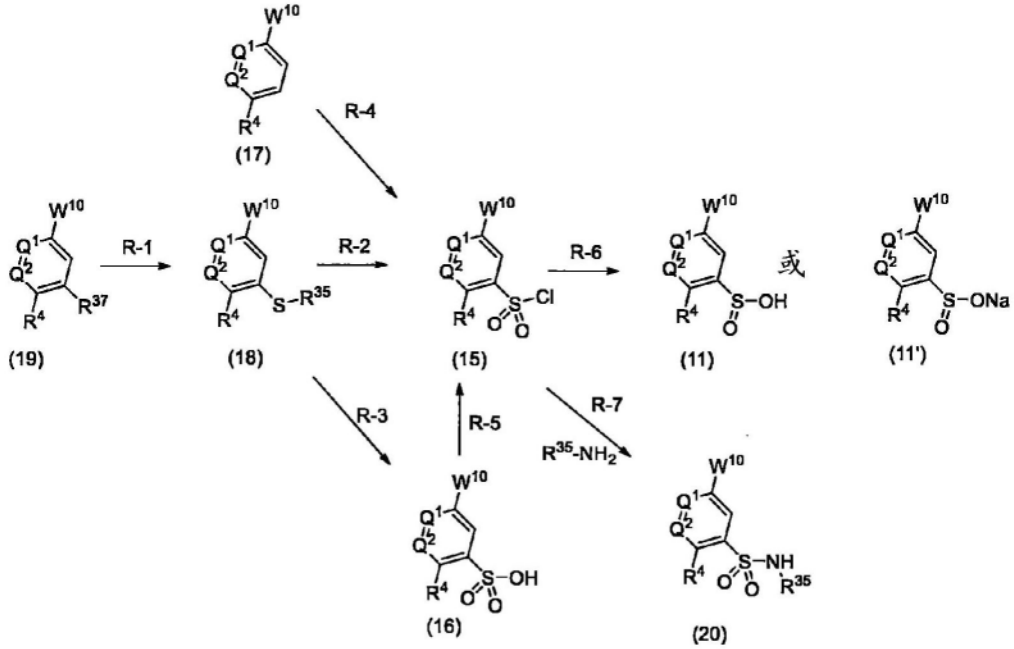
[0489] 可根据类似于步骤O-1的方法进行步骤Q-2。

[0490] 化合物(11)或(11')或通式(20)表示的化合物可根据合成路线R中所示的任何方

法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0491] 合成路线R

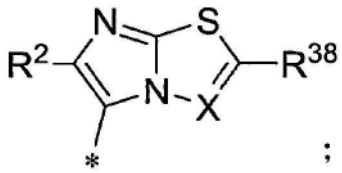
[0492] [式26]

[0493] 

[0494] 其中

[0495] W^{10}表示溴、碘、氯原子、三氟甲磺酸基,或

[0496] [式27]

[0497] 

;

[0498] R^{38}表示R^1或-C(O)R^9;

[0499] R^{35}和R^{37}如合成路线Q中所定义;并且Q^1、Q^2、X、R^1、R^2、R^4和R^9如通式(1)中所定义。

[0500] 步骤R-1

[0501] 通过硫化通式(19)表示的化合物,可生产通式(18)表示的化合物。

[0502] 可作为反应条件,在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、1,4-二噁烷或四氢呋喃)中,通过加入合适的硫化剂(例如苄硫醇或巯基乙酸酯),在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤R-1。还可任选加入碱,其中所述碱包括氢化钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺。

[0503] 步骤R-2

[0504] 当通式(18)表示的化合物的R^{35}为苄基时,通过使硫代苄基转化成磺酰氯基,可生产通式(15)表示的化合物。

[0505] 通过将N-氯代琥珀酰亚胺、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮、硫酰氯、氯气等加到溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、1,4-二噁烷、四氢呋喃、水、乙酸或硫酸或其混合物),可在-78℃至回流温度的温度进行步骤R-2。

[0506] 步骤R-3

[0507] 当通式(18)表示的化合物的R^{35}为苄基时,通过使硫代苄基转化成磺酸,可生产通式(16)表示的化合物。

[0508] 可根据类似于步骤R-2的方法进行步骤R-3。

[0509] 步骤R-4

[0510] 通过氯磺酰化通式(17)表示的化合物,可生产通式(15)表示的化合物。

[0511] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中或在无溶剂条件下,通过使用氯磺酰化所用的试剂(例如氯磺酸),可在-78℃至回流温度的温度进行步骤R-4。

[0512] 步骤R-5

[0513] 在合成路线R中,通过使通式(16)表示的化合物的磺酸部分转化成磺酰氯基,可生产通式(15)表示的化合物。

[0514] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、1,4-二噁烷或四氢呋喃)中,通过加入亚硫酰氯、草酰氯、三氯氧化磷、三光气或五氯化磷),在-78℃至回流温度的温度进行步骤R-5。可任选加入N,N-二甲基甲酰胺作为加速剂。

[0515] 步骤R-6

[0516] 通过使通式(15)表示的化合物的磺酰氯部分转化成亚磺酸或其盐,可生产通式(11)或(11')表示的化合物。

[0517] 例如,可作为反应条件,在溶剂(例如水、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙醚、甲苯或苯)中,通过与还原剂结合加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾),在室温至回流温度的温度进行步骤R-6。可使用的还原剂包括亚硫酸钠、锌、氯化锡(II)、硼氢化钠、氢化铝锂、碘化钠和碘化钾。

[0518] 步骤R-7

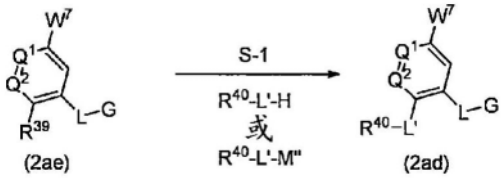
[0519] 通过使R^{35}-NH_2表示的胺或其盐酸盐作用于通式(15)表示的化合物,可生产通式(20)表示的化合物。

[0520] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、水或吡啶或其混合物)中,通过任选加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡啶、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),在-78℃至回流温度的温度进行步骤R-7。R^{35}-NH_2表示的胺或其盐酸盐的实例包括顺式-4-氨基环己醇盐酸盐和对氨基苯酚。

[0521] 当化合物(2)由化合物(2ad)表示时,化合物(2ad)可根据合成路线S中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0522] 合成路线S

[0523] [式28]

[0524] 

[0525] 其中

[0526] L'表示-O-或-NR^{41}-;

[0527] R^{39}表示氟或氯原子;

[0528] 各R^{40}和R^{41}独立表示C_1-C_6烷基或氘代C_1-C_6烷基;

[0529] M”表示锂、钠或钾;

[0530] W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2、G和L如通式(1)中所定义。

[0531] 步骤S-1

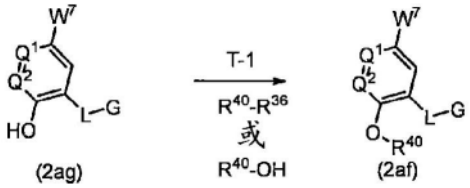
[0532] 通过用-L'-R^{40}取代通式(2ae)表示的化合物,可生产通式(2ad)表示的化合物。

[0533] 可将亲核芳族取代反应的典型条件应用于步骤S-1。例如,在溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷或甲醇)中,通过任选加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用R^{40}-L'-H或R^{40}-L'-M”表示的试剂(对于烷氧基,例如甲醇、乙醇、甲醇钠或乙醇钠,对于氨基,例如氨、甲胺、二甲胺或其盐或其例如在甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、四氢呋喃或水中的溶液),可在0℃至回流温度的温度(任选在微波辐射下)进行步骤S-1。在某些情况下,还可加入加速剂,其中所述加速剂包括氟化四正丁基铵或酸(例如盐酸、乙酸、三氟乙酸、硫酸、对甲苯磺酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物和氯化铝)。

[0534] 当化合物(2)由化合物(2af)表示时,化合物(2af)可根据合成路线T中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0535] 合成路线T

[0536] [式29]

[0537] 

[0538] 其中R^{36}如合成路线O中所定义;R^{40}如合成路线S中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2、G和L如通式(1)中所定义。

[0539] 步骤T-1

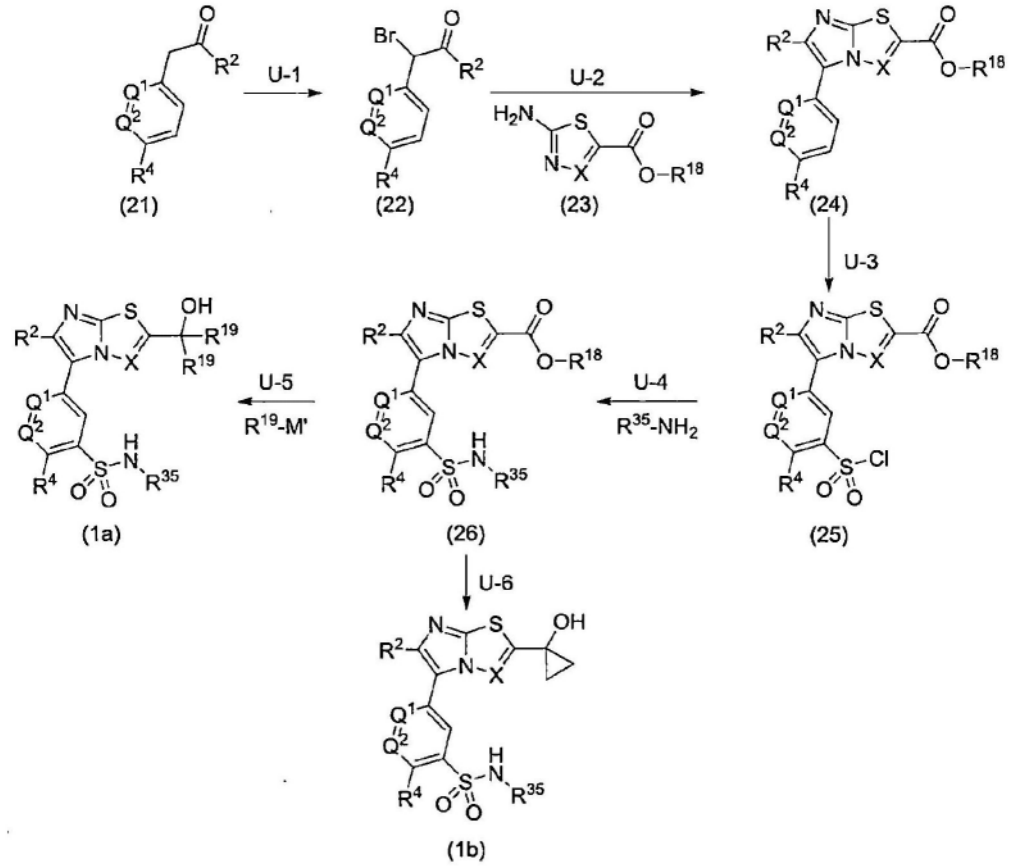
[0540] 通过用R^{40}-OH或R^{40}-R^{36}烷基化通式(2ag)表示的化合物的羟基,可生产通式(2af)表示的化合物。

[0541] 可根据类似于步骤B-1的方法通过S_N2反应或Mitsunobu反应中的任何一种进行步骤T-1,如上所述。

[0542] 当化合物(1)由化合物(1a)或(1b)表示时,化合物(1a)或(1b)可根据合成路线U中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0543] 合成路线U

[0544] [式30]

[0545] 

[0546] 其中R^{18}、R^{19}和M'如合成路线D中所定义;R^{35}如合成路线Q中所定义;并且Q^1、Q^2、R^2、R^4和X如通式(1)中所定义。

[0547] 步骤U-1

[0548] 通过溴化通式(21)表示的化合物,可生产通式(22)表示的化合物。

[0549] 可作为反应条件,在溶剂(例如乙醚、四氢呋喃、苯、1,4-二噁烷、二氯甲烷、氯仿、乙腈或乙酸)中,通过加入溴化剂(例如溴、N-溴代琥珀酰亚胺、三溴化三甲基苯基铵或三溴化吡啶鎓),在-78℃至回流温度的温度进行步骤U-1。

[0550] 步骤U-2

[0551] 通过使通式(23)表示的化合物作用于通式(22)表示的化合物,可生产通式(24)表示的化合物。

[0552] 在溶剂(例如乙醇、2-丙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、乙基·甲基酮或丙酮)中,可在室温至回流温度的温度进行步骤U-2。在某些情况下,还可加入酸(例如盐酸、氢溴酸、乙酸、三氟乙酸或硫酸)和碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)作为加速剂。

[0553] 步骤U-3

[0554] 通过氯磺酰化通式(24)表示的化合物,可生产通式(25)表示的化合物。

[0555] 可根据类似于步骤R-4的方法进行步骤U-3。

[0556] 步骤U-4

[0557] 通过使R^{35}-NH_2表示的胺或其盐酸盐作用于通式(25)表示的化合物,可生产通式(26)表示的化合物。

[0558] 可根据类似于步骤R-7的方法进行步骤U-4。

[0559] 步骤U-5

[0560] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(26)表示的化合物的酯部分,可生产通式(1a)表示的化合物。

[0561] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤U-5。

[0562] 步骤U-6

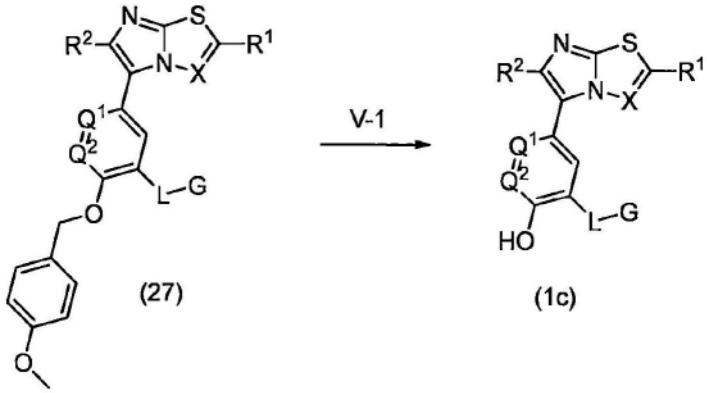
[0563] 通过用Kulinkovich反应条件转化通式(26)表示的化合物的酯部分,可生产通式(1b)表示的化合物。

[0564] 可根据类似于步骤D-3的方法进行步骤U-6。

[0565] 当化合物(1)由化合物(1c)表示时,化合物(1c)可根据合成路线V中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0566] 合成路线V

[0567] [式31]

[0568] 

[0569] 其中Q^1、Q^2、R^1、R^2、G、L和X如通式(1)中所定义。

[0570] 步骤V-1

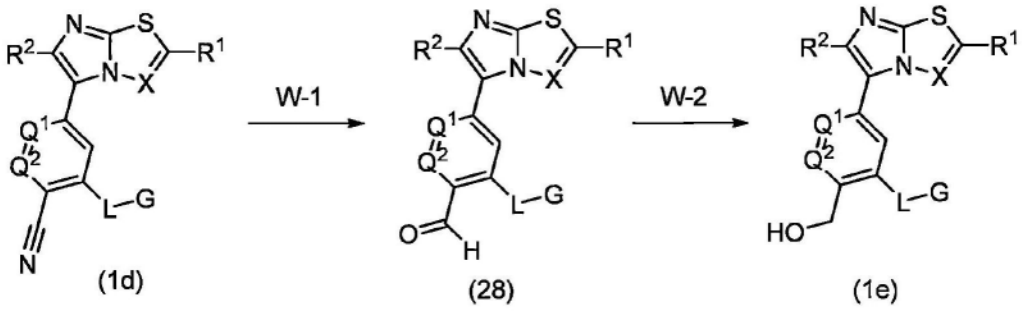
[0571] 通过去除通式(27)表示的化合物的对甲氧基苯甲基,可生产通式(1c)表示的化合物。

[0572] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过加入酸(例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼或氯化铝),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤V-1。可任选加入苯甲醚、五甲基苯、甲硫醚等。

[0573] 当化合物(1)由化合物(1e)表示时,化合物(1e)可根据合成路线W中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0574] 合成路线W

[0575] [式32]

[0576] 

[0577] 其中Q^1、Q^2、R^1、R^2、G、L和X如通式(1)中所定义。

[0578] 步骤W-1

[0579] 通过使通式(1d)表示的化合物的氰基还原成醛基,可生产通式(28)表示的化合物。

[0580] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、甲苯、苯或己烷)中,通过使用氢化物还原剂(例如氢化二异丁基铝、氢化铝锂、氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠(Red-Al)或三仲丁基硼氢化锂),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤W-1。

[0581] 步骤W-2

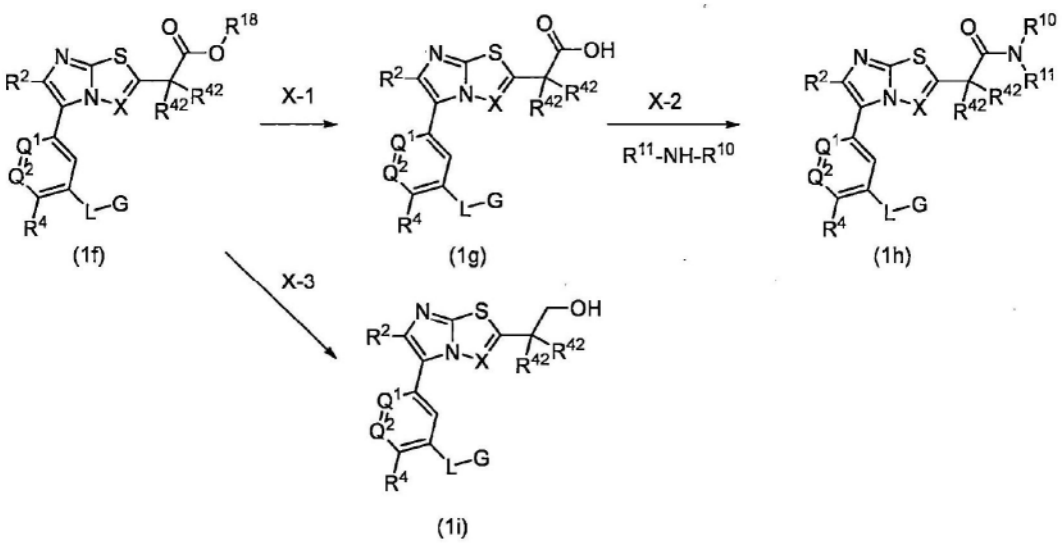
[0582] 通过使通式(28)表示的化合物的醛基还原成羟基甲基,可生产通式(1e)表示的化合物。

[0583] 可根据类似于步骤H-2的方法进行步骤W-2。

[0584] 当化合物(1)由化合物(1g)、(1h)或(1i)表示时,化合物(1g)、(1h)或(1i)可根据合成路线X中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0585] 合成路线X

[0586] [式33]

[0587] 

[0588] 其中

[0589] 各R^{42}独立表示H或C_1-C_5烷基;

[0590] R^{18}如合成路线D中所定义;并且Q^1、Q^2、R^2、R^4、G、R^{10}、R^{11}、L和X如通式(1)中所定义。

[0591] 步骤X-1

[0592] 通过水解通式(1f)表示的化合物的酯部分,可生产通式(1g)表示的化合物。

[0593] 可根据类似于步骤H-3的方法进行步骤X-1。

[0594] 步骤X-2

[0595] 通过用R^{10}-NH-R^{11}酰胺化通式(1g)表示的化合物的羧基,可生产通式(1h)表示的化合物。

[0596] 使用R^{10}-NH-R^{11}表示的伯胺、仲胺或其盐(例如,二甲胺在四氢呋喃中的溶液)加上步骤H-4中所示的氨源,可根据与步骤H-4类似的方法进行步骤X-2。

[0597] 步骤X-3

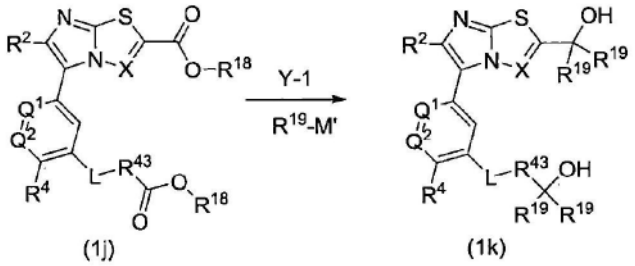
[0598] 通过还原通式(1f)表示的化合物的酯部分,可生产通式(1i)表示的化合物。

[0599] 可根据类似于步骤H-2的方法进行步骤X-3。

[0600] 当化合物(1)由化合物(1k)表示时,化合物(1k)可根据合成路线Y中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0601] 合成路线Y

[0602] [式34]

[0603] 

[0604] 其中

[0605] R^{43}表示任选具有取代基的C_1-C_5亚烷基或C_3-C_5亚环烷基;

[0606] R^{18}、R^{19}和M'如合成路线D中所定义;各R^{18}可独立选择;并且R^4、Q^1、Q^2、R^2、L和X如通式(1)中所定义。

[0607] 步骤Y-1

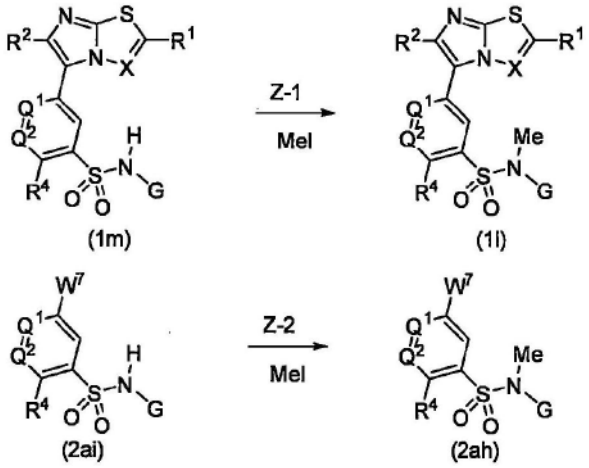
[0608] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(1j)表示的化合物的两个酯部分,可生产通式(1k)表示的化合物。

[0609] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤Y-1。

[0610] 当化合物(1)或(2)由化合物(11)或(2ah)表示时,化合物(11)或(2ah)可根据合成路线Z中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0611] 合成路线Z

[0612] [式35]

[0613] 

(1m) (1l) (2ai) (2ah)

[0614] 其中W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2、R^1、R^2、R^4、G和X如通式(1)中所定义。

[0615] 步骤Z-1

[0616] 通过N-甲基化通式(1m)表示的化合物,可生产通式(11)表示的化合物。

[0617] 可根据类似于步骤B-1的方法用甲基碘进行步骤Z-1。

[0618] 步骤Z-2

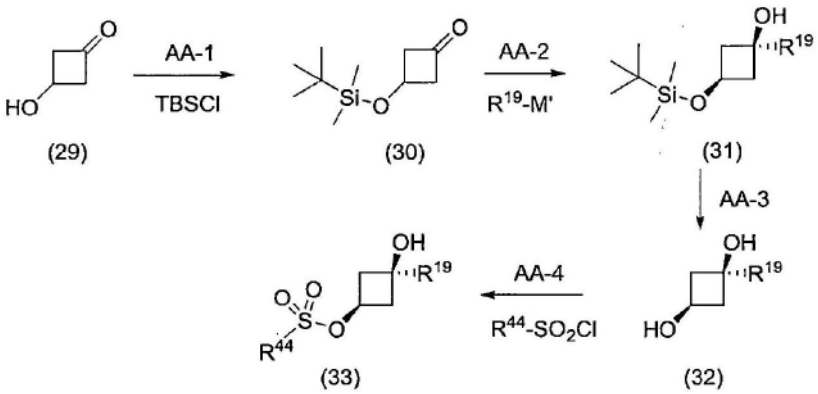
[0619] 通过N-甲基化通式(2ai)表示的化合物,可生产通式(2ah)表示的化合物。

[0620] 可根据类似于步骤B-1的方法用甲基碘进行步骤Z-2。

[0621] 除了容易获得的试剂外,可根据文献中所述的任何方法或与其类似的方法生产该生产方法中所述的烷基化剂,例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和三氟甲磺酸烷基酯。例如,根据合成路线AA,可生产通式(33)表示的以下化合物。

[0622] 合成路线AA

[0623] [式36]

[0624] 

(29) (30) (31) (32) (33)

[0625] 其中

[0626] R^{44}表示任选具有取代基的C_1-C_6烷基或苯基;并且

[0627] R^{19}和M'如合成路线D中所定义。

[0628] 步骤AA-1

[0629] 通过使通式(29)表示的化合物的羟基转化成叔丁基二甲基甲硅烷基氧基,可生产通式(30)表示的化合物。

[0630] 可将硅烷基化的典型条件应用于步骤AA-1。例如,可作为反应条件,在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃或1,2-

二甲氧基乙烷)中,通过加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、咪唑、吡啶、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并使用叔丁基二甲基氯硅烷(TBSCl),在0℃至回流温度的温度进行步骤AA-1。在某些情况下,还可加入加速剂,其中所述加速剂包括碘化钠、碘化钾、碘化四正丁基铵、溴化钠、溴化钾、溴化四正丁基铵和硝酸银。

[0631] 步骤AA-2

[0632] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(30)表示的化合物的酮基,可生产通式(31)表示的化合物。

[0633] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤AA-2。

[0634] 步骤AA-3

[0635] 通过去除通式(31)表示的化合物的叔丁基二甲基甲硅烷基,可生产通式(32)表示的化合物。

[0636] 可作为反应条件,在溶剂(例如水、丙酮、二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯、甲醇或乙醇或其混合物)中,通过加入氟化四正丁基铵、氟化铯、二氟三甲基硅酸三(二甲基氨基)硫鎓(TASF)或酸(例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼或氯化铝),在-78℃至回流温度的温度进行步骤AA-3。

[0637] 步骤AA-4

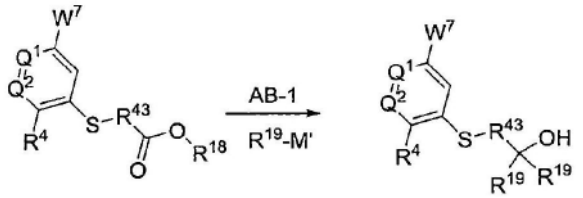
[0638] 通过用R^{44}-SO_2Cl磺酰化通式(32)表示的化合物的羟基,可生产通式(33)表示的化合物。

[0639] 可作为反应条件,在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过加入碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、氟化铯、吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、N-甲基咪唑、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),并加入R^{44}-SO_2Cl表示的磺酰化剂(例如烷基磺酰氯)或烷基磺酸酐(例如对甲苯磺酰氯),在-78℃至回流温度的温度进行步骤AA-4。

[0640] 当化合物(12)由化合物(12e)表示时,化合物(12e)可根据合成路线AB中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0641] 合成路线AB

[0642] [式37]

[0643] 

(12f) (12e)

[0644] 其中

[0645] R^{18}、R^{19}和M'如合成路线D中所定义;W^7如合成路线H中所定义;R^{43}如合成路线Y中所定义;并且R^4、Q^1和Q^2如通式(1)中所定义。

[0646] 步骤AB-1

[0647] 通过用R^{19}-M'烷基化通式(12f)表示的化合物的酯部分,可生产通式(12e)表示的

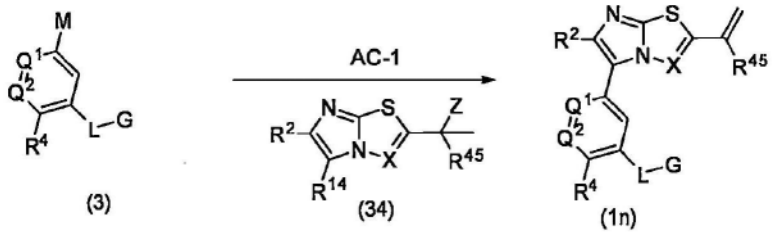
化合物。

[0648] 可根据类似于步骤D-1的方法进行步骤AB-1。

[0649] 当化合物(1)由化合物(1n)表示时,化合物(1n)可根据合成路线AC中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0650] 合成路线AC

[0651] [式38]

[0652] 

[0653] 其中

[0654] R^{45}表示C_1-C_6烷基;

[0655] M如合成路线A中所定义;R^{14}和Z如合成路线B中所定义;并且L、X、Q^1、Q^2、R^2、R^4和G如通式(1)中所定义。

[0656] 步骤AC-1

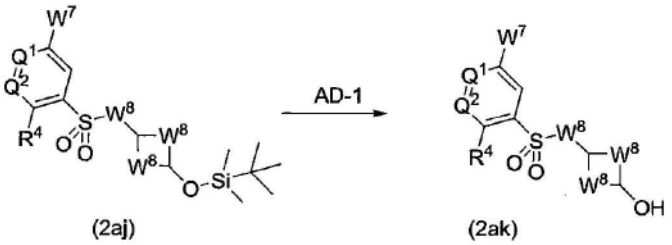
[0657] 通过通式(3)表示的化合物和通式(34)表示的化合物之间的偶联反应,可生产通式(1n)表示的化合物。

[0658] 可根据类似于步骤A-2的方法进行步骤AC-1。

[0659] 当化合物(2)由化合物(2ak)表示时,化合物(2ak)可根据合成路线AD中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0660] 合成路线AD

[0661] [式39]

[0662] 

[0663] 其中W^7如合成路线H中所定义;W^8如合成路线J中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0664] 步骤AD-1

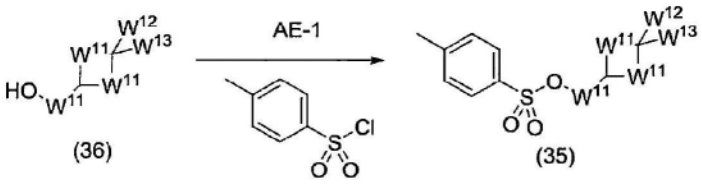
[0665] 通过去除通式(2aj)表示的化合物的叔丁基二甲基甲硅烷基,可生产通式(2ak)表示的化合物。

[0666] 可根据类似于步骤AA-3的方法进行步骤AD-1。

[0667] 除了容易获得的试剂外,可根据文献中所述的方法或与其类似的方法生产该生产方法中所述的烷基化剂,例如烷基碘、烷基溴、烷基氯、对甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯。例如,根据合成路线AE,可生产通式(35)表示的以下化合物。

[0668] 合成路线AE

[0669] [式40]

[0670] 

[0671] 其中

[0672] 各W^{11}独立表示键或C_1-C_6亚烷基;

[0673] 各W^{12}和W^{13}独立选自H、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基和叔丁基二甲基甲硅烷基氧基,并且W^{12}和W^{13}可连接在一起,以形成环,只要环中存在的两个W^{11}不同时表示一个键。

[0674] 步骤AE-1

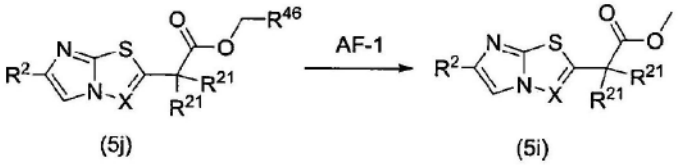
[0675] 通过用对甲苯磺酰氯磺酰化通式(36)表示的化合物的羟基,可生产通式(35)表示的化合物。

[0676] 可根据类似于步骤AA-4的方法进行步骤AE-1。

[0677] 当化合物(5g)由化合物(5i)表示时,化合物(5i)可根据合成路线AF中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0678] 合成路线AF

[0679] [式41]

[0680] 

[0681] 其中

[0682] R^{46}表示C_1-C_5烷基;

[0683] R^{21}如合成路线E中所定义;并且R^2和X如通式(1)中所定义。

[0684] 步骤AF-1

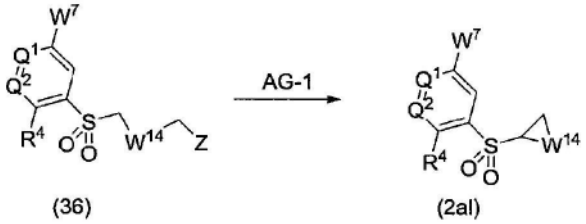
[0685] 通过甲基-酯化通式(5j)表示的化合物的酯部分,可生产通式(5i)表示的化合物。

[0686] 可作为反应条件,在溶剂不存在下或在溶剂(例如甲醇、二氯甲烷、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、苯或水)中,通过加入甲醇中的氨,在0℃至回流温度的温度进行步骤AF-1。在用甲醇作为溶剂时,也可通过加入酸(例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟化硼-乙醚络合物、三溴化硼或氯化铝),在-78℃至回流温度的温度进行该反应。

[0687] 当化合物(2)由化合物(2a1)表示时,化合物(2a1)可根据合成路线AG中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0688] 合成路线AG

[0689] [式42]

[0690] 

[0691] 其中

[0692] W^{14}表示C_1-C_4亚烷基;

[0693] Z如合成路线B中所定义;W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0694] 步骤AG-1

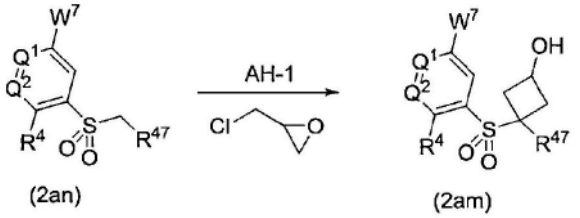
[0695] 在合成路线AG中,通过分子内烷基化通式(36)表示的化合物,可生产通式(2al)表示的化合物。

[0696] 可根据类似于步骤M-2的方法进行步骤AG-1。

[0697] 当化合物(2)由化合物(2am)表示时,化合物(2am)可根据合成路线AH中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0698] 合成路线AH

[0699] [式43]

[0700] 

[0701] 其中

[0702] R^{47}表示C_1-C_5烷基或C_3-C_6环烷基;

[0703] W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0704] 步骤AH-1

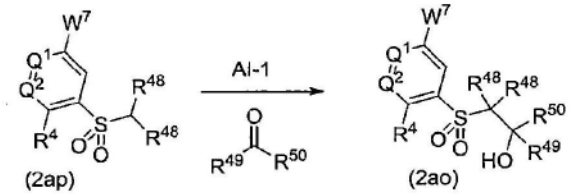
[0705] 通过使表氯醇作用于通式(2an)表示的化合物,可生产通式(2am)表示的化合物。

[0706] 可根据类似于步骤M-2的方法用表氯醇进行步骤AH-1。

[0707] 当化合物(2)由化合物(2ao)表示时,化合物(2ao)可根据合成路线AI中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0708] 合成路线AI

[0709] [式44]

[0710] 

[0711] 其中

[0712] 各R^{48}独立表示H、任选具有取代基的C_1-C_6烷基、任选具有取代基的羟基C_1-C_6烷基

或任选具有取代基的C_3-C_6环烷基,并且两个R^{48}可连接在一起,以形成环;

[0713] 各R^{49}和R^{50}独立表示H、任选具有取代基的C_1-C_6烷基、氘代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或任选具有取代基的羟基C_1-C_6烷基,并且R^{49}和R^{50}可连接在一起,以形成环;

