(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119907795 A
(43)申请公布日 2025.04.29

(21)申请号 202380067698.6
(22)申请日 2023.08.08
(30)优先权数据
63/396,895 2022.08.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/071877 2023.08.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/036176 EN 2024.02.15
(71)申请人 布莱克史密斯医药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 大卫·洛内甘 大卫·皮法·马汀 范俊华 滕敏 巴斯卡尔·纳玛瓦尔 大卫·T·普埃塔
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 陆楠宁 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 405/12(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/538(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
C07D 233/64(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 405/10(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 413/10(2006.01)
C07D 491/10(2006.01)
C07D 493/04(2006.01)

权利要求书38页 说明书267页

(54)发明名称

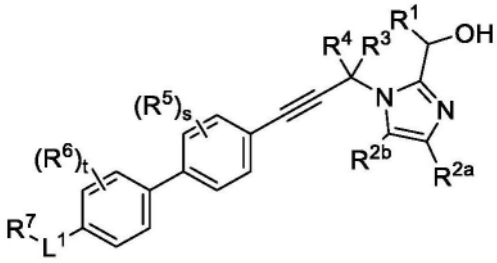
抗细菌化合物

(57)摘要

本文提供杂环化合物和包含所述化合物的药物组合物,其可用于抑制革兰氏阴性细菌(gram-negative bacteria)的生长。本发明化合物和组合物可用于治疗细菌感染,例如肺炎。

CN 119907795 A

1.一种式(I)的化合物：



式（I）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中：

R^1为C_1-C_4烷基；

R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基；

R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

R^4为氢或C_1-C_4烷基；

每个R^5和R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基；

L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中：

X^1和X^2各自选自：-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中：

R^9为氢或C_1-C_6烷基；

R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中：

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中：

每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3；

或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代；

s为0、1或2；

t为0、1或2;并且

其中以下各项中的至少一项：

(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素；

(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且

(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中

至少一个R^5、R^6或R^{10}为-F。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中至少一个R^5或R^6为-F。

4.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中至少一个R^{10}为-F。

5.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中至少两个R^5、R^6或R^{10}为-F。

6.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中至少两个R^5或R^6为-F。

7.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中至少两个R^{10}为-F。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^1为-CH_3。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{2a}为氢;并且

R^{2b}为氢。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^4为氢。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^5独立地为-F、-Cl或-CH_3。

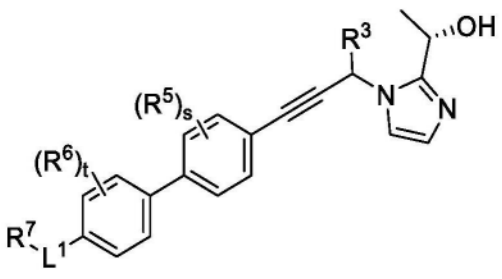
12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^5为-F。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^6为-F。

14.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(IIa)的结构:



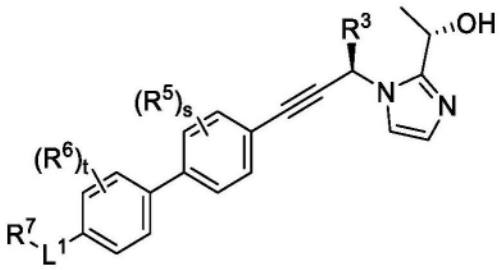
式(IIa)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^5为-F;并且

每个R^6为-F。

15.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(IIIa)的结构:



式(IIIa)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^5为-F;并且

每个R^6为-F。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

17.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

18.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为-CH_2OH。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^9为氢。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1为键、-(C_1-C_4亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。

21.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。

22.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-。

23.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1为-O-。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:

每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

25.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基;并且

每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基,所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

26.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且

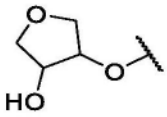
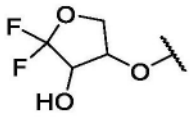
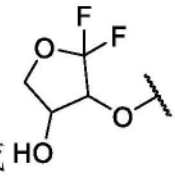
每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

27.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

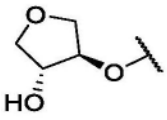
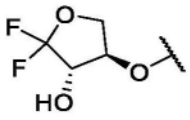
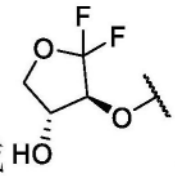
R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH_2。

28.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1-R^7为  、  或  。

29.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^1-R^7为  、  或  。

30.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^1为-CH_3;

R^{2a}和R^{2b}各自为氢;

R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;

R^4为氢;

每个R^5和R^6为卤素;

L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-;并且

R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:

每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

31.根据权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH;

L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-;

R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且

每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

32.根据权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

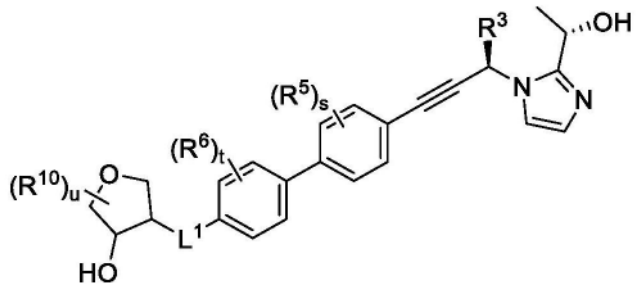
R^3为CH_2OH;

L^1为-O-;

R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

每个R^{10}独立地选自:-F、-OH、$-OCH_3$和$-NH_2$。

33.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(IV)的结构:



式(IV)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

每个R^5和R^6独立地为-F、-Cl或C_1-C_4烷基;

L^1为-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:

X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:

R^9为氢或C_1-C_6烷基;

每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:

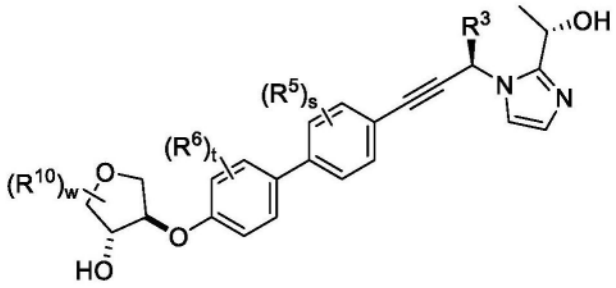
每个R^8独立地为氢或C_1-C_4烷基

s为0、1或2;

t为0、1或2;并且

u为0、1或2。

34.根据权利要求33所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(V)的结构:



式（V）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

35.根据权利要求33或权利要求34所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中s为1或2；并且至少一个R^5为-F。

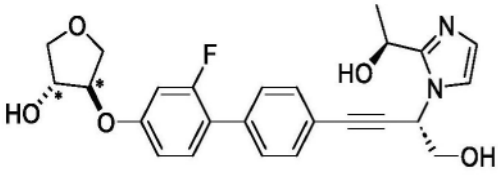
36.根据权利要求33至35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中t为1或2；并且至少一个R^6为-F。

37.根据权利要求33至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中u为1或2；并且至少一个R^{10}为-F。

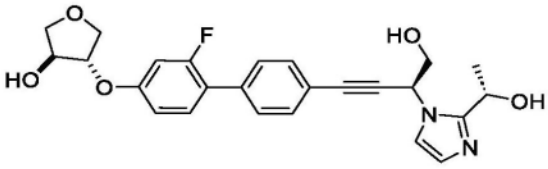
38.根据权利要求33至37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

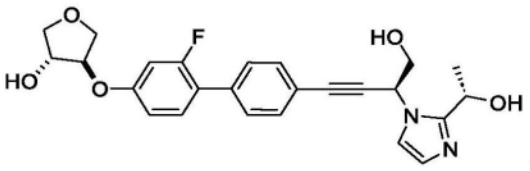
39.根据权利要求33至37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中R^3为-CH_2OH。

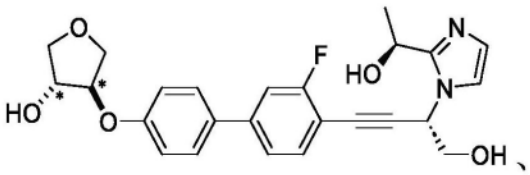
40.根据权利要求1所述的化合物，其选自：

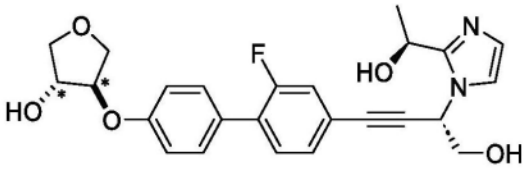


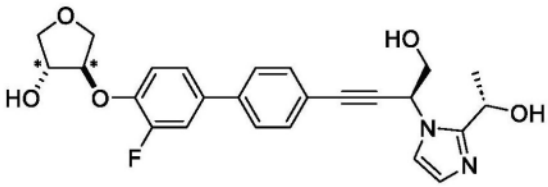
（*外消旋-反式）、

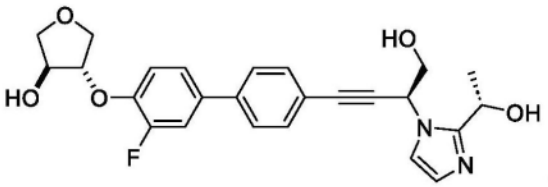
、

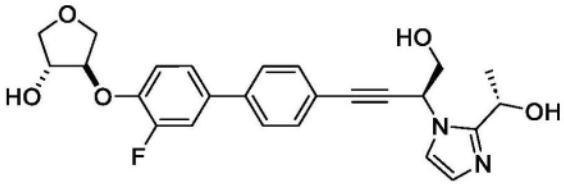
、

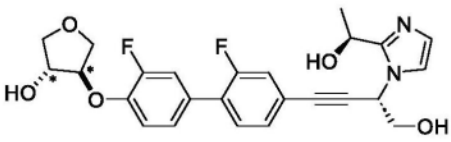
、

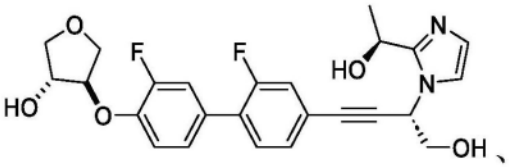
（*外消旋-反式）、

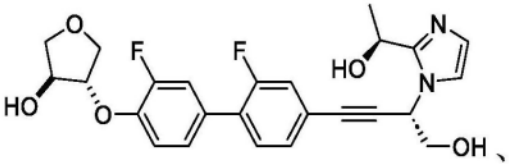
（*外消旋-反式）、

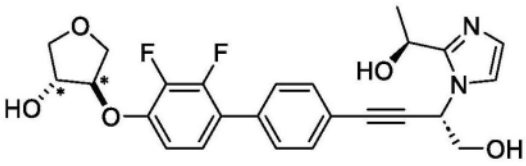
、

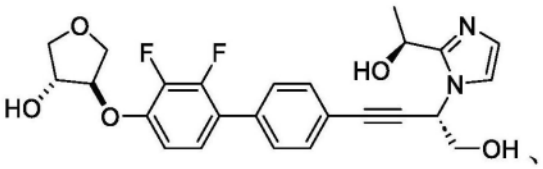
、

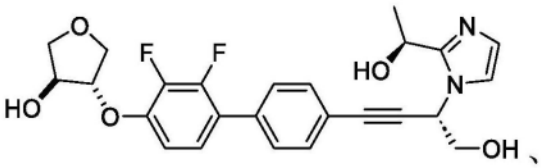
（*外消旋-反式）、

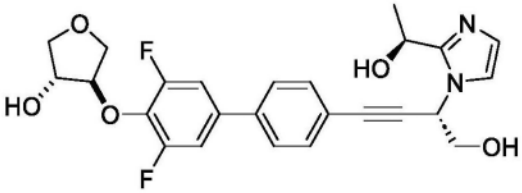
、

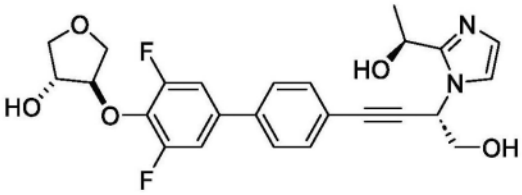
、

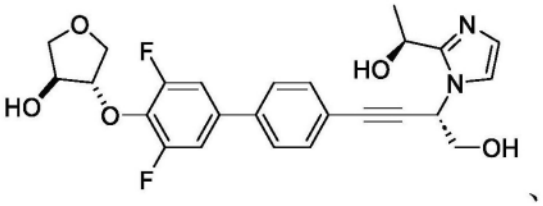
（*外消旋-反式）、

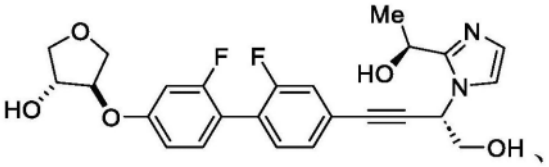
、

、

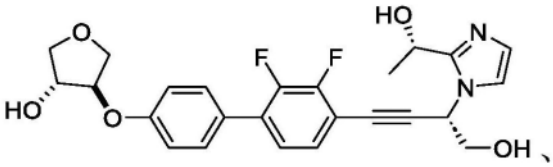
（*外消旋-反式）、

、

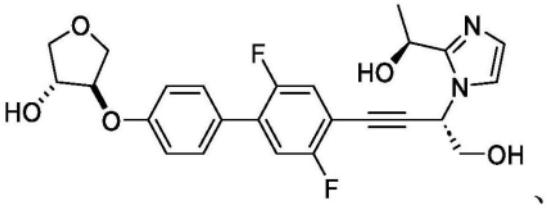
、



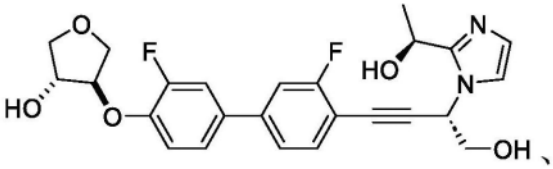
、



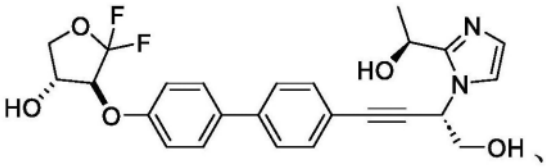
、



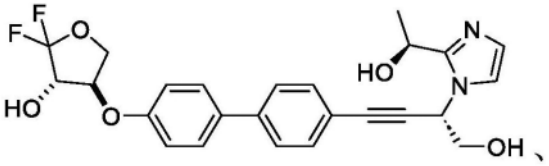
、



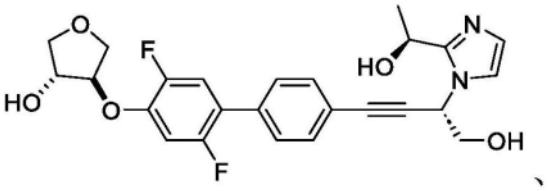
、



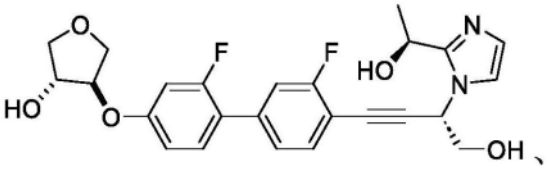
、



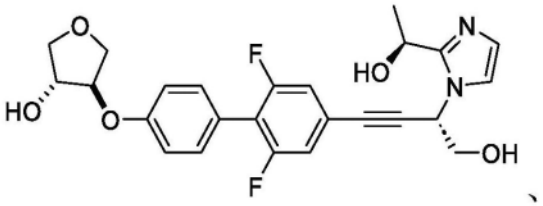
、



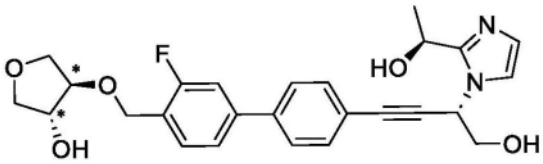
、



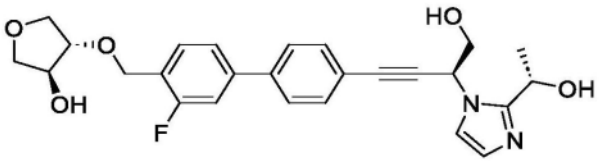
、



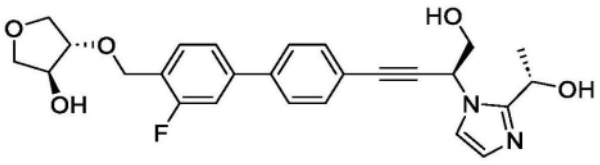
、



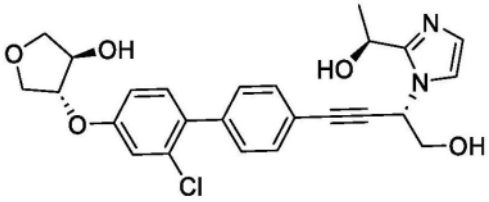
（*外消旋-反式）、



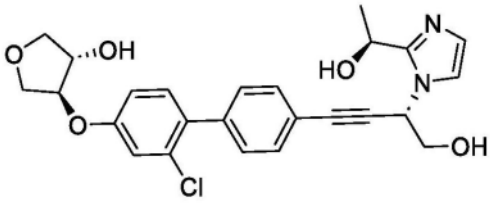
、



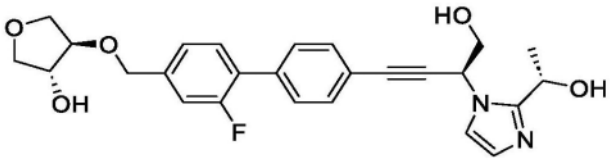
、



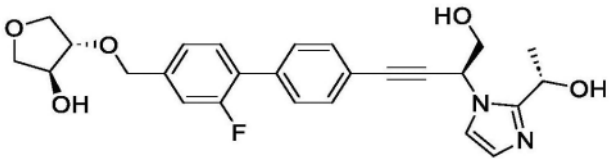
、



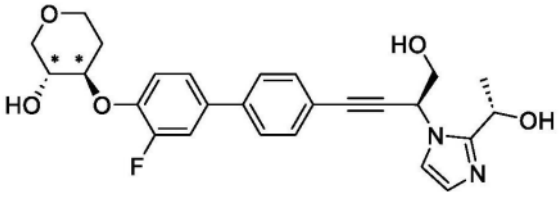
、



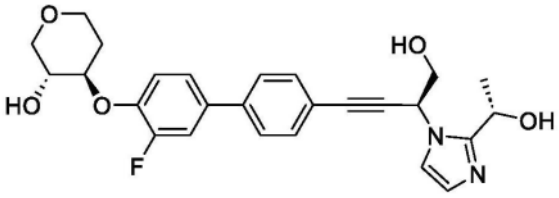
、



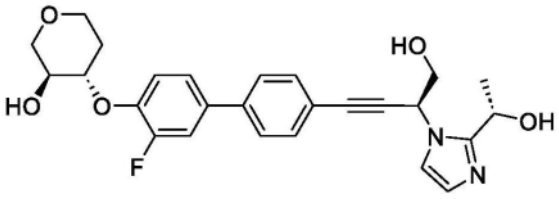
、



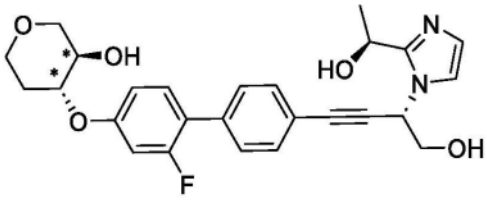
（*外消旋-反式）、



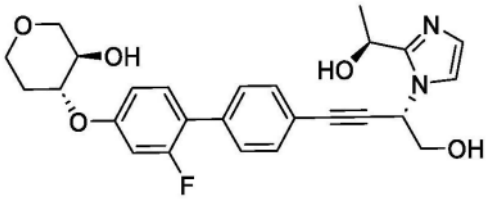
、



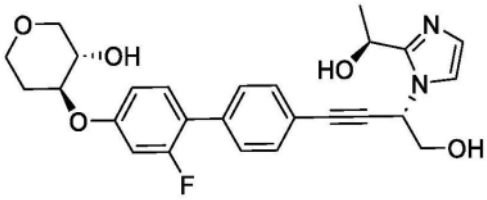
、



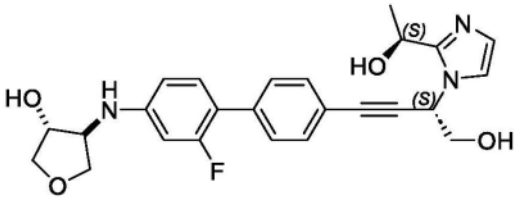
（*外消旋-反式）、



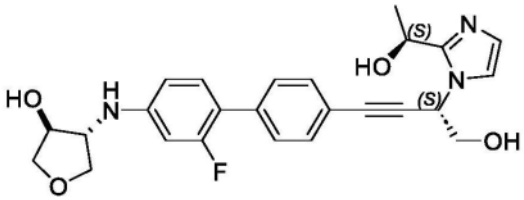
、



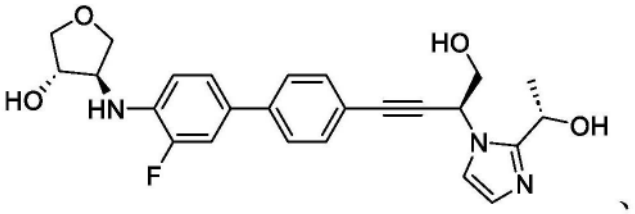
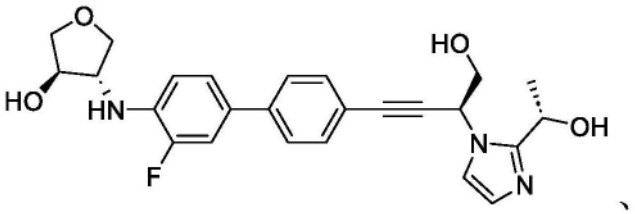
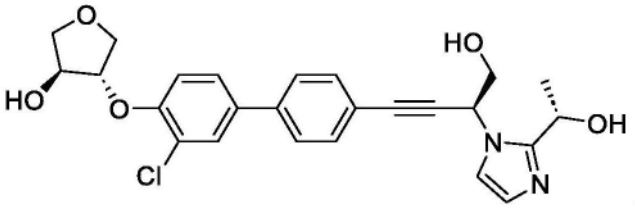
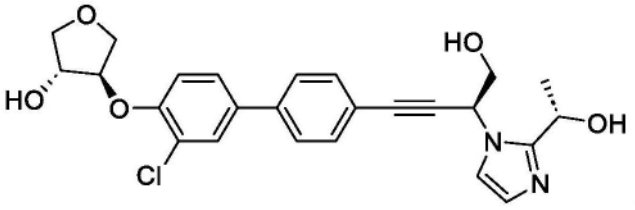
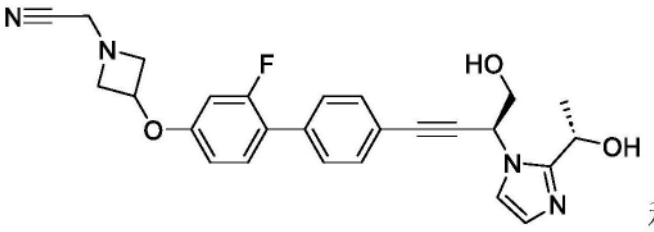
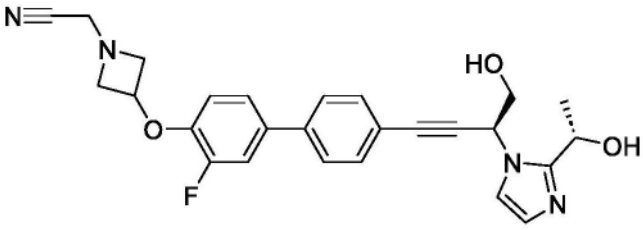
、



、

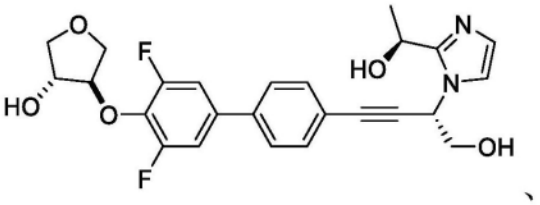
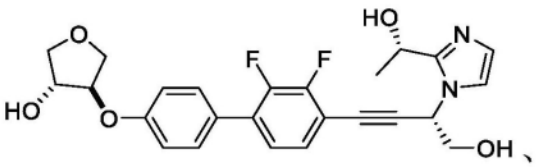
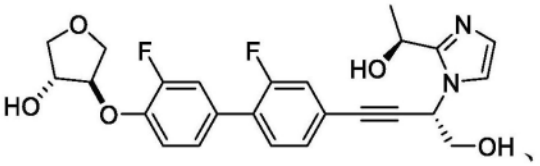
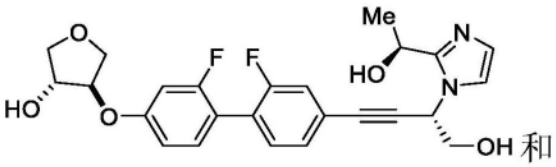
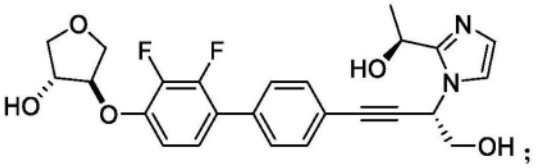


、


、

、

、

、

和

、

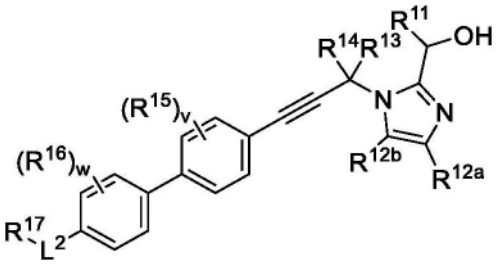
或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

41.根据权利要求1所述的化合物,其选自:


、

、

、

和

；

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

42.一种式(VI)的化合物：



式（VI）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中：

R^{11}为C_1-C_4烷基；

R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基；

R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

R^{14}为氢或C_1-C_4烷基；

每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基；

R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；其中：

每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3；

或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$和氧代;

L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、$-X^3-$或$-X^4-$(C_1-C_6亚烷基)-,其中:

X^3和X^4各自独立地选自:-O-、$-N(R^{19})-$、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$和$-S(=O)(=NR^{19})-$,其中:

R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;

条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则以下各项中的至少一项:

(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基,

(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个$-N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;或

(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基;

v为0、1或2;并且

w为0、1或2。

43.根据权利要求42所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{11}为$-CH_3$。

44.根据权利要求42或权利要求43所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{12a}为氢;并且

R^{12b}为氢。

45.根据权利要求42至44中任一项所述的化合物,其中:

R^{14}为氢。

46.根据权利要求42至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^{15}独立地为-F、-Cl或$-CH_3$。

47.根据权利要求42至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^{15}独立地为-F。

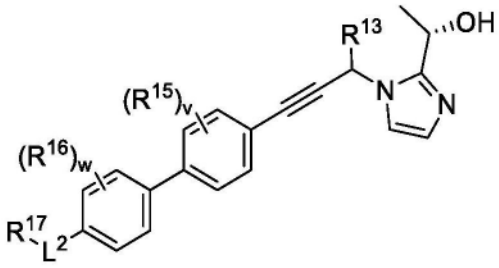
48.根据权利要求42至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^{16}独立地为-F、-Cl或$-CH_3$。

49.根据权利要求42至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

每个R^{16}独立地为-F。

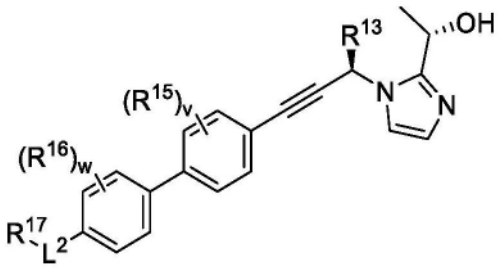
50.根据权利要求42至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(VIIa)的结构:



式（VIIa）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

51.根据权利要求42至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其具有式(VIIIa)的结构:



式（VIIIa）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

52.根据权利要求42至50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

v为1或2。

53.根据权利要求42至50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

v为0。

54.根据权利要求42至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中

w为1或2。

55.根据权利要求42至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

w为0。

56.根据权利要求42至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中

L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-;并且

X^3和X^4各自独立地选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})。

57.根据权利要求56所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

58.根据权利要求56所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其

中：

R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

59.根据权利要求56所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^3为-CH_2OH。

60.根据权利要求56至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：

每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

61.根据权利要求56至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基；并且

每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基，所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

62.根据权利要求56至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^{18}$和-CH_2CN；并且

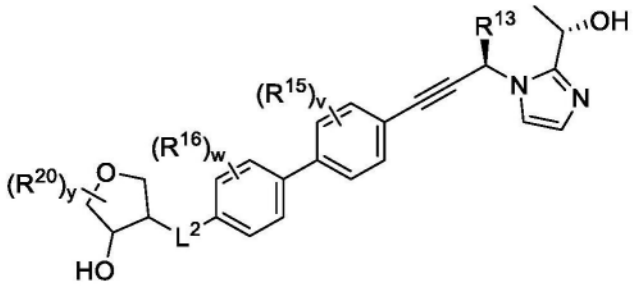
每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基，其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

63.根据权利要求56至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为4元至6元杂环烷基，其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：

-F、-OH、-OCH_3和-NH_2。

64.根据权利要求42所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其具有式(IX)的结构：



式（IX）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{13}为-（C_1-C_4亚烷基）-OH、-（C_1-C_4亚烷基）-NH_2、-（C_3-C_6亚环烷基）-OH或-（C_3-C_6亚环烷基）-NH_2；

每个R^{15}和R^{16}独立地为-F、-Cl或C_1-C_4烷基；

L^2为-X^3-或-X^4-（C_1-C_6亚烷基）-；并且

X^3和X^4各自独立地选自：-N（R^{19}）-、-S-、-S（=O）-、-S（=O）$_2$-和-S（=O）（=NR^{19}）；

R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；

每个R^{20}独立地选自：卤素、-OR^{18}、-N（R^{18}）$_2$、-CO_2R^{18}、-CON（R^{18}）$_2$、-CH_2N（R^{18}）$_2$、-NHCOR^{18}、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C（=O）-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：

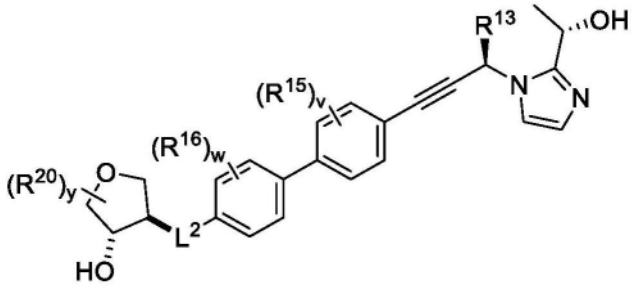
每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_4烷基；

v为0、1或2；

w为0、1或2；并且

y为0、1或2。

65.根据权利要求64所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其具有式（X）的结构：



式（X）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

66.根据权利要求64或权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{13}为-（C_1-C_4亚烷基）-OH。

67.根据权利要求64 64至66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{13}为-CH_2OH。

68.根据权利要求64至67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或

立体异构体,其中:

w和v各自为0。

69.根据权利要求42至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且

(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基,

(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基;或

(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。

70.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。

71.根据权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{13}为-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2。

72.根据权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{13}为

。

73.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{14}为C_1-C_4烷基。

74.根据权利要求73所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{14}为甲基。

75.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

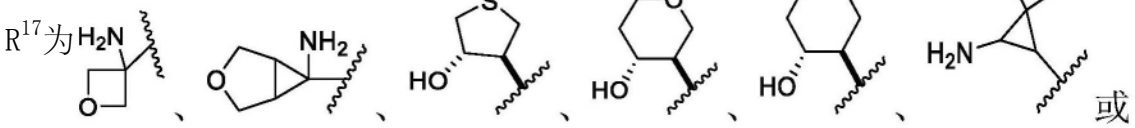
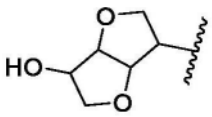
R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。

76.根据权利要求75所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。

77.根据权利要求76所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其

中：

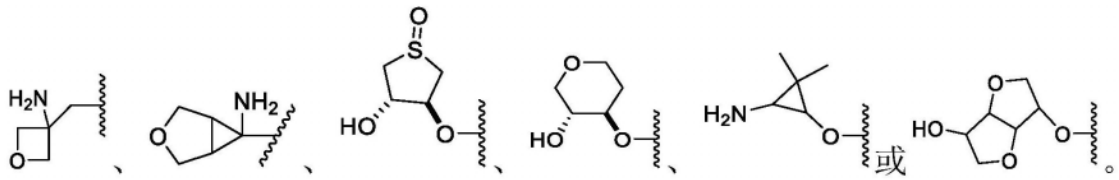
R^{17}为或。

78.根据权利要求75至77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

L^2为键、$-CH_2-$、-O-或$-O-CH_2-$。

79.根据权利要求78所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

$-L^2-R^{17}$为



80.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

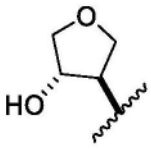
L^2为$-O-(C_1-C_6$亚烷基$)-$；并且

R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。

81.根据权利要求80所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为未经取代或经取代的四氢呋喃基。

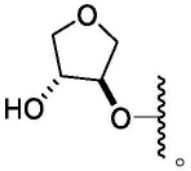
82.根据权利要求81所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{17}为。

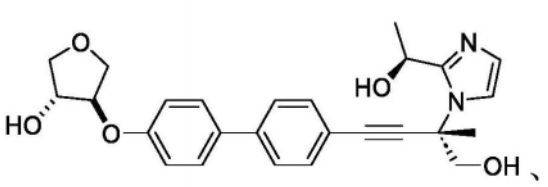
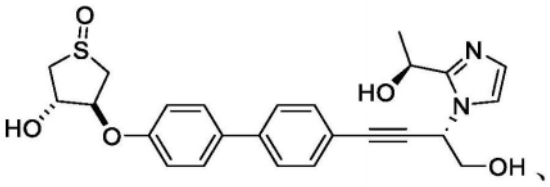
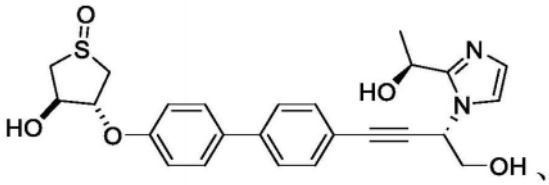
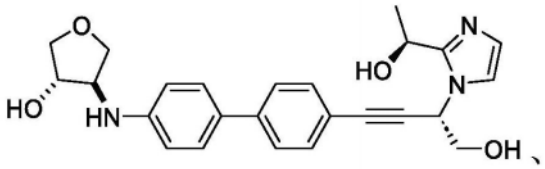
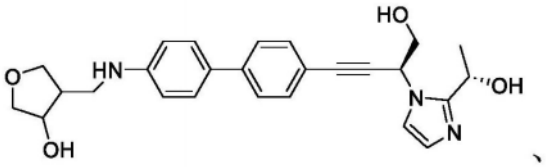
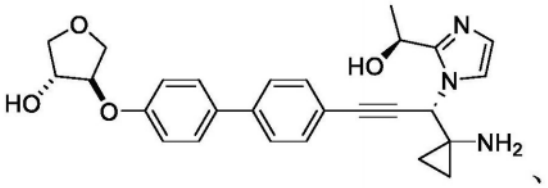
83.根据权利要求80至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

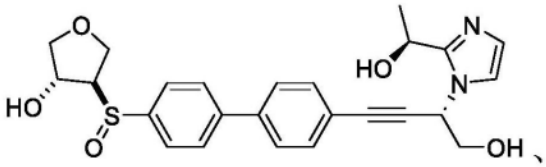
L^2为$-O-CH_2-$。

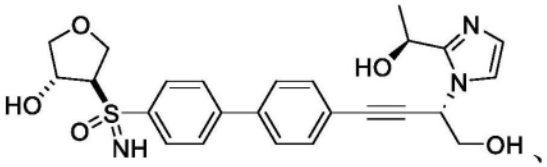
84.根据权利要求83所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

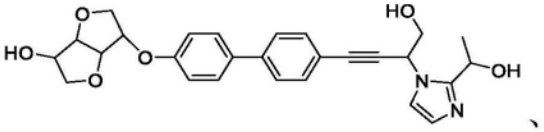
-L^2-R^{17}为。

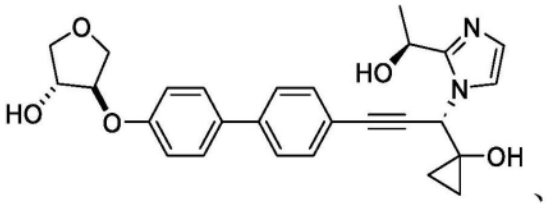
85.根据权利要求42所述的化合物,其选自:

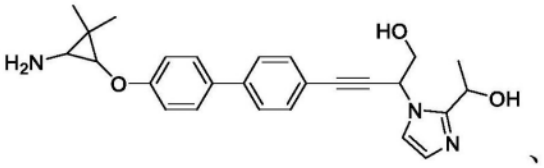
、、、、、。

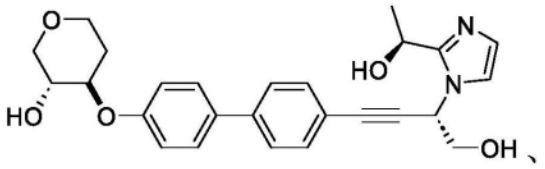
、

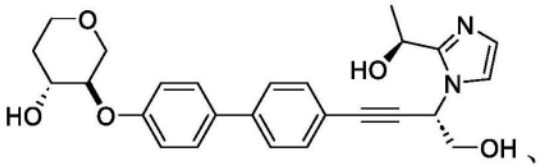
、

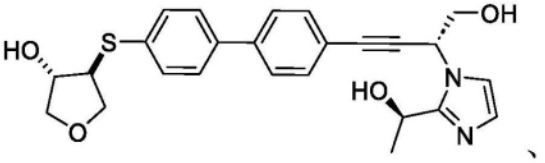
、

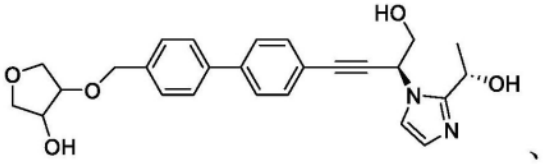
、

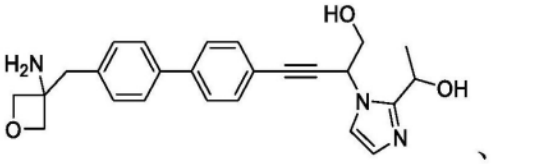
、

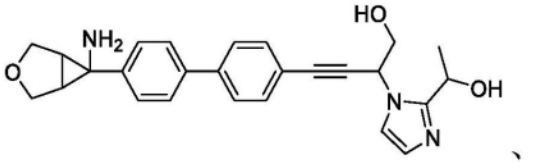
、

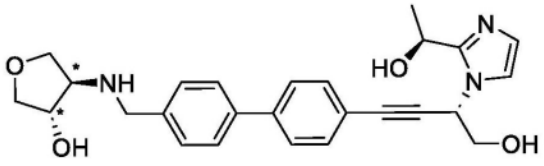
、

、

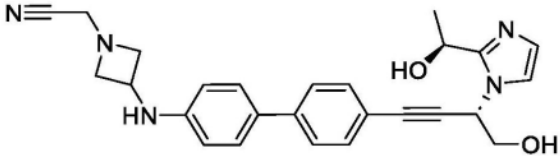
、

、

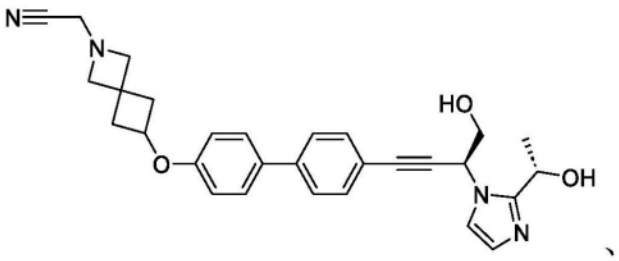
、

、

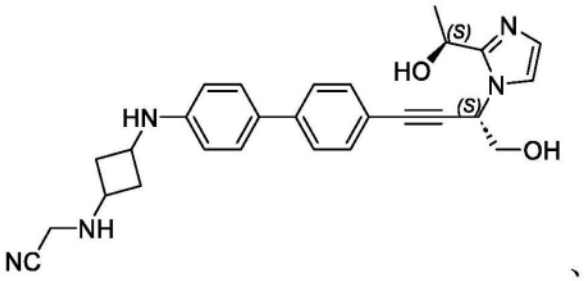
、

*外消旋-反式、

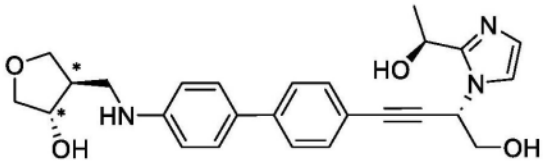
、



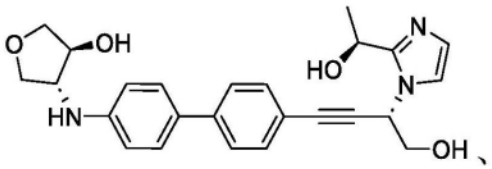
、



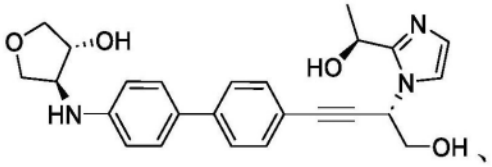
、



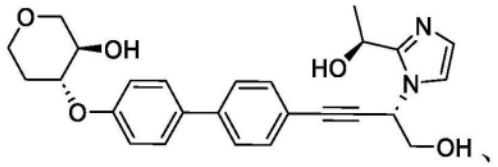
*外消旋-反式、



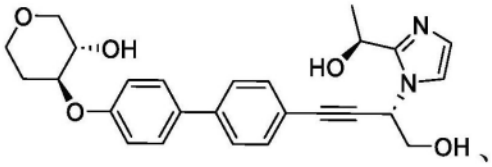
、



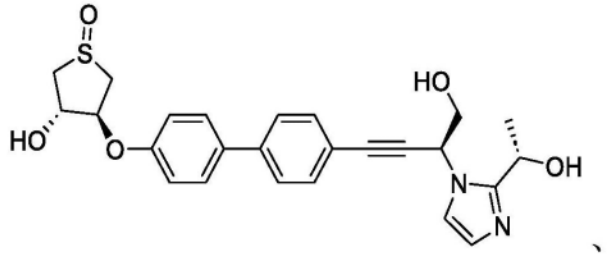
、



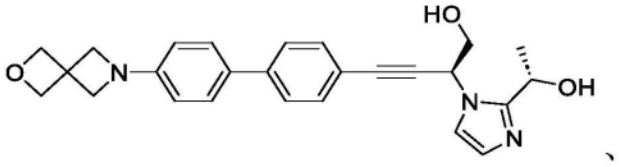
、



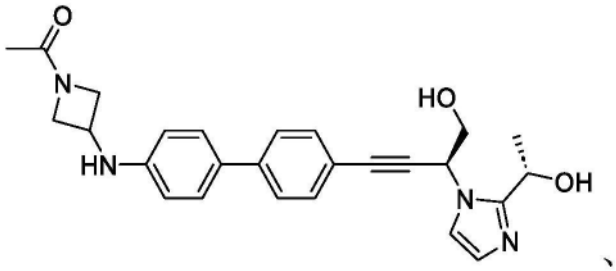
、



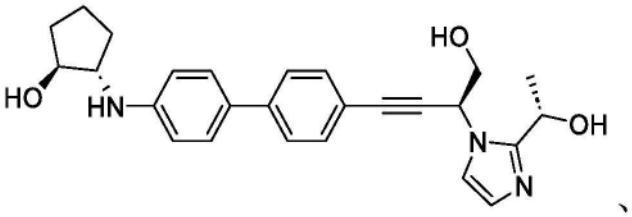
、



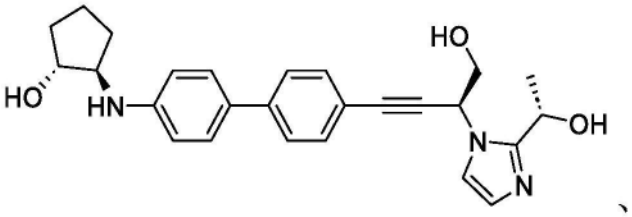
、



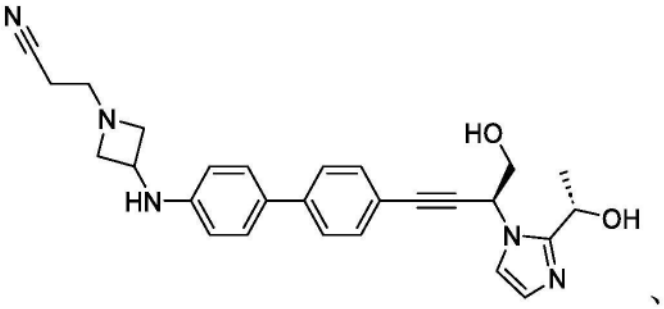
、



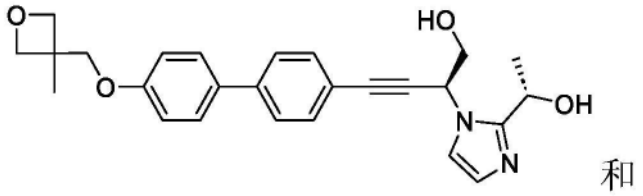
、



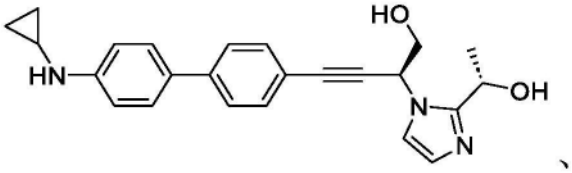
、



、



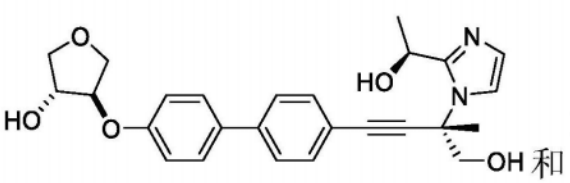
和



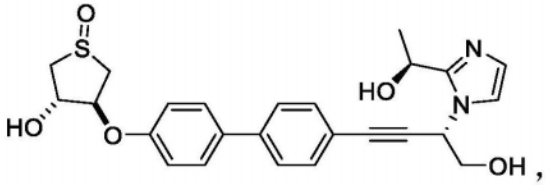
、

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

86.根据权利要求42所述的化合物,其选自:



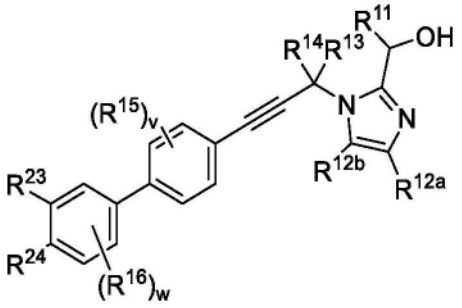
和



,

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

87.一种式(XI)的化合物:



式（XI）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{11}为C_1-C_4烷基;

R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;

R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;

每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;

R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{25}、-$N(R^{25})_2$、-CO_2R^{25}、-COR^{25}、-$CON(R^{25})_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:

每个R^{25}独立地为氢或C_1-C_4烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

或附接到同一氮的两个R^{25}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

v为0、1或2;并且

w为0、1或2。

88.根据权利要求87所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

89.根据权利要求87至88中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{13}为-CH_2OH。

90.根据权利要求87至89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{14}为氢。

91.根据权利要求87至90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{12a}和R^{12b}为氢。

92.根据权利要求87至91中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{11}为$-CH_3$。

93.根据权利要求87至92中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

w为0并且v为0。

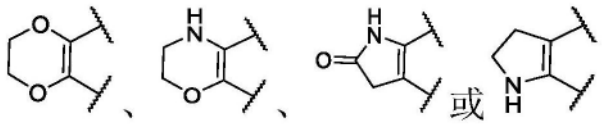
94.根据权利要求87至93中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、$-OR^{25}$、$-N(R^{25})_2$、$-CO_2R^{25}$、$-COR^{25}$、$-CON(R^{25})_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代。

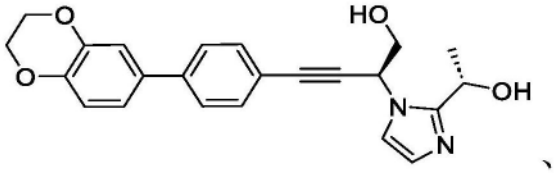
95.根据权利要求87至94中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为5元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基和氧代。

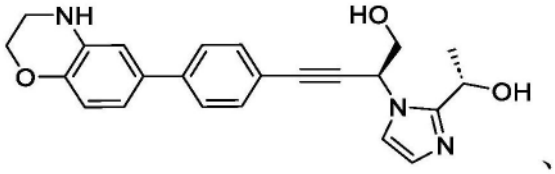
96.根据权利要求87至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为。

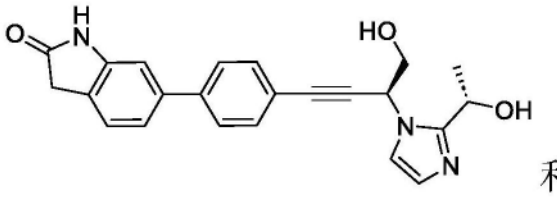
97.根据权利要求87所述的化合物,其选自:



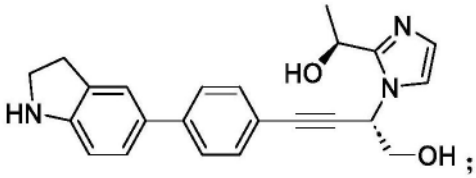
、



、



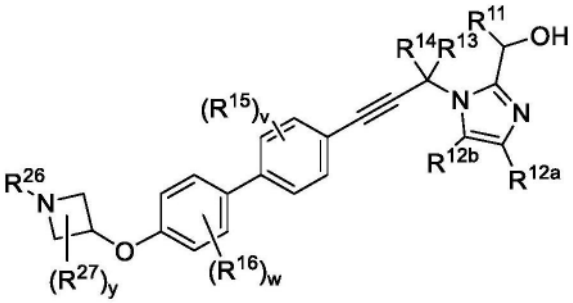
和



；

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

98.一种式(XII)的化合物：



式（XII）

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{11}为C_1-C_4烷基；

R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基；

R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

R^{14}为氢或C_1-C_4烷基；

每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基；

R^{26}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、4元至6元杂环烷基、杂芳基、-C(=O)-C_1-C_6烷基、-C(=O)-N(R^{28})$_2$、-CH_2-C(=O)-N(R^{28})$_2$或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷基、4元至6元杂环烷基和杂芳基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、C_1-C_6烷

基、-OH、-NH_2和-CN；

每个R^{27}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

每个R^{28}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

或附接到同一氮的两个R^{28}一起形成4元至6元杂环烷基，其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代；

y为0、1或2；

v为0、1或2；并且

w为0、1或2。

99.根据权利要求98所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。

100.根据权利要求98至99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{13}为-CH_2OH。

101.根据权利要求98至100中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{14}为氢。

102.根据权利要求98至101中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{12a}和R^{12b}为氢。

103.根据权利要求98至102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{11}为-CH_3。

104.根据权利要求98至103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

w为0并且v为0。

105.根据权利要求98至104中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{27}为氢。

106.根据权利要求98至105中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{27}为-CH_3。

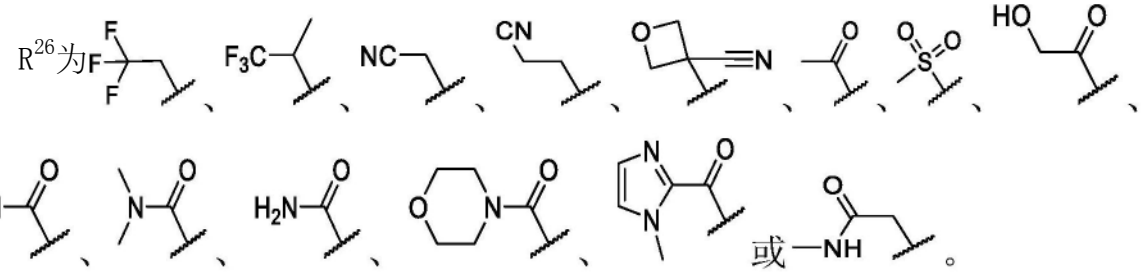
107.根据权利要求98至106中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

R^{26}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、氧杂环丁烷基、咪唑基、-C(=O)-CH_3、-$S(O)_2$-CH_3、-C(=O)-C_1-C_6烷基、-C(=O)-N(R^{28})$_2$、-CH_2-C(=O)-NH(CH_3)，其中C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷基、氧杂环丁烷基和咪唑基未经取代或经1、2或3个独立地选自卤素、-CH_3、-OH、-NH_2和-CN的基团取代；

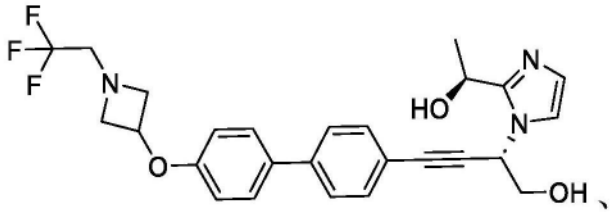
每个R^{28}独立地为氢或-CH_3；

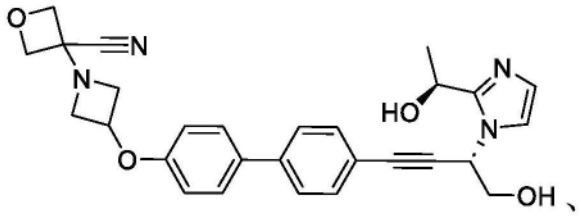
或附接到同一氮的两个R^{28}一起形成吗啉基。

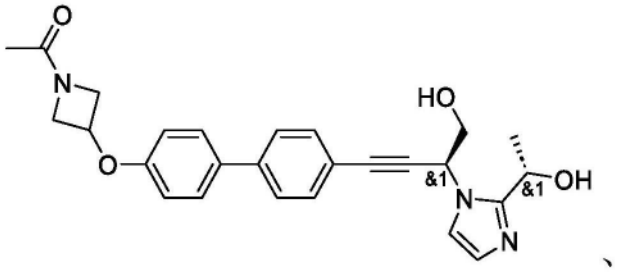
108.根据权利要求98至107中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

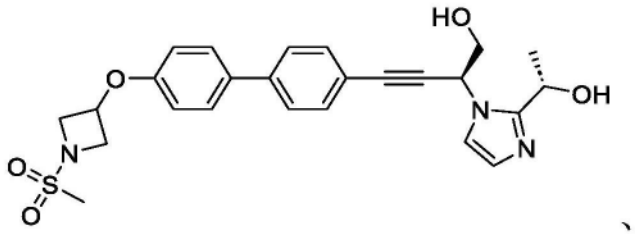
R^{26}为

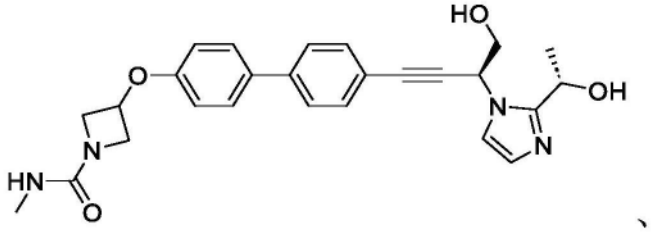
109.根据权利要求98所述的化合物,其选自:

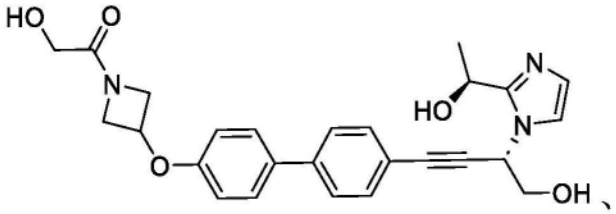




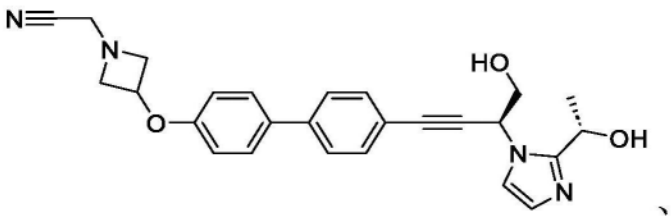




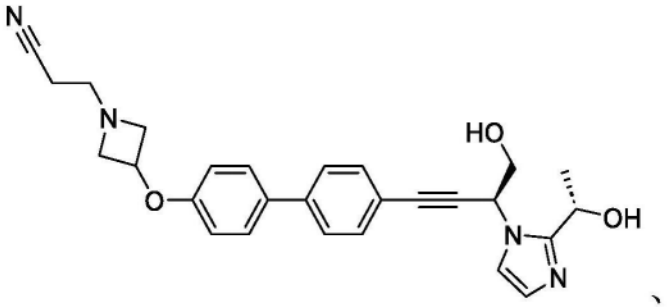




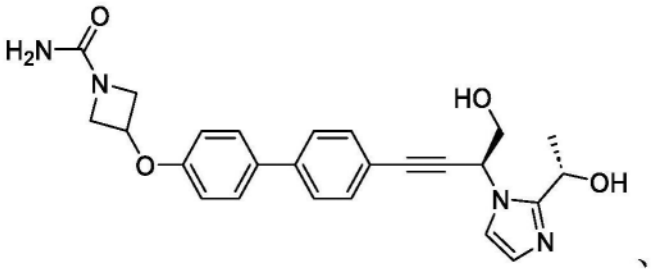
、



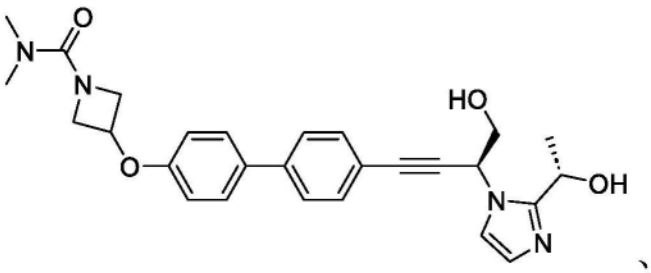
、



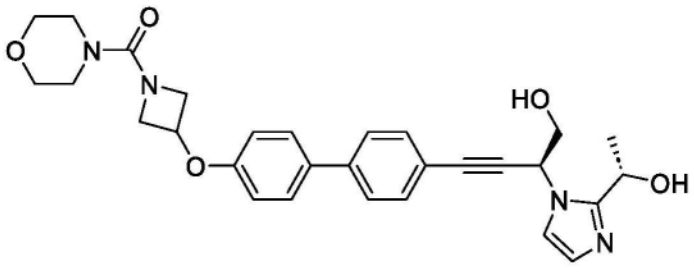
、



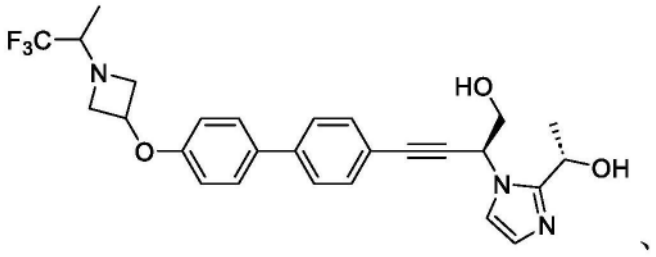
、



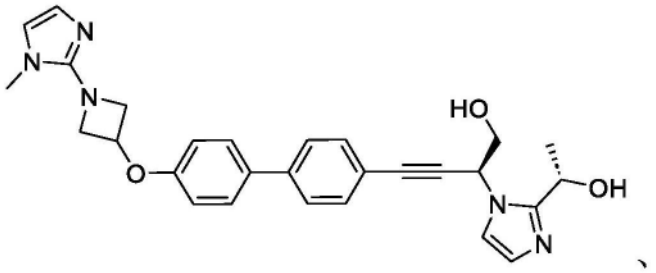
、



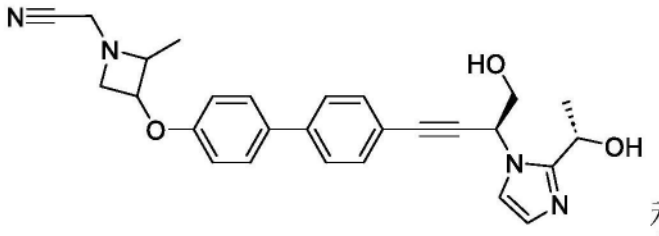
、



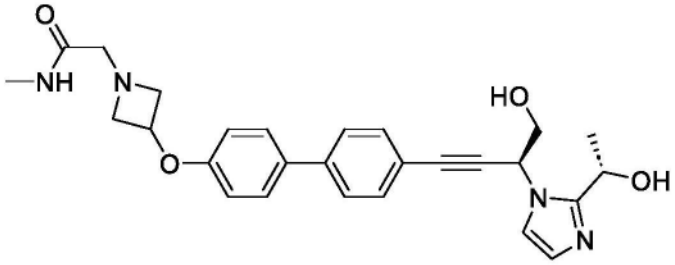
、



、

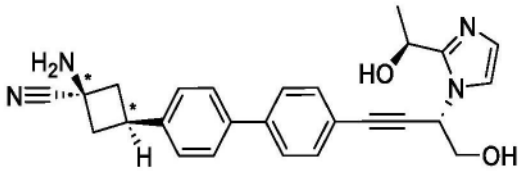


和

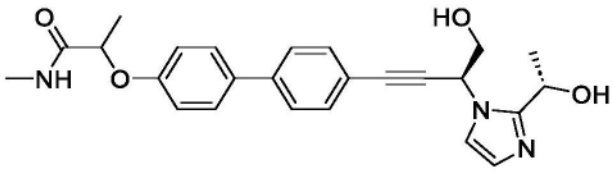


或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

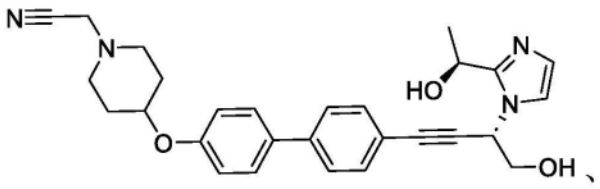
110.一种选自以下的化合物：

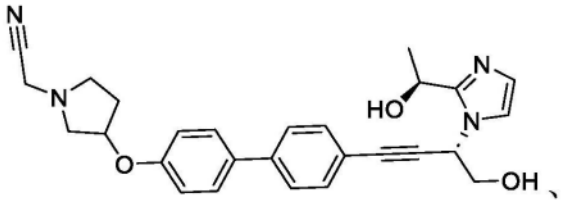


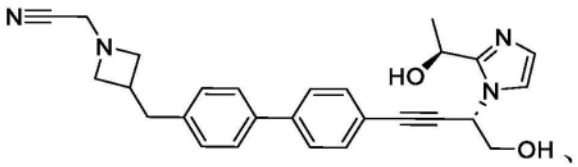
（*外消旋-顺式）、

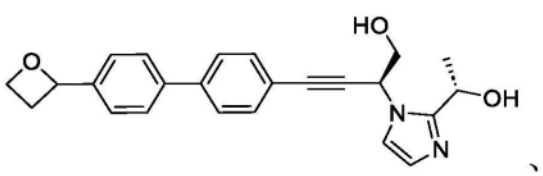


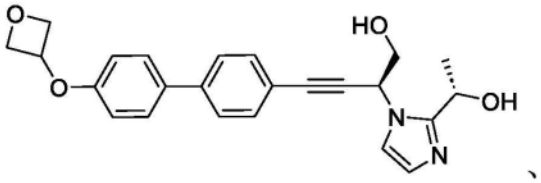
、

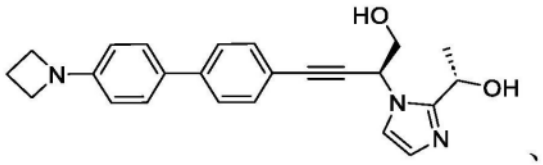


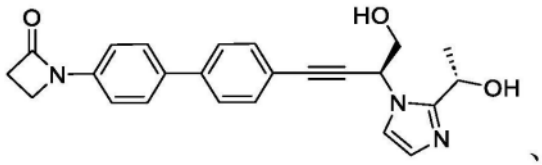


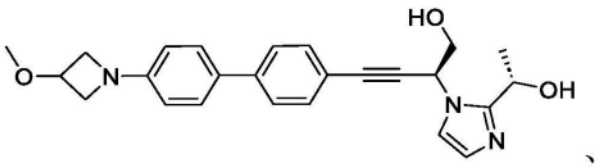


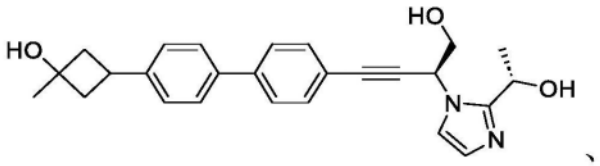


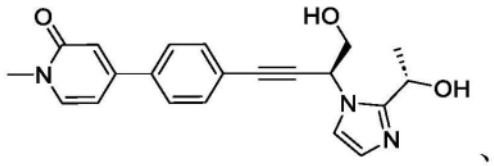


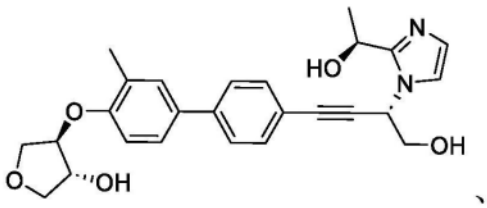


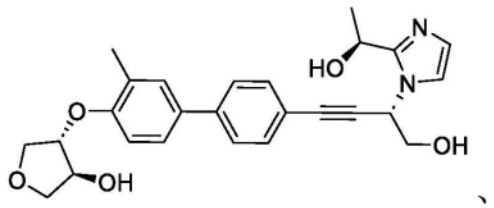


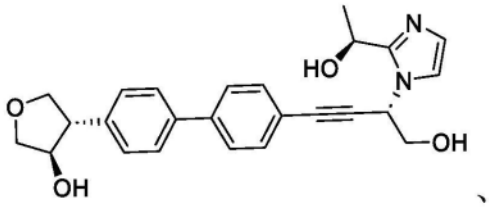
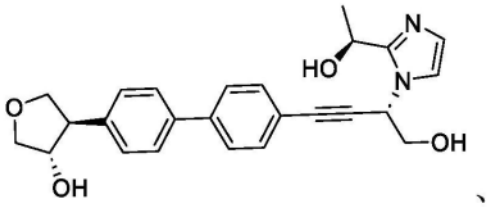


