



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108884035 B

(45)授权公告日 2020.03.13

(21)申请号 201780019970.8

(22)申请日 2017.03.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108884035 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(66)本国优先权数据
201610180518.7 2016.03.25 CN
201610867918.5 2016.09.29 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2017/078139 2017.03.24

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/162206 ZH 2017.09.28

(73)专利权人 罗欣药业(上海)有限公司
地址 201210 上海市浦东新区自由贸易试
验区法拉第路85号1幢、2幢1-3层
专利权人 山东罗欣药业集团股份有限公司

(72)发明人 陆剑宇 丁照中 胡利红 贺辉君
陈曙辉 董加强 王铁林

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦

(51)Int.Cl.
C07D 209/18(2006.01)
C07D 409/06(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 103189361 A, 2013.07.03,
CN 102458404 A, 2012.05.16,
WO 2011042474 A1, 2011.04.14,
CN 104220426 A, 2014.12.17,
WO 2015136017 A1, 2015.09.17,
WO 2015136016 A2, 2015.09.17,

审查员 费嘉

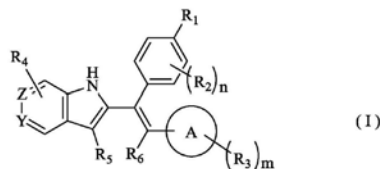
权利要求书14页 说明书92页

(54)发明名称

作为雌激素受体下调剂的取代吲哚类化合物

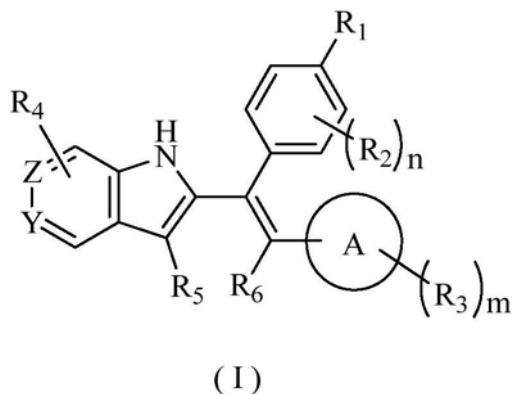
(57)摘要

本发明公开了一类新的吲哚类化合物,尤其是式(I)所示化合物,其制备方法、药物组合物及其作为雌激素受体下调剂在制备治疗雌激素受体阳性乳腺癌的用途。

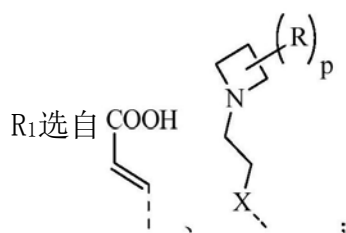


(I)

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



X选自单键、O或S;

Y、Z均为CH;

环A选自5~10元芳基或5~10元杂芳基;

R₂选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₃选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₄和R₅分别独立地选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₆选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂,或选自任选被1、2或3个R'取代的:

C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-;

n选自0、1、2、3或4;

m选自0、1、2、3或4;

P选自0、1、2或3;

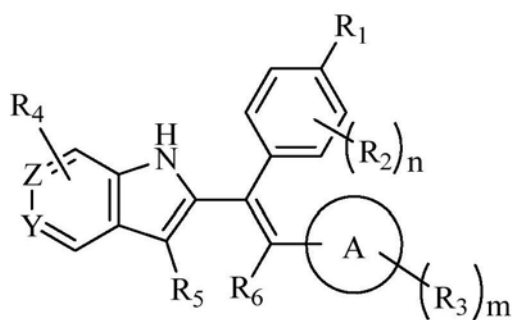
或者,当m为2时,R₃与R₃链接在一起,形成5~6元环;

R'选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、Me、Et、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃、N(CH₃)₂;

“杂”表示杂原子或杂原子团,选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-;

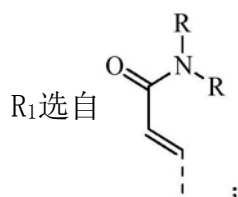
以上任何一种情况下,杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

2. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,



Y、Z均为CH;

环A选自5~10元芳基或5~10元杂芳基;

R₂选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₃选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₄和R₅分别独立地选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R₆选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基;

R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂,或选自任选被1、2或3个R'取代的:C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-;

n选自0、1、2、3或4;

m选自0、1、2、3或4;

或者,当m为2时,R₃与R₃链接在一起,形成5~6元环;

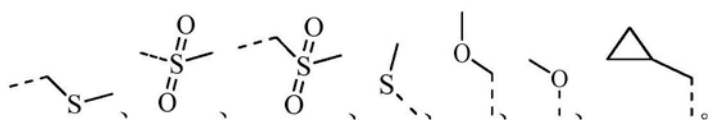
R'选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、Me、Et、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃、N(CH₃)₂;

“杂”表示杂原子或杂原子团,选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-;

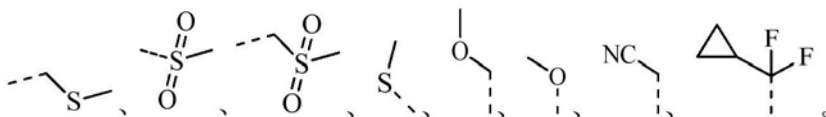
以上任何一种情况下,杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

3. 根据权利要求2所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH,或选自任选被1、2或3个R'取代的:C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-。

4. 根据权利要求3所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂,或选自任选被1、2或3个R'取代的:CH₃、CH₃CH₂、S(=O)CH₃、

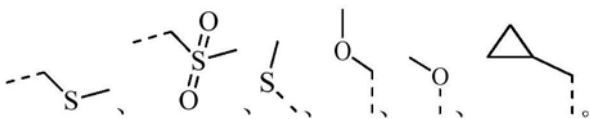


5. 根据权利要求4所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂、CH₃、CH₂Cl、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CH₂OH、Et、S(=O)CH₃、

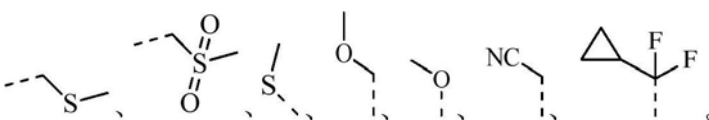


6. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH,或选自任选被1、2或3个R'取代的:C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-。

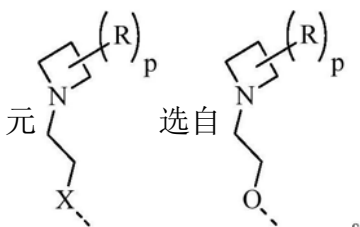
7. 根据权利要求6所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂,或选自任选被1、2或3个R'取代的:CH₃、CH₃CH₂、S(=O)CH₃、

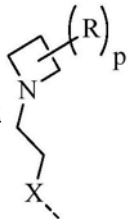


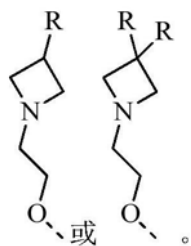
8. 根据权利要求7所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂、CH₃、CH₂Cl、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CH₂OH、Et、S(=O)CH₃、

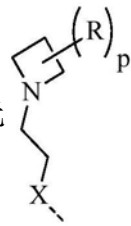


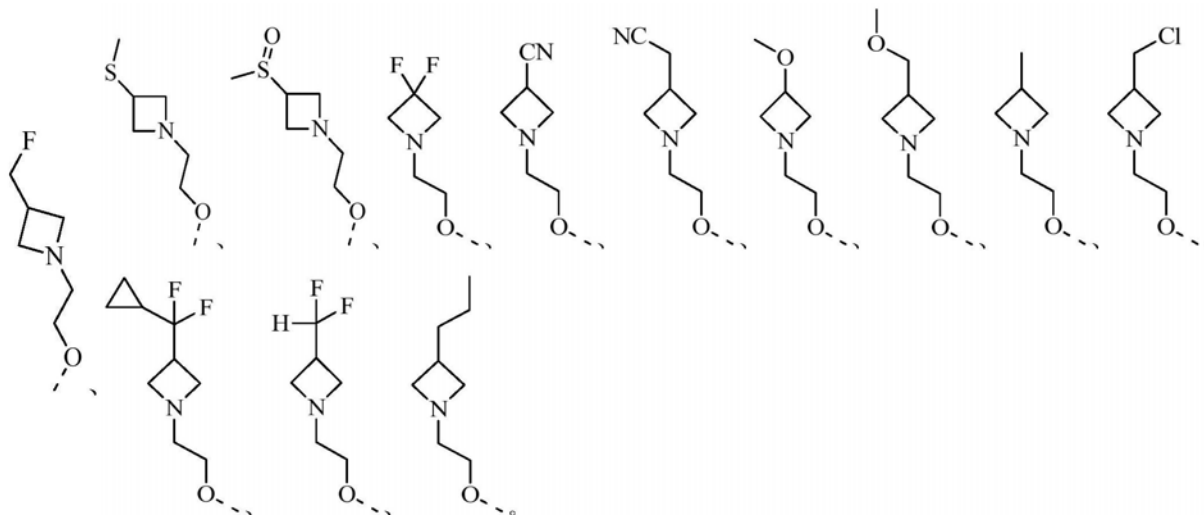
9. 根据权利要求1和6~8中任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单



10. 根据权利要求9所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单元  选自



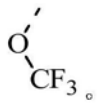
11. 根据权利要求10所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单元  选自:



12. 根据权利要求1~8任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_2 选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基。

13. 根据权利要求1~8任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_3 选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基。

14. 根据权利要求13所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_3 选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、.

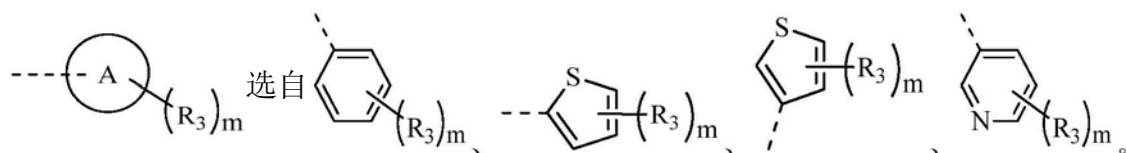
15. 根据权利要求14所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_3 选自H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、.

16. 根据权利要求1~8任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_4 和 R_5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基。

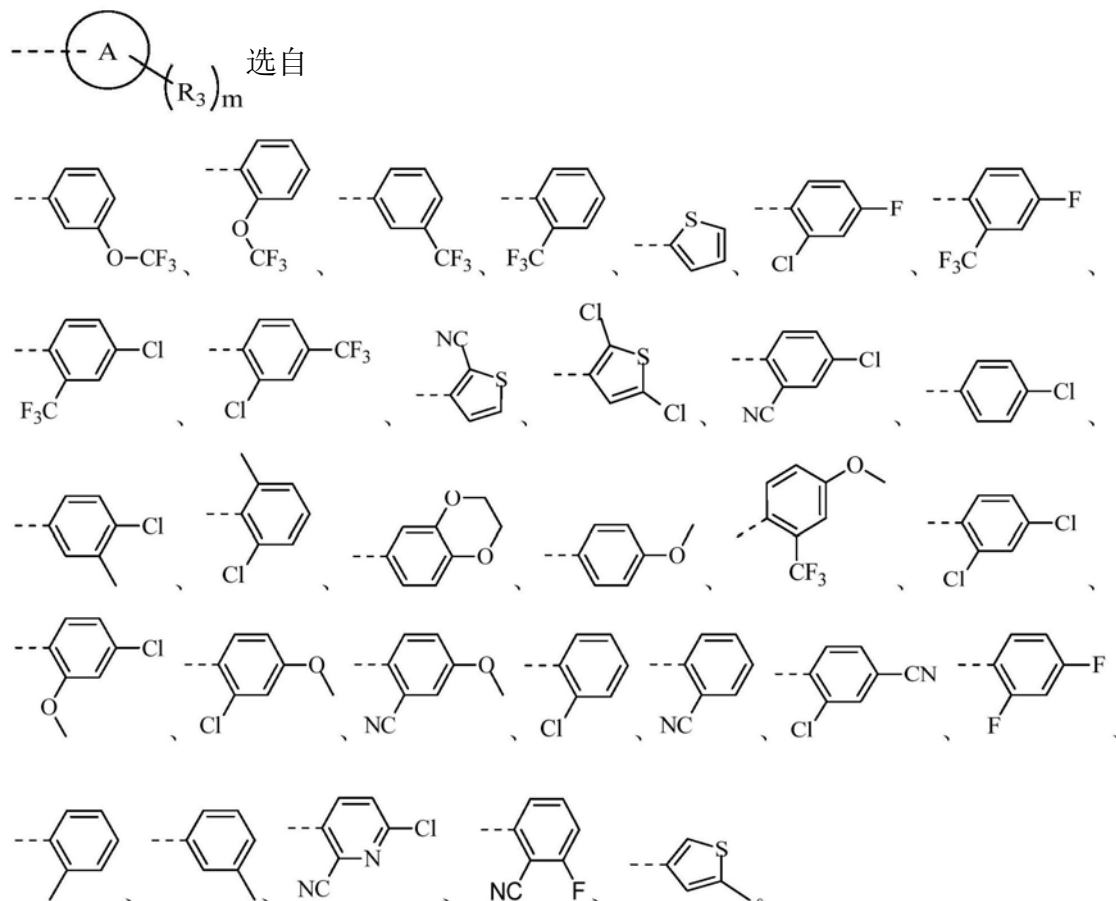
17. 根据权利要求16所述化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_4 和 R_5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、CN、CH₃。

18. 根据权利要求1~8中任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基。

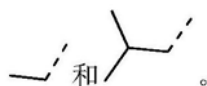
19. 根据权利要求18所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单元



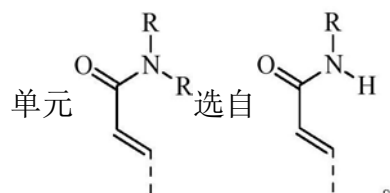
20. 根据权利要求19所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



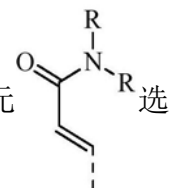
21. 根据权利要求1~8任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₆选自

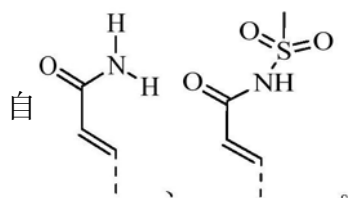


22. 根据权利要求2~5中的任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构

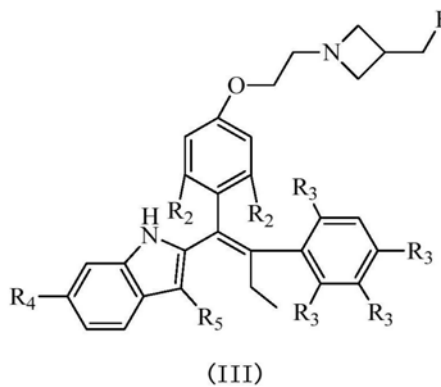
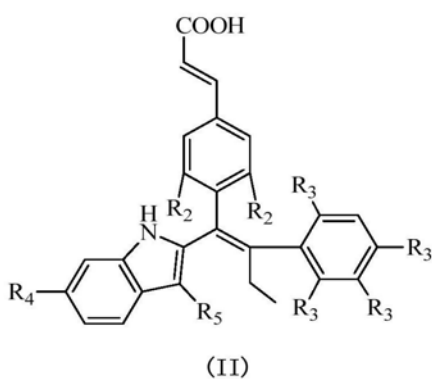


23. 根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

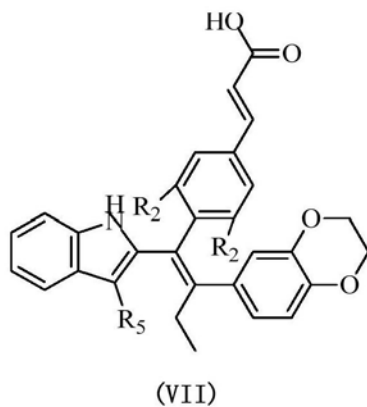
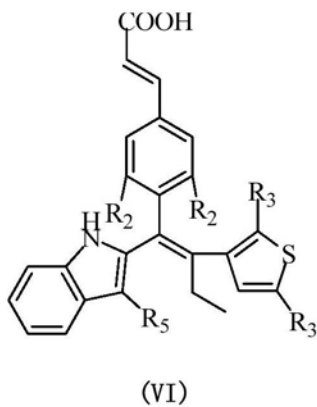
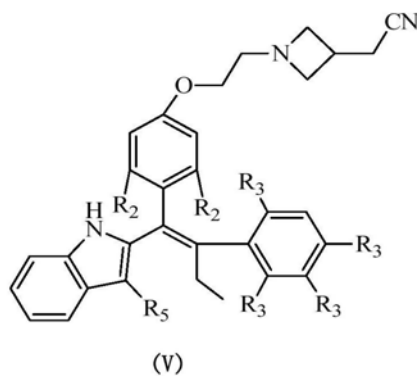
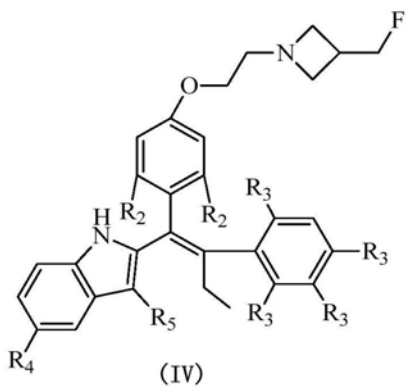




24. 根据权利要求1和6~21中任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,化合

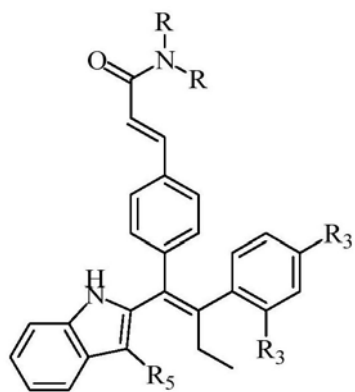


物选自:



其中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 如权利要求1和6~21所定义。

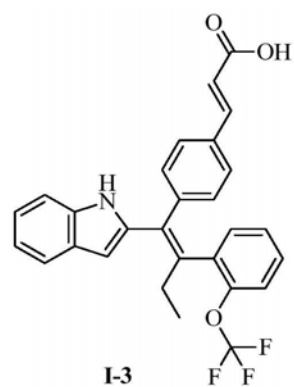
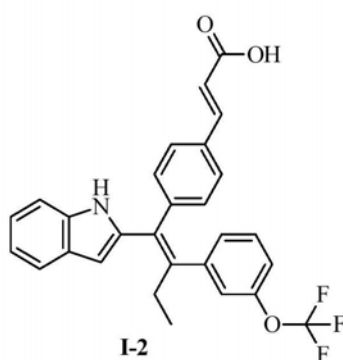
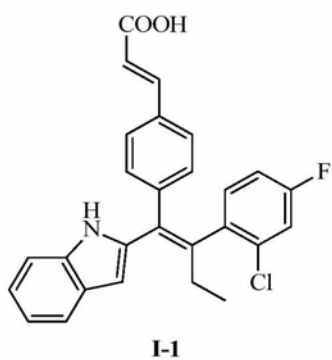
25. 根据权利要求2~5和12~23中任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,化合物选自:

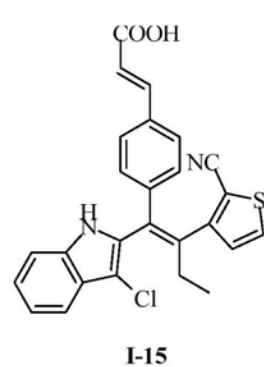
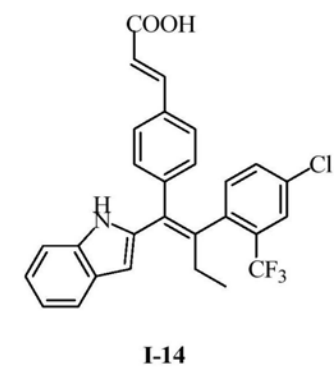
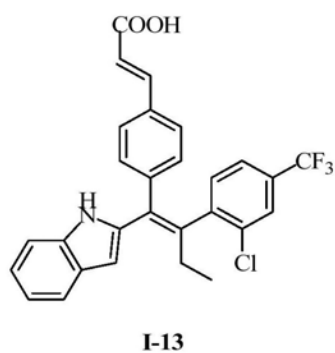
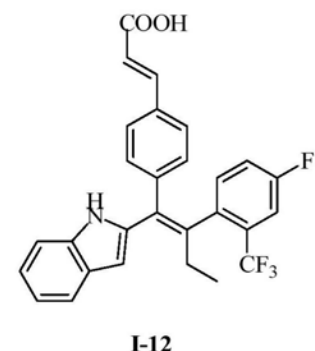
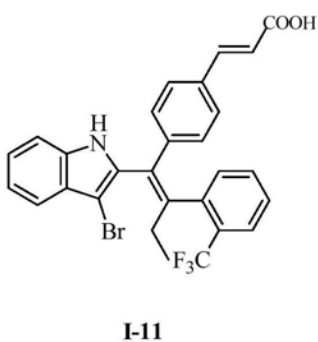
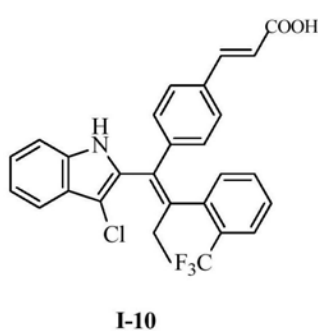
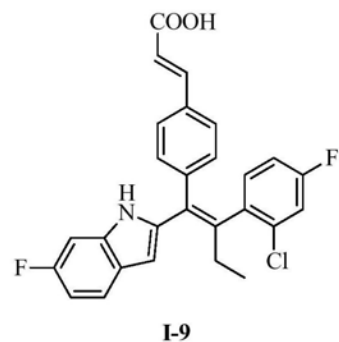
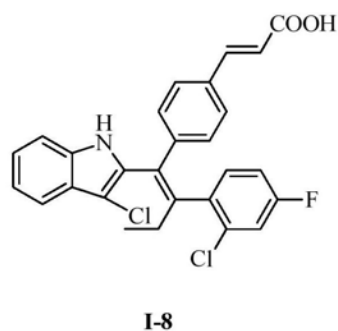
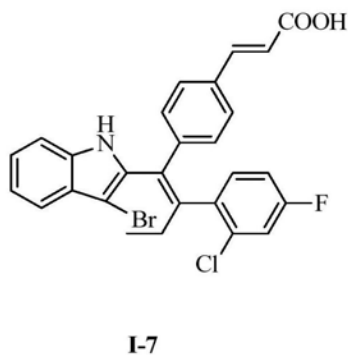
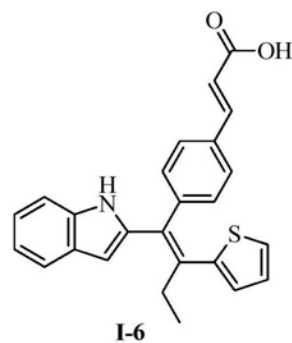
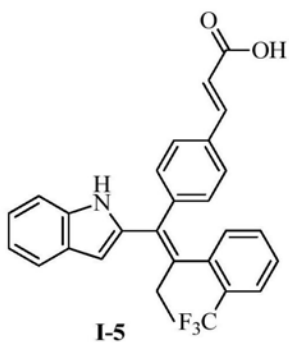
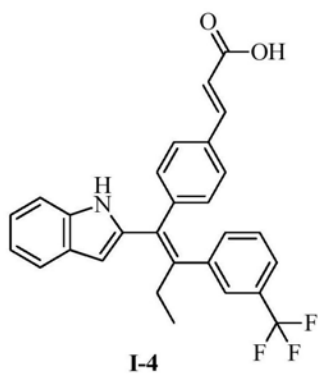


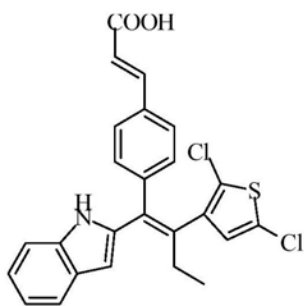
(VIII)

其中, R_3 、 R_5 、 R 如权利要求2~5和12~23所定义。

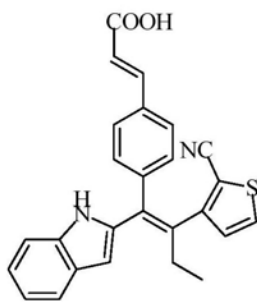
26. 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:



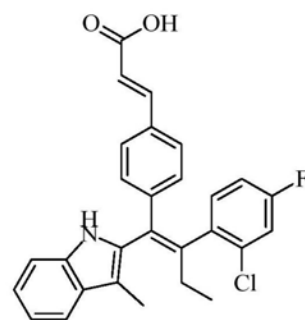




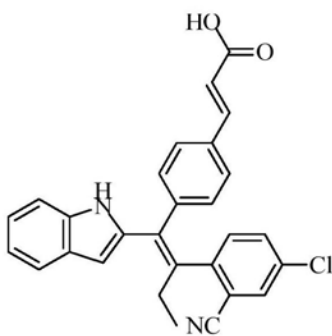
I-17



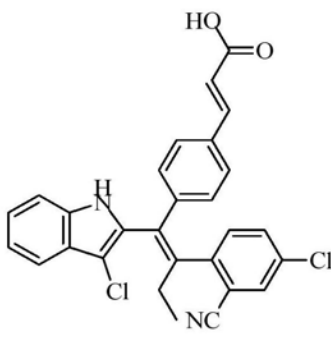
I-18



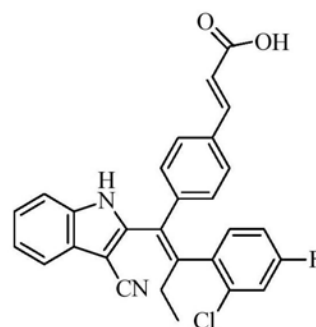
I-19



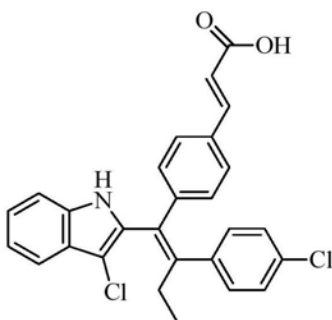
I-21



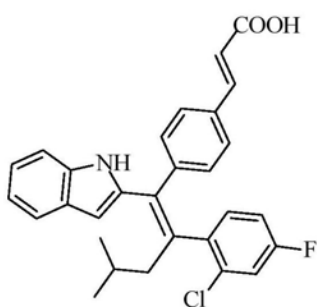
I-22



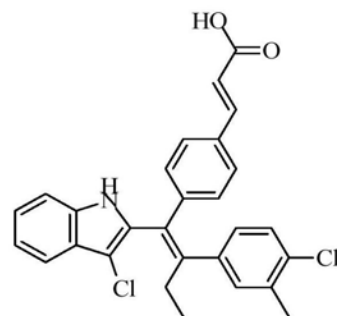
I-23



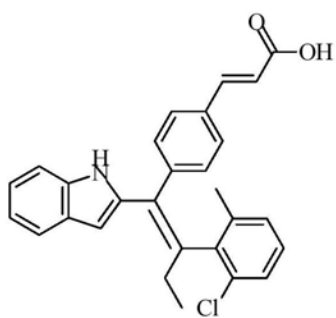
I-24



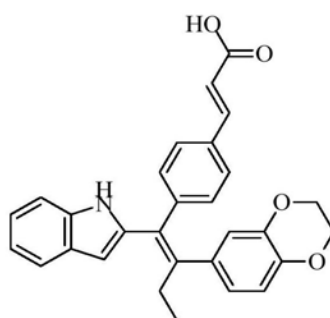
I-27



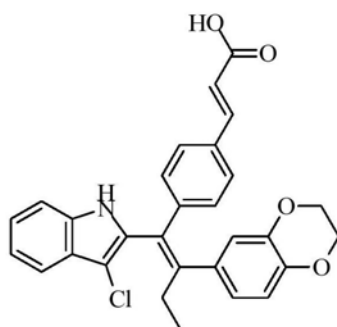
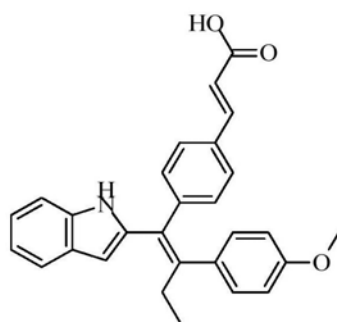
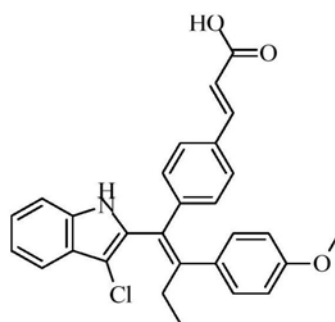
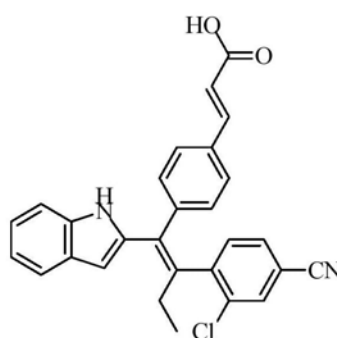
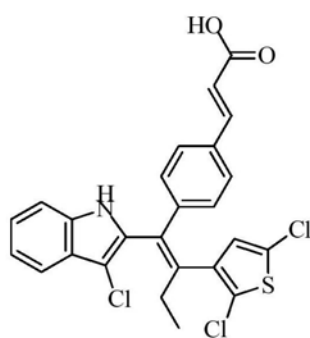
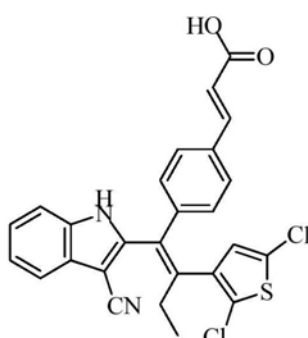
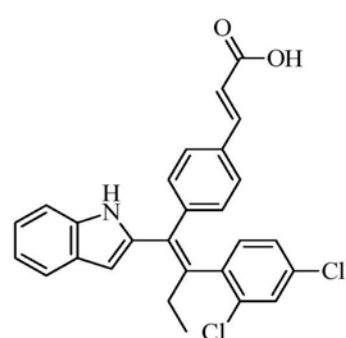
I-28

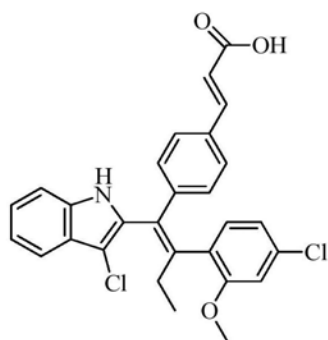


I-29

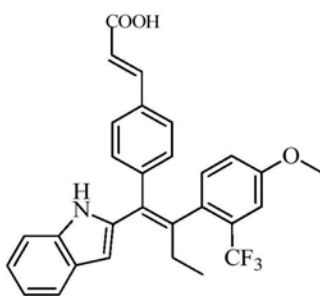


I-30

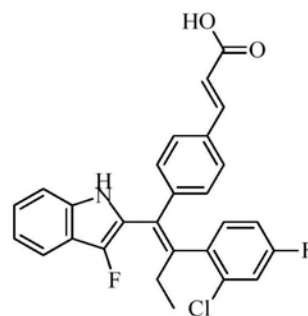
**I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37**



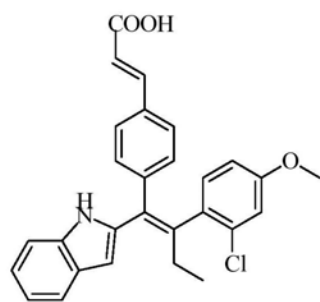
I-38



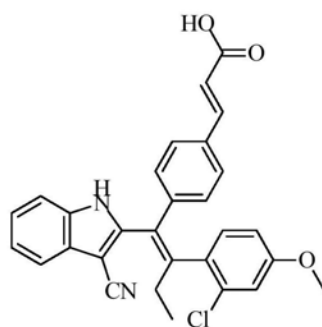
I-39



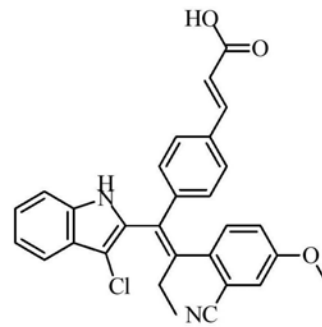
I-40



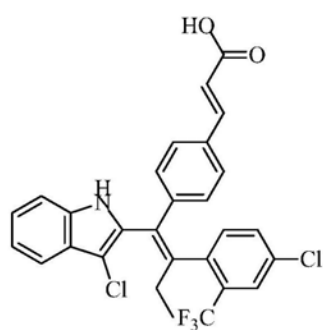
I-41



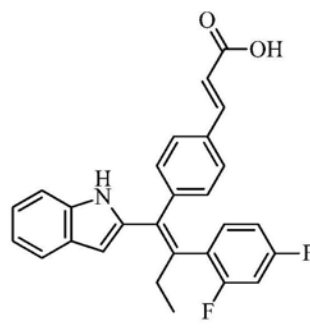
I-42



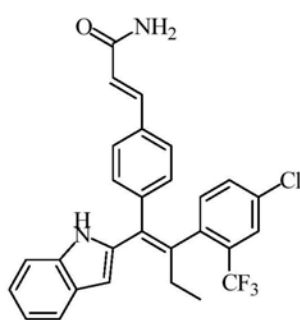
I-43



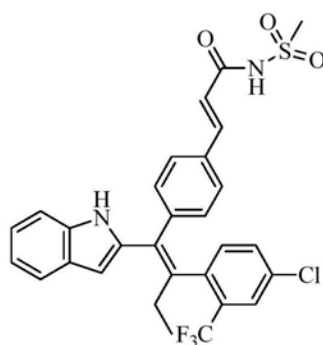
I-44



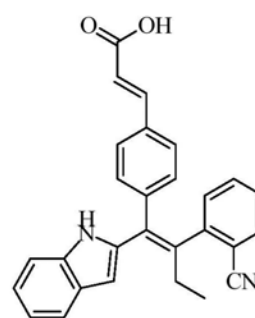
I-45



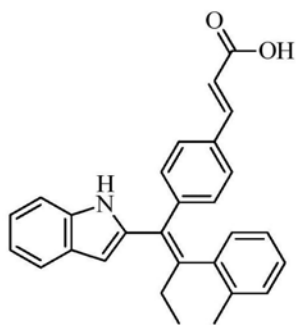
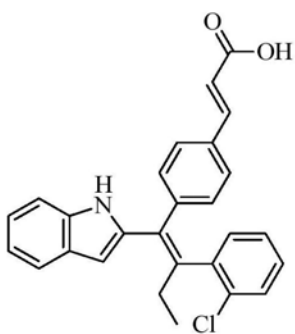
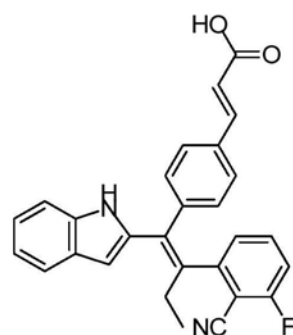
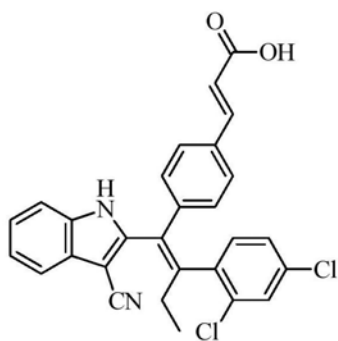
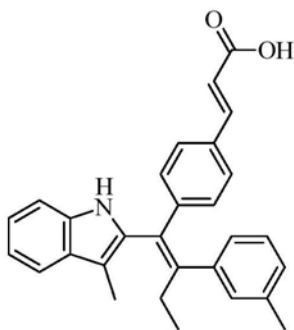
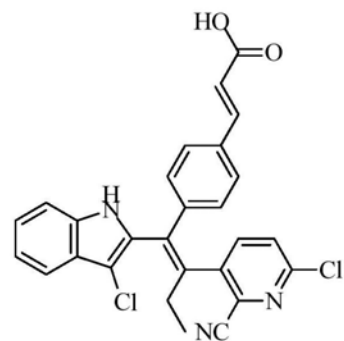
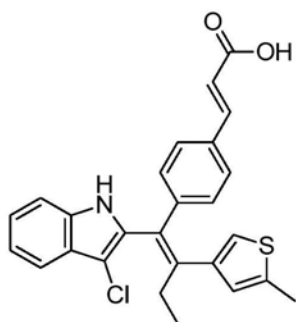
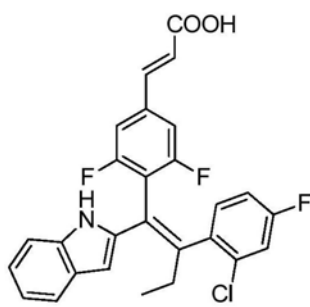
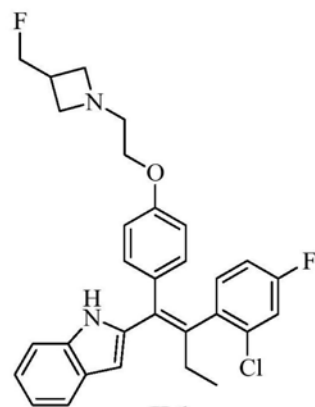
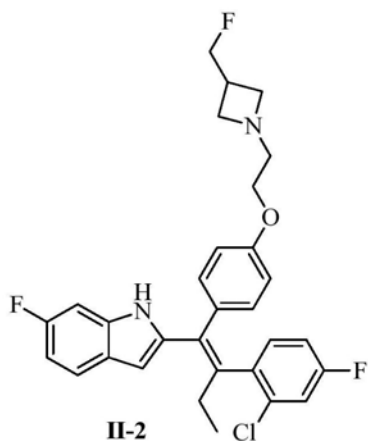
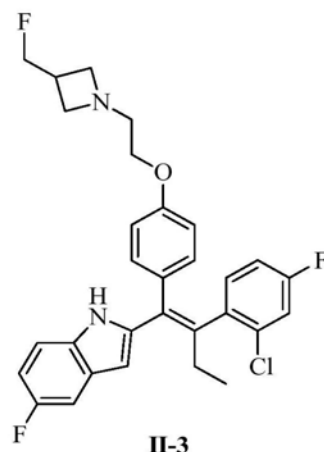
I-47

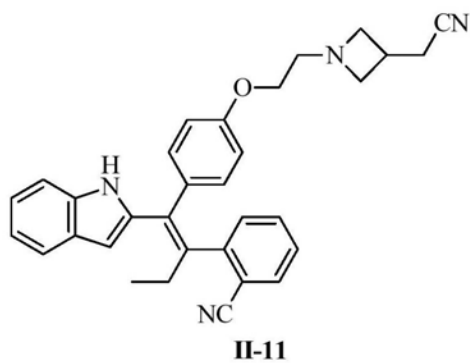
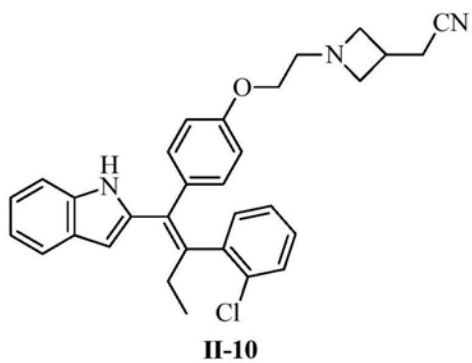
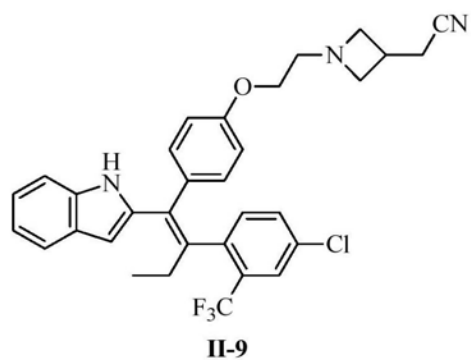
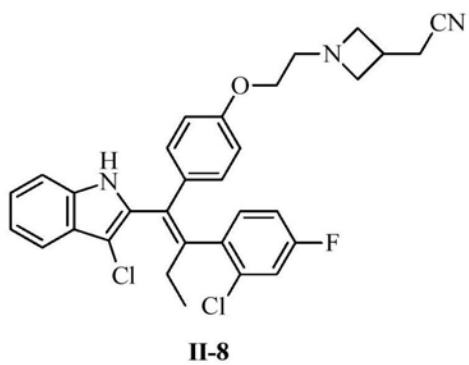
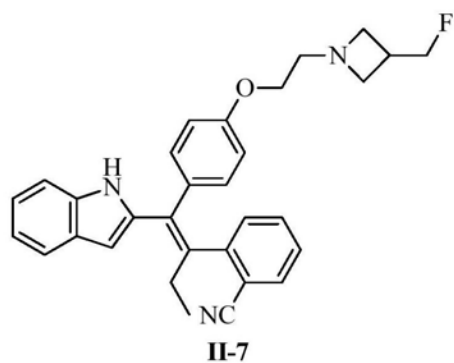
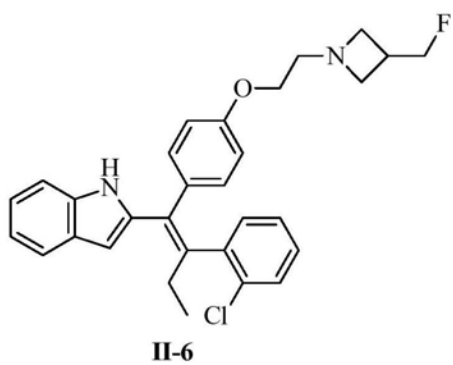
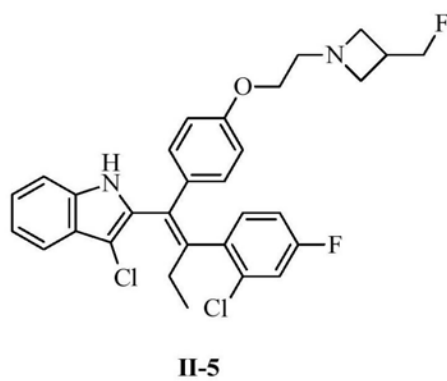
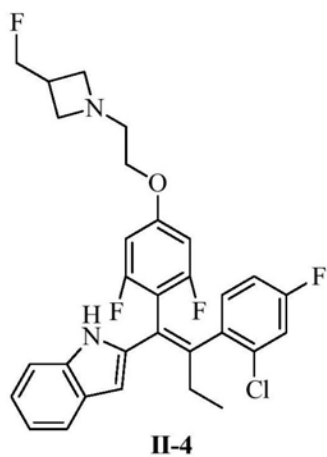


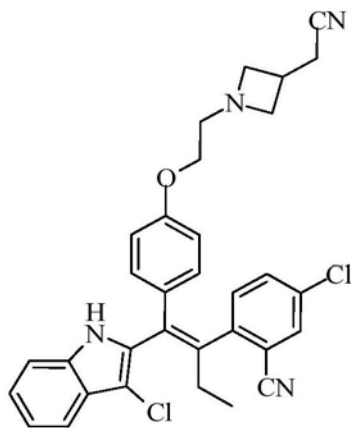
I-48



I-49

**I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****II-1****II-2****II-3**



**II-12**

27. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的根据权利要求1~26任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

28. 根据权利要求1~26任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求27所述的药物组合物在制备治疗雌激素受体相关各种病症的药物中的应用。

作为雌激素受体下调剂的取代吡啶类化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及一类新的吡啶类化合物,尤其是式(I)所示化合物,其制备方法、药物组合物及其作为雌激素受体下调剂在制备治疗雌激素受体阳性乳腺癌的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 根据WHO统计,乳腺癌已成为全球发病率第二高的癌症,也是女性中发病率最高的癌症。经过多年的研究,已经确定了雌激素-雌激素受体信号通路在乳腺癌发展中的作用;而雌激素受体(ER)也已经发展成了乳腺癌最重要的生物标记物。以雌激素受体表达为判别指标,乳腺癌可以划分为雌激素受体阳性乳腺癌及雌激素受体阴性乳腺癌;其中,雌激素受体阳性的乳腺癌占乳腺癌患者总数的70%以上。

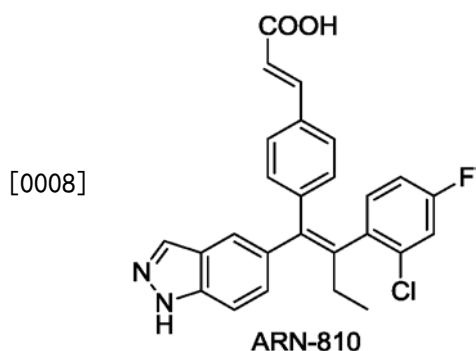
[0004] 针对乳腺癌细胞内雌激素-雌激素受体信号通路的内分泌疗法(Endocrine Therapy,ET)因其危害性最小,疗效显著,已经成为治疗雌激素受体阳性乳腺癌的首选疗法。内分泌疗法主要包含以下三种治疗方法:卵巢抑制疗法,芳香化酶抑制剂(Aromatase inhibitor,AI),选择性雌激素受体调节剂(Selective estrogen receptor modulator,SERM)。卵巢抑制疗法因为疗效不理想,患者满意度低而应用较其他两种疗法少。早期的芳香化酶抑制剂(第一代,第二代)靶点选择性低,毒副作用大;经过多年的研究,第三代芳香化酶抑制剂大大提高了其选择性,解决了早期芳香化酶抑制剂的问题而得到了广泛的应用。其中,来曲唑等已作为一线药物用于治疗雌激素受体阳性乳腺癌。选择性雌激素受体调节剂(SERM)直接作用于雌激素受体以阻断此信号通路,疗效显著,应用历史较长。其中,他莫昔芬是最具有代表性的选择性雌激素受体调节剂。作为优先推荐使用的一线药物,他莫昔芬用于预防和治疗雌激素受体阳性乳腺癌表现出显著的临床疗效。