[0714] W^7如合成路线H中所定义;并且Q^1、Q^2和R^4如通式(1)中所定义。

[0715] 步骤AI-1

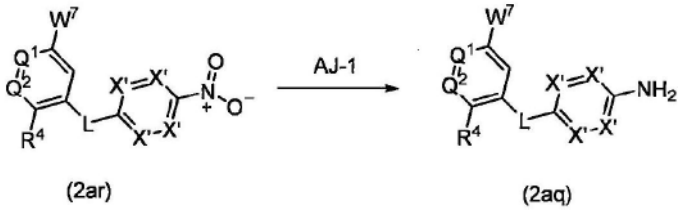
[0716] 通过用$R^{49}C(O)R^{50}$羟烷基化通式(2ap)表示的化合物,可生产通式(2ao)表示的化合物。

[0717] 可作为反应条件,在溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯或己烷)中,通过加入碱(例如二异丙基氨基锂、六甲基二硅氮化锂、六甲基二硅氮化钠、六甲基二硅氮化钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、苯基锂、叔丁醇钾、氢化钠、氢化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或磷酸三钾),并使用$R^{49}C(O)R^{50}$表示的醛或酮(例如丙酮、环丁酮、4,4-二氟环己酮、3-氧杂环丁酮或氘代丙酮),在-78℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤AI-1。

[0718] 当化合物(2)由化合物(2aq)表示时,化合物(2aq)可根据合成路线AJ中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0719] 合成路线AJ

[0720] [式45]

[0721] 

(2ar) (2aq)

[0722] 其中

[0723] 各X'独立表示N或CH;并且

[0724] Q^1、Q^2,R^4和L如通式(1)中所定义。

[0725] 步骤AJ-1

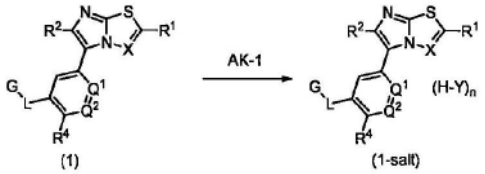
[0726] 通过使通式(2ar)表示的化合物的硝基还原成氨基,可生产通式(2aq)表示的化合物。

[0727] 可在还原硝基的典型条件下进行步骤AJ-1。例如,在溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸、乙酸乙酯、水、四氢呋喃、乙醚、叔丁基·甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯或己烷或其混合物)中,通过使用铁粉、锌粉、氯化锡(II)、锡金属、铟金属、钐金属、阮内镍、甲酸、硼氢化钠、硼氢化镍、硼氢化钴、氢化铝锂、连二亚硫酸钠、硫化钠、氢硫化钠或肼,可在0℃至室温的温度(任选在回流温度)进行步骤AJ-1。在某些情况下,通过加入酸(例如氯化铵、盐酸、乙酸、三氟乙酸和硫酸)或碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸三钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡啶、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺),可进行该反应。或者,在溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸、乙酸乙酯、水、四氢呋喃、叔丁基·甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺或甲苯或其混合物)中,在氢气气氛下,通过利用催化剂(例如钯-碳、铑-碳、铂-碳或氧化铂)还原,可进行该反应。

[0728] 当实施方案的化合物由化合物(1-盐)表示时,化合物(1-盐)可根据合成路线AK中所示的任何方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。

[0729] 合成路线AK

[0730] [式46]

[0731] 

[0732] 其中R^1、R^2、Q^1、Q^2、R^4、L、G和X如通式(1)中所定义。HY表示氯化氢、溴化氢、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸酸、水杨酸、硬脂酸或棕榈酸,并且n为1/3至3。

[0733] 步骤AK-1

[0734] 通过使通式(1)表示的化合物转化成相应的盐,可生产通式(1-盐)表示的化合物。

[0735] 可使用成盐的典型条件。例如,在溶剂(例如甲醇、乙醇、2-丙醇、水、乙腈、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸乙酯、乙基·甲基酮、丙酮、甲苯或苯)中,或在溶剂不存在下,通过将盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸或棕榈酸与通式(1)表示的化合物混合,可在0℃至回流温度的温度进行步骤AK-1。也可用氯化氢或溴化氢气体、或氯化氢或溴化氢在乙酸乙酯、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、乙醚或乙酸中的溶液代替盐酸或氢溴酸。

[0736] 上述合成路线是用于生产实施方案的化合物的示例性方法。实施方案的化合物可根据任何上述方法或与其类似的方法以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法来生产。可将这些生产方法以不同的方式改变成本领域的技术人员容易理解的方案。

[0737] 如果官能团由于其性质需要保护基,则可根据常规方法通过引入和去除保护基的适当组合来利用保护基。引入和去除保护基的类型和方法可例如发现于Theodra W.Green& Peter G.M.Wuts,ed.,"Greene'sProtective Groups in Organic Synthesis"(有机合成中的格林保护基),第4版,Wiley-Interscience,2006。

[0738] 可任选用本领域技术人员熟悉的分离和纯化技术分离和纯化用于生产实施方案的化合物的中间体,包括溶剂萃取、结晶、重结晶、色谱法和制备高效液相色谱法。中间体也可直接作为粗产物用于下一步骤,而不用分离或纯化。

[0739] 在实施方案中使用的术语"抗病毒作用"是指抑制病毒复制。在实施方案中使用的术语"抗小核糖核酸病毒作用"是指属于小核糖核酸病毒科的病毒的复制抑制。

[0740] 属于小核糖核酸病毒科的病毒是利用宿主细胞的蛋白合成功能合成其病毒蛋白的单链RNA病毒。

[0741] 属于小核糖核酸病毒科的病毒进一步分类为肠病毒属、肝病毒属、副肠孤病毒属、嵴病毒属、心脏病毒属、Aphtovirus病毒属、Aquamavirus病毒属、Avihepatovirus病毒属、Cosavirus病毒属、Dicipivirus病毒属、Erbovirus病毒属、Salivirus病毒属、Sapelovirus病毒属、Senecavirus病毒属、Teschovirus病毒属、Tremovirus病毒属等。

[0742] 在肠病毒属中包括的病毒包括肠病毒、鼻病毒和柯萨奇病毒。

[0743] 在肝病毒属中包括的病毒包括甲型肝炎病毒。

[0744] 实施方案的化合物特别对肠病毒属中包括的病毒显示强的抗病毒作用。

[0745] 实施方案的化合物特别对肠病毒、柯萨奇病毒或鼻病毒显示强的抗病毒作用。

[0746] 例如,实施方案的化合物强烈抑制小核糖核酸病毒的复制。因此,实施方案的化合物用于针对小核糖核酸病毒感染(特别是由肠病毒、柯萨奇病毒和鼻病毒引起的病毒感染)的治疗剂或预防剂。实施方案的化合物更优选用于针对鼻病毒感染的治疗剂或预防剂。

[0747] 还可用包含该实施方案的化合物作为活性成分的药物作为针对例如由呼吸道病毒感染引起的哮喘或COPD加剧的治疗剂或预防剂。

[0748] 包含该实施方案的化合物作为活性成分的药物可根据其用途配制成不同的剂型。这样的剂型包括例如散剂、颗粒剂、细颗粒剂、干糖浆剂、片剂、胶囊剂、注射剂、溶液剂、软膏剂、栓剂、贴剂和舌下片剂。

[0749] 使用适合于其剂型的已知技术,可用该药物配制一种药物组合物,该药物组合物包含实施方案的化合物作为活性成分和药学上可接受的添加剂。药物组合物中包含的添加剂的实例包括赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、张度剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂和溶解助剂。通过用添加剂适当混合或稀释实施方案的化合物,或者使化合物溶于添加剂,可配制药物组合物。

[0750] 通过口服或肠胃外途径(例如鼻、肺、静脉内、直肠内、皮下、肌内和经皮途径),可全身或局部施用根据实施方案的药物。

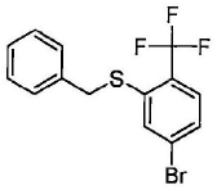
[实施例]

[0751] 现在将参考测试实施例、实施例和参考实施例详细描述本发明。新化合物也包括在用于化合物(1)生产的源化合物中,因此,在参考实施例中也描述了生产源化合物的示例性方法。本发明不限于以下实施例中所述的化合物,但可在不脱离本发明的范围下变化。

[0752] 在各参考实施例、实施例和表中使用的符号中,^{1}H-NMR是指通过质子核磁共振谱法确定的波谱。$CDCl_3$是指氯仿-d,而DMSO-d_6指二甲亚砜-d_6。MS(ESI$^+$)和MS(ESI$^-$)是指通过电喷雾电离确定的质谱波谱数据;MS(FI$^+$)是指通过场电离确定的质谱波谱数据;MS(FD$^+$)是指通过场解吸电离确定的质谱波谱数据;MS(EI$^+$)是指通过电子电离确定的质谱波谱数据;MS(CI$^+$)是指通过化学电离确定的质谱波谱数据。室温是指1至30℃的温度。

[0753] 参考实施例1-1

[0754] [式47]

[0755] 

[0756] 在氩气气氛下,使苄硫醇(2.41mL)溶于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中,然后在冰冷却下将55%氢化钠(943mg)加到该混合物。在0℃搅拌混合物10分钟,使其温度升高,然后在室温搅拌10分钟(反应溶液1)。随后,使4-溴-2-氟-1-三氟甲基苯(5.00g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(53mL),并在冰中冷却(反应溶液2)。在冰冷却下将反应溶液1缓慢逐滴滴加到反应溶液2,并在相同的温度搅拌混合物30分钟。然后加入饱和氯化铵水溶液(100mL)和水

(100mL),并用乙酸乙酯(200mL)萃取混合物。用饱和盐水(100mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于己烷:二氯甲烷=2:1的混合物(30mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=98:2至90:10)纯化,得到标题化合物(6.11g)。

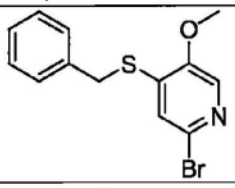
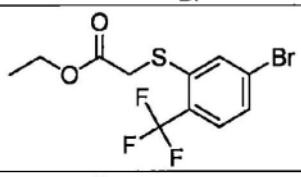
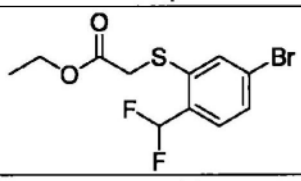
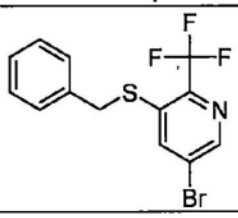
[0757] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:4.16(2H,s),7.25-7.34(5H,m),7.36-7.41(1H,m),7.46-7.51(2H,m).MS(ESI$^-$):345[M-H]$^-$。

[0758] 参考实施例1-2至1-5

[0759] 根据与参考实施例1-1类似的任何方法、步骤R-1中所述的方法或与其类似的方法、以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法,用合适的通式(19)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例1-2至1-5的化合物。

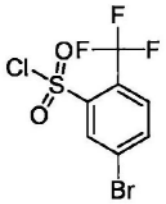
[0760] [表23]

[0761]

参考实施例	结构	仪器数据
1-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.81 (1H, s). MS (EI$^+$): 309 [M]$^+$
1-3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.68 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, s). MS (ESI$^-$): 341 [M-H]$^-$
1-4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 7.10 (1H, t, J = 55.3 Hz), 7.53-7.54 (2H, m), 7.73-7.74 (1H, m). MS (ESI$^-$): 323 [M-H]$^-$
1-5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.17 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 348 [M+H]$^+$

[0762] 参考实施例2

[0763] [式48]

[0764] 

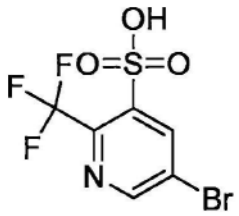
[0765] 使在参考实施例1-1中获得的化合物(6.11g)悬浮于乙酸(43.5mL)和水(14.5mL),然后在冰冷却下将N-氯琥珀酰亚胺(7.05g)加到混合物。在室温搅拌混合物2小时,然后加入水(100mL),并用乙酸乙酯(100mL)萃取混合物。用饱和盐水(100mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于己烷:二氯甲烷=1:1的混合物(30mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=98:2至80:20)纯

化,得到标题化合物(4.96g)。

[0766] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.84(1H,d,J=8.5Hz),7.98-8.03(1H,m),8.48(1H,d,J=1.8Hz)。

[0767] 参考实施例3

[0768] [式49]

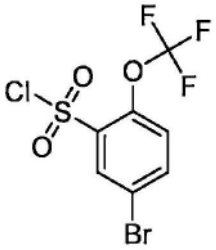
[0769] 

[0770] 使在参考实施例1-5中获得的化合物(213mg)悬浮于乙酸(4.6mL)和水(1.8mL),然后在冰冷却下将N-氯琥珀酰亚胺(245mg,1.84mmol)加到混合物。在室温搅拌混合物1小时,然后在50℃搅拌1小时。在室温将水(10mL)加到混合物,并静置混合物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于水(8mL),并通过反相硅胶柱色谱法(水:乙腈=80:20)纯化,得到标题化合物(138.4mg)。

[0771] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.53(1H,d,J=2.1Hz),8.84(1H,d,J=2.1Hz).MS(ESI$^-$):304[M-H]$^-$。

[0772] 参考实施例4-1

[0773] [式50]

[0774] 

[0775] 使1-溴-4-(三氟甲氧基)苯(2.0mL)溶于氯磺酸(13.0mL),并在室温搅拌溶液2.5小时。在室温将反应混合物缓慢倒入冰(100g)中,并用水(20mL)洗涤容器。将水(20mL)加到混合物,并用二氯甲烷(100mL)萃取混合物。用饱和盐水(75mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,得到标题化合物(2.91g)。

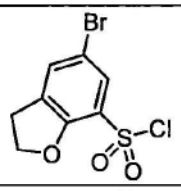
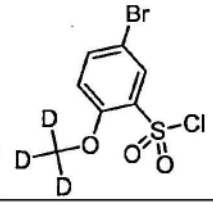
[0776] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.39-7.43(1H,m),7.88-7.93(1H,m),8.23(1H,d,J=2.4Hz)。

[0777] 参考实施例4-2至4-3

[0778] 根据与参考实施例4-1类似的任何方法、步骤R-4中所述的方法或与其类似的方法、以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法,用合适的通式(17)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例4-2至4-3的化合物。

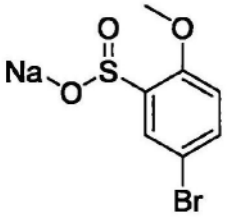
[0779] [表24]

[0780]

4－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.38 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.94 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m).
4－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl^+): 287 $[M]^+$

[0781] 参考实施例5-1

[0782] [式51]

[0783] 

[0784] 使亚硫酸钠(1.42g)和碳酸氢钠(948mg)溶于水(17.0mL),并在70℃加热搅拌。将1,4-二噁烷(17.0mL)中5-溴-2-甲氧基苯磺酰氯(2.00g)的溶液经10分钟逐滴滴加到混合物,并在70℃搅拌混合物2.5小时。在减压下蒸去溶剂和类似物质,并使残余物溶于水(15mL),并且通过反相硅胶柱色谱法(水:乙腈＝100:0至80:20)纯化,得到标题化合物(1.89g)。

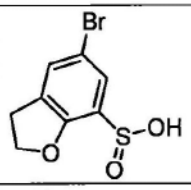
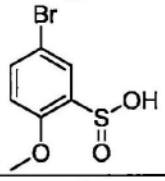
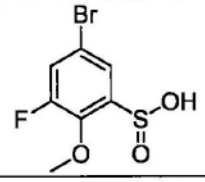
[0785] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:3.72(3H,s),6.82(1H,d,J＝8.5Hz),7.30(1H,dd,J＝8.5,2.4Hz),7.60(1H,t,J＝2.4Hz).MS(ESI$^-$):249[M-H]$^-$。

[0786] 参考实施例5-2至5-4

[0787] 根据与参考实施例5-1类似的任何方法、步骤R-6中所述的方法或与其类似的方法、以及文献中所述的其它方法或与其类似的方法,用合适的通式(15)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例5-2至5-4的化合物。

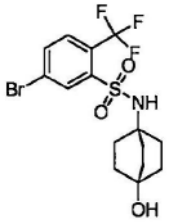
[0788] [表25]

[0789]

5－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 3.23 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.67 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.43-7.44 (1H, m), 7.58-7.59 (1H, m). MS (ESI$^-$): 261 [M-H]$^-$.
5－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 3.86 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J = 6.7, 3.0 Hz), 7.68-7.72 (2H, m).
5－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 3.93 (3H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J =10.9, 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 267 [M-H]$^-$.

[0790] 参考实施例6-1

[0791] [式52]

[0792] 

[0793] 使4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐(100mg)悬浮于四氢呋喃(2.3mL),并将2mol/L氢氧化钠水溶液(0.705mL)和在参考实施例2中获得的化合物(152mg)加到混合物。在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入1mol/L盐酸(1.41mL)和水(10mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷,并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(108mg)。

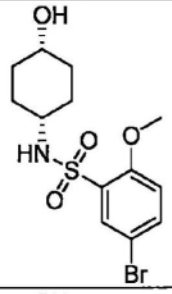
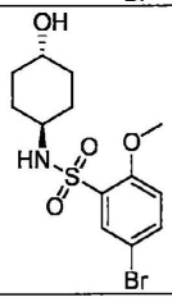
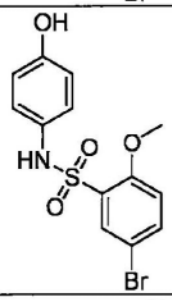
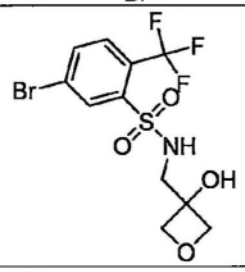
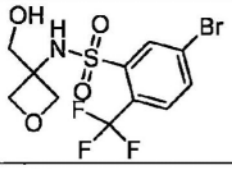
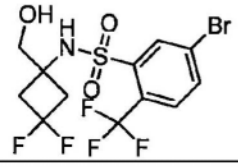
[0794] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.16(1H,s),1.67-1.75(6H,m),1.84-1.93(6H,m),4.60(1H,s),7.69(1H,d,J＝8.5Hz),7.79-7.83(1H,m),8.41(1H,d,J＝1.8Hz).MS(ESI$^-$):426[M-H]$^-$。

[0795] 参考实施例6-2至6-43

[0796] 根据与参考实施例6-1类似的任何方法和步骤R-7中所述的方法或与其类似的方法,用合适的胺衍生物和合适的通式(15)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例6-2至6-43的化合物。

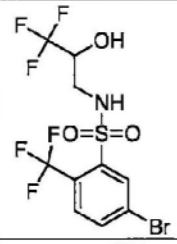
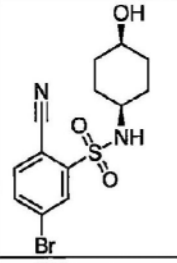
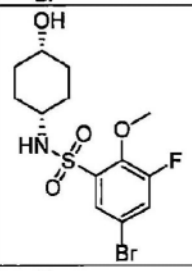
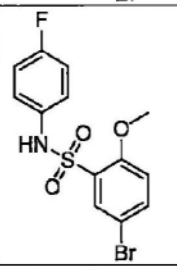
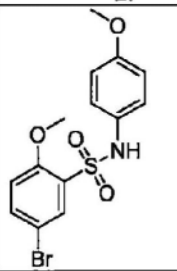
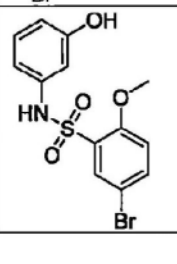
[0797] [表26]

[0798]

参考实施例	结构	仪器数据
6－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45-1.67 (9H, m), 3.25 (1H, br), 3.83 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 4.91-4.95 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz).
6－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.03-1.12 (2H, m), 1.15-1.27 (2H, m), 1.53-1.56 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.76-7.79 (2H, m). MS (ESI$^+$): 364 $[M+H]^+$
6－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.92 (3H, s), 6.57-6.61 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s).
6－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.81 (1H, s), 3.39 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.48 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.22 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 388 $[M-H]^-$
6－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.06 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.69 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.42 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^-$): 388 $[M-H]^-$
6－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, t, J = 4.8 Hz), 2.63-2.83 (4H, m), 3.76 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.40 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 422 $[M-H]^-$

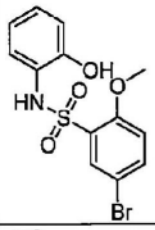
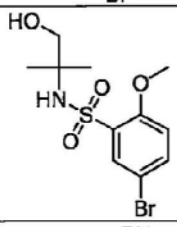
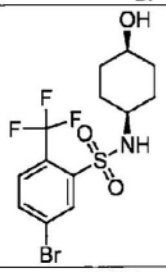
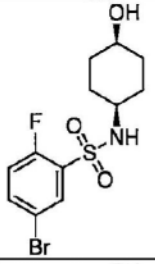
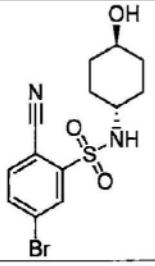
[0799] [表27]

[0800]

参考实施例	结构	仪器数据
6－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 414 $[M-H]^-$
6－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53-1.78 (8H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^-$): 357 $[M-H]^-$
6－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23-1.28 (1H, m), 1.51-1.68 (8H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.08 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 382 $[M+H]^+$
6－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.04 (3H, s), 6.87 (1H, s), 6.90-6.96 (3H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI$^-$): 358 $[M-H]^-$
6－12		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.78 (1H, s). MS (ESI$^-$): 370 $[M-H]^-$
6－13		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.88 (3H, s), 6.37 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.43 (1H, s), 10.03 (1H, s). MS (ESI$^-$): 356 $[M-H]^-$

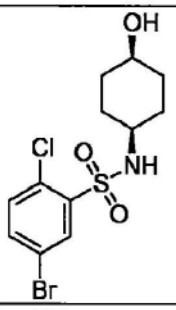
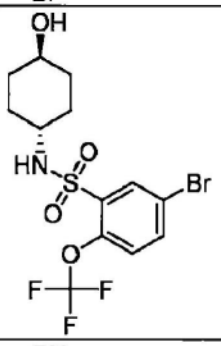
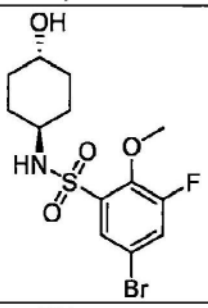
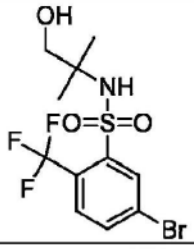
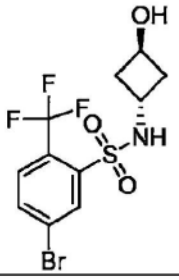
[0801] [表28]

[0802]

参考实施例	结构	仪器数据
6－14		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.87 (3H, s), 6.69 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.93 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.75 (1H, br s), 9.68 (1H, br s). MS (ESI$^-$): 356 [M-H]$^-$
6－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.46 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.99 (3H, s), 5.21 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 336 [M-H]$^-$
6－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21-1.31 (1H, m), 1.50-1.72 (8H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 400 [M-H]$^-$
6－17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (1H, br s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.4, 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 350 [M-H]$^-$
6－18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29-1.43 (5H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^-$): 357 [M-H]$^-$
6－19		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19-1.41 (5H, m), 1.83-1.96 (4H, m), 3.17-3.29 (1H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 400 [M-H]$^-$

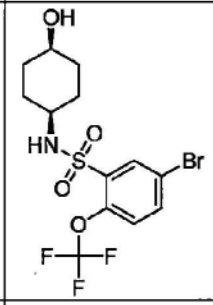
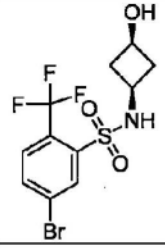
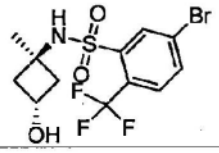
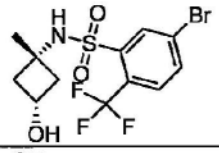
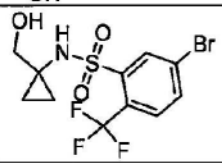
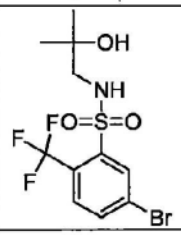
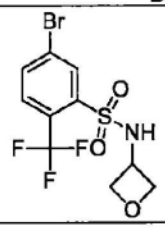
[0803] [表29]

[0804]

参考实施例	结构	仪器数据
6－20		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27-1.39 (4H, m), 1.48-1.67 (4H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz). MS (ESI$^-$): 366 [M-H]$^-$
6－21		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21-1.37 (4H, m), 1.40 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.83-1.97 (4H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 416 [M-H]$^-$
6－22		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21-1.33 (4H, m), 1.35 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.81-1.96 (4H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.06 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 13.0, 2.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz). MS (ESI$^-$): 380 [M-H]$^-$
6－23		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20 (6H, s), 2.00 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.07 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^-$): 374 [M-H]$^-$
6－24		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.14-2.26 (4H, m), 3.99-4.09 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^-$): 372 [M-H]$^-$

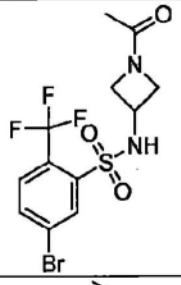
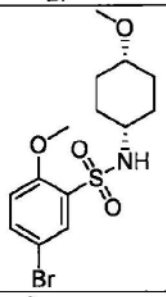
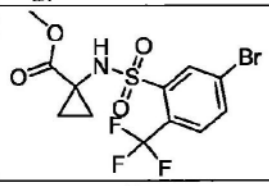
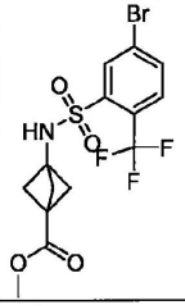
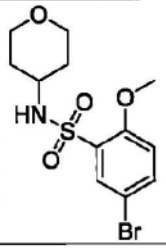
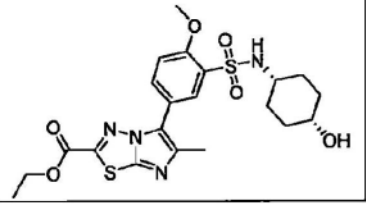
[0805] [表30]

[0806]

参考实施例	结构	仪器数据
6－25		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.29-1.41 (4H, m), 1.50-1.69 (4H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.06 (1H, br s). MS (ESI$^-$): 416 [M-H]$^-$
6－26		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-1.81 (3H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 372 [M-H]$^-$
6－27		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, s), 1.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 1.93-2.01 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.83 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 386 [M-H]$^-$
6－28		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, s), 1.76 (1H, d, J = 6.4 Hz), 2.10-2.18 (2H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.95 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 386 [M-H]$^-$
6－29		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72-0.76 (2H, m), 0.78-0.83 (2H, m), 2.00 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.49 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.51 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^-$): 372 [M-H]$^-$
6－30		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (1H, s), 2.94 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.13 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 374 [M-H]$^-$
6－31		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.45 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.52-4.63 (1H, m), 4.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.33-5.44 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 358 [M-H]$^-$

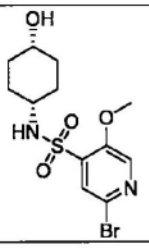
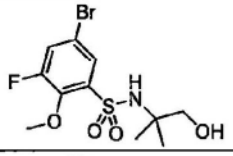
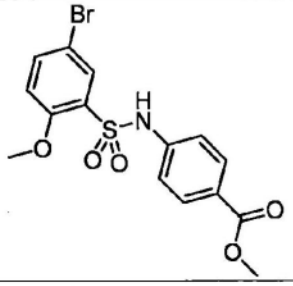
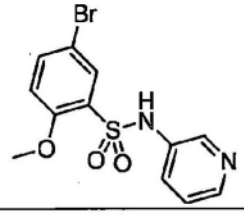
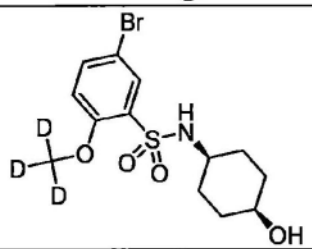
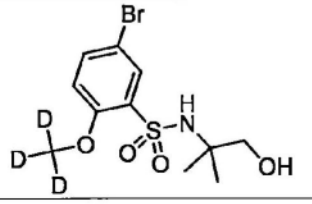
[0807] [表31]

[0808]

参考实施例	结构	仪器数据
6－32		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.85 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J = 10.4, 5.3 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 4.14 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 4.36 (1H, t, J = 8.3 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 401 $[M+H]^+$
6－33		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27-1.38 (4H, m), 1.39-1.51 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.17-3.22 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75-7.80 (2H, m). MS (ESI$^+$): 378 $[M+H]^+$
6－34		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (2H, t, J = 3.0 Hz), 1.52 (2H, t, J = 3.0 Hz), 3.37 (3H, s), 5.67 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 400 $[M-H]^-$
6－35		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.18 (6H, s), 3.66 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 426 $[M-H]^-$
6－36		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41-1.51 (2H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 3.32-3.38 (3H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.89 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FD$^+$): 349 $[M+H]^+$
6－37		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (1H, br), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.54-1.67 (8H, m), 2.55 (3H, s), 3.27 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 $[M+H]^+$

[0809] [表32]

[0810]

参考实施例	结构	仪器数据
6－38		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (1H, br), 1.56-1.62 (8H, m), 3.31 (1H, br), 3.88 (1H, br), 4.09 (3H, s), 4.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, s). MS (ESI$^+$): 365 $[M+H]^+$
6－39		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 (6H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.49 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.95 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz).
6－40		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.87 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.89-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz).
6－41		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.85 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.43 (1H, s). MS (ESI$^+$): 343 $[M+H]^+$.
6－42		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.24-1.38 (4H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75-7.79 (2H, m). MS (ESI$^+$): 367 $[M+H]^+$
6－43		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.98 (6H, s), 3.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 341 $[M+H]^+$

[0811] 参考实施例7[式53]

[0812] 

[0813] 在氩气气氛下,使参考实施例3中获得的化合物(123mg)溶于二氯甲烷(2.0mL),并将草酰氯(0.103mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.020mL)加到混合物。在室温搅拌混合物5小时。将另外部分的草酰氯(0.0515mL)加到混合物,并搅拌混合物15分钟。然后在减压下蒸去溶

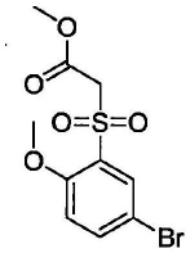
剂。向残余物加入甲苯(2mL),然后在减压下蒸去溶剂。所得残余物用于下一步骤不用纯化。

[0814] 使反式-4-氨基环己醇(69.2mg)溶于二氯甲烷(2.0mL),随后加入N,N-二异丙基乙基胺(0.136mL),然后向混合物缓慢逐滴滴加二氯甲烷(2.0mL)中先前获得的残余物的溶液。搅拌5分钟后,加入水(20mL),并用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物两次。用饱和盐水(10mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(4mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=92:8至0:100)纯化,得到标题化合物(65.6mg)。

[0815] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.23-1.39(4H,m),1.41(1H,d,J=4.2Hz),1.84-1.98(4H,m),3.20-3.33(1H,m),3.55-3.65(1H,m),4.72(1H,d,J=7.6Hz),8.70(1H,d,J=1.8Hz),8.90(1H,d,J=1.8Hz).MS(ESI$^-$):401[M-H]$^-$。

[0816] 参考实施例8-1

[0817] [式54]

[0818] 

[0819] 在氩气气氛下,使参考实施例5-1中获得的化合物(1.00g)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(12.2mL),并加入溴乙酸甲酯(0.675mL)。在室温搅拌混合物8.5小时,并静置14.5小时。搅拌另外3小时后,向混合物中加入水(20mL),并用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(8mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(871mg)。

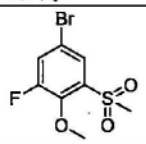
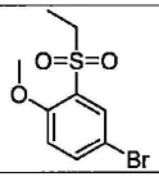
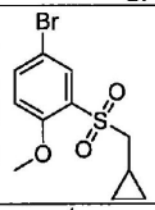
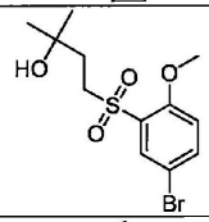
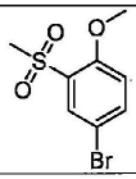
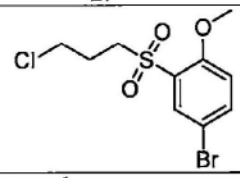
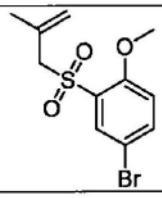
[0820] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:3.70(3H,s),4.00(3H,s),4.38(2H,s),6.96(1H,d,J=8.8Hz),7.72(1H,dd,J=8.8,2.7Hz),8.06(1H,d,J=2.7Hz).MS(ESI$^+$):323[M+H]$^+$。

[0821] 参考实施例8-2至8-16

[0822] 根据与参考实施例8-1类似的任何方法和步骤0-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(11)或(11')的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例8-2至8-16的化合物。

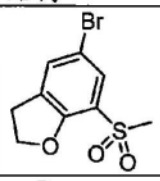
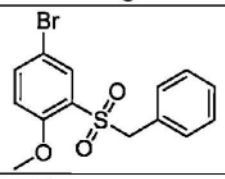
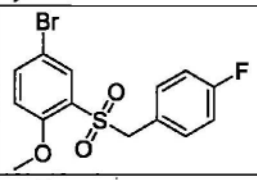
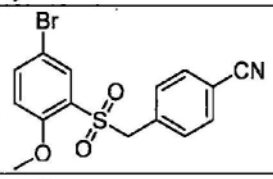
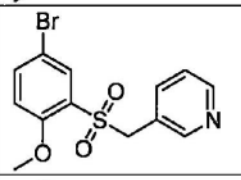
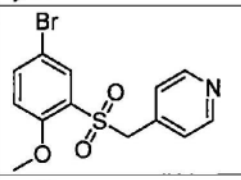
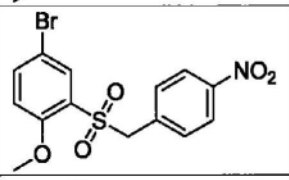
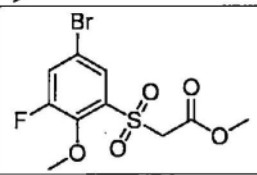
[0823] [表33]

[0824]

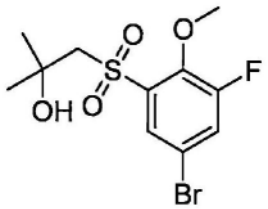
参考实施例	结构	仪器数据
8－2		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.24 (3H, s), 4.09 (3H, d, J = 2.1Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 2.3, 1.7 Hz). MS (ESI^+): 282 $[M]^+$
8－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, s). MS (FI^+): 278 $[M]^+$
8－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.18-0.24 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 0.93-1.04 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI^+): 305 $[M+H]^+$
8－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, s), 1.41 (1H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI^+): 337 $[M+H]^+$
8－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.22 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz).
8－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.16-2.24 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 327 $[M+H]^+$
8－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.81 (1H, s), 5.01-5.02 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI^+): 305 $[M+H]^+$

[0825] [表34]

[0826]

