

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 2 月 24 日 (24.02.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/037680 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 5/02 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/113815

(22) 国际申请日: 2021 年 8 月 20 日 (20.08.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010845001.1 2020 年 8 月 20 日 (20.08.2020) CN
202110373982.9 2021 年 4 月 7 日 (07.04.2021) CN

(71) 申请人: 辉诺生物医药科技(杭州)有限公司(PHAENO THERAPEUTICS CO., LTD) [CN/CN];
中国浙江省杭州市经济技术开发区下沙街道福城路 291 号和达药谷中心 1-404 室, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人: 秦东辉(QIN, Donghui); 中国浙江省杭州市经济技术开发区下沙街道福城路 291 号和达药谷中心 1-404 室, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 北京坤瑞律师事务所(WU, FENG & ZHANG); 中国北京市海淀区丰秀中路 3 号院 2 号楼 3 层, Beijing 100094 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

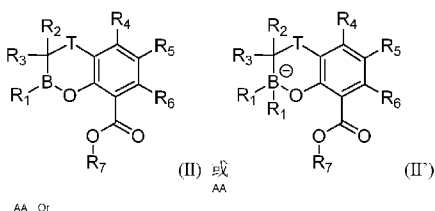
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: BORACIC ACID COMPOUND

(54) 发明名称: 硼酸类化合物



(57) Abstract: A novel boracic acid compound. Specifically disclosed are a compound represented by formula (II) or formula (II'), a pharmaceutically acceptable salt or a stereoisomer thereof, and an application thereof in the preparation of medicaments for treating diseases related to bacterial infections.

(57) 摘要: 一类新的硼酸类化合物, 具体公开了式(II)或(II')所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 及其在制备治疗细菌感染相关疾病的药物中的应用。

WO 2022/037680 A1

硼酸类化合物

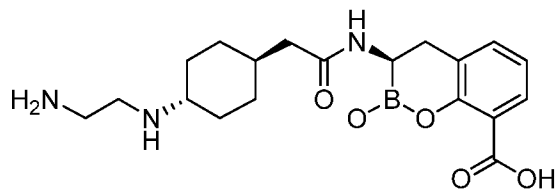
技术领域

- 5 本发明涉及一类新的硼酸类化合物，具体涉及式 (II) 或 (II') 所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，以及其在制备治疗细菌感染相关疾病的药物中的应用。

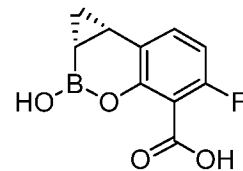
背景技术

- 自 1928 年英国科学家弗莱明首先发现青霉素以来， β -内酰胺类抗生素挽救了不计其数的生命。随着各种 β -内酰胺酶的涌现， β -内酰胺抗生素日益失去其应有的活性，如丝氨酸水解酶 ESBLs, KPCs, 金属 β -内酰胺酶(MBLs) 在各种细菌中分布的比例越来越高，细菌给人类的安全风险也日益加剧。以苯硼酸为代表
- 10 的一类化合物对金属 β -内酰胺酶 (MBLs) 有显著的抑制作用。

- 以美罗培南/vaborbactam 为代表的抗生素与硼酸 β -内酰胺酶抑制剂组合药物的上市，为硼酸 β -内酰胺酶抑制剂开发点燃了希望，Rempex Pharmaceuticals 公司 (WO2018/005662A1) 报道了通过修饰苯硼酸获得
- 15 的一类硼酸 β -内酰胺酶抑制剂，通过该系列化合物的优化，得到了临床一期开发阶段的化合物 QPX7728，
- 目前该化合物由 Qpex Biopharma 公司在推进临床。另外，硼酸 β -内酰胺酶抑制剂目前在开发阶段的化合物还有 VenatoRx Pharmaceuticals 公司开发的 VNRX-5133 (WO2014/089365)，目前处于临床三期。



VNRX-5133

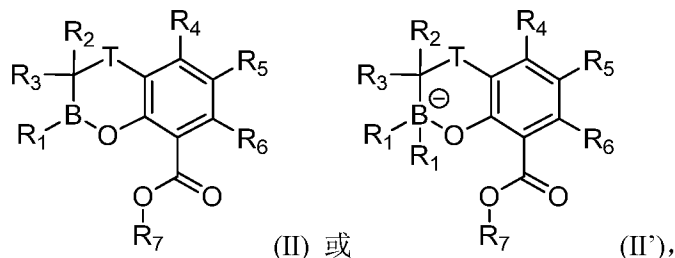


QPX7728

基于严峻的耐药形势，开发出新一代的广谱 β -内酰胺酶抑制剂，解决目前的耐药问题是当务之急，本发明中的硼酸分子具有相应的潜质。

20 发明内容

本发明提供了式 (II) 或 (II') 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，B 为硼；

T 为-O-、-S-或-Se-；

- 25 各 R_1 独立地为-OH 或 C_{1-3} 烷氧基；

R_2 和 R_3 各自独立地为 H 或 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代；

R_4 为 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基各自独立地任选被 1、2

或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和 -OCH₃ 的取代基所取代；

R₅ 为 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷基；

R₆ 为 H、F、Cl、Br、I、-OR_a 或 C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和 -OCH₃ 的取代基所取代；

5 或 R₅ 和 R₆ 与它们所连接的碳原子一起形成 5-6 元含氧非芳基杂环，其中所述 5-6 元含氧非芳基杂环任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和 -OCH₃ 的取代基所取代；

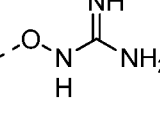
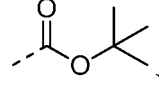
R₇ 为 H、C₁₋₃ 烷基、-C(R_b)₂OC(=O)R_c 或 -C(R_b)₂OC(=O)OR_c，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和 -OCH₃ 的取代基所取代；

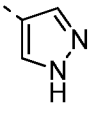
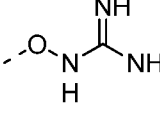
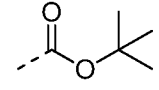
R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基、、、 或 ，其中所述 C₁₋₆ 烷基、、、

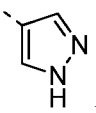
10  和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{a1} 所取代；

各 R_b 独立地为 H 或 C₁₋₃ 烷基；

R_c 为 H、C₁₋₃ 烷基、 或 ，其中所述 C₁₋₃ 烷基、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{c1} 所取代；

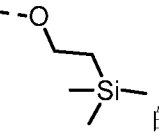
各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、、、、、

15  或 ，其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、、、、、

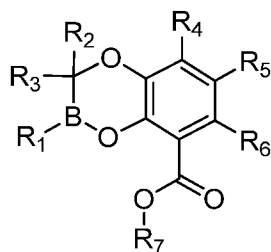
 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R 所取代；

各 R_{c1} 独立地为 F、Cl、Br、I、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；

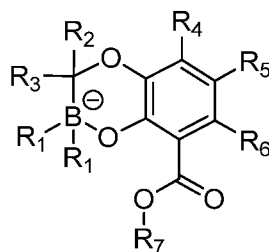
各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、-OH 或 C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、

Br、I 和  的取代基所取代。

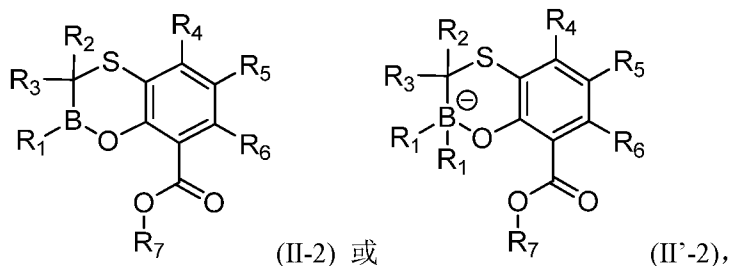
20 在本发明的一些方案中，上述化合物具有式 (II-1)、(II'-1)、(II-2) 或 (II'-2) 所示结构：



(II-1)、

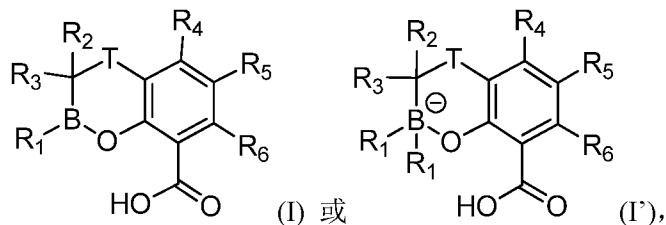


(II'-1)、



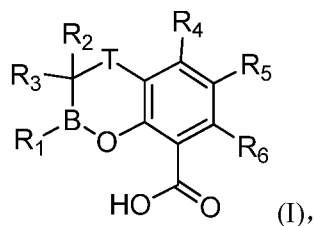
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I) 或 (I') 所示结构:



5 其中, T 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, B 为硼;

T 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-Se-$;

10 R_1 为 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基;

R_2 和 R_3 各自独立地为 H 或 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 和 $-OCH_3$ 的取代基所取代;

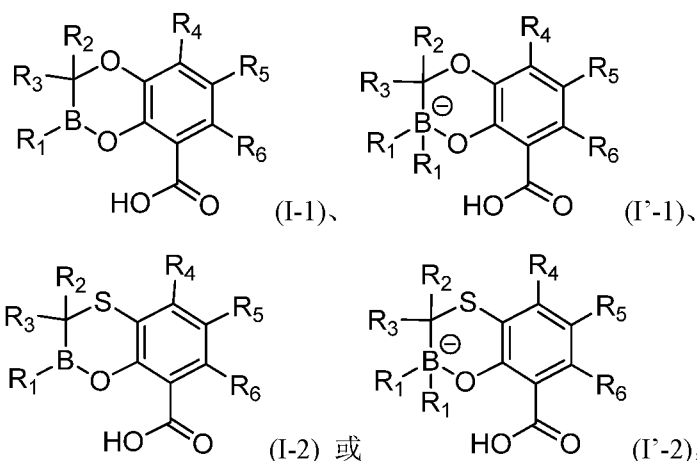
R_4 为 H 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ;

R_5 为 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 或 C_{1-3} 烷氧基;

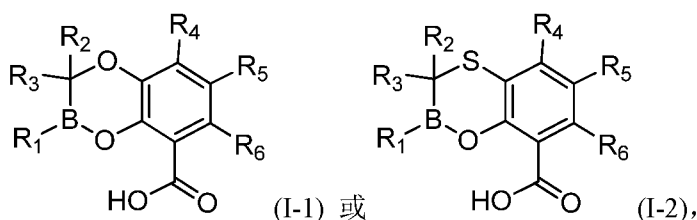
15 R_6 为 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OR_a$ 或 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 和 $-OCH_3$ 的取代基所取代;

R_a 为 H 或 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 和 $\text{---}O-NH-C(=NH)-NH_2$ 的取代基所取代。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1)、(I'-1)、(I-2) 或 (I'-2) 所示结构:

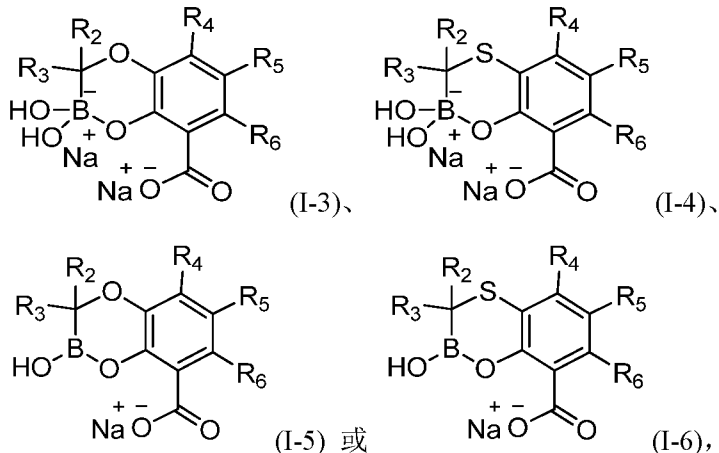


其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如本发明所定义。在本发明的一些方案中,上述化合物具有式 (I-1) 或 (I-2) 所示结构:



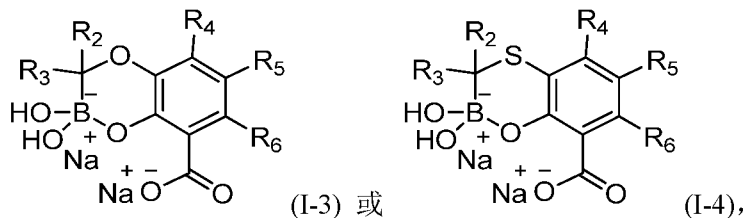
其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述药学上可接受的盐具有式 (I-3)、(I-4)、(I-5) 或 (I-6) 所示结构:



其中, R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述药学上可接受的盐具有式 (I-3) 或 (I-4) 所示结构:



其中, R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述各 R₁ 独立地为 -OH 或 -OCH₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述 R₁ 为 -OH 或 -OCH₃, 其他变量如本发明所定义。

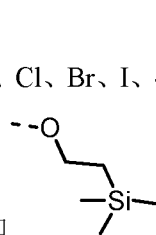
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 和 R_3 各自独立地为 H 或 $-CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_4 为 H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

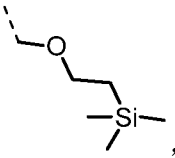
在本发明的一些方案中, 上述 R_5 为 H、F、Cl 或 $-OCH_3$, 其他变量如本发明所定义。

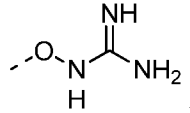
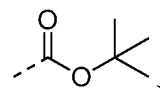
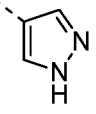
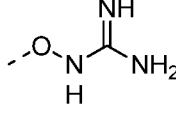
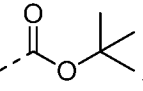
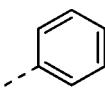
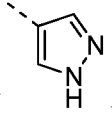
在本发明的一些方案中, 上述各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 或 , 其中所述 $-CH_3$ 或  各自

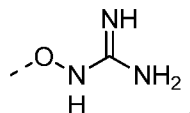
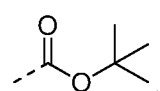
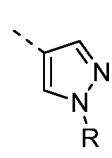
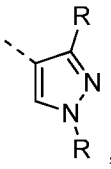
5 独立地任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I 和

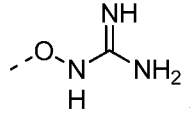
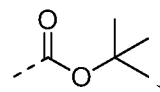
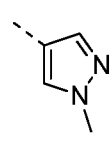
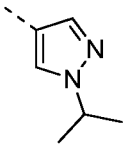
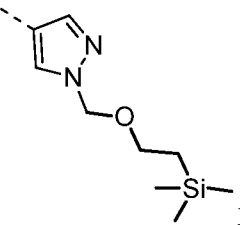
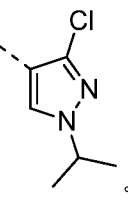


的取代基所取代, 其他变量如本发明所定义。

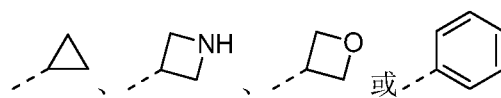
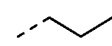
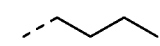
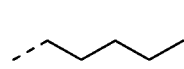
在本发明的一些方案中, 上述各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 或 , 其他变量如本发明所定义。

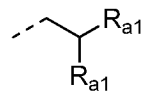
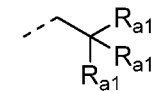
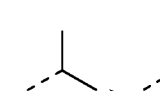
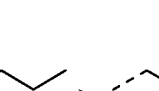
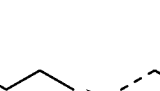
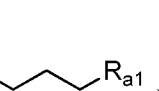
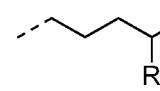
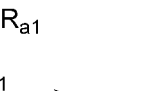
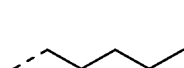
10 在本发明的一些方案中, 上述各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、、、、、 或 , 其中所述 $-OCH_3$ 、、、、、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R 所取代, R 及其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、、、、、、 或 , R 及其他变量如本发明所定义。

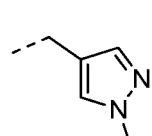
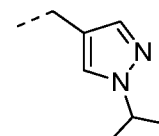
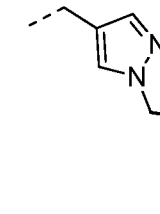
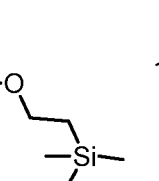
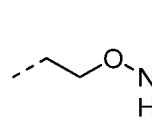
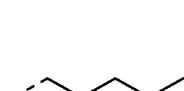
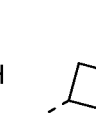
15 在本发明的一些方案中, 上述各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、、、、、、、、 或 。

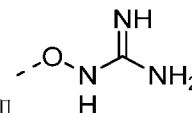
在本发明的一些方案中, 上述 R_a 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、、、、、

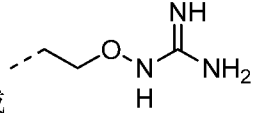

 或 
 , 其中所述 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、、、、、、、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{a1} 所取代, R_{a1} 及其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_a 为 H 、 $-\text{CH}_3$ 、、、、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、、、、、、、、、、、、、、、、 或 
 , R_{a1} 及其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_a 为 H 、 $-\text{CH}_3$ 、、、、、、

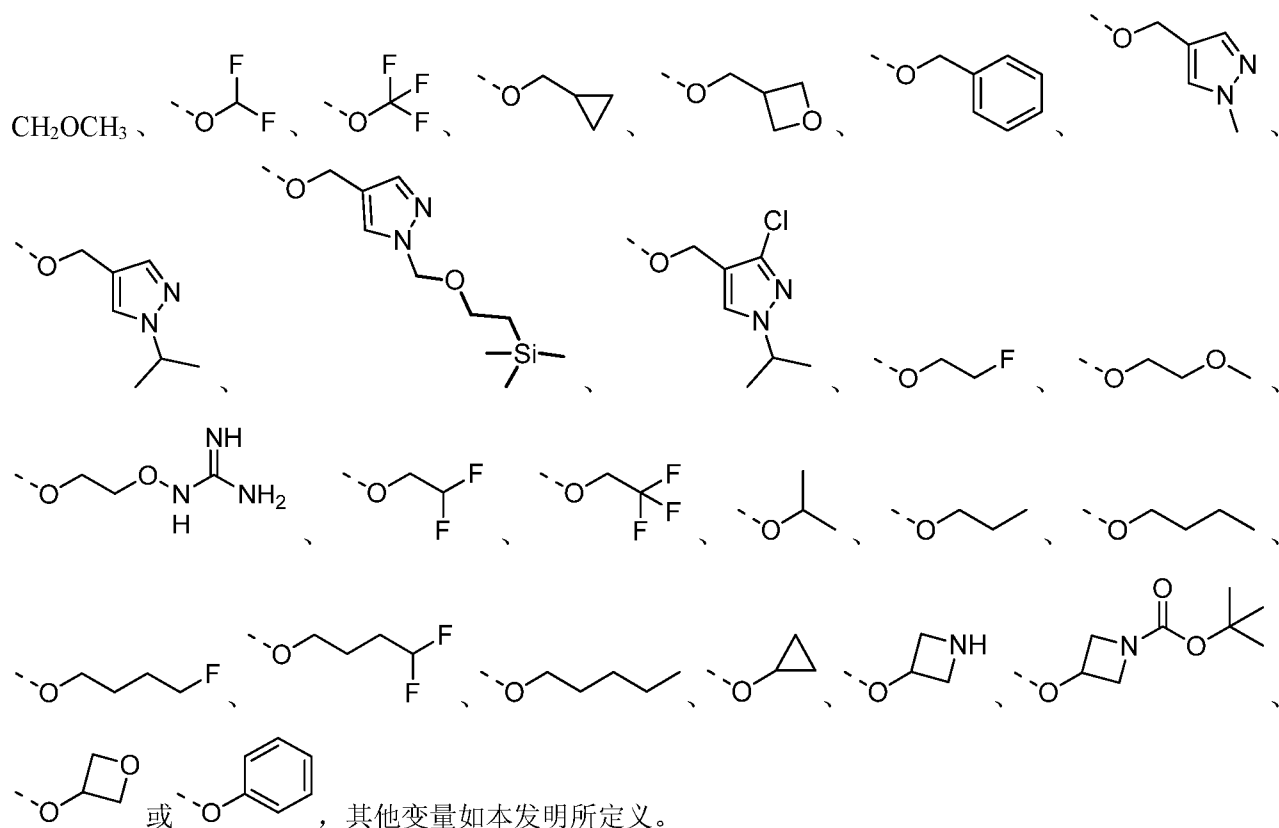
、、、、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或 
 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_a 为 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 其中所述 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 任选被 1、2 或 3 个独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 和  的取代基所取代, 其他变量如本发明所定义。

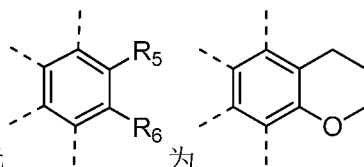
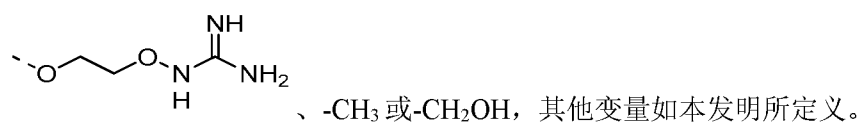
在本发明的一些方案中, 上述 R_a 为 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 
 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_6 为 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OR}_a$ 或 $-\text{CH}_3$, 其中所述 $-\text{CH}_3$ 任选被 1、2 或 3 个独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_3$ 的取代基所取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_6 为 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、-



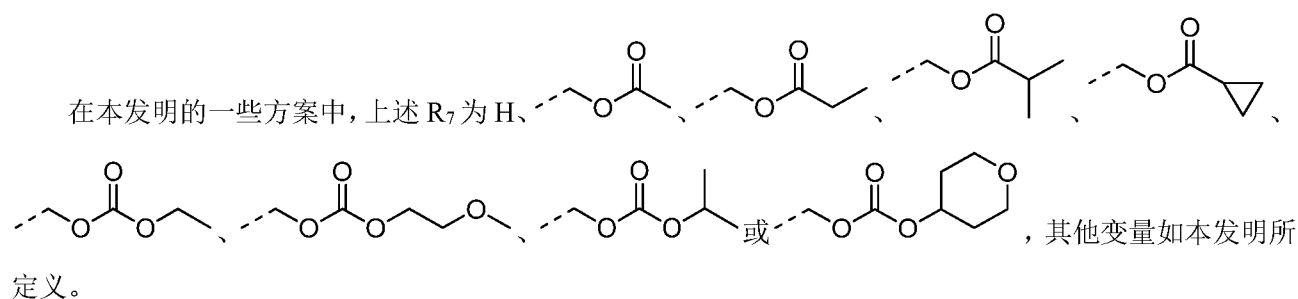
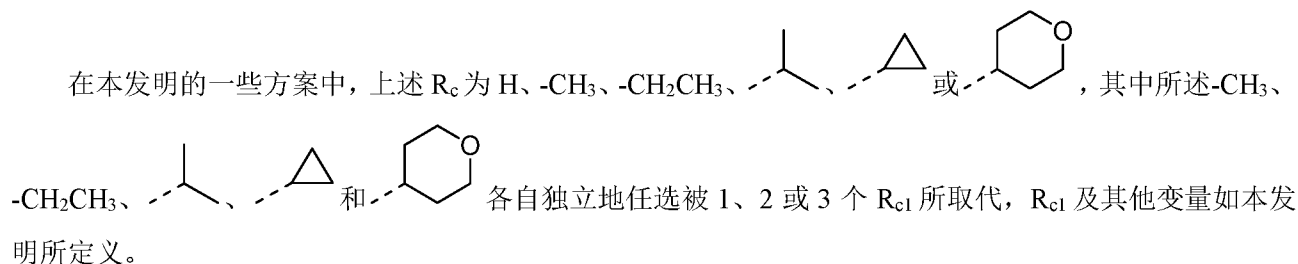
在本发明的一些方案中，上述 R₆ 为 H、F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、



在本发明的一些方案中，上述结构单元为：[$\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}')_2$]，其他变量如本发明所定义。

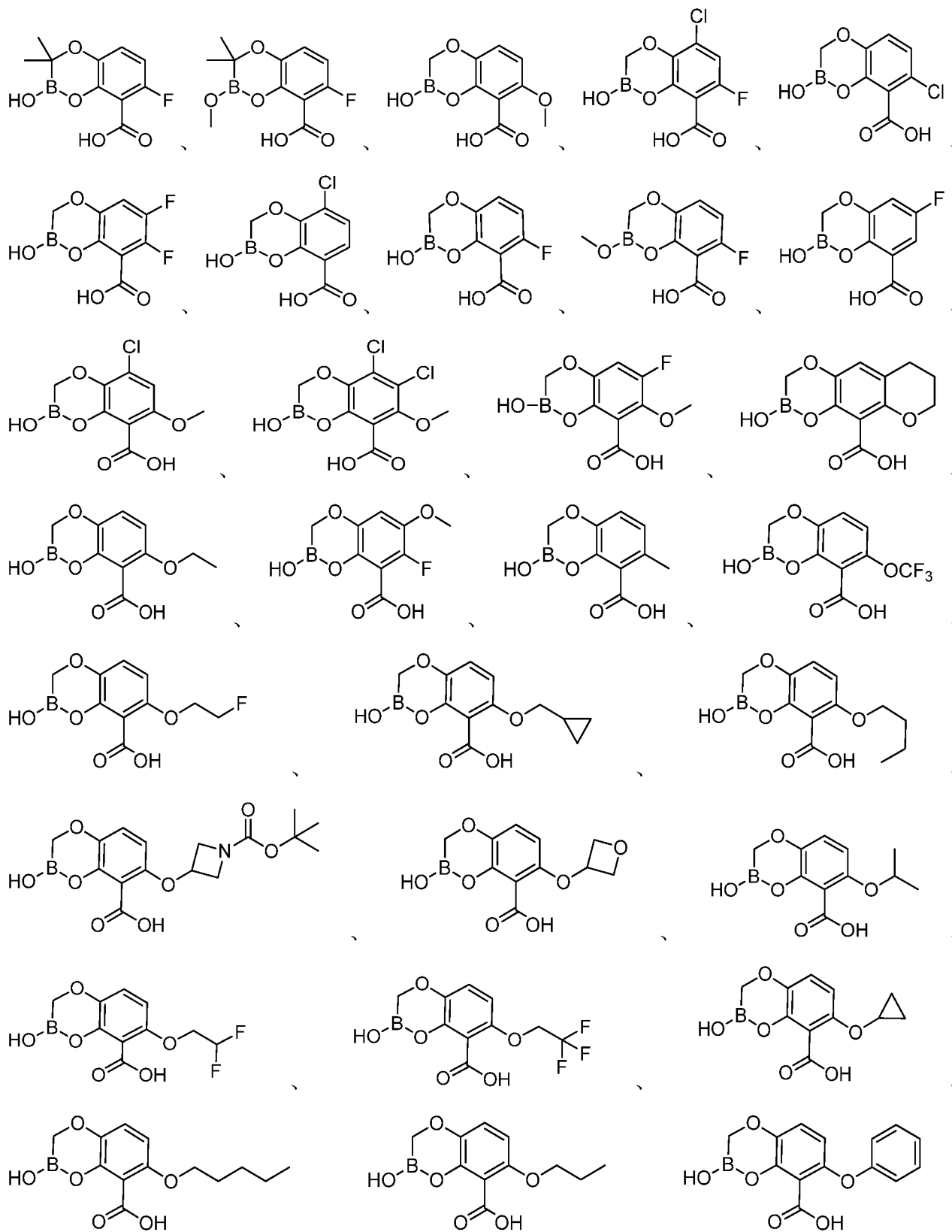
在本发明的一些方案中，上述各 R_b 独立地为 H，其他变量如本发明所定义。

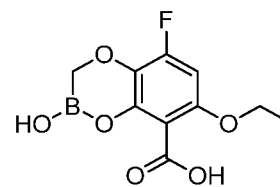
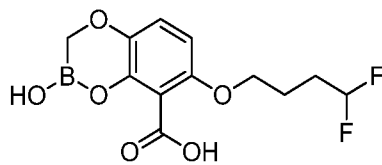
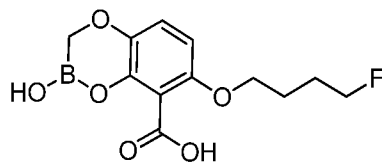
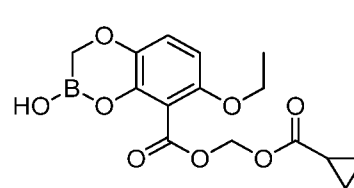
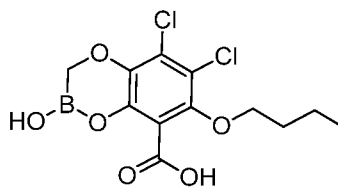
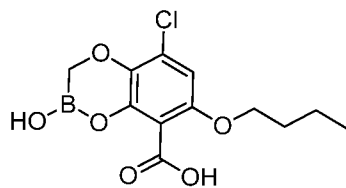
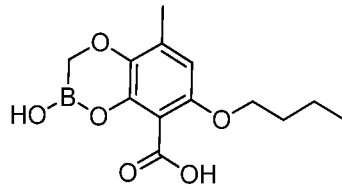
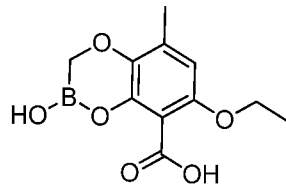
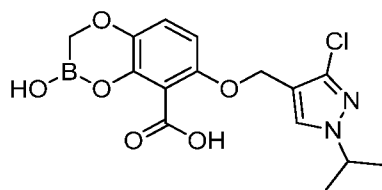
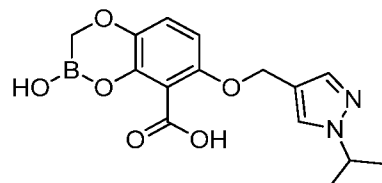
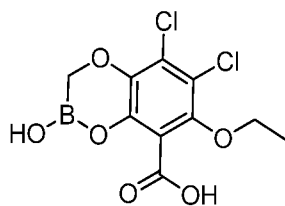
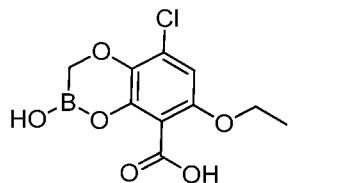
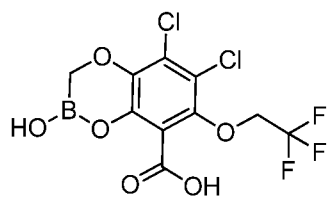
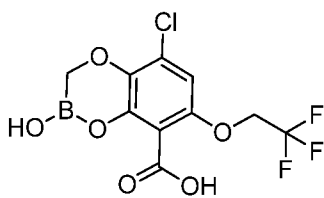
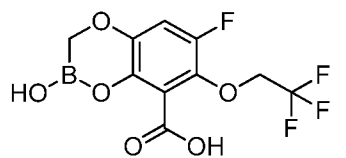
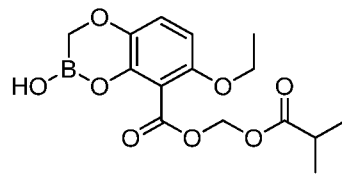
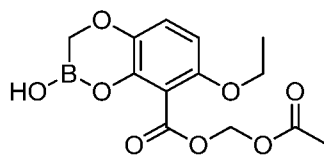
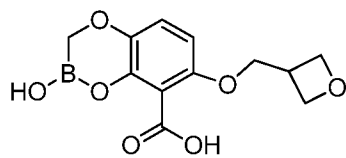
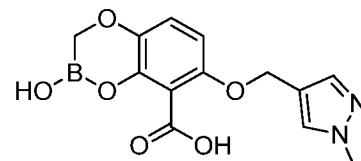
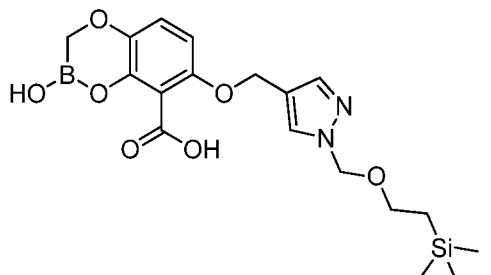
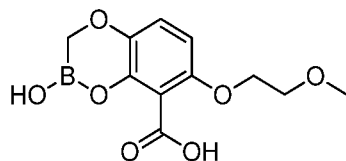
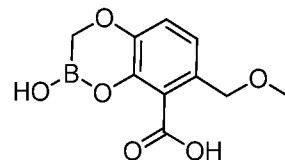
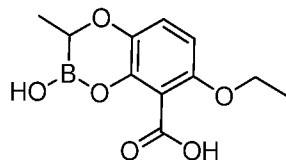
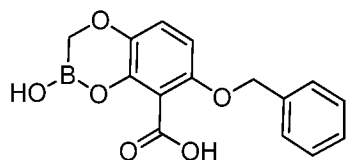
10 在本发明的一些方案中，上述各 R_{c1} 独立地为 $-OCH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

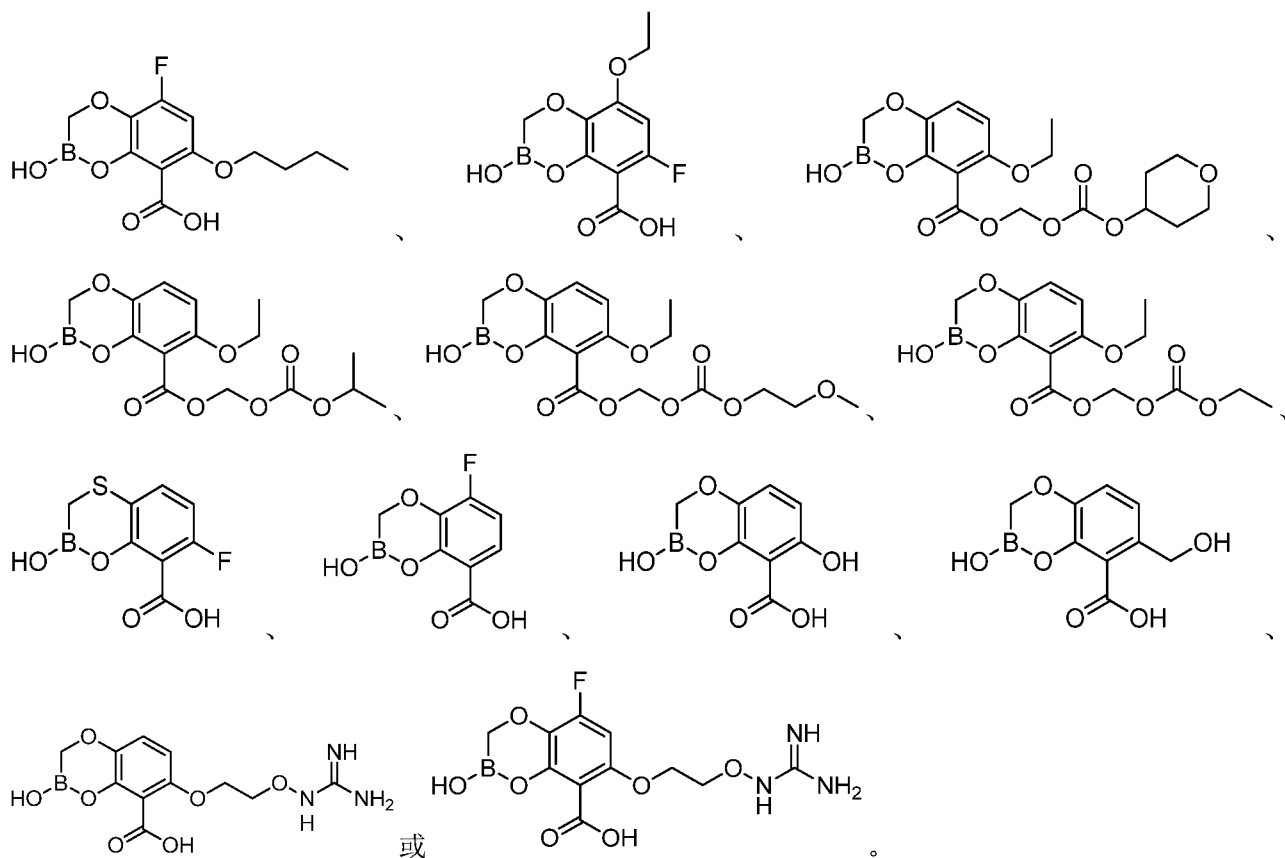


本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

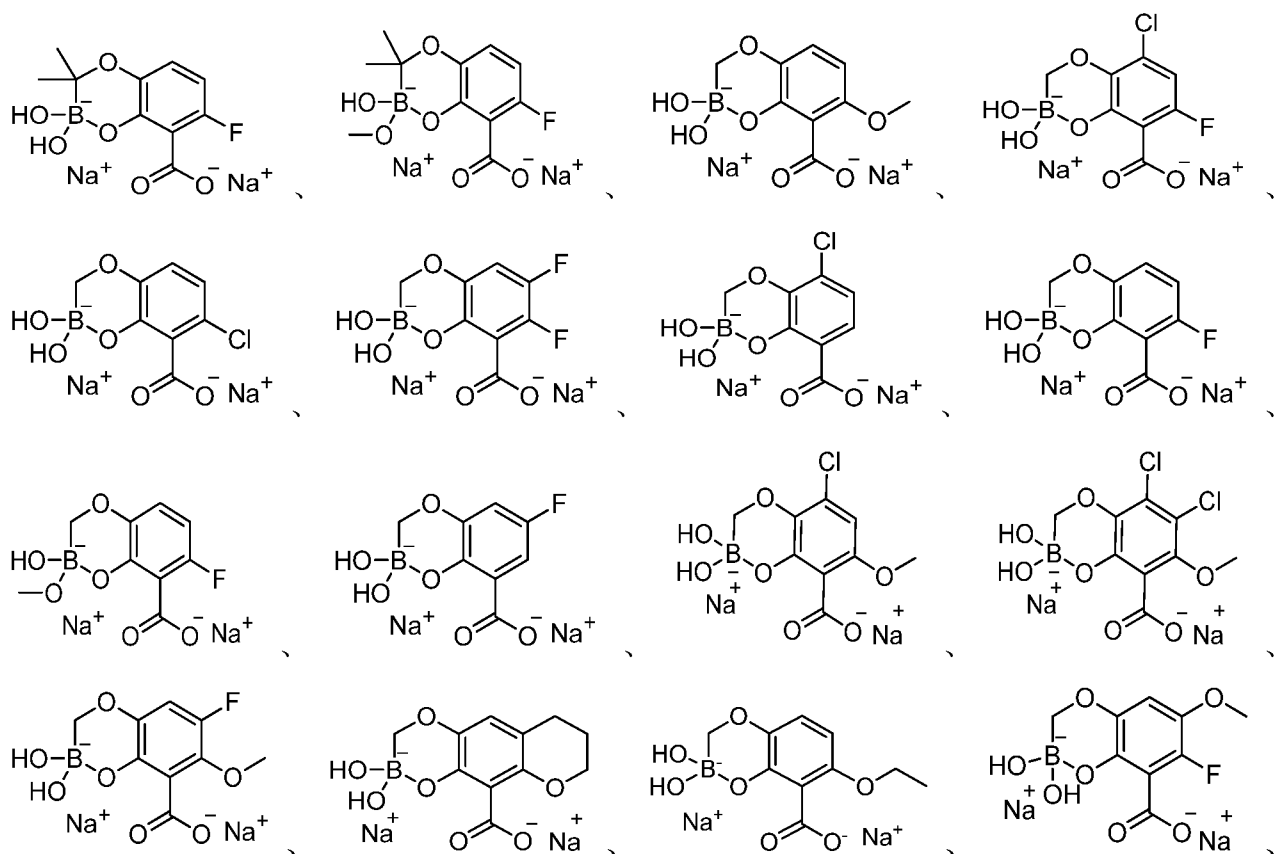
本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，

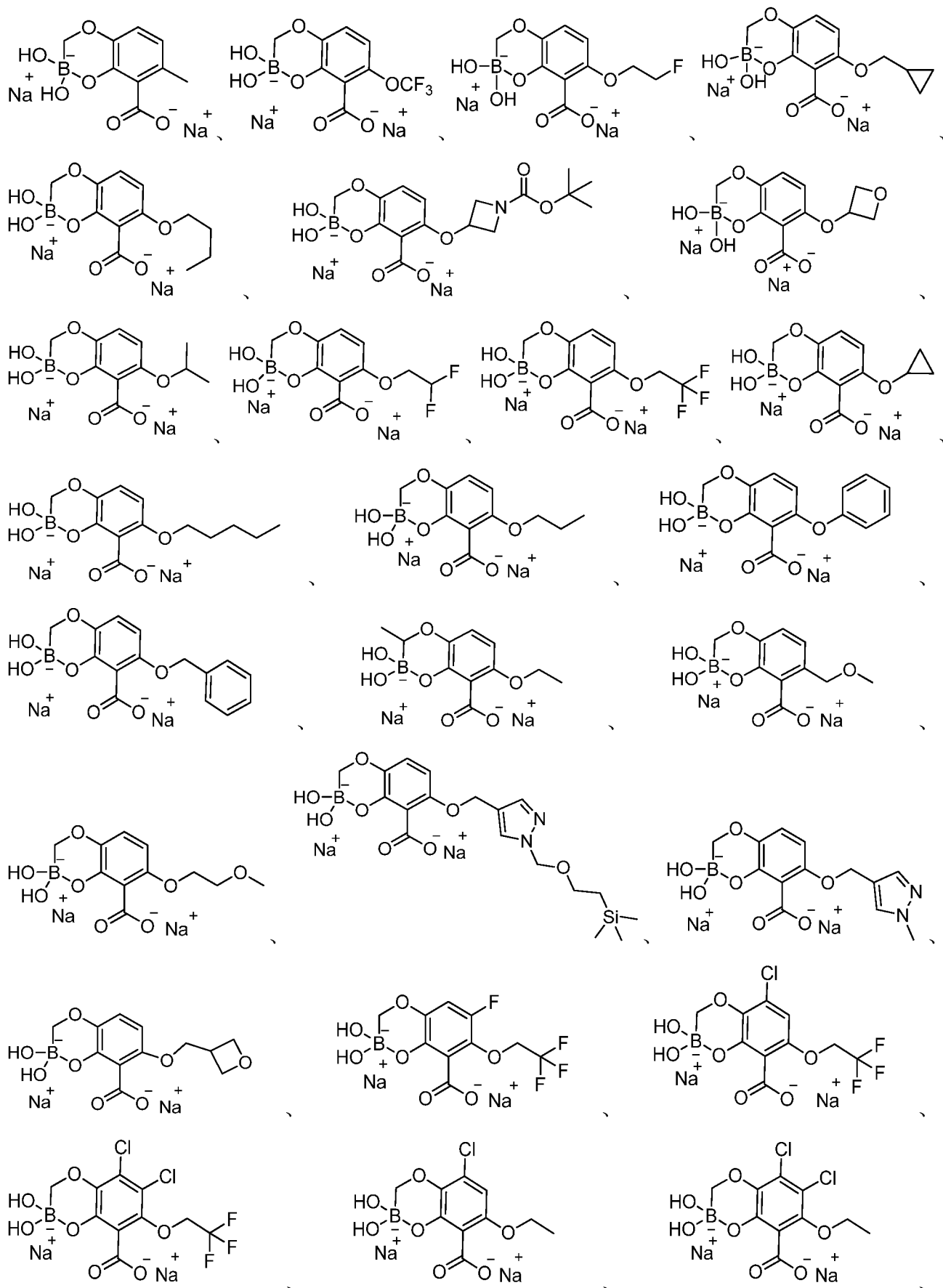




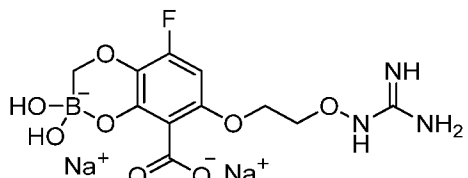
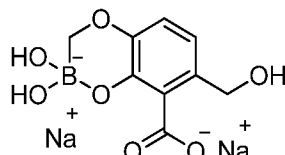
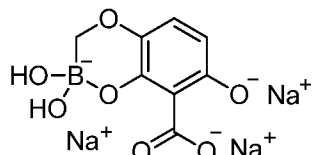
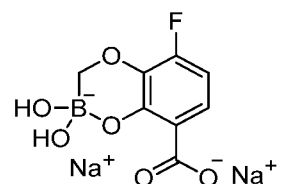
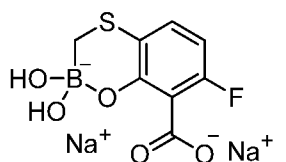
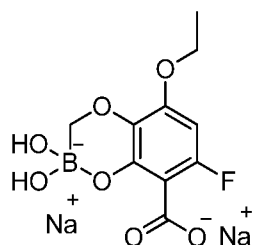
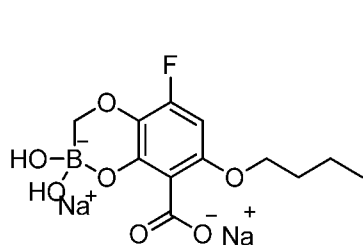
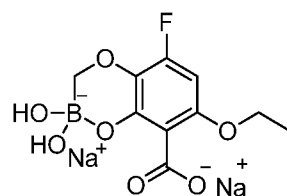
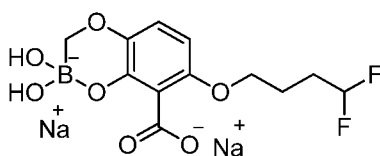
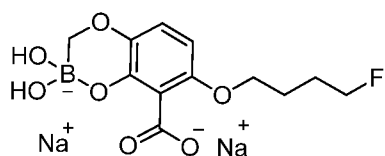
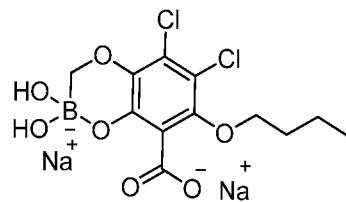
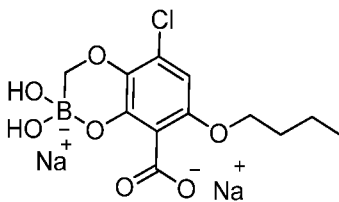
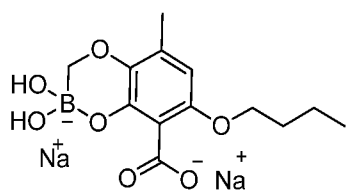
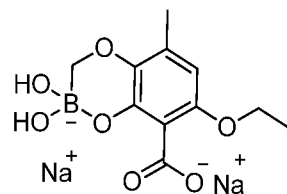
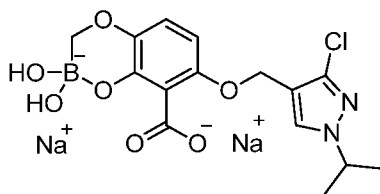
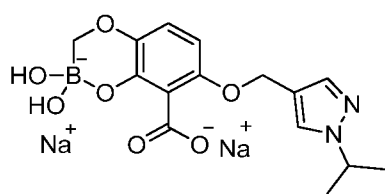


5 本发明还提供了下式化合物，

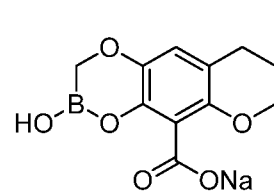
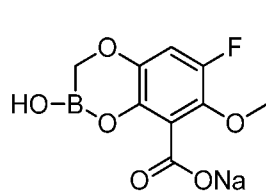
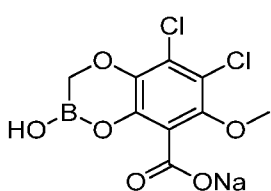
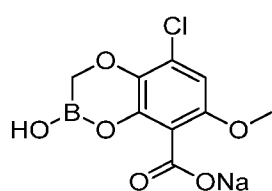
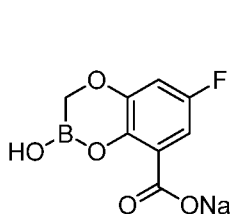
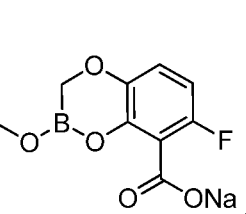
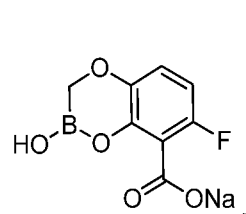
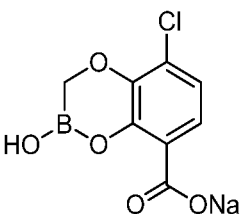
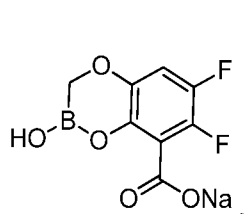
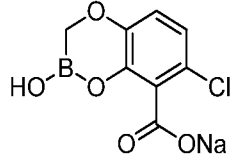
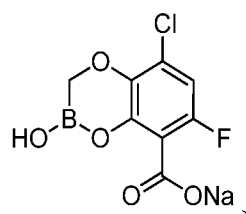
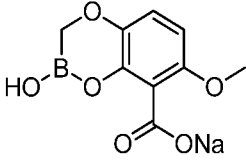
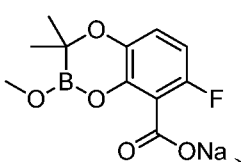
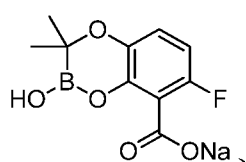