[0005] 尽管芳香化酶抑制剂来曲唑以及选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬在治疗雌激素受体阳性乳腺癌方面表现了良好的疗效,但是,随着两类药物的应用,雌激素受体阳性乳腺癌针对芳香化酶抑制剂以及选择性雌激素受体调节剂的耐药性问题也表现的越来越突出。大量的研究表明,乳腺癌对上述两种荷尔蒙疗法的耐药机理是不完全相同的。对于芳香化酶抑制剂,雌激素受体可产生相应的变异。变异后的雌激素受体可在无雌激素存在的条件下本身保持激动的构象,使得其继续发挥受体功能以促进乳腺癌细胞增殖。乳腺癌细胞对于选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬的耐药机理较为复杂多样。首先,乳腺癌细胞可通过激活雌激素受体激活功能区-1(AF-1)功能来补偿因他莫昔芬导致的雌激素受体雌激素受体激活功能区-2(AF-2)的功能缺失。同时,乳腺癌细胞可通过调节雌激素受体共激活因子结构或者浓度来适应与他莫昔芬结合后的雌激素受体的构象,使得雌激素受体功能恢复,从而引起耐药。

[0006] 在治疗耐上述两种荷尔蒙疗法的乳腺癌上,选择性雌激素受体下调剂(Selective estrogen receptor down-regulator,SERD)体现出了特有的优越性。机理上,选择性雌激素受体下调剂拮抗雌激素受体功能,可大大加速乳腺癌细胞内(正常的或者变异的)雌激素受体的泛素化降解,彻底阻断雌激素/雌激素受体信号通路,达到抑制正常的或者耐药性乳腺癌细胞生长增殖的目的。研究表明,选择性雌激素受体下调剂可有效抑制耐荷尔蒙的乳

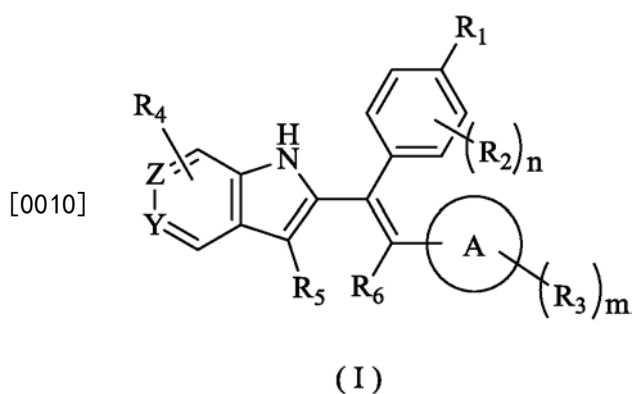
腺癌细胞的增殖。作为唯一上市的选择性雌激素受体下调剂氟维司群 (Fulvestrant) 在治疗耐荷尔蒙疗法的乳腺癌上表现出了良好的效果,验证了选择性雌激素受体下调剂的独特优势。但是,氟维司群本身存在很多问题。首先,因为其PK性质很差,氟维司群变现出了零口服生物利用度;同时,氟维司群又有较高的血液清除率。由于以上两种原因,这个药物只能通过肌肉注射给药。但是,因为其强亲酯性结构,肌肉注射给药的氟维司群在组织分布上也存在严重问题;其临床变现为只有约50%应用氟维司群的乳腺癌患者表现出了临床响应。因此,研发有口服生物利用度的选择性雌激素受体下调剂是亟需的医疗需求。

[0007] W02012037411A2报道了口服型的选择性雌激素受体下调剂ARN-810,这个分子治疗ER阳性乳腺癌的临床II期试验正在进行中。据报道[J.Med.Chem.2015,58(12),4888-4904],该分子的重要药效团为分子左侧的吡唑结构,吡唑结构内的氮原子作为氢键受体与雌激素受体结合。

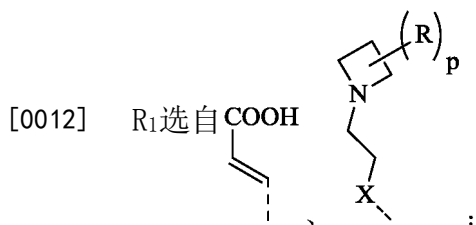


发明内容

[0009] 本发明公开了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、水合物或前药,



[0011] 其中,



[0013] X选自单键、O或S;

[0014] Y、Z分别独立地选自N或CH;

[0015] 环A选自5~10元芳基或5~10元杂芳基;

[0016] R_2 选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基；

[0017] R_3 选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基；

[0018] R_4 和 R_5 分别独立地选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基；

[0019] R_6 选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基；

[0020] R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂，或选自任选被1、2或3个R'取代的： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基-；

[0021] n选自0、1、2、3或4；

[0022] m选自0、1、2、3或4；

[0023] P选自0、1、2或3；

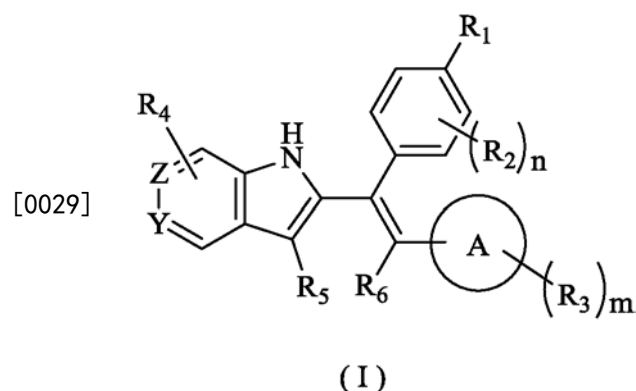
[0024] 或者，当m为2时， R_3 与 R_3 链接在一起，形成5~6元环；

[0025] R'选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、Me、Et、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃、N(CH₃)₂；

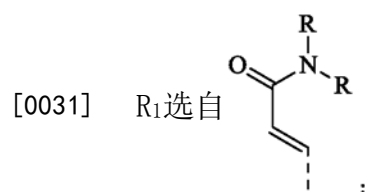
[0026] “杂”表示杂原子或杂原子团，选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-；

[0027] 以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

[0028] 本发明公开了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、水合物或前药，



[0030] 其中，



[0032] Y、Z分别独立地选自N或CH；

[0033] 环A选自5~10元芳基或5~10元杂芳基；

[0034] R_2 选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6元杂环烷基；

[0035] R_3 选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-6} 烷基、

C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基；

[0036] R₄和R₅分别独立地选自H、卤素、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的：C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基；

[0037] R₆选自任选被1、2或3个R取代的：C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基；

[0038] R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-；

[0039] n选自0、1、2、3或4；

[0040] m选自0、1、2、3或4；

[0041] 或者，当m为2时，R₃与R₃链接在一起，形成5~6元环；

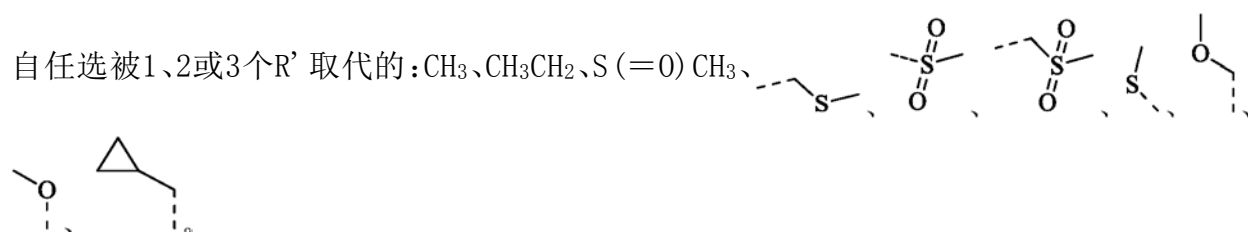
[0042] R'选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、Me、Et、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃、N(CH₃)₂；

[0043] “杂”表示杂原子或杂原子团，选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-；

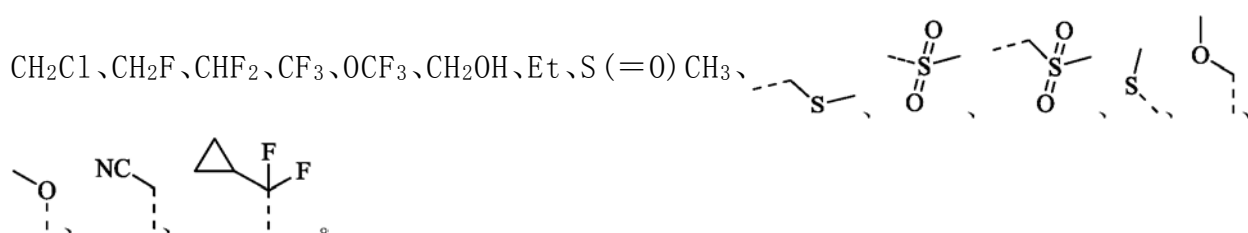
[0044] 以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

[0045] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-。

[0046] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂，或选

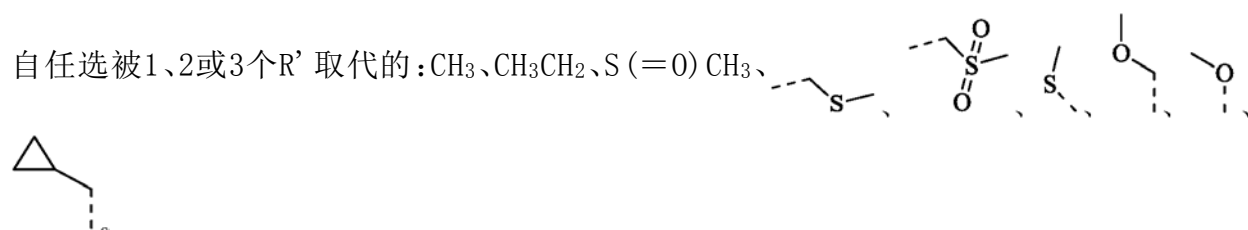


[0047] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂、CH₃、

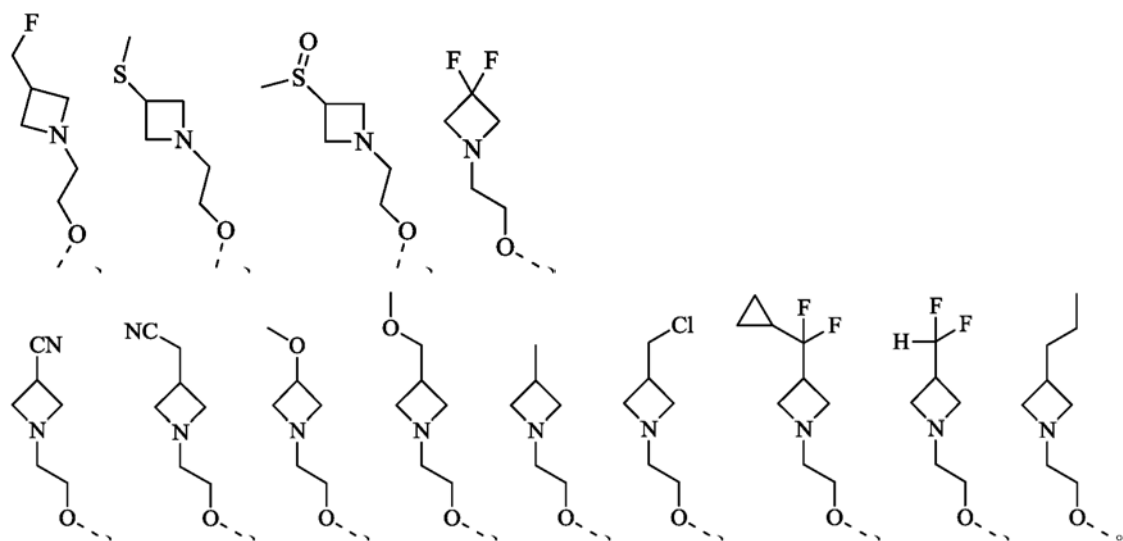
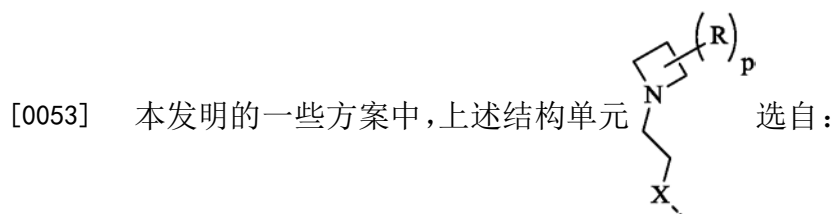
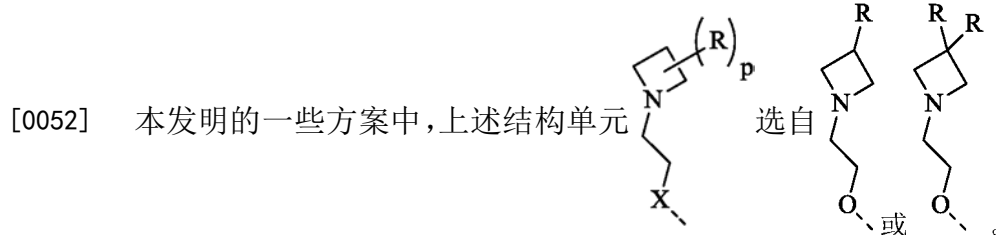
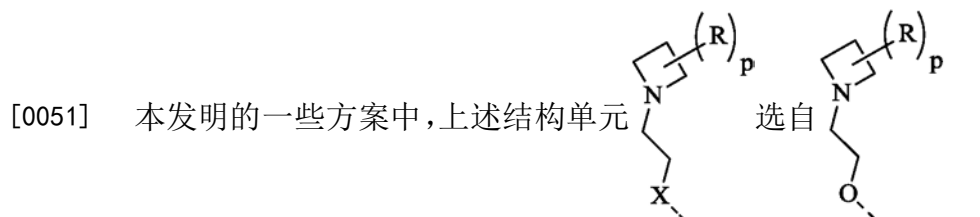
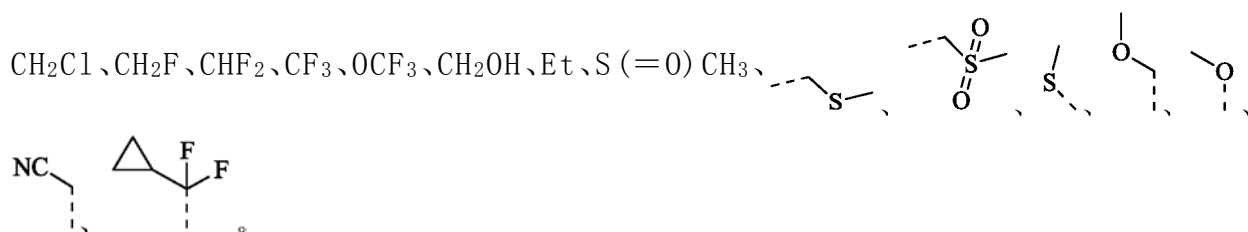


[0048] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-。

[0049] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂，或选



[0050] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂、CH₃、



[0054] 本发明的一些方案中,上述R₂选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基。

[0055] 本发明的一些方案中,上述R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基。

[0056] 本发明的一些方案中,上述R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选

被1、2或3个R取代的： CH_3 、 CH_3CH_2 、 CH_3O 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、。

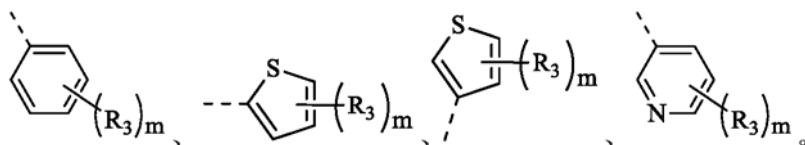
[0057] 本发明的一些方案中，上述 R_3 选自H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CF_3 、。

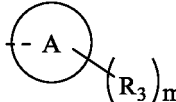
[0058] 本发明的一些方案中，上述 R_4 和 R_5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、COOH、 NH_2 ，或选自任选被1、2或3个R取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{3-6} 环烷基。

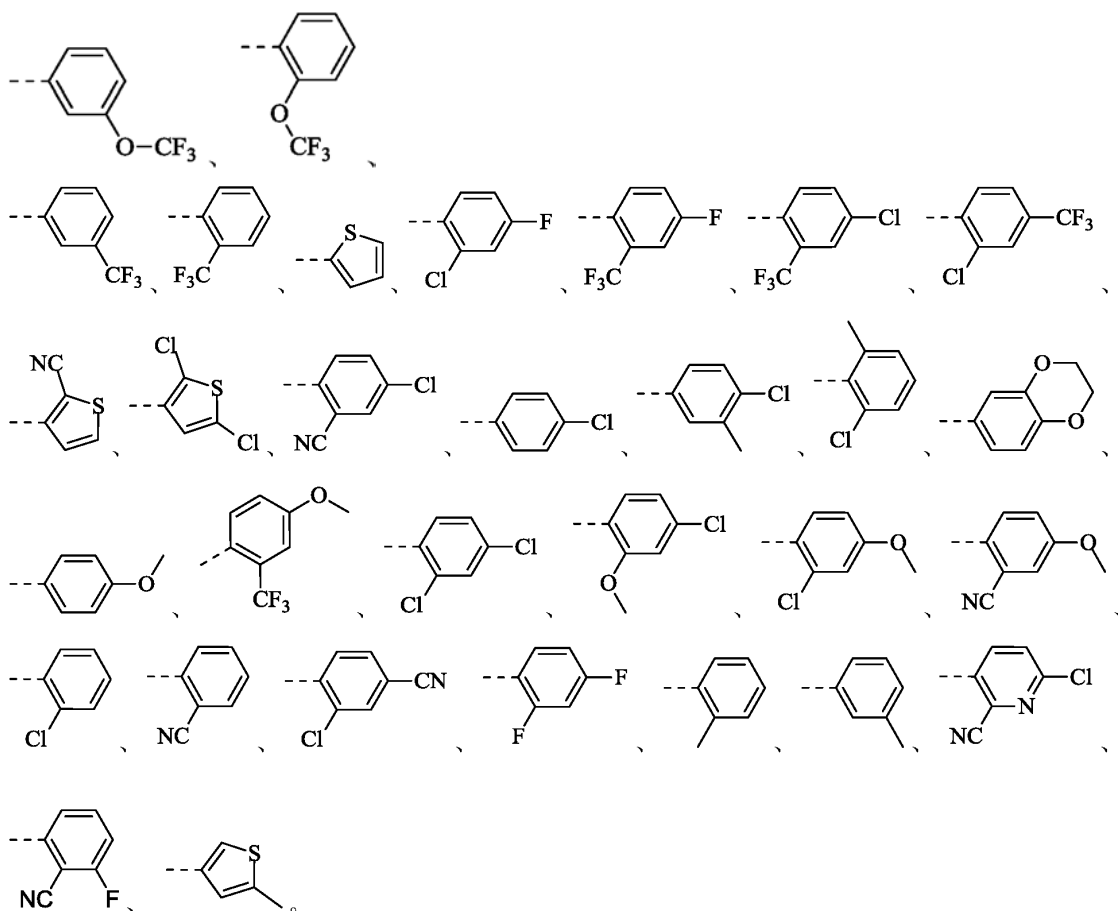
[0059] 本发明的一些方案中，上述 R_4 和 R_5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 CH_3 。

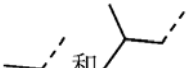
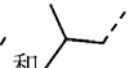
[0060] 本发明的一些方案中，上述环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基。

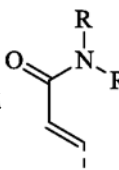
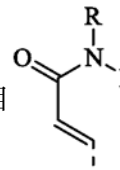
[0061] 本发明的一些方案中，上述结构单元选自

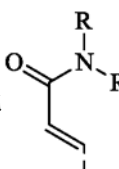
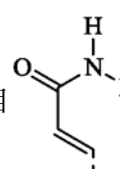
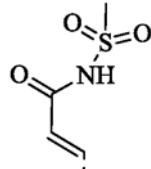


[0062] 本发明的一些方案中，上述结构单元选自

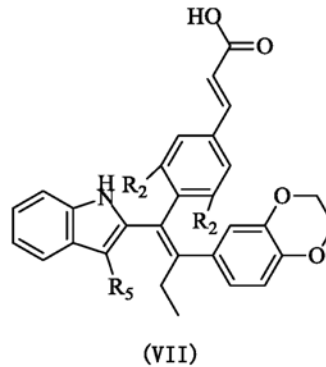
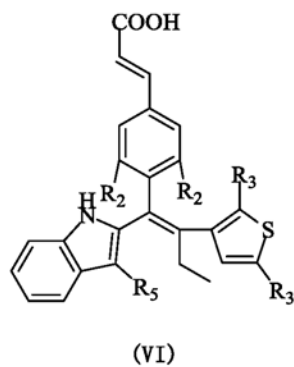
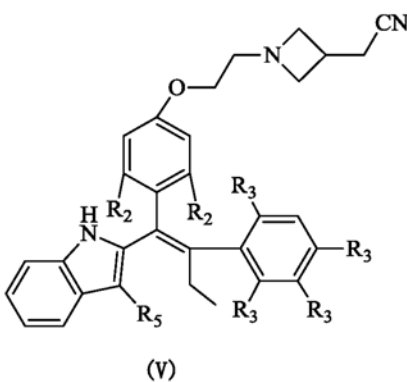
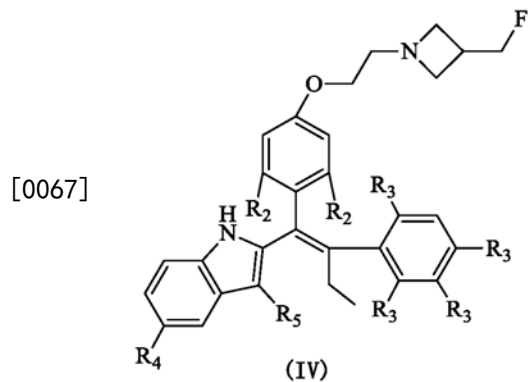
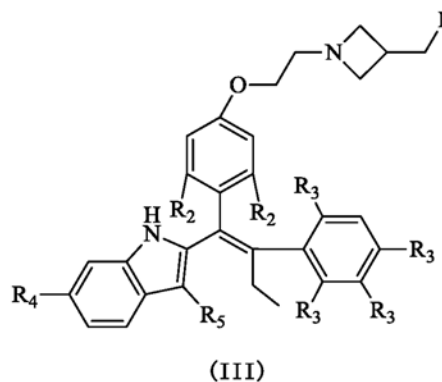
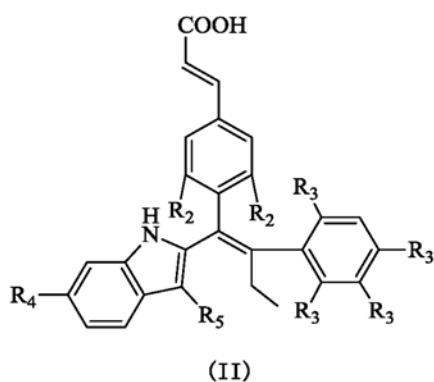


[0063] 本发明的一些方案中,上述R₆选自  和 。

[0064] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 。

[0065] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、。

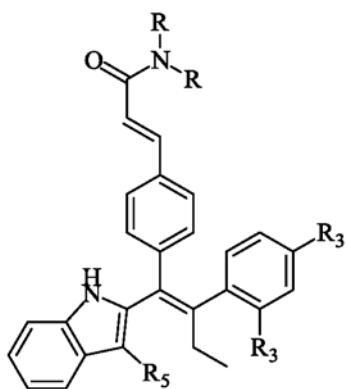
[0066] 本发明的一些方案中,上述化合物选自:



[0068] 其中,R₂、R₃、R₄、R₅如上述所定义。

[0069] 本发明的一些方案中,上述化合物选自:

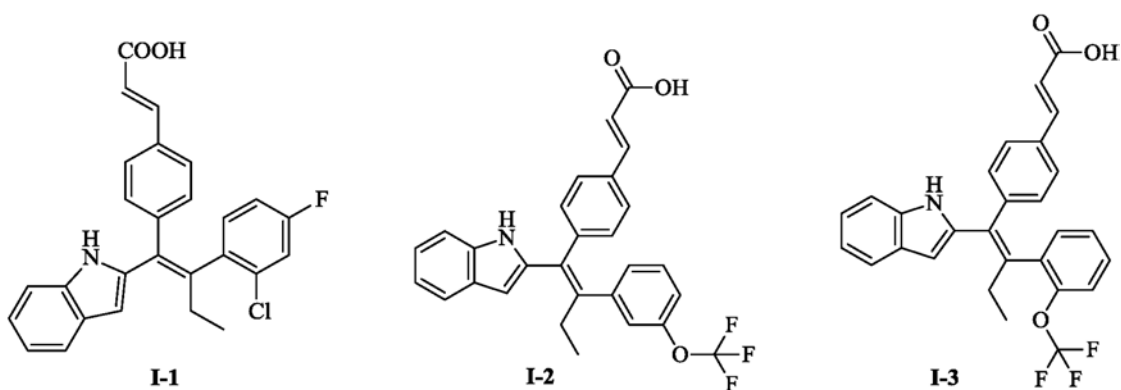
[0070]



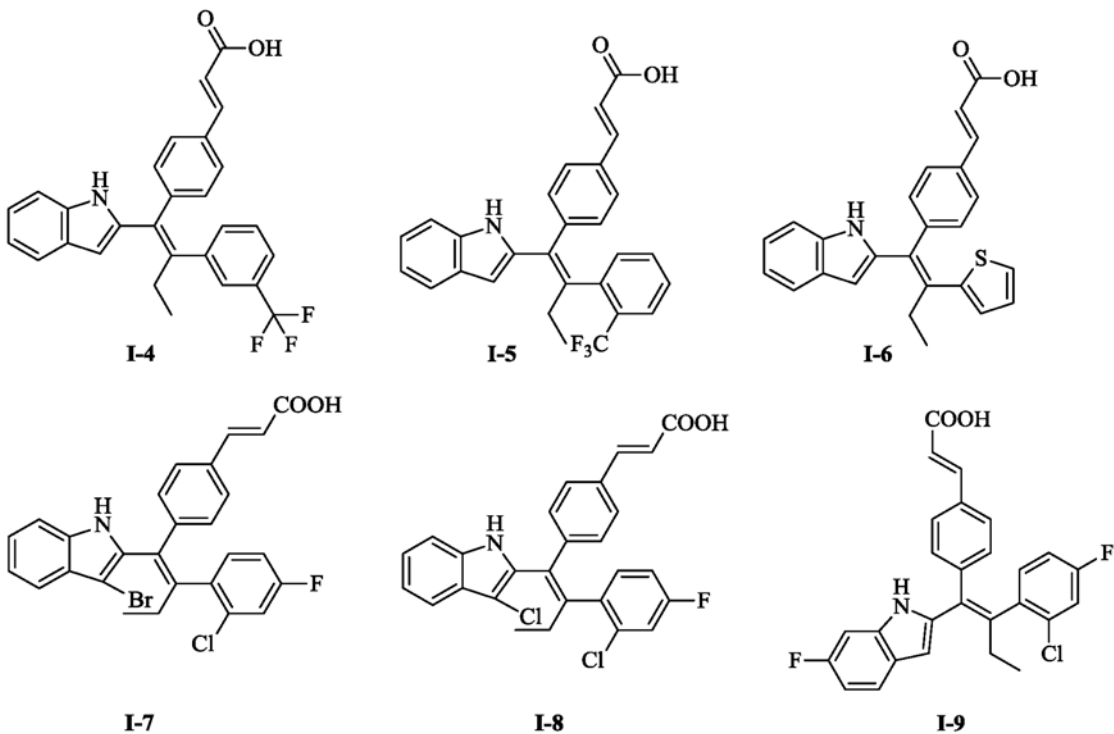
(VIII)

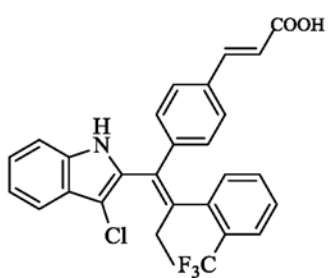
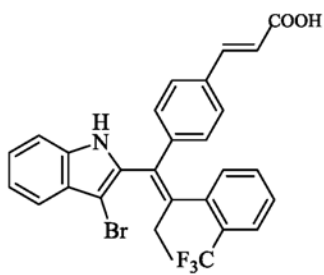
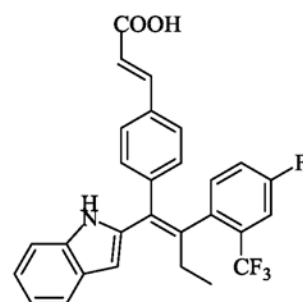
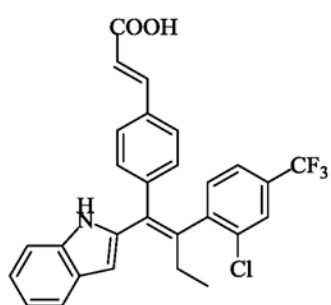
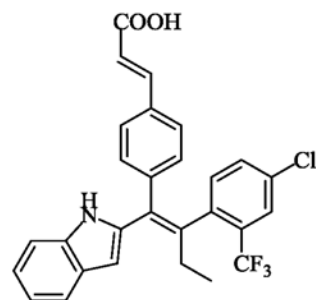
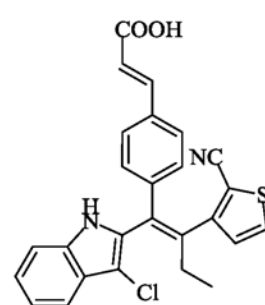
[0071] 其中, R₃、R₅、R如上述所定义。

[0072] 本发明还提供了合物或其药学上可接收的盐, 其中, 化合物选自:

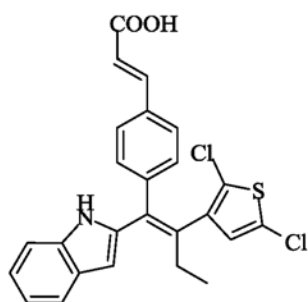
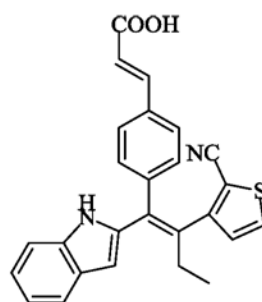
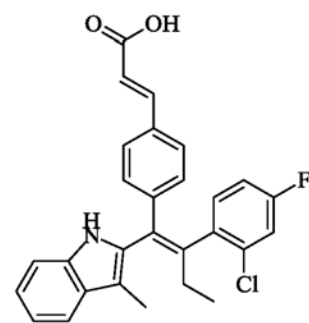
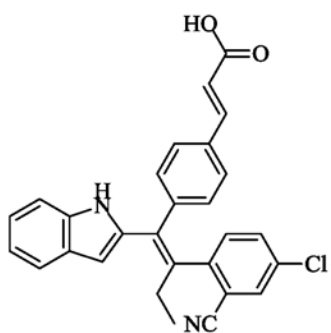
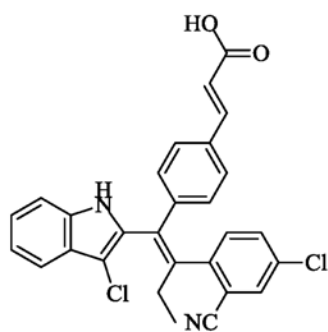
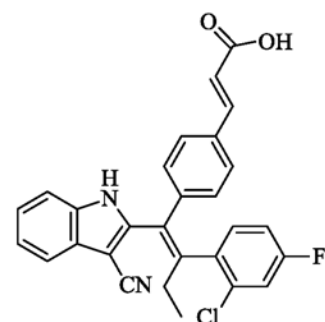


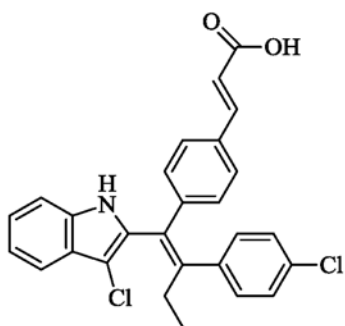
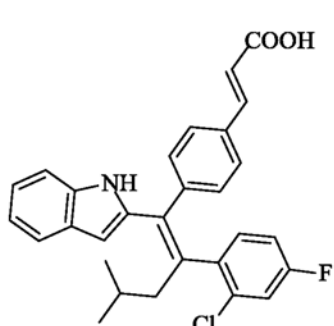
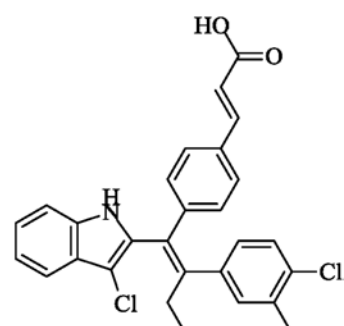
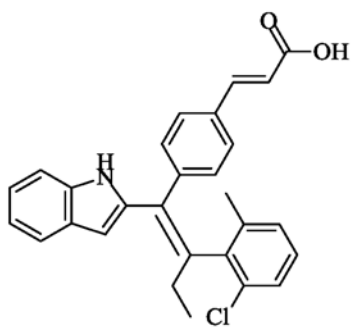
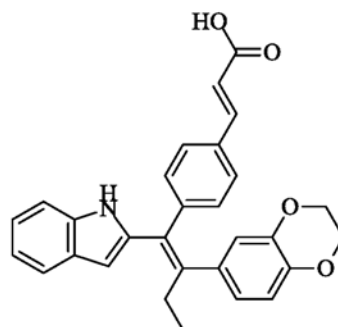
[0073]



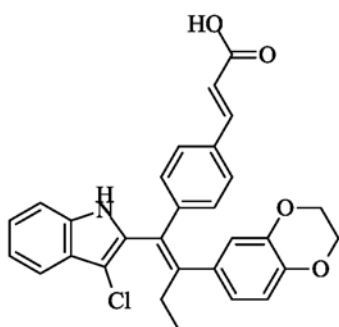
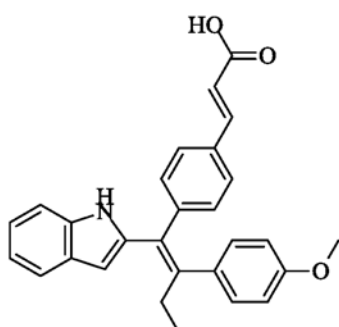
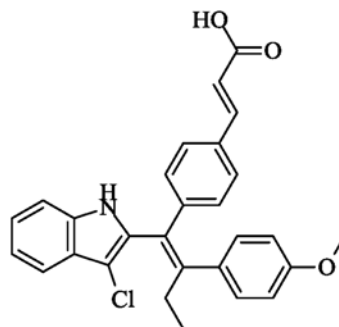
**I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15**

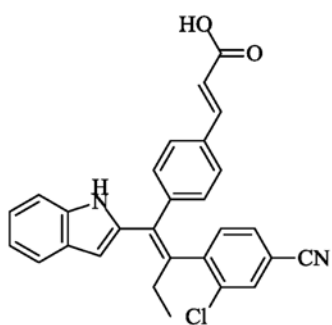
[0074]

**I-17****I-18****I-19****I-21****I-22****I-23**

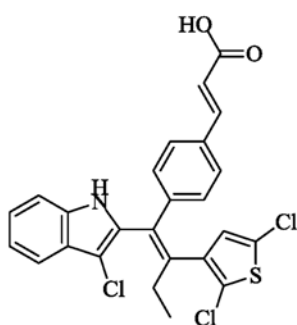
**I-24****I-27****I-28****I-29****I-30**

[0075]

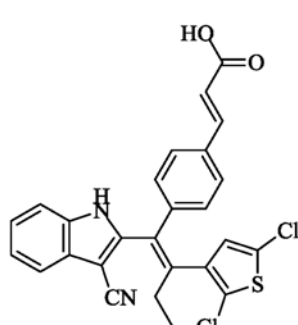
**I-31****I-32****I-33**



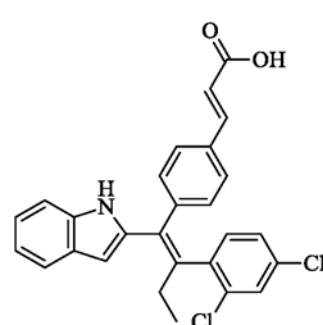
I-34



I-35

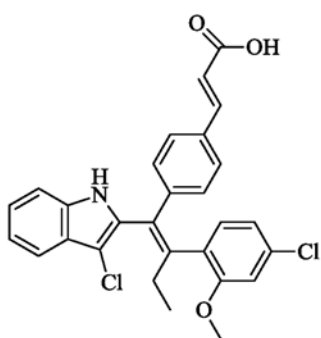


I-36

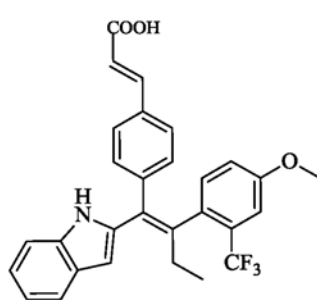


I-37

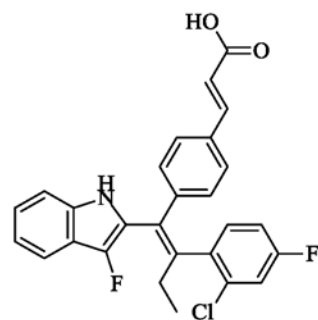
[0076]



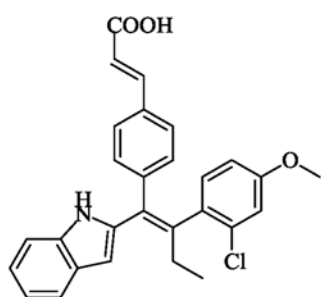
I-38



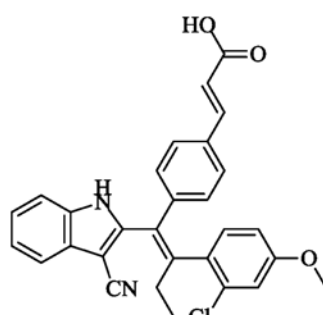
I-39



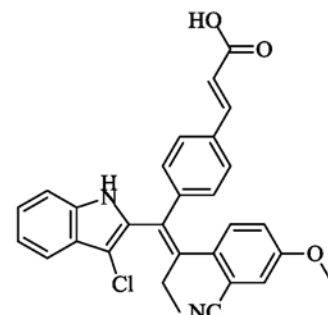
I-40



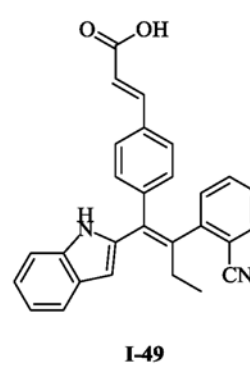
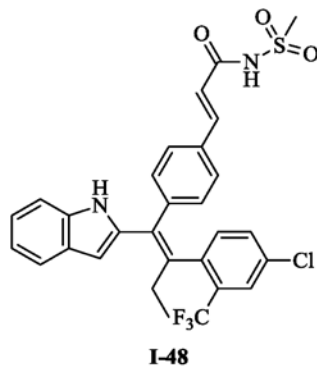
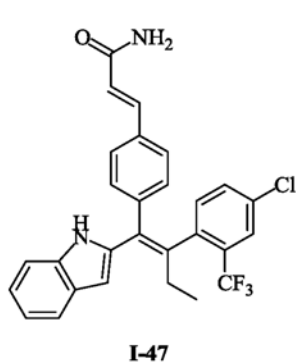
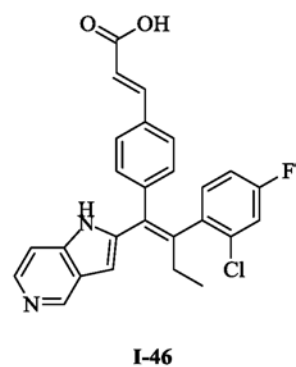
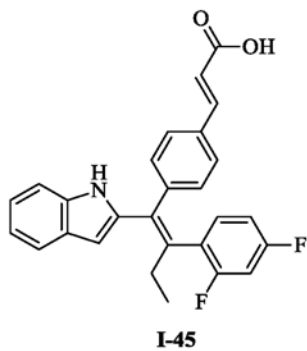
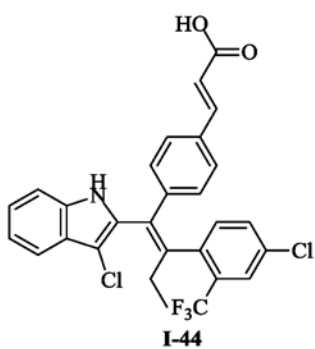
I-41



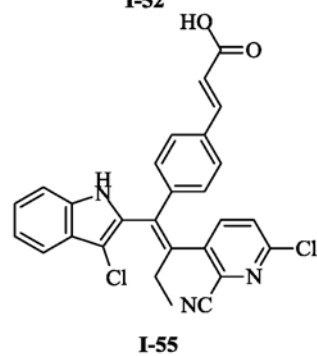
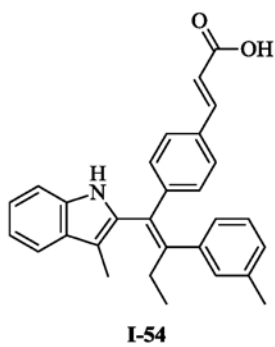
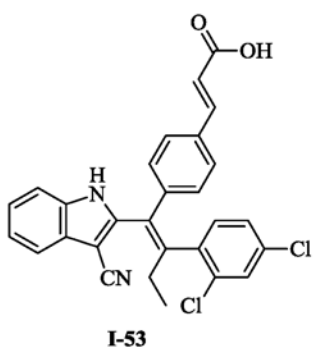
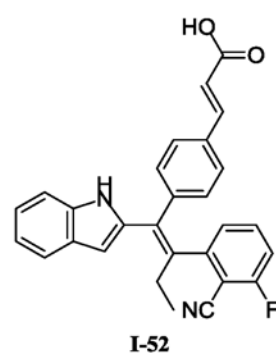
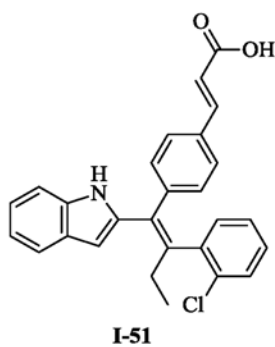
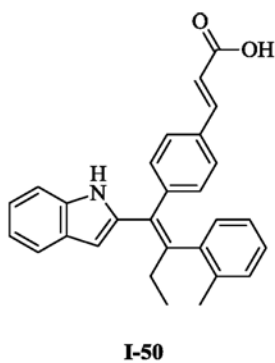
I-42

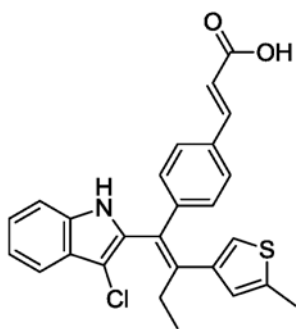
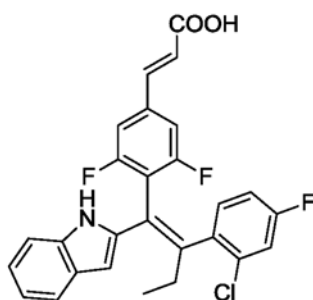
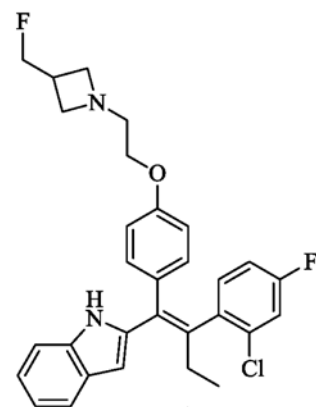
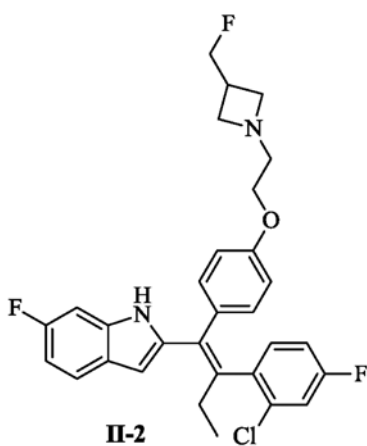
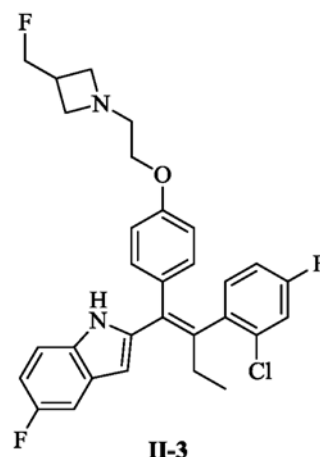
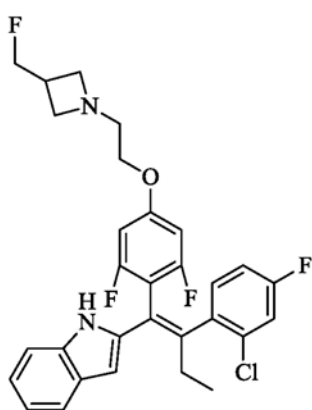
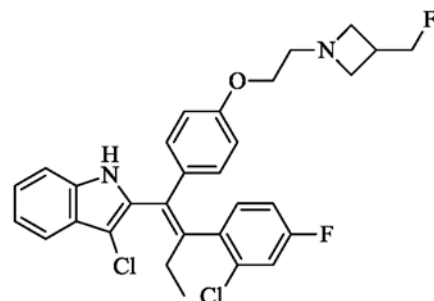
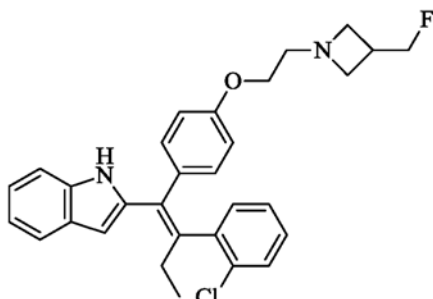
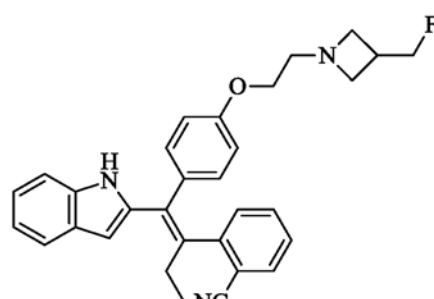