参考实施例	结构	仪器数据
8－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.19 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.84 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.54-7.55 (1H, m), 7.805-7.808 (1H, m). MS (FI$^+$): 276 [M]$^+$.
8－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.04 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.24-7.33 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 340 [M]$^+$
8－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.93-7.01 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 358 [M]$^+$
8－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI$^+$): 365 [M]$^+$
8－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz). MS (FI$^+$): 341 [M]$^+$
8－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (2H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 342 [M+H]$^+$
8－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.07 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14-8.18 (2H, m). MS (ESI$^-$): 384 [M-H]$^-$
8－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.71 (3H, s), 4.10 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.40 (2H, s), 7.56 (1H, dd, J =10.6, 2.1 Hz), 7.84-7.87 (1H, m). MS (ESI$^-$): 339 [M-H]$^-$

[0827] 参考实施例9-1[式55]

[0828] 

[0829] 在氩气气氛下,使参考实施例8-2中获得的化合物(286mg)溶于四氢呋喃(5.1mL),冷却到0℃,然后加入四氢呋喃-己烷(1.12mL)中1.08mol/L二异丙基氨基锂的溶液。在0℃搅拌反应30分钟,然后加入丙酮(0.112mL),并在相同的温度搅拌反应1小时。向混合物加入饱和氯化铵水溶液(6mL)和水(6mL),然后用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水

(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(3mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=95:5至60:40)纯化,得到标题化合物(220mg)。

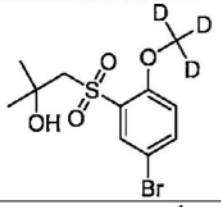
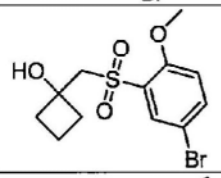
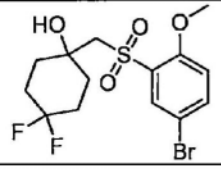
[0830] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.42(6H,s),3.42(1H,s),3.58(2H,s),4.08(3H,d,J=1.8Hz),7.54(1H,dd,J=10.4,2.3Hz),7.86(1H,dd,J=2.3,1.5Hz).MS(ESI$^+$):341[M+H]$^+$。

[0831] 参考实施例9-2至9-15

[0832] 根据与参考实施例9-1类似的任何方法和步骤AI-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2ap)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例9-2至9-15的化合物。

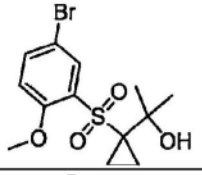
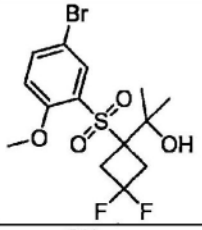
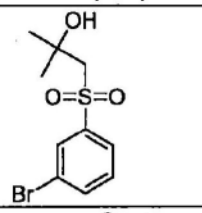
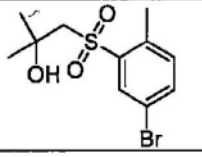
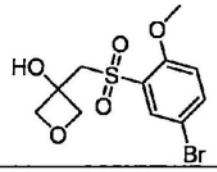
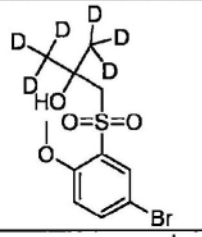
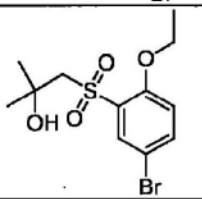
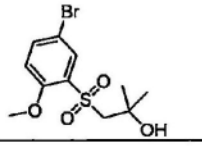
[0833] [表35]

[0834]

参考实施例	结构	仪器数据
9-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.63 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (CI$^+$): 325 [M]$^+$
9-3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63-2.38 (6H, m), 3.70 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.01 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 317 [M-OH]$^+$
9-4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70-1.77 (2H, m), 1.90-2.28 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.72 (1H, s), 4.00 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 443 [M+HCOO]$^-$

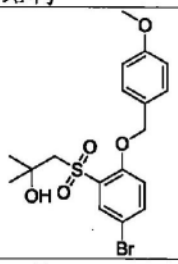
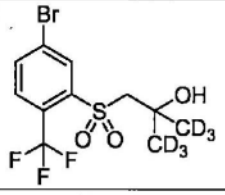
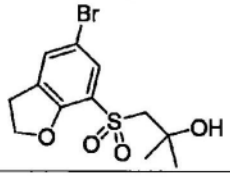
[0835] [表36]

[0836]

参考实施例	结构	仪器数据
9－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.23 (8H, m), 1.69 (2H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 2.56 (1H, s), 3.94 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl$^+$): 331 [M-OH]$^+$
9－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (6H, s), 2.84 (1H, s), 3.01-3.11 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl$^+$): 381 [M-OH]$^+$
9－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (1H, s). MS (ESI$^+$): 315 [M+Na]$^+$
9－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (6H, s), 2.66 (3H, s), 3.31 (2H, s), 3.63 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 329 [M+Na]$^+$
9－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.70 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 337 [M+H]$^+$
9－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.53 (2H, s), 3.60 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 328 [M]$^+$
9－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, s), 3.66 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl$^+$): 336 [M]$^+$
9－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.62 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI$^+$): 323 [M+H]$^+$

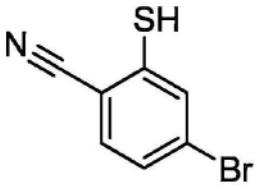
[0837] [表37]

[0838]

参考实施例	结构	仪器数据
9－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (6H, s), 3.50 (1H, s), 3.51 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI$^-$): 427 [M-H]$^-$
9－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.40 (1H, s), 3.44 (2H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (EI$^+$): 366 [M]$^+$
9－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, s), 3.31 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.49 (2H, s), 3.52 (1H, s), 4.83 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 7.75-7.77 (1H, m). MS (FI$^+$): 334 [M]$^+$.

[0839] 参考实施例10

[0840] [式56]

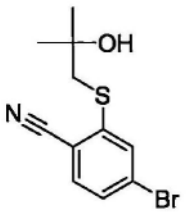
[0841] 

[0842] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(5.4mL)中4-溴-2-氟苄腈(1.07g)的溶液加入氢硫化钠n水合物(65％纯度,461mg),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物17小时。在0℃向反应混合物加入1mol/L盐酸,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝4:1)纯化残余物,得到标题化合物(467mg)。

[0843] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:4.13(1H,s),7.37(1H,dd,J＝7.9,1.8Hz),7.45(1H,d,J＝7.9Hz),7.59(1H,d,J＝1.8Hz).MS(EI$^+$):213[M]$^+$。

[0844] 参考实施例11-1

[0845] [式57]

[0846] 

[0847] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(44mL)中参考实施例10中获得的化合物(467mg)和1-氯-2-甲基-2-丙醇(0.335mL)的溶液加入碳酸钾(602mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物6小时。通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝2:1)纯化反应,得到标题化合物(557mg)。

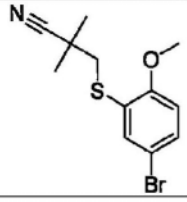
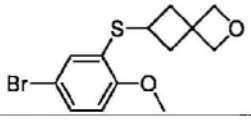
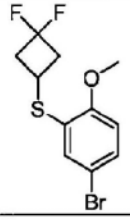
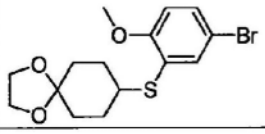
[0848] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.38(6H,s),1.94(1H,s),3.19(2H,s),7.40(1H,dd,J＝8.5,1.8Hz),7.46(1H,d,J＝8.5Hz),7.68(1H,d,J＝1.8Hz).MS(ESI$^+$):268[M-OH]$^+$。

[0849] 参考实施例11-2至11-18

[0850] 根据与参考实施例11-1类似的任何方法和步骤Q-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(13)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例11-2至11-18的化合物。

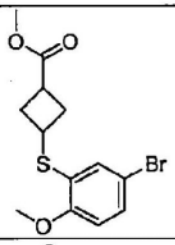
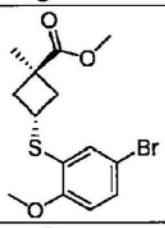
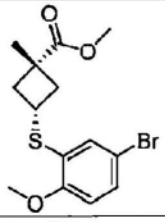
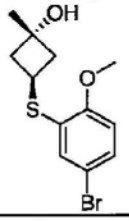
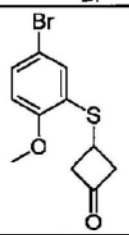
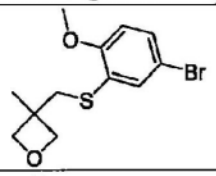
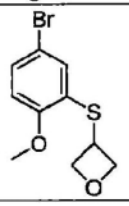
[0851] [表38]

[0852]

参考实施例	结构	仪器数据
11－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (6H, s), 3.08 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl^+): 300 $[M+H]^+$
11－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.24-2.29 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (ESI^+): 315 $[M+H]^+$
11－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.55-2.67 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (Cl^+): 309 $[M+H]^+$
11－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.94 (4H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl^+): 358 $[M+H]^+$

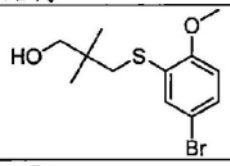
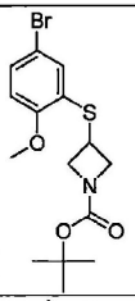
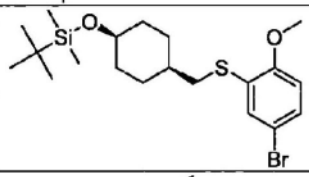
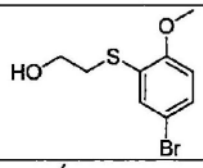
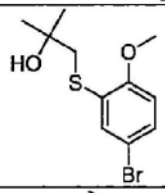
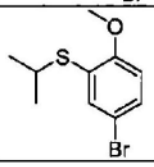
[0853] [表39]

[0854]

参考实施例	结构	仪器数据
11－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35-2.43 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.72-3.80 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 331 [M+H]$^+$
11－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, s), 2.01-2.06 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.89 (4H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz). MS (FI$^+$): 344 [M]$^+$
11－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (FI$^+$): 344 [M]$^+$
11－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.13-2.18 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz). MS (FI$^+$): 302 [M]$^+$
11－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.07-3.14 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.94-4.01 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz).
11－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 303 [M+H]$^+$
11－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.86 (3H, s), 4.39-4.47 (1H, m), 4.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 274 [M]$^+$

[0855] [表40]

[0856]

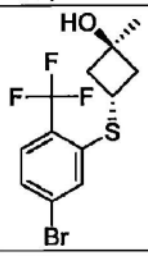
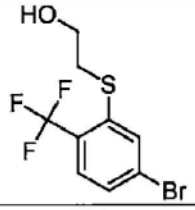
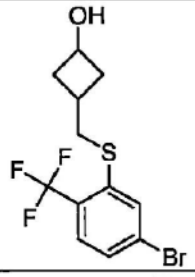
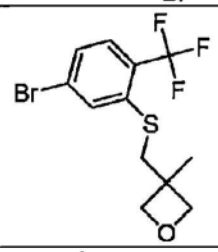
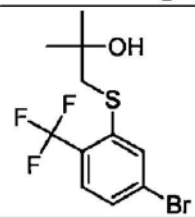
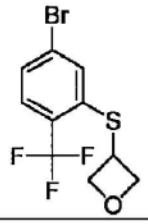
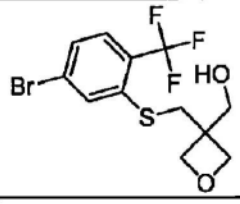
参考实施例	结构	仪器数据
11－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05 (6H, s), 1.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.89 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz). MS (ESI$^+$): 305 [M+H]$^+$
11－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.84-3.90 (5H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.35 (2H, dd, J = 8.9, 7.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 374 [M+H]$^+$
11－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.03 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.38-1.49 (2H, m), 1.50-1.70 (7H, m), 2.79 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 444 [M]$^+$
11－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.27 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.71 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.88 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 245 [M-OH]$^+$
11－17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (6H, s), 2.40 (1H, s), 3.04 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 273 [M-OH]$^+$
11－18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.42-3.54 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 260 [M]$^+$

[0857] 参考实施例12-1至12-12

[0858] 根据与参考实施例11-1类似的任何方法和步骤Q-2中所述的方法或与其类似的方法,直接用根据与参考实施例10类似的任何方法和步骤Q-1中所述的方法或与其类似的方法使用合适的通式(14)的化合物在反应中合成的合适的通式(13)的化合物作为粗产物进行反应,得到以下所示参考实施例12-1至12-12的化合物。

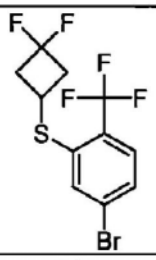
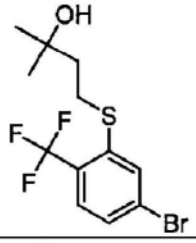
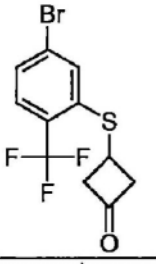
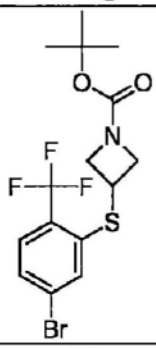
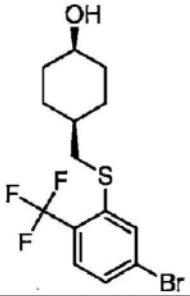
[0859] [表41]

[0860]

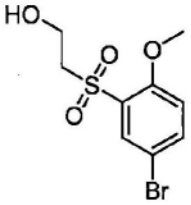
参考实施例	结构	仪器数据
12－1		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, s), 1.68 (1H, s), 2.16-2.21 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (FI$^+$): 340 $[M]^+$
12－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.81 (2H, dd, J = 12.1, 6.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, s). MS (CI$^+$): 300 $[M]^+$
12－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.70 (2H, m), 1.78 (1H, br), 2.00-2.08 (1H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, s). MS (ESI$^+$): 340 $[M]^+$
12－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 341 $[M+H]^+$
12－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (6H, s), 2.04 (1H, s), 3.17 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (EI$^+$): 328 $[M]^+$
12－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.49-4.56 (1H, m), 4.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (EI$^+$): 312 $[M]^+$
12－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.46 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.50 (4H, dd, J = 7.9, 6.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, s). MS (ESI$^+$): 357 $[M+H]^+$

[0861] [表42]

[0862]

参考实施例	结构	仪器数据
12－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.61-2.74 (2H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (EI$^+$): 346 [M]$^+$
12－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27-1.31 (7H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, s). MS (ESI$^+$): 325 [M-OH]$^+$
12－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.14-3.20 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS (ESI$^+$): 325 [M+H]$^+$
12－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (ESI$^+$): 412 [M+H]$^+$
12－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23-1.31 (1H, m), 1.53-1.77 (8H, m), 2.91 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.01 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s). MS (ESI$^+$): 368 [M]$^+$

[0863] 参考实施例13-1[式58]

[0864] 

[0865] 在氩气气氛下,使参考实施例11-16中获得的化合物(178mg)溶于二氯甲烷(3.4mL),并将3-氯过苯甲酸(423mg)加到该混合物。在室温搅拌混合物1.5小时。向溶液加入饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和水(5mL),然后用乙酸乙酯

(20mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(6mL),并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(183.3mg)。

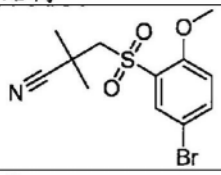
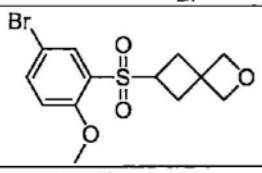
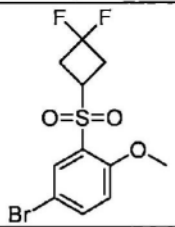
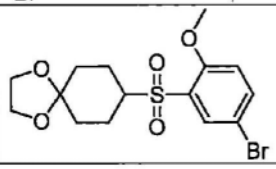
[0866] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ2.64(1H,t,J=6.5Hz),3.58-3.62(2H,m),3.98(3H,s),3.99-4.04(2H,m),6.96(1H,d,J=8.8Hz),7.72(1H,dd,J=8.8,2.7Hz),8.09(1H,d,J=2.7Hz).MS(ESI$^+$):295[M+H]$^+$。

[0867] 参考实施例13-2至13-34

[0868] 根据与参考实施例13-1类似的任何方法和步骤0-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(12)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例13-2至13-34的化合物。

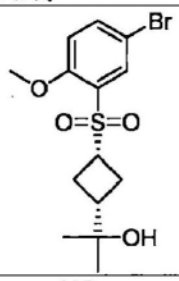
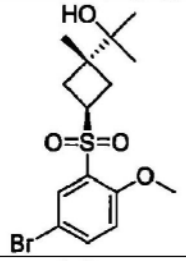
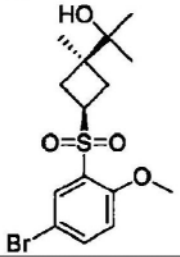
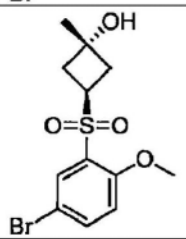
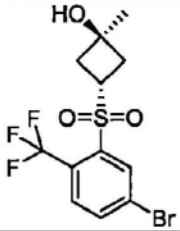
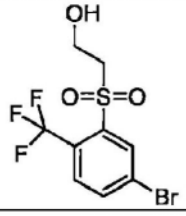
[0869] [表43]

[0870]

参考实施例	结构	仪器数据
13-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 (6H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 332 [M+H]$^+$
13-3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.48-2.54 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.08 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI$^+$): 347 [M+H]$^+$
13-4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.75-2.85 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.01-4.11 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (Cl$^+$): 341 [M+H]$^+$
13-5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49-1.57 (2H, m), 1.87-1.97 (6H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl$^+$): 391 [M+H]$^+$

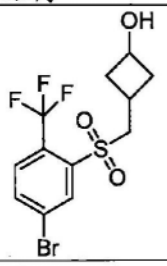
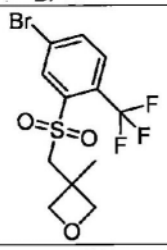
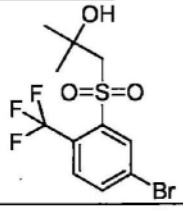
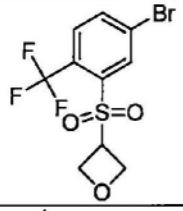
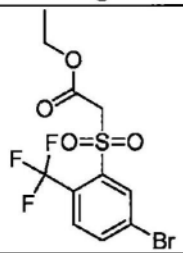
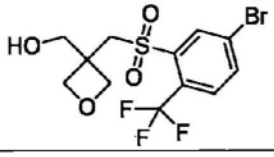
[0871] [表44]

[0872]

参考实施例	结构	仪器数据
13－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, s), 2.04-2.14 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.45-2.53 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.15 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI^+): 362 $[M]^+$
13－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.29 (1H, s), 2.15-2.21 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.07-4.16 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (FI^+): 376 $[M]^+$
13－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.68-1.74 (2H, m), 1.79 (1H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI^+): 376 $[M]^+$
13－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, s), 1.71 (1H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.32-4.41 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI^+): 334 $[M]^+$
13－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, s), 1.66 (1H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). MS (FI^+): 372 $[M]^+$
13－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.50-2.59 (1H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (CI^+): 333 $[M+H]^+$

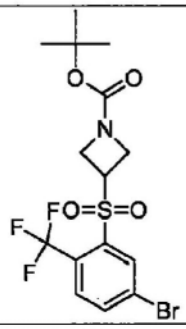
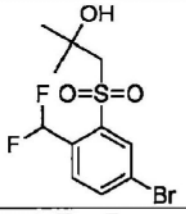
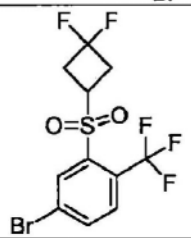
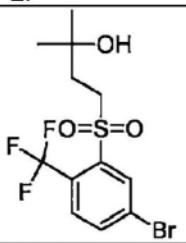
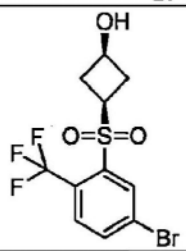
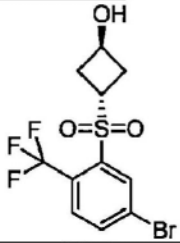
[0873] [表45]

[0874]

参考实施例	结构	仪器数据
13－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65-1.73 (2H, m), 1.84 (1H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.40 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 373 [M+H]$^+$
13－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 373 [M+H]$^+$
13－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 (6H, s), 3.43 (1H, s), 3.45 (2H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 361 [M+H]$^+$
13－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.71-4.78 (1H, m), 4.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.03 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (EI$^+$): 345 [M+H]$^+$
13－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.31 (2H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 373 [M-H]$^-$
13－17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.42 (1H, s), 3.76 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI$^+$): 389 [M+H]$^+$

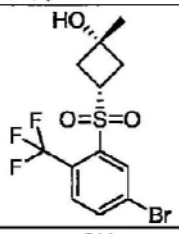
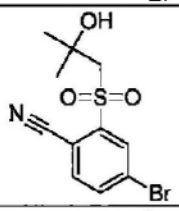
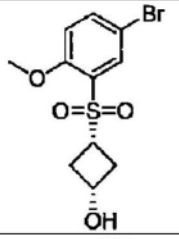
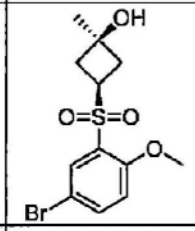
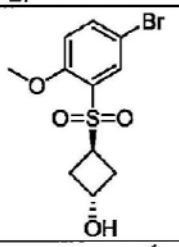
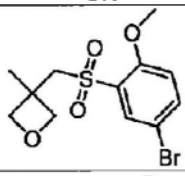
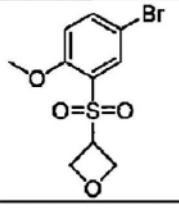
[0875] [表46]

[0876]

参考实施例	结构	仪器数据
13－18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 4.07-4.15 (2H, m), 4.24-4.33 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 444 [M+H]$^+$
13－19		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (6H, s), 3.28 (1H, s), 3.39 (2H, s), 7.55 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.23 (1H, s). MS (ESI$^-$): 387 [M+HCOO]$^-$
13－20		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.79-2.89 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s). MS (EI$^+$): 378 [M]$^+$
13－21		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, s), 1.30 (1H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 3.40-3.44 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI$^+$): 375 [M+H]$^+$
13－22		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.44-2.51 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, s). MS (EI$^+$): 341 [M-OH]$^+$
13－23		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.69-4.77 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s). MS (EI$^+$): 359 [M+H]$^+$

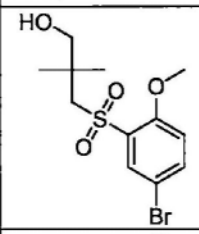
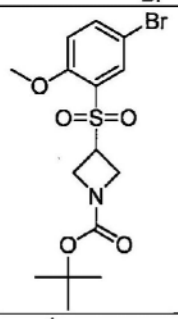
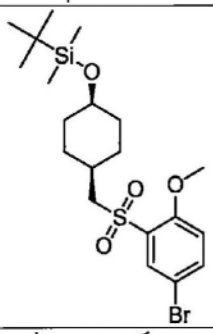
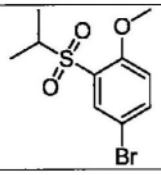
[0877] [表47]

[0878]

参考实施例	结构	仪器数据
13－24		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, s), 2.37-2.44 (3H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (EI$^+$): 355 $[M-OH]^+$
13－25		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (6H, s), 2.95 (1H, s), 3.58 (2H, s), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^-$): 362 $[M+HCOO]^-$
13－26		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40-2.47 (3H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.20-4.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI$^+$): 321 $[M+H]^+$
13－27		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.90 (1H, br), 3.85-3.92 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 335 $[M+H]^+$
13－28		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, d, J = 4.9 Hz), 2.27-2.34 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.17-4.24 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI$^+$): 321 $[M+H]^+$
13－29		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI$^+$): 335 $[M+H]^+$
13－30		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.73-4.84 (3H, m), 5.00-5.09 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI$^+$): 306 $[M]^+$

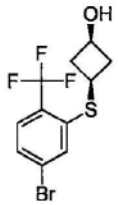
[0879] [表48]

[0880]

参考实施例	结构	仪器数据
13－31		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, s), 2.58 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.36 (2H, s), 3.63 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7 .69 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2. 4 Hz). MS (EI$^+$): 336 $[M]^+$
13－32		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.26-4.40 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI$^+$): 406 $[M+H]^+$
13－33		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.02 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.42-1.52 (2H, m), 1.53-1.63 (6H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 477 $[M+H]^+$
13－34		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (6H, d, J = 7.0 Hz), 3.64-3.75 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (EI$^+$): 292 $[M]^+$

[0881] 参考实施例14-1

[0882] [式59]

[0883] 

[0884] 在0℃,向甲醇(9mL)中在参考实施例12-10获得的化合物(590mg)的溶液加入硼氢化钠(68.6mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝2:1)纯化残余物,得到标题化合物(539mg)。

[0885] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.90(1H,d,J＝6.7Hz),2.06-2.14(2H,m),2.93-2.99(2H,m),3.33-3.41(1H,m),4.25-4.34(1H,m),7.37(1H,d,J＝8.6Hz),7.40(1H,s),7.47(1H,d,J＝8.6Hz).MS(EI$^+$):326

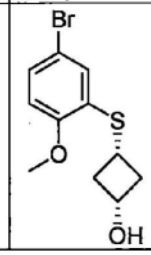
[0886] $[M]^+$。

[0887] 参考实施例14-2

[0888] 根据与参考实施例14-1类似的任何方法和步骤P-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(12b)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例14-2的化合物。

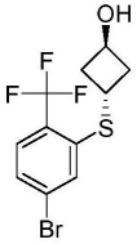
[0889] [表49]

[0890]

参考实施例	结构	仪器数据
14－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.00-2.08 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.22-4.31 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 289 $[M+H]^+$

[0891] 参考实施例15-1

[0892] [式60]

[0893] 

[0894] 在0℃,向四氢呋喃(4.4mL)中参考实施例14-1中获得的化合物(285mg)、4-硝基苯甲酸(174mg)和三苯膦(275mg)的溶液加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.175mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物0.5小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝4:1)纯化残余物。使所得残余物溶于甲醇(8.7mL)。在室温将碳酸钾(361mg)加到反应混合物,并在室温搅拌混合物1小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝3:1)纯化残余物,得到标题化合物(250mg)。

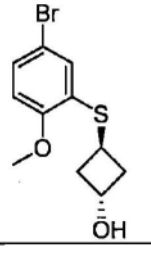
[0895] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.89(1H,d,J＝4.9Hz),2.40-2.46(2H,m),2.52-2.60(2H,m),3.91-3.96(1H,m),4.67-4.71(1H,m),7.29(1H,s),7.36(1H,d,J＝8.3Hz),7.47(1H,d,J＝8.3Hz).MS(EI$^+$):326$[M]^+$。

[0896] 参考实施例15-2

[0897] 根据与参考实施例15-1类似的任何方法和步骤P-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(12c)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例15-2的化合物。

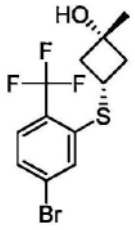
[0898] [表50]

[0899]

参考实施例	结构	仪器数据
15－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.38-2.44 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (CI$^+$): 289 $[M+H]^+$

[0900] 参考实施例16-1

[0901] [式61]

[0902] 

[0903] 在-78℃,向四氢呋喃(9.0mL)中参考实施例12-10中获得的化合物(543mg)的溶液加入甲基溴化镁(0.95mol/L,在乙醚中,2.1mL)。在氩气气氛下,在相同的温度搅拌混合物1小时,然后在0℃搅拌1小时。随后,向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到标题化合物(220mg)。

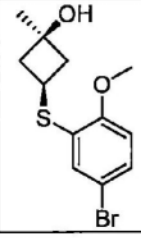
[0904] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.46(3H,s),1.91(1H,s),2.24(2H,t,J=10.7Hz),2.68-2.73(2H,m),3.40-3.48(1H,m),7.36-7.38(2H,m),7.47(1H,d,J=9.2Hz).MS(EI$^+$):340[M]$^+$。

[0905] 参考实施例16-2

[0906] 根据与参考实施例16-1类似的任何方法和步骤P-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(12b)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例16-2的化合物。

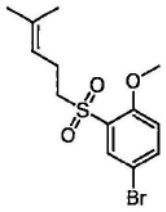
[0907] [表51]

[0908]

参考实施例	结构	仪器数据
16-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, s), 2.00 (1H, br), 2.13-2.23 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 303 $[M+H]^+$

[0909] 参考实施例17

[0910] [式62]

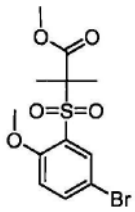
[0911] 

[0912] 在0℃,向四氢呋喃(4.2mL)中参考实施例8-6中获得的化合物(111mg)的溶液加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0mol/L,在四氢呋喃中,0.545mL)。在氩气气氛下在0℃搅拌混合物5分钟。在0℃向反应混合物加入1-溴-3-甲基-2-丁烯(0.0580mL),并在0℃搅拌混合物3小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到标题化合物(53.6mg)。

[0913] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.55(3H,s),1.60(3H,s),2.38(2H,q,J=7.7Hz),3.33-3.36(2H,m),3.97(3H,s),4.93-4.98(1H,m),6.93(1H,d,J=8.8Hz),7.67(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.06(1H,d,J=2.4Hz)。

[0914] 参考实施例18-1

[0915] [式63]

[0916] 

[0917] 在氩气气氛下,使参考实施例8-1中获得的化合物(500mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(7.7mL),并加入碘甲烷(0.482ml)和碳酸钾(855mg)。在60℃搅拌混合物6.5小时,并在室温静置16小时40分钟。在室温将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(20mL)和水(10mL),然后用乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)洗涤容器。将另外部分的乙酸乙酯(20mL)加到混合物,并萃取有机层。用饱和盐水(20mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(6mL),并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯

[0918] =88:12至0:100)纯化,得到标题化合物(535.1mg)。

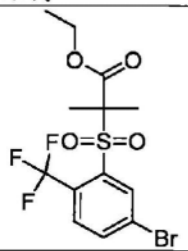
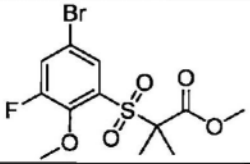
[0919] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.64(6H,s),3.72(3H,s),3.89(3H,s),6.92(1H,d,J=8.9Hz),7.69(1H,dd,J=8.9,2.4Hz),7.99(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):351[M+H]$^+$

[0920] 参考实施例18-2至18-3

[0921] 根据与参考实施例18-1类似的任何方法和步骤L-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2w)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例18-2至18-3的化合物。

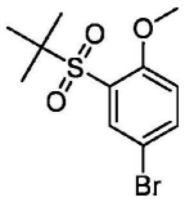
[0922] [表52]

[0923]

参考实施例	结构	仪器数据
18－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.67 (6H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (EI$^+$): 403 [M+H]$^+$
18－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.96 (3H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 7.77-7.79 (1H, m). MS (ESI$^+$): 369 [M+H]$^+$

[0924] 参考实施例19

[0925] [式64]

[0926] 

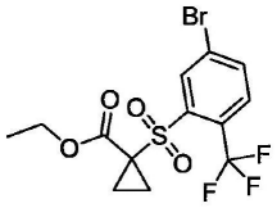
[0927] 在氩气气氛下,使参考实施例13-34中获得的化合物(100mg)溶于四氢呋喃(3.4mL),并在冰冷却下向混合物逐滴滴加四氢呋喃(0.362ml)中的1.13mol/L二异丙基氨

基锂。然后搅拌混合物20分钟。向混合物加入碘甲烷(0.0319ml),并在相同的温度搅拌混合物10分钟。然后向混合物加入饱和氯化铵水溶液(5mL)和水(5mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(3mL),并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=92:8至34:66)纯化,得到标题化合物(83.0mg)。

[0928] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.37(9H,s),3.91(3H,s),6.94(1H,d,J=9.0Hz),7.68(1H,dd,J=9.0,2.7Hz),8.02(1H,d,J=2.7Hz).MS(ESI^{+}):307[M+H]$^{+}$。

[0929] 参考实施例20-1

[0930] [式65]

[0931] 

[0932] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(11mL)中参考实施例13-16中获得的化合物(215mg)和1,2-二溴乙烷(0.0593mL)的溶液加入碳酸钾(238mg)。在氩气气氛下,在室温搅拌混合物2.5小时,然后在60℃搅拌9.5小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到标题化合物(206mg)。

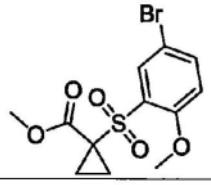
[0933] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.03(3H,t,J=7.0Hz),1.86(2H,q,J=4.5Hz),2.11(2H,q,J=4.5Hz),4.04(2H,q,J=7.1Hz),7.74(1H,d,J=8.6Hz),7.88(1H,dd,J=7.6,1.5Hz),8.61(1H,d,J=1.8Hz)。

[0934] 参考实施例20-2

[0935] 根据与参考实施例20-1类似的任何方法和步骤L-4中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2w)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例20-2的化合物。

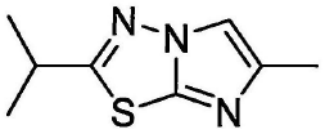
[0936] [表53]

[0937]

参考实施例	结构	仪器数据
20-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (2H, dd, J = 8.4, 4.7 Hz), 2.10 (2H, dd, J = 8.4, 4.7 Hz), 3.59 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI^{+}): 349 [M+H]$^{+}$

[0938] 参考实施例21-1

[0939] [式66]

[0940] 

[0941] 在室温,向乙醇(4.2mL)中5-异丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(600mg)的溶液加入溴丙酮(0.352mL)。在氩气气氛下,将混合物加热回流8小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶

剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=9:1)纯化残余物,得到标题化合物(659mg)。

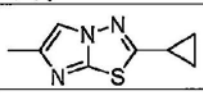
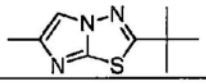
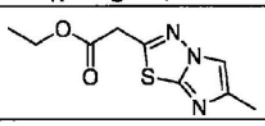
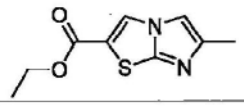
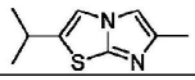
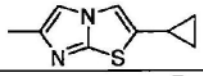
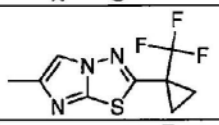
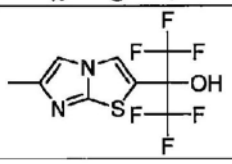
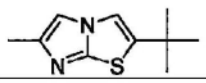
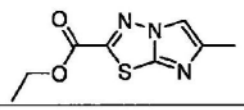
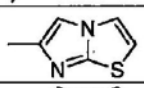
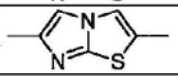
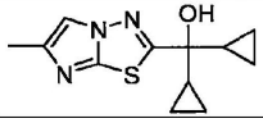
[0942] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.42(6H,d,J=6.7Hz),2.35(3H,d,J=1.2Hz),3.23-3.30(1H,m),7.40-7.41(1H,m).MS(EI^+):181$[M]^+$。