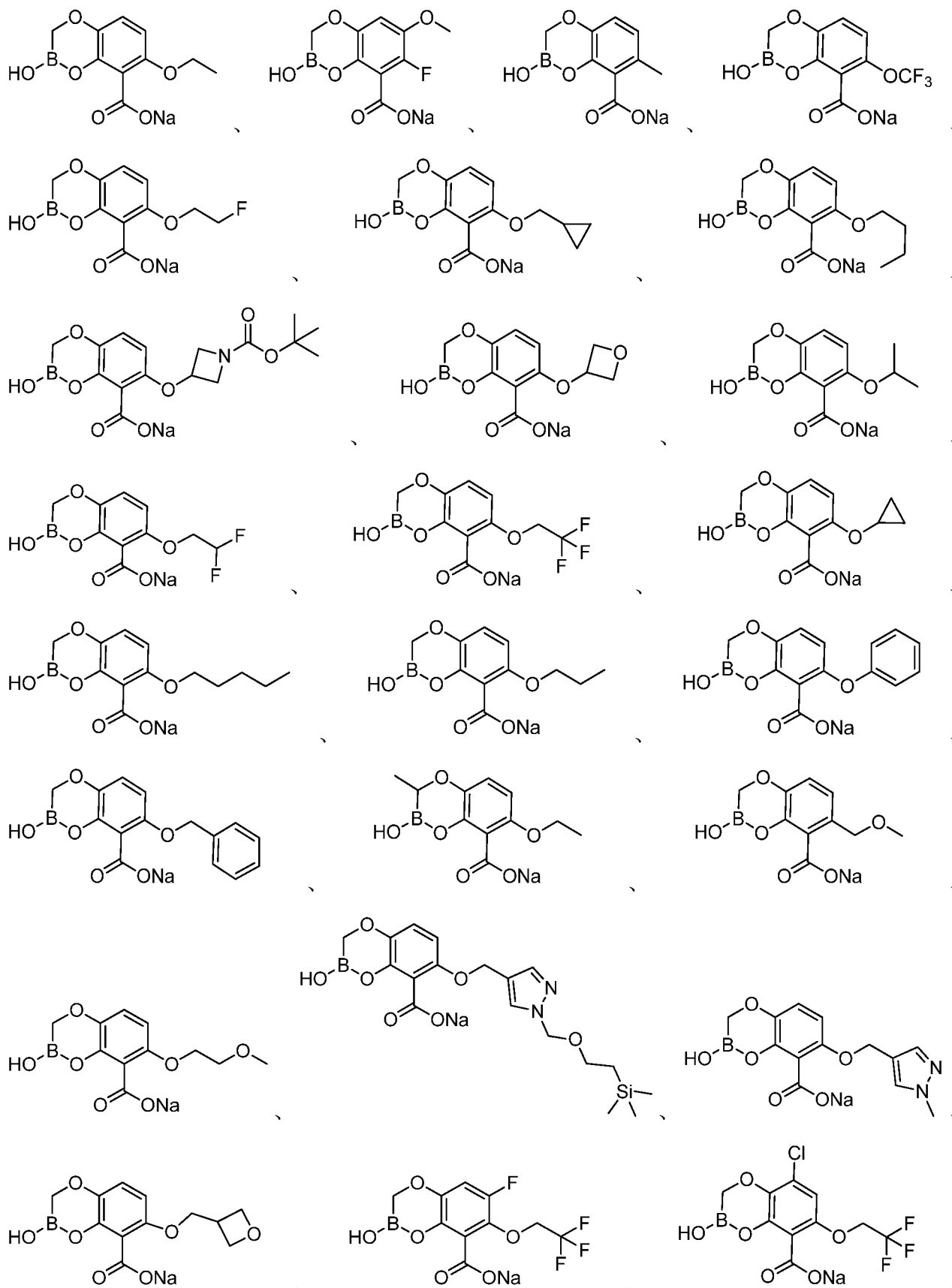


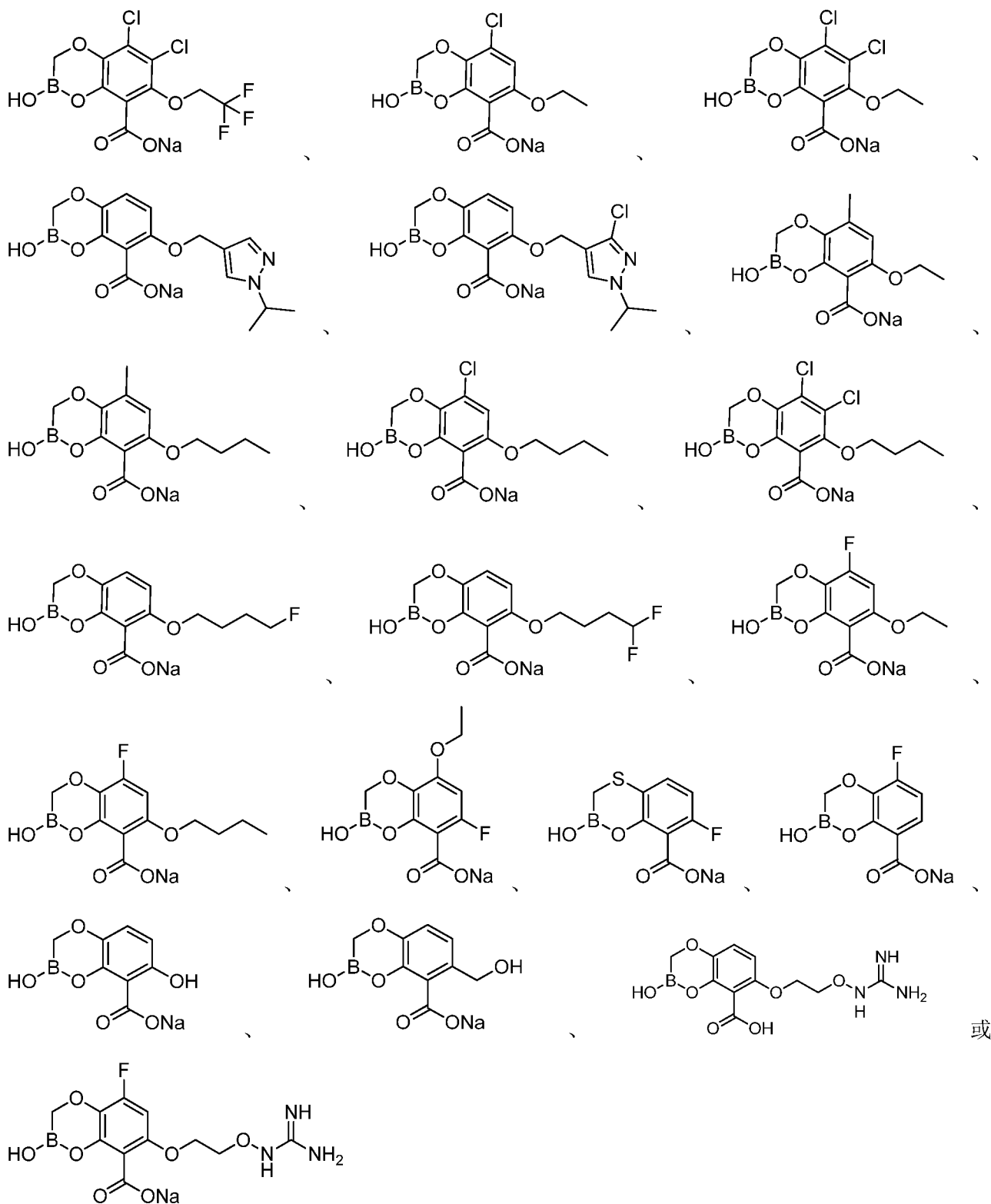
12



5







在本发明的一些方案中，上述药学上可接受的盐为钠盐。

10 本发明还提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺抗菌剂以及药学上可接受的载体。

在本发明的一些方案中，上述 β -内酰胺抗菌剂为青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、氧头孢烯类、碳青霉烯类或单环内酰胺类。

在本发明的一些方案中，上述 β -内酰胺抗菌剂为阿莫西林、哌拉西林、替卡西林、阿洛西林、美洛

西林、头孢唑啉、头孢拉定、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢克罗、头孢替安、头孢丙烯、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢泊肟酯、头孢克肟、头孢布烯、头孢匹罗、头孢吡肟、头孢西丁、头孢美唑、帕尼培南、氨曲南、卡芦莫南、头孢西丁、头孢美唑、拉氧头孢、氟氧头孢、亚胺培南、美罗培南、头孢洛扎或头孢地尔。在本发明的一些方案中，上述 β -内酰胺抗菌剂为美罗培南。

本发明还提供了上述化合物、其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备 β -内酰胺酶抑制剂药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物、其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗细菌感染相关疾病的药物中的应用。在一些实施方案中，所述细菌感染相关疾病是由表达 β -内酰胺酶的细菌引起的。在一些实施方案中，所述细菌感染相关疾病是由肺炎克雷伯菌或大肠埃希菌引起的。

技术效果

本发明公开了一类新的硼酸 β -内酰胺酶抑制剂，与抗生素联用具有较强的抗菌活性，尤其对各种表达 β -内酰胺酶的细菌，水溶性好；无论口服还是静脉给药均具有良好的暴露量，药代动力学性质优异；安全性好；与抗生素联用，能显著恢复抗生素的活力，具有良好的药效，将用于治疗与细菌感染相关的疾病。

定义和说明

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

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

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

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

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。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用

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

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

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，组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合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，10 也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

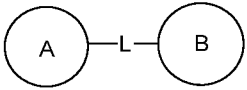
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

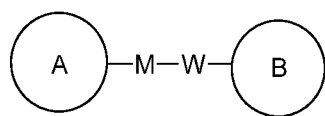
15 当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

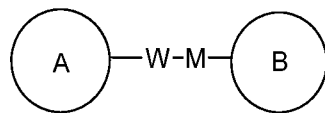
20 当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

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

25 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



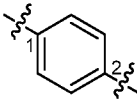
，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

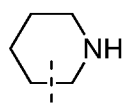


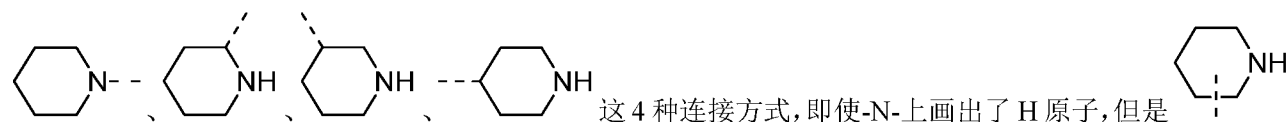
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

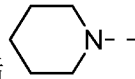
30 除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，

该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相

5 连； 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括



仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，本发明中的“B”表示硼。

10 除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。除非另有规定，“C₂₋₈ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 8 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₈ 烯基包括 C₂₋₆、C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃ 和 C₂ 烯基等；其可以是一价、二价

15 或者多价。C₂₋₈ 烯基的实例包括但不限于乙烯基、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。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。

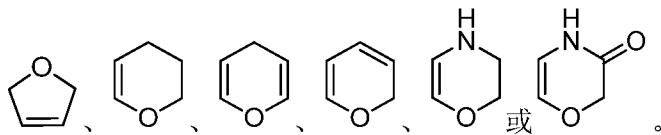
20

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“5-6 元含氧非芳基杂环”是指除 1 个 O 外包含选自 O、N 和 S 的杂原子中的相同或者不同的 0~3 个杂原子的由 5-6 个原子组成的单环的非芳基杂环，其中 N 任选地被季铵化，C 和 S 杂原子可任选被氧化（即 C(=O)和 S(=O)_p，p 是 1 或 2），包括具有部分不饱和的环状基团和具有部分交联的结构

25 的基团，非芳基杂环可与芳基或者杂芳基形成稠和环。所述 5-6 元含氧非芳基杂环包括 5 元和 6 元含氧

非芳基杂环等。5-6 元含氧非芳基杂环包括 5-6 元杂环烯基。5-6 元杂环烯基的实例包括但不限于 、



除非另有规定， C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 $n+m$ 个碳的任何一种具体情况，例如 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} ，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 等；同理， n 元至 $n+m$ 元表示环上原子数为 n 至 $n+m$ 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(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。

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

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

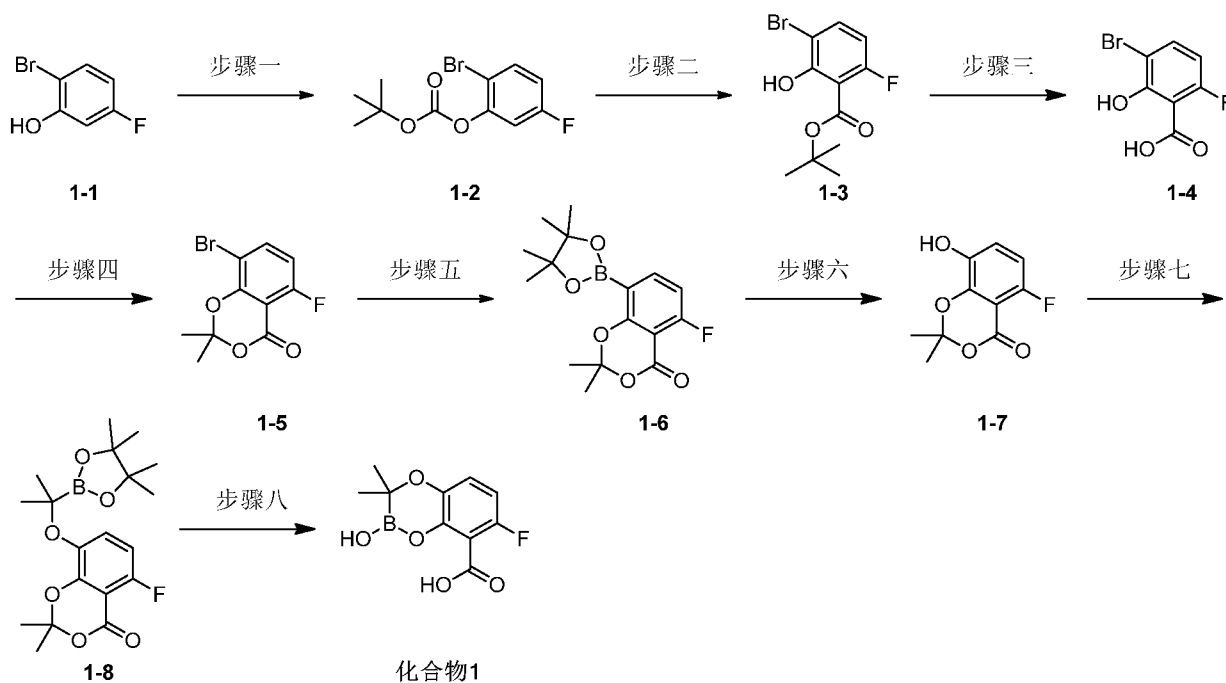
本发明采用下述缩略词：aq 代表水；eq 代表当量；DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；EA 代表乙酸乙酯；EtOAc 代表乙酸乙酯；THF 代表四氢呋喃；MeCN 代表乙腈；NCS 代表 N-氯代丁二酰亚胺；NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺；PE 代表石油醚；TFA 代表三氟乙酸；TFAA 代表三氟乙酸酐；TEA 代表三乙胺；HPLC 代表高效液相色谱法； Boc_2O 代表二碳酸二叔丁酯；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；LDA 代表二异丙基氨基锂；DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯；SEM-Cl 代表 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯； CD_3OD 代表氘代甲醇； $CDCl_3$ 代表氘代氯仿； D_2O 代表氘代水；CFU 代表菌落形成单位；i.v 代表静脉注射给药；i.p 代表腹腔注射给药； PPh_3 代表三苯基膦； $Pd(PPh_3)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 代表 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物； $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]

二氯化钪；LiHMDS 代表六甲基二硅基胺基锂；LiAlH₄ 代表四氢铝锂。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发

实施例 1



步骤一：化合物 1-2 的制备

向化合物 1-1 (100 g, 523.57 mmol, 1eq) 的 DCM (1000 mL) 溶液中添加 DMAP (3.20 g, 26.18 mmol, 0.05eq) 和 Boc₂O (137.12 g, 628.28 mmol, 144.34 mL, 1.2 eq)。将混合溶液在 25℃ 下搅拌 1 小时。将混合溶液用 100 mL 的稀 HCl 水溶液 (0.5 mol/L) 洗涤；有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并在减压下浓缩，得到化合物 1-2。

步骤二：化合物 1-3 的制备

在 -70℃ 下，向化合物 1-2 的 THF (1500 mL) 溶液中滴加 LDA (2 M, 329.77 mL, 1.2 eq)，并搅拌 2 个小时。这个混合溶液用 HCl 水溶液 (2 mol/L, 500 mL) 洗涤，并用 EtOAc (100 mL × 1) 萃取。有机相用盐水 (300 mL × 1) 洗涤后，用无水 Na₂SO₄ 干燥后，过滤，滤液减压浓缩后得到粗产品。这个粗产品用石油醚/乙酸乙酯=3/1 (100 mL) 洗涤，过滤，滤饼干燥得到产品 1-3。

步骤三：化合物 1-4 的制备

向化合物 1-3 (31 g, 106.49 mmol, 1eq) 的 DCM (50 mL) 溶液中滴加 TFA (79.57 g, 697.81 mmol, 51.67 mL, 6.55 eq)。然后将混合溶液在 20℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。将残余物用 DCM (50 mL) 洗涤，在减压下过滤并干燥滤饼，得到化合物 1-4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.74 (dd,

$J = 5.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.9, 10.5$ Hz, 1H)。

步骤四：化合物 1-5 的制备

将化合物 1-4 (25 g, 106.38 mmol, 1 eq) 溶解在 DMF (1.5 mL) 和丙酮 (63.20 g, 1.09 mol, 80 mL, 10.23 eq) 的混合溶液中。在 0℃ 下，向混合溶液中滴加 TFAA (151.00 g, 718.94 mmol, 100 mL, 6.76 eq) 和 TFA (10 mL)。将混合溶液升温至 100℃ 搅拌 12 小时。将混合溶液倒入饱和的 Na_2CO_3 (500 mL) 中并搅拌 10 分钟。再用乙酸乙酯 (150 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (15 mL $\times$ 2) 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1) 后的粗产物用 PE (40 mL) 洗涤，过滤并减压干燥滤饼，得到化合物 1-5。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.72 - 7.63$ (m, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 6H)。

步骤五：化合物 1-6 的制备

在氮气保护下，将化合物 1-5 (8.8 g, 31.99 mmol, 1 eq)，双联频哪醇硼酸酯 (12.19 g, 47.99 mmol, 1.5 eq)，1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (5.23 g, 6.40 mmol, 0.2 eq) 和乙酸钾 (9.42 g, 95.98 mmol, 3 eq) 溶解在二氧六环 (100 mL) 中，并用 N_2 置换 3 次，然后将混合溶液在 65℃ 下搅拌 5 小时。减压浓缩反应混合物以除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1) 得到化合物 1-6。

步骤六：化合物 1-7 的制备

将化合物 1-6 (4.24 g, 13.16 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶剂中，在 0℃ 下加入高硼酸钠四水合物 (5.06 g, 32.91 mmol, 2.5 eq)，然后将混合物在氮气保护下于 25℃ 搅拌 1 个小时。向反应混合物中加入 20 mL 水，并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取，用盐水 (40 mL $\times$ 1) 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。粗产物用石油醚 (10 mL) 洗涤纯化，过滤，滤饼真空干燥，得化合物 1-7。

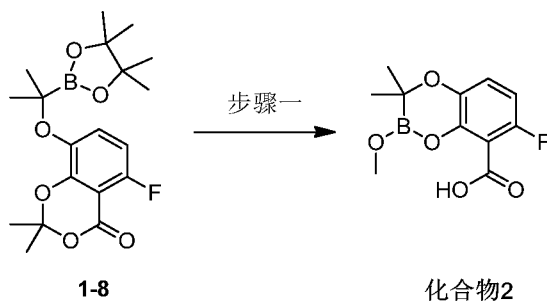
步骤七：化合物 1-8 的制备

将化合物 1-7 (457 mg, 1.84 mmol, 1 eq) 和化合物 2-(2-溴丙烷-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (389.49 mg, 1.84 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL)，在 25℃ 下向该混合物中加入碳酸钾 (279.08 mg, 2.02 mmol, 1.1 eq)，然后将该混合物于 25℃ 下搅拌 12 小时。向混合物中加入 15 mL 水，并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，用盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 1/1)，得化合物 1-8。LCMS (ESI) m/z : 381.2 (M+1)。

步骤八：化合物 1 的制备

将化合物 1-8 (37 mg, 97.31 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中，在 0℃ 下加入 NaOH (3 M, 64.88 μL , 2 eq)。然后将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。将反应液过滤，通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈，流动相中乙腈的比例从 1%-10%，8min) 得化合物 1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.75$ (dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.9, 10.5$ Hz, 1H), 1.14 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 223.1 (M-18+1)。

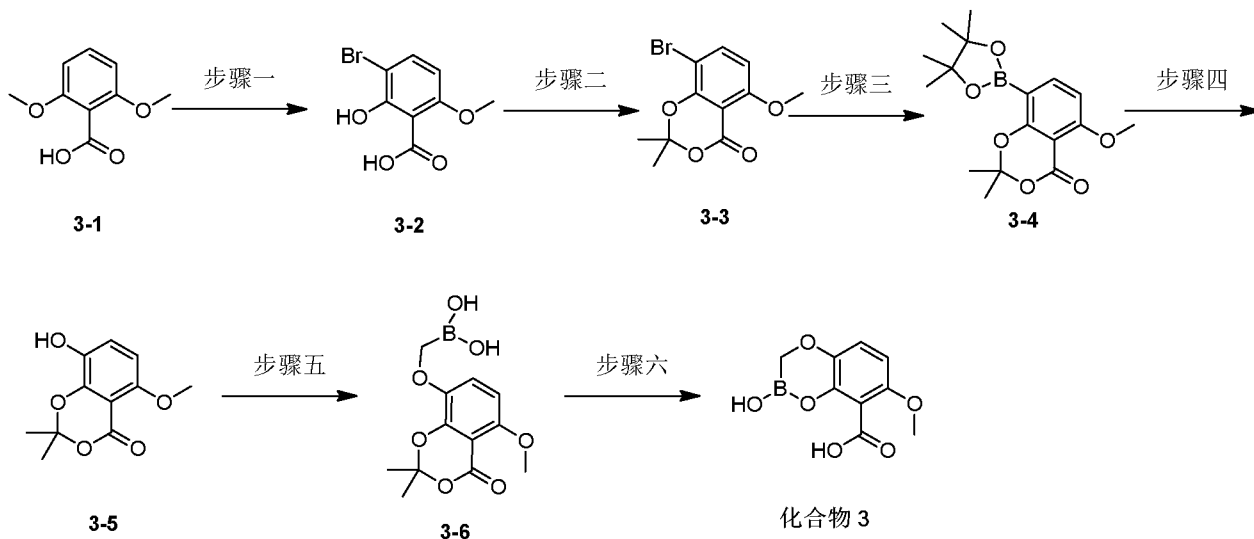
实施例 2



步骤一：化合物 2 的制备

将化合物 1-8 (100 mg, 263.01 μmol , 1 eq) 溶于 MeOH (2 mL) 中, 于 0℃ 下向该混合物中加入氢氧化钠水溶液 (3 mol/L, 175.34 μL , 2 eq), 然后于 25℃ 下搅拌 2 小时。将该反应混合物通过制备型高效液相色谱法 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-31%, 9min) 分离纯化得化合物 2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.66 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 255.1 (M+1)。

实施例 3



步骤一：化合物 3-2 的制备

将化合物 3-1 (5 g, 27.45 mmol, 1 eq) 溶于氯仿 (100 mL) 中, 在 0℃ 下向该混合物中加入液溴 (4.39 g, 27.45 mmol, 1.41 mL, 1 eq), 然后将该混合物在 25℃ 下搅拌 30 小时。将该混合物直接真空浓缩, 残留物通过 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1, 40 mL) 洗涤纯化得化合物 3-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

步骤二：化合物 3-3 的制备

将化合物 3-2 (5.44 g, 22.02 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (0.2 mL) 和丙酮 (13.43 g, 231.24 mmol, 17 mL, 10.50 eq), 在 0℃ 向该混合物中加入三氟乙酸酐 (31.71 g, 150.98 mmol, 21 mL, 6.86 eq) 和三氟乙酸 (2 mL), 然后在 100℃ 下搅拌 12 小时。将该反应液倒入饱和碳酸钠水溶液 (100 mL) 中搅拌十分钟, 并用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 用盐水 (15 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 0/1 至 3/1), 得化合物 3-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 286.9 (M+1)。

步骤三：化合物 3-4 的制备

将化合物 3-3 (1.52 g, 5.29 mmol, 1 eq) 与双联频哪醇硼酸酯 (3.36 g, 13.24 mmol, 2.5 eq) 混合, 溶于二氧六环(15 mL), 向该混合物中加入乙酸钾 (1.56 g, 15.88 mmol, 3 eq) 和 1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物, 然后将混合物在氮气保护下于 65℃ 搅拌 5 小时。向该混合液中加入乙酸乙酯 (20 mL), 过滤并真空浓缩。向浓缩液中加入水 50 mL, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 5/1), 得化合物 3-4。LCMS (ESI) m/z: 335.1 (M+1)。

步骤四：化合物 3-5 的制备

将化合物 3-4 (1.45 g, 4.34 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 在 0℃ 下向该混合物中加入高硼酸钠四水合物 (1.67 g, 10.85 mmol, 2.09 mL, 2.5 eq)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。向混合物中加入 20 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (40 mL × 1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1), 得化合物 3-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 225.0 (M+1)。

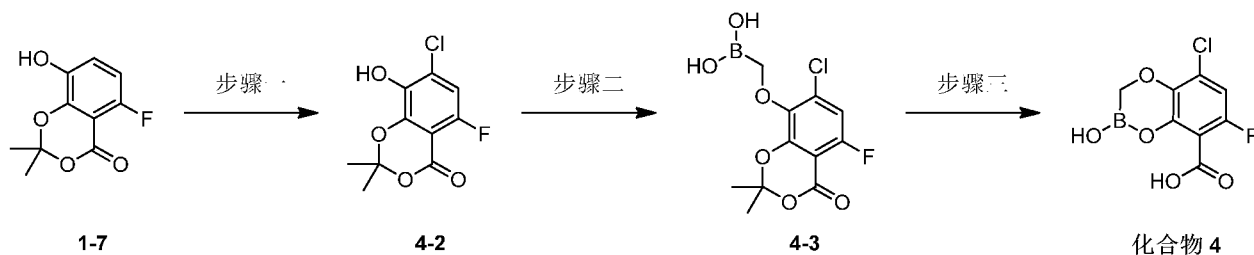
步骤五：化合物 3-6 的制备

将 2-碘甲基-硼酸频那醇酯 (1.00 g, 3.75 mmol, 3 eq) 和化合物 3-5 (280 mg, 1.25 mmol, 1 eq) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 在 25℃ 下向该混合物中加入 K₂CO₃ (258.90 mg, 1.87 mmol, 1.5 eq)。然后将该混合物在氮气保护下于 65℃ 搅拌 4 小时。向混合物中加入 10 mL 水, 并用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (20 mL × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得化合物 3-6。LCMS (ESI) m/z: 283.1 (M+1)。

步骤六：化合物 3 的制备

将化合物 3-6 (355 mg, 1.26 mmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (2 mL), 于 0℃ 下加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 3.78 mL, 3 eq), 然后将该混合物于 25℃ 下搅拌 2 小时。过滤后, 滤液通过制备型 HPLC 分离 (色谱柱: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 5 min) 得化合物 3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 207.0 (M-18+1)。

实施例 4



步骤一：化合物 4-2 的制备

将化合物 1-7 (1 g, 4.71 mmol, 1 eq) 溶在乙酸 (15 mL) 中, 加入 NCS (755.21 mg, 5.66 mmol, 1.2 eq), 然后将反应液在氮气保护下于 105℃ 搅拌 12 小时。向混合物中加入 20 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 1) 萃取, 合并的有机相用盐水 (10 mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱

色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/0 至 8/1），得化合物 4-2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.06 - 6.97 (m, 1H), 1.79 (s, 6H)。

步骤二：化合物 4-3 的制备

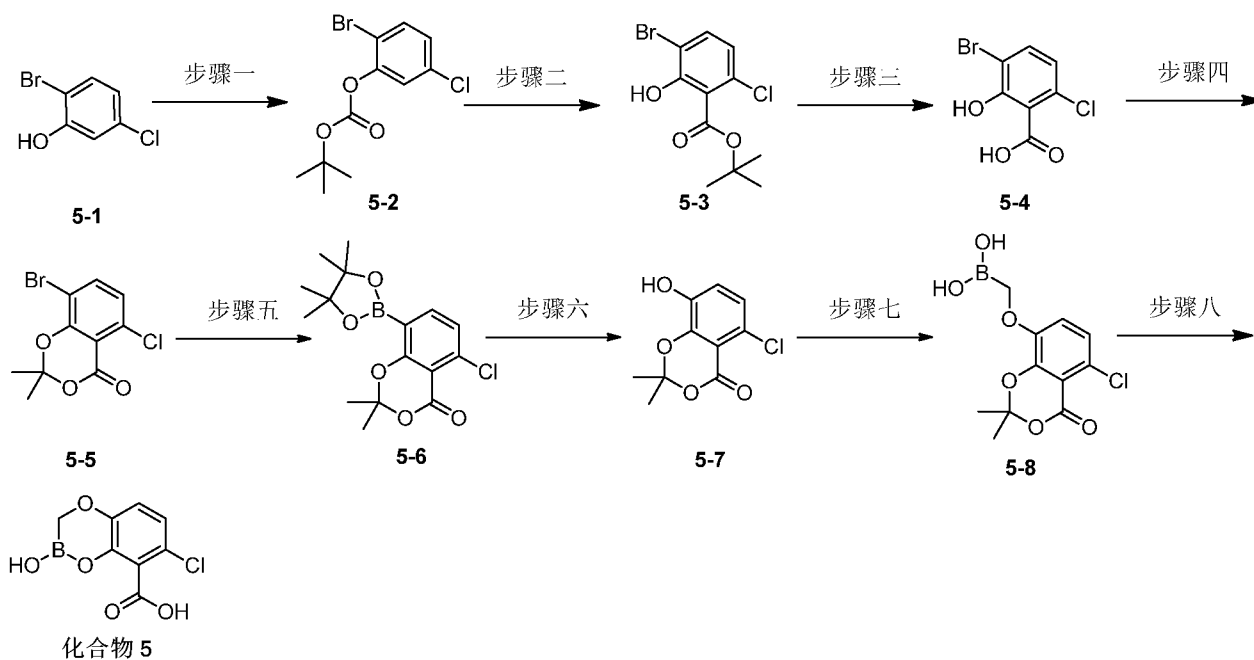
将化合物 4-2 (250 mg, 1.01 mmol, 1 eq) 溶在乙腈 (5 mL) 中，加入 2-碘甲基-硼酸频那醇酯 (543.14 mg, 2.03 mmol, 2 eq)，碳酸钾 (210.16 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq)，然后将反应混合物在氮气保护下于 60℃ 搅拌 3 小时。向混合物中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 1) 萃取，合并的有机相用盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。通过制备型高效液相色谱法分离（色谱柱：Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 15 μ m；流动相：含 0.1% TFA 的纯水溶液和乙腈：流动相中乙腈的比例从 25%-55%，10 min），得化合物 4-3。

步骤三：化合物 4 的制备

将化合物 4-3 (200 mg, 656.89 μ mol, 1 eq) 溶在异丙醇 (2 mL) 中，慢慢在氮气保护下，0℃ 加入 NaOH 水溶液 (1 mol/L, 1.31 mL, 2 eq)，然后将反应液在氮气保护下于升温至 25℃ 搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC 纯化（柱：Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m；流动相：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈，流动相中乙腈的比例从 1%-6%，4 min）得化合物 4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H)；

LCMS (ESI) m/z : 246.9 (M+1)。

实施例 5



步骤一：化合物 5-2 的制备

将化合物 5-1 (3.7 g, 17.84 mmol, 1 eq) 溶在 DCM (40 mL) 中，分别加入 Boc₂O (4.67 g, 21.40 mmol, 4.92 mL, 1.2 eq)，DMAP (108.95 mg, 891.77 μ mol, 0.05 eq)，然后将反应混合物在氮气保护下于 25℃ 搅拌 16 小时。向混合物中加入 20 mL 水，用 0.5 mol/L 的盐酸水溶液调 pH=3-4，并用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取，合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压浓缩，得化合物 5-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

步骤二：化合物 5-3 的制备

将化合物 5-2 (5.4 g, 17.56 mmol, 1 eq) 溶在 THF (60 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, -78℃ 加入 LDA (2 M, 10.53 mL, 1.2 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 -78℃ 搅拌 2 小时, 向混合物中加入 NH₄Cl (50 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取, 用盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 合并的有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1), 得化合物 5-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.61 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

步骤三：化合物 5-4 的制备

将化合物 5-3 (1 g, 3.25 mmol, 1 eq) 溶在 DCM (4 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, 0℃ 加入三氟乙酸 (6.16 g, 54.02 mmol, 4 mL, 16.62 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于升温至 25℃ 搅拌 12 小时, 真空浓缩, 再用二氯甲烷 (5 mL) 在室温下搅拌, 过滤, 用二氯甲烷洗涤滤饼, 收集滤饼得化合物 5-4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)。

步骤四：化合物 5-5 的制备

将化合物 5-4 (3.3 g, 13.12 mmol, 1 eq) 溶在 TFA (20 mL) 中, 加入丙酮 (2.29 g, 39.37 mmol, 2.89 mL, 3 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 0℃ 加入 TFAA (8.27 g, 39.37 mmol, 5.48 mL, 3 eq) 和 DMF (191.85 mg, 2.62 mmol, 201.94 μL, 0.2 eq), 升温到 105℃, 搅拌 32 小时。真空浓缩, 加入饱和 NaHCO₃ (20 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 用盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1) 得化合物 5-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 292.8 (M+1)。

步骤五：化合物 5-6 的制备

将化合物 5-5 (1.4 g, 4.80 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯 (1.83 g, 7.20 mmol, 1.5 eq), 1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (784.35 mg, 960.47 μmol, 0.2 eq), 乙酸钾 (1.41 g, 14.41 mmol, 3 eq), 溶于无水二氧六环 (20 mL)。氮气置换三次, 升温到 65℃ 搅拌 5 小时, 真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/0 至 0/1), 得化合物 5-6。LCMS (ESI) *m/z*: 339 (M+1)。

步骤六：化合物 5-7 的制备

将化合物 5-6 (2.9 g, 8.56 mmol, 1 eq) 溶在 THF (18 mL) 和 H₂O (9 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (2.64 g, 17.13 mmol, 3.29 mL, 2 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 25℃ 搅拌 2 小时。向混合物中加入 H₂O (10 mL), 并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1), 得化合物 5-7。LCMS (ESI) *m/z*: 229 (M+1)。

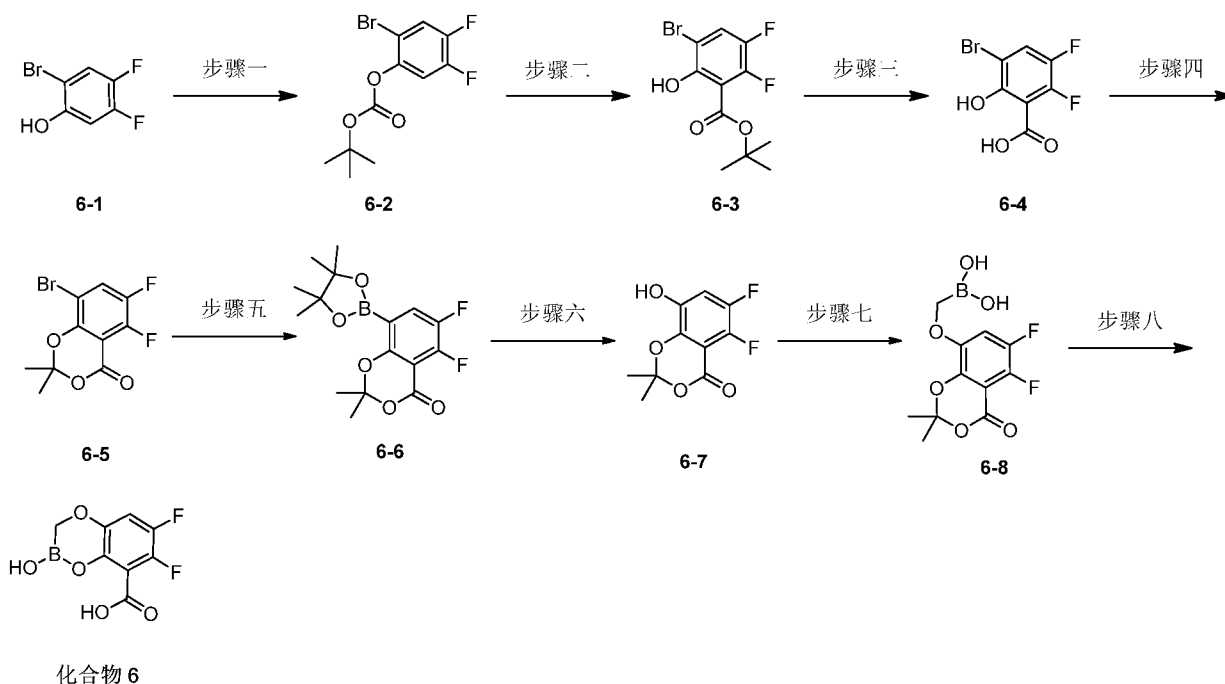
步骤七：化合物 5-8 的制备

将化合物 5-7 (840 mg, 3.67 mmol, 1 eq) 溶在乙腈 (10 mL) 中, 加入 2-碘甲基-硼酸频哪醇酯 (1.97 g, 7.35 mmol, 2 eq), K₂CO₃ (761.69 mg, 5.51 mmol, 1.5 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 60℃ 搅拌 3 小时。向混合物中加入水 (10 mL), 并用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 用盐水 (30 mL × 2) 洗涤有机相, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1) 得化合物 5-8。LCMS (ESI) *m/z*: 287 (M+1)。

步骤八：化合物 5 的制备

将化合物 5-8 (200 mg, 698.15 μmol , 1 eq) 溶在异丙醇 (1 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, 0°C 加入 NaOH 水溶液 (1 mol/L, 1.40 mL, 2 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 0-25°C 搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈: 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 4 min) 得化合物 5。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.48 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); LCMS (ESI)m/z: 229 (M+1); 211 (M-18+1)。

实施例 6



步骤一: 化合物 6-2 的制备

将化合物 6-1 (10 g, 47.85 mmol, 1 eq) 溶在 DCM (100 mL) 中, 分别加入 Boc_2O (12.53 g, 57.42 mmol, 1.2 eq), DMAP (292.28 mg, 2.39 mmol, 0.05 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 25°C 搅拌 16 小时。向混合物中加入 50 mL 水, 并用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得化合物 6-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (dd, J = 8.0, 9.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.3, 10.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

步骤二: 化合物 6-3 的制备

将化合物 6-2 (8.1 g, 26.20 mmol, 1 eq) 溶在 THF (90 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, -78°C 加入 LDA (2 M, 19.65 mL, 1.5 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 -78°C 搅拌 2 小时, 向混合物中加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL), 并用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1), 得化合物 6-3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.77 (s, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。

步骤三: 化合物 6-4 的制备

将化合物 6-3 (5.1 g, 16.50 mmol, 1 eq) 溶在 DCM (15 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, 0°C 加入三氟乙酸 (23.10 g, 202.59 mmol, 15.00 mL, 12.28 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于升温至 25°C 搅拌 2 小时, 混合物真空浓缩, 再用二氯甲烷 (25 mL) 在室温下洗涤, 过滤, 收集滤饼得到 6-4。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.77 (dd, J = 8.1, 9.9 Hz, 1H)。

步骤四：化合物 6-5 的制备

将化合物 6-4 (2.5 g, 9.88 mmol, 1 eq) 溶在 TFA (30 mL) 中, 加入丙酮 (1.72 g, 29.64 mmol, 2.18 mL, 3 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 0℃ 加入 TFAA (6.23 g, 29.64 mmol, 4.12 mL, 3 eq) 和 DMF (144.46 mg, 1.98 mmol, 152.06 μ L, 0.2 eq), 升温到 105℃, 搅拌 32 小时。真空浓缩, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1), 得化合物 6-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (dd, J = 7.7, 9.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 294 (M+1)。

步骤五：化合物 6-6 的制备

将化合物 6-5 (900 mg, 3.07 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯 (1.17 g, 4.61 mmol, 1.5 eq), 1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (501.58 mg, 614.21 μ mol, 0.2 eq), 乙酸钾 (904.19 mg, 9.21 mmol, 3 eq) 溶于无水二氧六环 (10 mL)。氮气置换三次, 升温到 65℃ 搅拌 5 小时, 真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/0 至 0/1), 得化合物 6-6。LCMS (ESI) m/z : 341 (M+1)。

步骤六：化合物 6-7 的制备

将化合物 6-6 (680 mg, 2.00 mmol, 1 eq) 溶在 THF (6 mL) 和 H₂O (3 mL) 中, 加入高硼酸钠四水合物 (922.82 mg, 6.00 mmol, 1.15 mL, 3 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 25℃ 搅拌 2 小时。向混合物中加入 H₂O (10 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (80 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1) 得化合物 6-7。LCMS (ESI) m/z : 231.4 (M+1)。

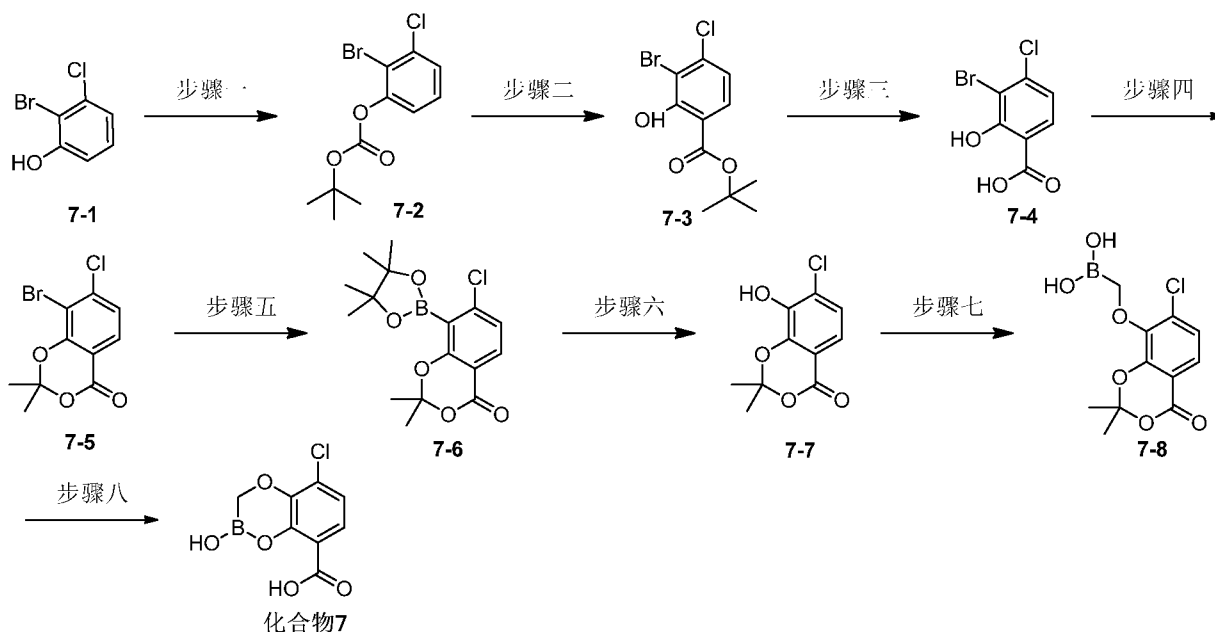
步骤七：化合物 6-8 的制备

将化合物 6-7 (320 mg, 1.39 mmol, 1 eq) 溶在乙腈 (5 mL) 中, 加入 2-碘甲基-硼酸频哪醇酯 (744.93 mg, 2.78 mmol, 2 eq) 和 K₂CO₃ (384.30 mg, 2.78 mmol, 2 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下于 60℃ 搅拌 3 小时。向混合物中加入水 (10 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (80 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液真空浓缩。残留物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 15 μ m; 流动相: 含 0.1%TFA 的水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 20%-50%, 10min) 得化合物 6-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.01 (dd, J = 7.1, 11.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.70 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 288.9 (M+1)。

步骤八：化合物 6 的制备

将化合物 6-8 (100 mg, 347.21 μ mol, 1 eq) 溶在异丙醇 (2 mL) 中, 慢慢在氮气保护下, 0℃ 加入 NaOH (1 M, 694.42 μ L, 2 eq), 然后将反应混合物在氮气保护下逐渐升温至 25℃, 继续搅拌 1 小时。粗品通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 4 min) 得化合物 6。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.40 (br dd, J = 8.3, 11.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 230.9 (M+1); 213 (M-18+1)。

实施例 7



步骤一：化合物 7-2 的制备

向化合物 7-1 (10 g, 48.20 mmol, 1 eq) 的 DCM (100 mL) 溶液中加入 Boc_2O (12.62 g, 57.84 mmol, 1.2 eq) 和 DMAP (294.45 mg, 2.41 mmol, 0.05 eq), 混合溶液在 25℃ 下搅拌 1 小时。向混合溶液中加入 H_2O (50 mL), 并用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得化合物 7-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 1.59 (s, 9H)。

步骤二：化合物 7-3 的制备

向化合物 7-2 (7 g, 22.76 mmol, 1 eq) 的 THF (100 mL) 溶液中加入 LDA (2 M, 13.66 mL, 1.2 eq)。并在 -70℃ 下搅拌 2 小时。将混合溶液用 H_2O (20 mL) 淬灭完全, 并用 EtOAc (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用 NaCl 水溶液 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0, 20/1) 得到化合物 7-3。

步骤三：化合物 7-4 的制备

在 0℃, 氮气保护下, 向化合物 7-3 (5.1 g, 16.58 mmol, 1 eq) 的 DCM (25 mL) 溶液中添加 TFA (38.50 g, 337.66 mmol, 25 mL, 20.36 eq), 然后在 25℃ 搅拌 12 小时。将该化合物真空浓缩。将粗产物在 25℃ 下用 DCM (25 mL) 洗涤。得到化合物 7-4。

步骤四：化合物 7-5 的制备

在 0℃ 下, 将化合物 7-4 (3.0 g, 11.93 mmol, 1 eq) 溶解在 TFA (40 mL) 中, 并添加丙酮 (2.08 g, 35.79 mmol, 2.63 mL, 3 eq)、TFAA (7.52 g, 35.79 mmol, 4.98 mL, 3 eq) 和 DMF (174.40 mg, 2.39 mmol, 183.58 μL , 0.2 eq)。将混合溶液在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。然后加热至 105℃ 并再搅拌 32 小时。将溶液真空浓缩, 然后加入 NaHCO_3 溶液 (20 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 50/1), 然后将化合物在 25℃ 下用石油醚 (40 mL) 洗涤。得到化合物 7-5。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 292.8 (M+1)。

步骤五：化合物 7-6 的制备

在氮气保护下, 将化合物 7-5 (770 mg, 2.64 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯 (1.01 g, 3.96 mmol, 1.5 eq), 1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (431.39 mg, 528.26 μ mol, 0.2 eq), 乙酸钾 (777.66 mg, 7.92 mmol, 3 eq) 加入到 1, 4 二氧六环 (3 mL) 中, 并在 25℃ 下用氮气置换 3 次, 然后将混合溶液在 N₂ 气氛下于 65℃ 搅拌 5 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/1, 10/1) 得到化合物 7-6。LCMS (ESI) m/z: 339 (M+1)。

步骤六: 化合物 7-7 的制备

向化合物 7-6 (1.3 g, 3.84 mmol, 1 eq) 的 THF (20 mL) 和 H₂O (10 mL) 的混合溶液中加入高硼酸钠四水合物 (1.77 g, 11.52 mmol, 2.22 mL, 3 eq), 这个混合溶液在 25℃ 搅拌 16 小时。向溶液中加入 H₂O (10 mL), 水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (80 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 10/1, 5/1) 获得化合物 7-7。LCMS (ESI) m/z: 229 (M+1)。

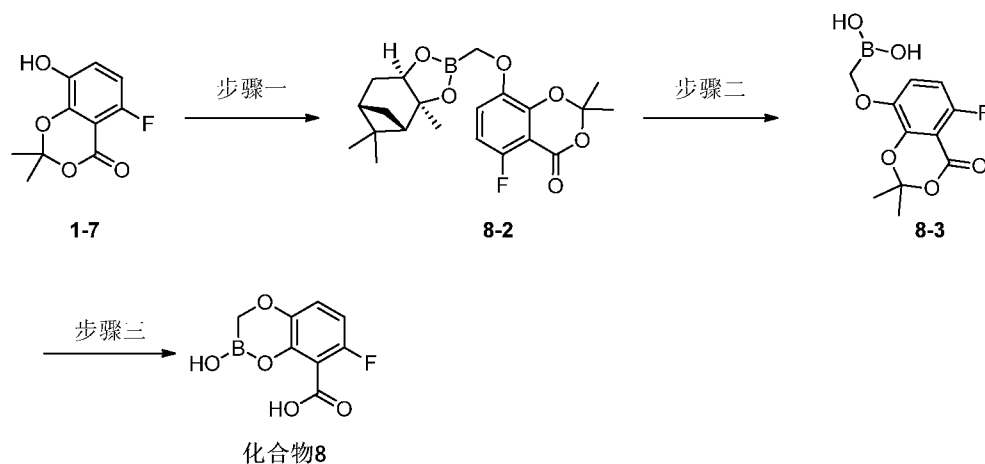
步骤七: 化合物 7-8 的制备

在 25℃ 下, 向化合物 7-7 (100 mg, 437.39 μ mol, 1 eq) 的乙腈 (3 mL) 溶液中加入 2-碘甲基-硼酸频那酯 (234.35 mg, 874.78 μ mol, 2 eq) 和 K₂CO₃ (120.90 mg, 874.78 μ mol, 2 eq), 然后在 60℃ 搅拌 3 小时。向溶液中加入 H₂O (5 mL), 水相用 0.5 mol/L 的 HCl 调整 pH = 3-4, 并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。获得化合物 7-8。LCMS (ESI) m/z: 287 (M+1)。

步骤八: 化合物 7 的制备

在 0℃, 向化合物 7-8 (140 mg, 488.70 μ mol, 1 eq) 的异丙醇 (1 mL) 溶液中加入 NaOH 水溶液 (1 M, 977.40 μ L, 2 eq), 然后在 25℃ 下搅拌 1 小时。该溶液直接用制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 4min) 得化合物 7。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.49 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 229 (M+1); 211 (M-18+1)。

实施例 8



步骤一: 化合物 8-2 的制备

向 (1S, 2S, 6R, 8S) -4-(溴甲基)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼杂三环[6.1.1.0^{2,6}]癸烷 (1.85 g, 6.79 mmol, 1.2 eq) 的 DMF (15 mL) 溶液加入 K₂CO₃ (1.02 g, 7.35 mmol, 1.3 eq) 和化合物 1-7 (1.2 g, 5.66 mmol, 1 eq)。将混合溶液在 20℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物用 50 mL H₂O 稀释并用 EtOAc (100 mL $\times$ 2) 萃取。

合并的有机层用 NaCl 水溶液 (20 mL × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1) 得到化合物 8-2。

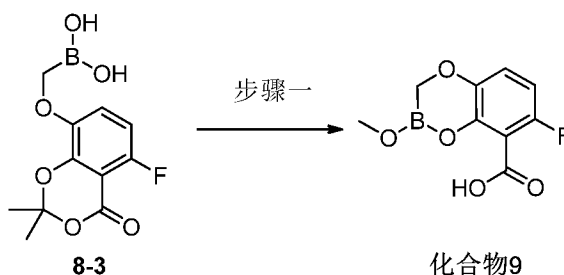
步骤二: 化合物 8-3 的制备

向化合物 8-2 (900 mg, 2.23 mmol, 1 eq) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (769.26 mg, 5.57 mmol, 2.5eq) 和 CH₃I (948.04 mg, 6.68 mmol, 415.81 μL, 3 eq)。将混合溶液在 20℃ 搅拌 12 小时, 向反应混合溶液中加入 H₂O (30 mL), 减压过滤, 滤饼减压干燥得到一部分化合物 8-3, 滤液用 EtOAc (30 mL × 2) 萃取, 合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到剩余的化合物 8-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.21 - 7.93 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 1.71 (s, 6H)。

步骤三: 化合物 8 的制备

在 0℃ 下, 向化合物 8-3 (220 mg, 814.76 μmol, 1 eq) 的 *i*-PrOH (即异丙醇, 2.5 mL) 溶液中加入 NaOH (2 M, 814.76 μL, 2 eq) 并搅拌 1 小时, 减压浓缩反应混合物以除去溶剂。残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈; 乙腈的比例从 1% 至 6%, 4 min) 得到化合物 8。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.49 (dd, *J* = 5.8, 8.7 Hz, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 213.1 (M+1)。

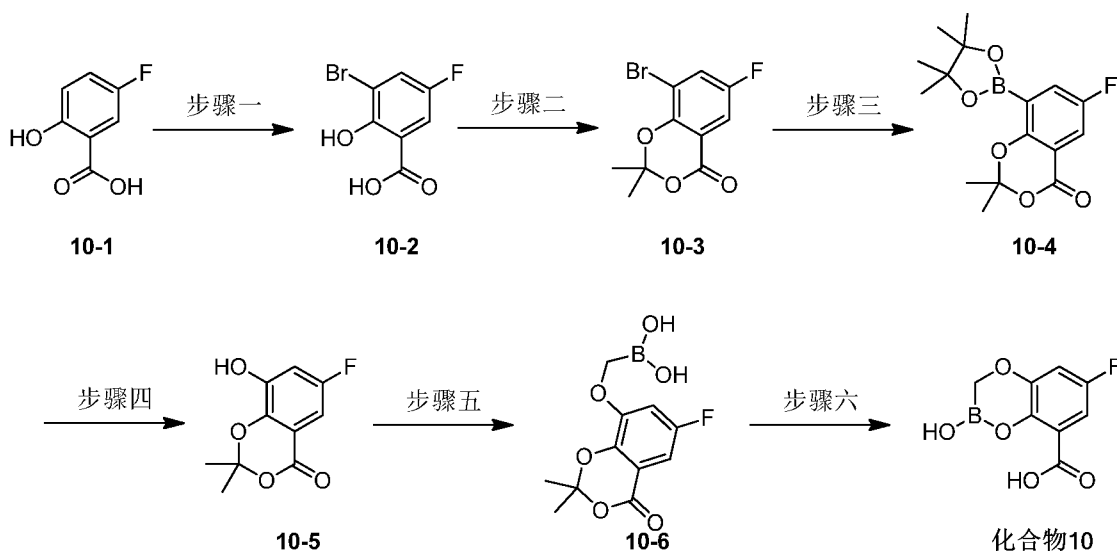
实施例 9



步骤一: 化合物 9 的制备

在 0℃ 下, 向化合物 8-3 (300 mg, 1.11 mmol, 1eq) 的 MeOH (2.5 mL) 溶液中滴加 NaOH 水溶液 (2 M, 1.11 mL, 2 eq) 并搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物以除去溶剂。残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%- 26%, 9min) 得到化合物 9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.69 - 6.58 (m, 1H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 227.1 (M+1)。

实施例 10



步骤一：化合物 10-2 的制备

在 25℃ 下，将化合物 10-1 (10 g, 64.06 mmol, 1eq) 和 NBS (12.54 g, 70.46 mmol, 1.1eq) 加入到 AcOH (50 mL) 中，混合溶液在 80℃ 下搅拌 24 小时。在 0℃ 下，将混合溶液倒入水 (115 mL) 中。然后过滤，滤饼干燥得到化合物 10-2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.61 (ddd, J = 3.1, 8.1, 11.2 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 234.9 (M+1)。

步骤二：化合物 10-3 的制备

在 0℃ 下，将化合物 10-2 (12.74 g, 54.21 mmol, 1 eq) 溶解在 TFA (100 mL) 中，并加入丙酮 (9.45 g, 162.63 mmol, 11.96 mL, 3 eq), TFAA (34.16 g, 162.63 mmol, 22.62 mL, 3 eq) 和 DMF (792.50 mg, 10.84 mmol, 834.21 μ L, 0.2 eq)。然后在 25℃ 搅拌 1 小时。然后升温到 100℃ 并再搅拌 35 小时。将混合溶液在减压下浓缩，得到残余物，然后在 0℃ 下，向残余物中加入 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL)，然后用 EA (200 mL) 萃取。有机层用 100 mL 盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 10/1) 纯化，得到化合物 10-3。LCMS (ESI) m/z : 274.8 (M+1)。