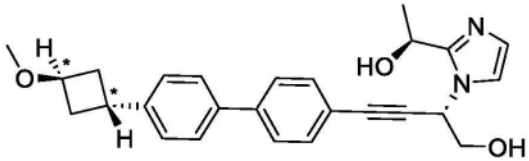


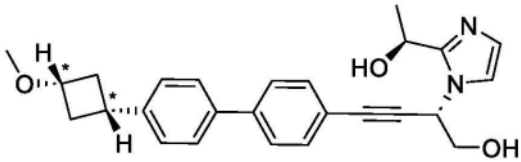


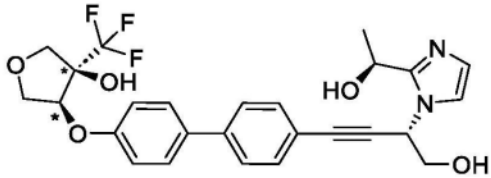


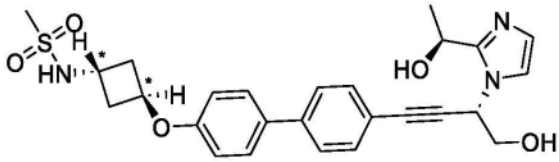


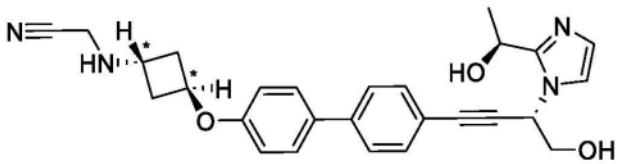

、

、

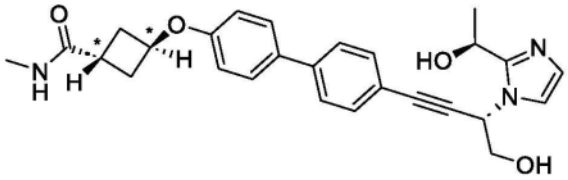

（*外消旋-反式）、

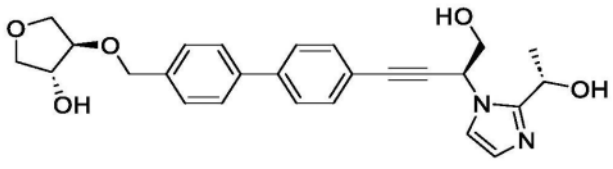

（*外消旋-顺式）、

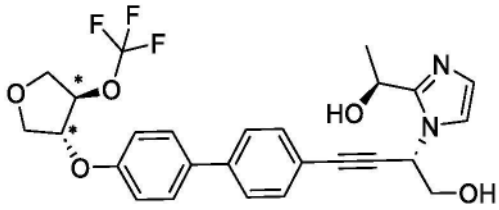

（*外消旋-顺式）、

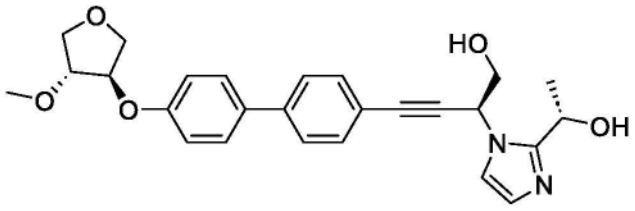

（*外消旋-反式）、

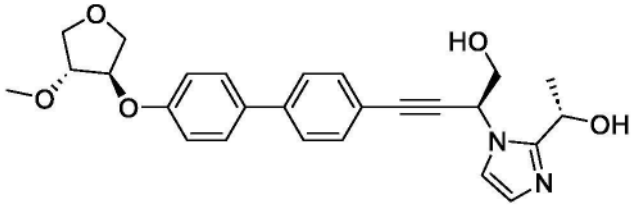

（*外消旋-反式）、

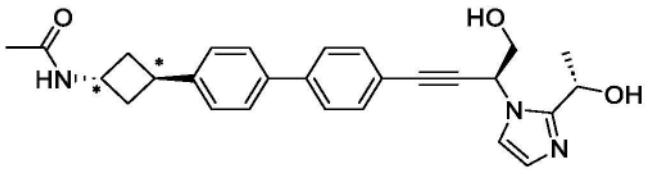

（*外消旋-反式）、

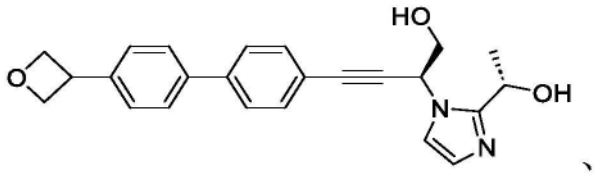

、

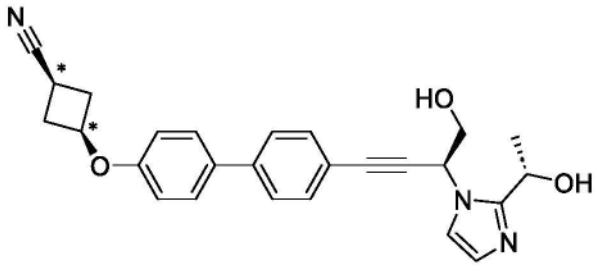

（*外消旋-反式）、

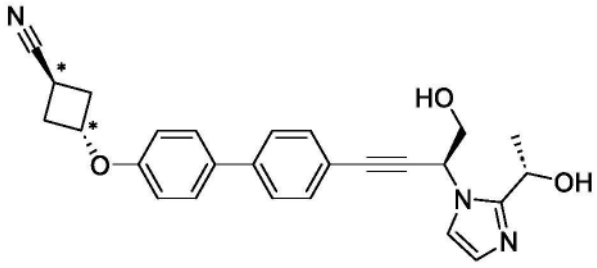

、

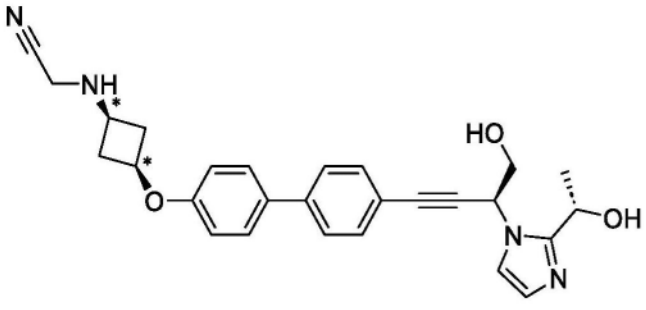

、


（*外消旋-反式）、

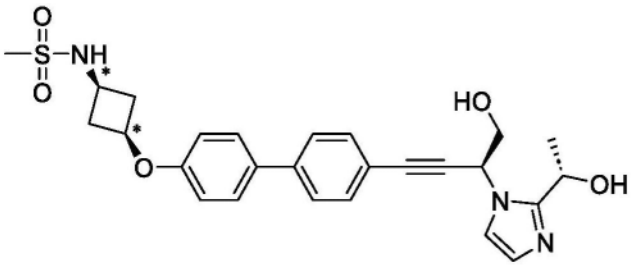

、


（*外消旋-顺式）、

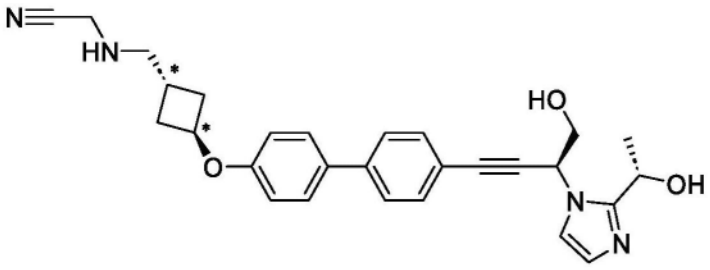

（*外消旋-反式）、



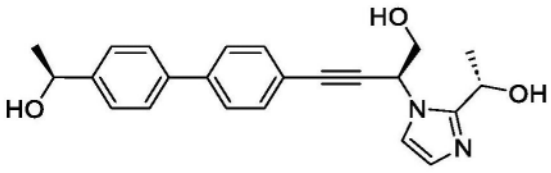
（*外消旋-顺式）、



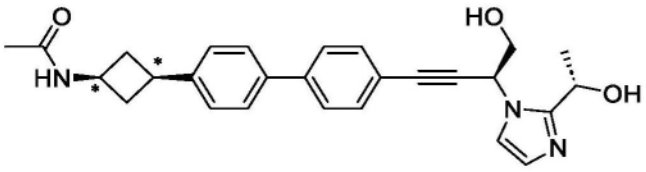
（*外消旋-顺式）、



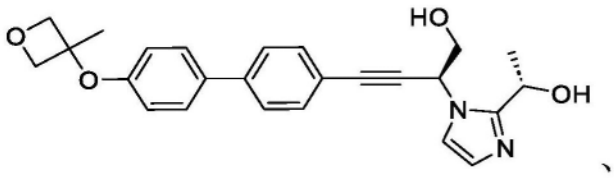
（*外消旋-反式）、



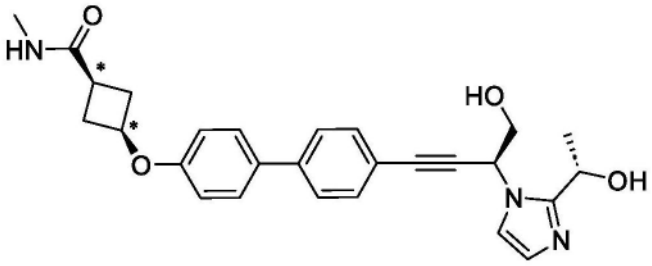
、



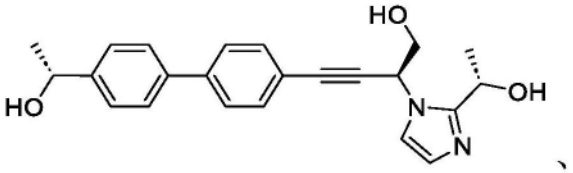
（*外消旋-顺式）、



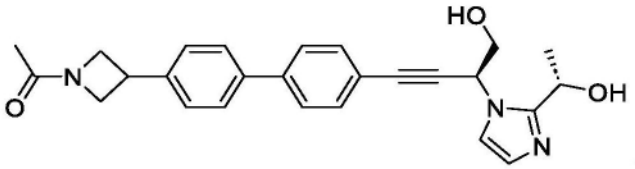
、



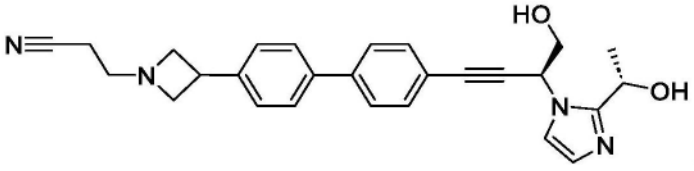
（*外消旋-顺式）、



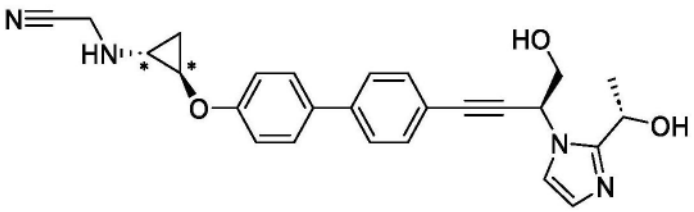
、



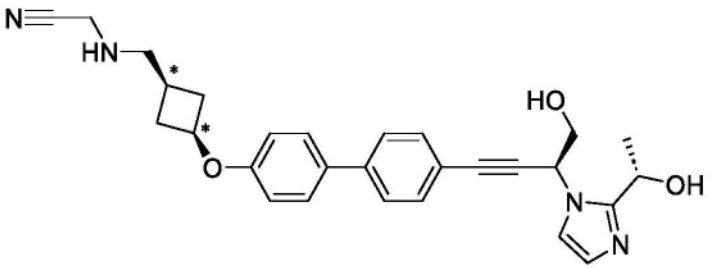
、



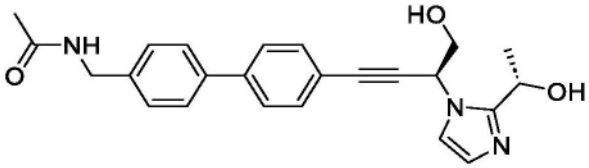
、



（*外消旋-反式）、



（*外消旋-顺式）和



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

111.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

112.一种治疗或预防有需要的患者的革兰氏阴性细菌感染(gram-negative bacterial infection)的方法,所述方法包含向所述患者施用根据权利要求1至110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,或根据权利要求111所述的药物组合物。

113.根据权利要求112所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)相关。

114.根据权利要求112所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。

115.根据权利要求114所述的方法,其中所述呼吸道感染是肺炎。

116.根据权利要求115所述的方法,其中所述肺炎是社区获得性肺炎(CAP)、医疗保健相关性肺炎(HCAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)或其组合。

117.一种治疗或预防有需要的患者的铜绿假单胞菌感染的方法,所述方法包含向所述患者施用根据权利要求1至110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,或根据权利要求111所述的药物组合物。

118.根据权利要求112至117中任一项所述的方法,其中所述患者已被鉴定为患有肺病。

119.根据权利要求118所述的方法,其中所述肺病是结构性肺病。

120.根据权利要求118或权利要求119所述的方法,其中所述肺病是囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性破坏性肺病或其组合。

121.根据权利要求112至120中任一项所述的方法,其中所述施用是用于治疗现有感染。

122.根据权利要求112至120中任一项所述的方法,其中所述施用作为预防进行提供。

123.根据权利要求112至122中任一项所述的方法,其中根据权利要求1至110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体或根据权利要求111所述的药物组合物通过吸入、静脉内注射或腹膜内注射在溶液中施用。

124.根据权利要求1至110中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

125.根据权利要求1至110中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染。

126.根据权利要求125所述的供使用的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。

127.根据权利要求125所述的供使用的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。

128.根据权利要求127所述的供使用的化合物,其中所述呼吸道感染是肺炎。

129.根据权利要求128所述的供使用的化合物,其中所述肺炎是社区获得性肺炎(CAP)、医疗保健相关性肺炎(HCAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)或其组合。

130.根据权利要求1至110中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防铜绿假单胞菌感染。

131.根据权利要求124至130中任一项所述的供使用的化合物,其中所述患者已被鉴定为患有肺病。

132.根据权利要求131所述的供使用的化合物,其中所述肺病是结构性肺病。

133.根据权利要求131或权利要求132所述的供使用的化合物,其中所述肺病是囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性破坏性肺病或其组合。

134.一种根据权利要求1至110中任一项所述的化合物用于制备用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的药剂的用途。

135.一种根据权利要求1至110中任一项所述的化合物用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的用途。

抗细菌化合物

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年8月10日提交的美国临时专利申请号63/396,895的权益,所述申请的全文以引用的方式并入本文中。

[0003] 关于联邦政府资助的研究的声明

[0004] 本发明是在政府支持下根据HHS授予的协议第HHS0100201600038C号进行的。政府拥有本发明的某些权利。

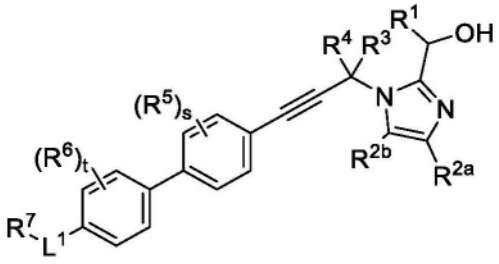
背景技术

[0005] 在医学领域中需要有效治疗由细菌感染引起的疾病。

发明内容

[0006] 本文提供杂环化合物和包含所述化合物的药物组合物,其可用于抑制革兰氏阴性细菌(gram-negative bacteria)的生长。本发明化合物和组合物可用于治疗细菌感染,例如肺炎等。在一些实施例中,本文所述的化合物是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)调节剂化合物。在一些实施例中,本文所述的化合物是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)拮抗剂。在一些实施例中,本文所述的化合物是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)抑制剂。

[0007] 在一个方面,本公开提供了一种式(I)的化合物:

[0008] 

式(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0010] R^1为C_1-C_4烷基;

[0011] R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;

[0012] R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

[0013] R^4为氢或C_1-C_4烷基;

[0014] 每个R^5和R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基;

[0015] L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:

[0016] X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:

[0017] R^9为氢或C_1-C_6烷基;

[0018] R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

[0019] 每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:

[0020] 每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;

[0021] 或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

[0022] s为0、1或2;

[0023] t为0、1或2;并且

[0024] 其中以下各项中的至少一项:

[0025] (i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;

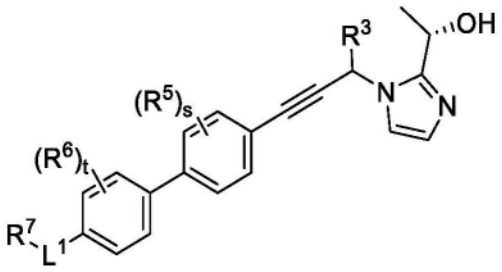
[0026] (ii)t为1或2,并且至少一个R6为卤素;并且

[0027] (iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0028] 在一些实施例中,至少一个R^5、R^6或R^{10}为-F。在一些实施例中,至少一个R^5或R^6为-F。在一些实施例中,至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,至少两个R^5、R^6或R^{10}为-F。在一些实施例中,至少两个R^5或R^6为-F。在一些实施例中,至少两个R^{10}为-F。

[0029] 在一些实施例中,R^1为-CH_3。在一些实施例中,R^{2a}为氢;并且R^{2b}为氢。在一些实施例中,R^4为氢。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl或-CH_3。在一些实施例中,每个R^5为-F。在一些实施例中,每个R^6为-F。

[0030] 在一些实施例中,化合物是式(IIa)的化合物:

[0031] 

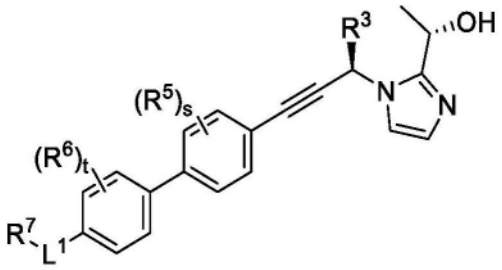
式(IIa)

[0032] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0033] 每个R^5为-F;并且

[0034] 每个R^6为-F。

[0035] 在一些实施例中,化合物是式(IIIa)的化合物:

[0036] 

式（IIIa）

[0037] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

[0038] 每个R^5为-F；并且

[0039] 每个R^6为-F。

[0040] 在一些实施例中，R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中，R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中，R^3为-CH_2OH。在一些实施例中，R^9为氢。

[0041] 在一些实施例中，L^1为键、-(C_1-C_4亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中，L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。

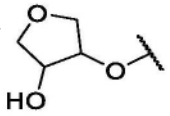
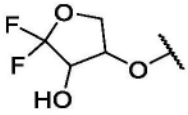
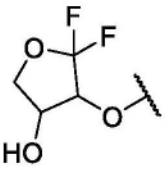
[0042] 在一些实施例中，L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-。在一些实施例中，L^1为-O-。

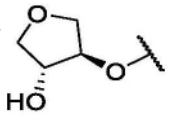
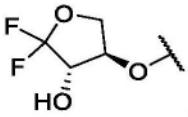
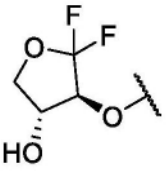
[0043] 在一些实施例中，R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

[0044] 在一些实施例中，R^7为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基；并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基，所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

[0045] 在一些实施例中，R^7为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：卤素、-OH、-OMe、-N(R^8)$_2$、-NHSO_2R^8和-CH_2CN；并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基，其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

[0046] 在一些实施例中，R^7为4元至6元杂环烷基，其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：-F、-OH、-OCH_3和-NH_2。

[0047] 在一些实施例中,L^1-R^7为、或。

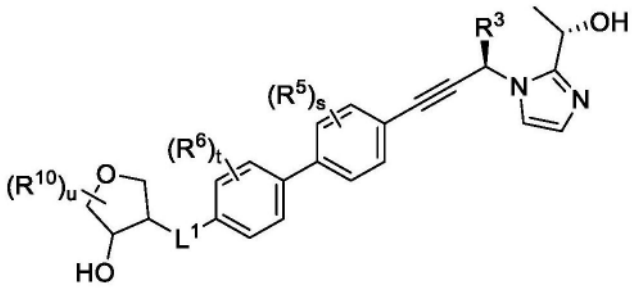
[0048] 在一些实施例中,L^1-R^7为、或。

[0049] 在一些实施例中,R^1为-CH_3;R^{2a}和R^{2b}各自为氢;R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^4为氢;每个R^5和R^6为卤素;L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-;并且R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

[0050] 在一些实施例中,R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH;L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-;R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

[0051] 在一些实施例中,R^3为CH_2OH;L^1为-O-;R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH_2。

[0052] 在一些实施例中,化合物是式(IV)的化合物:

[0053] 

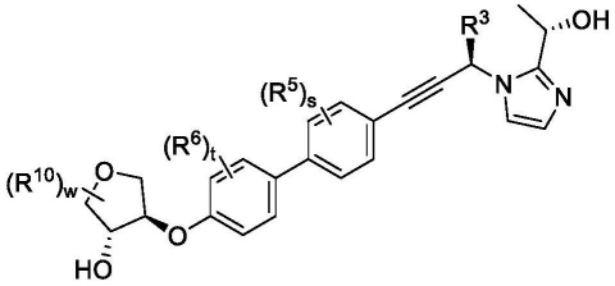
式(IV)

[0054] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0055] R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5和R^6独立地为-F、-Cl或C_1-C_4烷基;L^1为-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-

(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢或C_1-C_4烷基s为0、1或2;t为0、1或2;并且u为0、1或2。

[0056] 在一些实施例中,化合物是式(V)的化合物:

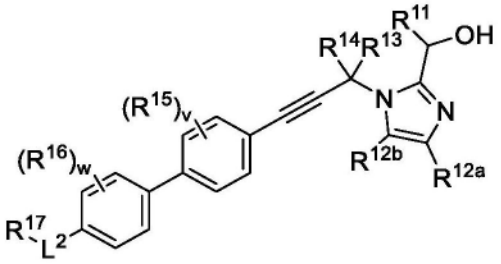
[0057] 

式(V)

[0058] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0059] 在一些实施例中,s为1或2;并且至少一个R^5为-F。在一些实施例中,t为1或2;并且至少一个R^6为-F。在一些实施例中,u为1或2;并且至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^3为-CH_2OH。

[0060] 在另一方面,本公开提供了一种式(VI)的化合物:

[0061] 

式(VI)

[0062] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0063] R^{11}为C_1-C_4烷基;

[0064] R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;

[0065] R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

[0066] R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;

[0067] 每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;

[0068] R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-NHCOR^{18}、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:

[0069] 每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-

CH_2OH、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$、$-C(=NH)NH_2$、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$和$-SO_2CH_3$；

[0070] 或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基，其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$和氧代；

[0071] L^2为键、$-(C_1-C_6$亚烷基$)-$、$-X^3-$或$-X^4-(C_1-C_6$亚烷基$)-$，其中：

[0072] X^3和X^4各自独立地选自：-O-、$-N(R^{19})-$、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$和$-S(=O)(=NR^{19})-$，其中：

[0073] R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；

[0074] 条件是当L^2为键、$-(C_1-C_6$亚烷基$)-$、-O-或$-O-(C_1-C_6$亚烷基$)-$时，则以下各项中的至少一项：

[0075] (i)R^{13}为$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-OH$或$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-NH_2$；

[0076] (ii)R^{14}为C_1-C_4烷基，

[0077] (iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个$-N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基；或

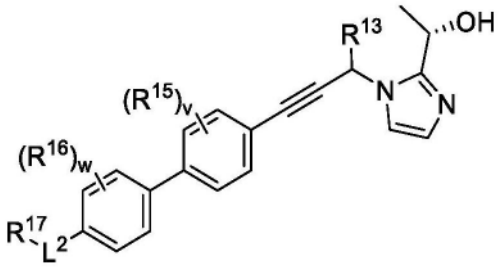
[0078] (iv)L^2为$-O-(C_1-C_6$亚烷基$)-$并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基；

[0079] v为0、1或2；并且

[0080] w为0、1或2。

[0081] 在一些实施例中，R^{11}为$-CH_3$。在一些实施例中，R^{12a}为氢；并且R^{12b}为氢。在一些实施例中，R^{14}为氢。在一些实施例中，每个R^{15}独立地为-F、-Cl或$-CH_3$。在一些实施例中，每个R^{15}独立地为-F。在一些实施例中，每个R^{16}独立地为-F、-Cl或$-CH_3$。在一些实施例中，每个R^{16}独立地为-F。

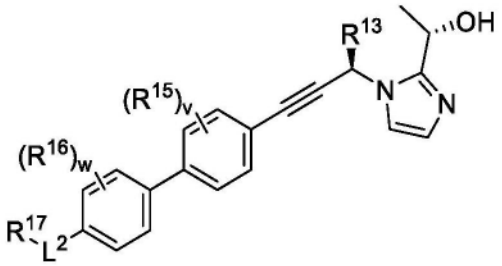
[0082] 在一些实施例中，化合物是式(VIIa)的化合物：

[0083] 

式（VIIa）

[0084] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0085] 在一些实施例中，化合物是式(VIIIa)的化合物：

[0086] 

式（VIIIa）

[0087] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0088] 在一些实施例中，v为1或2。在一些实施例中，v为0。在一些实施例中，w为1或2。在一些实施例中，w为0。在一些实施例中，L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-；并且X^3和X^4各自独立地选自：-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})。在一些实施例中，R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中，R^3为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中，R^3为-CH_2OH。

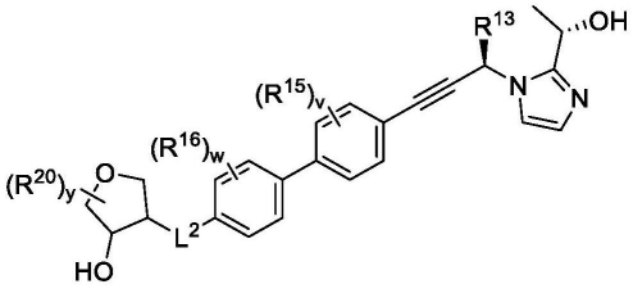
[0089] 在一些实施例中，R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-NHCOR^{18}、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

[0090] 在一些实施例中，R^{17}为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基；并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基，所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

[0091] 在一些实施例中，R^{17}为4元至8元杂环烷基，其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OH、-OMe、-N(R^8)$_2$、-NHSO_2R^{18}和-CH_2CN；并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基，其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。

[0092] 在一些实施例中，R^{17}为4元至6元杂环烷基，其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-OH、-OCH_3和-NH_2。

[0093] 在一些实施例中，化合物是式(IX)的化合物：

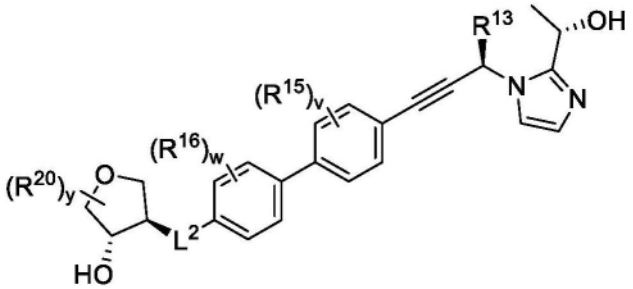
[0094] 

式（IX）

[0095] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

[0096] R^{13}为-（C_1-C_4亚烷基）-OH、-（C_1-C_4亚烷基）-NH_2、-（C_3-C_6亚环烷基）-OH或-（C_3-C_6亚环烷基）-NH_2；每个R^{15}和R^{16}独立地为-F、-Cl或C_1-C_4烷基；L^2为-X^3-或-X^4-（C_1-C_6亚烷基）-；并且X^3和X^4各自独立地选自：-N（R^{19}）-、-S-、-S（=O）-、-S（=O）$_2$-和-S（=O）（=NR^{19}）；R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；每个R^{20}独立地选自：卤素、-OR^{18}、-N（R^{18}）$_2$、-CO_2R^{18}、-CON（R^{18}）$_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C（=O）-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_4烷基；v为0、1或2；w为0、1或2；并且y为0、1或2。

[0097] 在一些实施例中，化合物是式（X）的化合物：

[0098] 

式（X）

[0099] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0100] 在一些实施例中，R^{13}为-（C_1-C_4亚烷基）-OH。在一些实施例中，R^{13}为-CH_2OH。在一些实施例中，w和v各自为0。

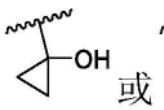
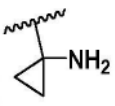
[0101] 在一些实施例中，L^2为键、-（C_1-C_6亚烷基）-、-O-或-O-（C_1-C_6亚烷基）-；并且

[0102] （i）R^{13}为-（C_3-C_6亚环烷基）-OH或-（C_3-C_6亚环烷基）-NH_2；

[0103] （ii）R^{14}为C_1-C_4烷基，

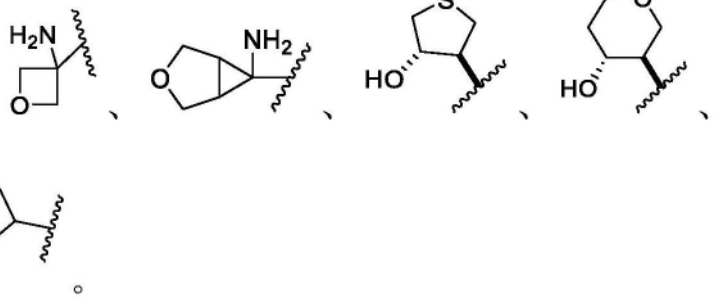
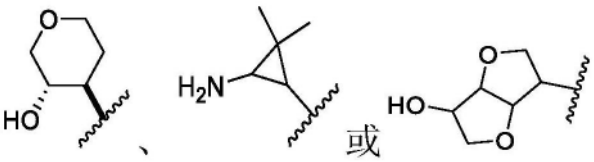
[0104] （iii）R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N（R^{18}）$_2$取代的4元杂环烷基；或

[0105] （iv）L^2为-O-（C_1-C_6亚烷基）-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。

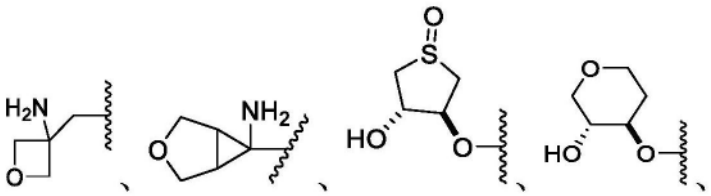
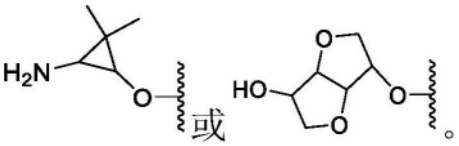
[0106] 在一些实施例中，R^{13}为-（C_3-C_6亚环烷基）-OH或-（C_3-C_6亚环烷基）-NH_2。在一些实施例中，R^{13}为-（亚环丙基）-OH或-（亚环丙基）-NH_2。在一些实施例中，R^{13}为  或  。在一些实施例中，R^{14}为C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{14}为甲基。

[0107] 在一些实施例中,R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。

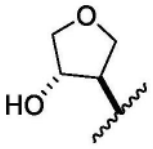
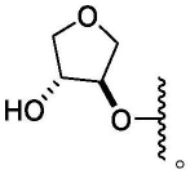
[0108] 在一些实施例中,R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。

[0109] 在一些实施例中,R^{17}为  或 。

[0110] 在一些实施例中,L^2为键、-CH_2-、-O-或-O-CH_2-。

[0111] 在一些实施例中,-L^2-R^{17}为  或 。

[0112] 在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。在一些实施例中,R^{17}为未经取代或经取代的四氢呋喃基。

[0113] 在一些实施例中,R^{17}为 。在一些实施例中,L^2为-O-CH_2-。在一些实施例中,-L^2-R^{17}为 。

[0114] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0115] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防有需要的患者的革兰氏阴性细菌感染的方法,所述方法包含向所述患者施用式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,或药物

组合物,所述药物组合物包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0116] 在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)相关。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。在一些实施例中,呼吸道感染是肺炎。在一些实施例中,肺炎是社区获得性肺炎(CAP)、医疗保健相关性肺炎(HCAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)或其组合。

[0117] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防有需要的患者的铜绿假单胞菌感染的方法,所述方法包含向所述患者施用式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,或药物组合物,所述药物组合物包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0118] 在一些实施例中,患者已被鉴定为患有肺病。在一些实施例中,肺病是结构性肺病。在一些实施例中,肺病是囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性破坏性肺病或其组合。在一些实施例中,施用是用于治疗现有感染。在一些实施例中,施用作为预防进行提供。

[0119] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体通过吸入、静脉内注射或腹膜内注射在溶液中施用。

[0120] 在一些实施例中,化合物或盐用作治疗活性物质。在一些实施例中,化合物或盐用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,其中所述革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。在一些实施例中,呼吸道感染是肺炎。在一些实施例中,肺炎是社区获得性肺炎(CAP)、医疗保健相关性肺炎(HCAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)或其组合。在一些实施例中,化合物或盐用于治疗或预防铜绿假单胞菌感染。在一些实施例中,患者已被鉴定为患有肺病。在一些实施例中,肺病是结构性肺病。在一些实施例中,肺病是囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性破坏性肺病或其组合。

[0121] 在另一方面,本公开提供了式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体用于制备用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的药剂的用途。

[0122] 在另一方面,本公开提供了式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的用途。

[0123] 通过引用方式并入

[0124] 本说明书中所提及的所有公开案、专利和专利申请出于本文中所识别的特定目的而以引用的方式并入本文中。

具体实施方式

[0125] LpxC、脂质A和革兰氏阴性细菌

[0126] 金属蛋白影响广泛多样的生物系统、生物过程和疾病。例如,UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)是革兰氏阴性细菌的脂质A生物合成的第一关键步骤中所涉及的必需酶。脂质A是革兰氏阴性细菌的外膜的基本组分。LpxC是锌(II)依赖性金属酶,具有与锌(II)离子结合的两个组氨酸和一个天冬氨酸残基。LpxC的结构显示锌(II)离子与两个水分子结合,这两个水分子都与酶的机制有关。LpxC在革兰氏阴性细菌的菌株中高度保守,使得LpxC成为治疗革兰氏阴性感染的有吸引力的靶标。相反,LpxC不是革兰氏阳性细菌如金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)的组分。

[0127] 近年来,细菌的耐药性和多药耐药性菌株已增加。因此,需要新的抗生素,特别是具有新的作用机制的抗生素。仍然需要可用于治疗学、诊断和研究领域的LpxC的金属蛋白调节剂。

[0128] 一些实施例提供一种抑制UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶的方法,其包含使酶与式(I)的化合物接触。

[0129] 在一些实施例中,本文提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0130] 使用方法

[0131] 本文公开了治疗其中指示抑制细菌生长的疾病的方法。此类疾病包括革兰氏阴性细菌感染。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,治疗有需要的患者的革兰氏阴性细菌感染的方法包含向所述患者施用式(I)的化合物、包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施例中,治疗有需要的患者的铜绿假单胞菌感染的方法包含向患者施用式(I)的化合物、包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0132] 在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是肺炎。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是社区获得性肺炎(CAP)、医疗保健相关性肺炎(HCAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)或其组合。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是社区获得性肺炎(CAP)。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是医疗保健相关性肺炎(HCAP)。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是医院获得性肺炎(HAP)。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是呼吸机相关性肺炎(VAP)。

[0133] 在一些实施例中,患者已被鉴定为患有肺病。在一些实施例中,肺病是结构性肺病。在一些实施例中,肺病是囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性破坏性肺病或其组合。在一些实施例中,患者患有囊性纤维化。在一些实施例中,患者患有支气管扩张。在一些实施例中,患者患有肺气肿。在一些实施例中,患者患有慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些实施例中,患者患有慢性破坏性肺病。

[0134] 在一些实施例中,施用是用于治疗现有感染。

[0135] 在一些实施例中,施用作为预防进行提供。

[0136] 在一些实施例中,如本文所述的LpxC抑制性化合物用于治疗或预防由内毒素细菌产生引起的病状,特别是由革兰氏阴性细菌和在脂多糖(LPS)或内毒素的生物合成中使用

LpxC的细菌引起的病状。在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的由内毒素或LPS引起的病状的方法包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。在另一实施例中,如本文所述的杂环LpxC抑制性化合物可用于治疗由脂质A和LPS或内毒素的细菌产生引起或加剧的病状,诸如慢性阻塞性肺病(COPD)和慢性支气管炎的急性恶化(AECB)。在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的由内毒素或LPS引起的病状的方法包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中所述由内毒素或LPS引起的病状选自慢性阻塞性肺病(COPD)和慢性支气管炎的急性恶化(AECB)。

[0137] 在其它实施例中,本公开的化合物可用于治疗严重或慢性呼吸道感染,包括严重的肺和医院感染,例如由产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、大肠杆菌(Escherichia coli)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、抗坏血酸克吕沃尔氏菌(Kuyvera ascorbata)、栖冷克吕沃尔菌(Kuyvera cryocrescense)、索氏志贺氏菌(Shigella sonnei)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德氏菌(Burkholderia cepacia)、鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、木糖氧化产碱菌(Alcaligenes xylosoxidans)、脑膜脓毒性黄杆菌(Flavobacterium meningosepticum)、和弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundi)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、克吕沃尔氏菌(Kluyvera species)、军团杆菌(Legionella species)、卡他莫拉氏菌(Moraxella catarrhalis)、肠杆菌(Enterobacter species)、不动杆菌(Acinetobacter species)、克雷伯氏菌(Klebsiella species)、伯克霍尔德氏菌(Burkholderia species)和变形杆菌(Proteus species)引起的感染,以及由其它细菌引起的感染,如奈瑟氏菌(Neisseria species)、志贺氏菌(Shigella species)、沙门氏菌(Salmonella species)、幽门螺杆菌(Helicobacler pylori)、弧菌科(Vibrionaceae)和博德特氏菌(Bordetella species),以及由布鲁氏菌(Brucella species)、土拉热弗朗西斯菌(Francisella tularensis)和/或鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)引起的感染。在一些实施例中,感染与假单胞菌相关。在一些实施例中,感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,本公开的化合物不抑制革兰氏阳性细菌(如金黄色葡萄球菌)的生长。

[0138] 在一些实施例中,如本文所述的LpxC抑制性化合物用于预防假单胞菌生长的方法中。在一些实施例中,假单胞菌为铜绿假单胞菌。

[0139] 在一些情况下,抗生素在肺中具有次优浓度,导致肺部感染的治疗失败。在一些实施例中,式(I)的杂环LpxC抑制性化合物在肺中具有用于治疗或预防肺中的革兰氏阴性细菌感染的最佳浓度。在一些实施例中,化合物在施用后以治疗有效量存在于肺中。

[0140] 在一些实施例中,本文公开了用作治疗活性物质的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0141] 在一些实施例中,本文公开了用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。在一些实施例中,呼吸道感染是

肺炎。

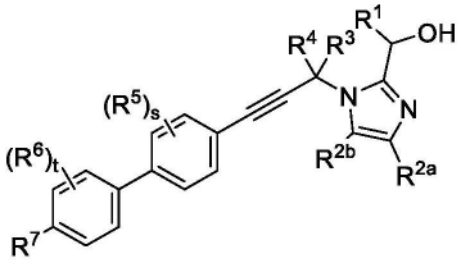
[0142] 在一些实施例中,本文公开了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防革兰氏阴性细菌感染的药剂的用途。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染与铜绿假单胞菌相关。在一些实施例中,革兰氏阴性细菌感染是呼吸道感染。在一些实施例中,呼吸道感染是肺炎。

[0143] LpxC抑制性化合物

[0144] 在一些实施例中,本文提供了杂环LpxC抑制性化合物和包含所述化合物的药物组合物。本发明化合物和组合物可用于抑制UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)和用于治疗细菌感染。

[0145] 在一些实施例中,式(I)的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物,是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)调节剂。在一些实施例中,式(I)的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物,是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)拮抗剂。在一些实施例中,式(I)的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物,是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基氨基葡萄糖脱乙酰基酶(LpxC)抑制剂。

[0146] 本公开的一个方面提供了一种具有式(I)的结构的化合物:

[0147] 

式(I)

[0148] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0149] R^1为C_1-C_4烷基;

[0150] R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;

[0151] R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

[0152] R^4为氢或C_1-C_4烷基;

[0153] 每个R^5和R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基;

[0154] L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:

[0155] X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:

[0156] R^9为氢或C_1-C_6烷基;

[0157] R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:

[0158] 每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-

C_4氨基烷基和氧代;

[0159] 另外其中:

[0160] 每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;

[0161] 或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

[0162] s为0、1或2;并且

[0163] t为0、1或2。

[0164] 在一些实施例中,对于式(I)的化合物,

[0165] (i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;

[0166] (ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且

[0167] (iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

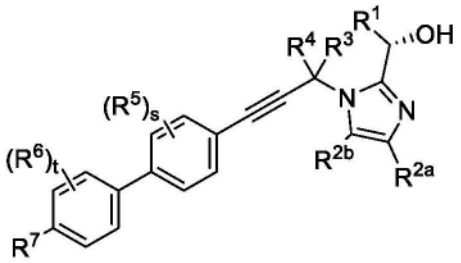
[0168] 在一些实施例中,对于式(I)的化合物,s为1或2,并且至少一个R^5为卤素。

[0169] 在一些实施例中,对于式(I)的化合物,t为1或2,并且至少一个R^6为卤素。

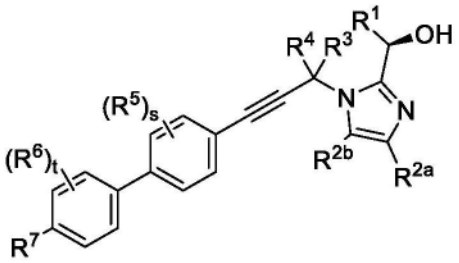
[0170] 在一些实施例中,对于式(I)的化合物,R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0171] 在一些实施例中,对于式(I)的化合物,R^1为C_1-C_4烷基;R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^4为氢或C_1-C_4烷基;每个R^5和R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0172] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(Ia)或式(Ib)的化合物:

[0173] 

式（Ia）



式（Ib）

[0174] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0175] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中，R^1为-CH_3；R^{2a}和R^{2b}各自为氢；R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2；R^4为氢；每个R^5和R^6为-F；L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和S(=O)(=NR^9)-，其中：R^9为氢或C_1-C_6烷基；R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3；其中以下各项中的至少一项：(i)s为1或2；(ii)t为1或2；并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代，并且至少一个R^{10}为氟。

[0176] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中，R^1为-CH_3；R^{2a}和R^{2b}各自为氢；R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2；R^4为氢；每个R^5和R^6为-F；L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和S(=O)(=NR^9)-，其中：R^9为氢或C_1-C_6烷基；R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代，其中：每个R^{10}独立地选自：卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；另外其中：每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3；其中以下各项中的至少一项：(i)s为1或2；(ii)t为1或2；并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代，并且至少一个R^{10}为氟。

[0177] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中，R^1为-CH_3；R^{2a}和R^{2b}各自为氢；R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH；R^4为氢；每个R^5和R^6为-F；L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-，其中：X^1和X^2各自选自：-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和S(=O)(=

NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2;(ii)t为1或2;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为氟。

[0178] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^1为-CH_3;R^{2a}和R^{2b}各自为氢;R^3为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH;R^4为氢;每个R^5和R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-$N(R^9)$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基,所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代;其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2;(ii)t为1或2;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为氟。

[0179] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^1为-CH_3;R^{2a}和R^{2b}各自为氢;R^3为氢或-CH_2OH;R^4为氢;每个R^5和R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-$N(R^9)$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代;其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2;(ii)t为1或2;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为氟。

[0180] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^1为-CH_3;R^{2a}和R^{2b}各自为氢;R^3为氢或-CH_2OH;R^4为氢;每个R^5和R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-$N(R^9)$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH_2;s为0、1或2;t为0、1或2;其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2;(ii)t为1或2;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为氟。

[0181] 在一些实施例中,化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立

体异构体。在一些实施例中,化合物是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0182] 对于任何和所有实施例,取代基选自所列出的替代方案的子集。例如,在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^1为未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^1为C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^1为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^1为-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中,R^1为-CH_3。

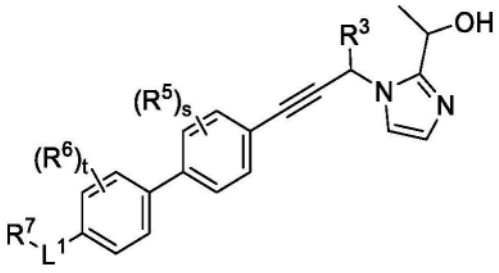
[0183] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为R^{2a},并且R^{2b}各自独立地为氢、卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0184] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{2a}为氢。在一些实施例中,R^{2b}为氢。在一些实施例中,R^{2a}和R^{2b}各自为氢。

[0185] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^1为-CH_3;R^{2a}为氢;并且R^{2b}为氢。

[0186] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^4为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^4为氢或C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^4为氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^4为氢、-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中,R^4为氢或-CH_3。在一些实施例中,R^4为氢。在一些实施例中,R^4为-CH_3。

[0187] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(II)的化合物:

[0188] 

式(II)

[0189] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0190] 在式(II)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5为卤素或C_1-C_4烷基;每个R^6为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-$N(R^9)$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷

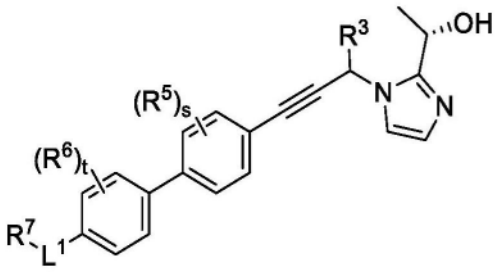
基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0191] 在一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^5为-F;R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

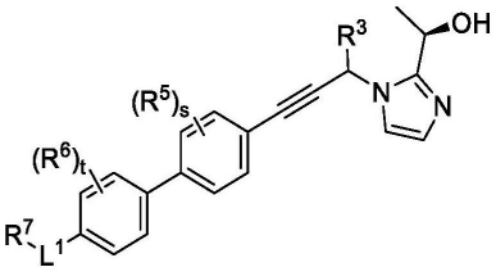
[0192] 在式(II)的化合物的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或C_1-C_4烷基;并且每个R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为卤素;并且每个R^6独立地为卤素。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F;并且每个R^6独立地为-F。在一些实施例中,每个R^5独立地为-Cl;并且每个R^6独立地为-Cl。

[0193] 在一些实施例中,式(I)或(II)的化合物是式(IIa)或式(IIb)的化合物:

[0194]



式(IIa)



式(IIb)

[0195] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0196] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5为卤素或C_1-C_4烷基;每个R^6为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢

或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0197] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^5为-F;R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-$N(R^9)$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0198] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或C_1-C_4烷基;并且每个R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为卤素;并且每个R^6独立地为卤素。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F;并且每个R^6独立地为-F。

[0199] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,每个R^5为-F。在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,每个R^5为-Cl。

[0200] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,每个R^6为-F。在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,每个R^6为-Cl。

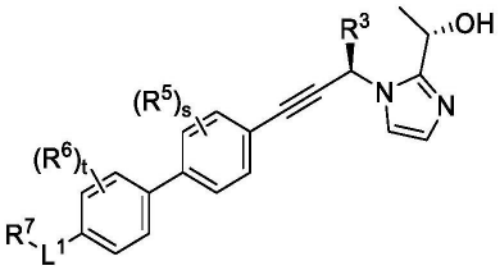
[0201] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,s为0;并且每个R^6为-F。在一些实施例中,每个R^5为-F;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-F;并且R^6为-F。

[0202] 在式(II)、(IIa)或(IIb)的化合物的一些实施例中,s为0;并且每个R^6为-Cl。在一些实施例中,每个R^5为-Cl;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-Cl;并且R^6为-Cl。

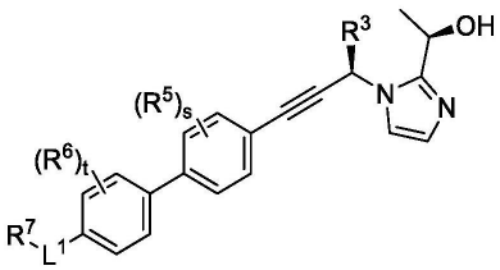
[0203] 在一些实施例中,化合物是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或

立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0204] 在一些实施例中,式(I)或(II)的化合物是式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)或式(IIId)的化合物:

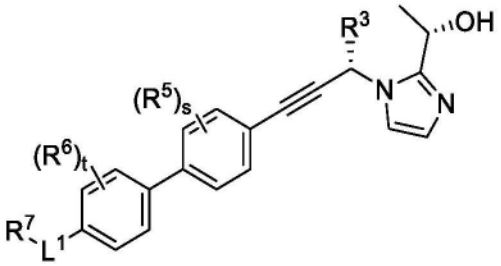


式(IIIa)

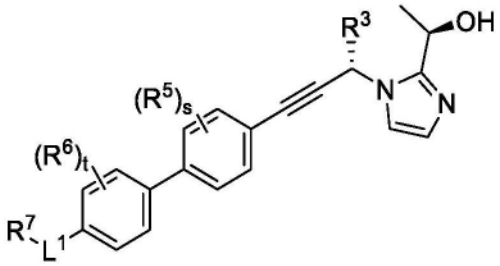


式(IIIb)

[0205]



式(IIIc)



式(IIId)

[0206] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0207] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5为卤素或C_1-C_4烷基;每个R^6为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0208] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4

亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^5为-F;R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;s为0、1或2;t为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0209] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或C_1-C_4烷基;并且每个R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为卤素;并且每个R^6独立地为卤素。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F;并且每个R^6独立地为-F。在一些实施例中,每个R^5独立地为-Cl;并且每个R^6独立地为-Cl。

[0210] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,每个R^5为-F。在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,每个R^5为-Cl。

[0211] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,每个R^6为-F。在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,每个R^6为-Cl。

[0212] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,s为0;并且每个R^6为-F。在一些实施例中,每个R^5为-F;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-F;并且R^6为-F。

[0213] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,s为0;并且每个R^6为-Cl。在一些实施例中,每个R^5为-Cl;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-Cl;并且R^6为-Cl。

[0214] 在一些实施例中,化合物是式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIIc)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIId)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0215] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基。在一些实施例中,L^1为键、-(C_1-C_3亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为键、-(C_1-C_2亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为键、-CH_2-、-X^1-或-X^2-

(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,每个R^9独立地为氢或甲基。在一些实施例中,R^9为氢。

[0216] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为-CH_2-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为键、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,R^9为氢。

[0217] 在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-和-S(=O)$_2$-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-和-S-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-和-N(R^9)-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-和-S-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-N(R^9)-和-S-。在一些实施例中,R^9为氢。

[0218] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^1为-X^1-或-X^2-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-。在一些实施例中,L^1为-O-。

[0219] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-N(R^9)-或-N(R^9)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S-或-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)-或-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)(=NR^9)-或-S(=O)(=NR^9)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-O-。在一些实施例中,L^1为-N(R^9)-。在一些实施例中,L^1为-S-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)$_2$-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)(=NR^9)-。在一些实施例中,L^1为-O-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-N(R^9)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)$_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)(=NR^9)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^1为-O-或-O-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-N(H)-或-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S-或-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)-或-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)(=NH)-或-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-O-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^1为-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。

[0220] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合

物的一些实施例中,在一些实施例中,R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

[0221] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基,所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

[0222] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0223] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

[0224] 在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立

地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0225] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

[0226] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0227] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

[0228] 在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0229] 在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3

个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0230] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

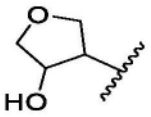
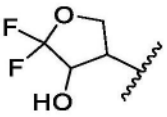
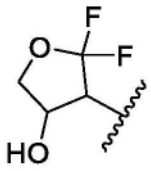
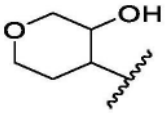
[0231] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为6元杂环烷基,其中所述6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

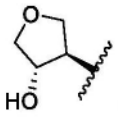
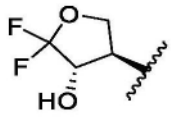
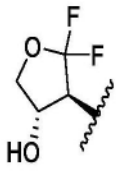
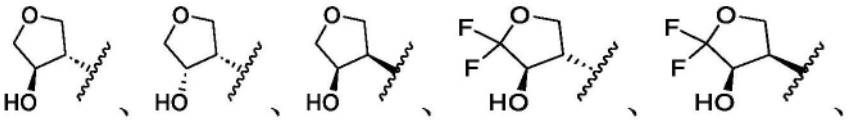
[0232] 在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

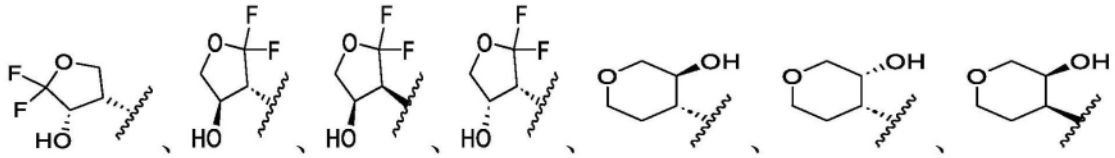
[0233] 在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OR^8、-$N(R^8)_2$和-CH_2CN;并且每个R^8独立地为氢或C_1-C_2烷基。

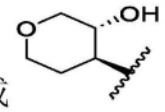
[0234] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^7为经3个R^{10}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

[0235] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^7为四氢吡喃,其中所述四氢吡喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^7为经3个R^{10}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

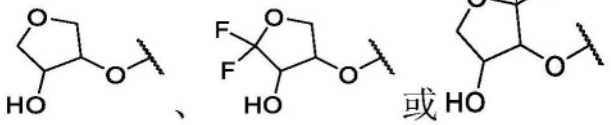
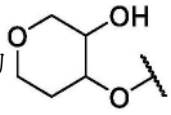
[0236] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为  、  、  。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为  。

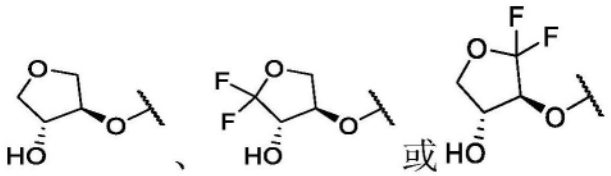
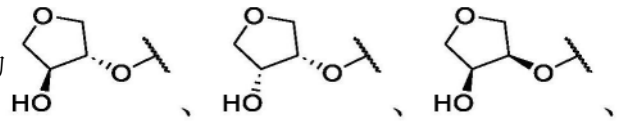
[0237] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为  、  、  。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为 

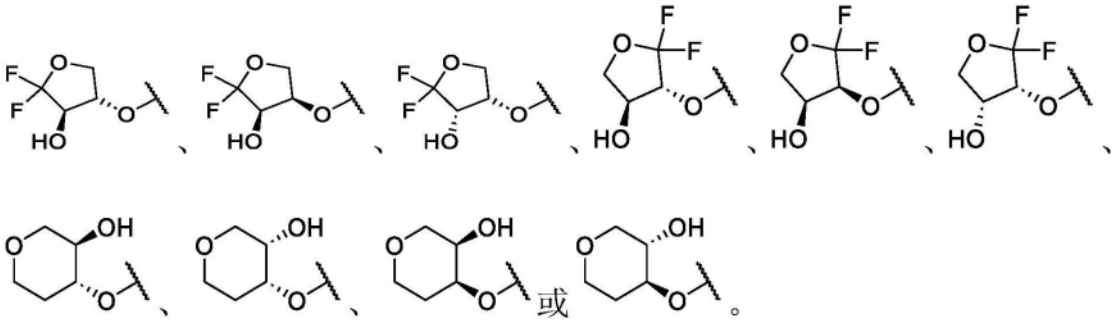


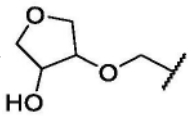


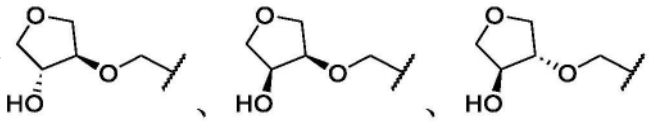
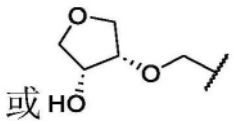
[0238] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为经3个R^{10}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

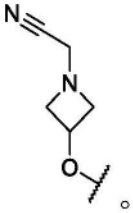
[0239] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为。

[0240] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为

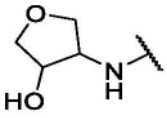


[0241] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为。

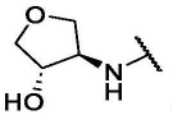
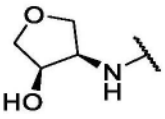
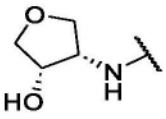
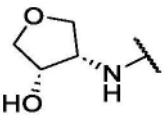
[0242] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为或。

[0243] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为。

[0244] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1为-NH-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^1为-NH-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^1为-NH-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^1为-NH-;并且R^7为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{10}基团取代,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^1为-O-;并且R^7为经3个R^{10}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

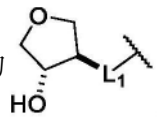
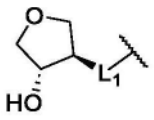
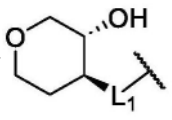
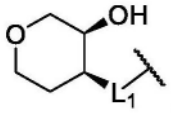
[0245] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,L^1-R^7为。

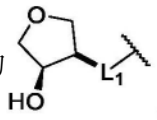
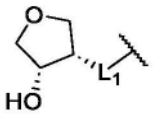
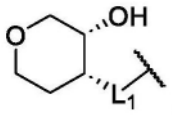
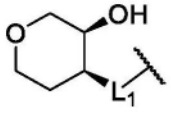
[0246] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合

物的一些实施例中,L^1-R^7为、、或。

[0247] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为单一非对映异构体。在一些实施例中,R^7为单一非对映异构体,并且与R^7为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的效力。在一些实施例中,R^7为单一非对映异构体,并且与R^7为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的体外效力。在一些实施例中,R^7为单一非对映异构体,并且与R^7为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的体内效力。

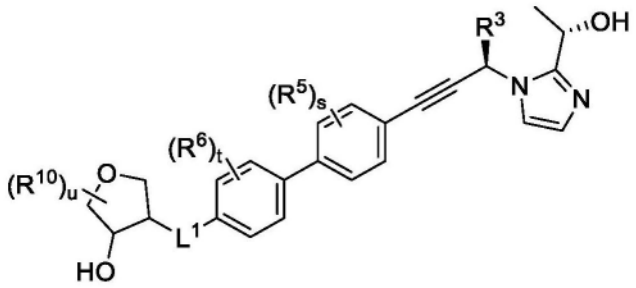
[0248] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的化合物的一些实施例中,R^7为经1或2个R^{10}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^8)_2$、-$NHSO_2R^8$和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为经1或2个R^{10}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为经1或2个R^{10}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl、-OH和-CH_2CN。在一些实施例中,R^7为经-OH取代的4元至6元杂环烷基。

[0249] 在一些实施例中,R^7为1,2-反式-二取代的4元至6元杂环烷基。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。

[0250] 在一些实施例中,R^7为1,2-顺式-二取代的4元至6元杂环烷基。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。在一些实施例中,R^7为。

[0251] 在一些实施例中,化合物是式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIIc)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(IIId)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0252] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(IV)的化合物:

[0253] 

式（IV）

[0254] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

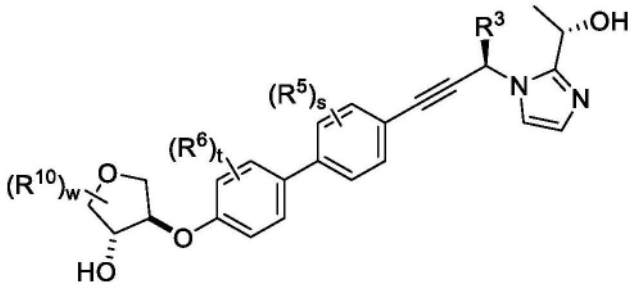
[0255] 在式(IV)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5为卤素或C_1-C_4烷基;每个R^6为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;u为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)u为0、1或2,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0256] 在式(IV)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^5为-F;R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;s为0、1或2;t为0、1或2;u为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)u为0、1或2,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0257] 在式(IV)的化合物的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或C_1-C_4烷基;并且每个R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为卤素;并且每个R^6独立地为卤素。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F;并且每个R^6独立地为-F。在一些实施例中,每个R^5为-F;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-F;并且R^6为-F。

[0258] 在式(IV)的化合物的一些实施例中,L^1为键、-(C_1-C_2亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_2亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基。在一些实施例中,L^1为键、-(C_1-C_2亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_2亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^1为键、-(CH_2)-、-X^1-或-X^2-(CH_2)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基。在一些实施例中,L^1为键、-(CH_2)-、-X^1-或-X^2-(CH_2)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^1为键、-(CH_2)-、-X^1-或-X^2-(CH_2)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-和-S-。在一些实施例中,L^1为键、-(CH_2)-、-X^1-或-X^2-(CH_2)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-。在一些实施例中,L^1为-O-。

[0259] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(V)的化合物:

[0260] 

式(V)

[0261] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0262] 在式(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^5为卤素或C_1-C_4烷基;每个R^6为卤素或C_1-C_4烷基;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;s为0、1或2;t为0、1或2;u为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)u为0、1或2,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0263] 在式(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^5为-F;R^6为-F;L^1为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1-或-X^2-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^1和X^2各自选自:-O-、-N(R^9)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^9)-,其中:R^9为氢或C_1-C_6烷基;每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-

$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;s为0、1或2;t为0、1或2;u为0、1或2;并且其中以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)u为0、1或2,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0264] 在式(V)的化合物的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或C_1-C_4烷基;并且每个R^6独立地为卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为卤素;并且每个R^6独立地为卤素。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F;并且每个R^6独立地为-F。在一些实施例中,每个R^5为-F;并且t为0。在一些实施例中,R^5为-F;并且R^6为-F。

[0265] 在式(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,u为0。在一些实施例中,u为1。在一些实施例中,u为2。

[0266] 在式(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,s为0、1或2;并且u为0。在一些实施例中,s为0、1或2;并且u为1。在一些实施例中,s为0、1或2;并且u为2。在一些实施例中,s为0并且u为0。在一些实施例中,s为1并且u为0。在一些实施例中,s为2并且u为0。在一些实施例中,s为0并且u为1。在一些实施例中,s为1并且u为1。在一些实施例中,s为2并且t为1。在一些实施例中,s为0并且u为2。在一些实施例中,s为1并且u为2。在一些实施例中,s为2并且u为2。

[0267] 在式(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,t为0、1或2;并且u为0。在一些实施例中,t为0、1或2;并且u为1。在一些实施例中,t为0、1或2;并且u为2。在一些实施例中,t为0并且u为0。在一些实施例中,t为1并且u为0。在一些实施例中,t为2并且u为0。在一些实施例中,t为0并且u为1。在一些实施例中,t为1并且u为1。在一些实施例中,t为2并且u为1。在一些实施例中,t为0并且u为2。在一些实施例中,t为1并且u为2。在一些实施例中,t为2并且u为2。

[0268] 在式(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^8一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代。

[0269] 在式(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^8独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-

OR^8、$-N(R^8)_2$、$-CO_2R^8$、$-CON(R^8)_2$、$-CH_2CN$和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^8独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、$-OR^8$、$-N(R^8)_2$、$-CH_2CN$和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^8独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-CH_2CN$和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$、$-CH_2CN$和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl、-OH、$-NH_2$和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl、-OH、$-NH_2$和甲基。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:-F、-Cl、-OH和$-NH_2$。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:-F、-OH和$-NH_2$。在一些实施例中,每个R^{10}独立地选自:-F和-OH。

[0270] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH、$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$、$-(C_3$-C_6亚环烷基$)$-OH或$-(C_3$-C_6亚环烷基$)-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH、$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$、$-(C_3$-C_6亚环烷基$)$-OH或$-(C_3$-C_6亚环烷基$)-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH和$-(C_3$-C_6亚环烷基$)$-OH。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$或$-(C_3$-C_6亚环烷基$)$-OH。

[0271] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH、$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$、-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)$-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH、$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$、-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)$-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH和-(亚环丙基)-OH。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$或-(亚环丙基)-OH。

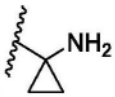
[0272] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_2亚烷基$)$-OH。

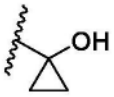
[0273] 在一些实施例中,R^3为$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或$-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$或$-CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2OH$或$-CH_2CH_2OH$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2OH$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2CH_2OH$。

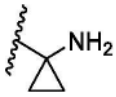
[0274] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_4亚烷基$)-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-(C_1$-C_2亚烷基$)-NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH(CH_3)NH_2$、$-CH_2CH(CH_3)NH_2$、$-CH(CH_3)CH_2NH_2$、$-CH_2CH(CH_2CH_3)NH_2$或$-CH(CH_2CH_3)CH_2NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2NH_2$或$-CH(CH_3)NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2NH_2$或$-CH_2CH_2NH_2$。在一些实施例中,R^3为$-CH_2NH_2$。

[0275] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢或$-(C_1$-C_4亚烷基$)$-OH。在一些实施例中,R^3为氢或$-(C_1$-C_2亚烷基$)$-OH。在一些实施例中,R^3为氢、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或$-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^3为氢、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$或$-CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^3为氢、$-CH_2OH$或$-CH_2CH_2OH$。在一些实施例中,R^3为氢或$-CH_2OH$。

[0276] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为氢、-(C_1-C_2亚烷基)-OH或-(C_1-C_2亚烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为氢、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-CH_2NH_2。在一些实施例中,R^3为氢、-CH_2OH或-CH_2NH_2。

[0277] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(C_3-C_5亚环烷基)-OH或-(C_3-C_5亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(C_3-C_4亚环烷基)-OH或-(C_3-C_4亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为或。

[0278] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为C_3-C_6亚环烷基)-OH。在一些实施例中,-(C_3-C_5亚环烷基)-OH。在一些实施例中,R^3为-(C_3-C_4亚环烷基)-OH。在一些实施例中,R^3为-(亚环丙基)-OH。在一些实施例中,R^3为。

[0279] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,R^3为-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(C_3-C_5亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(C_3-C_4亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^3为。

[0280] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^5和R^6独立地为卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5和R^6独立地为-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,每个R^5和R^6独立地为-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,每个R^5和R^6独立地为-F、-Cl或-CH_3。

[0281] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^5独立地为卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl或-CH_3。

[0282] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^6独立地为卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^6独立地为-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,每个R^6独立地为-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,每个R^6独立地为-F、-Cl或-CH_3。

[0283] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$;并且t为0。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$;并且t为0。在一些实施例中,每个R^5独立地为-F、-Cl或-CH_3;并且t为0。

[0284] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,s为0;并且每个R^6独立地为-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,s为0;并且每个R^6独立地为-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,s为0;并且每个R^6独立地为-F、-Cl或-CH_3。

[0285] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,s为0。在一些实施例中,s为1。在一些实施例中,s为2。

[0286] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,t为0。在一些实施例中,t为1。在一些实施例中,t为2。

[0287] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物的一些实施例中,s为0、1或2;并且t为0。在一些实施例中,s为0、1或2;并且t为1。在一些实施例中,s为0、1或2;并且t为2。在一些实施例中,s为0并且t为0。在一些实施例中,s为1并且t为0。在一些实施例中,s为2并且t为0。在一些实施例中,s为0并且t为1。在一些实施例中,s为1并且t为1。在一些实施例中,s为2并且t为1。在一些实施例中,s为0并且t为2。在一些实施例中,s为1并且t为2。在一些实施例中,s为2并且t为2。

[0288] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,t为0、1或2;并且s为0。在一些实施例中,t为0、1或2;并且s为1。在一些实施例中,t为0、1或2;并且s为2。在一些实施例中,t为0并且s为0。在一些实施例中,t为1并且s为0。在一些实施例中,t为2并且s为0。在一些实施例中,t为0并且s为1。在一些实施例中,t为1并且s为1。在一些实施例中,t为2并且s为1。在一些实施例中,t为0并且s为2。在一些实施例中,t为1并且s为2。在一些实施例中,t为2并且s为2。

[0289] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。在一些实施例中,s为1或2,并且至少一个R^5为卤素。在一些实施例