[0943] 参考实施例21-2至21-14

[0944] 根据与参考实施例21-1类似的任何方法和步骤F-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(8)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例21-2至21-14的化合物。

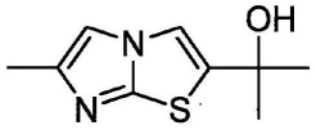
[0945] [表54]

[0946]

参考实施例	结构	仪器数据
21-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.08-1.23 (4H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.33 (3H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (EI^+): 179 $[M]^+$
21-3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.40 (1H, s). MS (ESI^+): 196 $[M+H]^+$
21-4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI^+): 226 $[M+H]^+$
21-5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.22 (1H, s), 8.06 (1H, s).
21-6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (3H, s), 3.00-3.07 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.06 (1H, s). MS (ESI^+): 181 $[M+H]^+$
21-7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.71-0.75 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI^+): 179 $[M+H]^+$
21-8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-1.59 (4H, m), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (1H, s).
21-9		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.23 (3H, s), 7.49 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI^+): 305 $[M+H]^+$
21-10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (9H, s), 2.32 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, s). MS (ESI^+): 195 $[M+H]^+$
21-11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 0.9 Hz). MS (ESI^+): 212 $[M+H]^+$
21-12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.3 Hz).
21-13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.32 (3H, s), 2.38 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.07 (1H, s).
21-14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.45-0.51 (2H, m), 0.58-0.67 (6H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 2.35 (1H, s), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI^+): 250 $[M+H]^+$

[0947] 参考实施例22-1

[0948] [式67]

[0949] 

[0950] 在冰冷却下,向四氢呋喃(5.5mL)中参考实施例21-5中获得的化合物(116mg)的溶液逐滴滴加甲基氯化镁(3.0mol/L,在四氢呋喃中,0.552mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物8小时。在冰冷却下向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(57.7mg)。

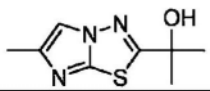
[0951] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.65(6H,s),2.15(1H,s),2.33(3H,s),7.08(1H,s),7.22(1H,s).MS(ESI^+):197$[M+H]^+$。

[0952] 参考实施例22-2

[0953] 根据与参考实施例22-1类似的任何方法和步骤D-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(5b)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例22-2的化合物。

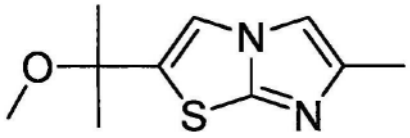
[0954] [表55]

[0955]

参考实施例	结构	仪器数据
22－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71 (6H, s), 2.35 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.1 Hz). MS (ESI^+): 198 $[M+H]^+$

[0956] 参考实施例23

[0957] [式68]

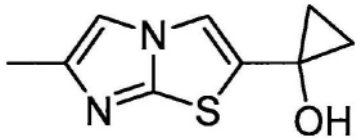
[0958] 

[0959] 在冰冷却下,向N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中参考实施例22-1中获得的化合物(18.0mg)和甲基碘(0.00860mL)的溶液加入60%氢化钠(4.4mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=1:4)纯化残余物,得到标题化合物(16.7mg)。

[0960] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.58(6H,s),2.33(3H,s),3.18(3H,s),7.09(1H,s),7.17(1H,s)。

[0961] 参考实施例24

[0962] [式69]

[0963] 

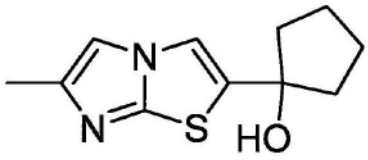
[0964] 在冰冷却下,向四氢呋喃(12mL)中参考实施例21-5中获得的化合物(500mg)的溶液逐滴滴加原钛酸四异丙酯(0.418mL),并在氩气气氛下在相同的温度搅拌混合物30分钟,然后在室温搅拌10分钟。在室温经1小时向反应混合物逐滴滴加乙基溴化镁(1.0mol/L,在四氢呋喃中,7.14mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物3天。向反应混合物加入饱和氯化

铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到标题化合物(61.0mg)。

[0965] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.05(2H,dd,J=7.6,5.8Hz),1.30(2H,dd,J=7.9,5.4Hz),2.33(3H,t,J=1.8Hz),2.87(1H,s),7.08(1H,d,J=1.2Hz),7.23(1H,s)。

[0966] 参考实施例25

[0967] [式70]

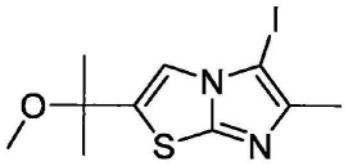
[0968] 

[0969] 在冰冷却下,向四氢呋喃(3.4mL)中镁(金属丝,77.5mg)的悬浮体逐滴滴加1,4-二溴丁烷(0.197mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时。在冰冷却下,将参考实施例21-5中获得的化合物(100mg)加到反应混合物,并在氩气气氛下在0℃搅拌混合物40分钟,然后在室温搅拌10分钟。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(98.3mg)。

[0970] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.80-2.05(9H,m),2.33(3H,s),7.08(1H,d,J=1.2Hz),7.26(1H,s).MS(ESI$^+$):223[M+H]$^+$。

[0971] 参考实施例26-1

[0972] [式71]

[0973] 

[0974] 在冰冷却下,向乙腈(1.5mL)中参考实施例23中获得的化合物(63.9mg)的溶液加入N-碘琥珀酰亚胺(68.4mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物30分钟。向反应加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到标题化合物(83.8mg)。

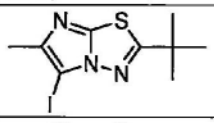
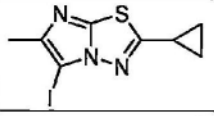
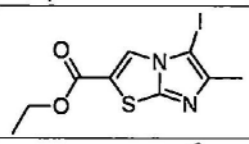
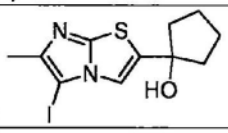
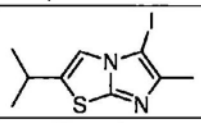
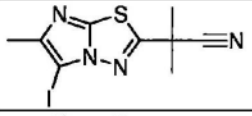
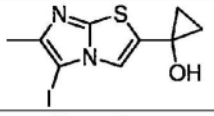
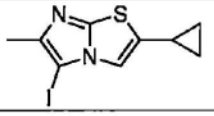
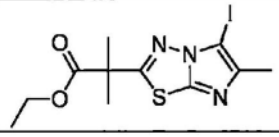
[0975] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.60(6H,s),2.33(3H,s),3.19(3H,s),7.09(1H,s).MS(ESI$^+$):337[M+H]$^+$。

[0976] 参考实施例26-2至26-21

[0977] 根据与参考实施例26-1类似的任何方法和步骤C-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(5)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例26-2至26-21的化合物。

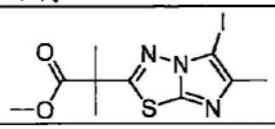
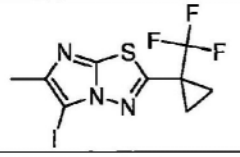
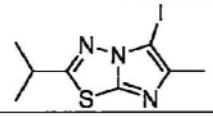
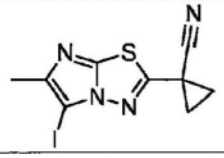
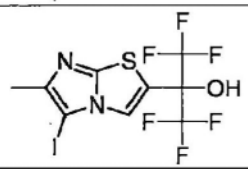
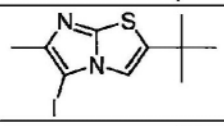
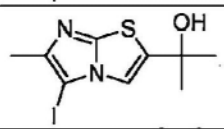
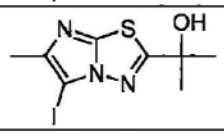
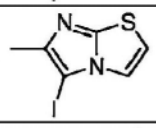
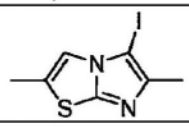
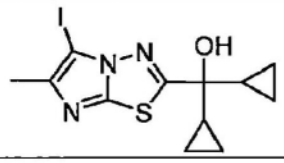
[0978] [表56]

[0979]

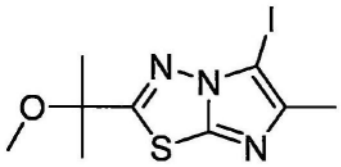
参考实施例	结构	仪器数据
26－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 2.35 (3H, s). MS (ESI^+): 322 $[M+H]^+$
26－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10-1.26 (4H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s). MS (EI^+): 305 $[M]^+$
26－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, s).
26－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.84-2.06 (9H, m), 2.33 (3H, s), 7.21 (1H, s). MS (ESI^+): 349 $[M+H]^+$
26－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI^+): 307 $[M+H]^+$
26－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.92 (6H, s), 2.38 (3H, s). MS (ESI^+): 333 $[M+H]^+$
26－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01-1.05 (2H, m), 1.30-1.34 (2H, m), 1.68 (1H, s), 2.30 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI^+): 321 $[M+H]^+$
26－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.75-0.79 (2H, m), 0.99-1.03 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI^+): 305 $[M+H]^+$
26－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz). MS (ESI^+): 380 $[M+H]^+$

[0980] [表57]

[0981]

参考实施例	结构	仪器数据
26－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.76 (3H, s). MS (ESI$^+$): 366 $[M+H]^+$
26－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.63 (4H, m), 2.37 (3H, s). MS (ESI$^+$): 374 $[M+H]^+$
26－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.35 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m). MS (EI$^+$): 307 $[M]^+$
26－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.98 (4H, q, J = 3.4 Hz), 2.36 (3H, s). MS (ESI$^+$): 331 $[M+H]^+$
26－15		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.24 (3H, s), 7.83 (1H, s), 9.84 (1H, s). MS (ESI$^+$): 431 $[M+H]^+$
26－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (9H, s), 2.32 (3H, s), 6.96 (1H, s). MS (ESI$^+$): 321 $[M+H]^+$
26－17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 (6H, s), 2.32 (3H, s), 7.15 (1H, s).
26－18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.94 (1H, s). MS (ESI$^+$): 324 $[M+H]^+$
26－19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.22 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.2 Hz). MS (EI$^+$): 264 $[M]^+$
26－20		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.19 (3H, s), 2.40 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (EI$^+$): 278 $[M]^+$
26－21		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.57-0.70 (6H, m), 1.35-1.42 (2H, m), 2.358 (1H, s), 2.363 (3H, s). MS (ESI$^+$): 376 $[M+H]^+$

[0982] 参考实施例27-1[式72]

[0983] 

[0984] 在氩气气氛下,使参考实施例26-18中获得的化合物(300mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3.1mL),并加入碘甲烷(0.0867ml)。在冰冷却下将55％氢化钠(48.6mg)加到溶液,并在

相同的温度搅拌混合物40分钟。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液(5mL)和水(10mL),并搅拌混合物35分钟。然后通过过滤收集所得产物,并用水洗涤产物,然后在70℃减压下干燥,得到标题化合物(309.8mg)。

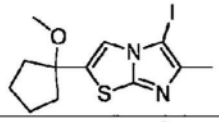
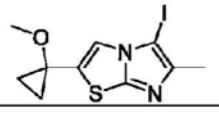
[0985] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.67(6H,s),2.36(3H,s),3.28(3H,s).MS(ESI$^+$):338[M+H]$^+$。

[0986] 参考实施例27-2至27-3

[0987] 根据与参考实施例27-1类似的任何方法和步骤B-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(4b)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例27-2至27-3的化合物。

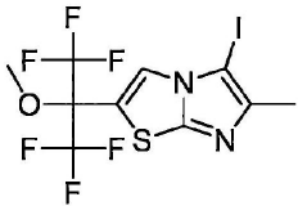
[0988] [表58]

[0989]

参考实施例	结构	仪器数据
27-2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73-1.93 (6H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.11 (1H, s). MS (ESI$^+$): 363 [M+H]$^+$
27-3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03 (2H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.3, 5.4 Hz), 2.33 (3H, s), 3.31 (3H, s), 7.14 (1H, s).

[0990] 参考实施例28

[0991] [式73]

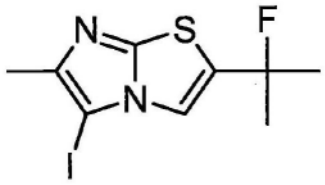
[0992] 

[0993] 在冰冷却下,向四氢呋喃(0.4mL)中参考实施例26-15中获得的化合物(35.4mg)、三苯膦(25.9mg)和甲醇(0.0132mL)的溶液加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.0194mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物2小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到标题化合物(21.4mg)。

[0994] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:2.36(3H,s),3.69(3H,s),7.46(1H,s).MS(EI$^+$):444[M]$^+$。

[0995] 参考实施例29

[0996] [式74]

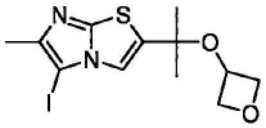
[0997] 

[0998] 在冰冷却下,向二氯甲烷(0.9mL)中参考实施例26-17中获得的化合物(61.0mg)的溶液加入(二乙基氨基)三氟化硫(0.0297mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物2小时。在冰冷却下向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用二氯甲烷萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到标题化合物(44.2mg)。

[0999] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.77(3H,s),1.83(3H,s),2.34(3H,s),7.23(1H,d,J＝1.8Hz).MS(ESI$^+$):325[M+H]$^+$。

[1000] 参考实施例30

[1001] [式75]

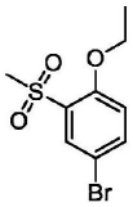
[1002] 

[1003] 在室温,向1,4-二噁烷(0.1mL)中在参考实施例29中获得的化合物(56.7mg)的溶液加入3-氧杂环丁醇(64.8mg)。在氩气气氛下,在80℃搅拌混合物1小时,然后在110℃搅拌1小时。通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝1:1)纯化反应混合物,得到标题化合物(17.1mg)。

[1004] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.56(6H,s),2.33(3H,s),4.59-4.69(5H,m),7.08(1H,s).MS(ESI$^+$):379[M+H]$^+$。

[1005] 参考实施例31-1

[1006] [式76]

[1007] 

[1008] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)中4-溴-2-(甲基磺酰基)苯酚(51.5mg)和碘乙烷(0.0197mL)的溶液加入碳酸钾(42.4mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物4小时。通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝2:1)纯化反应混合物,得到标题化合物(38.2mg)。

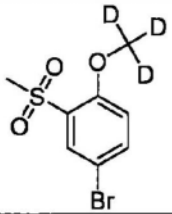
[1009] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.52(3H,t,J＝7.0Hz),3.23(3H,s),4.21(2H,q,J＝6.9Hz),6.92(1H,d,J＝8.5Hz),7.66(1H,dd,J＝9.1,2.4Hz),8.09(1H,d,J＝2.4Hz)。

[1010] 参考实施例31-2

[1011] 根据与参考实施例31-1类似的任何方法和步骤T-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2ag)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例31-2的化合物。

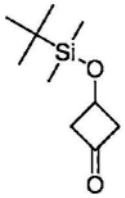
[1012] [表59]

[1013]

参考实施例	结构	仪器数据
31－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.22 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 268 [M+H]$^+$

[1014] 参考实施例32

[1015] [式77]

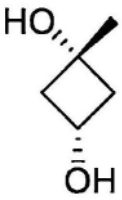
[1016] 

[1017] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(2.6mL)中3-羟基环丁-1-酮(220mg)的溶液加入咪唑(261mg)和叔丁基二甲基氯硅烷(463mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物18小时。向反应混合物加入甲醇(0.5mL),并在室温搅拌混合物30分钟。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到标题化合物(428mg)。

[1018] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:0.09(6H,s),0.91(9H,s),3.04-3.12(2H,m),3.20-3.28(2H,m),4.58-4.63(1H,m).MS(ESI^{+}):201[M+H]$^{+}$。

[1019] 参考实施例33

[1020] [式78]

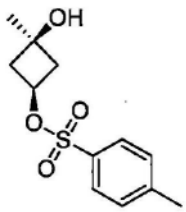
[1021] 

[1022] 在-78℃,向四氢呋喃(11mL)中参考实施例32中获得的化合物(428mg)的溶液加入甲基氯化镁(3mol/L,在四氢呋喃中,0.853mL)。在氩气气氛下在相同的温度搅拌混合物40分钟。向混合物中加入甲基氯化镁(3mol/L,在四氢呋喃中,0.213mL),并使混合物逐渐升温到-20℃,并在相同的温度搅拌10分钟。在-20℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并在0℃将一水合对甲苯磺酸(81.0mg)加到二氯甲烷(10mL)中残余物的溶液。在氩气气氛下在室温搅拌混合物2小时。在室温将一水合对甲苯磺酸(81.0mg)加到反应混合物,并在相同的温度搅拌混合物16小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿/甲醇(5:1)萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=9:1)纯化残余物,得到标题化合物(139mg)。

[1023] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.32(3H,s),1.71(1H,d,J=5.4Hz),1.74(1H,s),2.02-2.06(2H,m),2.48-2.55(2H,m),3.96-4.04(1H,m).MS(FI^{+}):103[M+H]$^{+}$。

[1024] 参考实施例34

[1025] [式79]

[1026] 

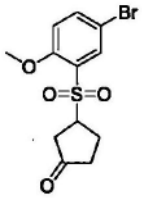
[1027] 在室温,向二氯甲烷(3.4mL)中在参考实施例33中获得的化合物(139mg)的溶液加入吡啶(0.215mL)和对甲苯磺酰氯(259mg)。在氩气气氛下,在0℃搅拌混合物1.5小时,然后在室温搅拌21小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙

酸乙酯＝1:1)纯化残余物,得到标题化合物(283mg)。

[1028] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.29(3H,s),1.72(1H,s),2.23-2.28(2H,m),2.40-2.44(2H,m),2.45(3H,s),4.47-4.54(1H,m),7.34(2H,d,J＝7.9Hz),7.78(2H,d,J＝7.9Hz).MS(FI$^+$):257[M+H]$^+$。

[1029] 参考实施例35

[1030] [式80]

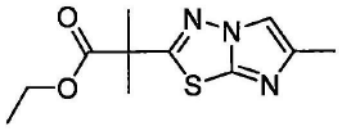
[1031] 

[1032] 在室温,向水(0.22mL)中5-溴-2-甲氧基苯亚磺酸(107mg)的悬浮体加入环戊烯酮(35.0mg)和1mol/L盐酸(0.43mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物7小时。向反应混合物加入10mL水,并通过过滤收集产物,得到标题化合物(129mg)。

[1033] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:2.27-2.70(6H,m),3.99(3H,s),4.25-4.33(1H,m),6.97(1H,d,J＝9.1Hz),7.72(1H,dd,J＝9.1,2.4Hz),8.07(1H,d,J＝2.4Hz)。

[1034] 参考实施例36

[1035] [式81]

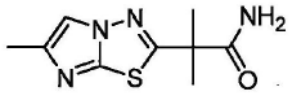
[1036] 

[1037] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中参考实施例21-4中获得的化合物(345mg)和甲基碘(0.286mL)的溶液加入60％氢化钠(153mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物2小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝3:1)纯化残余物,得到标题化合物(229mg)。

[1038] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.26(3H,t,J＝7.1Hz),1.71(6H,s),2.36(3H,d,J＝1.2Hz),4.21(2H,q,J＝7.1Hz),7.44(1H,s).MS(ESI$^+$):254[M+H]$^+$。

[1039] 参考实施例37-1

[1040] [式82]

[1041] 

[1042] 在室温,向耐压容器加参考实施例36中获得的化合物(141mg),并将氨(7.0mol/L,在甲醇中,1mL)加到该容器。然后密封容器,并在70℃加热内容物5.5小时,然后在110℃搅拌3小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(55.5mg)。

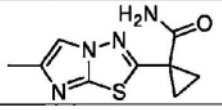
[1043] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.74(6H,s),2.36(3H,d,J＝1.2Hz),5.36(1H,br s),6.03(1H,br s),7.45(1H,d,J＝1.2Hz).MS(ESI$^+$):225[M+H]$^+$。

[1044] 参考实施例37-2

[1045] 根据与参考实施例37-1类似的任何方法和步骤E-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(5g)的化合物进行反应,得到表51中所列参考实施例37-2的化合物。

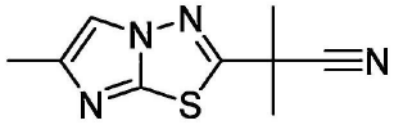
[1046] [表60]

[1047]

参考实施例	结构	仪器数据
37－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (2H, q, J = 4.0 Hz), 1.95 (2H, q, J = 4.0 Hz), 2.36 (3H, s), 3.38-3.65 (1H, m), 5.48-5.70 (1H, m), 7.44 (1H, s).

[1048] 参考实施例38-1

[1049] [式83]

[1050] 

[1051] 在0℃,向二氯甲烷(2.5mL)中参考实施例37-1中获得的化合物(55.5mg)的溶液加入N,N-二异丙基乙基胺(0.210mL)和三氟乙酸酐(0.0865mL)。在氩气气氛下,在0℃搅拌混合物1小时,然后在室温搅拌1小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到标题化合物(39.8mg)。

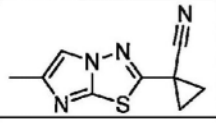
[1052] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.89(6H,s),2.37(3H,d,J=1.2Hz),7.49(1H,s).MS(ESI$^+$):207$[M+H]^+$。

[1053] 参考实施例38-2

[1054] 根据与参考实施例38-1类似的任何方法和步骤E-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(7)的化合物进行反应,得到表52中所列参考实施例38-2的化合物。

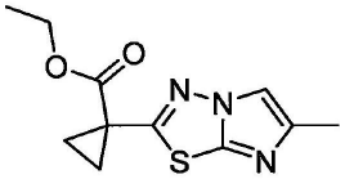
[1055] [表61]

[1056]

参考实施例	结构	仪器数据
38－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.86-1.90 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 205 $[M+H]^+$

[1057] 参考实施例39

[1058] [式84]

[1059] 

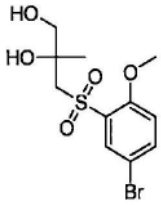
[1060] 在0℃,向N,N-二甲基甲酰胺(31mL)中参考实施例21-4中获得的化合物(3.50g)和1,2-二溴乙烷(1.60mL)的溶液加入60%氢化钠(1.49g)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物4小时。在0℃将1,2-二溴乙烷(0.543mL)和60%氢化钠(496mg)加到混合物,并在室温搅拌混合物1.5小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到标题化合物(645mg)。

[1061] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.29(3H,t,J=7.2Hz),1.78-1.81(2H,m),1.88-1.91

(2H,m),2.35(3H,d,J＝1.2Hz),4.25(2H,q,J＝7.2Hz),7.36(1H,d,J＝1.2Hz).MS(ESI$^+$):252[M+H]$^+$。

[1062] 参考实施例40

[1063] [式85]

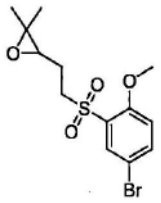
[1064] 

[1065] 在室温,向四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中参考实施例8-8中获得的化合物(132mg)的混合物加入N-甲基吗啉N-氧化物(76.1mg)和四氧化锇(2.5％,在2-甲基-2-丙醇中,0.0881mL)。在室温搅拌混合物19小时。在0℃向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液和10％硫酸钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(160mg)。

[1066] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.41(3H,s),2.52-2.58(1H,m),3.53(1H,d,J＝14.5Hz),3.58-3.66(2H,m),3.71(1H,d,J＝14.5Hz),3.73(1H,s),3.99(3H,s),6.96(1H,d,J＝9.0Hz),7.71(1H,dd,J＝9.0,2.6Hz),8.05(1H,d,J＝2.6Hz).MS(ESI$^+$):339[M+H]$^+$。

[1067] 参考实施例41

[1068] [式86]

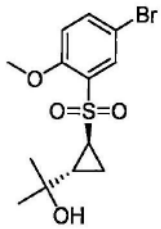
[1069] 

[1070] 在0℃,向二氯甲烷(1.6mL)中在参考实施例17获得的化合物(53.6mg)的溶液加入3-氯过苯甲酸(70％纯度,43.7mg)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液,并用二氯甲烷萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝1:1)纯化残余物,得到标题化合物(45.9mg)。

[1071] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.25(3H,s),1.30(3H,s),1.80-1.89(1H,m),2.04-2.13(1H,m),2.79(1H,dd,J＝7.9,4.8Hz),3.42-3.59(2H,m),3.98(3H,s),6.95(1H,d,J＝9.0Hz),7.70(1H,dd,J＝9.0,2.6Hz),8.08(1H,d,J＝2.6Hz).MS(FI$^+$):348[M]$^+$。

[1072] 参考实施例42

[1073] [式87]

[1074] 

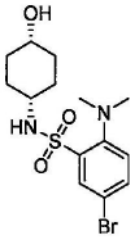
[1075] 在0℃,向四氢呋喃(1.3mL)中参考实施例41中获得的化合物(45.9mg)的溶液加入

双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0mol/L,在四氢呋喃中,0.157mL)。在氩气气氛下在0℃搅拌混合物40分钟。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(39.0mg)。

[1076] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.10(1H,s),1.14-1.19(4H,m),1.26(3H,s),1.36-1.41(1H,m),1.74-1.79(1H,m),2.98-3.03(1H,m),3.99(3H,s),6.94(1H,d,J=9.0Hz),7.66(1H,dd,J=9.0,2.6Hz),7.98(1H,d,J=2.6Hz).MS(FI^{+}):348[M]$^{+}$。

[1077] 参考实施例43-1

[1078] [式88]

[1079] 

[1080] 使参考实施例6-17中获得的化合物(50.0mg)溶于四氢呋喃(1.4mL)中的2mol/L二甲胺,并在微波辐射下在150℃搅拌溶液1小时。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(2mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(48.3mg)。

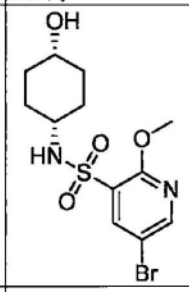
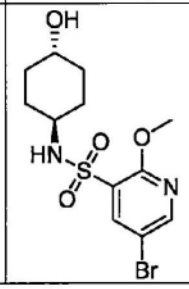
[1081] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.22(1H,d,J=3.0Hz),1.45-1.70(8H,m),2.77(6H,s),3.14-3.26(1H,m),3.79-3.88(1H,m),6.03(1H,d,J=7.0Hz),7.28(1H,d,J=8.5Hz),7.65(1H,dd,J=8.5,2.4Hz),8.12(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI^{+}):377[M+H]$^{+}$。

[1082] 参考实施例43-2至43-3

[1083] 根据与参考实施例43-1类似的任何方法和步骤S-1中所述的方法或与其类似的方法,用根据与参考实施例6-1类似的任何方法和步骤R-7中所述的方法或与其类似的方法使用合适的通式(15)的化合物在反应中得到的合适的通式(20)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例43-2至43-3的化合物。

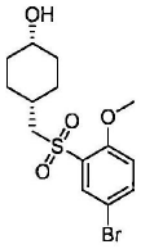
[1084] [表62]

[1085]

参考实施例	结构	仪器数据
43－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25-1.42 (4H, m), 1.47-1.64 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 365 [M+H]$^+$
43－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.36 (4H, m), 1.38 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 365 [M+H]$^+$

[1086] 参考实施例44

[1087] [式89]

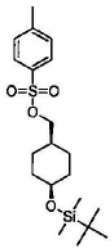
[1088] 

[1089] 使参考实施例13-33中获得的化合物(603mg)溶于乙醇(4.2mL)中的2mol/L氯化氢,并在室温搅拌溶液5小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和水(10mL)的混合物,并用乙酸乙酯(20mL)萃取所得混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(4mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(422.7mg)。

[1090] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.21-1.30(1H,m),1.49-1.68(8H,m),2.06-2.15(1H,m),3.30(2H,d,J＝6.1Hz),3.93-4.02(4H,m),6.94(1H,d,J＝8.8Hz),7.68(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.08(1H,d,J＝2.4Hz).MS(ESI$^+$):363[M+H]$^+$。

[1091] 参考实施例45-1

[1092] [式90]

[1093] 

[1094] 使顺式-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)环己烷甲醇(500mg)溶于二氯甲烷(6.8mL),并将N,N-二异丙基乙基胺(0.428mL)和对甲苯磺酰氯(409mg)加到混合物。在室温

搅拌混合物3小时。将N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.0308mL)加到混合物,并搅拌混合物4小时,然后静置15小时。在搅拌另外2.5小时后,向混合物加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.0308mL)、二异丙基乙基胺(0.285mL)和对甲苯磺酰氯(175mg),并搅拌所得混合物4.5小时。将水(5mL)加到反应混合物,并搅拌混合物1小时。然后向混合物加入饱和氯化铵水溶液(5mL)和水(10mL),并用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。用饱和盐水(20mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(6mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=95:5至60:40)纯化,得到标题化合物(806mg)。

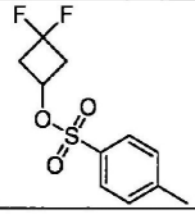
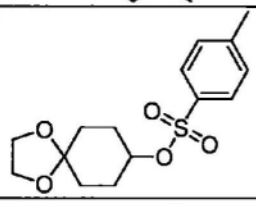
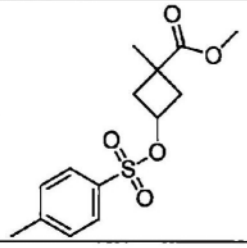
[1095] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:0.00(6H,s),0.85(9H,s),1.32-1.46(6H,m),1.56-1.72(3H,m),2.45(3H,s),3.84(2H,d,J=7.0Hz),3.89-3.94(1H,m),7.34(2H,d,J=8.2Hz),7.79(2H,d,J=8.2Hz).MS(ESI^+):399$[M+H]^+$。

[1096] 参考实施例45-2至45-4

[1097] 根据与参考实施例45-1类似的任何方法和步骤AE-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(36)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例45-2至45-4的化合物。

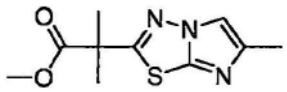
[1098] [表63]

[1099]

参考实施例	结构	仪器数据
45−2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 2.69-2.82 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 4.70-4.77 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz). MS (Cl^+): 263 $[M+H]^+$
45−3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-1.58 (2H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.87-3.95 (4H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (Cl^+): 140 $[M-OSO_2PhMe]^+$
45−4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3/2H, s), 1.38 (3/2H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 3.679 (3/2H, s), 3.685 (3/2H, s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.2 Hz). MS (FI^+): 299 $[M]^+$

[1100] 参考实施例46

[1101] [式91]

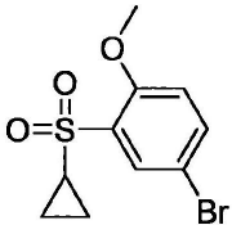
[1102] 

[1103] 在室温,向耐压容器加参考实施例36中获得的化合物(141mg),并将氨(7.0mol/L,在甲醇中,1mL)加到该容器。然后密封容器,并在70℃加热内容物5.5小时,然后在110℃加热3小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(72.9mg)。

[1104] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.75(6H,s),2.38(3H,s),3.78(3H,s),7.46(1H,s).MS(FI$^+$):239[M]$^+$。

[1105] 参考实施例47

[1106] [式92]

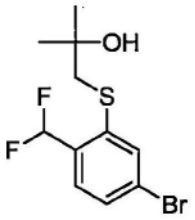
[1107] 

[1108] 在氩气气氛下,使参考实施例8-7中获得的化合物(221mg)溶于四氢呋喃(6.7mL),然后冷却到-78℃,并向混合物逐滴滴加四氢呋喃(1.01mL)中的1mol/L六甲基二硅氮化钾。将混合物搅拌1小时。在冷却到0℃后,加入饱和氯化铵水溶液(10mL)和水(10mL)。用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(6mL),并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=88:12至0:100)纯化,得到标题化合物(178mg)。

[1109] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:0.98-1.04(2H,m),1.29-1.35(2H,m),2.92-3.00(1H,m),3.99(3H,s),6.95(1H,d,J=8.8Hz),7.66(1H,dd,J=8.8,2.7Hz),7.99(1H,d,J=2.7Hz).MS(ESI$^+$):291[M+H]$^+$。

[1110] 参考实施例48-1

[1111] [式93]

[1112] 

[1113] 在0℃,向四氢呋喃(18mL)中参考实施例1-4中获得的化合物(1.15g)的溶液加入甲基溴化镁(0.98mol/L,在乙醚中,10.8mL)。在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到标题化合物(601mg)。

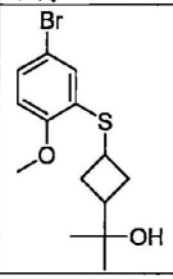
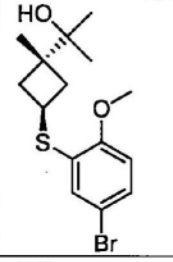
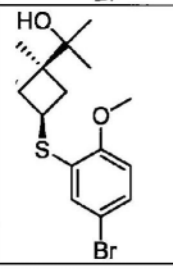
[1114] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.34(6H,s),2.01(1H,s),3.11(2H,s),7.06(1H,t,J=55.0Hz),7.44-7.50(2H,m),7.69(1H,d,J=1.2Hz)。

[1115] 参考实施例48-2至48-4

[1116] 根据与参考实施例48-1类似的任何方法和步骤AB-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(12f)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例48-2至48-4的化合物。

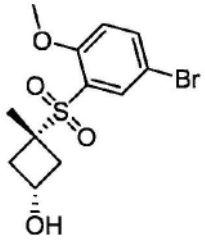
[1117] [表64]

[1118]

参考实施例	结构	仪器数据
48－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz). MS (FI$^+$): 330 $[M]^+$
48－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.36 (1H, s), 1.75 (2H, dd, J = 14.1, 6.1 Hz), 2.89 (2H, dd, J = 14.1, 9.2 Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz). MS (FI$^+$): 344 $[M]^+$
48－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.40 (1H, s), 2.07-2.12 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz). MS (FI$^+$): 344 $[M]^+$

[1119] 参考实施例49-1

[1120] [式94]

[1121] 

[1122] 在-78℃,向四氢呋喃(2.5mL)中参考实施例8-3中获得的化合物(81.3mg)的溶液加入二异丙基氨基锂(1.1mol/L,在己烷/四氢呋喃中,0.635mL)。在氩气气氛下在-78℃搅拌混合物5分钟。在-78℃向反应混合物加入表氯醇(0.0350mL),并经2小时使混合物升温到室温,并且在室温搅拌26小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=1:2)纯化残余物,得到标题化合物(69.0mg)。

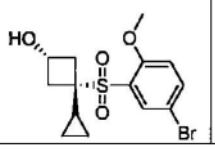
[1123] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.31(3H,s),2.20(1H,d,J=8.6Hz),2.39-2.44(2H,m),2.86-2.91(2H,m),3.90(3H,s),4.28-4.37(1H,m),6.90(1H,d,J=8.6Hz),7.67(1H,dd,J=8.9,2.8Hz),8.06(1H,d,J=2.4Hz).MS(FI$^+$):334$[M]^+$。