步骤三：化合物 10-4 的制备

在氮气保护下，将化合物 10-3 (1.78 g, 6.47 mmol, 1 eq)，双联频哪醇硼酸酯 (2.46 g, 9.71 mmol, 1.5 eq)，双三苯基膦二氯化钯 (454.20 mg, 647.11 μ mol, 0.1 eq)，二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦 (549.58 mg, 1.29 mmol, 0.2 eq) 和乙酸钾 (1.91 g, 19.41 mmol, 3 eq) 加入到二氧六环 (40 mL) 中，并用 N₂ 置换 3 次，然后将混合溶液在氮气保护下在 55℃ 下搅拌 5 小时。向混合溶液中加入 EA (20 mL)，过滤并减压浓缩，得到残余物。向残余物中加入 50 mL H₂O 淬灭反应混合物，然后用 EA (20 mL $\times$ 2) 萃取。有机层用 50 mL 盐水洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 0/1)，得到化合物 10-4。

步骤四：化合物 10-5 的制备

0℃ 下，将化合物 10-4 (2.03 g, 6.30 mmol, 1 eq) 溶解在 THF (20 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液中，再加入高硼酸钠四水合物 (2.91 g, 18.91 mmol, 3.64 mL, 3eq)。混合溶液在 25℃ 下搅拌 1 小时。向反应混合溶液中加入水 (20 mL)，并用 EA (20 mL $\times$ 2) 萃取，合并的有机层用盐水 (40 mL $\times$ 1) 洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，得到的残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1) 纯化，

得到化合物 10-5。LCMS (ESI) m/z : 213.1 (M+1)。

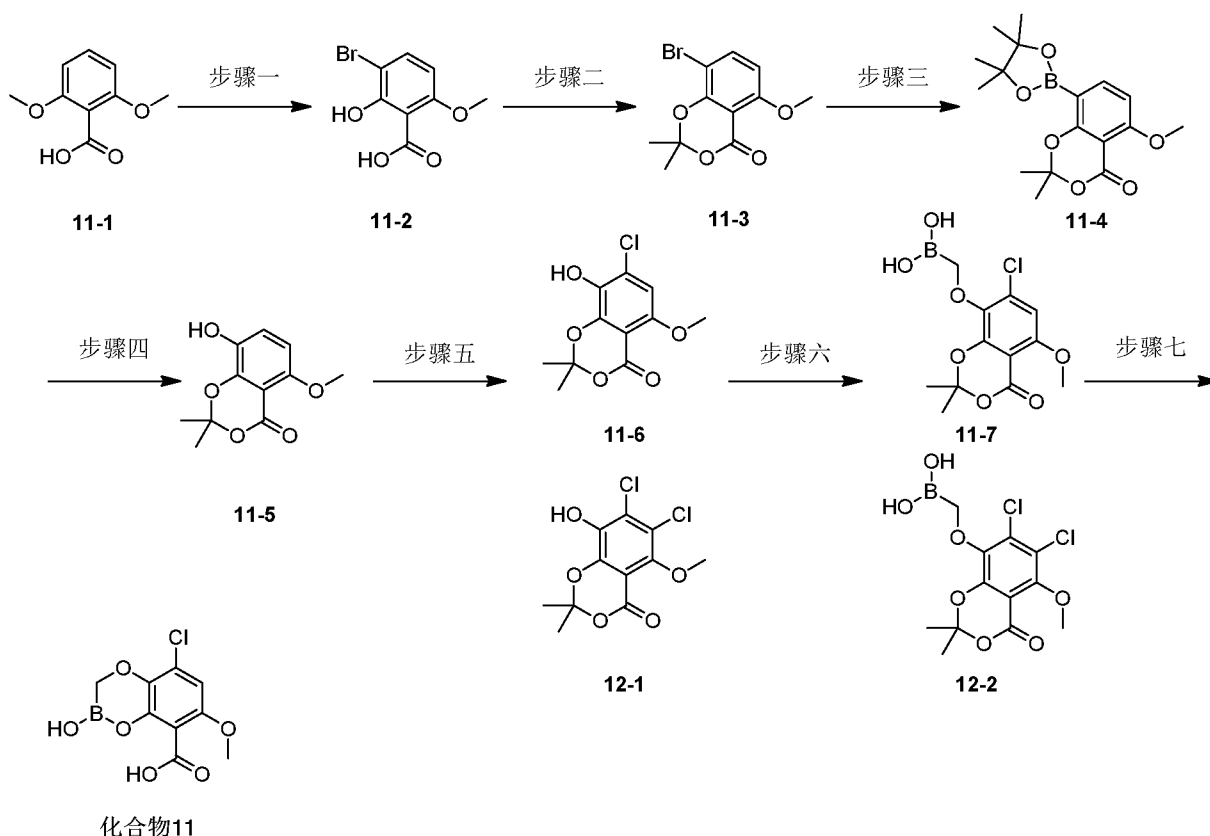
步骤五：化合物 10-6 的制备

在 25℃ 下，将 2-碘甲基-硼酸频哪醇酯 (631.32 mg, 2.36 mmol, 2 eq) 和化合物 10-5 (250 mg, 1.18 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 中，并向该溶液中加入 K_2CO_3 (244.27 mg, 1.77 mmol, 1.5 eq)。然后在 65℃ 下，搅拌 4 小时。向混合溶液中加入水 (10 mL)，并用 EA (10 mL $\times$ 3) 萃取，合并的有机层用盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱：3-Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m；流动相：含 0.1% TFA 的水溶液和乙腈，流动相中乙腈的含量从 26%-56%，10 min)，得到化合物 10-6。LCMS (ESI) m/z : 270.9 (M+1)。

步骤六：化合物 10 的制备

在 0℃ 下，向化合物 10-6 (100 mg, 370.35 μ mol, 1 eq) 的异丙醇 (1 mL) 溶液中滴加 NaOH (1 M, 740.69 μ L, 2 eq)。然后将混合溶液在 25℃ 搅拌 2 小时。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱：Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m；流动相：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈，流动相中乙腈的比例从 1%-6%，4 min) 得到化合物 10。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.63 (dd, J = 3.3, 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 3.1, 9.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 212.8 (M+1)。

实施例 11



步骤一：化合物 11-2 的制备

在 0℃ 下，将化合物 11-1 (10 g, 54.89 mmol, 1 eq) 溶在氯仿 (200 mL) 中，然后添加液溴 (8.77 g, 54.89 mmol, 2.83 mL, 1 eq)。在 25℃ 下搅拌 30 小时。减压浓缩混合物，得到残余物。将粗产物在 25℃ 下用石油醚 / 乙酸乙酯 (150 mL, 5/1) 洗涤 30 分钟。过滤得到化合物 11-2。LCMS (ESI) m/z : 247.0 (M+1)。

步骤二：化合物 11-3 的制备

向化合物 11-2 (12.39 g, 50.15 mmol, 1eq) 的三氟乙酸 (100 mL) 的溶液中添加丙酮 (8.74 g, 150.46 mmol, 11.06 mL, 3eq), 于 0℃ 加入三氟乙酸酐 (31.60 g, 150.46 mmol, 20.93 mL, 3 eq) 和 DMF (733.14 mg, 10.03 mmol, 771.73 μ L, 0.2eq), 然后将混合物在 25℃ 搅拌 1 小时, 然后加热到 100℃ 并再搅拌 47 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 得到残余物, 并通过在 0℃ 下添加到碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 中来淬灭, 然后用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 1) 萃取。有机层用盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1) 纯化粗产物。得到 11-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 288.9 (M+1)。

步骤三: 化合物 11-4 的制备

将化合物 11-3 (3 g, 10.45 mmol, 1eq), 双联频哪醇硼酸酯 (3.98 g, 15.67 mmol, 1.5 eq), 1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (1.71 g, 2.09 mmol, 0.2 eq), 醋酸钾 (3.08 g, 31.35 mmol, 3 eq) 混合于二氧六环 (40 mL), 并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下, 65℃ 搅拌 12 小时。向混合物添加乙酸乙酯 (50 mL), 过滤并减压浓缩, 得到残余物。混合物中添加水 (50 mL), 然后用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取。有机层用 50 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 5/1) 纯化得到 11-4 的粗产物。LCMS (ESI) m/z : 335.1 (M+1)。

步骤四: 化合物 11-5 的制备

将化合物 11-4 (1.23 g, 3.68 mmol, 1 eq) 加入四氢呋喃 (12 mL) 和水 (6 mL) 中, 在 0℃ 下, 加入高硼酸钠四水合物 (1.70 g, 11.04 mmol, 2.12 mL, 3eq)。然后混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水 (20 mL), 并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (40 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1) 纯化得到 11-5 的粗产物。LCMS (ESI) m/z : 225.0 (M+1)。

步骤五: 化合物 11-6 的制备

将化合物 11-5 (365 mg, 1.63 mmol, 1eq) 和 NCS (416.96 mg, 2.12 mmol, 1.3eq) 混于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 50℃ 下搅拌 5 小时。向混合物中加入水 (20 mL), 并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 然后将合并的有机层用盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 11-6 和 12-1 的混合物, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z : 258.9 (M+1)。

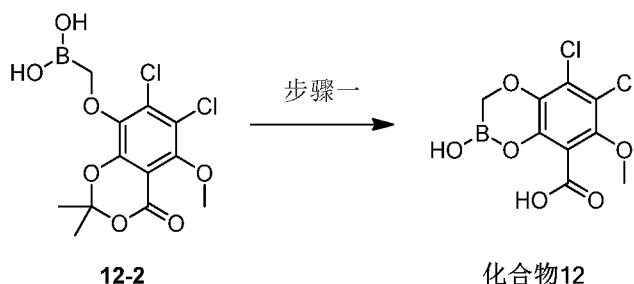
步骤六: 化合物 11-7 的制备

将 2-碘甲基-硼酸频那醇酯 (1.69 g, 6.32 mmol, 2eq) 和化合物 11-6 和 12-1 的粗品 (818 mg, 3.16 mmol, 1eq) 混合于乙腈 (10 mL), 在 25℃ 下, 加入碳酸钾 (655.64 mg, 4.74 mmol, 1.5eq)。然后将混合物在 65℃ 下搅拌 4 小时。向混合物中加入水 (10 mL), 并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到的残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 15 μ m; 流动相: 含 0.1% TFA 的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 23%-53%, 8min) 得到化合物 11-7, LCMS (ESI) m/z : 317.0 (M+1); 和化合物 12-2, LCMS (ESI) m/z : 351.1 (M+1)。

步骤七: 化合物 11 的制备

化合物 11-7 (100 mg, 315.96 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中, 在 0℃ 下加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 631.91 μL , 2 eq), 然后将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 4min) 得到化合物 11。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.64 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 240.9 (M-18+1)。

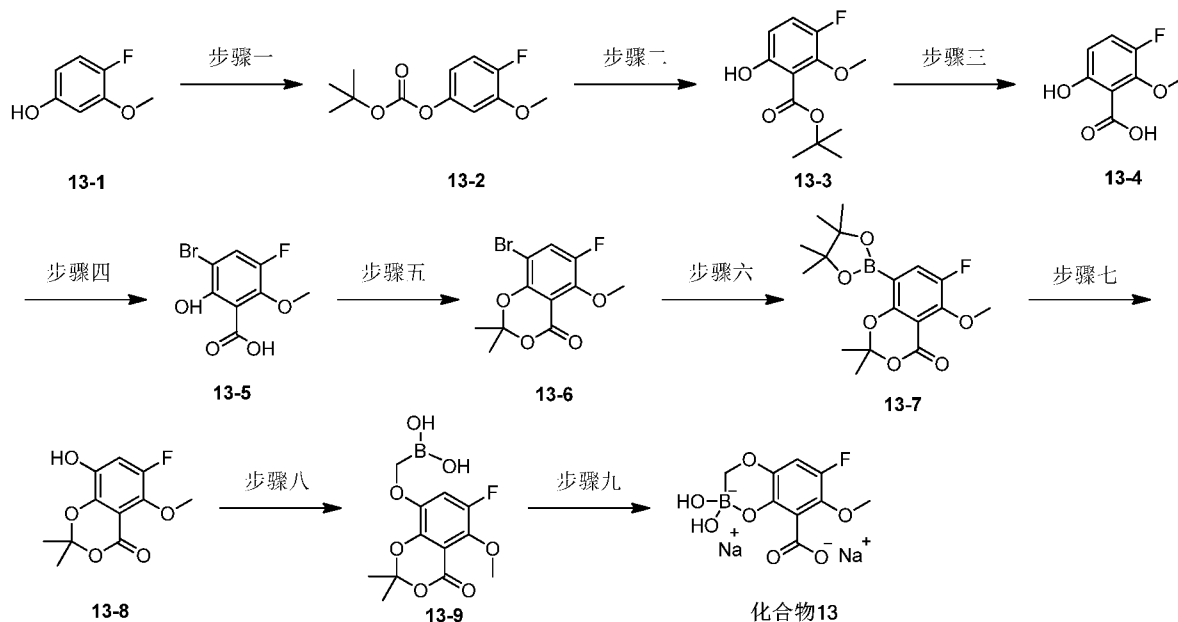
实施例 12



步骤一: 化合物 12 的制备

化合物 12-2 (100 mg, 284.95 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中, 在 0℃ 下加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 569.89 μL , 2 eq)。然后将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-6%, 4 min) 得到化合物 12。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 274.9 (M-18+1)。

实施例 13



步骤一: 化合物 13-2 的制备

将化合物 13-1 (10 g, 70.36 mmol, 1eq) 溶在二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入 Boc₂O (16.89 g, 77.40 mmol, 1.1eq) 和 DMAP (429.79 mg, 3.52 mmol, 0.05 eq), 将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。反应液中加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到化合物 13-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.98 (dd, J = 8.9, 10.8 Hz,

1H), 6.73 (dd, $J = 2.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步骤二：化合物 13-3 的制备

将化合物 13-2 (16.9 g, 69.76 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (170 mL) 溶液中, 在氮气下于 -70℃ 下滴加二异丙基氨基锂 (2 M, 41.86 mL, 1.2 eq), 在 -70℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 1N 稀盐酸 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用食盐水溶液 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1)。得到化合物 13-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 (dd, $J = 9.2, 10.5$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 4.1, 9.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.66 (s, 9H)。

步骤三：化合物 13-4 的制备

在 0℃ 向化合物 13-3 (12.25 g, 50.57 mmol, 1 eq) 的二氯甲烷 (35 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (53.90 g, 472.71 mmol, 35 mL, 9.35 eq), 在 25℃ 搅拌 16 小时。将该溶液减压浓缩, 得到的粗产物在 25℃ 下用石油醚 (70 mL) 搅拌, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 13-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.67 (s, 1H), 11.63 - 11.49 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 3.9, 9.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H)。

步骤四：化合物 13-5 的制备

在 0℃ 下, 向化合物 13-4 (9.25 g, 49.69 mmol, 1 eq) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中分批加入 NBS (9.29 g, 52.18 mmol, 1.05 eq), 然后在 25℃ 下搅拌 12 小时。将该溶液真空浓缩。将粗产物与水 (100 mL) 混合在室温下搅拌 30 分钟。过滤得到化合物 13-5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.63 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 265 (M+1)。

步骤五：化合物 13-6 的制备

在 0℃, 向化合物 13-5 (12.38 g, 46.71 mmol, 1 eq) 的三氟乙酸 (130 mL) 溶液中添加丙酮 (8.14 g, 140.13 mmol, 10.30 mL, 3 eq), 三氟乙酸酐 (29.43 g, 140.13 mmol, 19.49 mL, 3 eq) 和 DMF (682.82 mg, 9.34 mmol, 718.76 μ L, 0.2 eq)。将混合物在 105℃ 下搅拌 48 小时。将该溶液真空浓缩, 然后加入碳酸氢钠溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 500/1 至 50/1), 然后将化合物在 0℃ 下用石油醚 (100 mL) 搅拌 1 小时。过滤得到化合物 13-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.77 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 305 (M+1)。

步骤六：化合物 13-7 的制备

在 25℃ 下, 将化合物 13-6 (2.7 g, 8.85 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯 (8.99 g, 35.40 mmol, 4 eq), 双三苯基膦二氯化钯 (621.15 mg, 884.97 μ mol, 0.1 eq), 醋酸钾 (3.47 g, 35.40 mmol, 4 eq), 二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦 (751.58 mg, 1.77 mmol, 0.2 eq) 混合于二氧六环 (30 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下在 65℃ 下搅拌 5 小时。减压浓缩反应混合物以除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 0/1), 得粗品 13-7。LCMS (ESI) m/z : 353 (M+1)。

步骤七：化合物 13-8 的制备

将化合物 13-7 (1 g, 2.84 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (1.31 g, 8.52 mmol, 1.64 mL, 3 eq), 在 25℃ 下搅拌 16 小时。向溶液中加入水 (30 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (150 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过

硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 5/1）得到化合物 13-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.77 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 242.9 (M+1)。

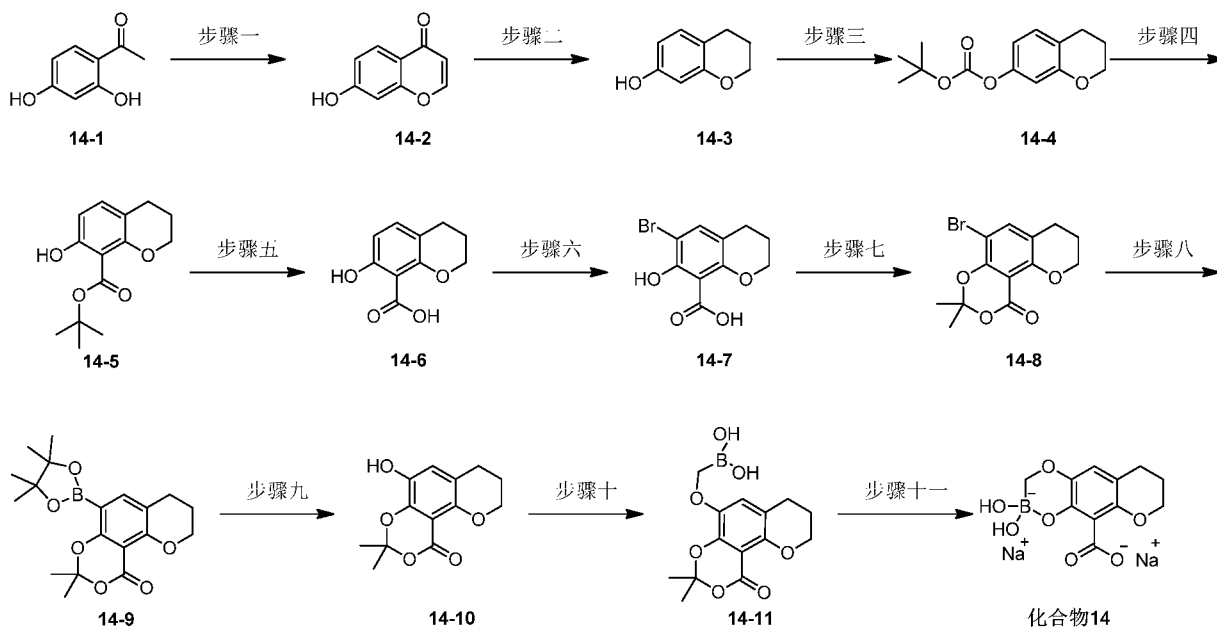
步骤八：化合物 13-9 的制备

将化合物 13-8（1.7 g, 1.75 mmol, 25%纯度, 1eq）溶在乙腈（20 mL）中，在 20℃下加入 2-碘甲基-硼酸频哪醇酯（470.10 mg, 1.75 mmol, 1eq）和碳酸钾（363.79 mg, 2.63 mmol, 1.5eq），然后在 60℃搅拌 3 小时。向溶液中加入水（5 mL），用 0.5 N 稀盐酸将水相调节 pH=3-4，用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取。合并的有机相用盐水（30 mL×2）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化（柱：Zhongpu RD-C18 150×25 mm×3 μ m；流动相：含 0.1%TFA 的水溶液和乙腈，流动相中乙腈的比例从 17%-47%，10min）得化合物 13-9。LCMS (ESI) m/z : 300.9 (M+1)。

步骤九：化合物 13 的制备

将化合物 13-9（60 mg, 199.97 μ mol, 1 eq）溶在异丙醇（0.5 mL）中，在 0℃下加入氢氧化钠水溶液（1 M, 399.94 μ L, 2 eq），然后在 25℃下搅拌 1 小时。向溶液中加入丙酮，过滤并真空干燥。得到化合物 13。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 242.9 (M+1); 224.9 (M-18+1)。

实施例 14



步骤一：化合物 14-2 的制备

在 20℃下向化合物 14-1（30 g, 197.18 mmol, 25.42 mL, 1 eq）和原甲酸三乙酯（160.72 g, 1.08 mol, 180.38 mL, 5.5 eq）的混合物中滴加 HClO₄（23.67 g, 164.93 mmol, 14.26 mL, 70% 纯度, 8.36e-1 eq），控制温度不超过 40℃，将混合物在 20℃下搅拌 1.5 小时。然后加入甲基叔丁基醚（600 mL）后，过滤，收集滤饼，溶于 H₂O（200 mL），在 80℃下搅拌 2 小时，用乙酸乙酯 400mL（200 mL×2）萃取，用 300 mL 饱和食盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 14-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.78 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 6.00 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 6.92 (dd, J = 8.76, 2.25 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 2.13 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 6.00 Hz, 1 H)。

步骤二：化合物 14-3 的制备

将化合物 14-2(23.89 g, 147.34 mmol, 1 eq) 溶于 EtOH (240 mL), 在 N₂ 下于 20℃加入 Pd/C (4.78 g, 10% 纯度)。用氢气置换数次后, 反应物在 H₂(50 psi)下于 55℃搅拌 24 小时。过滤除去 Pd/C, 滤液减压蒸馏得到粗产物。通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 8/1) 得到 14-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.16 - 9.10 (m, 1 H), 6.89 - 6.81 (m, 1 H), 6.32 - 6.27 (m, 1 H), 6.20 - 6.15 (m, 1 H), 4.13 - 4.06 (m, 2 H), 2.70 - 2.61 (m, 2 H), 1.95 - 1.85 (m, 2 H)。

步骤三：化合物 14-4 的制备

将化合物 14-3 (14.23 g, 94.76 mmol, 1 eq) 溶于 DCM (150 mL) 中, 在室温下加入 DMAP (578.82 mg, 4.74 mmol, 0.05 eq), 然后缓慢加入 Boc₂O (24.82 g, 113.71 mmol, 26.12 mL, 1.2 eq)。该混合物于 20℃下搅拌 4 小时。反应混合物在 20℃下用 HCl (0.2 M, 50 mL) 进行淬灭, 并用 DCM (150 mL) 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到化合物 14-4, 直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.92 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.59 - 6.55 (m, 1 H), 4.11 - 4.06 (m, 2 H), 2.68 (t, *J*=6.50 Hz, 2 H), 1.95 - 1.86 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

步骤四：化合物 14-5 的制备

将化合物 14-4 (24.47 g, 97.77 mmol, 1 eq) 溶于 THF (240 mL) 中, 在 N₂ 下缓慢滴加 LDA (2 M, 58.66 mL, 1.2 eq), 该混合物于 -20℃下搅拌 1.5 小时。反应混合物在 -78℃下用 NH₄Cl (300 mL) 进行淬灭, 并用乙酸乙酯 400 mL 萃取, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到粗产物, 通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0) 得到化合物 14-5。LCMS (ESI) *m/z*: 195.2 (M-55)。

步骤五：化合物 14-6 的制备

将化合物 14-5 (16.55 g, 66.12 mmol, 1 eq) 溶于 DCM (50 mL), 在室温下加入 TFA (76.46 g, 670.59 mmol, 49.65 mL, 10.14 eq)。该混合物于 20℃下搅拌 1 小时。减压浓缩得到粗产物, 粗产物在室温下用 PE:EA=20:1(126 mL) 搅拌 10 min, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 14-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (d, *J* = 8.56 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 8.56 Hz, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 2 H), 2.78 (t, *J* = 6.48 Hz, 2 H), 2.16 - 2.07 (m, 2 H)。

步骤六：化合物 14-7 的制备

将化合物 14-6 (15.22 g, 78.38 mmol, 1 eq) 溶于 DCM (150 mL) 中, 然后在室温下加 NBS (12.55 g, 70.54 mmol, 0.9 eq)。将混合物在 0℃下搅拌 1 小时。反应混合物用 100 mL H₂O 稀释, 并用 DCM 100 mL 萃取, 用 200 mL 盐水 (100 mL×2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将粗产物在 20℃下用石油醚:乙酸乙酯=20:1 (126 mL) 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 14-7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.77 - 12.69 (m, 1 H), 11.53 - 11.36 (m, 1 H), 7.51 - 7.42 (m, 1 H), 4.51 - 4.45 (m, 2 H), 2.82 - 2.76 (m, 2 H), 2.19 - 2.08 (m, 2 H)。

步骤七：化合物 14-8 的制备

将化合物 14-7(13.82 g, 50.61 mmol, 1 eq) 溶于 TFA (56 mL)中, 0℃下加入丙酮 (29.39 g, 506.08 mmol, 37.21 mL, 10 eq), 滴加 TFAC (31.89 g, 151.82 mmol, 21.12 mL, 3 eq), 用氮气置换数次后, 反应物在 N₂ 下于 100℃搅拌 48 小时。减压浓缩除去溶剂, 用 NaHCO₃ 饱和溶液 200 mL 稀释并用 EA300 mL (100 mL × 3)萃取。用饱和食盐水 (150 mL×1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物, 通过柱色谱法纯化 (SiO₂,

石油醚/乙酸乙酯=50/1 至 5/1) 得到化合物 14-8。LCMS (ESI) m/z : 315.0 (M+3)。

步骤八：化合物 14-9 的制备

将化合物 14-8 (1 g, 1.60 mmol, 50% 纯度, 1 *eq*) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 然后在氮气流下加入频哪醇硼酸酯 (1.01 g, 3.99 mmol, 2.5 *eq*), 乙酸钾 (470.10 mg, 4.79 mmol, 3 *eq*) 和 Pd (dppf) Cl₂ (233.67 mg, 319.34 μ mol, 0.2 *eq*)。将混合物在氮气保护下于 70℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物过滤, 然后用 40 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 60 mL (30 mL $\times$ 2) 萃取, 用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1 至 1/1) 得到化合物 14-9。LCMS (ESI) m/z : 361.2 (M+1)。

步骤九：化合物 14-10 的制备

将化合物 14-9 (1.74 g, 4.82 mmol, 1 *eq*) 溶于 THF (10 mL) 和 H₂O (10 mL) 的混合溶液中。在 20℃ 下加入四水合过硼酸钠 (1.48 g, 9.64 mmol, 2 *eq*), 将混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。反应液用水 20 mL 稀释, 然后用乙酸乙酯 80 mL (40 mL $\times$ 2) 萃取, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 至 4/1) 得到化合物 14-10。LCMS (ESI) m/z : 251.1 (M+1)。

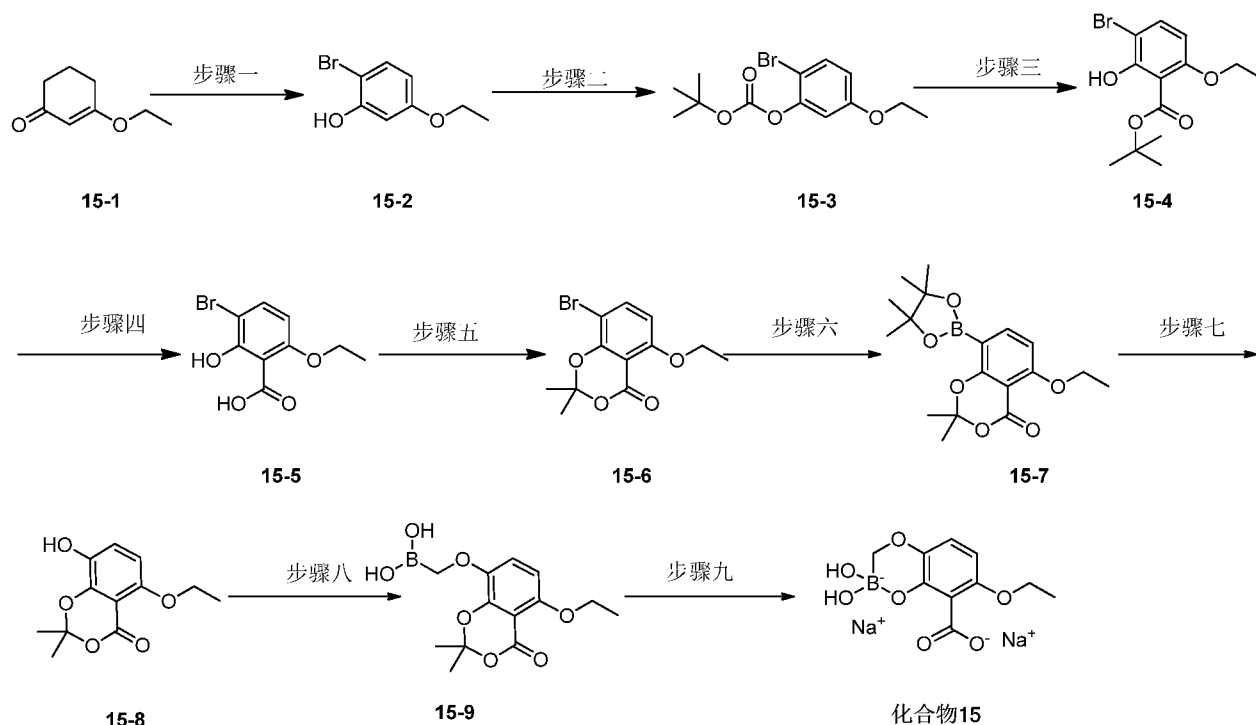
步骤十：化合物 14-11 的制备

将化合物 14-10 (214 mg, 855.16 μ mol, 1 *eq*) 溶于乙腈 (2 mL), 在室温下依次加入 2-碘甲基频哪醇硼酸酯 (274.91 mg, 1.03 mmol, 1.2 *eq*), K₂CO₃ (141.83 mg, 1.03 mmol, 1.2 *eq*), 加毕后用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 N₂ 下于 60℃ 搅拌 6 小时。将反应混合物减压浓缩除去溶剂乙腈。将残余物用 20 mL H₂O 稀释, 并用 100 mL 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 5)。合并的有机层用 30 mL 盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 14-11。LCMS (ESI) m/z : 309.1 (M+1)。

步骤十一：化合物 14 的制备

将化合物 14-11 (318 mg, 1.03 mmol, 1 *eq*) 溶于 i-PrOH (1 mL), 室温滴加 NaOH (2 M, 1.03 mL, 2 *eq*)。混合物 20℃ 下搅拌反应 2 小时。反应混合物用 H₂O 1 mL 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化(色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相:含 10 mM NH₄HCO₃ 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%至 6%, 4 min)得到化合物 14。LCMS (ESI) m/z : 251.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.34 (s, 1 H), 4.02 - 3.95 (m, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 2.55 (t, *J* = 6.48 Hz, 2 H), 1.88 - 1.79 (m, 2 H)。

实施例 15



步骤一：化合物 15-2 的制备

将 LiHMDS (1 M 的 THF 溶液, 363.82 mL, 3 eq) 溶解在甲苯 (150 mL) 溶液中, 冷却至 -70°C , 在 3 分钟内加入化合物 15-1 (17 g, 121.27 mmol, 17.65 mL, 1 eq) 的甲苯 (20 mL) 溶液, 搅拌 0.5 小时, 然后于 0.5 小时内加入 4-甲基苯磺酰溴 (59.87 g, 254.67 mmol, 2.1 eq) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液, 加入 LiHMDS (1M, 121.27mL, 1 eq), 加毕, 缓慢升温至 20°C , 搅拌 0.5 小时。向溶液中加入 THF (50 mL), 并在 25°C 下再搅拌 0.5 小时。将反应液倒入 NH_4Cl (100 mL) 中并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 100/1)。得到化合物 15-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步骤二：化合物 15-3 的制备

将化合物 15-2 (6.4 g, 29.48 mmol, 1 eq) 溶解在二氯甲烷 (70 mL) 中, 添加 Boc_2O (7.08 g, 32.43 mmol, 7.45 mL, 1.1 eq) 和 DMAP (180.11 mg, 1.47 mmol, 0.05 eq), 将混合物在 25°C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入 H_2O (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 无需纯化得到化合物 15-3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.9, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步骤三：化合物 15-4 的制备

将化合物 15-3 (9 g, 28.38 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (90 mL) 溶液中, 加入 LDA (1 M, 34.05 mL, 1.2 eq) 在氮气下于 -70°C 下, 在 -70°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 NH_4Cl (50 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用 NaCl 水溶液 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物在 25°C 下用石油醚搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 15-4。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 12.29$ (br s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步骤四：化合物 15-5 的制备

将化合物 15-4 (5.15 g, 16.24 mmol, 1 eq) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 溶液中，加入三氟乙酸 (31.41 g, 275.47 mmol, 20.40 mL, 16.97 eq) 在氮气下于 0℃。升温至 25℃ 下搅拌 2 小时。将该化合物真空浓缩。将粗产物在 25℃ 下用石油醚 (20 mL) 搅拌 2 小时，过滤，滤饼干燥得到化合物 15-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 12.87$ (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H)。

步骤五：化合物 15-6 的制备

将化合物 15-5 (4.2 g, 16.09 mmol, 1 eq) 溶解在 TFA (10 mL) 溶液中，添加丙酮 (2.80 g, 48.26 mmol, 3.55 mL, 3 eq)，在 0℃ 下加入三氟乙酸酐 (10.14 g, 48.26 mmol, 6.71 mL, 3 eq) 和二甲基甲酰胺 (235.17 mg, 3.22 mmol, 247.55 μ L, 0.2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。然后加热至 105℃，再搅拌 32 小时。将溶液真空浓缩，然后添加 NaHCO₃ 溶液 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0, 10/1)，得到 15-6。LCMS: 302.9 (M+3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.56$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步骤六：化合物 15-7 的制备

将化合物 15-6 (2.1 g, 6.97 mmol, 1 eq)，4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.66 g, 10.46 mmol, 1.5 eq)，Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.14) g, 1.39 mmol, 0.2 eq)，乙酸钾 (2.05 g, 20.92 mmol, 3 eq) 溶解于二氧六环 (20 mL)，置换氮气三次，然后将混合物在氮气保护下在 65℃ 下搅拌 5 小时。将反应混合物过滤并减压浓缩以除去溶剂。粗品通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 500/1 至 10/1)，得到化合物 15-7。LCMS: 349.0 (M+1)。

步骤七：化合物 15-8 的制备

将化合物 15-7 (3.6g, 10.34mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 和水 (15 mL) 溶液中，加入四水合高硼酸钠 (4.77g, 31.02mmol, 5.97mL, 3 eq) 在 25℃ 下搅拌 2 小时。向溶液中加入水 (10 mL)，用 0.5N 的 HCl 调节 pH=3-4，水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (80 mL $\times$ 2) 洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 至 5/1) 纯化得到化合物 15-8。LCMS: 239.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.04$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步骤八：化合物 15-9 的制备

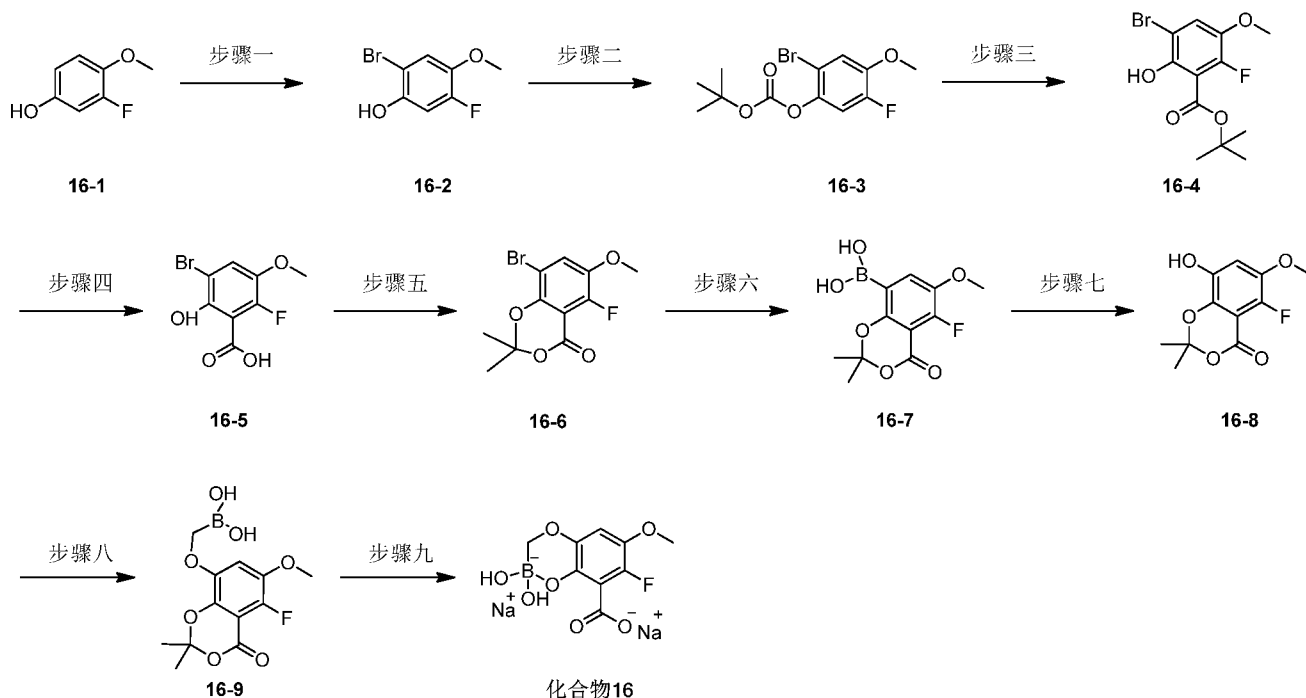
将化合物 15-8 (1.2 g, 5.04 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (3 mL) 溶液中，添加 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.70 g, 10.07 mmol, 2 eq)，K₂CO₃ (1.39 g, 10.07 mmol, 2 eq) 在 25℃，然后在 60℃ 搅拌 3 小时。向溶液中加入 H₂O (5 mL)，将水相用 0.5 N HCl 调节 pH = 3-4，用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex luna C18 (250 $\times$ 70 mm $\times$ 15 μ m); 流动相: 水 (含 0.1%TFA) 和乙腈; 流动相中乙腈的含量从 15% 至 45%, 12 min) 得到化合物 15-9。LCMS (ESI) m/z: 297.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.07$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.67 (s,

6H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

步骤九：化合物 15 的制备

将化合物 15-9 (100 mg, 337.75 μ mol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (1.5 mL)，在 0℃ 下加入 NaOH (1 M, 675.49 μ L, 2 eq)，然后在 25℃ 下搅拌 1 小时。向溶液中加入丙酮，过滤并真空浓缩，得到化合物 15。LCMS (ESI) m/z : 239.1 (M+1), 221 (M-18+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.46$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 16



步骤一：化合物 16-2 的制备

10 将化合物 16-1 (15 g, 105.54 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中，加入液溴 (18.55 g, 116.09 mmol, 5.98 mL, 1.1 eq)，在 -15℃ 下搅拌 1 小时。然后将混合物在 10℃ 下搅拌 1 小时。在 0-5℃ 加入亚硫酸钠 (5 mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。有机层用盐水 (10 mL) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 16-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.98$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

15 步骤二：化合物 16-3 的制备

向化合物 16-2 (23.2 g, 104.97 mmol, 1 eq) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 DMAP (641.18 mg, 5.25 mmol, 0.05 eq) 和 Boc_2O (25.20 g, 115.46 mmol, 26.53 mL, 1.1 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。在 0-5℃ 下加入盐酸水溶液 (1 mL, 0.5 N) 淬灭反应混合物。分离的有机层用 30 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 16-3。

20 步骤三：化合物 16-4 的制备

在 -78℃ 时，向 16-3 (27 g, 84.08 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液中添加二异丙基胺基锂 (1 M, 100.89 mL, 1.2 eq)。将混合物在 -78℃ 下搅拌 2 小时。在 -78℃ 下添加 100 mL 氯化铵水溶液淬灭反应混合物，然后用 250 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用盐水 150 mL 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，

得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯= 100/1 至 50/1）纯化残余物，得到化合物 16-4。

步骤四：化合物 16-5 的制备

在 0-5℃下，向化合物 16-4（23 g, 71.62 mmol, 1 eq）在二氯甲烷（100 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（154.00 g, 1.35 mol, 100 mL, 18.86 eq），将混合物在 20℃下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物，得到残余物。将粗产物用二氯甲烷（20 mL）搅拌，过滤，滤饼干燥得到化合物 16-5。LCMS (ESI) m/z: 265.1/266.9 (M+1/M+3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

步骤五：化合物 16-6 的制备

在 0-5℃下，向化合物 16-5（8g, 30.18 mmol, 1 eq）的三氟乙酸（190mL）溶液中，加入三氟乙酸酐（25.36g, 120.74mmol, 16.79mL 4 eq），丙酮（7.01 g, 120.74 mmol, 8.88 mL, 4 eq）和 N,N-二甲基甲酰胺（441.27 mg, 6.04 mmol, 464.49 μL, 0.2 eq），混合物在 105℃下搅拌 32 小时。将反应混合物浓缩，将残余物用水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（50mL × 2）萃取。合并的有机层用盐水（20 mL × 2）洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=50/1 至 5/1），得到化合物 16-6。LCMS (ESI) m/z: 304.9(M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

步骤六：化合物 16-7 的制备

将化合物 16-6（1.1 g, 3.61 mmol, 1eq），双联频那醇硼酸酯（2.75 g, 10.82 mmol, 3 eq），醋酸钾（1.06 g, 10.82 mmol, 3 eq），四三苯基磷钯（208.31 mg, 180.27 μmol, 0.05 eq）混合于二氧六环（30 mL）中，用 N₂ 置换 3 次，然后将混合物在 65℃在氮气气氛下搅拌 17 h。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 50 mL 水稀释，并用乙酸乙酯 50 mL 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 5/1）纯化，得化合物 16-7。LCMS (ESI) m/z: 270.9 (M+1)。

步骤七：化合物 16-8 的制备

将化合物 16-7（1 g, 3.70 mmol, 1 eq）溶于四氢呋喃（10 mL）和水（10 mL）中，加入四水合高硼酸钠（1.71 g, 11.11 mmol, 2.14 mL, 3 eq）。将混合物在 20℃下搅拌 5 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释，并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 20mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 2/1）纯化得化合物 16-8。LCMS (ESI) m/z: 243.0 (M+1)。

步骤八：化合物 16-9 的制备

将化合物 16-8（340 mg, 1.40 mmol, 1 eq），2-（碘甲基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷（564.11 mg, 2.11 mmol, 1.5 eq），碳酸钾（291.03 mg, 2.11 mmol, 1.5 eq）混合在乙腈（5 mL）中，脱气并用氮气置换 3 次，将混合物在 60℃搅拌 1 h。添加 20 mL 水淬灭反应混合物，然后用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 5 mL 饱和食盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，残余物通过薄层层析法（乙酸乙酯）纯化。获得化合物 16-9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.69(s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 300.8 (M+1)。

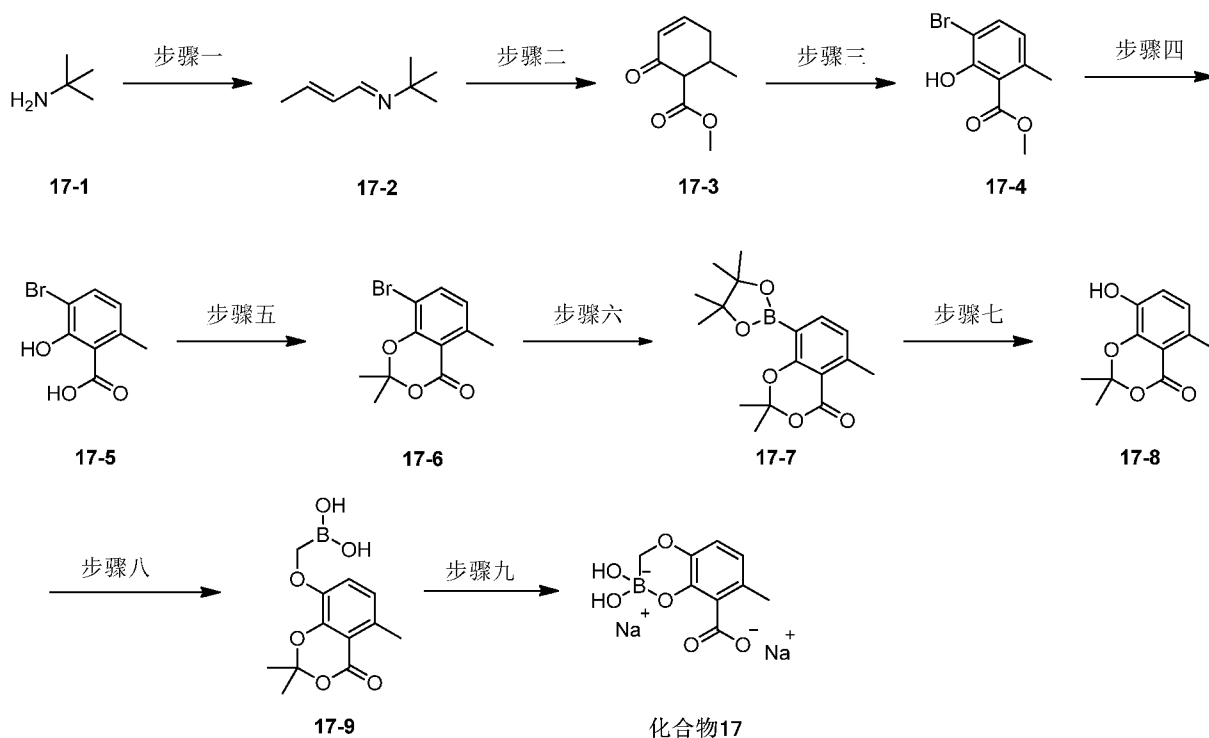
步骤九：化合物 16 的制备

在 20℃下，向化合物 16-9（140 mg, 466.60 μmol, 1 eq）的异丙醇（1.6 mL）溶液中加入氢氧化钠溶液（2

M, 466.60 μ L, 2 eq)。将混合物在 20℃下搅拌 0.5h, 过滤, 滤饼通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1%至 6%, 4min) 得到化合物 16。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 243.0 (M+1)。

5

实施例 17



步骤一: 化合物 17-2 的制备

将化合物 17-1 (40 g, 546.92 mmol, 57.47 mL, 1 eq) 和 4Å 分子筛 (40 g) 溶于戊烷 (400 mL), 然后在 25℃下向该混合物中加丁-2-烯 (38.33 g, 546.92 mmol, 5.66 mL, 1 eq), 将该混合物在 25℃下搅拌 12 小时。过滤并减压浓缩, 得到化合物 17-2。

10

步骤二: 化合物 17-3 的制备

将化合物 17-2 (63.26 g, 505.23 mmol, 1 eq) 和 3-氧代丁酸甲酯溶于甲苯 (500 mL), 然后在 25℃下加一水合对甲苯磺酸 (1.92 g, 10.10 mmol, 0.02 eq), 然后将该混合物在 25℃下搅拌 72 小时。向混合物中加入水 (500 mL), 有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物在 80-95℃蒸馏得化合物 17-3。LCMS (ESI) m/z : 169.1 (M+1)。

15

步骤三: 化合物 17-4 的制备

将化合物 17-3 (20.87 g, 124.09 mmol, 1 eq) 溶于乙酸 (150 mL) 中, 然后在 25℃下向该混合物加液溴 (39.66 g, 248.17 mmol, 12.79 mL, 2 eq), 然后将该混合物在 100℃下搅拌 24 小时。将该混合物倒入水 (300 mL) 中并在 25℃下搅拌 15 分钟, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1), 得化合物 17-4。LCMS (ESI) m/z : 245.0/247.0(M+1/M+3)。

20

步骤四: 化合物 17-5 的制备

将化合物 17-4 (10.52 g, 42.93 mmol, 1 eq) 溶于乙醇 (80 mL) 和水 (38 mL) 的混合溶剂中, 然后在 0℃下向该混合物中加氢氧化钠 (5.15 g, 128.78 mmol, 710.00 μ L, 3 eq), 然后将该混合物在 80℃下搅拌 12 小时。

减压浓缩混合物，向混合物中加入 HCl (0.5 N) 调节 pH = 2-3，用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取，合并的有机层用盐水 (100 mL) 洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 17-5。LCMS (ESI) m/z: 213.0 (M-18+1)。

步骤五：化合物 17-6 的制备

- 5 将化合物 17-5 (12.22 g, 52.89 mmol, 1 eq) 溶于三氟乙酸 (120 mL) 中，然后在 0℃ 下向该混合物加丙酮 (18.43 g, 317.34 mmol, 23.33 mL, 6 eq)，三氟乙酸酐 (33.33 g, 158.67 mmol, 22.07 mL, 3 eq) 和 DMF (773.19 mg, 10.58 mmol, 813.89 μL, 0.2 eq)，然后将该混合物加热到 105℃ 搅拌 48 小时。减压浓缩反应混合物，得到残余物，并在 0℃ 下加入碳酸氢钠水溶液 (300mL)，用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 0/1)，得化合物 17-6。LCMS (ESI) m/z: 271.0 (M+1)。

步骤六：化合物 17-7 的制备

- 15 将化合物 17-6 (1.23 g, 4.54 mmol, 1 eq)，4,4,5,5-四甲基-2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.73 g, 6.81 mmol, 1.5 eq)，双三苯基磷二氯化钡 (318.45 mg, 453.70 μmol, 0.1 eq) 和乙酸钾 (1.34 g, 13.61 mmol, 3 eq) 溶于无水二氧六环 (20 mL)，该混合物用氮气置换三次，然后将该混合物在 65℃ 下搅拌 5 小时。将该混合物过滤并减压浓缩，得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 0/1)，得化合物 17-7。LCMS (ESI) m/z: 319.1 (M+1)。

步骤七：化合物 17-8 的制备

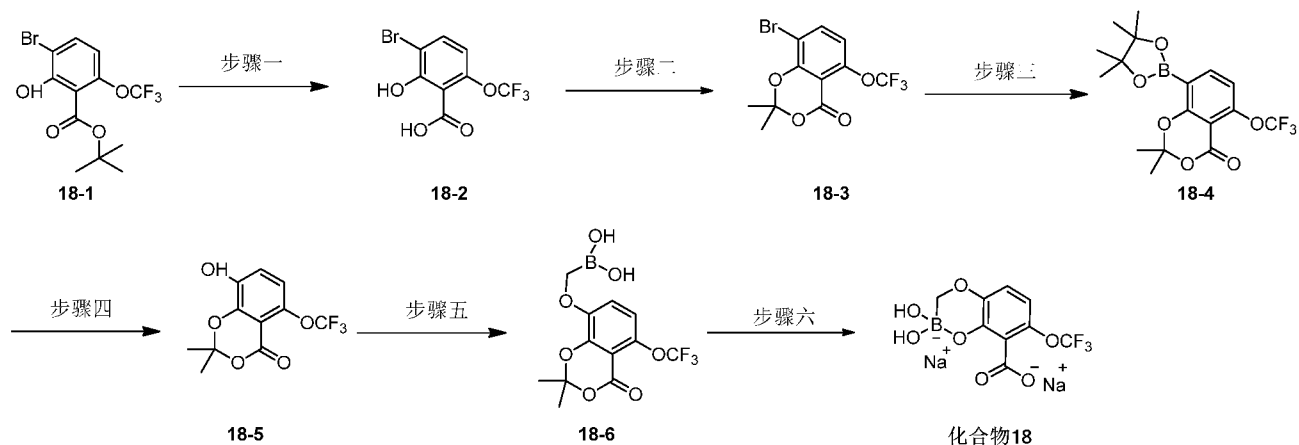
- 20 将化合物 17-7 (1.02 g, 3.21 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (14 mL) 和水 (7 mL) 的混合溶剂中，在 0℃ 下加入高硼酸钠四水合物 (1.48 g, 9.62 mmol, 1.85 mL, 3 eq)，然后将混合物在氮气保护下于 15℃ 搅拌 1 个小时。向反应混合物中加入 10 mL 水，并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，用盐水 (30 mL × 1) 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1)，得化合物 17-8。LCMS (ESI) m/z: 209.2 (M+1)。

步骤八：化合物 17-9 的制备

- 25 将化合物 2- (碘甲基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (468.35 mg, 1.75 mmol, 2 eq) 和化合物 17-8 (182 mg, 874.12 μmol, 1 eq) 溶于乙腈 (5 mL)，在 25℃ 下向该混合物中加入碳酸钾 (181.21 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq)，然后将该混合物于 65℃ 下搅拌 4 小时。向混合物中加入 10 mL 水，并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，用盐水 (30 mL × 2) 洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩得化合物 17-9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H), 3.88 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 267.1 (M+1)。

- 30 步骤九：化合物 17 的制备

将化合物 17-9 (64 mg, 240.55 μmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (0.5 mL)，在 0℃ 下加入氢氧化钠 (1 M, 601.38 μL, 2.5 eq)，然后将该混合物在 25℃ 下搅拌 3 小时。粗产物用丙酮 (2 mL) 洗涤纯化，过滤，滤饼真空干燥，得化合物 17。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 0.6, 8.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.06 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 209.1 (M+1), 191.1 (M-18+1)。