中,t为1或2,并且至少一个R^6为卤素。在一些实施例中,R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为卤素。

[0290] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为卤素;(ii)t为1或2,并且R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为卤素;并且(ii)t为1或2,并且R^6为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为卤素。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(ii)t为1或2,并且R^6为卤素;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为卤素。在一些实施例中,s为1或2,并且R^5为卤素。在一些实施例中,t为1或2,并且R^6为卤素。在一些实施例中,R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为卤素。

[0291] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为-F;(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为-F;并且(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且至少一个R^5为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(ii)t为1或2,并且至少一个R^6为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,s为1或2,并且至少一个R^5为-F。在一些实施例中,t为1或2,并且至少一个R^6为-F。在一些实施例中,R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且至少一个R^{10}为-F。

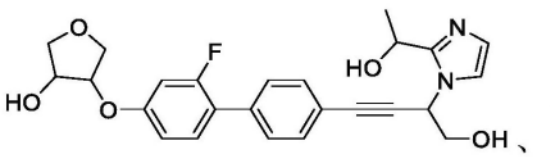
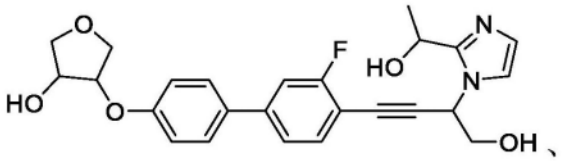
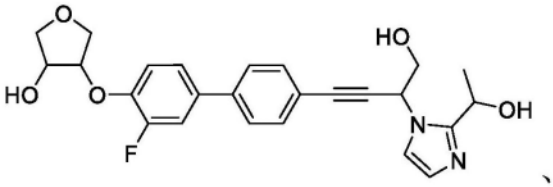
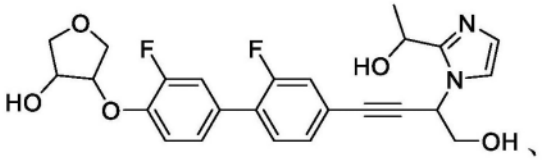
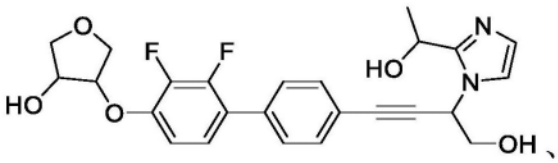
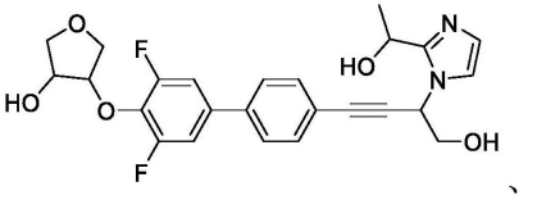
[0292] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为-F;(ii)t为1或2,并且R^6为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为-F;并且(ii)t为1或2,并且R^6为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(i)s为1或2,并且R^5为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为-F。在一些实施例中,以下各项中的至少一项:(ii)t为1或2,并且R^6为-F;并且(iii)R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为-F。在一些实施例中,s为1或2,并且R^5为-F。在一些实施例中,t为1或2,并且R^6为-F。在一些实施例中,R^7的所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基经1、2或3个R^{10}基团取代,并且R^{10}为-F。

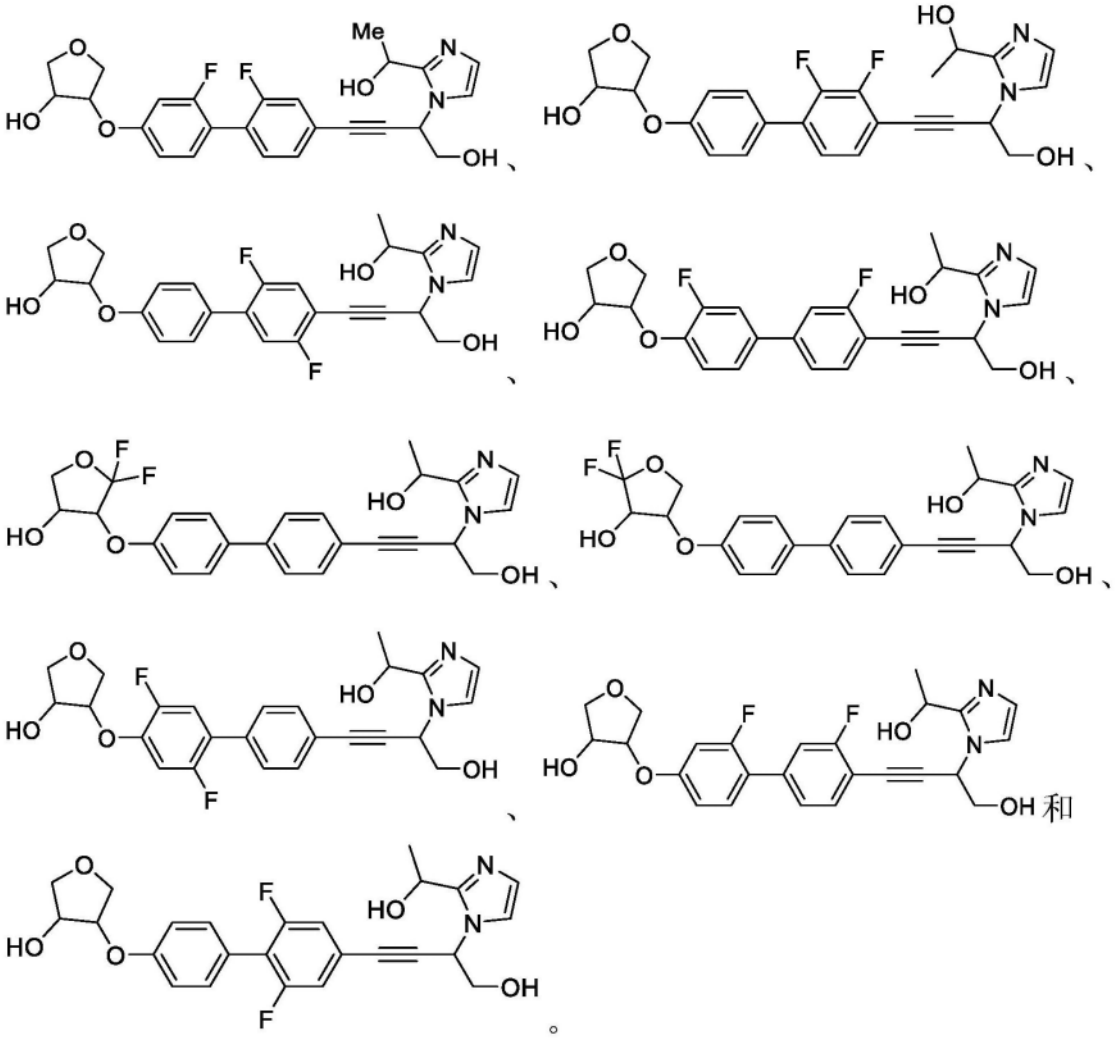
[0293] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,至少一个R^5、R^6或R^{10}为-F。在一些实施例中,至少一个R^5或R^6为-F。在一些实施例中,至少一个R^5或R^{10}为-F。在一些实施例

中,至少一个R^{10}或R^6为-F。在一些实施例中,至少一个R^5为-F。在一些实施例中,至少一个R^6为-F。在一些实施例中,至少一个R^{10}为-F。在一些实施例中,至少两个R^5、R^6或R^{10}为-F。在一些实施例中,至少两个R^5或R^6为-F。在一些实施例中,至少两个R^5或R^{10}为-F。在一些实施例中,至少两个R^{10}或R^6为-F。在一些实施例中,至少两个R^5为-F。在一些实施例中,至少两个R^6为-F。在一些实施例中,至少两个R^{10}为-F。

[0294] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)或(V)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,至少一个R^5、R^6或R^{10}为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^5或R^6为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^5或R^{10}为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^{10}或R^6为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^5为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^6为-Cl。在一些实施例中,至少一个R^{10}为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^5、R^6或R^{10}为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^5或R^6为-F。在一些实施例中,至少两个R^5或R^{10}为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^{10}或R^6为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^5为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^6为-Cl。在一些实施例中,至少两个R^{10}为-Cl。

[0295] 在一些实施例中,化合物选自:

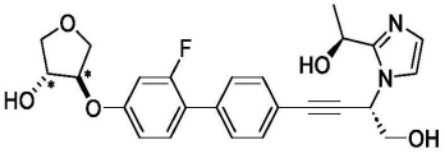
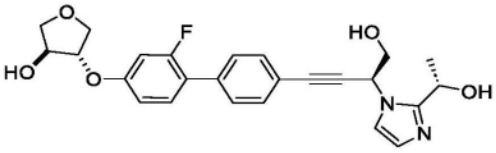
[0296] 、、、、、、

[0297] 

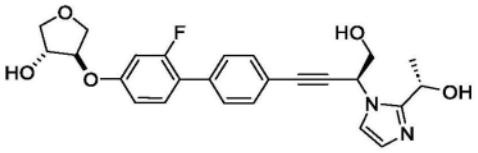
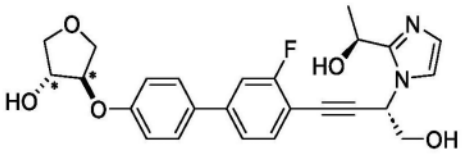
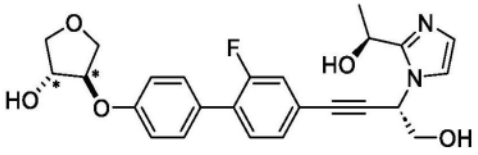
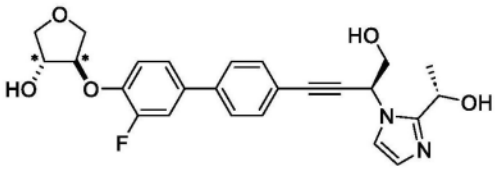
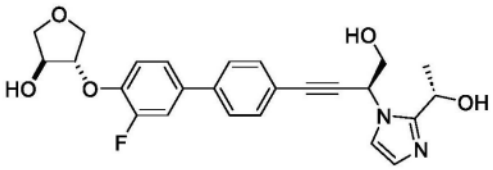
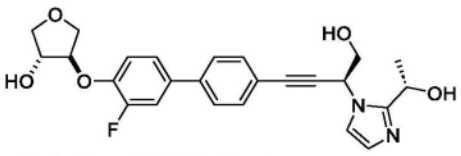
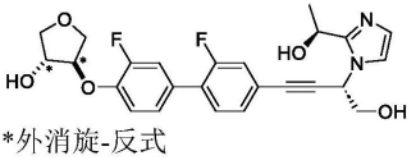
[0298] 在一些实施例中,化合物是表1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是表1的化合物的非对映异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0299] 表1:

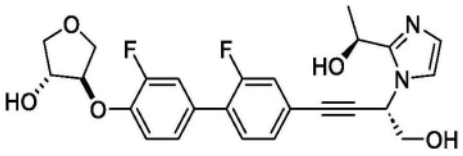
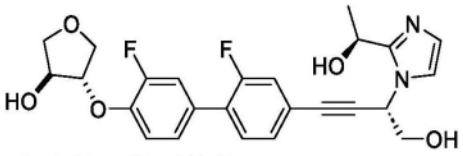
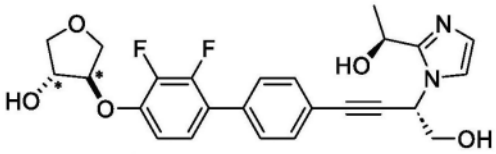
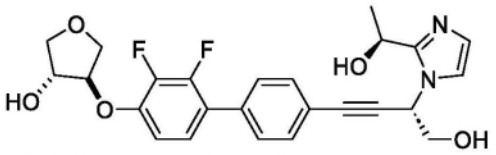
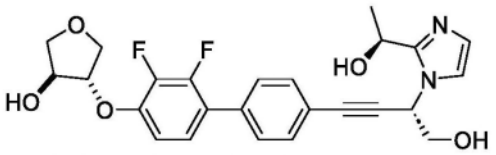
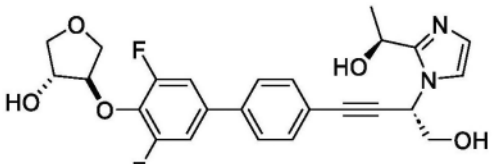
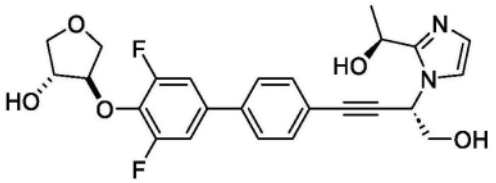
[0300]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
1	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
2**		(3S,4S)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇

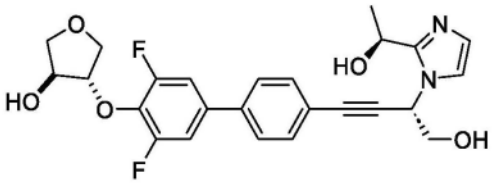
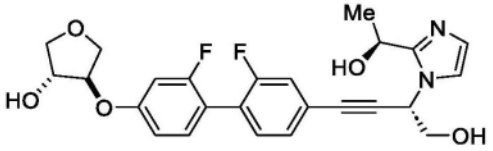
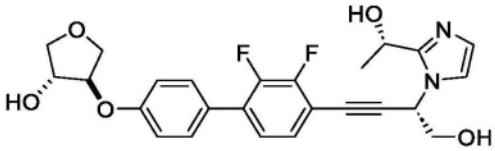
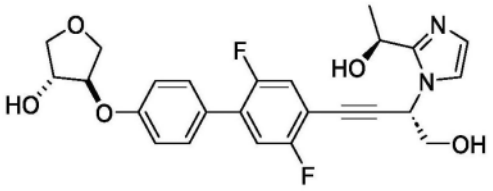
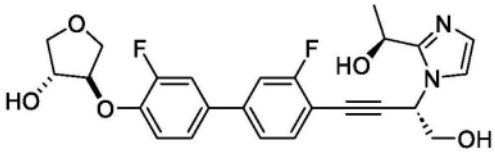
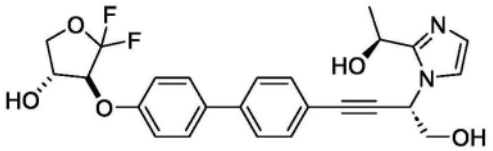
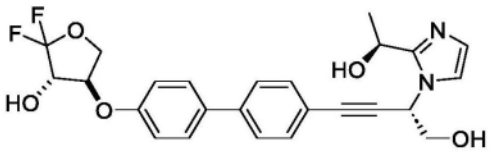
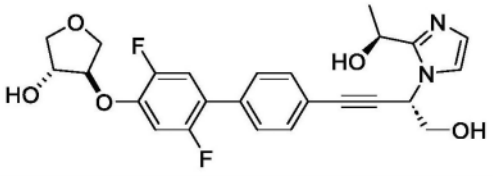
[0301]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
	（化合物 1 的异构体 1）	
3**	 （化合物 1 的异构体 2）	(3R,4R)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
4	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((3'-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
5	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((2'-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
6	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
7**	 （化合物 6 的异构体 1）	(3S,4S)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
8**	 （化合物 6 的异构体 2）	(3R,4R)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
9	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((2',3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇

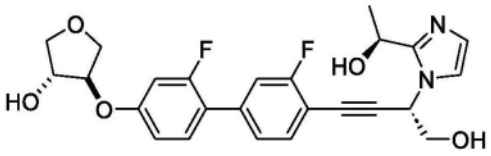
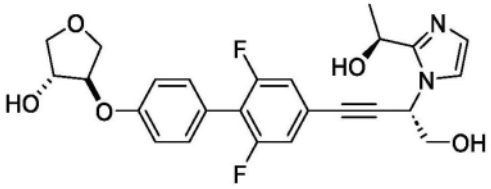
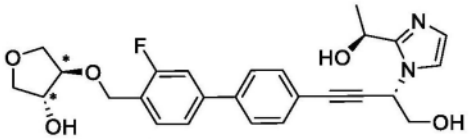
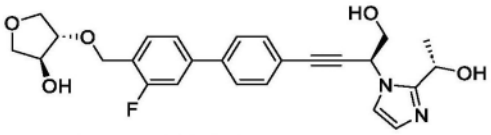
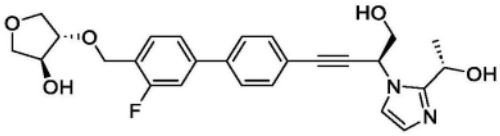
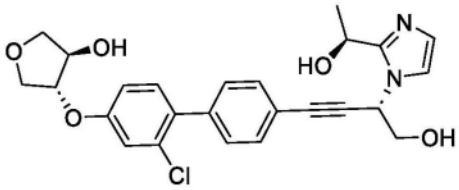
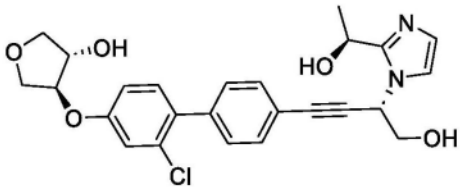
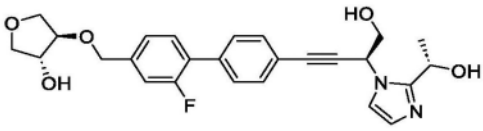
[0302]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
10**	 （化合物 9 的异构体 1）	(3R,4R)-4-((2',3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
11**	 （化合物 9 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((2',3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
12	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((2,3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
13**	 （化合物 12 的异构体 1）	(3R,4R)-4-((2,3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
14**	 （化合物 12 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((2,3-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
15	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((3,5-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
16**	 （化合物 15 的异构体 1）	(3R,4R)-4-((3,5-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇

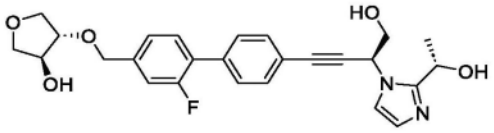
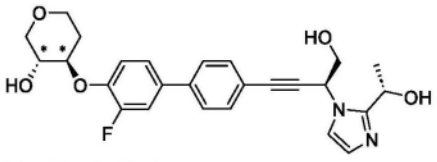
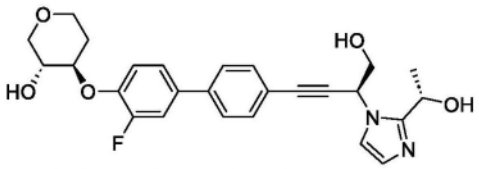
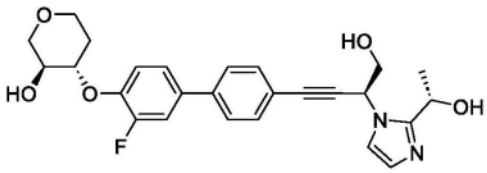
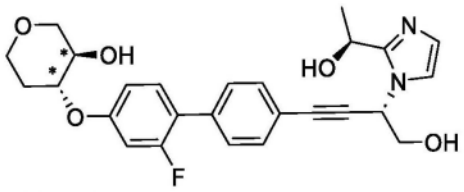
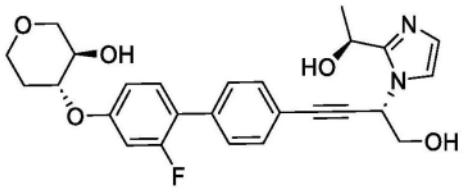
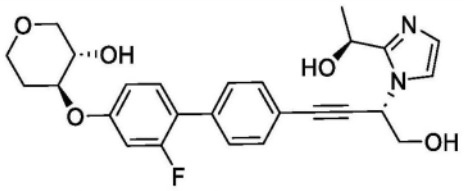
[0303]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
17**	 （化合物 15 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((3,5-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
18		(3R,4R)-4-((2,2'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
19		(3R,4R)-4-((2',3'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
20		(3R,4R)-4-((2',5'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
21		(3R,4R)-4-((3,3'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
22		(3R,4S)-5,5-二氟-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
23		(3S,4R)-2,2-二氟-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
24		(3R,4R)-4-((2,5-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇

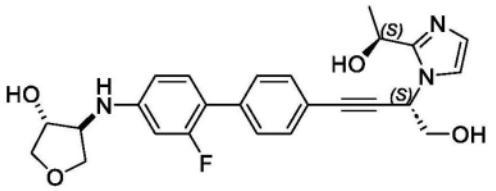
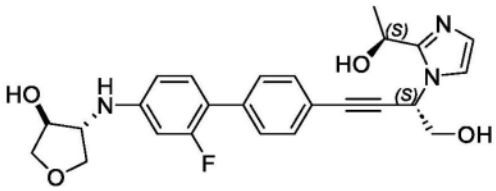
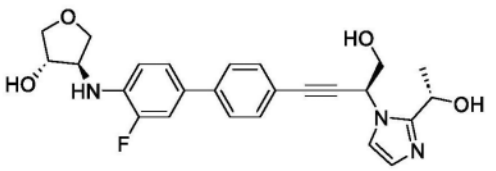
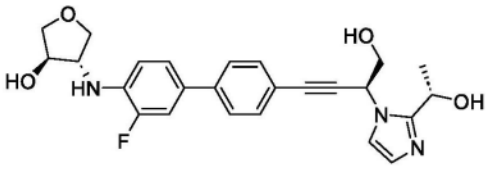
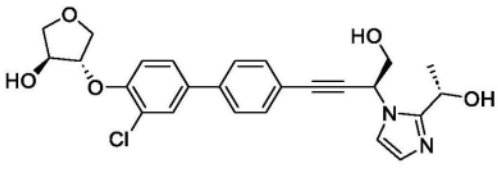
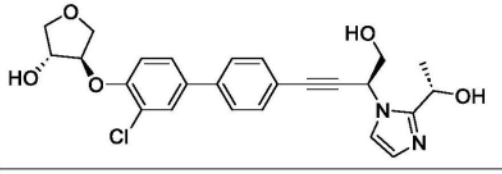
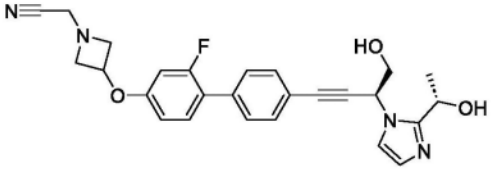
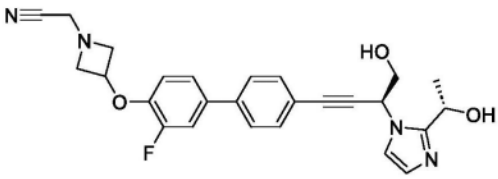
[0304]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
25		(3R,4R)-4-((2,3'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
26		(3R,4R)-4-((2',6'-二氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
44	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
45**	 （化合物 44 的异构体 1）	(3S,4S)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
46**	 （化合物 44 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
47**		(3R,4R)-4-((2-氯-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
48**		(3S,4S)-4-((2-氯-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
49**		(3R,4R)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇

[0305]

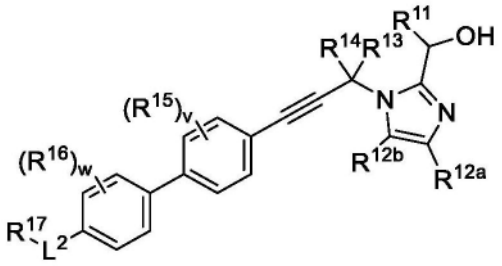
化合物编号	结构	IUPAC 名称
50**		(3S,4S)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
51	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
52**	 （化合物 45 的异构体 1）	(3R,4R)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
53**	 （化合物 45 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
54	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
55**	 （化合物 48 的异构体 1）	(3R,4R)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
56**	 （化合物 48 的异构体 2）	(3S,4S)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0306]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
57**		(3R,4S)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
58**		(3S,4R)-4-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
59**		(3S,4R)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
60**		(3R,4S)-4-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
61**		(3S,4S)-4-((3-氯-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
62**		(3R,4R)-4-((3-氯-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
63		2-(3-((2-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙腈
64		2-(3-((3-氟-4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙腈

[0307] **任意分配立体化学。在手性分离后,分离出单一立体异构体,但立体化学中心的绝对构型未知。

[0308] 在另一方面,本公开提供了具有式(VI)的结构的化合物:

[0309] 

式（VI）

[0310] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

[0311] R^{11}为C_1-C_4烷基；

[0312] R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基；

[0313] R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

[0314] R^{14}为氢或C_1-C_4烷基；

[0315] 每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基；

[0316] R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基；其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代；其中：

[0317] 每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基，其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基，所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3；

[0318] 或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基，其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代；

[0319] L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-，其中：

[0320] X^3和X^4各自独立地选自：-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-，其中：

[0321] R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；

[0322] v为0、1或2；并且

[0323] w为0、1或2。

[0324] 在一些实施例中，当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时，则以下各项中的至少一项：

[0325] (i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

[0326] (ii)R^{14}为C_1-C_4烷基；

[0327] (iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基；或

[0328] (iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。

[0329] 在一些实施例中,当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。

[0330] 在一些实施例中,当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{14}为C_1-C_4烷基。

[0331] 在一些实施例中,当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。

[0332] 在一些实施例中,当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基。

[0333] 在式(VI)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)($=NR^{19}$)-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基、(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;或(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

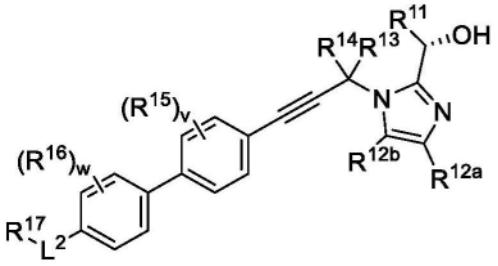
[0334] 在式(VI)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;

或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$和氧代;L^2为$-X^3-$或$-X^4-(C_1-C_6$亚烷基$)-$,其中:X^3和X^4各自独立地选自:$-N(R^{19})-$、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$和$-S(=O)(=NR^{19})-$,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

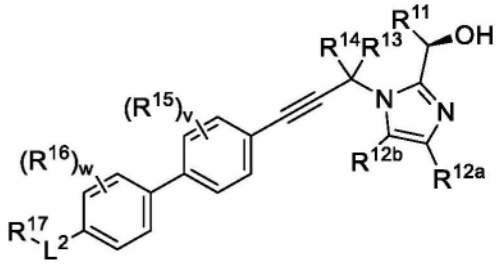
[0335] 在式(VI)的化合物的一些实施例中,R^{11}为$-CH_3$;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢、$-(C_1-C_4$亚烷基$)-OH$、$-(C_1-C_4$亚烷基$)-NH_2$、$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-OH$或$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-NH_2$;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、$-OR^8$、$-N(R^8)_2$、$-CO_2R^8$、$-CON(R^8)_2$、$-CH_2N(R^8)_2$、$-NHCOR^8$、$-NHSO_2R^8$、$-CH_2CN$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、$-C(=O)-C_1-C_4$羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、$-C(=O)-C_1-C_4$烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-CH_2OH$、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$、$-C(=NH)NH_2$、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$和$-SO_2CH_3$;L^2为键、$-(C_1-C_6$亚烷基$)-$、-O-或$-O-(C_1-C_6$亚烷基$)-$,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-OH$或$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-NH_2$;(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基;(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个$-N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0336] 在另一方面,本公开提供了具有式(VIa)或(VIb)的结构的化合物:

[0337]



式(VIa)



式(VIb)

[0338] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0339] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、$-(C_1-C_4$亚烷基$)-OH$、$-(C_1-C_4$亚烷基$)-NH_2$、$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-OH$或$-(C_3-C_6$亚环烷基$)-NH_2$;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-CO_2R^{18}$、$-CON(R^{18})_2$、$-CH_2N(R^{18})_2$、$-NHCOR^{18}$、$-NHSO_2R^{18}$、$-CH_2CN$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、$-C(=O)-C_1-C_4$羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、$-C(=O)-C_1-C_4$烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-CH_2OH$、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$、$-SO_2CH_3$、$-C(=NH)NH_2$、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂

芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基、(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基;或(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0340] 在式(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;(ii)R^{14}为C_1-C_4烷基、(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基;或(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0341] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-

CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)($=NR^{19}$)-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0342] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)($=NR^{19}$)-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0343] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;其中的每一个未经取代或经1、2或3独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)($=NR^{19}$)-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0344] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各

自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代的5元杂环烷基:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0345] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中,R^{11}为C_1-C_4烷基;R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0346] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷

基;v为0、1或2;并且w为0、1或2;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。

[0347] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-NHCOR^{18}、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0348] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢或-CH_2OH;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-N(R^{18})$_2$、-NHSO_2R^{18}和-CH_2CN;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。

[0349] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢或-CH_2OH;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-N(R^{18})$_2$、-NHSO_2R^{18}和-CH_2CN;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2;

[0350] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中,R^{11}为-CH_3;R^{12a}和R^{12b}各自为氢;R^{13}为氢或-CH_2OH;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-N

(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)$(=NR^{19})$-，其中：R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；v为0、1或2；并且w为0、1或2；条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时，则R^{17}为未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。

[0351] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施例中，R^{11}为-CH_3；R^{12a}和R^{12b}各自为氢；R^{13}为氢或-CH_2OH；R^{14}为氢；每个R^{15}和R^{16}为-F；R^{17}为4元至6元杂环烷基，其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代，其中：每个R^{20}独立地选自：-F、-OH、-OCH_3和-NH_2；L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-，其中：X^3和X^4各自独立地选自：-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-S$(=O)_2$-和-S(=O)$(=NR^{19})$-，其中：R^{19}为氢或C_1-C_6烷基；v为0、1或2；并且w为0、1或2。

[0352] 在一些实施例中，化合物是式(VIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中，化合物是式(VIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0353] 对于任何和所有实施例，取代基选自所列出的替代方案的子集。例如，在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物的一些实施例中，R^{11}为未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{11}为C_1-C_2烷基。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3。

[0354] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为R^{12a}，并且R^{12b}各自独立地为氢、卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

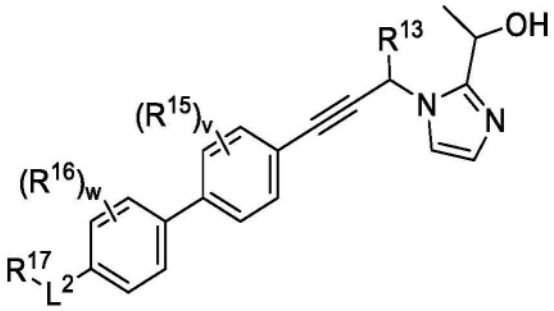
[0355] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中，R^{12a}为氢。在一些实施例中，R^{12b}为氢。在一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自为氢。

[0356] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中，R^{11}为-CH_3；R^{12a}为氢；并且R^{12b}为氢。

[0357] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中，R^{14}为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{14}为氢或C_1-C_2烷基。在一些实施例中，R^{14}为氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^{14}为氢、-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中，R^{14}为氢或-CH_3。在一些实施例中，R^{14}为氢。在一些实施例中，R^{14}为-CH_3。

[0358] 在一些实施例中，化合物是式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中，化合物是式(VIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中，化合物是式(VIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0359] 在一些实施例中，式(VI)或(VII)的化合物是式(VII)的化合物：

[0360] 

式（VII）

[0361] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0362] 在式(VII)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;(iii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;或(iv)L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-并且R^{17}为未经取代或经取代的5元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

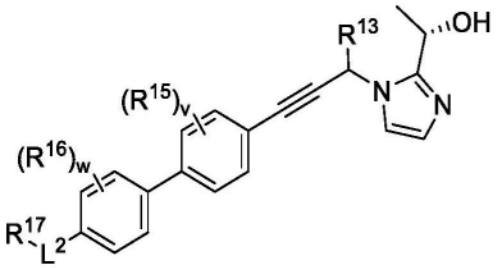
[0363] 在式(VII)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;R^{14}为氢;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-

C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

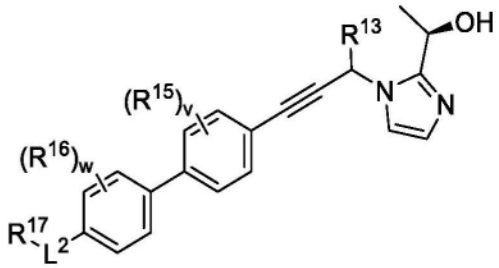
[0364] 在式(VII)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-NHCOR^{18}、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0365] 在式(VI)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^8、-N(R^8)$_2$、-CO_2R^8、-CON(R^8)$_2$、-CH_2N(R^8)$_2$、-NHCOR^8、-NHSO_2R^8、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-,则以下各项中的至少一项:(i)R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;(ii)R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0366] 在一些实施例中,式(VI)或(VII)的化合物是式(VIIa)或式(VIIb)的化合物:

[0367] 

式（VIIa）



式（VIIb）

[0368] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0369] 在式(VIIa)或(VIIb)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}独立地为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^8、-$N(R^8)_2$、-CO_2R^8、-$CON(R^8)_2$、-$CH_2N(R^8)_2$、-$NHCOR^8$、-$NHSO_2R^8$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^8独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0370] 在式(VII)、(VIIa)或(VIIb)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代的5元杂环烷基:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

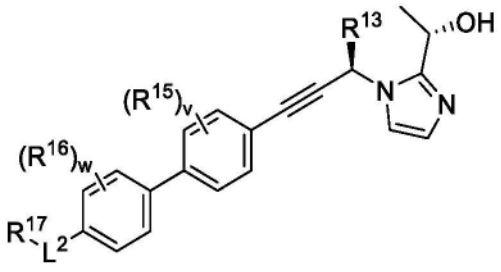
[0371] 在式(VII)、(VIIa)或(VIIb)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其

中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

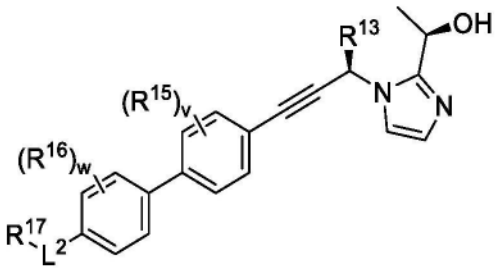
[0372] 在一些实施例中,化合物是式(VIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0373] 在一些实施例中,式(VI)或(VII)的化合物是式(VIIIa)、式(VIIIb)、式(VIIIc)或式(VIIId)的化合物:

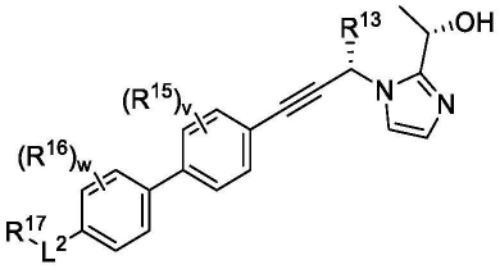
[0374]



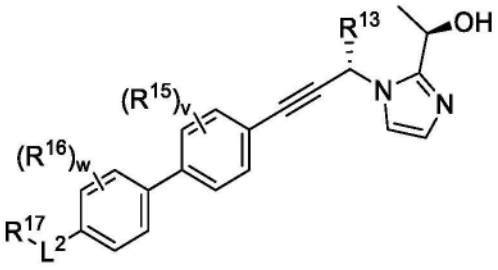
式(VIIIa)



式(VIIIb)



式(VIIIc)



式(VIIId)

[0375] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0376] 在式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独

立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。

[0377] 在式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH或-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0378] 在式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢或-CH_2OH;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-O-、-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2;条件是当L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-时,则R^{17}为未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。

[0379] 在式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢或-CH_2OH;每个R^{15}和R^{16}为-F;R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-OH、-OCH_3和-NH_2;L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;并且w为0、1或2。

[0380] 在一些实施例中,化合物是式(VIIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物

或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIIc)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIId)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0381] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基。在一些实施例中,L^2为键、-(C_1-C_3亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为键、-(C_1-C_2亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为键、-CH_2-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,每个R^{19}独立地为氢或甲基。在一些实施例中,R^{19}为氢。

[0382] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为-CH_2-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为键、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,R^{19}为氢。

[0383] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-和-S(=O)$_2$-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(R^{19})-和-S-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-和-N(R^{19})-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-和-S-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-和-S-。在一些实施例中,R^{19}为氢。

[0384] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-、-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-O-。在一些实施例中,L^2为-O-。

[0385] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-或-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S-或-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-或-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})-或-S(=O)(=NR^{19})-(C_1-

C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-O-。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-。在一些实施例中,R^{19}为氢。在一些实施例中,L^2为-S-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-N(H)-或-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S-或-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-或-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NH)-或-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-O-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。

[0386] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,在一些实施例中,R^{17}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基;其中所述烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-NHCOR^{18}、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3。

[0387] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-NHSO_2R^{18}、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4羟基烷基和C_1-C_4甲氧基烷基;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CO_2H、-C(=NH)NH_2和5元单环杂芳基,所述5元单环杂芳基未经取代或经1个-$CONH_2$基团取代。

[0388] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-N(R^{18})$_2$、-NHSO_2R^{18}和-CH_2CN;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$和-CH_2CN;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$和-CH_2CN;并且每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0389] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{17}为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0390] 在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、$-N(R^{18})_2$、$-NHSO_2R^{18}$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0391] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{17}为4元至6元杂环烷基,其中所述4元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0392] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、$-N(R^{18})_2$、$-NHSO_2R^{18}$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0393] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个

R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{17}为5元至6元杂环烷基,其中所述5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0394] 在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、$-N(R^{18})_2$、$-NHSO_2R^{18}$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0395] 在(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{17}为5元杂环烷基,其中所述5元杂环烷基未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0396] 在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、$-N(R^{18})_2$、$-NHSO_2R^{18}$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基,其中所述烷基未经取代或经1或2个独立地选自-CN、-OH和噁二唑基的基团取代。在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_2烷基或-C(=O)-C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$和$-CH_2CN$;并且每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_2烷基。

[0397] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、$-NH_2$和$-CH_2CN$。在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^{17}为经3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0398] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为$-X^3-$或$-X^4-$(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选

自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-和-S(=O)$_2$-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-和-S-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-S-和-N(R^{19})-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-S(=O)$_2$-和-N(R^{19})-。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-S(=O)(=NR^{19})-和-N(R^{19})-。在一些实施例中,R^{19}为氢。

[0399] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0400] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

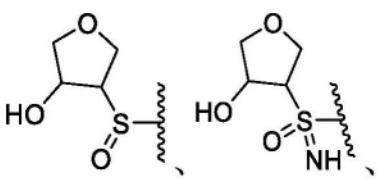
[0401] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-S-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-S-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,

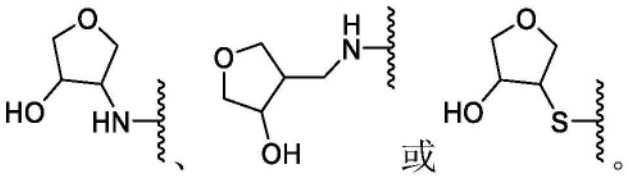
L^2选自:-N(R^{19})-和-S-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-S-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-S-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0402] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基);并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2选自:-N(R^{19})-和-N(R^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

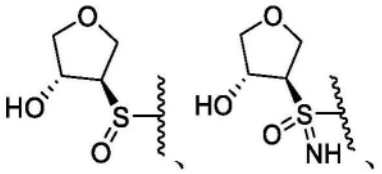
[0403] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为氮杂环丁烷,其中所述氮杂环丁烷未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为氮杂环丁烷,其中所述氮杂环丁烷未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为氮杂环丁烷,其中所述氮杂环丁烷未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为氮杂环丁烷,其中所述氮杂环丁烷未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}为-CH_2CN。

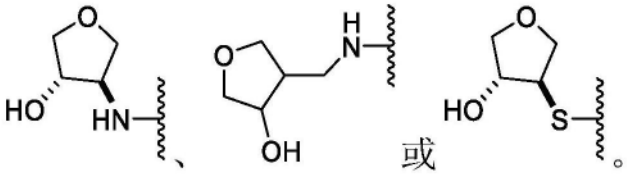
[0404] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为环丁烷,其中所述环丁烷未经取代或经C_1-C_6烷基取代,其中C_1-C_6烷基经卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$取代。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为环丁烷,其中所述环丁烷未经取代或经C_1-C_6烷基取代,其中C_1-C_6烷基经卤素或-N(R^{18})$_2$取代。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为环丁烷,其中所述环丁烷未经取代或经C_1-C_6烷基取代,其中C_1-C_6烷基经卤素或-N(H)(CH_2CN)取代。在一些实施例中,L^2为-N(R^{19})-并且R^{17}为环丁烷,其中所述环丁烷经C_1-C_6烷基取代,其中C_1-C_6烷基经卤素或-N(H)(CH_2CN)取代。

[0405] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2-R^{17}为 

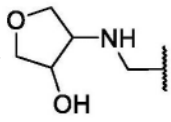


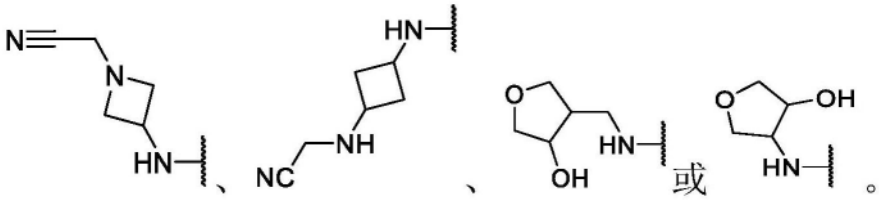
[0406] 在(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中，L^2-R^{17}为



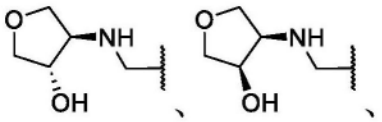


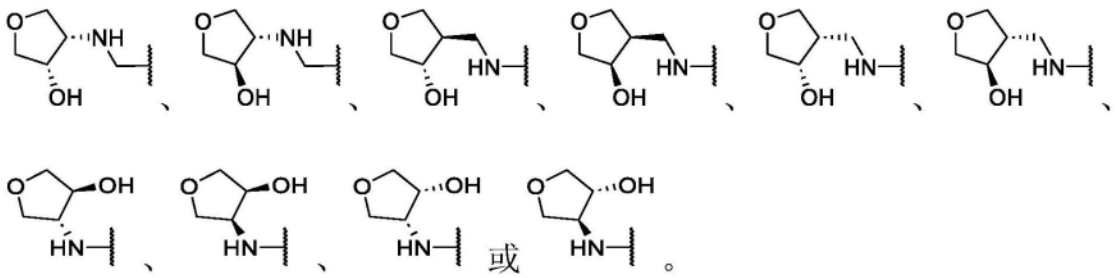
[0407] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中，L^2-R^{17}为





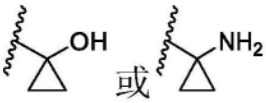
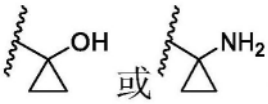
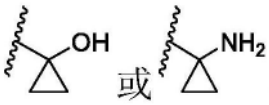
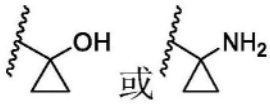
[0408] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中，L^2-R^{17}为

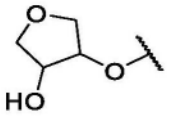
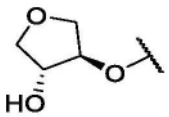
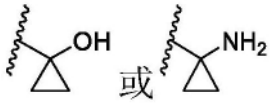
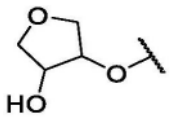
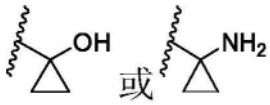
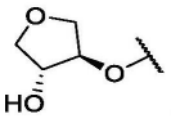




[0409] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中，R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；L^2为-O-；并且R^{17}为四氢呋喃，其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代，其中：每个R^{20}独立地选自：卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中，R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；L^2为-O-；并且R^{17}为四氢呋喃，其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代，其中：每个R^{20}独立地选自：卤素和-OH。在一些实施例中，R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；L^2为-O-；并且R^{17}为四氢呋喃，其中所述四氢呋喃未经

取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;L^2为-O-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

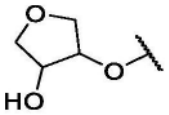
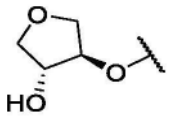
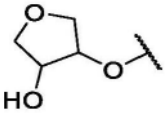
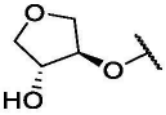
[0410] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^{13}为;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{13}为;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{13}为;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^{13}为;L^2为-O-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0411] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{13}为;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{13}为;并且L^2-R^{17}为。

[0412] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为R^{14}为C_1-C_4烷基;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋

喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;L^2为-O-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0413] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;L^2为-O-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0414] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,为C_1-C_4烷基;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{14}为C_1-C_4烷基;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;并且L^2-R^{17}为。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3;并且L^2-R^{17}为。

[0415] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-C_1-C_6亚烷基-、R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。

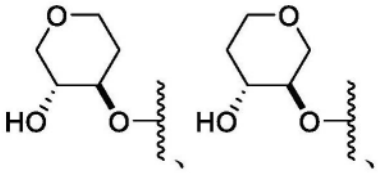
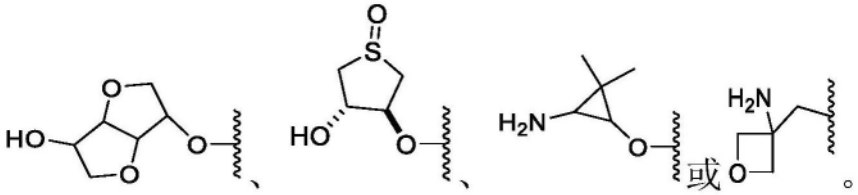
[0416] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-CH_2-、-O-或-O-CH_2-;并且R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-$N(R^{18})_2$取代的4元杂环烷基。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-CH_2-;R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂

环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。在一些实施例中,L^2为-O-;并且R^{17}为未经取代或经取代的7元至8元杂环烷基、未经取代或经取代的含硫杂环烷基、未经取代或经取代的双环杂环烷基、未经取代或经取代的6元含氧杂环烷基、经二取代或经三取代的环烷基或经至少一个-N(R^{18})$_2$取代的4元杂环烷基。

[0417] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-O-或-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-C_1-C_6亚烷基-、R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。

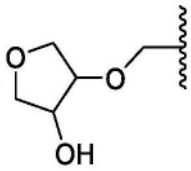
[0418] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-CH_2-、-O-或-O-CH_2-;并且R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-CH_2-;并且R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。在一些实施例中,L^2为-O-;并且R^{17}为未经取代或经取代的六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、未经取代或经取代的四氢噻吩-1-氧化物、未经取代或经取代的3-氧杂双环[3.1.0]己烷、未经取代或经取代的四氢吡喃、经二取代或经三取代的环丙基或经至少一个-N(R^{18})取代的氧杂环丁烷。

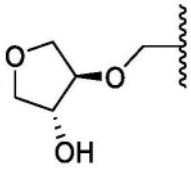
[0419] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为键、-CH_2-、-O-或-O-CH_2-;并且R^{17}为未经取代或经取代的氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施例中,L^2为-O-或-O-CH_2-;并且R^{17}为未经取代或经取代的氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施例中,L^2为-O-;并且R^{17}为未经取代或经取代的氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施例中,L^2为-O-;并且R^{17}为未经取代的氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施例中,L^2为-O-;并且R^{17}为经取代的氮杂螺[3.3]庚烷,其中氮杂螺[3.3]庚烷经-CH_2CN取代。

[0420] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2-R^{17}为   或 。

[0421] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2为-O-(C_1-C_6亚烷基)-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

[0422] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2为-OCH_2-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和-CH_2CN。在一些实施例中,L^2为-OCH_2-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:卤素和-OH。在一些实施例中,L^2为-OCH_2-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl和-OH。在一些实施例中,L^2为-OCH_2-;并且R^{17}为四氢呋喃,其中所述四氢呋喃未经取代或经1、2或3个R^{20}基团取代,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,L^2为-OCH_2-;并且R^{17}为经1、2或3个R^{20}基团取代的四氢呋喃,其中:每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。

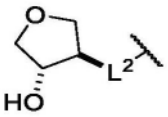
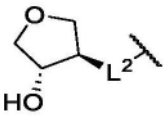
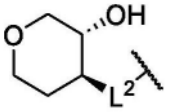
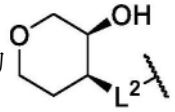
[0423] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2-R^{17}为。

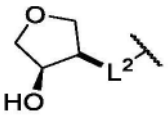
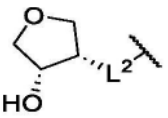
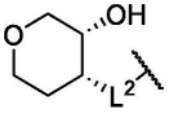
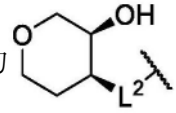
[0424] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,L^2-R^{17}为。

[0425] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为单一非对映异构体。在一些实施例中,R^{17}为单一非对映异构体,并且与R^{17}为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的效力。在一些实施例中,R^{17}为单一非对映异构体,并且与R^{17}为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的体外效力。在一些实施例中,R^{17}为单一非对映异构体,并且与R^{17}为不同立体异构体的对比化合物相比,展现出改善的体内效力。

[0426] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{17}为经1或2个R^{20}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-OMe、-$N(R^{18})_2$、-$NHSO_2R^{18}$和-CH_2CN。在一些实施例中,R^{17}为经

1或2个R^{20}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH和-CH_2CN。在一些实施例中,R^{17}为经1或2个R^{20}基团取代的4元至6元杂环烷基,其中每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl、-OH和-CH_2CN。在一些实施例中,R^{17}为经-OH取代的4元至6元杂环烷基。

[0427] 在一些实施例中,R^{17}为1,2-反式-二取代的4元至6元杂环烷基。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。

[0428] 在一些实施例中,R^{17}为1,2-顺式-二取代的4元至6元杂环烷基。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。在一些实施例中,L^2-R^{17}为。

[0429] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH和-(C_3-C_6亚环烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2或-(C_3-C_6亚环烷基)-OH。

[0430] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH和-(亚环丙基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2或-(亚环丙基)-OH。

[0431] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_2亚烷基)-OH。

[0432] 在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH(CH_3)OH$、-$CH_2CH(CH_3)OH$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或-$CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2CH_2OH。

[0433] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_2亚烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、-$CH(CH_3)NH_2$、-$CH_2CH(CH_3)NH_2$、-$CH(CH_3)CH_2NH_2$、-$CH_2CH(CH_2CH_3)NH_2$或-$CH(CH_2CH_3)CH_2NH_2$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$或-$CH(CH_3)NH_2$。在一些实施例

中,R^{13}为-CH_2NH_2或-$CH_2CH_2NH_2$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2NH_2。

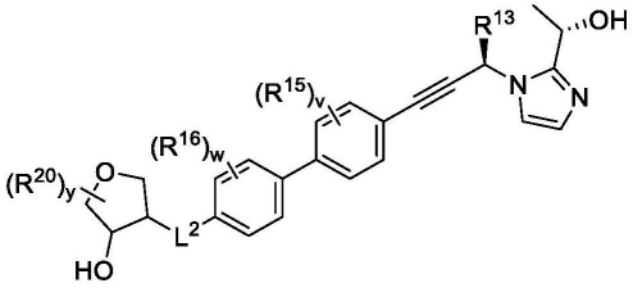
[0434] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢或-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为氢或-(C_1-C_2亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为氢、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH(CH_3)OH$、-$CH_2CH(CH_3)OH$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或-$CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^{13}为氢、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^{13}为氢、-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。在一些实施例中,R^{13}为氢或-CH_2OH。

[0435] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_2亚烷基)-OH或-(C_1-C_2亚烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为氢、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-CH_2NH_2。在一些实施例中,R^{13}为氢、-CH_2OH或-CH_2NH_2。

[0436] 在化合物(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)或(VIIId)的一些实施例中,L^2为-X^3-或-X^4-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:-N(H)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NH)-。

[0437] 在一些实施例中,化合物是式(VIIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIIc)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是式(VIIId)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0438] 在一些实施例中,式(VI)的化合物是式(IX)的化合物:

[0439] 

式(IX)

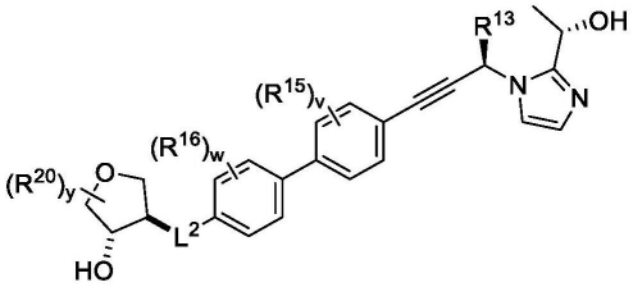
[0440] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0441] 在式(IX)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-N(R^{19})-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为

0、1或2;w为0、1或2;y为0、1或2。

[0442] 在式(IX)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-CH_2-OH、CH_2-NH_2、(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;w为0、1或2;y为0、1或2。

[0443] 在一些实施例中,式(VI)的化合物是式(X)的化合物:

[0444] 

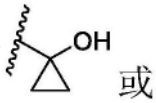
式(X)

[0445] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

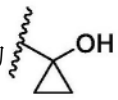
[0446] 在式(IX)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^3-或-X^4-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:-$N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0、1或2;w为0、1或2;y为0、1或2。

[0447] 在式(IX)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-CH_2-OH、CH_2-NH_2、(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2;每个R^{15}和R^{16}为-F;每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-$N(R^{18})_2$、-CO_2R^{18}、-$CON(R^{18})_2$、-$CH_2N(R^{18})_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-

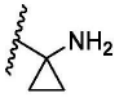
$CONH_2$、$-SO_2CH_3$、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、$-NH_2$、-OMe、$-N(CH_3)_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$和$-SO_2CH_3$;L^2为键、-(C_1-C_6亚烷基)-、$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_6亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自独立地选自:$-N(R^{19})$-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2$-和-S(=O)(=NR^{19})-,其中:R^{19}为氢或C_1-C_6烷基;v为0;w为0;y为0、1或2。

[0448] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_5亚环烷基)-OH或-(C_3-C_5亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_4亚环烷基)-OH或-(C_3-C_4亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(亚环丙基)-OH或-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为

。

[0449] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,R^{13}为C_3-C_6亚环烷基)-OH。在一些实施例中,-(C_3-C_5亚环烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_4亚环烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(亚环丙基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为

。

[0450] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_5亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(C_3-C_4亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为-(亚环丙基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为

。

[0451] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,L^2为$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:$-N(H)$-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^2为$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:$-N(H)$-、-S-、-S(=O)-和$-S(=O)_2$-。在一些实施例中,L^2为$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:$-N(H)$-、-S-、-S(=O)-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^2为$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:$-N(H)$-、-S-、$-S(=O)_2$-和-S(=O)(=NH)-。在一些实施例中,L^2为$-X^3$-或$-X^4$-(C_1-C_4亚烷基)-,其中:X^3和X^4各自选自:$-N(H)$-和-S-。

[0452] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,L^2为$-N(R^{19})$-或$-N(R^{19})$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S-或-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-或-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为$-S(=O)_2$-或$-S(=O)_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})-或-S(=O)(=NR^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为$-N(R^{19})$-。在一些实施例中,R^{19}为氢。在一些实施例中,L^2为-S-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-。在一些实施例中,L^2为$-S(=O)_2$-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})。在一些实施例中,L^2为$-N(R^{19})$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为$-S(=O)_2$-(C_1-C_6亚烷基)-。在一

些实施例中,L^2为-S(=O)(=NR^{19})-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施例中,L^2为-N(H)-或-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S-或-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-或-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NH)-或-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-N(H)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)$_2$-(CH_2)-。在一些实施例中,L^2为-S(=O)(=NH)-(CH_2)-。

[0453] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,v为0。在一些实施例中,v为1。在一些实施例中,v为2。在一些实施例中,v为1或2。

[0454] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,w为0。在一些实施例中,w为1。在一些实施例中,w为2。在一些实施例中,w为1或2。

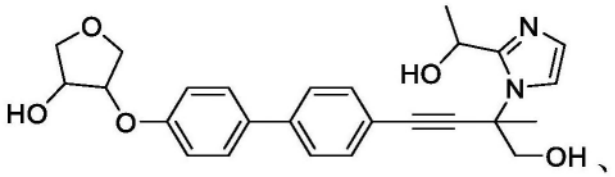
[0455] 在式(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,w为0;并且v为0。

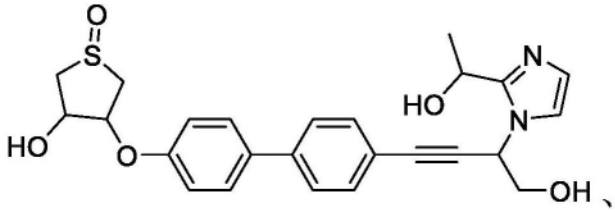
[0456] 在式(IX)或(X)的化合物的一些实施例中,y为0。在一些实施例中,y为1。在一些实施例中,y为2。在一些实施例中,y为1或2。

[0457] 在式(IX)或(X)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、-C(=O)-C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4甲氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;另外其中:每个R^{18}独立地为氢、C_1-C_4烷基、-C(=O)-C_1-C_4烷基或4元至6元杂环烷基,其中所述烷基或杂环烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3、-C(=NH)NH_2、氧代、苯基和单环杂芳基,所述单环杂芳基未经取代或经1或2个选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-N(CH_3)$_2$、-CO_2H、-$CONH_2$和-SO_2CH_3;或附接到同一氮的两个R^{18}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代。

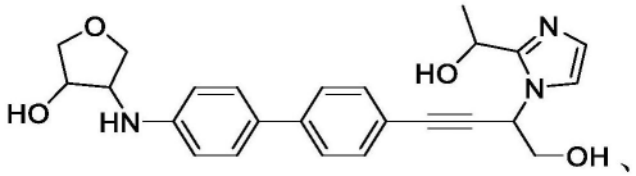
[0458] 在式(IX)或(X)的化合物、盐、溶剂化物或立体异构体的一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2N(R^{18})$_2$、-$NHCOR^{18}$、-$NHSO_2R^{18}$、-CH_2CN和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CO_2R^{18}、-CON(R^{18})$_2$、-CH_2CN和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OR^{18}、-N(R^{18})$_2$、-CH_2CN和C_1-C_4烷基,另外其中:每个R^{18}独立地为氢或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2、-CO_2H、-$CONH_2$、-CH_2CN和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2、-CH_2CN和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:卤素、-OH、-NH_2和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl、-OH、-NH_2和C_1-C_4烷基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl、-OH、-NH_2和甲基。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:-F、-Cl、-OH和-NH_2。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:-F、-OH和-NH_2。在一些实施例中,每个R^{20}独立地选自:-F和-OH。在一些实施例中,每个R^{20}为-OH。

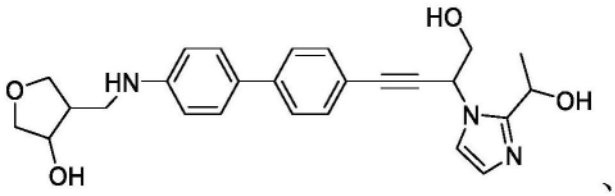
[0459] 在一些实施例中,化合物选自:

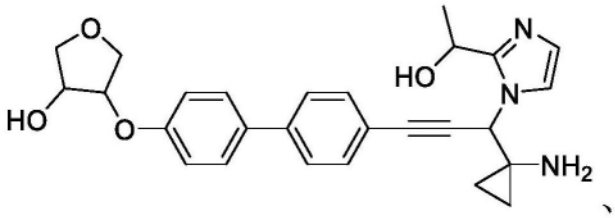


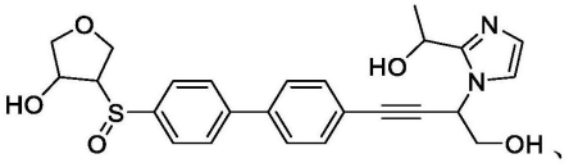
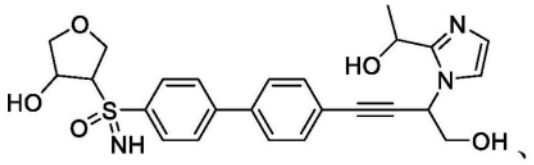
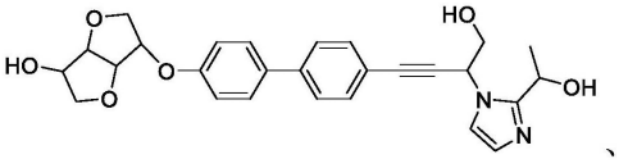
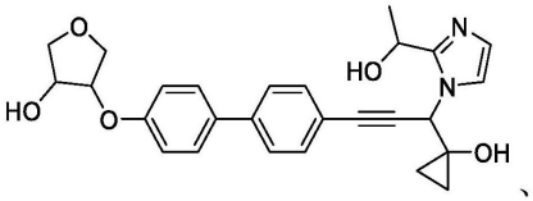
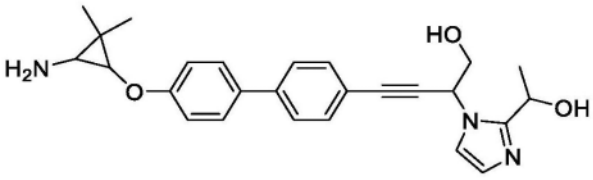


[0460]

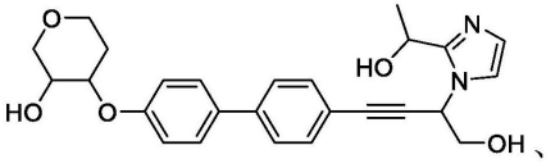
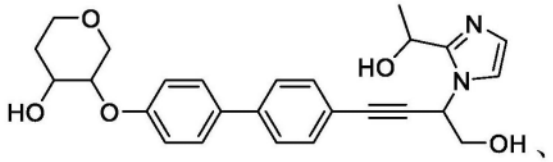
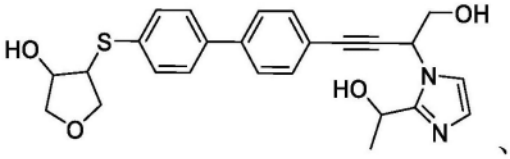
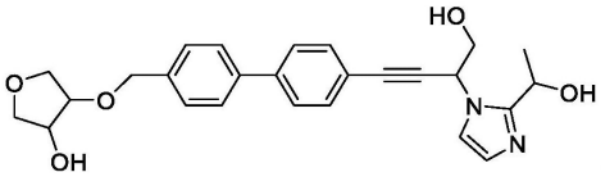
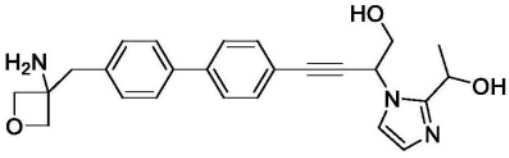
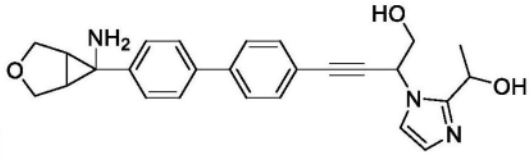






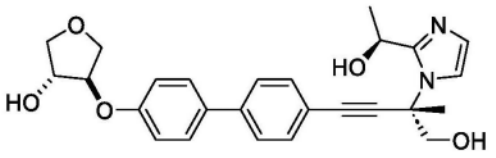
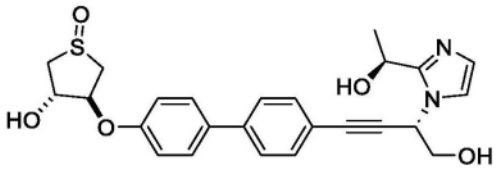
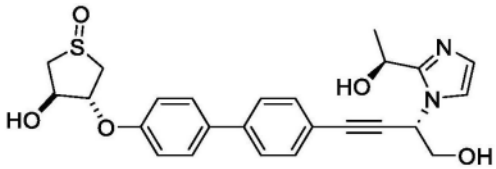
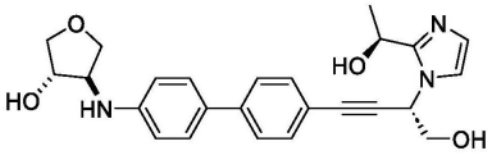
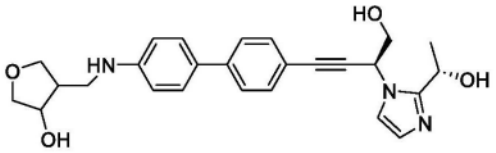
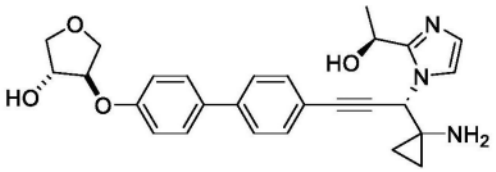
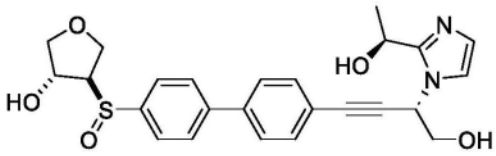

、

、

、

、

、

[0461]


、

、

、

、


和 。

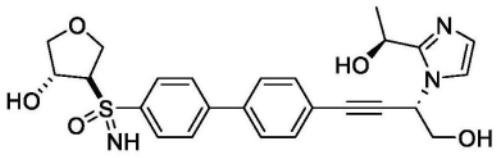
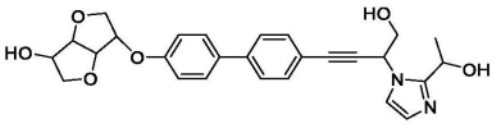
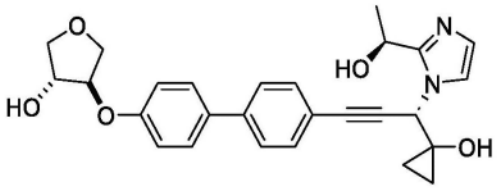
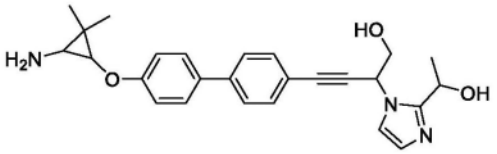
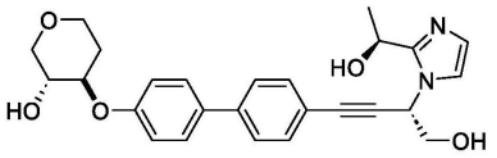
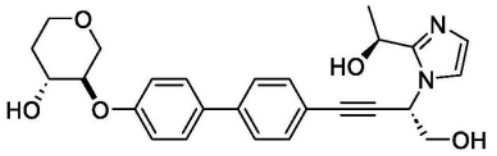
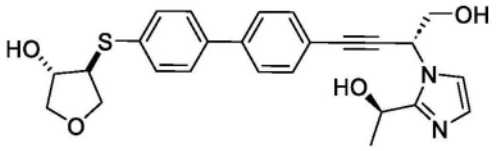
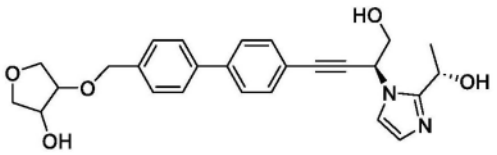
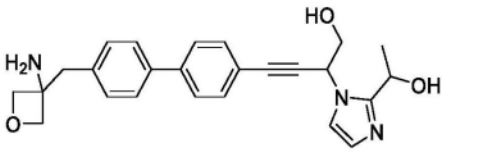
[0462] 在一些实施例中,化合物是表2的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是表2的化合物的非对映异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0463] 表2：