[1124] 参考实施例49-2

[1125] 根据与参考实施例49-1类似的任何方法和步骤AH-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2an)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例49-2的化合物。

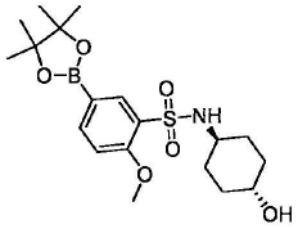
[1126] [表65]

[1127]

参考实施例	结构	仪器数据
49－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.19 (2H, q, J = 5.5 Hz), 0.36-0.41 (2H, m), 0.85-0.91 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.80-2.85 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.12-4.21 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 361 $[M+H]^+$

[1128] 参考实施例50-1

[1129] [式95]

[1130] 

[1131] 在氩气气氛下,使参考实施例6-3中获得的化合物(500mg)、双(频哪醇合)二硼(418mg)、乙酸钾(404mg)和二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷加合物(112mg)溶于1,4-二噁烷(6.9mL),脱气,然后在90℃搅拌2.5小时。在室温用乙酸乙酯(10mL)稀释反应混合物,然后用赛力特硅藻土滤去不溶物质,并用乙酸乙酯(30mL)洗涤。在减压下蒸去滤液中的溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(8mL),并通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝25:75至0:100)纯化,得到标题化合物(535mg)。

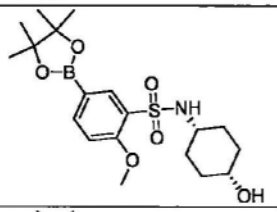
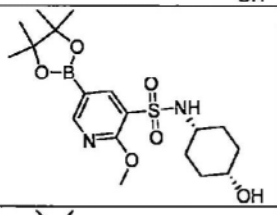
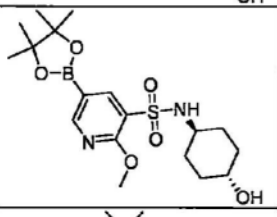
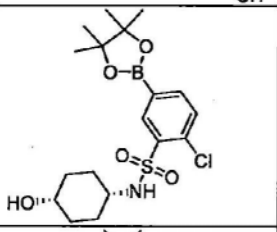
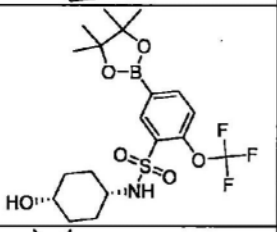
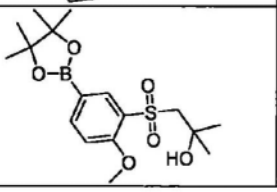
[1132] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.19-1.30(4H,m),1.35(12H,s),1.78-1.93(4H,m),3.04-3.15(1H,m),3.51-3.62(1H,m),4.00(3H,s),4.73(1H,d,J＝7.0Hz),7.01(1H,d,J＝8.3Hz),7.97(1H,dd,J＝8.3,1.5Hz),8.36(1H,d,J＝1.5Hz)。

[1133] 参考实施例50-2至50-7

[1134] 根据与参考实施例50-1类似的任何方法和步骤A-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例50-2至50-7的化合物。

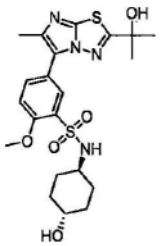
[1135] [表66]

[1136]

参考实施例	结构	仪器数据
50－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34(12H, s), 1.50-1.73 (9H, m), 3.24 (1H, br), 3.79 (1H, br), 4.00 (3H, s), 4.89 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.2 Hz)
50－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (12H, s), 1.49-1.67 (8H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 413 $[M+H]^+$
50－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17-1.29 (5H, m), 1.35 (12H, s), 1.79-1.94 (4H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 413 $[M+H]^+$
50－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23-1.25 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.50-1.71 (8H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.5 Hz).
50－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.28 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.52-1.71 (8H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.7 Hz).
50－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (12H, s), 1.41 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (FI$^+$): 370 $[M]^+$

[1137] 实施例1-1

[1138] [式96]

[1139] 

[1140] 在氩气气氛下,使参考实施例26-18中获得的化合物(50.0mg)、参考实施例50-1中获得的化合物(76.4mg)和二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷加合物(12.6mg)溶于二甲亚砜(1.6mL),然后将2mol/L碳酸钠水溶液(0.232mL)加到混合物。使混合物脱气,然后在80℃搅拌1小时。在室温向混合物加入饱和氯化铵水溶液(5mL)和水

(5mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(2mL),并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=98:2至80:20)纯化,得到标题化合物(42.5mg)。

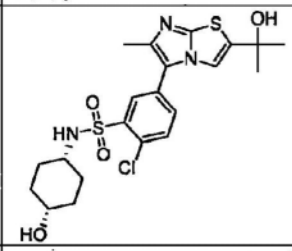
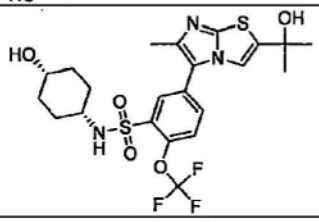
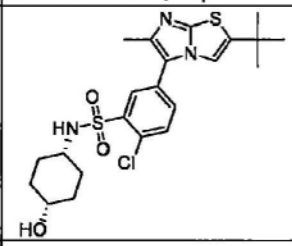
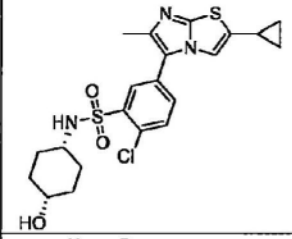
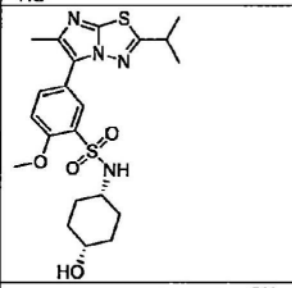
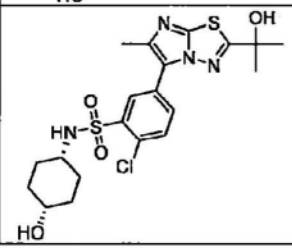
[1141] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:0.98-1.10(2H,m),1.17-1.29(2H,m),1.55-1.62(8H,m),1.67-1.75(2H,m),2.40(3H,s),2.92-3.02(1H,m),3.22-3.32(1H,m),3.95(3H,s),4.48(1H,d,J=4.3Hz),6.47(1H,s),7.31(1H,d,J=6.4Hz),7.37(1H,d,J=8.8Hz),7.89(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.10(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI^{+}):481[M+H]$^{+}$。

[1142] 实施例1-2至1-53

[1143] 根据与实施例1-1类似的任何方法和步骤A-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(3)和通式(4)的化合物进行反应,得到以下所示实施例1-2至1-53的化合物。

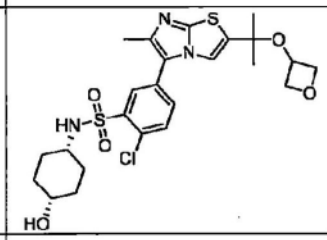
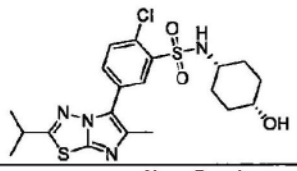
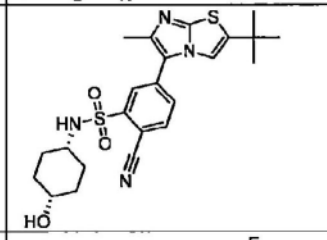
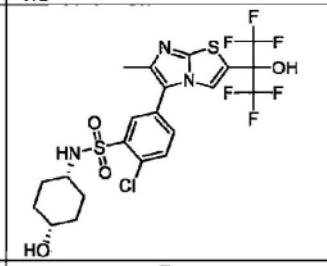
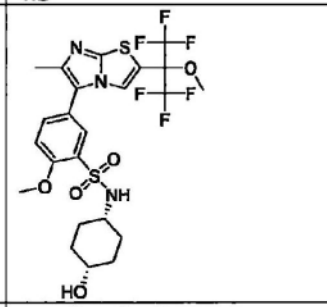
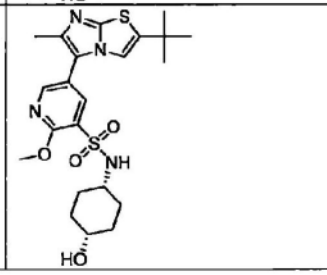
[1144] [表67]

[1145]

实施例	结构	仪器数据
1－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.29-1.42 (4H, m), 1.48-1.58 (8H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.06-3.18 (1H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.79 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.72-7.78 (2H, m), 7.94-8.00 (2H, m). MS (ESI$^+$): 484 [M+H]$^+$
1－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.31-1.44 (4H, m), 1.49-1.70 (10H, m), 2.32 (3H, s), 3.16-3.26 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.80 (1H, s), 7.64-7.69 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99-8.05 (1H, m). MS (ESI$^+$): 534 [M+H]$^+$
1－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.30-1.39 (13H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.06-3.16 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.75-7.77 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m). MS (ESI$^+$): 482 [M+H]$^+$
1－5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 0.75-0.81 (2H, m), 0.95-1.01 (2H, m), 1.29-1.42 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 7.95 (1H, t, J = 1.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.8 Hz). MS (ESI$^+$): 466 [M+H]$^+$
1－6		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.44 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.26-3.36 (2H, m), 3.81 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 465 [M+H]$^+$
1－7		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.51-1.71 (8H, m), 1.76 (6H, s), 2.44 (1H, s), 2.57 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 485 [M+H]+

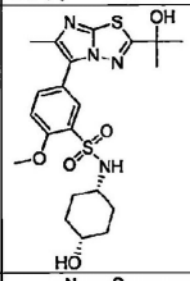
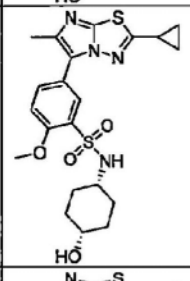
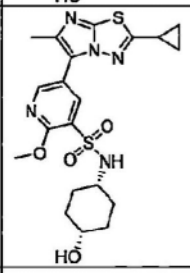
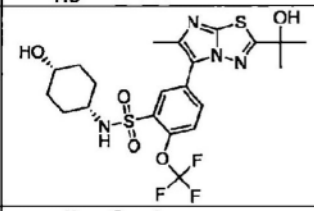
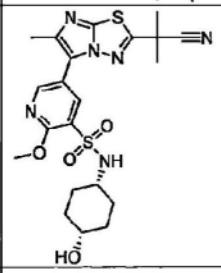
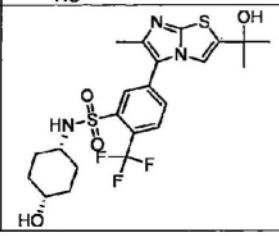
[1146] [表68]

[1147]

实施例	结构	仪器数据
1－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.56-1.76 (14H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.35 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.61-4.71 (5H, m), 5.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 540 [M+H]$^+$
1－9		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25-1.43 (10H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 469 [M+H]$^+$
1－10		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.33-1.47 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.38 (3H, s), 3.21-3.30 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.24 (1H, s). MS (ESI$^+$): 473 [M+H]$^+$
1－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.73 (8H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.33 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.66-7.69 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 592 [M+H]$^+$
1－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.51-1.67 (8H, m), 2.41 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.69 (3H, s), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 602 [M+H]$^+$
1－13		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.29-1.41 (13H, m), 1.49-1.68 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.70 (1H, q, J = 7.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 479 [M+H]$^+$

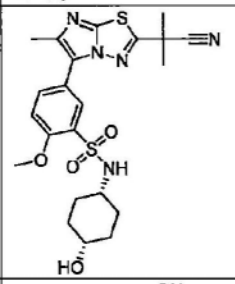
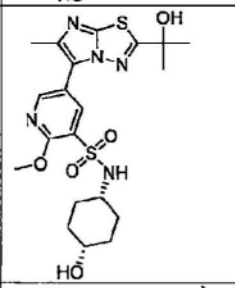
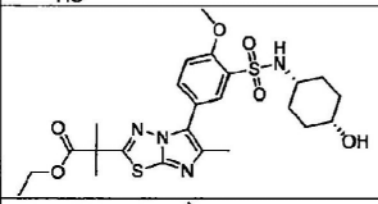
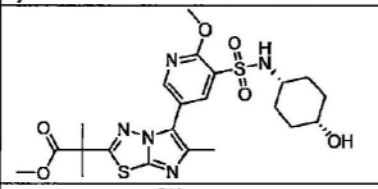
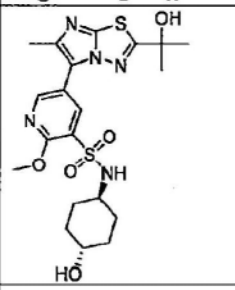
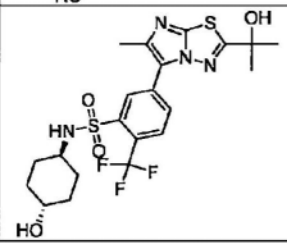
[1148] [表69]

[1149]

实施例	结构	仪器数据
1－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (1H, br), 1.56-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.28 (1H, br), 3.81 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 481 $[M+H]^+$
1－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11-1.28 (5H, m), 1.54-1.66 (8H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 463 $[M+H]^+$
1－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12-1.28 (5H, m), 1.53-1.69 (8H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 464 $[M+H]^+$
1－17		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27-1.42 (4H, m), 1.51-1.69 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.11-3.22 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.98 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 535 $[M+H]^+$
1－18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.55-1.68 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.85 (1H, br), 4.18 (3H, s), 4.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 491 $[M+H]^+$
1－19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.31-1.46 (4H, m), 1.48-1.59 (8H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.82 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI^+): 518 $[M+H]^+$

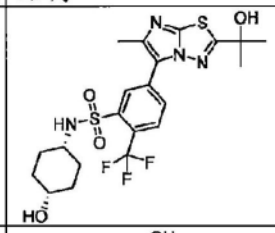
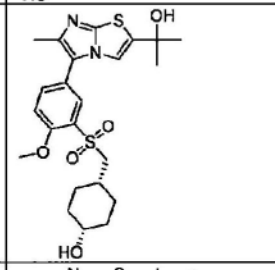
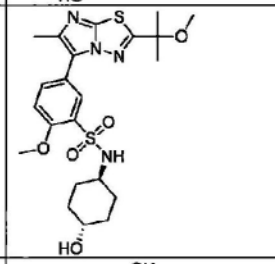
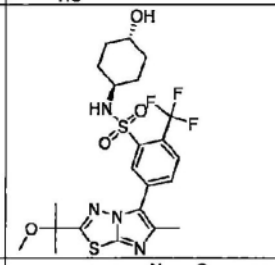
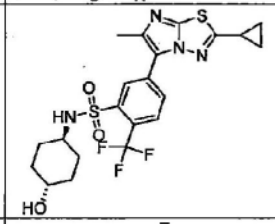
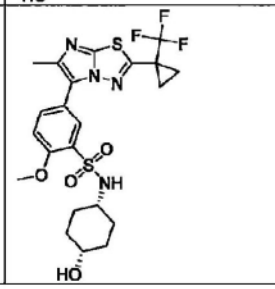
[1150] [表70]

[1151]

实施例	结构	仪器数据
1－20		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.27 (1H, br m), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 488 $[M-H]^-$
1－21		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28-1.39 (4H, m), 1.50-1.67 (10H, m), 2.42 (3H, s), 3.07-3.16 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.49 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 482 $[M+H]^+$
1－22		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.29 (4H, m), 1.55-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 537 $[M+H]^+$
1－23		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (1H, br), 1.55-1.68 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.77 (3H, s), 3.85 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 524 $[M+H]^+$
1－24		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.13 (2H, m), 1.18-1.32 (2H, m), 1.56-1.65 (8H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.50 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 482 $[M+H]^+$
1－25		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.58-1.66 (8H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.56 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 519 $[M+H]^+$

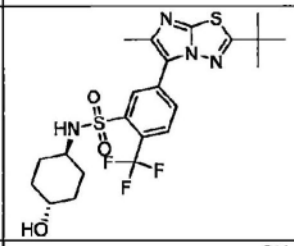
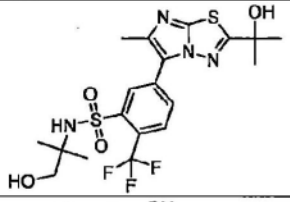
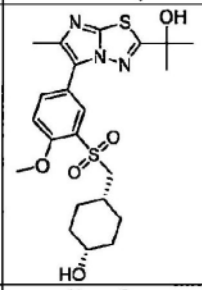
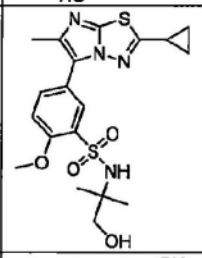
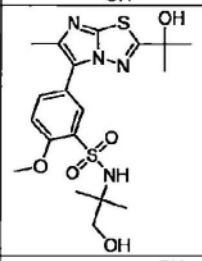
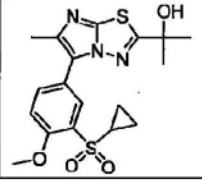
[1152] [表71]

[1153]

实施例	结构	仪器数据
1－26		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27-1.41 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.57-3. 63 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.55 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 519 [M+H]$^+$
1－27		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.33-1.55 (14H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.76 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz). MS (ESI$^+$): 479 [M+H]$^+$
1－28		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 1.54-1.64 (8H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 [M+H]$^+$
1－29		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.35 (2H, m), 1.59-1.67 (8H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.23-3.32 (4H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.12-8.17 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 533 [M+H]$^+$
1－30		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.01-1.17 (4H, m), 1.22-1.36 (4H, m), 1.61-1.77 (4H, m), 2.47-2.56 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08-8.13 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 501 [M+H]$^+$
1－31		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (1H, br s), 1.53-1.66 (12H, m), 2.53 (3H, s), 3.25-3.31 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 531 [M+H]$^+$

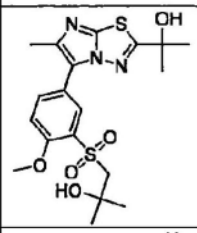
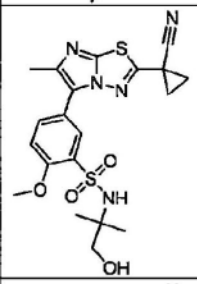
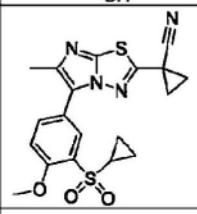
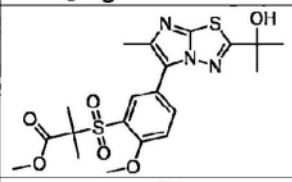
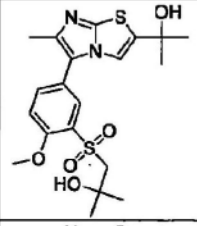
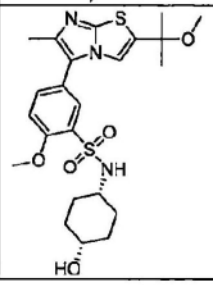
[1154] [表72]

[1155]

实施例	结构	仪器数据
1－32		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 0.99-1.11 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1. 57-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.53 (3 H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.0 8 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8 .63 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 517 [M+H]$^+$
1－33		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.13 (6H, s), 1.61 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.29 (2H, s), 4.91 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09-8.13 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 493 [M+H]$^+$
1－34		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.32-1.52 (8H, m), 1.58 (6H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.36 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.61-3.66 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.32 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.47 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 480 [M+H]$^+$
1－35		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.11-1.26 (10H, m), 2.21-2.27 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.49 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.05 (3H, s), 5.15 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 437 [M+H]+
1－36		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.15 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.34 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, s), 3.50 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.06 (3H, s), 5.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 455 [M+H]$^+$
1－37		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.02-1.12 (4H, m), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz). MS (ESI$^+$): 408 [M+H]$^+$

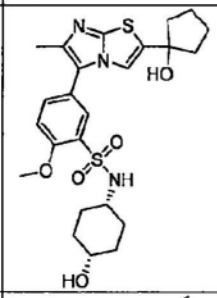
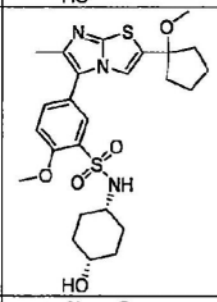
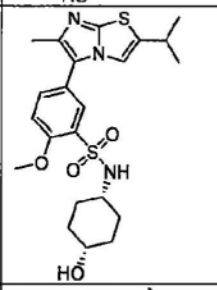
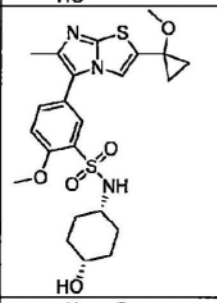
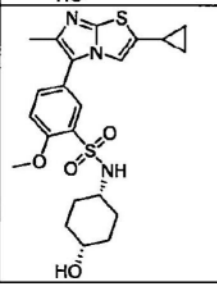
[1156] [表73]

[1157]

实施例	结构	仪器数据
1－38		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.24 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.80 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 440 [M+H]$^+$
1－39		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.15 (6H, s), 1.94-1.98 (4H, m), 2.24 (1H, t, J = 6.4 Hz), 2.51 (3H, s), 3.48 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.06 (3H, s), 5.16 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI+): 462 [M+H]+
1－40		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.02-1.09 (4H, m), 1.89 (2H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 2.12 (2H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 415 [M+H]$^+$
1－41		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.54 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 468 [M+H]$^+$
1－42		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.26 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.80 (1H, s), 5.75 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 439 [M+H]$^+$
1－43		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.56-1.63 (14H, m), 2.39 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 494 [M+H]$^+$

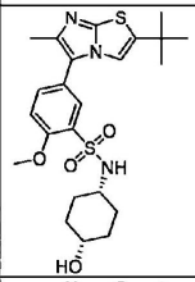
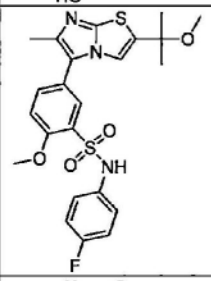
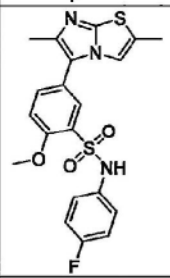
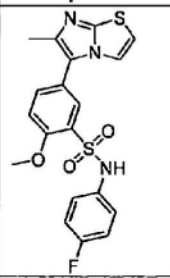
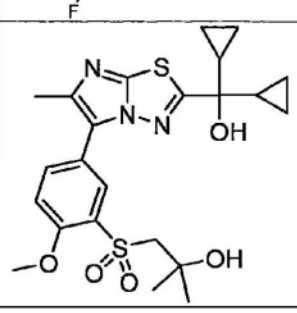
[1158] [表74]

[1159]

实施例	结构	仪器数据
1－44		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 1.82-2.05 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1 H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 H z), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 506 $[M+H]^+$
1－45		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.51-1.64 (8H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 520 $[M+H]^+$
1－46		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.52-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.04-3.10 (1H, m), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 464 $[M+H]^+$
1－47		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (2H, dd, J = 7.6, 5.8 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.3, 5.4 Hz), 1.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.52-1.66 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.84 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 492 $[M+H]^+$
1－48		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72-0.77 (2H, m), 0.97-1.02 (2H, m), 1.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 462 $[M+H]^+$

[1160] [表75]

[1161]

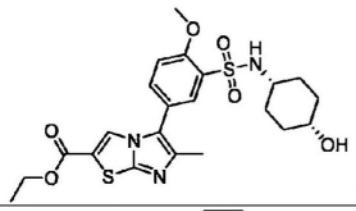
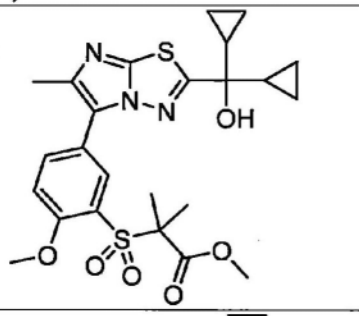
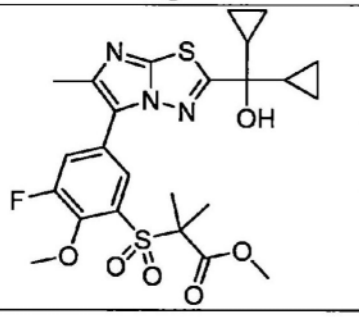
实施例	结构	仪器数据
1－49		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (1H, d, J = 3.1 Hz), 1.37 (9H, s), 1.53-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 478 $[M+H]^+$
1－50		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.51 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 10.14 (1H, brs). MS (ESI$^+$): 490 $[M+H]^+$
1－51		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.18 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 10.13 (1H, s). MS (ESI$^+$): 432 $[M+H]^+$
1－52		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI$^+$): 418 $[M+H]^+$
1－53		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.24 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.81 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 492 $[M+H]^+$

[1162] 参考实施例51-1至51-3

[1163] 根据与实施例1-1类似的任何方法和步骤A-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(4)的化合物和合适的通式(3)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例51-1至51-3的化合物。

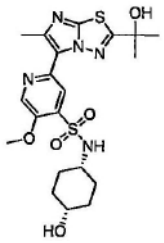
[1164] [表76]

[1165]

参考实施例	结构	仪器数据
51－1		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s). MS (FD^+): 493 $[M]^+$
51－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8. 6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 520 $[M+H]^+$
51－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.57 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.93 (3H, d, J = 1.8 Hz), 6.05 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 12.7, 2.4 Hz), 8.07-8.09 (1H, m). MS (ESI^+): 538 $[M+H]^+$

[1166] 实施例2-1

[1167] [式97]

[1168] 

[1169] 使参考实施例6-38中获得的化合物(79.6mg)、六甲基二锡烷(107mg)和四(三苯基膦)合钯(0)(25.2mg)悬浮于1,4-二噁烷(2mL),并在氩气气氛下搅拌悬浮体,且加热回流2小时。用赛力特硅藻土过滤反应物,并在减压下蒸去滤液中的溶剂。使残余物溶于1,4-二噁烷(1mL),并向溶液加入参考实施例26-18中获得的化合物(56.4mg)、四(三苯基膦)合钯(0)(25.2mg)和碘化铜(I)(8.3mg)。在氩气气氛下搅拌混合物,且加热回流3.5小时。在减压下蒸去反应中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝20:1)纯化残余物,得到标题化合物(40.2mg)。

[1170] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.27-1.30(1H,m),1.58-1.67(8H,m),1.80(6H,s),2.56(1H,s),2.74(3H,s),3.29-3.36(1H,m),3.82-3.87(1H,m),4.14(3H,s),4.94(1H,d,J＝7.9Hz),8.56(1H,s),8.70(1H,s).MS(ESI^+):482$[M+H]^+$。

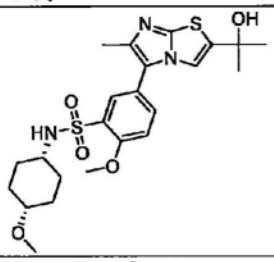
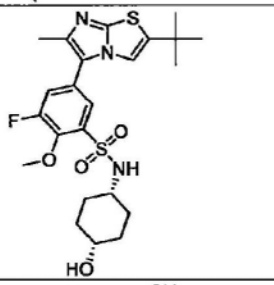
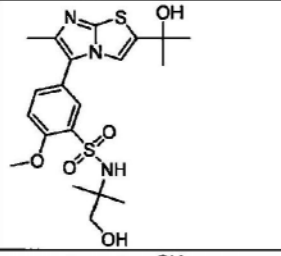
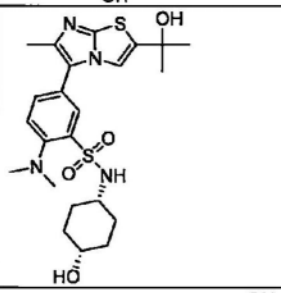
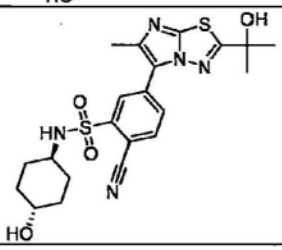
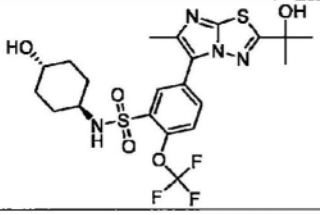
[1171] 实施例2-2至2-98

[1172] 根据与实施例1-1或实施例2-1类似的任何方法和步骤A-2中所述的方法或与其类

似的方法,直接用根据与参考实施例50-1类似的任何方法和步骤A-1中所述的方法或与其类似的方法使用合适的通式(2)的化合物在反应中合成的合适的通式(3)的化合物作为粗产物进行反应,得到以下所示实施例2-2至2-98的化合物。

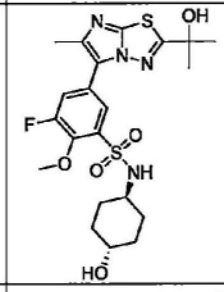
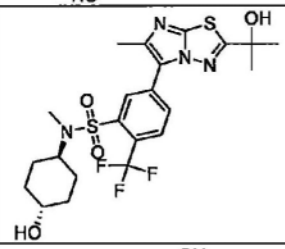
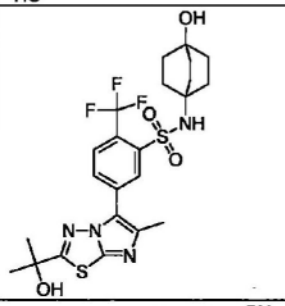
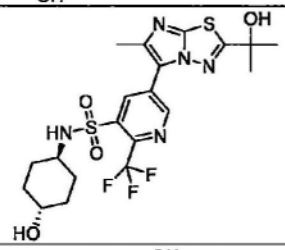
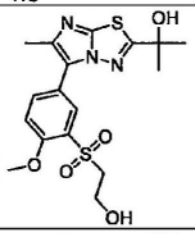
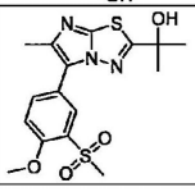
[1173] [表77]

[1174]

实施例	结构	仪器数据
2－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.29-1.40 (4H, m), 1.43-1.54 (8H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 3.96 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 494 [M+H]$^+$
2－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.28-1.44 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.10-3.18 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.03 (3H, d, J = 2.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 12.3, 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 496 [M+H]$^+$
2－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.02 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 3.19 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.92 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.75 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 454 [M+H]$^+$
2－5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.27-1.38 (4H, m), 1.45-1.64 (10H, m), 2.29 (3H, s), 2.76 (6H, s), 2.96-3.05 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.77 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 493 [M+H]$^+$
2－6		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.02-1.15 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.57-1.78 (10H, m), 2.53 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.57 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.7 Hz). MS (ESI$^+$): 476 [M+H]$^+$
2－7		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.01-1.12 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.57-1.67 (8H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.95 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 535 [M+H]$^+$

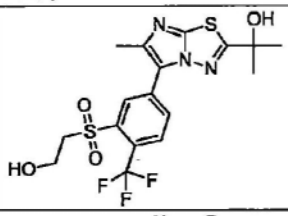
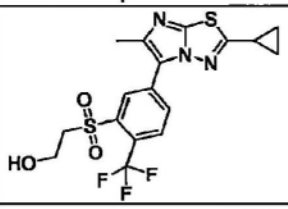
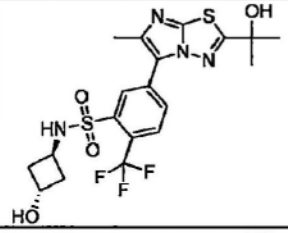
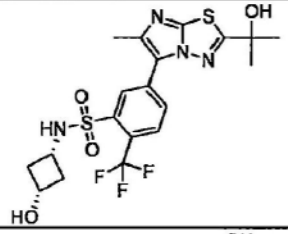
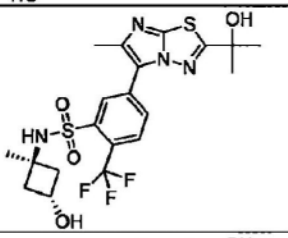
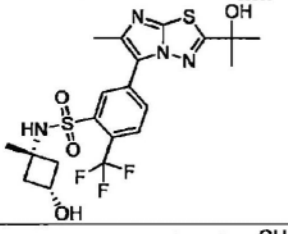
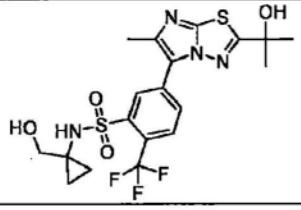
[1175] [表78]

[1176]

实施例	结构	仪器数据
2－8		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 1.60 (6H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.02 (3H, d, J = 2.1 Hz), 4.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.51 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 12.9, 2.3 Hz), 7.96-7.98 (1H, m). MS (ESI$^+$): 499 [M+H]$^+$
2－9		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.08-1.21 (2H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (8H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24-3.35 (1H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.58 (1H, s), 8.10-8.16 (2H, m), 8.53-8.55 (1H, m). MS (ESI$^+$): 533 [M+H]$^+$
2－10		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.45-1.53 (6H, m), 1.63 (6H, s), 1.75-1.84 (6H, m), 2.52 (3H, s), 4.30 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08-8.12 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 545 [M+H]$^+$
2－11		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.01-1.15 (2H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.65-1.77 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.07-3.17 (1H, m), 3.25-3.39 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.59 (1H, s), 8.25-8.28 (1H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 520 [M+H]$^+$
2－12		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.69 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.00 (3H, s), 4.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.46 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 412 [M+H]$^+$
2－13		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 382 [M+H]$^+$

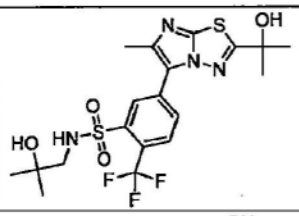
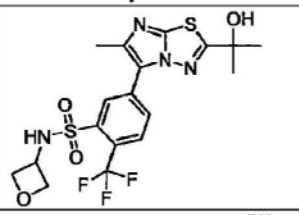
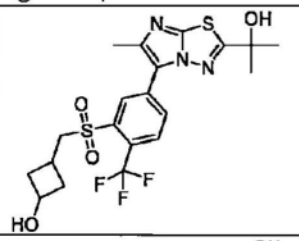
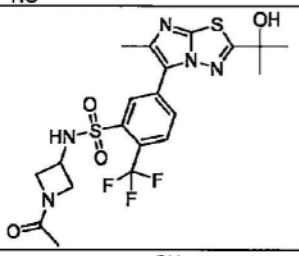
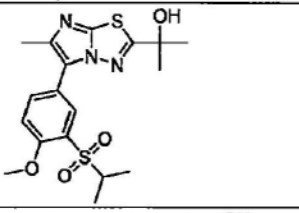
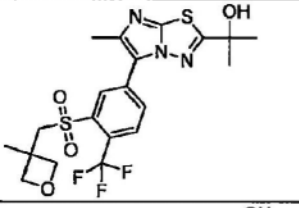
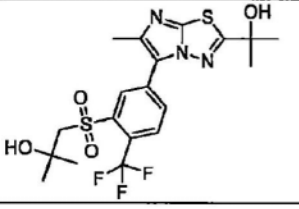
[1177] [表79]