步骤一：化合物 18-2 的制备

将化合物 18-1 (3 g, 8.40 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 再加入三氟乙酸 (957.85 mg, 8.40 mmol, 621.98 μ L, 1 eq) 在 0-5 $^{\circ}$ C 下。将混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩, 得到残余物。将粗产物用二氯甲烷 (10mL) 搅拌, 过滤, 滤饼经干燥得到产物 18-2。

步骤二：化合物 18-3 的制备

将化合物 18-2 (5.6 g, 18.60 mmol, 1 eq) 溶于三氟乙酸 (60 mL), 再加入丙酮 (3.24 g, 55.81 mmol, 4.10mL, 3 eq)。冷却至 0-5 $^{\circ}$ C, 加入三氟乙酸酐 (11.72g, 55.81mmol, 7.76mL, 3eq) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (271.95mg, 3.72mmol, 286.26 μ L, 0.2 eq)。将混合物在 105 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用碳酸氢钠 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 50/1)。得到化合物 18-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 6H)。

步骤三：化合物 18-4 的制备

向化合物 18-3 (3.4 g, 9.97mmol, 1 eq), 双联频那醇硼酸酯 (10.13 g, 39.87mmol, 4 eq), 乙酸钾 (2.93 g, 29.91mmol, 2 eq) 的混合物中加入二氧六环 (40mL), 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (575.95 mg, 498.42 μ mol, 0.05 eq), 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下升温至 40 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 40mL 水稀释, 并用 30 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 30mL 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到 18-4。LCMS (ESI) m/z : 389.1(M+1)。

步骤四：化合物 18-5 的制备

向四氢呋喃 (30mL) 和水 (30mL) 的混合溶液中先加入化合物 18-4 (3 g, 7.73mmol, 1 eq), 再加入四水合高硼酸钠 (3.57 g, 23.19mmol, 4.46mL, 3 eq)。将混合物在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20mL 水稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 5/1) 纯化残余物。获得 18-5。LCMS (ESI) m/z : 279.0(M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 6H)。

步骤五：化合物 18-6 的制备

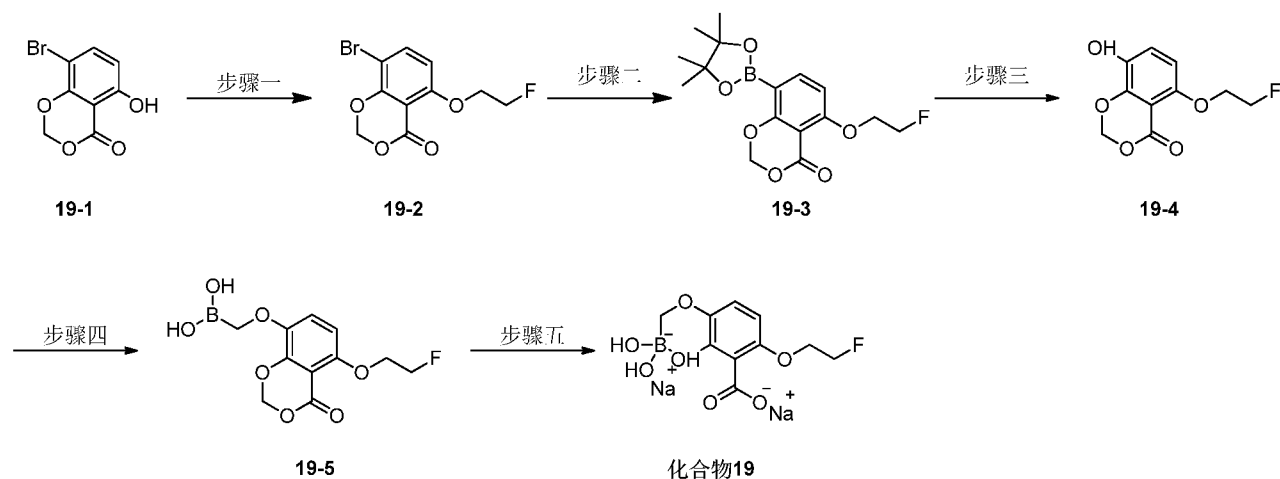
将化合物 18-5 (800 mg, 2.88mmol, 1 eq) 溶入乙腈 (10 mL), 再将 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (1.54 g, 5.75mmol,

2 eq) 加入溶液中, 再加碳酸钾 (596.18 mg, 4.31 mmol, 1.5 eq)。将混合物在 65℃ 搅拌持续 4 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250×50 mm×10 μm; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 30% 至 55%, 17 min) 纯化得化合物 18-6。LCMS (ESI) m/z : 337.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 1.3, 9.0 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

步骤六: 化合物 18 的制备

将化合物 18-6 (100 mg, 297.60 μmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中, 再加入氢氧化钠 (1M, 595.19 μL, 2 eq)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将溶液过滤并用丙酮洗涤, 真空浓缩。未经纯化。得化合物 18 (30 mg)。LCMS (ESI) m/z : 279.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.65 - 6.59 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H)。

实施例 19



步骤一: 化合物 19-2 的制备

将化合物 19-1 (1 g, 4.08 mmol, 1 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 添加磷酸钾 (866.30 mg, 4.08 mmol, 1 eq), 1-溴-2-氟乙烷 (777.19 mg, 6.12 mmol, 1.5 eq) 在 25℃, 然后在 65℃ 搅拌 16 小时。将残余物倒入水 (10 mL) 中。用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 3/1)。得到化合物 19-2。LCMS: 291 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.64 - 7.59 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H)。

步骤二: 化合物 19-3 的制备

将化合物 19-2 (500 mg, 1.72 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.74 g, 6.87 mmol, 4 eq), 二三苯基膦二氯化钾 (120.57 mg, 171.78 μmol, 0.1 eq), 乙酸钾 (674.34 mg, 6.87 mmol, 4 eq) 溶解在二氧六环 (10 mL) 中, 置换氮气, 然后将混合物在 N_2 气氛下在 65℃ 下搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物以除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1), 得到化合物 19-3。LCMS: 339.1 (M+1)。

步骤三: 化合物 19-4 的制备

将化合物 19-3 (600 mg, 1.77 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 和 H₂O (5 mL) 溶液中, 加入四水合高硼酸钠 (273.02 mg, 1.77 mmol, 341.27 μ L, 1 eq), 将混合物在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 0.5 h。向溶液中加入水 (10 mL), 用 0.5N HCl 调节 pH=3-4, 水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (80mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 10 / 1 至 0 / 1)。得到化合物 19-4。LCMS: 229.1 (M+1)。

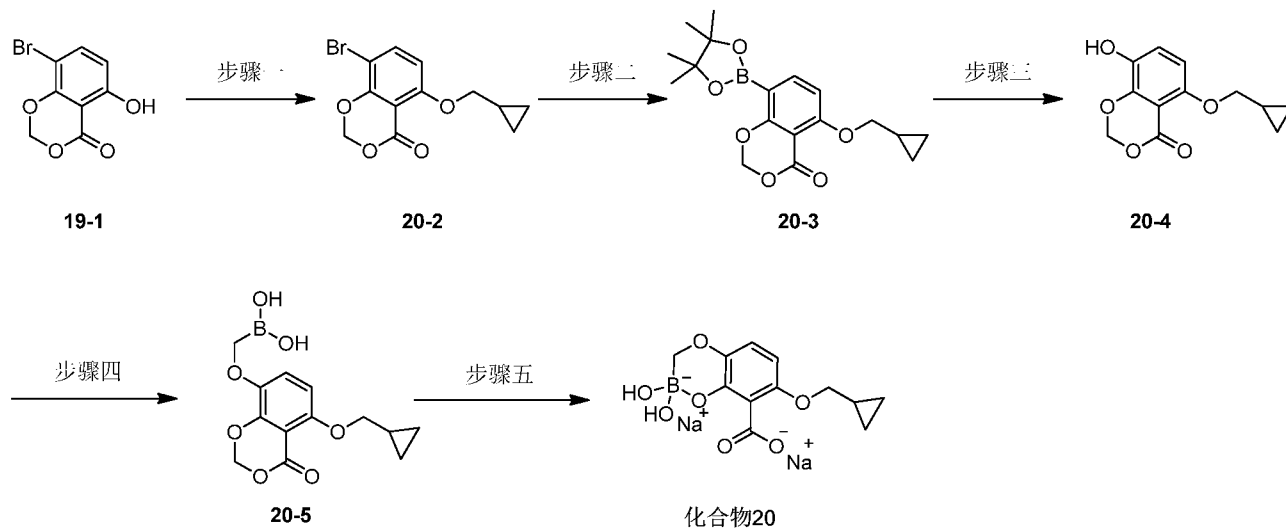
步骤四: 化合物 19-5 的制备

将化合物 19-4 (20 mg, 87.65 μ mol, 1 eq) 溶解在乙腈 (2 mL) 的溶液中, 添加 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (46.96 mg, 175.30 μ mol, 2 eq), K₂CO₃ (24.23 mg, 175.30 μ mol, 2 eq) 在 25 $^{\circ}$ C 下, 然后在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。向溶液中加入 H₂O (5 mL), 用 0.5N HCl 将水相调节至 pH = 3-4, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。获得化合物 19-5。LCMS (ESI) m/z: 287.1 (M+1)。

步骤五: 化合物 19 的制备

将化合物 19-5 (30 mg, 104.89 μ mol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (0.5 mL) 的溶液中, 添加 NaOH (2 M, 104.89 μ L, 2 eq) 在 0 $^{\circ}$ C 下, 然后在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。将溶液过滤, 并将过滤粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈; 乙腈的含量从 1%至 6%, 4min)。得到化合物 19。LCMS (ESI) m/z: 257/239 (M+1 /M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.22 (s, 2H)。

实施例 20



步骤一: 化合物 20-2 的合成

将化合物 19-1 (600 mg, 2.45 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (6 mL) 中, 添加磷酸钾 (1.30 g, 6.12 mmol, 2.5 eq) 和溴甲基环丙烷 (495.87 mg, 3.67 mmol, 351.68 μ L, 1.5 eq)。将混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 8 小时。将残余物用 EA 10 mL 稀释, 并用 H₂O (4mL $\times$ 2) 萃取。有机层用盐水 8 mL 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 至 10/1)。获得化合物 20-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (dddd, *J* = 1.4, 3.3, 4.9, 6.5 Hz, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H)。

步骤二: 化合物 20-3 的合成

向化合物 20-2 (150 mg, 501.48 μmol , 1 eq), 双联频那醇硼酸酯 (509.37 mg, 2.01 mmol, 2.5 eq), 乙酸钾 (147.65 mg, 1.50 mmol, 3 eq) 的混合物中加入二氧六环 (4 mL), 再加入 Pd(dppf)Cl_2 (81.90 mg, 100.30 μmol , 0.2 eq), 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 65°C 下于氮气气氛下搅拌 8 小时。将粗产物 20-3 用于下一步无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 347.1 (M+1)。

5 步骤三: 化合物 20-4 的合成

将化合物 20-3 (250 mg, 722.16 μmol , 1 eq) 加入 THF (4 mL) 和 H_2O (4 mL) 的混合溶液中, 再加入四水合高硼酸钠 (222.22 mg, 1.44 mmol, 277.78 μL , 2 eq)。将混合物在 0-5°C 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)。得到化合物 20-4。LCMS (ESI) m/z : 237.0 (M+1)。

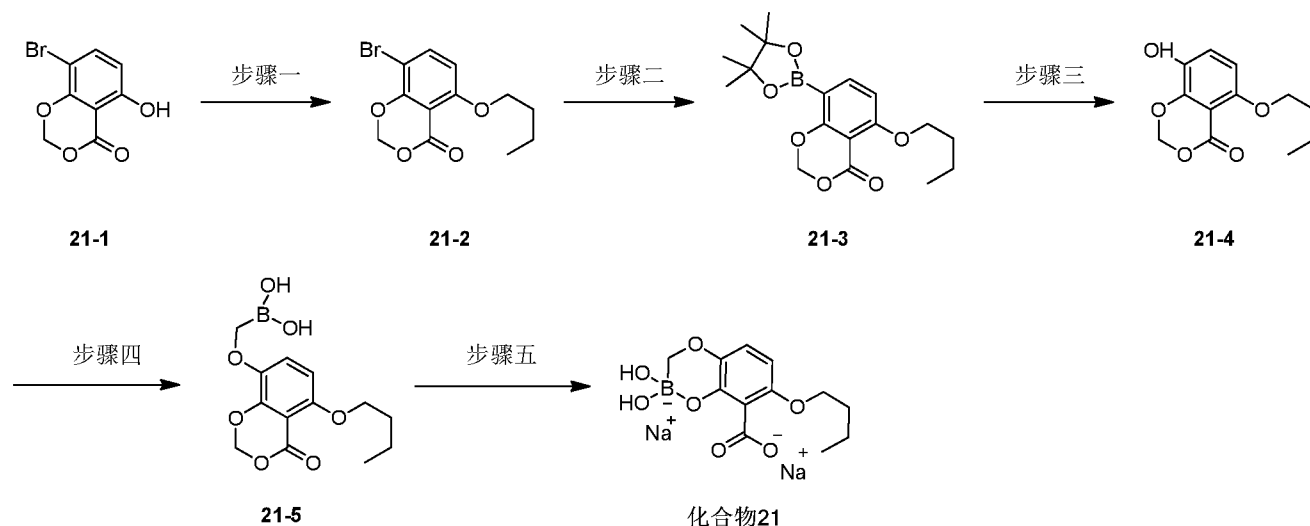
步骤四: 化合物 20-5 的合成

将化合物 20-4 (20 mg, 84.67 μmol , 1 eq) 溶于乙腈 (1 mL), 加入 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (45.36 mg, 169.33 μmol , 2 eq), 然后加入碳酸钾 (17.55 mg, 127.00 μmol , 1.5 eq)。将混合物在 65°C 搅拌 4 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。无需纯化, 得到 20-5。

步骤五: 化合物 20 的合成

将化合物 20-5 (24 mg, 81.61 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (0.5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 81.61 μL , 2 eq)。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将溶液过滤并用丙酮洗涤, 真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈; 乙腈的含量从 1% 至 6%, 4 min)。获得化合物 20。LCMS (ESI) m/z : 265 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.50 (br dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 6.18 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 1.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 2H), 0.53 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.33 (br d, J = 4.5 Hz, 2H)。

实施例 21



步骤一: 化合物 21-2 的合成

将化合物 21-1 (600 mg, 2.45 mmol, 1 eq) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 再加入磷酸钾 (1.30 g,

6.12mmol, 2.5 eq) 和 1-碘代丁烷 (675.91 mg, 3.67mmol, 417.23 μ L, 1.5eq)。将混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 8 小时。将残余物用水 10mL 稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2)。合并的有机层用 10mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。无需纯化。获得化合物 21-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

步骤二: 化合物 21-3 的合成

化合物 21-2 (490 mg, 1.63mmol, 1eq), 双联频那醇硼酸酯 (1.65 g, 6.51mmol, 4 eq), 乙酸钾 (479.08 mg, 4.88mmol, 3 eq) 的混合物中加入二氧六环 (2 mL), 再加入 Pd (dppf) Cl₂ (265.76 mg, 325.44 μ mol, 0.2 eq), 然后脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下于 65 $^{\circ}$ C 搅拌 8 小时。将残余物用水 10mL 稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2)。合并的有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 5/1) 纯化残余物。得到化合物 21-3。LCMS (ESI) m/z : 349.1 (M+1)。

步骤三: 化合物 21-4 的合成

将化合物 21-3 (1.4 g, 4.02mmol, 1 eq) 溶于 THF (4mL) 和 H₂O (4mL) 的混合溶液中, 再加入四水合高硼酸钠 (1.24g, 8.04mmol, 1.55mL, 2 eq)。将混合物在 0-5 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20mL 水稀释, 并用 20mL EA 萃取。合并的有机层用 20mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)。得化合物 21-4。

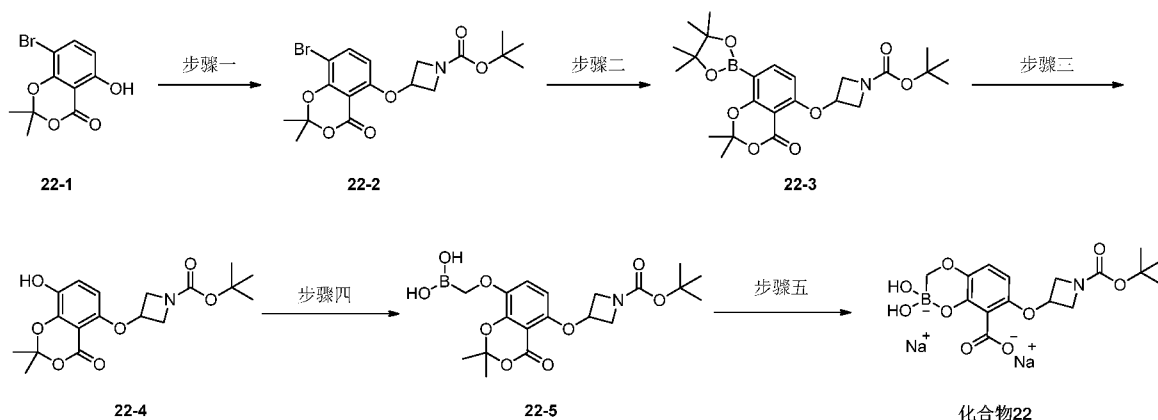
步骤四: 化合物 21-5 的合成

将化合物 21-4 (300 mg, 1.26mmol, 1 eq) 溶于乙腈 (1.5 mL) 中, 加入 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (674.71mg, 2.52mmol, 2 eq), 再加入碳酸钾 (261.06mg, 1.89mmol, 1.5 eq)。将混合物在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时。将反应混合物用 15mL 水稀释, 并用 15mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将粗产物在 25 $^{\circ}$ C 下在石油醚中搅拌, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 21-5。

步骤五: 化合物 21 的合成

将化合物 21-5 (80 mg, 270.20 μ mol, 1 eq) 溶在异丙醇 (1mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 270.20 μ L, 2 eq)。将混合物在 0-5 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。将溶液过滤并用丙酮洗涤, 真空浓缩。得到化合物 21。LCMS (ESI) m/z : 249.1(M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 22



步骤一：化合物 22-2 的合成

将化合物 22-1 (3g, 10.99mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (30mL) 中, 加入 3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.00g, 11.54mmol, 1.05 eq), 再加入三苯基磷 (4.32g, 16.48mmol, 1.5 eq)。加完后, 在 20℃ 下滴加 DIAD (3.33g, 16.48mmol, 3.20ml, 1.5 eq)。将所得混合物在 50℃ 下搅拌 12 小时。通过柱色谱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 至 4/1) 纯化残余物得到化合物 22-2。

步骤二：化合物 22-3 的合成

将化合物 22-2 (4.5g, 10.51mmol, 1 eq), 双联频那醇硼酸酯 (4.00g, 15.76 摩尔, 1.5 eq), 乙酸钾 (4.12g, 42.03mmol, 4 eq) 的混合物溶解在二氧六环 (50mL) 中, 最后加入 Pd (dppf) Cl₂ (858.07mg, 1.05mmol, 0.1 eq), 脱气并用氮气置换 3 次, 然后在氮气气氛下在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤反应混合物并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 4/1) 纯化残余物。得到化合物 22-3。LCMS (ESI) m/z: 420.1 (M-56+1)。

步骤三：化合物 22-4 的合成

将化合物 22-3 (7g, 5.89mmol, 40% 纯度, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (20mL) 和水 (10mL) 的混合溶剂中, 加入四水合高硼酸钠 (2.27g, 14.73mmol, 2.5 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。过滤混合物并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=4/1 至 1/1) 纯化残余物。得到化合物 22-4。LCMS (ESI) m/z: 310.0(M-56+1)。

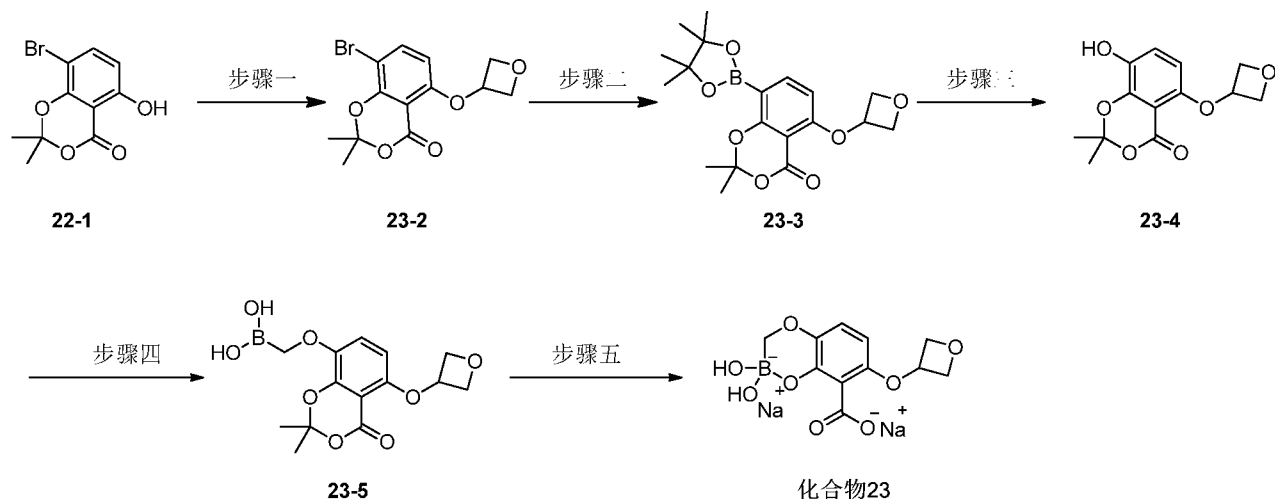
步骤四：化合物 22-5 的合成

将化合物 22-4 (650mg, 1.78mmol, 1 eq) 溶在乙腈 (5 毫升) 中, 加入碳酸钾 (368.80 mg, 2.67mmol, 1.5 eq) 和 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (953.18 mg, 3.56 mmol, 2 eq)。将混合物在 60℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm; 流动相: 含 0.1%TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 26%至 56%, 10min)。得到化合物 22-5。LCMS (ESI) m/z: 368.1 (M-56+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 4.99 - 4.87 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.15 (br dd, J = 3.9, 9.7 Hz, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.50 - 1.44 (m, 9H)。

步骤五：化合物 22 的合成

将化合物 22-5 (50 mg, 118.14 μmol, 1 eq) 溶在异丙醇 (1mL) 中, 再加入氢氧化钠 (2 M, 118.14 μL, 2 eq)。将混合物在 0-5℃ 搅拌 1 小时。将溶液过滤得到化合物 22。LCMS (ESI) m/z: 310.1 (M-56+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 - 5.84 (m, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 10H)。

实施例 23



步骤一：化合物 23-2 的制备

将化合物 22-1 (1 g, 3.66 mmol, 1 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 添加 K_2CO_3 (1.01 g, 7.32 mmol, 2 eq), 3-碘氧杂环丁烷 (1.01 g, 5.49 mmol, 1.5 eq), 在 25°C 下搅拌, 然后在 100°C 搅拌 36 小时。

- 5 将混合物倒入冰水 (15 mL) 中并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取。用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1, 10/1)。得到化合物 23-2。LCMS: 329 /331(M+1/M+3); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (quin, J = 5.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

步骤二：化合物 23-3 的制备

- 10 将化合物 23-2 (600 mg, 1.82 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.39 g, 5.47 mmol, 3 eq), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (297.73 mg, 364.58 μ mol, 0.2 eq), 乙酸钾 (536.70 mg, 5.47 mmol, 3 eq) 溶解在二氧六环 (3 mL) 中, 置换氮气三次在 25°C 下, 然后将混合物在 N_2 下升温至 65°C 搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 10/1)。得到化合物 23-3。

15 步骤三：化合物 23-4 的制备

将化合物 23-3 (500 mg, 1.33 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 和 H_2O (5 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (408.98 mg, 2.66 mmol, 511.22 μ L, 2 eq)。将混合物在 25°C 下搅拌 0.5 小时。向溶液中加入 H_2O (5 mL), 用 0.5N HCl 调节 pH=3-4, 水相用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)。

- 20 得到化合物 23-4。LCMS: 267 (M+1)。

步骤四：化合物 23-5 的制备

将化合物 23-4 (30 mg, 1.24 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 溶液中, 在 25°C 下加入 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (664.10 mg, 2.48 mmol, 2 eq), 碳酸钾 (342.61 mg, 2.48 mmol, 2 eq), 然后在 65°C 下搅拌 5 小时。向溶液中加入 H_2O (5 mL), 用 0.5 N HCl 将水相调节为 pH=3-4, 用乙酸乙酯

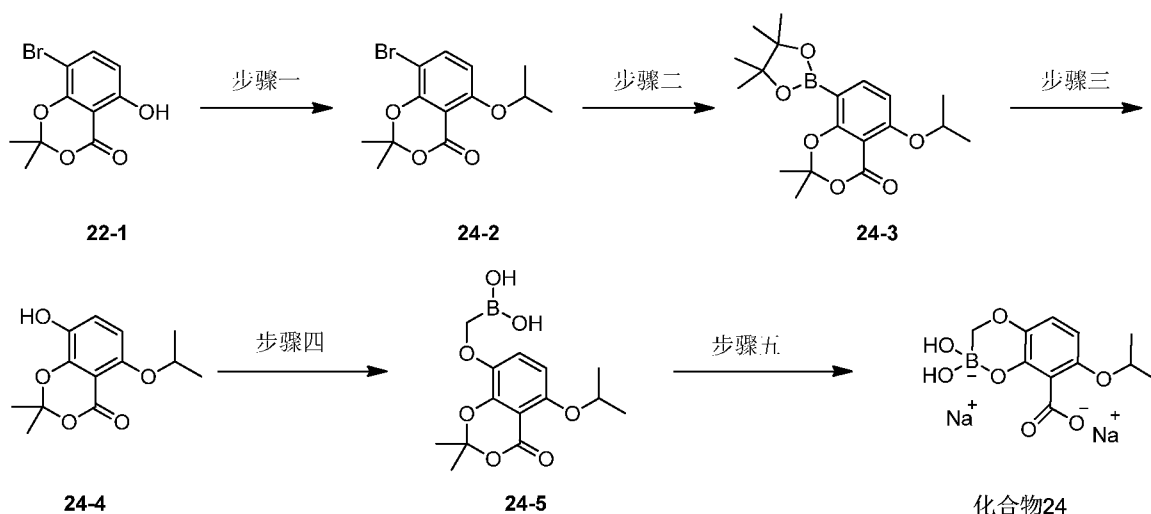
- 25 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 15 μ m; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 9% 至 39%, 10 min)。得到化合物 23-5。LCMS (ESI) m/z : 325 (M+1); ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) $\delta = 7.11$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.93 - 4.87 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.78 (s, 6H)。

步骤五：化合物 23 的制备

将化合物 23-5 (110 mg, 339.41 μmol , 1eq) 溶解在异丙醇 (1mL) 溶液中, 在 0°C 下加入 NaOH (2M, 339.41 μL , 2eq), 然后在 25°C 下搅拌 1 小时。向混合物中加入丙酮 (10mL) 并搅拌 30 分钟, 过滤得到化合物 23。LCMS (ESI) m/z : 267.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) $\delta = 6.49$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 4H), 3.22 (s, 2H)。

实施例 24



步骤一：化合物 24-2 的合成

将化合物 22-1 (500 mg, 1.83 mmol, 1 eq) 溶在 N, N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中, 再加入磷酸钾 (971.63 mg, 4.58 mmol), 2.5 eq) 和 2-碘丙烷 (466.87mg, 2.75mmol, 274.63 μL , 1.5 eq)。将混合物在 50°C 下搅拌 8 小时。将残余物用水 10mL 稀释, 并用乙酸乙酯 (4 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用盐水 8mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 10/1) 纯化残余物。得到化合物 24-2。LCMS (ESI) m/z : 315.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.54$ (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.39 - 1.33 (m, 6H)。

步骤二：化合物 24-3 的合成

向化合物 24-2 (790 mg, 2.51 mmol, 1 eq), 乙酸钾 (738.03 mg, 7.52 mmol), 3 eq) 和双联频那醇硼酸酯 (2.55 g, 10.03 mmol, 4 eq) 的混合物中加入二氧六环 (4 mL), 再加入 Pd(dppf)Cl_2 (409.41 mg, 501.33 μmol , 0.2 eq), 用氮气置换三次。将混合物在 65°C 下搅拌 8 小时。将残余物用 15mL 水稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 2)。合并的有机层用 10mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1), 得到化合物 24-3。LCMS (ESI) m/z : 363.1 (M+1)。

步骤三：化合物 24-4 的合成

将化合物 24-3 (1.6 g, 4.42mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (2mL) 和水 (2mL) 的混合溶剂中, 加入四水合高硼酸钠 (1.36 g, 8.83mmol, 2 eq)。将混合物在 20°C 搅拌 1 hr。将反应混合物用 20mL 水稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残

余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 5/1) 纯化得到化合物 24-4。LCMS (ESI) m/z : 253.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 6H), 1.28 (s, 7H), 1.25 (s, 12H)。

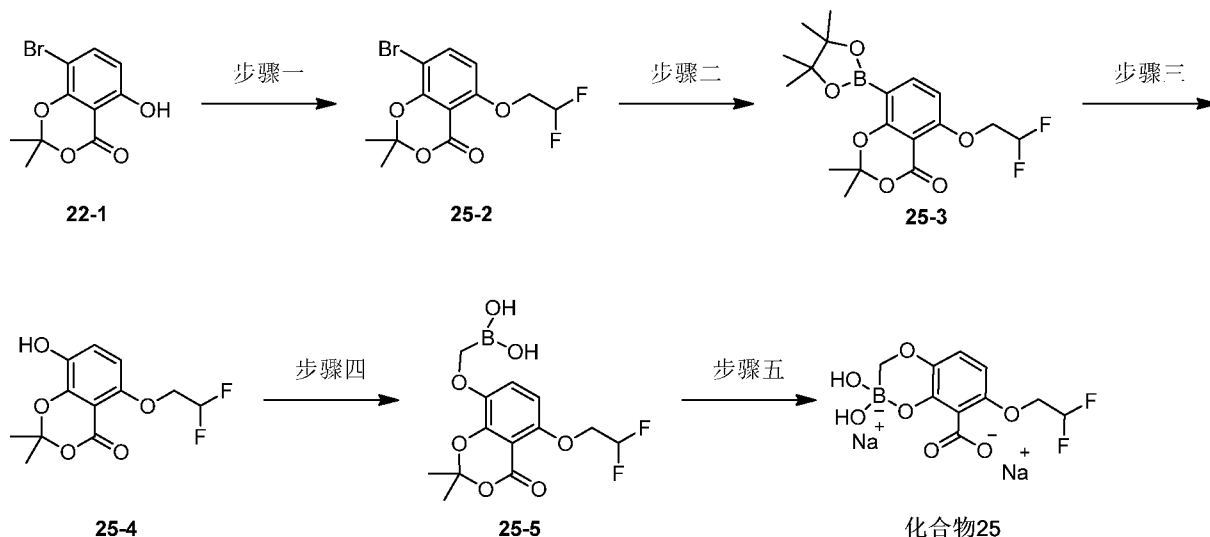
步骤四：化合物 24-5 的合成

- 5 将化合物 24-4 (400 mg, 1.59 mmol, 1eq) 溶解在乙腈 (1mL) 中, 加入 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (849.59 mg, 3.17mmol, 2 eq) 和碳酸钾 (328.73 mg, 2.38mmol, 1.5 eq)。将混合物在 65℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物用 15mL 水稀释, 并用 15mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150×40mm×15 μm ; 流动相: 含 0.1%TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 20%至 50%, 10min)。得化合物 24-
- 10 5。LCMS (ESI) m/z : 311.1(M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.46 - 1.38 (m, 6H)。

步骤五：化合物 24 的合成

- 将化合物 24-5 (180 mg, 580.45 μmol , 1 eq) 溶解在异丙醇 (1 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 580.45 μL , 2 eq)。将混合物在 0-5℃ 下搅拌 1 小时。将溶液过滤并用丙酮洗涤, 真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC
- 15 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150×25mm×5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈, 乙腈的含量从 1%至 6%, 5min)。得化合物 24。LCMS (ESI) m/z : 253.1(M+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

实施例 25



- 20 步骤一：化合物 25-2 的合成

- 将化合物 22-1 (800 mg, 2.93 mmol, 1 eq) 溶在 N,N -二甲基甲酰胺 (7mL) 中, 添加磷酸钾 (1.55 g, 7.32 mmol), 2.5eq) 和 2-溴-1,1-二氟乙烷 (636.94 mg, 4.39 mmol, 1.5 eq)。将混合物在 100℃ 下搅拌 8 小时。用 15mL 水稀释反应混合物, 并用 15mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=50/1 至 5/1)。获
- 25 得化合物 25-2。LCMS (ESI) m/z : 339.1 (M+3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33 - 5.94 (m, 1H), 4.21 (dt, J = 4.2, 12.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 6H)。

步骤二：化合物 25-3 的合成

将化合物 25-2 (1 g, 2.97 mmol, 1 eq), 乙酸钾 (873.36 mg, 8.90 mmol, 3 eq) 和双联频那醇硼酸酯 (3.01 g, 11.87 mmol, 4 eq) 的混合物溶于二氧六环 (10 mL), 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (484.49 mg, 593.27 μmol, 0.2 eq), 用氮气置换三次。将混合物在 65℃ 搅拌 8 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 5/1)。得到化合物 25-3。LCMS (ESI) m/z: 385.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.52 (m, 1H), 6.37 - 5.99 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 1.64 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 1.31 - 1.13 (m, 12H)。

步骤三：化合物 25-4 的合成

将化合物 25-3 (700 mg, 1.82 mmol, 1 eq) 溶于 THF (4 mL) 和 H₂O (4 mL) 的混合溶剂中, 加入四水合高硼酸钠 (560.69 mg, 3.64 mmol, 700.86 μL, 2 eq)。混合物在 0-5℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 5/1)。得到化合物 25-4。LCMS (ESI) m/z: 275.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.30 - 5.94 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 6H)。

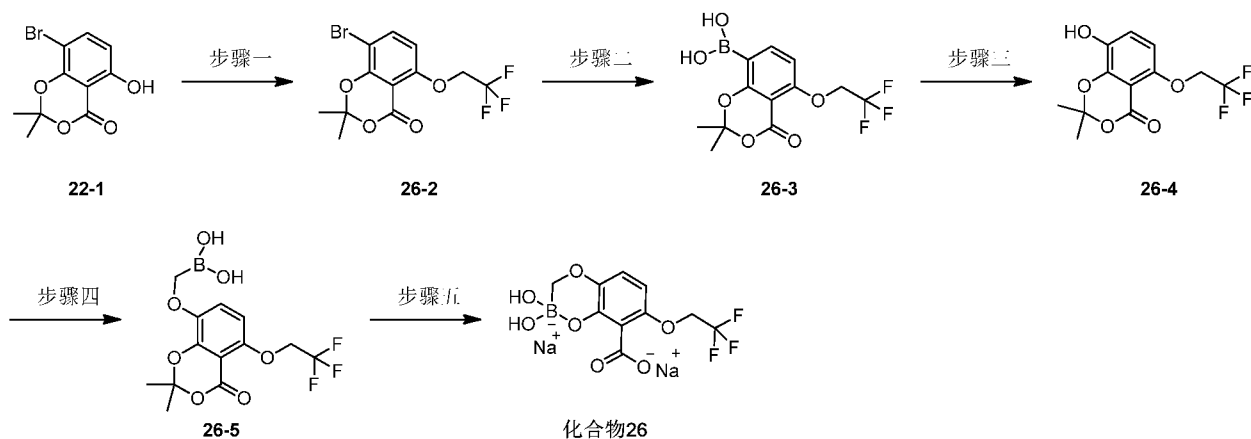
步骤四：化合物 25-5 的合成

将化合物 25-4 (190 mg, 692.88 μmol, 1 eq) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (371.25 mg, 1.39 mmol, 2 eq), 再加入碳酸钾 (143.64 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq)。将混合物在 65℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 24%-54%, 7 min)。得到化合物 25-5。LCMS (ESI) m/z: 333.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 - 6.02 (m, 1H), 4.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 6H)。

步骤五：化合物 25 的合成

将化合物 25-5 (170 mg, 511.95 μmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (1.5 mL), 加入氢氧化钠 (2 M, 511.95 μL, 2 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将溶液过滤得到化合物 25。LCMS (ESI) m/z: 257.0 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.12 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H)。

实施例 26



步骤一：化合物 26-2 的制备

将化合物 22-1 (1 g, 3.66 mmol, 1 eq), 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(1.70 g, 7.32 mmol, 32.33 μ L, 2 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (759.15 mg, 5.49 mmol, 1.5 eq), 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 95 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 30/1) 纯化残余物得到化合物 26-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

步骤二：化合物 26-3 的制备

将化合物 26-2 (650 mg, 1.83 mmol, 1 eq), 双联频那醇硼酸酯 (929.64 mg, 3.66 mmol, 2 eq), 醋酸钾 (538.92 mg, 5.49 mmol, 3 eq), Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (149.48 mg, 183.04 μ mol, 0.1 eq) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后搅拌混合物, 在氮气气氛下于 70 $^{\circ}$ C 反应 12h。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物用 50 mL 水稀释并用乙酸乙酯 50 mL 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 5/1) 纯化残余物, 得到化合物 26-3。

步骤三：化合物 26-4 的制备

将化合物 26-3 (900 mg, 2.81 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (865.39 mg, 5.62 mmol, 2 eq)。将混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 2/1) 得化合物 26-4。LCMS (ESI) m/z : 293.0 ($M+1$)。

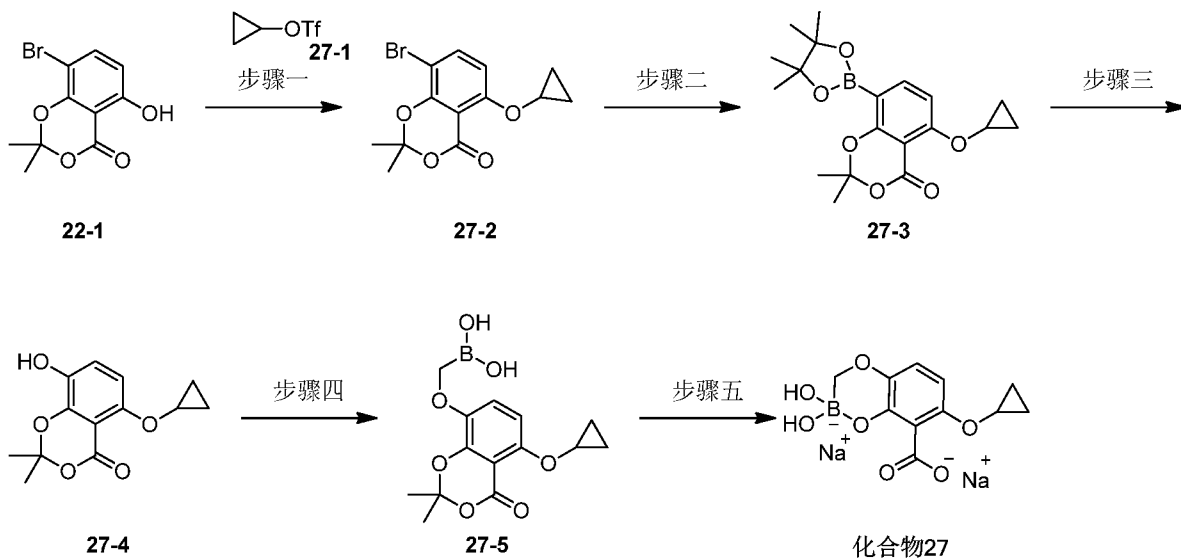
步骤四：化合物 26-5 的制备

将化合物 26-4 (400 mg, 1.37 mmol, 1 eq), 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (733.45 mg, 2.74 mmol, 2 eq), 碳酸钾 (283.79 mg, 2.05 mmol, 1.5 eq) 混合于乙腈 (5 mL) 中, 并用氮气置换 3 次, 然后在氮气气氛下在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌混合物 3 小时。通过加入水 20 mL 淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 20 mL 萃取。将有机层用盐水 5 mL 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将残余物用石油醚 (10 mL) 搅拌, 过滤, 滤饼得到化合物 26-5。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.78 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 351.0 ($M+1$)。

步骤五：化合物 26 的制备

将化合物 26-5 (100 mg, 285.67 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (2 M, 285.67 μL , 2 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。加入丙酮 (5 mL), 搅拌 1 h, 然后减压浓缩, 得到的残余物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% 至 6%, 4min) 得到化合物 26。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 292.9 (M+1)。

实施例 27



步骤一: 化合物 27-2 的制备

将化合物 22-1 (2 g, 7.32 mmol, 1 eq), 化合物 27-1 (2.09 g, 10.99 mmol, 32.33 μL , 1.5 eq) 和碳酸钾 (1.52 g, 10.99 mmol, 1.5 eq) 混合在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 用氮气置换 3 次, 反应液在 75°C 搅拌 12 小时。反应液用水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 30/1) 纯化。得到 27-2。LCMS (ESI) m/z : 312.9/314.9 (M+1/M+3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 0.92 - 0.73 (m, 4H)。

步骤二: 化合物 27-3 的制备

将化合物 27-2 (340 mg, 1.09 mmol, 1 eq) 溶在二氧六环 (5 mL) 中, 添加乙酸钾 (319.67 mg, 3.26 mmol, 3 eq) 和双联频那醇硼酸酯 (1.10 g, 4.34 mmol, 4 eq), 最后加入 Pd(dppf)Cl₂ (177.34 mg, 217.15 μmol , 0.2 eq)。将混合物在 70°C 下搅拌 8 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 20 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1) 纯化, 得化合物 27-3, 其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 361.1 (M+1)。

步骤三: 化合物 27-4 的制备

将化合物 27-3 (1 g, 2.78 mmol, 1 eq) 溶解在 THF (4 mL) 和 H₂O (4 mL) 的混合溶剂中, 加入四水合高硼酸钠 (854.28 mg, 5.55 mmol, 1.07 mL, 2 eq)。将混合物在 0-5°C 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)。得到化合物 27-4。LCMS

(ESI) m/z : 251.1 ($M+1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 0.95 - 0.79 (m, 4H)。

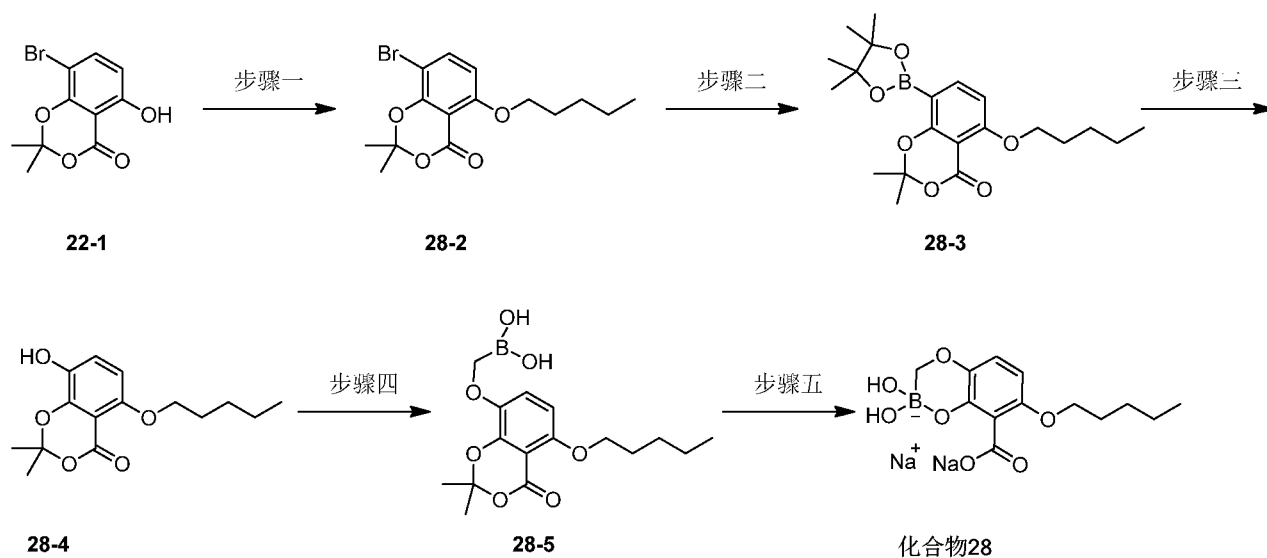
步骤四：化合物 27-5 的制备

将化合物 27-4 (100 mg, 399.61 μmol , 1 eq) 溶解在 MeCN (3 mL) 中, 添加碳酸钾 (82.84 mg, 599.41 μmol , 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼频那醇酯 (214.11 mg, 799.21 μmol , 2 eq)。将混合物在 65°C 搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 20 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 含 0.1%TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 24%-54%, 7min)。得到化合物 27-5。LCMS (ESI) m/z : 309.1 ($M+1$)。

步骤五：化合物 27 的制备

将化合物 27-4 (40 mg, 129.83 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL), 加入氢氧化钠 (2 M, 129.83 μL , 2 eq)。将混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。过滤得到化合物 27。LCMS (ESI) m/z : 251.1 ($M+1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ = 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 4H)。

实施例 28



步骤一：化合物 28-2 的合成

将化合物 22-1 (850 mg, 3.11 mmol, 1 eq) 溶解在 N,N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 添加磷酸钾 (1.65 g, 7.78 mmol), 2.5 eq) 和 1-溴戊烷 (705.22 mg, 4.67 mmol, 582.83 μL , 1.5eq)。将混合物在 70°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 15 mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 5/1) 纯化残余物, 得到化合物 28-2。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 6H), 1.48 - 1.27 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤二：化合物 28-3 的合成

将化合物 28-2 (950 mg, 2.77 mmol, 1 eq) 溶解在二氧六环 (7 mL) 中, 添加乙酸钾 (814.94 mg, 8.30 mmol, 3 eq) 和双联频那醇硼酸酯 (2.81 g, 11.07 mmol, 4 eq), 最后加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (452.08 mg, 553.59 μmol , 0.2 eq)。将混合物在 80°C 搅拌 6 小时。将反应混合物用 15 mL 水稀释, 并用 15 mL 乙酸乙酯萃取。合并

的有机层用盐水 15mL 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1), 得产物 28-3。LCMS (ESI) m/z : 391.1 (M+1)。

步骤三: 化合物 28-4 的合成

将化合物 28-3 (1.5 g, 3.84 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (4 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (1.18 g, 7.69 mmol, 1.48 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 搅拌 1 h。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)。得到化合物 28-4。LCMS (ESI) m/z : 281.1 (M+1)。

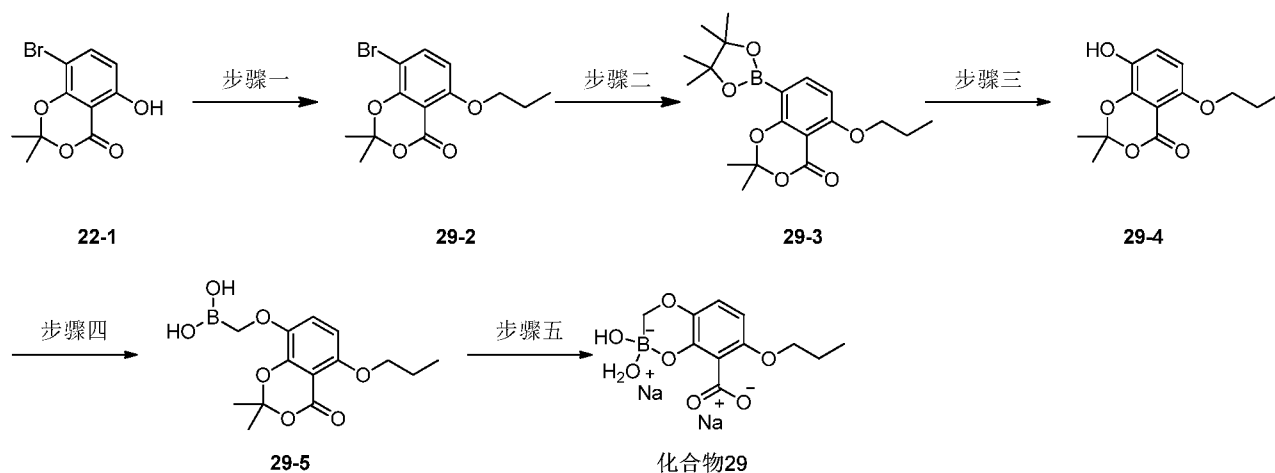
步骤四: 化合物 28-5 的合成

将化合物 28-4 (350 mg, 1.25 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (2mL) 中, 加入 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (668.99 mg, 2.50 mmol, 2 eq) 和碳酸钾 (258.85 mg, 1.87 mmol, 1.5 eq)。将混合物在 65℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物用 20mL 水稀释, 并用 20mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将粗产物在 25℃ 下于 PE 中搅拌 20 分钟。得到 28-5。LCMS (ESI) m/z : 339.1(M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.58 - 6.47 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.40 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 3H)。

步骤五: 化合物 28 的合成

将化合物 28-5 (110 mg, 325.29 μmol , 1 eq) 溶解在异丙醇 (1.5mL) 中, 添加氢氧化钠 (2 M, 325.29 μL , 2 eq)。将混合物在 0-5℃ 搅拌 1 小时。将溶液过滤得到化合物 28。LCMS (ESI) m/z : 263.1(M-18+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (br t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.36 - 1.17 (m, 4H), 0.86 - 0.75 (m, 3H)。

实施例 29



步骤一: 化合物 29-2 的制备

将化合物 22-1 (1 g, 3.66 mmol, 1 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 添加 K_2CO_3 (1.01 g, 7.32 mmol, 2 eq), 1-碘丙烷 (933.75 mg, 5.49 mmol, 536.64 μL , 1.5 eq), 在 25℃ 下搅拌, 然后在 50℃ 搅拌 2 小时。将残余物倒入水 (10 mL) 中。用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 10/1)。得到化合物 29-2。LCMS: 317 (M+3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.1

Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.84 (sxt, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

步骤二：化合物 29-3 的制备

将化合物 29-2 (1.1 g, 3.49 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.33 g, 5.24 mmol, 1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 乙酸钾 (1.03 g, 10.47 mmol, 3 eq) 溶解在二氧六环 (3 mL) 中, 并在 25℃ 下置换氮气三次, 然后将混合物在 N₂ 下在 75℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。将残余物倒入冰水 (15 mL) 中并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。用无水 Na₂SO₄ 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1, 0/1)。得到化合物 29-3。LCMS: 363.2 (M+1)。

步骤三：化合物 29-4 的制备

将化合物 29-3 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 和 H₂O (10 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (220.88 mg, 1.44 mmol, 276.10 μL, 2 eq), 搅拌混合物, 在 25℃ 下放置 1 小时。向溶液中加入 H₂O (10 mL), 用 0.5N HCl 调节 pH = 3-4, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10 / 1 至 5 / 1)。得到化合物 29-4。LCMS (ESI) m/z: 253.1 (M+1)。

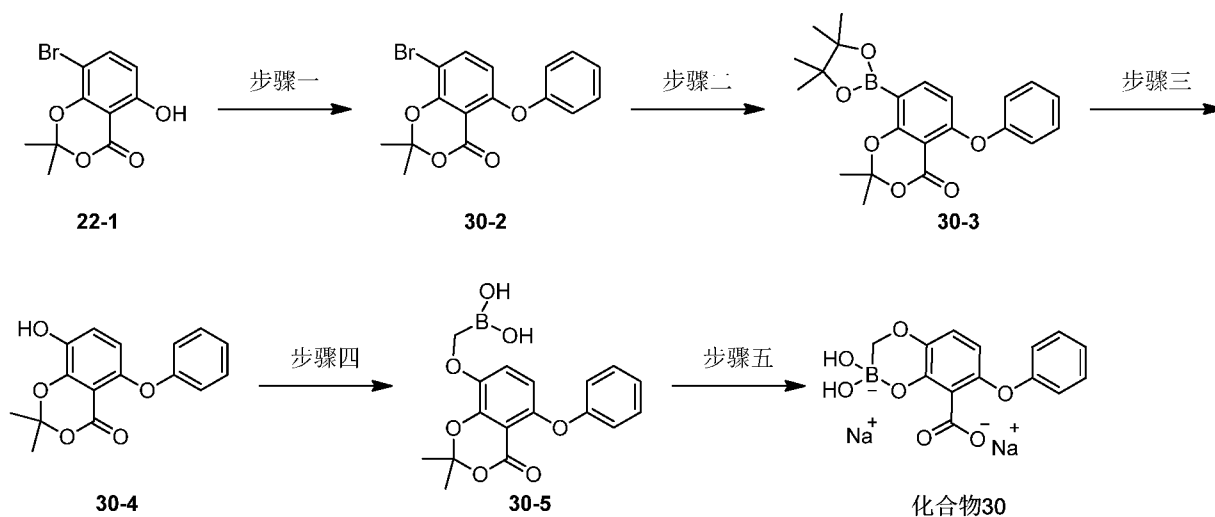
步骤四：化合物 29-5 的制备

将化合物 29-4 (300 mg, 1.19 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 溶液中, 在 25℃ 下添加 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (637.19 mg, 2.38 mmol, 2 eq), K₂CO₃ (328.73 mg, 2.38 mmol, 2 eq), 然后在 65℃ 搅拌 5 小时。向溶液中加入 H₂O (5 mL), 用 0.5N HCl 将水相的 pH 值调节为 pH = 3-4, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。在 25℃ 下将粗产物用石油醚 (10 mL) 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 29-5。LCMS (ESI) m/z: 311 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.91 (s, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