I-43

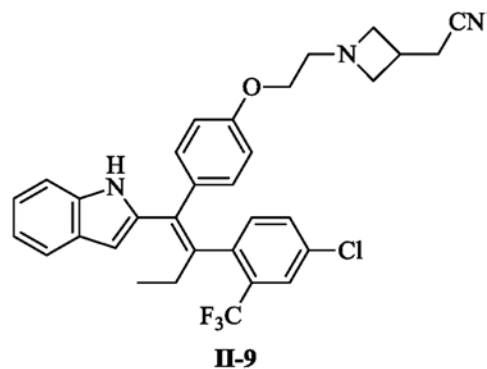
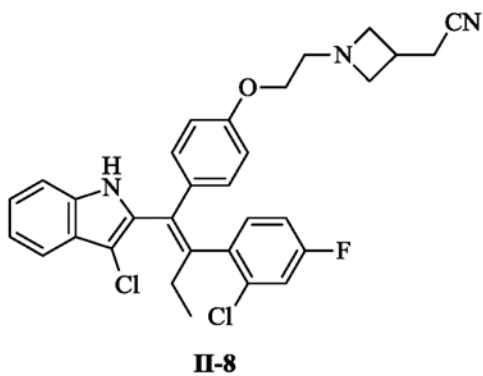


[0077]

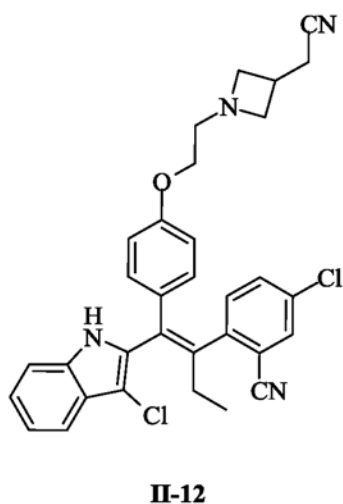
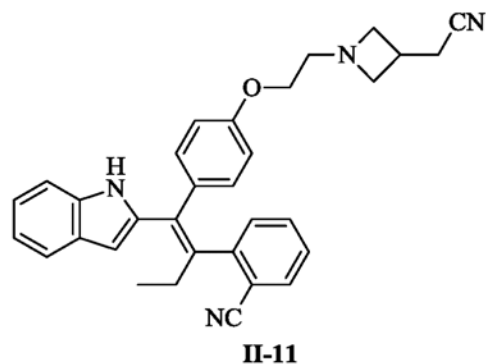
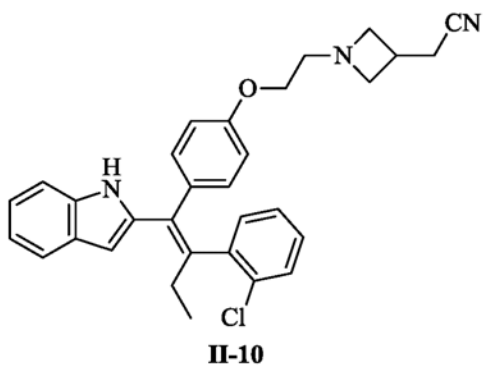


**I-56****I-57****II-1****II-2****II-3****II-4****II-5****II-6****II-7**

[0078]



[0079]



[0080] 本发明还提供了一种药物组合物,其含有治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

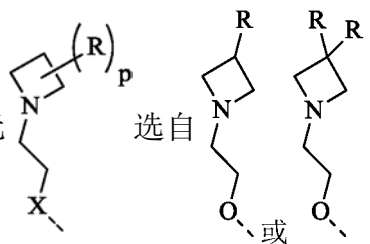
[0081] 本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗雌激素受体相关各种病症的药物中的应用。

[0082] 本发明的一些方案中,上述结构单元

选自

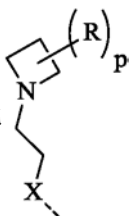
其他变量如上述所定义。

[0083] 本发明的一些方案中,上述结构单元

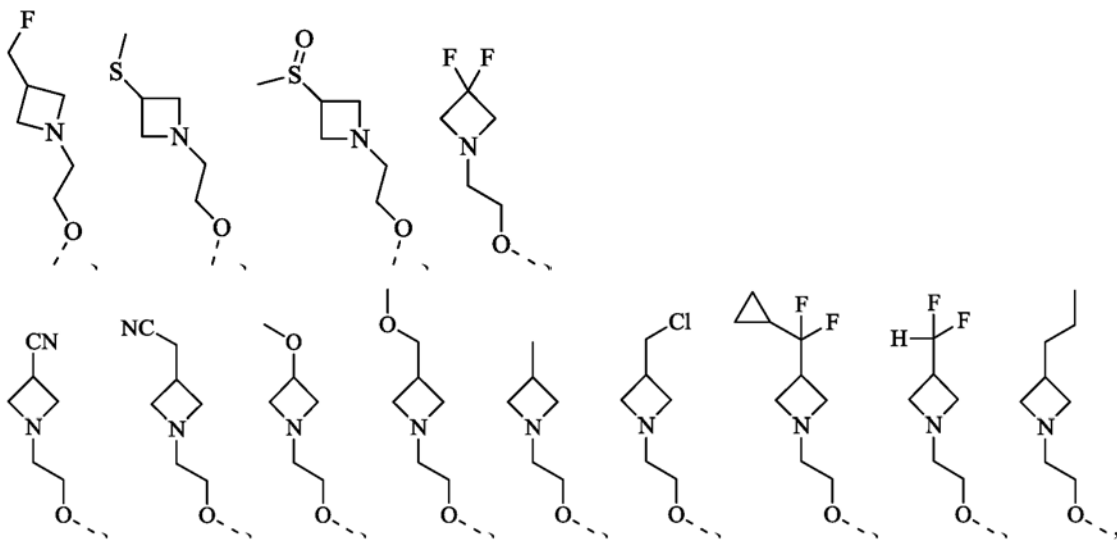


所定义。

[0084] 本发明的一些方案中,上述结构单元



选自:



[0085] 其他变量如上述所定义。

[0086] 本发明的一些方案中,上述R₂选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基,其他变量如上述所定义。

[0087] 本发明的一些方案中,上述R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基,其他变量如上述所定义。

[0088] 本发明的一些方案中,上述R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、,其他变量如上述所定义。

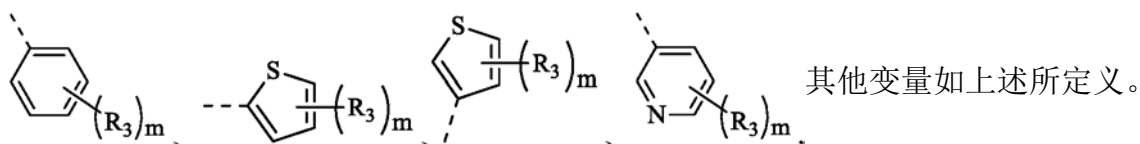
[0089] 本发明的一些方案中,上述R₃选自H、F、Cl、CN、CH₃、CF₃、,其他变量如上述所定义。

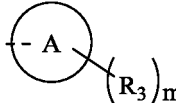
[0090] 本发明的一些方案中,上述R₄和R₅分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、COOH、NH₂,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、NH(C₁₋₄烷基)、N,N-二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基,其他变量如上述所定义。

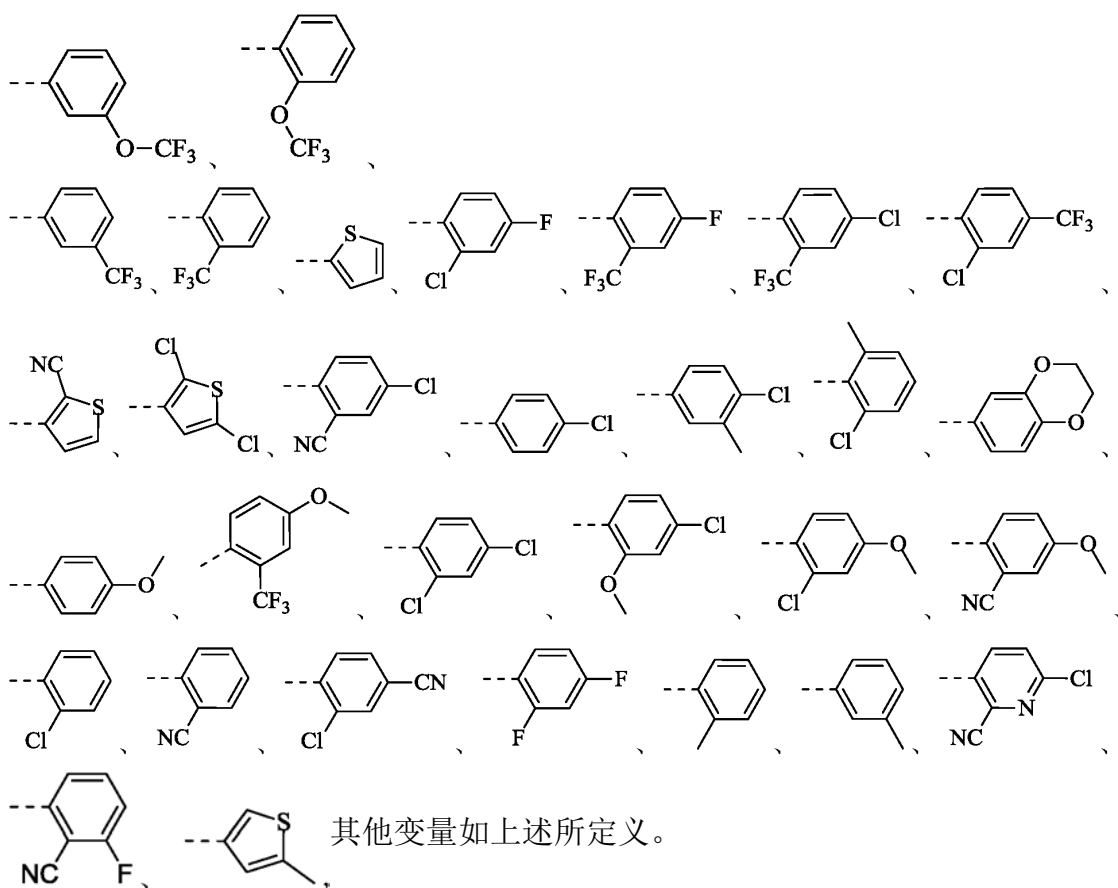
[0091] 本发明的一些方案中,上述R₄和R₅分别独立地选自H、F、Cl、Br、CN、CH₃,其他变量如上述所定义。

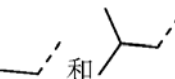
[0092] 本发明的一些方案中,上述环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基,其他变量如上述所定义。

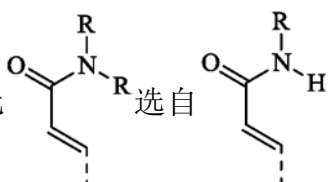
[0093] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自



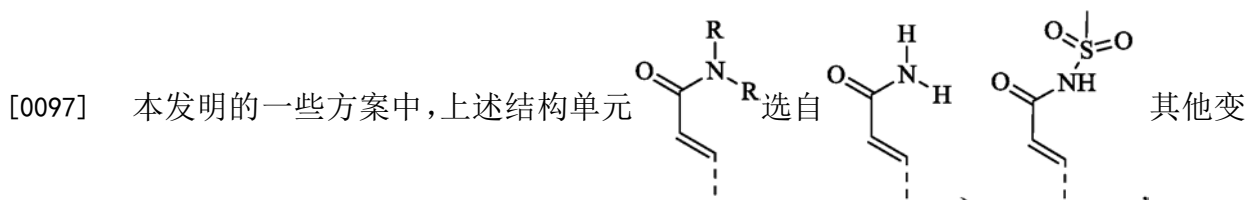
[0094] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自



[0095] 本发明的一些方案中,上述R₆选自  其他变量如上述所定义。

[0096] 本发明的一些方案中,上述结构单元  其他变量如上述所定义。

定义。



量如上述所定义。

[0098] 本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

[0099] 技术效果

[0100] 本发明化合物的用途主要为雌激素受体下调剂,可以有效降解雌激素受体,降低其在细胞内的浓度,从而达到阻断雌激素信号传导,抑制相关疾病发展的目的。本发明化合物的药效团为2-取代吡啶。与现有技术相比,本类化合物分子与靶点具有全新的结合方式;药效团结构新颖,分子结构左侧无任何氢键受体,但拥有优秀的细胞内雌激素受体降解活性。同时由于结构的变化,本类化合物可被代谢位点变少,在体内不易被代谢,半衰期长。由动物体内实验数据可知,相对于现有技术,本发明化合物在动物体内暴露量更高,作用于肿瘤位置的药物浓度,且易透过血脑屏障,在脑组织中的血药浓度较高,可以预见对脑转移性癌症有较好的疗效。本发明化合物在临床给药剂量及频率上均会小于现有技术 ARN-810,易于给药,更低的毒副作用。

[0101] 定义和说明

[0102] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0103] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0104] 优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0105] 本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物,其中,通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐,例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐,所述的无机酸或有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

[0106] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0107] 除了盐的形式,本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外,前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

[0108] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在,包括水合物形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本发明的范围之内。

[0109] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0110] 除非另有说明,除非另有说明,用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型,用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键() ,用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E/Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0111] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

[0112] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0113] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0114] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0115] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0116] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0117] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0118] “任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

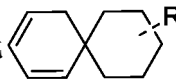
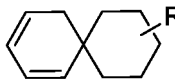
[0119] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

[0120] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

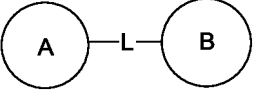
[0121] 当一个连接基团的数量为0时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

[0122] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

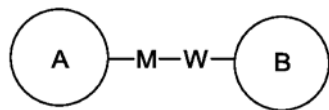
[0123] 当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如A-X中X为空缺时表示该结构实际上是A。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时,这种取代基可以

与这个环上的任意原子相键合,例如,结构单元 或  表示取代基R

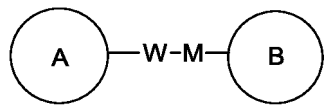
可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。当所列举的连

接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团L

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



也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环A和环B构成



所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0124] 除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-,以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

[0125] 除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定,该环任选地包含1~3个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

[0126] 除非另有规定,术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环,它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的),它们包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子,其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的,本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是,当杂环中S及O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是,杂环中S及O原子的总数不超过1。如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的5、6、7元单环或双环或7、8、9或10元双环杂环基的芳香环,它包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。值得注意的是,芳香杂环上S和O原子的总数不超过1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于:一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是,一个桥总是将单环转换成三环。桥环中,环上的取代基也可以出现在桥上。

[0127] 杂环化合物的实例包括但不限于:吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并三唑基、苯并

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

[0128] 除非另有规定,术语“烃基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、芳基等等)本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,可以是完全饱和的(如烷基)、单元或多元不饱和的(如烯基、炔基、芳基),可以是单取代或多取代的,可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基),可以包括二价或多价原子团,具有指定数量的碳原子(如C₁-C₁₂表示 1至12个碳,C₁₋₁₂选自C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁和C₁₂;C₃₋₁₂选自C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁和C₁₂)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基,所述脂肪烃基包括链状和环状,具体包括但不限于烷基、烯基、炔基,所述芳香烃基包括但不限于6-12元的芳香烃基,例如苯、萘等。在一些实施例中,术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

[0129] 除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置,包括该烃基附着于分子其余部分的位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃

和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

[0130] 除非另有规定,术语“环烷基”、“杂环烷基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烷基”、“杂烷基”。此外,就杂烷基或杂环烷基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和2-哌嗪基。

[0131] 除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烷基,可以是单取代(如 $-\text{CH}_2\text{F}$)或多取代的(如 $-\text{CF}_3$),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

[0132] 除非另有规定,“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基,丁间二烯基,戊间二烯基,己间二烯基等。

[0133] 除非另有规定,“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基等。

[0134] 除非另有规定,环烷基包括任何稳定的环状或多环烷基,任何碳原子都是饱和的,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、降冰片烷基、[2.2.2] 二环辛烷、[4.4.0] 二环癸烷等。

[0135] 除非另有规定,环烯基包括任何稳定的环状或多环烷基,该烷基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

[0136] 除非另有规定,环炔基包括任何稳定的环状或多环烷基,该烷基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。

[0137] 除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定,卤代烷基的实例包括但不仅限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。

[0138] “烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基,除非另有规定, C_{1-6} 烷氧基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和S-戊氧基。

[0139] 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如1至3个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实

施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0140] 除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-（1-萘氧基）丙基等。

[0141] 术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

[0142] 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基（Boc）；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基（Cbz）和9-苄基甲氧羰基（Fmoc）；芳基甲基，如苄基（Bn）、三苯甲基（Tr）、1,1-二-（4'-甲氧基苯基）甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基（Bn），对甲氧基苄基（PMB）、9-苄基甲基（Fm）和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。

[0143] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0144] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在Bruker Avance III 400 (400MHz) 分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的（ppm）表示。质谱是在安捷伦1200系列加6110 (&1956A) 上测定。LC/MS或Shimadzu MS包含一个DAD：SPD-M20A (LC) 和Shimadzu Micromass 2020检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源（ESI）。

[0145] 本发明采用下述缩略词：eq代表当量、等量；DCM代表二氯甲烷；PE代表石油醚；DMF代表N,N-二甲基甲酰胺；DMSO代表二甲亚砜；EtOAc, EA代表乙酸乙酯；EtOH代表乙醇；MeOH代表甲醇；Cbz代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；Boc代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；THF代表四氢呋喃；Boc2O代表二-叔丁基二碳酸酯；DBU代表1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯，

NBS代表N-溴代琥珀酰胺,NCS代表N-氯代琥珀酰胺,HMPA代表六甲基磷酰三胺,LDA,二异丙基胺基锂,DPPF, dppf代表二三苯基膦二茂铁,MeCN代表乙腈,BBr₃代表三溴化硼,Ad₂nBuP代表二金刚烷基正丁基膦。

[0146] 用配有Shimadzu SIL-20A自动进样器和日本岛津DAD:SPD-M20A探测器的岛津LC20AB系统进行高效液相色谱分析,采用Xtimate C18(3m填料,规格为2.1x 300mm)色谱柱。0-60AB_6分钟的方法:应用线性梯度,以100%A(A为0.0675% TFA的水溶液)开始洗脱,并以60%B(B为0.0625% TFA的MeCN溶液)结束洗脱,整个过程为4.2分钟,然后以60%B洗脱1分钟。将色谱柱再平衡0.8 分钟达到100:0,总运行时间为6分钟。10-80AB_6分钟的方法:应用线性梯度,以90%A(A为0.0675% TFA的水溶液)开始洗脱,并以80%B(B为0.0625%TFA的乙腈溶液)结束洗脱,整个过程为4.2分钟,然后以80%B洗脱1分钟。将色谱柱再平衡0.8分钟达到90:10,总运行时间为6分钟。柱温为 50℃,流速为0.8mL/min。二极管阵列检测器扫描波长为200-400nm。

[0147] 在Sanpont-group的硅胶GF254上进行薄层色谱分析(TLC),常用紫外光灯照射检出斑点,在某些情况下也采用其他方法检视斑点,在这些情况下,用碘(10g硅胶中加入约1g碘并彻底混合而成)、香草醛(溶解大约1g香草醛于100mL 10%H₂SO₄中制得)、茚三酮(从Aldrich购得)或特殊显色剂(彻底混合25g (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O、5g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆、450mL H₂O和50mL浓H₂SO₄而制得)展开薄层板,检视化合物。采用Still,W.C.;Kahn,M.;and Mitra,M.Journal of Organic Chemistry,1978,43, 2923-2925.中所公开技术的类似方法,在Silicycle的40-63μm(230-400目)硅胶上进行快速柱色谱。快速柱色谱或薄层色谱的常用溶剂是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

[0148] 在Gilson-281Prep LC 322系统上采用吉尔森UV/VIS-156探测器进行制备色谱分析,所采用的色谱柱是Agella Venusil ASB Prep C18,5m、150x 21.2mm;Phenomenex Gemini C18,5m、150x 30mm; Boston Symmetrix C18,5m、150x 30mm;或者Phenomenex Synergi C18,4m、150x 30mm。在流速约为25mL/min时,用低梯度的乙腈/水洗脱化合物,其中水中含有0.05% HCl、0.25% HCOOH或 0.5% NH₃•H₂O,总运行时间为8-15分钟。

[0149] 用带有Agilent1260自动进样器和Agilent DAD:1260检测器的Agilent 1260Infinity SFC系统进行SFC分析。色谱柱采用Chiralcel OD-H 250x 4.6mm I.D.,5μm或者Chiralpak AS-H 250x 4.6mm I.D., 5m或者Chiralpak AD-H 250x 4.6mm I.D.,5m。OD-H_5_40_2.35ML的色谱条件:Chiralcel OD-H 色谱柱(规格为250x 4.6mm I.D.,5m m填料),流动相为40%乙醇(0.05%DEA)-CO₂;流速为2.35 mL/min;检测波长为220nm。AS-H_3_40_2.35ML色谱条件:Chiralpak AS-H色谱柱(规格为250x 4.6 mm I.D.,5m填料);流动相为40%甲醇(0.05%DEA)-CO₂;流速为2.35mL/min,检测波长为220nm。OD-H_3_40_2.35M色谱条件:Chiralcel OD-H色谱柱(规格为250x 4.6mm I.D,5m填料),流动相为40%甲醇(0.05%DEA)-CO₂,流速为2.35mL/min,检测波长为220nm。AD-H_2_50_2.35ML色谱条件:Chiralpak AD-H色谱柱(规格为250x 4.6mm I.D,5mm填料),流动相为50%甲醇(0.1% MEA)-CO₂,流速为2.35mL/min,检测波长为220nm。

[0150] 在使用Gilson UV检测器的Waters Thar 80Pre-SFC系统上进行制备型SFC分析,所采用的色谱柱为Chiralcel OD-H(规格为250x 4.6mm I.D,5m填料)或者Chiralpak AD-H(规格为250x 4.6mm I.D,5m填料)。在流速约为40-80mL/min时,用低梯度的乙醇-二氧化碳

或者甲醇-二氧化碳洗脱化合物,其中甲醇或乙醇含有0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、0.05%DEA或者0.1%MEA,总运行时间为20-30分钟。

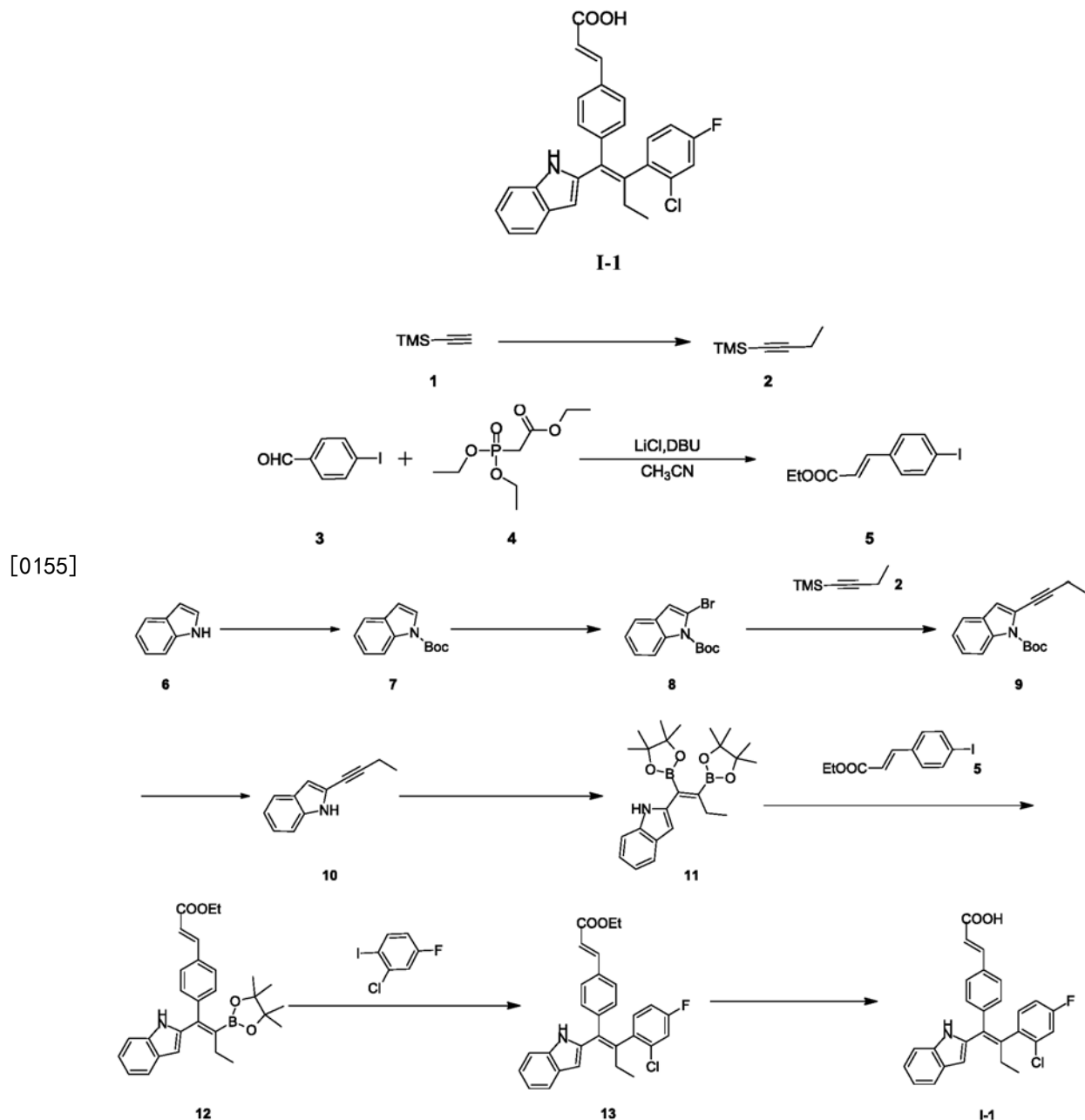
[0151] 化合物经手工或者ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

[0152] 下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。

[0153] 本领域技术人员应该知道,为了制备本发明化合物,各个反应流程中反应步骤的顺序可以是不同的,这也属于本发明的范围。

[0154] 实施例1



[0156] 步骤A:在-75℃和氮气保护下,将正丁基锂(2.5M,428.40mL,1.05eq)缓慢滴加(用时1个小时)到1(100.00g,1.02mol,140.85mL,1.00eq)的四氢呋喃(500mL)溶液中。反应液升到0℃搅拌10分钟后再将温度降低到-75℃,然后加入六甲基磷酰三胺(201.06g,

1.12mol, 197.12mL, 1.10eq) (用时1个小时)。反应液在-75℃搅拌一个小时候加入碘乙烷 (198.86g, 1.27mol, 101.98mL, 1.25eq) (用时一个小时), 然后升温至20℃下反应10个小时后加入400毫升水, 分液后有机相用400毫升水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后通过蒸馏分离得到无色液体产品2 (65.00g, 514.77mmol, 产率50.47%)。

[0157] 步骤B: 向3 (10.00g, 43.10mmol, 1.00eq) 的100毫升乙腈溶液中加入磷酰基乙酸三乙酯4 (11.60g, 51.72mmol, 10.26mL, 1.20eq) 和氯化锂 (3.65g, 86.20mmol, 1.77mL, 2.00eq), 在0℃和氮气保护下, 逐滴的加入DBU (8.53g, 56.03mmol, 8.45mL, 1.30eq) 的乙腈溶液 (用时30分钟), 反应液在15℃下反应1个小时后加入100毫升水, 分液后水相再用70毫升二氯甲烷萃取两次。联合的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (PE:EA=100:1-30:1) 得到黄色固体产品5 (12.00 g, 39.72mmol, 产率92.16%)。

[0158] 步骤C: 向6 (35.00g, 298.76mmol, 1.00eq) 的400毫升二氯甲烷溶液中加入二甲氨基吡啶 (3.65g, 29.88mmol, 0.10eq) 和Boc₂O (68.46g, 313.70mmol, 72.07mL, 1.05eq)。反应液在20℃下反应12个小时后用400毫升氯化铵溶液萃洗两次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得无色油状产品7 (60.00 g, 276.17mmol, 产率92.44%)。

[0159] 步骤D: 在-75℃和氮气保护下, 将二异丙基氨基锂 (2M, 75.95mL, 1.10eq) 缓慢滴加到7 (30.00g, 138.08mmol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (400mL) 溶液中。反应液在-75℃搅拌30分钟后加入溴氰 (55.40g, 523.04mmol, 38.47mL, 3.79eq), 然后升温至15℃下反应12个小时, 加入400毫升水, 分液后有机相用300毫升水洗三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (PE:EA=1:0-50:1) 分离得到黄色得到黄色油状产品8 (39.00g, 粗品)。

[0160] 步骤E: 向8 (39.00g, 131.69mmol, 1.00eq) 的300毫升N,N-二甲基乙酰胺溶液中加入碳酸铯 (85.81 g, 263.38mmol, 2.00eq), 碘化亚铜 (1.25g, 6.58mmol, 0.05eq), 醋酸铍 (1.48g, 6.58mmol, 0.05eq) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (3.65g, 6.58mmol, 0.05eq), 然后在氮气保护下加入2 (33.26g, 263.38mmol, 2.00eq)。反应液在80℃下反应12个小时后加入1L乙酸乙酯和1L水, 过滤后分液, 有机层用1L水萃洗3次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (PE:EA=1:0-30:1) 得到黄色油状产品9 (27.00g, 粗品)。

[0161] 步骤F: 向9 (27.00g, 100.25mmol, 1.00eq) 的300毫升甲醇和15mL水溶液中加入碳酸钾 (69.27g, 501.25mmol, 5.00eq)。反应液在70℃下反应12个小时后过滤浓缩, 加入300毫升乙酸乙酯后用300 毫升水萃洗2次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (PE:EA=100:1-30:1) 分离得到黄色固体产品10 (7.50g, 44.32mmol, 产率44.21%)。MS [ESI, M+1]: 170.1。

[0162] 步骤G: 向5 (3.00g, 17.73mmol, 1.00eq) 的30毫升二甲基四氢呋喃溶液中加入双频哪醇硼酸酯 (4.50g, 17.73mmol, 1.00eq) 和四(三苯基磷)铂 (1.10g, 886.50umol, 0.05eq)。反应液在70℃和氮气保护下反应5个小时后冷却到室温, 反应液中的6无需纯化直接用于下一步反应。

[0163] 步骤H: 在0℃下向10 (7.50g, 17.72mmol, 1.00eq) 的70毫升二甲基四氢呋喃和3毫升水溶液中加入碳酸铯 (11.55g, 35.44mmol, 2.00eq), 化合物5 (4.28g, 14.18mmol, 0.80eq)

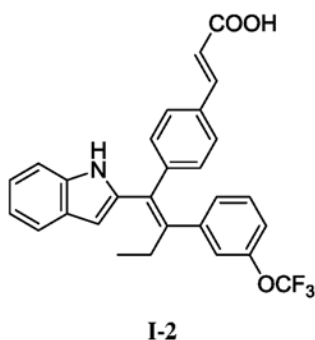
和二(三苯基磷)二氯化钯(622.02mg, 886.00 μ mol, 0.05eq)。反应液在15℃和氮气保护下反应12个小时, 反应液中11无需纯化直接用于下一步反应。

[0164] 步骤I: 向11(8.30g, 17.61mmol, 1.00eq)的100毫升二甲基四氢呋喃溶液中加入2-氯-4-氟碘苯(9.03g, 35.22mmol, 2.00eq), 氢氧化钾溶液(4M, 22.01mL, 5.00eq)和二(三苯基磷)二氯化钯(617.94 mg, 880.50 μ mol, 0.05eq)。反应液在70℃和氮气保护下反应12个小时后用硅藻土过滤, 滤液用100 毫升饱和食盐水萃洗2次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析(PE:EA=40:1-10:1)分离得到黄色固体产品13(4.50g, 5.57mmol, 产率31.65%, 纯度58.7%)。MS[ESI, M+1]: 474.3。

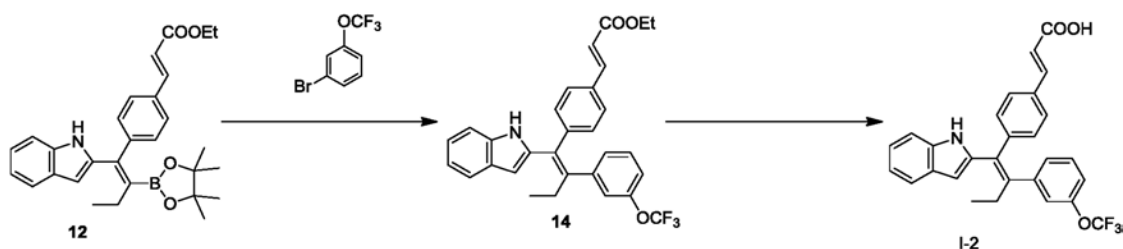
[0165] 步骤J: 向13(4.50g, 5.57mmol, 1.00eq)的30毫升甲醇, 30毫升四氢呋喃和10毫升水的混合溶液中加入氢氧化锂(1.33g, 55.73mmol, 10.00eq)。反应液在35℃下反应1个小时后加入30毫升水, 然后用1M的盐酸溶液调节pH到5, 再用50毫升乙酸乙酯萃取两次, 联合的有机层用60毫升水萃洗两次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备HPLC(甲酸体系)分离得到产品I-1(2.10g, 4.69mmol, 产率84.13%, 纯度99.5%)。MS[ESI, M+1]: 446.1。

[0166] ^1H NMR EW3644-175-P1B(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.34(s, 1H), 10.75(s, 1H), 7.56(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.42(m, 3H), 7.36(dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(dt, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.06(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.96(m, 3H), 6.57(s, 1H), 6.41(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.59(m, 2H), 0.99(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0167] 实施例2



[0168]



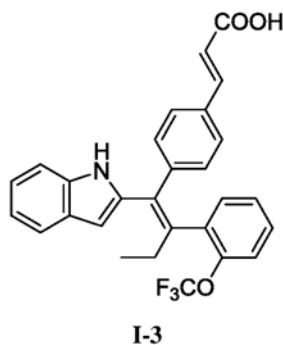
[0169] 步骤A: 将化合物12(556.08mg, 1.18mmol, 1.00eq), 3-三氟甲氧基溴苯(572.85mg, 2.11mmol, 1.80 eq), 氢氧化钾水溶液(4M, 1.64mL, 5.60eq), 二氯二三苯基磷钯(24.64mg, 35.10 μ mol, 0.03eq)的20毫升2-甲基四氢呋喃溶液用氮气置换三次。在氮气保护下于80℃反应24小时。反应液用20毫升水稀释后, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次50毫升。合并的有机相用50毫升饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 拌样, 过柱纯化得到黄色油状粗

品化合物14 (200.00mg) 直接用于下一步。

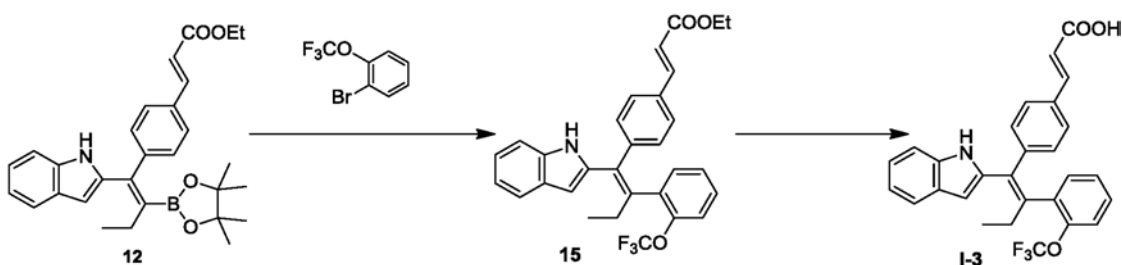
[0170] 步骤B:向溶有化合物14 (200.00mg, 408.56 μ mol, 1.00eq) 的20毫升甲醇和6毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (83.00mg, 1.98mmol, 5.00eq), 反应液于30℃下反应3小时。将反应液缓慢倒入 100毫升, 加入3摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5到6, 然后用二氯甲烷萃取两次, 每次100毫升, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品甲酸制备纯化得到I-2 (22.00mg, 46.08 μ mol, 产率11.65%)。MS[ESI, M+1]: 478.1

[0171] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 10.78 (br. s., 1H), 7.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.50-7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.10-6.85 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 6.42 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 0.98 (t, J=6.8Hz, 3H)

[0172] 实施例3



[0173]

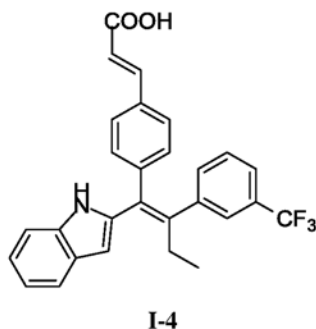


[0174] 步骤A:将化合物12 (556.08mg, 1.18mmol, 1.00eq), 2-三氟甲氧基溴苯 (281.98mg, 1.17mmol, 174.06 μ L, 1.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 1.64mL, 5.60eq), 二氯二苯基磷钼 (24.64mg, 35.10 μ mol, 0.03eq) 的20毫升2-甲基四氢呋喃溶液用氮气置换三次。在氮气保护下于80℃反应24小时。反应液用 20毫升水稀释后, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次50毫升。合并的有机相用饱和食盐水洗一次, 每次100 毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 拌样, 过柱纯化得到黄色油状粗品化合物15 (380.00mg) 直接用于下一步。

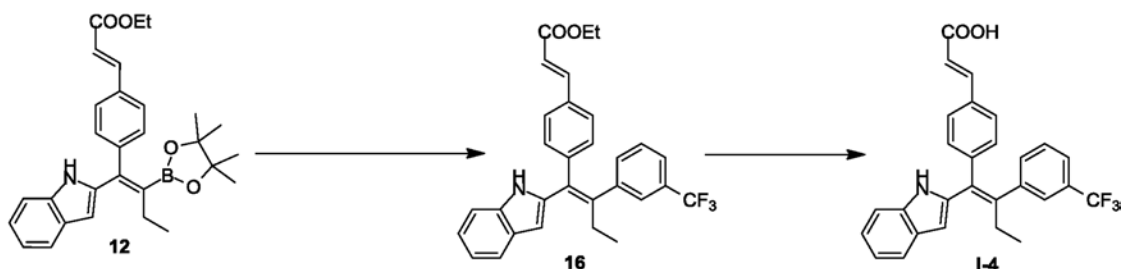
[0175] 步骤B:向溶有化合物15 (380.00mg, 751.69 μ mol, 1.00eq) 的6毫升四氢呋喃, 20毫升甲醇和6毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (83.00mg, 1.98mmol, 5.00eq), 反应液于30℃下反应7小时。将反应液浓缩至1毫升, 加入3摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5到6, 然后用二氯甲烷萃取两次, 每次50毫升, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品甲酸制备纯化得到产品I-3 (45.00 mg, 94.25 μ mol, 12.54% yield)。MS[ESI, M+1]: 478.0

[0176] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 10.77 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.36-7.15 (m, 5H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.6Hz, 3H).

[0177] 实施例4



[0178]

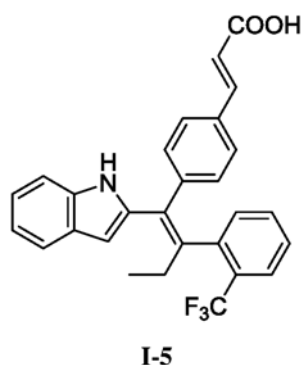


[0179] 步骤A:向12 (278.00mg, 589.75 μ mol, 1.00eq) 的10毫升二甲基四氢呋喃溶液中加入3-三氟甲基碘苯 (320.84mg, 1.18mmol, 169.76 μ L, 2.00eq), 氢氧化钾溶液 (4M, 737.19 μ L, 5.00eq) 和二(三苯基磷) 二氯化钯 (20.70mg, 29.49 μ mol, 0.05eq)。反应液在70℃和氮气保护下反应12个小时后加入20毫升乙酸乙酯, 用硅藻土过滤, 滤液用30毫升饱和食盐水萃取2次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (PE:EA=20:1-10:1) 分离得到黄色粘稠状产品16 (200.00mg, 粗品)。MS (ESI, M+1): 490.2。

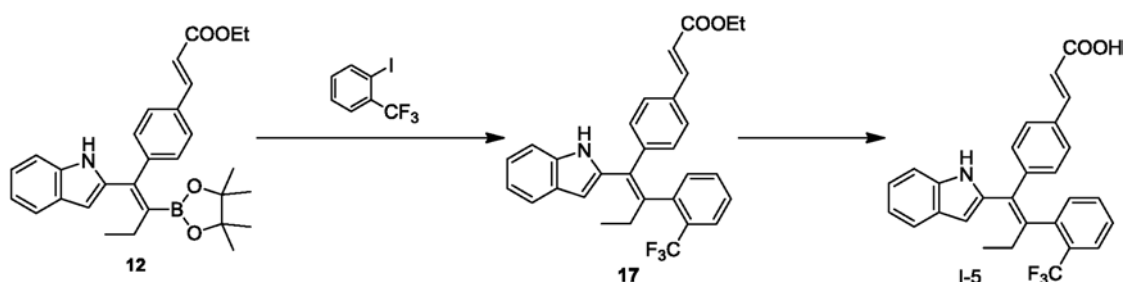
[0180] 步骤B:向16 (200.00mg, 408.56 μ mol, 1.00eq) 的2毫升甲醇, 2毫升四氢呋喃和2毫升水的混合溶液中加入氢氧化锂 (97.85mg, 4.09mmol, 10.00eq)。反应液在30℃下反应1个小时后加入10毫升水, 然后用1M的盐酸溶液调节pH到5, 再用10毫升乙酸乙酯萃取两次, 联合的有机层用10毫升水萃取两次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备HPLC (甲酸体系) 分离得到产品 I-4 (20.90mg, 45.29 μ mol, 产率11.09%, 纯度100%)。MS (ESI, M+1): 462.2。

[0181] ^1H NMR EW3644-177-P1B (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.40 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.75 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0182] 实施例5



[0183]

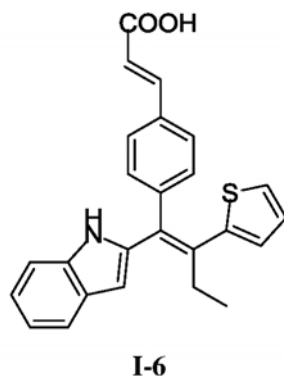


[0184] 步骤A:将化合物12 (558.00mg, 1.18mmol, 1.00eq), 2-三氟甲基碘苯 (572.85mg, 2.11mmol, 1.80 eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 1.64mL, 5.60eq), 二氯二三苯基磷钡 (24.64mg, 35.10umol, 0.03eq) 的10毫升2-甲基四氢呋喃溶液用氮气置换三次, 于80℃反应24小时。反应液用30毫升水稀释后, 用乙酸乙酯萃取三次, 每次50毫升。合并的有机相用饱和食盐水洗两次, 每次50毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 拌样, 过柱纯化得到黄色油状粗品化合物17 (200.00mg) 直接用于下一步

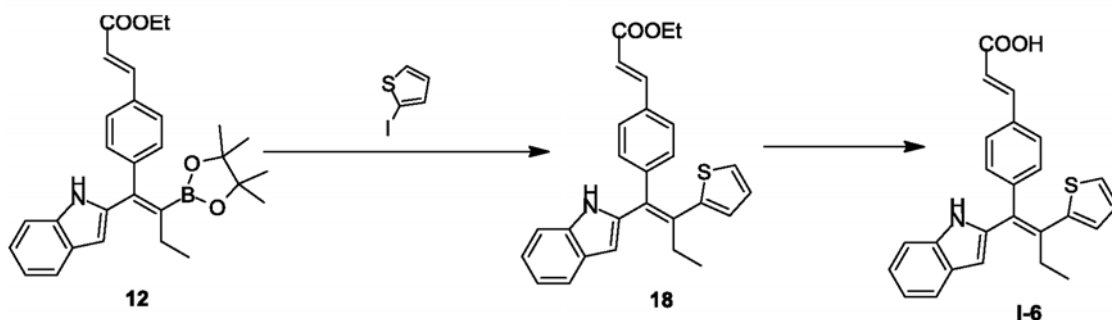
[0185] 步骤B:向溶有化合物17 (200.00mg, 408.56umol, 1.00eq) 的6毫升四氢呋喃, 20毫升甲醇和6毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (85.71mg, 2.04mmol, 5.00eq), 反应液于30℃下反应3小时。将反应液浓缩至1毫升, 加入3摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5到6, 然后用二氯甲烷萃取两次, 每次50毫升, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品甲酸制备纯化得到产品I-5 (44.90 mg, 97.30umol, 产率22.45%)。MS[ESI, M+1]: 462.1

[0186] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 10.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.46-7.29 (m, 6H), 7.12-6.90 (m, 4H), 6.59-6.50 (m, 1H), 6.39 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 0.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0187] 实施例6



[0188]

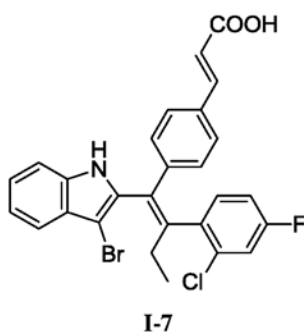


[0189] 步骤A:向化合物12 (279.00mg, 590.95 μ mol, 1.00eq), 2-碘代噻吩 (247.74mg, 1.18mmol, 120.26 μ L, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 737.19 μ L, 5.00eq), 二氯二三苯基磷钯 (20.70mg, 29.49 μ mol, 0.05eq) 的 10毫升2-甲基四氢呋喃溶液用氮气置换三次, 于70℃反应12小时。反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后过滤, 滤液用饱和食盐水洗两次, 每次30毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱分离 (石油醚:乙酸乙酯=20:1到10:1) 得到黄色胶状粗品化合物18 (200.00mg), 直接用于下一步。

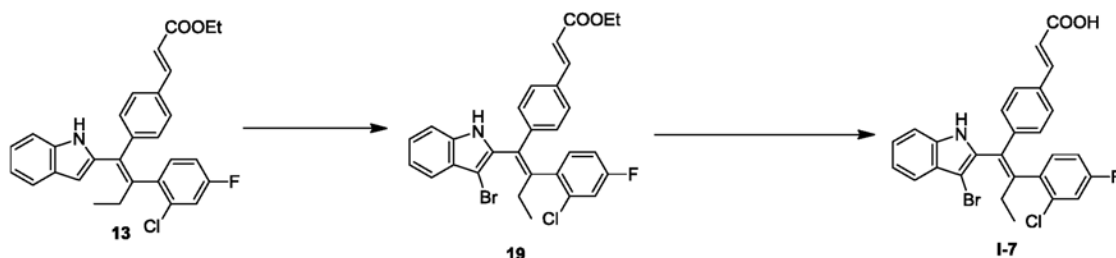
[0190] 步骤B:向溶有化合物18 (200.00mg, 467.77 μ mol, 1.00eq) 的2毫升甲醇, 2毫升四氢呋喃和2毫升水的混合溶液中加入氢氧化锂 (112.03mg, 4.68mmol, 10.00eq), 反应液于30℃下反应1小时。向反应液中加入10毫升水, 加入1摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次10毫升, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到产品I-6 (12.40mg, 30.83 μ mol, 产率6.59%, 纯度99.34%)。MS [ESI, M+1]: 400.1

[0191] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.48 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=0.8\text{Hz}$, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS (ESI, M+1): 400.1.