[1178]

实施例	结构	仪器数据
2－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.71 (1H, s), 2.82 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.57-3.59 (2H, m), 4.10 (2H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI$^+$): 450 $[M+H]^+$
2－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17-1.32 (4H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.72 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.56-3.59 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 432 $[M+H]^+$
2－16		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.63 (6H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 491 $[M+H]^+$
2－17		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.62 (6H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.55 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.3 Hz). MS (ESI$^+$): 491 $[M+H]^+$
2－18		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09-8.16 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 505 $[M+H]^+$
2－19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.24 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 505 $[M+H]^+$
2－20		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.55-0.60 (2H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.66 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.54 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.46 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 491 $[M+H]^+$

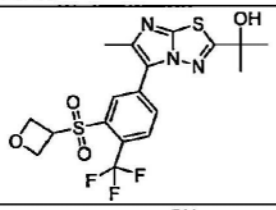
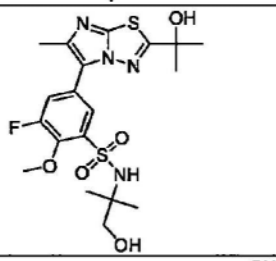
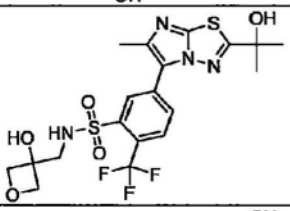
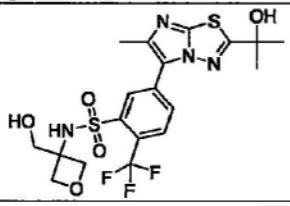
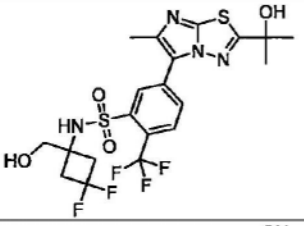
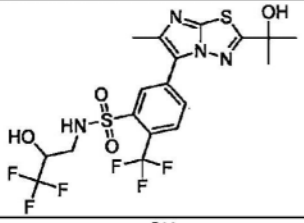
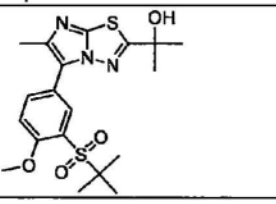
[1179] [表80]

[1180]

实施例	结构	仪器数据
2－21		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.07 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m), 8.44 (1H, s). MS (ESI$^+$): 493 [M+H]$^+$
2－22		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.63 (6H, s), 2.52 (3H, s), 4.41-4.45 (2H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 4.54-4.58 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.94 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 477 [M+H]$^+$
2－23		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.64-1.77 (3H, m), 1.78 (6H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.48-2.55 (3H, m), 2.63 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.76 (1H, s). MS (ESI$^+$): 490 [M+H]$^+$
2－24		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.61 (6H, s), 1.67 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.74 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 518 [M+H]$^+$
2－25		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 410 [M+H]$^+$
2－26		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.75 (3H, s), 1.78 (6H, s), 2.59 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI$^+$): 490 [M+H]$^+$
2－27		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.50 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, s). MS (ESI$^+$): 478 [M+H]$^+$

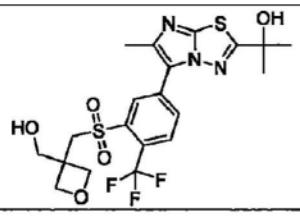
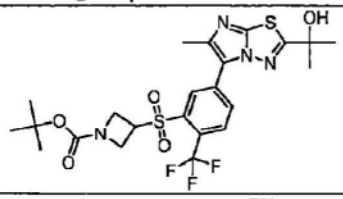
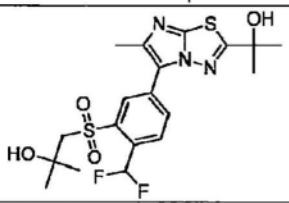
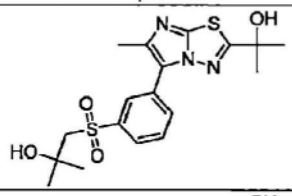
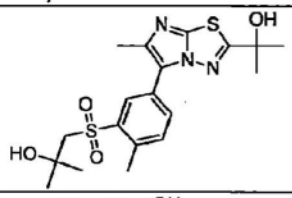
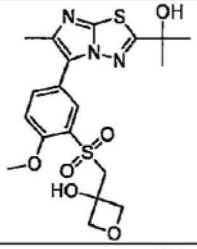
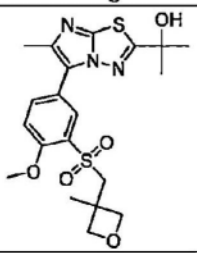
[1181] [表81]

[1182]

实施例	结构	仪器数据
2－28		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (6H, s), 2.52 (1H, s), 2.63 (3H, s), 4.76-4.86 (3H, m), 5.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 462 $[M+H]^+$
2－29		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.28-2.34 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.56-2.60 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.15 (3H, d, J = 2.4 Hz), 5.12 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^+$): 473 $[M+H]^+$
2－30		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.60 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.27 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.95 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 8.08-8.14 (2H, m), 8.28-8.50 (2H, m). MS (ESI$^+$): 507 $[M+H]^+$
2－31		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (1H, s), 4.13 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.40 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.47 (1H, s), 8.00-8.03 (2H, m), 8.84-8.86 (1H, m). MS (ESI$^+$): 507 $[M+H]^+$
2－32		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.61 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.66-2.84 (4H, m), 3.42 (2H, br s), 5.19 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.56 (1H, br s), 8.63 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 541 $[M+H]^+$
2－33		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.60 (6H, d, J = 1.8 Hz), 2.52 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 13.9, 8.2 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 14.1, 4.1 Hz), 3.99-4.10 (1H, m), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 533 $[M+H]^+$
2－34		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.30 (9H, s), 1.56 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 424 $[M+H]^+$

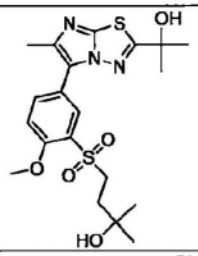
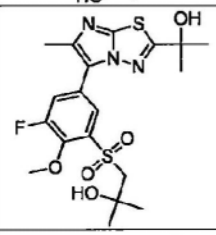
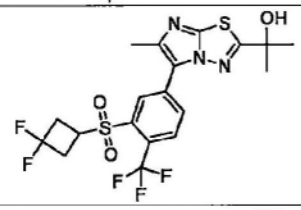
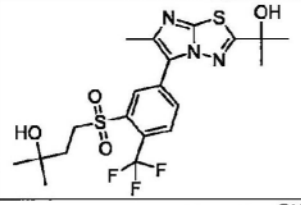
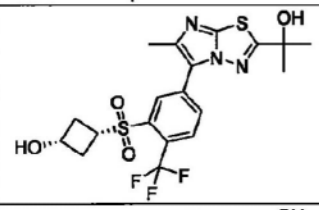
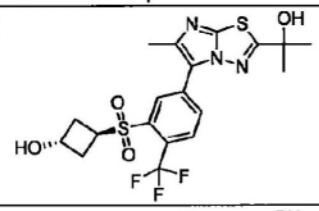
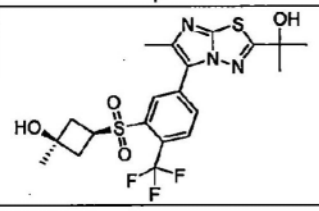
[1183] [表82]

[1184]

实施例	结构	仪器数据
2-35		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77 (6H, s), 2.47-2.52 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.65 (1H, s), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.66 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.82 (1H, s). MS (ESI^+): 506 $[M+H]^+$
2-36		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.78 (6H, s), 2.61 (3H, s), 3.52 (1H, s), 4.11-4.40 (5H, m), 8.01 (2H, s), 8.86 (1H, s). MS (ESI^+): 561 $[M+H]^+$
2-37		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.70 (1H, s), 3.46 (2H, s), 3.49 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 55.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.61 (1H, s). MS (ESI^+): 460 $[M+H]^+$
2-38		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.67 (1H, s), 3.38 (2H, s), 3.70 (1H, s), 7.68 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s). MS (ESI^+): 410 $[M+H]^+$
2-39		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.59 (1H, s), 2.76 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI^+): 424 $[M+H]^+$
2-40		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.58 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI^+): 454 $[M+H]^+$
2-41		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.47 (3H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 452 $[M+H]^+$

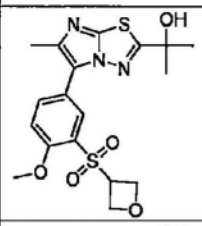
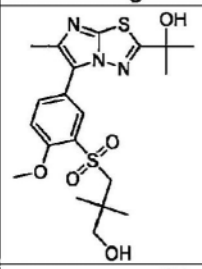
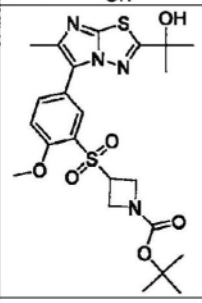
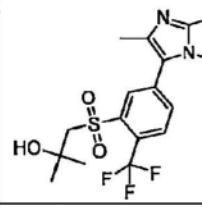
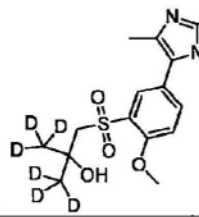
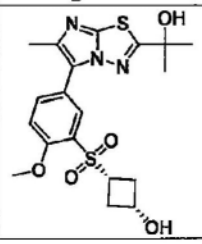
[1185] [表83]

[1186]

实施例	结构	仪器数据
2-42		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.06 (6H, s), 1.55-1.63 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.40-3.49 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.46 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 454 [M+H]$^+$
2-43		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (6H, s), 1.59 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.05 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.81 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 12.7, 2.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.3, 1.1 Hz). MS (ESI$^+$): 458 [M+H]$^+$
2-44		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (6H, s), 2.55 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (1H, s). MS (ESI$^+$): 496 [M+H]$^+$
2-45		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (6H, s), 1.43 (1H, s), 1.80 (6H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.47-3.51 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.78 (1H, s). MS (ESI$^+$): 492 [M+H]$^+$
2-46		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (6H, s), 2.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.49-2.56 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.65-2.69 (2H, m), 2.71 (1H, s), 3.69-3.77 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.75 (1H, s). MS (ESI$^+$): 476 [M+H]$^+$
2-47		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77 (6H, s), 1.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.54 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.74 (1H, s). MS (ESI$^+$): 476 [M+H]$^+$
2-48		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, s), 1.77 (6H, s), 2.42-2.48 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 2.88 (1H, s), 2.92 (1H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 490 [M+H]$^+$

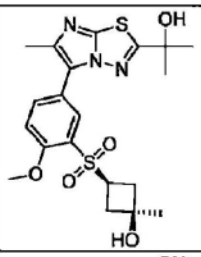
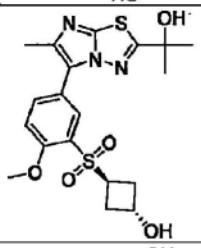
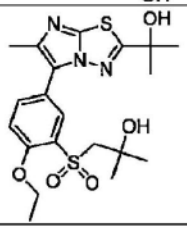
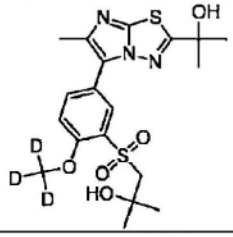
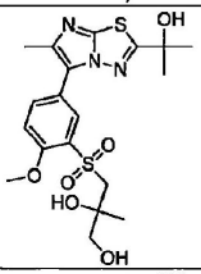
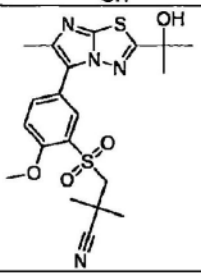
[1187] [表84]

[1188]

实施例	结构	仪器数据
2-49		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.80 (4H, d, J = 7.3 Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 424 [M+H]$^+$
2-50		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.97 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.15 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.42 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.77 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 454 [M+H]$^+$
2-51		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.38 (9H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.95-4.05 (5H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 523 [M+H]$^+$
2-52		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (6H, s), 1.68 (6H, s), 2.22 (1H, s), 2.49 (3H, s), 3.43 (1H, s), 3.51 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 477 [M+H]$^+$
2-53		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.78 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.2 Hz). MS (ESI$^+$): 446 [M+H]$^+$
2-54		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.30 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 (1H, s), 2.64-2.71 (2H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 438 [M+H]$^+$

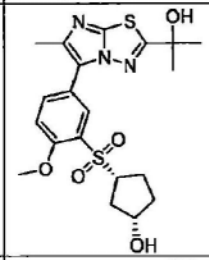
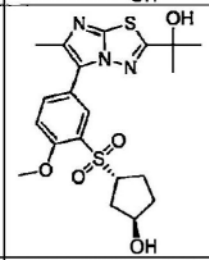
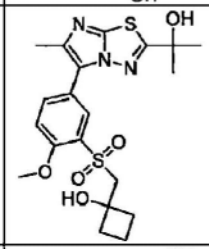
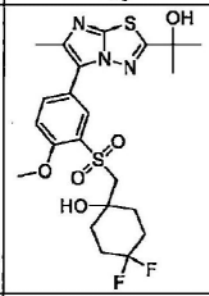
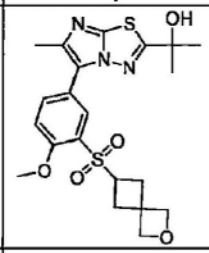
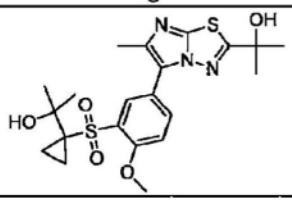
[1189] [表85]

[1190]

实施例	结构	仪器数据
2-55		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, s), 1.75 (6H, s), 2.41-2.47 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56-2.61 (3H, m), 2.83 (1H, s), 3.93-4.01 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 452 $[M+H]^+$
2-56		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69 (6H, s), 2.28-2.36 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 3.31 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.21-4.28 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 438 $[M+H]^+$
2-57		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (6H, s), 1.56-1.57 (3H, m), 1.75 (6H, s), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.83 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 454 $[M+H]^+$
2-58		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.61 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 443 $[M+H]^+$
2-59		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (1H, s), 3.59-3.69 (3H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.07 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 456 $[M+H]^+$
2-60		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.62 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 449 $[M+H]^+$

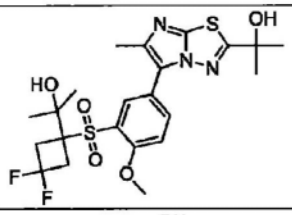
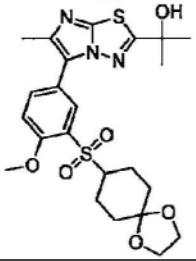
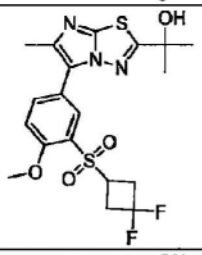
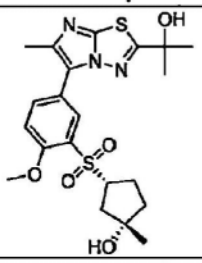
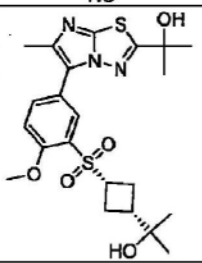
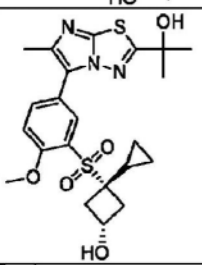
[1191] [表86]

[1192]

实施例	结构	仪器数据
2－61		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.72-1.77 (7H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.30-4.37 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI^+): 452 $[M+H]^+$
2－62		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.73 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.11 (1H, s), 3.24 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15-4.22 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 452 $[M+H]^+$
2－63		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.59-1.67 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.87-1.93 (1H, m), 2.18-2.22 (4H, m), 2.50-2.52 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.05 (1H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI^+): 452 $[M+H]^+$
2－64		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-1.77 (8H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.05-2.24 (4H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.07 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI^+): 516 $[M+H]^+$
2－65		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.51-2.56 (5H, m), 2.73-2.79 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI^+): 464 $[M+H]^+$
2－66		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.26 (8H, m), 1.73-1.77 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.58 (1H, s), 2.76 (1H, s), 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI^+): 466 $[M+H]^+$

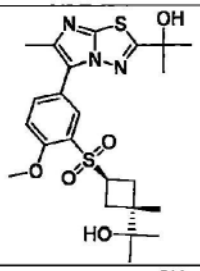
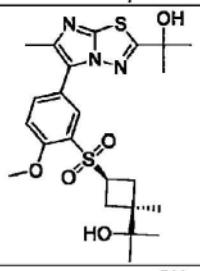
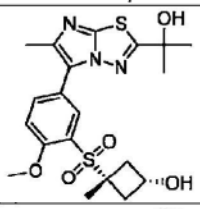
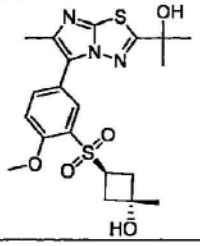
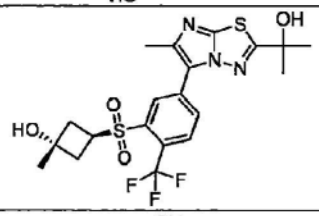
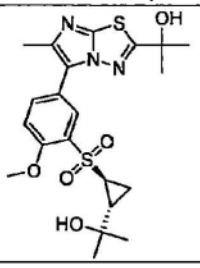
[1193] [表87]

[1194]

实施例	结构	仪器数据
2-67		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 2.99 (1H, s), 3.03-3.13 (2H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 4.02 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 516 $[M+H]^+$
2-68		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-1.60 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.86-2.05 (6H, m), 2.51 (4H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 3.93 (4H, s), 4.04 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 508 $[M+H]^+$
2-69		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.52 (4H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 458 $[M+H]^+$
2-70		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (3H, s), 1.67-1.71 (1H, m), 1.73 (6H, s), 1.95-2.42 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.82 (1H, s), 3.60 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.20-4.29 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 466 $[M+H]^+$
2-71		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.12-2.19 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.47-2.55 (5H, m), 2.76 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 480 $[M+H]^+$
2-72		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.24 (2H, q, J = 5.7 Hz), 0.41 (2H, q, J = 6.7 Hz), 0.87-0.94 (1H, m), 1.73 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.57 (1H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^+$): 478 $[M+H]^+$

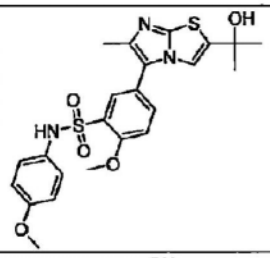
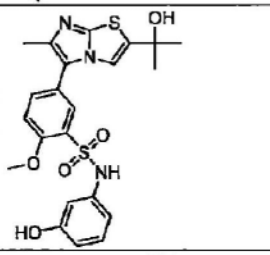
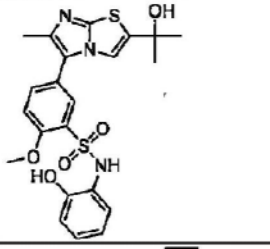
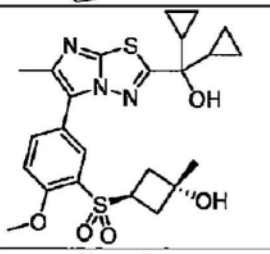
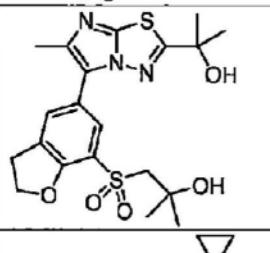
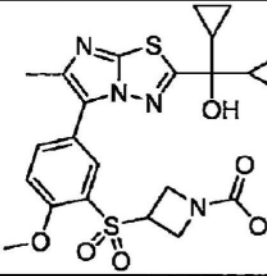
[1195] [表88]

[1196]

实施例	结构	仪器数据
2-73		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.28 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.19-2.24 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 4.00 (3H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 494 $[M+H]^+$
2-74		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, s), 1.22 (3H, s), 1.73-1.78 (8H, m), 1.97 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.79-2.85 (3H, m), 4.03 (3H, s), 4.15-4.24 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 494 $[M+H]^+$
2-75		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, s), 1.73 (6H, s), 2.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.42-2.47 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.70 (1H, s), 2.91-2.96 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.30-4.36 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^+$): 452 $[M+H]^+$
2-76		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.30-2.35 (2H, m), 2.52 (4H, s), 2.61-2.66 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.37-4.46 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 452 $[M+H]^+$
2-77		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, s), 1.67 (1H, s), 1.78 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.56 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.66-2.72 (2H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 490 $[M+H]^+$
2-78		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (1H, s), 1.14-1.19 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.37-1.42 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.83 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.03-3.07 (1H, m), 4.06 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 466 $[M+H]^+$

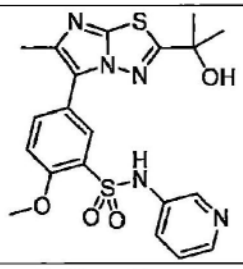
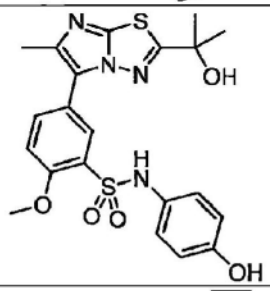
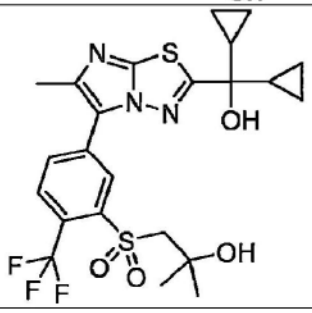
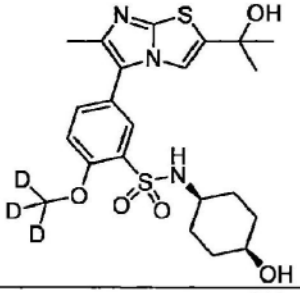
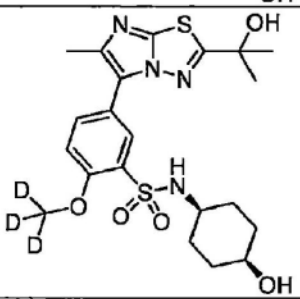
[1197] [表89]

[1198]

实施例	结构	仪器数据
2-79		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 9.79 (1H, s). MS (ESI$^+$): 488 [M+H]$^+$
2-80		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.50 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.54-6.61 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.38 (1H, s), 10.05 (1H, s). MS (ESI$^+$): 474 [M+H]$^+$
2-81		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.49 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 6.66 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.88 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.61 (1H, br s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 474 [M+H]$^+$
2-82		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.50-0.75 (8H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.32-2.38 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.40-4.49 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI+): 504 [M+H]+.
2-83		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (1H, s), 3.42 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (1H, s), 4.91 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, s). MS (ESI$^+$): 452 [M+H]$^+$.
2-84		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.34 (1H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.31-4.44 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 575 [M+H]$^+$.

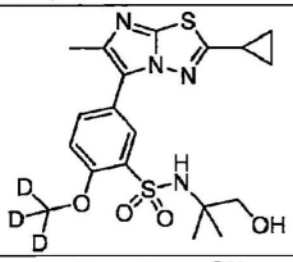
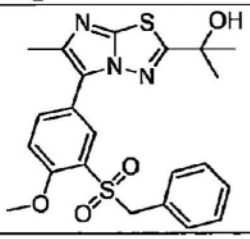
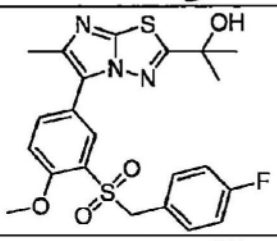
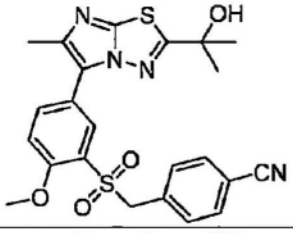
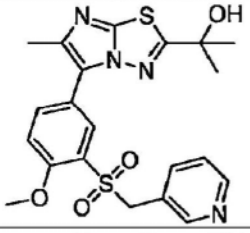
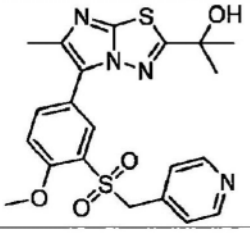
[1199] [表90]

[1200]

实施例	结构	仪器数据
2－85		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 5.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI$^+$): 460 [M+H]$^+$.
2－86		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.57 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.53-6.57 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.20 (1H, s), 9.57 (1H, s). MS (ESI$^+$): 475 [M+H]$^+$.
2－87		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.50-0.55 (2H, m), 0.62-0.71 (6H, m), 1.38-1.42 (2H, m), 1.50 (6H, s), 2.36 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 530 [M+H]$^+$
2－88		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28-1.38 (4H, m), 1.51-1.64 (10H, m), 2.26 (3H, s), 3.03-3.11 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.75 (1H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m). MS (ESI$^+$): 483 [M+H]$^+$
2－89		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.24-1.36 (4H, m), 1.52-1.63 (10H, m), 2.40 (3H, s), 2.99-3.08 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.45 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 484 [M+H]$^+$

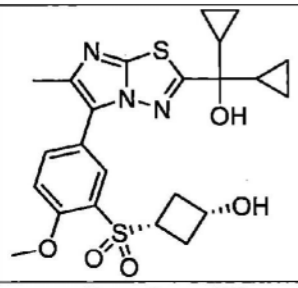
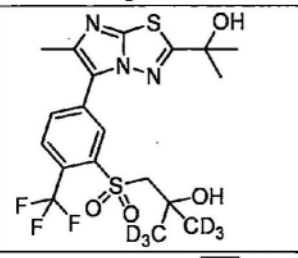
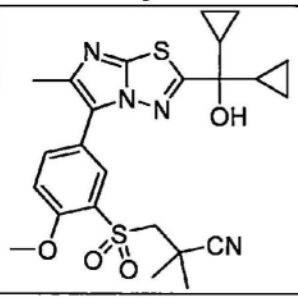
[1201] [表91]

[1202]

实施例	结构	仪器数据
2-90		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.02 (6H, s), 1.05-1.09 (2H, m), 1.20-1.25 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.44-2.48 (1H, m), 3.18 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.67 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 440 [M+H]$^+$
2-91		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.55 (6H, s), 2.26 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 458 [M+H]$^+$
2-92		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 476 [M+H]$^+$
2-93		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 483 [M+H]$^+$
2-94		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.55 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 459 [M+H]$^+$
2-95		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.55 (6H, s), 2.28 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.21 (2H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 459 [M+H]$^+$

[1203] [表92]

[1204]

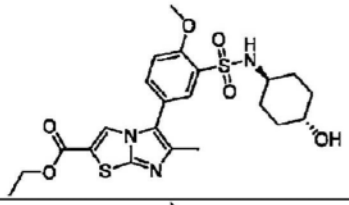
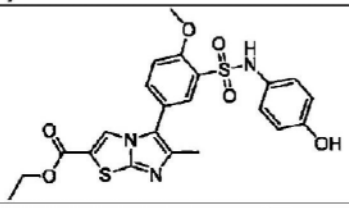
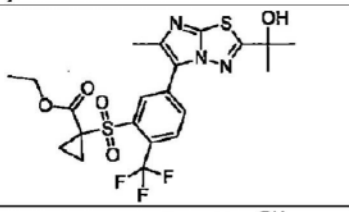
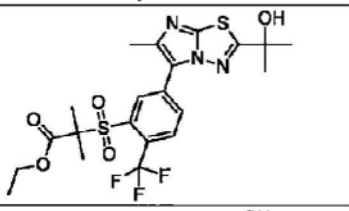
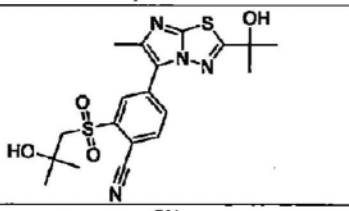
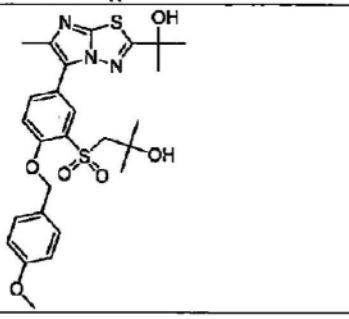
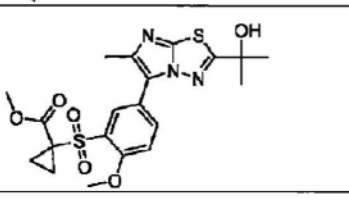
实施例	结构	仪器数据
2-96		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 2.26 (1H, s), 2.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.62-2.71 (2H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 490 $[M+H]^+$
2-97		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 484 $[M+H]^+$
2-98		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.48-0.53 (2H, m), 0.58-0.72 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.61 (6H, s), 2.39 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 501 $[M+H]^+$

[1205] 参考实施例52-1至52-14

[1206] 根据与实施例1-1或实施例2-1类似的任何方法和步骤A-2中所述的方法或与其类似的方法,直接用根据与参考实施例50-1类似的任何方法和步骤A-1中所述的方法或与其类似的方法使用合适的通式(2)的化合物在反应中合成的合适的通式(3)的化合物作为粗产物进行反应,得到以下所示参考实施例52-1至52-14的化合物。

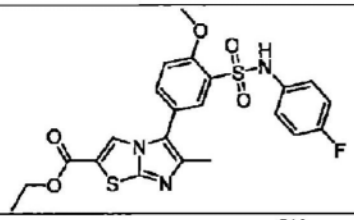
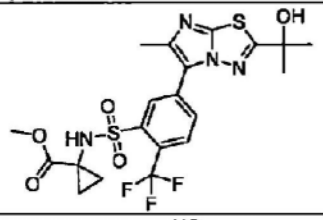
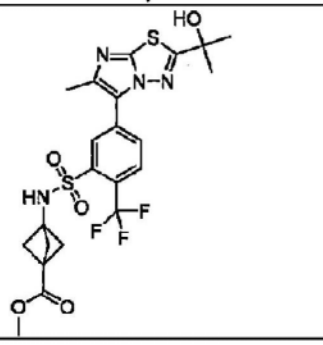
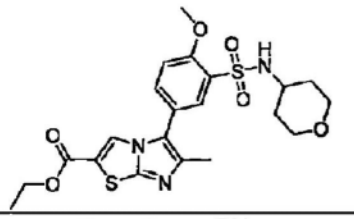
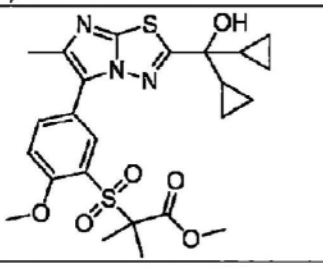
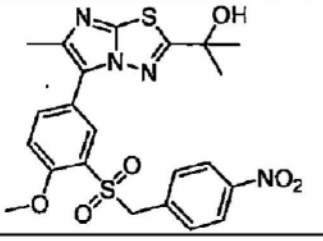
[1207] [表93]

[1208]

参考实施例	结构	仪器数据
52－1		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.05-1.11 (2H, m), 1.16-1.26 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 8.37 (1H, s). MS (ESI$^+$): 494 [M+H]$^+$
52－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, s). MS (FD$^+$): 487 [M]$^+$
52－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (6H, s), 1.89 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.13 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.63 (3H, s), 2.77 (1H, s), 4.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, s). MS (ESI$^+$): 518 [M+H]$^+$
52－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.72 (1H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 520 [M+H]$^+$
52－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (6H, s), 1.78 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.64 (3H, s), 3.24 (1H, s), 3.64 (2H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 435 [M+H]$^+$
52－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.58 (2H, s), 3.67 (1H, s), 3.83 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 546 [M+H]$^+$
52－7		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.59 (6H, s), 1.76 (2H, q, J = 4.6 Hz), 1.94 (2H, q, J = 4.6 Hz), 2.44 (3H, s), 3.50 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.95 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI$^+$): 466 [M+H]$^+$

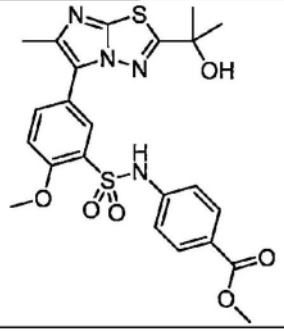
[1209] [表94]

[1210]

参考实施例	结构	仪器数据
52－8		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.27 (1H, s), 10.14 (1H, s). MS (ESI$^+$): 490 [M+H]$^+$
52－9		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.22-1.26 (2H, m), 1.32-1.37 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.50-2.51 (3H, m), 3.27 (3H, s), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.93 (1H, s). MS (ESI$^+$): 519 [M+H]$^+$
52－10		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.61 (6H, s), 2.06 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.52 (3H, s), 6.57 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.11 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 545 [M+H]$^+$
52－11		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49-1.53 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.33-3.44 (3H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s). MS (ESI$^+$): 480 [M+H]$^+$
52－12		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 520 [M+H]$^+$
52－13		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.47-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13-8.17 (2H, m). MS (ESI$^+$): 503 [M+H]$^+$

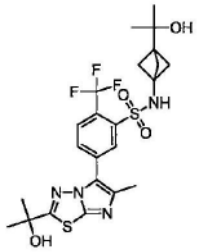
[1211] [表95]

[1212]

参考实施例	结构	仪器数据
52－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.86-7.90 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 517 $[M+H]^+$.