步骤五：化合物 29 的制备

将化合物 29-5 (220 mg, 709.43 μmol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (2 mL) 溶液中, 在 0℃ 下向其中加入 NaOH (2 M, 709.43 μL, 2 eq), 然后在 25℃ 下搅拌 1 小时。向混合物中加入丙酮 (10 mL) 并搅拌 30 分钟, 过滤, 得到化合物 29。LCMS (ESI) m/z: 253 (M+1); 235 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.61 (qd, $J = 7.2, 14.0$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 30



步骤一：化合物 30-2 的合成

将化合物 22-1 (2.24 g, 8.20 mmol, 1 eq) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 搅拌, 溶液中加入 4Å 分子筛 (2.24 g), 依次加入苯基硼酸 (2 g, 16.40 mmol, 2 eq), 醋酸铜 (3.35 g, 18.45 mmol, 2.25 eq) 和 吡啶 (2.59 g, 32.81 mmol, 2.65 mL, 4 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 72 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到的残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 60/1 至 40/1) 纯化得化合物 30-2。LCMS (ESI) m/z: 349.1 (M+1)。

步骤二：化合物 30-3 的合成

将化合物 30-2 (430 mg, 1.23 mmol, 1 eq) 溶解在二氧六环 (6 mL) 中, 加入乙酸钾 (362.57 mg, 3.69 mmol, 3 eq) 和双联频那醇硼酸酯 (1.25 g, 4.93 mmol, 4 eq), 最后加 Pd(dppf)Cl₂ (201.13 mg, 246.29 μmol, 0.2 eq)。用氮气置换三次, 将混合物在 70℃ 搅拌 8 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1) 纯化得化合物 30-3。LCMS (ESI) m/z: 397.1 (M+1)。

步骤三：化合物 30-4 的合成

将化合物 30-3 (800 mg, 2.02 mmol, 1 eq) 溶解在 THF (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (621.28 mg, 4.04 mol, 776.60 μL, 2 eq)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物用水 20 mL 稀释并用乙酸乙酯 20 mL 萃取。将合并的有机层用盐水 20 mL 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 3/1) 纯化得化合物 30-4。

步骤四：化合物 30-5 的合成

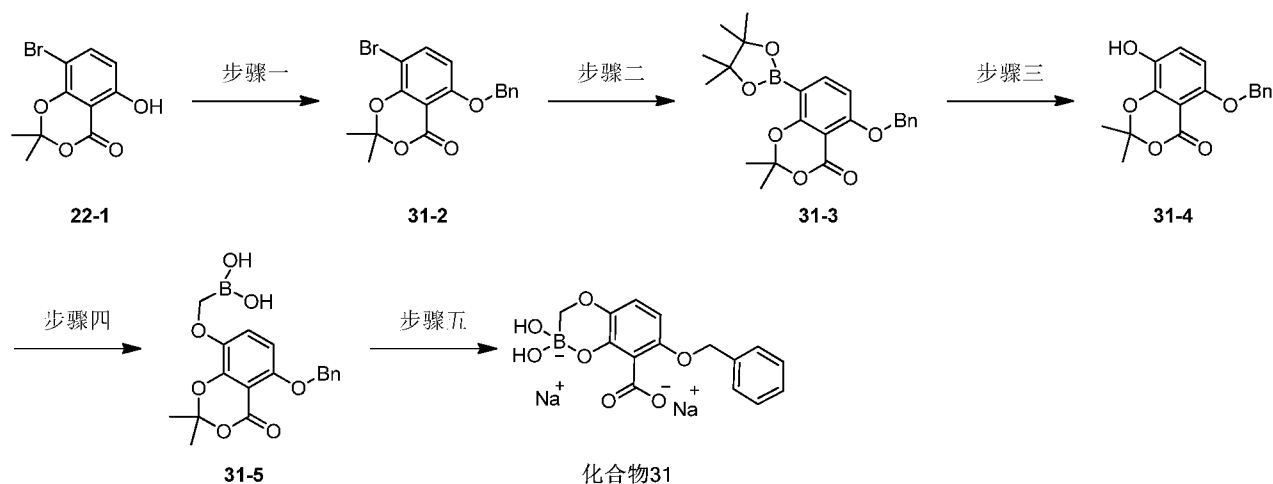
将化合物 30-4 (100 mg, 349.31 μmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (72.42 mg, 523.96 μmol, 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (187.16 mg, 698.62 μmol, 2 eq)。将混合物在 65℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈; 乙腈的含量从 38%-68%, 10 min)。得到化合物 30-5。LCMS (ESI) m/z: 345.1 (M+1)。

步骤五：化合物 30 的合成

将化合物 30-5 (30 mg, 87.18 μ mol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (1 mL) 溶液中, 加入氢氧化钠 (2 M, 87.18 μ L, 2 eq)。将混合物在 0-5 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟。将溶液过滤得到化合物 30。LCMS (ESI) m/z : 287.1(M+1); ^{1} H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.05 - 6.87 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H)。

5

实施例 31



步骤一: 化合物 31-2 的制备

将化合物 22-1 (100 mg, 366.19 μ mol, 1 eq) 溶于 DMF (2 mL) 中, 然后在室温下依次加入苄溴 (75.16 mg, 439.43 μ mol, 52.19 μ L, 1.2 eq) 和 K_2CO_3 (75.92 mg, 549.29 μ mol, 1.5 eq)。将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 24 小时。将反应混合物用 5 mL H_2O 稀释, 并用 10 mL EtOAc 萃取, 饱和 NaCl 水溶液 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 31-2。LCMS (ESI) m/z : 362.9 (M+1); ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 1.69 (s, 6H)。

步骤二: 化合物 31-3 的制备

将化合物 31-2 (1.34 g, 3.68 mmol, 1 eq)、双联频哪醇硼酸酯 (1.87 g, 7.37 mmol, 2 eq)、乙酸钾 (1.08 g, 11.05 mmol, 3 eq) 溶于二氧六环 (12 mL) 中, 再加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (269.55 mg, 368.39 μ mol, 0.1 eq), 脱气并用 N_2 吹扫 3 次, 然后将混合物在 N_2 保护下于 70 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。将反应混合物用 30 mL H_2O 稀释并用 EA 40 mL (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用 30 mL 盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 得到化合物 31-3。LCMS (ESI) m/z : 411.3 (M+1)

步骤三: 化合物 31-4 的制备

将化合物 31-3 (1.57 g, 3.83 mmol, 1 eq) 溶于 THF (7 mL) 和 H_2O (7 mL) 的混合溶剂中, 然后加入过硼酸钠四水合物 (1.18 g, 7.65 mmol, 1.47 mL, 2 eq)。将混合物在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 30 min。溶液用 1N HCl 调节 pH = 7-8, 然后用 EA (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1) 得到 31-4。 ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54 (d, J = 7.46 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.46 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 7.34 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 1.78 (s, 6 H)。

步骤四: 化合物 31-5 的制备

将化合物 31-4 (467 mg, 1.56 mmol, 1 eq) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 依次加入 2-碘甲基频哪醇硼酸酯 (833.21 mg, 3.11 mmol, 2 eq), K_2CO_3 (322.39 mg, 2.33 mmol, 1.5 eq), 然后将混合物在 N_2 下于 $60^\circ C$ 搅拌 3 小时。将反应混合物用 20 mL H_2O 稀释, 并用 60 mL EA 萃取 (20 mL $\times$ 3), 用盐水 30 mL 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。将粗产物在 $25^\circ C$ 下用石油醚搅拌 30 min, 过滤, 滤饼干燥得到

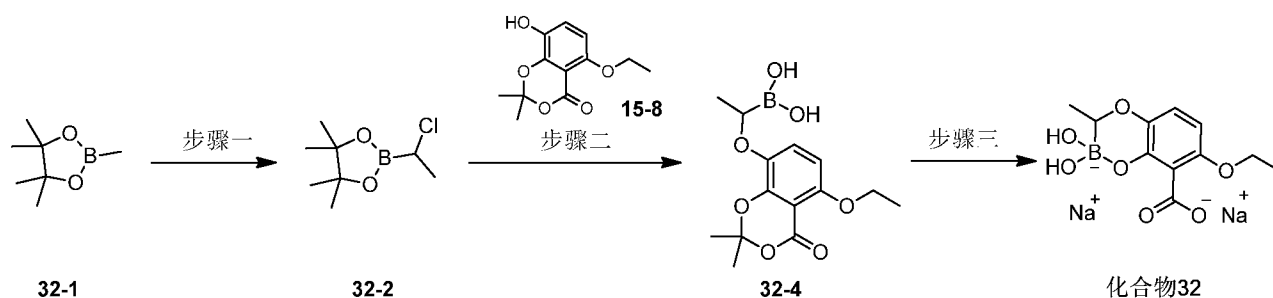
5 31-5。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 - 7.51 (m, 2 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 7.32 (br d, J = 7.21 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 1.77 (s, 6 H)。

步骤五: 化合物 31 的制备

将化合物 31-5 (535 mg, 1.49 mmol, 1 eq) 溶于 i-PrOH (2 mL) 中, 在室温下加入 NaOH (2 M, 1.64 mL, 2.2 eq)。混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶液过滤得到化合物 31。LCMS (ESI) m/z : 301.1 (M+1), ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 7.44 - 7.40 (m, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.39 (m, 1 H), 7.36 (t, J = 7.47 Hz, 2 H), 7.30 (br d, J = 7.03 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H)。

10

实施例 32



步骤一: 化合物 32-2 的制备

15 在 -100 至 $-90^\circ C$ 下, 向二氯甲烷 (4.49 g, 52.82 mmol, 3.40 mL, 1.5 eq) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中滴加正丁基锂 (2.5 M, 16.90 mL, 1.2 eq), 在 -100 至 $-90^\circ C$ 下搅拌 30 分钟。然后在 -100 至 $-90^\circ C$ 下, 滴加 2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (5 g, 35.21 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 然后滴加二氯化锌 (1 M, 28.17 mL, 0.8 eq), 然后将混合物加热至 $25^\circ C$ 并再搅拌 12 h。通过在 $0^\circ C$ 下添加 50 mL 氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 然后用 50 mL 盐水稀释并用 100 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 50 mL 盐水洗涤, 经

20 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 获得化合物 32-2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.44 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 12H)。

步骤二: 化合物 32-4 的制备

向化合物 15-8 (200 mg, 839.50 μ mol, 1 eq) 的乙腈 (2 mL) 溶液中添加碳酸钾 (232.06 mg, 1.68 mmol, 2 eq), 碘化钾 (278.72 mg, 1.68 mmol, 2 eq) 和化合物 32-2 (319.81 mg, 1.68 mmol, 2 eq)。将混合物在

25 $65^\circ C$ 下搅拌 3 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 10 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 20 mL (10 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 32-4。

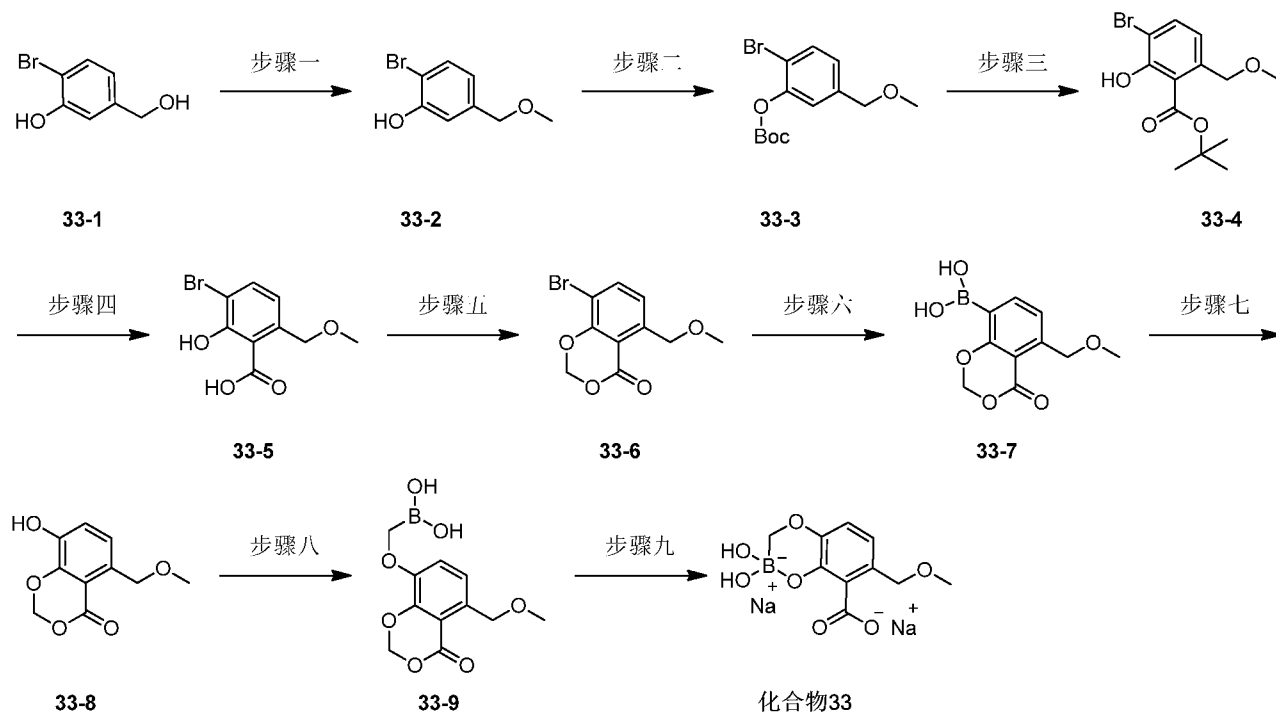
步骤三: 化合物 32 的制备

将化合物 32-4 (260 mg, 838.42 μ mol, 1 eq) 溶于异丙醇 (2.6 mL) 溶液中, 加入氢氧化钠 (2 M, 838.42 μ L, 2 eq)。将混合物在 $20^\circ C$ 下搅拌 1 h, 然后加入氢氧化钠 (2 M, 838.42 μ L, 2 eq), 并将混合物在 $20^\circ C$ 下再搅拌 1 h。将混合物过滤以得到滤液。残余物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50

30

mm×10 μm; 流动相: 含 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1%-12%, 10 min)。得到化合物 32。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.52 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.30 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.06 (m, 6H)。LCMS (ESI) *m/z*: 252.9 (M+1)。

实施例 33



步骤一：化合物 33-2 的制备

在 0-5℃ 温度下，向化合物 33-1 (4.5 g, 22.16 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (45 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (2.04 g, 50.98 mmol, 60% 纯度, 2.3 eq)，然后将混合物在 0-5℃ 下搅拌 0.5 h，然后加入碘甲烷 (3.46 g, 24.38 mmol, 1.52 mL, 1.1 eq)。将混合物在 0-5℃ 下再搅拌 0.5 h，然后加热至 25℃ 并在 25℃ 下再搅拌 11 h。通过在 0-5℃ 下添加 50 mL 氯化铵水溶液淬灭反应混合物，然后用 50 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 20 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1) 纯化得化合物 33-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。

步骤二：化合物 33-3 的制备

将化合物 33-2 (4 g, 18.43 mmol, 1 eq) 溶在二氯甲烷 (40 mL) 溶液中，加入 DMAP (112.57 mg, 921.41 μmol, 0.05 eq)，然后加入 Boc₂O (4.83 g, 22.11 mmol, 5.08 mL, 1.2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 12 小时。通过加入盐酸水溶液 (0.2 N, 10 mL) 淬灭反应混合物，然后将分离的有机层用 10 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到化合物 33-3。

步骤三：化合物 33-4 的制备

在 -70 至 -60℃ 下，向二异丙胺 (2.41 g, 23.77 mmol, 3.36 mL, 1.3 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中滴加正丁基锂 (2.5 M, 9.51 mL, 1.3 eq)，然后将混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟，得到二异丙基胺基锂溶液。向化合物 33-3 (5.8 g, 18.29 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (58 mL) 溶液中，在 -70 至 -60℃ 下，缓慢加入上述二异丙基胺基锂溶液。将混合物在 -70 至 -60℃ 下搅拌 1 小时。通过在 -78℃ 下加入氯化铵水溶液 (50 mL) 淬

灭反应混合物，然后用乙酸乙酯 50 mL 萃取，有机层用 50 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 33-4。

步骤四：化合物 33-5 的制备

将化合物 33-4 (5.8 g, 18.29 mmol, 1 eq) 溶在二氯甲烷 (25 mL) 溶液中，添加三氟乙酸 (38.50 g, 337.66 mmol, 25 mL, 18.47 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 20 分钟。浓缩混合物，得到残余物。残余物通过制备型 HPLC (柱: Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm; 流动相: 含 1% 三氟乙酸的水和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 30%-60%, 20 至 22min) 纯化得化合物 33-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)。

步骤五：化合物 33-6 的制备

将化合物 33-5 (1.4 g, 5.36 mmol, 1 eq), 二氯甲烷 (6.60 g, 77.71 mmol, 5 mL, 14.49 eq), 磷酸钾 (2.50 g, 11.80 mmol, 2.2 eq) 混合在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中，脱气并用氮气置换 3 次，然后将混合物在氮气气氛下在 100℃ 下搅拌 48 小时。将反应混合物浓缩，然后通过加入 30 mL 水淬灭，然后用乙酸乙酯 30 mL 萃取。有机层用 20 mL 盐水 (10 mL×2) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1) 纯化得化合物 33-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。

步骤六：化合物 33-7 的制备

将化合物 33-6 (800 mg, 2.93 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4, 5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.49 g, 5.86 mmol, 2 eq), 醋酸钾 (862.52 mg, 8.79 mmol, 3 eq), Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (239.24 mg, 292.95 μmol, 0.1 eq) 混合于二氧六环 (10 mL) 中，脱气并用氮气置换 3 次，然后将混合物在氮气气氛下于 70℃ 搅拌 12 h。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 20 mL 水稀释，并用乙酸乙酯 20 mL 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1) 纯化残余物。获得化合物 33-7。LCMS (ESI) *m/z*: 239.2 (M+1)。

步骤七：化合物 33-8 的制备

将化合物 33-7 (1.1 g, 4.62 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 溶液中。加入四水合高硼酸钠 (1.42 g, 9.24 mmol, 1.78 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释，并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 20 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 3/1) 纯化残余物。获得化合物 33-8。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 - 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); LCMS (ESI) *m/z*: 233.0 (M+23)。

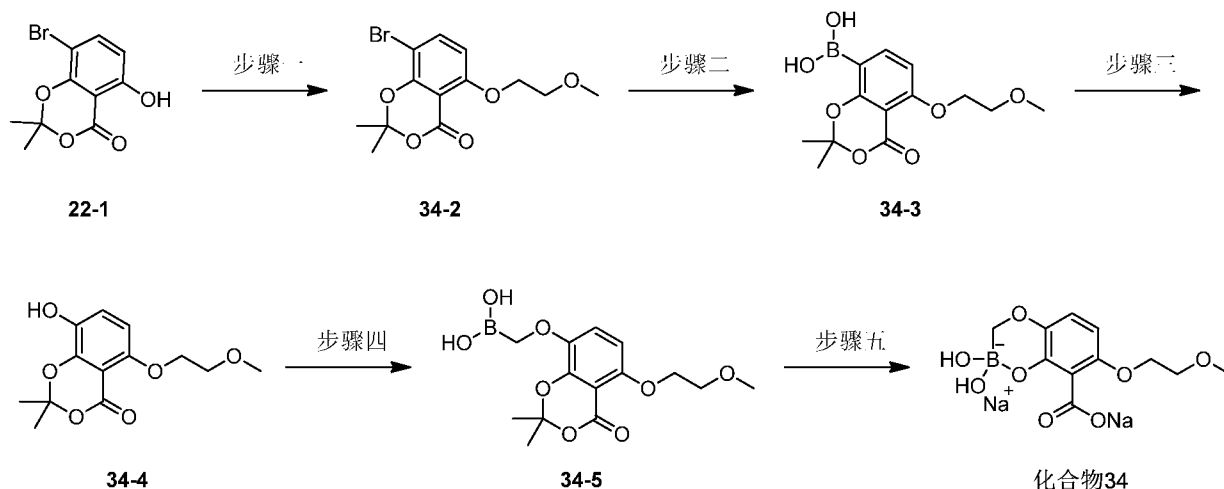
步骤八：化合物 33-9 的制备

将化合物 33-8 (100 mg, 475.78 μmol, 1 eq), 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (165.70 mg, 618.51 μmol, 1.3 eq), 碳酸钾 (85.48 mg, 618.51 μmol, 1.3 eq) 混合于乙腈 (1 mL) 中，脱气并用氮气置换 3 次，然后搅拌混合物，在氮气气氛下在 60℃ 下进行 4 小时。将反应混合物用水 10 mL 稀释并用乙酸乙酯 10 mL 萃取。将有机层用盐水 10 mL 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到化合物 33-9。粗产物未经纯化用于下一步。

步骤九：化合物 33 的制备

将化合物 33-9 (127 mg, 473.83 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL), 加入氢氧化钠 (2 M, 521.22 μL , 2.2 eq), 将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。过滤混合物以得到滤液。通过制备型 HPLC 纯化残余物 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 含 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% -6%, 4min) 纯化得到化合物 33。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.64 - 6.52 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)。

实施例 34



步骤一：化合物 34-2 的制备

- 10 将化合物 22-1 (2 g, 7.32 mmol, 1 eq) 和 2-甲氧基乙醇 (668.76 mg, 8.79 mmol, 1.2 eq) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入三苯基膦 (2.31 g, 8.79 mmol, 1.2 eq) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (1.78 g, 8.79 mmol, 1.71 mL, 1.2 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 0.5 小时。通过加入水 0.1 mL 淬灭反应混合物, 然后在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 6/1) 纯化得到化合物 34-2。

步骤二：化合物 34-3 的制备

- 15 将化合物 34-2 (4 g, 7.25 mmol, 60% 纯度, 1 eq), 双联频那醇硼酸酯 (3.68 g, 14.49 mmol, 2 eq), 醋酸钾 (2.13 g, 21.74 mmol, 3 eq), (Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂) (591.84 mg, 724.73 μmol , 0.1 eq) 混合于二氧六环 (50 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后搅拌混合物, 在氮气气氛下于 70°C 反应 12h。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 50 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 50 mL 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 1/1) 纯化得到化合物 34-3。LCMS (ESI) m/z : 297.0 (M+1)。

步骤三：化合物 34-4 的制备

- 25 将化合物 34-3 (3.5 g, 11.82 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (20 mL) 中, 加入高硼酸钠四水合物 (3.64 g, 23.64 mmol, 4.55 mL, 2 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 50 mL 水稀释, 并用 50 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1)。获得化合物 34-4。LCMS (ESI) m/z : 269.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 1.77 (s, 6H)。

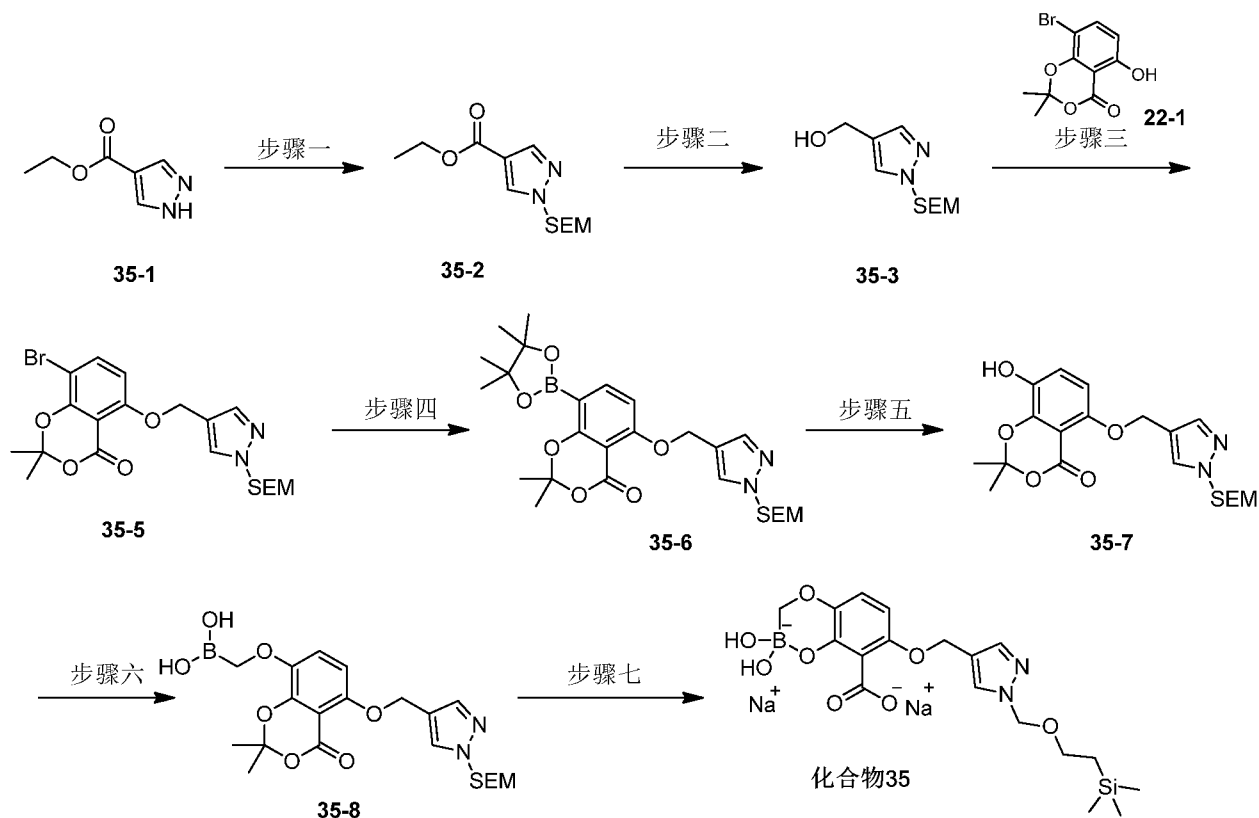
步骤四：化合物 34-5 的制备

将化合物 34-4 (300 mg, 1.12 mmol, 1 eq), 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (389.47 mg, 1.45 mmol, 1.3 eq), 碳酸钾 (200.93 mg, 1.45 mmol, 1.3eq) 混合于乙腈(3 mL)中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将其在氮气气氛下在 60℃下搅拌 4 小时。将反应混合物用 10 mL 水稀释, 并用 10 mL 乙酸乙酯萃取。然后将水层用盐酸水溶液 (1 N) 调节至 pH<3, 然后用乙酸乙酯 10 mL 萃取, 将有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 34-5。LCMS (ESI) m/z: 326.9 (M+1)。

步骤五：化合物 34 的制备

将化合物 34-5 (350 mg, 1.07 mmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (3M, 787.07 μL, 2.2 eq)。将混合物在 20℃下搅拌 1 小时。将混合物过滤以得到滤液。残余物通过制备型 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1%至 6%, 4min) 纯化得化合物 34。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 269.0 (M+1)。

实施例 35



步骤一：化合物 35-2 的制备

将化合物 35-1 (4 g, 28.54 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (40 mL) 溶液中, 在 0℃下添加 NaH (1.71 g, 42.81 mmol, 60%纯度, 1.5 eq)。然后搅拌 30 分钟, 缓慢添加 SEM-Cl (7.14 g, 42.81 mmol, 7.58 mL, 1.5 eq), 并加热至 25℃搅拌 3 小时。将该溶液倒入水 (60 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL×2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩得到化合物 35-2。LCMS (ESI) m/z: 271.2 (M+1)。

步骤二：化合物 35-3 的制备

将 LiAlH_4 (1.50 g, 39.52 mmol, 1.39 eq) 悬浮于四氢呋喃 (70 mL) 溶液中, 在 10-20°C 下搅拌下滴加 1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 吡啶-4-羧酸乙酯 (即化合物 35-2, 7.7 g, 28.48 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液, 并在 20°C 下搅拌 13 小时。将溶液在 0°C 下缓慢滴加 H_2O (1.5 mL), 加入 15% NaOH (1.5 mL) 溶液, 加入 H_2O (4.5 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 将滤液真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1, 0/1) 纯化得化合物 35-3。LCMS (ESI) m/z : 229.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 7.7, 8.8 Hz, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.01 - 0.86 (m, 2H), 0.01 - 0.02 (m, 9H)。

步骤三: 化合物 35-5 的制备

将化合物 22-1 (3 g, 10.99 mmol, 1 eq) 溶解在 THF (30 mL) 溶液中, 加入 [1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 吡啶-4-基] 甲醇 (即化合物 35-3, 3.01 g, 13.18 mmol, 1.2 eq), PPh_3 (5.76 g, 21.97 mmol, 2 eq), 在 0°C 下缓慢加入 DIAD (4.44 g, 21.97 mmol, 4.27 mL, 2 eq), 升温至 25°C 下搅拌 16 小时。在溶液中加入 H_2O (30 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 1) 萃取。将合并的有机相用盐水 (40 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20/1 至 10/1) 纯化得到化合物 35-5。LCMS: 483.2 (M+1)。

步骤四: 化合物 35-6 的制备

将化合物 35-5 (3.9 g, 8.07 mmol, 1 eq) 加入 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (3.07 g, 12.10 mmol, 1.5 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (329.41 mg, 403.37 μmol , 0.05 eq), 乙酸钾 (2.38 g, 24.20 mmol, 3 eq), 溶解在二氧六环 (40 mL) 中在 25°C 下, 然后在 70°C 搅拌 12 小时。向溶液中加入 H_2O (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 0/1)。得到化合物 35-6。LCMS: 531.2 (M+1)。

步骤五: 化合物 35-7 的制备

将化合物 35-6 溶解在四氢呋喃 (30 mL), H_2O (15 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (2.20 g, 14.33 mmol, 2.76 mL, 2 eq), 搅拌 2 小时。向溶液中加入 H_2O (40 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1 至 0/1), 得到化合物 35-7。LCMS (ESI) m/z : 421.2 (M+1)。

步骤六: 化合物 35-8 的制备

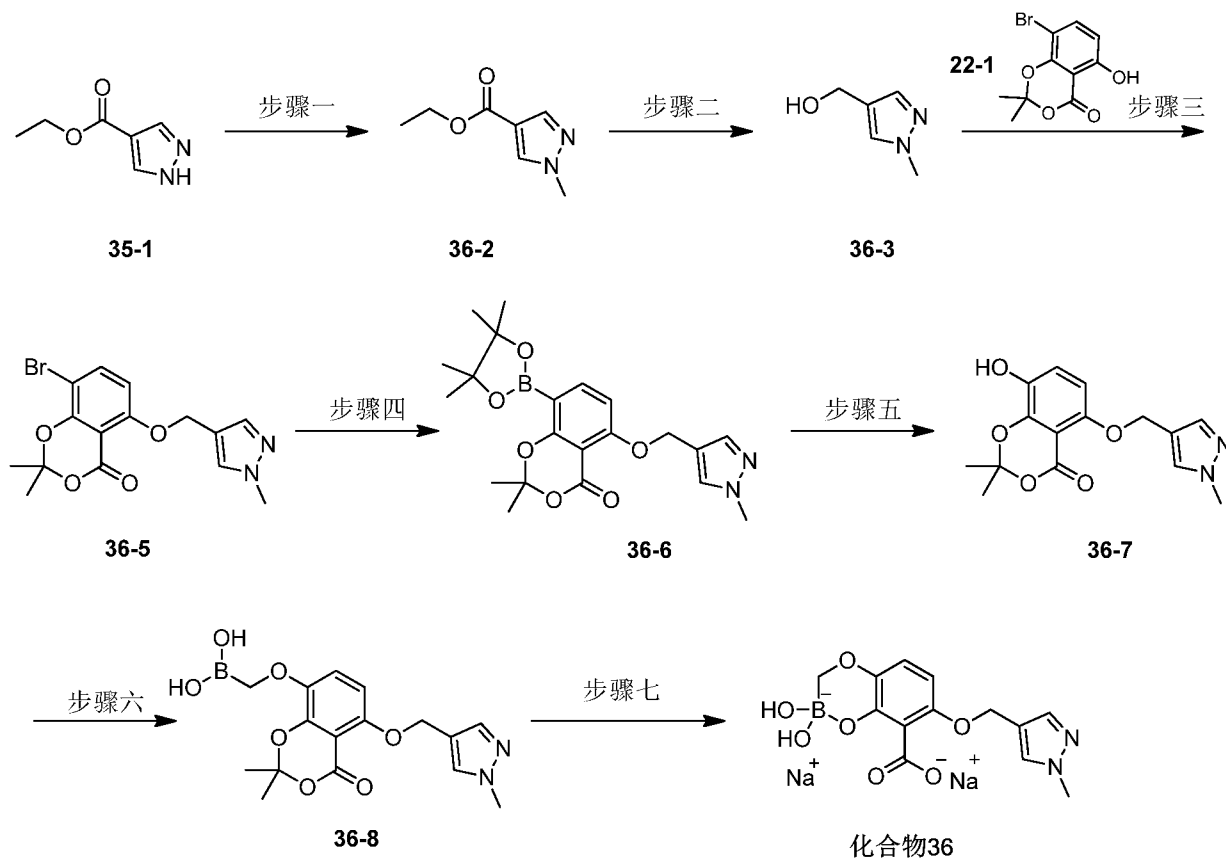
将化合物 35-7 (460.00 mg, 1.09 mmol) 溶解在乙腈 (5 mL) 中, 在搅拌下于 25°C, 加入 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (351.65 mg, 1.31 mmol, 1.2 eq), K_2CO_3 (196.54 mg, 1.42 mmol, 1.3 eq), 然后在 60°C 下搅拌 2 小时。向溶液中加入 H_2O (5 mL), 水相用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 15 μm ; 流动相: 含 0.225% 甲酸的水和乙腈; 乙腈的含量从 37% 至 67%, 10 分钟)。得到化合物 35-8。LCMS (ESI) m/z : 479.2 (M+1)。

步骤七: 化合物 35 的制备

将化合物 35-8 (100 mg, 209.04 μmol , 1 eq) 溶解在异丙醇 (1 mL) 中, 加入 NaOH (3 M, 139.36 μL , 2 eq) 在 0°C, 然后在 25°C 搅拌 1 小时。过滤混合物, 得到化合物 35-9。LCMS (ESI) m/z : 421 (M+1); ^1H NMR

(400 MHz, D₂O) δ = 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

实施例 36



5 步骤一：化合物 36-2 的制备

将化合物 35-1 (3 g, 21.41 mmol, 1 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (75 mL) 溶液中, 添加 Cs_2CO_3 (17.44 g, 53.53 mmol, 2.5 eq), 碘甲烷 (3.04 g, 21.41 mmol, 1.33 mL, 1eq), 在 25℃ 下搅拌 12 小时。将该溶液真空浓缩, 加入 H_2O (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 36-2。LCMS (ESI) m/z : 155.3 (M+1)。

10 步骤二：化合物 36-3 的制备

将 LiAlH_4 (1.3 g, 34.26 mmol, 1.60 eq) 溶解在 THF (30 mL) 溶液中, 逐滴加入 1-甲基吡啶-4-羧酸乙酯 (即化合物 36-2, 3.3 g, 21.41 mmol, 1 eq) 的 THF (10 mL) 溶液在 10-20℃, 并在 20℃ 搅拌 1 小时。将溶液在 0℃ 下缓慢滴加 H_2O (1.3 mL), 加入 15%NaOH (1.3 mL) 溶液, 加入 H_2O (3.9 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤液真空浓缩, 得化合物 36-3。

15 步骤三：化合物 36-5 的制备

将化合物 22-1 (1.7 g, 6.23 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 加入化合物 36-3 (698.04 mg, 6.23 mmol, 1 eq) 和 PPh_3 (3.27 g, 12.45 mmol, 2 eq), 在 0°C 下缓慢滴加 DIAD (2.52 g, 12.45 mmol, 2.42 mL, 2 eq), 然后在 20°C 下搅拌 1 小时。向溶液中加入 H_2O (10 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 1) 萃取。合并的有机相用盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 0/1) 纯化, 得到化合物 36-5。LCMS: 367/369.0 (M+1/M+3)。

步骤四：化合物 36-6 的制备

将化合物 36-5 (1.3 g, 4.27 mmol, 1.0 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.63 g, 6.41 mmol, 1.5 eq)、乙酸钾 (1.26 g, 12.82 mmol, 3 eq) 和 Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (348.88 mg, 427.21 μmol , 0.1 eq) 在 25°C 下在二氧六环(15 mL)中混合, 然后在 75°C 下搅拌 12 小时。向溶液中加入 H_2O (15 mL), 水相用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2)

5 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1 至 1/2)。得到化合物 36-6。LCMS: 415.3 (M+1)。

步骤五: 化合物 36-7 的制备

将化合物 36-6 (1.3 g, 3.14 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (16 mL), H_2O (8 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (482.83 mg, 3.14 mmol, 603.54 μL , 1 eq), 搅拌 2 小时。向溶液中加入 H_2O (40 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5 / 1 至 0 / 1)。得到化合物 36-7。LCMS (ESI) m/z: 305.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

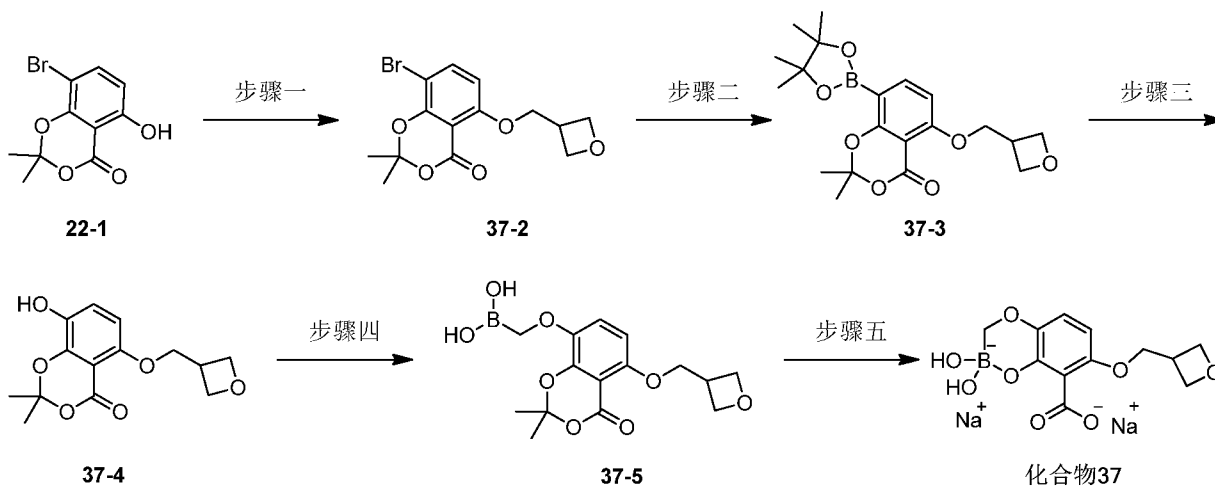
步骤六: 化合物 36-8 的制备

15 将化合物 36-7 (250 mg, 821.57 μmol , 1 eq) 溶解在乙腈 (4 mL) 溶液中, 加入 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (264.12 mg, 985.88 μmol , 1.2 eq), K_2CO_3 (147.61 mg, 1.07 mmol, 1.3 eq) 在 25°C, 然后在 60°C 搅拌 7 小时。向溶液中加入水 (5 mL), 用 1N HCl 调节 pH=3-4, 然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。得到化合物 36-8。LCMS (ESI) m/z: 363.2 (M+1)。

20 步骤七: 化合物 36 的制备

将化合物 36-8 (250 mg, 690.34 μmol , 1 eq) 溶解于 i-PrOH (2 mL) 中, 于 0°C 加入 NaOH (3 M, 460.23 μL , 2 eq), 然后于 25°C 搅拌 1 小时。将溶液过滤, 将滤液直接纯化。粗产物通过制备型 HPLC 纯化(柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈; 乙腈的含量从 1% 至 6%, 4 min)。得到化合物 36。LCMS (ESI) m/z: 305 (M+1), 327 (M+23); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 2H)。

实施例 37



步骤一：化合物 37-2 的制备

将 22-1 (2 g, 7.32 mmol, 1 eq) 与氧杂环丁烷-3-基甲醇 (774.32 mg, 8.79 mmol, 1.2 eq) 溶于四氢呋喃 (30mL) 溶液中, 加入 PPh_3 (2.88g, 10.99mmol, 1.5eq) 和 DIAD (2.22g, 10.99mmol, 2.14mL, 1.5eq)。将混合物在 20℃ 搅拌 5 小时。反应混合物用 100 mL H_2O 稀释, 并用 200 mL EA 萃取 (100mL $\times$ 2)。合并的有机层用 100 mL 盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 3/1) 纯化得 37-2。

步骤二：化合物 37-3 的制备

将化合物 37-2 (1.39 g, 4.05 mmol, 1eq)、双联频哪醇硼酸酯 (2.57 g, 10.12 mmol, 2.5 eq)、Pd (dppf) Cl_2 (592.33 mg, 809.51 μmol , 0.2 eq)、乙酸钾 (1.19 g, 12.14 mmol, 3 eq) 溶于二氧六环 (26 mL) 中, 然后将混合物在 N_2 下于 70℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物用 20 mL H_2O 稀释, 并用 60 mL EA 萃取, 用 60mL 盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1) 得到化合物 37-3。LCMS (ESI) m/z: 391.2 (M+1)。

步骤三：化合物 37-4 的制备

将化合物 37-3 (3.8 g, 9.74 mmol, 1 eq) 溶于 THF (38 mL) 和 H_2O (38 mL) 的混合溶剂中, 在室温下加入过硼酸钠四水合物 (2.25 g, 14.61 mmol, 1.5 eq), 脱气并用 N_2 置换 3 次, 然后将混合物在 N_2 下于 20℃ 搅拌 1.5 小时。将反应混合物过滤, 然后用 20 mL H_2O 稀释, 并用 40 mL EA 萃取 (20mL $\times$ 2)。合并的有机层用 40 mL 盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 2/1) 纯化得到化合物 37-4。LCMS (ESI) m/z: 281.2 (M+1)。

步骤四：化合物 37-5 的制备

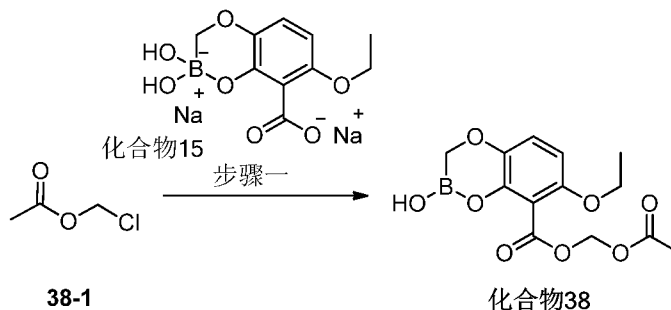
将化合物 37-4 (140 mg, 499.51 μmol , 1 eq) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 在室温下加入 2-碘甲基频哪醇硼酸酯 (200.73 mg, 749.27 μmol , 1.5 eq), Na_2CO_3 (79.42 mg, 749.27 μmol , 1.5 eq), 脱气并用 N_2 置换 3 次, 然后将混合物在 N_2 下于 60℃ 下搅拌 6 小时。将反应混合物用 30 mL H_2O 稀释, 并通过柠檬酸调节 pH = 4, 然后用 EA (20 mL $\times$ 5) 萃取, 并用 40 mL 盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 37-5。LCMS (ESI) m/z: 339.2 (M+1)。

步骤五：化合物 37 的制备

将化合物 37-5 (90 mg, 266.18 μmol , 1 eq) 溶于 i-PrOH (1 mL) 中, 加入 NaOH (2 M, 266.18 μL , 2 eq)。将混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。反应混合物用 1mL H_2O 稀释。混合物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 含 10 mM NH_4HCO_3 的水与乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% 至 6%, 4min) 得到化合物 37。LCMS (ESI) m/z: 281.1 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 6.4, 8.1 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (tt, J = 6.3, 8.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H)。

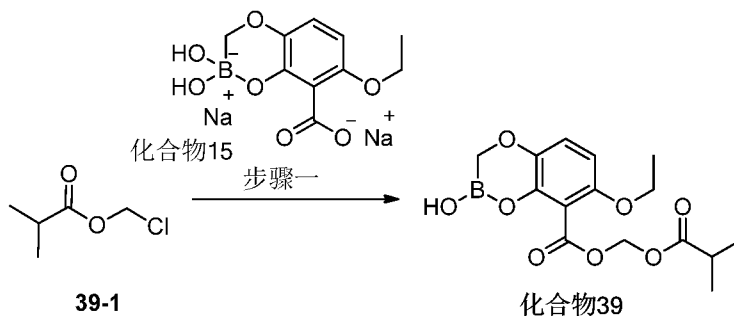
实施例 38

71



将化合物 38-1(100 mg, 333.36 μmol , 1 *eq*), 化合物 15 (72.35 mg, 666.71 μmol , 2 *eq*), K_2CO_3 (92.15 mg, 666.71 μmol , 2 *eq*), 碘化钾(110.67 mg, 666.71 μmol , 2 *eq*) 溶于 DMF (2 mL)中, 用氮气置换 3 次, 混合物在 N_2 下于 50°C 搅拌 12 小时, 反应混合物用 H_2O 1 mL 和乙腈 1 mL 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 含 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 13% 至 43%, 10min)。获得化合物 38。LCMS (ESI) m/z : 620.1 (2M); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

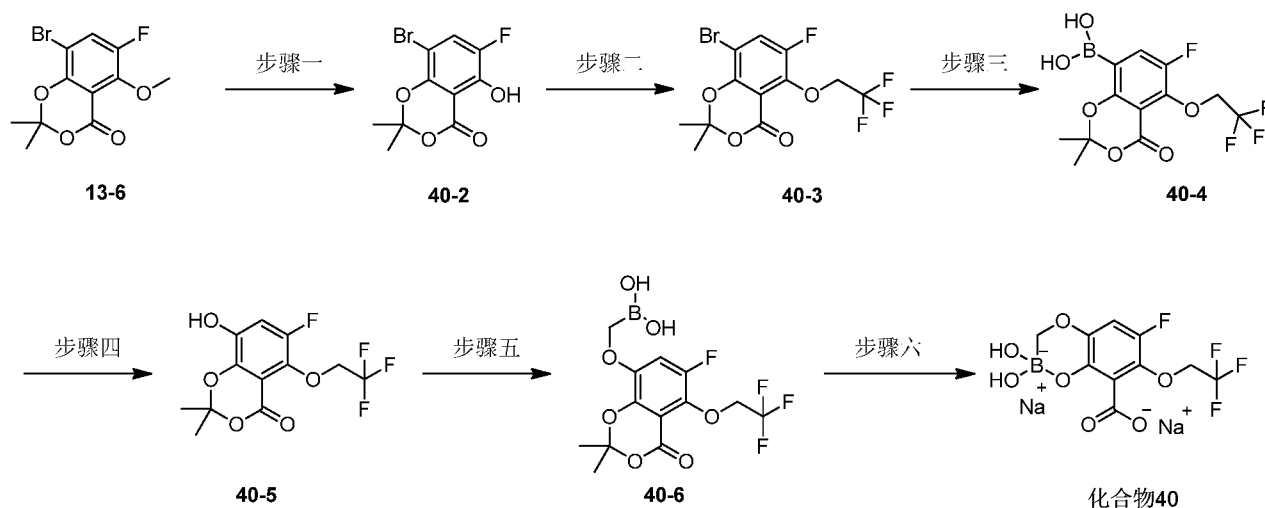
实施例 39



步骤一: 化合物 142 的制备

将化合物 15 (100 mg, 333.36 μmol , 1 *eq*), 2-甲基丙酸氯甲酯(91.06 mg, 666.71 μmol , 2 *eq*), 碘化钾 (166.01 mg, 1.00 mmol, 3 *eq*), 碳酸钾 (46.07 mg, 333.36 μmol , 1*eq*) 混合于 N,N -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后在氮气气氛下将混合物在 50°C 搅拌 12 h。通过添加 0.5mL 水淬灭反应混合物, 然后过滤以得到滤液。残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 7%-40%, 9min)。获得化合物 39。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 - 1.19 (m, 6H)。

实施例 40



步骤一：化合物 40-2 的合成

将化合物 13-6 (2.6 g, 8.52 mmol, 1 eq) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入三氯化硼 (1M, 17.04 mL, 2 eq)。将混合物在 -40℃ 下搅拌 1 小时。向混合物添加碳酸氢钠 (30 mL), 然后将反应混合物用 20 mL 水稀释并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1) 纯化得化合物 40-2。LCMS (ESI) m/z: 291.0(M+1)。

步骤二：化合物 40-3 的合成

将化合物 40-2 (1.5 g, 5.15 mmol, 1 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.07 g, 7.73 mmol, 1.5 eq) 和三氟甲磺酸 2, 2, 2-三氟乙基酯 (2.39 g, 10.31 mmol, 2 eq)。将混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。将粗产物在 25℃ 下用石油醚搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得化合物 40-3。

步骤三：化合物 40-4 的合成

将化合物 40-3 (1 g, 2.68 mmol, 1 eq) 溶解在二氧六环 (30 mL) 中, 加入双联频那醇硼酸酯 (1.36 g, 5.36 mmol, 2 eq) 和乙酸钾 (789.13 mg, 8.04 mmol, 3 eq), 最后加入 Pd(dppf)Cl₂ (437.76 mg, 536.06 μmol, 0.2 eq), 将混合物在 60℃ 下搅拌 8 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)。得到 40-4。LCMS (ESI) m/z: 339.0(M+1)。

步骤四：化合物 40-5 的合成

将化合物 40-4 (1.5 g, 4.44 mmol, 1 eq) 溶解在 THF (5 mL) 和 H₂O (5 mL) 的混合溶液中, 加入四水合高硼酸钠 (1.37 g, 8.88 mmol, 1.71 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 40 mL 盐水 (20 mL × 2) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1)。得到 40-5。LCMS (ESI) m/z: 311.0(M+1)。

步骤五：化合物 40-6 的合成

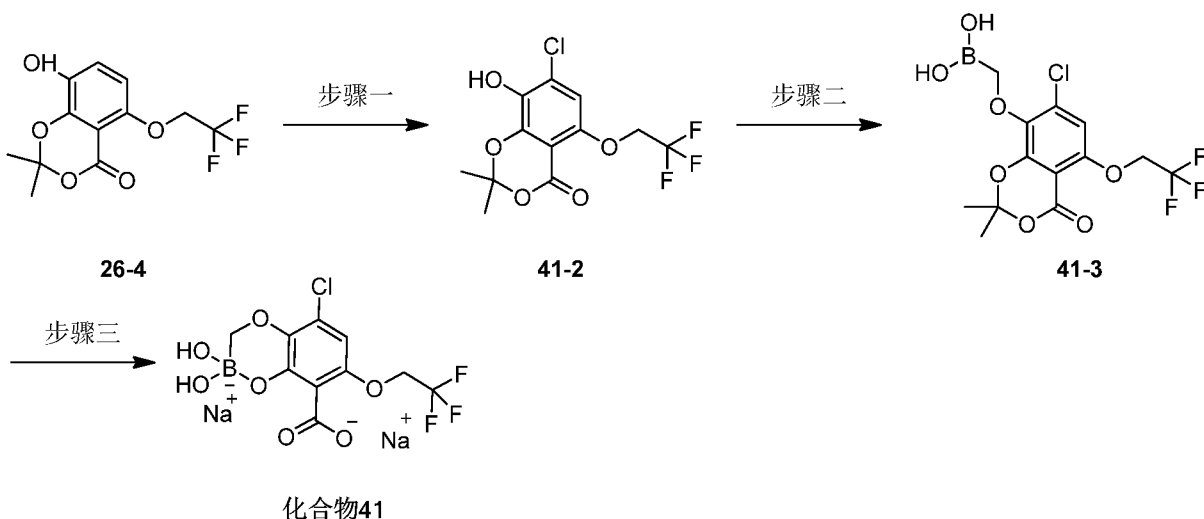
将化合物 40-5 (200 mg, 644.75 μmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (133.67 mg, 967.12 μmol,

1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (345.46 mg, 1.29 mmol, 2 eq), 将混合物在 65℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 30 mL 乙酸乙酯萃取 (15 mL × 2)。合并的有机层用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 40-6。LCMS (ESI) m/z : 369.1(M+1)。

步骤六: 化合物 40 的合成

- 5 将化合物 40-6 (130 mg, 353.22 μ mol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 353.22 μ L, 2 eq)。将混合物在 25℃ 搅拌 0.5 小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μ m; 流动相: 含有 10 mM NH_4HCO_3 的水与乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% 至 20%, 8 min) 得到化合物 40。LCMS (ESI) m/z : 311.0(M+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 8.35 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 5.93 - 5.65 (m, 2H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 11.4 Hz, 1H)。
- 10