[0192] 实施例7



[0193]



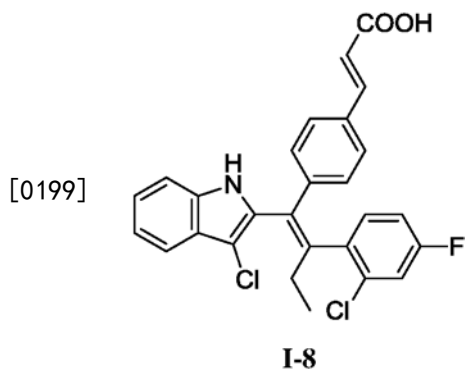
[0194] 中间体13可以通过反应流程1中的方法制备。

[0195] 步骤A: 将化合物13 (200.00mg, 409.32 μ mol, 1.00eq) 和N-溴代琥珀亚酰胺 (87.42mg, 491.18 μ mol, 1.20eq) 溶于5毫升二氯甲烷中。反应液在15℃氮气保护下搅拌1小时。反应液浓缩后制备硅胶板纯化得到黄色固体19 (150.00mg, 271.32 μ mol, 产率66.28%)。

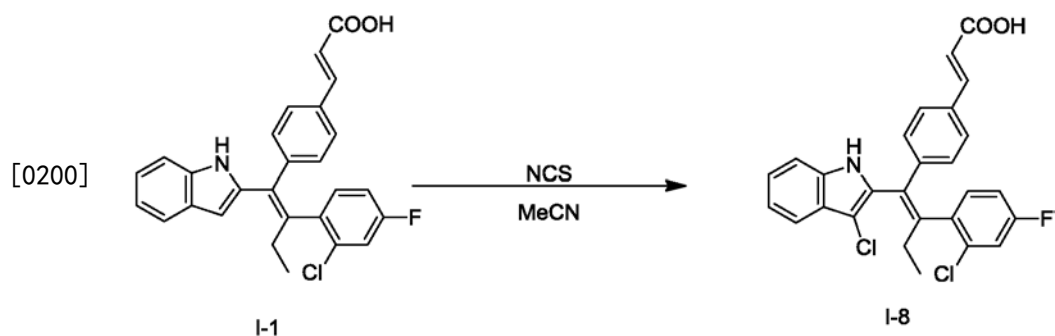
[0196] 步骤C: 将化合物19 (80.00mg, 144.70 μ mol, 1.00eq), 氢氧化锂 (30.36mg, 723.51 μ mol, 5.00eq) 溶于1毫升甲醇、1毫升四氢呋喃、0.5毫升水中。反应液在30℃氮气保护下反应3小时。该反应液用盐酸 (1mol/l) 溶液将pH调到5到6后过滤得到粗产品。该粗产品经甲酸体系制备分离得到产品I-7 (61.00 mg, 116.23 μ mol, 产率80.32%, 纯度99.29%)。MS [ESI, M+1] = 526.0。

[0197] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.66 (s, 1H), 7.51–7.35 (m, 6H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.22–7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.39 (d, J = 16.0Hz, 1H), 2.47–2.32 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.6Hz, 3H)

[0198] 实施例8



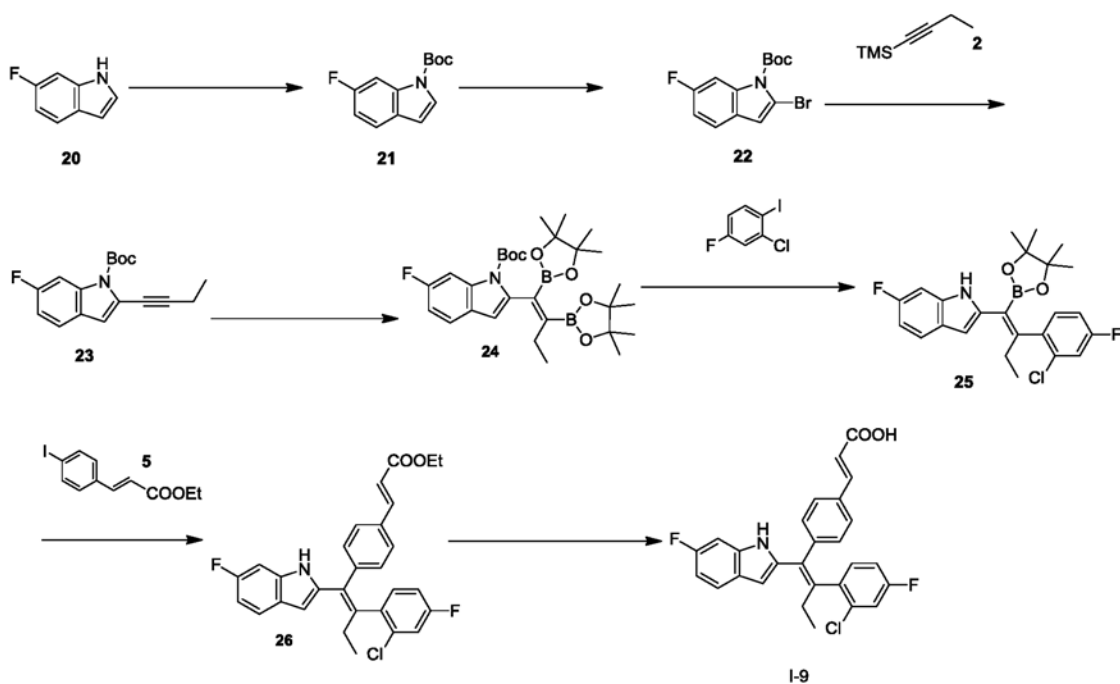
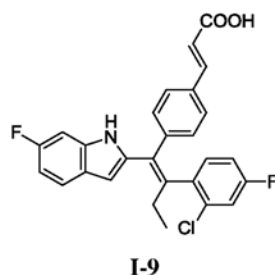
[0199]



[0201] 步骤A: 将化合物I-1 (150.00mg, 336.39 μ mol, 1.00eq) 和N-氯代琥珀亚酰胺 (53.90mg, 403.67 μ mol, 1.20eq) 溶于5毫升乙腈中。反应液在15℃但其保护下搅拌6小时。反应完全后反应液浓缩后甲酸体系制备分离得到产品I-8 (10.00mg, 21.56 μ mol, 产率11.78%, 纯度97.65%)。MS [ESI, M+1]⁺ = 480.1

[0202] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.29 (dd, J=6.4, 8.4Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.41 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.6Hz, 3H)

[0203] 实施例9



[0205] 步骤A: 向溶有20 (9.00g, 66.60mmol, 1.00eq) 的180毫升二氯甲烷中加入N,N-二甲基吡啶 (406.83 mg, 3.33mmol, 0.05eq) 和Boc₂O (15.00g, 68.73mmol, 15.79mL, 1.03eq)。反

应液在15℃下搅拌12 小时。在0℃下,该反应液在15℃用100毫升水淬灭,然后用210毫升乙酸乙酯萃取三次,合并的有机相用200毫升饱和食盐水洗两后,用无水硫酸钠干燥后过滤,浓缩,过柱纯化后得到无色油状产品 21 (15.40g,65.46mmol,产率98.29%)。

[0206] 步骤B:在-70℃氮气保护下,向溶有21 (16.50g,70.14mmol,1.00eq) 的300毫升四氢呋喃中滴加二异丙基氨基锂 (2M,70.14mL,2.00eq),然后在-70℃搅拌30分钟后,将溴氰 (22.29g,210.42mmol, 15.48mL,3.00eq) 加到反应体系中。反应体系在15℃下搅拌12小时。该反应在0℃下用50毫升饱和氯化氨水溶液淬灭后,再用50毫升水稀释。300毫升乙酸乙酯萃取三次,合并有机相用200毫升饱和食盐水洗两次,无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到粗品。粗品过柱纯化得到黄色油状产品粗品22 (14.10 g,44.88mmol,产率63.99%)。

[0207] 步骤C:将化合物22 (12.00g,38.20mmol,1.00eq),1-三甲基硅丁炔 (9.65g,76.40mmol,2.00eq),碘化亚铜 (145.50mg,764.00umol,0.02eq),碳酸铯 (16.30g,50.04mmol,1.31eq),1,1-双二苯基磷二茂铁 (423.55mg,764.00umol,0.02eq) 和醋酸钯 (171.53mg,764.00umol,0.02eq) 溶于100毫升N,N-二甲基乙酰胺中,反应体系用氮气置换三次后将体系在氮气保护下于80℃反应6小时。反应完成后体系用100 毫升水淬灭,然后用100毫升乙酸乙酯稀释,用硅藻土过滤,滤液用300毫升乙酸乙酯萃取三遍,合并的有机相用300毫升食盐水洗三次。无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后过柱纯化得到黄色油状粗产品23 (6.00g,20.88mmol,产率54.66%)。

[0208] 步骤D:将化合物23 (6.00g,20.88mmol,1.00eq),双联噻哪醇硼酸酯 (5.30g,20.88mmol,1.00eq),四三苯基磷铂 (1.30g,1.04mmol,0.05eq) 溶于100毫升2-甲基四氢呋喃中,反应体系用氮气置换三次。该反应体系置于氮气保护下于80℃下反应4小时。反应完成后在0℃下该体系用50毫升水淬灭,然后用100毫升乙酸乙酯稀释,用硅藻土过滤,滤液用300毫升乙酸乙酯萃取三遍,合并的有机相用100 毫升食盐水洗。无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后过柱纯化得到黄色油状产品24 (4.00g,7.17mmol,34.33% yield,,产率97%)。MS [ESI,M+1]⁺=542.3

[0209] 步骤E:将化合物24 (515.46mg,923.75umol,1.00eq),2-氯-4-氟碘苯 (236.89mg,923.75umol, 1.00eq),碳酸铯 (601.95mg,1.85mmol,2.00eq),二氯二三苯基磷钯 (64.84mg,92.38umol,0.10eq) 和 1.2毫升水溶于30毫升2-甲基四氢呋喃中,反应体系用氮气置换三遍。反应液在氮气保护下于75℃下反应12小时。反应完成后在0℃下该体系用30毫升水淬灭,然后用100毫升乙酸乙酯稀释,用硅藻土过滤,滤液用90毫升乙酸乙酯萃取三遍,合并的有机相用50毫升食盐水洗。无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后过硅胶柱层析纯化得到黄色油状粗产品25 (500.00mg) 直接用于下一步。MS [ESI,M+1]⁺=446.0

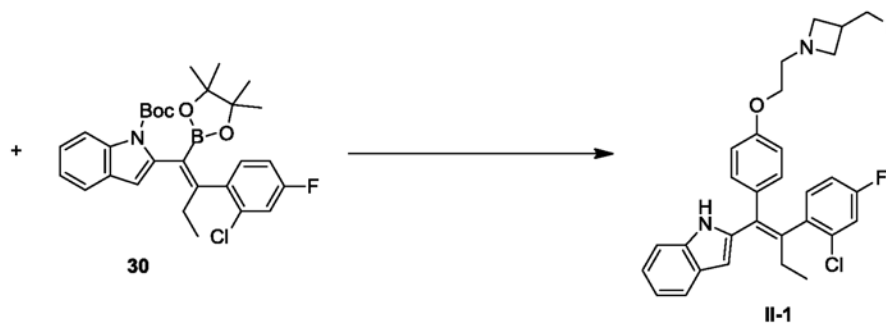
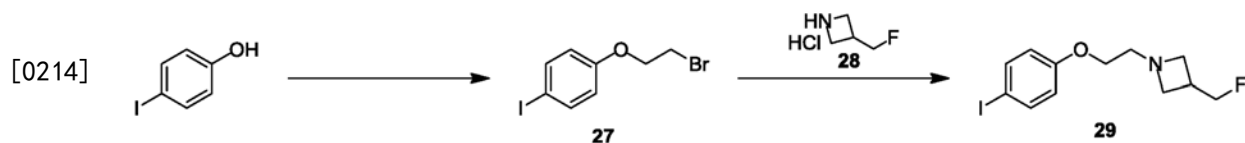
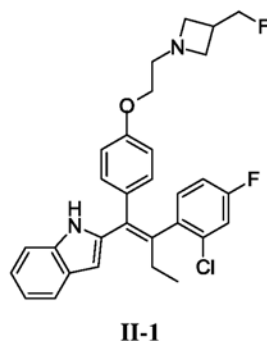
[0210] 步骤F:将化合物25 (200.00mg,450.73umol,1.00eq) 和化合物5 (292.84mg,901.46umol,2.00eq),二氯二三苯基磷钯 (63.27mg,90.15umol,0.20eq),氢氧化钾水溶液 (4M,631.02uL,5.60eq) 溶于5毫升2-甲基四氢呋喃溶液中,反应体系用氮气置换三遍。将该反应提下在氮气保护下于80℃反应12小时。反应完成后在0℃下该体系用30毫升水淬灭,然后用30毫升乙酸乙酯稀释,用硅藻土过滤,滤液用90毫升乙酸乙酯萃取三遍,合并的有机相用50毫升食盐水洗。无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后硅胶柱层析纯化得到粗产品26 (90.00mg) 直接用于下一步。MS [ESI,M+1]⁺=492.2

[0211] 步骤G:将化合物26 (90.00mg,182.94umol,1.00eq),氢氧化锂 (38.38mg,

914.70 μ mol, 5.00eq) 溶于2毫升甲醇、1毫升四氢呋喃、0.5毫升水中。反应液在25℃下反应12小时。该反应液浓缩到3 毫升,再20毫升水稀释,该体系用盐酸(1mol/l)水溶液将pH调到5到6后,200毫升二氯甲烷萃取,合并有机相浓缩后经甲酸体系制备分离得到产品I-9 (10.00mg, 21.56 μ mol, 产率11.78%)。MS[ESI, M+1]⁺=464.2

[0212] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.82 (s, 1H), 7.56 (dd, J=5.6, 8.8Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.25 (dd, J=6.4, 8.4Hz, 1H), 7.12 (dt, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.91- 6.81 (m, 1H), 6.60 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.41 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0213] 实施例10



[0215] 中间体30可以通过实施例9中的方法,以吲哚为起始原料制得。

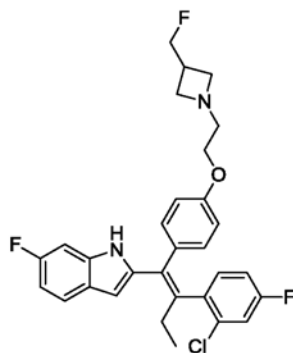
[0216] 步骤A: 向对碘苯酚(1.10g, 5.00mmol, 1.00eq)的乙腈溶液(20.00mL)中加入碳酸铯(6.52g, 20.00 mmol, 4.00eq)和1,2-二溴乙烷(4.70g, 25.00mmol, 1.89mL, 5.00eq), 反应于85℃下反应24小时。将该反应液减压浓缩以除去溶剂,用20毫升水稀释并用乙酸乙酯萃取三次,每次30毫升。合并有机相,用30毫升饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,并用硅胶柱分离(PE/EA=100/1 到20/1)得到白色固体产品27(1.40g, 4.28mmol, 产率85.64%)。

[0217] 步骤B: 向化合物27(1.10g, 3.36mmol, 1.00eq)的乙腈溶液(20.00mL)中加入碳酸铯(3.28g, 10.08 mmol, 3.00eq)和化合物28(506.30mg, 4.03mmol, 1.20eq), 反应于85℃下反应12小时。反应液用50 毫升水稀释并用乙酸乙酯萃取三次,每次50毫升。合并有机相,用

饱和食盐水洗涤两次,每次50毫升,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,并用硅胶柱分离(DCM/MeOH=100/1到10/1)得到黄色油状产品29(700.00mg,2.09mmol,产率62.16%)。

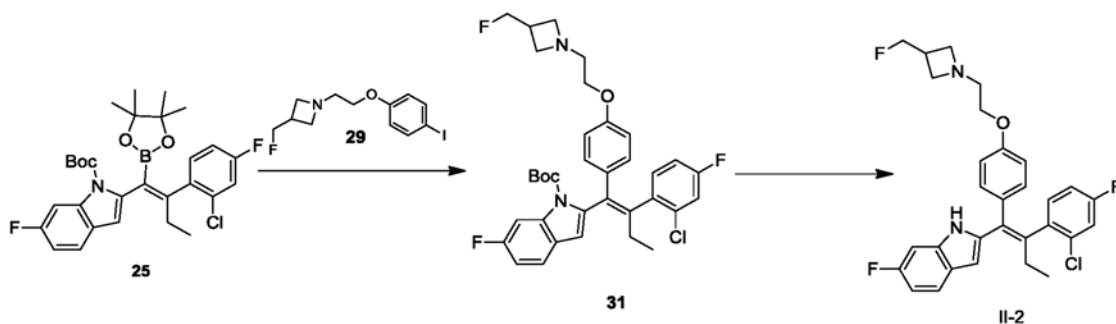
[0218] 步骤C:向化合物30(201.61mg,190.17 μ mol,1.00eq),化合物29(127.47mg,380.34 μ mol,2.00eq)和二氯二三苯基磷钯(133.48mg,190.17 μ mol,1.00eq)的混合液中加入氢氧化钾水溶液(4M,190.17 μ L,4.00eq),用氮气置换后在氮气保护下于80℃反应12小时。反应液浓缩得到粗品,粗品通过制备级高效液相色谱甲酸体系制备纯化得到产品II-1(2.80mg,5.49 μ mol,产率2.89%,纯度99.5%)。MS(ESI, M+1):507.1.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.65(s,1H),8.32(s,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.36(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.11(dt,J=2.4,8.4Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),7.02-6.95(m,1H),6.84(d,J=8.8Hz,2H),6.64(d,J=8.8Hz,2H),6.53(s,1H),4.54(d,J=6.4Hz,1H),4.42(d,J=6.4Hz,1H),3.79(t,J=5.2Hz,2H),3.27(t,J=7.2Hz,2H),2.96(t,J=6.4Hz,2H),2.71-2.60(m,5H),0.99(t,J=7.2Hz,3H);

[0219] 实施例11



II-2

[0220]



[0221] 步骤A:将化合物25(340.00mg,625.18 μ mol,1.00eq)和化合物29(419.07mg,1.25mmol,2.00eq),二氯二三苯基磷钯(219.41mg,312.59 μ mol,0.50eq),氢氧化钾水溶液(4M,875.26 μ L,5.60eq)溶于10 毫升2-甲基四氢呋喃溶液中,反应体系用氮气置换三遍。将该反应体系下在氮气保护下于80℃反应12 小时。反应完全后反应液冷却到0℃,用30毫升水淬灭,在用10毫升乙酸乙酯稀释。然后用硅藻土过滤,滤液用20毫升乙酸乙酯萃取三次,合并的有机相用20毫升食盐水洗,无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗品后通过制备薄层板分离得到黄色油状产品粗品31(110.00mg,crude)直接用于下一步。MS[ESI,M-56]=625.2

[0222] 步骤B:向33毫升溶有化合物31(90.00mg,152.37 μ mol,1.00eq)的二氯甲烷中加入三氟乙酸(770.00 mg,6.75mmol,500.00 μ L,42.22eq),反应液在16℃下搅拌3小时。反应液

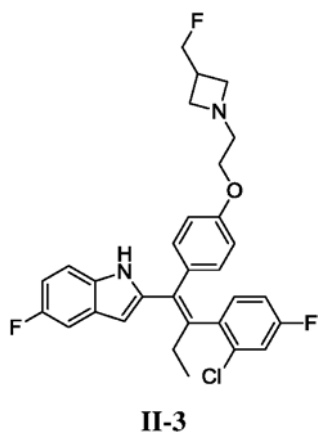
用饱和碳酸氢钠溶液将pH 调到7到8后用20毫升水稀释,用二氯甲烷萃取两次,每次100毫升。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后甲酸体系制备分离得到产品II-2 (10.00mg,18.86umol,产率12.38%,纯度99.0%)。

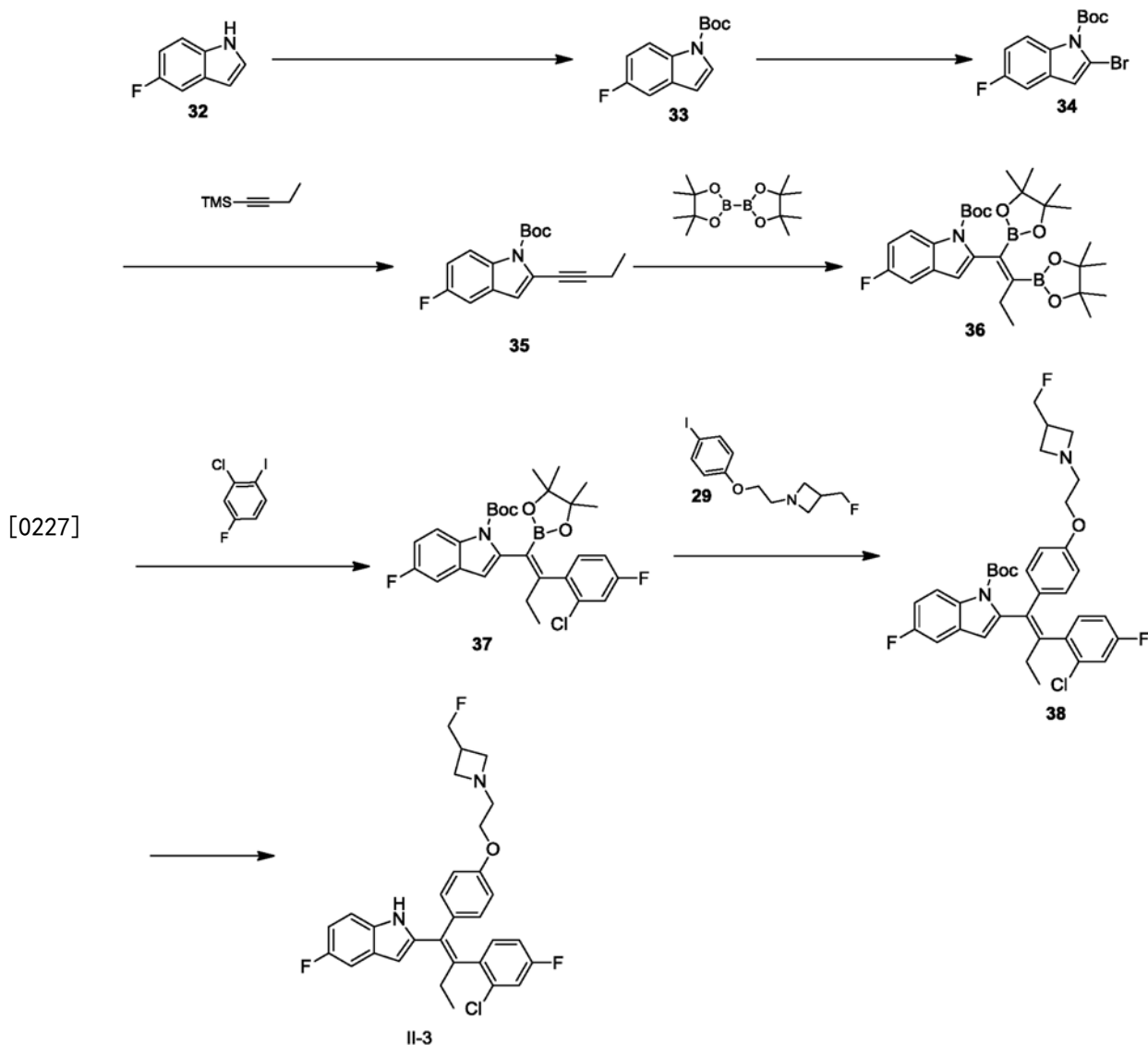
[0223] MS[ESI,M+1]⁺=525.2

[0224] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) =10.71 (s,1H) ,8.29 (br.s.,1H) ,7.55 (dd,J=5.6,8.4Hz,1H) ,7.35 (dd, J=2.4,8.8Hz,1H) ,7.21 (dd,J=6.4,8.4Hz,1H) ,7.13-7.02 (m,2H) ,6.91-6.77 (m,3H) ,6.65 (d,J=8.8Hz, 2H) ,6.56 (d,J=1.2Hz,1H) ,4.54 (d,J=6.4Hz,1H) ,4.42 (d,J=6.4Hz,1H) ,3.79 (t,J=5.2Hz,2H) ,3.28 (t, J=6.8Hz,2H) ,2.97 (t,J=6.4Hz,2H) ,2.71-2.62 (m,5H) ,0.99 (t,J=7.6Hz,3H) .

[0225] 实施例12

[0226]





[0228] 步骤A:向溶有32 (3.00g, 22.20mmol, 1.00eq) 的30毫升二氯甲烷中加入N,N-二甲基吡啶 (135.61 mg, 1.11mmol, 0.05eq) 和Boc₂O (4.89g, 22.42mmol, 1.01eq)。反应液在10~15℃下搅拌12小时。在 0℃下,该反应液用50毫升氯化铵溶液淬灭,然后用50毫升二氯甲烷萃取两次,每次25毫升,合并的有机相用50毫升饱和食盐水洗后,用无水硫酸钠干燥后过滤,浓缩,硅胶柱层析纯化后得到白色油状产品33 (5.20g, 22.10mmol, 产率99.57%)。

[0229] 步骤B:在-70℃下,向溶有33 (6.40g, 27.21mmol, 1.00eq) 的60毫升四氢呋喃中滴加二异丙基氨基锂 (2M, 14.96mL, 1.10eq),然后在-70℃搅拌30分钟后,将溴氰 (8.64g, 81.62mmol, 6.00mL, 3.00eq) 溶于20毫升四氢呋喃中,将该溶液滴加到反应体系中。反应体系在15℃下搅拌12小时。向反应体系中依次加入40毫升水和40毫升乙酸乙酯,体系用分液漏斗分液,有机相用120毫升水洗,每次40 毫升水,洗三次后用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到粗品。粗品过柱纯化得到黄色油状产品34 (7.80g, 24.83mmol, 产率91.25%)。

[0230] 步骤C:将化合物34 (7.80g, 24.83mmol, 1.00eq), 1-三甲基硅丁炔2 (4.70g, 37.24mmol, 1.50eq), 碘化亚铜 (236.43mg, 1.24mmol, 0.05eq), 碳酸铯 (10.52g, 32.28mmol, 1.30eq), 1,1-双二苯基磷二茂铁 (688.23mg, 1.24mmol, 0.05eq) 和醋酸钡 (278.72mg, 1.24mmol, 0.05eq) 溶于80毫升N,N-二甲基乙酰胺中,反应体系用氮气置换三次后将体系在

氮气保护下于80到90℃反应48小时。反应完成后体系用 100毫升水稀释,然后用乙酸乙酯萃取两次,每次100毫升,合并的有机相用食盐水洗两次,每次100 毫升,在用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后过柱纯化得到黄色油状产品35 (4.00g,13.92mmol,产率 56.07%)。

[0231] 步骤D:将化合物35 (4.00g,13.92mmol,1.00eq),双联噻哪醇硼酸酯 (3.57g,14.06mmol,1.01eq),四三苯基磷铂 (865.42mg,696.06umol,0.05eq) 溶于50毫升2-甲基四氢呋喃中,反应体系用氮气置换三次。该反应体系置于氮气保护下于70~80℃下反应5小时。反应液减压浓缩得到粗品后过柱纯化得到黄色固体产品36 (2.10g,3.88mmol,产率 27.87%)。

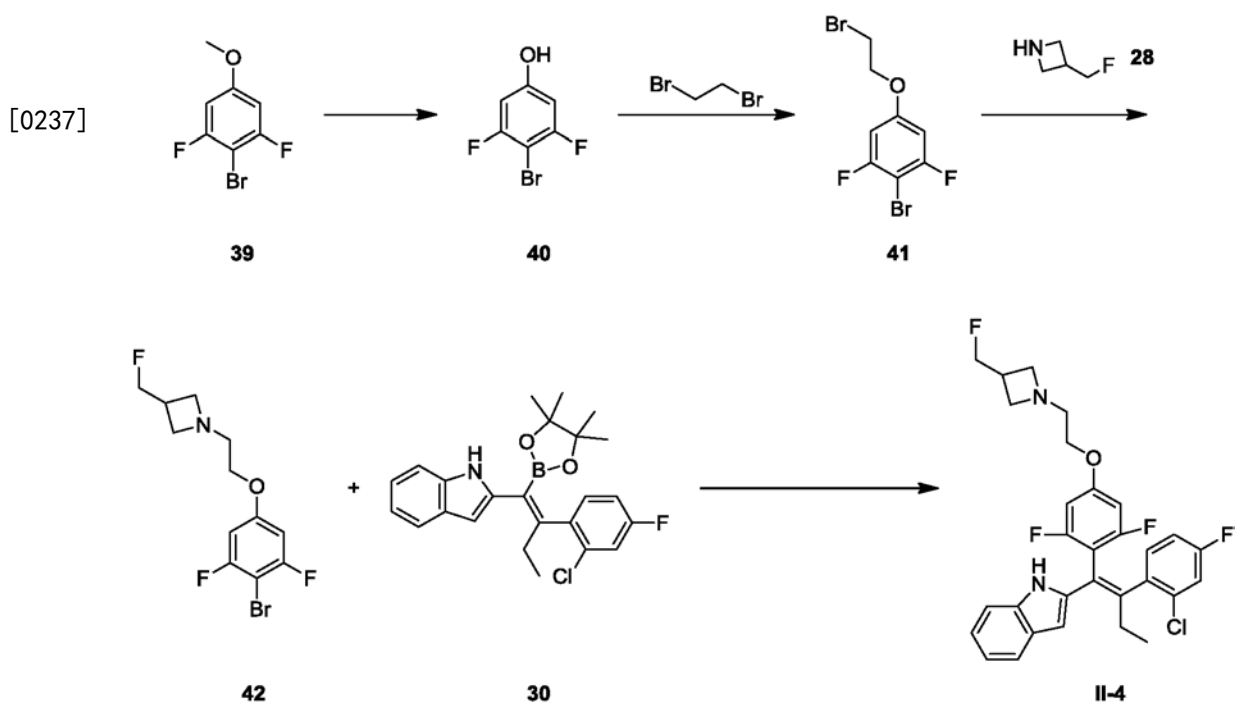
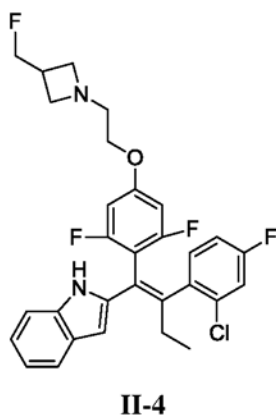
[0232] 步骤E:将化合物36 (2.10g,3.88mmol,1.00eq),2-氯-4-氟碘苯 (994.93mg,3.88mmol,1.00 eq),碳酸铯 (2.53g,7.76mmol,2.00eq),二氯二三苯基磷钯 (272.32mg,387.98umol,0.10eq) 溶于10毫升2-甲基四氢呋喃中,反应体系用氮气置换三遍。反应液在氮气保护下于70到80℃下反应12小时。反应液减压浓缩后用50毫升水稀释后用乙酸乙酯萃取两次,每次50毫升。合并的有机相用30毫升饱和食盐水洗一次后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后硅胶过柱得到黄色油状粗品37 (400.00mg)。

[0233] 步骤F:将化合物37 (200.00mg,367.76umol,1.00eq) 和化合物29 (246.52mg,735.52umol,2.00eq),二氯二三苯基磷钯 (25.81mg,36.78umol,0.10eq),氢氧化钾水溶液 (4M,514.86uL,5.60eq) 溶于5毫升2-甲基四氢呋喃溶液中,反应体系用氮气置换三遍。将该反应提下在氮气保护下于80℃反应12小时。反应液减压浓缩后爬硅胶板纯化得到粗品38 (100.00mg) 直接用于下一步。

[0234] 步骤G:向10毫升溶有化合物38 (100.00mg,159.97umol,1.00eq) 的二氯甲烷中加入三氟乙酸 (770.00mg,6.75mmol,500.00uL,42.22eq),反应液在10到15℃下搅拌12小时。反应液用碳酸氢钠溶液将pH调到7到8后用20毫升水稀释,用二氯甲烷萃取两次,每次25毫升。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩后HPLC甲酸体系制备分离得到产品II-3 (20.00mg,38.05umol,产率23.79%,纯度 99.89%)。MS (ESI,M+1):525.2

[0235] ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) = 10.75 (s,1H), 7.34 (dd, $J=2.8,9.2\text{Hz}$,1H), 7.31-7.25 (m,2H), 7.20 (dd, $J=6.4,8.8\text{Hz}$,1H), 7.13-7.07 (m,1H), 6.88 (dt, $J=2.6,9.2\text{Hz}$,1H), 6.83-6.80 (m,2H), 6.65-6.62 (m,2H), 6.52 (d, $J=1.6\text{Hz}$,1H), 4.53 (d, $J=6.2\text{Hz}$,1H), 4.41 (d, $J=6.2\text{Hz}$,1H), 3.78 (t, $J=5.6\text{Hz}$,2H), 3.28-3.23 (m,3H), 2.94 (t, $J=6.4\text{Hz}$,2H), 2.68-2.59 (m,4H), 0.97 (t, $J=7.2\text{Hz}$,3H)

[0236] 实施例13



[0238] 步骤A: -78℃下,向化合物39 (2.00g, 8.97mmol, 1.00eq) 的二氯甲烷溶液 (20.00毫升) 中滴加三溴化硼 (6.74g, 26.91mmol, 2.59mL, 3.00eq), 滴加完毕后于25℃下反应12小时。慢慢滴加40毫升甲醇来淬灭该反应, 浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离 (PE/EA=5/1) 得到棕色油状粗产品40 (2g)。

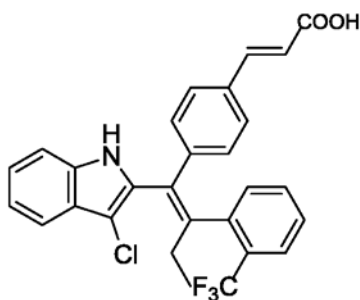
[0239] 步骤B: 25℃下, 向化合物40 (1.50g, 7.18mmol, 1.00eq) 的乙腈溶液 (10.00毫升) 中加入碳酸铯 (2.34 g, 7.18mmol, 1.00eq) 和1,2-二溴乙烷 (6.74g, 35.90mmol, 2.71mL, 5.00eq), 反应于80℃下反应12小时。将该反应液倒入50毫升水中, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次50毫升。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并用硅胶柱层析分离 (PE/EA=10/1) 得到黄色油状产品41 (1.40g, 4.43mmol, 产率61.72%)。

[0240] 步骤C: 25℃下, 向化合物41 (500.00mg, 1.58mmol, 1.00eq) 的乙腈溶液 (20.00mL) 中加入碳酸铯 (2.06g, 6.32mmol, 4.00eq) 和化合物28 (768.02mg, 4.74mmol, 3.00eq, 2HCl), 反应于70℃下反应1小时。反应液用30毫升水稀释并用30毫升乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 并用制备级TLC板 (PE/EA=1/2) 得到黄色固体产品42 (400.00mg, 1.23mmol, 产率78.10%)。

[0241] 步骤D: 25℃下, 向化合物42 (430.00mg, 817.72 μ mol, 1.00eq), 化合物30 (318.07mg, 981.26 μ mol, 1.20eq) 的8毫升四氢呋喃溶液中加入磷酸钾 (2M, 1.64mL, 4.00eq) 和Ad2nBuP Biphenyl (54.62mg, 81.77 μ mol, 0.10eq)。在氮气保护下于80℃反应36小时。反应液用50毫升水稀释并用乙酸乙酯萃取两次, 每次50毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离 (PE/EA=15/1到0/1), 然后进一步用制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 得到产品II-4 (530.00 μ g, 0.98 μ mol, 产率0.12%)。MS (ESI, M+1): 543.1。

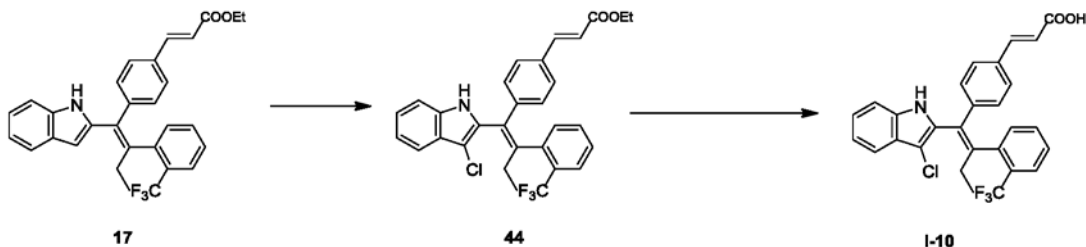
[0242] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.52 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.50 (t, J =8.0Hz, 3H), 4.54 (d, J =6.4Hz, 1H), 4.42 (d, J =6.4Hz, 1H), 3.84 (t, J =5.2Hz, 2H), 3.28 (t, J =7.2Hz, 2H), 2.95 (t, J =5.2Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 3H), 1.03 (t, J =7.2Hz, 3H)。

[0243] 实施例14



I-10

[0244]

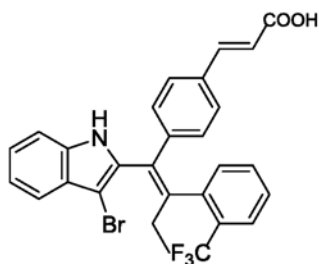


[0245] 步骤A: 向溶粗品17 (1.30g) 的10毫升乙腈中加入N-氯代琥珀亚酰胺 (390.71mg, 2.93mmol, 1.10eq), 反应液于15℃氮气保护下搅拌5小时。该反应液用40毫升水淬灭后, 再用120毫升乙酸乙酯萃取3次, 每次40毫升, 合并的有机相用100毫升饱和食盐水洗后, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得到粗品44 (1.4g, crude)。

[0246] 步骤B: 向溶有粗品44 (1.40g) 的10毫升四氢呋喃, 10毫升甲醇和2.5毫升水的混合体系中加入氢氧化锂 (319.96mg, 13.35mmol, 5.00eq), 该溶液在30℃下搅拌1小时。该反应液减压浓缩至1毫升后用3M的盐酸将pH调至5~6后, 过滤, 滤饼旋干后用甲酸体系制备分离, 得到产品I-10 (691.00mg, 1.38 mmol, 产率51.66%, 纯度99%)。

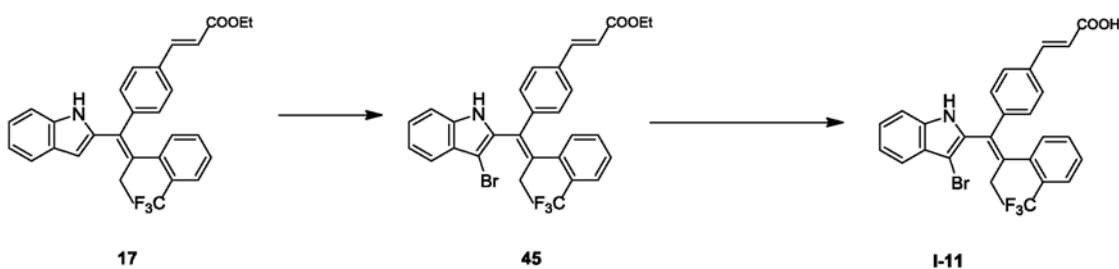
[0247] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (br s, 1H), 11.48 (s, 1H), 7.71 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J =8.4Hz, 2H), 6.37 (d, J =16.0Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 0.86 (t, J =7.6Hz, 3H). MS [ESI, M+1]: 496.1

[0248] 实施例15



I-11

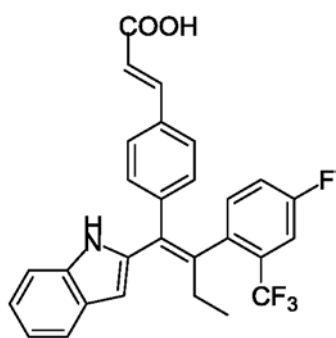
[0249]



[0250] 步骤A:向溶有粗品17 (1.30g, 2.66mmol, 1.00eq) 的10毫升乙腈中加入N-溴代琥珀亚酰胺 (520.77mg, 2.93mmol, 1.10eq), 反应液于15℃氮气保护下搅拌5小时。该反应液用40毫升水淬灭后,再用120毫升乙酸乙酯萃取3次,每次40毫升,合并的有机相用100毫升饱和食盐水洗后,用无水硫酸钠干燥后过滤,浓缩得到粗品45 (1.6g, crude) 直接用于下一步。

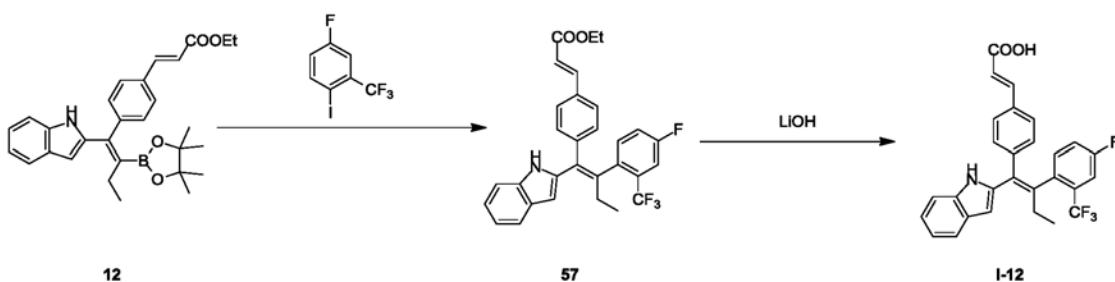
[0251] 步骤B:向溶有粗品45 (1.60g, 2.81mmol, 1.00eq) 的10毫升四氢呋喃, 10毫升甲醇和2.5毫升水的混合体系中加入氢氧化锂 (336.50mg, 14.05mmol, 5.00eq), 该溶液在30℃下搅拌1小时。该反应液由深黄色变成棕色,减压浓缩至1毫升后用3M的盐酸将pH调至5~6后,过滤,滤饼用甲酸体系制备分离,冻干后得到浅黄色固体产品冻干后得到固体产品I-11 (811.00mg, 1.49mmol, 产率52.88%, 纯度 99%)。

[0252] 实施例16



I-12

[0253]



[0254]

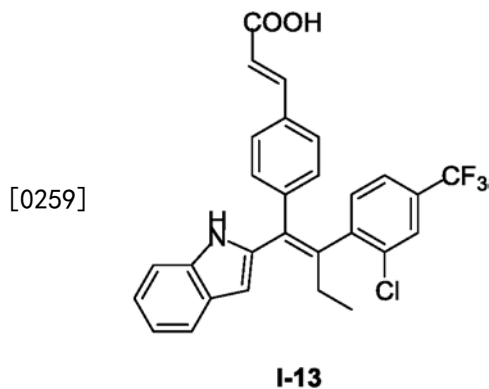
[0255] 步骤A:向化合物10 (200.00mg, 1.18mmol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液

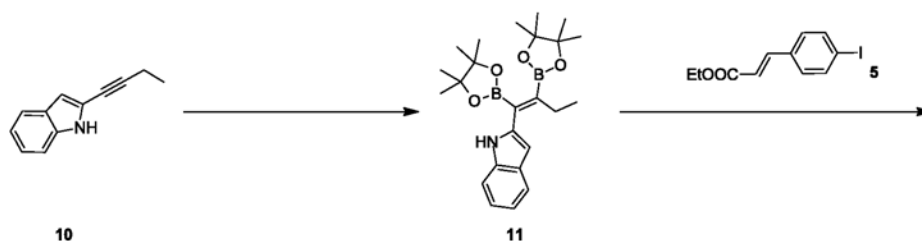
(5.00mL) 中加入双联嘧啶醇硼酸酯(329.61mg, 1.30mmol, 1.10eq) 和四三苯基磷铂(73.53mg, 59.09umol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃下反应5小时。反应液冷却至0℃后加入化合物5(285.58mg, 945.27umol, 0.80eq), 碳酸铯(769.97mg, 2.36mmol, 2.00eq), 0.4毫升水, 5毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯(41.47mg, 59.08umol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于20℃反应12小时。然后向反应液中再加入4-氟-2-三氟甲基碘苯(678.60mg, 2.34mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液(4M, 1.46mL, 5.00eq), 二氯二(三苯基磷) 钯(41.06mg, 58.50umol, 0.05eq) 和10毫升2-甲基四氢呋喃, 用氮气置换三次。在氮气保护下于70℃反应12小时后过滤, 滤液直接浓缩, 硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=40:1到15:1) 得到黄色固体化合物57(350.00mg, 628.94umol, 产率53.76%, 纯度91.2%)。

[0256] 步骤B:向溶有化合物57 (350.00mg, 628.94 μ mol, 1.00eq) 的3毫升甲醇, 3毫升四氢呋喃和3毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (263.90mg, 6.29mmol, 10.00eq), 反应液于35 $^{\circ}$ C下反应1小时。向反应液中加入10毫升水, 加入1摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次 10毫升, 合并的有机相用水洗两次, 每次10毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到产品I-12 (108.80mg, 226.01 μ mol, 产率35.94%, 纯度99.6%)。

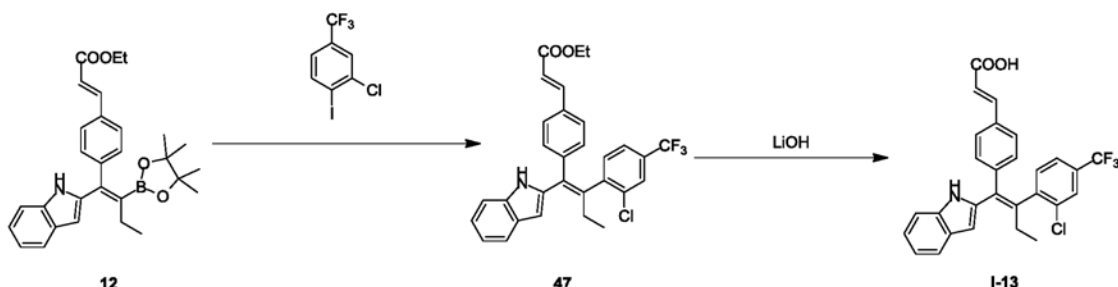
[0257] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.78 (brs, 1H) , 9.57–9.54 (m, 2H) , 7.48–7.38 (m, 5H) , 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.06 (dt, J=6.8Hz, J=0.8Hz, 1H) , 6.99 (dt, J=6.8Hz, J=0.8Hz, 1H) , 6.93 (d, J=8.0Hz, 2H) , 6.53 (d, J=1.6Hz, 1H) , 6.40 (d, J=16.0Hz, 1H) , 2.85–2.78 (m, 1H) , 2.47–2.39 (m, 1H) , 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H) . MS (ESI, M+1) : 480.2.