[1213] 实施例3-1

[1214] [式98]

[1215] 

[1216] 在氩气气氛下,使参考实施例52-10中获得的化合物(32.7mg)溶于四氢呋喃(0.60mL),并冷却到0℃,然后向混合物逐滴滴加四氢呋喃(0.316mL)中的0.95mol/L甲基溴化镁。在相同的温度搅拌混合物1.5小时,然后在室温搅拌3.5小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液(5mL)和水(5mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(3mL),并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=99:1至90:10)纯化,得到标题化合物(12.5mg)。

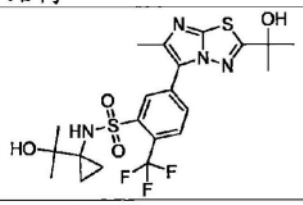
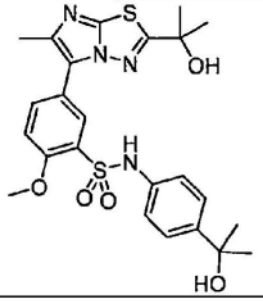
[1217] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:0.92(6H,s),1.61(6H,s),1.63(6H,s),2.54(3H,s),4.07(1H,s),6.55(1H,s),8.08(1H,d,J=8.5Hz),8.14-8.15(1H,m),8.62(1H,d,J=1.5Hz),8.94(1H,br s).MS(ESI$^+$):545$[M+H]^+$。

[1218] 实施例3-2至3-3

[1219] 根据与实施例3-1类似的任何方法和步骤H-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2b)的化合物进行反应,得到以下所示实施例3-2至3-3的化合物。

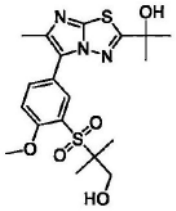
[1220] [表96]

[1221]

实施例	结构	仪器数据
3－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.55-0.59 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.18 (6H, s), 1.64 (6H, s), 2.48-2.52 (3H, m), 4.26 (1H, s), 6.56 (1H, s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.35-8.37 (1H, m), 8.52 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 519 [M+H]$^+$
3－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.00 (1H, s). MS (ESI$^+$): 517 [M+H]$^+$

[1222] 实施例4-1

[1223] [式99]

[1224] 

[1225] 在氩气气氛下,使实施例1-41(18.8mg)溶于四氢呋喃(0.400mL),并将甲苯(0.199mL)中的1.01mol/L氢化二异丁基铝加到混合物。在室温搅拌混合物5小时,然后静置14小时。用四氢呋喃(0.400mL)稀释反应,并在室温将水(5mL)、(+)-酒石酸钠钾(100mg)和乙酸乙酯(5mL)加到混合物。在室温搅拌混合物2小时。向混合物加入水(15mL)和乙酸乙酯(15mL),并萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(3mL),并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=99:1至90:10)纯化,得到标题化合物(14.3mg)。

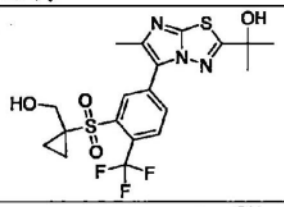
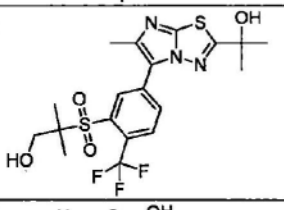
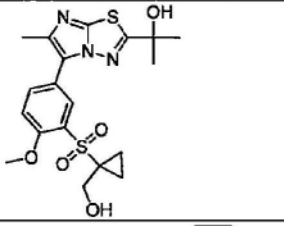
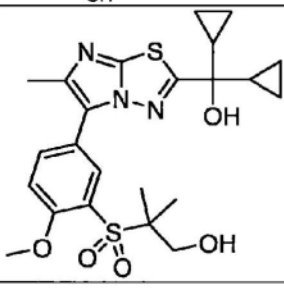
[1226] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.25(6H,s),1.57(6H,s),2.41(3H,s),3.57(2H,d,J=5.5Hz),3.93(3H,s),4.94(1H,t,J=5.5Hz),6.47(1H,s),7.43(1H,d,J=8.7Hz),7.97(1H,dd,J=8.7,2.1Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz).MS(ESI$^+$):440[M+H]$^+$。

[1227] 实施例4-2至4-5

[1228] 根据与实施例4-1类似的任何方法和步骤H-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2b)的化合物进行反应,得到以下所示实施例4-2至4-5的化合物。

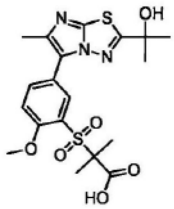
[1229] [表97]

[1230]

实施例	结构	仪器数据
4－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (2H, dd, J = 7.3, 5.5 Hz), 1.75 (6H, s), 1.81 (2H, dd, J = 6.7, 4.9 Hz), 2.62 (3H, s), 2.89 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.35 (1H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.81 (1H, s). MS (ESI$^+$): 476 $[M+H]^+$
4－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.37 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.55 (1H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI$^+$): 478 $[M+H]^+$
4－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.09 (2H, dd, J = 7.1, 4.6 Hz), 1.43 (2H, dd, J = 7.1, 4.6 Hz), 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.79 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 438 $[M+H]^+$
4－5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.29-1.38 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.56 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.93 (3H, s), 4.93 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.01 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 492 $[M+H]^+$

[1231] 参考实施例53-1

[1232] [式100]

[1233] 

[1234] 使实施例1-41中获得的化合物(199mg)悬浮于甲醇(2.1mL),并向悬浮体加入2mol/L氢氧化钠水溶液(0.640mL)。在50℃搅拌混合物2小时。在减压下蒸去溶剂,并加入水(2mL)、1mol/L盐酸(1.28mL)和水(6mL),然后过滤收集。在减压下在70℃干燥所收集的产物,得到标题化合物(180.9mg)。

[1235] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.50(6H,s),1.58(6H,s),2.41(3H,s),3.89(3H,s),6.46(1H,s),7.41(1H,d,J=8.7Hz),8.00(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),8.09(1H,d,J=2.3Hz),13.21(1H,s).MS(ESI$^+$):454

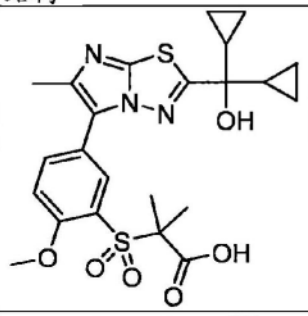
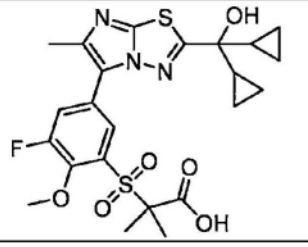
[1236] $[M+H]^+$。

[1237] 参考实施例53-2至53-3

[1238] 根据与参考实施例53-1类似的任何方法和步骤H-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2b)的化合物进行反应,得到以下所示实施例53-2至53-3的化合物。

[1239] [表98]

[1240]

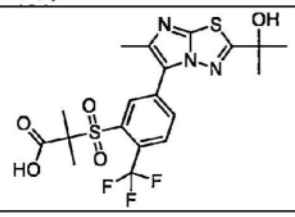
参考实施例	结构	仪器数据
53－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.21 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 506 [M+H]$^+$
53－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 0.34-0.42 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.54 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.95 (3H, d, J = 1.8 Hz), 6.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 12.4, 2.1 Hz), 8.05-8.07 (1H, m), 13.41 (1H, br s). MS (ESI$^+$): 524 [M+H]$^+$

[1241] 实施例5

[1242] 根据与参考实施例53-1类似的任何方法和步骤H-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2b)的化合物进行反应,得到以下所示实施例5的化合物。

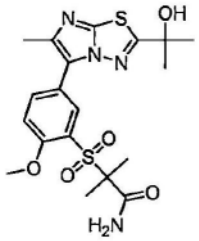
[1243] [表99]

[1244]

实施例	结构	仪器数据
5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.56 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.54 (3H, s), 6.57 (1H, br), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.64 (1H, s), 13.49 (1H, br). MS (ESI$^+$): 492 [M+H]$^+$

[1245] 实施例6-1

[1246] [式101]

[1247] 

[1248] 使参考实施例53-1中获得的化合物(50.0mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.1mL),并向混合物加入N,N-二异丙基乙基胺(0.0576mL)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物(HATU)(62.9mg)和氯化铵(8.8mg)。在室温搅拌混合物7.5小时,并静置15.5小时。恢复搅拌后,向混合物加入水(10mL),并搅拌1小时,然后过滤收集。在减压下在50℃干燥所收集的产物,得到标题化合物(42.9mg)。

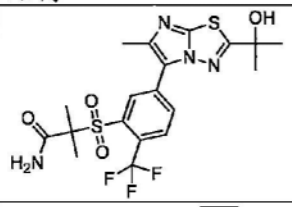
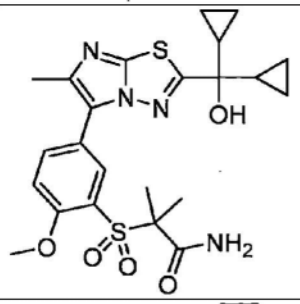
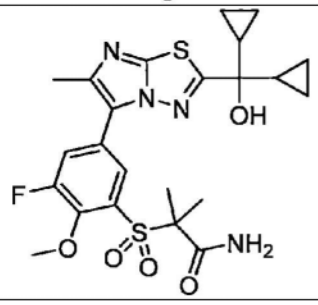
[1249] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ:1.48(6H,s),1.58(6H,s),2.41(3H,s),3.89(3H,s),6.46(1H,s),7.33(1H,s),7.41(1H,d,J＝9.0Hz),7.44(1H,s),7.99(1H,dd,J＝9.0,2.4Hz),8.05(1H,d,J＝2.4Hz).MS(ESI$^+$):453[M+H]$^+$。

[1250] 实施例6-2至6-4

[1251] 根据与实施例6-1类似的任何方法和步骤H-4中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2f)的化合物进行反应,得到以下所示实施例6-2至6-4的化合物。

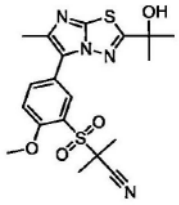
[1252] [表100]

[1253]

实施例	结构	仪器数据
6－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.57 (3H, s), 4.66 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 491 [M+H]$^+$
6－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.47 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.45 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 505 [M+H]$^+$
6－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.35-0.42 (2H, m), 0.47-0.61 (6H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 1.52 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.96 (3H, d, J = 2.4 Hz), 6.02 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m). MS (ESI$^+$): 523 [M+H]$^+$

[1254] 实施例7-1

[1255] [式102]

[1256] 

[1257] 在氩气气氛下,使实施例6-1中获得的化合物(33.9mg)悬浮于二氯甲烷(0.750mL),并将吡啶(0.0302mL)和三氟乙酸酐(0.0315mL)加到混合物。在室温搅拌混合物7小时30分钟,并静置15小时。将二氯甲烷(0.750mL)加到混合物,并搅拌混合物1小时30分钟。向混合物加入吡啶(0.0302mL)和三氟乙酸酐(0.0315mL),并在室温搅拌混合物5小时30分钟,然后静置17小时。在搅拌另外3小时后,将饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)和水(10mL)加到混合物。用乙酸乙酯(15mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(4mL),并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=99:1至90:10)纯化,得到标题化合物(14.4mg)。

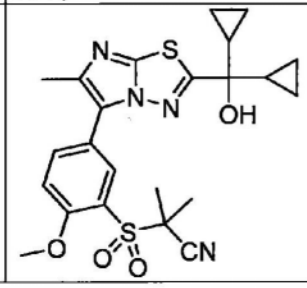
[1258] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.58(6H,s),1.70(6H,s),2.43(3H,s),3.97(3H,s),6.47(1H,s),7.54(1H,d,J=9.0Hz),8.12(1H,dd,J=9.0,2.3Hz),8.21(1H,d,J=2.3Hz).MS(ESI$^+$):435[M+H]$^+$。

[1259] 实施例7-2

[1260] 根据与实施例7-1类似的任何方法和步骤H-5中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2e)的化合物进行反应,得到以下所示实施例7-2的化合物。

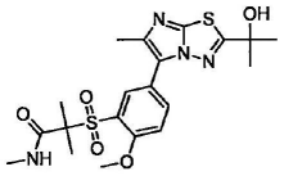
[1261] [表101]

[1262]

实施例	结构	仪器数据
7－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.70 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 487 [M+H]$^+$

[1263] 实施例8-1

[1264] [式103]

[1265] 

[1266] 使参考实施例53-1中获得的化合物(26.0mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL),并向混合物加入N,N-二异丙基乙基胺(0.0146mL)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物(HATU)(23.2mg,0.0688mmol)和甲胺(2.0mol/L,在四氢呋喃中,0.0573mL)。在室温搅拌混合物1小时。在减压下蒸去反应中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(15.6mg)。

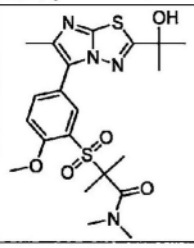
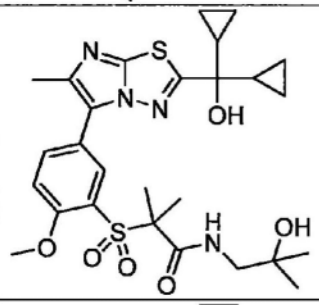
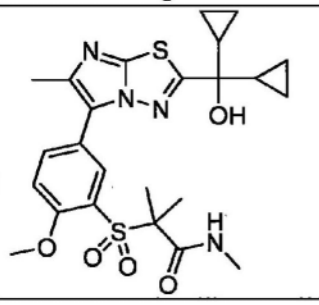
[1267] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.60(6H,s),1.73(6H,s),2.50(3H,s),2.60(1H,s),2.91(3H,d,J=4.8Hz),3.94(3H,s),7.01(1H,d,J=4.3Hz),7.13(1H,d,J=9.1Hz),7.91(1H,dd,J=9.1,2.1Hz),8.26(1H,d,J=2.1Hz).MS(ESI$^+$):467[M+H]$^+$。

[1268] 实施例8-2至8-4

[1269] 根据与实施例8-1类似的任何方法和步骤H-6中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2f)的化合物进行反应,得到以下所示实施例8-2至8-4的化合物。

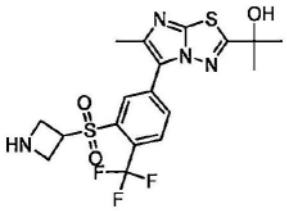
[1270] [表102]

[1271]

实施例	结构	仪器数据
8－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.94-3.47 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz) MS (ESI$^+$): 481 $[M+H]^+$
8－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.02 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 1.51 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.08 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.00 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 577 $[M+H]^+$
8－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.61 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.88 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 519 $[M+H]^+$

[1272] 参考实施例54-1

[1273] [式104]

[1274] 

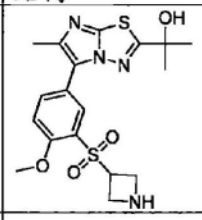
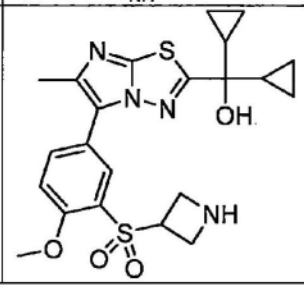
[1275] 在0℃,向二氯甲烷(1mL)中实施例2-36中获得的化合物(26.9mg)的溶液加入三氟乙酸(0.5mL),并在0℃搅拌混合物1小时,然后在室温搅拌1小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿/甲醇(10:1)萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝9:1)纯化残余物,得到标题化合物(12.9mg)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.77(6H,s),2.62(3H,s),3.80(2H,t,J＝8.9Hz),4.20(2H,dd,J＝9.2,6.7Hz),4.49-4.57(1H,m),8.00(1H,d,J＝8.6Hz),8.09(1H,d,J＝8.6Hz),8.76(1H,d,J＝1.2Hz).MS(ESI$^+$):461$[M+H]^+$。

[1276] 参考实施例54-2至54-3

[1277] 根据与参考实施例54-1类似的任何方法和步骤I-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2n)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例54-2至54-3的化合物。

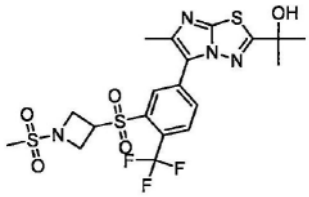
[1278] [表103]

[1279]

参考实施例	结构	仪器数据
54－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 9.4 Hz), 3.95-4.02 (5H, m), 4.65-4.74 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 423 $[M+H]^+$
54－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.77 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.81-3.84 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.15-4.20 (2H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 475 $[M+H]^+$

[1280] 实施例9-1

[1281] [式105]

[1282] 

[1283] 在0℃,向二氯甲烷(1mL)中参考实施例54-1中获得的化合物(44.6mg)和N,N-二异丙基乙基胺(0.0329mL)的溶液加入甲磺酰氯(0.00750mL),并在室温搅拌混合物1小时。在0℃向反应混合物加入2mol/L碳酸钠水溶液和氯仿/甲醇(10:1),并搅拌混合物5分钟。过滤收集所得不溶物质,得到标题化合物(28.8mg)。

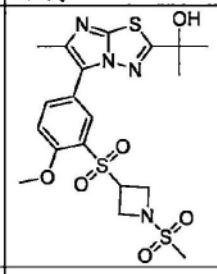
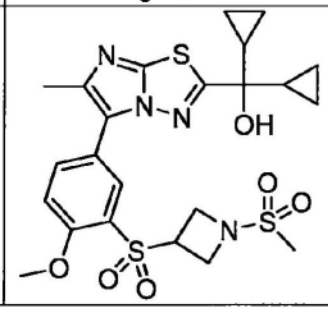
[1284] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.61(6H,s),2.54(3H,s),3.08(3H,s),4.18-4.25(4H,m),4.62-4.69(1H,m),6.55(1H,s),8.20(1H,d,J＝9.2Hz),8.25(1H,d,J＝9.2Hz),8.74(1H,d,J＝1.8Hz).MS(ESI$^+$):539$[M+H]^+$。

[1285] 实施例9-2至9-3

[1286] 根据与实施例9-1类似的任何方法和步骤I-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2m)的化合物进行反应,得到以下所示实施例9-2至9-3的化合物。

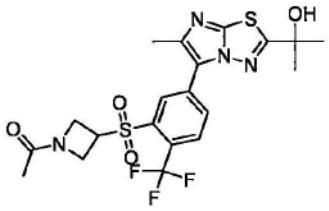
[1287] [表104]

[1288]

实施例	结构	仪器数据
9－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.13-4.21 (4H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 501 [M+H]$^+$
9－3		^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 9.8, 6.1 Hz), 4.43-4.50 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 553 [M+H]$^+$

[1289] 实施例10-1

[1290] [式106]

[1291] 

[1292] 在0℃,向二氯甲烷(0.8mL)中参考实施例54-1中获得的化合物(37.4ml)和N,N-二异丙基乙基胺(0.0329mL)的溶液加入乙酸酐(0.00920mL),并在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加入2mol/L碳酸钠水溶液,并用氯仿/甲醇(10:1)萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝20:1)纯化残余物,得到标题化合物(30.5mg)。

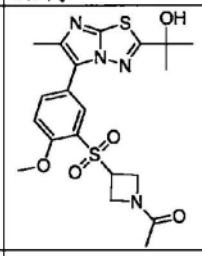
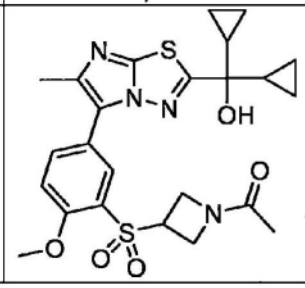
[1293] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ:1.75(3H,s),1.79(3H,s),1.93(3H,s),2.61(3H,d,J＝1.2Hz),3.81(1H,s),4.08-4.13(1H,m),4.28-4.33(1H,m),4.40-4.47(2H,m),4.67-4.70(1H,m),8.01(2H,s),8.85(1H,s).MS(ESI$^+$):503[M+H]$^+$。

[1294] 实施例10-2至10-3

[1295] 根据与实施例10-1类似的任何方法和步骤I-4中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2m)的化合物进行反应,得到以下所示实施例10-2至10-3的化合物。

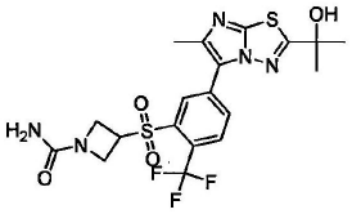
[1296] [表105]

[1297]

实施例	结构	仪器数据
10−2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.75 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.13-4.17 (1H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 465 $[M+H]^+$
10−3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.70 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.40 (1H, s), 2.54 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.12-4.18 (1H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 517 $[M+H]^+$

[1298] 实施例11

[1299] [式107]

[1300] 

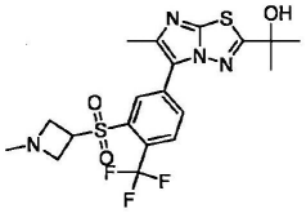
[1301] 在0℃,向二氯甲烷(0.8mL)中参考实施例54-1中获得的化合物(20.0mg)的溶液加入异氰酸根合三甲基硅烷(10.0mg),并在室温搅拌混合物2.5小时。向反应混合物加入水(1mL),并通过过滤收集所得不溶物质,得到标题化合物(16.3mg)。

[1302] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.62(6H,s),2.55(3H,s),4.04-4.05(4H,m),4.50-4.57(1H,m),6.08(2H,s),6.54(1H,s),8.20(1H,d,J=9.1Hz),8.26(1H,d,J=9.1Hz),8.71(1H,d,J=1.8Hz).MS(ESI$^+$):504

[1303] $[M+H]^+$。

[1304] 实施例12-1

[1305] [式108]

[1306] 

[1307] 在0℃,向二氯甲烷(0.27mL)和甲醇(0.27mL)中参考实施例54-1中获得的化合物(25.2mg)的溶液加入福尔马林水溶液(37%,0.00670mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(17.4mg),并在室温搅拌混合物1.5小时。向反应加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用二氯甲烷萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(15.3mg)。

[1308] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.78(6H,s),2.38(3H,s),2.62(3H,s),2.87(1H,s),

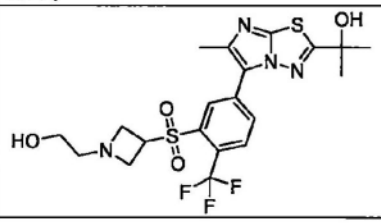
3.56-3.63(4H,m),4.25-4.32(1H,m),7.99(1H,d,J=8.6Hz),8.07(1H,d,J=8.6Hz),8.75(1H,d,J=1.8Hz).MS(ESI$^+$):475[M+H]$^+$。

[1309] 实施例12-2

[1310] 根据与实施例12-1类似的任何方法和步骤I-6中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2m)的化合物进行反应,得到以下所示实施例12-2的化合物。

[1311] [表106]

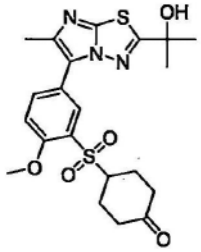
[1312]

实施例	结构	仪器数据
12－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.67 (4H, dt, J = 18.4, 7.9 Hz), 4.31-4.39 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 505 $[M+H]^+$

[1313] 实施例13

[1314] [式109]

[1315]



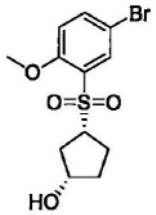
[1316] 在0℃,向丙酮(4mL)中参考实施例2-68中获得的化合物(138mg)的溶液加入3mol/L盐酸(2mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物5小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿/甲醇(10:1)萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(126mg)。

[1317] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.74(6H,s),2.12-2.23(2H,m),2.28-2.41(4H,m),2.45(1H,s),2.52(3H,s),2.60-2.68(2H,m),3.83-3.91(1H,m),4.07(3H,s),7.20(1H,d,J=8.8Hz),7.94(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.36(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):464[M+H]$^+$。

[1318] 参考实施例55

[1319] [式110]

[1320]



[1321] 在0℃,向四氢呋喃中的甲醇(1:1,4.2mL)中参考实施例35中获得的化合物(123mg)的溶液加入四氢硼酸钠(15.9mg,0.420mmol),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物30分钟。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液和丙酮,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(128mg)。

[1322] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.73-1.82(1H,m),1.91-1.98(2H,m),2.16-2.23(3H,m),

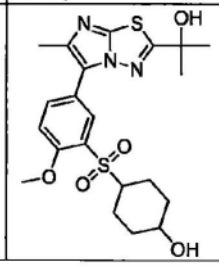
2.87-2.92(1H,m),3.97(3H,s),4.09-4.19(1H,m),4.33(1H,s),6.96(1H,d,J＝9.1Hz),7.68-7.71(1H,m),8.08-8.09(1H,m).MS(ESI$^+$):335[M+H]$^+$。

[1323] 实施例14

[1324] 根据与参考实施例55类似的任何方法和步骤J-2中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2r)的化合物进行反应,得到以下所示实施例14化合物的顺式和反式异构体的混合物。

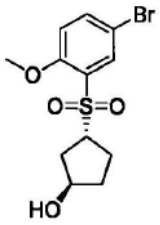
[1325] [表107]

[1326]

实施例	结构	仪器数据
14		主产物 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24-2.14 (14H, m), 2.54 (3H, s), 2.66 (1H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 466 [M+H]$^+$

[1327] 参考实施例56

[1328] [式111]

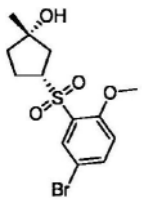
[1329] 

[1330] 在0℃,向四氢呋喃(1.2mL)中参考实施例55中获得的化合物(78.7mg)、4-硝基苯甲酸(47.1mg)和三苯膦(92.5mg)的溶液加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.0694mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物3小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯＝1:1)纯化残余物。使所得残余物溶于甲醇(2.4mL)。在室温将碳酸钾(97.3mg)加到反应混合物,并在室温搅拌混合物16小时。将乙酸乙酯加到反应,并用赛力特硅藻土过滤混合物。在减压下蒸去滤液中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(63.4mg)。

[1331] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.43(1H,s),1.71-1.77(1H,m),1.90-2.05(2H,m),2.09-2.15(2H,m),2.19-2.26(1H,m),3.97(3H,s),4.24-4.32(1H,m),4.54(1H,s),6.94(1H,d,J＝8.6Hz),7.68(1H,dd,J＝8.6,2.4Hz),8.06(1H,d,J＝2.4Hz).MS(CI$^+$):335[M+H]$^+$。

[1332] 参考实施例57

[1333] [式112]

[1334] 

[1335] 在0℃,向四氢呋喃(2.2mL)中参考实施例35中获得的化合物(72.0mg)的溶液加入甲基溴化镁(0.98mol/L,在四氢呋喃中,0.331mL),并在氩气气氛下在0℃搅拌混合物20分

钟,然后在室温搅拌17小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(9.9mg)。

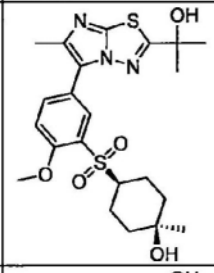
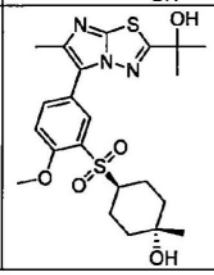
[1336] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.37(3H,s),1.61-1.69(1H,m),1.92-2.05(3H,m),2.17-2.31(2H,m),3.27(1H,s),3.97(3H,s),4.17-4.25(1H,m),6.95(1H,d,J=8.8Hz),7.70(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.10(1H,d,J=2.4Hz)。

[1337] 实施例15-1至15-2

[1338] 根据与参考实施例57类似的任何方法和步骤J-4中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(2r)的化合物进行反应,得到以下所示实施例15-1至15-2的化合物。

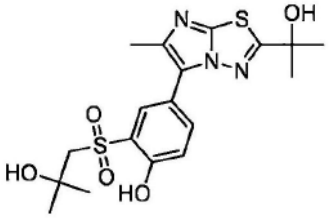
[1339] [表108]

[1340]

实施例	结构	仪器数据
15－1		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, s), 1.39-1.46 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.87 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.51 (4H, s), 3.35-3.44 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^+$): 480 $[M+H]^+$
15－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, s), 1.31 (1H, s), 1.46-1.53 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.91 (4H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.45 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.46-3.53 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 480 $[M+H]^+$

[1341] 实施例16

[1342] [式113]

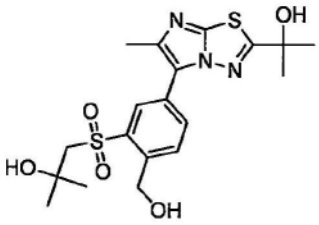
[1343] 

[1344] 在0℃,向二氯甲烷(0.8mL)中参考实施例52-6中获得的化合物(44.1mg)的溶液加入三氟乙酸(0.4mL)和苯甲醚(0.0437mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物0.5小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(30.9mg)。

[1345] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.44(6H,s),1.69(6H,s),2.48(3H,s),3.61(2H,s),7.12(1H,d,J=8.5Hz),7.78(1H,dd,J=8.5,2.4Hz),8.17(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):426$[M+H]^+$。

[1346] 实施例17

[1347] [式114]

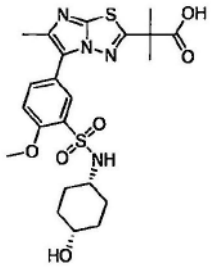
[1348] 

[1349] 在冰冷却下,向二氯甲烷(1.2mL)中参考实施例52-5中获得的化合物(53.7mg)的溶液加入氢化二异丁基铝(1.0mol/L,在己烷中,0.494mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物2小时。在冰冷却下,向反应混合物加入10%酒石酸水溶液,并搅拌混合物,然后用氯仿:甲醇(10:1)萃取。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且使残余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯)。将有杂质的产物用于下一步骤。在0℃,向甲醇(0.2mL)和二氯甲烷(0.4mL)中部分残余物(7.3mg)的溶液加入四氢硼酸钠(0.63mg),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物7小时。在0℃向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿:甲醇(10:1)萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(3.2mg)。

[1350] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.49(6H,s),1.75(6H,s),2.57(3H,s),2.77(1H,s),3.02-3.07(1H,m),3.52(2H,s),3.61(1H,s),5.01(2H,d,J=6.1Hz),7.67(1H,d,J=8.1Hz),7.96(1H,dd,J=8.1,2.0Hz),8.51(1H,d,J=2.0Hz).MS(ESI$^+$):440[M+H]$^+$。

[1351] 实施例18-1

[1352] [式115]

[1353] 

[1354] 向四氢呋喃(0.3mL)和乙醇(0.3mL)中实施例1-22中获得的化合物(44.7mg)的溶液加入氢氧化钠水溶液(2.0mol/L,0.3mL),并在氩气气氛下在50℃搅拌混合物1小时。在减压下蒸去反应中的溶剂,并在0℃向残余物加入10%柠檬酸水溶液。过滤收集所得固体,并用水洗涤固体,得到标题化合物(33.2mg)。

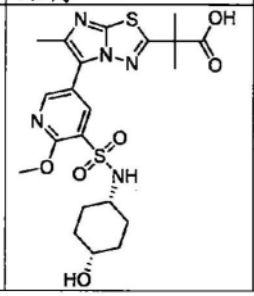
[1355] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.27-1.35(4H,m),1.51-1.61(4H,m),1.65(6H,s),2.42(3H,s),3.04(1H,br),3.58(1H,br),3.96(3H,s),4.31(1H,br),7.29(1H,d,J=7.3Hz),7.37(1H,d,J=9.1Hz),7.90(1H,dd,J=8.8,2.1Hz),8.14(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):509[M+H]$^+$。

[1356] 实施例18-2

[1357] 根据与实施例18-1类似的任何方法和步骤X-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(1f)的化合物进行反应,得到以下所示实施例18-2的化合物。

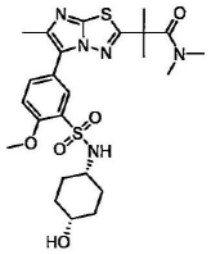
[1358] [表109]

[1359]

实施例	结构	仪器数据
18－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1.30-1.37 (4H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 1.63 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.12 (1H, br), 3.60 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.31-4.34 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 510 [M+H]$^+$

[1360] 实施例19

[1361] [式116]

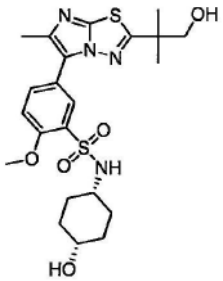
[1362] 

[1363] 使实施例18-1中获得的化合物(19.2mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL),并在0℃向混合物加入N,N-二异丙基乙基胺(0.00950mL)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物(HATU)(17.2mg)和二甲胺(2.0mol/L,在四氢呋喃中,0.0283mL)。在室温搅拌混合物1小时。在减压下蒸去反应混合物中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=9:1)纯化残余物,得到标题化合物(6.5mg)。

[1364] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.44-1.65(9H,m),1.73(6H,s),2.53(3H,s),2.83-3.02(6H,m),3.29(1H,br),3.82(1H,br),4.05(3H,s),4.94(1H,d,J=7.3Hz),7.15(1H,d,J=8.6Hz),7.83(1H,dd,J=8.9,2.1Hz),8.27(1H,d,J=1.8Hz).MS(ESI$^+$):536[M+H]$^+$。

[1365] 实施例20-1

[1366] [式117]

[1367] 

[1368] 使实施例1-22中获得的化合物(30.2mg)溶于二氯甲烷(0.6mL),并且在0℃将氢化二异丁基铝(1.0mol/L,在己烷中,0.282mL)加到该溶液。在氩气气氛下在相同的温度搅拌混合物1小时。向反应混合物加入水(0.5mL),并在室温搅拌混合物20分钟。向反应混合物加入乙酸乙酯和无水硫酸钠,并在室温搅拌混合物30分钟。用赛力特硅藻土过滤反应混合物,并在减压下蒸去滤液中的溶剂。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,得到标题化合物(21.2mg)。

[1369] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.28(1H,d,J=2.4Hz),1.47(6H,s),1.54-1.67(8H,m),2.31(1H,t,J=6.4Hz),2.52(3H,s),3.28(1H,br),3.79-3.83(3H,m),4.05(3H,s),4.93

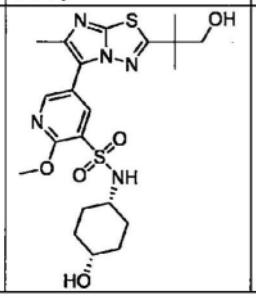
(1H,d,J＝7.3Hz),7.14(1H,d,J＝8.5Hz),7.85(1H,dd,J＝8.5,2.4Hz),8.35(1H,d,J＝1.8Hz).MS(ESI$^+$):495[M+H]$^+$。

[1370] 实施例20-2

[1371] 根据与实施例20-1类似的任何方法和步骤X-3中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(1f)的化合物进行反应,得到以下所示实施例20-2的化合物。

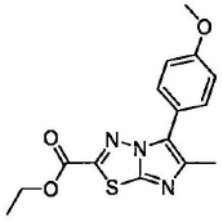
[1372] [表110]

[1373]

实施例	结构	仪器数据
20－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.47 (6H, s), 1.54-1.68 (8H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.80 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 496 [M+H]$^+$

[1374] 参考实施例58

[1375] [式118]

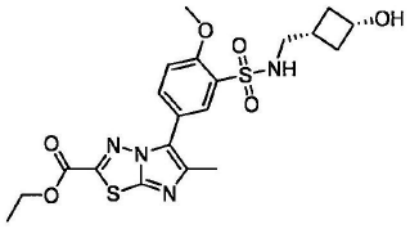
[1376] 

[1377] 在0℃,向乙基•甲基酮(60mL)中1-溴-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-酮(7.12g)的溶液加入5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(5.07g),在氩气气氛下在室温搅拌混合物1小时,并加热回流15小时。使反应冷却到室温,然后滤出不溶物质。在向混合物加入饱和碳酸钠水溶液后,将溶液的pH调节到10,并用乙酸乙酯萃取所得溶液。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯＝2:1)纯化残余物,得到标题化合物(965mg)。

[1378] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.45(3H,t,J＝7.1Hz),2.52(3H,s),3.87(3H,s),4.51(2H,q,J＝7.1Hz),7.04(2H,d,J＝8.5Hz),7.61(2H,d,J＝8.5Hz).MS(ESI$^+$):318[M+H]$^+$。

[1379] 参考实施例59-1

[1380] [式119]

[1381] 