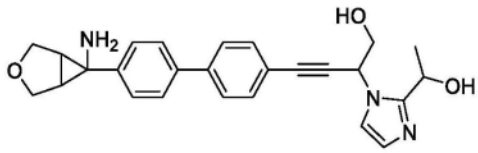
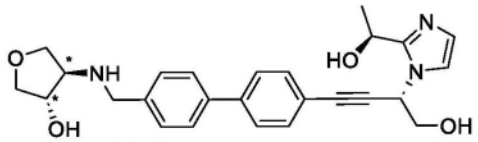
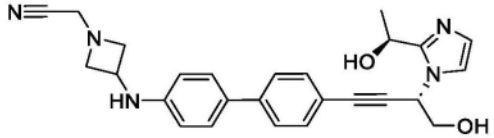
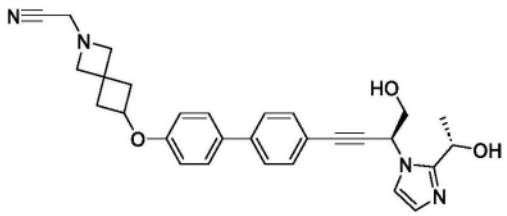
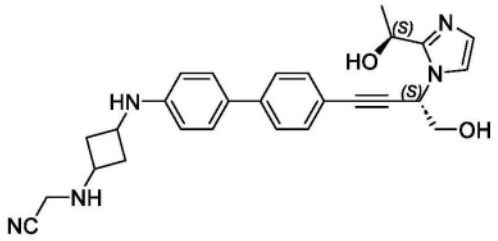
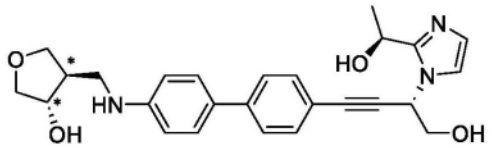
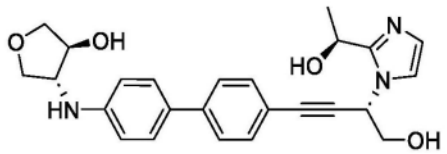
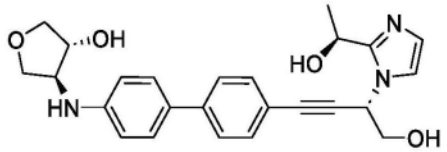
化合物编号	结构	IUPAC 名称
27		(3R,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
28**	 （异构体 1）	(3S,4S)-3-羟基-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢噻吩 1-氧化物
29**	 （异构体 2）	(3R,4R)-3-羟基-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢噻吩 1-氧化物
30		(3S,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
31		4-(((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-醇
32		(3R,4R)-4-((4'-((S)-3-(1-氨基环丙基)-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
33		(3R,4R)-4-((S)-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)亚磺酰基)四氢呋喃-3-醇

[0464]

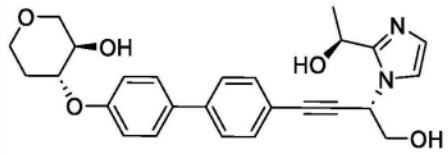
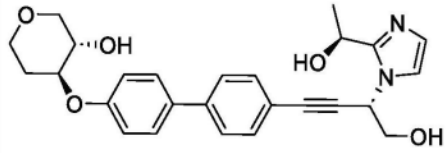
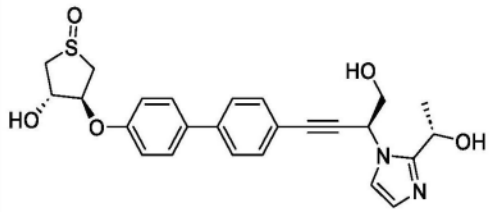
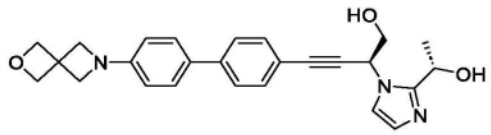
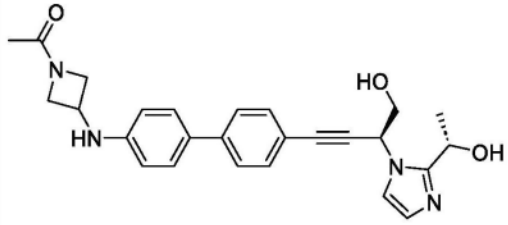
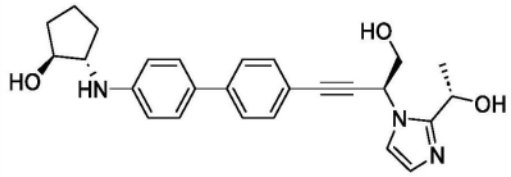
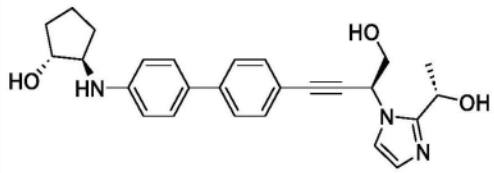
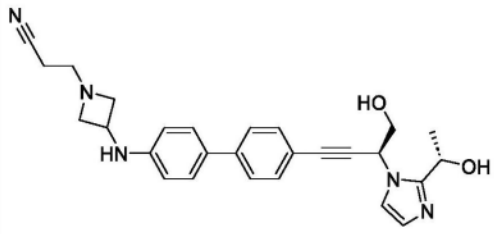
[0465]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
34		(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)((3R,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)(亚氨基)-l6-磺酮
35		6-((4'-(4-羟基-3-(2-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇
36		(3R,4R)-4-((4'-((S)-3-(1-羟基环丙基)-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
37		4-(4'-(3-氨基-2,2-二甲基环丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
38		(3R,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
39		(3R,4R)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-4-醇
40		(3S,4S)-4-((4'-((R)-4-羟基-3-(2-((R)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)硫代)四氢呋喃-3-醇
41		4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
42		4-(4'-((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇

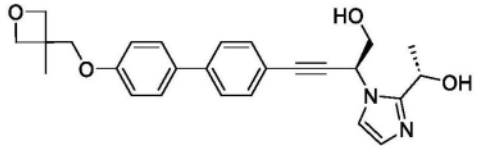
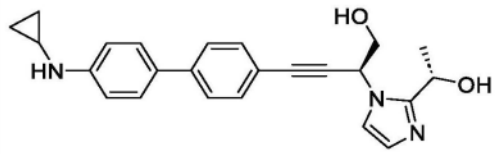
[0466]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
43		4-(4'-(6-氨基-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
65	 *外消旋-反式	(rac-反式)-4-(((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-醇
66		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙腈
67		2-(6-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙腈
68		2-((3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)环丁基)氨基)乙腈
69	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-4-(((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-醇
70		(3S,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇
71		(3R,4S)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢呋喃-3-醇

[0467]

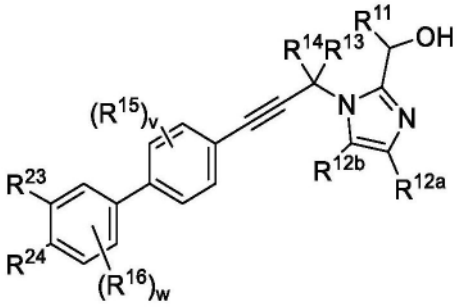
化合物编号	结构	IUPAC 名称
72**		(3R,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
73**		(3S,4S)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-醇
74		(3S,4S)-3-羟基-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢噻吩 1-氧化物
75		(S)-4-(4'-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
76		1-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮
77**		(1S,2S)-2-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)环戊-1-醇
78**		(1R,2R)-2-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)环戊-1-醇
79		3-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈

[0468]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
80		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
81		(S)-4-(4'-(环丙基氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇

[0469] **任意分配立体化学。在手性分离后,分离出单一立体异构体,但立体化学中心的绝对构型未知。

[0470] 在一些实施例中,化合物是式(XI)的化合物:

[0471] 

式(XI)

[0472] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0473] R^{11}为C_1-C_4烷基;

[0474] R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基;

[0475] R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2;

[0476] R^{14}为氢或C_1-C_4烷基;

[0477] 每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基;

[0478] R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基,其中所述C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{25}、-$N(R^{25})_2$、-CO_2R^{25}、-COR^{25}、-$CON(R^{25})_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代;其中:

[0479] 每个R^{25}独立地为氢或C_1-C_4烷基,其中所述烷基未经取代或经1、2、3或4个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-CH_2OH、-NH_2、-OMe、-$N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

[0480] 或附接到同一氮的两个R^{25}一起形成4元至6元杂环烷基,其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代;

[0481] v为0、1或2;并且

[0482] w为0、1或2。在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{11}为未经取代的C_1-C_4烷基。在一

些实施例中,R^{11}为C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{11}为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^{11}为-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中,R^{11}为-CH_3。

[0483] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为R^{12a},并且R^{12b}各自独立地为氢、卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0484] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{12a}为氢。在一些实施例中,R^{12b}为氢。在一些实施例中,R^{12a}和R^{12b}各自为氢。

[0485] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中,R^{13}为氢。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_2亚烷基)-OH。

[0486] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH(CH_3)OH$、-$CH_2CH(CH_3)OH$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或-$CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH。

[0487] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{14}为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^{14}为氢或C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{14}为氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^{14}为氢、-CH_3或-CH_2CH_3。在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{14}为氢或-CH_3。在一些实施例中,R^{14}为氢。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3。

[0488] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,w为0并且v为0。在一些实施例中,w为0。在一些实施例中,v为0。

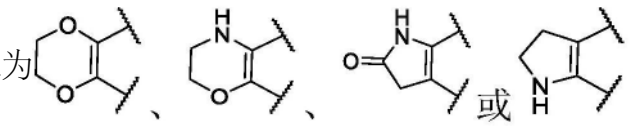
[0489] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基,其中C_3-C_6环烷基或4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代。

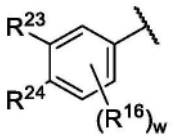
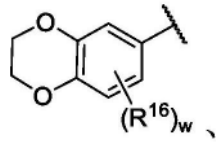
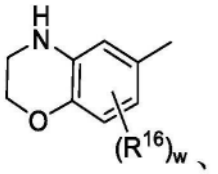
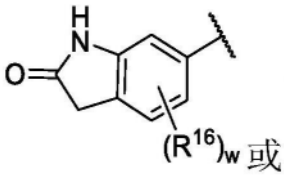
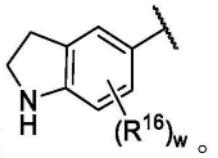
[0490] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为4元至8元杂环烷基,其中4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C_1-C_4烷基和氧代。在一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为含有1-2个O原子或1-2个N原子的4元至6元杂环烷基,其中4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C_1-C_4烷基和氧代。

[0491] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为4元至8元杂环烷基,其中所述4元至8元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OR^{25}、-$N(R^{25})_2$、-CO_2R^{25}、-COR^{25}、-$CON(R^{25})_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4氨基烷基和氧代。

[0492] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形

成环A,所述环A为5元至6元杂环烷基,其中5元至6元杂环烷基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基和氧代。

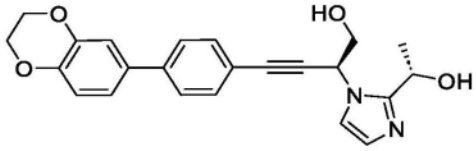
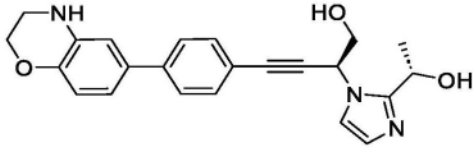
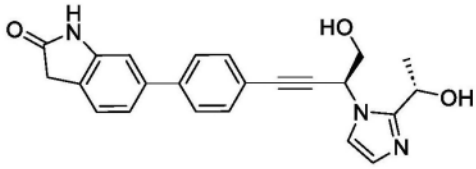
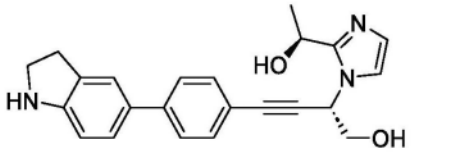
[0493] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,R^{23}和R^{24}与连接R^{23}至R^{24}的中间碳原子一起形成环A,所述环A为。

[0494] 在式(XI)的化合物的一些实施例中,为、、或。

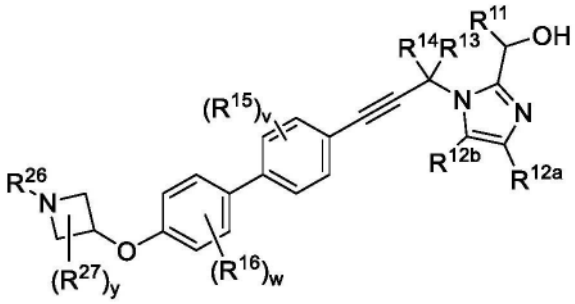
[0495] 在一些实施例中,化合物是表3的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是表3的化合物的非对映异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0496] 表3:

[0497]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
82		(S)-4-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)苯基)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
83		(S)-4-(4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
84		6-(4-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)吲哚啉-2-酮
85		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4-(吲哚啉-5-基)苯基)丁-3-炔-1-醇

[0498] 在一些实施例中,化合物是式(XII)的化合物:

[0499] 

式（XII）

[0500] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中：

[0501] R^{11}为C_1-C_4烷基；

[0502] R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素或C_1-C_4烷基；

[0503] R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2；

[0504] R^{14}为氢或C_1-C_4烷基；

[0505] 每个R^{15}和R^{16}独立地为卤素或C_1-C_4烷基；

[0506] R^{26}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、4元至6元杂环烷基、杂芳基、-C(=O)-C_1-C_6烷基、-C(=O)-N(R^{28})$_2$、-CH_2-C(=O)-N(R^{28})$_2$或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷基、4元至6元杂环烷基和杂芳基未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2和-CN；

[0507] 每个R^{27}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

[0508] 每个R^{28}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

[0509] 或附接到同一氮的两个R^{28}一起形成4元至6元杂环烷基，其未经取代或经1、2或3个独立地选自以下的基团取代：-F、-CN、-OH、-NH_2、-OMe、-CO_2H、-$CONH_2$、-SO_2CH_3和氧代；

[0510] y为0、1或2；

[0511] v为0、1或2；并且

[0512] w为0、1或2。

[0513] 在式(XII)的化合物的一些实施例中，R^{11}为未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{11}为C_1-C_2烷基。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中，R^{11}为-CH_3。

[0514] 在式(XII)的化合物的一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为R^{12a}，并且R^{12b}各自独立地为氢、卤素或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$或-$C(CH_3)_3$。在式(XII)的化合物的一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、-F、-Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0515] 在式(XII)的化合物的一些实施例中，R^{12a}为氢。在一些实施例中，R^{12b}为氢。在一些实施例中，R^{12a}和R^{12b}各自为氢。

[0516] 在式(XII)的化合物的一些实施例中，R^{13}为氢、-(C_1-C_4亚烷基)-OH、-(C_1-C_4亚烷基)-NH_2、-(C_3-C_6亚环烷基)-OH或-(C_3-C_6亚环烷基)-NH_2。在一些实施例中，R^{13}为氢。在一些

实施例中,R^{13}为-(C_1-C_4亚烷基)-OH。在一些实施例中,R^{13}为-(C_1-C_2亚烷基)-OH。

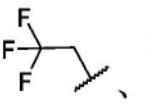
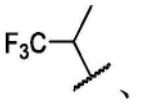
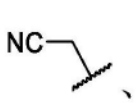
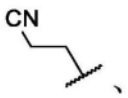
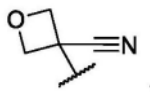
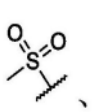
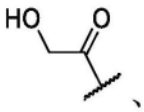
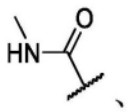
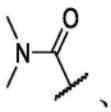
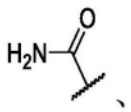
[0517] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH(CH_3)OH$、-$CH_2CH(CH_3)OH$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2CH(CH_2CH_3)OH$或-$CH(CH_2CH_3)CH_2OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH(CH_3)OH$。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。在一些实施例中,R^{13}为-CH_2OH。

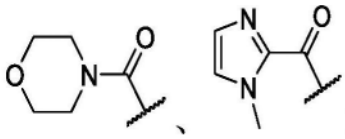
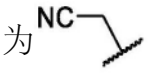
[0518] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,R^{14}为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在一些实施例中,R^{14}为氢或C_1-C_2烷基。在一些实施例中,R^{14}为氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中,R^{14}为氢、-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施例中,R^{14}为氢或-CH_3。在一些实施例中,R^{14}为氢。在一些实施例中,R^{14}为-CH_3。

[0519] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,w为0并且v为0。在一些实施例中,w为0。在一些实施例中,v为0。

[0520] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,y为0。在一些实施例中,y为1。在一些实施例中,y为1并且R^{28}为C_1-C_3烷基。在一些实施例中,y为1并且R^{28}为CH_3。

[0521] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,R^{26}为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、氧杂环丁烷基、咪唑基、-C(=O)-CH_3、-$S(O)_2$-CH_3、-C(=O)-C_1-C_6烷基、-C(=O)-$N(R^{28})_2$、-CH_2-C(=O)-$NH(CH_3)$,其中C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷基、氧杂环丁烷基和咪唑基未经取代或经1、2或3个独立地选自卤素、-CH_3、-OH、-NH_2和-CN的基团取代;每个R^{28}独立地为氢或-CH_3;或附接到同一氮的两个R^{28}一起形成吗啉基。

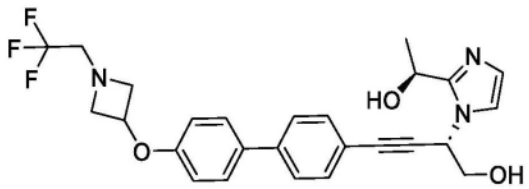
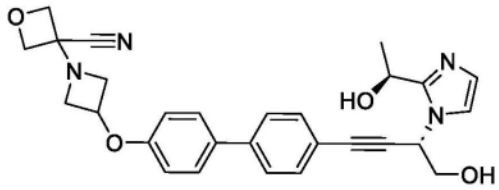
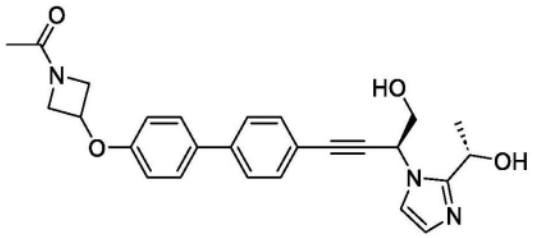
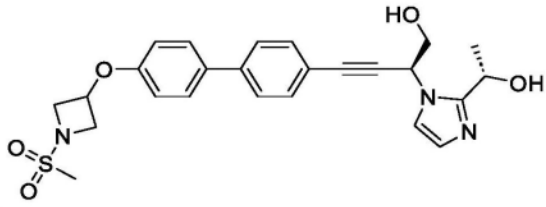
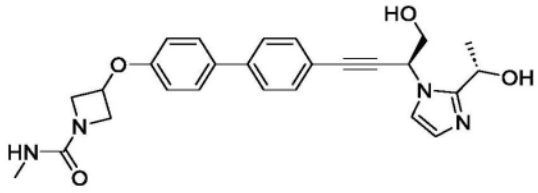
[0522] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,R^{26}为、、、、、、、、、、。

[0523] 在式(XII)的化合物的一些实施例中,R^{26}为。

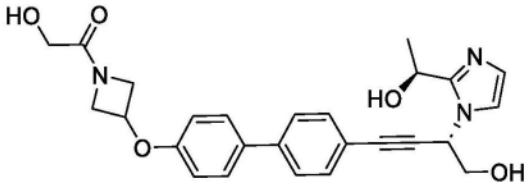
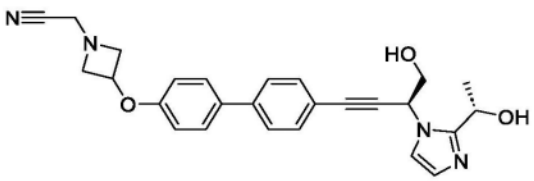
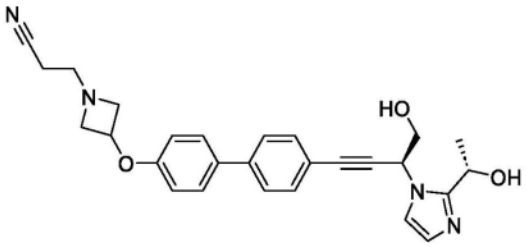
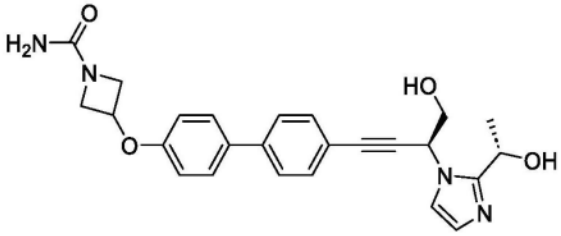
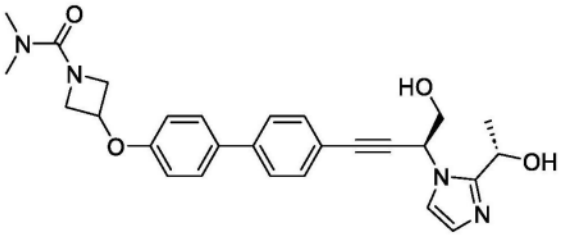
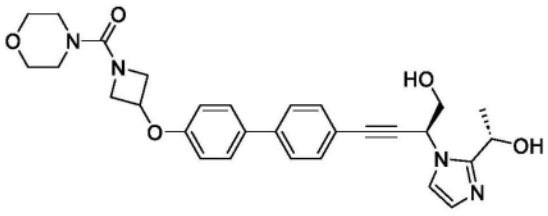
[0524] 在一些实施例中,化合物是表4的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是表4的化合物的非对映异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0525] 表4:

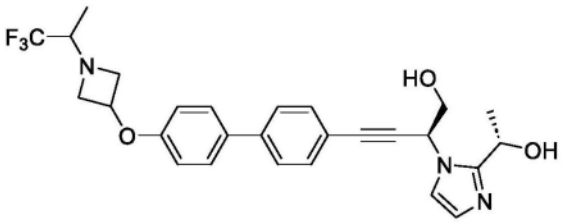
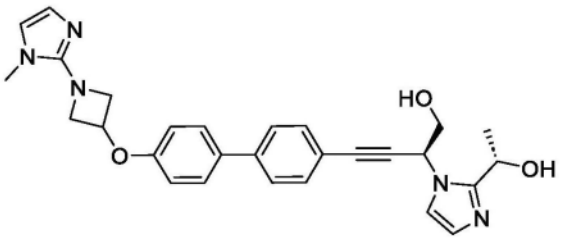
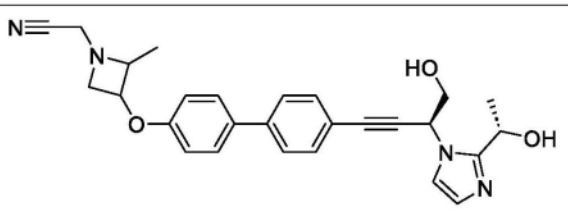
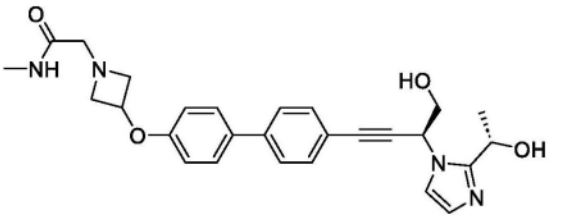
[0526]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
86		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
87		3-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)氧杂环丁烷-3-甲腈
88		1-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮
89		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
90		3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-N-甲基氮杂环丁烷-1-羧酰胺

[0527]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
91		2-羟基-1-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮
92		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙腈
93		3-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈
94		3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺
95		3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-1-羧酰胺
96		(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)(吗啉基)甲酮

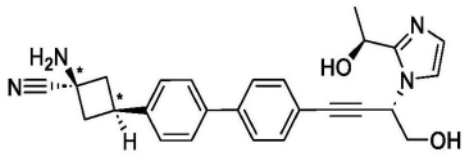
[0528]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
97		(2S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((1-(1,1,1-三氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
98		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
99		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙腈
100		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-甲基乙酰胺

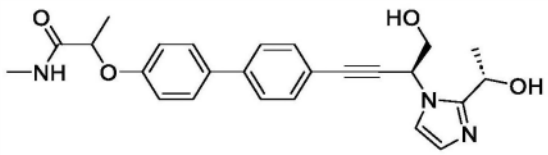
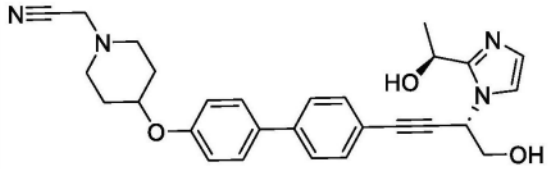
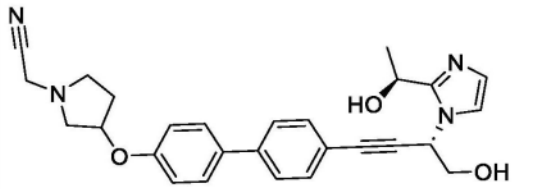
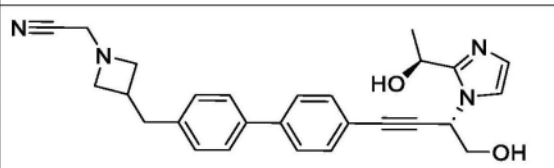
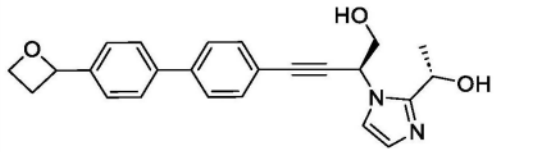
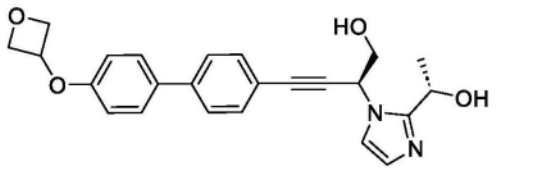
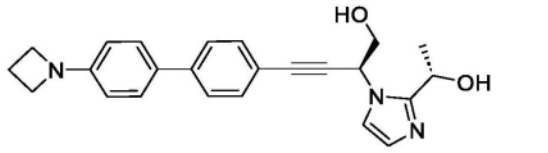
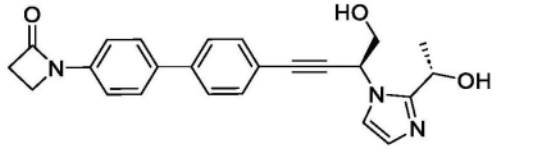
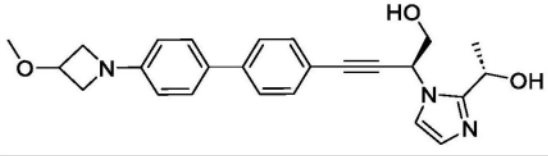
[0529] 在一些实施例中,化合物是表5的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施例中,化合物是表5的化合物的非对映异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0530] 表5:

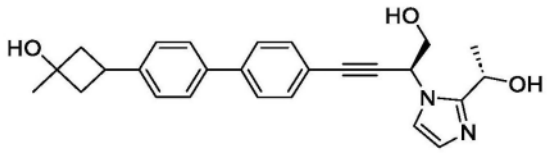
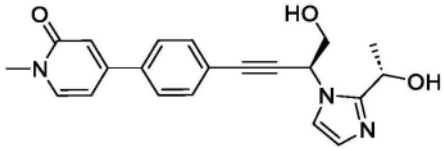
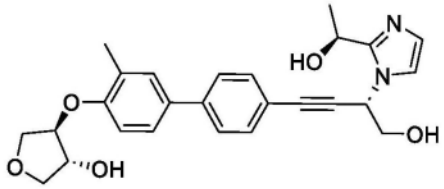
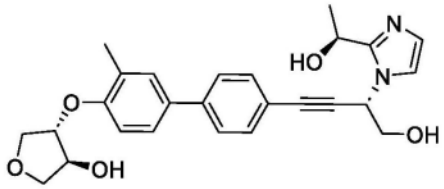
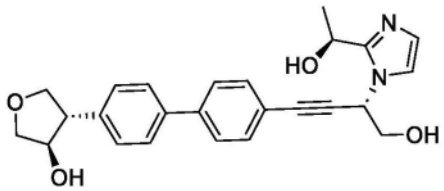
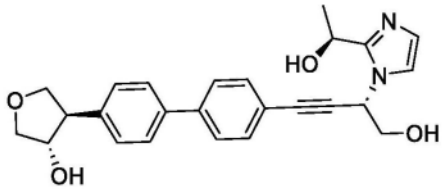
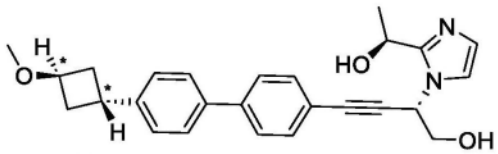
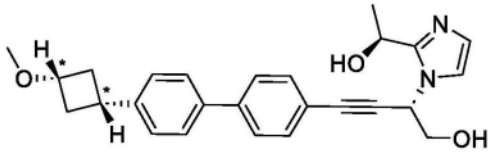
[0531]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
101	 *外消旋-顺式	(*rac*-顺式)-1-氨基-3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丁烷-1-甲腈

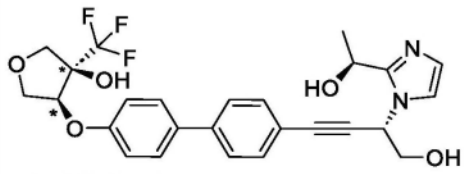
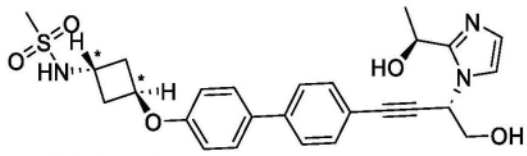
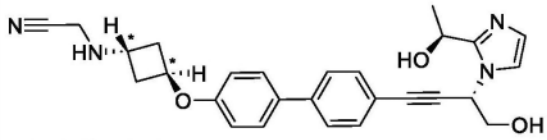
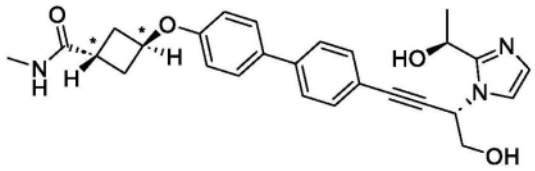
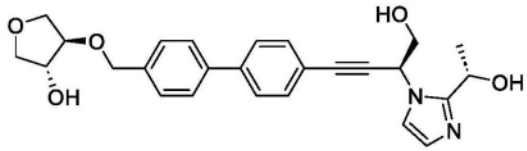
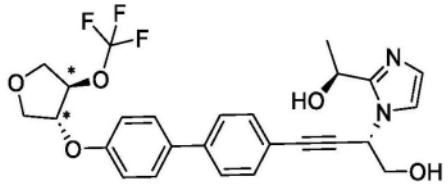
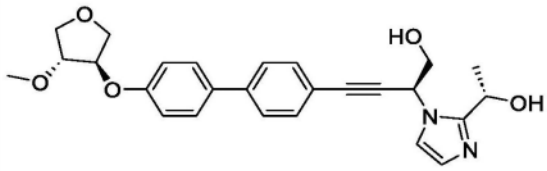
[0532]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
102		2-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-N-甲基丙酰胺
103		2-(4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙腈
104		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙腈
105		2-(3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙腈
106		(2S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(氧杂环丁烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
107		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
108		(S)-4-(4'-(氮杂环丁烷-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-3-炔-1-醇
109		1-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氮杂环丁烷-2-酮
110		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇

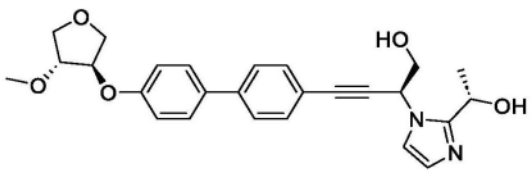
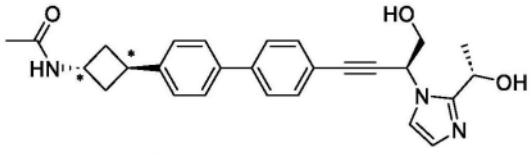
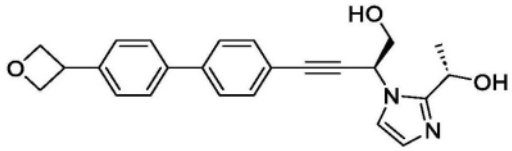
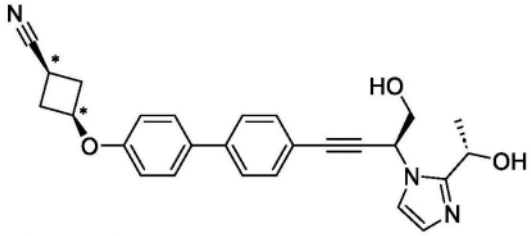
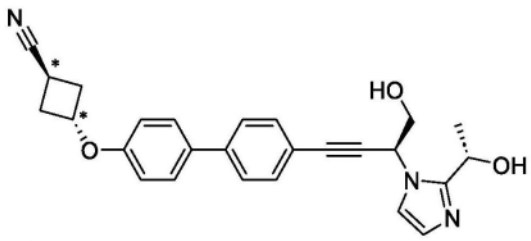
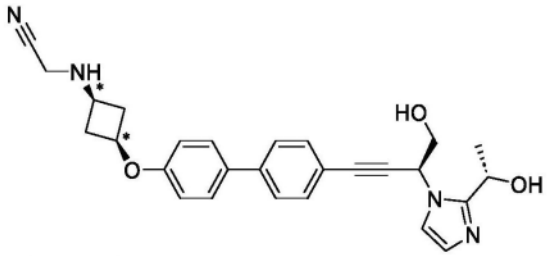
[0533]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
111		3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基环丁-1-醇
112		4-(4-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
113**		(3R,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
114**		(3S,4S)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢呋喃-3-醇
115**		(3R,4S)-4-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)四氢呋喃-3-醇
116**		(3S,4R)-4-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)四氢呋喃-3-醇
117	 *外消旋-反式	(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((*rac*-反式)-3-甲氧基环丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
118	 *外消旋-顺式	(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((*rac*-顺式)-3-甲氧基环丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇

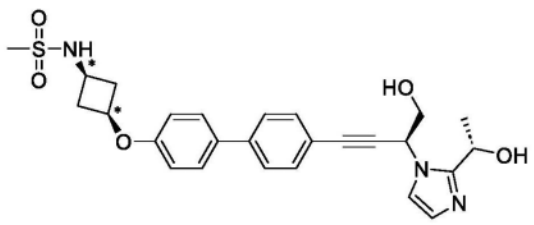
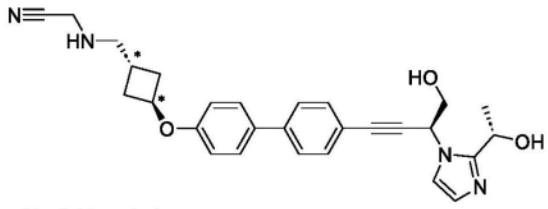
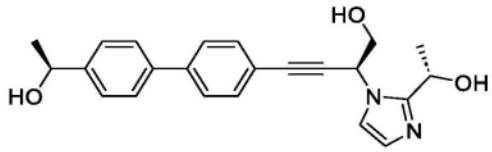
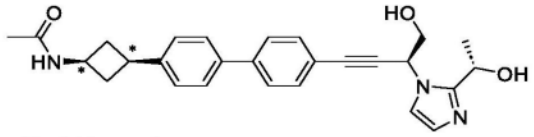
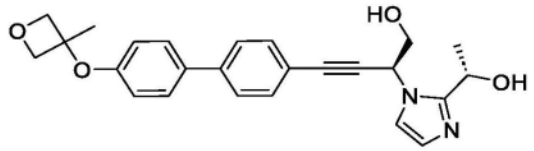
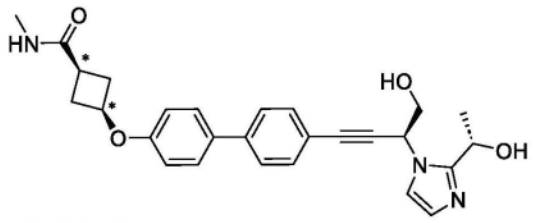
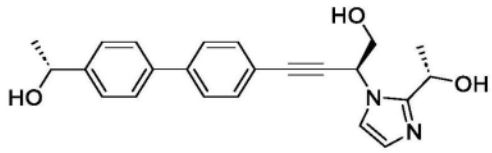
[0534]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
119	 *外消旋-顺式	(*rac*-顺式)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-3-(三氟甲基)四氢呋喃-3-醇
120	 *外消旋-反式	N-((*rac*-反式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)甲磺酰胺
121	 *外消旋-反式	2-(((*rac*-反式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)氨基)乙腈
122	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-N-甲基环丁烷-1-羧酰胺
123		(3R,4R)-4-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基)四氢呋喃-3-醇
124	 *外消旋-反式	(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(((*rac*-反式)-4-(三氟甲氧基)-四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
125**		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇

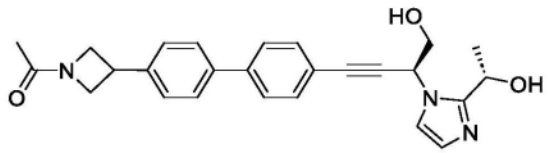
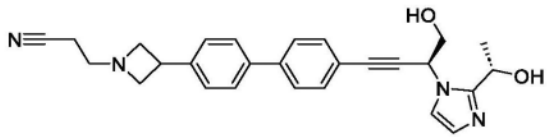
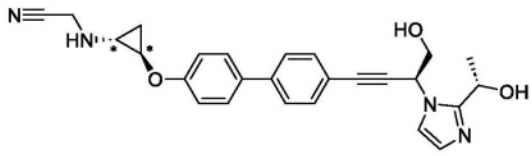
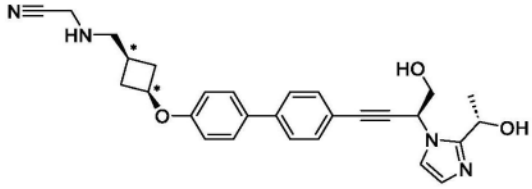
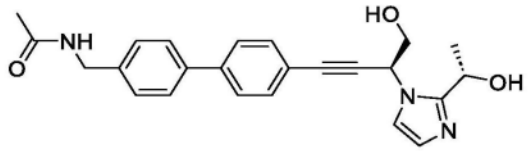
[0535]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
126**		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
127	 *外消旋-反式	N-((*rac*-反式)-3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丁基)乙酰胺
128		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
129	 *外消旋-顺式	(*rac*-顺式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁烷-1-甲腈
130	 *外消旋-反式	(*rac*-反式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁烷-1-甲腈
131	 *外消旋-顺式	2-(((*rac*-顺式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)氨基)乙腈

[0536]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
132	 *外消旋-顺式	N-((*rac*-顺式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)甲磺酰胺
133	 *外消旋-反式	2-((((*rac*-反式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)甲基)氨基)乙腈
134		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((S)-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
135	 *外消旋-顺式	N-((*rac*-顺式)-3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丁基)乙酰胺
136		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇
137	 *外消旋-顺式	(*rac*-顺式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-N-甲基环丁烷-1-羧酰胺
138		(S)-2-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)-4-(4'-((R)-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁-3-炔-1-醇

[0537]

化合物编号	结构	IUPAC 名称
139		1-(3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮
140		3-(3-(4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈
141	 *外消旋-反式	2-(((*rac*-反式)-2-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丙基)氨基)乙腈
142	 *外消旋-顺式	2-((((*rac*-顺式)-3-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)环丁基)甲基)氨基)乙腈
143		N-((4'-((S)-4-羟基-3-(2-((S)-1-羟基乙基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)乙酰胺

[0538] **任意分配立体化学。在手性分离后,分离出单一立体异构体,但立体化学中心的绝对构型未知。

[0539] 本文中涵盖上文针对各种变量所描述的群组的任何组合。在整个说明书中,本领域的技术人员选择其基团和取代基以提供稳定部分和化合物。

[0540] 在一个方面,本文所述的化合物呈药学上可接受的盐的形式。同样,具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物也包括在本公开的范围内。另外,本文所描述的化合物可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被视为本文公开的。

[0541] 如本文所用,“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且在所用浓度或量下相对无毒的材料(如载体或稀释剂),即,所述材料可以在不造成非所需生物作用或以有害方式与含有所述材料的组合物中的任何组分相互作用的情况下向个体施用。

[0542] 术语“药学上可接受的盐”是指由治疗活性剂的阳离子形式与合适的负离子的组合所组成,或在替代实施例中由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子的组合所组成的治疗活性剂形式。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002.S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19.P.H.Stahl和C.G.Wermuth编,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,

Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。药用盐通常比非离子物种更可溶且更迅速地可溶于胃及肠液中,且因此适用于固体剂型。此外,由于其溶解度常随pH而变,所以可能选择性溶解于消化道的一个部分或另一部分中,且此能力可作为延迟且持续释放行为的一个方面操控。另外,因为成盐分子可与中性形式平衡,所以可调节通过生物膜的通道。

[0543] 在一些实施例中,药学上可接受的盐通过使式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物与酸反应获得。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物(即游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括(但不限于)盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括(但不限于)1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰胺基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);癸酸(capric acid/decanoic acid);己酸(caproic acid/hexanoic acid);辛酸(caprylic acid/octanoic acid);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环己胺磺酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;反丁烯二酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡糖庚酸(D);葡糖酸(D);葡糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;杏仁酸(DL);甲磺酸;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟碱酸;油酸;草酸;棕榈酸;双羟萘酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(p);和十一碳烯酸。

[0544] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物制备为氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。

[0545] 在一些实施例中,药学上可接受的盐通过使式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物与碱反应来获得。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物是酸性的并与碱反应。在此类情况下,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物的酸性质子经金属离子替换,例如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子。在某些情况下,本文所述的化合物与有机碱配位,所述有机碱例如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺。在其它情况下,本文所述的化合物可与氨基酸形成盐,所述氨基酸例如但不限于精氨酸、赖氨酸等。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括(但不限于)氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施例中,本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0546] 应当理解,对药学上可接受的盐的提及包括溶剂添加形式。在一些实施例中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇酸盐。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的方法中方便地制备或形成。另外,本文提供的化合物任选地以未溶剂化以及溶剂化形式存在。

[0547] 本文所述的方法和制剂包括使用N-氧化物(如果合适)或具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的结构的化合物的药学上可接受的

盐,以及具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物。

[0548] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物的有机基团(例如烷基、芳环)上的位点易受各种代谢反应的影响。在有机基团上并入适当的取代基将减少、最小化或消除这种代谢途径。在具体实施例中,降低或消除芳族环对代谢反应的敏感性的适当取代基为例如卤素、氘、烷基、卤烷基或氘烷基。

[0549] 在另一实施例中,本文所描述的化合物经同位素标记(例如,采用放射性同位素)或通过其它方式标记,其包括(但不限于)使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0550] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文呈现的各种式和结构中所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替代。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟、氯、碘、磷的同位素,例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{32}P和^{33}P。在一个方面,本文所述的同位素标记的化合物,例如其中并入放射性同位素(如^{3}H和^{14}C)的化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。在一个方面,用同位素如氘取代提供了由更大的代谢稳定性引起的某些治疗优点,例如增加体内半衰期或减少剂量需求。

[0551] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物以R构型存在。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物以S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映异构体、个别对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。本文所提供的化合物和方法包括所有顺式、反式、顺、反、异侧(E)和同侧(Z)异构体,以及其适当的混合物。

[0552] 必要时,通过如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体或通过非手性或手性色谱柱分离非对映异构体或在适当溶剂或溶剂混合物中结晶和再结晶的方法获得个别立体异构体。在某些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物通过使所述化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物/盐、分离非对映异构体并且回收光学纯的个别对映异构体而制备为其个别立体异构体。在一些实施例中,使用本文所述的化合物的共价非对映异构体衍生物进行个别对映异构体的拆分。在另一个实施例中,基于溶解度的差异,通过分离/拆分技术分离非对映异构体。在其它实施例中,立体异构体的分离的进行是通过色谱法或通过形成非对映异构体盐并通过再结晶或色谱或其任何组合而分离。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley And Sons,Inc.,1981。在一些实施例中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0553] 在一些实施例中,本文所述的化合物制备为前药。“前药”是指体内转化成母体药物的药剂。因为在一些情况下前药比母体药物更易于施用,所以前药通常是有用的。例如,其可以通过经口施用而成为生物可利用的,而母体药物却不行。另外或替代地,前药还可以

在药物组合物中具有提高的超过母体药物的溶解度。在一些实施例中,前药的设计增加了有效水溶性。前药的实例但不限于本文所述的化合物,其作为酯("前药")施用,然后代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸性基团结合的短肽(聚氨基酸),其中所述肽经代谢以显示出活性部分。在某些实施例中,在体内施用时,前药化学地转化为化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施例中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢为化合物的生物学上、药学上或治疗学上的活性形式。

[0554] 本文所述的化合物的前药包括(但不限于)酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、N-烷氧基酰基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱(N-Mannich base)、席夫碱(Schiff base)、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见例如Design of Prodrugs,Bundgaard,A.编,Elseview,1985以及Method in Enzymology,Widder,K.等人编;Academic,1985,第42卷,第309-396页;Bundgaard,H."Design and Application of Prodrugs"in ATextbook of Drug Design and Development,Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编,1991,第5章,第113-191页;和Bundgaard,H.,Advanced Drug Delivery Review,1992,8,1-38,其各自以引用的方式并入本文。在一些实施例中,本文中公开的化合物中的羟基用于形成前药,其中羟基并入至酰氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等中。在一些实施例中,本文中公开的化合物中的羟基为其中羟基随后被体内代谢以提供羧酸基的前药。在一些实施例中,羧基用于提供酯或酰胺(即,前药),其随后被体内代谢以提供羧酸基。在一些实施例中,本文所述的化合物制备为烷基酯前药。

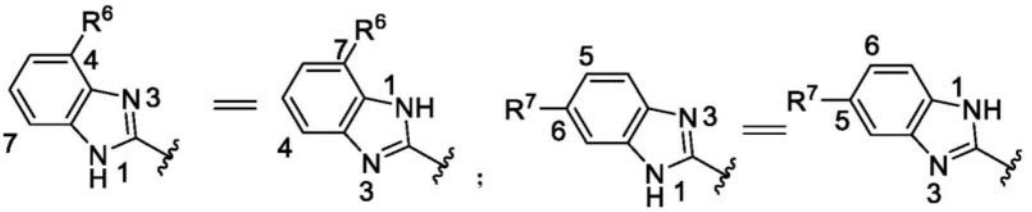
[0555] 本文所述的化合物的前药形式包括在权利要求书的范围内,其中所述前药在体内代谢以产生如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物。在一些情况下,本文所描述的化合物中的一些是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0556] 在一些实施例中,(多个)羟基、(多个)氨基和/或(多个)羧酸基中的任何一个以合适的方式官能化以提供前药部分。在一些实施例中,前药部分如上所述。

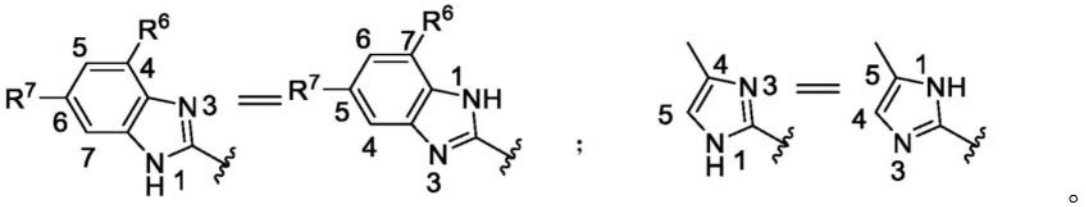
[0557] 在附加的或另外的实施例中,本文所描述的化合物在施用有需要的生物体时代谢以产生代谢物,其随后用于产生期望的作用,包括期望的治疗作用。

[0558] 本文中公开的化合物的"代谢物"为当所述化合物代谢时形成的化合物的衍生物。术语"活性代谢物"是指当所述化合物代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。如本文中所使用的术语"代谢"是指生物体改变特定物质所借助的过程总和(包括(但不限于)水解反应和酶催化的反应)。因此,酶可以产生对化合物的特定结构改变。举例来说,细胞色素P450催化各种氧化及还原反应,而尿苷二磷酸酯葡糖醛酸转移酶催化活化葡糖醛酸分子转移至芳香族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离的硫氢基。本文所公开的化合物的代谢物任选地通过向宿主施用化合物并分析来自宿主的组织样品来鉴定,或者通过化合物与肝细胞体外培育并分析所得化合物来鉴定。

[0559] 在一些情况下,杂环可以互变异构体形式存在。在此类情况下,应理解,所述化合物的结构以一种互变异构形式说明或命名,但可以以替代互变异构形式说明或命名。替代互变异构形式明确地包括在本公开中,例如下文所示的结构。例如,苯并咪唑或咪唑可以以下互变异构体形式存在:



[0560]



[0561] 化合物的制备

[0562] 本文所描述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物使用标准合成技术或使用本领域中已知的方法以及本文所描述的方法来合成。

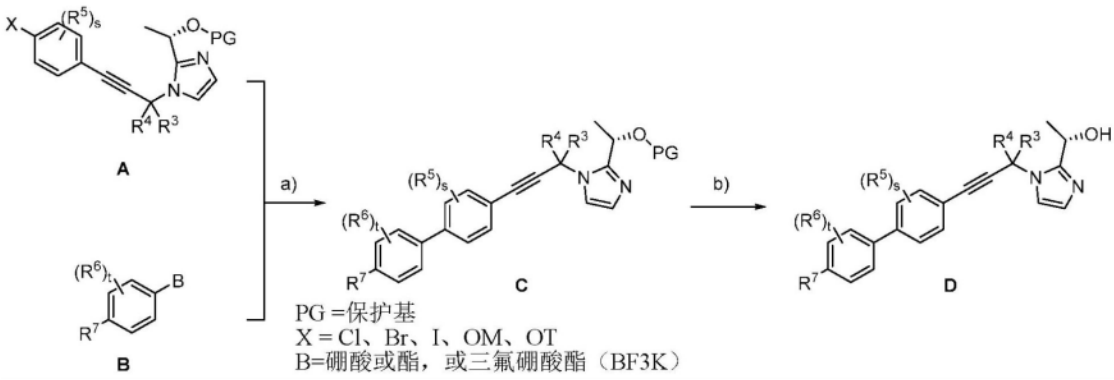
[0563] 除非另有说明,否则采用质谱法、NMR、HPLC的常规方法。

[0564] 可以使用标准有机化学技术制备化合物,例如,March's Advanced Organic Chemistry,第6版,John Wiley and Sons,Inc.中所述的那些。可以采用本文所述的合成转化的替代反应条件,例如变化溶剂、反应温度、反应时间以及不同的化学试剂和其它反应条件。

[0565] 在一些实施例中,本文所述的化合物如方案A所述制备。

[0566] 方案A:

[0567]

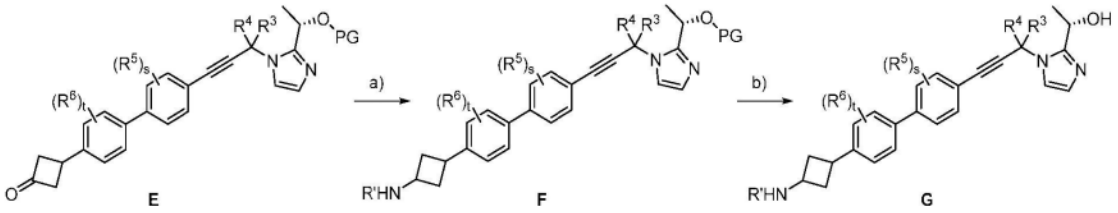


[0568] a)Pd催化剂,碱;b)去保护基

[0569] 中间体A与适当的芳基硼酸或其酯或有机三氟硼酸酯(BF_3K)B之间的有机金属耦合反应,如铃木-宫浦反应(Suzuki-Miyaura reaction),提供了中间体C。使用适当的去保护方法去除保护基得到最终化合物D。

[0570] 在一些其它实施例中,本文所述的化合物如方案B所述制备。

[0571] 方案B:

[0572] 

[0573] a)胺(R'NH_2)、AcOH、硼氢化物试剂;b)去保护基

[0574] 在适当的还原胺化条件下(例如,用硼氢化物试剂进行处理:例如,$NaBH_4$、$NaCNBH_3$或NaB(OAc)$_3$H),使含酮的中间体E与适当的胺(R″′-NH_2)反应,得到中间体F。使用适当的去保护方法去除保护基得到最终化合物G。

[0575] 在一些实施例中,如实例中所述制备化合物。

[0576] 某些术语

[0577] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数指代物,除非上下文另外明确指出。因此,例如,提及“药剂”时包括多个此类药剂,并且提及“所述细胞”时包括提及本领域技术人员已知的一个或多个细胞(或多个细胞)及其等同物等。当本文使用范围用于物理特性,如分子量或化学特性,如化学式时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施例。当提及数字或数值范围时,术语“约”表示所提及的数字或数值范围是实验可变性(或统计实验误差内)的近似值,因此在一些情况下,数字或数值范围将在所陈述的数字或数字范围的1%到15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及相关术语,如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)无意排除在其它某些实施例中,例如,本文所描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施例“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”。

[0578] 除非另外说明,否则本申请中所使用的以下术语具有以下给出的定义。术语“包括(including)”以及如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”等其它形式的使用不是限制性的。本文中使用的章节标题仅出于组织目的,而不应被解释为对所描述的主题进行限制。

[0579] 如本文所用,C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3……C_1-C_x。仅举例来说,表示为“C_1-C_6”的基团指示部分中存在一至六个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅借助于实例,“C_1-C_4烷基”表示烷基中具有一至四个碳原子,即,烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0580] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基为支链或直链。在一些实施例中,“烷基”具有1至10个碳原子,即C_1-C_{10}烷基。每当本文中呈现时,如“1至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数;例如“1至10个碳原子”表示烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等,至多且包括10个碳原子组成,但本发明定义还涵盖术语“烷基”的出现,其中不指定数值范围。在一些实施例中,烷基为C_1-C_6烷基。在一个方面,烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。在一些实施例中,烷基为甲基。

[0581] “亚烷基”是指二价烷基。上述单价烷基中的任一个可通过从烷基抽提取第二个氢

原子而成为亚烷基。在一些实施例中,亚烷基为C_1-C_6亚烷基。在其它实施例中,亚烷基为C_1-C_4亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-等。在一些实施例中,亚烷基为-CH_2-。

[0582] “烷氧基”是指-O(烷基)基团,其中烷基如本文所定义。

[0583] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)$_x$H$_y$基团,其中x为0并且y为2,或者其中x为1并且y为1,或者其中x为2并且y为0。

[0584] “羟基烷基”是指其中一个氢原子经羟基置换的烷基。在一些实施例中,羟基烷基为C_1-C_4羟基烷基。典型的羟基烷基包括但不限于-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$等。在一些实施例中,羟基烷基为-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。在一些实施例中,羟基烷基为-CH_2OH。在一些实施例中,羟基烷基为-CH_2CH_2OH。

[0585] “氨基烷基”是指其中一个氢原子经氨基置换的烷基。在一些实施例中,氨基烷基为C_1-C_4氨基烷基。典型的氨基烷基包括但不限于-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$等。在一些实施例中,氨基烷基为-CH_2NH_2或-$CH_2CH_2NH_2$。在一些实施例中,羟基烷基为-CH_2NH_2。在一些实施例中,羟基烷基为-$CH_2CH_2NH_2$。

[0586] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的烷基类型。在一个实施例中,烯基具有式-C(R)=CR_2,其中R是指烯基的其余部分,其可以相同或不同。在一些实施例中,R为H或烷基。在一些实施例中,烯基选自乙烯基(即,乙烯基)、丙烯基(即,烯丙基)、丁烯基、戊二烯基等。烯基的非限制性实例包括-CH=CH_2、-C(CH_3)=CH_2、-CH=$CHCH_3$、-C(CH_3)=$CHCH_3$和-CH_2CH=CH_2。

[0587] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三键的烷基类型。在一个实施例中,炔基具有式-C≡C-R,其中R是指炔基的其余部分。在一些实施例中,R为H或烷基。在一些实施例中,炔基选自乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3、-CH_2C≡CH。

[0588] 术语“杂烷基”是指烷基,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳之外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处附接到分子的其余部分。在一个方面,杂烷基为C_1-C_6杂烷基。在一些实施例中,杂烷基为C_1-C_6杂烷基,其中一个或两个原子独立地选自O、NH和S。

[0589] 术语“芳族”是指具有含有4n+2个π电子的离域π电子系统的平面环,其中n是整数。术语“芳族”包括碳环芳基(“芳基”,例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如吡啶)两者。所述术语包括单环或稠环多环(即,共有相邻碳原子对的环)基团。

[0590] 术语“碳环”或“碳环”是指其中形成环的主链的原子都是碳原子的环或环系统。因此,所述术语将碳环与其中环骨架含有不同于碳的至少一个原子的“杂环”环或“杂环”区分开。在一些实施例中,双环碳环的两个环中的至少一个环是芳族的。在一些实施例中,双环碳环的两个环是芳族的。碳环包括芳基和环烷基。

[0591] 如本文所用,术语“芳基”是指芳族环,其中形成环的每个原子是碳原子。在一个方面,芳基是苯基或萘基。在一些实施例中,芳基是苯基。在一些实施例中,芳基是苯基、萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。在一些实施例中,芳基是苯基。在一些实施例中,芳基是C_6-C_{10}芳基。取决于结构,芳基是单基或二基(即,亚芳基)。

[0592] 术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族非芳族基团,其中形成环的每个原子(即骨

架原子)是碳原子。在一些实施例中,环烷基是螺环或桥连化合物。在一些实施例中,环烷基任选地与芳族环稠合,并且附接点在不是芳族环碳原子的碳处。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施例中,环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施例中,环烷基为C_3-C_6环烷基。在一些实施例中,环烷基为C_3-C_4环烷基。在一些实施例中,环烷基为环丙基。在一些实施例中,环烷基为环丁基。

[0593] 术语“卤基”或替代地,“卤素”或“卤化物”意指氟、氯、溴或碘。在一些实施例中,卤基是氟、氯或溴。

[0594] 术语“氟烷基”是指其中一个或多个氢原子经氟原子置换的烷基。在一个方面,氟烷基为C_1-C_6氟烷基。在一些实施例中,氟烷基为-CF_3。

[0595] 术语“杂环”或“杂环”是指环中含有一至四个杂原子的杂芳环(又称为杂芳基)及杂环烷基环(又称为杂脂环基),其中环中的每个杂原子选自O、S及N,其中每个杂环基在其环系统中具有3至10个原子,且限制条件为任何环都不含有两个相邻O或S原子。非芳香族杂环基(也称为杂环烷基)包括在其环系统中具有3至10个原子的环,并且芳香族杂环基包括在其环系统中具有5至10个原子的环。杂环基包括苯并稠环系统。非芳香族杂环基的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、氧硫杂环己烷基(thioxanyl)、哌嗪基、吖丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、噁氮呼基、二氮呼基、噻氮呼基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢异喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二硫酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹喏基。芳香族杂环基的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。在可能的情况下,前述基团是C附接(或C键联)或N附接的。举例来说,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N附接)或吡咯-3-基(C附接)两者。另外,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(两者皆是N附接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(全部皆是C附接)。杂环基包括苯并稠环系统。非芳香族杂环任选地经一个或两个氧代(=O)部分(如吡咯烷-2-酮)取代。在一些实施例中,双环杂环的两个环中至少一个是芳香族的。在一些实施例中,双环杂环的两个环都是芳香族的。

[0596] 术语“杂芳基”或替代地,“杂芳香族基”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。杂芳基的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋呫基。单环杂芳基包括吲

哚嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施例中,杂芳基在环中含有0-4个N原子。在一些实施例中,杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施例中,杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施例中,杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施例中,杂芳基为C_1-C_9杂芳基。在一些实施例中,单环杂芳基为C_1-C_5杂芳基。在一些实施例中,单环杂芳基为5元或6元杂芳基。在一些实施例中,双环杂芳基为C_6-C_9杂芳基。

[0597] “杂环烷基”是指包括选自氮、氧和硫的至少一个杂原子的环烷基。在一些实施例中,杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施例中,杂环烷基为噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二硫酮基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。在一个方面,杂环烷基为C_2-C_{10}杂环烷基。在另一方面,杂环烷基为C_4-C_{10}杂环烷基。在一些实施例中,杂环烷基是单环或双环的。在一些实施例中,杂环烷基是单环的并且是3、4、5、6、7或8元环。在一些实施例中,杂环烷基是单环的并且是3、4、5或6元环。在一些实施例中,杂环烷基是单环的并且是3或4元环。在一些实施例中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子。在一些实施例中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子、0-2个O原子和0-1个S原子。杂环烷基任选地经一个或两个氧代(=O)部分取代。

[0598] 术语“键”或“单键”是指当通过键连接的原子被视为较大子结构的一部分时两个原子或两个部分之间的化学键。在一个方面,当本文所述的基团是键时,所引用的基团不存在,从而允许在剩余的所识别的基团之间形成键。

[0599] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常认为是内嵌于或附接到分子的化学实体。

[0600] 术语“任选地经取代”或“经取代”是指所提及的基团任选地经一个或多个单独且独立地选自以下的额外基团取代:卤素、-CN、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-OH、$-CO_2H$、$-CO_2$烷基、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(烷基)、$-C(=O)N(烷基)_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(烷基)$、$-S(=O)_2N(烷基)_2$、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其它实施例中,任选的取代基独立地选自:卤素、-CN、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_1$-C_4烷基)、$-C(=O)N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(C_1$-C_4烷基)、$-S(=O)_2N(C_1$-C_4烷基$)_2$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、$-SC_1$-C_4烷基、$-S(=O)C_1$-C_4烷基和$-S(=O)_2C_1$-C_4烷基。在一些实施例中,任选的取代基独立地选自:卤素、-CN、$-NH_2$、-OH、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$。在一些实施例中,经取代的基团经前述基团中的一个或两个取代。在一些实施例中,脂肪族碳原子(非环状或环状)上的任选的取代基包括氧代(=O)。

[0601] 在一些实施例中,每个经取代的烷基、经取代的氟烷基、取代的杂烷基、经取代的碳环和经取代的杂环经一个或多个独立地选自由以下组成的群组的R^s基团取代:卤素、C_1-C_6烷基、单环碳环、单环杂环、-CN、$-OR^{21}$、$-CO_2R^{21}$、$-C(=O)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})_2$、$-NR^{21}C(=O)R^{22}$、$-SR^{21}$、$-S(=O)R^{22}$、$-SO_2R^{22}$和$-SO_2N(R^{21})_2$;每个R^{21}独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷

基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_6杂环烷基、苯基、苄基、5元杂芳基和6元杂芳基;或两个R^{21}基团与其所附接的N原子一起形成含N杂环;每个R^{22}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_6杂环烷基、苯基、苄基、5元杂芳基和6元杂芳基。

[0602] 如本文所用的关于调配物、组合物或成分的术语“可接受”意指对所治疗的受试者的一般健康状况不具有持久的有害影响。

[0603] 如本文所用,术语“调节”是指与靶标直接或间接地相互作用,以便改变靶标的活性,包括(仅举例来说)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或扩展靶标的活性。

[0604] 如本文所用,术语“调节剂”是指直接或间接与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施例中,调节剂是拮抗剂。在一些实施例中,调节剂是抑制剂。

[0605] 如本文所用,术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等是指可用于实现将化合物或组合物递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括(但不限于)经口途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠施用。本领域技术人员熟悉可与本文所述的化合物和方法一起采用的施用技术。在一些实施例中,本文所述的化合物和组合物经口施用。

[0606] 如本文所用,术语“共同施用”等意图涵盖将所选治疗剂施用到单个患者,并且旨在包括其中药剂通过相同或不同施用途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0607] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指施用的药剂或化合物足量,其在某种程度上将减轻所治疗的疾病或病状的一种或多种症状。结果包括疾病的病征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其它所需改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床上显著减少所需的组合物的量,所述组合物包含本文所公开的化合物。任选地使用例如剂量递增研究的技术来确定任何个别情况下的适当“有效”量。

[0608] 如本文所用,术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”是指在效力或持续时间上增加或延长所需作用。因此,关于增强治疗剂的作用,术语“增强”是指能够在效力或持续时间上增加或延长其它治疗剂对系统的作用。如本文所用,“增强有效量”是指足以增强另一治疗剂在所需系统中的作用的量。

[0609] 如本文所使用,术语“药物组合”意指由超过一种活性成分混合或组合而成的产物,并且包括活性成分的固定和非固定组合两者。术语“固定组合”意指活性成分(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和助剂)均以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和助剂)作为单独的实体同时、同时或顺序施用于患者,而没有特定的介入时间限制,其中此类施用在患者体内提供有效水平的两种化合物。后者还适用于混合液(cocktail)疗法,例如施用三种或更多种活性成分。

[0610] 术语“制品”和“试剂盒”用作同义词。

[0611] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类别的任何成员:人类、非人类灵长类动物,如黑猩猩和其它猿和猴物种;农畜,如牛、马、绵羊、山羊和猪;家畜,如兔、狗和猫;以及实验动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和天竺鼠等。在一个方面,哺乳动物是人类。

[0612] 如本文中所使用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减轻、减退或改善疾病或病状的至少一种症状,预防其它症状,抑制疾病或病状,例如遏止疾病或病状的发展,缓解疾病或病状,引起疾病或病状的消退,缓解由疾病或病状引起的继发性病状,或预防和/或治疗性地停止疾病或病状的症状。

[0613] 药物组合物

[0614] 在某些实施例中,如本文所述的杂环LpxC抑制性化合物作为纯化学品施用。在其它实施例中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物与基于所选施用途径和标准药学实践选择的药学上合适或可接受的载体(在本文中也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,如描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0615] 本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种如本文所述的杂环LpxC抑制性化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其它成分相容并且对组合物的接受者(即,受试者或患者)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0616] 一些实施例提供了一种药物组合物,其包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0617] 在某些实施例中,如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)所述的杂环LpxC抑制性化合物是基本上纯的,因为其含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其它有机小分子,例如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0618] 合适的口服剂型包括例如硬或软明胶、甲基纤维素或容易溶解在消化道中的另一种合适的材料的片剂、丸剂、小药囊或胶囊。在一些实施例中,使用合适的无毒固体载体,所述载体包括例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0619] 包含至少一种如本文所述的杂环LpxC抑制性化合物的组合物的剂量根据患者的状况,即疾病的阶段、一般健康状况、年龄和其它因素而不同。

[0620] 以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用药物组合物。合适的剂量、合适的持续时间和施用频率将由如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式以及施用方法等因素确定。通常,适当的剂量和治疗方案提供足以提供治疗和/或预防益处(例如改善的临床结果)或减轻症状严重程度的量的组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0621] 口服剂量通常在每天约1.0mg至约1000mg、一至四次或更多次的范围内。

[0622] 组合治疗

[0623] 在某些情况下,将至少一种式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗剂组合施用是合适的。

[0624] 在一个实施例中,本文所述的化合物中的一种的治疗有效性通过施用佐剂来增强(即,佐剂自身具有极小治疗益处,但与另一治疗剂组合,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施例中,患者经历的益处通过施用本文所述的化合物中的一者以及也具有治疗益处的另一药剂(其还包括治疗方案)而增加。

[0625] 在一个具体实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共同施用,其中所述式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐和第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病状的不同方面,从而提供比单独施用任一种治疗剂更大的总体益处。

[0626] 在任何情况下,不管所治疗的疾病、病症或病状,患者所经历的总体益处仅为两种治疗剂的累加,或患者经历协同益处。

[0627] 对于本文所述的组合疗法,共同施用化合物的剂量根据所采用的共药的类型、所采用的特定药物、所治疗的疾病或病状等而变化。在另外的实施例中,当与一种或多种其它治疗剂共同施用时,本文提供的化合物与一种或多种其它治疗剂同时施用,或依序施用。

[0628] 在组合疗法中,多种治疗剂(其中一种是本文所述的化合物之一)以任何次序或甚至同时施用。如果同时施用,那么多种治疗剂仅举例来说以单一、统一形式或以多种形式(例如,以单一丸剂或以两种独立丸剂形式)提供。

[0629] 在疾病或病状发生之前、期间或之后施用式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物或其药学上可接受的盐以及组合疗法,并且施用含有化合物的组合物的时间不同。因此,在一个实施例中,本文所述的化合物用作预防剂,并且连续施用于具有发展病状或疾病的倾向的受试者,以便防止疾病或病状的发生。在另一实施例中,化合物和组合物在症状发作期间或之后尽快施用于受试者。在具体实施例中,在检测到或疑似疾病或病状发作之后在可行的情况下尽快施用本文所述的化合物,且持续治疗所述疾病所需的时长。在一些实施例中,治疗所需的时长不同,并且调节治疗时长以符合每个受试者的特定需要。

[0630] 根据本公开,其它实施例和用途对于本领域技术人员来说将是显而易见的。提供以下实例仅作为各种实施例的说明,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0631] 实例

[0632] 如上文所使用且贯穿本发明的描述,除非另有说明,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0633] 缩写:

[0634] ACN或MeCN:乙腈;

[0635] aq:水溶液;

[0636] Boc或BOC:叔丁氧基羰基;

[0637] DCM:二氯甲烷;

[0638] DIAD:偶氮二羧酸二异丙酯;

[0639] DMAP:4-二甲基氨基吡啶;

[0640] DMF:二甲基甲酰胺;

[0641] DMP:戴斯马丁(Dess-Martin)高碘烷

[0642] DPPA:叠氮磷酸二苯酯;

[0643] d.r.:非对映异构体比率

[0644] Eq.或equiv:当量;

[0645] EtOAc:乙酸乙酯;

[0646] g:克

[0647] h或hr:小时;

[0648] HPLC:高效液相色谱法;

[0649] LC-MS、LC MS或LCMS:液相色谱-质谱法;

[0650] LDA:二异丙基酰胺锂;

[0651] M:摩尔;

[0652] MeOH:甲醇;

[0653] mg:毫克;

[0654] min:分钟;

[0655] mL:毫升;

[0656] mmol:毫摩尔;

[0657] MsCl:甲磺酰(甲磺酰)氯;

[0658] MTBE:甲基叔丁基醚;

[0659] N:正常;

[0660] NBS:N-溴琥珀酰亚胺;

[0661] NMR:核磁共振;

[0662] Pet ether:石油醚;

[0663] PPTS:对甲苯磺酸吡啶鎓;

[0664] p-TSA:对甲苯磺酸

[0665] rt:室温;

[0666] SFC:超临界流体色谱法;

[0667] TEA:三乙胺(或Et_3N);

[0668] TFA:三氟乙酸;

[0669] THF:四氢呋喃;

[0670] THP:四氢吡喃;

[0671] TLC:薄层色谱法;

[0672] TsCl:对甲苯磺酰(甲苯磺酰)氯。

[0673] 提供以下实例仅用于说明性目的,而不限制本文提供的技术方案的范围。

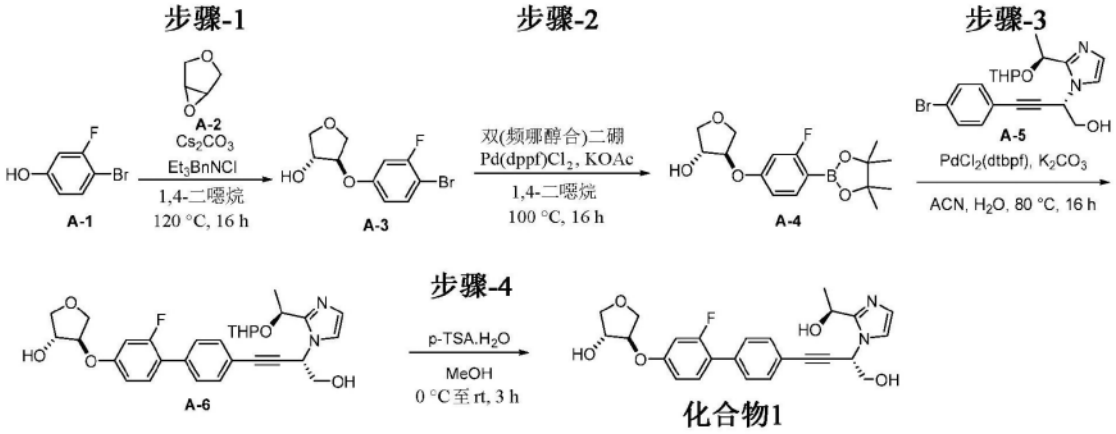
[0674] I.化学合成

[0675] 除非另有说明,否则使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧气敏感的合成转化。产率没有优化。反应时间是近似的并且没有优化。除非另有说明,否则柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行。光谱用ppm(δ)表示且耦合常数J以赫兹为单位报告。对于质子谱,溶剂峰用作参考峰。

[0676] 实例A1:合成化合物1、化合物2和化合物3

[0677] 化合物1的实验程序

[0678]



流程 1.