[0258] 实施例17





[0260]

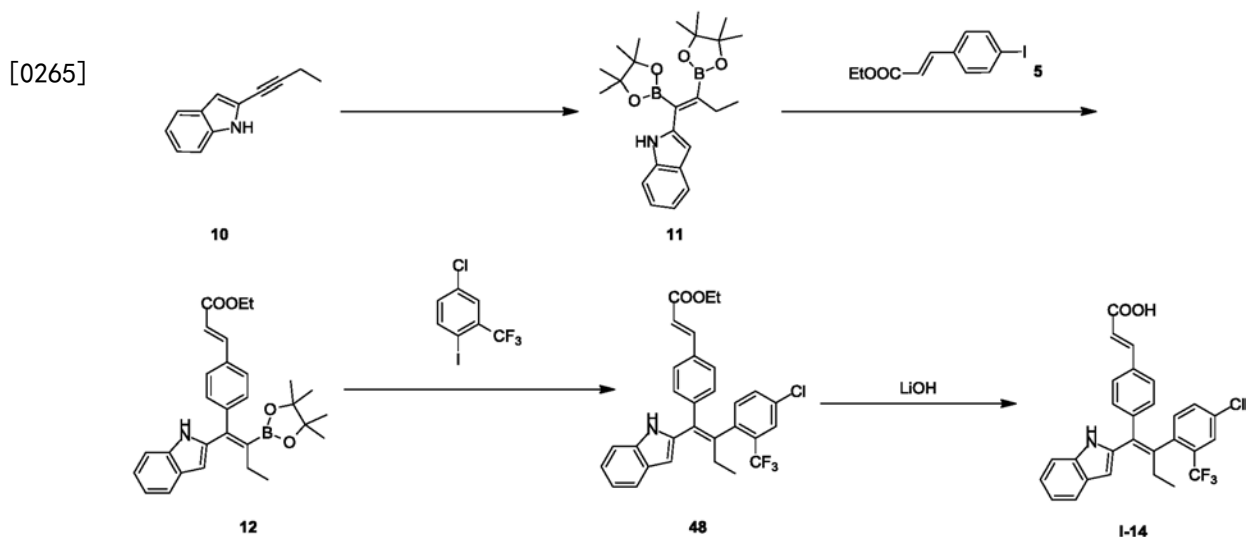
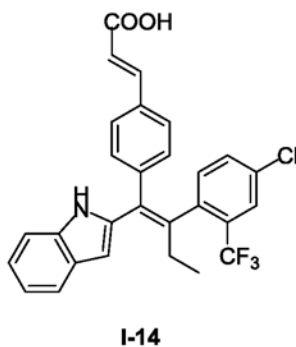


[0261] 步骤A: 向化合物10 (200.00mg, 1.18mmol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (5.00mL) 中加入双联噻哪醇硼酸酯 (329.61mg, 1.30mmol, 1.10eq) 和四三苯基磷铂 (73.53mg, 59.09 μ mol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃下反应5小时。反应液冷却至0℃后加入化合物5 (285.58mg, 945.27 μ mol, 0.80eq), 碳酸铯 (769.97mg, 2.36mmol, 2.00eq), 0.4毫升水, 5毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯 (41.47mg, 59.08 μ mol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于20℃反应12小时。然后向反应液中再加入2-氯-4-三氟甲基碘苯 (717.09mg, 2.34mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 1.46mL, 5.00eq), 二氯二(三苯基磷) 钯 (41.06mg, 58.50 μ mol, 0.05eq) 和10毫升2-甲基四氢呋喃, 用氮气置换三次。在氮气保护下于70℃反应12小时后, 硅藻土过滤, 浓缩, 硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯=40:1到15:1) 得到黄色胶状粗品化合物47 (738.00mg), 直接用于下一步。

[0262] 步骤B: 向溶有化合物47 (738.80mg, 1.41mmol, 1.00eq) 的3毫升甲醇, 3毫升四氢呋喃和3毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (591.64mg, 14.10mmol, 10.00eq), 反应液于35℃下反应1小时。向反应液中加入10毫升水, 加入1摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次 10毫升, 合并的有机相用水洗两次, 每次10毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到产品I-13 (135.30mg, 267.64 μ mol, 产率18.98%, 纯度98.10%)。

[0263] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.77 (brs, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.62 (dd, J =8.0Hz, J =1.2Hz, 1H), 7.57 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.31 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.07 (dt, J =8.0Hz, J =1.2Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.61 (d, J =1.6Hz, 1H), 6.41 (d, J =16.0Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 1.00 (t, J =7.6Hz, 3H); MS (ESI, $M+1$): 496.2.

[0264] 实施例18



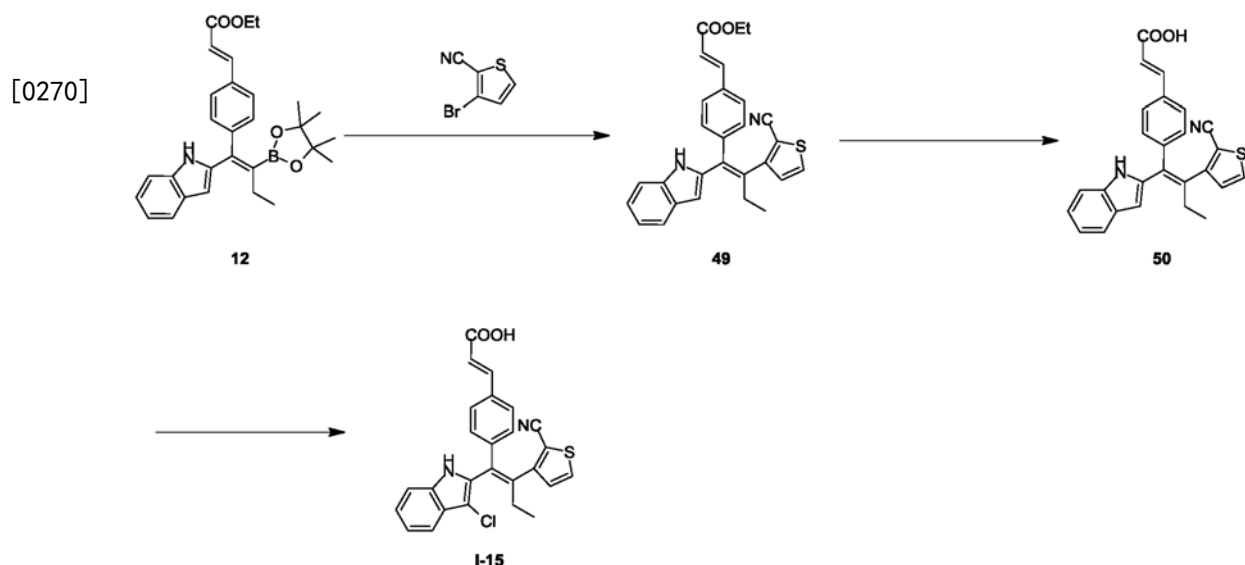
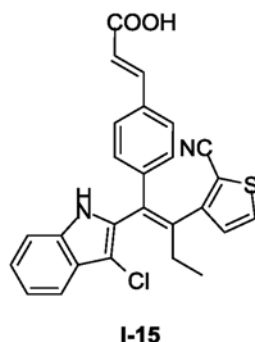
[0266] 步骤A:向化合物10 (1.09g, 5.91mmol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (20.00mL) 中加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.65g, 6.50mmol, 1.10eq) 和四三苯基磷铂 (367.64mg, 295.50umol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃下反应5小时。反应液冷却至0℃后加入化合物5 (1.43g, 4.73mmol, 0.80eq), 碳酸铯 (3.85g, 11.82mmol, 2.00eq), 1.2毫升水, 10毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯 (207.34mg, 295.50umol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于20℃反应12小时。然后向反应液中再加入4-氯-2-三氟甲基碘苯 (3.63g, 11.84mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 7.40mL, 5.00eq), 二氯二(三苯基磷) 钯 (207.72mg, 296.00umol, 0.05eq), 用氮气置换三次。在氮气保护下于70℃反应12小时后过滤, 滤液直接浓缩, 硅胶柱纯化分离 (石油醚:乙酸乙酯=50:1到5:1) 得到黄色胶状粗品48 (2.60g), 直接用于下一步。

[0267] 步骤B:向溶有化合物48 (2.60g, 4.96mmol, 1.00eq) 的20毫升甲醇, 20毫升四氢呋喃和20毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (2.08g, 49.60mmol, 10.00eq), 反应液于35℃下反应1小时。向反应液中加入60毫升水, 加入1摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次60毫升, 合并的有机相用水洗两次, 每次50毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到产品I-14 (735.10mg, 1.48mmol, 产率29.77%, 纯度99.6%)。

[0268] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.33 (brs, 1H) , 10.77 (brs, 1H) , 7.73 (d, J=2.0Hz, 1H) , 7.65 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0Hz, 1H) , 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.45-7.37 (m, 4H) , 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.06 (t, J=7.2Hz, 1H) , 6.99 (t, J=7.2Hz, 1H) , 6.94 (d, J=8.0Hz, 2H) ,

6.53 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.87–2.78 (m, 1H), 2.47–2.41 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). MS (ESI, $M+1$): 496.0.

[0269] 实施例19



[0271] 步骤A: 向化合物12 (300.00mg, 519.95 μmol , 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (10.00mL) 中加入3-溴-2-氰基噻吩 (195.55mg, 1.04mmol, 2.00eq), 氢氧化钾溶液 (4M, 520.00 μL , 4.00eq), 经三次氮气置换后加入二氯二(三苯基磷) 钯 (18.25mg, 26.00 μmol , 0.05eq), 在氮气保护和70℃下反应12小时后, 加入20毫升乙酸乙酯稀释, 经硅藻土过滤, 滤液用盐水水洗3次, 每次20毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到棕色胶状化合物49 (400.00mg, 粗品)

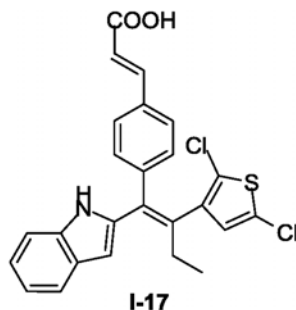
[0272] 步骤B: 向溶有化合物49 (400.00mg, 883.84 μmol , 1.00eq) 的2毫升甲醇, 2毫升四氢呋喃和2毫升水的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (370.86mg, 8.84mmol, 10.00eq), 反应液于45℃下反应1小时。加入1摩尔每升的盐酸溶液将pH调至5, 加入20mL乙酸乙酯, 用盐水洗两次, 每次20毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到中间体50 (75.00 mg, 163.07 μmol , 产率18.45%, 纯度92.3%)。

[0273] 步骤C: 向化合物50 (75.00mg, 163.07 μmol , 1.00eq) 的乙腈溶液 (5.00mL) 中加入N-氯琥珀酰亚胺 (26.13mg, 195.68 μmol , 1.20eq), 于30℃下反应14小时后, 反应液浓缩, 然后用制备级高效液相色谱分离 (甲酸条件) 得到I-15 (7.40mg, 16.12 μmol , 产率9.89%, 纯度100%)。

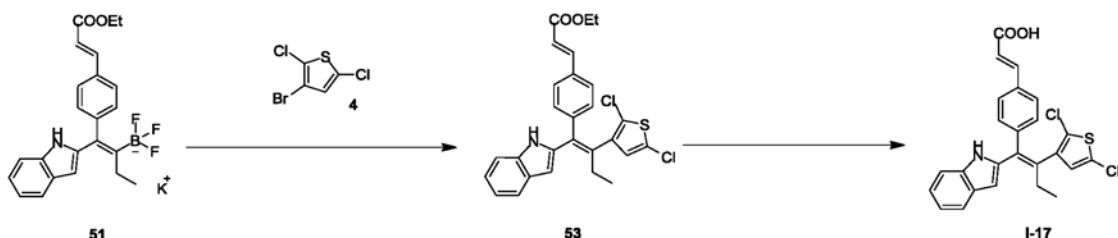
[0274] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.46 (brs, 1H), 8.03 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=$

7.6Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dt, $J = 7.2\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dt, $J = 8.0\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.42 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 2.50–2.46 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS (ESI, $M+1$, $M+23$): 459.0, 481.1.

[0275] 实施例20



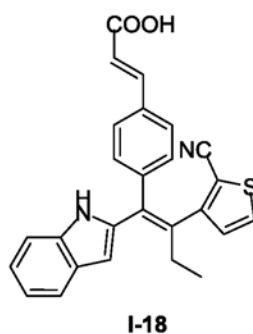
[0276]



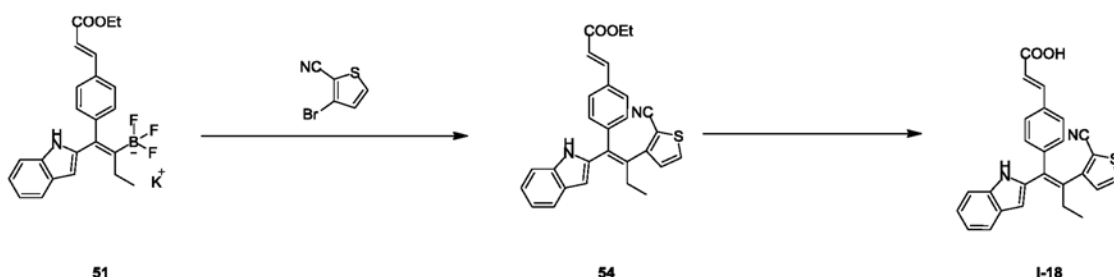
[0277] 步骤A:向盛有51 (100.00mg, 217.14 μmol , 1.00eq), 2,5-二氯-3-溴噻吩 (70.50mg, 304.00 μmol , 1.40 eq), 氢氧化钠溶液 (4M, 217.14 μL , 4.00eq) 和2-甲基四氢呋喃 (10mL) 的100mL三口烧瓶中加入双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (7.94mg, 10.86 μmol , 0.05eq), 反应体系经过减压除氮气置换后在 70℃下 (内温60℃) 搅拌12小时。反应液颜色由黄色转化为棕色。将30mL乙酸乙酯加入到反应液中然后在硅藻土上过滤, 滤液经过饱和食盐水洗涤三次, 每次30mL, 无水硫酸钠干燥并过滤后浓缩得到棕色固体粗品53 (200.00mg, 粗品), 粗品将直接用于下一步。

[0278] 步骤B:向盛有53 (200.00mg, 402.86 μmol , 1.00eq), 甲醇 (2.00mL), 四氢呋喃 (2.00mL) 和水 (2.00mL) 的100mL单口烧瓶中加入一水合氢氧化锂 (169.04mg, 4.03mmol, 10.00eq)。反应液在45℃下搅拌1小时, 反应液颜色由黄色变为棕色。以1M盐酸将反应液pH调到1。然后加入30mL乙酸乙酯和30mL水。将有机相分离出来后用饱和食盐水洗涤两次, 每次30mL, 再用无水硫酸钠干燥, 然后旋干得到粗品。粗品经过制备级高效液相色谱法分离 (甲酸体系) 得到I-17 (36.00mg, 76.71 μmol , 产率:19.04%, 纯度:99.8%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.73 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.45 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.10–7.04 (m, 3H), 6.98 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.54 (brs, 1H), 6.47 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 2.75 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H). MS (ESI, $M+1$): 468.0.

[0279] 实施例21



[0280]

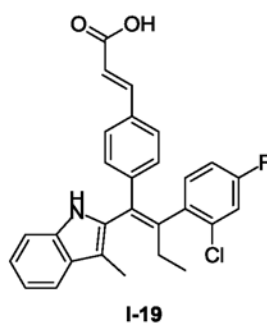


[0281] 步骤A:向盛有51 (100.00mg, 217.14 μ mol, 1.00eq), 3-溴-2-氰基噻吩 (57.17mg, 304.00 μ mol, 1.40 eq), 氢氧化钠溶液 (4M, 217.14 μ L, 4.00eq) 和2-甲基四氢呋喃 (10mL) 的50mL三口烧瓶中加入双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (7.94mg, 10.86 μ mol, 0.05eq), 反应体系经过减压除气、氮气置换后在 70℃下搅拌12小时。反应液颜色由黄色转化为棕色。将30mL乙酸乙酯加入到反应液中然后在硅藻土上过滤, 滤液经过饱和食盐水洗涤三次, 每次30mL, 无水硫酸钠干燥并过滤后浓缩得到棕色固体粗品 54 (200.00mg, 粗品), 粗品将直接用于下一步。

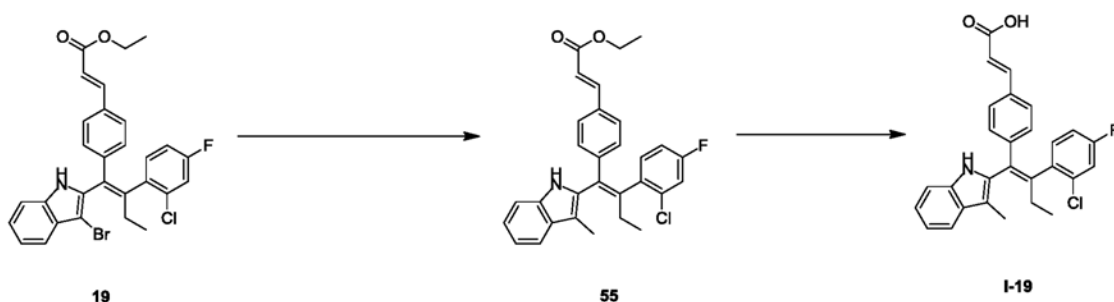
[0282] 步骤B:向盛有54 (200.00mg, 402.86 μ mol, 1.00eq), 甲醇 (2.00mL), 四氢呋喃 (2.00mL) 和水 (2.00mL) 的100mL单口烧瓶中加入一水合氢氧化锂 (185.43mg, 4.42mmol, 10.00eq)。反应液在45℃下搅拌1小时, 反应液颜色由黄色变为棕色。以1M盐酸将反应液pH调到1。然后加入30mL乙酸乙酯和30mL水。将有机相分离出来后用饱和食盐水洗涤两次, 每次30mL, 再用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩得到粗品。粗品经过制备级高效液相色谱法分离 (甲酸体系) 得到I-18 (24.70mg, 57.95 μ mol, 产率:13.11%, 纯度:99.6%)。

[0283] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (brs, 1H), 7.99 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.07 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). MS (ESI, $M+1$): 425.1.

[0284] 实施例22



[0285]



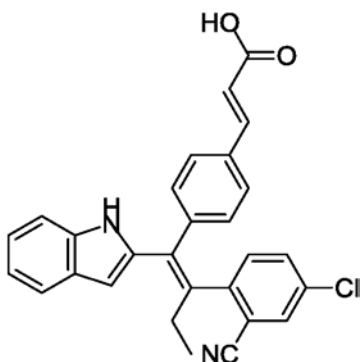
[0286] 步骤A:向单口圆底烧瓶里面加入19 (50.00mg, 90.44 μ mol, 1.00eq), 2,4,6-三甲基环状硼酸酯 (34.06 mg, 271.32 μ mol, 37.84 μ L, 3.00eq), 碳酸铯 (88.40mg, 271.32 μ mol, 3.00eq) 和3毫升二氧六环。换气后加入Pd (dppf) Cl₂.DCM (7.39mg, 9.04 μ mol, 0.10eq), 再换气, 该黄色乳浊液混合物于120℃下反应一小时。该反应液颜色有亮黄色变为深黄色。过滤后浓缩, 粗品用制备级TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 分离得到中间体55 (25.00mg, 51.23 μ mol, 产率56.65%)。MS (ESI, M+1): 488.1

[0287] 步骤B:向溶有55 (25.00mg, 51.23 μ mol, 1.00eq) 的2毫升四氢呋喃, 2毫升甲醇和2毫升水的混合体系中加入一水合氢氧化锂 (6.45mg, 153.69 μ mol, 3.00eq), 该无色透明溶液在20℃下搅拌72小时。该反应液减压浓缩后用10毫升水稀释后用1M的盐酸将pH调至1~2后, 用20毫升的乙酸乙酯萃取三次, 并用20毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品用制备级TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 分离得到产品I-19 (20.00mg, 43.44 μ mol, 产率84.79% yield, 纯度99.9%)

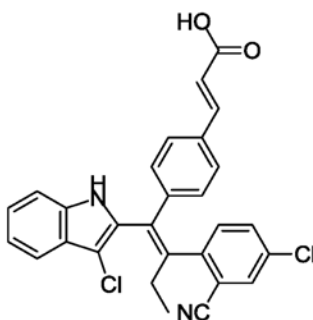
[0288] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (dt, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.07 (dt, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.43 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.86 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 460.1

[0289] 实施例23

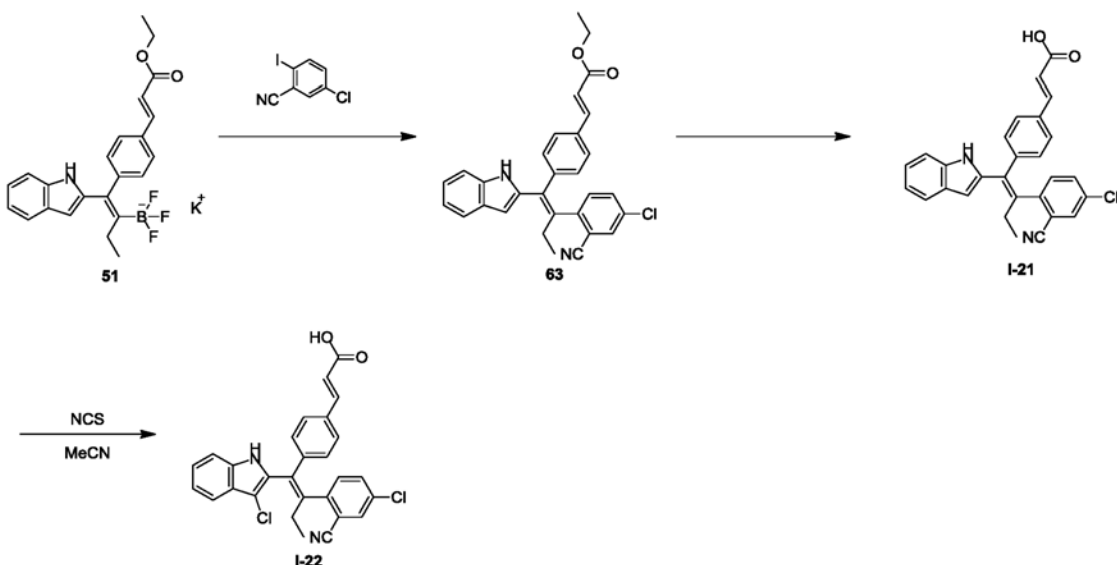
[0290]

**I-21**

[0291] 实施例24

**I-22**

[0292]



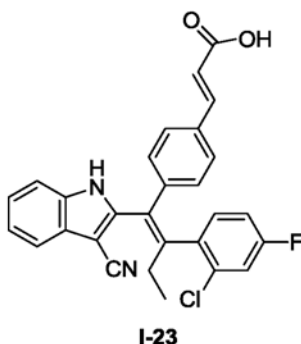
[0293] 步骤A:向三口圆底烧瓶中加入51 (101.68mg, 221.57 μ mol, 1.00eq), 5-氯-2-碘苯腈 (70.05mg, 265.88 μ mol, 1.20eq), Pd (dppf) Cl₂ (8.11mg, 11.08 μ mol, 0.05eq) 和2-甲基四氢呋喃 (5.00mL), 换气, 加入4M氢氧化钠 (221.57 μ L, 4.00eq), 再次置换氮气, 该混合物加热到68℃并搅拌10小时。过滤, 滤饼用10毫升乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩得到中间体63 (125.00mg), 直接用于下一步反应。MS (ESI, M+I): 481.2

[0294] 步骤B:向单口圆底烧瓶中加入63 (125.00mg, 259.88 μ mol, 1.00eq), 四氢呋喃 (2.00mL) 和甲醇 (2.00 mL), 加入一水合氢氧化锂 (32.71mg, 779.64 μ mol, 3.00eq) 和水

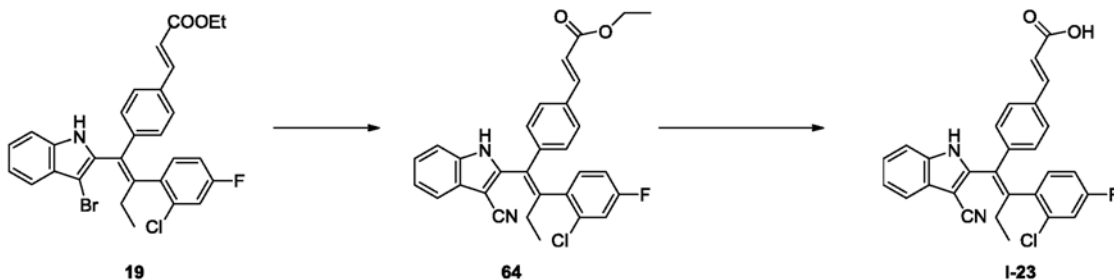
(2.00mL), 该混合物于30℃反应12小时。浓缩除去有机溶剂, 加入5毫升水, 用2M盐酸调pH值至3, 乙酸乙酯萃取两次, 每次20毫升。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用制备级高效液相色谱法分离(甲酸)得到产品I-21 (32.00mg, 70.51 μ mol, 收率27.13%, 纯度99.8%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 7.88 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J =2.0, 8.4Hz, 1H), 7.61 (dd, J =8.0, 12.0Hz, 2H), 7.49–7.37 (m, 3H), 7.31 (br d, J =8.0Hz, 1H), 7.08 (br t, J =7.2Hz, 1H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.94 (br d, J =8.0Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (br d, J =16.0Hz, 1H), 2.95–2.57 (m, 2H), 1.03 (br t, J =7.2Hz, 3H); MS (ESI, $M+1$): 453.1

[0295] 步骤C: 向单口圆底烧瓶里面加入I-21 (80.00mg, 176.63 μ mol, 1.00eq), 3毫升二氯甲烷和6毫升乙腈, NCS (25.94mg, 194.29 μ mol, 1.10eq) 在氮气氛围下加入, 该体系于25℃下搅拌一小时。该混合物用10%硫代硫酸钠(20mL)淬灭, 加入20毫升二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取三次, 每次10 毫升, 合并有机相并用20毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品用制备级高效液相色谱法(甲酸)分离得到产品I-22 (25.00mg, 50.99 μ mol, 产率28.87%, 纯度99.4%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.47 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.78 (br d, J =8.0Hz, 1H), 7.60–7.49 (m, 2H), 7.48–7.36 (m, 4H), 7.25–7.09 (m, 2H), 6.96 (br d, J =7.2Hz, 2H), 6.41 (br d, J =15.6Hz, 1H), 2.61–2.53 (m, 2H), 0.93 (br t, J =6.8Hz, 3H); MS (ESI, $M+1$): 487.0

[0296] 实施例25



[0297]



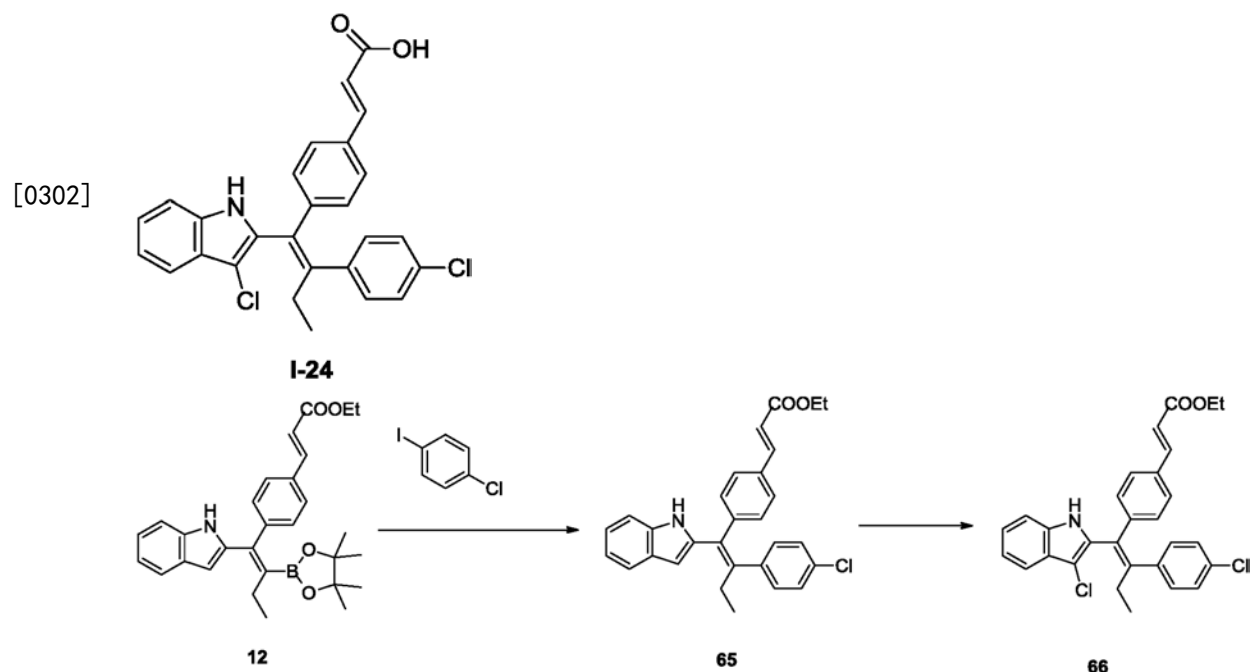
[0298] 步骤A: 将化合物19 (50.00mg, 85.92 μ mol, 1.00eq) 和CuCN (23.08mg, 257.75 μ mol, 3.00eq) 溶于NMP (2.00mL)。将该溶液充氮气并在180℃, 微波条件下搅拌2小时。溶液颜色由绿色变为黑色。待反应结束后, 向反应液中加入水 (20mL), 并用NaHCO₃溶液 (2mL) 将溶液的pH调节为10。接着, 再用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过TLC制备分离(石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 得到黄色的油状产物64 (10.00mg, 16.43 μ mol, 产率: 19.13%, 纯度: 82%)。MS (ESI, $M+1$):

499.1

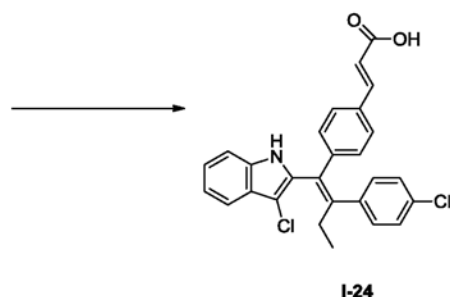
[0299] 步骤B:将化合物64 (80.00mg, 160.33 μ mol, 1.00eq) 溶于四氢呋喃 (1.50mL), 乙醇 (1.50 mL) and 水 (1.50mL) 中, 向该溶液中加入LiOH.H₂O (20.18mg, 480.99 μ mol, 3.00eq)。反应液在30℃下搅拌12小时。反应不完全, 再向反应液中加入氢氧化钠 (9.62mg, 240.50 μ mol, 1.50eq) 和乙醇 (1.50 mL)。黄色的反应液再在45℃下搅拌3小时。待反应结束后, 将反应液浓缩得到粗品, 再向粗品中加入水 (1mL) and 3mol/L HCl来调节溶液pH为4。有固体生成, 固体通过过滤得到, 将得到的固体通过甲酸制备分离得到产物I-23。(25.90mg, 54.45 μ mol, 产率:33.96%, 纯度:99%)。MS (ESI, M+1): 471.0

[0300] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (br s, 1H), 7.65 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.37 (br d, J=16.0Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.41 (br d, J=16.4Hz, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H)

[0301] 实施例26



[0303]



[0304] 步骤A:将化合物12 (340.91mg, 636.42 μ mol, 1.00eq) 溶于2-甲基四氢呋喃 (10.00mL) 再向该溶液中加入氢氧化钾 (4M, 890.99 μ L, 5.60eq) 和1-氯-4-碘苯 (273.16mg, 1.15mmol, 1.80eq)。将该溶液用氮气换3次气并80℃下搅拌12小时。待反应结束后, 向反应液中加入水 (30mL), 并用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0~20

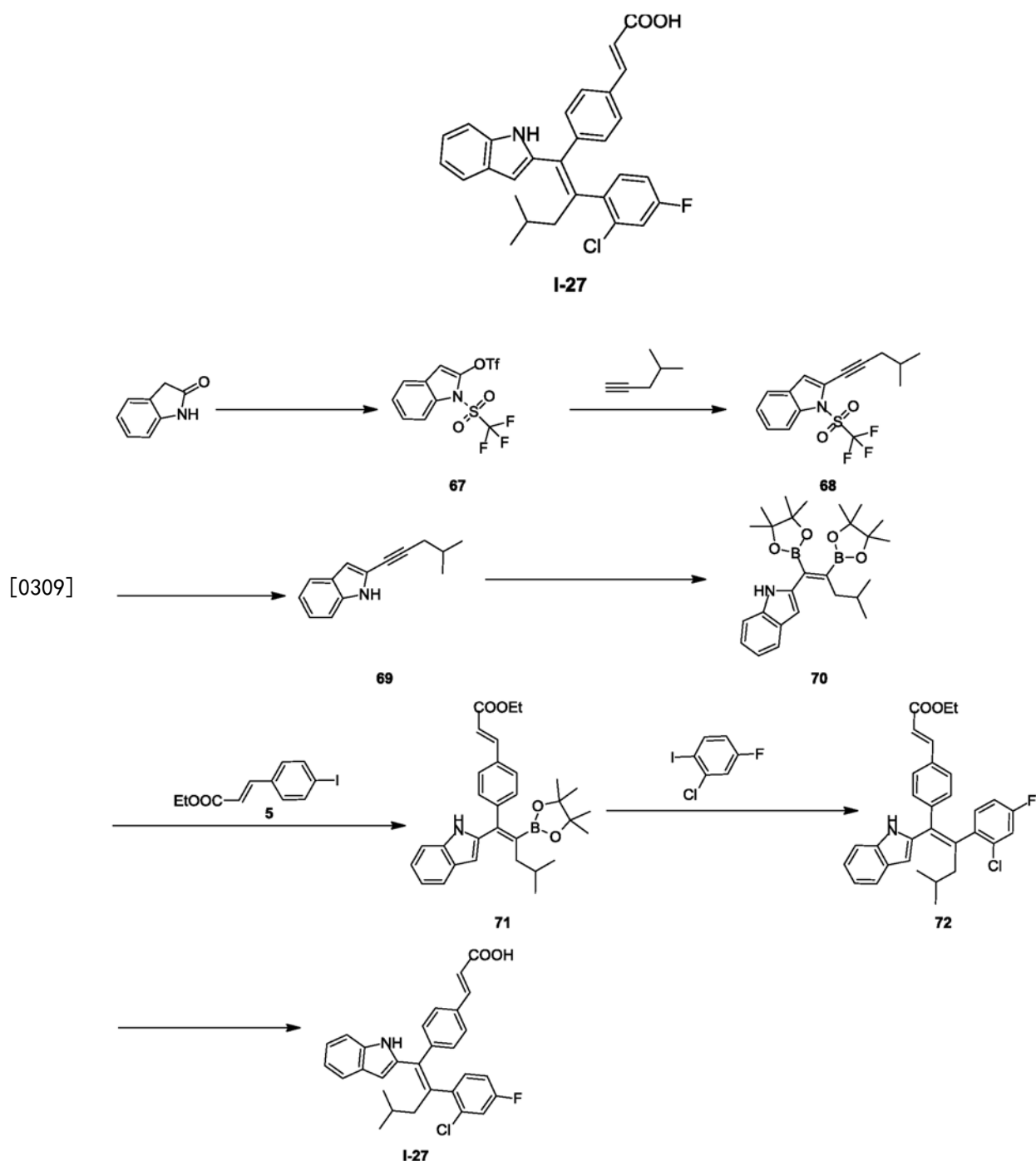
:1) 分离。最后得到中间体65 (280.00mg, 614.08 μ mol, 产率:96.49%)。MS (ESI, M+1): 456.0

[0305] 步骤B: 将化合物65 (280.00mg, 564.95 μ mol, 1.00eq) 溶于乙腈 (8.00mL), 向该溶液中一次性加入 NCS (82.98mg, 621.44 μ mol, 1.10eq)。反应液在20℃下搅拌2小时。待反应结束后, 反应液浓缩得到粗品, 再向粗品中加入水 (5mL), 并用乙酸乙酯 (5mL*4) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (10mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到粗品。粗品66 (230.00mg, 389.26 μ mol, 产率:68.90%, 纯度:83%) 直接用于下一步, 无需纯化。MS (ESI, M+1): 490.0。

[0306] 步骤C: 将化合物66 (230.00mg, 389.26 μ mol, 1.00eq) 溶于水 (3.00mL), 甲醇 (6.00mL) and 四氢呋喃 (6.00mL)。向该溶液中加入LiOH.H₂O (81.67mg, 1.95mmol, 5.00eq) 该溶液在20℃下搅拌12 小时。待反应结束后, 将反应液浓缩。向浓缩的粗品中加入3mol/L的HCl (1mL) 将溶液的pH调节为4, 再过滤得固体, 固体溶于1mL DMF, 再经过甲酸制备分离得到黄色的固体产物I-24 (41.00mg, 81.58 μ mol, 产率:20.96%, 纯度:92%), 但是纯度不够, 再经过碱性制备分离得到产品, 但是纯度还是不够, 再经过TLC制备分离 (二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1) 得到产品I-24 (9.70mg, 20.56 μ mol, 产率:25.20%, 纯度:98%)。

[0307] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.47-7.30 (m, 6H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.40 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS (ESI, M+1): 462.0

[0308] 实施例27



[0310] 步骤A:在氮气保护和-78℃下,向含有化合物2-吲哚酮(3.00g,22.53mmol,1.00eq)和三乙胺(22.80g,225.30mmol,31.23mL,10.00eq)的100毫升2-甲基四氢呋喃溶液的的反应瓶中,缓慢滴加三氟甲磺酸酐(19.07g,67.59mmol,11.15mL,3.00eq)并搅拌两个小时以上。反应液颜色从无色向橘黄色转变。然后将4-甲基-1-戊炔(3.70g,45.06mmol,5.29mL,2.00eq),三乙胺(22.80g,225.30mmol,31.23 mL,10.00eq),四(三苯基磷)钼(2.60g,2.25mmol,0.10eq)和碘化亚铜(429.08mg,2.25mmol,0.10eq)加入。氮气置换。反应液升温到15℃,氮气保护下搅拌12小时。灰色的悬浮液转变为黑色的溶液。反应液在0℃,加入饱和氯化铵(300mL)淬灭。反应液用乙酸乙酯萃取三次,每次100mL。有机相用饱和食盐水(100mL)水洗一次,用无水硫酸钠干燥,过滤,有机相在减压下浓缩得到浓缩物。浓缩物通过硅胶柱(乙酸乙酯:石油醚:0~5%)分离得到化合物68(4.90g,14.88mmol,产率:

66.04%)。

[0311] 步骤B:向有化合物68 (4.50g, 13.66mmol, 1.00eq) 的50毫升四氢呋喃和50毫升甲醇溶液中加入碳酸钾 (3.78g, 27.32mmol, 2.00eq)。反应液在25℃搅拌12小时。无色混合物由黄色变化为棕色。将 200毫升乙酸乙酯和200毫升水加入反应瓶中。混合物通过分液漏斗分离。有机相用水洗三次,每次 100毫升,再用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到化合物69 (2.60g, 13.18mmol, 产率:96.48%)。

[0312] 步骤C:向有化合物69 (400.00mg, 2.03mmol, 1.00eq) 和双联噻哪醇硼酸酯 (515.50mg, 2.03mmol, 1.00eq) 的10毫升2-甲基四氢呋喃溶液中加入四 (三苯基磷) 铂 (126.29mg, 101.50umol, 0.05eq)。然后混合物在70℃下搅拌5个小时,溶液颜色从黄色逐渐变为棕色。将含有化合物70的10毫升的 2-甲基四氢呋喃反应液直接用于下一步反应。

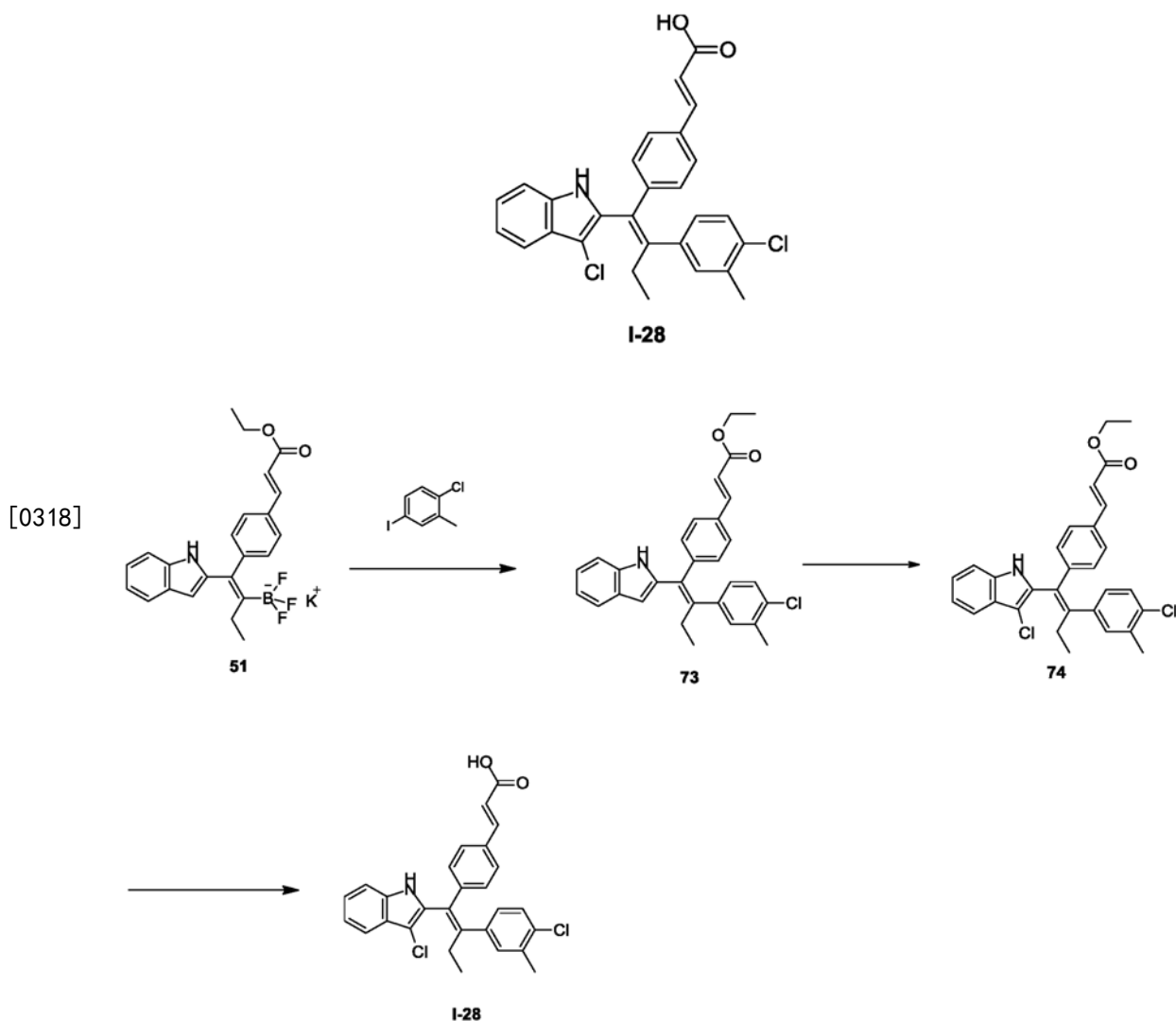
[0313] 步骤D:向装有化合物70 (915.96mg, 2.03mmol, 1.00eq) 的10毫升的2-甲基四氢呋喃溶液的瓶中加入化合物5 (490.63mg, 1.62mmol, 0.80eq)、10毫升2-甲基四氢呋喃溶液和3毫升水。然后在0℃下快速向混合物中加入碳酸铯 (1.32g, 4.06mmol, 2.00eq) 以及二 (三苯基磷) 二氯化钯 (142.49mg, 203.00umol, 0.10eq)。混合物在氮气氛围和25℃下反应12小时。溶液颜色逐渐从黄色转变为棕色。含有化合物71的反应液 (在20mL的2-甲基四氢呋喃里) 直接用于下一步。