实施例 41



步骤一: 化合物 41-2 的制备

- 15 将化合物 26-4 (1 g, 3.42 mmol, 1 eq) 溶于 THF (10 mL) 中, 在室温下加入二氯海因 (876.52 mg, 4.45 mmol, 1.3 eq)。混合物在 50℃ 下搅拌 4 小时后减压浓缩反应混合物以除去溶剂。将残余物用 H_2O 20 mL 稀释, 并用 EA 40 mL (20 mL × 2) 萃取, 并用盐水 40 mL 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 4/1) 纯化得到化合物 41-2。LCMS (ESI) M/Z : 327.1 ($M+1$)。

步骤二: 化合物 41-3 的制备

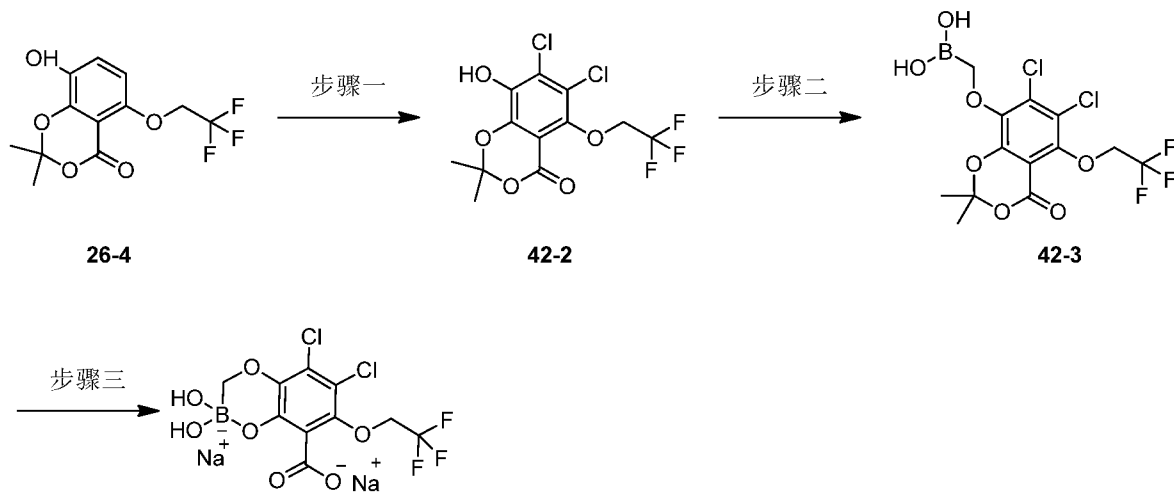
- 20 将化合物 41-2 (774 mg, 2.37 mmol, 1 eq), 2-碘甲基硼酸频哪醇酯 (952.18 mg, 3.55 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (392.98 mg, 2.84 mmol, 1.2 eq) 溶于乙腈 (8 mL), 用氮气置换 3 次。混合物在氮气保护下 60℃ 下搅拌 3 小时。将残余物用 H_2O 20 mL 稀释, 并用 EA 100 mL (50 mL × 2) 萃取, 并用盐水 100 mL 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 mm×10 μ m; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 25%-55%, 23 min) 得到化合物 41-3。LCMS (ESI) m/z : 385.1 ($M+1$)。

- 25 步骤三: 化合物 41 的制备

将化合物 41-3 (200 mg, 520.16 μ mol, 1 eq) 溶于 i-PrOH (2 mL), 室温滴加 NaOH 水溶液 (2 M, 520.16 μ L, 2 eq)。混合物 20℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物用 H_2O 1 mL 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters

Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 含 10 mM NH₄HCO₃ 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-12%, 6 min) 得到化合物 41。LCMS (ESI) m/z: 327.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.50 (s, 1 H), 4.37 (q, J = 8.59 Hz, 2 H), 3.31 (s, 2 H)。

实施例 42



5

化合物42

步骤一: 化合物 42-2 的制备

将化合物 26-4 (1 g, 3.42 mmol, 1 eq) 溶于 THF (10 mL) 中, 在室温下加入二氯海因 (876.52 mg, 4.45 mmol, 1.3 eq)。混合物在 50℃ 下搅拌 4 小时后减压浓缩反应混合物以除去溶剂。将残余物用 H₂O 20 mL 稀释, 并用 EA 40 mL (20 mL × 2) 萃取, 并用盐水 40 mL 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 通过柱色

10

谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 4/1) 纯化得到化合物 42-2。LCMS (ESI) m/z: 361.1 (M+1)。

步骤二: 化合物 42-3 的制备

将化合物 42-2 (774 mg, 2.37 mmol, 1 eq), 2-碘甲基硼酸频哪醇酯 (952.18 mg, 3.55 mmol, 1.5 eq), K₂CO₃ (392.98 mg, 2.84 mmol, 1.2 eq) 溶于乙腈 (8 mL), 用氮气置换 3 次。混合物在氮气保护下 60℃ 下搅拌 3 小时。将残余物用 H₂O 20 mL 稀释, 并用 EA 100 mL (50 mL × 2) 萃取, 并用盐水 100 mL 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥,

15

过滤并减压浓缩得到粗品, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 mm×10 μm; 流动相: 含 0.1% TFA 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 25% 至 55%, 23 min) 得到化合物 42-3。LCMS (ESI) m/z: 419.1 (M+1)。

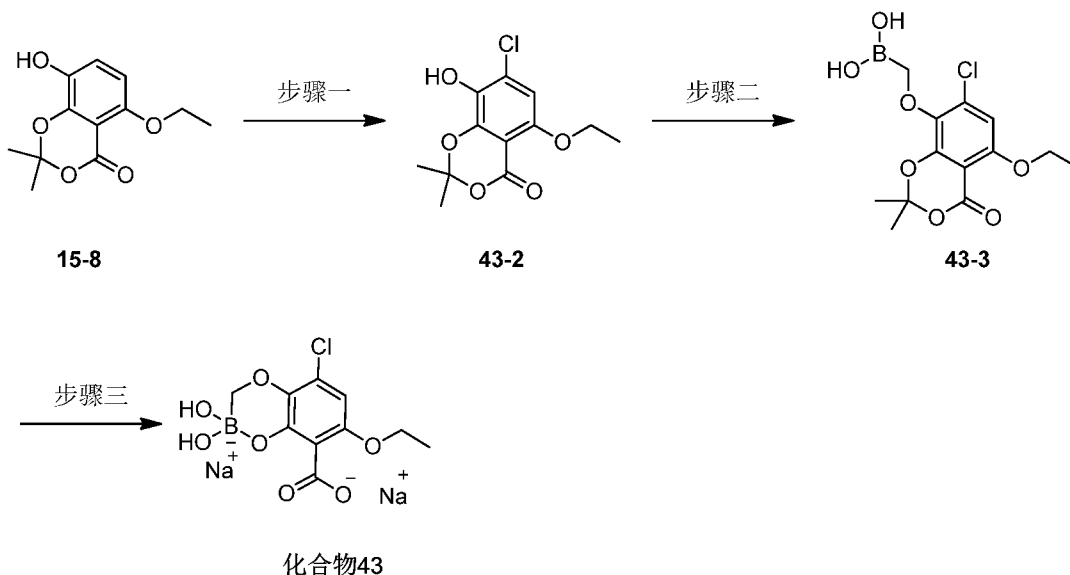
步骤三: 化合物 42 的制备

将化合物 42-3 (70 mg, 167.09 μmol, 1 eq) 溶于 i-PrOH (1 mL), 室温滴加 NaOH 水溶液 (2 M, 167.09 μL, 2 eq)。混合物 20℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物用 H₂O (1 mL) 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 含 10 mM NH₄HCO₃ 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 2% 至 32%, 9 min) 得到化合物 42。LCMS (ESI) m/z: 361.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4.41 (q, J = 8.63 Hz, 2 H), 3.39 (s, 2 H)。

20

实施例 43

75



步骤一：化合物 43-2 的制备

将化合物 15-8 (1.6 g, 6.72 mmol, 1 eq) 溶于 THF (16mL) 中, 在室温下加入二氯海因 (1.32 g, 6.72 mmol, 1 eq)。混合物在 50℃ 下搅拌 4 小时后减压浓缩反应混合物以除去溶剂。将残余物用 H₂O 20mL 稀释, 并用 EA 100mL (50mL × 2) 萃取, 并用盐水 100mL 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到粗产物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 (250×70mm, 10 μm); 流动相: 水 (含 0.1%TFA) 和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 30%-60%, 25 min) 得到 43-2。LCMS (ESI) m/z: 273.1 (M+1)。

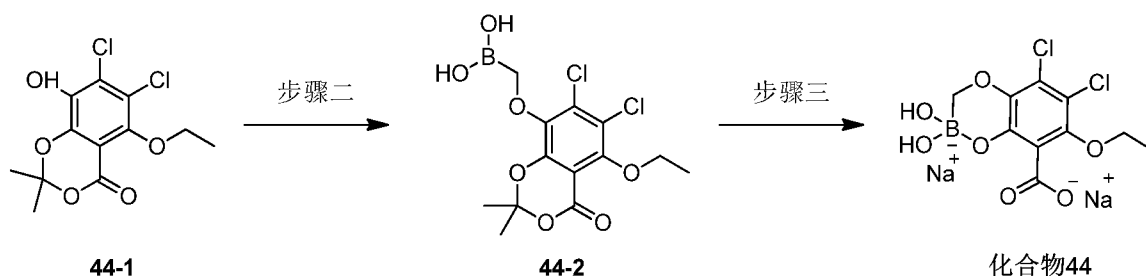
步骤二：化合物 43-3 的制备

将化合物 43-2 (500 mg, 1.83 mmol, 1 eq), 2-碘甲基硼酸频哪醇酯 (589.48 mg, 2.20 mmol, 1.2 eq), K₂CO₃ (304.11 mg, 2.20 mmol, 1.2 eq) 溶于乙腈 (5 mL), 用氮气置换 3 次。混合物在氮气保护下 60℃ 下搅拌 4 小时。将残余物用 H₂O 20mL 稀释并用 2 M 盐酸调节 pH=4, 并用 EA 200mL (50 mL × 4) 萃取, 并用盐水 200mL 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到化合物 43-3。LCMS (ESI) m/z: 331.1 (M+1)。

步骤三：化合物 43 的制备

将化合物 43-3 (739 mg, 2.24 mmol, 1 eq) 溶于 i-PrOH (7.5 mL), 室温滴加 NaOH (89.43 mg, 2.24 mmol, 1 eq)。混合物 20℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物用 H₂O 4 mL 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化(色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 10 mM NH₄HCO₃ 的水溶液 和 乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%-10%, 5 min) 得到化合物 43。LCMS (ESI) m/z: 255.1 (M+1-18)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.70 - 6.53 (m, 1 H), 3.86 (br d, J = 6.24 Hz, 2 H), 3.21 - 2.79 (m, 2 H), 1.15 (t, J = 7.03 Hz, 3 H)。

实施例 44



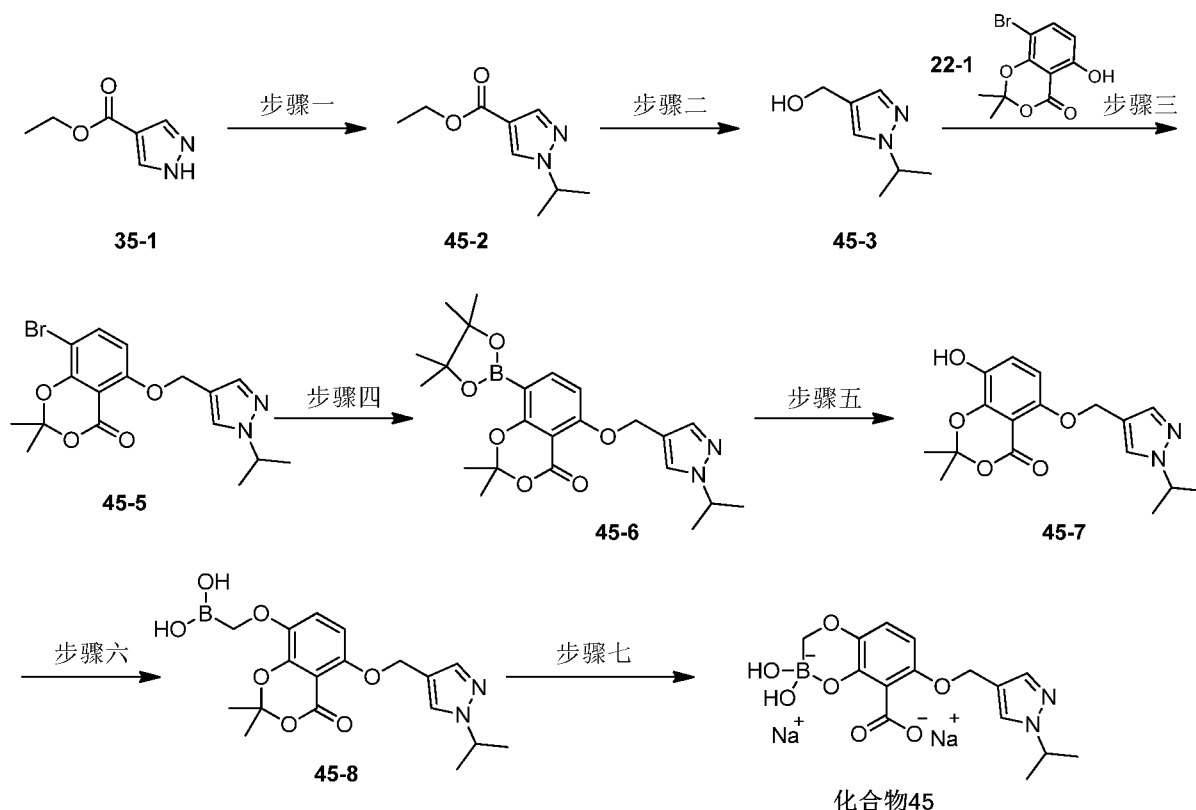
步骤一：化合物 44-2 的合成

将化合物 44-1 (350 mg, 1.14 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (236.26 mg, 1.71 mmol, 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (396.89 mg, 1.48 mmol, 1.3 eq)。在 65°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释并用乙酸乙酯 30 mL (15 mL × 2) 萃取, 然后用盐酸 (0.5 N) 将 pH 调节至 5-7, 用乙酸乙酯 15 mL (15 mL × 1) 萃取, 合并的有机层用 20 mL 盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到残留物。获得化合物 44-2。LCMS (ESI) m/z: 365.1 (M+1)。

步骤二: 化合物 44 的合成

将化合物 44-2 (310 mg, 849.38 μmol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 849.38 μL, 2 eq)。将混合物在 25°C 搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1% 至 12%, 6min)。得到化合物 44。LCMS (ESI) m/z: 289.0 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 3.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 45



步骤一: 化合物 45-2 的制备

15 向化合物 35-1 (4 g, 28.54 mmol, 1 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液中加入碳酸铯 (11.16 g, 34.25 mmol, 1.2 eq) 和 2-碘丙烷 (5.82 g, 34.25 mmol, 3.42 mL, 1.2 eq)。将混合物在 40°C 下搅拌 1 小时。通过添加 50 mL 水淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 100 mL (50 mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 100 mL (50 mL × 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 45-2。

步骤二: 化合物 45-3 的制备

20 于 0-5°C, 将四氢铝锂 (1.15 g, 30.18 mmol, 1.1 eq) 加入四氢呋喃 (50 mL) 中, 缓慢滴加化合物 45-2 (5 g, 27.44 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。在 0-10°C 下依次加入

水 (1.15mL), 氢氧化钠溶液 (质量含量为 15%, 1.15mL), 水 (3.45 mL) 淬灭反应混合物, 然后在 20℃ 下搅拌约 15min, 然后加入 2g 硫酸镁, 然后过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 45-3。

步骤三: 化合物 45-5 的制备

在 0-5℃ 下, 向化合物 22-1 (2 g, 7.32 mmol, 1 eq) 和化合物 45-3 (1.23 g, 8.79mmol, 1.2 eq) 的四氢呋喃 (20mL) 中加入三苯基膦 (2.31 g, 8.79 mmol, 1.2eq) 和 DIAD (1.78g, 8.79mmol, 1.71mL, 1.2eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 3/1) 纯化。得到 45-5。LCMS (ESI) m/z: 395.0/396.9 (M+1/M+3)。

步骤四: 化合物 45-6 的制备

将化合物 45-5 (2.6 g, 6.58 mmol, 1 eq), 4, 4,5,5-四甲基-2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (3.34 g, 13.16 mmol, 2 eq), Pd (dppf) Cl₂ (481.33 mg, 657.82 μmol, 0.1 eq), 醋酸钾 (1.94 g, 19.73 mmol, 3 eq) 混合于二氧六环 (30 mL) 溶液中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下在 70℃ 下搅拌 12 小时。通过添加 50 mL 水淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 100 mL (50 mL × 2) 萃取。合并的有机层用 50 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 2/1) 纯化。获得化合物 45-6。LCMS (ESI) m/z: 443.2 (M+1)。

步骤五: 化合物 45-7 的制备

将化合物 45-6 (1.4 g, 3.17 mmol, 1 eq), 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (973.99 mg, 6.33 mmol, 1.22 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 50mL 水稀释, 并用 50mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 50mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1)。获得化合物 45-7。LCMS (ESI) m/z: 333.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

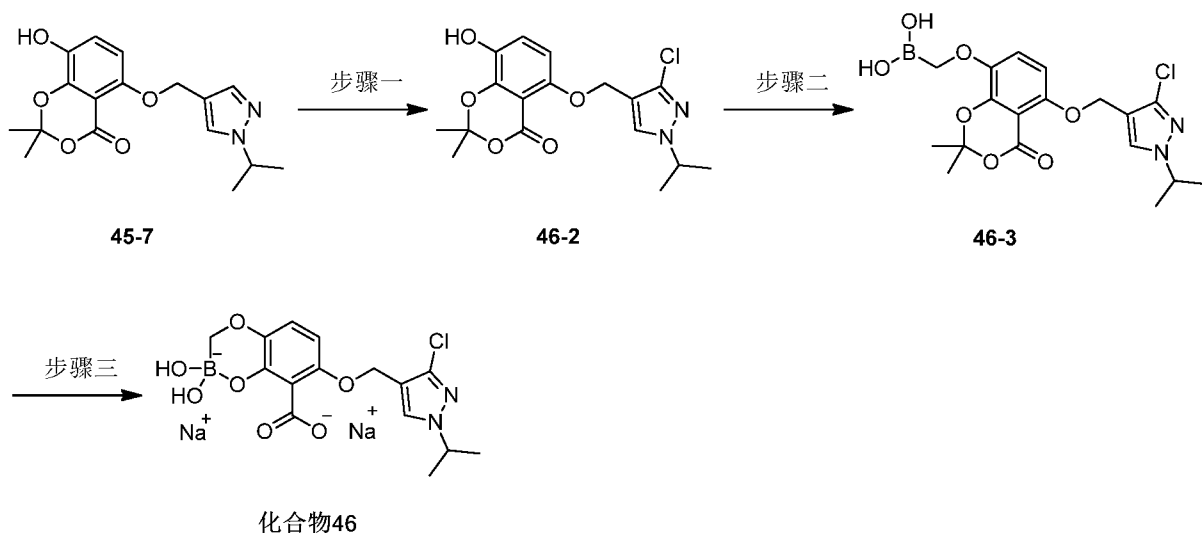
步骤六: 化合物 45-8 的制备

将化合物 45-7 (200 mg, 601.78 μmol, 1eq), 2- (碘甲基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (153.15 mg, 571.69 μmol, 0.95 eq), 碳酸钾 (91.49 mg, 661.95 μmol, 1.1 eq) 混合在乙腈 (3 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下在 60℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 10mL 水稀释并用乙酸乙酯 10mL 萃取, 然后将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到部分粗产物。然后将水层用盐酸 (1 N) 调节 pH < 5, 然后用乙酸乙酯 10 mL 萃取, 有机物经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。获得化合物 45-8。粗产物无需纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 391.0 (M+1)。

步骤七: 化合物 45 的制备

将化合物 45-8 (80 mg, 205.03 μmol, 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (2 M, 205.03 μL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。将混合物过滤以得到滤液。滤液通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150×25mm×5μm; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 0% 至 10%, 7min)。获得化合物 45。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 6.8, 8.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.7, 14.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 3.21 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z: 333.3 (M+1)。

实施例 46



步骤一：化合物 46-2 的制备

向化合物 45-7 (440 mg, 1.32 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入二氯海因 (156.50 mg, 794.34 μmol , 0.6 eq)。将混合物在 45℃ 下搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 4/1）纯化得到化合物 46-2。LCMS (ESI) m/z : 367.0 (M+1)。

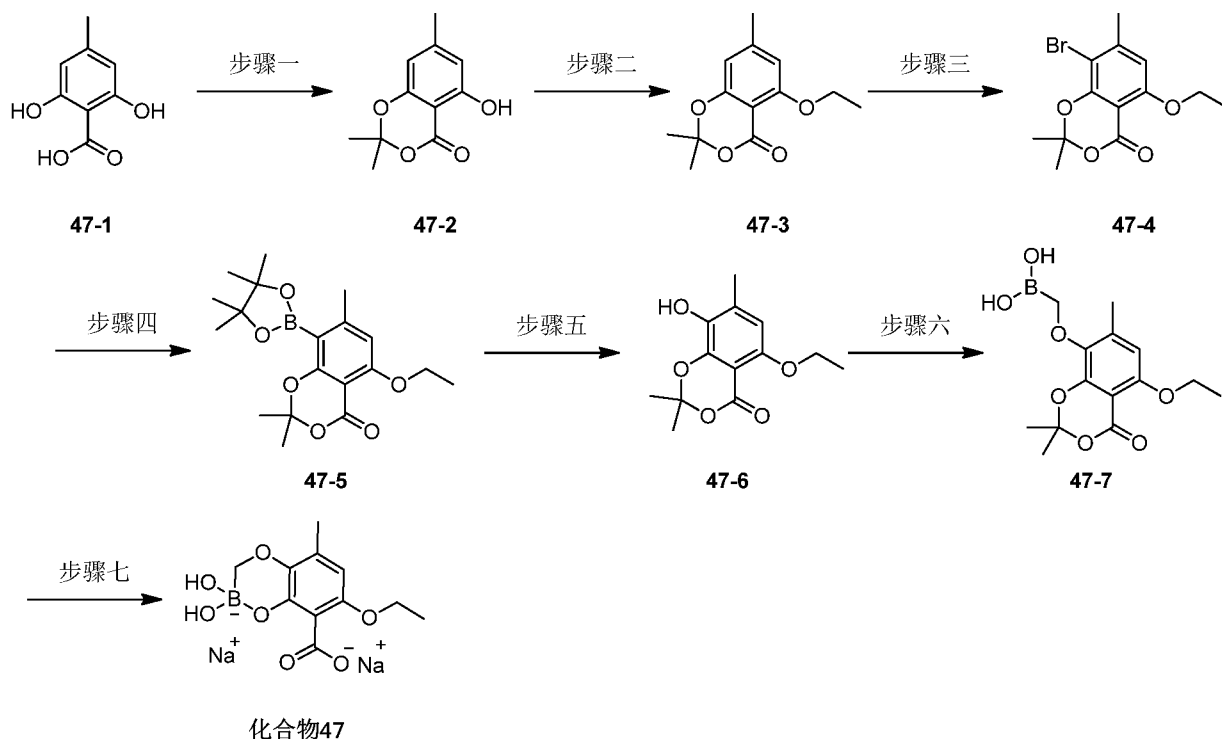
步骤二：化合物 46-3 的制备

将化合物 46-2 (80.00 mg, 218.11 μmol , 1 eq)，2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (58.43 mg, 218.11 μmol , 1 eq)，碳酸钾 (33.16 mg, 239.92 μmol , 1.1 eq) 混合于乙腈 (2mL) 中，脱气并用氮气置换 3 次，然后将混合物在氮气气氛下在 60℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物用 5mL 水稀释，并用 5mL 乙酸乙酯萃取。然后将水层用盐酸水溶液 (1N) 调节至 pH < 3，然后用乙酸乙酯 5mL 萃取，将有机层用 5mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得化合物 46-3。LCMS (ESI) m/z : 425.0 (M+1)。

步骤三：化合物 46 的制备

将化合物 46-3 (92.00 mg, 216.65 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (1 mL) 中，加入氢氧化钠溶液 (3 M, 158.88 μL , 2.2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。将混合物过滤以得到滤液。残余物通过制备型 HPLC（色谱柱：Waters Xbridge 150×25mm×5 μm ；流动相：10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈；流动相中乙腈的比例从 1% 至 6%，4min）纯化得到化合物 46。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 367.0 (M+1)。

实施例 47



步骤一：化合物 47-2 的制备

将化合物 47-1(2 g, 11.89 mmol, 1 eq)溶于 DME(10 mL), 然后在 0℃下向该混合物加丙酮(898.05 mg, 15.46 mmol, 1.14 mL, 1.3 eq), DMAP (72.66 mg, 594.72 μmol, 0.05 eq) 和氯化亚砷(1.84 g, 15.46 mmol, 1.12 mL, 1.3 eq), 然后将该混合物在 0-15℃搅拌 16 小时。向混合物中加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 20ml, 用甲基叔丁基醚 (20mL×3) 萃取水溶液。将合并的有机溶液用饱和 NaCl 水溶液 100mL 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并在减压下浓缩溶液。残留物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 80/1) 纯化, 得化合物 47-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.16 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)。

步骤二：化合物 47-3 的制备

将化合物 47-2(1.42 g, 6.82 mmol, 1 eq)和碘乙烷(1.28 g, 8.18 mmol, 654.57 μL, 1.2 eq)溶在 DMF (10 mL)中, 在 15℃下向该混合物加碳酸钾(1.13 g, 8.18 mmol, 1.2 eq), 然后将该混合物在 50℃下搅拌 16 小时。将混合物倒入水 (30mL) 中并用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (50 mL×2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1), 得化合物 47-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.48 - 6.30 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

步骤三：化合物 47-4 的制备

将化合物 47-3(3.38 g, 14.31 mmol, 1 eq) 和 NBS (2.80 g, 15.74 mmol, 1.1 eq)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 然后将该混合物在 40℃下搅拌 4 小时。将混合物加入水 (50mL) 并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。粗产物用石油醚 (30 mL) 洗涤纯化, 过滤, 滤饼真空干燥, 得化合物 47-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.58 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步骤四：化合物 47-5 的制备

将化合物 47-4(3.46 g, 10.98 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)

-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(5.58 g, 21.96 mmol, 2 eq), 乙酸钾(3.23 g, 32.94 mmol, 3 eq)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (896.55 mg, 1.10 mmol, 0.1 eq)溶于无水二氧六环(80 mL)中, 然后将该混合物用氮气置换 3 次, 最后将该混合物在 75℃氮气保护下搅拌 16 小时。将混合物加入水(100mL)并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 2/1), 得化合物 47-5。LCMS (ESI) m/z: 363.2 (M+1)。

步骤五: 化合物 47-6 的制备

将化合物 47-5(4.64 g, 12.81 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(50 mL)和水(25 mL)的混合溶剂中, 在 0℃下加入高硼酸钠四水合物(3.94 g, 25.62 mmol, 4.93 mL, 2 eq), 然后将混合物在氮气保护下于 15℃搅拌 1 个小时。向反应混合物中加入 30 mL 水, 并用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 用盐水(100 mL×1)洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1), 得化合物 47-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.43 (s, 1H), 5.19 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 253.2 (M+1)。

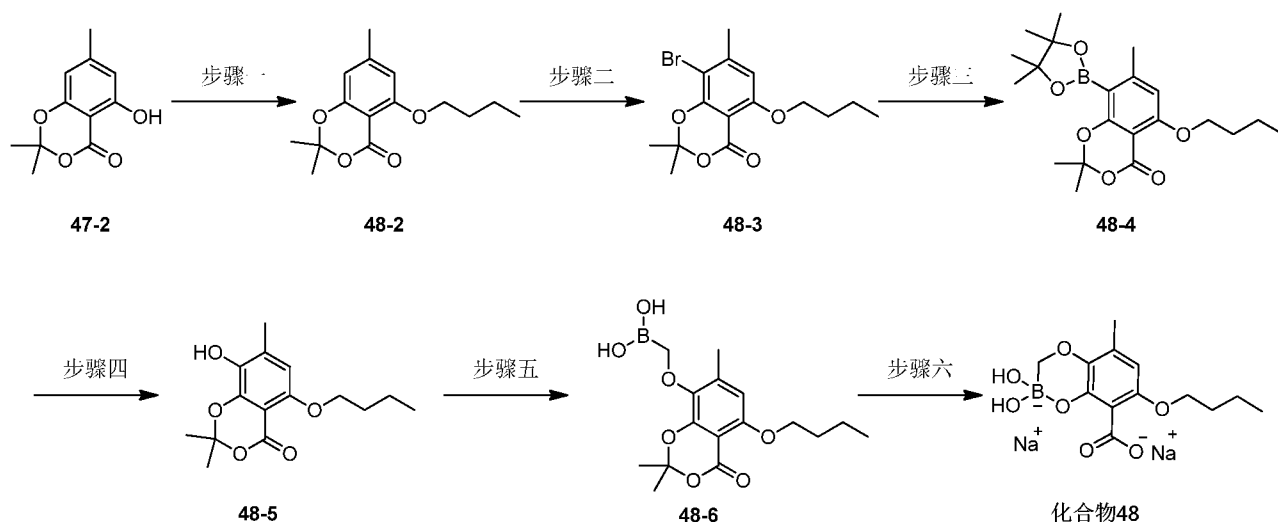
步骤六: 化合物 47-7 的制备

将化合物 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(190.52 mg, 711.16 μmol, 1.3 eq)和化合物 47-6(138 mg, 547.05 μmol, 1 eq)溶于乙腈(2 mL), 在 15℃下向该混合物中加入碳酸钾(113.41 mg, 820.57 μmol, 1.5 eq), 然后将该混合物于 60℃下搅拌 2 小时。向混合物中加入 10 mL 水, 并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 用盐水(30 mL×2)洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩得化合物 47-7。LCMS (ESI) m/z: 311.1 (M+1)。

步骤七: 化合物 47 的制备

将化合物 47-7 (100 mg, 322.47 μmol, 1 eq)溶于异丙醇(0.5 mL), 在 0℃下加入氢氧化钠(2 M, 322.47 μL, 2 eq), 然后将该混合物在 15℃下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 通过制备型 HPLC 纯化(色谱柱: Waters Xbridge 150×25mm×5μm; 流动相: 含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1%至 6%, 4min)得化合物 47。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.21 (s, 1H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 253.1 (M+1)。

实施例 48



步骤一: 化合物 48-2 的制备

将化合物 47-2(2 g, 9.61 mmol, 1 eq)和 1-溴丁烷(1.58 g, 11.53 mmol, 1.24 mL, 1.2 eq)溶于 DMF (20 mL)中, 然后在 15℃下向该混合物加碳酸钾(1.59 g, 11.53 mmol, 1.2 eq), 最后将该混合物在 50℃下搅拌 16 小时。将混合物加入水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1), 得化合物 48-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.45 - 6.31 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.57 (dd, *J* = 7.4, 15.1 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步骤二: 化合物 48-3 的制备

将化合物 48-2(1.87 g, 7.07 mmol, 1 eq)和 NBS (1.39 g, 7.78 mmol, 1.1 eq)溶于无水四氢呋喃(30 mL), 然后将该混合物在 40℃下搅拌 4 小时。将混合物加入水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。粗产物用石油醚(20 mL)洗涤纯化, 过滤, 滤饼真空干燥, 得化合物 48-3。

步骤三: 化合物 48-4 的制备

将化合物 48-3(2.61 g, 7.60 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.86 g, 15.21 mmol, 2 eq), 乙酸钾(2.24 g, 22.81 mmol, 3 eq)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (621.02 mg, 760.46 μmol, 0.1 eq)溶于无水二氧六环(50 mL)中, 然后将该混合物用氮气置换三次, 最后将该混合物在 75℃下搅拌 16 小时。将混合物加入水(100mL)并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 2/1), 得化合物 48-4。LCMS (ESI) *m/z*: 391.1 (M+1)。

步骤四: 化合物 48-5 的制备

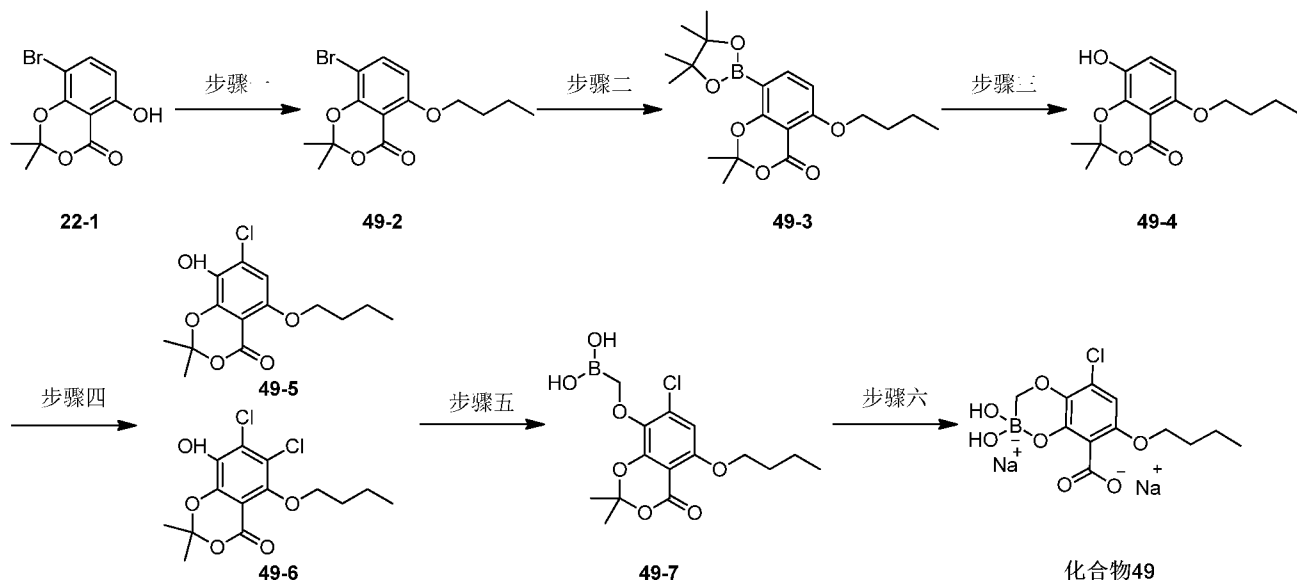
将化合物 48-4(576 mg, 1.48 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中, 在 0℃下加入四水合高硼酸钠(454.16 mg, 2.95 mmol, 567.70 μL, 2 eq), 然后将混合物在氮气保护下于 15℃搅拌 1 个小时。向反应混合物中加入 20 mL 水, 并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 用盐水(50 mL×1)洗涤, 经 Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1), 得化合物 48-5。LCMS (ESI) *m/z*: 281.2(M+1)。

步骤五: 化合物 48-6 的制备

将化合物 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(152.44 mg, 569.00 μmol, 1.1 eq)和化合物 48-5(145 mg, 517.27 μmol, 1 eq)溶于乙腈(5 mL), 在 15℃下向该混合物中加入碳酸钾(107.24 mg, 775.91 μmol, 1.5 eq), 然后将该混合物于 60℃下搅拌 2 小时。向混合物中加入 10 mL 水, 并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 用盐水(30 mL×2)洗涤, 经无水 Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩得化合物 48-6。LCMS (ESI) *m/z*: 339.0 (M+1)。

步骤六: 化合物 48 的制备

将化合物 48-6 (176 mg, 520.46 μmol, 1 eq)溶于异丙醇(1 mL), 在 0℃下加入氢氧化钠 (3 M, 346.98 μL, 2 eq), 然后将该混合物在 15℃下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 得化合物 48。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.19 (s, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI) *m/z*: 339.2(M+1)。



步骤一：化合物 49-2 的合成

将化合物 22-1 (4 g, 14.65 mmol, 1 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入磷酸钾 (7.77 g, 36.62 mmol, 2.5 eq.) 和 1-碘丁烷 (4.04 g, 21.97 mmol, 2.50 mL, 1.5 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 8 小时。将残余物用水 10 mL 稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2)。合并的有机层用盐水 10 mL 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。未经纯化。获得 49-2。LCMS (ESI) m/z: 329.1 (M+1)。

步骤二：化合物 49-3 的合成

将化合物 49-2 (4.3 g, 13.06 mmol, 1 eq) 溶解在二氧六环 (50 mL) 中, 加入双联频那醇硼酸酯 (6.63 g, 26.13 mmol, 2 eq), 乙酸钾 (3.85 g, 39.19 mmol, 3 eq), 最后加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.13 g, 2.61 mmol, 0.2 eq)。将混合物在 65℃ 搅拌 8 小时, 将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 0/1)。得到化合物 49-3。LCMS (ESI) m/z: 377.2 (M+1)。

步骤三：化合物 49-4 的合成

将化合物 49-3 (6.3 g, 16.74 mmol, 1 eq) 溶解于四氢呋喃 (30 mL) 和水 (30 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (5.15 g, 33.49 mmol, 6.44 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 4/1)。获得化合物 49-4。LCMS (ESI) m/z: 267.2 (M+1)。

步骤四：化合物 49-5, 49-6 的合成

将化合物 49-4 (1.55 g, 5.82 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入二氯海因 (1.15 g, 5.82 mmol, 1 eq)。将混合物在 50℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到残余物。粗产物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Phenomenex luna C18 250×70 mm×10 μm; 流动相: 水 (含 1% 的三氟乙酸) 和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 50%-80%, 20 min)。得到化合物 49-5。LCMS (ESI) m/z: 301.1 (M+1)。得到化合物 49-6。

LCMS (ESI) m/z: 335.1 (M+1)。

步骤五：化合物 49-7 的合成

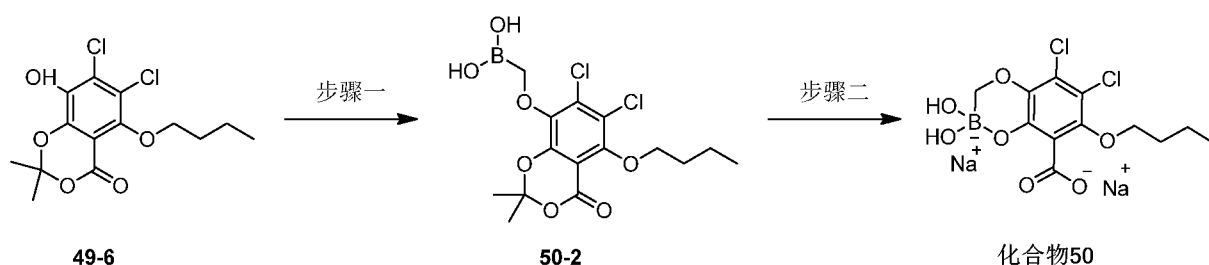
将 49-5 (380 mg, 1.26 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (261.96 mg, 1.90 mmol, 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (440.06 mg, 1.64 mmol, 1.3 eq)。将混合物在 65℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 49-7。LCMS (ESI) m/z : 359.1(M+1)。

5 步骤六: 化合物 49 的合成

将化合物 49-7 (400 mg, 1.12 mmol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 1.12 mL, 2 eq), 将混合物在 25℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩得到残留物, 无需纯化, 得到化合物 49。LCMS (ESI) m/z : 283.1(M-18+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.66 (s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

10

实施例 50



步骤一: 化合物 50-2 的合成

将化合物 49-6 (400 mg, 1.19 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (247.41 mg, 1.79 mmol, 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (415.62 mg, 1.55 mmol, 1.3 eq)。在 65℃ 下搅拌 8 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释并用 40 mL (20 mL × 2) 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。无需纯化, 得到化合物 50-2。LCMS (ESI) m/z : 393.0(M+1)。

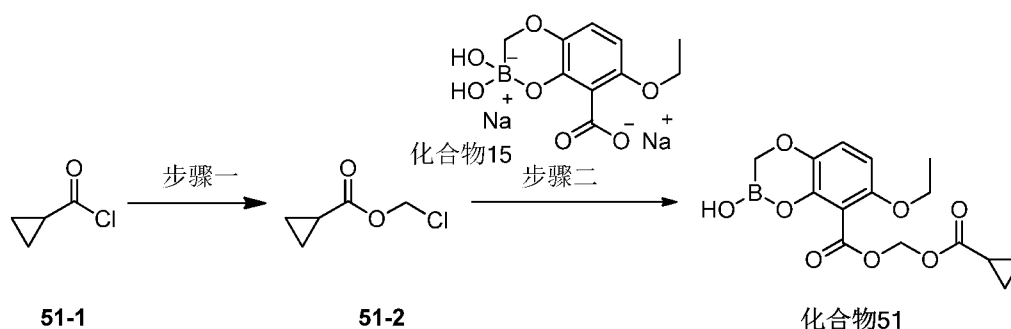
15

步骤二: 化合物 50 的合成

将化合物 50-2 (500 mg, 1.27 mmol, 1 eq) 溶解在异丙醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 1.27 mL, 2 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1% 至 30%, 9 min)。得到化合物 50。LCMS (ESI) m/z : 317.0(M-18+1); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 3H)。

20

实施例 51



25 步骤一: 化合物 51-2 的制备

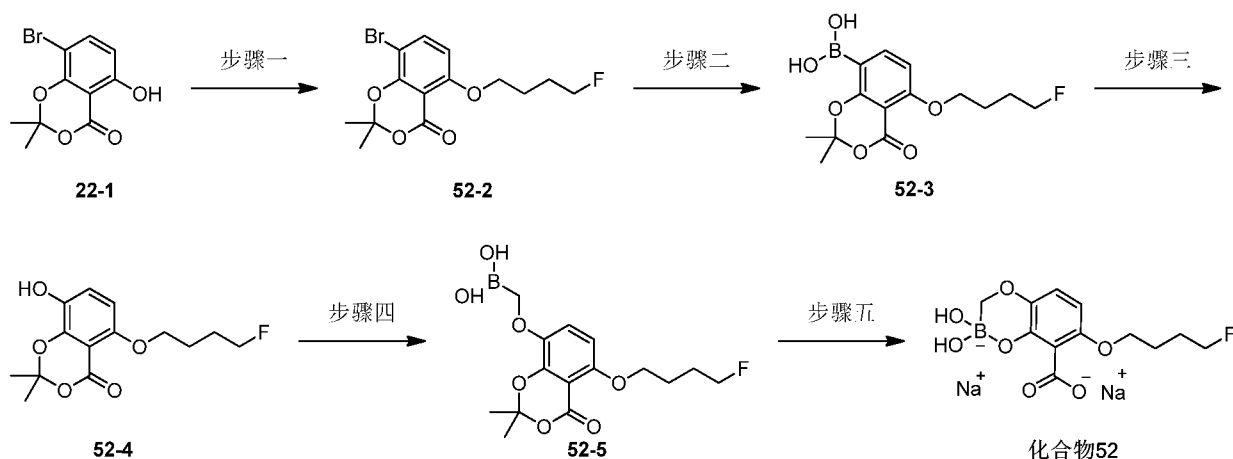
在 0-5℃ 下, 向 51-1 (10 g, 95.66 mmol, 8.70 mL, 1 eq) 和多聚甲醛 (2.87 g, 95.66 mmol, 2.64 mL, 1

eq) 的混合物中, 添加氯化锌 (1 M, 1.91 mL, 0.02 eq), 然后将混合物在氮气气氛下于 20℃ 搅拌 12 h。然后加热至 90℃ 并再搅拌 4 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。粗产物减压蒸馏 (70℃, 133 Pa 压力/油泵)。获得化合物 51-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.64 (s, 2H), 1.61 (qd, *J* = 4.1, 8.4 Hz, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)。

5 步骤二: 化合物 51 的制备

将化合物 15 (100 mg, 333.36 μmol, 1 eq), 化合物 51-2 (89.71 mg, 666.72 μmol, 2 eq), 碘化钾 (166.01 mg, 1.00 mmol, 3 eq), 碳酸钾 (92.15 mg, 666.72 μmol, 2 eq) 混在 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下在 50℃ 搅拌 12 h。通过添加 0.5 mL 水淬灭反应混合物, 然后过滤以得到滤液。通过制备型 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 含 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 7% 至 37%, 8 min) 纯化得化合物 51。LCMS (ESI) *m/z*: 672.0 (2M); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 0.90 (m, 4H)。

实施例 52



15 步骤一: 化合物 52-2 的合成

将化合物 22-1 (2 g, 7.32 mmol, 1 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.52 g, 10.98 mmol, 1.5 eq) 和 1-溴-4-氟丁烷 (1.48 g, 9.52 mmol, 1.02 mL, 1.3 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 8 小时。将残余物用水 10 mL 稀释, 并用 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2), 合并的有机层用盐水 10 mL 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 52-2。

20 步骤二: 化合物 52-3 的合成

将化合物 52-2 (2.6 g, 7.49 mmol, 1 eq) 溶解在二氧六环 (50 mL) 中, 加入双联频那醇硼酸酯 (3.80 g, 14.98 mmol, 2 eq) 和乙酸钾 (2.20 g, 22.47 mmol, 3 eq), 最后加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.22 g, 1.50 mmol, 0.2 eq), 用氮气置换三次。将混合物在 65℃ 搅拌 8 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 0/1) 纯化, 得到化合物 52-3。LCMS (ESI) *m/z*: 313.0 (M+1)。

步骤三: 化合物 52-4 的合成

将化合物 52-3 (3.4 g, 8.62 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (15 mL) 和水 (15 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (2.65 g, 17.25 mmol, 3.32 mL, 2 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物用 20 mL 水稀释并用

20mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 40mL 盐水 (20mL×2) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 至 1/1) 纯化得化合物 52-4。LCMS (ESI) m/z: 285.0 (M+1)。

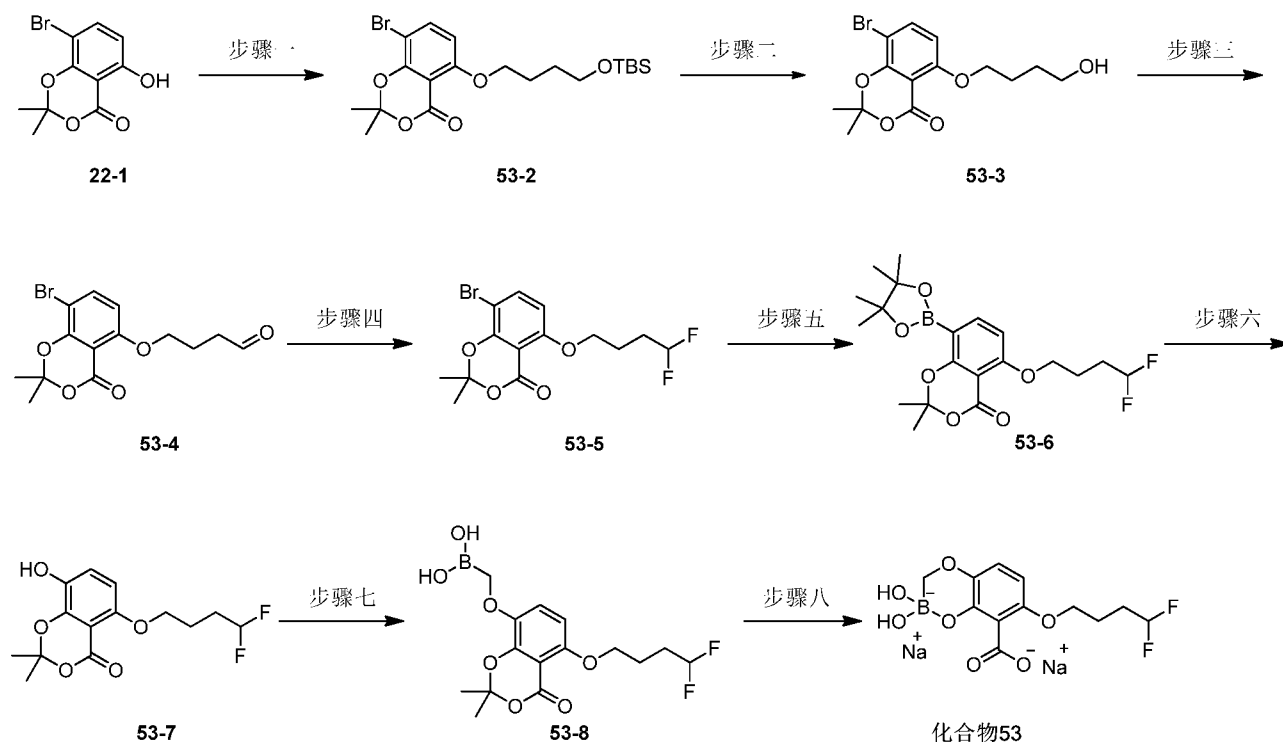
步骤四: 化合物 52-5 的合成

- 5 将化合物 52-4 (200 mg, 703.53 μmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (145.85 mg, 1.06 mmol, 1.5 eq) 和 2-碘甲基硼酸频那醇酯 (245.02 mg, 914.59 μmol, 1.3 eq)。将混合物在 65℃ 下搅拌 8 小时。将反应混合物用 20mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 40mL (20mL×2) 萃取。合并的有机层用 20mL 盐水 (20mL×1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 52-5。LCMS (ESI) m/z: 343.0 (M+1)。

步骤五: 化合物 52 的合成

- 10 将化合物 52-5 (200 mg, 584.58 μmol, 1eq) 溶解在异丙醇 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 M, 584.58 μL, 2 eq)。将混合物在 25℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩得到残留物。通过制备型 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 流动相: 含 10 mM NH₄HCO₃ 的水和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1% 至 15%, 9min) 纯化得到化合物 52。LCMS (ESI) m/z: 267.0 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.44 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H), 1.14 (s, 1H)。
- 15

实施例 53



步骤一: 化合物 53-2 的制备

- 20 将化合物 22-1 (2.63 g, 9.63 mmol, 1 eq) 和 4-溴丁氧基-叔丁基-二甲基硅烷 (2.83 g, 10.59 mmol, 1.1 eq) 溶于 DMF (30 mL) 中, 然后在 15℃ 下向该混合物加碳酸钾 (2.00 g, 14.44 mmol, 1.5 eq), 最后将该混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。向混合物中加入水 (50mL), 并用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100mL×2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 0/1) 纯化得化合物 53-2。LCMS (ESI) m/z: 460.9 (M+3)。

步骤二：化合物 53-3 的制备

将化合物 53-2(1.85 g, 4.03 mmol, 1 eq)溶于无水二氯甲烷(20 mL)中, 然后在 0℃下向该混合物加 N, N-二乙基胺.三氟化氢(6.49 g, 40.27 mmol, 6.56 mL, 10 eq), 然后将该混合物在 25℃下搅拌 2 小时。向混合物中加入水 (30mL), 并用二氯甲烷 (30mL×2) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 53-3。

步骤三：化合物 53-4 的制备

将化合物 53-3(1.5 g, 4.35 mmol, 1 eq)溶于无水二氯甲烷(20 mL), 在 0℃下向该混合物加戴斯马丁试剂 (2.40 g, 5.65 mmol, 1.75 mL, 1.3 eq), 然后将该混合物在 15℃下搅拌 16 小时。通过加入饱和硫代硫酸钠水溶液 50mL 淬灭反应混合物, 并用二氯甲烷 (50mL×2) 萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠 (50mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 53-4。LCMS (ESI) m/z: 343.0(M+1)。

步骤四：化合物 53-5 的制备

将化合物 53-4(1.5 g, 4.37 mmol, 1 eq)溶于无水二氯甲烷(20 mL)中, 在 0℃下向该混合物加二乙胺基三氟化硫(1.41 g, 8.74 mmol, 1.16 mL, 2 eq), 然后将该混合物在 25℃下搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冷却的饱和碳酸氢钠 (50mL) 中, 并用二氯甲烷 (50mL×2) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 5/1), 得化合物 53-5。LCMS (ESI) m/z: 367.0(M+3)。

步骤五：化合物 53-6 的制备

将化合物 53-5(774 mg, 2.12 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.08 g, 4.24 mmol, 2 eq), 乙酸钾(624.05 mg, 6.36 mmol, 3 eq)和 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (346.19 mg, 423.92 μmol, 0.2 eq)溶于无水二氧六环(20 mL)中, 然后将该混合物用氮气置换 3 次, 最后将该混合物在 75℃氮气保护下搅拌 16 小时。将混合物加入水 (20mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (50 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 残留物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 2/1) 纯化得化合物 53-6。LCMS (ESI) m/z: 413.2(M+1)。

步骤六：化合物 53-7 的制备

将化合物 53-6(1 g, 2.43 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 在 0℃下加入四水合高硼酸钠(373.24 mg, 2.43 mmol, 466.55 μL, 1 eq), 然后将混合物在氮气保护下于 15℃搅拌 1 个小时。向反应混合物中加入 20 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 用盐水 (50 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 0/1), 得化合物 53-7。LCMS (ESI) m/z: 303.1(M+1)。