[0679] 步骤-1:

[0680] 在室温下向4-溴-3-氟苯酚(A-1,2.5g,13.09mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(A-2,1.12g,13.09mmol)、碳酸铯(6.38g,19.63mmol)和苄基三乙基氯化铵(0.594g,2.62mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(3×50mL)进一步洗涤床。将滤液减压浓缩,得到粗物质,将其通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;26% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈米白色固体状的A-3(1.8g,50%)。

[0681] 步骤-2:

[0682] 在室温下向A-3(1.8g,6.50mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.91g,19.49mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.47g,9.74mmol)。使用氮气将反应混合物脱气10分钟。向所述反应混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(0.47g,0.65mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释并通过硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(80mL)进一步洗涤床。将滤液用水(80mL)、盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,将其通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;26% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈浅黄色胶状物的A-4(1.8g,85%)。

[0683] 步骤-3:

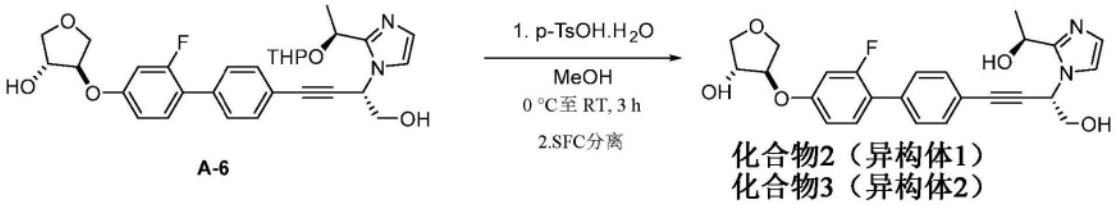
[0684] 向A-4(603mg,1.86mmol)和A-5(600mg,1.43mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(593mg,4.29mmol)。使用氮气将反应混合物脱气15分钟。向所述反应混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2(93mg,0.14mmol)并在80℃下加热16小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,用水(80mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,将其通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;80% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈棕色胶状物的A-6(0.2g,25%)。LCMS:$C_{30}H_{33}FN_2O_6$的计算值为536.60,观察值:537.3$[M+1]^+$。

[0685] 步骤-4:

[0686] 在0℃下向A-6(200mg,0.37mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加对甲苯磺酸一水合物(142mg,0.74mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到呈棕色胶状物的粗化合物(380mg)。将反应混合物用水稀释并用10%甲醇/二氯甲烷(2×25mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠溶液(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并

浓缩,得到呈棕色胶状物的粗化合物,将其通过反相制备型HPLC(含10mM NH4HCO3的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物1。产率:0.01g(6%)。LCMS:$C_{25}H_{25}FN_2O5$的计算值为452.482,观察值:453.2[M+1]$^+$。

[0687] 化合物2和化合物3的实验程序

[0688] 

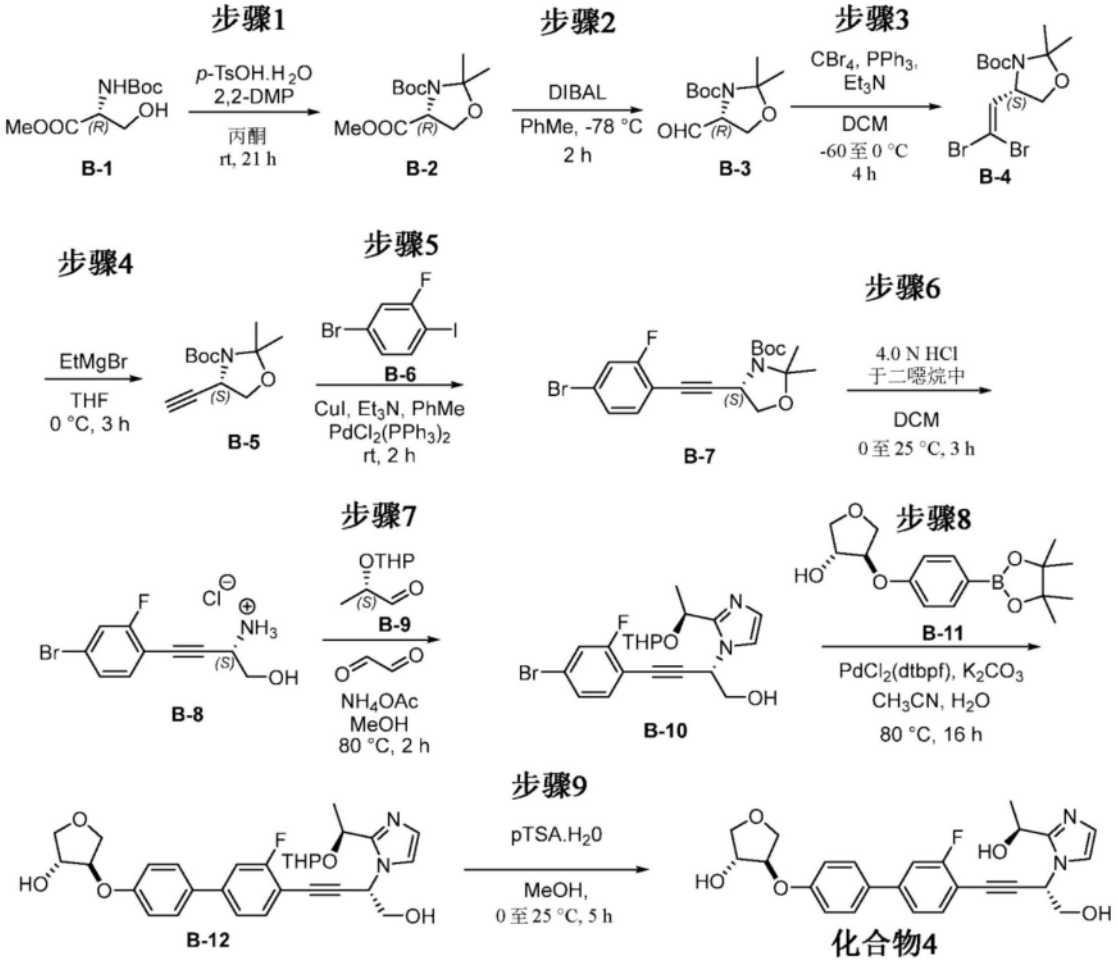
流程 2

[0689] 步骤-1:

[0690] 在0℃下向A-6(1.8g,3.35mmol)于MeOH(18mL)中的搅拌溶液中逐份添加对甲苯磺酸一水合物(1.276g,6.71mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到粗残余物,将其用碳酸氢钠溶液碱化。将其用10% MeOH/DCM(2×80mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;12% MeOH/DCM)纯化,得到600mg呈棕色固体状的化合物1(非对映异构体的混合物)。通过SFC(柱:LUX A1-(250*4.6)mm,5μm;流动相:CO2:MeOH[70:30])分离异构体。减压蒸发收集的洗脱份,得到呈白色固体状的化合物2(峰-1(第一次洗脱),100%(%ee=100),114mg,7%):以及呈米白色固体状的化合物3(峰-2(第二次洗脱),100%(%ee=100),140mg,9%)。LCMS:C25H25FN2O5的计算值为452.48,观察值:453.2[M+1]$^+$。

[0691] 实例A2:合成化合物4

[0692]



流程 3

[0693] 步骤1:

[0694] 在室温下向(叔丁氧基羰基)-D-丝氨酸甲酯(B-1,110g,502mmol)于丙酮(1500mL)中的搅拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(313g,3010mmol)和对甲苯磺酸一水合物(9.54g,50.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21小时。将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(500mL)并用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质。通过MPLC(手动填充的筒SiO_2,100-200筛目大小;5-10% EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到呈无色液体状的B-2(71g,55%)。

[0695] 步骤-2:

[0696] 在-78℃下向B-2(71g,274mmol)于甲苯(700mL)中的搅拌溶液中添加DIBAL-H(1.2M于甲苯中;342mL,411mmol)。在-78℃下搅拌3小时后,将反应物在-78℃下用MeOH(500mL)淬灭,并将所得乳液缓慢倒入冰冷的HCl水溶液(1.5N,500mL)中并用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色液体状的B-3(62g,99%;粗产物重量)。

[0697] 步骤3:

[0698] 在-30℃下在20分钟的时间段内向四溴化碳(179g,541mmol)于DCM(250mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(284g,1082mmol)于DCM(250mL)中的溶液,并在相同温度下搅拌20分钟。在20分钟后,将所得橙红色溶液冷却至-60℃,在30分钟的时间段内以逐滴添加的方

式添加B-3(62g,270mmol)和三甲胺(38.0mL,270mmol)于DCM(250mL)中的溶液,并且使反应混合物在0℃下逐渐升温并搅拌4小时。随后将反应物进行TLC,显示起始物质完全消耗。通过添加饱和碳酸氢钠溶液(300mL)淬灭反应物并用DCM(500mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用水(300mL)、盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。将粗残余物用20% EtOAc/已烷(1000mL×4)研磨并过滤固体。将滤液减压浓缩,得到物质,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;5-7%EtOAc/石油醚)纯化,得到呈米白色固体状的二溴烯烃B-4(50g,48%)。

[0699] 步骤4:

[0700] 在0℃下在60分钟的时间段内向二溴烯烃B-4(50g,130mmol)于无水THF(400mL)中的搅拌溶液中添加EtMgB(2.0M于THF中;130mL,260mmol),并在相同温度下搅拌3小时。完成后,反应物通过添加饱和NH4Cl溶液(400mL)来淬灭并用EtOAc(500mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;2% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈无色液体状的B-5(21g,72%)。

[0701] 步骤5:

[0702] 在25℃下向B-5(9g,39.90mmol)于甲苯(90mL)中的溶液中添加4-溴-2-氟-1-碘苯(B-6,14.42g,47.9mmol)和三乙胺(16.70mL,120mmol),并用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.561g,0.799mmol)和碘化铜(I)(0.456g,2.397mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(250mL)稀释并通过硅藻土垫过滤无机固体。将滤液用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目大小;4% EtOAc/已烷)纯化,得到呈白色固体状的B-7(11g,69%)。LC-MS:$C_{18}H_{21}BrFNO_3$的计算值为398.27,观察值:300.0[M-Boc+2]$^+$和344.0[M-56+2]$^+$。SFC纯度:97.63%。

[0703] 步骤6:

[0704] 在0℃下向B-7(11g,27.6mmol)于DCM(110mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4.0M于二噁烷中;34.5mL,138mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌3小时。减压去除挥发物,得到粗物质。将粗物质用5% MeOH/DCM(200mL)研磨,将沉淀的固体过滤并真空干燥,得到呈米白色固体状的B-8(5g,61%)。LC-MS:$C_{10}H_9BrFNO \cdot ClH$的计算值为294.55;对于铵离子$C_{10}H_{10}BrFNO$的计算值为259.10,观察值:258.0[M-1]$^+$。

[0705] 步骤7:

[0706] 在25℃下向B-8(4.6g,15.62mmol)于MeOH(60mL)中的搅拌溶液中添加乙酸铵(2.4g,31.2mmol),并搅拌10分钟。向所述反应混合物中添加B-9(9.88g,62.5mmol),随后在间隔10分钟之后添加乙二醛(40%于水中;3.4g,23.43mmol),并继续搅拌。在搅拌10分钟后,将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,并减压去除挥发物。将所获粗残余物用水(200mL)稀释并用5% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;5%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的B-10(2.4g,35%)。LC-MS:$C_{20}H_{22}BrFN_2O_3$的计算值为437.30,观察值:437.0[M]$^+$和439.0[M+2]$^+$。

[0707] 步骤8:

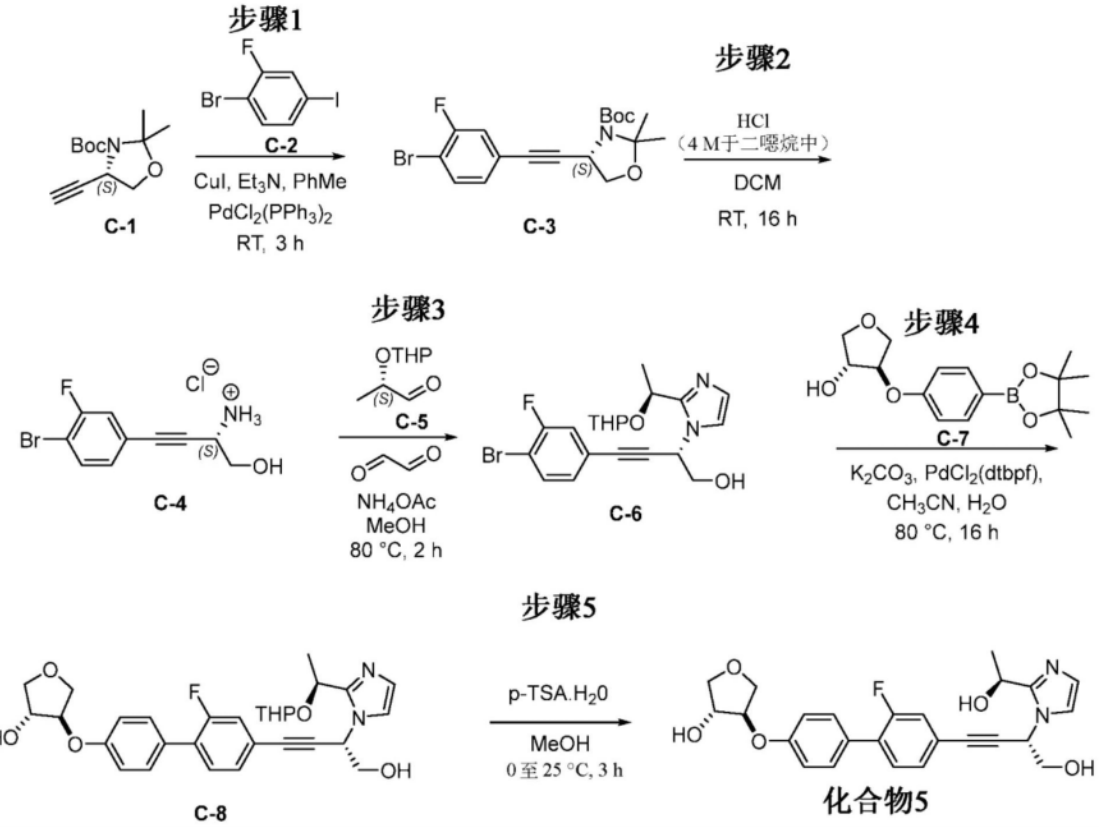
[0708] 向B-10(1g,2.28mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加硼酸酯B-11(1.05g,3.43mmol)和碳酸钾(0.95g,6.86mmol),并将混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.15g,0.23mmol)并继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,用水(100mL)稀释并用10% MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目大小;7% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的B-12(0.4g,32%)。LC-MS:$C_{30}H_{33}FN_2O_6$的计算值为536.6,观察值:537.2[M+1]$^+$。

[0709] 步骤9:

[0710] 在0℃下向B-12(0.4g,0.745mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(1.0g,5.26mmol)。将反应混合物温热至25℃并搅拌5小时。随后减压蒸发挥发物。将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液碱化,用5% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。分离各层,有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过反相制备型HPLC(含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到所需产物,将其通过SFC(柱:4-乙基吡啶,洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO_2)再纯化,得到呈白色固体状的化合物4(33mg,10%)。LC-MS:$C_{25}H_{25}FN_2O_5$的计算值为452.48,观察值:453.2[M+1]$^+$。

[0711] 实例A3:合成化合物5

[0712]



[0713] 步骤1:

[0714] 在25℃下向C-1(9g,39.90mmol)于甲苯(80mL)中的搅拌溶液中添加1-溴-2-氟-4-碘苯(C-2,14.42g,47.9mmol)和三乙胺(16.70mL,120mmol)并用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(0.561g,0.799mmol)和碘化铜(I)(0.456g,2.397mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应物用水淬灭并用EtOAc

(150mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目大小;3% EtOAc/已烷)纯化,得到呈米白色固体状的C-3(9.5g,59%)。LC-MS:$C_{18}H_{21}BrFNO_3$的计算值为398.27,观察值:298.0[M-Boc]$^+$和300.0[M-Boc+2]$^+$。SFC纯度:97.63%。

[0715] 步骤2:

[0716] 在0℃下向C-3(10g,27.6mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4.0M于二噁烷中;31.4mL,126mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。减压蒸发反应混合物中存在的挥发物,得到粗残余物。将粗物质用2% MeOH/DCM(100mL)研磨,过滤沉淀的固体并真空干燥,得到呈白色固体状的C-4(4.9g,66%)。LC-MS:铵离子的计算值为259.1,观察值:258.0[M]$^+$和260.0[M+2]$^+$。

[0717] 步骤3:

[0718] 在25℃下向C-4(4.8g,18.6mmol)于MeOH(50mL)中的搅拌溶液中添加乙酸铵(2.4g,31.2mmol),并搅拌10分钟。向所述反应混合物中添加C-5(11.77g,74.4mmol),接着在10分钟的间隔后添加乙二醛(40%于水中;3.19mL,27.9mmol)并继续搅拌。在搅拌10分钟后,将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压去除挥发物,得到粗残余物。向粗残余物中添加水(200mL)并用5% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用10% $NaHCO_3$溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目大小;80% EtOAc/已烷)纯化,得到呈浅棕色胶状物的C-6(3.5g,42%)。LC-MS:$C_{20}H_{22}BrFN_2O_3$的计算值为437.30,观察值:437.0[M]$^+$和439.0[M+2]$^+$。

[0719] 步骤4:

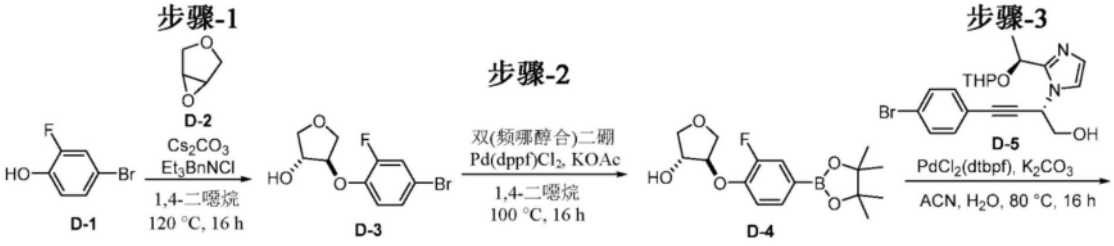
[0720] 向C-6(1g,2.28mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加硼酸酯C-7(1.05g,3.43mmol)和碳酸钾(0.95g,6.86mmol),并将混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.15g,0.23mmol)并继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,添加水(100mL)并用5% MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;7% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的C-8(0.36g,29%)。LC-MS:$C_{30}H_{33}FN_2O_6$的计算值为536.6,观察值:537.2[M+1]$^+$。

[0721] 步骤5:

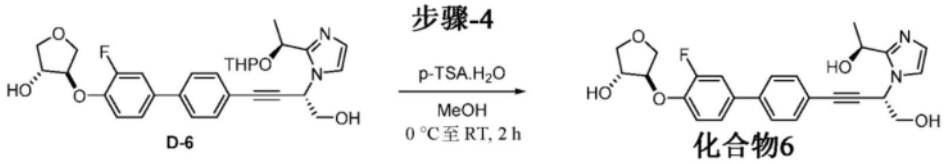
[0722] 在0℃下向C-8(0.35g,0.652mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.25g,1.30mmol)。将反应混合物温热至25℃并搅拌3小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液碱化并用5% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过反相制备型HPLC(含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到所需产物,将其通过SFC(柱:4-乙基吡啶,洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)再纯化,得到呈白色固体状的化合物5。产率=33mg(10%)。LC-MS:$C_{25}H_{25}FN_2O_5$的计算值为452.48,观察值:453.2[M+1]$^+$。

[0723] 实例A4:合成化合物6、化合物7和化合物8

[0724] 化合物6的实验程序



[0725]



流程 5

[0726] 步骤-1:

[0727] 在室温下向4-溴-2-氟苯酚(D-1,2.5g,13.09mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(D-2,1.13g,13.09mmol)、碳酸铯(6.38g,19.63mmol)和苄基三乙基氯化铵(0.6g,2.62mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(3×50mL)进一步洗涤床。将滤液减压浓缩,并将所得浅黄色胶状物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;38%EtOAc/正己烷)纯化,得到呈米白色固体状的D-3(1.5g,41%)。

[0728] 步骤-2:

[0729] 在室温下向D-3(1.5g,5.41mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.59g,16.24mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.06g,8.12mmol)。使用氮气将反应混合物脱气10分钟。向所述反应混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(0.39g,0.54mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释并通过硅藻土床过滤,并且用EtOAc(80mL)进一步洗涤床。将滤液用水(80mL)和盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。将所得残余物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;29% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈浅黄色胶状物的D-4(1.4g,73%)。LCMS:$C_{16}H_{22}BFO_5$的计算值为324.155,观察值:325.4$[M+1]^+$。

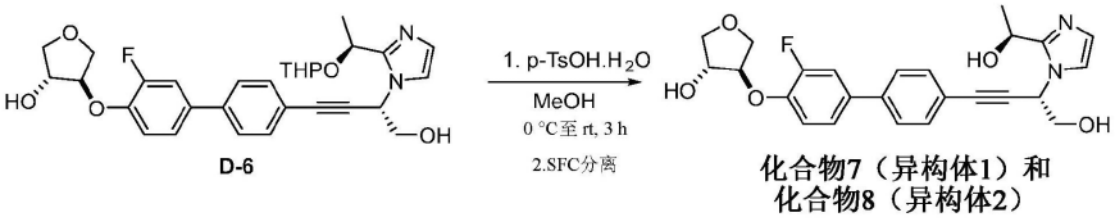
[0730] 步骤-3:

[0731] 向D-4(502mg,1.55mmol)和D-5(500mg,1.19mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(494mg,3.58mmol)。使用氮气将反应混合物脱气15分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(78mg,0.11mmol)。随后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(80mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200筛目大小;80% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈棕色胶状物的D-6(0.380g,50%)。LCMS:$C_{30}H_{33}FN_2O_6$的计算值为536.60,观察值:537.6$[M+1]^+$。

[0732] 步骤-4:

[0733] 在0℃下向D-6(380mg,0.708mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加对甲苯磺酸一水合物(269mg,1.416mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压蒸发。向残余物中添加水并用10% MeOH/DCM(2×25mL)萃取。将合并的有机层用碳酸

氢钠溶液(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过反相制备型HPLC(含10mM NH4HCO3的H_2O和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物6(0.02g,6%)。LCMS:$C_{25}H_{25}FN_2O_5$的计算值为452.48,观察值:453.2[M+1]$^+$。

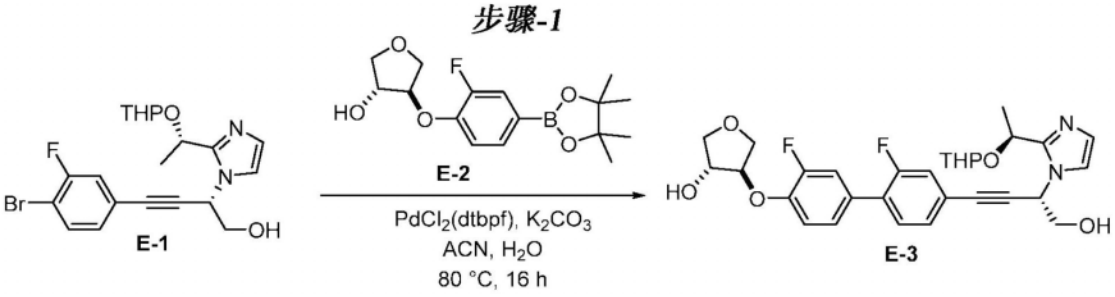
[0734] 

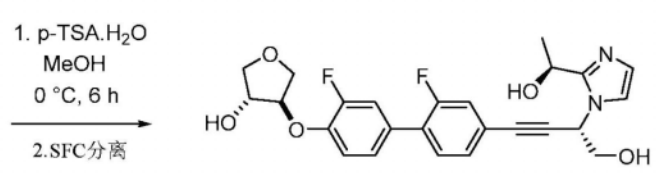
流程 6

[0735] 步骤-1:

[0736] 在0℃下向D-6(1.9g,3.54mmol)于MeOH(19mL)中的搅拌溶液中逐份添加对甲苯磺酸一水合物(1.347g,7.08mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到粗化合物。将其用碳酸氢钠溶液碱化并用10% MeOH/DCM(2×80mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过MPLC(手动填充的筒;$SiO_2$100-200筛目;12% MeOH/DCM)纯化,得到780mg呈棕色固体状的化合物6(异构体的混合物)。通过SFC(柱:LUX A1-(250*4.6)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5% IPAm的MeOH[60:40])分离化合物6的异构体(异构体的混合物)。减压蒸发收集的洗脱份,得到呈米白色固体状的化合物7(峰-1(第一次洗脱))(250mg)和化合物8(峰-2(第二次洗脱))(158mg)。化合物7(250mg)的^{1}H NMR显示脂肪族杂质;将其进一步通过反相制备型HPLC(含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)再纯化,得到呈米白色固体状的化合物7(110mg,(SFC%ee=100))和化合物8(158mg,(SFC%ee=98.37))。LCMS:$C_{25}H_{25}FN_2O_5$的计算值为452.48,观察值:453.2[M+1]$^+$。

[0737] 实例A5:合成化合物9、化合物10和化合物11



[0738] 

化合物9、
化合物10（异构体1）
和化合物11（异构体2）

流程 7

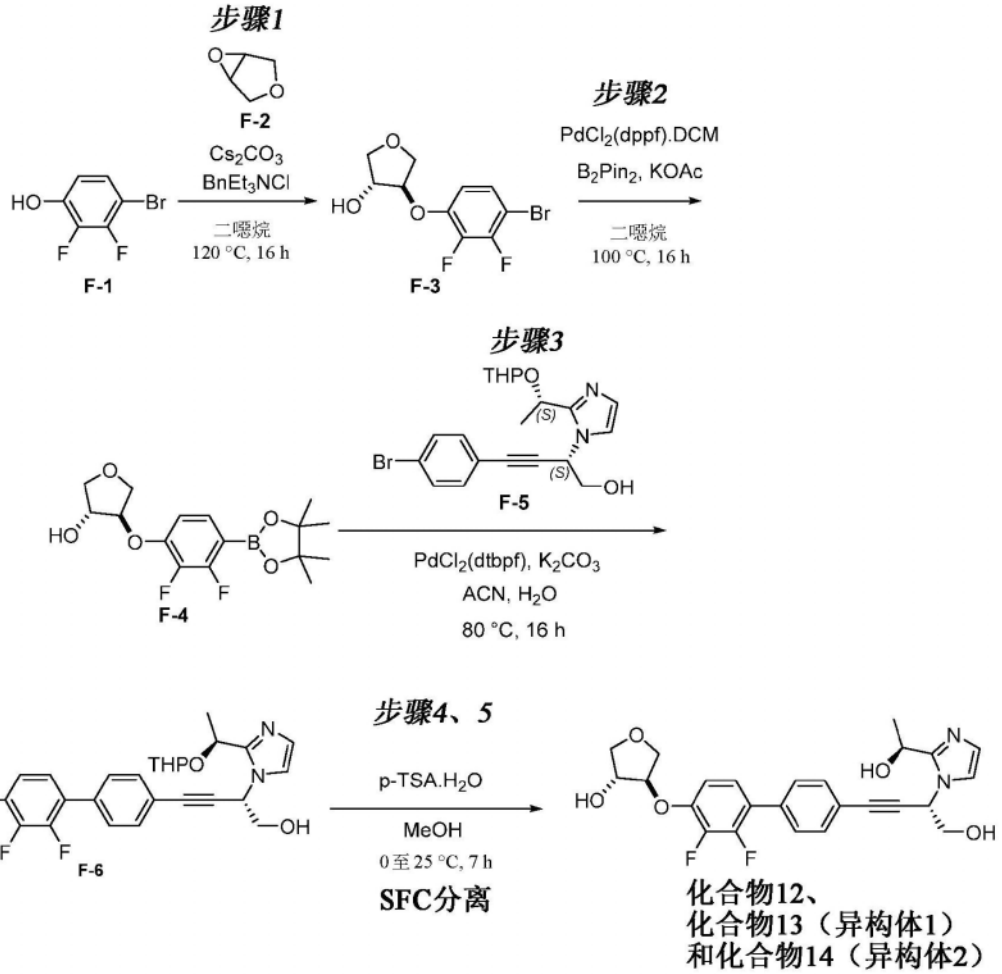
[0739] 步骤1:

[0740] 向E-1(4.0g,9.15mmol)于乙腈(60mL)和水(60mL)中的溶液中添加硼酸酯E-2(2.96g,9.15mmol)和碳酸钾(3.79g,27.4mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.596g,0.915mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,添加水(100mL)并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;$SiO_2$100-200筛目大小;3% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的E-3。产率=3g(58%)。LC-MS:$C_{30}H_{32}F_2N_2O_6$的计算值为554.59,观察值:555.2$[M+1]^+$。

[0741] 步骤2:

[0742] 在0℃下向E-3(3g,5.41mmol)于MeOH(200mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.931g,5.41mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。减压蒸发挥发物。将所得残余物用10% NaHCO3溶液碱化并用5% MeOH/DCM(150mL×2)萃取,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目大小;3% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的化合物9(非对映异构体的混合物;尾部为外消旋)。产率:1.2g(56%)。LC-MS:$C_{25}H_{24}F_2N_2O_5$的计算值为470.473,观察值:471.4$[M+1]^+$。通过SFC(柱:Lux A1(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[70:30]])分离化合物9的异构体(非对映异构体的混合物)。在SFC分离后,将洗脱份减压浓缩,得到化合物10(峰-1(第一次洗脱))(420mg,SFC=82.5%)和化合物11(峰-2(第二次洗脱))(320mg,SFC=97.9%)。两种异构体均通过SFC再纯化。将化合物10(非对映异构体的混合物)通过SFC(柱:Lux A1-(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[70:30]])再纯化。将洗脱份减压浓缩并真空干燥。化合物10的产率:250mg(SFC纯度=92.4%)。将化合物11(非对映异构体的混合物)通过SFC(柱:直链淀粉A-(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[70:30])再纯化。将洗脱份减压浓缩并真空干燥。化合物11的产率:250mg(SFC纯度=99.8%)。

[0743] 实例A6:合成化合物12、化合物13和化合物14

[0744] 

[0745] 步骤1：

[0746] 在室温下向4-溴-2,3-二氟苯酚(F-1,12.0g,57.4mmol)于1,4-二噁烷(130mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(F-2,7.41g,86mmol)、Cs_2CO_3(37.4g,115mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.61g,11.48mmol)。将反应混合物在120℃下加热16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用DCM(150mL×2)洗涤。将滤液减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;38% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的F-3(5.0g,25%)。

[0747] 步骤2：

[0748] 在室温下向F-3(7.0g,23.72mmol)于1,4-二噁烷(70mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(9.04g,35.6mmol)和乙酸钾(6.98g,71.2mmol)。使用氮气将反应混合物脱气10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(1.736g,2.372mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体掉并用DCM(150mL)洗涤。将滤液用水(150mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的F-4(6.8g,75%)。

[0749] 步骤3：

[0750] 向F-5(4g,9.54mmol)于乙腈(60mL)和水(60mL)中的溶液中添加硼酸酯F-4(4.9g,14.31mmol)和碳酸钾(3.96g,28.6mmol)。将反应混合物用氮气吹扫15分钟。向所述反应混

合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.622g,0.954mmol)并继续吹扫5分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,添加水(100mL)并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目大小;7% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的F-6(3.5g,56%)。

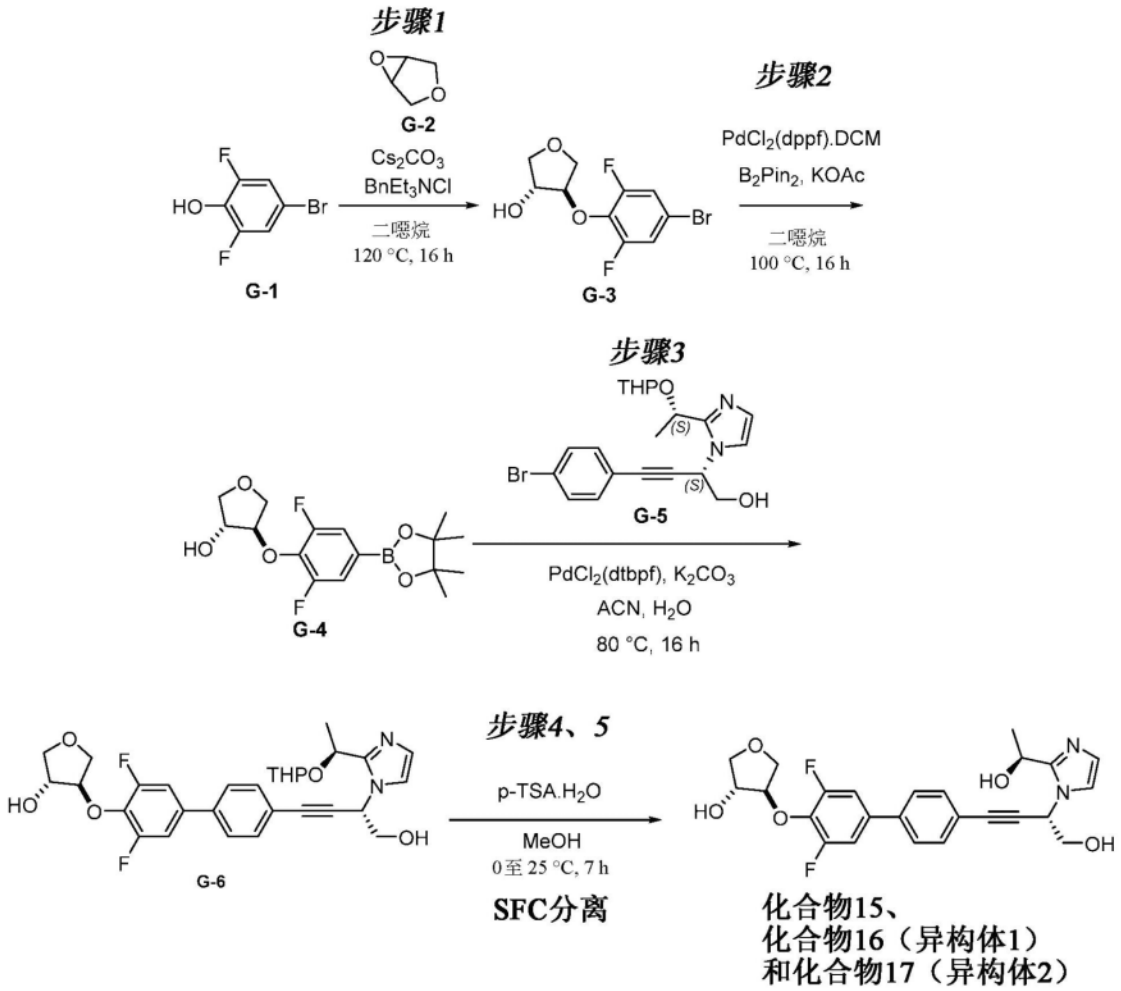
[0751] LC-MS:$C_{30}H_{32}F_2N_2O_6$的计算值为554.59,观察值:555.2$[M+1]^+$

[0752] 步骤4:

[0753] 在0℃下向F-6(3.0g,5.41mmol)于MeOH(170mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(2.058g,10.82mmol)。将反应混合物温热至25℃并搅拌7小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% NaHCO3溶液(50mL)碱化并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的,筒;SiO_2 230-400筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的化合物12(1.1g,44%)。LC-MS:$C_{25}H_{24}F_2N_2O_5$的计算值为470.47,观察值:471.2$[M+1]^+$。通过SFC(柱:LUX-A1(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[80:20])分离化合物12的异构体。在SFC分离后,将洗脱份减压浓缩,得到化合物13((峰-1(第一次洗脱),t_R=3.33min)和化合物14异构体2((峰-2(第二次洗脱),t_R=5.13min)。产率=化合物13 0.3g(%ee=100)以及化合物14 0.3g(%ee=100)

[0754] 实例A7:合成化合物15、化合物16和化合物17

[0755]



[0756] 步骤1:

[0757] 在室温下向4-溴-2,6-二氟苯酚(G-1,12.0g,57.4mmol)于1,4-二噁烷(130mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(G-2,7.41g,86mmol)、Cs_2CO_3(37.4g,115mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.61g,11.48mmol)。将反应混合物在120℃下加热16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用DCM(150mL×2)洗涤。将滤液减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;38% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的G-3(5.0g,25%)。

[0758] 步骤2:

[0759] 在室温下向G-3(7.0g,23.72mmol)于1,4-二噁烷(70mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(9.04g,35.6mmol)和乙酸钾(6.98g,71.2mmol)。使用氮气将反应混合物脱气10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(1.736g,2.372mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体掉并用DCM(150mL)洗涤。将滤液用水(150mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的G-4(6.8g,75%)。

[0760] 步骤3:

[0761] 向G-5(4g,9.54mmol)于乙腈(60mL)和水(60mL)中的溶液中添加硼酸酯G-4(4.9g,14.31mmol)和碳酸钾(3.96g,28.6mmol)。将反应混合物用氮气吹扫15分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.622g,0.954mmol)并继续吹扫5分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,添加水(100mL)并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;7% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的G-6(3.5g,56%)。

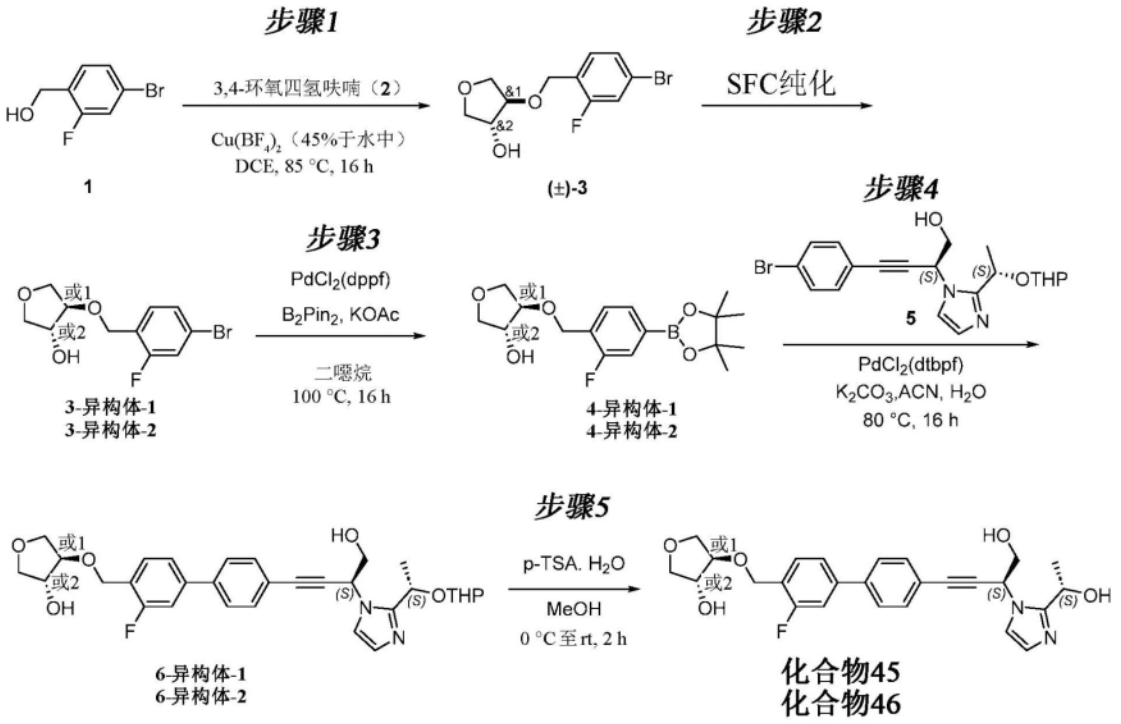
[0762] LC-MS:$C_{30}H_{32}F_2N_2O_6$的计算值为554.59,观察值:555.2$[M+1]^+$

[0763] 步骤4:

[0764] 在0℃下向G-6(3.0g,5.41mmol)于MeOH(170mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(2.058g,10.82mmol)。将反应混合物温热至25℃并搅拌7小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液(50mL)碱化并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的,筒;SiO_2 230-400筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的化合物15(1.1g,44%)。LC-MS:$C_{25}H_{24}F_2N_2O_5$的计算值为470.47,观察值:471.2$[M+1]^+$。通过SFC(柱:LUX-A1(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[80:20])分离化合物15的异构体。在SFC分离后,将洗脱份减压浓缩,得到化合物16(峰-1(第一次洗脱)),(0.3g,(%ee=100))和化合物17(峰-2(第二次洗脱)),(0.3g,%ee=100))。

[0765] 实例A8:合成化合物45和46

[0766]



[0767] 步骤1:

[0768] 在室温下向3,4-环氧四氢呋喃(2,11.37mL,159mmol)于DCE(150mL)中的搅拌溶液中添加4-溴-2-氟苄醇(1,13g,63.4mmol)和四氟硼酸铜(II)(45％于水中,4.45mL,12.68mmol),并将反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(500mL)淬灭并用DCM(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;50％EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到呈浅黄色液体状的(±)-3。产率:3g(15％)。

[0769] 步骤2:

[0770] 通过使用SFC(柱:CHIRALPAK AS-H(250X 30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2和含0.5％异丙胺的IPA[80:15])分离对映异构体(±)-3(11g),得到呈米白色固体状的3-异构体-1(tR＝3.09min)以及呈米白色固体状的3-异构体-2(tR＝4.17min)。产率:3-异构体-1＝3.2g以及3-异构体-2＝3.2g。SFC:3-异构体-1:100％(ee＝100％)以及3-异构体-2:98.92％(ee＝98.1％)。将两种异构体3-异构体-1和3-异构体-2)单独地用于进一步转化。使用3-异构体-1进行化合物45的合成。

[0771] 步骤3:

[0772] 在25℃下向3-异构体-1(3.3g,11.34mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(3.34g,34.0mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.32g,17.00mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.829g,1.134mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;30％EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈棕色固体状的4-异构体-1。产率:2.8g(62％)。

[0773] 步骤4:

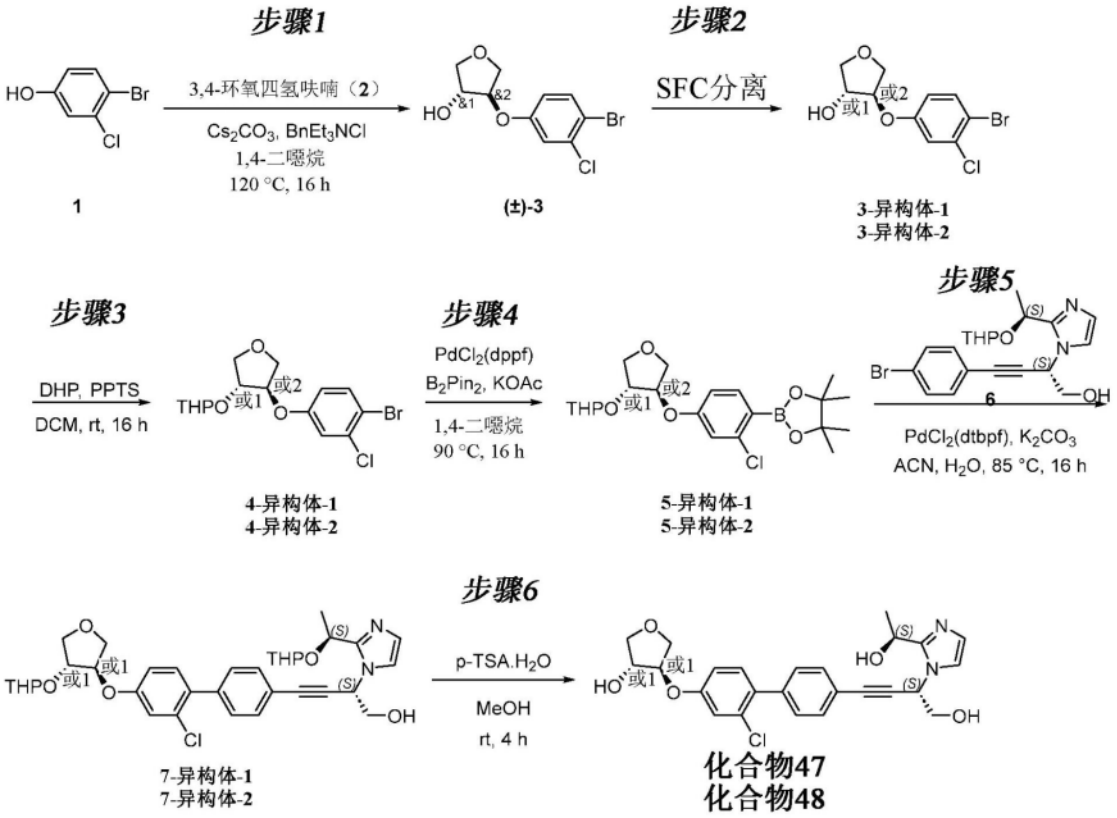
[0774] 在室温下向4-异构体-1(0.968g,2.86mmol)于水(10mL)和乙腈(10mL)的混合物中的搅拌溶液中添加5(1g,2.385mmol)和碳酸钾(0.989g,7.15mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.078g,0.119mmol)并在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化由此获得的粗残余物,得到呈棕色固体状的6-异构体-1。产率:0.62g(45%)。LCMS:C31H35FN2O6的计算值为550.63,观察值:551.2$[M+1]^+$。

[0775] 步骤5:

[0776] 在0℃下向6-异构体-1(0.6g,1.090mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.622g,3.27mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在0℃下用饱和NaHCO3溶液(30mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相柱色谱法(柱:Redisep C18 SiO2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物45。产率:220mg(43%)。LCMS:C26H27FN2O5的计算值为466.5;观察值:467.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.76(d,J=8.40Hz,2H),7.59-7.51(m,5H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.70(t,J=5.60Hz,1H),5.54(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.18(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.92(m,1H),4.65(d,J=12.00Hz,1H),4.60(d,J=12.00Hz,1H),4.20(t,J=4.00Hz,1H),3.93(d,J=4.40Hz,1H),3.89-3.79(m,4H),3.76(dd,J=1.20,9.60Hz,1H),3.53(dd,J=2.00,9.20Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376MHz,DMSO-d6):δ-118.21-118.25(m)。SFC:96.6%(de=100%);tR=5.56min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。尾部为未知立体化学;单一异构体,其中SFC纯度=96.6%。

[0777] 使用针对化合物45详述的步骤(步骤3至步骤5)以相同方式以3-异构体-2为起始物质合成化合物46。LCMS:C26H27FN2O5的计算值为466.5;观察值:467.4$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.76(d,J=8.40Hz,2H),7.57-7.53(m,5H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.18(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.92(m,1H),4.65(d,J=12.40Hz,1H),4.59(d,J=12.40Hz,1H),4.20(br s,1H),3.93(d,J=4.00Hz,1H),3.80-3.89(m,4H),3.71(d,J=9.60Hz,1H),3.53(dd,J=1.60,9.20Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376MHz,DMSO-d6):δ-118.209-118.259(m,1F)。SFC:98.0%;tR=6.24min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。尾部为未知立体化学;单一异构体,其中SFC纯度=98.0%。

[0778] 实例A9:合成化合物47和48

[0779] 

[0780] 步骤1:

[0781] 在室温下向4-溴-3-氯苯酚(1,9.04g,43.6mmol)于1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中添加碳酸铯(28.4g,87mmol)、3,4-环氧四氢呋喃(2,5g,58.1mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.65g,11.62mmol),并将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土床过滤;并用EtOAc(2×100mL)洗涤床。将滤液合并并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色胶状物的(±)-3。产率:8.8g(49%)。SFC:对映异构体比率=1:1(tR=2.10min和2.67min;柱:LUX-I-A3;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。

[0782] 步骤2:

[0783] 通过SFC(柱:LUX-I直链淀粉A3(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)分离8.8g(±)-3的对映异构体,得到呈米白色固体状的3-异构体-1和3-异构体-2。产率:3-异构体-1=3.4g以及3-异构体-2=3g。SFC:3-异构体-1:100%;tR=2.08min(柱:LUX-I-A3;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC:3-异构体-2:100%,tR=4.03min(柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:0.2%甲酸/异丙醇/乙腈)。使用针对对映异构体(±)-3的混合物开发的方法,将tR=2.08分钟的异构体明确地鉴定为3-异构体-1。尽管使用不同方法分析,但基于消除过程,将另一种异构体鉴定为3-异构体-2。单独地,将两种异构体用于进一步转化。

[0784] 步骤3:

[0785] 在室温下向3-异构体-1(3.4g,11.58mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(2.118mL,23.17mmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(0.116g,0.463mmol)并搅拌16小时。将反应混合物在0℃下用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭并用DCM(2×100mL)萃取。将合

并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;12% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的4-异构体-1。产率:4.0g(91%)。

[0786] 步骤4:

[0787] 在室温下向4-异构体-1(3.8g,10.06mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.975g,20.12mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.83g,15.09mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.736g,1.006mmol)并在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈胶状物的5-异构体-1。产率:3.0g(69%)。

[0788] 步骤5:

[0789] 在室温下向6(1.0g,2.385mmol)于ACN(10mL)和水(3.33mL)中的搅拌溶液中添加5-异构体-1(1.013g,2.385mmol)和K_2CO_3(0.989g,7.15mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.311g,0.477mmol)并在85℃下搅拌16小时。用1g6再进行两个批次。将所有三个批次混合以进行处理和纯化。将反应物冷却至室温,用冰冷的水(25mL)淬灭并用5% MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;4% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性固体状的7-异构体-1。产率:2.1g(对于3个批次)。LCMS:$C_{35}H_{41}ClN_2O_7$的计算值为637.17。观察值:637.2$[M+]^+$。

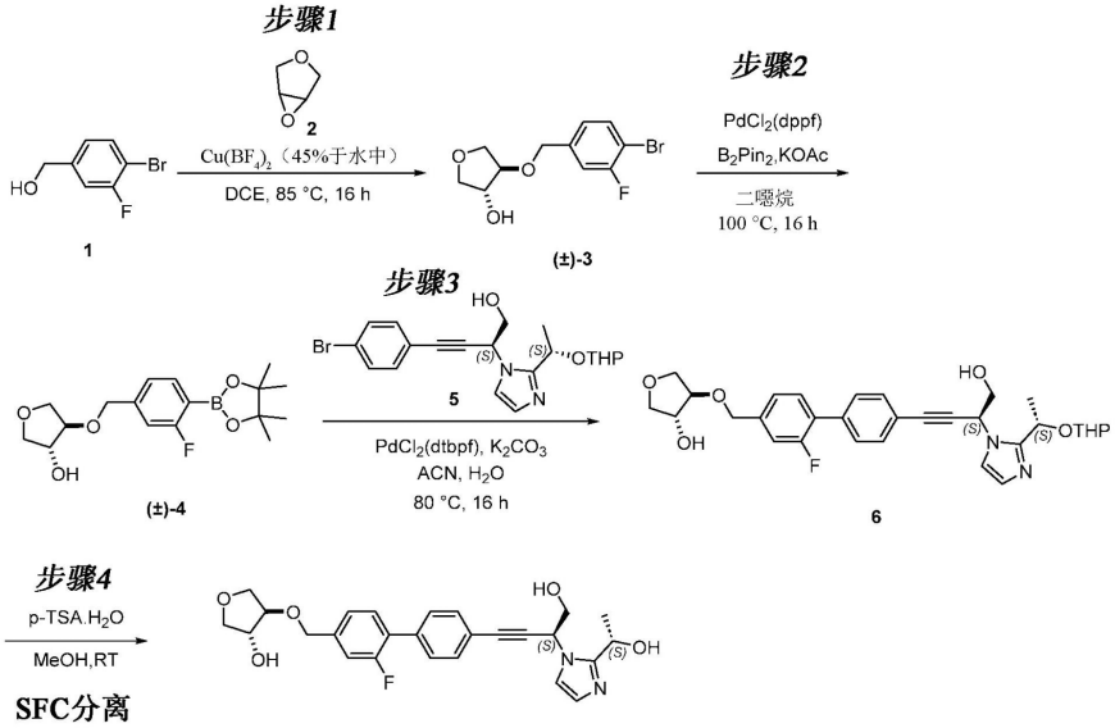
[0790] 步骤6:

[0791] 在0℃下向7-异构体-1(250mg,0.392mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(224mg,1.177mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)淬灭。将水层用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(2×5mL)洗涤,随后用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C8(19*150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物47。产率:45mg(24%)。LCMS:$C_{25}H_{25}ClN_2O_5$的计算值为468.93。观察值:469.0$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.37-7.35(m,2H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),7.07(dd,J=2.4,8.6Hz,1H),6.84(d,J=0.8Hz,1H),5.68(t,J=6.0Hz,1H),5.55-5.52(m,2H,与D2O交换),5.37(d,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.75(d,J=3.6Hz,1H),4.22(br s,1H),4.07(dd,J=4.4,10.4Hz,1H),3.94-3.91(m,1H),3.89-3.79(m,2H),3.80(d,J=10.0Hz,1H),3.60(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。SFC:98.5%;tR=6.18min(柱:LUX-I直链淀粉-3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的乙腈和MeOH)。尾部为反式几何。非对映异构体比率=98.53:1.46(基于SFC)。

[0792] 通过使用针对化合物47的步骤-3至步骤-6中详述的程序合成50mg化合物48。LCMS:$C_{25}H_{25}ClN_2O_5$的计算值为468.15,观察值:469.0$[M+1]^+$1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.37-7.35(m,2H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),7.07(dd,J=2.8,8.6Hz,1H),6.84(d,J=1.2Hz,1H),5.69(t,J=6.0Hz,1H),5.55-5.52(m,2H,

与D2O交换),5.37(d,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),4.98-4.91(m,1H),4.75(d,J=3.6Hz,1H),4.23(br s,1H),4.09-4.05(m,1H),3.94-3.91(m,1H),3.87(t,J=6.0Hz,2H),3.80(d,J=10.0Hz,1H),3.60(dd,J=1.6,9.4Hz,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。SFC:99.59%;tR=8.92min(柱:LUX-I直链淀粉-3;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的乙腈和MeOH)。尾部为反式几何。非对映异构体比率=99.59:0.4。

[0793] 实例A10:合成化合物49和50

[0794] 

[0795] 步骤1:

[0796] 在室温下向3,4-环氧四氢呋喃(2,10.50g,122mmol)于DCE(300mL)中的搅拌溶液中添加(4-溴-3-氟苯基)甲醇(1,10g,48.8mmol)。在室温下向所述反应混合物中添加四氟硼酸铜(II)(3.34mL,9.75mmol),并将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(250mL)淬灭并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的(±)-3。产率:1.3g(8%)。

[0797] 步骤2:

[0798] 向(±)-3(3g,10.31mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.93g,15.46mmol)和乙酸钾(3.03g,30.9mmol)。将反应混合物脱气5分钟,之后添加PdCl2(dppf)(0.754g,1.031mmol)。将混合物再次用氮气脱气2分钟,并随后在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的(±)-4。产率:2g(53%)。

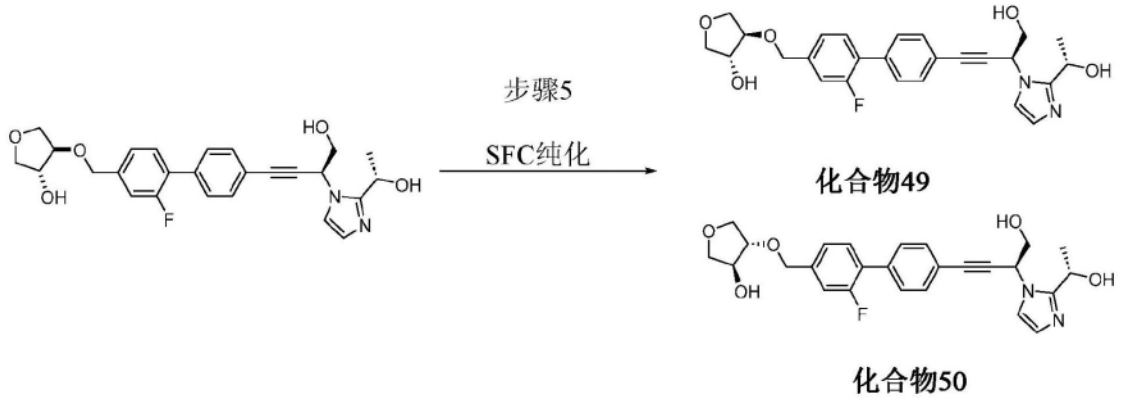
[0799] 步骤3:

[0800] 在室温下向5(3.1g,7.39mmol)于乙腈(60mL)和水(60mL)中的搅拌溶液中添加

(±)-4(3.63g,10.72mmol)和K2CO3(3.07g,22.18mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.482g,0.739mmol)并且继续吹扫2分钟,并随后在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;6%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的6。产率:2g(40%)。LC-MS:C31H35FN2O6的计算值为550.6,观察值:551.2[M+1]$^+$。

[0801] 步骤4:

[0802] 在室温下向6(2g,3.63mmol)于MeOH(90mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(2.073g,10.90mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除反应物中的挥发物,并将粗残余物用饱和NaHCO3溶液(50mL)碱化。将水层用20% MeOH/DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na2SO4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C8(19x 150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈浅黄色固体状的产物。产率:0.5g(53%)。LC-MS:C26H27FN2O5的计算值为466.5,观察值:467.3[M+1]$^+$。产物为非对映异构体的混合物;尾部为外消旋。

[0803] 

[0804] 步骤5:

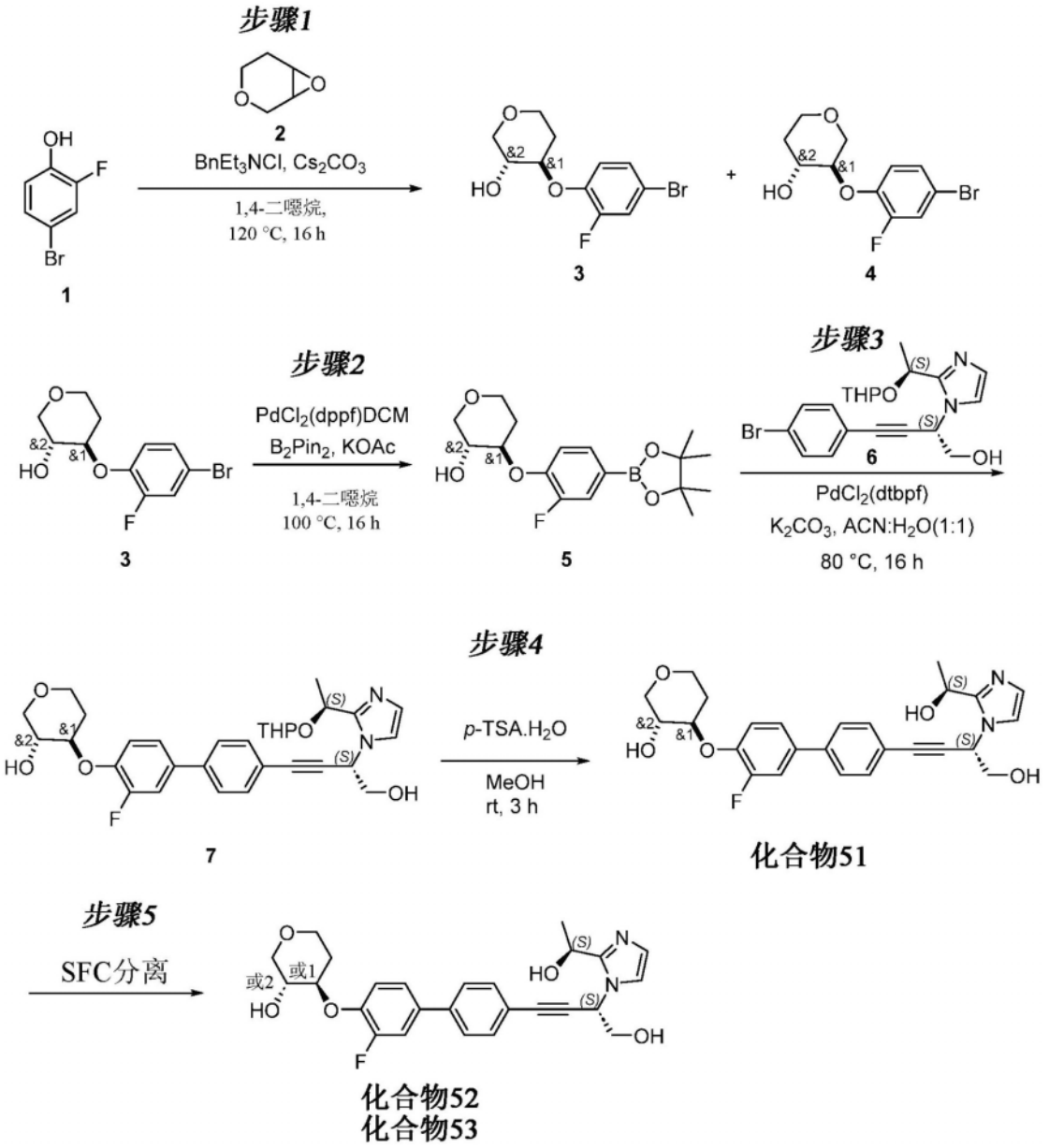
[0805] 通过使用SFC纯化(柱:Chiralpak IH(250X 20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的IPA[65:35])分离500mg产物,得到呈米白色固体状的化合物49*(t_R=2.40min)和呈米白色固体状的化合物50*(t_R=5.62min)。(*表示任意分配的立体化学)。

[0806] 化合物49:产率:159mg。LC-MS:C26H27FN2O5的计算值为466.5,观察值:467.3[M+1]$^+$。SFC纯度=100%。非对映异构体过量(de)=100%

[0807] 化合物50:产率:153mg。LC-MS:C26H27FN2O5的计算值为466.5,观察值:467.3[M+1]$^+$。SFC纯度=99.7%。非对映异构体过量(de)=99.5%

[0808] 实例A11:合成化合物51、52和53

[0809]



[0810] 步骤1:

[0811] 在室温下向4-溴-2-氟苯酚(1,7.63g,40.0mmol)于1,4-二噁烷(120mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(24.41g,74.9mmol)、2(5g,49.9mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.275g,9.99mmol)。添加完成后,将所得反应混合物加热至120℃并搅拌16小时。用7.63g 1再进行一个批次。将两个批次混合以进行处理和纯化。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土床过滤。用EtOAc(2×100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。所获的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到7g呈无色胶状物的3和4的混合物。此外,将3和4的混合物(3.1g,5.32mmol)通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;3%EtOAc/DCM)再纯化,得到呈无色液体状的3(TLC上的极性斑点)以及呈米白色固体状的4(TLC上的非极性斑点)。通过2D实验完成所需异构体的鉴定。产率:3=2.6g以及4=450mg。

[0812] 步骤2:

[0813] 在室温下向3(2.6g,8.93mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾

(2.191g,22.33mmol)和双(频哪醇合)二硼(5.67g,22.33mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)DCM(0.729g,0.893mmol),将所得反应混合物加热至100℃并持续16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(15mL)稀释,并通过硅藻土床过滤。用EtOAc(2×15mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液用水(15mL)洗涤。将水层用EtOAc(3×80mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的5。产率:2.7g(71%)。

[0814] 步骤3:

[0815] 在室温下向6(1.5g,4.44mmol)于乙腈(25mL)和水(25mL)中的搅拌溶液中添加5(2.79g,6.65mmol)和碳酸钾(1.839g,13.31mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.289g,0.444mmol)。将所得反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×90mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。所获的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的7。产率:950mg(38%)。LCMS:C31H35FN2O6的计算值为550.63,观察值:551.4 $[M+1]^+$。

[0816] 步骤4:

[0817] 在0℃下向7(950mg,1.725mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(985mg,5.18mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应物在0℃下用饱和NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所获的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的化合物51。产率:460mg(57%)。LCMS:C26H27FN2O5的计算值为466.51,观察值:467.2$[M+1]^+$。

[0818] 步骤5:

[0819] 通过SFC(柱:I-直链淀粉-A(250*20)mm,5Nμm;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH(70:30))分离450mg化合物51的非对映异构体,得到呈米白色固体状的化合物52和化合物53。

[0820] 产率:化合物52=200mg以及化合物53=180mg。

[0821] 化合物52:LCMS:C26H27FN2O5的计算值为466.51,观察值:467.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.70(dd,J=1.60,6.80Hz,2H),7.61(dd,J=2.00,12.80Hz,1H),7.52(dd,J=1.60,6.80Hz,2H),7.48(dd,J=1.60,8.80Hz,1H),7.42-7.37(m,1H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.32(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.37-4.35(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.84-3.79(m,2H),3.60-3.59(m,1H),3.46-3.41(m,1H),3.17(dd,J=8.80,11.40Hz,1H),2.10-2.07(m,1H),1.57-1.50(m,4H)。

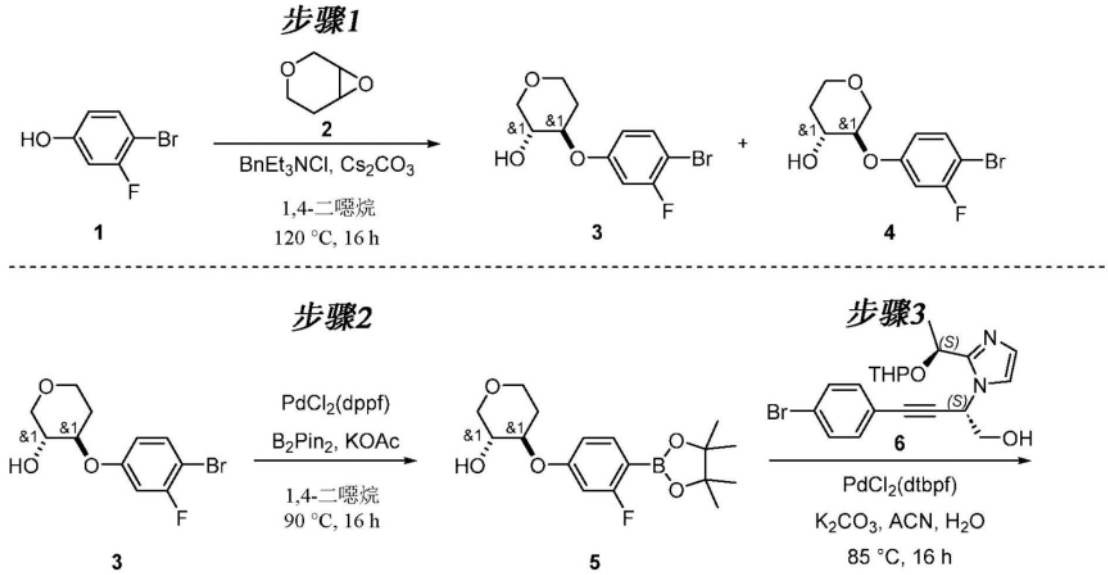
[0822] 1-直链淀粉-A_0.5%IPAm于MeOH中,tR=7.51min。尾部部分为未知立体化学,单一异构体。

[0823] 化合物53:1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.70(d,J=8.40Hz,2H),7.61(dd,J=

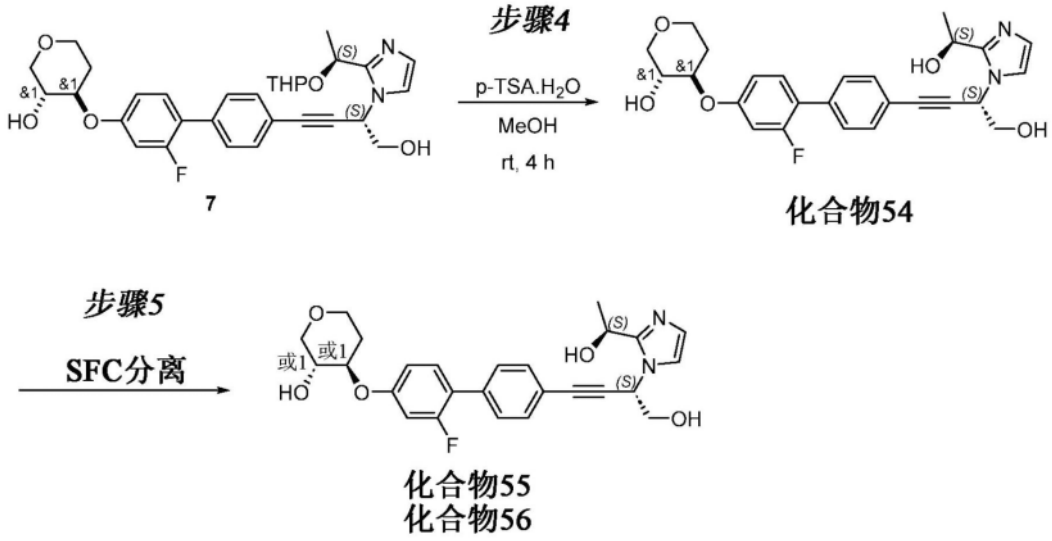
2.40,12.80Hz,1H),7.52(d,J＝8.40Hz,2H),7.48(dd,J＝1.60,8.80Hz,1H),7.42-7.37(m,1H),7.36(app d,J＝1.20Hz,1H),6.84(app d,J＝1.20Hz,1H),5.69(t,J＝6.00Hz,1H),5.54(t,J＝6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),5.32(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.36-4.35(m,1H),3.87(t,J＝6.00Hz,2H),3.84-3.79(m,2H),3.60-3.59(m,1H),3.44(dd,J＝8.80,10.80Hz,1H),3.17(dd,J＝8.80,11.20Hz,1H),2.10-2.07(m,1H),1.57-1.50(m,4H)。

[0824] 1-直链淀粉-A_0.5%IPAm于MeOH中,tR＝11.35min。尾部部分为未知立体化学;非对映异构体比率＝98.7:1.3。

[0825] 实例A12:合成化合物54、55和56



[0826]



[0827] 步骤1:

[0828] 在室温下向4-溴-3-氟苯酚(1,5g,26.2mmol)于1,4-二噁烷(120mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(17.06g,52.4mmol)、3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚烷(2,3.41g,34.0mmol)和苄基三乙基氯化铵(1.193g,5.24mmol)。将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。用5g 1再进行一个批次。将两个批次混合以进行处理和纯化。将反应物冷却至室温,通过硅藻土床过

滤,并用EtOAc(2×100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到10g 3和4的混合物。

[0829] 此外,通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;3%EtOAc/DCM)分离异构体(3和4),得到4.5g呈无色胶状物的3。产率:4.5g(来自两个批次)。根据2D NMR(COSY和HSQC)实验确认3的结构。

[0830] 步骤2:

[0831] 在室温下向3(1.1g,3.78mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.113g,11.34mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.919g,7.56mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.276g,0.378mmol)并将所得反应混合物加热至90℃持续16小时。随后将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(20mL×2)洗涤硅藻土垫。将合并的滤液用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;25%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到呈米白色固体状的5。产率:1.3g(81%)。

[0832] 步骤3:

[0833] 在室温下向6(1.0g,2.385mmol)于乙腈(3mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加K2CO3(0.989g,7.15mmol)和5(1.048g,3.10mmol)。将反应混合物用N_2吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.311g,0.477mmol),并将所得反应混合物加热至85℃持续16小时。将反应混合物用冰水(10mL)淬灭并用5% MeOH/DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所获的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性固体状的7。产率:0.9g(55%)。LCMS:$C_{31}H_{35}FN_2O_6$的计算值为550.63,观察值:551.3$[M+1]^+$。

[0834] 步骤4:

[0835] 在室温下向7(0.3g,0.545mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.311g,1.634mmol)。将所得反应混合物搅拌4小时。将反应混合物在0℃下用饱和NaHCO3溶液淬灭。进行另外三个批次,每个批次使用300mg的7。混合所有批次以进行处理和纯化。将合并的悬浮液用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(3×15mL)和盐水溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所获的粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物54。产率:250mg(四个批次的组合产率)。通过使用上述程序,另外合成100mg化合物54。混合两个批次,得到350mg化合物54。$C_{26}H_{27}FN_2O_5$的计算值为466.51,观察值:467.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.54(m,4H),7.46(t,J=9.20Hz,1H),7.36(app d,J=0.80Hz,1H),7.05(dd,J=2.40,13.20Hz,1H),6.96(dd,J=2.40,8.60Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.28(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),4.94(t,J=6.40Hz,1H),4.36(m,1H),3.85-3.77(m,4H),3.58-3.54(m,1H),3.45(t,J=2.40Hz,1H),3.17(dd,J=8.80,11.20Hz,1H),2.11(d,J=10.40Hz,1H),1.54-1.50(m,4H)。19F(MHz,DMSO-d6):δ-115.764。LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于MeOH中(tR=3.65和5.86min)。

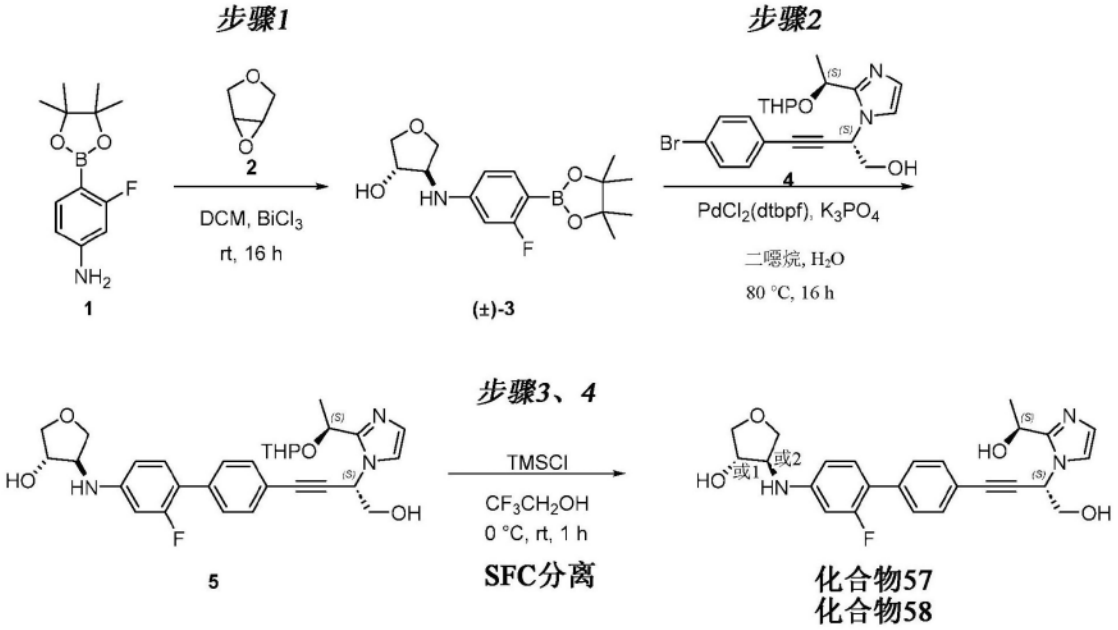
[0836] 步骤5:

[0837] 通过SFC(柱:Lux A3-(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的ACN:MeOH(60:40))分离化合物54的非对映异构体(335mg),得到呈米白色固体状的化合物55和化合物56。产率:化合物55=98mg以及化合物56=220mg。

[0838] 通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒:230-400筛目大小;6%MeOH/DCM)再纯化90mg不纯化合物55,得到43mg呈米白色固体状的化合物55。化合物55的1H NMR数据与化合物54相同。尾部部分为未知立体化学;非对映异构体比率=96.7:0.3;LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于MeOH中;tR=3.43min。

[0839] 通过反相制备型HPLC(柱:X-SELECT C18(250*19mm)5μm;洗脱剂:含0.1%碳酸氢铵的水和乙腈)再纯化190mg不纯化合物56,得到26mg呈米白色固体状的化合物56。化合物56的1H NMR数据与化合物54相同。尾部部分为未知立体化学;非对映异构体比率=99.7:0.3;LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于MeOH中;tR=5.67min。

[0840] 实例A13:合成化合物57和58

[0841] 

[0842] 步骤-1:

[0843] 在室温下向3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1,5.0g,21.09mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(2,1.476mL,21.09mmol)和氯化铋(III)(0.665g,2.109mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(150mL)淬灭。通过硅藻土垫过滤无机固体。接着用DCM(4×150mL)洗涤硅藻土床。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-3。产率:4.0g(51%)。LC-MS:$C_{16}H_{23}BFNO_4$的计算值为323.17,观察值:324.2$[M+1]^+$。

[0844] 步骤-2:

[0845] 在室温下向4(3.24g,7.74mmol)于二噁烷(20mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加(±)3(2.5g,7.74mmol)和磷酸三钾(3.28g,15.47mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.504g,0.774mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所

得反应混合物在80℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤掉无机固体,并用10%MeOH/DCM(3×150mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将所得残余物通过MPLC(使用手动填充的筒SiO_2 230-400筛目大小;5% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈棕色固体状的5。产率:1.79g(40%)。LC-MS:$C_{30}H_{34}FN_3O_5$的计算值为535.62,观察值:536.2$[M+1]^+$。

[0846] 步骤-3:

[0847] 在0℃下向5(1.64g,3.06mmol)于三氟乙醇(17mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.270mL,3.06mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。随后减压蒸发挥发物。向所得残余物中添加饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的5。产率:0.57g(41%)。LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。

[0848] 步骤-4:

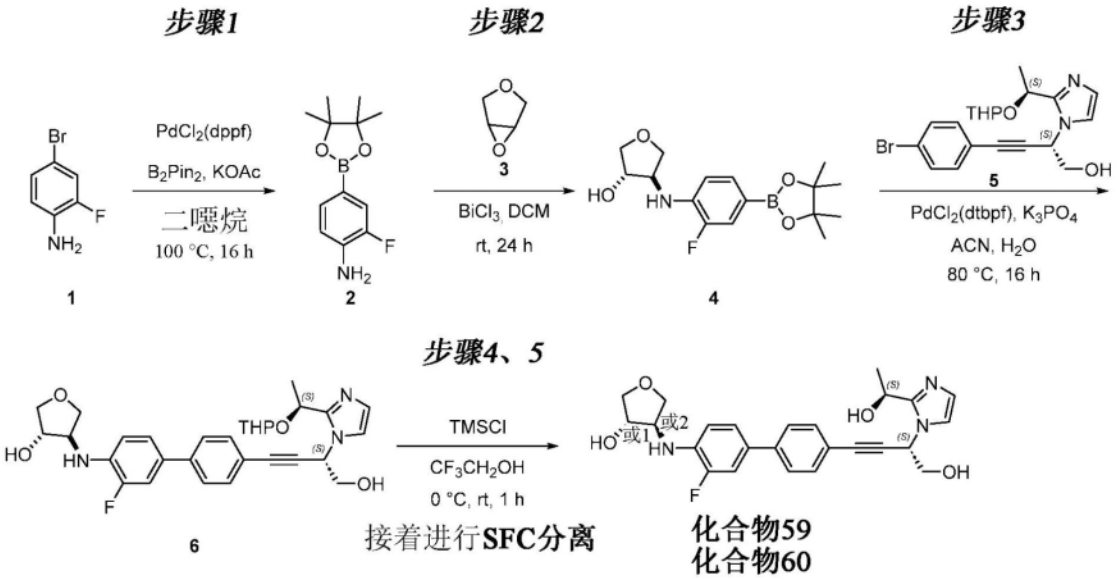
[0849] 通过SFC(柱:Lux A3(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的甲醇[60:40])分离570mg 5的非对映异构体,得到呈米白色固体状的化合物57和化合物58。产率:化合物57(tR=8.37min)=176mg以及化合物58(tR=9.97min)=130mg。通过反相色谱法(柱:Redisep Gold;C18 SiO_2;洗脱剂:含28%10mM碳酸氢铵的水:ACN)再纯化不纯化合物58,得到化合物58。产率:化合物58(tR=9.97min)=120mg。

[0850] 化合物57:LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.49(s,4H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),7.29(t,J=9.20Hz,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),6.59(dd,J=2.00,8.80Hz,1H),6.54(dd,J=2.00,14.40Hz,1H),6.40(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.34(d,J=3.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.06-4.04(m,2H),3.88-3.84(m,3H),3.67-3.62(m,2H),3.57(dd,J=1.20,9.20Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[0851] 19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-117.2(dd,J=9.79,13.94Hz)。尾部部分为未知立体化学;单一异构体,其中SFC纯度=100%(LUX-1-直链淀粉3_0.5%IPAm于MeOH中,tR=8.37min)。

[0852] 化合物58:LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.49(s,4H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),7.29(t,J=9.20Hz,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),6.59-6.52(m,2H),6.40(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.34(d,J=3.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.06-4.04(m,2H),3.88-3.84(m,3H),3.67-3.62(m,2H),3.57(dd,J=1.60,9.60Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-117.2(dd,J=9.79,13.94Hz)。尾部部分为未知立体化学;dr=99:1(LUX-1-直链淀粉3_0.5%IPAm于MeOH中,tR=9.97min)。

[0853] 实例A14:合成化合物59和60

[0854] 

[0855] 步骤-1:

[0856] 在室温下向4-溴-2-氟苯胺(1,10g,52.6mmol)于二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(10.33g,105mmol)和双(频哪醇合)二硼(14.70g,57.9mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(3.85g,5.26mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(1L)洗涤。将滤液用盐水(1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;10%EtOAc/己烷)纯化,得到呈橙色固体状的2。产率:12.2g(92%)。LC-MS:$C_{12}H_{17}BFNO_2$的计算值为237.08,观察值:238.2$[M+1]^+$。

[0857] 步骤-2:

[0858] 程序改编自Tet.Lett.,43(2002)7891-7893。在室温下向2(6.9g,29.1mmol)于DCM(60mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(3,2.037mL,29.1mmol)和氯化铋(III)(0.918g,2.91mmol)并将反应混合物在相同温度下搅拌24小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(150mL)淬灭。通过硅藻土垫过滤无机固体,用EtOAc(2×500mL)洗涤。将合并的滤液用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色液体状的4。产率:4.95g(39%)。LC-MS:$C_{16}H_{23}BFNO_4$的计算值为323.17,观察值:324.0$[M+1]^+$。

[0859] 步骤-3:

[0860] 在室温下向5(2.60g,6.19mmol)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加4(2.0g,6.19mmol)和磷酸三钾(2.63g,12.38mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.403g,0.619mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(3×250mL)洗涤。将滤液减压浓缩。由此获得的粗物质通过MPLC(使用手动填充的筒$SiO_2$230-400筛目大小;7%MeOH/EtOAc)纯化,得到呈橙色固体状的6。产率:1.75g(51%)。LC-MS:$C_{30}H_{34}FN_3O_5$的计算值为535.62,观察值:536.0$[M+1]^+$。

[0861] 步骤-4:

[0862] 在0℃下向6(1.79g,3.34mmol)于2,2,2-三氟乙醇(17mL)中的搅拌溶液中添加三甲基氯硅烷(0.424mL,3.34mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。减压去除反应混合物

中的挥发物。将所获的残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)碱化,用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过反相制备型HPLC(柱:X bridge 5mm C8(250*19)μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的6(尾部为外消旋)。产率:0.9g(59%)。LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。

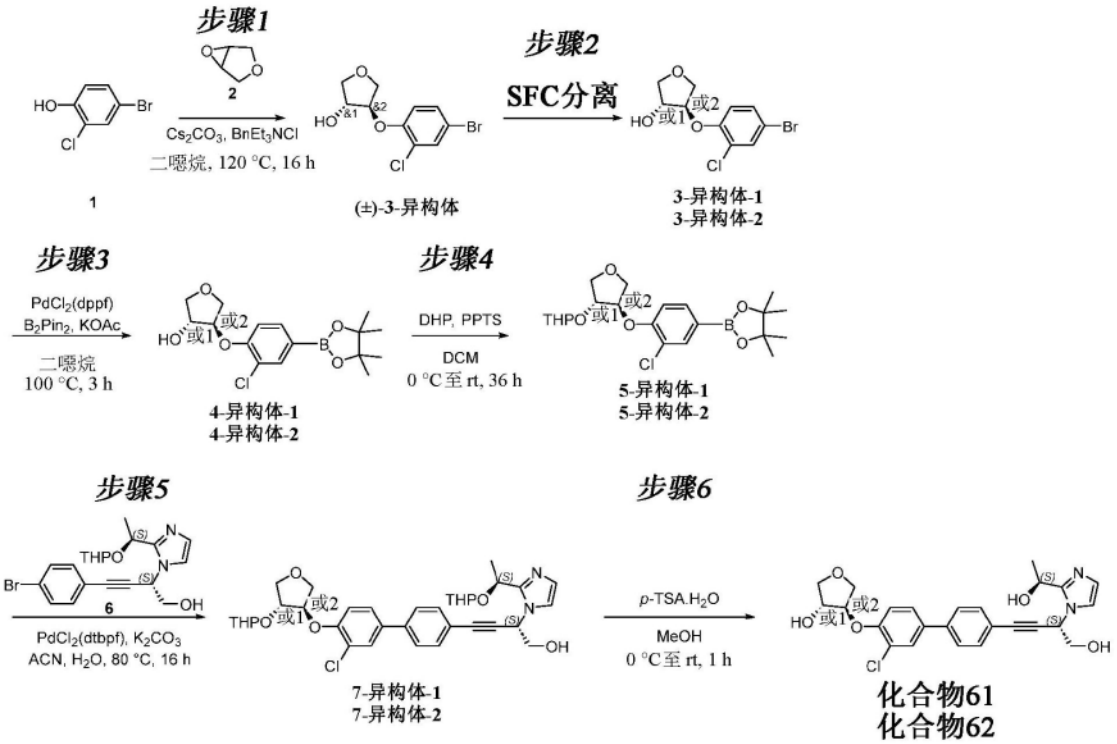
[0863] 步骤-5:

[0864] 通过SFC(PIC 22-017,Lux A1(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的IPA[65:35])分离6的非对映异构体(尾部为外消旋)(0.7g)。将洗脱份减压浓缩,得到化合物59(tR=4.63min)和化合物60(tR=6.06min)。产率:化合物59(tR=4.63min)=130mg以及化合物60(tR=6.06min)=180mg

[0865] 化合物59:LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.65(d,J=8.40Hz,2H),7.49-7.40(m,4H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.93(t,J=8.80Hz,1H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.67(m,2H,1H与D2O交换),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.32(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.13(br s,1H),4.10-4.06(m,1H),3.89-3.85(m,3H),3.75-3.72(m,2H),3.57(dd,J=2.00,9.40Hz,1H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-132.801。单一异构体,其中SFC纯度=100%(LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于IPA中,tR=4.63min)

[0866] 化合物60:LC-MS:$C_{25}H_{26}FN_3O_4$的计算值为451.49,观察值:452.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.65(dd,J=2.00,6.60Hz,2H),7.49-7.40(m,4H),7.35(app d,J=1.60Hz,1H),6.93(t,J=9.20Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.68(m,2H,1H与D2O交换),5.53(t,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.32(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),4.94-4.92(m,1H),4.14-4.12(m,1H),4.10-4.06(m,1H),3.89-3.85(m,3H),3.75-3.72(m,2H),3.57(dd,J=2.00,9.20Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-132.81。非对映异构体比率:99.5:0.5(LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于IPA中,tR=6.07min)。

[0867] 实例A15:合成化合物61和62

[0868] 

[0869] 步骤-1和2:

[0870] 在室温下向4-溴-2-氯苯酚(1,8g,38.6mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(2,5.53mL,77mmol)、碳酸铯(18.85g,57.8mmol)和苄基三乙基氯化铵(1.75g,7.71mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体,用EtOAc(2×100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的(±)-3。产率=7g(56%)。用8g 4-溴-3-氯苯酚(1)再进行一个批次,得到8.0g(±)-3。将两个批次混合,并且通过SFC(柱:Chiral Pak ASH-(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.2%甲酸的异丙醇:ACN[85:15])分离异构体。将洗脱份减压浓缩,得到3-异构体-1(t_R=3.54min)和3-异构体-2(t_R=4.57min)。产率=3-异构体-1:5g(ee=100%)以及3-异构体-2:4.5g(ee=99%)。将两种异构体单独地用于进一步转化。

[0871] 步骤-3:

[0872] 在室温下向3-异构体-1(3g,10.22mmol)于二噁烷(30mL)中的溶液中添加乙酸钾(3.01g,30.7mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.89g,15.33mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.374g,0.511mmol)并再吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的4-异构体-1。产率=3.4g(88%)。

[0873] 步骤-4:

[0874] 在室温下向4-异构体-1(5g,14.68mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加DHP(2mL,22.02mmol)和PPTS(0.369g,1.468mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌36小时。将反应物用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)淬灭并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,

100-200筛目大小;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的硼酸酯5-异构体-1。产率=4g(59%)。

[0875] 步骤-5:

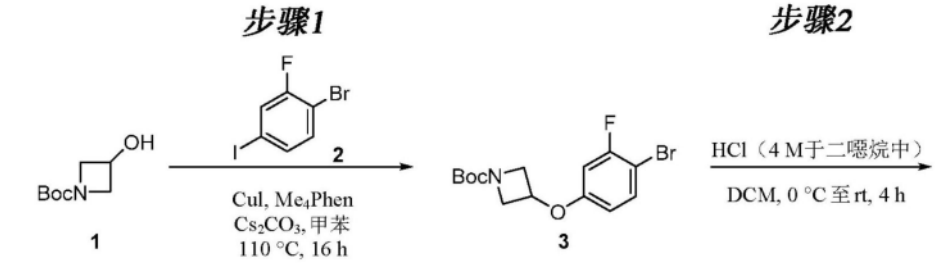
[0876] 在室温下向6(2g,4.77mmol)于乙腈(15mL)和水(15mL)中的溶液中添加硼酸酯5-异构体-1(3.04g,7.15mmol)和碳酸钾(1.978g,14.31mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.311g,0.477mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,之后将反应物用水(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的7-异构体-1。产率:1.1g(34%)。LC-MS:C35H41ClN2O7的计算值为637.17,观察值:637.2$[M]^+$和638.2$[M+1]^+$。

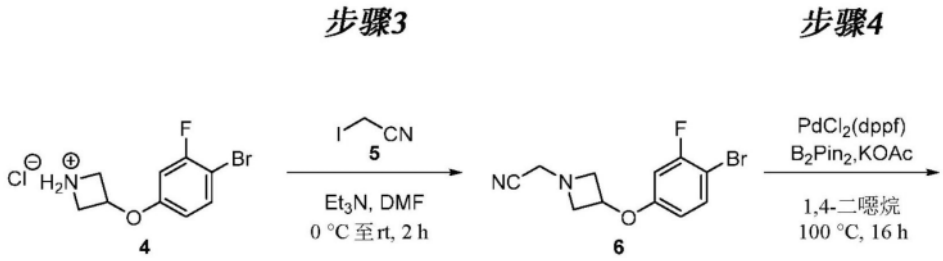
[0877] 步骤-6:

[0878] 在0℃下向7-异构体-1(200mg,0.314mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(179mg,0.942mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(40mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的化合物61。产率:35mg(23%)。LC-MS:C25H25ClN2O5的计算值为468.93;观察值:469.0$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.81(d,J=2.40Hz,1H),7.72(dd,J=2.00,6.40Hz,2H),7.68(dd,J=2.40,8.80Hz,1H),7.53(dd,J=2.00,6.60Hz,2H),7.38(s,1H),7.35(d,J=8.80Hz,1H),6.87(s,1H),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.56-5.53(m,2H,与D2O交换),5.40(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.94(m,1H),4.82-4.81(m,1H),4.25(br s,1H),4.10(dd,J=4.00,10.40Hz,1H),3.95(dd,J=4.40,9.20Hz,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.82(d,J=10.00Hz,1H),3.63(dd,J=2.00,9.20Hz,1H),1.51(t,J=6.80Hz,3H)。单一异构体,尾部为未知立体化学;SFC纯度=95.2%(1-纤维素Z_0.5%IPAm于MeOH中;t_R=12.37min)。

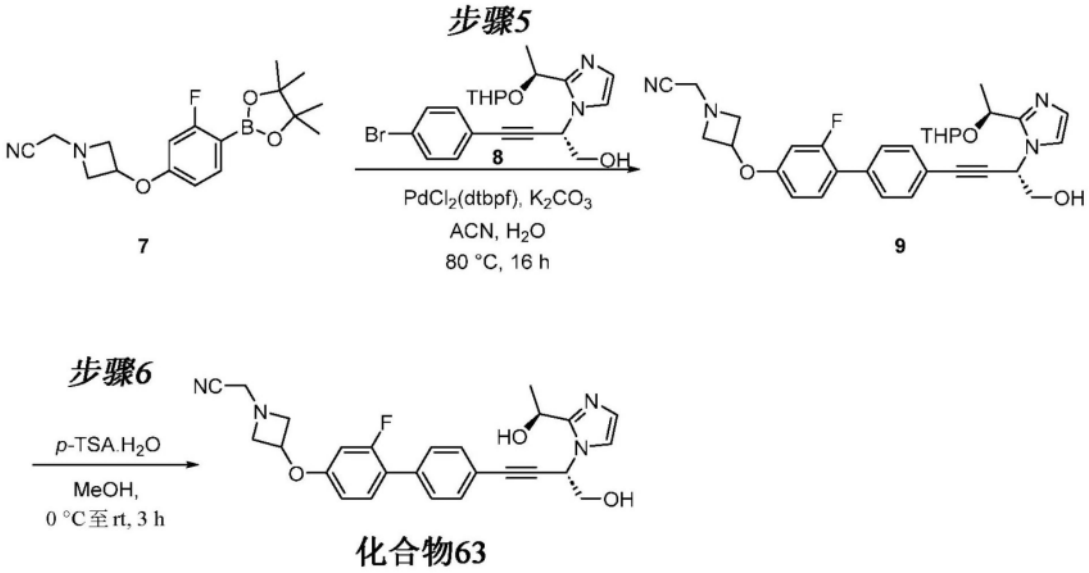
[0879] 通过遵循化合物61的步骤-3至步骤-6的相同程序来合成化合物62。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.81(d,J=2.40Hz,1H),7.72(d,J=8.40Hz,2H),7.67(dd,J=2.40,8.80Hz,1H),7.53(d,J=8.40Hz,2H),7.36(s,1H),7.36-7.34(m,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.68(t,J=5.60Hz,1H),5.56-5.52(m,2H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.81(app d,J=4.00Hz,1H),4.25(br s,1H),4.10(dd,J=4.00,10.40Hz,1H),3.95(dd,J=4.40,9.20Hz,1H),3.89-3.81(m,3H),3.63(dd,J=2.00,9.40Hz,1H),1.51(t,J=6.40Hz,3H)。单一异构体,尾部为未知立体化学;SFC纯度=94.5%(1-纤维素Z_0.5% IPAm于MeOH中;t_R=13.41min)。

[0880] 实例A16:合成化合物63





[0881]



[0882] 步骤-1:

[0883] 在室温下向3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯琳(Me4Phen,0.471g,1.99mmol)于甲苯(50mL)中的溶液中添加碘化铜(I)(0.190g,0.99mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1,3.80g,21.93mmol)、1-溴-2-氟-4-碘苯(2,6.0g,19.94mmol)和碳酸铯(12.99g,39.9mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟并在110℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液浓缩,并所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;18% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3。产率=5g(92%)。LCMS:C14H17BrFNO3的计算值为346.19;观察值:246.2[M-Boc]$^+$和248.0[M-Boc+2]$^+$。

[0884] 步骤-2:

[0885] 在0℃下向3(5g,14.45mmol)于二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4.0M于二噁烷中,28.9mL,115.6mmol),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。减压去除挥发物;将粗残余物与甲苯(100mL×2)共蒸馏。将所得固体用50% EtOAc/己烷(100mL)研磨。过滤固体并真空干燥,得到呈米白色固体状的4。产率=3.6g(89%)。LCMS:C9H10BrFNO$^+$的计算值:

245.99;观察值:246.0[M]$^+$和248.0[M+2]$^+$。

[0886] 步骤-3:

[0887] 在0℃下向4(3.4g,12.03mmol)于DMF(25mL)中的溶液中添加三乙胺(5.03mL,36.1mmol)和碘乙腈(5,1.05mL,14.44mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用冰冷的水(100mL)淬灭,并且过滤沉淀的固体。将其进一步用已烷洗涤并干燥,得到呈米白色固体状的6。产率=2.9g(84%)。LCMS:C11H10BrFN2O的计算值为285.12;观察值:284.8[M]$^+$和286.8[M+2]$^+$。

[0888] 步骤-4:

[0889] 在室温下向6(2.9g,10.17mmol)于二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.99g,30.5mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.87g,15.26mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.415g,0.50mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液用水(250mL)洗涤。分离各层,并将水层用EtOAc(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的7。产率=2.9g(71%)。LCMS:C17H22BFN2O3的计算值为332.18;观察值:333.4[M+1]$^+$。

[0890] 步骤-5:

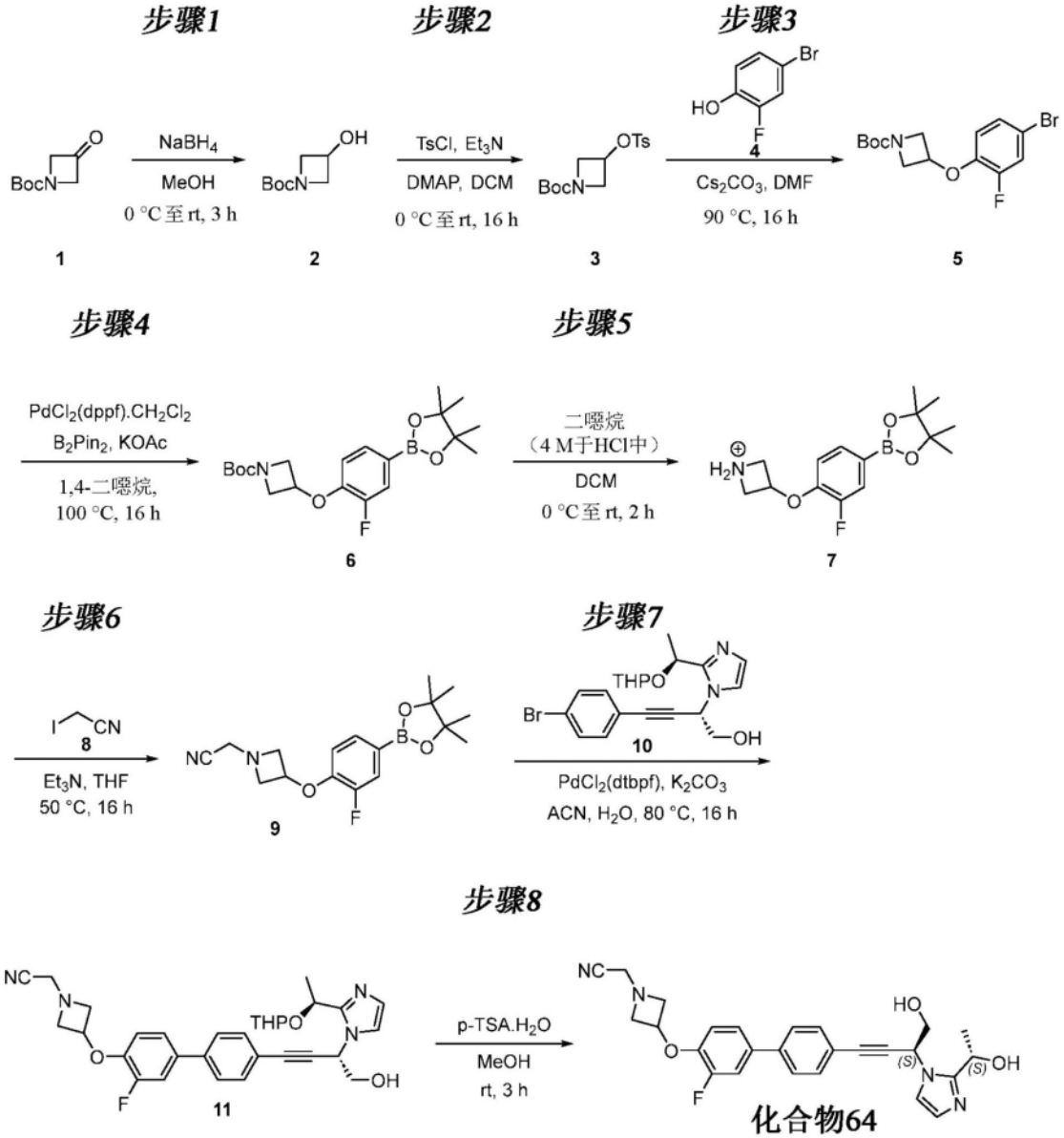
[0891] 在室温下向8(0.5g,1.43mmol)于乙腈(8mL)和水(3mL)中的溶液中添加7(0.59g,1.78mmol)和K_2CO_3(0.49g,3.58mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.078g,0.12mmol)并在80℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的9。产率:320mg(47%)。LCMS:C31H33FN4O4的计算值为544.62;观察值:545.2[M+1]$^+$。

[0892] 步骤-6:

[0893] 在0℃下向9(0.31g,0.57mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.32g,1.70mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。随后减压去除挥发物。将所得残余物溶解于10% MeOH/DCM(100mL)并用10% NaHCO3溶液(20mL)洗涤。将有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(20*150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物63。产率:55mg(21%)。LCMS:C26H25FN4O3的计算值为460.50;观察值:461.0[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.56-7.52(m,4H),7.48(t,J=8.80Hz,1H),7.35(d,J=0.80Hz,1H),6.91-6.82(m,3H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.91(m,2H),3.88-3.81(m,4H),3.75(s,2H),3.26-3.23(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-115.21。单一异构体,其中SFC纯度为100%(1-纤维素-Z_0.5%IPAm于MeOH中,tR=3.50min)。

[0894] 实例A17:合成化合物64

[0895]



[0896] 步骤-1:

[0897] 在0℃下在氮气气氛下向3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1,25g,146mmol)于MeOH(200mL)中的搅拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(5.52g,146mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(200mL)并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色液体状的2。产率:23g(86%)。

[0898] 步骤-2:

[0899] 在0℃下在氮气下向2(3g,17.32mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(7.24mL,52.0mmol)、DMAP(212mg,1.732mmol)和对甲苯磺酰氯(4.29g,22.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;15-20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈油性液体状的3。产率:5g(84%)。

[0900] 步骤-3:

[0901] 在室温下在氮气下向3(5g,15.27mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(14.93g,45.8mmol)和4-溴-2-氟苯酚(4,1.844ml,16.80mmol),并将所得反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;15-20% EtOAc/已烷)纯化,得到呈白色固体状的5。产率:4.2g(75%)。

[0902] 步骤-4:

[0903] 在室温下向5(2g,5.78mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.701g,17.33mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.201g,8.67mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(0.236g,0.289mmol),并用氮气继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土床过滤。用EtOAc(100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;20% EtOAc/已烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的6。产率:2g(79%)。

[0904] 步骤-5:

[0905] 在0℃下向6(2.0g,5.09mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M于1,4二噁烷中,3.81mL,15.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除反应混合物中的挥发物,得到呈浅黄色固体状的7。粗物质无需任何纯化即可进行至下一步骤。产率=1.4g(78%)。LC-MS:$C_{15}H_{22}BFNO_3^+$的计算值为294.1,硼酸的观察值:294.2[M]$^+$和212[M]+。

[0906] 步骤-6:

[0907] 在0℃下向7(1.3g,3.94mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加三乙胺(3.85mL,27.6mmol)和2-碘乙腈(8,0.573mL,7.89mmol),并将所得反应混合物在50℃下搅拌16小时。将反应物用水(50mL)淬灭。将水层用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;20% EtOAc/已烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的9。LC-MS:$C_{17}H_{22}BFN_2O_3$的计算值为332.1,硼酸的观察值:333.0[M+1]$^+$和251.0[M+1]$^+$。产率:800mg(57%)。

[0908] 步骤-7:

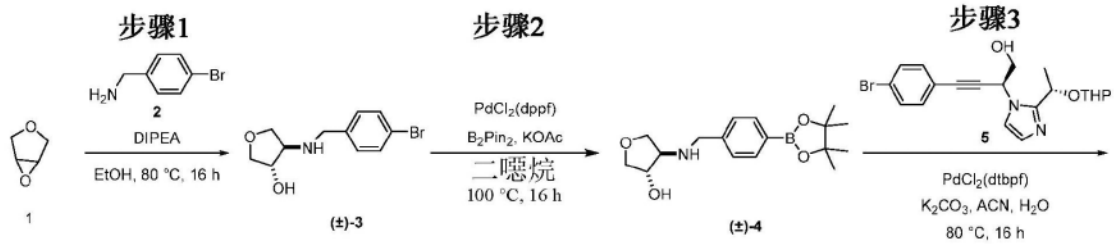
[0909] 向10(600mg,1.431mmol)于乙腈(10mL)和水(2.5mL)中的搅拌溶液中添加9(570mg,1.717mmol)和K_2CO_3(593mg,4.29mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(93mg,0.143mmol)并且用氮气再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的11。产率:250mg(31%)。LC-MS:$C_{31}H_{33}FN_4O_4$的计算值为544.6,观察值:545.3[M+1]$^+$。

[0910] 步骤-8:

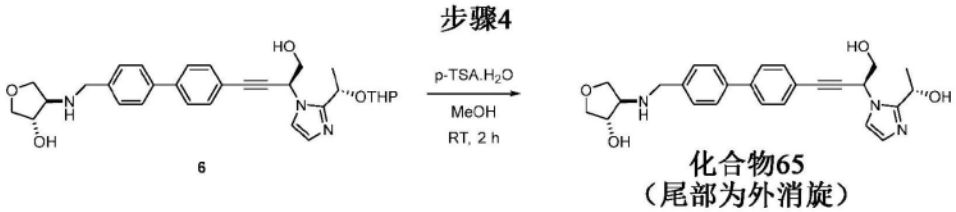
[0911] 在0℃下向11(250mg,0.459mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(262mg,1.377mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液(30mL)碱化并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗化合物通过SFC(柱:

CHIRALPAK-IH-(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的异丙醇[55:45])纯化并冻干,得到呈白色固体状的化合物64。产率=50mg(23%)。LC-MS:$C_{26}H_{25}FN_4O_3$的计算值为460.5,观察值:461.2[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.71-7.69(m,2H),7.66(dd,J=2.40,12.80Hz,1H),7.53(dd,J=1.60,6.60Hz,2H),7.49-7.46(m,1H),7.36(app d,J=1.60Hz,1H),7.08(t,J=8.80Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,1H),5.53(t,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.94(m,2H),3.88-3.81(m,4H),3.76(s,2H),3.30-3.27(m,2H,与溶剂水合并),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-133.94。CHIRALPAK-IH_0.5%IPAm于IPA中,tR=5.30min。单一异构体,其中SFC纯度=100%。

[0912] 实例A18:合成化合物65



[0913]



[0914] 步骤-1:

[0915] 在室温下向3,4-环氧四氢呋喃(1,6.94g,81mmol)于EtOH(50mL)中的搅拌溶液中添加4-溴苄胺(2,5g,26.9mmol)和DIPEA(23.47mL,134mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,用水(50mL)淬灭,并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;含40%乙腈的DCM)纯化粗残余物,得到呈浅黄色固体状的(±)-3。产率:2.1g(28%)。UPLC-MS:C11H14BrNO2的计算值为272.142,观察值:272.1[M]$^+$和274.1[M+2]$^+$。

[0916] 步骤-2:

[0917] 在室温下向(±)-3(2g,7.35mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.80g,11.02mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.164g,22.05mmol)。将反应混合物脱气5分钟,之后添加PdCl2(dppf)(0.538g,0.735mmol),并且再继续吹扫2分钟并在100℃下加热16小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于水(100mL)中并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;10% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色油状物的(±)-4。产率:1g(40%)。UPLC-MS:C17H26BNO4的计算值为319.2,观察值:320.3[M+1]$^+$。

[0918] 步骤-3:

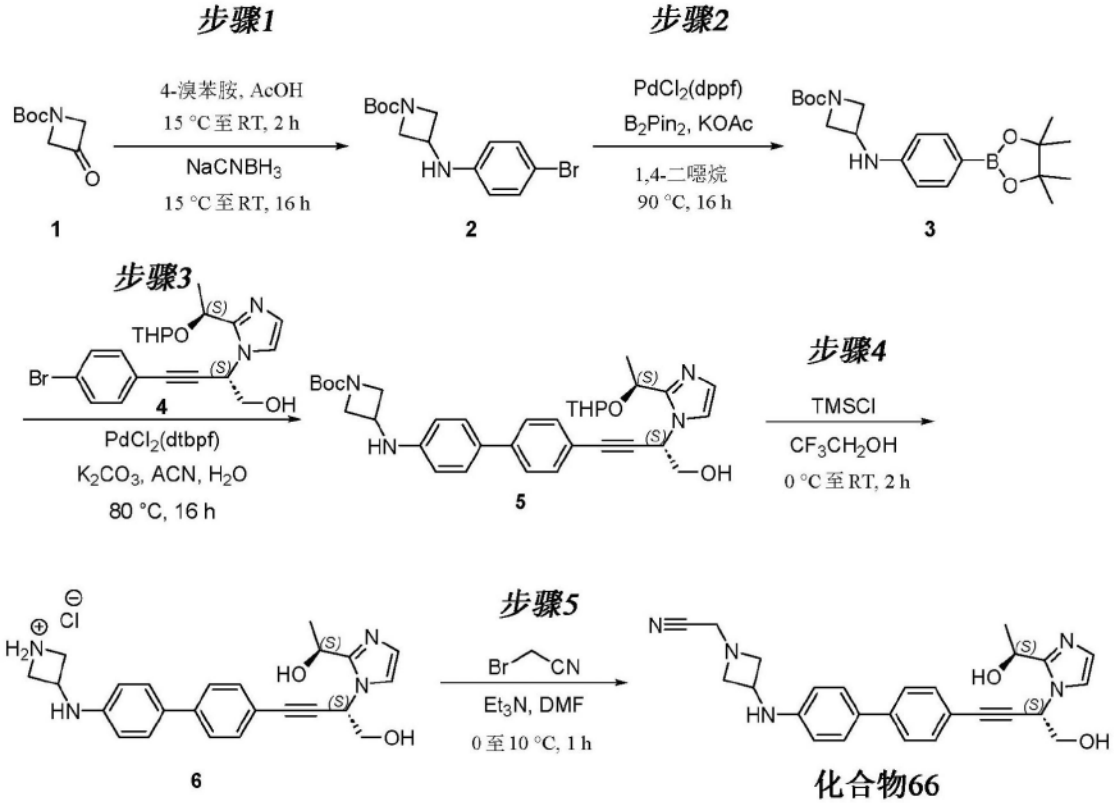
[0919] 在室温下向5(0.900g,2.14mmol)于乙腈(20mL)和水(20mL)中的搅拌溶液中添加

(±)-4(1.0g,3.22mmol)和K2CO3(0.890g,6.44mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.140g,0.215mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应物在80℃下搅拌16小时。如通过TLC监测的,反应混合物显示出极性斑点以及起始物质的形成。将反应混合物冷却至室温并用N_2吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加另一批PdCl2(dtbpf)(0.140g,0.215mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用20% MeOH/DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC($SiO_2$230-400筛目;10%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的6。产率:1g(66%)。UPLC-MS:C31H37N3O5的计算值为531.6,观察值:532.2$[M+1]^+$。

[0920] 步骤-4:

[0921] 在室温下向6(1.0g,1.881mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(1.073g,5.64mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应物中的挥发物,将粗残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)碱化。将水层用20% MeOH/DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质。将粗残余物通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C8(19x 150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到90mg米白色固体。将所得化合物通过SFC(柱:I纤维素B(250x 30)mm,5μm;洗脱剂:CO2:含0.5%异丙胺的MeOH(75:25))纯化,得到呈米白色固体状的化合物65。产率:60mg(7%)。UPLC-MS:C26H29N3O4的计算值为447.5,观察值:448.8$[M+1]^+$。产物为非对映异构体的混合物(尾部为外消旋)。

[0922] 实例A19:合成化合物66

[0923] 

[0924] 步骤-1:

[0925] 在15℃下向1-Boc-3-氮杂环丁酮(1,5.97g,34.9mmol)于AcOH(100mL)中的搅拌溶

液中添加4-溴苯胺(5g,29.1mmol),并将反应混合物在25℃下进一步搅拌2小时。向冷却至15℃的反应混合物中,在30分钟的时间段内逐份添加氰基硼氢化钠(5.48g,87mmol)。添加完成后,将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冰冷的水(500mL)淬灭并搅拌10分钟。过滤分离的固体,用冰冷的水(120mL)洗涤,并减压干燥,得到呈米白色固体状的2。产率:7g(66%)。

[0926] 步骤-2:

[0927] 在室温下向2(7g,21.39mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(8.15,32.1mmol)和乙酸钾(6.30g,64.2mmol),并将反应混合物用氮气吹扫15分钟。向反应混合物中添加PdCl2(dppf)(1.565g,2.139mmol),并将反应混合物加热至90℃并持续16小时。将反应混合物冷却至25℃并通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(50mL)洗涤垫,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;100-200筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的3。产率:4.8g(59%)。LC-MS:C20H31BN2O4的计算值为374.24,观察值:319.3[(M-t-Bu)+1]$^+$和275.3[(M-Boc)+1]$^+$。

[0928] 步骤-3:

[0929] 在25℃下向3(0.536g,1.431mmol)于乙腈(7mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加4(0.5g,1.192mmol)和碳酸钾(0.494g,3.58mmol)。在氮气鼓泡通过反应混合物15分钟后,添加PdCl2(dtpbf)(0.078g,0.119mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃,用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(20mL)洗涤垫,合并滤液并减压浓缩。将所得粗残余物进一步溶解于10% MeOH/DCM(10mL)中,用水(3mL)洗涤,随后用盐水溶液(2mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目,10% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈浅棕色胶状物的5。产率:500mg(63%)。LC-MS:C34H42N4O5的计算值为586.73,观察值:587.5[M+1]$^+$。

[0930] 步骤-4:

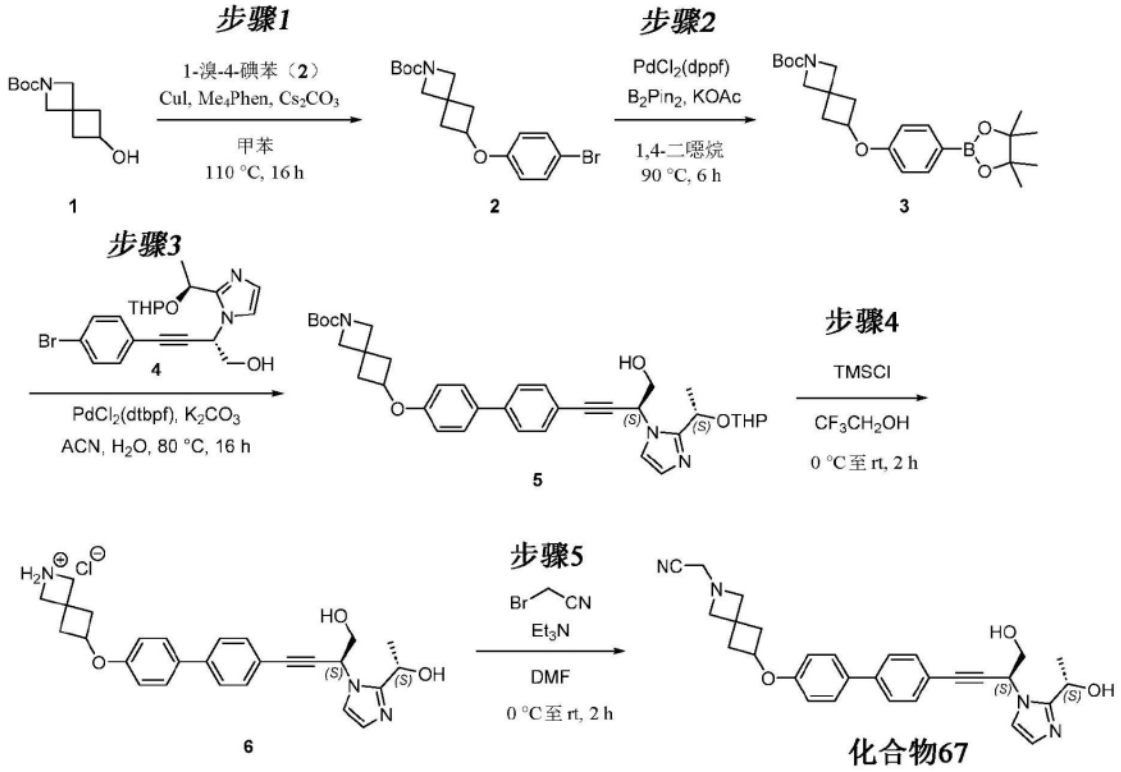
[0931] 在0℃下向5(500mg,0.852mmol)于三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.327mL,2.56mmol)并将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,得到呈浅棕色胶状物的6。产率:350mg(74%)。LC-MS:$C_{24}H_{27}N_4O_2^+$的计算值为403.51,观察值:402.9[M]$^+$。

[0932] 步骤-5:

[0933] 在0℃下向6(0.35g,0.797mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.556mL,3.99mmol)并搅拌10分钟。在0℃下向所述反应混合物中添加溴乙腈(0.083mL,1.196mmol),并将所得反应混合物在10℃下搅拌1小时。将反应混合物用冰冷的水(15mL)淬灭,用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用冰冷的水(5mL)、盐水溶液(5mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C18(19x150 nm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物66。产率:90mg(25%)。LC-MS:C26H27N5O2的计算值为441.54,观察值:442.4[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.58(d,J=8.40Hz,2H),7.48-7.45(m,4H),7.35(d,J=0.80Hz,1H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),6.61(d,J=8.80Hz,2H),6.43(d,J=6.40Hz,1H,与D2O交换),6.05(br s,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.37(br s,1H,与D2O交换),4.94-4.91(m,1H),4.05-4.03(m,1H),3.86(d,J=6.00Hz,2H),3.72-3.70(m,4H),3.06

(t,J＝7.60Hz,2H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。SFC:98.6%;tR＝3.66min(柱:Whelk-(R,R);流动相:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度＝98.6%。

[0934] 实例A20:合成化合物67

[0935] 

[0936] 步骤1:

[0937] 将碘化铜(I)(0.135g,0.707mmol)和3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯琳(Me4Phen,0.334g,1.414mmol)于甲苯(60mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加碳酸铯(9.21g,28.3mmol)、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1,3.32g,15.55mmol)和1-溴-4-碘苯(4g,14.14mmol),并继续吹扫5分钟。将反应混合物在110℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(150mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;9% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。产率:3g(46%)。LCMS:$C_{17}H_{22}BrNO_3$的计算值为368.27,观察值:268.1[M-Boc]$^+$和270.2[(M-Boc)+2]$^+$。

[0938] 步骤2:

[0939] 向2(4.8g,13.03mmol)和双(频哪醇合)二硼(6.62g,26.1mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(5.12g,52.1mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.954g,1.303mmol)并继续吹扫2分钟。将反应混合物在90℃下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(150mL)洗涤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈米白色固体状的3。产率:3g(52%)。LCMS:$C_{23}H_{34}BNO_5$的计算值为415.33,观察值:316.2[(M-Boc)+1]$^+$。

[0940] 步骤3:

[0941] 向3(631mg,1.520mmol)和4(500mg,1.014mmol)于乙腈(8mL)和水(8mL)的混合物

中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(420mg,3.04mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(66.1mg,0.101mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小)纯化,得到呈米白色固体状的5。产率:320mg(48%)。LCMS:$C_{37}H_{45}N_3O_6$的计算值为627.78,观察值:628.4$[M+1]^+$。

[0942] 步骤4:

[0943] 在0℃下向5(0.3g,0.478mmol)于2,2,2三氟乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.092mL,0.717mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应物,得到呈棕色胶状物的6。粗物质无需纯化即可进行至下一步骤。产率:220mg(82%)。LCMS:C27H30N3O3$^+$的计算值为444.55,观察值:444.2$[M]^+$。

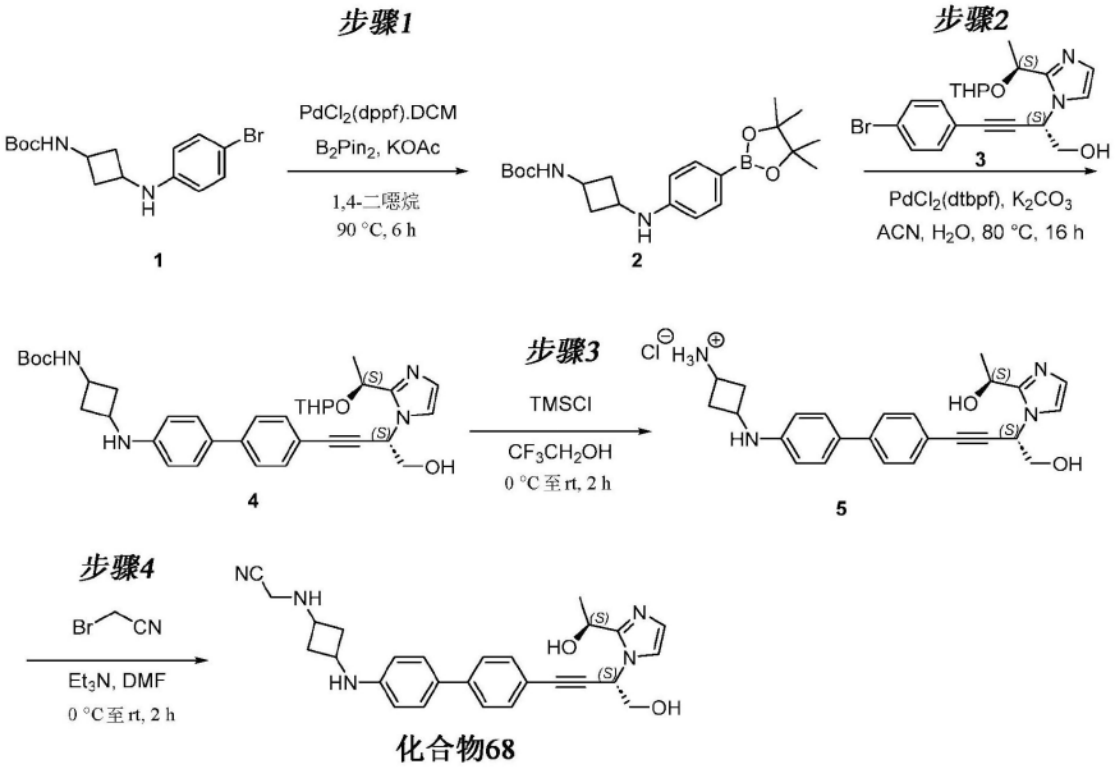
[0944] 步骤5:

[0945] 在0°下向6(200mg,0.417mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(0.348mL,2.500mmol)和2-溴乙腈(0.044ml,0.625mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相柱色谱法使用MPLC(柱:Redisep,C18硅胶,洗脱剂:水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物67。产率:62mg(30%)。LCMS:$C_{29}H_{30}N_4O_3$的计算值为482.58,观察值:483.4$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.65(d,J=8.80Hz,2H),7.61(d,J=8.80Hz,2H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.93(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.71-4.64(m,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.59(s,2H),3.32(s,2H,与溶剂峰合并),3.26(s,2H),2.71-2.66(m,2H),2.20-2.16(m,2H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。

[0946] SFC纯度=99.5%(柱:1-纤维素Z;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2);tR=2.52min)。单一异构体,其中SFC纯度=99.5%

[0947] 实例A21:合成化合物68

[0948]



[0949] 步骤1:

[0950] 向(3-((4-溴苯基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1,2.7g,7.91mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.02g,15.82mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(3.11g,31.6mmol),并且通过使用氮气将反应混合物脱气5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf).DCM(0.579g,0.791mmol)并继续脱气2分钟。随后将反应混合物在90℃下搅拌6小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(150mL)洗涤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色胶状物的2。产率:1.4g(44%)。LCMS:$C_{21}H_{33}BN_2O_4$的计算值为388.25,观察值:389.4$[M+H]^+$

[0951] 步骤2:

[0952] 在室温下向2(1.389g,3.58mmol)和3(1g,2.385mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)的混合物中的搅拌溶液中添加K2CO3(0.989g,7.15mmol)。使用氮气将反应混合物吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.155g,0.238mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;6% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的4。产率:700mg(38%)。LCMS:$C_{35}H_{44}N_4O_5$的计算值为600.33,观察值:601.2$[M+H]^+$

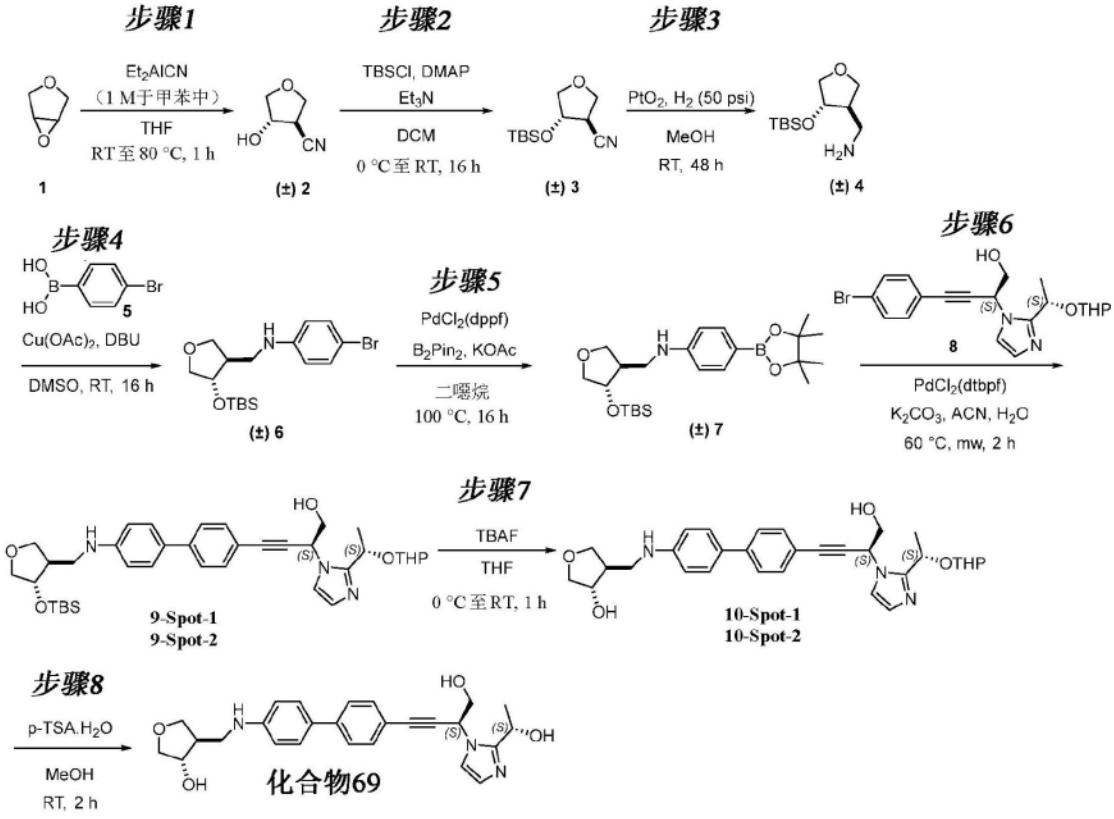
[0953] 步骤3:

[0954] 在0℃下在氮气气氛下向4(500mg,0.832mmol)于2,2,2三氟乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.213mL,1.665mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物减压浓缩,得到棕色胶状物。粗物质无需纯化即进行至下一步骤。产率:400mg(59%)。LCMS:$C_{25}H_{29}N_4O_2^+$的计算值为416.53;观察值:417.4$[M]^+$

[0955] 步骤4:

[0956] 在0℃下在氮气气氛下向5(340mg,0.751mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.626mL,4.50mmol)和2-溴乙腈(0.078mL,1.126mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×40mL)萃取。将合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相制备型HPLC:(柱:Shimpack C18(150*199mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的H2O和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物68。产率:50mg(13%)。LCMS:$C_{27}H_{29}N_5O_2$的计算值为455.23,观察值:455.7$[M+H]^+$。主要异构体的1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.58(d,J=8.80Hz,2H),7.47-7.44(m,4H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),6.59(d,J=8.80Hz,2H),6.11(d,J=6.40Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.56(br s,1H,与D2O交换),5.38(br s,1H,与D2O交换),4.96-4.91(m,1H),3.86(d,J=6.40Hz,2H),3.59-3.53(m,3H),3.04-3.02(m,1H),2.78-2.66(m,3H),1.65-1.57(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:柱:Lux 1-直链淀粉-3;流动相:0.5% IPAm于MeOH和ACN中;tR=7.08min(26.7%)和10.31min(72.3%)。尾部为顺式和反式混合物;基于SFC数据的比率为27:72。

[0957] 实例A22:合成化合物69

[0958] 

[0959] 步骤1:

[0960] 在室温下向3,4-环氧四氢呋喃(1,7g,81mmol)于THF(120mL)中的搅拌溶液中逐滴添加二乙基氰化铝(1M于甲苯中;203mL,203mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物用乙醇(200mL)淬灭。10分钟后,添加水(400mL)并用10% MeOH/DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;35% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状物

的(±)-2。产率:2.5g(27%)

[0961] 步骤2:

[0962] 在0℃下向(±)-2(1.5g,13.26mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(0.810g,6.63mmol)、三乙胺(5.53mL,39.8mmol)和TBDMS-Cl(4.00g,26.5mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。通过添加10%碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭反应混合物用并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状物的(±)-3。产率:2.9g(94%)

[0963] 步骤3:

[0964] 在小型压力反应釜中,在室温下向(±)-3(2.9g,12.75mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加氧化铂(IV)(0.145g,0.638mmol)。将反应物在氢气气氛(50psi)下搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;10%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色油状物的(±)-4。LC-MS:C11H25NO2Si的计算值为231.17,观察值:232.3$[M+1]^+$。产率:1.0g(34%)