[0314] 步骤E:向混有化合物71 (1.01g, 2.02mmol, 1.00eq) (在20毫升的2-甲基四氢呋喃中) 中加入2-氯-4-氟-碘苯 (621.61mg, 2.42mmol, 1.20eq) 和10毫升2-甲基四氢呋喃。然后在25摄氏度下向其中加入氢氧化钾水溶液 (4M, 2.53mL, 5.00eq) 和二 (三苯基磷) 二氯化钯 (70.89mg, 101.00umol, 0.05eq)。反应液在70℃下反应12小时,过滤,再将30毫升的乙酸乙酯和30毫升的水加入。混合液通过分液漏斗分离。有机相经过食盐水30mL水洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品。粗品经过硅胶柱 (石油醚:乙酸乙酯=1:0到20:1) 分离纯化,得到中间体72 (500.00mg, 粗品)。

[0315] 步骤F:在25℃下,向有化合物72 (500.00mg, 995.98umol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (5.00mL)、甲醇 (5.00 mL) 和水 (5.00mL) 的混合液中,加入一水合氢氧化锂 (417.91mg, 9.96mmol, 10.00eq)。混合物在 40℃下搅拌1小时,溶液的颜色从黄色变为棕色。向反应液中加入1M HCl调节溶液pH值到3,再加入20毫升的水。混合物经过乙酸乙酯萃取两次,每次20mL。合并有机相,用饱和食盐水洗两次,每次20mL,再用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得到粗品产物。粗品产物经过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化,得到产品I-27 (150.00mg, 307.62umol, 产率:30.89%, 纯度:97.2%)。

[0316] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (brs, 1H), 7.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.11 (dt, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.52 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI, $M+1$): 474.1。

[0317] 实施例28



[0319] 步骤A:将混有化合物51 (200.00mg, 443.13umol, 1.00eq)、4-氯-1-碘-2-甲苯 (156.63mg, 620.38 umol, 1.40eq)、Pd (dppf) Cl₂ (16.21mg, 22.16umol, 0.05eq) 的12毫升2-甲基四氢呋喃溶液,加入 NaOH (4M, 443.13uL, 4.00eq),用氮气脱气三次,在65℃下搅拌12小时。溶液颜色从黄色变为黑色。溶液中加入20毫升的水,用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取三次。合并的有机相用20毫升的饱和食盐水洗,再在无水硫酸钠下干燥,过滤,滤液在减压下浓缩得到粗品产物。粗品产物用硅胶柱层析 (400目,石油醚:乙酸乙酯=1:0~20:1) 纯化,得到化合物73 (170.00mg, 325.53umol, 产率:73.46%, 纯度:90%)。

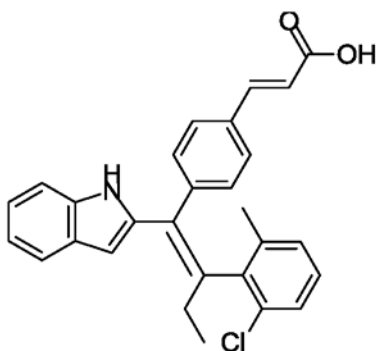
[0320] 步骤B:向含有化合物73 (150.00mg, 287.23umol, 1.00eq) 的乙腈 (6.00mL) 和二氯甲烷 (14.00mL) 溶液中,加入NCS (38.35mg, 287.23umol, 1.00eq) .然后黄色溶液在30℃下搅拌1.5个小时。然后向反应液中加入30毫升的水,用乙酸乙酯 (30mL*2) 萃取两次。合并有机相,用饱和食盐水 (20mL*2) 洗两次,加入无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品。粗品在硅胶层析柱 (石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1) 纯化,得到中间体74 (170.00mg, crude)。

[0321] 步骤C:向含有的化合物74 (170.00mg, 337.00umol, 1.00eq) 的水 (2.00mL)、四氢呋喃 (2.00mL) 和乙醇 (2.00mL) 混合液中,加入LiOH·H₂O (70.70mg, 1.69mmol, 5.00eq) .黄色溶液在30℃下反应 1.5小时。反应液在减压下浓缩,得到粗品产物。然后向其中加入1毫升的水,并用3M的盐酸调节溶液pH值到4。有固体析出。固体过滤滤出。将固体溶解在3毫升的

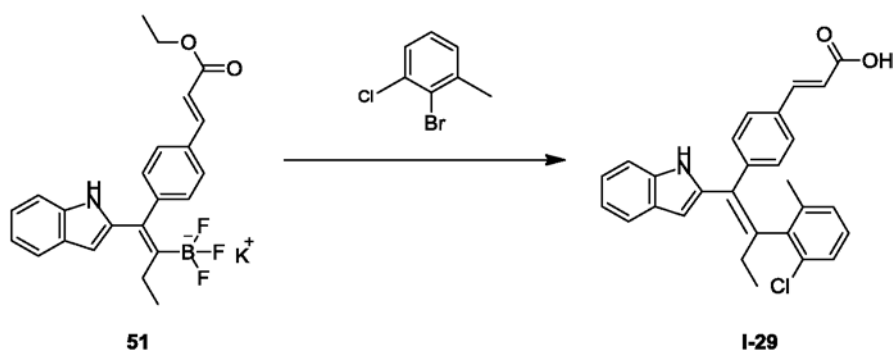
DMF中在制备级高效液相色谱(甲酸体系)制备纯化,得到产物I-28(46.50mg,96.63 μ mol,产率:28.67%,纯度:99%)。

[0322] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.40 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.45 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.90 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI, $M+1$): 476.0

[0323] 实施例29



[0324]



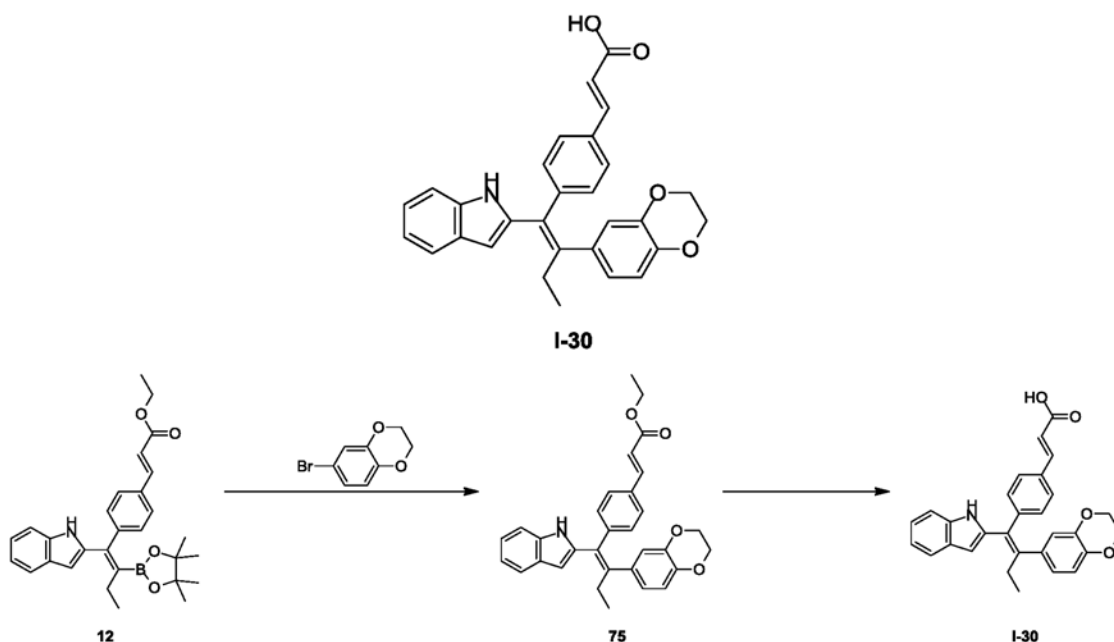
[0325] 向加有化合物51(100.00mg,217.91 μ mol,1.00eq),2-溴-3-氯甲苯(62.69mg,305.07 μ mol,1.40eq)和2-甲基四氢呋喃(10.00mL)的单口瓶中加入氢氧化钠(34.87mg,871.64 μ mol,4.00eq),然后在氮气的保护下加入1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(7.97mg,10.90 μ mol,0.05eq),反应液在70℃下搅拌16小时。反应完全后,室温下向反应液中滴加盐酸溶液(3M)调节PH=1,加乙酸乙酯(20mL)萃取,有机层浓缩得粗品。粗品经制备液相(prepare HPLC:甲酸)纯化得到产品I-29(5.30mg,11.79 μ mol,产率:5.41%,纯度:98.3%)。

[0326] MS (ESI, $M+1$): 442.0

[0327] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[0328] 实施例30

[0329]



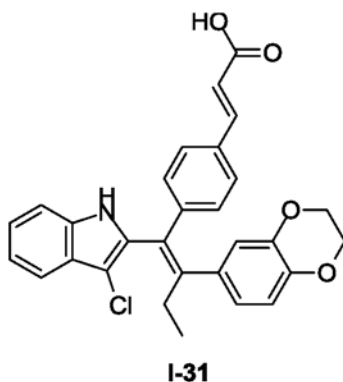
[0330] 步骤A: 氮气保护下, 称取化合物12 (100.00mg, 212.13 μ mol, 1.00eq) 和6-溴-1,4-苯并噁烷 (68.42mg, 318.19 μ mol, 42.76 μ L, 1.50eq) 溶于2-甲基四氢呋喃 (4.00mL) 中, 分别加入氢氧化钾 (66.65mg, 1.19mmol, 5.60eq) (溶于500.00 μ L水) 和二氯双(三苯基膦) 钯 (II) (7.44mg, 10.61 μ mol, 0.05eq), 反应液在75℃下搅拌16小时。反应完全后, 反应液用硅胶 (100-200目) 过滤, 乙酸乙酯 (30mL) 洗涤, 合并滤液, 浓缩得到黑棕色的油状粗品75 (210.00mg), 直接用于下一步。

[0331] 步骤B: 将粗品75 (210.00mg) 溶于四氢呋喃 (4.00mL), 甲醇 (1.00mL) 和水 (1.00mL) 中加入一水合氢氧化锂 (36.75mg, 875.78 μ mol, 2.00eq), 在25℃下反应4小时。反应完全后, 室温下向反应液中滴加盐酸溶液 (3M) 调节PH=1, 加乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (10mL*2) 洗涤, 浓缩得到粗品。粗品经制备液相 (prep.HPLC: 甲酸) 纯化得到产品I-30 (27.95mg, 61.67 μ mol, 产率: 14.08%, 纯度: 99.63%)。

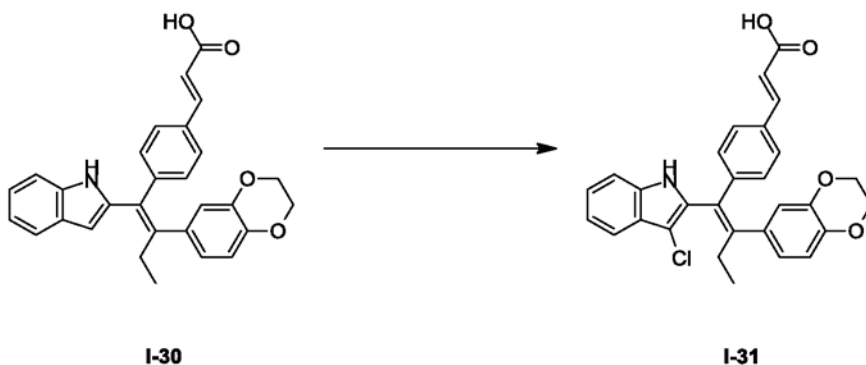
[0332] MS (ESI, M+1): 452.0

[0333] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-6.90 (m, 4H), 6.72-6.64 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 1.9, 8.3Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.1Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 2.60 (q, J = 7.2Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0334] 实施例31



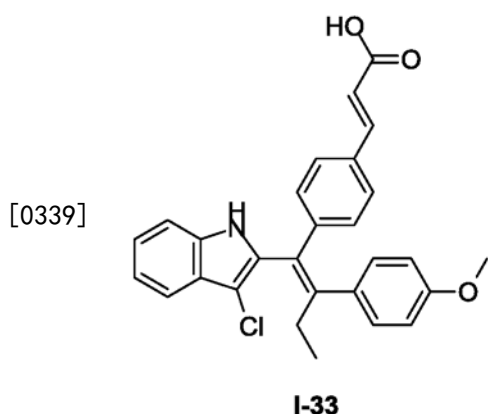
[0335]



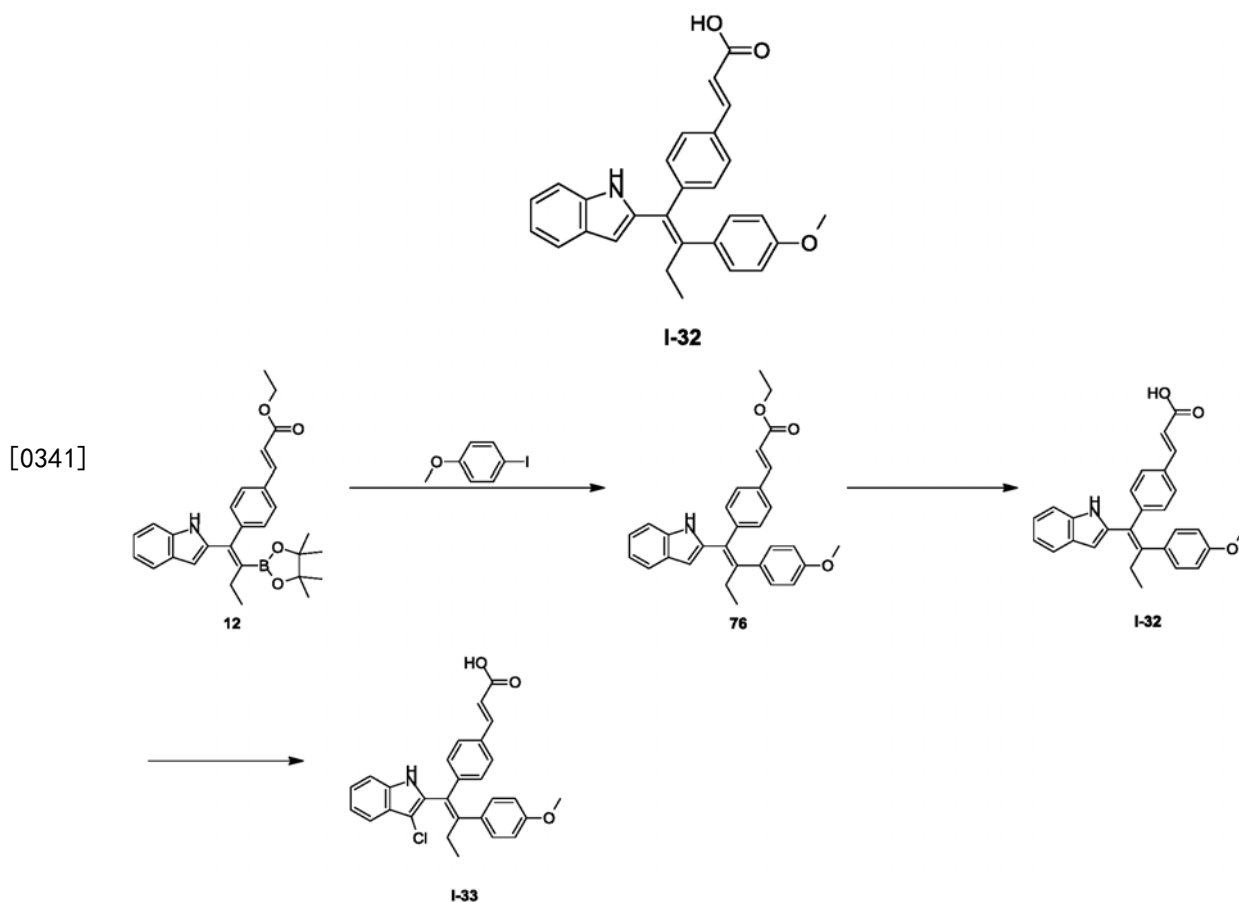
[0336] 称取化合物I-30 (160.00mg, 287.85 μ mol, 1.00eq) 溶于乙腈 (2.00mL) 中, 分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (38.44mg, 287.85 μ mol, 1.00eq), 在25℃下搅拌2小时。反应完成后, 向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (3mL) 搅拌几分钟, 再用二氯甲烷 (30mL*1) 萃取, 有机相浓缩得到粗品。粗品经制备液相 (prep.HPLC: 甲酸) 纯化得到黄色固体产品I-31 (25.82mg, 51.84 μ mol, 产率: 18.01%, 纯度: 97.56%)。

[0337] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.41–7.33 (m, 4H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.77–6.68 (m, 2H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.38 (d, J = 15.9Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 2.39 (q, J = 7.3Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4Hz, 3H); MS (ESI, $M+1$): 486.1

[0338] 实施例32



[0340] 实施例33



[0342] 步骤A:氮气保护下,称取化合物12 (100.00mg, 212.13 μ mol, 1.00eq) 和4-碘苯甲醚 (74.47mg, 318.19 μ mol, 1.50eq) 溶于2-甲基四氢呋喃 (4.00mL) 中,分别加入氢氧化钾 (66.65mg, 1.19mmol, 5.60eq) (溶于 500.00 μ L水) 和二氯双(三苯基膦) 钯(II) (7.44mg, 10.61 μ mol, 0.05eq), 反应液在75℃下搅拌16小时。反应完全后,反应液用硅胶(100-200目) 过滤,乙酸乙酯(30mL*1) 洗涤,合并滤液,浓缩得到黑棕色的油状粗品。粗品经硅胶板(石油醚/乙酸乙酯=10/1) 粗分离得到中间体76 (50.00mg)。

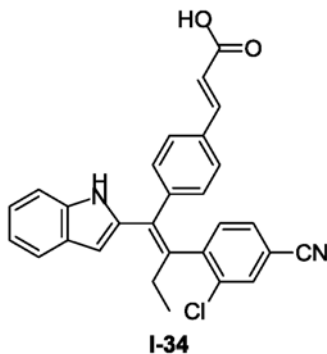
[0343] 步骤B:将粗品76 (50.00mg) 溶于四氢呋喃 (2.00mL), 甲醇 (0.50mL) 和水 (0.50mL) 中加入一水合氢氧化锂 (25.09mg, 597.90 μ mol, 15.00eq), 在25℃下反应4小时。反应完全后,室温下向反应液中滴加盐酸溶液(3M) 调节PH=1,加乙酸乙酯(30mL*1) 萃取,有机层浓缩得到黄色的固体粗品I-32 (68.00mg)。

[0344] 步骤C:取化合物I-32 (68.00mg) 溶于乙腈 (2.00mL) 和二氯甲烷 (2.00mL) 中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺 (10.72mg, 80.28 μ mol, 0.50eq), 在25℃下搅拌2小时。反应完成后,向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液(3mL) 搅拌几分钟,再用二氯甲烷(30mL*1) 萃取,有机相浓缩得到粗品。粗品经制备液相 (prep.HPLC: 甲酸) 纯化得产品I-33 (8.71mg, 18.39 μ mol, 产率:11.45%, 纯度:96.67%)。

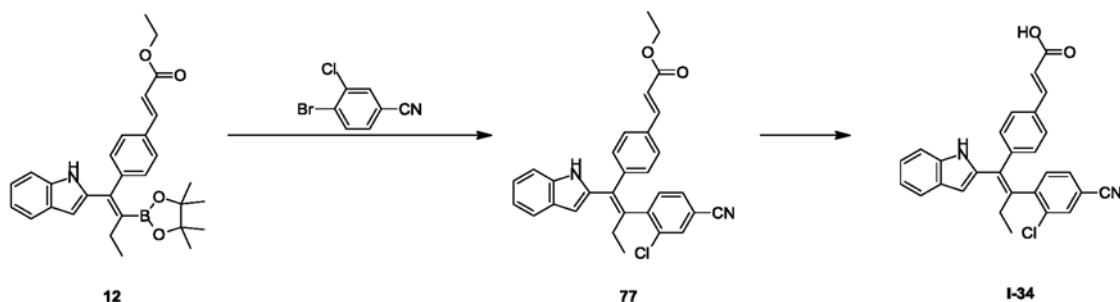
[0345] MS (ESI, M+1): 458.1

[0346] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, J =7.7Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.92 (d, J =8.2Hz, 2H), 6.84 (d, J =8.7Hz, 2H), 6.36 (d, J =15.9Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (m, J =7.5Hz, 2H), 0.89 (t, J =7.3Hz, 3H)

[0347] 实施例34



[0348]



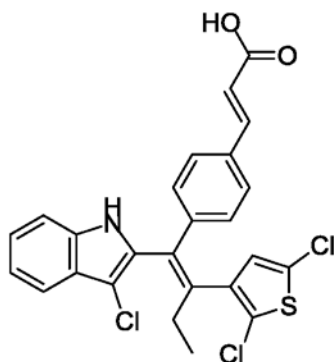
[0349] 步骤A:氮气保护下,称取化合物12 (200.00mg, 339.42 μ mol, 1.00eq) 和4-溴-3-氯苯腈 (110.21mg, 509.13 μ mol, 1.50eq) 溶于2-甲基四氢呋喃 (8.00mL) 中,分别加入氢氧化钾 (106.65mg, 1.90mmol, 5.60eq) (溶于1.00mL水) 和二氯双(三苯基膦) 钯 (II) (11.91mg, 16.97 μ mol, 0.05eq), 在75℃下搅拌8小时。反应完全后,反应液浓缩除去2-甲基四氢呋喃,加乙酸乙酯 (30mL*1) 萃取,干燥,浓缩得到粗品。粗品经制备TLC板 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 粗分离后,进一步经制备液相 (prep.HPLC: 甲酸) 纯化得到中间体 77 (8.00mg, 15.76 μ mol, 产率:4.64%, 纯度:94.75%)。

[0350] 步骤B:将化合物77 (8.00mg) 溶于四氢呋喃 (2.00mL), 甲醇 (0.50mL) 和水 (0.50mL) 中加入一水合氢氧化锂 (5.00mg, 119.16 μ mol, 7.56eq), 在25℃下反应4小时。相同条件下,补加一水合氢氧化锂5.00 mg, 119.16 μ mol, 7.56eq) 继续反应2小时。反应完全后,冰浴下向反应液中滴加盐酸溶液 (4M) 调节PH=1, 浓缩除去有机溶剂,加乙酸乙酯 (15mL*1) 萃取,将有机层浓缩得到粗品。粗品经制备液相 (prep.HPLC: 甲酸) 纯化得到产品 I-34 (3.60mg, 7.88 μ mol, 产率:50.02%, 纯度:99.18%)。

[0351] MS (ESI, M+1): 453.0

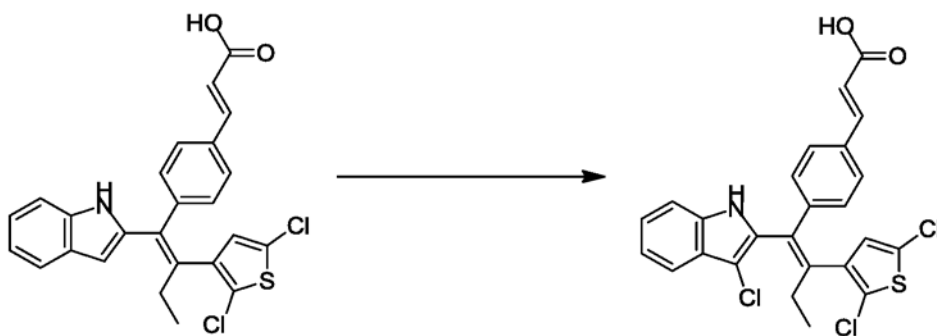
[0352] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=1.6, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.61 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[0353] 实施例35



I-35

[0354]



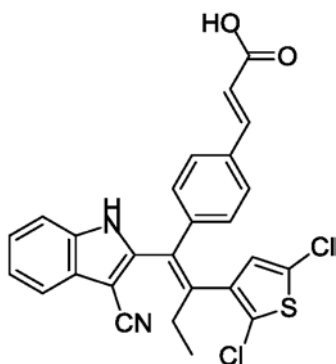
I-17

I-35

[0355] 称取化合物I-17 (70.00mg, 124.04umol, 1.00eq) 溶于乙腈 (4.00mL) 和二氯甲烷 (4.00mL) 中, 分批加入N-氯代丁二酰亚胺 (11.59mg, 86.83umol, 0.70eq), 在25℃下搅拌2小时。反应完成后, 向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (2mL) 搅拌几分钟, 再用二氯甲烷 (30mL*1) 萃取, 有机相浓缩得到粗品。粗品经制备TLC板 (二氯甲烷/乙酸乙酯=1/1, 加少量乙酸) 分离得到黄色固体产品2 (20.00mg, 35.25 umol, 产率: 28.42% yield, 纯度: 88.63%)。2继续用通过制备级TLC (100%乙酸乙酯) 纯化, 并进一步用制备级高效液相色谱法分离 (甲酸) 分离得到黄色固体产品I-35 (8.00mg, 15.64umol, 产率47.38%, 纯度98.3%)。

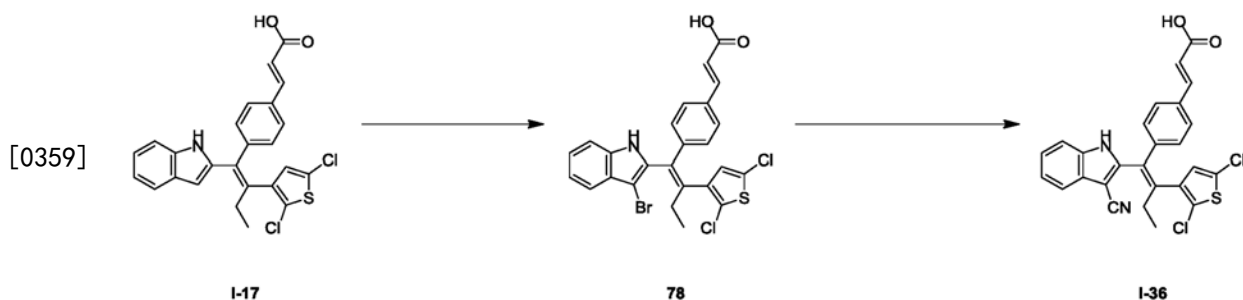
[0356] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.88 (s, 1H) , 7.72-7.64 (m, 2H) , 7.36-7.29 (m, 3H) , 7.28-7.21 (m, 2H) , 7.05 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 6.72 (s, 1H) , 6.38 (d, J = 16.0Hz, 1H) , 2.53 (q, J = 7.6Hz, 2H) , 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI, M+1) : 502.0

[0357] 实施例36



I-36

[0358]

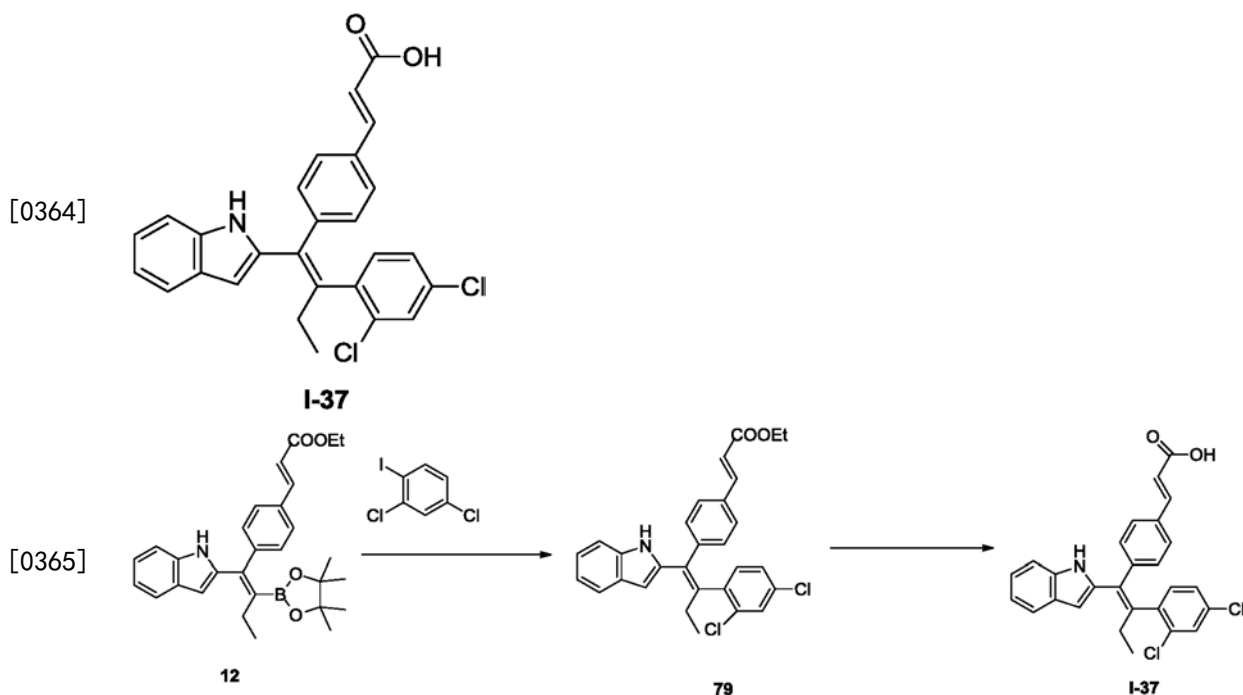


[0360] 步骤A:称取化合物I-17 (93.00mg, 198.55umol, 1.00eq) 溶于乙腈 (4.00mL) 和二氯甲烷 (4.00mL) 中,分批加入N-溴代丁二酰亚胺 (24.74mg, 138.98umol, 0.70eq), 在25℃下搅拌1小时。反应完成后,向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (3mL) 搅拌几分钟,再用二氯甲烷 (30mL*1) 萃取,有机相浓缩得到粗品。粗品经制备TLC板 (二氯甲烷/乙酸乙酯=1/1, 加少量乙酸) 分离得到中间体78 (95.00mg, 151.02 umol, 产率:76.06%, 纯度:87%)。

[0361] 步骤B:于微波管中,将化合物78 (95.00mg, 168.38umol, 1.00eq) 溶于N-甲基吡咯烷酮 (2.00mL) 中,加入氰化亚铜 (31.06mg, 346.86umol, 75.76uL, 2.06eq), 在微波条件下加热至180℃反应1.5小时。相同条件下,向反应液中补加氰化亚铜 (30.16mg, 336.76umol, 73.56uL, 2.00eq) 继续反应2小时。同样条件下,再次向反应液中补加氰化亚铜 (45.24mg, 505.14umol, 110.34uL, 3.00eq) 继续反应2小时。反应完全好后,将反应液倒入冰水 (20mL) 中,加乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取,有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗品。粗品经制备液相 (prep.HPLC:甲酸) 纯化得到黄色固体产品I-36 (7.18mg, 13.75umol, 产率: 8.16%, 纯度:94.46%)。

[0362] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=12.28 (s, 1H) , 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H) , 7.55 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.52-7.46 (m, 2H) , 7.33-7.24 (m, 3H) , 7.00 (d, J=8.3Hz, 2H) , 6.47 (d, J=16.0Hz, 1H) , 2.44-2.39 (m, 2H) , 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H) ; MS (ESI, M+1) : 493.0

[0363] 实施例37



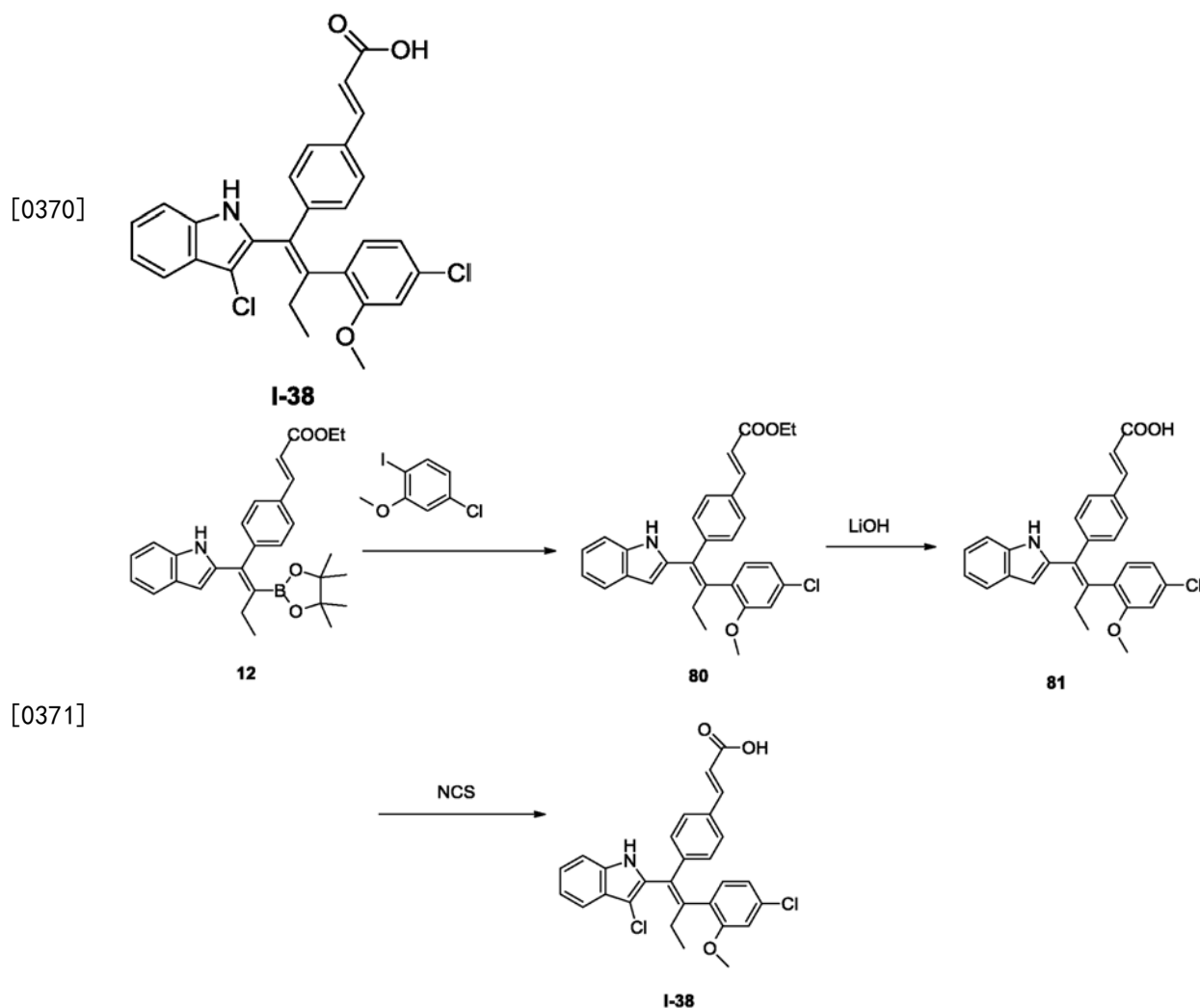
[0366] 步骤A: 向一个100mL的带有磁力搅拌的三口瓶中加入将化合物12 (300.00mg,

560.05 μ mol, 1.00 eq) 和 2,4-二氯-1-碘苯 (275.11mg, 1.01mmol, 1.80eq) 和 2-甲基四氢呋喃 (10.00mL) 以及氢氧化钾溶液 (4M, 784.06 μ L, 5.60eq)。然后将整个体系用氮气换三次气再加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11.79mg, 16.80 μ mol, 0.03eq)。再将体系换三次气, 接着该溶液在 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液最终由黄色变为黑色。待反应结束后, 向反应液中加入水 (30mL), 并用二氯甲烷 (30mL*3) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (30mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~20:1) 分离。最后得到化合物 79 (330.00mg, crude)。MS (ESI, M+1): 490.0

[0367] 步骤B: 将化合物 79 (330.00mg, 672.89 μ mol, 1.00eq) 溶于水 (4.00mL), 甲醇 (8.00mL) 和四氢呋喃 (8.00mL)。向该溶液中加入 LiOH·H₂O (141.17mg, 3.36mmol, 5.00eq)。溶液颜色由黄色变为浅绿色。该溶液在 20℃ 下搅拌 12 小时。待反应结束后, 将反应液旋干。向旋干的粗品中加入 3mol/L 的 HCl (1.5mL) 将溶液的 pH 调节为 5, 再过滤得滤饼, 滤饼经过甲酸制备分离得到产物 I-37 (33.70mg, 71.43 μ mol, 产率: 10.62%, 纯度: 98%)

[0368] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.57 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 462.0

[0369] 实施例 38



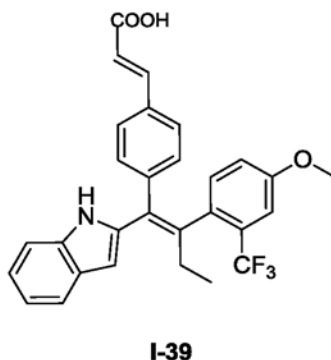
[0372] 步骤A:向加有搅拌磁子的单口烧瓶中依次加入化合物12 (150.00mg, 318.20 μ mol, 1.00eq), 2-MeTHF (5.00mL), 2-溴-5-氯苯甲醚 (84.57mg, 381.84 μ mol, 1.20eq), 水 (1.00mL) 和NaOH (50.91 mg, 1.27mmol, 4.00eq). 将所得混合溶液用N₂置换三次. 随后将Pd (dppf) Cl₂ (23.28mg, 31.82 μ mol, 0.10eq) 在N₂保护下加入溶液. 所得溶液在75℃搅拌7h. 将EA 10mL和水10mL加入反应液中. 分离出的有机相用水10mL洗涤, 随后用Na₂SO₄干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品 (162.00mg), 粗品直接以理论量直接用于下一步反应.

[0373] 步骤B:向加有搅拌磁子的单口烧瓶中依次加入化合物80 (154.65mg, 318.20 μ mol, 1.00eq), THF (3.00mL), MeOH (1.00mL), 水 (1.00mL) 和LiOH (22.86mg, 954.60 μ mol, 3.00eq). 所得黑色溶液在 45℃搅拌4h. 往反应液中加入1N HCl 2mL, 随后加入水10mL. 用EtOAc 30mL (10mL*3) 萃取. 合并有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品. 将粗品用制备色谱纯化 (甲酸条件) 得到化合物 81 (28.00mg, 61.14 μ mol, 19.21% yield).

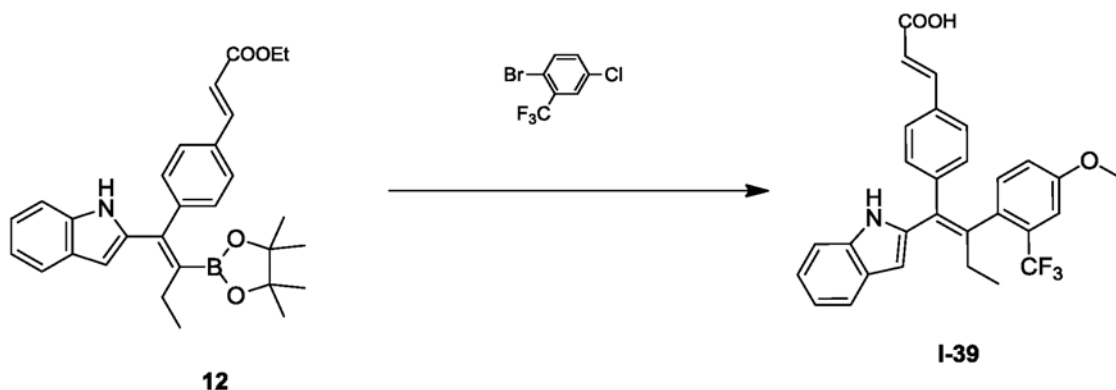
[0374] 向带有磁力搅拌子的单口烧瓶中依次加入化合物81 (28.00mg, 61.14 μ mol, 1.00eq), CH₃CN (3.00mL) 得到黄色溶液. 随后将NCS (8.16mg, 61.14 μ mol, 1.00eq) 加入溶液. 所得溶液在30℃搅拌4h. 随后在25℃加入Na₂S₂O₃ 5mL淬灭反应, 再加入水20mL. 加入EtOAc 60mL (20mL*3) 萃取. 合并有机相用水30mL洗涤, Na₂SO₄干燥, 过滤后减压旋干得到粗品. 粗品通过制备色谱 (甲酸条件) 纯化得到I-38. (18.10mg, 36.43 μ mol, 59.58% 产率, 99.1% 纯度) MS (ESI, M+1): 492.1

[0375] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.95-6.88 (m, 4H), 6.37 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 3H).