[1382] 在-10℃,向二氯甲烷(15mL)中参考实施例58中获得的化合物(965mg)的溶液逐滴滴加氯磺酸(5mL),并在氩气气氛下在相同的温度搅拌混合物1小时。将反应混合物逐滴滴加到冰水(30mL),并用乙酸乙酯萃取混合物。使通过减压蒸去有机层中溶剂获得的残余物(1.22g)的一部分(126mg)溶于二氯甲烷(1mL),并在0℃将该溶液逐滴滴加到顺式-3-(氨基甲基)环丁-1-醇盐酸盐(62.7mg)和碳酸钠水溶液(2.0mol/L,1.0mL)的混合物。在室温搅拌

反应混合物17小时,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化二氯甲烷层,得到标题化合物(101mg)。

[1383] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.46(3H,t,J=7.3Hz),1.50-1.55(2H,m),1.77(1H,d,J=6.1Hz),1.91-1.95(1H,m),2.35-2.42(2H,m),2.54(3H,s),2.98(2H,t,J=6.4Hz),4.05(3H,s),4.10-4.16(1H,m),4.52(2H,q,J=7.3Hz),4.91(1H,t,J=6.1Hz),7.20(1H,d,J=9.0Hz),7.94(1H,dd,J=9.0,2.0Hz),8.16(1H,d,J=2.0Hz).MS(ESI^{+}):481

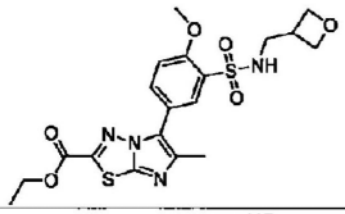
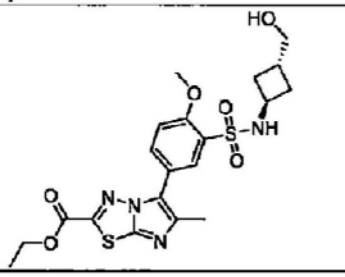
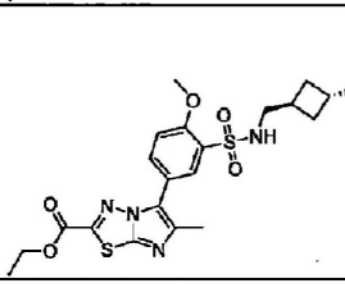
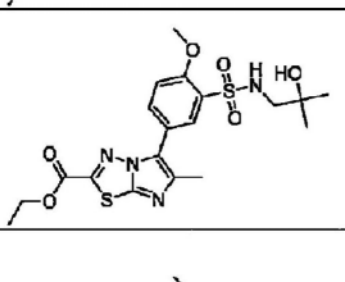
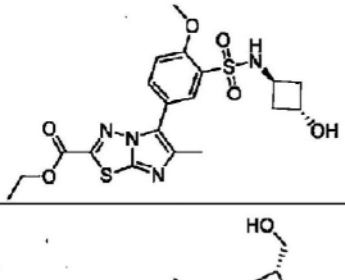
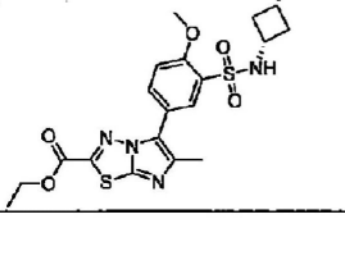
[1384] $[M+H]^{+}$。

[1385] 参考实施例59-2至59-16

[1386] 根据与参考实施例59-1类似的任何方法和步骤U-3和步骤U-4中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(24)的化合物进行反应,得到以下所示参考实施例59-2至59-16的化合物。

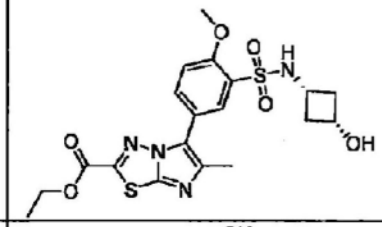
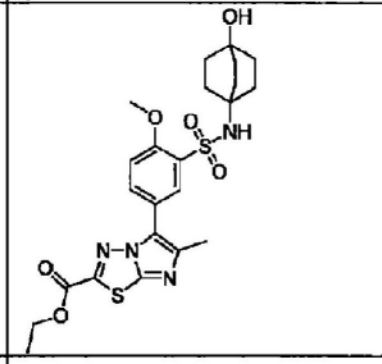
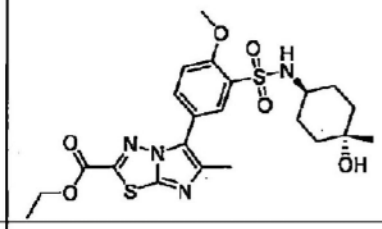
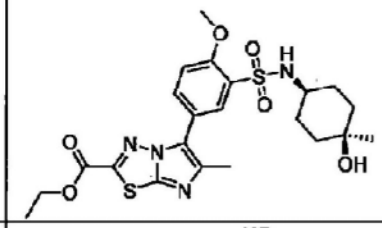
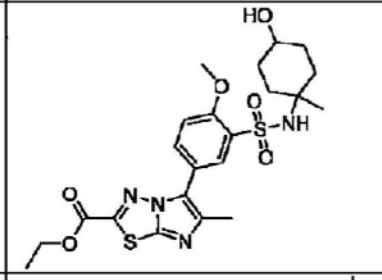
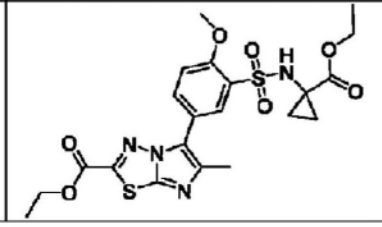
[1387] [表111]

[1388]

参考实施例	结构	仪器数据
59－2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.11-3.18 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.06 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.06 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 467 $[M+H]^+$
59－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.93-2.05 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.58 (2H, dd, J = 6.7, 5.4 Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 481 $[M+H]^+$
59－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.98-2.11 (4H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 481 $[M+H]^+$
59－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63 (1H, s), 2.55 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.32 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 469 $[M+H]^+$
59－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.14-2.25 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.45-4.47 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 467 $[M+H]^+$
59－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1.66 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.69-3.77 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 481 $[M+H]^+$

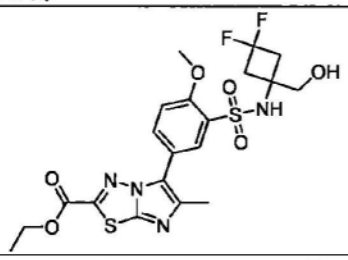
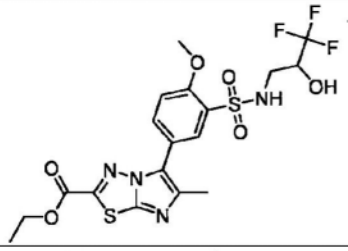
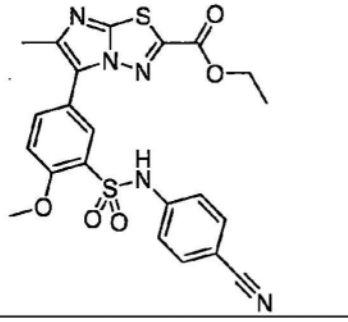
[1389] [表112]

[1390]

参考实施例	结构	仪器数据
59－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.72-1.79 (3H, m), 2.51-2.57 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 467 $[M+H]^+$
59－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67-1.69 (6H, m), 1.84-1.88 (6H, m), 2.55 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.81 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 521 $[M+H]^+$
59－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, s), 1.41-1.50 (7H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.23-3.29 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.88 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 509 $[M+H]^+$
59－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, s), 1.33-1.39 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.63 (6H, m), 2.55 (3H, s), 3.09-3.21 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 509 $[M+H]^+$
59－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, s), 1.30-1.37 (2H, m), 1.44-1.55 (5H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.08 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.88 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 509 $[M+H]^+$
59－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47-1.50 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.92 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).

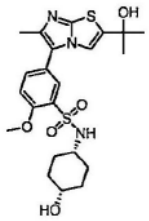
[1391] [表113]

[1392]

参考实施例	结构	仪器数据
59－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.69 (2H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.66 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 517 $[M+H]^+$
59－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.77 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.53 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.16 (1H, br s), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.52-5.56 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 509 $[M+H]^+$
59－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.54 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^-$): 496 $[M-H]^-$.

[1393] 实施例21-1

[1394] [式120]

[1395] 

[1396] 在0℃,向四氢呋喃(0.4mL)中参考实施例51-1中获得的化合物(43.0mg)的溶液加入甲基溴化镁的溶液(0.98mol/L,在四氢呋喃中,0.53mL),并在0℃搅拌混合物5小时。在0℃向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用氯仿:甲醇(10:1)的混合溶剂萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝9:1)纯化残余物,得到标题化合物(16.6mg)。

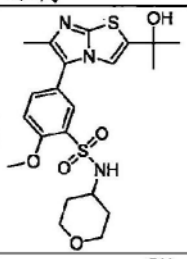
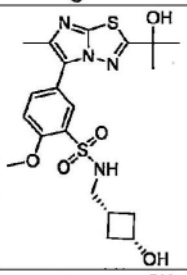
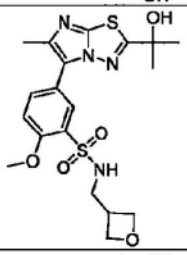
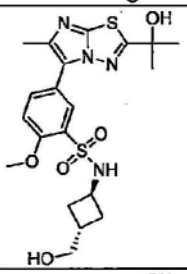
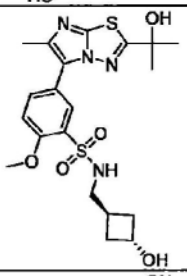
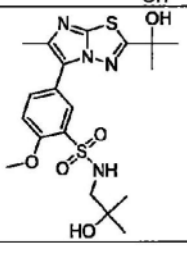
[1397] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.31(1H,d,J＝3.1Hz),1.51-1.62(8H,m),1.66(6H,s),2.14(1H,s),2.39(3H,s),3.29(1H,br),3.83(1H,br),4.05(3H,s),4.95(1H,d,J＝7.3Hz),7.15(1H,d,J＝8.6Hz),7.26(1H,s),7.57(1H,d,J＝8.6Hz),7.98(1H,s).MS(ESI$^+$):480$[M+H]^+$。

[1398] 实施例21-2至21-20

[1399] 根据与实施例21-1类似的任何方法和步骤U-5中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(26)的化合物进行反应,得到以下所示实施例21-2至21-20的化合物。

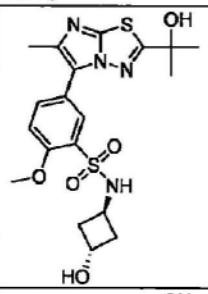
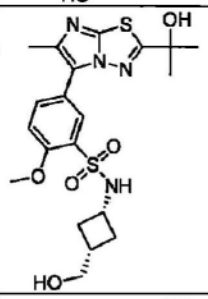
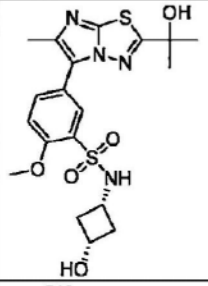
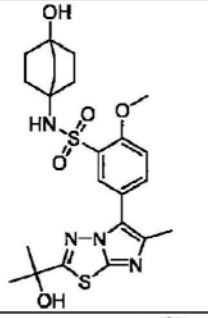
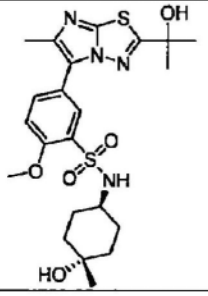
[1400] [表114]

[1401]

实施例	结构	仪器数据
21－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.37-1.56 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.18-3.27 (3H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 466 [M+H]$^+$
21－3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51-1.56 (2H, m), 1.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.75 (6H, s), 1.92-1.97 (1H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 467 [M+H]$^+$
21－4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.05 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.73 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 453 [M+H]$^+$
21－5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 1.97-1.99 (4H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.57 (2H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 467 [M+H]$^+$
21－6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.75 (6H, s), 1.98-2.09 (4H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.48 (1H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.33-4.38 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 467 [M+H]$^+$
21－7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, s), 1.68 (1H, s), 1.75 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.04 (3H, s), 5.31 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI$^+$): 455 [M+H]$^+$

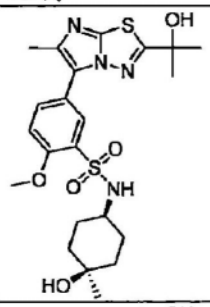
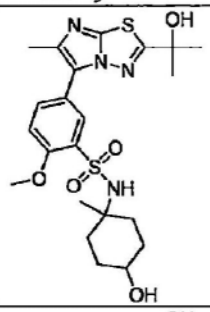
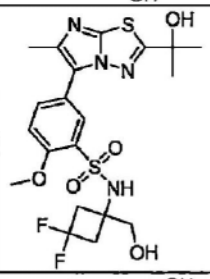
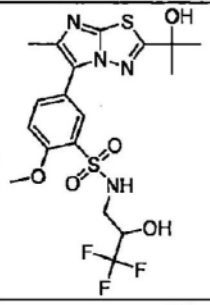
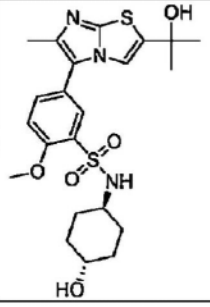
[1402] [表115]

[1403]

实施例	结构	仪器数据
21－8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70 (6H, s), 2.04-2.22 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.88-3.91 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.35-4.38 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 453 [M+H]$^+$
21－9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.57-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 2.02-2.10 (1H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.67-3.75 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 467 [M+H]$^+$
21－10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71-1.78 (9H, m), 2.47 (1H, s), 2.49-2.55 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.07 (3H, s), 5.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI$^+$): 453 [M+H]$^+$
21－11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64-1.68 (6H, m), 1.75 (6H, s), 1.85-1.89 (6H, m), 2.516 (1H, s), 2.524 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 507 [M+H]$^+$
21－12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, s), 1.41-1.48 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.25 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 [M+H]$^+$

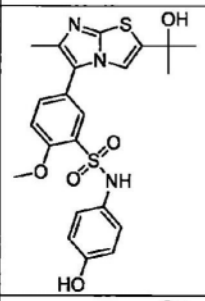
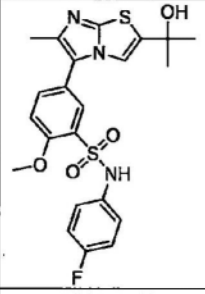
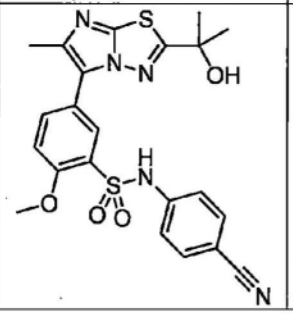
[1404] [表116]

[1405]

实施例	结构	仪器数据
21－13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, s), 1.34-1.38 (2H, m), 1.55-1.64 (6H, m), 1.75 (6H, s), 2.47 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.16 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 $[M+H]^+$
21－14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, s), 1.31-1.70 (6H, m), 1.74 (6H, s), 1.97-2.00 (2H, m), 2.49 (1H, s), 2.51 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.82 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 $[M+H]^+$
21－15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 (6H, s), 2.13 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 14.1 Hz), 3.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.07 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI$^+$): 503 $[M+H]^+$
21－16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74 (6H, d, J = 1.2 Hz), 2.51 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.04-3.14 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 5.34-5.41 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 495 $[M+H]^+$
21－17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.31 (4H, m), 1.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 1.66 (6H, s), 1.87-1.94 (4H, m), 2.09 (1H, s), 2.40 (3H, s), 3.13 (1H, br), 3.58 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI$^+$): 480 $[M+H]^+$

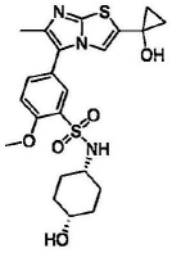
[1406] [表117]

[1407]

实施例	结构	仪器数据
21－18		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.98 (3H, d, J = 8.6 Hz), 5.74 (1H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.21 (1H, s), 9.61 (1H, s). MS (ESI$^+$): 474 [M+H]$^+$
21－19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.50 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.66-7.71 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI$^+$): 476 [M+H]$^+$
21－20		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.54 (1H, s), 4.06 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.49-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI$^+$): 484 [M+H]$^+$.

[1408] 实施例22

[1409] [式121]

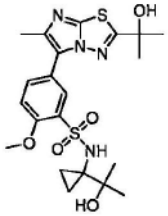
[1410] 

[1411] 在0℃,向四氢呋喃(9.4mL)中参考实施例51-1中获得的化合物(232mg)的溶液逐滴滴加原钛酸四异丙酯(0.209mL),并在氩气气氛下使混合物从0℃逐渐升温至室温,并搅拌20分钟。在0℃经2小时将乙基溴化镁(1.0mol/L,在四氢呋喃中,2.82mL)逐滴滴加到反应混合物,并在氩气气氛下使混合物从0℃逐渐升温至室温,并搅拌16小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(26.5mg)。

[1412] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.04-1.07(2H,m),1.30-1.33(3H,m),1.53-1.66(8H,m),2.39(3H,s),2.92(1H,br),3.29(1H,br),3.83(1H,br),4.05(3H,s),4.95(1H,d,J=7.3Hz),7.15(1H,d,J=8.5Hz),7.26(1H,s),7.55(1H,dd,J=8.2,2.1Hz),7.96(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):478[M+H]$^+$。

[1413] 实施例23

[1414] [式122]

[1415] 

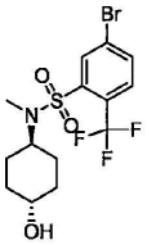
[1416] 在0℃,向四氢呋喃(2.4mL)中参考实施例59-13中获得的化合物(116mg)的溶液加入甲基溴化镁(0.95mol/L,在四氢呋喃中,2.4mL),并在氩气气氛下在室温搅拌混合物9小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去有机层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(48.4mg)。

[1417] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:0.68(2H,dd,J=6.9,5.7Hz),0.88(2H,dd,J=6.9,5.7Hz),1.23(6H,s),1.74(6H,s),2.51(1H,s),2.52(3H,s),2.70(1H,s),4.03(3H,s),5.42(1H,s),7.13(1H,d,J=8.6Hz),7.84(1H,dd,J=8.6,2.4Hz),8.27(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI$^+$):481

[1418] $[M+H]^+$。

[1419] 参考实施例60

[1420] [式123]

[1421] 

[1422] 在氩气气氛下,使参考实施例6-19中获得的化合物(80.0mg)和碳酸钾(35.7mg)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),并将碘甲烷(0.0186mL)加到混合物。在室温搅拌混合物1.5小时。将水(10mL)加到混合物,并用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物。用饱和盐水(10mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷(4mL),并通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=84:16至0:100)纯化,得到标题化合物(80.3mg)。

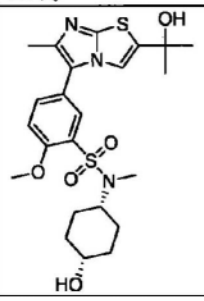
[1423] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.34-1.47(3H,m),1.50-1.63(2H,m),1.66-1.75(2H,m),1.99-2.07(2H,m),2.77(3H,s),3.48-3.57(1H,m),3.75-3.84(1H,m),7.73(1H,d,J=8.5Hz),7.79-7.83(1H,m),8.29(1H,d,J=1.8Hz).MS(ESI$^+$):416$[M+H]^+$。

[1424] 实施例24

[1425] 根据与参考实施例60类似的任何方法和步骤Z-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(1m)的化合物进行反应,得到以下所示实施例24的化合物。

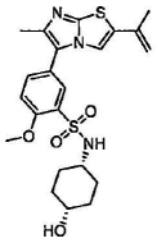
[1426] [表118]

[1427]

实施例	结构	仪器数据
24		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.40-1.62 (4H, m), 1.66 (6H, s), 1.82-1.93 (4H, m), 2.08 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.00-4.03 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI^+): 494 $[M+H]^+$

[1428] 实施例25

[1429] [式124]

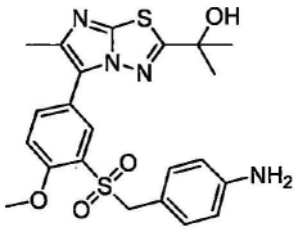
[1430] 

[1431] 使参考实施例29中获得的化合物(41.2mg)溶于二甲亚砜(0.6mL),并向混合物加入参考实施例50-2中获得的化合物(57.5mg)、氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基)氨基联苯合钯(10.7mg)和碳酸钠水溶液(2.0mol/L,0.19mL)。在氩气气氛下在90℃加热搅拌混合物1小时。将乙酸乙酯加到反应混合物,并用赛力特硅藻土和无水硫酸钠过滤混合物。在减压下蒸去滤液中的溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化,然后通过反相硅胶柱色谱法(甲醇:水=4:1)纯化,得到标题化合物(5.9mg)。

[1432] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.29(1H,s),1.56-1.66(8H,m),2.09(3H,s),2.39(3H,s),3.26-3.32(1H,s),3.83(1H,s),4.06(3H,s),4.95(1H,d,J=7.3Hz),5.09(1H,d,J=1.8Hz),5.26(1H,s),7.17(1H,d,J=8.8Hz),7.24(1H,s),7.58(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),7.99(1H,d,J=2.4Hz).MS(ESI^+):462$[M+H]^+$。

[1433] 实施例26

[1434] [式125]

[1435] 

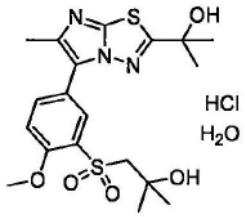
[1436] 使参考实施例52-13中获得的化合物(20.0mg)悬浮于乙醇(0.2mL)和水(0.2mL),并向混合物加入饱和氯化铵水溶液(0.2mL)和还原铁(11.1mg)。在50℃搅拌混合物10分钟。向混合物加入四氢呋喃(0.2mL),并在50℃搅拌混合物1小时,并且在室温静置17小时。再次在50℃搅拌反应混合物1小时,然后在室温用四氢呋喃(2mL)稀释。用滤纸粉末滤出不溶物质,并用四氢呋喃洗涤。向滤液加水,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后过滤,以去除不溶的残余物。在减压下蒸去溶剂,然后使残余物溶于二氯甲烷,并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=99:1至90:10)纯化,得到标题化合物

(5.9mg)。

[1437] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.56(6H,s),2.29(3H,s),4.07(3H,s),4.50(2H,s),5.12(2H,s),6.38(2H,d,J=8.5Hz),6.44(1H,s),6.80(2H,d,J=8.5Hz),7.44(1H,d,J=8.5Hz),7.83(1H,d,J=2.4Hz),7.95(1H,dd,J=8.5,2.4Hz).MS(ESI$^+$):473[M+H]$^+$。

[1438] 实施例27-1

[1439] [式126]

[1440] 

[1441] 使实施例1-38中获得的化合物(100.0mg)悬浮于乙酸乙酯(1.5mL),并向悬浮体加入乙酸乙酯中的1mol/L氯化氢(0.30mL)。在室温搅拌10分钟后,通过过滤收集反应,并用乙酸乙酯(1mL)洗涤所收集的反应。在减压下在50℃干燥所得产物,得到标题化合物(90.4mg)。

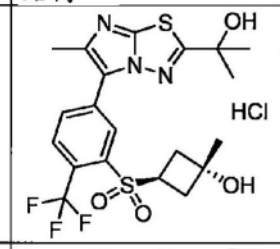
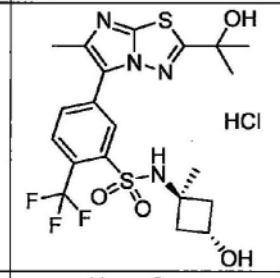
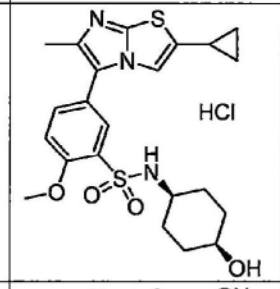
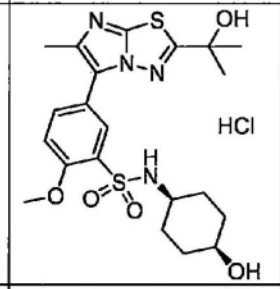
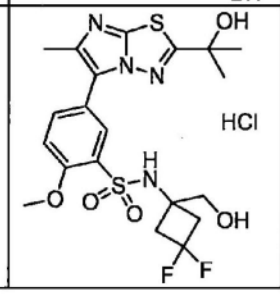
[1442] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.24(6H,s),1.59(6H,s),2.45(3H,s),3.57(2H,s),4.02(3H,s),7.46(1H,d,J=8.8Hz),7.98(1H,dd,J=8.8,2.3Hz),8.17(1H,d,J=2.3Hz)。

[1443] 实施例27-2至27-10

[1444] 根据与实施例27-1类似的任何方法和步骤AK-1中所述的方法或与其类似的方法,用合适的通式(1)的化合物进行反应,得到以下所示实施例27-2至27-10的化合物。

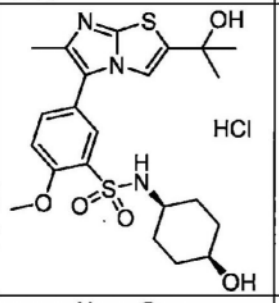
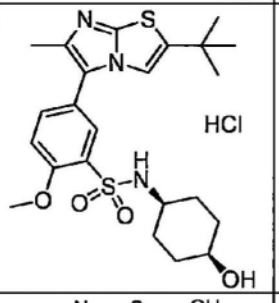
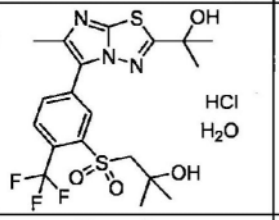
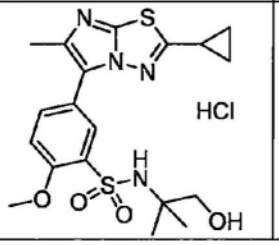
[1445] [表119]

[1446]

实施例	结构	仪器数据
27－2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.31 (3H, s), 1.62 (6H, s), 2.18-2.27 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 2.54 (3H, s), 4.15-4.26 (1H, m), 8.14-8.21 (2H, m), 8.68 (1H, s).
27－3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.52-2.59 (5H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.62 (1H, s).
27－4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.81-0.88 (2H, m), 1.01-1.08 (2H, m), 1.28-1.39 (4H, m), 1.48-1.66 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.37-7.44 (2H, m), 7.76-7.84 (3H, m).
27－5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25-1.36 (4H, m), 1.49-1.66 (10H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).
27－6		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.58 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.70 (4H, t, J = 12.5 Hz), 3.33 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz).

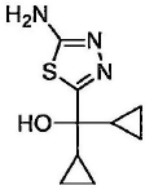
[1447] [表120]

[1448]

实施例	结构	仪器数据
27－7		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27-1.39 (4H, m), 1.49-1.67 (10H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.78-7.87 (3H, m).
27－8		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28-1.41 (13H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.12 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.80-7.85 (2H, m).
27－9		^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.33 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.56 (2H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 1.8 Hz).
27－10		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.02 (6H, s), 1.08-1.12 (2H, m), 1.23-1.29 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.56 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1449] 参考实施例61

[1450] [式127]

[1451] 

[1452] 在0℃,向四氢呋喃(100mL)中5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(2.62g)的溶液加入环丙基溴化镁(0.5mol/L,在四氢呋喃中,100mL),并在氩气气氛下在0℃搅拌混合物4.5小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下蒸去经萃取层中的溶剂,并且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(1.24g)。

[1453] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:0.40-0.46(2H,m),0.50-0.67(6H,m),1.22-1.29(2H,m),2.80(1H,s),5.07(1H,s),5.78(1H,s).MS(ESI$^+$):212$[M+H]^+$。

[1454] 测试实施例1。

[1455] 评估对人鼻病毒感染和复制的抑制活性(通过定量实时PCR)

[1456] 称出所需量的测试化合物,并溶于二甲亚砜(DMSO),得到10mmol/L的储备溶液。接

下来,用病毒感染所用的培养基(补加2%胎牛血清、5%胰蛋白胨磷酸盐肉汤和30mmol/L $MgCl_2$的极限必需培养基(MEM))稀释所述储备溶液,以制备100nmol/L和1000nmol/L测试化合物溶液。使MRC-5(人胎肺成纤维细胞:ATCC)以30000个细胞/mL的浓度悬浮于细胞培养基(补加10%胎牛血清的MEM),并将每孔625μL的悬浮液接种到24孔细胞培养板中,并且在5% CO_2中在37℃培养。在72小时后,证实板已变成80%汇合。用625μL磷酸盐缓冲生理盐水(不含Ca/mg;PBS-)洗涤平板一次,然后将刚好在使用前制备的625μL测试化合物溶液立即加到平板。30分钟后,去除培养基,然后加入187.5μL已制备的测试化合物溶液,以使细胞被HRV14(ATCC)感染,感染复数(MOI)=0.2。然后在5% CO_2中在35℃培养细胞。在另外2小时后,加入刚好在使用前制备的625μL测试化合物溶液,并在5% CO_2中在35℃培养细胞。在48小时后,用625μLPBS-洗涤细胞一次,并使用Rneasy(R)plus试剂盒(Qiagen)根据制造商的说明从细胞提取总RNA。随后,用高容量cDNA反转录试剂盒(Thermo Fisher Scientific)合成cDNA。最后,在7500快速实时PCR系统(Life technologies)中进行了实时定量PCR,以测量HRV14和18srRNA。测量方案由下列组成:在95℃初始变性阶段20秒,然后在95℃进行3秒40个变性步骤循环,并在60℃进行30秒退火/延伸步骤。所用引物为SEQ ID NO:1中所示的HRV14正向引物和SEQ ID NO:2中所示的HRV14反向引物,探针如SEQ ID NO:3中所示。

[1457] 用真核18S rRNA内源性对照(Applied Biosystems)测量18s rRNA。根据公式1,用18s核糖体RNA作为内标归一化HRV14的病毒量:

[1458] 公式1

[1459] HRV14的病毒量=

[1460] 病毒感染细胞中HRV14的量/病毒感染细胞中18s rRNA的量

[1461] 根据公式2,将测试化合物的抑制活性计算为抑制百分数(%):

[1462] 公式2

[1463] 抑制百分数(%)=[在测试化合物不存在下病毒感染的细胞中HRV的病毒量-在测试化合物存在下病毒感染的细胞中HRV的病毒量]/[在测试化合物不存在下病毒感染的细胞中HRV的病毒量]X 100

[1464] 根据实施例,在下表中示出了使用100nmol/L测试化合物溶液的结果。在表中,抑制百分数表示如下:抑制百分数>80%:+++,80%≥抑制百分数>50%:++,50%≥抑制百分数:+。

[1465] [表121]

[1466]

实施例编号	抑制率
1-1	++
1-2	+
1-3	+
1-4	+++
1-5	++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	++
1-9	+++

1-10	+++
1-11	+
1-12	+++
1-13	+++
1-14	++
1-15	+++
1-16	++
1-17	+++
1-18	++
1-19	+++
1-20	+++
1-21	+
1-22	+++
1-23	+++
1-24	+
1-25	+++
1-26	+++
1-27	+
1-28	+++
1-29	+++
1-30	+++
1-31	+++
1-a2	+++
1-83	+++
1-34	++
1-35	+++
1-36	++
1-37	++
1-38	+++
1-39	+
1-40	+
1-41	++
1-42	+
1-43	+++

[1467] [表122]

[1468]

实施例编号	抑制率
1-44	+
1-45	+++
1-46	+++

1-47	++
1-48	++
1-49	+++
1-50	+++
1-51	++
1-52	+
1-53	+++
2-1	+
2-2	+
2-3	+++
2-4	+
2-5	+
2-6	+
2-7	+++
2-8	+++
2-9	+++
2-10	+++
2-11	+
2-12	+
2-13	+
2-14	+
2-15	++
2-16	+++
2-17	+++
2-18	+++
2-19	+++
2-20	+++
2-21	+++
2-22	+++
2-23	++
2-24	+
2-25	+
2-26	+++
2-27	+++
2-28	+++
2-29	+++
2-30	+++
2-31	+++
2-32	+++

2-33	+++
2-34	+++
2-35	++
2-36	+++

[1469] [表123]

[1470]

实施例编号	抑制率
2-37	++
2-38	+
2-39	+++
2-40	+
2-41	++
2-42	+
2-43	++
2-44	+++
2-45	+
2-46	+++
2-47	+++
2-48	++
2-49	+
2-50	+
2-51	+++
2-52	+
2-53	++
2-54	+
2-55	+
2-56	+
2-57	++
2-58	++
2-59	+
2-60	+
2-61	++
2-62	+
2-63	+
2-64	+++
2-65	+++
2-66	+++
2-67	+++
2-68	++
2-69	++

2-70	+
2-71	+++
2-72	+
2-73	+++
2-74	+
2-75	+
2-76	+++
2-77	+++
2-78	+
2-79	++
2-80	+
2-81	+++
2-82	+++
2-83	++

[1471] [表124]

[1472]

实施例编号	抑制率
2-84	+++
2-85	+
2-86	+++
2-87	+++
2-88	+
2-89	++
2-90	+++
2-91	+++
2-92	++
2-93	++
2-94	++
2-95	++
2-96	+++
2-97	+++
2-98	+++
3-1	+++
3-2	+++
3-3	+
4-1	+++
4-2	+++
4-3	+++
4-4	++
4-5	+++

5	+
6-1	++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
7-1	+++
7-2	+++
8-1	++
8-2	+
8-3	+++
8-4	+++
9-1	+++
9-2	++
9-3	+++
10-1	+++
10-2	+
10-3	+++
11	+
12-1	++
12-2	++
13	+
14	+
15-1	+
15-2	++

[1473] [表125]

[1474]

实施例编号	抑制率
16	+
17	+
18-1	++
18-2	+
19	+++
20-1	+++
20-2	+
21-1	+
21-2	+
21-3	++
21-4	++
21-5	+
21-6	+

21-7	++
21-8	++
21-9	+
21-10	+
21-11	+
21-12	++
21-13	+
21-14	+++
21-15	+++
21-16	++
21-17	+
21-18	++
21-19	++
21-20	+
22	+
23	+++
24	+
25	++
26	+

[1475] [工业应用]

[1476] 本发明的化合物可用于针对小核糖核酸病毒感染(特别是鼻病毒感染)的治疗剂或预防剂。

[1477] [序列表自由文本]

[1478] 序列表1

[1479] SEQ ID NO:1是识别与HRV14 RNA互补的DNA序列的正向引物序列。

[1480] 序列表2

[1481] SEQ ID NO:2是识别与HRV14 RNA互补的DNA序列的反向引物序列。

[1482] 序列表3

[1483] SEQ ID NO:3是在其5'末端具有荧光染料FAM序列的探针的序列。

序列表

<110> KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> 双环杂芳族环衍生物
<130> 201803
<160> 3
<170> 专利版本 3.1
<210> 1
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 正向引物
<400> 1
CTAGCCTGCG TGGC 14

[0001] <210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工
<220>
<223> 反向引物
<400> 2
GAAACACGGA CACCCAAAGT A 21

<210> 3
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工
<220>
<223> 探针
<400> 3
TCCTCCGGCC CCTGAATGCG GC 22