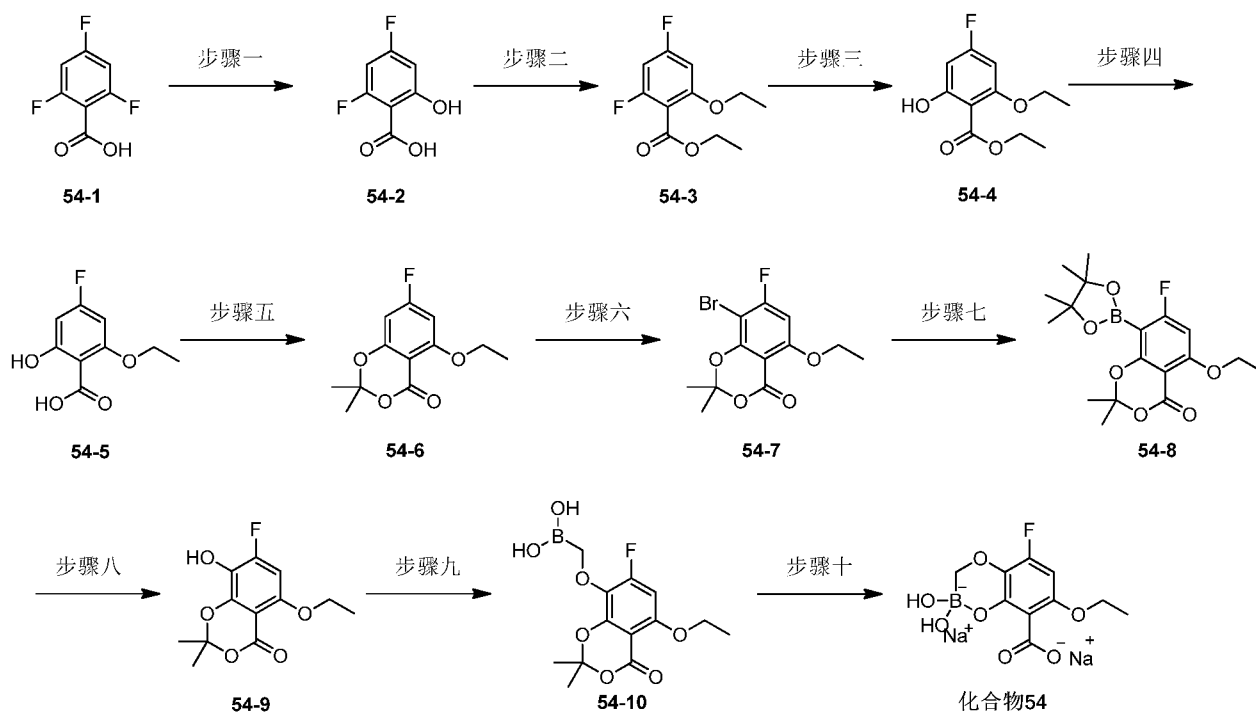
步骤七：化合物 53-8 的制备

将化合物 2- (碘甲基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(105.29 mg, 393.03 μmol, 1.1 eq)和化合物 53-7(108 mg, 357.30 μmol, 1 eq)溶于乙腈(5 mL), 在 15℃下向该混合物中加入碳酸钾(74.07 mg, 535.94 μmol, 1.5 eq), 然后将该混合物于 60℃下搅拌 2 小时。向混合物中加入 10 mL 水, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 用盐水 (30 mL×2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩得化合物 53-8。LCMS (ESI) m/z: 361.1(M+1)。

步骤八：化合物 53 的制备

将化合物 53-8 (117 mg, 324.90 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (0.5 mL), 在 0℃ 下加入氢氧化钠 (2 M, 324.90 μL , 2 eq), 然后将该混合物在 20℃ 下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 1% 至 6%, 4min) 得化合物 53。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 - 5.75 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 285.1(M-18+1)。

实施例 54



10 步骤一：化合物 54-2 的制备

向化合物 54-1 (28 g, 159.01 mmol, 1 eq) 的 N-甲基吡咯烷酮 (280 mL) 的溶液中, 加入氢氧化钠 (25.44 g, 636.03 mmol, 4 eq)。将混合物在 130℃ 搅拌 2 小时。在 20℃ 下添加盐酸水溶液 (350 mL, 2N) 淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 500 mL 萃取。将有机层用盐水 900 mL (300 mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物用石油醚 / 甲基叔丁基醚 (5/1, 100 mL) 搅拌, 过滤, 得到滤饼, 浓缩滤液, 然后通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1) 纯化, 滤饼与柱色谱法纯化得到的产物合并获得化合物 54-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6.84 - 6.71 (m, 1H), 6.65 (br d, J = 10.5 Hz, 1H)。

步骤二：化合物 54-3 的制备

将化合物 54-2 (7.5 g, 43.08 mmol, 1 eq), 碘乙烷 (20.16 g, 129.23 mmol, 10.34 mL, 3 eq), 碳酸钾 (14.88 g, 107.70 mmol, 2.5 eq) 混合在 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下于 80℃ 搅拌 12 小时。向反应混合物中加入 50 mL 水, 然后用 50 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 54-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.46 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (td, J = 7.1, 18.6 Hz,

6H)。

步骤三：化合物 54-4 的制备

在 0-5℃下，向化合物 54-3 (8.8 g, 38.23 mmol, 1 eq) 和 2-甲基磺酰基乙醇 (5.22 g, 42.05 mmol, 1.1 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (90 mL) 溶液中，分批加入氢化钠 (3.36 g, 84.10 mmol, 60%纯度, 2.2 eq)。将混合物在 20℃下搅拌 1 小时。通过加入盐酸水溶液 (200 mL, 0.5 N) 淬灭反应混合物，然后用乙酸乙酯 50 mL 萃取。有机层用 50 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，残余物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 50/1) 纯化得 54-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 2.4, 10.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 6H)。LCMS (ESI) *m/z*: 229.0 (M+1)。

步骤四：化合物 54-5 的制备

向化合物 54-4 (6.3 g, 27.61 mmol, 1 eq) 的乙醇 (40 mL) 溶液中，加入氢氧化钠 (4.42 g, 110.42 mmol, 4 eq) 的水 (20 mL) 溶液。将混合物在 80℃下搅拌 12 小时。用盐酸水溶液 (200 mL, 1N) 将反应混合物的 pH 调节至 <3，然后用 100 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 100 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。得到化合物 54-5。LCMS (ESI) *m/z*: 201.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 2.4, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步骤五：化合物 54-6 的制备

0-5℃下，向化合物 54-5 (5.1 g, 25.48 mmol, 1 eq) 的三氟乙酸 (30 mL) 溶液中，加入丙酮 (23.70 g, 408.06 mmol, 30 mL, 16.02 eq) 和三氟乙酸酐 (21.41 g, 101.92 mmol, 14.18 mL, 4 eq)。将混合物在 100℃下搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用碳酸氢钠水溶液 100 mL 稀释，并用乙酸乙酯 100 mL 萃取。有机层用 30 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1) 纯化残余物。将残余物用石油醚 (20 mL) 搅拌，过滤，滤饼干燥得到化合物 54-6。LCMS (ESI) *m/z*: 241.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.25 (dd, *J* = 2.2, 11.3 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.50 - 1.40 (m, 3H)。

步骤六：化合物 54-7 的制备

向化合物 54-6 (2.5 g, 10.41 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液中，加入 N-溴代丁二酰亚胺 (2.78 g, 15.61 mmol, 1.5 eq)，然后加入醋酸 (2.50 g, 41.63 mmol, 2.38 mL, 4 eq)，并将混合物在 80℃下搅拌 1h，然后加入 NBS (926.12 mg, 5.20 mmol, 0.5 eq)，并在 80℃下搅拌 1 小时。再过 2 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用碳酸氢钠水溶液 50 mL 稀释，并用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1) 纯化残余物。获得化合物 54-7。LCMS (ESI) *m/z*: 318.8/320.8 (M+1/M+3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.57 - 1.49 (m, 3H)。

步骤七：化合物 54-8 的制备

将化合物 54-7 (1.8 g, 5.64 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (4.30 g, 16.92 mmol, 3 eq), 醋酸钾 (1.94 g, 19.74 mmol, 3.5 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂

(460.62 mg, 564.05 μmol , 0.1 eq) 混合于二氧六环 (20 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 90°C 搅拌, 在氮气气氛下反应 12 小时。通过加入 100 mL 水淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 100 mL 萃取。有机层用 50 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 6/1) 纯化残余物。获得化合物 54-8。LCMS (ESI) m/z : 367.0 (M+1)。

5 步骤八: 化合物 54-9 的制备

将化合物 54-8 (550 mg, 1.50 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (462.18 mg, 3.00 mmol, 577.73 μL , 2 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物用 10 mL 水稀释, 并用盐酸水溶液 (0.5 N) 调节 pH < 7, 然后用 20 mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 3/1) 纯化。

10 得到化合物 54-9。LCMS (ESI) m/z : 257.1 (M+1)。

步骤九: 化合物 54-10 的制备

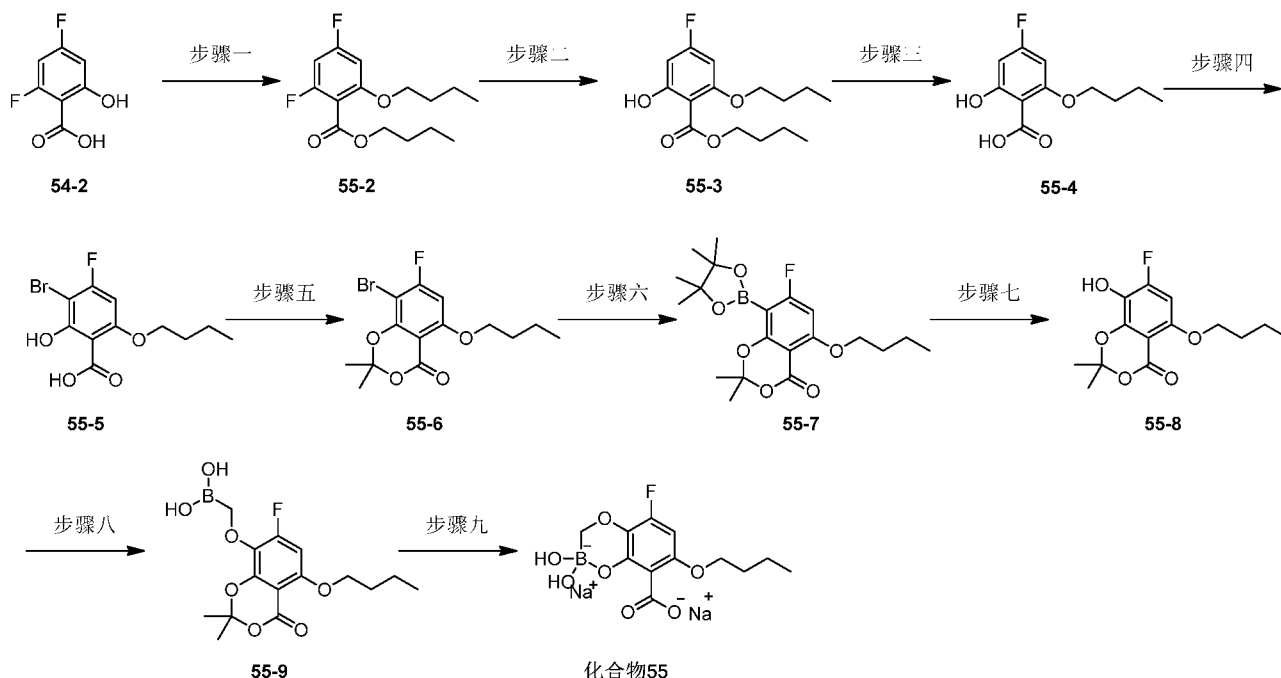
将化合物 54-9 (180 mg, 702.50 μmol , 1 eq), 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (263.48 mg, 983.50 μmol , 1.4 eq), 碳酸钾 (145.64 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq) 混合于乙腈 (2 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将其在氮气气氛下在 60°C 下搅拌 4 小时。用盐酸水溶液 (1 N) 将反应混合物调整至 pH < 3, 然后用乙酸乙酯 10 mL 萃取, 将有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 54-10。LCMS (ESI) m/z : 315.1 (M+1)。

步骤十: 化合物 54 的制备

将化合物 54-10 (220 mg, 700.48 μmol , 1 eq) 溶于异丙醇 (2 mL), 加入氢氧化钠 (2 M, 875.60 μL , 2.5 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。将混合物过滤以得到滤液。残余物通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱:

20 Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% 至 6%, 4min)。获得化合物 54。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 257.0 (M+1)。

实施例 55



步骤一：化合物 55-2 的制备

将化合物 54-2 (10 g, 57.44 mmol, 1 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (100 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (19.85 g, 143.59 mmol, 2.5 eq) 和 1-溴丁烷 (19.68 g, 143.59 mmol, 15.49 mL, 2.5 eq) 在 25℃, 然后在 80℃ 搅拌 16 小时。将残余物真空浓缩, 加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (100 mL × 1) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩在真空中。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/1, 10/1)。得到 55-2。LCMS: 287.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.52 - 6.40 (m, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 4H), 1.48 (quint, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

步骤二：化合物 55-3 的制备

将化合物 55-2 (14 g, 48.90 mmol, 1 eq) 和 2-甲基磺酰基乙醇 (6.37 g, 51.34 mmol, 1.05 eq) 溶解在二甲基甲酰胺 (160 mL) 溶液中, 在 0-5℃ 下分批加入 NaH (4.11 g, 102.68 mmol, 60% 纯度, 2.1 eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。通过加入 HCl 水溶液 (200 mL, 0.5 N) 淬灭反应混合物, 然后用 EA 300 mL 萃取。将有机层用 300 mL 盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 300/1, 10/1)。得到化合物 55-3。LCMS: 285.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 2.4, 11.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 4H), 1.54 - 1.32 (m, 4H), 0.91 (dt, *J* = 3.7, 7.4 Hz, 6H)。

步骤三：化合物 55-4 的制备

将化合物 55-3 (430 mg, 1.51 mmol, 1 eq) 溶解在乙醇 (5 mL) 溶液中, 在 20℃ 下加入 NaOH (241.96 mg, 6.05 mmol, 4 eq) 的 H₂O (1 mL) 溶液。将混合物在 85℃ 下搅拌 16 小时。用 HCl 水溶液 (10 mL, 1N) 将反应混合物的 pH 调节至 <3, 然后用 10 mL EA 萃取。有机层用 10 mL 盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。得到 55-4。LCMS (ESI) *m/z*: 229.1 (M+1)。

步骤四：化合物 55-5 的制备

将化合物 55-4 (500 mg, 2.19 mmol, 1 eq) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 在 -30℃, 添加液溴 (350.12 mg, 2.19 mmol, 112.94 μL, 1 eq) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液, 然后再缓慢升温至 20℃ 搅拌 1 小时。将粗品倒入 Na₂SO₃ (10 mL) 中, 并搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩得到 55-5。LCMS (ESI) *m/z*: 307.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 13.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.34 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.55 (s, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

步骤五：化合物 55-6 的制备

将化合物 55-5 (4.9 g, 15.96 mmol, 1 eq) 溶解在三氟乙酸 (30 mL) 溶液中, 添加丙酮 (23.70 g, 408.06 mmol, 30 mL, 25.58 eq), 三氟乙酸酐 (13.40 g, 63.82 mmol, 8.88 mL, 4 eq) 在 0℃, 然后在 100℃ 搅拌 16 小时。将该溶液真空浓缩, 然后加入 H₂O (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合并的有机相用 NaHCO₃ (100 mL × 1), 盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 100 / 1, 50/1)。得到化合物 55-6。LCMS (ESI) *m/z*: 347 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 6H),

1.48 (qd, $J = 7.4, 15.0$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

步骤六：化合物 55-7 的制备

将化合物 55-6 (2.5 g, 7.20 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.57 g, 18.00 mmol, 2.5 eq), 乙酸钾(2.12 g, 21.60 mmol, 3 eq)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (588.06 mg, 720.10 μmol, 0.1 eq) 溶解在二氧六环 (25 mL) 溶液中, 然后在 82℃ 搅拌 16 h。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。在溶液中加入 H₂O (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)。得到化合物 55-7。LCMS (ESI) m/z : 395.2 (M+1)。

步骤七：化合物 55-8 的制备

将化合物 55-7 (3.7 g, 9.39 mmol, 1 eq) 溶解在四氢呋喃 (20 mL), H₂O (20 mL) 中, 加入四水合高硼酸钠 (4.33 g, 28.16 mmol, 5.41 mL, 3 eq) 在 25℃, 搅拌 2 小时。向溶液中加入 H₂O (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1)。得到化合物 55-8。LCMS (ESI) m/z : 285.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.88 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

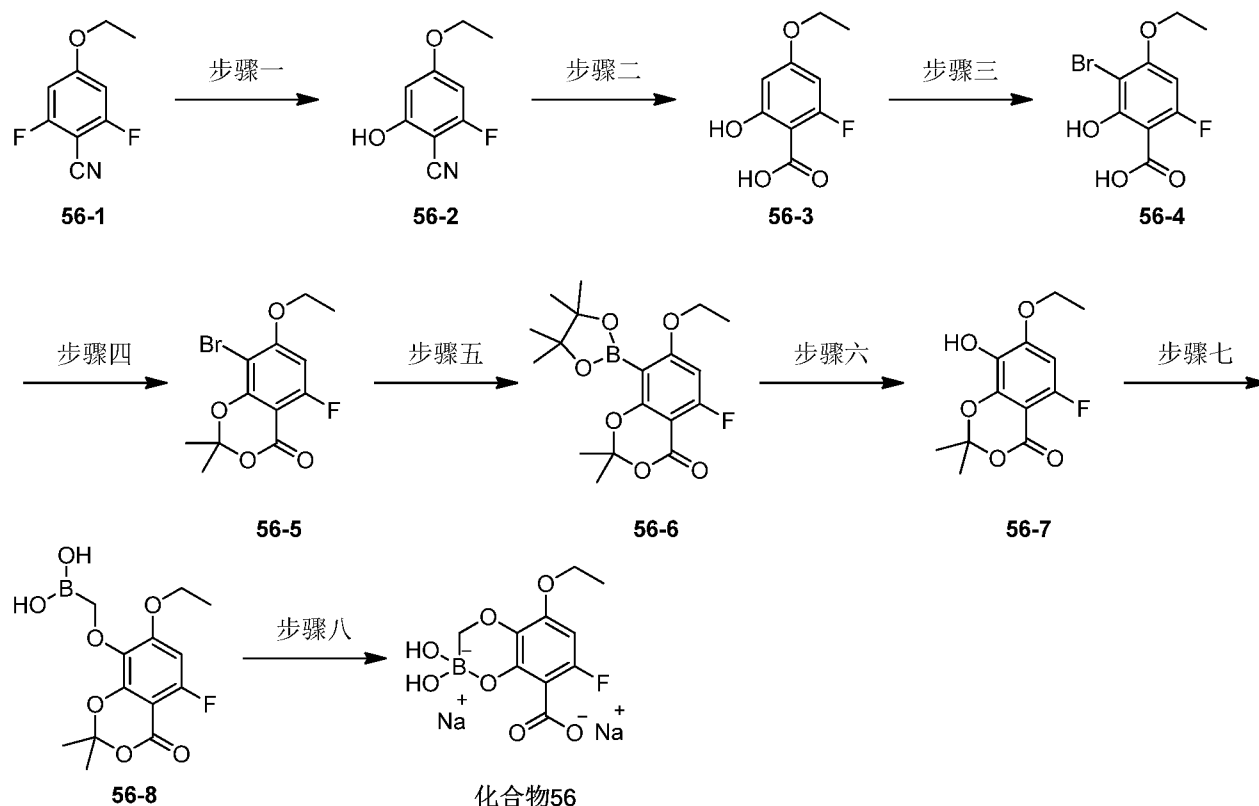
步骤八：化合物 55-9 的制备

将化合物 55-8 (300 mg, 1.06 mmol, 1 eq) 溶解在乙腈 (5 mL) 溶液中, 添加 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (424.07 mg, 1.58 mmol, 1.5 eq), K₂CO₃ (218.78 mg, 1.58 mmol, 1.5 eq) 在 25℃ 下, 然后在 60℃ 下搅拌 2 小时。向溶液中加入 H₂O (5 mL), 水相用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。得到化合物 55-9。LCMS (ESI) m/z : 343.3 (M+1)。

步骤九：化合物 55 的制备

将化合物 55-9 (200 mg, 479.36 μmol, 82% 纯度, 1 eq) 溶解在 i-PrOH (2 mL) 溶液中, 添加 NaOH (3 M, 319.57 μL, 2 eq), 然后在 25℃ 下搅拌 2 小时。过滤混合物, 并将滤液用于制备型 HPLC。通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 1% 至 20%, 7 min)。得到化合物 55。LCMS (ESI) m/z : 285 (M+1), 267.1 (M-18+1); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.19 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 56



步骤一：化合物 56-2 的制备

将化合物 56-1 (7.2 g, 39.31 mmol, 1 eq) 和 2-甲磺酰基乙醇 (4.88 g, 39.31 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (72 mL), 在 0℃ 下分批加入 NaH (3.14 g, 78.62 mmol, 60% 纯度, 2 eq), 混合物于 20℃ 搅拌 0.5 小时。将反应混合物缓慢倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 水相用 HCl 调节 pH=2, 并用 300mL 乙酸乙酯 400 mL (200 mL×2) 萃取。合并有机相用盐水 (300 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到化合物 56-2。

步骤二：化合物 56-3 的制备

将化合物 56-2 (6.2 g, 34.22 mmol, 1 eq) 溶于乙醇 (20 mL), 在室温下加入 NaOH (8 M, 42.78 mL, 10 eq), 混合物于 120℃ 搅拌 48 小时。减压浓缩除去乙醇, 然后用 H₂O 100 mL 稀释并用 HCl 调节 pH=3 后, 用乙酸乙酯 150 mL (150 mL×1) 萃取, 水相用 HCl 调节到 pH=2, 过滤后滤饼经减压干燥得到粗品, 将粗产物在 20℃ 下用石油醚/乙酸乙酯=10/1 (55 mL) 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 56-3。LCMS (ESI) m/z: 201.1 (M+1)。

步骤三：化合物 56-4 的制备

将化合物 56-3 (3.12 g, 15.59 mmol, 1 eq) 溶于 DCM (30 mL) 中, 在室温下加入 NBS (2.77 g, 15.59 mmol, 1 eq)。混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时, 减压浓缩反应混合物以除去溶剂。将残余物用 H₂O 60 mL 稀释, 并用 EA (30 mL×2) 萃取, 并用盐水 (30mL×2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 通过制备型 HPLC 纯化(色谱柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 mm×10 μm; 流动相: 水 (0.1% TFA) 和乙腈, 流动相中乙腈的比例从 30% 至 60%, 20 min) 得到化合物 56-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6.73 - 6.64 (m, 1 H), 4.24 - 4.13 (m, 2 H), 1.41 - 1.31 (m, 3 H)。

步骤四：化合物 56-5 的制备

将化合物 56-4 (637 mg, 2.28 mmol, 1 eq) 溶于 TFA (6 mL) 中, 0℃下加入丙酮 (1.33 g, 22.83 mmol, 1.68 mL, 10 eq), 滴加 TFAA (1.44 g, 6.85 mmol, 952.51 μ L, 3 eq), 用氮气置换数次后, 反应物在 N₂ 下于 100℃搅拌 12 小时。减压浓缩除去溶剂, 用 H₂O 20mL 稀释并用 EA (30 mL $\times$ 2) 萃取。用 30 mL 盐水 (30 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物, 通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 56-5。LCMS (ESI) m/z: 321.0 (M+3)。

步骤五: 化合物 56-6 的制备

将化合物 56-5 (484 mg, 758.33 μ mol, 50% 纯度, 1 eq) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 然后在氮气流下加入频哪醇硼酸酯 (577.70 mg, 2.27 mmol, 3 eq), 乙酸钾 (260.48 mg, 2.65 mmol, 3.5 eq) 和 Pd (dppf) Cl₂ (262.89 mg, 227.50 μ mol, 0.3 eq)。将混合物在氮气保护下于 70℃下搅拌 48 小时。将反应混合物过滤, 然后用 30 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 用盐水 30 mL (30 mL $\times$ 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1 至 2/1) 得到化合物 56-6。LCMS (ESI) m/z: 367.2 (M+1)。

步骤六: 化合物 56-7 的制备

将化合物 56-6 (806 mg, 2.20 mmol, 1 eq) 溶于 THF (8 mL) 和 H₂O (8 mL) 的混合溶液中。在 20℃下加入四水合过硼酸钠 (1.02 g, 6.60 mmol, 3 eq), 将混合物在 20℃搅拌 1 小时。反应液用水 20 mL 稀释, 然后用乙酸乙酯 80 mL (40 mL $\times$ 2) 萃取, 用盐水 (40 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 至 4/1) 得到化合物 56-7。LCMS (ESI) m/z: 257.2 (M+1)。

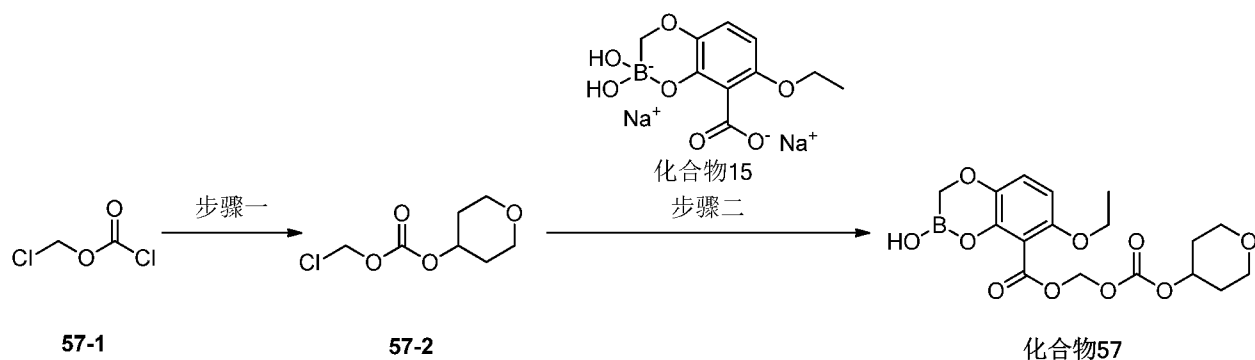
步骤七: 化合物 56-8 的制备

将化合物 56-7 (20 mg, 78.06 μ mol, 1 eq) 溶于 CH₃CN (1 mL), 在室温下依次加入 2-碘甲基频哪醇硼酸酯 (25.09 mg, 93.67 μ mol, 1.2 eq), K₂CO₃ (12.95 mg, 93.67 μ mol, 1.2 eq), 加毕后用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 N₂ 下于 60℃搅拌 6 小时。将反应混合物减压浓缩除去溶剂 CH₃CN。将残余物用 20 mL H₂O 稀释, 用 1M HCl 调节 pH=3, 并用 60 mL 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用 20 mL 盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到黄色油状化合物 56-8。LCMS (ESI) m/z: 315.1 (M+1)。

步骤八: 化合物 56 的制备

将化合物 56-8 (24 mg, 76.42 μ mol, 1 eq) 溶于 i-PrOH (1 mL), 室温滴加 NaOH (2 M, 76.42 μ L, 2 eq)。混合物 20℃下搅拌 2 小时。反应混合物用 H₂O 1 mL 稀释, 通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 0%至 10%, 10 min) 得到化合物 56。LCMS (ESI) m/z: 257.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6.33 (d, J = 12.72 Hz, 1 H), 4.03 (q, J = 6.97 Hz, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 1.31 (t, J = 7.03 Hz, 3 H)。

实施例 57



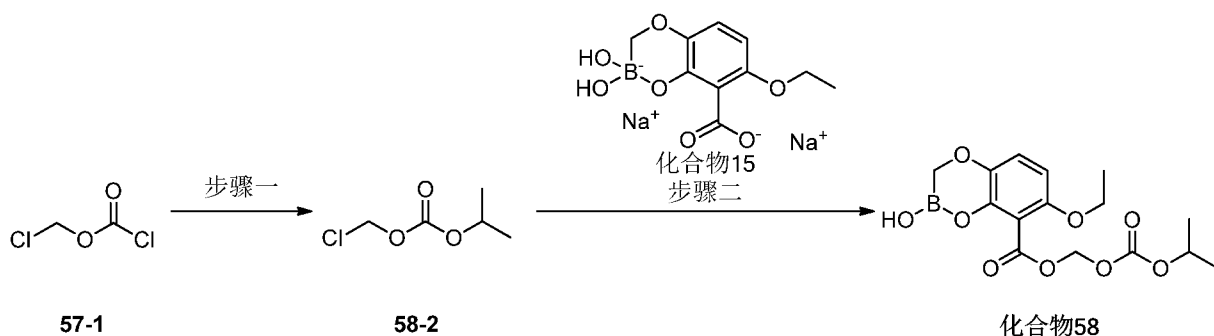
步骤一：化合物 57-2 的制备

将化合物 57-1 (5.12 g, 39.71 mmol, 3.53 mL, 1 eq) 溶于 DCM (100 mL) 中，在室温下加入吡啶 (3.20 g, 40.50 mmol, 3.27 mL, 1.02 eq)，0℃ 下加入 4-羟基四氢吡喃 (5 g, 48.96 mmol, 4.90 mL, 1.23 eq)。混合物于 20℃ 搅拌 4 小时，于 20℃ 下加入 H₂O 50 mL 淬灭，用 DCM 100 mL (50 mL×2) 萃取，合并有机相用盐水 200 mL (100 mL×2) 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩得到化合物 57-2，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.73 - 5.63 (s, 2 H), 4.90 - 4.77 (m, 1 H), 3.93 - 3.81 (m, 2 H), 3.53 - 3.40 (m, 2 H), 2.01 - 1.91 (m, 2 H), 1.77 - 1.63 (m, 2 H)。

步骤二：化合物 57 的制备

10 将化合物 15 (126.04 mg, 420.17 μmol, 1 eq)，化合物 57-2 (163.54 mg, 840.33 μmol, 2 eq)，K₂CO₃ (116.14 mg, 840.33 μmol, 2 eq)，碘化钾 (139.50 mg, 840.33 μmol, 2 eq) 溶于 DMF (2 mL) 中，用氮气置换 3 次，混合物在 N₂ 下于 50℃ 搅拌 12 小时，反应混合物用 H₂O 1 mL 和乙腈 1 mL 稀释，通过制备型 HPLC 纯化 (色谱柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈；流动相中乙腈的比例从 10%-40%，10 min) 得到化合物 57。LCMS (ESI) m/z: 792.1 (2M)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.69 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 3.99 - 3.93 (m, 1 H), 3.93 - 3.88 (m, 2 H), 3.57 (ddd, J = 11.80, 8.78, 3.01 Hz, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 2.07 - 1.95 (m, 2 H), 1.72 (dtd, J = 13.05, 8.75, 8.75, 3.95 Hz, 2 H), 1.31 (t, J = 6.96 Hz, 3 H)。

实施例 58



20 步骤一：化合物 58-2 的制备

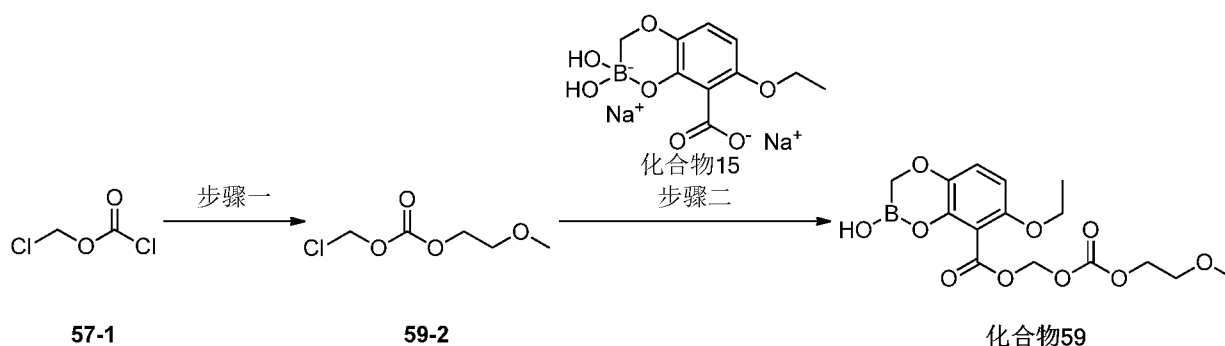
将化合物 57-1 (5 g, 38.78 mmol, 3.45 mL, 1 eq)，吡啶 (3.13 g, 39.55 mmol, 3.19 mL, 1.02 eq) 溶解在二氯甲烷溶液中，然后加入异丙醇 (2.33 g, 38.78 mmol, 2.97 mL, 1 eq) 于 0℃ 下，然后缓慢升温至 20℃ 下搅拌 5 小时。向溶液中加入冰水 (50 mL) 并搅拌 10 分钟。水相用 DCM (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用盐水 (200 mL×1) 洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。得到化合物 58-2。¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) $\delta = 5.70 - 5.64$ (m, 2H), 4.89 (s, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

步骤二：化合物 58 的制备

将化合物 15 (0.1 g, 333.36 μmol , 1eq), 碳酸钾 (138.22 mg, 1.00 mmol, 3 eq), 碘化钾 (166.01 mg, 1.00 mmol, 3 eq) 在氮气氛围下加入 DMF (2 mL) 和碳酸氯甲基酯·异丙酯 (即化合物 58-2, 101.72 mg, 666.71 μmol , 2 eq) 在 25°C 下。加热至 50°C 保持 12 小时。向溶液中加入 H_2O (2 mL), 过滤, 滤液通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 14% 至 44%, 10min)。获得化合物 58。LCMS (ESI) m/z : 708 (2M); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.67$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.34 (br s, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 9H)。

实施例 59



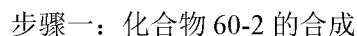
步骤一：化合物 59-2 的制备

在 0-5°C 下, 向 57-1 (3 g, 23.27 mmol, 2.07 mL, 1 eq) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入吡啶 (1.93 g, 24.43 mmol, 1.97 mL, 1.05 eq) 和 2-甲氧基乙醇 (1.86 g, 24.43 mmol, 1.05 eq)。将混合物在 20°C 下搅拌 12 小时。通过添加 50 mL 水淬灭反应混合物, 然后将有机层用 20 mL 盐酸水溶液及水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物 59-2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.76$ (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 3.8, 5.4$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 3.9, 5.4$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)。

步骤二：化合物 59 的制备

将化合物 15 (100 mg, 333.36 μmol , 1 eq), 化合物 59-2 (112.39 mg, 666.72 μmol , 2 eq), 碘化钾 (166.01 mg, 1.00 mmol, 3 eq), 碳酸钾 (92.15 mg, 666.72 μmol , 2 eq) 混在 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 脱气并用氮气置换 3 次, 然后将混合物在氮气气氛下在 50°C 搅拌 12 h。通过添加 0.5 mL 水淬灭反应混合物, 然后过滤以得到滤液。通过制备型 HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 含 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水和乙腈; 流动相中乙腈的比例从 5% 至 35%, 8min)。获得化合物 59。LCMS (ESI) m/z : 739.9 (2M); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.65$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 5H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 60



步骤二：化合物 60 的合成

生物活性测试

实验例1：化合物恢复抗生素抑菌作用检测（MIC shift）

制备化合物母板：实验当天将待测试化合物（终浓度0.3125 $\mu\text{g/mL}$ 至20 $\mu\text{g/mL}$ ）和美罗培南（终浓度范围1 $\mu\text{g/mL}$ ~64 $\mu\text{g/mL}$ ）用相应的溶剂（无菌ddH₂O或DMSO）溶解成最高测试浓度的100 $\times$ 母液，然后将待测化合物和美罗培南在V底96-孔板中进行2倍系列梯度稀释依次得到终浓度100 $\times$ 的工作液。

制备接种液：从过夜辛顿米勒琼脂培养基Mueller Hinton II Agar (MHA, Cat. No. 211438, BD BBLTM)平板上挑取新鲜细菌单克隆，悬浮于灭菌生理盐水，调节浓度为 1×10^8 CFU/mL，再用阳离子调节的辛顿米勒培养基Cation-Adjusted Mueller Hinton II Broth (MHB, Catalog# 212332, BD BBLTM)稀释到 5×10^5 CFU/mL。

最低抑菌浓度（MIC）检测：转移 1 μL 待测化合物及美罗培南工作液至圆底 96-孔板（Catalog# 3788, Corning）相应待测试孔中，取 98 μL 接种液加入到含有药物的圆底 96-孔板，此为 MIC 测试板，将平板倒

置于 37℃ 培养 20-24 h 后读取 MIC 值，将抑制细菌生长的最低药物浓度定为 MIC。结果见表 1。

实验结果表明，本发明的系列化合物能恢复美罗培南对所测试菌株的抑制活性，与美罗培南单药相比，联合一定浓度各化合物后，可将美罗培南的最小抑菌浓度（MIC）恢复到耐药折点（MIC=4 µg/mL）以下，有明显的 MIC 跃迁，表明合成系列化合物对所测菌株表达的 β-内酰胺酶（KPC-2、SHV、CTM-1 及其亚型、NDM、TEM 和 OXA-1 等）有很好的抑制作用。

表 1. 本发明化合物恢复抗生素的抑菌作用检测 (MIC shift) 数据

化合物	菌株	MIC (µg/mL)			
		<i>K.pneumoniae</i>			<i>E.coli</i>
		ATCC BAA-1705	ATCC BAA-2470	ARLG-1196	ARLG-2829 (尿液临床分离株)
	耐药基因	KPC-2	NDM-1	CTM-1 及其亚型, SHV, NDM, TEM	NDM-5, OXA-1
	美罗培南	32	64	64	>64
	1+美罗培南 (4µg/mL)	0.0625	>20	>20	>20
	2+美罗培南 (4µg/mL)	20	>20	>20	>20
	3+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	5	2.5	5
	4+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.03	2.5	2.5	10
	5+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	20	10	>20
	6+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.03	10	10	20
	7+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.03	20	20	>20
	8+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	20	10	20
	9+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	>20	>20	>20
	10+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.03	5	2.5	10
	11+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.03	2.5	2.5	10
	12+美罗培南 (4µg/mL)	0.06	5	2.5	10
	14+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	5	2.5	10
	15+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	0.625	0.625	1.25
	16+美罗培南 (4µg/mL)	0.625	5	5	10
	17+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	10	10	20
	18+美罗培南 (4µg/mL)	≤0.3125	2.5	1.25	5

19+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	1.25	1.25	5
20+美罗培南 (4 μ g/mL)	1.25	2.5	2.5	2.5
21+美罗培南 (4 μ g/mL)	1.25	5	1.25	2.5
22+美罗培南 (4 μ g/mL)	≤ 0.3125	>20	20	>20
23+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	1.25	1.25	5
24+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	2.5	2.5	5
25+美罗培南 (4 μ g/mL)	≤ 0.3125	1.25	0.625	2.5
26+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	0.625	0.625	2.5
27+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	1.25	0.625	1.25
28+美罗培南 (4 μ g/mL)	1.25	5	10	10
29+美罗培南 (4 μ g/mL)	0.625	2.5	1.25	5
30+美罗培南 (4 μ g/mL)	≤ 0.3125	10	2.5	2.5
31+美罗培南 (4 μ g/mL)	≤ 0.3125	5	1.25	2.5

实验例2：化合物恢复抗生素抑菌作用检测 (MIC shift)

测试化合物对5株肺炎克雷伯菌ATCC BAA-1705 (KPC-2)、ATCC BAA-2470 (NDM-1)、ARLG-1196 (CTM-1组, SHV, NDM, TEM)、NCTC 13440 (VIM-1)、NCTC 13439 (VIM), 对1株大肠埃希菌 ARLG-2829 (NDM-5, OXA-1) 的最低抑菌浓度。按照临床和实验室标准协会 (Institute of clinical and laboratory standard, CLSI) 要求, 通过微量液体稀释法, 固定待测化合物浓度为8 μ g/mL的前提下测定各药物组合的最低抑菌浓度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC), 测试方法同上, 美罗培南的浓度范围0.125 μ g/mL 至8 μ g/mL。结果见表2。

实验结果表明, 本发明的系列化合物能恢复美罗培南对所测试菌株的抑制活性, 与美罗培南单药相比, 联合8 μ g/mL各化合物后, 可将美罗培南的最小抑菌浓度 (MIC) 显著降低, 有明显的MIC跃迁, 表明合成系列化合物对所测菌株表达的 β -内酰胺酶 (KPC-2、SHV、CTM-1及其亚型、NDM、NDM-1、NDM-5、TEM、VIM、VIM-1和OXA-1等) 有很好的抑制作用。

表 2. 本发明化合物恢复抗生素的抑菌作用检测 (MIC shift) 数据

化合物	菌株	MIC (μ g/mL)					
		<i>K.pneumoniae</i>					<i>E.coli</i>
		ATCC BAA-1705	ATCC BAA-2470	ARLG-1196	NCTC 13440	NCTC 13439	ARLG-2829 (尿液临床分离株)

	耐药基因	KPC-2	NDM-1	CTM-1 及其亚型, SHV, NDM, TEM	VIM-1	VIM	NDM-5, OXA-1
	美罗培南	32	128	64	16	4	128
	13(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.25	0.5	8	2	0.25
	15(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1	0.5	0.5
	32(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.25	≤0.125	2	0.5	0.5
	33(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.5	0.25	1	0.5	0.25
	34(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.5	≤0.125	4	0.5	0.5
	35(8μg/mL)+美罗培南	4	>8	8	8	4	>8
	36(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1	0.5	≤0.125
	37(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.5	≤0.125	2	0.5	1
	40(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	1	0.25	0.5	0.25	2
	41(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.25	≤0.125	0.5	0.5	0.25
	43(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.5	0.25	2	0.5	1
	44(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	1	0.5	2	0.5	2
	45(8μg/mL)+美罗培南	0.5	8	0.5	8	2	2
	46(8μg/mL)+美罗培南	4	>8	>8	4	2	8
	47(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	≤0.125	1	4	4	≤0.125
	48(8μg/mL)+美罗培南	8	>8	>8	>8	8	>8
	49(8μg/mL)+美罗培南	4	>8	2	4	2	4
	52(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.25	0.5	8	2	2
	53(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	1	0.5	8	2	2
	54(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	≤0.125	≤0.125	4	0.5	≤0.125
	55(8μg/mL)+美罗培南	≤0.125	0.5	≤0.125	4	1	0.25

实验例3：化合物大鼠药代动力学实验

以标准方案测试化合物静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征。具体来说，实验中禁食的SD雄性大鼠静脉注射及口服给药候选化合物。口服制剂和静脉注射制剂均通过生理盐水配置成10 mg/mL或30 mg/mL的澄清溶液，通过5分钟静脉推注或者灌胃给药。收集血浆样品，以LC-MS/MS方法分析，并计算药

代参数。化合物15的药代参数见表3，

实验结果表明，本发明的系列化合物无论口服还是静脉给药均具有良好的暴露量，在静脉推注300毫克/千克时无明显的毒副作用，安全性好，药代动力学性质优异。

表 3. 本发明化合物的大鼠药代动力学数据

大鼠药代动力学参数		实施例 15
静脉推注(100mpk)	C ₀ (μg/mL)	579.7
	Cl(mL/min/kg)	3.02
	Vd _{ss} (L/kg)	0.583
	T _{1/2} (h)	3.9
	AUC _{0-last} (h*μg/mL)	549.3
静脉推注(300mpk)	C ₀ (μg/mL)	1385.1
	Cl(mL/min/kg)	4.29
	Vd _{ss} (L/kg)	0.96
	T _{1/2} (h)	4.56
	AUC _{0-last} (h*μg/mL)	1155.2
口服 (100 mpk)	C _{max} (μg/mL)	35.2
	T _{max} (h)	2.0
	T _{1/2} (h)	4.99
	AUC _{0-last} (h*μg/mL)	278.3
	生物利用度 (%) #	52.2

5 #注：生物利用度计算公式为= AUC_{0-inf}(100mpk PO给药) / AUC_{0-inf} (100 mpk IV给药)

实验例4：化合物大腿肌肉及肺部药效学实验

1) 大腿肌肉模型

36 只 CD-1 雌鼠分成 12 笼，每笼 3 只；计感染当天为第 0 天。

10 于第-4 天腹腔注射免疫抑制剂环磷酰胺 150 mg/kg，第-1 天再次腹腔注射免疫抑制剂环磷酰胺 100 mg/kg 造成免疫缺陷小鼠。

于第-1 天在 MHA 平板复苏菌株 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705。挑取复苏的菌落溶于无菌生理盐水中，制备浓度为 5.6E+07 CFU/mL 的菌液用于小鼠大腿肌肉感染。计感染开始时间为 0h，于 0h 通过大腿肌肉每只注射 100 μL 菌液，即接种量为 5.6E+06 CFU/小鼠。感染后 2h，根据实验方案进行给药。

15 具体实验方案如下（见表 4）：

（1）感染后 2h：第 1 笼小鼠终点，取大腿肌肉组织置于 10 mL 无菌生理盐水中，匀质机组织匀浆并将匀浆液进行梯度稀释点板，每只小鼠两个重复。

（2）感染后 2h：第 2 至 12 笼按照小鼠体重 10 mL/kg 的体积分别给予治疗。第 2 笼小鼠每 2h 静脉注射给予溶媒，12h 终点；第 3 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南，12h 终点；第 4 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 20mg/kg 的 QPX7728，12h 终点；第 5 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 100 mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 6 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 20 mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 7 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 4mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 8 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 20mg/kg 的头孢吡肟，12h 终点；第 9 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 20mg/kg 的

QPX7728, 12h 终点; 第 10 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 100mg/kg 的化合物 15, 12h 终点; 第 11 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 20mg/kg 的化合物 15, 12h 终点; 第 12 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 4mg/kg 的化合物 15, 12h 终点。12h 终点取大腿肌肉组织置于 10 mL 无菌生理盐水中, 匀质机组织匀浆并将匀浆液进行梯度稀释点板, 每 5 只小鼠两个重复。对小鼠大腿肌肉组织载菌量进行计数, 整理实验如下 (见表 5):

表 4. 大腿肌肉模型实验方案

实验 分组	动物 只数	化合物	接种 剂量	给药 方式	实验 终点
1	3	2h 对照组		-----	2h
2	3	12h 感染组		3%DMSO+1%吐温 80 的盐水 i.v.	12h
3	3	美罗培南		100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
4	3	美罗培南 +QPX7728		100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v..	12h
5	3	美罗培南+化合 物 15		100mpk+100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
6	3	美罗培南+化合 物 15	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC-BAA 1705 5.60E+06 CFU/小鼠	100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
7	3	美罗培南+化合 物 15		100mpk+4mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
8	3	头孢吡肟		100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
9	3	头孢吡肟 +QPX7728		100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v..	12h
10	3	头孢吡肟+化合 物 15		100mpk+100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
11	3	头孢吡肟+化合 物 15		100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
12	3	头孢吡肟+化合 物 15		100mpk+4mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h

表 5. 小鼠大腿肌肉组织载菌量实验结果

组别	小鼠平均 CFU
2h 对照组	3.87E+07CFU/mouse
12h 感染组	8.80E+08CFU/mouse
美罗培南 (100mg/kg)	4.83E+08CFU/mouse
美罗培南 (100mg/kg) +QPX7728 (20mg/kg)	1.02E+07CFU/mouse
美罗培南 (100mg/kg) +化合物 15 (100mg/kg)	2.02E+06CFU/mouse
美罗培南 (100mg/kg) +化合物 15 (20mg/kg)	4.08E+06CFU/mouse
美罗培南 (100mg/kg) +化合物 15 (4mg/kg)	1.65E+07CFU/mouse
头孢吡肟 (100mg/kg)	4.25E+07 CFU/mouse

头孢吡肟 (100mg/kg) +QPX7728 (20mg/kg)	1.50E+07 CFU/mouse
头孢吡肟 (100mg/kg) +化合物 15 (100mg/kg)	1.24E+06 CFU/mouse
头孢吡肟 (100mg/kg) +化合物 15 (20mg/kg)	2.06E+06 CFU/mouse
头孢吡肟 (100mg/kg) +化合物 15 (4mg/kg)	5.68E+06CFU/mouse

2) 肺部感染模型

36 只 CD-1 雌鼠分成 12 笼，每笼 3 只；计感染当天为第 0 天。

于第-4 天腹腔注射免疫抑制剂环磷酰胺 150 mg/kg，第-1 天再次腹腔注射免疫抑制剂环磷酰胺 100 mg/kg 造成免疫缺陷小鼠。

5 于第-1 天在 MHA 平板复苏菌株 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705。挑取复苏的菌落溶于无菌生理盐水中，制备浓度为 2.75E+08 CFU/mL 的菌液通过滴鼻进行肺部感染。计感染开始时间为 0h，于 0h 通过鼻腔滴注的方式每只注射 50 μ L 菌液，即接种量为 1.38E+07 CFU/小鼠。感染后 2h，根据实验方案进行给药。具体实验方案如下（见表 6）：

10 (1) 感染后 2h：第 1 笼小鼠终点，取肺部组织置于 10 mL 无菌生理盐水中，匀质机组织匀浆并将匀浆液进行梯度稀释点板，每只小鼠两个重复。

(2) 感染后 2h：第 2 至 12 笼按照小鼠体重 10 mL/kg 的体积分别给予治疗。第 2 笼小鼠每 2h 静脉注射给予溶媒，12h 终点；第 3 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南，12h 终点；第 4 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 20mg/kg 的 QPX7728，12h 终点；第 5 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 100 mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 6 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 20 mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 7 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的美罗培南以及 4mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 8 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟，12h 终点；第 9 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 20mg/kg 的 QPX7728，12h 终点；第 10 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 100mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 11 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 20mg/kg 的化合物 15，12h 终点；第 12 笼小鼠每 2h 通过静脉注射给予 100 mg/kg 的头孢吡肟以及 4mg/kg 的化合物 15，12h 终点。终点取肺部组织置于 10 mL 无菌生理盐水中，匀质机组织匀浆并将匀浆液进行梯度稀释点板，每只小鼠两个重复。对小鼠肺部组织载菌量进行计数，整理实验如下（见表 7）：

表 6. 肺部感染模型实验方案

实验 分组	动物 只数	化合物	接种 剂量	给药 方式	实验 终点
1	3	2h 对照组	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC-BAA	-----	2h
2	3	12h 感染组	1705	3%DMSO+1%吐温 80 的盐水 i.v.	12h
3	3	美罗培南	1.38E+07 CFU/小鼠	100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
4	3	美罗培南 +QPX7728		100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v..	12h

5	3	美罗培南+化合物 15	100mpk+100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
6	3	美罗培南+化合物 15	100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
7	3	美罗培南+化合物 15	100mpk+4mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
8	3	头孢吡肟	100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
9	3	头孢吡肟 +QPX7728	100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v..	12h
10	3	头孢吡肟+化合物 15	100mpk+100mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
11	3	头孢吡肟+化合物 15	100mpk+20mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h
12	3	头孢吡肟+化合物 15	100mpk+4mpk,q2h, 2,4,6,8,10h, i.v.	12h

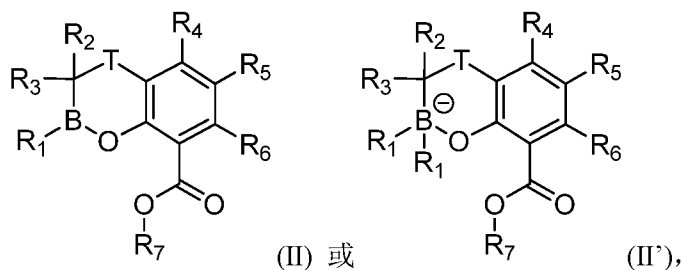
表 7. 小鼠肺部感染模型组织载菌量实验结果

组别	小鼠平均 CFU
2h 对照组	1.53E+07CFU/mouse
12h 感染组	4.70E+08CFU/mouse
美罗培南（100mg/kg）	2.73E+08CFU/mouse
美罗培南（100mg/kg）+QPX7728（20mg/kg）	8.42E+06CFU/mouse
美罗培南（100mg/kg）+化合物 15（100mg/kg）	7.67E+05CFU/mouse
美罗培南（100mg/kg）+化合物 15（20mg/kg）	6.04E+06CFU/mouse
美罗培南（100mg/kg）+化合物 15（4mg/kg）	6.83E+07CFU/mouse
头孢吡肟（100mg/kg）	1.90E+08 CFU/mouse
头孢吡肟（100mg/kg）+QPX7728（20mg/kg）	2.68E+06CFU/mouse
头孢吡肟（100mg/kg）+化合物 15（100mg/kg）	1.84E+05CFU/mouse
头孢吡肟（100mg/kg）+化合物 15（20mg/kg）	3.73E+05CFU/mouse
头孢吡肟（100mg/kg）+化合物 15（4mg/kg）	2.38E+06CFU/mouse

结论：小鼠大腿肌肉感染模型和小鼠肺部感染模型说明本发明化合物联合美罗培南或者头孢吡肟后具有显著体内抑制感染作用。

权 利 要 求 书

1. 式 (II) 或 (II') 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, B 为硼;

5 T 为-O-、-S-或-Se-;

各 R₁ 独立地为-OH 或 C₁₋₃ 烷氧基;

R₂ 和 R₃ 各自独立地为 H 或 C₁₋₃ 烷基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代;

10 R₄ 为 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基各自独立地任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代;