[0376] 实施例39



[0377]

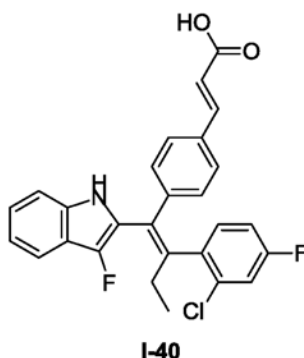


[0378] 取一个100mL单口烧瓶, 加入4mL二甲基-四氢呋喃溶液, 然后将化合物12

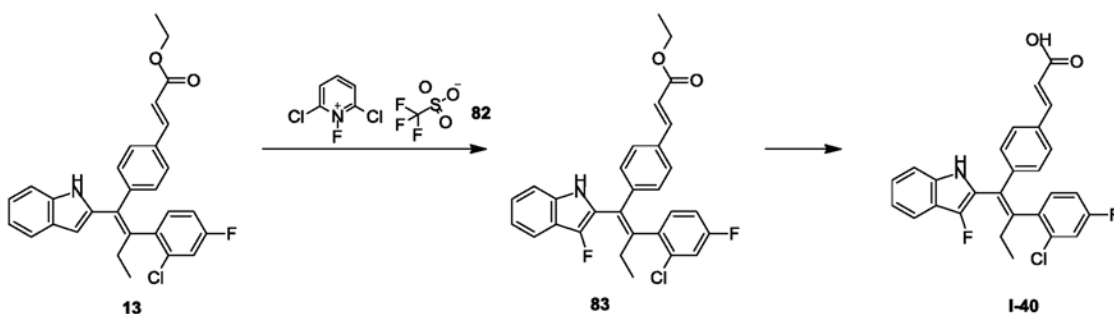
(110.00mg, 190.65 μmol , 1.00eq) 以及 2-三氟甲基-4-氯溴苯 (53.7mg, 210 μmol , 1.1eq.) 溶于其中。再加入氢氧化钠溶液 (4M, 142.99 μL , 3.00eq) 以及 Pd (PPh₃)₂Cl₂ (6.69mg, 9.53 μmol , 0.05eq)。装置用氮气置换三次, 混合溶液在氮气保护, 70℃ 搅拌 16 小时。反应结束后将反应液浓缩得到粗品, 粗品经过制备 TLC (PE:EtOAc=0:1) 纯化再次得到粗品, 粗品再通过 HPLC (FA) 制备得到 I-39。

[0379] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.6, 8.7Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.35 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (m, J=7.5, 13.9Hz, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.08 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 492.5

[0380] 实施例 40



[0381]

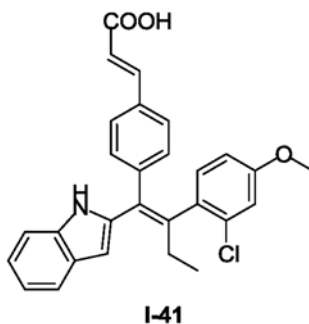


[0382] 步骤A: 一个 100 毫升的单口烧瓶装磁力搅拌子和化合物 13 (1g, 2.11mmol, 1eq) 以及二氯甲烷 (20 毫升)。氮气置换并冷却到 0℃。然后在 0℃ 下加入化合物 82 (1.00g, 3.16mmol, 1.5eq), 此暗绿色的溶液在氮气保护下于 25℃ 反应 16 小时。加入 15 毫升 10% 硫代硫酸钠的饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 10 分钟, 分液, 水相用二氯甲烷萃取三次, 每次 30 毫升。合并有机相, 用 20 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚=0%~20%) 得到黄色固体产品 83。

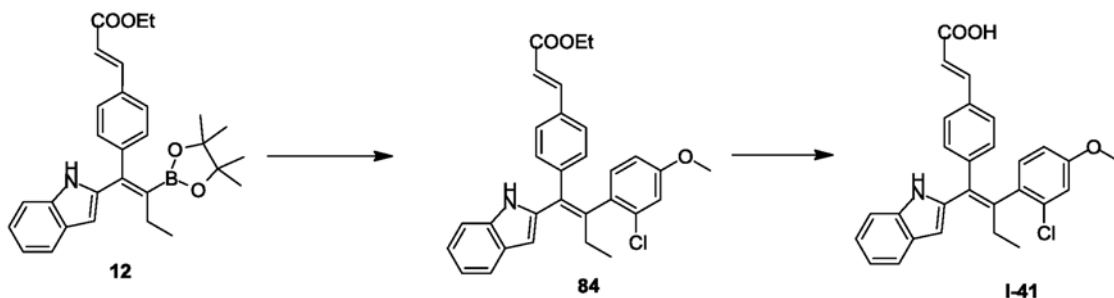
[0383] 步骤B: 一个 100 毫升的单口烧瓶装磁力搅拌子和化合物 3 (1g, (0.15g, 304.91 μmol , 1eq), 2 毫升乙醇以及 3 毫升四氢呋喃, 加入一水合氢氧化锂 (38.38mg, 914.72 μmol , 3eq) 的 1 毫升水溶液, 此黄色溶液在氮气保护下于 50℃ 反应 2 小时。浓缩并用 10 毫升水稀释, 使用 1M 盐酸调节 pH 值至 5~6, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 20 毫升。合并有机相并用 20 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品用制备级高效液相色谱分离得到 I-40。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 6H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.40 (d, J=

16.0Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H)

[0384] 实施例41



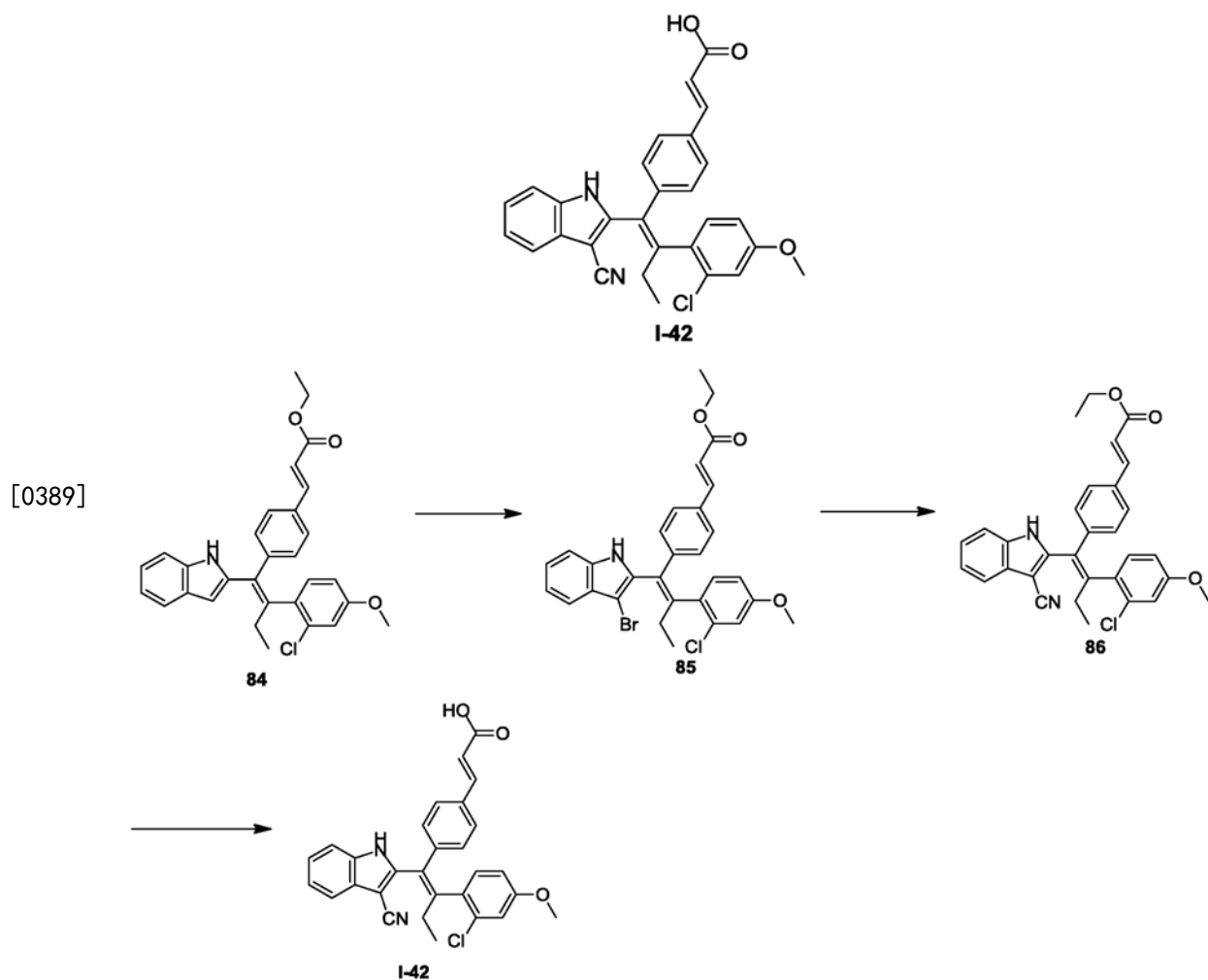
[0385]



[0386] 步骤A: 向100毫升单口瓶中加入化合物1 (400.00mg, 693.27 μ mol, 1.00eq), 2-氯-4-甲氧基溴苯 (230.32mg, 1.04mmol, 1.50eq) 和10毫升2-甲基四氢呋喃。然后将氢氧化钾水溶液 (4M, 693.27 μ L, 4.00eq) 和二(三苯基膦)二氯化钯 (24.33mg, 34.66 μ mol, 0.05eq) 依次快速加入反应瓶。氮气置换, 反应液加热到70℃搅拌12小时。溶液颜色从黄色变为棕色。反应完后向反应瓶中加入20毫升的乙酸乙酯并通过硅藻土过滤。滤液用饱和食盐水洗三次, 每次20mL, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到棕色胶状粗品产物84 (570.00mg, 粗品), 直接进行下一步投料。

[0387] 步骤B: 向装有化合物84 (570.00mg, 1.17mmol, 1.00eq), 3毫升四氢呋喃、3毫升甲醇和3毫升水的瓶中, 加入一水合氢氧化锂 (490.93mg, 11.70mmol, 10.00eq)。混合物在45℃搅拌1小时。溶液颜色保持棕色。反应完后用1M的盐酸溶液调节溶液pH到1, 然后加入20mL乙酸乙酯。然后用饱和食盐水洗两次, 每次20mL, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品产物。粗品产物经过制备级高效液相色谱(甲酸体系)制备纯化, 得到化合物I-41。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (brs, 1H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 6H), 6.80 (dd, J=8.8 Hz, J=2.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI, M+1): 458.1.

[0388] 实施例42

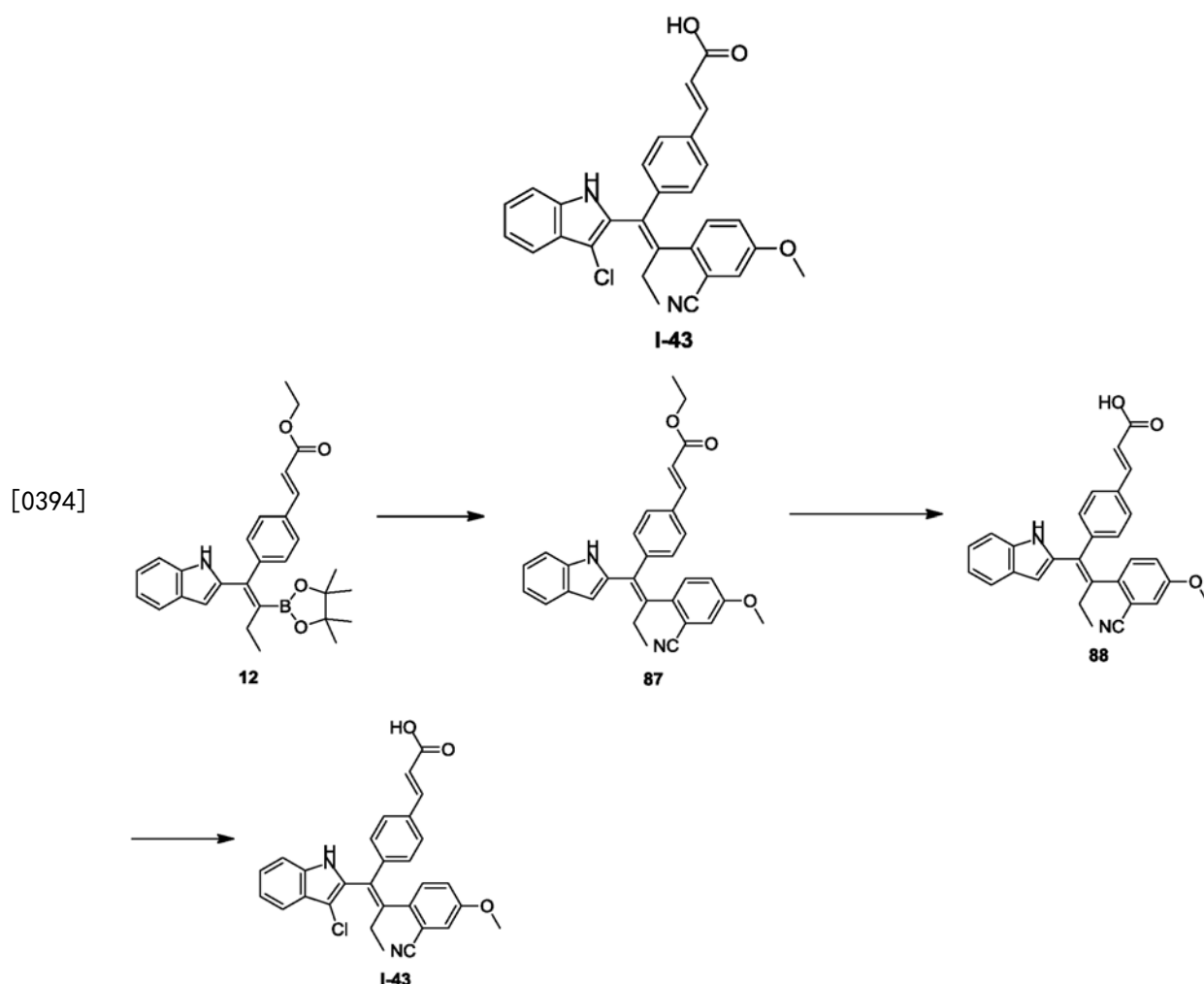


[0390] 步骤A: 25℃下, 向化合物84 (130.00mg, 267.49 μ mol, 1.00eq) 的二氯甲烷 (4.00mL) 和乙腈 (4.00mL) 的混合溶液中加入NBS (42.85mg, 240.74 μ mol, 0.90eq) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液。反应液搅拌1小时, 用硫代硫酸钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到中间体85 (180mg, 粗品), 粗品直接用于下一步反应。

[0391] 步骤B: 中间体85 (180.00mg, 318.64 μ mol, 1.00eq) 与氰化亚铜 (171.22mg, 1.91mmol, 417.61 μ L, 6.00eq) 的N-甲基吡咯烷酮 (2.00mL) 溶液微波加热至180℃, 搅拌2小时。冷却到室温后, 向内补加氰化亚铜 (57.07mg, 637.28 μ mol, 139.20 μ L, 2.00eq), 微波加热至180℃反应2小时, 冷却到室温。反应液倒入20mL水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩。粗品用制备HPLC分离纯化, 得到中间体86 (30.00mg, 54.60 μ mol, 17.13% yield, 93%纯度)。

[0392] 步骤C: 25℃下, 向中间体86的 (30.00mg, 54.60 μ mol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (4.00mL), 甲醇 (1.00mL) 和水 (1.00mL) 的混合溶液中加入氢氧化锂 (12.32mg, 293.61 μ mol, 5.38eq)。反应混合物搅拌4小时。反应体系用4M HCl调至pH为1后真空浓缩。得到的混合物用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用制备HPLC分离纯化, 得到I-42。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.91 (dd, J=4.8Hz, J=16Hz, 1H), 6.42 (d, J=16Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.53-2.31 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H). (ESI, M+1): 483.1

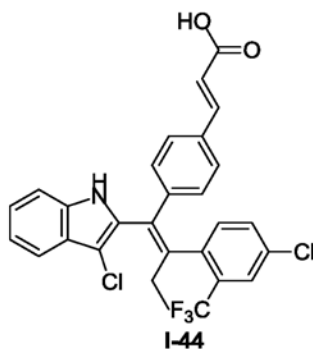
[0393] 实施例43



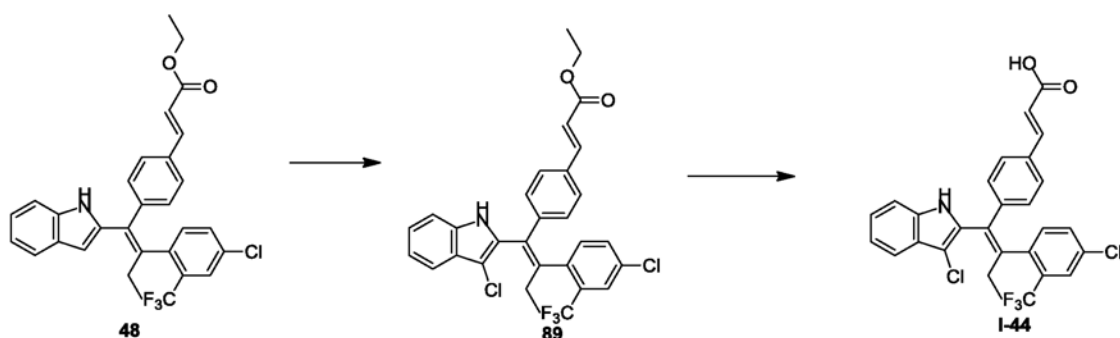
[0395] 步骤A: 向中间体12 (200.00mg, 339.42 μ mol, 1.00eq) 和2-溴-5-甲氧基苯氧 (108.00mg, 509.13 μ mol, 1.50eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液中加入KOH (4M, 259.66 μ L, 3.06eq) 和Pd (Ph₃P) ₂Cl₂ (47.65mg, 67.88 μ mol, 0.20eq)。反应体系氮气保护下65℃搅拌13小时, 冷却至室温, 补加Pd (Ph₃P) ₂Cl₂ (20.00mg, 33 μ mol, 0.10eq)。反应体系加热65℃, 继续搅拌3小时, 得到87不经分离。反应冷却至室温, 向内加入甲醇 (6.00mL) 和水 (3.00mL), 35℃搅拌2小时。向内加入氢氧化锂 (15mg), 升温至45℃, 搅拌 3小时。冷却室温, 2M HCl调节pH到5。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得到中间体88。

[0396] 步骤B: 中间体88 (70.00mg, 153.45 μ mol, 1.00eq) 的乙腈 (3.00mL) 溶液中加入NCS ((20.49mg, 153.45 μ mol, 1.00eq))。反应混合物在20℃搅拌3小时, 加入硫代硫酸钠水溶液 (10mL) 淬灭反应, 2M HCl调节pH到5, 二氯甲烷萃取, 合并有机相硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用制备HPLC纯化得到产品I-43。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 5H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 483.1.

[0397] 实施例44



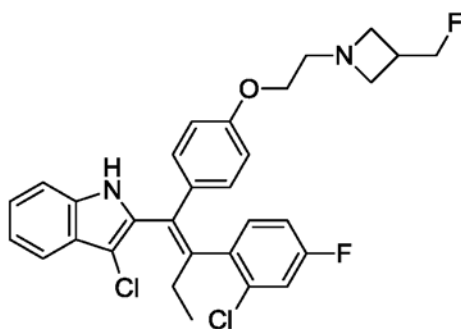
[0398]



[0399] 步骤A: 向48 (62.00mg, 118.33 μ mol, 1.00eq) 的乙腈 (3.00mL) 和二氯甲烷 (5.00mL) 的混合溶液中加入NCS (15.80mg, 118.33 μ mol, 1.00eq)。反应混合物在15℃下搅拌5小时。补加NCS (4.00mg, 29.96 μ mol, 0.25eq), 反应体系继续搅拌1小时, 加入硫代亚硫酸钠水溶液 (20mL) 淬灭反应。反应用乙酸乙酯萃取, 有机相食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 得到中间体89 (66.00mg, 粗品)。粗品直接用于下一步反应。

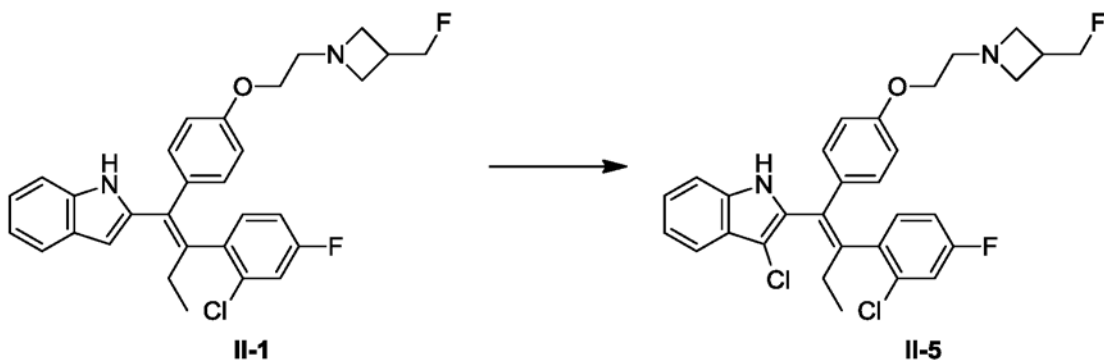
[0400] 步骤B: 向中间体89 (66.00mg, 118.19 μ mol, 1.00eq) 的甲醇 (3.00mL), 四氢呋喃 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 的混合溶液中, 加入LiOH (14.88mg, 354.57 μ mol, 3.00eq)。反应体系在15℃搅拌12小时, 浓缩。残余用水 (10mL) 稀释, 1M HCl调至pH=5, 二氯甲烷萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用制备HPLC纯化, 得到I-44。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.51 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=12Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.39 (s, J=16.0Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 530.1.

[0401] 实施例45



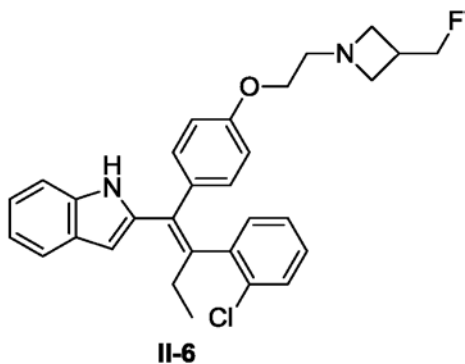
11-5

[0402]



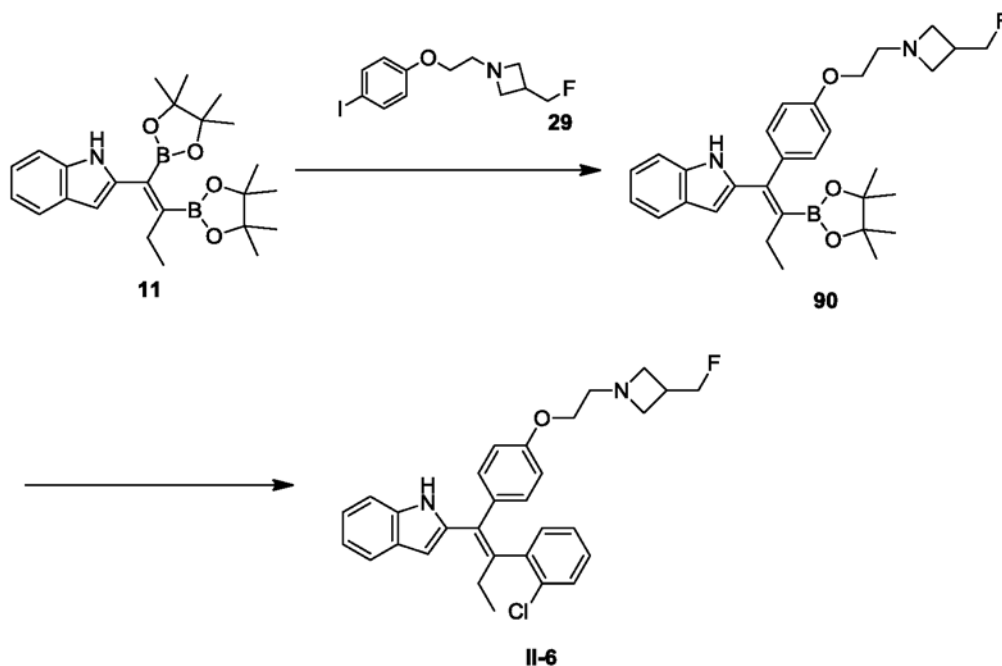
[0403] 步骤A:一个单口烧瓶装有磁力搅拌子和化合物II-1 (0.04g, 78.89 μ mol, 1eq) 以及二氯甲烷 (4毫升), 加入NCS (9.48mg, 71.00 μ mol, 0.9eq), 该黄色溶液在15℃下搅拌2小时。浓缩得到粗品, 粗品用制备级高效液相色谱分离得到II-5。

[0404] 实施例46



II-6

[0405]



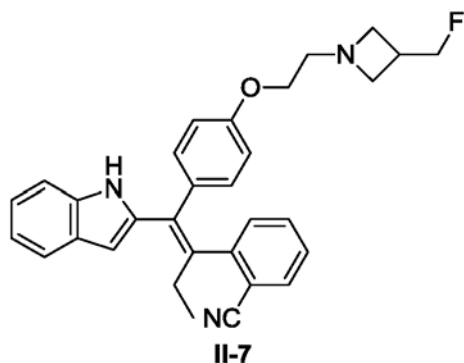
[0406]

[0407] 步骤A:向加有化合物11 (423.16mg, 1.00mmol, 1.00eq) (10mL 2-甲基四氢呋喃溶液) 和化合物29 (402.19mg, 1.20mmol, 1.20eq) 的三口瓶中加入氢氧化钠溶液 (4M, 1.00mL, 4.00eq), 然后在氮气的保护下加入1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (36.59mg, 50.00 μ mol, 0.05eq)。将反应液在60℃下搅拌4小时。反应完成后,反应液未经处理,以90的理论产量直接用于下一步。

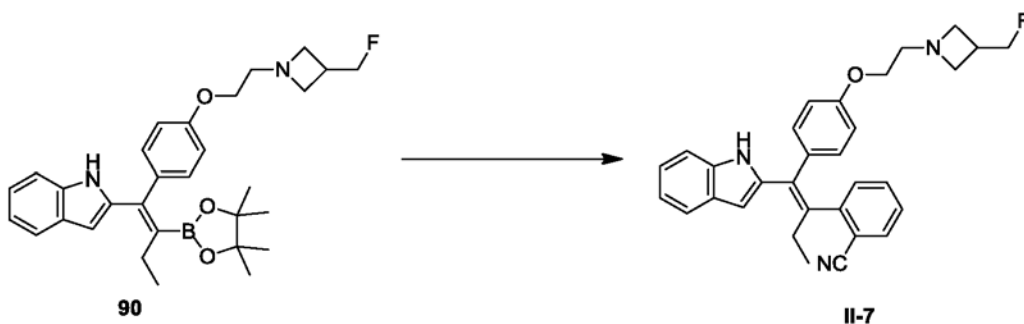
[0408] 步骤B:氮气保护下,向加有化合物90 (504.44mg, 1.00mmol, 1.00eq) (步骤1:2-甲基四氢呋喃水溶液), 氢氧化钠 (4M, 1.00mL, 4.00eq) 和1-氯-2-碘苯 (291.14mg, 1.20mmol, 1.20eq) 的三口瓶中加入二氯双(三苯基磷)钯 (II) (42.12mg, 60.00 μ mol, 0.06eq), 在70℃和氮气的保护下继续反应4小时。反应完全后,室温下向反应液中加入水 (40mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 然后用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并的有机相用水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品通过制备液相 (prep. HPLC: 甲酸) 纯化得到II-6。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54-6.84 (m, 10H), 6.62- 6.54 (m, 3H), 4.493 (dd, J = 6.4Hz, 48Hz, 2H), 3.78 (d, J = 5.2Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.68-2.51 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 489.1

[0409] 实施例47

[0410]



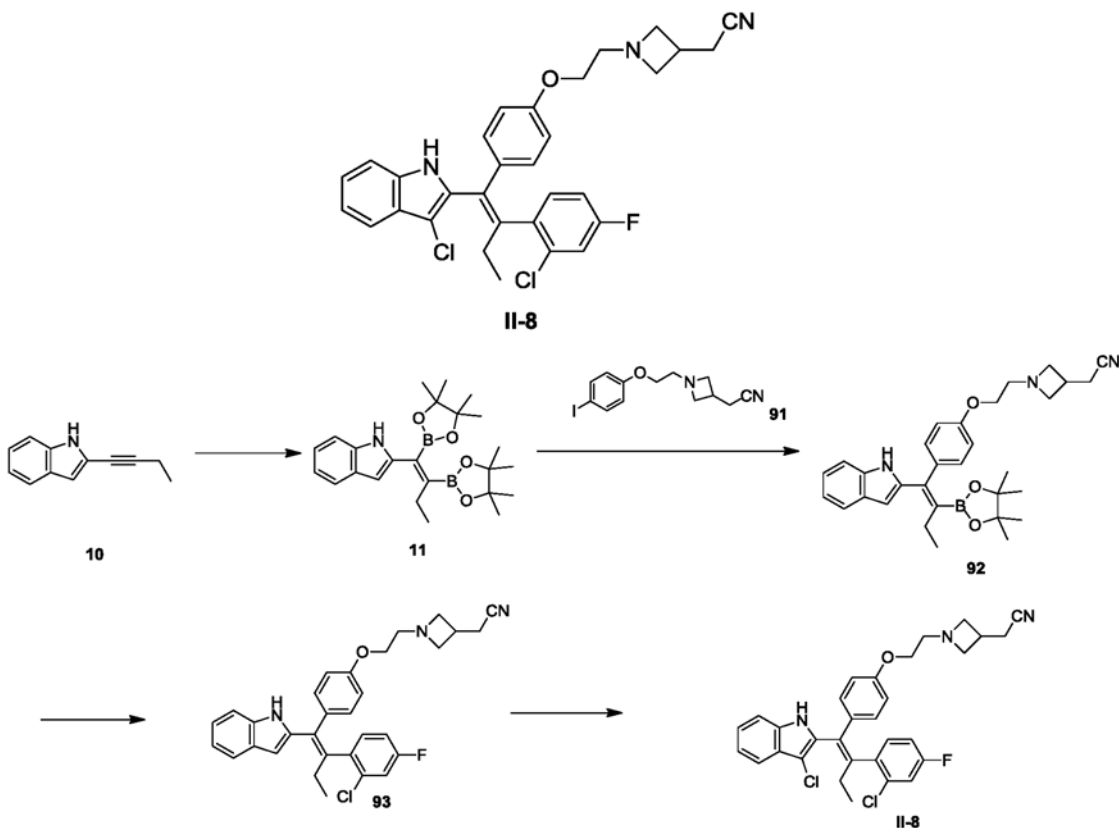
[0411]



[0412] 步骤A:向加有化合物90 (605.33mg, 1.20mmol, 1.00eq) (10mL 2-甲基四氢呋喃溶液) 和水 (2.00mL) 和氢氧化钠 (192.00mg, 4.80mmol, 4.00eq) 的单口瓶中加入2-碘苯甲腈 (329.79mg, 1.44mmol, 1.20eq), 将所得混合物用N₂置换三次。然后在氮气的保护下加入二苯基膦氯化钾 (42.11mg, 60.00μmol, 0.05 eq)。将反应液在70℃下搅拌7小时。反应完成后, 将反应液用40M水稀释, 随后用乙酸乙酯萃取 45mL (15mL*3)。合并有机相用40mL水洗, 随后用Na₂SO₄干燥, 过滤后将有机相减压浓缩得到粗品。将粗品通过制备色谱 (甲酸条件) 纯化得到化合物II-7。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.54 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.42 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.78 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 6H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.01 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 480.3

[0413] 实施例48

[0414]

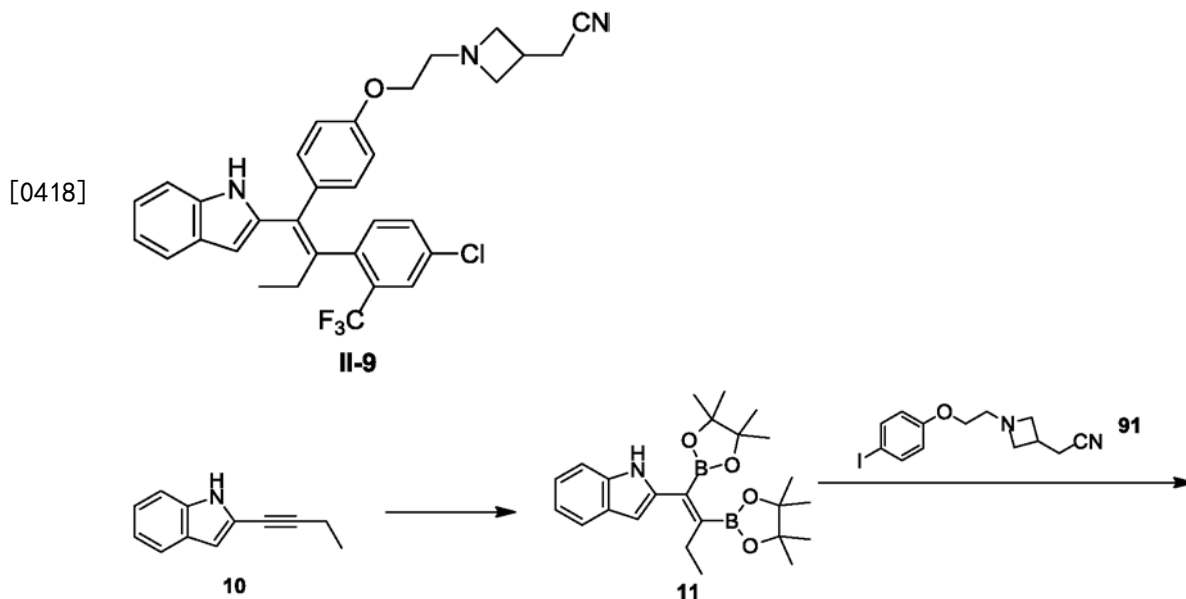


[0415] 步骤A:向化合物10 (750.00mg, 4.36mmol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (20.00mL) 中加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.16g, 4.57mmol, 1.05eq) 和四三苯基磷铂

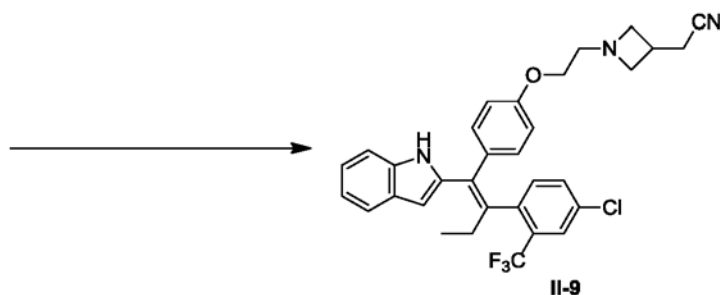
(271.04mg, 217.84 μ mol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃ (内温60℃) 下反应5小时, 所得11不分离。反应液冷却至0℃后加入化合物91 (1.34g, 3.91mmol, 0.90eq), 碳酸钾 (1.20g, 8.70mmol, 2.00eq), 6毫升水, 30毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯 (152.60mg, 217.41 μ mol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于30℃反应12小时, 所得92不分离。然后向反应液中再加入4-氟-2-氯碘苯 (556.54mg, 2.17mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 1.09mL, 4.00eq), 二氯二三苯基磷钯 (76.17mg, 108.51 μ mol, 0.10 eq) 和9毫升2-甲基四氢呋喃, 用氮气置换三次。在氮气保护下于60℃反应12小时后加入20毫升乙酸乙酯, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗三次, 每次20mL, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到黄色固体化合物93 (41.10mg, 71.26 μ mol, 产率6.54%, 纯度97.1%)。MS (ESI, M+23): 536.1.

[0416] 步骤B: 向溶有化合物93 (41.10mg, 77.64 μ mol, 1.00eq) 的10ml乙腈溶液中加入N-氯代丁二酰亚胺, 反应液于30℃下搅拌10小时。反应完后直接浓缩, 得到的粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到II-8。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.26 (dd, J=8.8Hz, J=6.4Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.77 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H). MS (ESI, M+1): 548.1

[0417] 实施例49



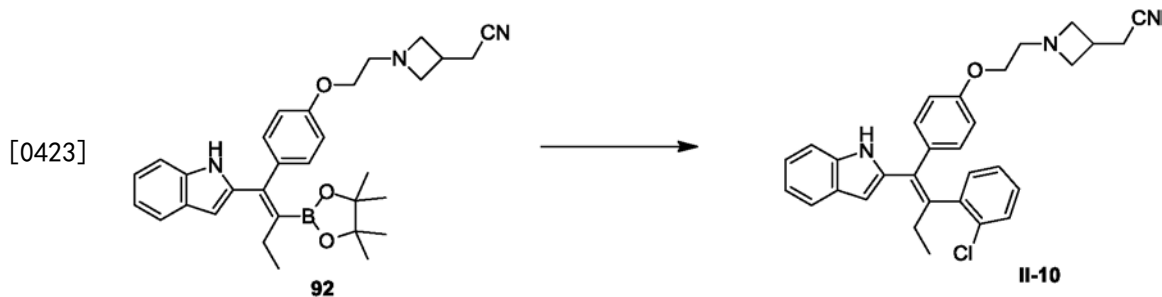
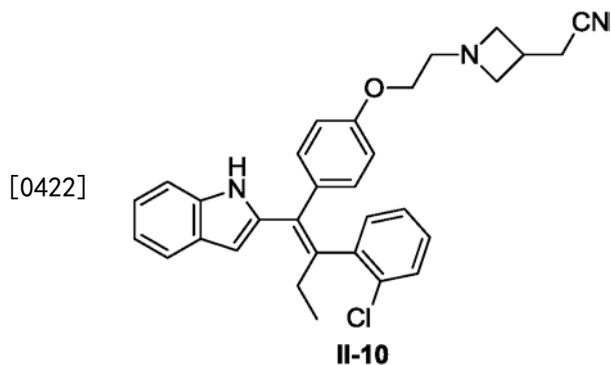
[0419]



[0420] 步骤A: 向化合物10 (100.00mg, 554.31 μ mol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液

(10.00mL) 中加入双联噻哪醇硼酸酯 (147.80mg, 582.03 μ mol, 1.05eq) 和四三苯基磷铂 (34.48mg, 27.72 μ mol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃下反应5小时, 所得11不分离。反应液冷却至0℃后加入化合物91 (238.50mg, 497.68 μ mol, 0.90eq), 碳酸钾K₂CO₃ (152.91mg, 1.11mmol, 2.00eq), 2.5毫升水, 10 毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯 (19.41mg, 27.65 μ mol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于30℃反应12小时, 所得92不分离。然后向反应液中再加入4-氯-2-三氟甲基碘苯 (338.89mg, 1.11mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 552.93 μ L, 4.00eq), 二氯二(三苯基磷) 钯 (19.40mg, 27.65 μ mol, 0.05eq) 和10毫升2-甲基四氢呋喃, 用氮气置换三次。在氮气保护下于70℃反应12小时后加入20毫升乙酸乙酯, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗三次, 每次20mL, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到化合物 II-9。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.4Hz, J=1.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.0Hz, J=12.0Hz, 2H), 7.04 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.98 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.48 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.77 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H). MS (ESI, M+23): 564.2.

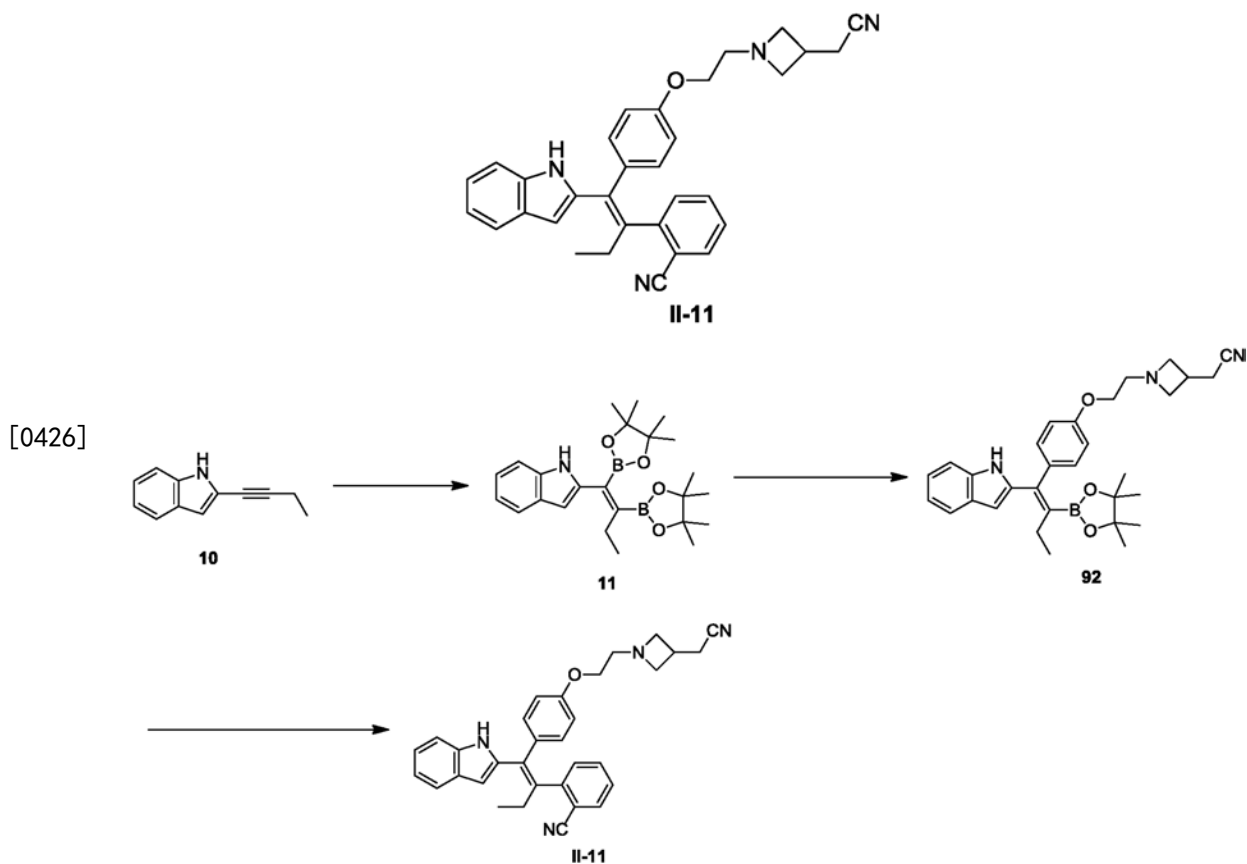
[0421] 实施例50



[0424] 步骤A: 向化合物92 (555.00mg, 1.09mmol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (7.50mL) 中加入1-氯-2-碘苯 (517.50mg, 2.17mmol, 2.00eq), 氢氧化钾溶液 (4M, 1.09mL, 4.00eq), 2-甲基四氢呋喃 (5.00mL), 经三次氮气置换后加入二氯二(三苯基磷) 钯 (38.08mg, 54.26 μ mol, 0.05eq), 在氮气保护和70℃下反应12小时后, 反应液用20毫升乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液用盐水水洗3次, 每次20毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 然后用制备HPLC纯化分离 (甲酸条件) 得到化合物 II-10。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.64 (brs, 1H), 8.29 (brs, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 (dt, J=7.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 6.97 (dt, J=

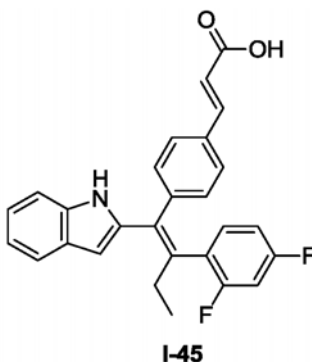
8.0Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.90–6.82 (m, 2H), 6.61–6.59 (m, 2H), 6.53 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67–2.55 (m, 5H), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS (ESI, $M+1$): 496.2.

[0425] 实施例51

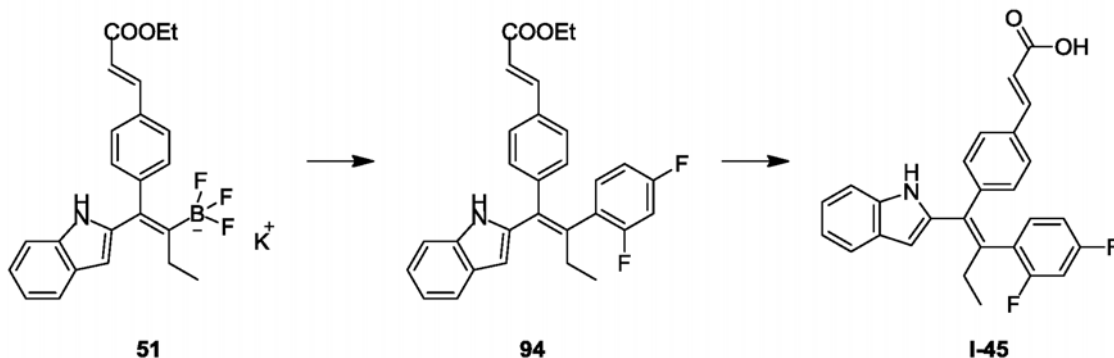


[0427] 步骤A: 向化合物10 (100.00mg, 554.31 μ mol, 1.00eq) 的2-甲基四氢呋喃溶液 (10.00mL) 中加入双联嘧啶醇硼酸酯 (147.80mg, 582.03 μ mol, 1.05eq) 和四三苯基磷铂 (34.48mg, 27.72 μ mol, 0.05eq), 反应用氮气置换三次并置于氮气保护下于70℃下反应5小时, 所得11不分离。反应液冷却至0℃后加入化合物91 (238.50mg, 497.68 μ mol, 0.90eq), 碳酸钾 K_2CO_3 (152.91mg, 1.11mmol, 2.00eq), 2.5毫升水, 10 毫升2-甲基四氢呋喃和二氯二(三苯基磷) 钯 (19.41mg, 27.65 μ mol, 0.05eq), 反应液用氮气置换3次并在氮气的保护下于30℃反应12小时, 所得92不分离。然后向反应液中再加入2-碘苯腈 (253.26mg, 1.11 mmol, 2.00eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 552.93 μ L, 4.00eq), 二氯二三苯基磷钯 (19.40mg, 27.65 μ mol, 0.05 eq) 和5毫升2-甲基四氢呋喃, 用氮气置换三次。在氮气保护下于70℃反应12小时后加入20毫升乙酸乙酯, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗三次, 每次20mL, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到化合物II-11。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J=7.6$ Hz, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J=8.0$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J=8.0$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67–2.57 (m, 3H), 2.52–2.50 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI, $M+1$, $M+23$): 492.2, 509.1。

[0428] 实施例52



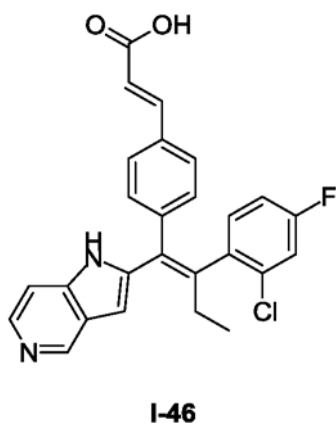
[0429]

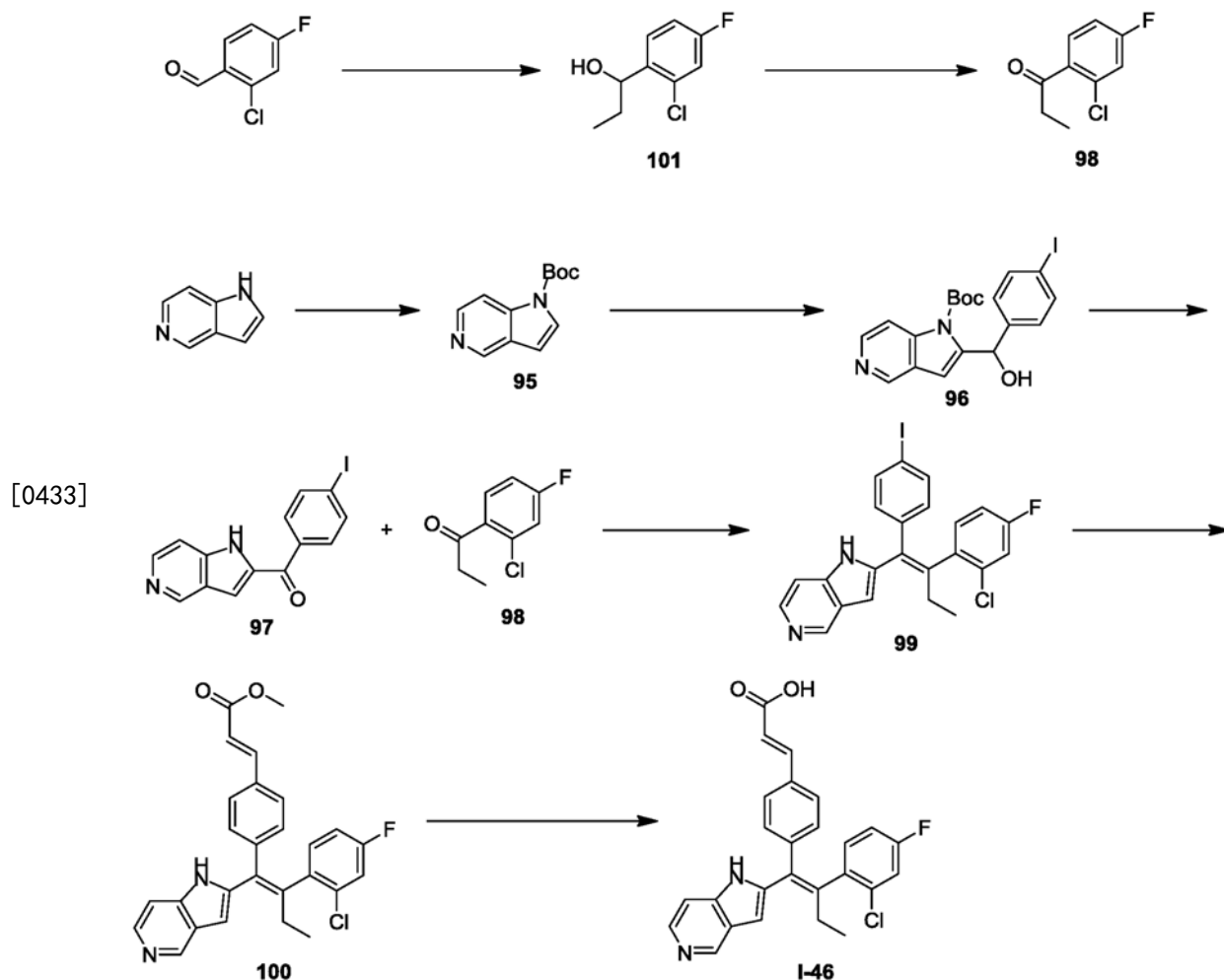


[0430] 向经过减压排气氮气置换的51 (100.00mg, 218.58 μ mol, 1.00eq), 2,4-2氟碘苯 (73.44mg, 306.01 μ mol, 1.40eq) 和双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (7.94mg, 10.86 μ mol, 0.05eq) 的2-甲基四氢呋喃 (15mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (4M, 218.58 μ L, 4.00eq), 反应液在65℃下搅拌12小时。反应液颜色由黄色变黑。(化合物94在15mL黑色的溶液中, 理论量150mg) 将直接用于下一步。(化合物94在 15mL黑色的溶液中, 理论量150mg), 甲醇 (8.00mL) 在30摄氏度下搅拌15小时。向反应液中加入 20mL, 然后过滤。使用3M的盐酸将滤液的pH调至4然后用20毫升乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用20mL饱和食盐水洗涤一次, 过滤, 无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品。粗品溶于3毫升乙腈经过高效液相色谱分离制备 (甲酸体系) 得到I-45。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.15-6.91 (m, 6H), 6.54 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.41 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.63 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS (ESI, M+1): 430.1

[0431] 实施例53

[0432]





[0434] 步骤A: 向三口圆底烧瓶中加入2-氯-4-氟苯甲醛 (5.00g, 31.53mmol, 1.00eq) 和12毫升四氢呋喃, 冷却到 -20°C , 在氮气氛围下加入乙基溴化镁 (2M, 17.34mL, 1.10eq), 该反应液升温至 0°C , 然后在 20°C 下反应12小时。反应液在 0°C 下用15毫升饱和氯化铵淬灭, 加入10毫升水稀释, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次50毫升。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚=0%~30%) 得到黄色油状产品101。

[0435] 步骤B: 向单口圆底烧瓶中加入101 (1.70g, 9.01mmol, 1.00eq) 和50毫升二氯甲烷, 冷却到 0°C , 在氮气氛围下加入戴斯马丁试剂 (6.11g, 14.42mmol, 4.46mL, 1.60eq), 反应液于 0°C 下反应1小时。该反应液用15%硫代硫酸钠的饱和碳酸氢钠溶液 (20毫升) 淬灭, 过滤, 滤液分液, 水相用二氯甲烷萃取三次, 每次50毫升。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚=0%~10%) 得到98。

[0436] 步骤C: 向单口圆底烧瓶中加入5-氮杂吲哚 (10.00g, 84.65mmol, 1.00eq), Boc2O (19.40g, 88.88 mmol, 20.42mL, 1.05eq) 和200毫升二氯甲烷, 然后在氮气氛围下加入DMAP (1.03g, 8.47mmol, 0.10 eq), 该体系于 20°C 下反应12小时。将该混合物浓缩, 并通过硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚=0%~40%) 得到95。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 8.89 (s, 1H), 8.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 1.69 (s, 9H)

[0437] 步骤D: 95 (1.00g, 4.58mmol, 1.00eq) 溶解到10毫升四氢呋喃中并冷却到 -78°C , 滴

加LDA (2M, 2.75mL, 1.20eq), 保持体系的温度在-70℃一下, 用时30分钟, 4-碘苯甲醛 (1.06g, 4.58mmol, 1.00eq) 的5毫升四氢呋喃溶液在-70℃下滴加, 加完后在该温度下搅拌一小时。该体系用10毫升饱和氯化铵缓慢淬灭, 然后用10毫升水稀释, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次30毫升。合并有机相并用20 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品用硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚=20~100%) 得到黄色固体产品96。MS (ESI, M+1): 450.9

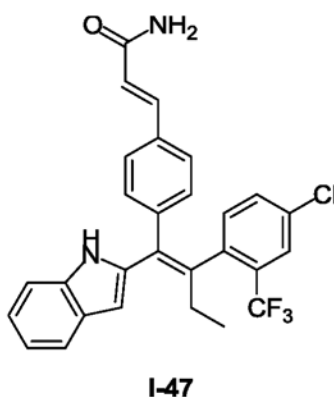
[0438] 步骤E: 向单口圆底烧瓶中加入96 (6.10g, 13.55mmol, 1.00eq) 和100毫升四氢呋喃, 然后加入二氧化锰 (11.78g, 135.50mmol, 10.00eq), 该体系于70℃下反应72小时。过滤, 滤饼用30毫升二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩后, 用硅胶柱分离 (甲醇/二氯甲烷=0%~10%) 纯化, 并进一步用制备级高效液相色谱 (碱性) 得到黄色固体产品97。MS (ESI, M+1): 349.0

[0439] 步骤D: 锌粉 (657.39mg, 10.05mmol, 14.00eq) 加入到5毫升四氢呋喃, 四氯化钛 (817.26mg, 4.31 mmol, 472.40uL, 6.00eq) 于30℃下滴加。然后加入97 (250.00mg, 718.10umol, 1.00eq) 和98 (415.41 mg, 2.23mmol, 3.10eq) 的四氢呋喃 (20.00毫升) 溶液, 该体系于70℃下搅拌14小时, 反应变成亮黄色。冷却到室温并用20毫升饱和碳酸氢钠淬灭。过滤除去黄色固体, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次20毫升。合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 硅胶柱分离 (甲醇/二氯甲烷=0%~5%) 得到产品99。MS (ESI, M+1): 503.0

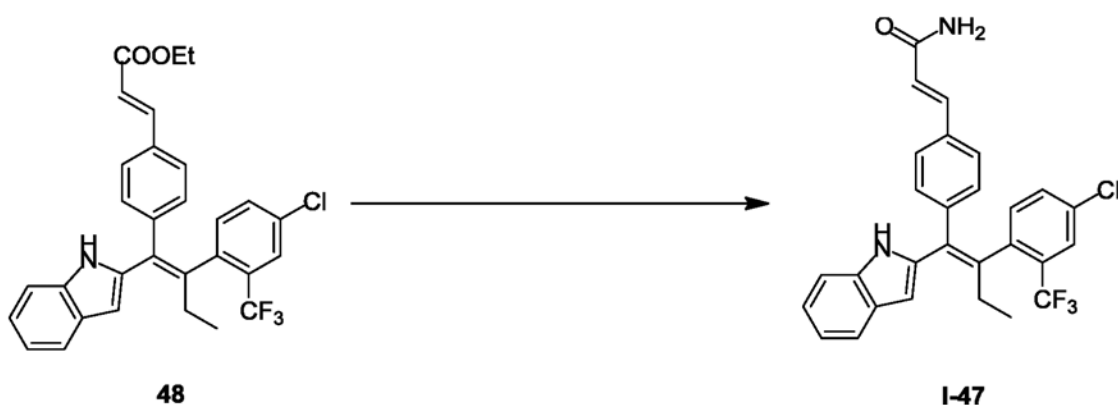
[0440] 步骤F: 向三口圆底烧瓶中加入99 (230.00mg, 457.48umol, 1.00eq), 丙烯酸甲酯 (196.92mg, 2.29 mmol, 205.13uL, 5.00eq), 1毫升三乙胺, POT (69.62mg, 228.74umol, 0.50eq) 和3毫升DMF, 换气, 在氮气氛围下加入醋酸钯 (30.81mg, 137.24umol, 0.30eq), 换气后升温至110℃搅拌2小时。反应液过滤, 滤饼用20毫升二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到100 (250.00mg, crude)。MS (ESI, M+1): 461.1

[0441] 步骤F: 向溶有100 (210.00mg, 455.60umol, 1.00eq) 的5毫升四氢呋喃, 5毫升甲醇和5毫升水的混合体系中加入一水合氢氧化锂 (57.35mg, 1.37mmol, 3.00eq), 该黄色悬浮溶液在20℃下搅拌36小时。该反应液减压浓缩后用10毫升水稀释后用柠檬酸将pH调至4~5后, 固体析出, 收集并用制备高效液相色谱 (甲酸) 分离得到产品I-46。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=12.75 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.45 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.61 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.00 (br t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 447.0

[0442] 实施例54



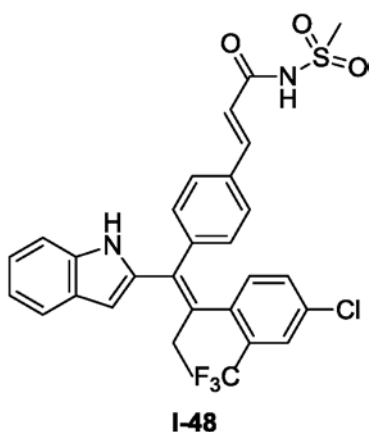
[0443]

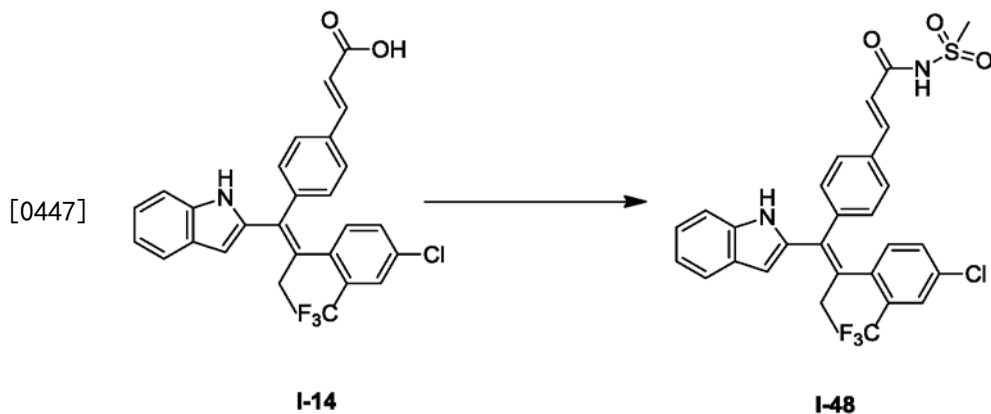


[0444] 步骤A:取一个50mL的单口烧瓶,加入DMF (5.00mL)。然后加入化合物48 (100.00mg, 190.85 μ mol, 1.00eq) 和甲酰胺 (51.58mg, 1.15mmol, 45.64 μ L, 6.00eq)。再向溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (0.5M, 1.15mL, 3.00eq)。混合物在100℃下搅拌2小时。溶液由黄色变为棕色。反应完成后,加入30mL乙酸乙酯,并用饱和食盐水洗涤三次,每次30mL。分液后得到的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱法分离 (甲酸体系) 得到产物I-47。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.76 (brs, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.4Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.47 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS (ESI, M+1): 495.2。

[0445] 实施例55

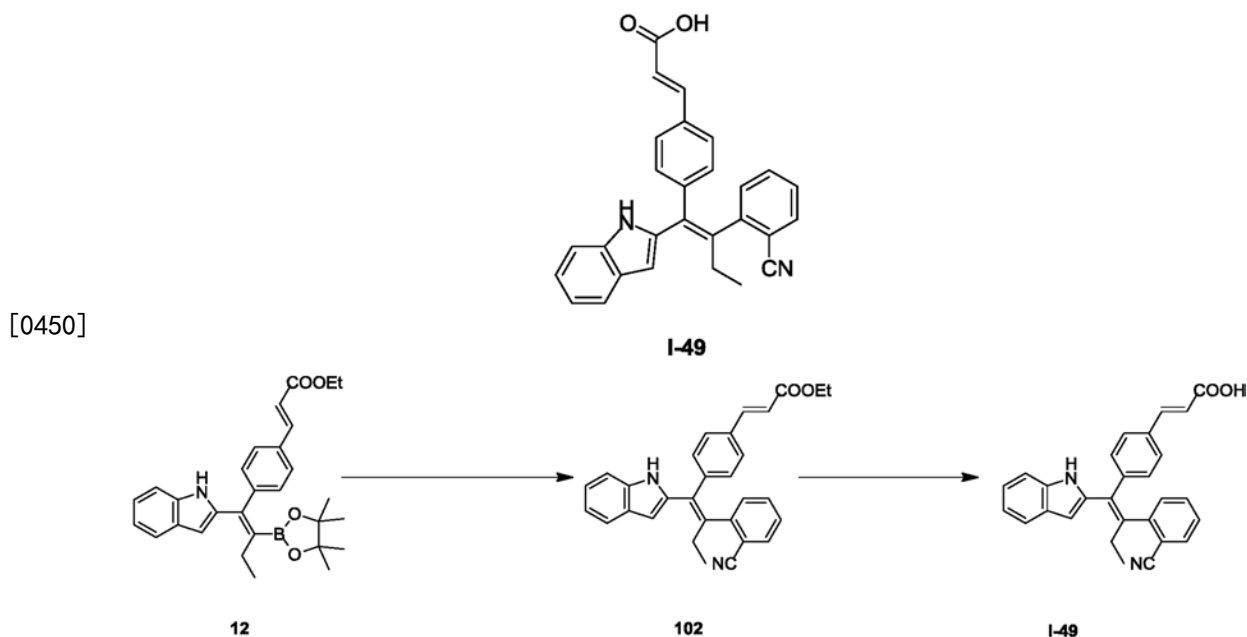
[0446]





[0448] 步骤A: 将化合物I-14 (100.00mg, 177.45 μ mol, 1.00eq), EDCI (51.03mg, 266.17 μ mol, 1.50eq) 和 DMAP (49.86mg, 408.13 μ mol, 2.30eq) 溶于二氯甲烷 (7.00mL) 中, 再向该溶液中加入甲基磺酰胺 (50.64 mg, 532.34 μ mol, 3.00eq)。黑色的反应液在30℃下搅拌12小时。反应结束后, 向反应液中加入水 (10mL), 并用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水15mL洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 干燥, 浓缩得到粗品。粗品用甲酸制备分离得到产品I-48。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45–7.29 (m, 5H), 7.11–6.91 (m, 4H), 6.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.89–2.78 (m, 1H), 2.46 (br d, J=7.6Hz, 1H), 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 573.1

[0449] 实施例56



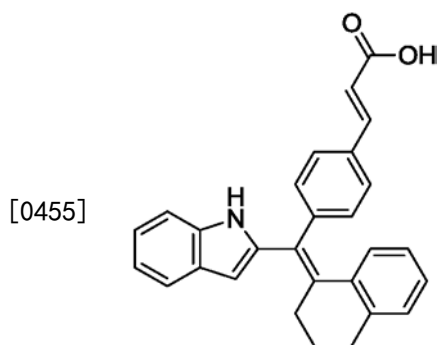
[0451] 步骤A: 向溶有化合物12 (272.73mg, 509.13 μ mol, 1.00eq), 2-腈基溴苯 (139.01mg, 763.70 μ mol, 1.50eq), 二氯二三苯基磷钯 (107.21mg, 152.74 μ mol, 0.30eq), 氢氧化钾水溶液 (4M, 712.78 μ L, 5.60eq) 和20毫升2-甲基四氢呋喃溶液加入该反应液, 反应体系用氮气置换三遍。将该反应体系在氮气保护下于75℃反应7小时。反应液溶液颜色由黄色变成黑棕色并有黑色固体析出。反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩后过柱得到黑棕色油状粗品产品102 (250.00mg, 粗品), 不提纯直接用于下一步。

[0452] 步骤B: 将化合物102 (250.00mg, 559.86 μ mol, 1.00eq), 氢氧化锂 (67.04mg,

2.80mmol, 5.00eq) 溶于10毫升甲醇、5毫升四氢呋喃、5毫升水中。反应液在30℃下反应1小时。该反应液浓缩至1毫升, 用盐酸 (3mol/l) 溶液将pH调到5到6后用二氯甲烷100毫升萃取两次, 每次50毫升。合并的有机相干燥、过滤减压浓缩, 经甲酸体系制备分离得到黄色固体产品I-49。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

[0453] 10.76 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (d, J = 16.0Hz, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.02 (brt, J = 7.2Hz, 3H); MS [ESI, M+1]: 419.2

[0454] 实施例57



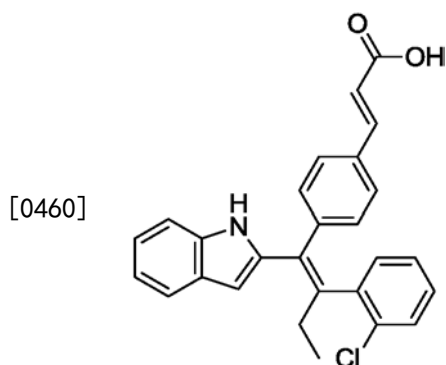
I-50

[0456] I-50可应用以中间体12 (227.27mg, 424.27μmol, 1.00eq), 邻甲基碘苯 (185.01mg, 848.54μmol, 108.19μL, 2.00eq) 为原料, 通过与I-49同样的步骤制备获得。

[0457] 粗品产物经过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化, 产品I-50。

[0458] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (brs, 1H), 7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0Hz, J = 0.8Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.6Hz, J = 1.6Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.99 (dt, J = 7.2Hz, J = 1.2Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.53 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.0Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.6Hz, 3H). MS (ESI, M+1): 408.1.

[0459] 实施例58



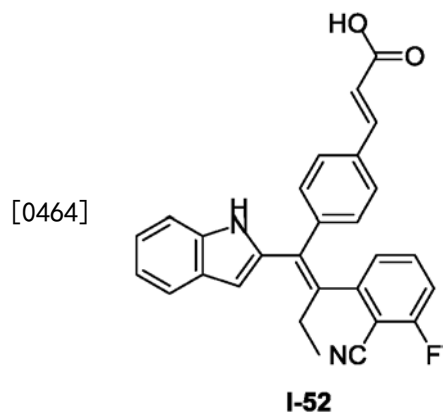
I-51

[0461] I-51可应用以中间体12 (327.27mg, 610.96μmol, 1.00eq), 邻氯碘苯 (291.37mg, 1.22mmol, 2.00eq) 为原料, 通过与I-49同样的步骤制备获得。

[0462] 粗产品经甲酸体系制备分离得到产品I-51. MS [ESI, M+1]⁺: 428.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.09-6.94 (m, 4H), 6.57 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.38 (d, J =

16.0Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H)

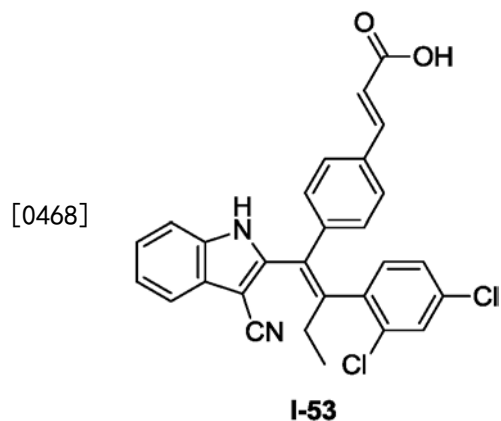
[0463] 实施例59

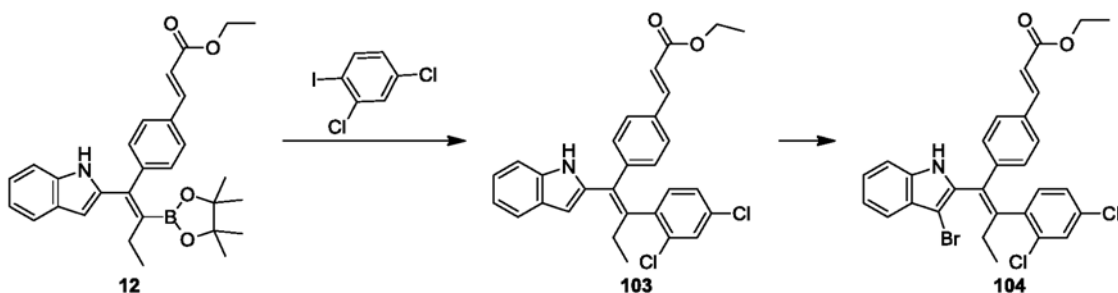


[0465] I-52可应用以中间体51 (101.68mg, 221.57 μ mol, 1.00eq), 2-氰基-3-氟碘苯 (65.68mg, 265.88 μ mol, 1.20eq) 为原料, 通过与I-28同样的步骤制备获得。

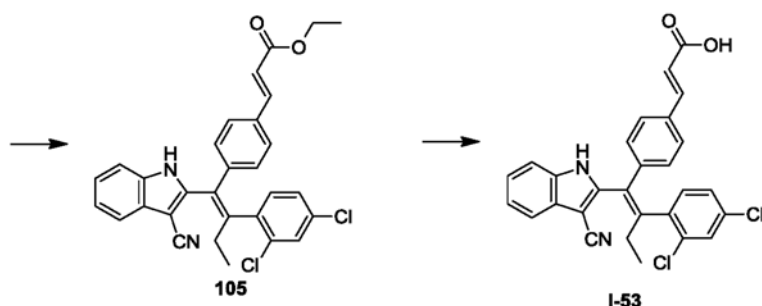
[0466] 粗品通过制备级高效液相色谱 (甲酸体系) 制备纯化得到产品I-52。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.79 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.79-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.34 (dd, J=8.0, 16.8Hz, 3H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.62 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.43 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS (ESI, M+1): 437.1

[0467] 实施例60





[0469]



[0470] 步骤A:氮气氛围,25℃下,向化合物12 (500.00mg,848.55umol,1.00eq),2,4-二氯碘苯 (250.00 mg,916.43umol,1.08eq),氢氧化钾 (450.00mg,8.02mmol,9.45eq) 的2-甲基四氢呋喃 (8.00mL) 溶液中加入双三苯基膦二氯化钯 (30.00mg,42.74umol,0.05eq),70℃下搅拌18小时。反应液过滤,萃取,硅胶柱分离得到103。

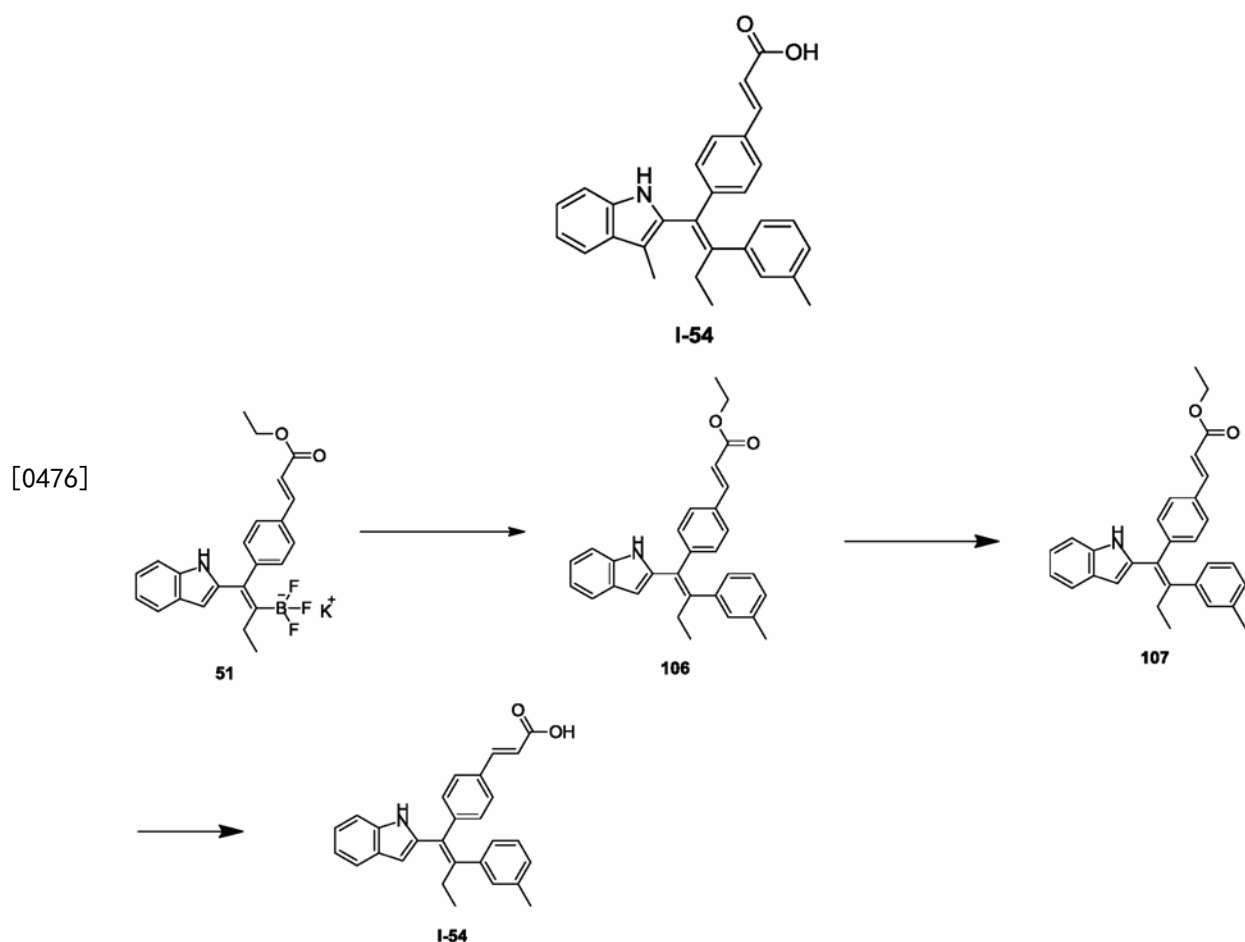
[0471] 步骤B:向化合物103 (330.00mg,632.52umol,1.00eq) 的5毫升乙腈溶液中加入NBS (115.00mg, 646.14umol,1.02eq),25℃反应搅拌10分钟,加入5毫升二氯甲烷,25℃反应搅拌50分钟。反应萃取,分液,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色固体产品104。

[0472] 步骤C:向化合物104 (125.00mg,52.04umol,1.00eq) 的5毫升NMP溶液加入氰化亚铜 (100.00mg, 1.12mmol,243.90uL,21.46eq),微波180℃反应3小时。反应液用20毫升碳酸氢钠溶液调节pH至9~10,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到105。

[0473] 步骤D:向化合物105 (90.00mg,174.61umol,1.00eq) 的2毫升THF,0.5毫升水和2毫升甲醇溶液中加入一水合氢氧化锂 (75.00mg,1.79mmol,10.24eq)。反应于25℃搅拌9小时。向反应液中加入10 毫升水,加入1M盐酸调节pH至3~4,乙酸乙酯萃取,浓缩得到粗品,高效液相色谱制备分离得到I-53。

[0474] ^1H NMR (400MHz,CDC13): δ 8.50 (s,1H),7.80-7.34 (m,5H),7.26-7.75 (m,1H),7.64 (d, J =16.0Hz,1H),7.42-7.27 (m,5H),7.16 (dd, J =2.0Hz, J =9.6Hz,1H),7.08 (t, J =4.8Hz,3H),6.31 (d, J =16.0Hz,1H),2.78-2.65 (m,1H),7.26-7.75 (m,1H),7.63-2.51 (m,1H),1.05 (t, J =7.6Hz,3H);MS (ESI, $M+1$):487.2

[0475] 实施例61

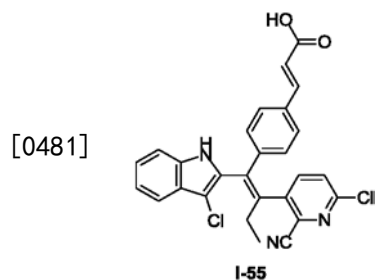


[0477] 步骤A:应用以中间体51 (200.00mg, 443.13 μ mol, 1.00eq), 间甲基碘苯 (135.26mg, 620.38 μ mol, 79.56 μ L, 1.40eq) 为原料, 通过与制备中间体54同样的步骤制备获得中间体106。

[0478] 步骤B:应用中间体106 (400.00mg) 与NBS (168.35mg, 945.91 μ mol, 1.03eq) 为原料, 通过与中间体19相同的制备方法可以获得中间体107。

[0479] 步骤C:应用中间体107 (400.00mg, 1eq) 与三甲基环硼氧烷 (300.13mg, 2.39mmol, 333.48 μ L, 3.00eq) 为原料, 通过I-19相同的制备方法可以得到I-54。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.13-6.89 (m, 8H), 6.37 (d, J=16Hz, 1H), 2.42 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.86 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 422.2

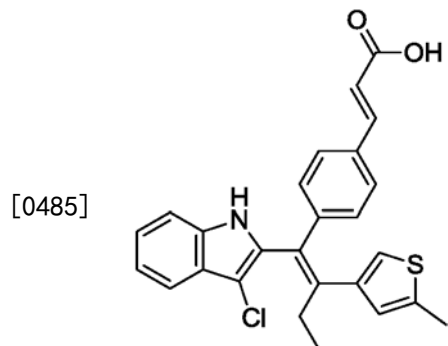
[0480] 实施例62



[0482] I-55可应用以中间体51 (300.00mg, 0.656mmol, 1.00eq), 2-氯-5-溴-6-氰基吡啶 (214.21mg, 985.10 μ mol, 1.5eq) 为原料, 通过与I-28同样的步骤制备获得。

[0483] 粗品通过制备级高效液相色谱(甲酸体系)制备纯化得到产品I-55。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.46 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61-7.34 (m, 5H), 7.26-7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H). MS (ESI, M+1): 488.0

[0484] 实施例63

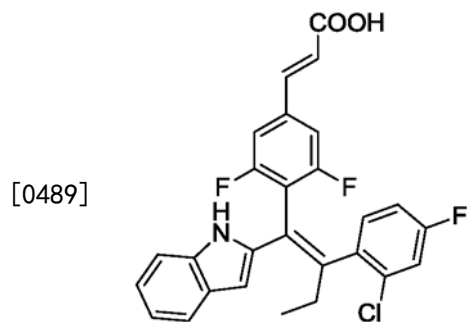


I-56

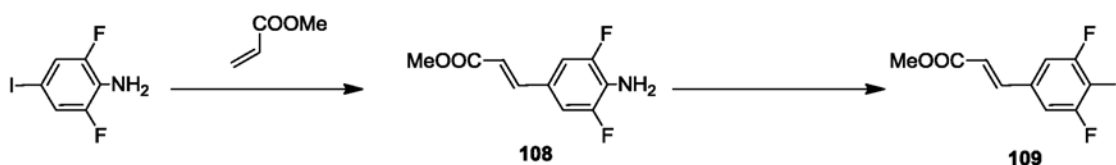
[0486] I-56可应用以中间体12 (1000mg, 1.85mmol, 1.00eq), 5-甲基-3-溴噻吩 (588.21mg, 3.32mmol, 1.8 eq) 为原料, 通过与I-24同样的步骤制备获得。

[0487] 粗品产物经过制备级高效液相色谱(甲酸体系)制备纯化, 产品I-56。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (d, J=16Hz, 1H), 2.39 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 448.0

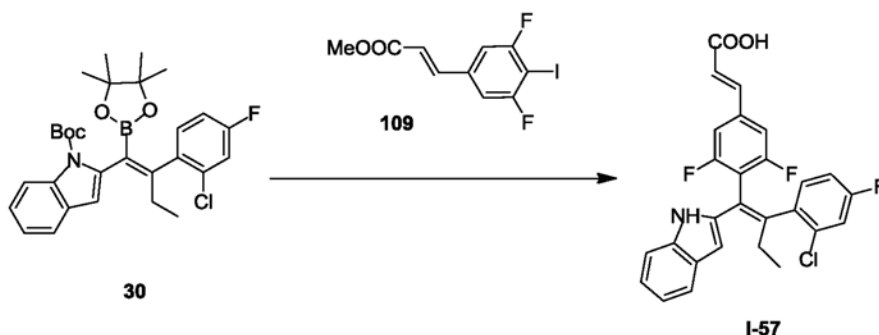
[0488] 实施例64



I-57



[0490]



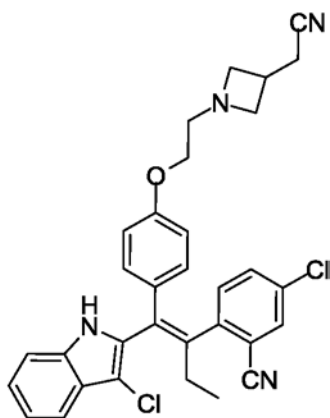
[0491] 步骤A: 向2,6-二氟-4碘苯胺 (15.00g, 58.82mmol, 1.00eq) 的100毫升N,N二甲基甲酰胺溶液中加入丙烯酸甲酯 (25.32g, 294.10mmol, 26.38mL, 5.00eq), 三乙胺 (11.90g, 117.64mmol, 16.30mL, 2.00eq) 和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (2.15g, 2.94mmol, 0.05eq), 反应液在80℃和氮气保护下反应 12个小时后加入400毫升乙酸乙酯, 用硅藻土过滤后滤液再用400毫升水萃洗三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析分离得到中间体108。

[0492] 步骤B: 向108 (5.50g, 25.80mmol, 1.00eq) 的50毫升乙腈溶液中加入单质碘 (19.64g, 77.40mmol, 15.59mL, 3.00eq), 在0℃和氮气保护下加入亚硝酸叔丁酯 (3.99g, 38.70mmol, 4.59mL, 1.50eq), 反应液在15℃和氮气保护下反应12个小时后加入150毫升乙酸乙酯, 用硅藻土过滤后滤液再用200毫升饱和的亚硫酸钠萃洗两次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析中间件109。

[0493] 步骤C向30 (1.40g, 2.66mmol, 1.00eq) 的30毫升二甲基四氢呋喃溶液中加入氢氧化钾溶液 (4M, 3.33mL, 5.00eq), 109 (1.72g, 5.32mmol, 2.00eq) 和二(三苯基磷)二氯化钯 (93.44mg, 133.00μmol, 0.05 eq). 反应液在70℃和氮气保护下反应12个小时后通过硅藻土过滤, 用盐酸溶液 (1M) 将滤液中和到 pH=5。再加入40毫升水后用30mL乙酸乙酯萃取2次, 联合的有机相用30毫升水萃洗两次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备HPLC (甲酸体系) 分离得到产品I-57。MS (ESI, M+1): 482.1¹H NMR EW3644-119-P1E (400MHz, DMSO-d₆): δ12.52 (brs, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.23 (ddd, J=2.0Hz, J=6.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.13 (dt, J=2.8Hz, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dt, J=1.2Hz, J=7.2Hz, 1H), 6.99 (dt, J=0.8Hz, J=8.0Hz, 1H), 6.59 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0494] 实施例65

[0495]

**II-12**

[0496] II-12可应用以中间体10 (500.00mg, 2.92mmol, 1.00eq), 中间体 (920mg, 2.56mmol, 0.9.eq) 邻氰基对氯溴苯 (922mg, 4.26mmol) 为原料, 通过与II-8同样的步骤制备获得。

[0497] 粗品用制备级高效液相色谱分离 (甲酸条件) 得到产品I-56。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 11.37 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.29 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.56-2.55 (m, 5H), 0.90 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI, M+1): 555.2

[0498] 实验例1: 体外评价

[0499] (1) MCF-7细胞增殖抑制实验:

[0500] 实验材料:

[0501] RPMI 1640培养基, 胎牛血清, Promega CellTiter-Glo试剂。MCF-7细胞系购自欧洲细胞培养物保藏所 (ECACC)。Envision多标记分析仪 (PerkinElmer)。

[0502] 实验方法:

[0503] 将MCF-7细胞种于黑色384孔板中, 每30毫升细胞悬液中600个细胞每孔。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

[0504] 将待测化合物用Epmotion进行5倍稀释至第10个浓度, 即从2.5毫摩稀释至1.28纳摩, 设置双复孔实验。向中间板中加入198微升培养基, 再按照对应位置, 转移2微升每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移20微升每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养6天。

[0505] 向细胞板中加入每孔25微升的Promega CellTiter-Glo试剂, 室温孵育10分钟使发光信号稳定。采用PerkinElmer Envision多标记分析仪读数。

[0506] 数据分析:

[0507] 利用方程式 (Max-Ratio) / (Max-Min) * 100% 将原始数据换算成抑制率, IC₅₀的值即可通过四参数进行曲线拟合得出。(XLFIT5中205模式得出, iDBS)

[0508] (2) MCF-7细胞内ER降解实验

[0509] 实验材料:

[0510] RPMI 1640培养基, 胎牛血清, PBS, 16% 多聚甲醛, Triton, 封闭液, 雌激素受体抗体, 近红外羊抗兔二抗, DRAQ5染料。MCF-7细胞系购自欧洲细胞培养物保藏所 (ECACC)。

Odyssey红外荧光扫描成像系统。

[0511] 实验方法：

[0512] 将MCF-7细胞种于黑色384孔板中，每30毫升细胞悬液中3200个细胞每孔。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养4天。

[0513] 将待测化合物用Epmotion进行5倍稀释至第10个浓度，即氟维司群从0.25毫摩稀释至0.128纳摩，其他化合物从2.5毫摩稀释至1.28纳摩，设置双复孔实验。向中间板中加入198微升培养基，再按照对应位置，转移2微升每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移20微升每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养20小时。

[0514] 向细胞板中加入每孔50微升的8%多聚甲醛，室温孵育30分钟后，用PBS洗两次，拍干后加入 50ul含0.1%Triton的PBS，室温孵育15分钟，然后用PBS洗五次，拍干后加入50微升封闭液室温孵育1个小时，拍干后加入50ul含0.1%雌激素受体抗体的封闭液，4摄氏度过夜。第二天拍掉一抗后 PBS洗五次，然后加入含0.1%近红外羊抗兔二抗和0.05%DRAQ5染料的封闭液，室温孵育1个小时后，用PBS洗五遍，拍干后用Odyssey红外荧光扫描成像系统读数。

[0515] 数据分析：

[0516] 利用方程式 $(\text{Max-Ratio}) / (\text{Max-Min}) * 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC50的值即可通过四参数进行曲线拟合得出。(XLFIT5中205模式得出，iDBS)

[0517] 表1:体外筛选试验结果

[0518]

化合物	MCF-7 抗细胞增殖(nM)	MCF-7 细胞内 ER 降解 IC50 (nM)
I-1	38.5	20.8
I-2	282	68
I-3	206	93
I-4	325	131
I-5	8.04	5.87
I-6	321	64
I-7	9.52	7.88
I-8	5.59	4.49
I-9	167	93.67
I-10	13	9.95
I-11	8.53	2.44
I-12	13	5.59
I-13	27	5.83
I-14	4.11	2
I-15	7.56	2.25
I-17	8.29	6.23
I-18	22	38
I-19	4.78	1.26
I-21	14	18

[0519]

I-22	0.86	0.81
I-23	4.84	2.6
I-24	21.5	7.56
I-27	8.36	13
I-28	69	64
I-29	30	42
I-30	48	20
I-31	3.66	2.66
I-32	61	30
I-33	2.86	2.35
I-34	49	31
I-35	20	5.13
I-36	6.84	1.78
I-37	11	9
I-40	2.31	2.84
I-41	3.91	2.54
I-42	0.77	1.57
I-43	1.56	0.70
I-44	5.84	12
I-45	103	178
I-46	393	220
I-47	4.27	4.13
I-48	4.88	5.77
I-49	42	29
I-50	33	9
I-51	9.24	9
I-52	40	49
I-53	4.35	2.02
I-54	23	4.89
I-55	2.42	2.82
I-56	35	18
I-57	32	18.5
II-1	4.57	5.36
II-2	7.75	34.34
II-3	6.77	12.5
II-4	6.86	26
II-5	7.23	5.25
II-6	2.46	5.28

[0520]

II-7	2.61	3.41
II-8	5	26
II-9	51	23
II-10	3.92	9.88
II-11	7.43	3.93
II-12	1.56	5.51

[0521] 结论:

[0522] 本发明化合物体外活性优异。

[0523] 实验例2:DMPK性质评价

[0524] (1) 体外DMPK性质评价结果见表2:

[0525] 表2体外DMPK性质评价结果

[0526]

化合物	ARN-810	I-1
血浆蛋白结合率 (Human/CD-1 mouse)	NA (too high to be detected)	97.2% / 98.8%
CYP 酶抑制 (IC ₅₀ , μ M) 1A2/2C9/2C19/2D6/3A4	13.7/0.664/0.884/23.6/24.6	25.5/10.1/40.4/43.4/25.1

[0527] 结论:

[0528] 本发明化合物I-1在血浆蛋白结合率 (PPB) 以及药物相互作用 (DDI) 上明显优于临床II期的口服性选择性雌激素受体下调剂ARN-810。

[0529] (2) 体内PK性质评价结果见表3:

[0530] 表3体内PK性质评价结果

[0531]

化合物	ARN-810		I-1	
Cassette PK	i.V. (1 mpk)	P.O (2.5 mpk)	i.V. (1 mpk)	P.O (2.5 mpk)
C ₀ (For i.v.) [C _{max} (For P.O) / T _{max}] (nM)	1639	924/0.417	3479	2147/3.33
T _{1/2} (hr)	1.35	3.49	2.81	3.18
Vdss (L/Kg)	1.93	N.D.	0.992	N.D.
Cl (mL/min/Kg)	18.9	N.D.	3.61	N.D.
AUC _{0-last} (nm/hr)	1987	3277	10378	18327
F %		66		70.6

[0532] 结论:

[0533] 本发明化合物I-1在同等剂量下的口服最高血药浓度C_{max},半衰期,清除率(CL), AUC及口服生物利用度上明显优于临床II期的口服性选择性雌激素受体下调剂ARN-810。

[0534] 实验例3:体内药效评价

[0535] 本实验的目的是评价处于临床II期的口服型选择性雌激素受体下调剂ARN-810和化合物I-1在 MCF-7乳腺癌细胞异种移植BALB/c nude小鼠 (北京维通利华实验动物技术有限公司,每个实验组的受试动物数为10) 模型中的抗肿瘤效果。在这个实验中,对接种有MCF-7乳腺癌细胞的小鼠分别口服给予剂量为10/30mg/kg的ARN-810,30mg/kg的I-1,观察受试药对小鼠肿瘤生长的抑制效果。

[0536] 小鼠在接种前三天在左侧肩部皮下接种0.36mg,60天缓释雌激素片。当细胞处于对数生长期时,收取细胞并计数,调节细胞浓度至 10×10^7 细胞/mL,加入等体积的Matrigel混匀后用于接种。每只小鼠右侧肩部皮下接种0.2mL MCF-7肿瘤细胞混悬液(10×10^6)。在肿瘤细胞接种后第7天,进行分组给药,每天给药一次,平均肿瘤体积169mm³,体重23.33g。自分组后每周进行两次肿瘤体积和体重测量,对分组后第17天最后一次量瘤数据进行肿瘤增殖率(T/C)及肿瘤生长抑制率(TGI)的计算,结果显示如下:

[0537] 表4抗肿瘤效果分析

组	受试化合物	肿瘤体积(mm ³)a	T/C	TGI	p
		分组后 17 天	(%)	(%)	
1	ARN-810	290±38	43.4	75.7	<0.001
2	I-1	201±27	30.1	93.6	<0.001

[0539] a. Mean ± SEM.

[0540] 结论:

[0541] 口服给予30mg/kg的I-1的抗肿瘤效果比口服给予10/30mg/kg已在临床II期的口服型选择性雌激素受体下调剂ARN-810优异。

[0542] 实验例4:药物组织分布评价

[0543] 在分组后第20天,按给药后0.5小时、1.5小时、6小时和24小时四个时间点(每个时间点2-3只小鼠)对小鼠的血浆、肿瘤、乳腺和大脑进行组织样本收集。使用1.5mL的EDTA-K2抗凝管收集血液(0.5mL),立即在4000rpm、4℃条件下离心10分钟得到血浆,将血浆样品保存在-80℃下用于药物浓度测定。使用2mL的冻存管收集肿瘤,使用5mL的冻存管收集大脑,立即丢入液氮中进行速冻,所有样品在取样结束后保存在-80℃下用于药物浓度测定,并进行相应AUC换算以比较分布。

[0544] 测定结果见表5。

[0545] 表5组织分布评价

AUC0-last (nmol·h/kg)					
受试化合物	分子量	剂量 (μmol/kg)	血浆	肿瘤	脑部
ARN-810	446.91	67.3	33545	11368	3490
I-1	445.91	67.3	118937	55487	43167

[0548] 结论:

[0549] 化合物I-1在肿瘤组织中的分布远远优于ARN-810,这与其有更好的抗肿瘤效果相吻合;

[0550] 化合物I-1在脑组织中的分布远远优于ARN-810,预示其将有优异的能力治疗ER阳性乳腺癌的脑转移。