R₅ 为 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₃ 烷氧基;

R₆ 为 H、F、Cl、Br、I、-OR_a 或 C₁₋₃ 烷基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代;

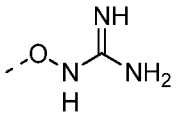
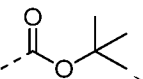
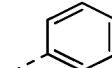
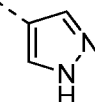
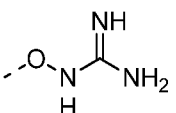
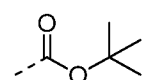
15 或 R₅ 和 R₆ 与它们所连接的碳原子一起形成 5-6 元含氧非芳基杂环, 其中所述 5-6 元含氧非芳基杂环任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代;

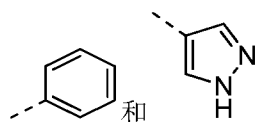
R₇ 为 H、C₁₋₃ 烷基、-C(R_b)₂OC(=O)R_c 或 -C(R_b)₂OC(=O)OR_c, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH 和-OCH₃ 的取代基所取代;

R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基、、、 或 , 其中所述 C₁₋₆ 烷基、、、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{a1} 所取代;

20 各 R_b 独立地为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R_c 为 H、C₁₋₃ 烷基、 或 , 其中所述 C₁₋₃ 烷基、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{c1} 所取代;

各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、、、、、 或 , 其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、、、、

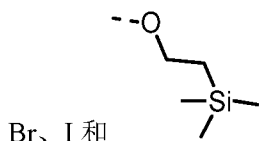


和

各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R 所取代；

各 R_{c1} 独立地为 F、Cl、Br、I、-OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

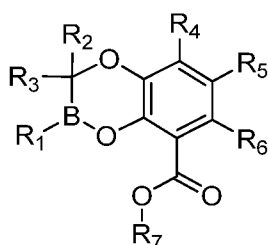
各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、-OH 或 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、



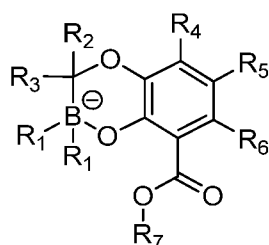
Br、I 和

的取代基所取代。

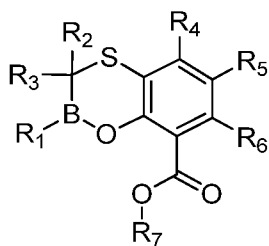
- 5 2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物具有式 (II-1)、(II'-1)、(II-2) 或 (II'-2) 所示结构：



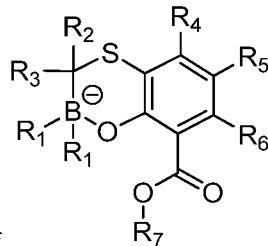
(II-1)、



(II'-1)、



(II-2) 或



(II'-2),

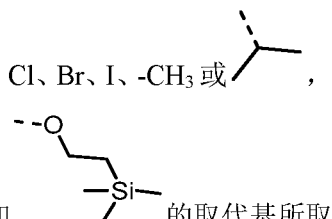
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如权利要求 1 所定义。

- 10 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中各 R_1 独立地为 -OH 或 -OCH₃。
 4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_2 和 R_3 各自独立地为 H 或 -CH₃。
 5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_4 为 H、F、Cl、-CH₃ 或 -OCH₂CH₃。
 6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_5 为 H、F、Cl 或 -OCH₃。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、-CH₃ 或 ,

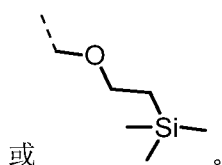
- 15 其中所述 -CH₃ 或  各自独立地任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I 和

代。



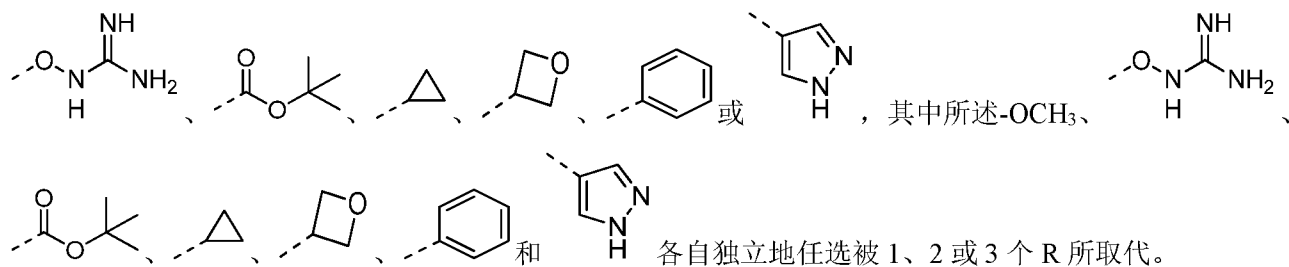
的取代基所取代。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中各 R 独立地为 F、Cl、Br、I、-CH₃、



或

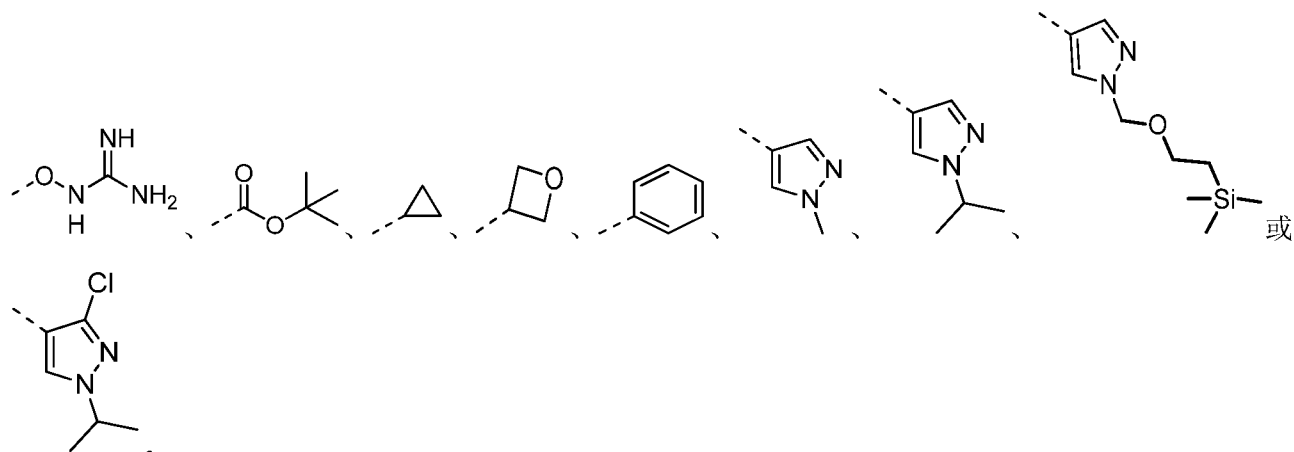
9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、



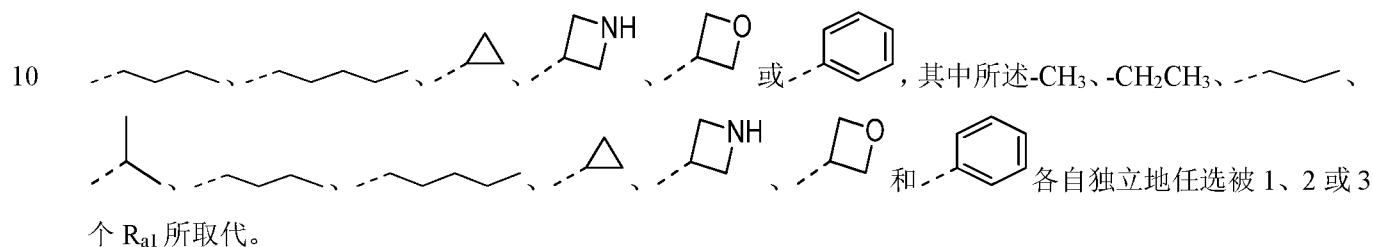
10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、

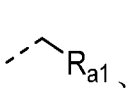
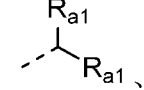


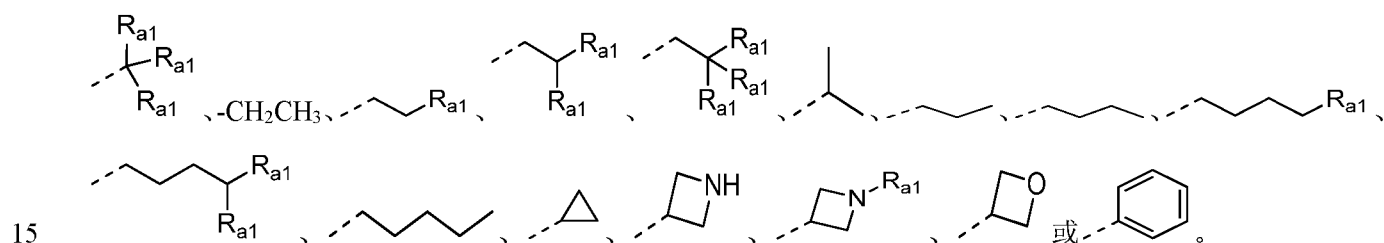
11. 根据权利要求 8 或 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_{a1} 独立地为 F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、



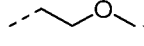
12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_a 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、

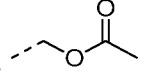
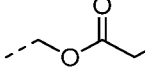
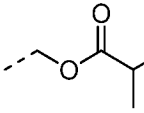
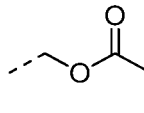
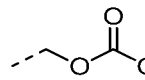
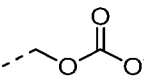
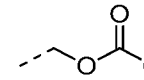
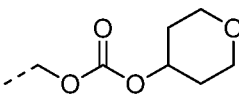


13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_a 为 H、 $-CH_3$ 、、、

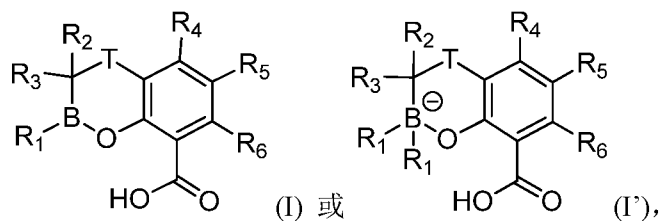


20. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_c 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、 或 , 其中所述 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、 和  各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{c1} 所取代。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_c 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、、 或 。

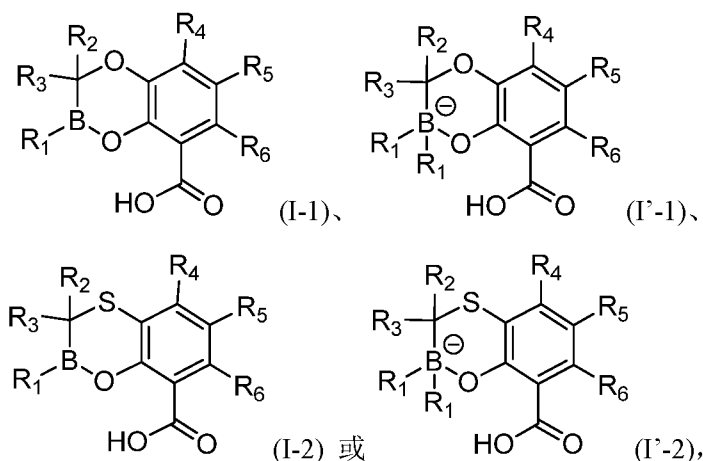
22. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_7 为 H、、、、、、、 或 。

23. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I) 或 (I') 所示结构:



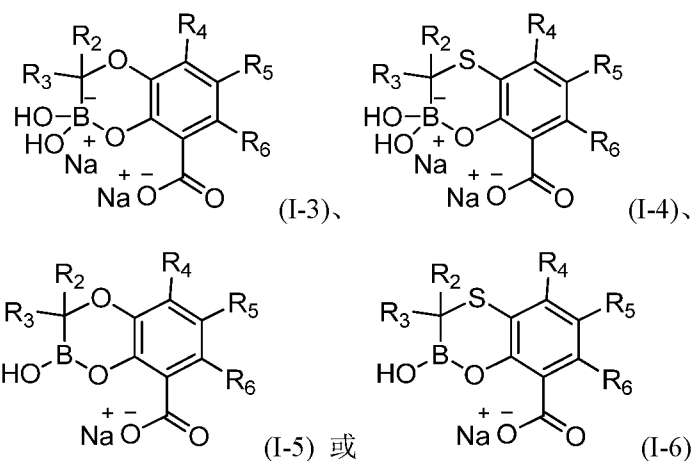
其中, T、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 1 所定义。

24. 根据权利要求 23 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-1)、(I'-1)、(I-2) 或 (I'-2) 所示结构:



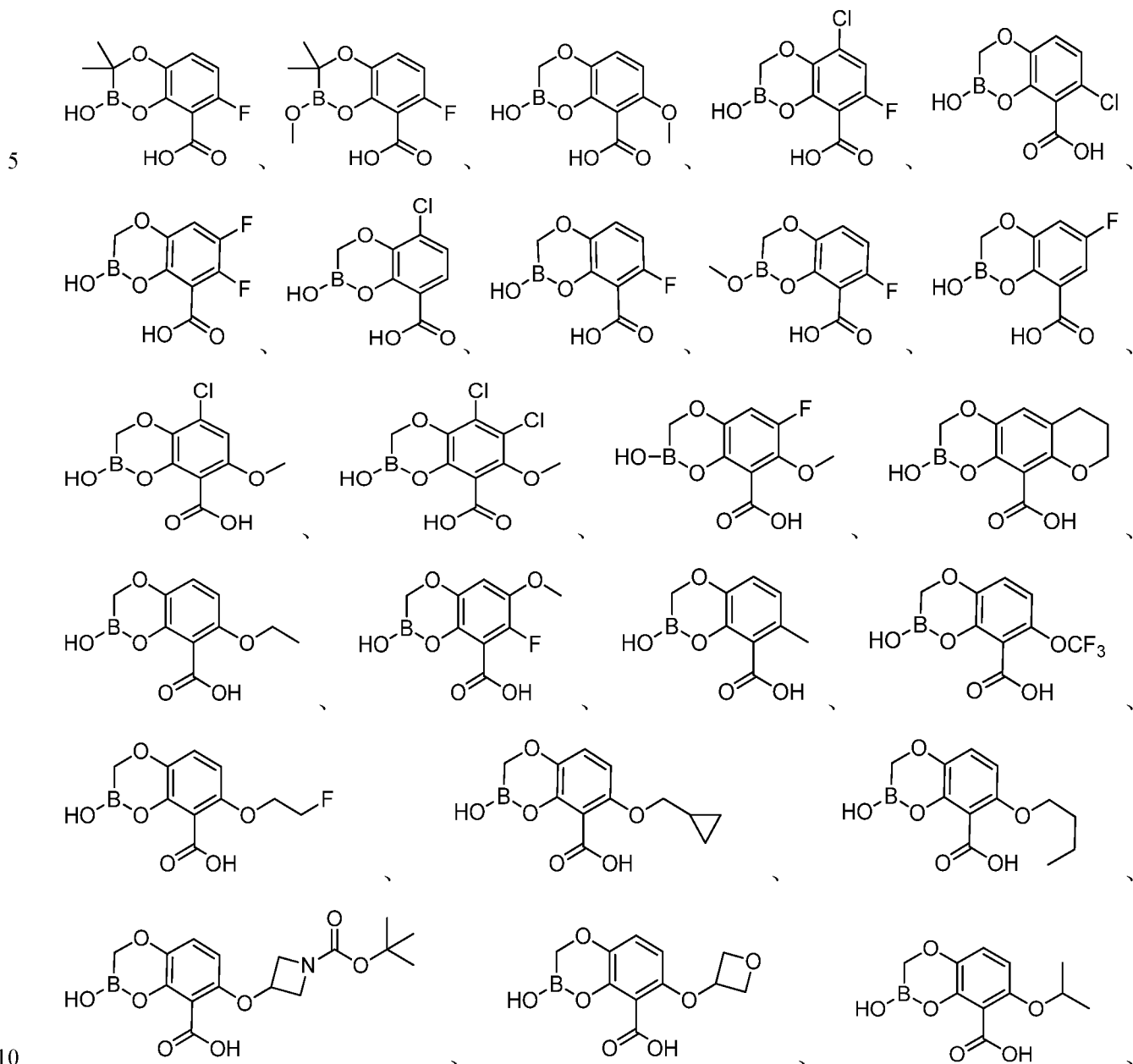
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 23 所定义。

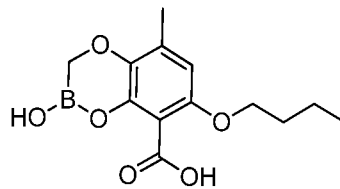
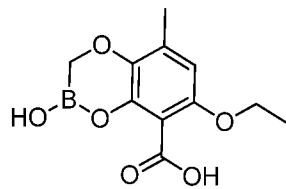
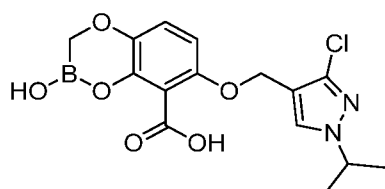
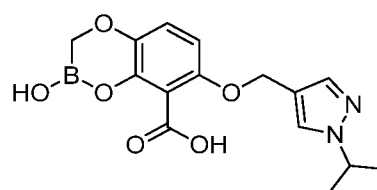
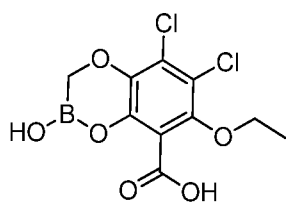
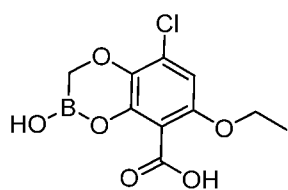
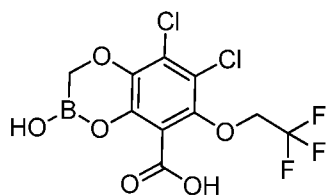
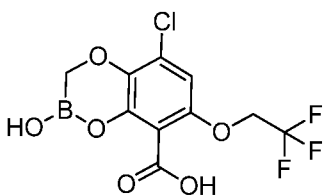
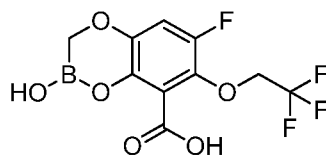
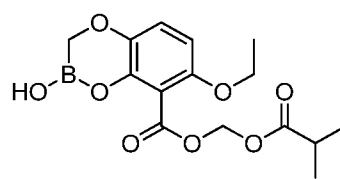
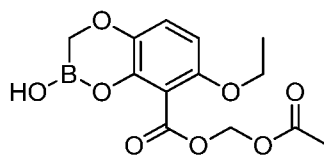
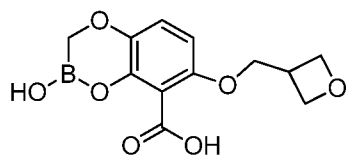
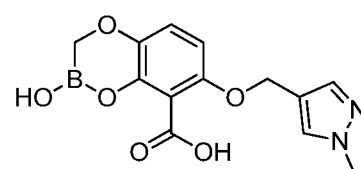
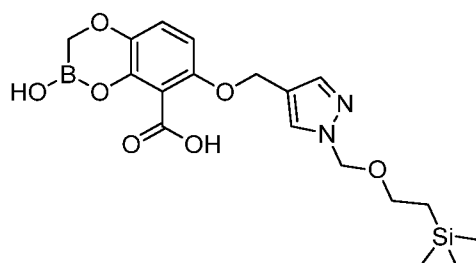
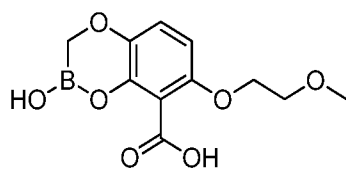
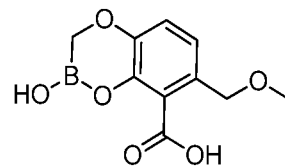
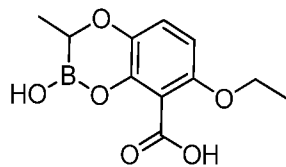
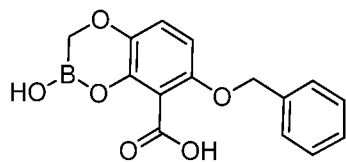
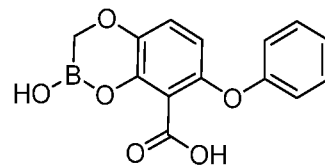
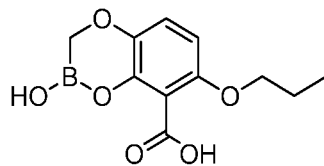
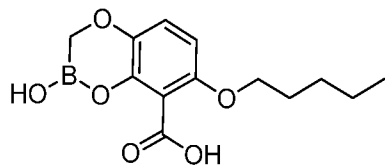
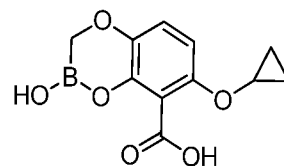
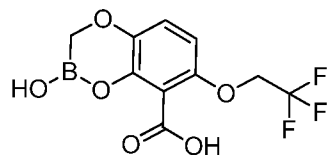
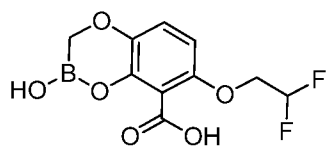
25. 根据权利要求 24 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其药学上可接受的盐具有式 (I-3)、(I-4)、(I-5) 或 (I-6) 所示结构:



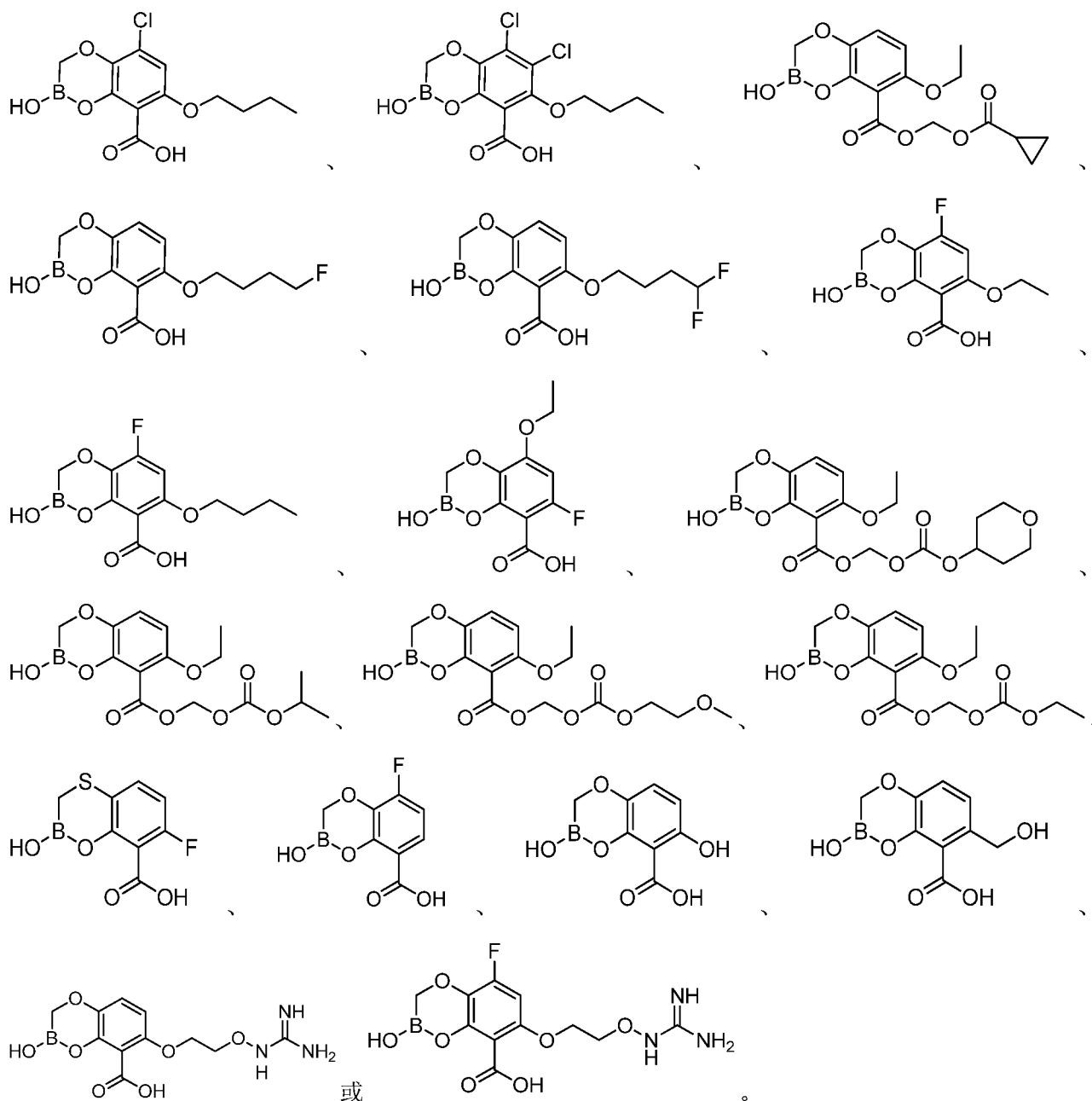
其中， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 24 所定义。

26. 下式化合物或其药学上可接受的盐，



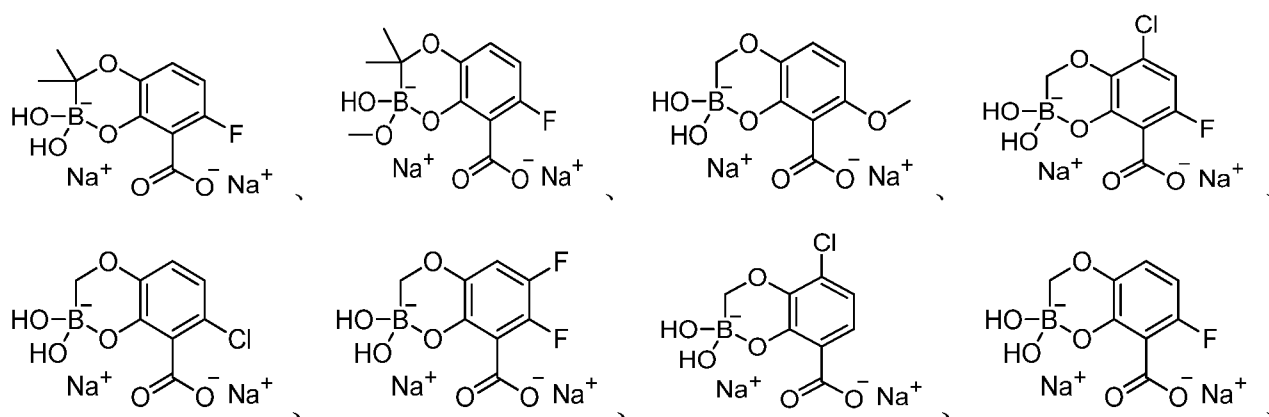


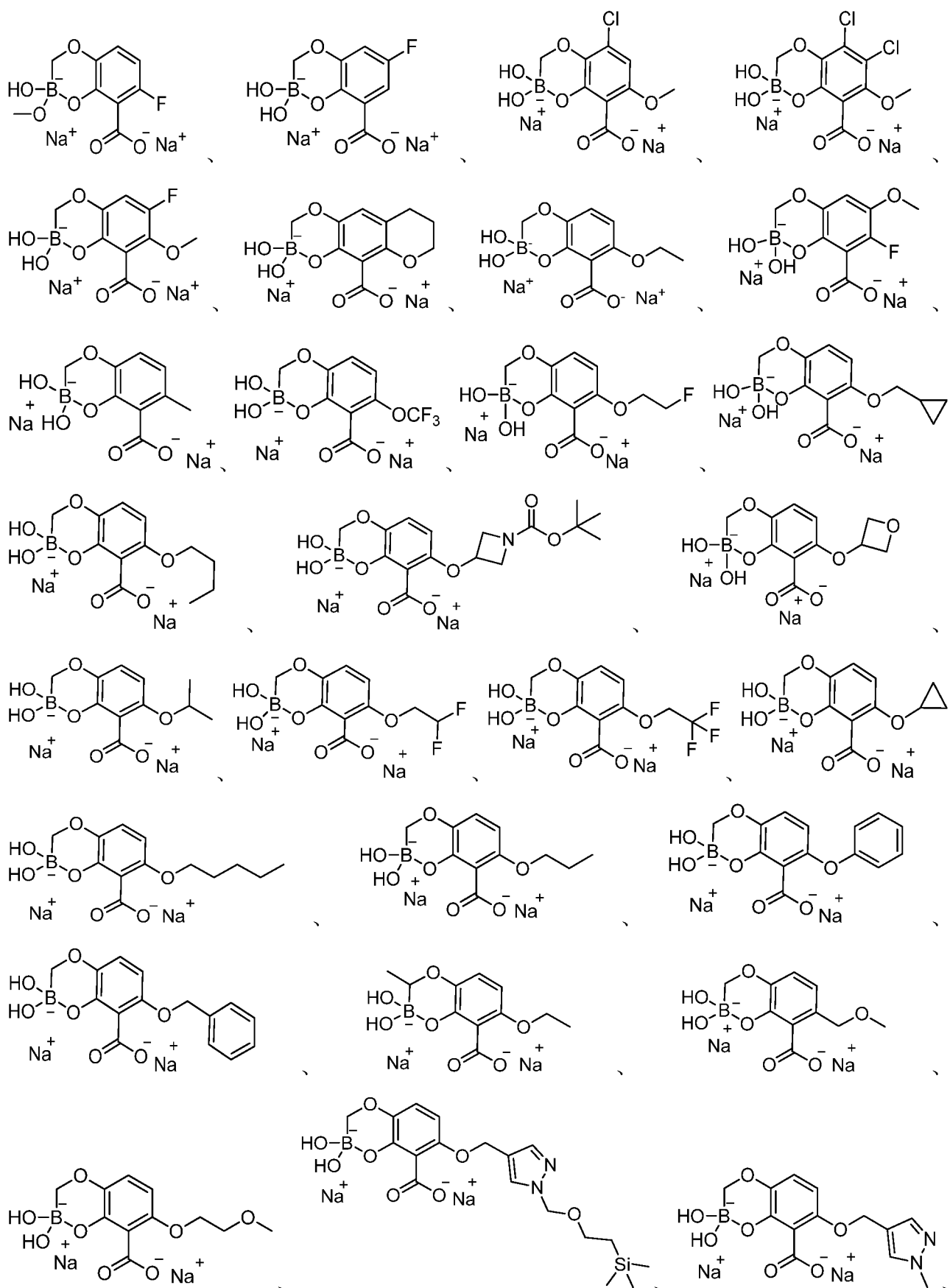
111

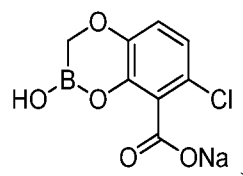
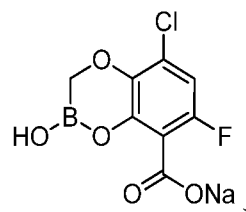
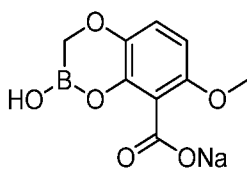
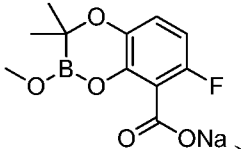
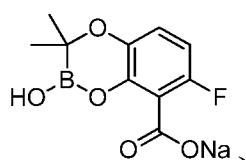
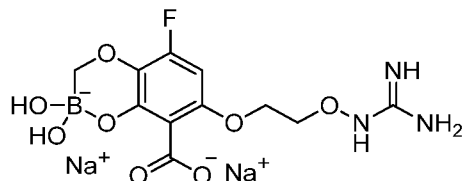
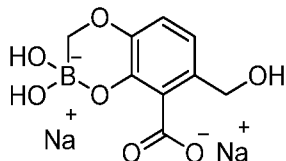
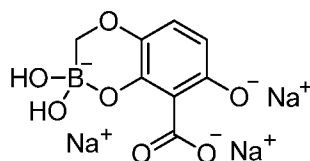
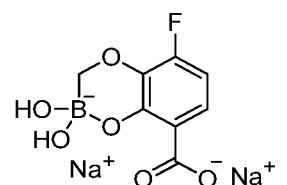
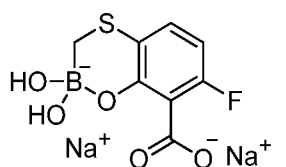
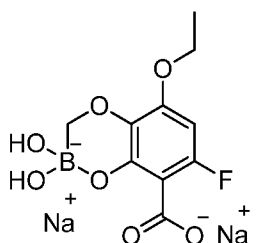
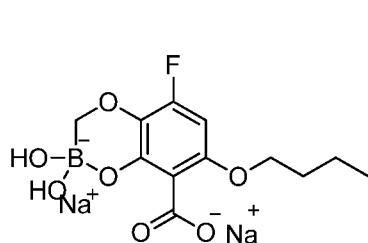
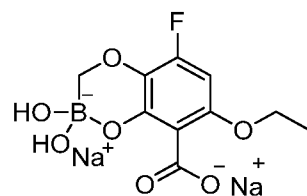
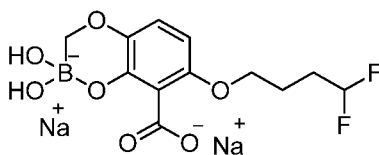
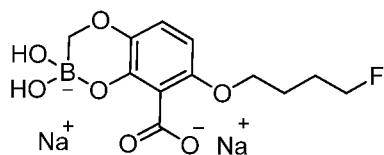
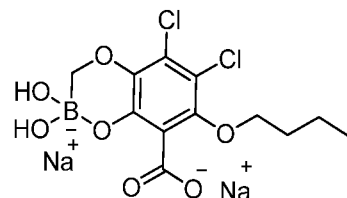
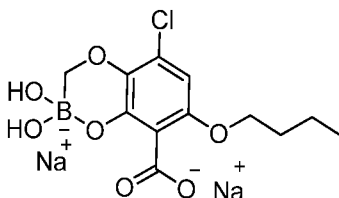
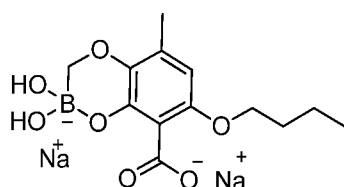
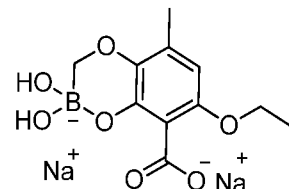
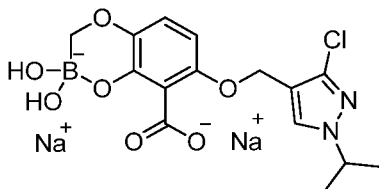
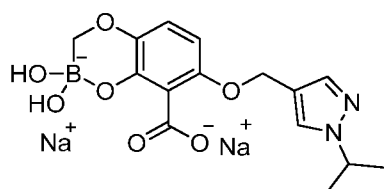
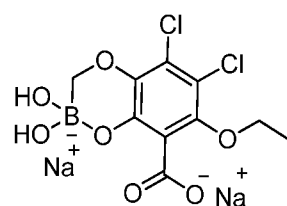
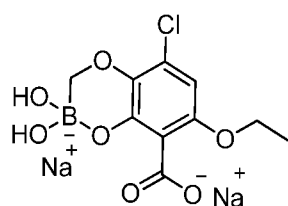
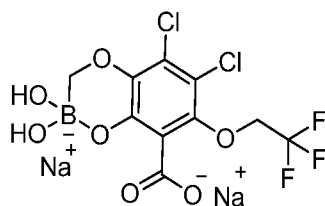
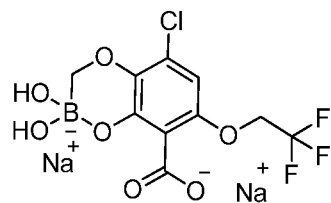
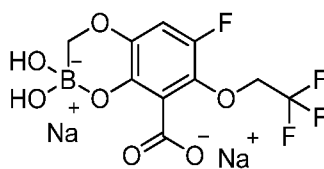
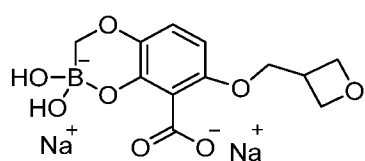


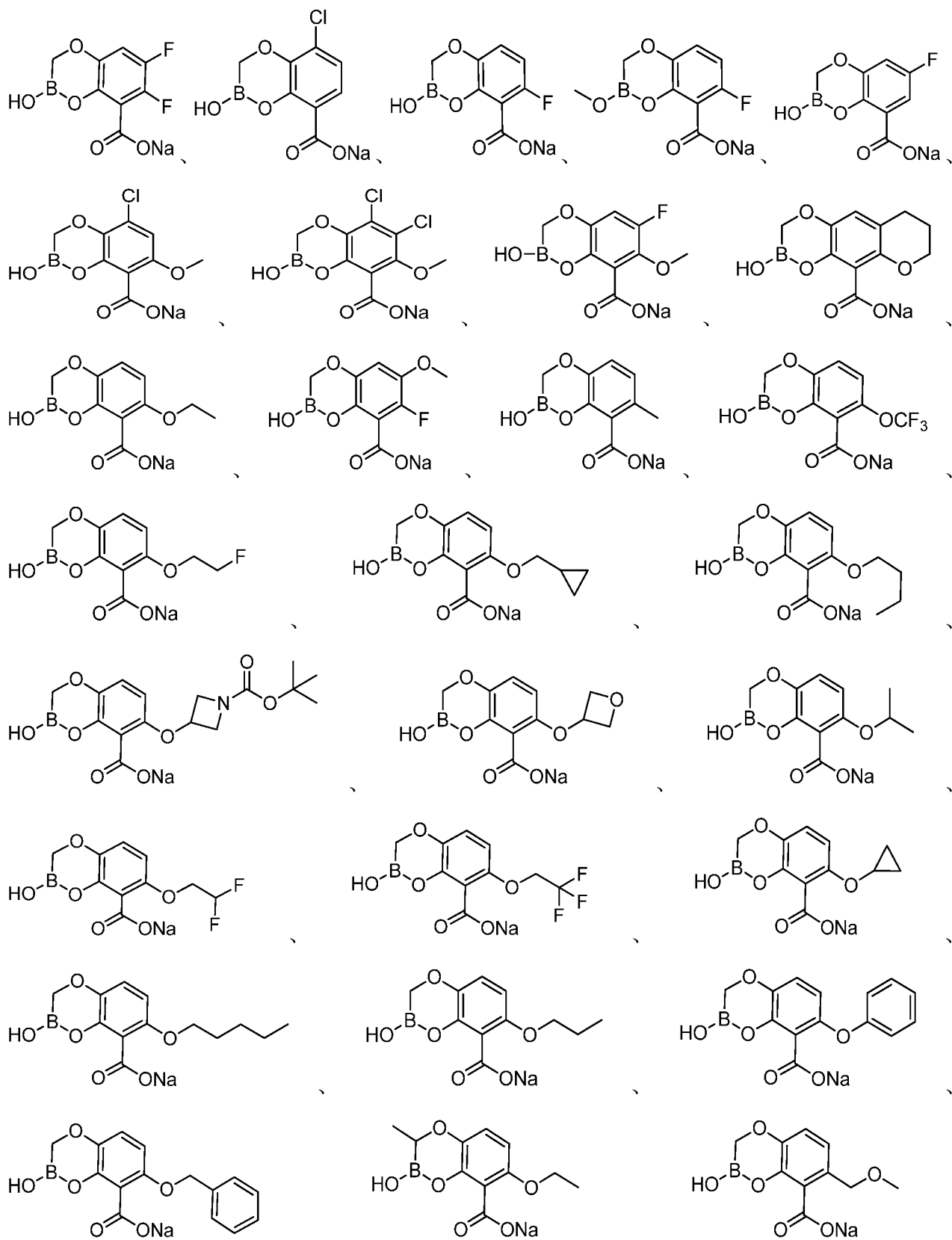
5

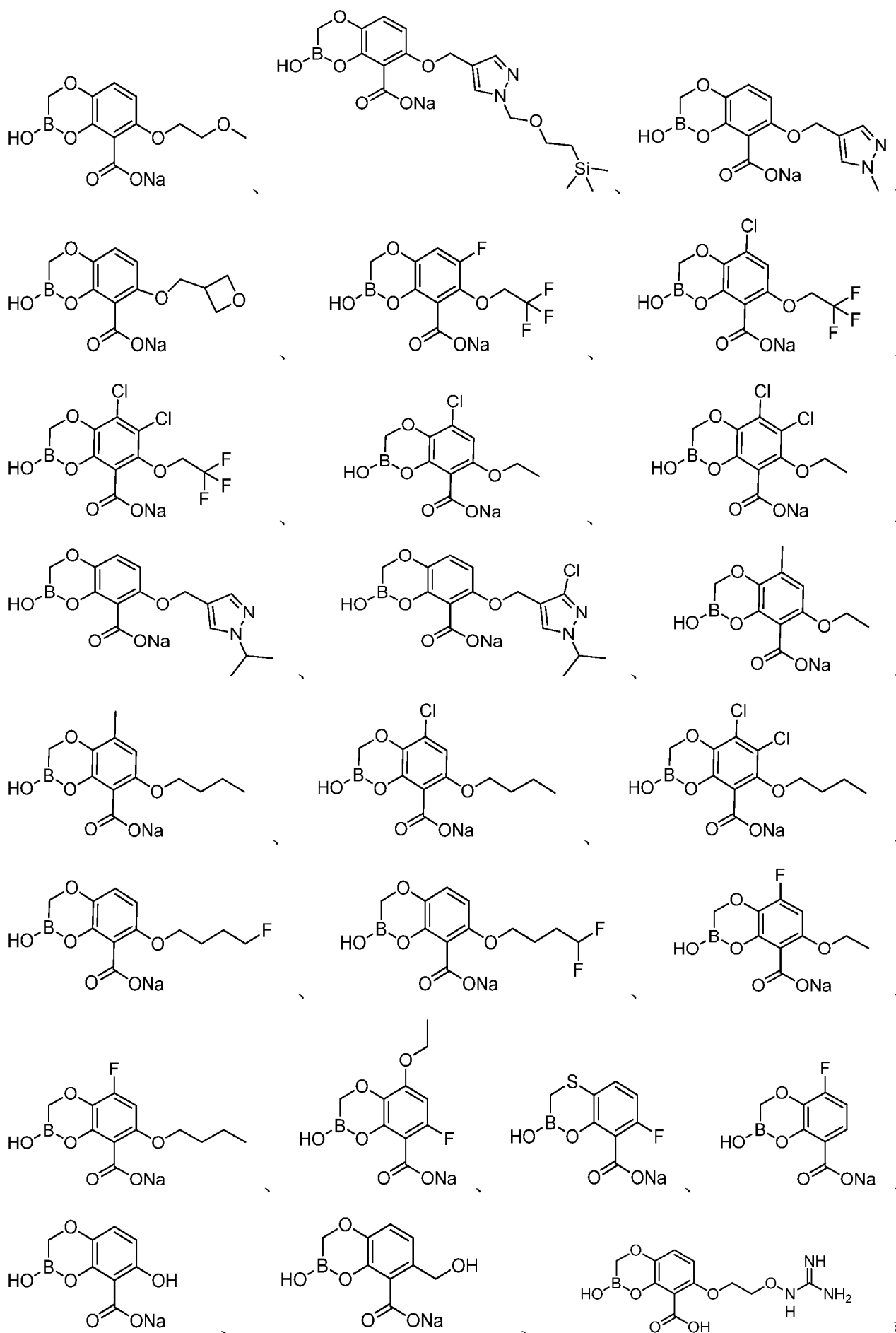
27. 下式化合物,

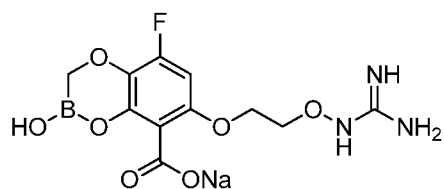












28.根据权利要求 1~24 或 26 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中药学上可接受的盐为钠盐。

29.一种药物组合物，包含治疗有效量的根据权利要求 1~28 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺抗菌剂以及药学上可接受的载体。

5 30.根据权利要求 29 所述的药物组合物，其中 β -内酰胺抗菌剂为青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、氧头孢烯类、碳青霉烯类或单环内酰胺类。

31.根据权利要求 30 所述的药物组合物，其中 β -内酰胺抗菌剂为阿莫西林、哌拉西林、替卡西林、阿洛西林、美洛西林、头孢唑啉、头孢拉定、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢克罗、头孢替安、头孢丙烯、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢泊肟酯、头孢克肟、头孢布烯、
10 头孢匹罗、头孢吡肟、头孢西丁、头孢美唑、帕尼培南、氨曲南、卡芦莫南、头孢西丁、头孢美唑、拉氧头孢、氟氧头孢、亚胺培南、美罗培南、头孢洛扎或头孢地尔。

32.根据权利要求 1~28 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 29~31 任一项所述的药物组合物在制备 β -内酰胺酶抑制剂药物中的应用。

15 33.根据权利要求 1~28 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 29~31 任一项所述的药物组合物在制备治疗细菌感染相关疾病的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/113815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 5/02(2006.01)i; C07F 5/04(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F5; A61K31; A61P31

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

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

CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CNKI, REGISTRY(STN), 苯, 硼酸, 细菌, 感染, 内酰胺酶, lactamase, inhibitor?, boronic acid, bacterial, infection

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109415386 A (QPEX BIOPHARMA INC) 01 March 2019 (2019-03-01) see entire document, in particular description paragraphs [0015]-[0178]	1-33
A	CN 105026407 A (VENATORX PHARMACEUTICALS INC) 04 November 2015 (2015-11-04) see entire document, in particular description, paragraphs [0006], [0018]	1-33
A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 18 November 2010 (2010-11-18) see entire document, in particular description, paragraphs [0006]-[0027], [0137] and Fig.6	1-33
A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2010 (2010-05-20) see entire document, in particular description, pages 3-5	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 November 2021

Date of mailing of the international search report

19 November 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/113815

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	109415386	A	01 March 2019	US	10294249 B2	21 May 2019
				JP	2019527196 A	26 September 2019
				BR	112018077015 A2	02 April 2019
				CL	2018003681 A1	26 April 2019
				WO	2018005662 A1	04 January 2018
				KR	20190025953 A	12 March 2019
				US	2019233443 A1	01 August 2019
				IL	263450 D0	31 January 2019
				US	2018002351 A1	04 January 2018
				MX	2018015892 A	20 June 2019
				SG	CN 11201811549 A	30 January 2019
				U		
				EP	3478693 A4	19 February 2020
				AU	2017290060 A1	20 December 2018
				RU	2018143900 A3	29 September 2020
				CA	3026582 A1	04 January 2018
				RU	2018143900 A	30 July 2020
				US	10570159 B2	25 February 2020
				US	2020181177 A1	11 June 2020
				EP	3478693 A1	08 May 2019
				CO	2018013978 A2	08 February 2019
				PH	12018502747 A1	11 December 2019
CN	105026407	A	04 November 2015	US	2016326189 A1	10 November 2016
				US	10214547 B2	26 February 2019
				US	8912169 B2	16 December 2014
				ZA	201504200 B	27 September 2017
				KR	20150109348 A	01 October 2015
				AU	2013355110 B2	09 November 2017
				IL	239212 A	31 October 2019
				HK	1217334 A1	06 January 2017
				JP	2016502973 A	01 February 2016
				EP	2928898 A1	14 October 2015
				US	2018194783 A1	12 July 2018
				BR	112015013123 B1	17 February 2021
				US	10669290 B2	02 June 2020
				KR	102147420 B1	25 August 2020
				US	9828391 B2	28 November 2017
				AU	2013355110 A1	02 July 2015
				EP	2928898 A4	29 June 2016
				US	2014171390 A1	19 June 2014
				JP	2018184409 A	22 November 2018
				CA	2893943 A1	12 June 2014
				US	2015291630 A1	15 October 2015
				RU	2015126912 A	12 January 2017
				CA	2893943 C	02 March 2021
				CN	105026407 B	08 September 2017
				RU	2654692 C2	22 May 2018
				US	9422314 B2	23 August 2016
				BR	112015013123 A2	11 July 2017
				US	2019225628 A1	25 July 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/113815

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
						EP	2928898	B1	14 April 2021
						IL	239212	D0	30 July 2015
						WO	2014089365	A1	12 June 2014
						JP	6403219	B2	10 October 2018
US	2010292185	A1	18 November 2010			TW	201043235	A	16 December 2010
						WO	2010130708	A9	13 January 2011
						WO	2010130708	A1	18 November 2010
						UY	32626	A	31 December 2010
						AR	076667	A1	29 June 2011
WO	2010056827	A1	20 May 2010			US	2010120715	A1	13 May 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/113815

A. 主题的分类 C07F 5/02(2006.01)i; C07F 5/04(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07F5; A61K31; A61P31 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, WPI, EPDOC, CNKI, REGISTRY(STN), 苯, 硼酸, 细菌, 感染, 内酰胺酶, lactamase, inhibitor?, boronic acid, bacterial, infection		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109415386 A (QPEX生物制药有限公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 参见全文, 特别是说明书第[0015]-[0178]段	1-33
A	CN 105026407 A (维纳拓尔制药公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 参见全文, 特别是说明书第[0006], [0018]段	1-33
A	US 2010292185 A1 (NOVARTIS INT. PHARM. LTD.) 2010年 11月 18日 (2010 - 11 - 18) 参见全文, 特别是说明书第[0006]-[0027]、[0137]段和Fig. 6	1-33
A	WO 2010056827 A1 (PROTEZ PHARMACEUTICALS INC.) 2010年 5月 20日 (2010 - 05 - 20) 参见全文, 特别是说明书第3-5页	1-33
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 11月 1日		国际检索报告邮寄日期 2021年 11月 19日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 承倩怡 电话号码 (86-10)53962172

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/113815

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109415386	A	2019年 3月 1日	US	10294249	B2	2019年 5月 21日
				JP	2019527196	A	2019年 9月 26日
				BR	112018077015	A2	2019年 4月 2日
				CL	2018003681	A1	2019年 4月 26日
				WO	2018005662	A1	2018年 1月 4日
				KR	20190025953	A	2019年 3月 12日
				US	2019233443	A1	2019年 8月 1日
				IL	263450	D0	2019年 1月 31日
				US	2018002351	A1	2018年 1月 4日
				MX	2018015892	A	2019年 6月 20日
				SG	11201811549U	A	2019年 1月 30日
				EP	3478693	A4	2020年 2月 19日
				AU	2017290060	A1	2018年 12月 20日
				RU	2018143900	A3	2020年 9月 29日
				CA	3026582	A1	2018年 1月 4日
				RU	2018143900	A	2020年 7月 30日
				US	10570159	B2	2020年 2月 25日
				US	2020181177	A1	2020年 6月 11日
				EP	3478693	A1	2019年 5月 8日
				CO	2018013978	A2	2019年 2月 8日
				PH	12018502747	A1	2019年 12月 11日
CN	105026407	A	2015年 11月 4日	US	2016326189	A1	2016年 11月 10日
				US	10214547	B2	2019年 2月 26日
				US	8912169	B2	2014年 12月 16日
				ZA	201504200	B	2017年 9月 27日
				KR	20150109348	A	2015年 10月 1日
				AU	2013355110	B2	2017年 11月 9日
				IL	239212	A	2019年 10月 31日
				HK	1217334	A1	2017年 1月 6日
				JP	2016502973	A	2016年 2月 1日
				EP	2928898	A1	2015年 10月 14日
				US	2018194783	A1	2018年 7月 12日
				BR	112015013123	B1	2021年 2月 17日
				US	10669290	B2	2020年 6月 2日
				KR	102147420	B1	2020年 8月 25日
				US	9828391	B2	2017年 11月 28日
				AU	2013355110	A1	2015年 7月 2日
				EP	2928898	A4	2016年 6月 29日
				US	2014171390	A1	2014年 6月 19日
				JP	2018184409	A	2018年 11月 22日
				CA	2893943	A1	2014年 6月 12日
				US	2015291630	A1	2015年 10月 15日
				RU	2015126912	A	2017年 1月 12日
				CA	2893943	C	2021年 3月 2日
				CN	105026407	B	2017年 9月 8日
				RU	2654692	C2	2018年 5月 22日
				US	9422314	B2	2016年 8月 23日
				BR	112015013123	A2	2017年 7月 11日
				US	2019225628	A1	2019年 7月 25日
				EP	2928898	B1	2021年 4月 14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/113815

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)	
US	2010292185	A1	2010年 11月 18日	IL	239212	D0	2015年 7月 30日	
				WO	2014089365	A1	2014年 6月 12日	
				JP	6403219	B2	2018年 10月 10日	
				TW	201043235	A	2010年 12月 16日	
				WO	2010130708	A9	2011年 1月 13日	
				WO	2010130708	A1	2010年 11月 18日	
				UY	32626	A	2010年 12月 31日	
WO	2010056827	A1	2010年 5月 20日	AR	076667	A1	2011年 6月 29日	
				US	2010120715	A1	2010年 5月 13日	