[0965] 步骤4:

[0966] 在室温下向(4-溴苯基)硼酸(5,3.73g,18.58mmol)于DMSO(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸铜(II)(0.169g,0.929mmol)和DBU(2.77mL,18.58mmol)并搅拌5分钟。向所述反应混合物添加(±)-4(2.15g,9.29mmol)并在氧气气氛下搅拌16小时。将反应混合物用水(80mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色油状物的(±)-6,其通过LCMS测得纯度为65%。将产物原样进行至下一步骤,无需进一步纯化。

[0967] LC-MS:C17H28BrNO2Si的计算值为386.11,观察值:386.1$[M]^+$和388.3$[M+2]^+$。产率:1.8g(33%)

[0968] 步骤5:

[0969] 在室温下向(±)-6(1.3g,3.36mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.282g,5.05mmol)于二噁烷(13mL)中的溶液中添加乙酸钾(0.991g,10.09mmol)。将反应混合物脱气5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.246g,0.336mmol)并在100℃下加热16小时。将反应混合物用水(80mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗产物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-7。UPLC-MS:C23H40BNO4Si的计算值为433.4,观察值:434.3$[M+1]^+$。产率:0.425g(29%)

[0970] 步骤6:

[0971] 在室温下向(±)-7(0.380g,0.877mmol)于水(4mL)和乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加8(0.368g,0.877mmol)和碳酸钾(0.363g,2.63mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.029g,0.044mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在60℃下用微波照射2小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色固体状的9-Spot-1和9-Spot-2。LC-MS:C37H51N3O5Si的计算值为

645.9,观察值:646.3[M+1]$^+$。产率:9-Spot-1=0.16g(27%)以及9-Spot-2=0.15g(23%)。9-Spot-1和9-Spot-2单独地进入至后续步骤。

[0972] 步骤7

[0973] 在0℃下向9-Spot-1(0.150g,0.232mmol)于THF(3.0mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(0.348mL,0.348mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色固体状的10-Spot-1。LC-MS:C31H37N3O5的计算值为531.65,观察值:532.6[M+1]$^+$。产率:0.130g(96%)

[0974] 通过使用9-Spot-1的步骤-7的相同程序由9-Spot-2(0.15g,0.232mmol)合成10-Spot-2。LC-MS:C31H37N3O5的计算值为531.65,观察值:532.6[M+1]$^+$。产率:0.12g(93%)

[0975] 步骤8

[0976] 在室温下向10-Spot-1(0.130g,0.245mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.233g,1.223mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应物中的挥发物,将粗残余物用饱和NaHCO3溶液(15mL)碱化。将水层用20% MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水NaSO4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质。粗产物通过反相制备型HPLC(柱:ZORBAX C18(150X 21.2mm)7μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物69。UPLC-MS:C26H29N3O4的计算值为447.5,观察值:448.2[M+1]$^+$。产率:20mg(18%)。最终化合物为非对映异构体的混合物;尾部为外消旋。

[0977] 实例A23:合成化合物70和71

[0978] 

化合物70
化合物71

[0979] 步骤-1:

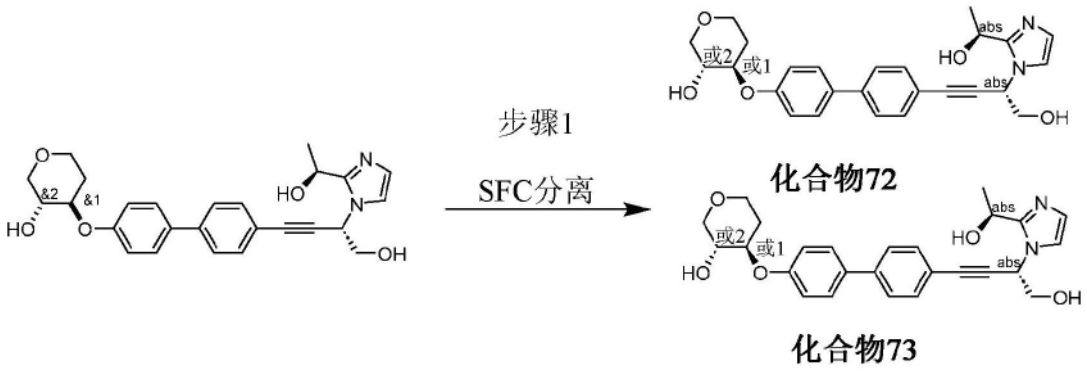
[0980] 通过SFC(PIC 22-027,IZ-(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2和含0.5%异丙胺的MeOH)分离非对映异构体。将洗脱份减压浓缩,得到呈米白色固体状的化合物70和呈浅黄色固体状的化合物71。产率:化合物70(tR=13.82min)=200mg以及化合物71(tR=16.49min)=200mg

[0981] 化合物70(tR=13.82min)LC-MS:$C_{25}H_{27}N_3O_4$的计算值为433.51,观察值:434.2[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.60(d,J=8.4,2H),7.49-7.45(m,4H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),6.84(d,J=1.2Hz,1H),6.74(d,J=8.8Hz,2H),6.07(d,J=6.0Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.0Hz,1H),5.52(t,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),5.29(d,J=3.6Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.91(m,1H),4.09-4.05(m,2H),3.88-3.84(m,3H),3.69(t,J=8.8Hz,1H),3.63(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),3.57(dd,J=1.2,9.4Hz,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。

[0982] SFC:100%;tR=13.82min(柱:LUX C2;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为100%

[0983] 化合物71(tR＝16.49min)。LC-MS:$C_{25}H_{27}N_3O_4$的计算值为433.51,观察值:434.2[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.60(d,J＝8.4Hz,2H),7.49-7.45(m,4H),7.35(d,J＝1.2Hz,1H),6.84(d,J＝1.2Hz,1H),6.74(d,J＝8.8Hz,2H),6.07(d,J＝6.0Hz,1H),5.68(t,J＝6.0Hz,1H),5.53(t,J＝5.6Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.6Hz,1H,与D2O交换),5.29(d,J＝3.6Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.09-4.05(m,2H),3.88-3.84(m,3H),3.69(t,J＝8.8Hz,1H),3.63(dd,J＝2.0,8.8Hz,1H),3.57(dd,J＝1.2,9.2Hz,1H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。SFC:97.5%;tR＝16.49min(柱:LUX C2;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。非对映异构体比率＝97.5:2.5

[0984] 实例A24:合成化合物72和73

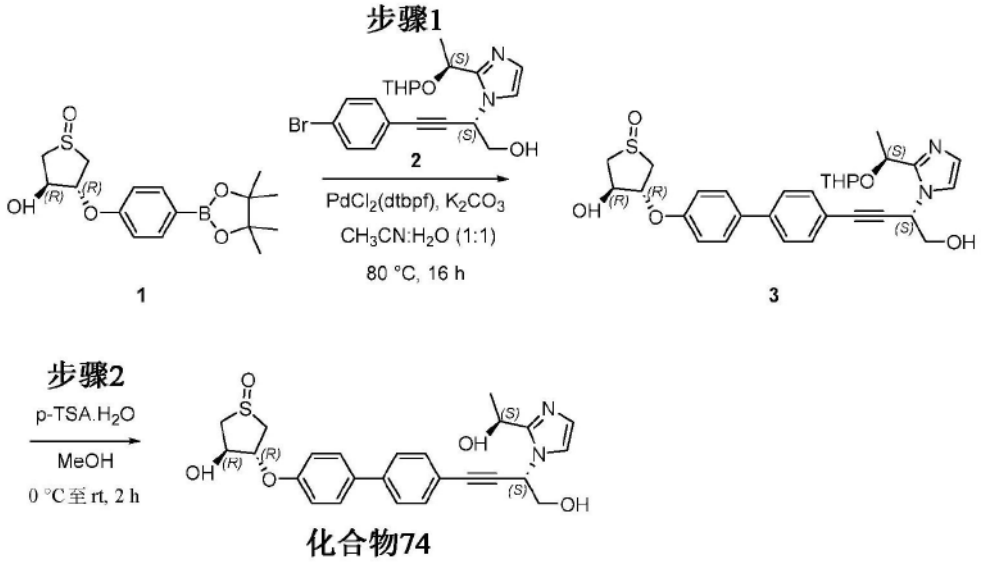
[0985] 

[0986] 步骤1:

[0987] 通过使用SFC(柱:I直链淀粉A(250x30)mm,5μm;洗脱剂:CO2:含0.5%IPAm的甲醇[65:35])分离600mg起始物质,得到呈米白色固体状的化合物72(t_R＝4.0min)和呈米白色固体状的化合物73(t_R＝7.85min)。

[0988] 产率:化合物72＝160mg以及化合物73＝200mg。UPLC-MS:C26H28N2O5的计算值为448.5,观察值:449.0[M+1]$^+$。对映异构体过量(de)化合物72＝100%和化合物73＝98.5%

[0989] 实例A25:合成化合物74

[0990] 

[0991] 步骤-1:

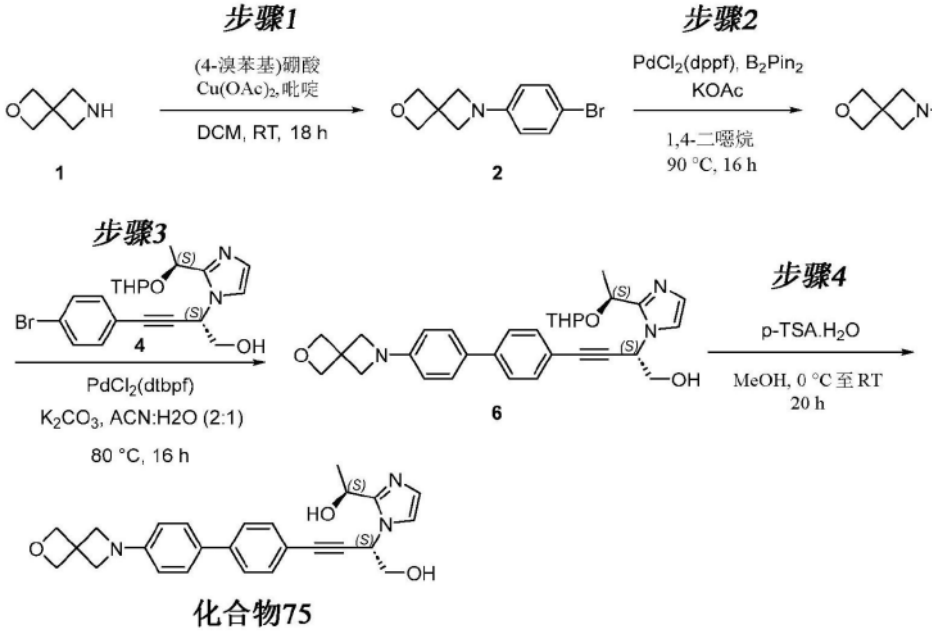
[0992] 在室温下向1(1.2g,2.86mmol)于ACN(25mL)和H2O(25mL)中的搅拌溶液中添加2(1.886g,4.29mmol)和K2CO3(1.187g,8.59mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述

反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.186g,0.286mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。将反应混合物用50mL水稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目大小;5%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的3。产率:550mg(33%)。LC-MS:C30H34N2O6S的计算值为550.21,观察值:551.0$[M+H]^+$

[0993] 步骤-2:

[0994] 在0℃下向3(500mg,0.908mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(518mg,2.72mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物在0℃下用饱和NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的化合物74。产率:165mg(38%)。LC-MS:C25H26N2O5S的计算值为466.16,观察值:467.0$[M+H]^+$。SFC和NMR显示单一异构体;亚砜处为未知立体化学。

[0995] 实例A26:合成化合物75

[0996] 

[0997] 步骤1:

[0998] 在室温下向2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1,1.0g,10.09mmol)和(4-溴苯基)硼酸(4.05g,20.17mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(2.448mL,30.3mmol)和乙酸铜(II)(5.50g,30.3mmol),并将所得反应混合物在室温下在氧气气氛下搅拌18小时。反应混合物通过硅藻土床过滤。用DCM(100mL)洗涤硅藻土床,滤液,合并并减压蒸发。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;10%EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。产率:1.0g(38%)。LCMS:$C_{11}H_{12}BrNO$的计算值为254.13,观察值:254.0$[M]^+$和256.0$[M+2]^+$

[0999] 步骤2:

[1000] 在室温下向2(1.0g,3.94mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(0.772g,7.87mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.499g,5.90mmol),并且使用氮气吹扫反应混合

物5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.288g,0.394mmol),继续吹扫5分钟,并且随后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(10mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;12% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3。产率:680mg(55%)。LCMS:$C_{17}H_{24}BNO_3$的计算值为301.19,观察值:302.3$[M+1]^+$

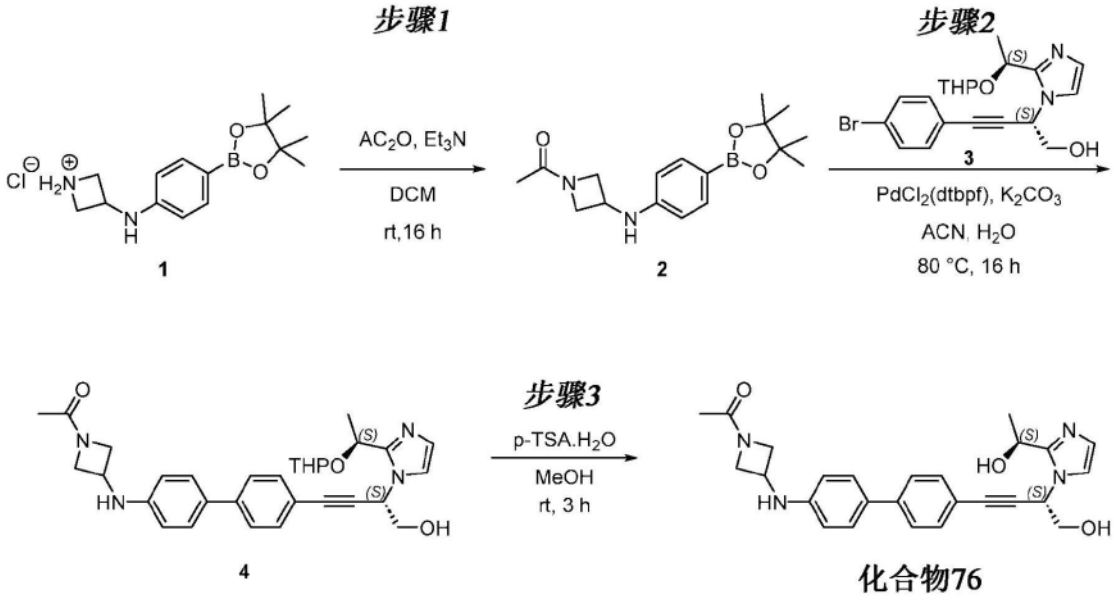
[1001] 步骤3:

[1002] 在室温下向4(500mg,1.192mmol)于乙腈(6mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加3(431mg,1.431mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol),并将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(38.9mg,0.060mmol),并且继续吹扫5分钟。将所得反应混合物加热至80℃持续16小时。将反应混合物冷却至室温,用冰冷的水(15mL)淬灭并用5% MeOH/DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;4%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的5。产率:310mg(48%)。LCMS:$C_{31}H_{35}N_3O_4$的计算值为513.64,观察值:514.3$[M+1]^+$

[1003] 步骤4:

[1004] 在0℃下向5(300mg,0.584mmol)于MeOH(40mL)中的搅拌溶液中添加p-TSA.H_2O(222mg,1.168mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(8mL)淬灭并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(2×8mL)洗涤,随后用盐水溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物75。产率:65mg(25%)。LCMS:$C_{26}H_{27}N_3O_3$的计算值为429.21,观察值:430.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.8Hz,2H),7.47(d,J=8.4Hz,2H),7.35(app d,J=0.8Hz,1H),6.84(app d,J=1.2Hz,1H),6.52(d,J=8.8Hz,2H),5.68(t,J=5.6Hz,1H),5.52(t,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.73(s,4H),4.02(s,4H),3.86(t,J=6.0Hz,2H),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。SFC:95.56%;tR=1.46min(柱:CHIRALPAK AS-H;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。单一异构体,其中SFC纯度为95.5%。

[1005] 实例A27:合成化合物76



[1006]

[1007] 步骤1:

[1008] 在0℃下向1(1.2g,3.86mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.661mL,4.64mmol)和乙酸酐(0.359mL,3.86mmol),并将反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(2×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;洗脱剂:10% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的2,其通过LC-MS测得纯度为51%;产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。产率:700mg(29%)。LC-MS:$C_{17}H_{25}BN_2O_3$的计算值为316.21,观察值:317.2$[M+1]^+$

[1009] 步骤2:

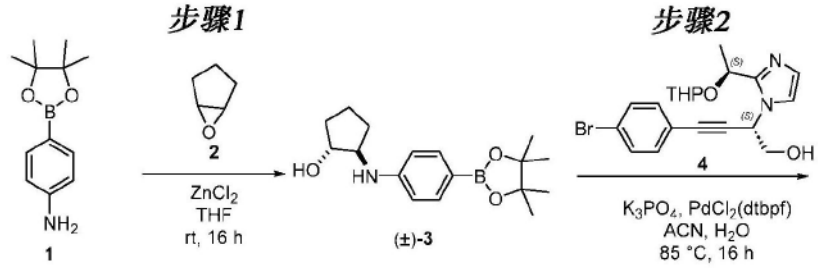
[1010] 在室温下向3(500mg,1.192mmol)于乙腈(20mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加2(566mg,1.789mmol)和碳酸钾(494mg,3.58mmol),并且使氮气流通过反应混合物持续5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(38.8mg,0.060mmol),并继续氮气鼓泡5分钟。随后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭,用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;洗脱剂:10% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的4。产率:170mg(23%)。LC-MS:$C_{31}H_{36}N_4O_4$的计算值为528.6,观察值:529.3$[M+1]^+$

[1011] 步骤3:

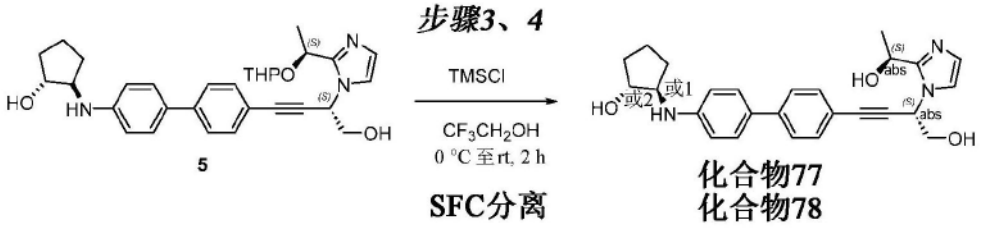
[1012] 在0℃下向4(150mg,0.284mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(162mg,0.851mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物。将所得粗残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C_{18}(150*20mm)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到40mg产物。1H NMR显示SFC纯度为92.5%的无关峰。产物通过SFC(柱:I纤维素-J;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH)再纯化,得到呈米白色固体状的化合物76。产率:18mg(14%)。LC-MS:$C_{26}H_{28}N_4O_3$的计算值为444.54,观察值:445.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ

7.60(d,J＝8.40Hz,2H),7.50(d,J＝8.80Hz,2H),7.47(d,J＝8.40Hz,2H),7.35(app d,J＝1.20Hz,1H),6.84(app d,J＝0.80Hz,1H),6.61(d,J＝8.80Hz,2H),6.55(d,J＝6.00Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J＝6.00Hz,1H),5.52(t,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.94-4.92(m,1H),4.49-4.45(m,1H),4.24-4.17(m,2H),3.88-3.85(m,3H),3.66-3.64(m,1H),1.78(s,3H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。SFC:100％;tR＝5.25min(柱:I纤维素-J;洗脱剂:CO2和含0.5％异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为100％。

[1013] 实例A28:合成化合物77和78



[1014]



[1015] 步骤-1:

[1016] 在室温下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1,3.0g,13.69mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(2,1.152g,13.69mmol)和氯化锌(0.187g,1.369mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,100-200筛目;25％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈粘性棕色液体状的(±)-3。产率:1.1g(25％)。LC-MS:$C_{17}H_{26}BNO_3$的计算值为303.20,观察值:304.3$[M+H]^+$

[1017] 步骤-2:

[1018] 在室温下向4(0.5g,1.192mmol)于二噁烷(5mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加3(0.542g,1.789mmol)和磷酸三钾(0.759g,3.58mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.039g,0.060mmol)并再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度并通过硅藻土床过滤。用10％MeOH/DCM(2×100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;7％MeOH/EtOAc)纯化,得到呈棕色固体状的5。产率:0.5g(81％)。LC-MS:$C_{31}H_{37}N_3O_4$的计算值为515.65,观察值:516.2$[M+H]^+$。用500mg 4再进行一个批次,得到400mg 5。

[1019] 步骤-3:

[1020] 在0℃下向5(0.5g,0.970mmol)于2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(1.0M于THF中)(0.970mL,0.970mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;90-100% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色固体状的产物。产率:84mg(20%)。LC-MS:$C_{26}H_{29}N_3O_3$的计算值为431.53,观察值:432.3$[M+1]^+$。用200mg 5再进行一个批次,得到76mg产物。

[1021] 步骤-4:

[1022] 通过SFC(PIC 22-016,IB-(250*21)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[65:35])分离非对映异构体(0.16g)。将洗脱份减压浓缩,得到化合物77((tR=7.17min)和化合物78(tR=9.31min)。

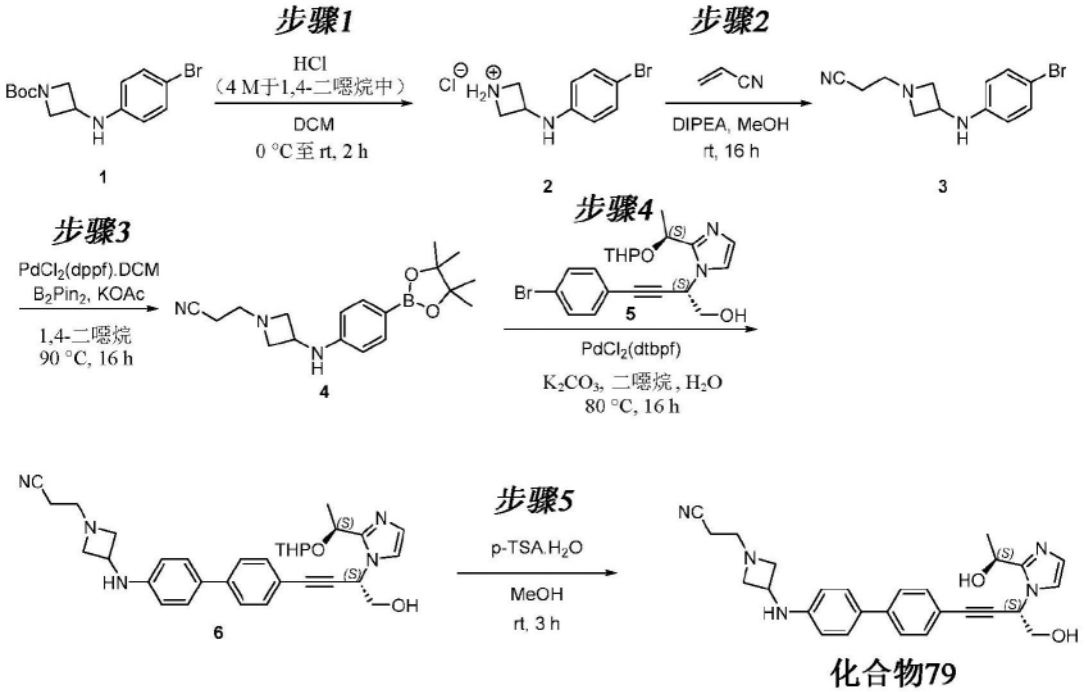
[1023] 化合物77:LC-MS:$C_{26}H_{29}N_3O_3$的计算值为431.53,观察值:432.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.58(dd,J=2.00,6.80Hz,2H),7.45(dd,J=2.40,8.60Hz,4H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),6.70(d,J=8.80Hz,2H),5.80(d,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.74(d,J=3.60Hz,1H,与D2O交换),3.90-3.85(m,3H),3.46-3.45(m,1H),2.12-2.10(m,1H),1.85-1.66(m,3H),1.53-1.51(m,3H),1.50-1.24(m,2H)。

[1024] 化合物78:LC-MS:$C_{26}H_{29}N_3O_3$的计算值为431.53,观察值:432.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.58(dd,J=2.00,6.60Hz,2H),7.45(dd,J=2.00,8.80Hz,4H),7.35(app d,J=1.60Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),6.70(d,J=8.80Hz,2H),5.80(d,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.74(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),3.90-3.85(m,3H),3.46-3.45(m,1H),2.12-2.08(m,1H),1.81-1.77(m,1H),1.72-1.66(m,2H),1.53-1.51(m,3H),1.50-1.42(m,2H)。产率:化合物77(tR=7.17min)=38mg以及化合物78(tR=9.31min)=32mg。

[1025] 对于化合物77(tR=7.17min):单一异构体,其中来自SFC的SFC纯度为99.5%(1纤维素-B_0.5%IPAm于MeOH中,tR=7.17min)以及对于化合物78(tR=9.31min)(1-纤维素-B_0.5% IPAm于MeOH中,tR=9.31min),dr=99.4:0.15

[1026] 实例A29:合成化合物79

[1027]



[1028] 步骤1：

[1029] 在0℃下向3-((4-溴苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1,6.0g,18.34mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M于1,4二噁烷中,13.75mL,55.0mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩。将所得残余物与甲苯(20mL)共蒸馏并减压干燥，得到呈米白色固体状的2。产物无需任何纯化即可进行至下一步骤。粗产率：5g。LCMS：$C_9H_{11}BrN_2^+$的计算值为227.02(精确质量)；观察值：227.2[M]$^+$和229.2[M+2]$^+$

[1030] 步骤2：

[1031] 在0℃下向2(3.5g,13.28mmol)于MeOH(35mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(6.96mL,39.8mmol)。10分钟后，添加丙烯腈(1.305mL,19.92mmol)，并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃，用冰冷的水(5mL)淬灭并减压浓缩。将所得粗残余物溶解于10％MeOH/DCM(25mL)中，用水(10mL)、盐水溶液(5mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒，230-400筛目，80％ EtOAc/己烷)纯化，得到呈浅黄色胶状物的3。产率：1.6g(40％)。LCMS：$C_{12}H_{14}BrN_3$的计算值为280.17，观察值：280.2[M]$^+$和282.2[M+2]$^+$

[1032] 步骤3：

[1033] 在室温下向3(1.6g,5.71mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(2.32g,9.14mmol)和乙酸钾(1.681g,17.13mmol)，并且用氮气流鼓泡通过混合物15分钟。添加PdCl2(dppf).CH_2Cl_2加合物(0.466g,0.571mmol)，并将反应混合物加热至90℃持续16小时。将反应混合物冷却至25℃，用EtOAc(30mL)稀释，通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(2×30mL)洗涤垫，合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒，230-400筛目；80％ EtOAc/己烷)纯化，得到呈浅棕色胶状物的4。产率：1.16g(52％)。LCMS：$C_{18}H_{26}BN_3O_2$的计算值为327.23；观察值：328.3[M+1]$^+$

[1034] 步骤4：

[1035] 在25℃下向4(375mg,1.145mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中

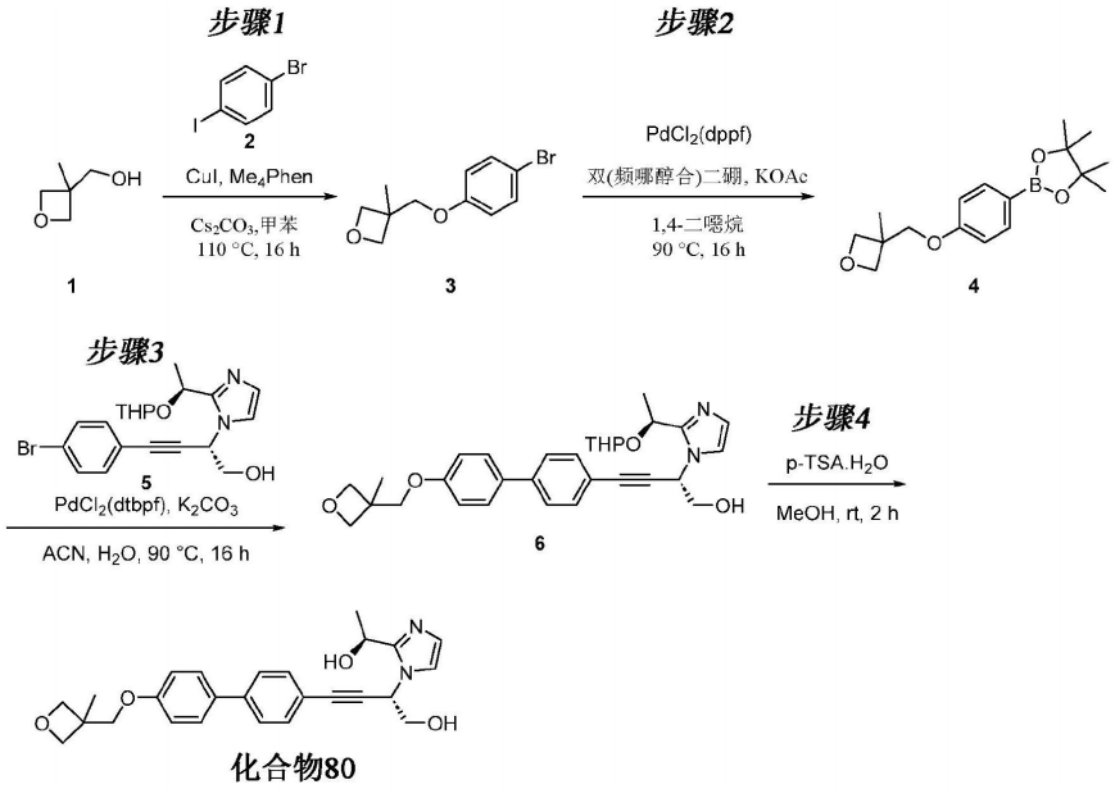
添加5(400mg,0.954mmol)和K2CO3(396mg,2.86mmol),并且使氮气流鼓泡通过混合物10分钟。在25℃下向所述反应混合物中添加PdCl2(dtpbf)(31.1mg,0.048mmol),并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至25℃,用水(5mL)淬灭。将其用10%MeOH/DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目,9% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈浅棕色半固体状的6。产率:330mg(59%)。LCMS:$C_{32}H_{37}N_2O_3$的计算值为539.68;观察值:540.3$[M+1]^+$

[1036] 步骤5:

[1037] 在0℃下向6(330mg,0.611mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(353mg,1.834mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(150mL)稀释并用冰冷的H_2O(5mL)淬灭。将有机层分离,用饱和$NaHCO_3$溶液(2×5mL)、盐水溶液(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用制备型HPLC(柱:SHIMPACK GIST C18(10x 150nm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物79。产率:35mg(12%)。LCMS:$C_{27}H_{29}N_5O_2$的计算值为455.23,观察值:456.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.58(d,J=8.40Hz,2H),7.59-7.44(m,4H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),6.60(d,J=8.80Hz,2H),6.33(d,J=6.80Hz,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),4.94(t,J=5.60Hz,1H),4.04-4.02(m,1H),3.86(t,J=5.20Hz,2H),3.71(t,J=7.20Hz,2H),2.88(t,J=7.20Hz,2H),2.66-2.62(m,2H),2.54-2.51(m,2H,与D2O交换,与溶剂峰合并),1.50(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:100%;tR=3.59min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为100%

[1038] 实例A30:合成化合物80

[1039]



[1040] 步骤1:

[1041] 在室温下向碘化铜(I)(0.286g,1.502mmol)和3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯琳(Me4Phen,0.710g,3.00mmol)于甲苯(50mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(19.58g,60.1mmol)。将所得反应混合物用N_2吹扫5分钟。随后添加(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇(1,3.07g,30.0mmol)和1-溴-4-碘苯(2,8.5g,30.0mmol),并将反应混合物在110℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(80mL)淬灭。将其用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na2SO4干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;8% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色固体状的3。产率:4.97g(57%)。LCMS:C11H13BrO2的计算值为257.1,观察值:未观察到所需质量。

[1042] 步骤2:

[1043] 在室温下向3(5.0g,19.45mmol)和双(频哪醇合)二硼(7.38g,29.2mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(5.72g,58.3mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。随后在氮气下添加Pd(dppf)Cl2(1.421g,1.945mmol)。将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(100mL)淬灭。将其用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na2SO4干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,60-120筛目大小;8% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的4。产率:1.8g(12%)

[1044] 步骤3:

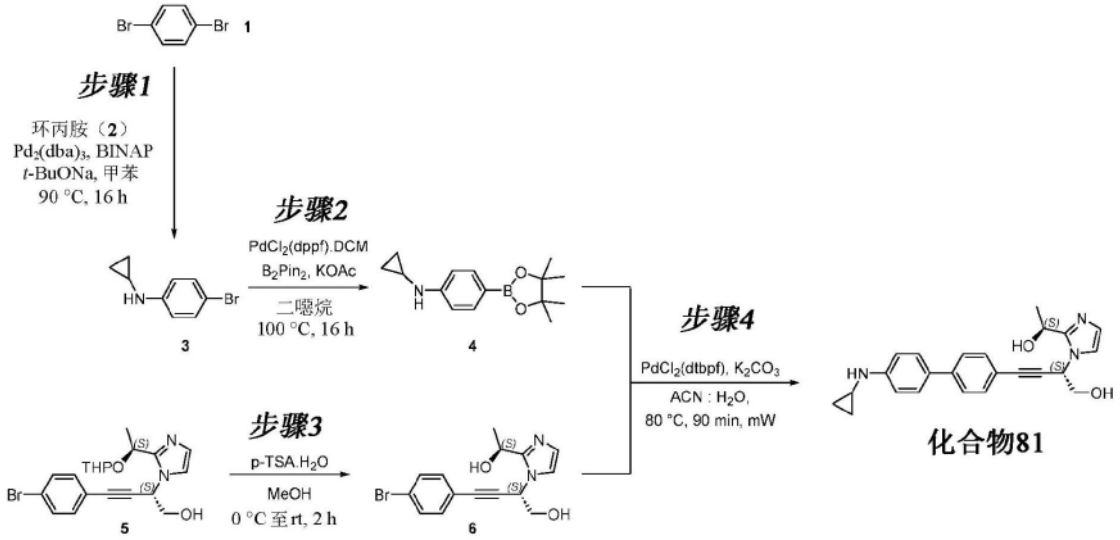
[1045] 在室温下向5(0.5g,1.192mmol)和4(0.725g,2.385mmol)于乙腈(10mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(0.412g,2.98mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。随后添加Pd(dtbpf)Cl_2(0.014g,0.119mmol),并将反应混合物在90℃下加热18小时。将反应混合物冷却至室温并用水(30mL)淬灭。将其用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用

盐水(30mL)洗涤。将有机层分离,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩滤液。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒,$SiO_2$230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的6。LCMS显示纯度为36%;产物无需进一步纯化即原样进入至下一步骤。产率:0.5g(29%)。LCMS:C31H36N2O5的计算值为516.6,观察值:517.0$[M+1]^+$

[1046] 步骤4:

[1047] 在室温下向6(0.45g,0.314mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.179g,0.941mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。随后将反应混合物用10% $NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭。将其用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过反相制备型HPLC(柱:ZORBAC C18(50*21.2mm)5μm,C18;洗脱剂:含0.1%碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物80。产率:18.5mg(13%)。LCMS:C26H28N2O4的计算值为432.5,观察值:433.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.68-7.65(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),7.09(d,J=8.80Hz,2H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),5.68(t,1H),5.53(t,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.51(d,J=5.60Hz,2H),4.32(d,J=6.00Hz,2H),4.11(s,2H),3.87(t,J=5.20Hz,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H),1.38(s,3H)。单一异构体,其中SFC纯度=99.4%(Whelk-(R,R)_0.5%IPAm于MeOH中,tR=2.71min)。

[1048] 实例A31:合成化合物81

[1049] 

[1050] 步骤-1:

[1051] 将氮气流鼓泡通过BINAP(0.264g,0.424mmol)于甲苯(30mL)中的溶液5分钟,随后添加叔丁醇钠(1.528g,15.90mmol)、环丙胺(2,1.836mL,26.5mmol)和1,4-二溴苯(1,2.5g,10.60mmol)和Pd2(dba)3(0.194g,0.212mmol),并随后在90℃下加热16小时。将反应物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;2% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈无色胶状物的3。产率:0.6g(21%)。LCMS:$C_9H_{10}BrN$的计算值为212.09,观察值:212.0$[M]^+$和214.2$[M+2]^+$

[1052] 步骤2:

[1053] 在室温下向3(600mg,2.83mmol)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾

(694mg,7.07mmol)和双(频哪醇合)二硼(862mg,3.39mmol),并且使氮气流鼓泡通过混合物5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).DCM(0.104mg,0.141mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;5% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈浅黄色胶状物的硼酸酯4。产率:400mg(50%)。LCMS:$C_9H_{10}BrN$的计算值为212.09,观察值:212.0$[M]^+$和214.2$[M+2]^+$

[1054] 步骤3:

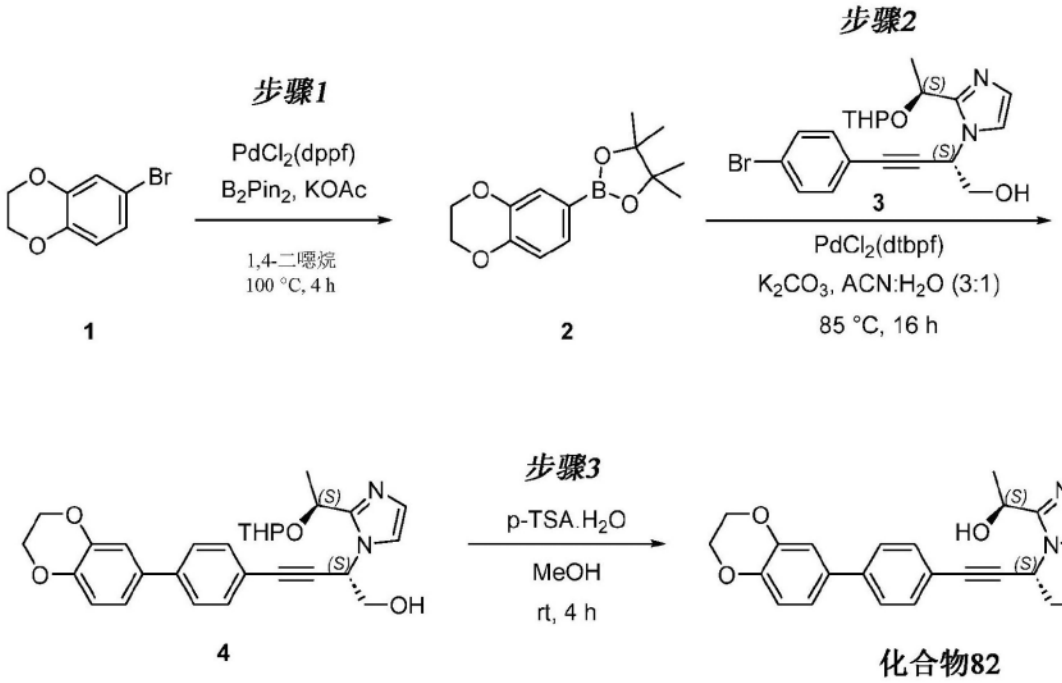
[1055] 在0℃下向5(1.0g,2.385mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.907g,4.77mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和NaHCO3溶液(100mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;5%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的6。产率:0.6g(72%)。LCMS:$C_{15}H_{15}BrN_2O_2$的计算值为335.20,观察值:335.1$[M]^+$和337.1$[M+2]^+$

[1056] 步骤4:

[1057] 在室温下向6(200mg,0.597mmol)于乙腈(2mL)和水(2mL)中的溶液中添加硼酸酯4(232mg,0.895mmol)和K_2CO_3(247mg,1.790mmol),并且使氮气流鼓泡通过混合物5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(19.44mg,0.030mmol)并在微波反应器中在80℃下照射90分钟。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;7% MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈米白色固体状的化合物81。产率:25mg(11%)。LCMS:$C_{24}H_{25}N_3O_2$的计算值为387.48,观察值:388.1$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.59(d,J=8.40Hz,2H),7.49-7.45(m,4H),7.35(d,J=0.80Hz,1H),6.84(s,1H),6.78(d,J=8.40Hz,2H),6.33(s,1H,与D_2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,J=5.60Hz,1H,与D_2O交换),5.37(t,J=5.60Hz,1H,与D_2O交换),4.95-4.91(m,1H),3.86(t,J=6.00Hz,2H),2.37-2.34(m,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H),0.73-0.69(m,2H),0.41-0.38(m,2H)。SFC:93.2%;tR=4.94min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC纯度=93.2%

[1058] 实例A32:合成化合物82

[1059]



[1060] 步骤1:

[1061] 在室温下向6-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英(1,2.0g,9.30mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(2.83g,11.16mmol)和乙酸钾(1.826g,18.60mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.34g,0.465mmol),并将所得反应混合物在100℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM(10mL)稀释,通过硅藻土床过滤。用DCM(2×20mL)洗涤硅藻土床并将合并的滤液减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。产率:1.4g(57%)

[1062] 步骤2:

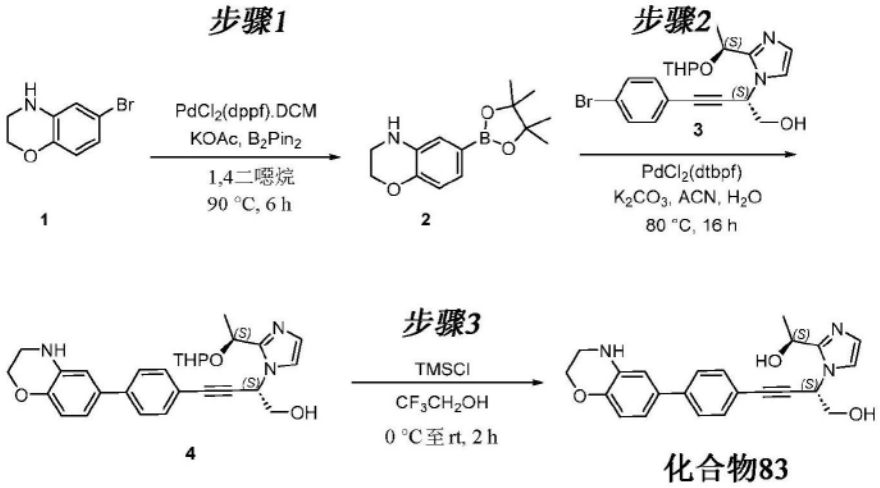
[1063] 在室温下向3(1.00g,2.385mmol)于乙腈(10mL)和水(3.33mL)中的搅拌溶液中添加2(0.688g,2.62mmol)和K2CO3(0.989g,7.15mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.311g,0.477mmol),并将所得反应混合物加热至85℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用冰水(12mL)淬灭并用5%MeOH/DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性固体状的4。产率:670mg(47%)。LCMS:$C_{28}H_{30}N_2O_5$的计算值为474.5。观察值:475.2$[M+1]^+$

[1064] 步骤3:

[1065] 在0℃下向4(200mg,0.421mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(240mg,1.264mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌4小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(8mL)淬灭并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(2×5mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物82。产率:45mg(26%)。LCMS:$C_{23}H_{22}N_2O_4$的计算值为390.1,观察值:391.2$[M+1]^+$。1H-

NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.63(d,J＝8.40Hz,2H),7.50(d,J＝8.40Hz,2H),7.35(app d,J＝1.20Hz,1H),7.20-7.16(m,2H),6.94(d,J＝8.40Hz,1H),6.84(app d,J＝0.80Hz,1H),5.69(t,J＝6.00Hz,1H),5.53(t,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.28(s,4H),3.86(t,J＝6.00Hz,2H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。SFC纯度＝95％(1-直链淀粉-A_0.5％IPAm于MeOH中,tR＝2.84min)

[1066] 实例A33:合成化合物83

[1067] 

[1068] 步骤1:

[1069] 向6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(1,500mg,2.336mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(917mg,9.34mmol)和双(频哪醇合)二硼(1186mg,4.67mmol)。通过使用氮气将反应混合物脱气5分钟,随后添加PdCl2(dppf).DCM(171mg,0.234mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在90℃下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(50mL)洗涤并随后减压浓缩,得到棕色胶状物。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;18％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色胶状物的硼酸酯2。产率:530mg(86％)。LCMS:$C_{14}H_{20}BNO_3$的计算值为261.12,观察值:262.2$[M+1]^+$

[1070] 步骤2:

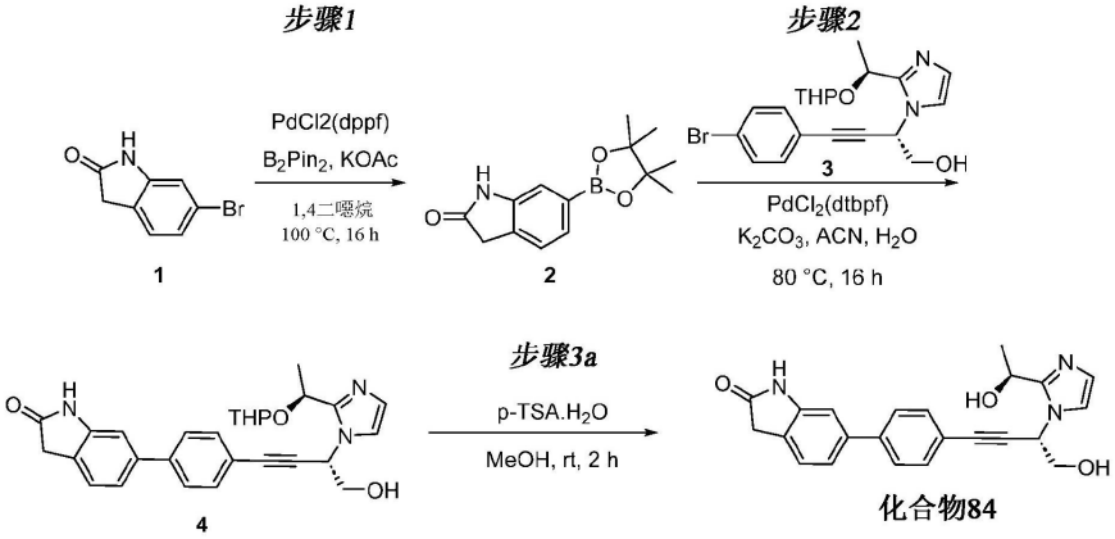
[1071] 向2(467mg,1.789mmol)和3(500mg,1.192mmol)于乙腈(7mL)和水(7mL)中的搅拌溶液中添加K2CO3(494mg,3.58mmol)。通过使用氮气将反应混合物脱气5分钟,随后在氮气的连续鼓泡下添加PdCl2(dtbpf)(78mg,0.119mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,在此期间通过TLC(DCM:MeOH＝1:19)监测反应的进展。将反应物用水(50mL)淬灭并用10％MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;6％ MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的4。产率:130mg(23％)。LCMS:$C_{28}H_{31}N_3O_4$的计算值为473.57,观察值:474.4$[M+1]^+$

[1072] 步骤3:

[1073] 在氮气气氛下向4(0.13g,0.275mmol)于2,2,2-三氟乙醇(2mL)中的溶液中以逐滴添加的方式添加三甲基氯硅烷(0.052mL,0.412mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用10％饱和$NaHCO_3$淬灭并用10％ MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。粗残余物通过MPLC(使用手

动填充的筒;SiO_2 230-400筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物83。产率:43.5mg(39%)。LCMS:$C_{23}H_{23}N_3O_3$的计算值为389.45,观察值:390.2[M+1]$^+$。单一异构体;SFC纯度=100%

[1074] 实例A34:合成化合物84

[1075] 

[1076] 步骤1:

[1077] 在室温下向6-吲哚酮(1,2g,9.43mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.59g,14.15mmol)于二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.78g,28.3mmol),随后使氮气流鼓泡通过反应混合物5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.690g,0.943mmol),并将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的2。产率:2.5g(51%)。UPLC-MS:C14H18BNO3的计算值为259.1,观察值:260.1[M+1]$^+$

[1078] 步骤2:

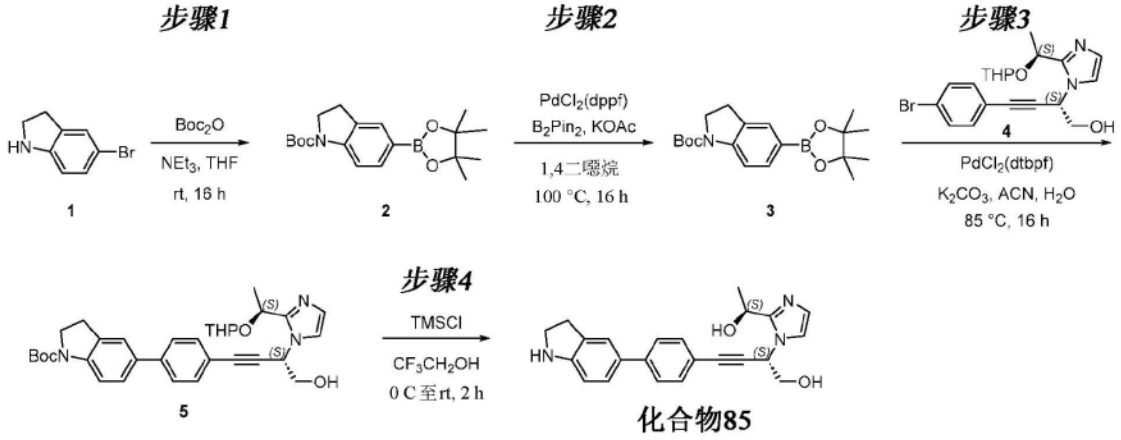
[1079] 在室温下向2(2.5g,9.65mmol)于水(15mL)和乙腈(15mL)中的搅拌溶液中添加3(2.7g,6.44mmol)和K2CO3(2.67g,19.32mmol),随后使氮气流鼓泡通过混合物5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.420g,0.644mmol),并且使氮气的鼓泡再继续2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗产物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的4。产率:1.1g(35%)。UPLC-MS:C28H29N3O4的计算值为471.55,观察值:472.2[M+1]$^+$

[1080] 步骤3:

[1081] 在室温下向4(0.1g,0.212mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.121g,0.636mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩挥发物;将粗残余物用饱和NaHCO3溶液(10mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C8(19X 150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状

的化合物84。产率:32mg(39%)。UPLC-MS:C23H21N3O3的计算值为387.44,观察值:388.2[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.48(s,1H),7.64(d,J=8.40Hz,2H),7.54(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),7.04(s,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37-4.91(m,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.52(s,2H),1.51(d,J=6.40Hz,2H)。SFC=>98%(R,R-Whelk_0.5%^{i}PrNH$_2$于MeOH_40;tR=2.37min)

[1082] 实例A35:合成化合物85

[1083] 

[1084] 步骤-1:

[1085] 在室温下向5-溴吲哚啉(1,5g,25.2mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(10.56mL,76mmol)和二碳酸二叔丁酯(7.03mL,30.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,随后用水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的2。产率=6.8g(90%)。LC-MS:C13H16BrNO2的计算值为297.04,观察值:198.2[M-Boc]$^+$和200.0[(M-Boc)+2]$^+$

[1086] 步骤-2:

[1087] 在室温下向2(4g,13.41mmol)于二噁烷(70mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.376g,40.2mmol)和双(频哪醇合)二硼(5.11g,20.12mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.982g,1.341mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时,此后将其冷却至室温并用水(50mL)淬灭,并使用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目;90% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈黄色固体状的硼酸酯3。产率=1.8g(35%)。LC-MS:C19H28BNO4的计算值为345.21,观察值:246.3[(M-Boc)+1]$^+$

[1088] 步骤-3:

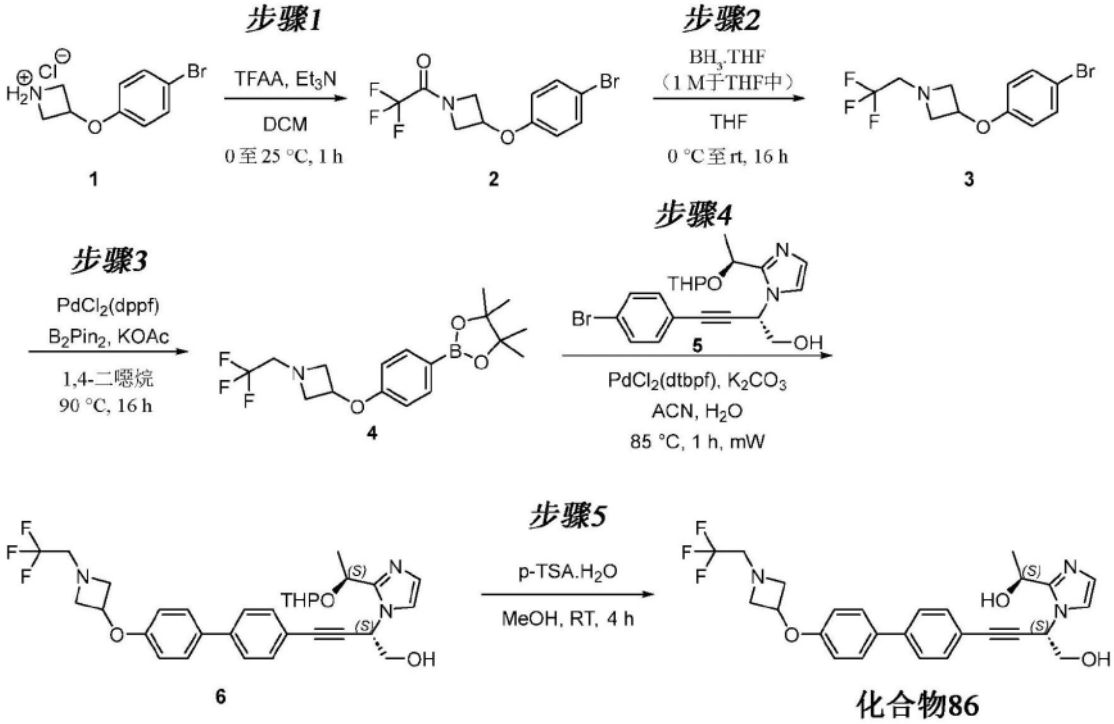
[1089] 向4(2.4g,5.72mmol)于乙腈(50mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯3(1.976g,5.72mmol)和K2CO3(2.373g,17.17mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(1.119g,1.717mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在85℃下搅拌16小时。向冷却至室温的反应物中添加水(50mL)并用EtOAc(2×250mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用

MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5%MeOH/EtOAc)纯化所得粗物质,得到呈棕色固体状的5。产率=1.2g(34%)。LC-MS:$C_{33}H_{39}N_3O_5$的计算值为557.69,观察值:558.1$[M+1]^+$

[1090] 步骤-4:

[1091] 在0℃下向5(500mg,0.897mmol)于2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.171mL,1.345mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用10%碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭并用DCM(50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack-c18(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物85。产率:61.88mg(16%)。LC-MS:$C_{23}H_{23}N_3O_2$的计算值为373.45,观察值:374.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.57(d,J=8.40Hz,2H),7.45(d,J=8.40Hz,2H),7.39(s,1H),7.35(d,J=0.80Hz,1H),7.28(d,J=8.00Hz,1H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),6.55(d,J=8.00Hz,1H),5.74(br s,1H,与D2O交换),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),3.86(t,J=6.00Hz,2H),3.47(td,J=1.20,8.60Hz,2H),2.97(t,J=8.80Hz,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:94.2%;tR=2.12min(柱:R,R-Whelk;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[1092] 实例A36:合成化合物86

[1093] 

[1094] 步骤1:

[1095] 在0℃下向1(5.0g,18.90mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TFAA(4.00mL,28.4mmol)和TEA(3.95mL,28.4mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应物用冰冷的水(30mL)淬灭并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;5% EtOAc/已烷)纯化,得到呈无色液体状的2。产率:5.8g(80%)。

[1096] 步骤2:

[1097] 在0℃下向2(5.8g,17.90mmol)于THF(60mL)中的搅拌溶液中添加BH_3-THF(1.0M于THF中,53.7mL,53.7mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。随后在0℃下通过缓慢添加(按滴添加!)MeOH(40mL)淬灭反应混合物。使所得反应混合物达到室温,并随后加热至50℃持续10分钟。将反应混合物减压浓缩,得到粗残余物,通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;8% EtOAc/已烷)纯化所述粗残余物,得到呈浅黄色液体状的3。

[1098] 产率:4.4g(71%)。LCMS:C11H11BrF3NO的计算值为310.1,观察值:310.0$[M]^+$和312.0$[M+2]^+$

[1099] 步骤3:

[1100] 在室温下向3(3.8g,12.25mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.405g,24.51mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.67g,18.38mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.448g,0.613mmol)并且继续吹扫5分钟。将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(40mL×2)洗涤垫。将合并的滤液用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;5% EtOAc/已烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。产率:4.3g(84%)。LCMS:C17H23BF3NO3的计算值为357.18,观察值:358.2$[M+1]^+$

[1101] 步骤4:

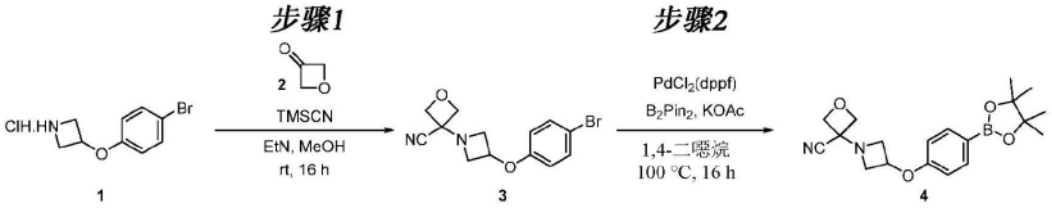
[1102] 在室温下向5(250mg,0.596mmol)于乙腈(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中添加K2CO3(247mg,1.789mmol)和4(256mg,0.715mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(38.9mg,0.060mmol)并且继续吹扫5分钟。将反应混合物在微波反应器中在85℃下照射1小时。将反应物用水(2mL)淬灭并用5%MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性液体状的6。产率:230mg(66%)。LCMS:C31H34F3N3O4的计算值为569.63,观察值:570.2$[M+1]^+$

[1103] 步骤5:

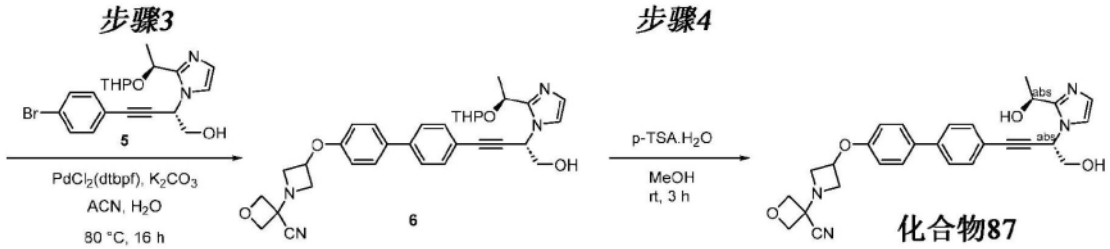
[1104] 在室温下向6(115mg,0.202mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加p-TSA.H2O(115mg,0.606mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌4小时。用115mg 6再进行一个批次。两个批次在0℃下单独用饱和NaHCO3溶液(5mL)淬灭。将所得悬浮液混合以进行处理和纯化。将合并的悬浮液用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(3×5mL)、盐水溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物86。产率:48mg(两个批次的组合产率)。LCMS:C26H26F3N3O3的计算值为485.5,观察值:486.4$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.62(m,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),6.93(d,J=8.80Hz,2H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,2H),3.93-3.85(m,4H),3.35-3.30(m,4H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。19F(MHz,DMSO-d6):δ-69.86。SFC:100%;tR=1.82min(柱:LUX-I

直链淀粉-3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度=100%。

[1105] 实例A37:合成化合物87



[1106]



[1107] 步骤1:

[1108] 在氮气下向3-(4-溴苯氧基)氮杂环丁烷.HCl(1;5.22g,22.9mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(2.9mL,20.82mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,减压浓缩。将所得残余物溶于MeOH(30mL)。向所述混合物中添加氧杂环丁烷-3-酮(2,1.5g,20.82mmol)和乙酸(5.96mL,104mmol)并在室温下搅拌1小时。接着添加三甲基氰硅烷(2.79mL,20.82mmol)并继续搅拌16小时。减压浓缩挥发物。向所得残余物中添加水(50mL)。将其用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩,通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;22% EtOAc/正己烷)纯化所得粗产物,得到呈白色固体状的3。产率:2.5g

[1109] 步骤2:

[1110] 在室温下向3(160mg,0.518mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(152mg,1.553mmol)、双(频哪醇合)二硼(197mg,0.776mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(37.9mg,0.052mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。产率:130mg(68%)。LC-MS:$C_{19}H_{25}BN_2O_4$的计算值为356.2,观察值:$[M+H]^+$=357.2

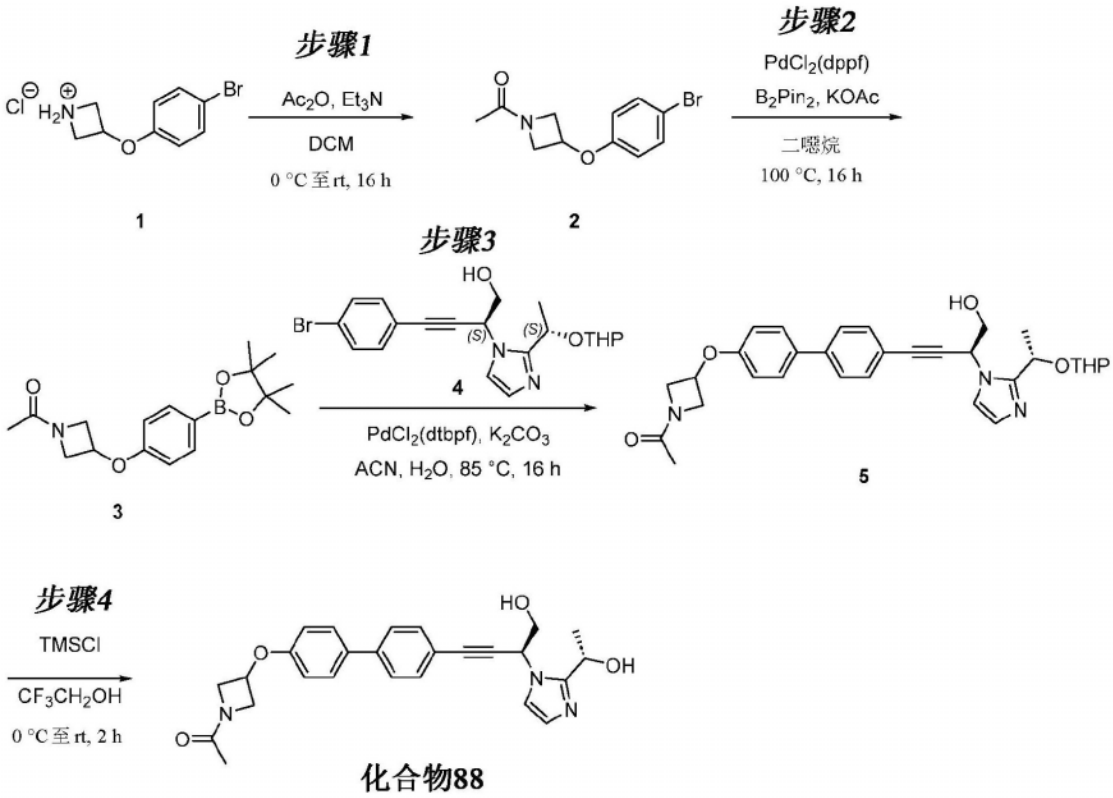
[1111] 步骤3:

[1112] 向4(130mg,0.365mmol)于乙腈(5mL)和水(0.05mL)中的搅拌溶液中添加5(230mg,0.547mmol)和K_2CO_3(151mg,1.095mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(11.88mg,0.018mmol)并且用氮气再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;0-10% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的6。通过LCMS显示产物纯度为72%;产物进入至下一步骤。产率:110mg(38%)。LC-MS:$C_{33}H_{36}N_4O_5$的计算值为568.67,观察值:$[M+H]^+$=569.3

[1113] 步骤-4:

[1114] 在0℃下向6(110mg,0.193mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(110mg,0.58mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩挥发物,将所得残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)碱化并用10% MeOH/DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过反相制备型HPLC(柱:Shim pack C18(150*20)mm,5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化粗化合物,得到呈白色固体状的化合物87。产率:21mg(22%)。LC-MS:$C_{28}H_{28}N_4O_4$的计算值为484.5,观察值:$[M+H]^+$=485.2。7.67-7.64(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=0.80Hz,1H),6.98(d,J=8.80Hz,2H),6.84(s,1H),5.70(t,1H),5.52(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.01-4.92(m,2H),4.80(d,J=7.20Hz,2H),4.43(d,J=7.20Hz,2H),3.92-3.85(m,4H),3.29-3.26(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。1-纤维素B_0.5% IPAm于MeOH中,tR=3.12min

[1115] 实例A38:合成化合物88

[1116] 

[1117] 步骤-1:

[1118] 在0℃下向1(4.0g,17.54mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(7.33mL,52.6mmol)和乙酸酐(3.31mL,35.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(100mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;10-20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。产率:3.28g(55%)。LC-MS:$C_{11}H1_2BrNO_2$的计算值为270.13,观察值:270。$[M]^+$和272.0$[M+2]^+$

[1119] 步骤-2:

[1120] 在室温下向2(2.8g,10.37mmol)于二噁烷(60mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(3.05g,31.1mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.95g,15.55mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分

钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.76g,1.037mmol),再继续吹扫2分钟,并将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。随后将反应混合物冷却至室温。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(2×500mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。由此获得的粗物质通过MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;10-20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅棕色粘性液体状的3。产率:2.9g(79%)

[1121] LC-MS:$C_{17}H_{24}BNO_4$的计算值为317.19,观察值:318.4$[M+1]^+$

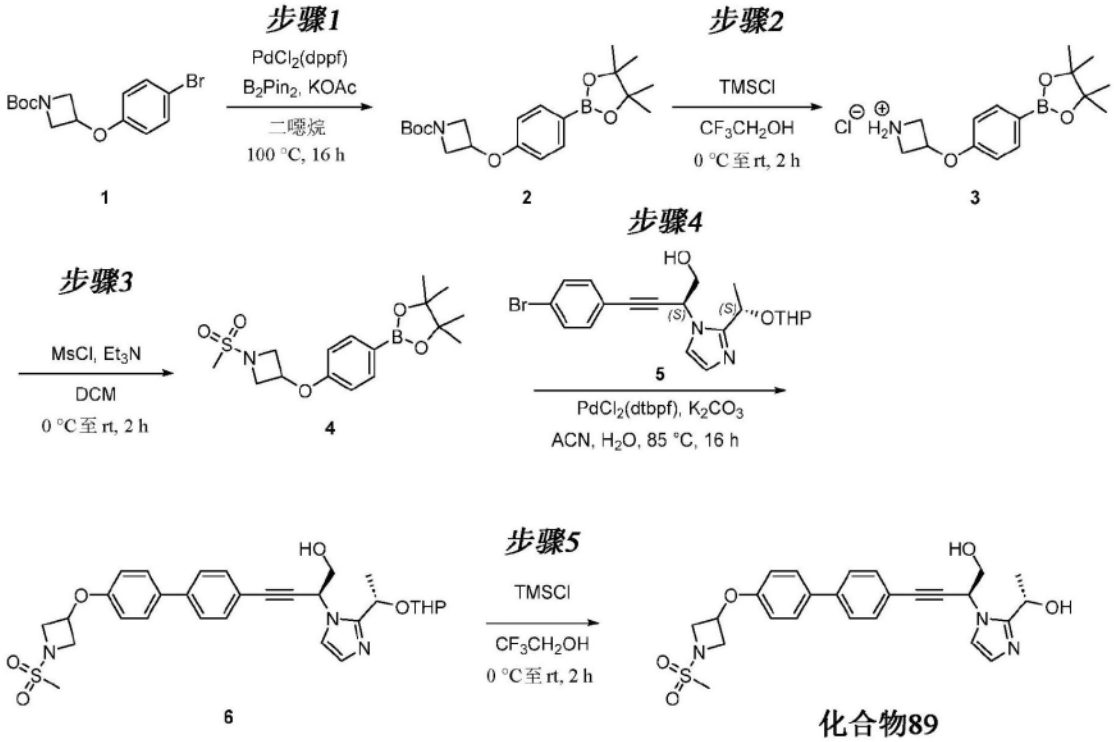
[1122] 步骤-3:

[1123] 在室温下向4(1.8g,4.29mmol)于乙腈(40mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加3(2.04g,6.44mmol)和碳酸钾(1.78g,12.88mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.84g,1.29mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度后;添加水(50mL)并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;10% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈棕色固体状的5。产率:1.5g(53%)。LC-MS:$C_{31}H_{35}N_3O_5$的计算值为529.64,观察值:530.2$[M+1]^+$

[1124] 步骤-4:

[1125] 在0℃下向5(1.5g,2.83mmol)于2,2,2-三氟乙醇(20mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.543mL,4.25mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。随后减压去除反应混合物中的挥发物。由此获得的粗物质通过反相色谱法(柱:Redisep Gold;C18 SiO_2;洗脱剂:含10mM甲酸的水:ACN)纯化。通过反相色谱法(柱:Redisep Gold;C18 SiO_2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水:ACN)进一步再纯化所得产物,得到呈白色固体状的化合物88。产率:65mg(5%)。LC-MS:$C_{26}H_{27}N_3O_4$的计算值为445.52,观察值:446.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.63(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,2H),6.95(d,J=8.80Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.10-5.06(m,1H),4.96-4.93(m,1H),4.60-4.56(m,1H),4.33-4.28(m,1H),4.12-4.09(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.79-3.32(m,1H),1.82(s,3H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。单一异构体;SFC纯度=98%(1-纤维素Z_0.5% IPAm于MeOH中;tR=3.96min)。

[1126] 实例A39:合成化合物89

[1127] 

[1128] 步骤-1:

[1129] 在室温下向1(5g,15.23mmol)于二噁烷(200mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(4.49g,45.7mmol)和双(频哪醇合)二硼(5.80g,22.85mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(1.115g,1.523mmol)并且继续吹扫2分钟。随后将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度并通过硅藻土床过滤。用EtOAc(200mL)洗涤硅藻土床,并将合并的滤液减压浓缩,得到粗残余物。通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈白色固体状的硼酸酯2。产率=5.2g(48%)。LC-MS:$C_{20}H_{30}BNO_5$的计算值为375.27,观察值:276.2[M-Boc+1]$^+$

[1130] 步骤-2:

[1131] 在0℃下向2(5.2g,13.86mmol)于2,2,2-三氟乙醇(110mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(4.43mL,34.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除反应混合物中的挥发物,得到呈黄色液体状的3。粗物质无需进一步纯化即可进行至下一步骤。产率=4.5g(90%)。LC-MS:对于游离碱$C_{15}H_{23}BNO_3^+$的计算值为276.18,观察值:276.1[M]$^+$

[1132] 步骤-3:

[1133] 在0℃下向3(4g,12.84mmol)于DCM(70mL)中的搅拌溶液中添加TEA(5.41mL,38.5mmol)和甲磺酰氯(1.590mL,20.54mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目;45% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的4。产率:2.5g(41%)。LC-MS:$C_{16}H_{24}BNO_5S$的计算值为353.24,观察值:354.2[M+1]$^+$

[1134] 步骤-4:

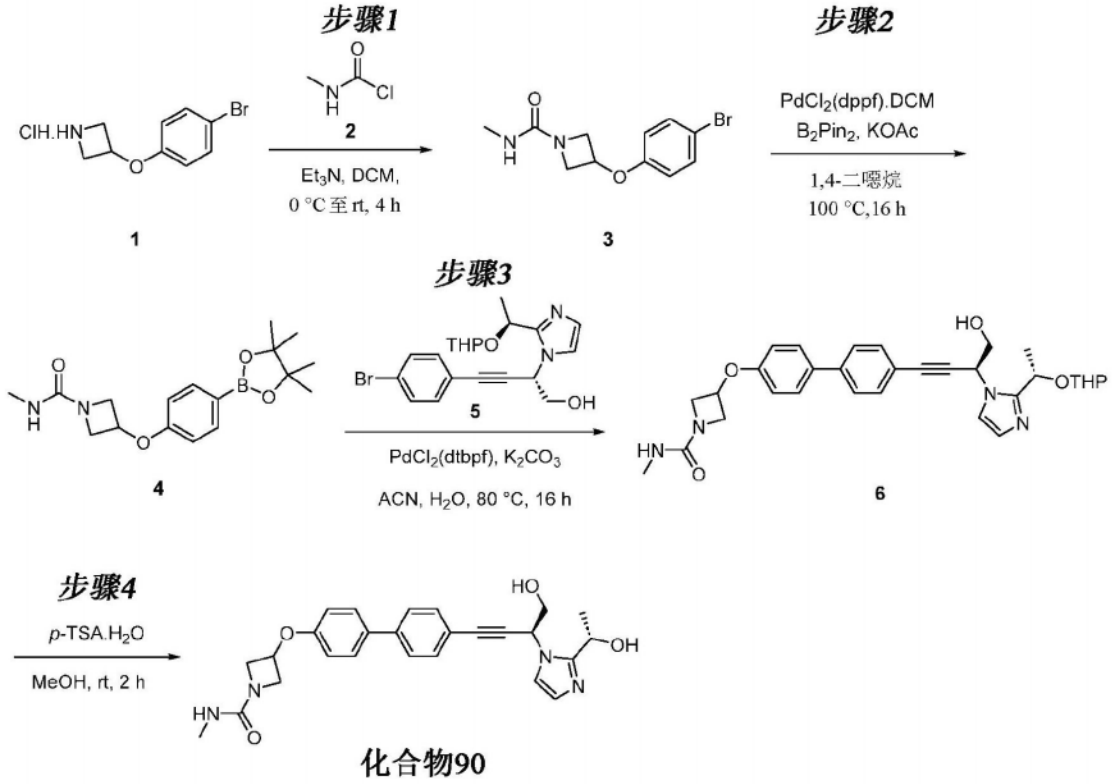
[1135] 向5(2.5g,5.96mmol)于乙腈(40mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯4(2.53g,7.15mmol)和K2CO3(2.472g,17.89mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述

反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(1.166g,1.789mmol)并且再继续吹扫2分钟。随后将反应混合物在85℃下搅拌16小时。向冷却至环境温度的反应混合物中添加水(50mL)并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;10% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈棕色固体状的6。产率=1.5g(27%)。LC-MS:$C_{30}H_{35}N3O_6S$的计算值为565.68,观察值:566.2$[M+1]^+$

[1136] 步骤-5:

[1137] 在0℃下向6(1g,1.768mmol)于2,2,2-三氟乙醇(20mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(0.215mL,1.768mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用10%碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭并用DCM(100mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack-c18(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物89。产率:75mg(9%)。LC-MS:$C_{25}H_{27}N_3O_5S$的计算值为481.56,观察值:482.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 7.66(dd,J=2.00,8.40Hz,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.97(dd,J=2.00,6.80Hz,2H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.13-5.07(m,1H),4.96-4.91(m,1H),4.34(dd,J=6.40,9.60Hz,2H),3.95(dd,J=4.80,9.60Hz,2H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.08(s,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。SFC纯度=96.6%(1-纤维素Z_0.5%IPAm于MeOH中,tR=4.27min)

[1138] 实例A40:合成化合物90

[1139] 

[1140] 步骤-1:

[1141] 在0℃下向1(5.2g,22.80mmol)于DCM(60mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(6.24mL,

45.6mmol)并搅拌15分钟。在0℃下向所述反应混合物中添加N-甲基氨基甲酰氯(2,2.56g,27.4mmol),在室温下搅拌4小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的3。产率=6.3g(88%)

[1142] 步骤-2:

[1143] 在室温下向3(3g,10.52mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.87g,31.6mmol)和双(频哪醇合)二硼(4g,15.78mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)DCM络合物(0.43g,0.526mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液用水(100mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;70% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。产率=3g(77%)

[1144] 步骤-3:

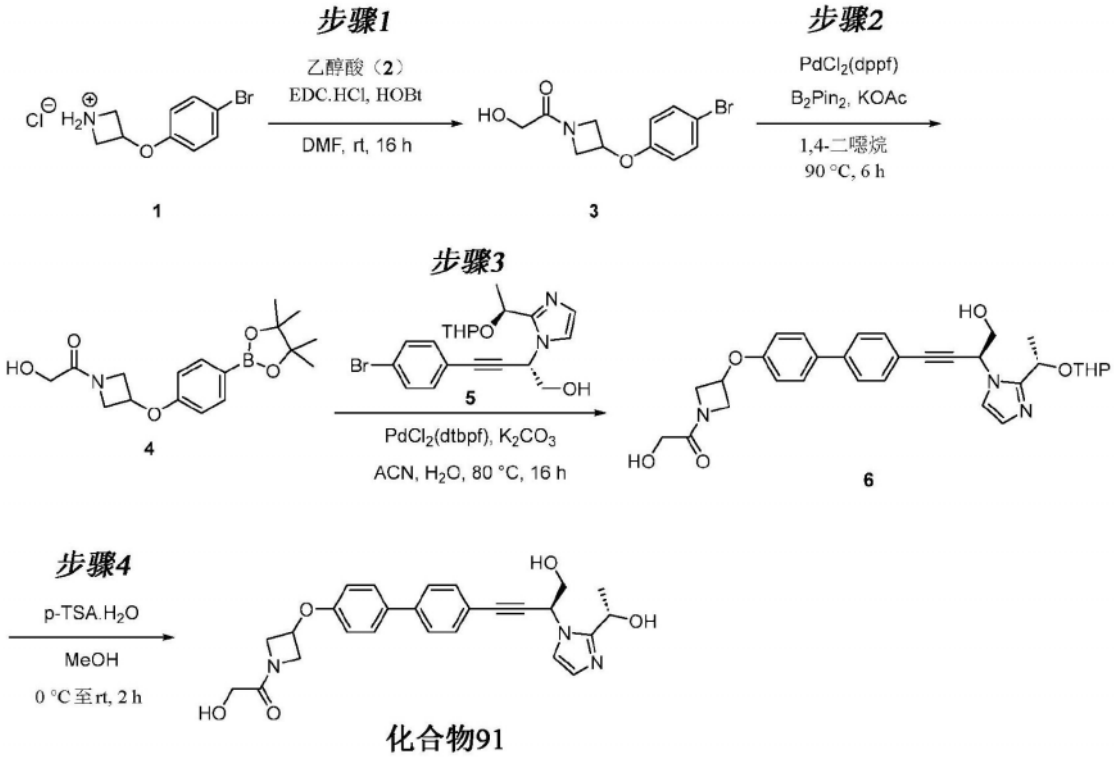
[1145] 在室温下向5(1.5g,3.58mmol)于乙腈(15mL)和水(15mL)中的溶液中添加4(1.783g,5.37mmol)和K_2CO_3(1.483g,10.73mmol)。将所得混合物用氮气脱气10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.233g,0.358mmol)并在80℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(30mL)稀释并用10% MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的6。产率:740mg(36%)。LCMS:C31H36N4O5的计算值为544.652;观察值:545.2$[M+1]^+$

[1146] 步骤-4:

[1147] 在0℃下向6(0.7g,1.28mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.73g,3.86mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物。将所得残余物用10% NaHCO3溶液(10mL)碱化并用10% MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物90。产率:150mg(25%)。LCMS:C26H28N4O4的计算值为460.534;观察值:461.3$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 7.67-7.64(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),6.35(q,J=4.40Hz,1H,与D2O交换),5.66(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.05-5.01(m,1H),4.96-4.91(m,1H),4.27-4.23(m,2H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.76-3.73(m,2H),2.55(d,J=4.40Hz,3H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。产物为单一异构体,其中SFC纯度=98.7%(LUX-I-直链淀粉3_0.5%IPAm于MeOH中;t_R=4.29min)

[1148] 实例A41:合成化合物91

[1149]



[1150] 步骤1：

[1151] 在室温下在氮气气氛下向1(3g,11.34mmol)和乙醇酸(2,1.035g,13.61mmol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中添加HOBt(2.60g,17.01mmol)和EDC.HCl(3.26g,17.01mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应物用冰冷的水淬灭并用5％ MeOH/DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;3％ MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的3。产率:2.1g(58％)。LCMS:$C_{11}H_{12}BrNO_3$的计算值为286.13,观察值:$[M]^+$=286.1和$[M+2]^+$=288.1

[1152] 步骤2：

[1153] 向3(2g,6.99mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.66g,10.48mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.058g,20.97mmol)。通过使用氮气吹扫反应混合物5分钟,随后添加PdCl2(dppf)(0.256g,0.349mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在90℃下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;100％ EtOAc)纯化,得到呈米白色固体状的4。产率:1.5g(57％)。LCMS:$C_{17}H_{24}BNO_5$的计算值为333.19,观察值:$[M+H]^+$=334.2。

[1154] 步骤3：

[1155] 向4(0.596g,1.789mmol)和5(0.5g,1.192mmol)于乙腈(6mL)和水(6mL)中的搅拌溶液中添加K2CO3(0.494g,3.58mmol)。通过使用氮气吹扫反应混合物5分钟,随后添加PdCl2(dtbpf)(0.039g,0.060mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物用水(50mL)淬灭并用10％ MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;4％MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色胶状物的

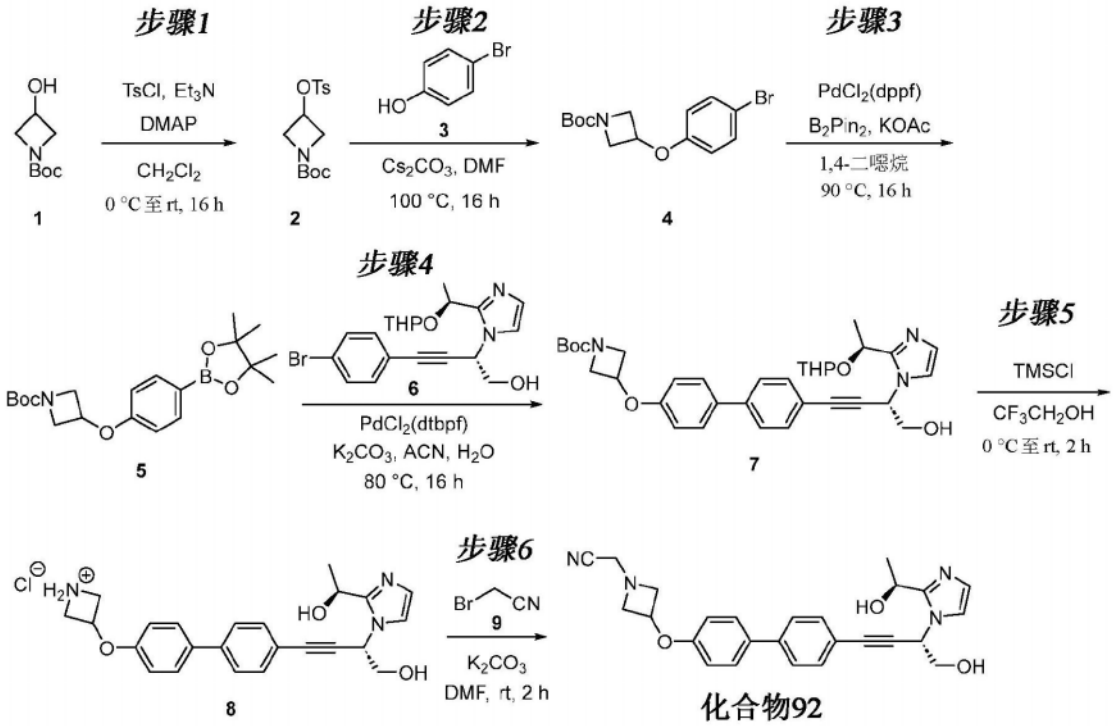
6。产率:250mg(37%)。LCMS:$C_{31}H_{35}N_3O_6$的计算值为545.63,观察值:546.2$[M+H]^+$

[1156] 步骤4:

[1157] 在0℃下向6(160mg,0.202mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(115mg,0.607mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;6% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物91。产率:40mg(41%)。LCMS:$C_{26}H_{27}N_3O_5$的计算值为461.51,观察值:462.4$[M+H]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.65(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.37(s,1H),6.95(d,J=8.80Hz,2H),6.86(s,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.40(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.12(m,1H),5.02-5.00(m,1H,与D2O交换),4.99-4.97(m,1H),4.67-4.64(m,1H),4.40-4.35(m,1H),4.17-4.15(m,1H),3.95(d,J=6.00Hz,2H),3.89-3.84(m,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。

[1158] SFC纯度=96.3%(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2);tR=4.20min。SFC纯度=96.3%

[1159] 实例A42:合成化合物92

[1160] 

[1161] 步骤1:

[1162] 在0℃下向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1,24g,139mmol)于DCM(240mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(57.9mL,416mmol)、DMAP(1.693g,13.86mmol)和4-甲基苯磺酰氯(34.3g,180mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭并用DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;15%EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色液体状的2。产率:40.1g(87%)。LC-MS:C15H21NO5S的计算值

为327.4,观察值:228.0[M-Boc]$^+$

[1163] 步骤2:

[1164] 在室温下向4-溴苯酚(3,16.65g,96mmol)于DMF(250mL)中的溶液中添加碳酸铯(41.8g,128mmol)和2(21g,64.1mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,用冰水(150mL)淬灭并用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所获的粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。产率:19.2g(90%)。LC-MS:C14H18BrNO3的计算值为328.21,观察值:228.0[M-Boc]和230.0[M-Boc+2]$^+$

[1165] 步骤3:

[1166] 在室温下向4(12.50g,38.1mmol)于1,4-二噁烷(120mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(7.48g,76mmol)和双(频哪醇合)二硼(14.51g,57.1mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(1.393g,1.904mmol),并将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土床过滤。用EtOAc(300mL)洗涤硅藻土床,并将滤液合并并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目;5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的硼酸酯5。产率:7.1g(48%)。LC-MS:$C_{20}H_{30}BNO_5$的计算值为375.2,观察值:320.2[M-t-Bu+1]$^+$

[1167] 步骤4:

[1168] 在室温下向6(2g,4.77mmol)于乙腈(25mL)和水(25mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯5(2.68g,7.15mmol)和K2CO3(1.978g,14.31mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.311g,0.477mmol),并将反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。使用2g 6再进行一个批次。将两个批次混合以进行处理和纯化。将反应混合物冷却至环境温度。通过硅藻土床过滤无机固体;用10%MeOH/DCM(100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2,230-400筛目大小;10%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色液体状的7。产率=2.3(两个批次的组合产率)。LC-MS:C34H41N3O6的计算值为587.3,观察值:588.3[M+1]$^+$

[1169] 步骤5:

[1170] 在0℃下向7(2.3g,3.91mmol)于2,2,2-三氟乙醇(30mL)中的搅拌溶液中以逐滴添加的方式添加三甲基氯硅烷(0.750mL,5.87mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物。将所得粗残余物用EtOAc(3×10mL)研磨。将所得固体减压干燥,得到呈棕色固体状的8。产率=1.7g(52%)。LC-MS:C24H26N3O3+的计算值为404.49,观察值:404.2[M]$^+$

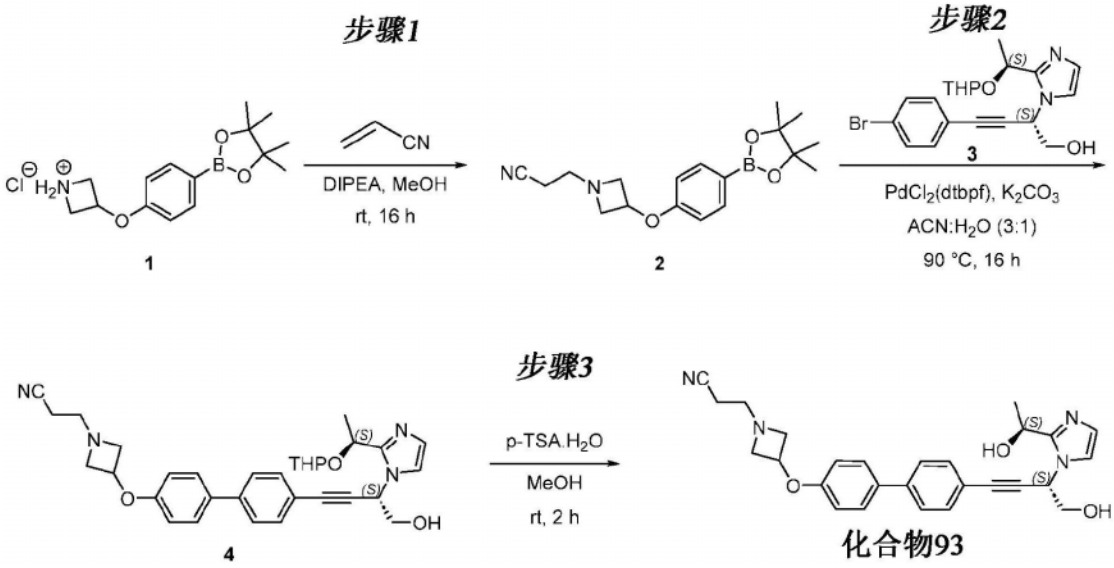
[1171] 步骤6:

[1172] 在室温下向8(1.7g,3.86mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加三乙胺(2.69mL,19.32mmol)和2-溴乙腈(9,0.404mL,5.80mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗残余物用MTBE(10mL×3)研磨,得到1.59g呈棕色胶状物的粗残余物。

[1173] 通过MPLC(手动填充的筒:SiO2,230-400筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化1.2g粗残余物,得到400mg呈米白色固体状的化合物92。通过制备型HPLC(柱:X-SELECT C18(250*19mm);洗脱剂:(含0.1%碳酸氢铵的水和乙腈)纯化300mg粗残余物,得到52mg呈米白色固

体状的化合物92。产率:452mg。LC-MS:C26H26N4O3的计算值为442.20,观察值:443.2[M+1]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.63(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.35(s,1H),6.95(d,J=8.80Hz,2H),6.84(s,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.54(br s,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.87(m,2H),3.87-3.84(m,2H),3.83-3.80(m,2H),3.75(s,2H),3.26-3.23(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。单一异构体,其中SFC纯度=97.8%

[1174] 实例A43:合成化合物93

[1175] 

[1176] 步骤1:

[1177] 在0℃下向1(650mg,2.086mmol)于MeOH(12mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.457mL,8.34mmol)和丙烯腈(0.165mL,2.503mmol),并将所得反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(3×45mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。使用50mg 1进行再一次反应,得到65mg粗化合物。将两个批次混合,并且通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的2。产率:680mg(两个批次)。LCMS:C18H25BN2O3的计算值为328.2,观察值:329.3[M+1]$^+$

[1178] 步骤2:

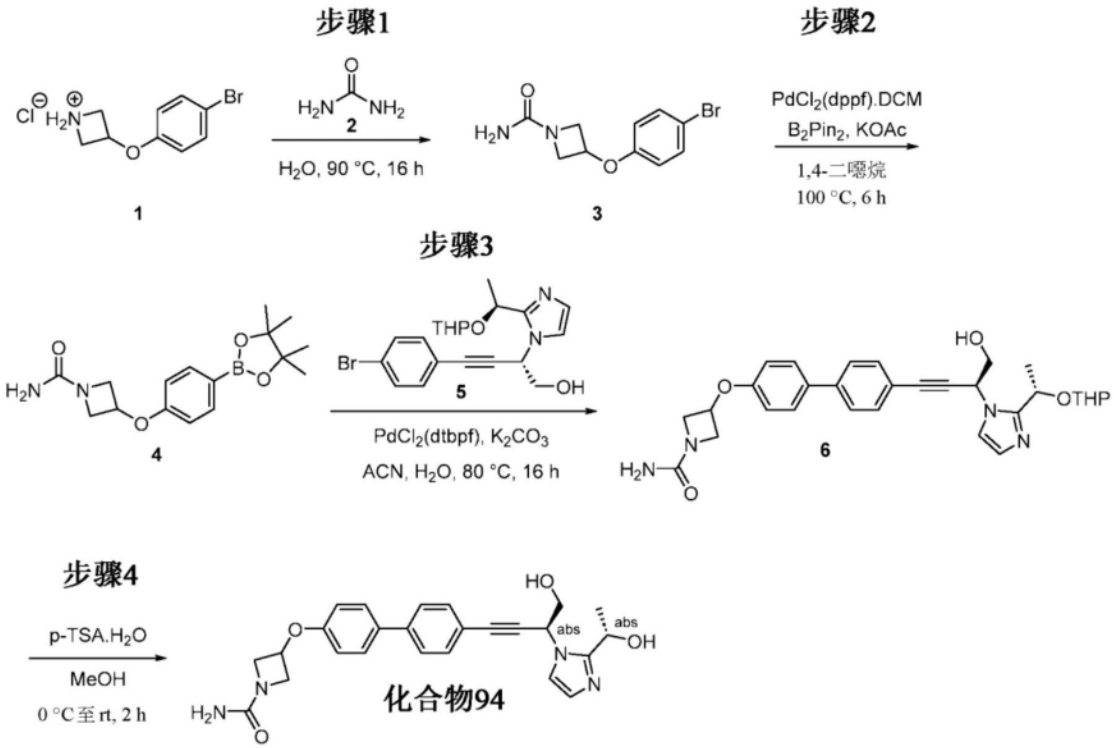
[1179] 在室温下向2(470mg,1.431mmol)于乙腈(10mL)和水(3.33mL)中的搅拌溶液中添加3(500mg,1.192mmol)和碳酸钾(412mg,2.98mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(54.3mg,0.083mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×90mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的4。产率:310mg(46%)。LCMS:C32H36N4O4的计算值为540.66,观察值:540.8[M+1]$^+$

[1180] 步骤3:

[1181] 在0℃下向4(310mg,0.573mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(327mg,1.720mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水

(50mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用制备型HPLC(柱:X-SELECT C18(250*19mm);洗脱剂:含0.1%碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物93。产率:66mg(25%)。LCMS:C27H28N4O3的计算值为456.55,观察值:457.3[M+H]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.62(m,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=0.80Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.67(t,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.88-4.81(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.83-3.79(m,2H),3.10-3.07(m,2H),2.69(t,J=6.40Hz,2H),2.56-2.51(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:98.6%;tR=3.03min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH);LUX-1-直链淀粉3_0.5%IPAm于MeOH中,tR=8.80min。SFC纯度=98.6%

[1182] 实例A44:合成化合物94

[1183] 

[1184] 步骤-1:

[1185] 在室温下向1(2g,7.56mmol)于水(50mL)中的搅拌溶液中添加脲(2,0.681g,11.34mmol),并将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将所得固体过滤并真空干燥,得到呈米白色固体状的3。产率:1.2g(49%)。LCMS:$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$的计算值为271.11;观察值:270.8[M]$^+$和273.0[M+2]$^+$

[1186] 步骤2:

[1187] 向3(1.2g,4.43mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.303g,13.28mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.686g,6.64mmol)。在氮气鼓泡通过反应混合物5分钟后,添加$PdCl_2$(dppf).DCM(0.162g,0.221mmol),并继续使氮气鼓泡2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;3%MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的4。产率:1g(63%)。LCMS:$C_{16}H_{23}BN_2O_4$的计算值为318.18;观察值:

319.0[M+1]$^+$

[1188] 步骤3:

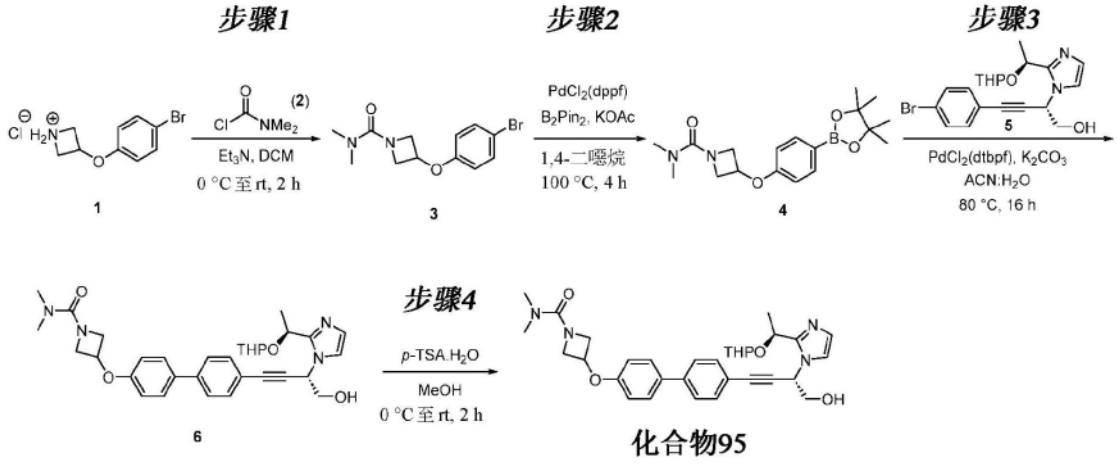
[1189] 向4(626mg,1.967mmol)和5(550mg,1.312mmol)于乙腈(6mL)和水(6mL)的混合物中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(544mg,3.93mmol)。在使氮气鼓泡通过反应混合物5分钟后,添加PdCl2(dtbpf)(42.7mg,0.066mmol),并继续使氮气鼓泡2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒;$SiO_2$100-200筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色胶状物的6。产率:290mg(40%)。LCMS:$C_{30}H_{34}N_4O_5$的计算值为530.62;观察值:531.3[M+1]$^+$

[1190] 步骤4:

[1191] 在0℃下向6(290mg,0.547mmol)于MeOH(6mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(312mg,1.640mmol),并且将反应混合物室温下搅拌2小时。将反应物用$NaHCO_3$溶液(10mL)淬灭饱和并用10%MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold,C-18SiO2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化粗残余物,得到呈米白色固体状的化合物94。产率:27mg(10%)。LCMS:$C_{25}H_{26}N_4O_4$的计算值为446.51;观察值:447.0[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.65(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,2H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),6.00(br s,2H,与D2O交换),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.05-5.02(m,1H),4.96-4.93(m,1H),4.27-4.23(m,2H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.76-3.73(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:94.0%;tR=3.57min(柱:R,R-Whelk;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC纯度=94.0%

[1192] 实例A45:合成化合物95

[1193]



[1194] 步骤-1:

[1195] 在0℃下向1(2g,7.56mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(3.16mL,22.68mmol)并搅拌15分钟。在0℃下向所述反应混合物中添加二甲基氨基甲酰氯(2,0.84mL,9.07mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用10% NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用DCM(40mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗残

余物,得到呈米白色固体状的3,其通过LC-MS测得纯度为73%;产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。产率=1.5g(48%)。LCMS:C12H15BrN2O2的计算值为299.17;观察值:299.1[M]$^+$和301.1[M+2]$^+$

[1196] 步骤-2:

[1197] 在室温下向3(1.5g,5.01mmol)于二噁烷(25mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.78g,7.02mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.48g,15.04mmol),并使氮气流鼓泡通过反应混合物5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.18g,0.25mmol)并在100℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(60mL)洗涤。将滤液用水(30mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;50% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。产率=1.2g(66%)。LCMS:C18H27BN2O4的计算值为346.23;观察值:347.3[M+1]$^+$

[1198] 步骤-3:

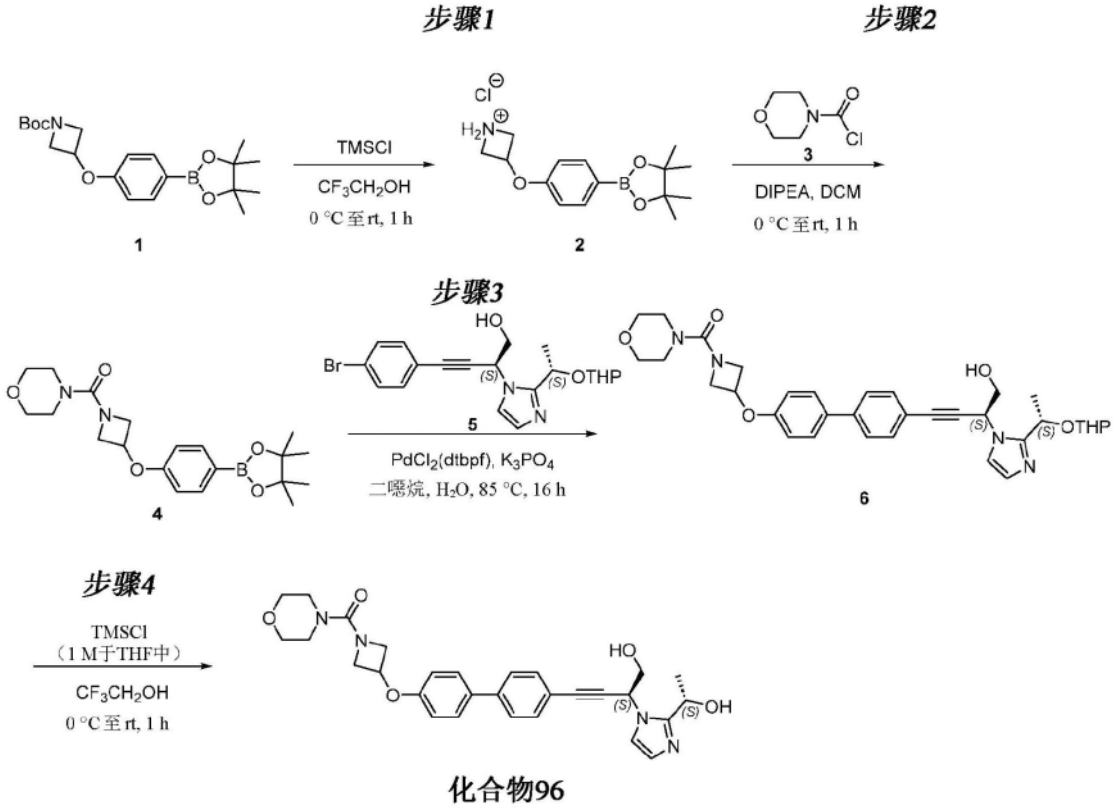
[1199] 在室温下向5(0.6g,1.43mmol)于乙腈(8mL)和水(8mL)中的溶液中添加4(0.74g,2.14mmol)和K_2CO_3(0.59g,4.29mmol),并使氮气流鼓泡通过反应混合物10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.093g,0.143mmol)并在80℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈浅棕色固体状的6。产率:390mg(46%)。LCMS:C32H38N4O5的计算值为558.68;观察值:559.3[M+1]$^+$

[1200] 步骤-4:

[1201] 在0℃下向6(0.38g,0.68mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.39g,2.04mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物。将所得残余物溶解于10% MeOH/DCM(50mL)中,用10% NaHCO3溶液(10mL)洗涤。将有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold,C18反相SiO2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物95。产率:70mg(22%)LCMS:C27H30N4O4的计算值为474.56;观察值:475.3[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.63(m,4H),7.52(dd,J=2.00,6.60Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.94(d,J=2.00Hz,2H),6.84(app d,J=1.60Hz,1H),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.06-5.01(m,1H),4.97-4.91(m,1H),4.37-4.33(m,2H),3.88-3.85(m,4H),2.78(s,6H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:94.9%;tR=4.80min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。产物为单一异构体,其中SFC纯度=95%

[1202] 实例A46:合成化合物96

[1203]



化合物96

[1204] 步骤-1：

[1205] 在0℃下向1(5.9g,15.72mmol)于2,2,2-三氟乙醇(50mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(5.02mL,39.3mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩，得到呈白色固体状的2。粗物质产率＝4.2g。LC-MS:$C_{15}H_{23}BNO_3^+$的计算值为276.16,观察值:276.4[M+1]$^+$

[1206] 步骤-2：

[1207] 在0℃下向2(2g,7.27mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加DIPEA(2.349g,18.17mmol)和吗啉-4-羰基氯(3,1.305g,8.72mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应物冷却至室温，用水(30mL)淬灭并用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;100-200筛目大小;62％ EtOAc/己烷)纯化所得粗物质，得到呈米白色固体状的4。产率:1.7g(57％)。LC-MS:$C_{20}H_{29}BN_2O_5$的计算值为388.27,观察值:389.2[M+1]$^+$

[1208] 步骤-3：

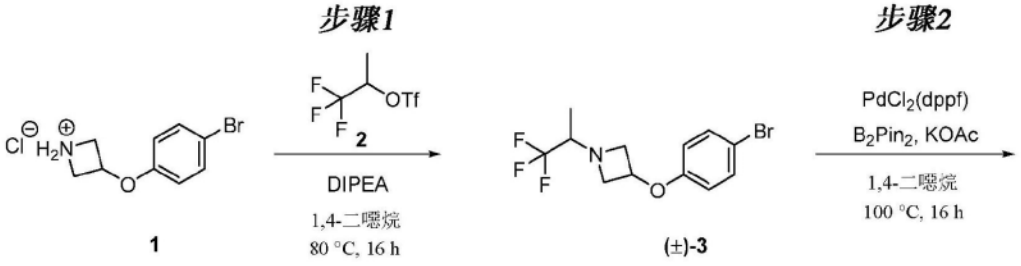
[1209] 在室温下向5(500mg,1.192mmol)于二噁烷(8mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加4(556mg,1.431mmol)和磷酸三钾(759mg,3.58mmol)，并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(61.1mg,0.083mmol)并且再继续吹扫2分钟。随后将反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度，通过硅藻土床过滤。用EtOAc(90mL)洗涤硅藻土床。将滤液合并并随后减压浓缩。由此获得的所得粗物质通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;10％MeOH/DCM)纯化，得到呈棕色固体状的6。产率:510mg(66％)。LC-MS:$C_{34}H_{40}N_4O_6$的计算值600.71,观察值:601.3[M+1]$^+$

[1210] 步骤-4：

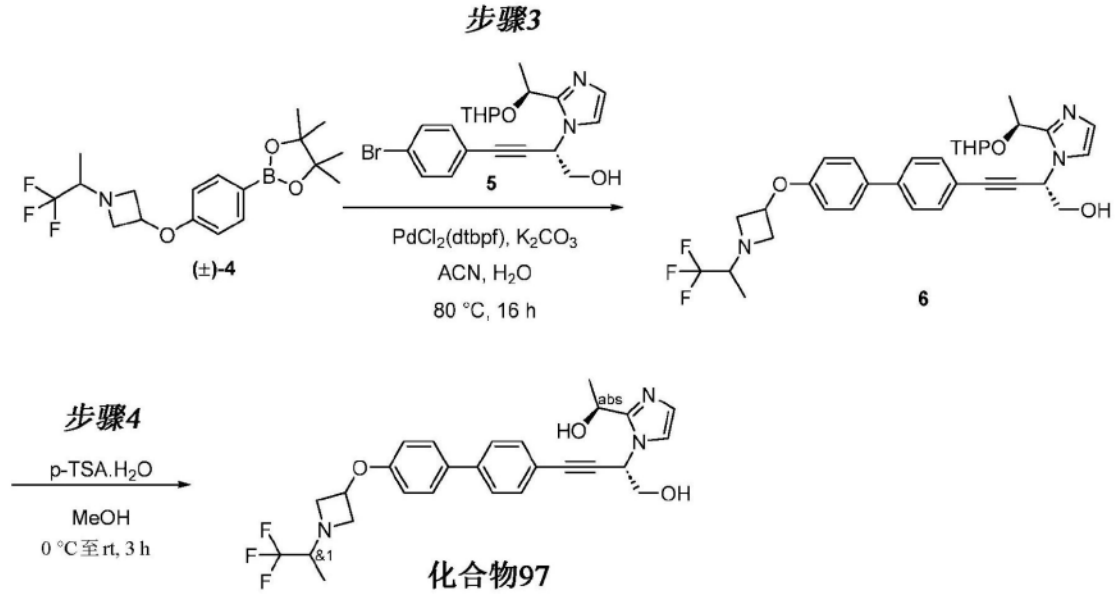
[1211] 在0℃下向6(0.450g,0.749mmol)于2,2,2-三氟乙醇(6mL)中的搅拌溶液中添加

TMSCl(1M于THF中,0.375mL,0.375mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。减压去除反应混合物中的挥发物。由此获得的粗物质通过反相制备型HPLC(柱:X-Bridge C8(4.6X150mm),5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物96。产率=50mg(13%)。LC-MS:$C_{29}H_{32}N_4O_5$的计算值为516.59,观察值:517.0[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.64(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.93(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.07-5.04(m,1H),4.95-4.92(m,1H),4.39(t,J=6.40Hz,2H),3.92-3.85(m,4H),3.55-3.53(m,4H),3.24-3.22(m,4H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:97.4%;tR=4.03min(柱:I-纤维素B;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[1212] 实例A47:合成化合物97



[1213]



[1214] 步骤-1:

[1215] 在室温下向1(2g,7.56mmol)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(3.95mL,22.68mmol)和三氟甲磺酸1,1,1-三氟丙-2-基酯(2,2.05g,8.32mmol),并将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;70% EtOAc/已烷)纯化,得到呈无色液体状的(±)-3。产率=1g(27%)。LCMS:C12H13BrF3NO的计算值为324.14;观察值:324.2[M]$^+$和326.2[M+2]$^+$

[1216] 步骤-2:

[1217] 在室温下向(±)-3(1g,3.09mmol)于二噁烷(25mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(0.90g,9.26mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.17g,4.63mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.11g,0.15mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液用水(50mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;70% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-4。产率=850mg(63%)

[1218] 步骤-3:

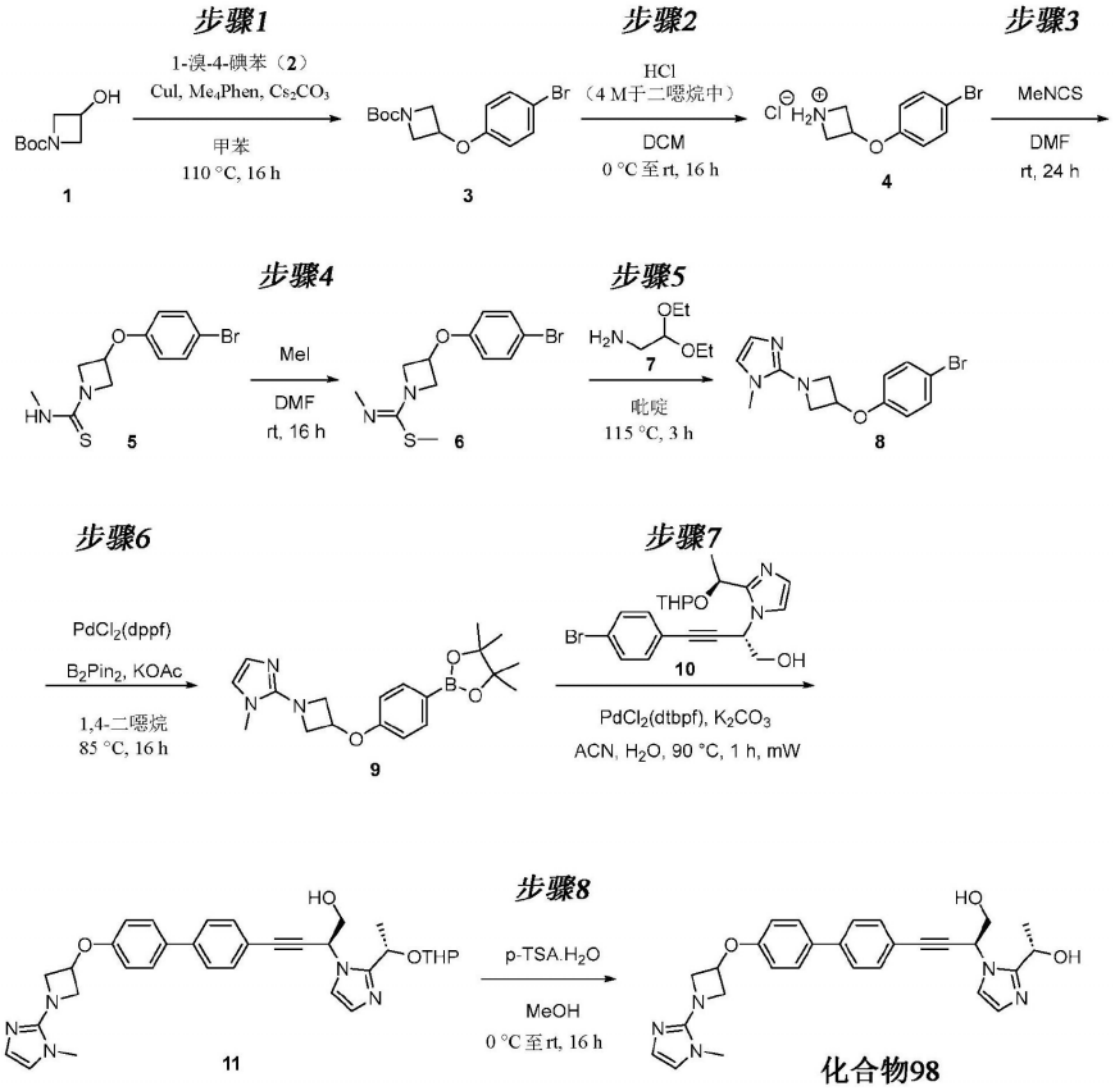
[1219] 在室温下向5(0.48g,1.14mmol)于乙腈(8mL)和水(8mL)中的溶液中添加(±)-4(0.64g,1.71mmol)和K_2CO_3(0.47g,3.43mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.075g,0.11mmol)并在80℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的6。产率:310mg(42%)。LCMS:C32H36F3N3O4的计算值为583.65;观察值:584.3$[M+1]^+$

[1220] 步骤-4:

[1221] 在0℃下向6(0.3g,0.51mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.29g,1.54mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压去除挥发物,将所得残余物溶解于10% MeOH/DCM(100mL)并用10% NaHCO3溶液(10mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过反相柱色谱法(柱:Redisep C18;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物97。产率:100mg(39%)。LCMS:C27H28F3N3O3的计算值为499.53;观察值:500.8$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.62(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.95(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.91(m,1H),4.90-4.87(m,1H),3.88-3.77(m,4H),3.29-3.22(m,2H),3.21-3.16(m,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H),1.09(d,J=6.80Hz,3H)。19F-NMR(376.MHz,DMSO-d6):δ-74.44。LUX-I-直链淀粉3_0.5% IPAm于MeOH中,tR=3.01min和3.17min。最终产物为非对映异构体的混合物(尾部为外消旋)

[1222] 实例A48:合成化合物98

[1223]



[1224] 步骤1：

[1225] 向3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(Me4Phen,1.671g,7.07mmol)和CuI(0.673g,3.53mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(46.1g,141mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。随后添加1-溴-4-碘苯(2,20g,70.7mmol)和3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1,13.47g,78mmol)，并将反应混合物在110℃下搅拌16小时。随后将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土床垫过滤。用EtOAc(100mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;8-10% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物，得到呈米白色固体状的3。产率:19.5g(76%)。LC-MS:$C_{14}H_{18}BrNO_3$的计算值为328.21,观察值:228.1[M-Boc]$^+$和230.1[(M-Boc)+2]$^+$

[1226] 步骤2：

[1227] 在0℃下向3(19.5g,59.4mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含4M HCl的1,4-二噁烷(29.7mL,119mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌16小时。随后将反应混合物减压浓缩，得到粗残余物。将残余物用已烷(500mL)研磨，过滤并干燥，得到呈白色固体状的4。产率:15.6g(87%)。LC-MS:$C_9H_{11}BrNO^+$的计算值为228,观察值:228.2[M]$^+$和230.1[M+2]$^+$

[1228] 步骤3：

[1229] 在室温下向4(3g,13.15mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加异硫氰酸甲

酯(1.442g,19.73mmol)于DMF(3mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌24小时。随后将反应混合物减压浓缩。将所得粗残余物悬浮于冰冷的水(100mL)中并搅拌30分钟。过滤所得沉淀物,用水(50mL)洗涤并干燥,得到呈米白色固体状的5。产率:3.6g(84%)。LC-MS:$C_{11}H_{13}BrN_2OS$的计算值为301.20,观察值:301.1[M]$^+$和303.0[M+2]$^+$

[1230] 步骤4:

[1231] 在0℃下向5(3.6g,11.95mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加碘甲烷(1.860mL,29.9mmol)于DMF(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将所得粗残余物悬浮于冰冷的水(150mL)中并搅拌1小时。过滤所得沉淀物,用水(2×70mL)洗涤并干燥,得到呈米白色固体状的6。产率:3.7g(93%)。LC-MS:$C_{12}H_{15}BrN_2OS$的计算值为315.23,观察值:315.2[M]$^+$和317.1[M+2]$^+$

[1232] 步骤5:

[1233] 在室温下向6(3.7g,11.74mmol)于吡啶(40mL)中的搅拌溶液中逐滴添加氨基乙醛缩二乙醇(1.543mL,14.08mmol),并将反应混合物在115℃下搅拌3小时。随后将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加2N HCl(50mL)并在100℃下加热1小时。将反应混合物用水(70mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)碱化并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化所述粗残余物,得到呈米白色固体状的8。产率:1.2g(29%)。LC-MS:$C_{13}H_{14}BrN_3O$的计算值为308.18,观察值:308.2[M]$^+$和310.0[M+2]$^+$

[1234] 步骤6:

[1235] 在室温下向8(1g,3.24mmol)于二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.236g,4.87mmol)和乙酸钾(0.637g,6.49mmol),并将反应混合物用氮气吹扫10分钟。随后添加Pd(dppf)Cl_2(0.237g,0.324mmol),并将反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。用DCM(200mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;4%MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈棕色胶状物的9。产率:0.9g(53%)。LC-MS:$C_{19}H_{26}BN_3O_3$的计算值为355.25,观察值:356.3[M+1]$^+$

[1236] 步骤7:

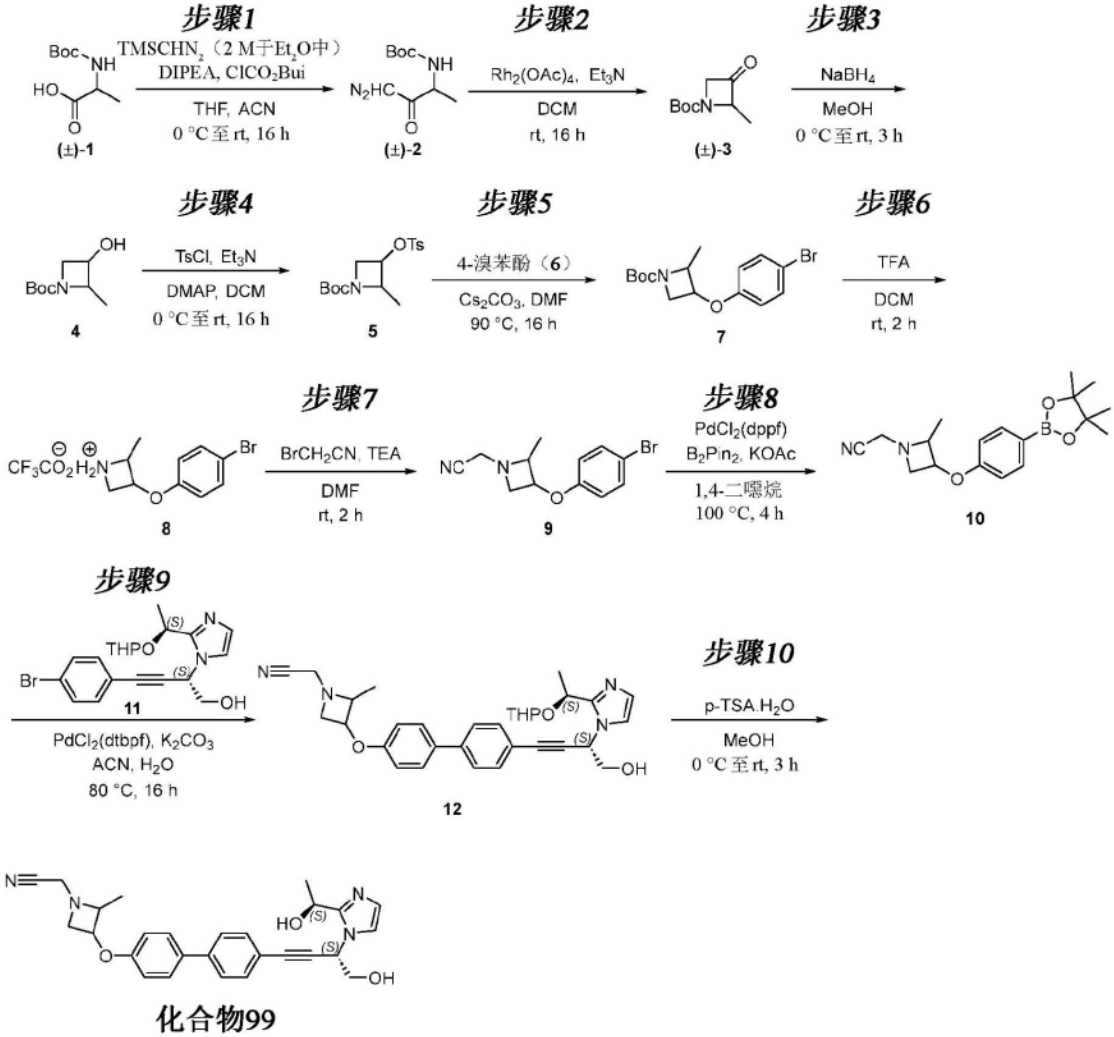
[1237] 在室温下向10(300mg,0.715mmol)和9(330mg,0.930mmol)于乙腈(10mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液中添加碳酸钾(297mg,2.146mmol)。将反应混合物在Biotage微波反应器中在90℃下经受微波辐射照射1小时。将反应混合物用DCM(50mL)稀释并通过硅藻土垫过滤。用DCM(2×80mL)洗涤硅藻土床。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈棕色固体状的11。产率:0.25g(53%)。LC-MS:$C_{33}H_{37}N_5O_4$的计算值为567.69,观察值:568.2[M+1]$^+$

[1238] 步骤8:

[1239] 在0℃下向11(150mg,0.264mmol)于MeOH(6mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(151mg,0.793mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释并用10% $NaHCO_3$水溶液(2×15mL)洗涤。将有机层分离,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack GIST C18(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物98。产率:

0.022g(16%)。LC-MS:$C_{28}H_{29}N_5O_3$的计算值为483.57,观察值:484.2[M+1]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.68-7.65(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=0.80Hz,1H),6.98(d,J=8.40Hz,2H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),6.77(app d,J=1.20Hz,1H),6.52(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.52(t,1H,与D2O交换),5.38(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.19-5.13(m,1H),4.97-4.91(m,1H),4.42-4.38(m,2H),3.97-3.93(m,2H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.38(s,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。SFC:93.4%;tR=3.90min(柱:R,R-Whelk;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC纯度=93.4%

[1240] 实例A49:合成化合物99

[1241] 

[1242] 步骤-1:

[1243] 在0℃下向Boc-DL-丙氨酸(1,7g,37.0mmol)于THF(70mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(10.96mL,62.9mmol)和氯甲酸异丁酯(9.60mL,74.0mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌3小时。随后在0℃下添加乙腈(8mL)和(三甲基硅烷基)重氮甲烷(2M于Et2O中,27.7mL,55.5mmol),并继续搅拌3小时。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;2-5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的重氮酮2。产率:2.8g(26%)

[1244] 步骤2:

[1245] 在0℃下向2(2.8g,9.80mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.012mL,0.093mmol)和乙酸铑(II)二聚体(87mg,0.196mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物用水(25mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;0-10% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈无色胶状物的3。产率:800mg(40%)。

[1246] 步骤3:

[1247] 在0℃下向3(800mg,4.32mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(245mg,6.48mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时,并将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(20mL)并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色液体状的4。LC-MS:$C_9H_{17}NO_3$的计算值为187.12;观察值:132[(M-Boc)+1]$^+$产率:600mg(71%)。未确认相对立体化学。混合物进行至下一步骤。

[1248] 步骤4:

[1249] 在0℃下在氮气下向4(600mg,3.20mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(1.34mL,9.61mmol)、DMAP(39.1mg,0.320mmol)和对甲苯磺酰氯(794mg,4.17mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈浅黄色胶状物的5。产率:500mg(46%)。LC-MS:$C_{16}H_{23}NO_5S$的计算值为341.42,观察值:242.3[(M-Boc)+1]$^+$

[1250] 步骤5:

[1251] 在室温下向5(500mg,1.464mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1431mg,4.39mmol)和4-溴苯酚(6,279mg,1.611mmol),并将所得反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈无色胶状物的7。产率:400mg(53%)。LC-MS:$C_{15}H_{20}BrNO_3$的计算值为342.23,观察值:242.0[M-Boc]$^+$和243.9[(M-Boc)+2]$^+$

[1252] 步骤6:

[1253] 在0℃下在氮气下向7(400mg,1.169mmol)于DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.572mL,7.48mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除反应混合物中的挥发物,得到呈棕色胶状物的8。产率=400mg(86%)。LC-MS:$C_{10}H_{12}BrNO$的计算值为242.11,观察值:242.0[M]$^+$和244.1[M+2]$^+$

[1254] 步骤-7:

[1255] 在0℃下在氮气下向8(400mg,1.123mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加TEA(0.939mL,6.74mmol)和溴乙腈(0.117mL,1.685mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色胶状物的9。LC-MS:$C_{12}H_{13}BrN_2O$的计算值为281.15,观察值:281.2[M]$^+$和283.2[M+2]$^+$。产率:320mg(87%)

[1256] 步骤-8:

[1257] 在室温下向9(300mg,1.067mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加乙酸钾(314mg,3.20mmol)和双(频哪醇合)二硼(406mg,1.601mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5

分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(39mg,0.053mmol),并且再次用氮气吹扫另外5分钟。随后将所得反应混合物在100℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭,用EtOAc(2×20mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;0-20% EtOAc/已烷)纯化所得粗物质,得到呈无色胶状物的10。产率:360mg(98%)。LC-MS:$C_{18}H_{25}BN_2O_3$的计算值为328.22,观察值:329.3$[M+1]^+$

[1258] 步骤-9:

[1259] 在室温下向11(250mg,0.596mmol)于乙腈(2.25mL)和水(0.25mL)中的搅拌溶液中添加10(294mg,0.894mmol)和K_2CO_3(247mg,1.789mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(19.43mg,0.030mmol)并且再继续吹扫5分钟。将所得反应混合物加热至80℃持续16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;0-10% MeOH/DCM)纯化所得粗产物,得到呈无色胶状物的12。产率:180mg(51%)。LC-MS:$C_{32}H_{36}N_4O_4$的计算值为540.66,观察值:541.3$[M+1]^+$

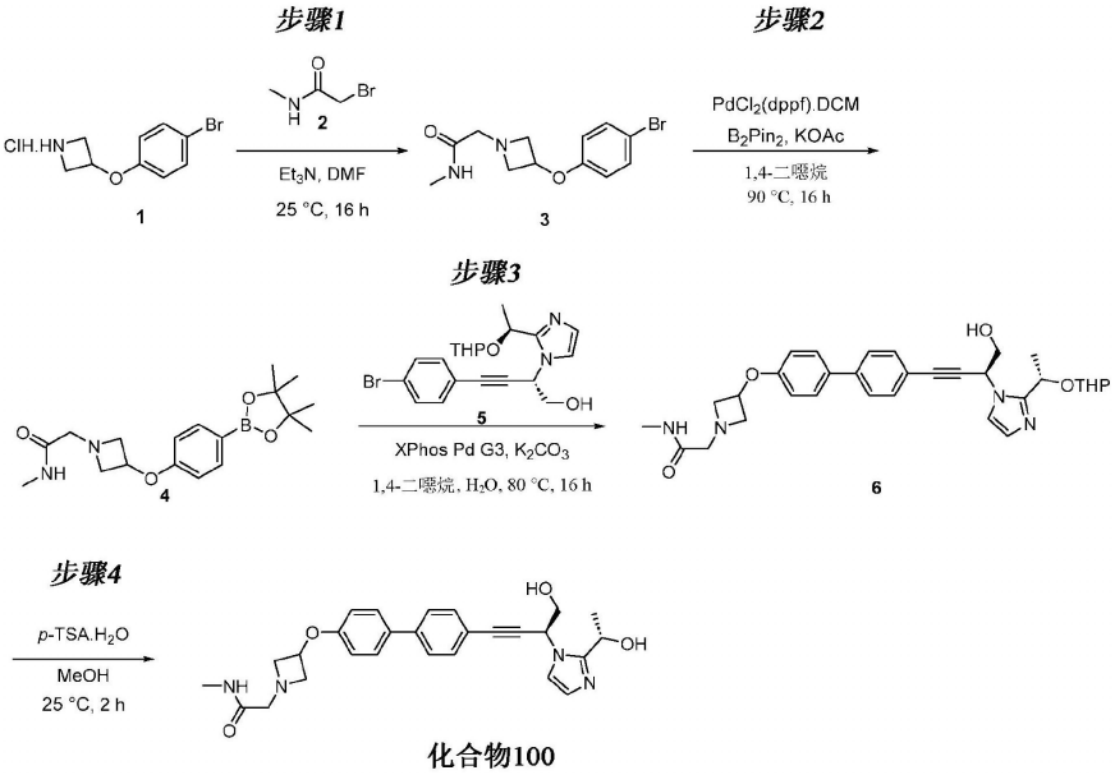
[1260] 步骤-10:

[1261] 在0℃下在氮气下向12(180mg,0.333mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(190mg,0.999mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物;将所得残余物用10%$NaHCO_3$溶液(10mL)碱化并用10% MeOH/DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗产物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack-(150*20)mm,5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物99。产率=15mg(10%)。LC-MS:$C_{27}H_{28}N_4O_3$的计算值为456.55,观察值:457.2$[M+1]^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.63(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.99-6.97(m,2H),6.85(d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.52(q,J=6.00Hz,1H),3.88-3.79(m,5H),3.38(t,J=6.00Hz,1H),2.93(t,J=6.40Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H),1.30-1.28(m,3H)。

[1262] SFC:91.85%;tR=2.96min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:CO_2和含0.5%异丙胺的MeOH)。非对映异构体的混合物;尾部为外消旋

[1263] 实例A50:合成化合物100

[1264]



[1265] 步骤1:

[1266] 在25℃下向1(2.0g,7.56mmol)于无水DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加TEA(3.15mL,22.68mmol)和2-溴-N-甲基乙酰胺(2,1.264g,8.32mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;90% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3。

[1267] 产率:1.3g(51%)

[1268] LC-MS:$C_{12}H_{15}BrN_2O_2$的计算值为299.17,观察值:299.9$[M]^+$和300.9$[M+2]^+$

[1269] 步骤-2:

[1270] 在室温下向3(1.1g,3.68mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.214g,4.78mmol)和乙酸钾(1.083g,11.03mmol)。将反应混合物用氮气吹扫10分钟,随后添加$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(0.300g,0.368mmol)。将混合物用氮气吹扫10分钟。并随后在90℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(25mL)洗涤。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;3% MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈棕色液体状的4。LCMS显示纯度为77%;产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1271] 产率:1.1g(67%)。LC-MS:$C_{18}H_{27}BN_2O_4$的计算值为346.23,观察值:347.0$[M+1]^+$

[1272] 步骤-3:

[1273] 在室温下向4(643mg,1.431mmol)于1,4-二噁烷(16mL)和水(4mL)的混合物中的搅拌溶液中添加5(500mg,1.192mmol)和K_2CO_3(330mg,2.385mmol)。将反应混合物脱气10分钟,随后添加XPhos Pd G3(202mg,0.238mmol)。将混合物再次脱气10分钟,并随后在80℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(20mL)洗涤。将合并的滤液经无水

Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;20% MeOH/EtOAc)纯化,得到呈棕色固体状的6。LCMS显示纯度为77%;产物进行至下一步骤。

[1274] 产率:400mg(46%)

[1275] LC-MS:$C_{32}H_{38}N_4O_5$的计算值为558.68,观察值:559.2$[M+1]^+$

[1276] 步骤-4:

[1277] 在0℃下向6(400mg,0.551mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(210mg,1.103mmol),并将所得反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:YMC Triart C18(20*250mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物100。

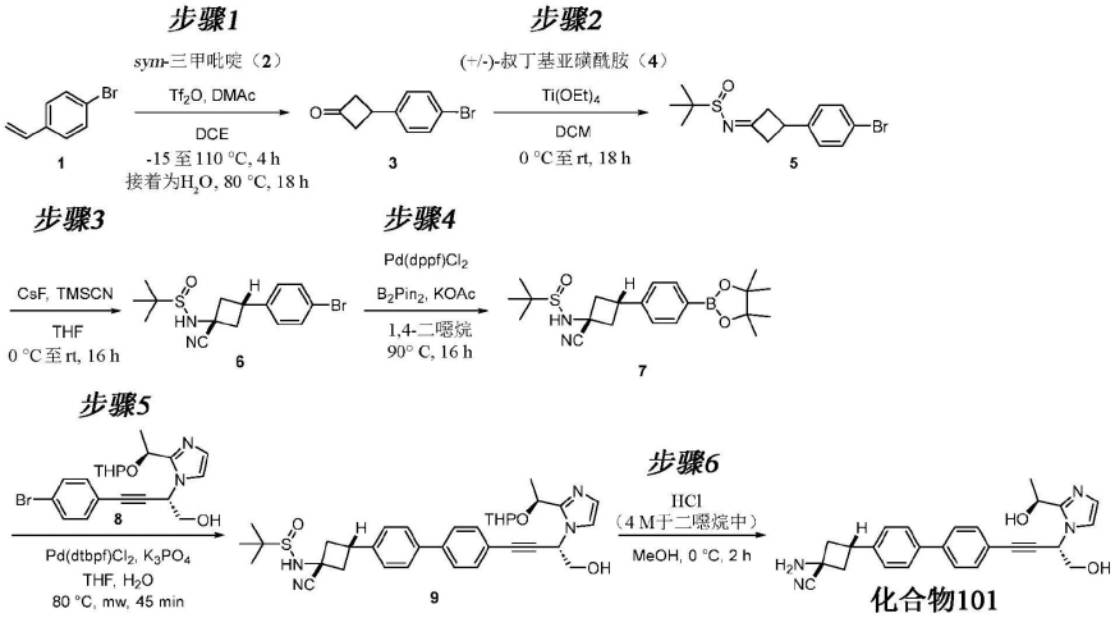
[1278] 产率:60mg(23%)

[1279] LC-MS:$C_{27}H_{30}N_4O_4$的计算值为474.56,观察值:475.2$[M+1]^+$

[1280] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69-7.62(m,5H,1H与D2O的交换),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.92(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.89-4.83(m,1H),3.88-3.82(m,4H),3.21-3.17(m,2H),3.10(s,2H),2.59(d,J=4.80Hz,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。

[1281] SFC:96.4%;tR=2.95min(柱:1-纤维素-Z;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。单一异构体,其中SFC纯度为96.4%

[1282] 实例A51:合成化合物101

[1283] 

[1284] 步骤1:

[1285] 在-15℃下向N,N-二甲基乙酰胺(51.2mL,546mmol)于DCE(140mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(92mL,546mmol)于DCE(140mL)中的溶液。将反应混合物在-15℃下搅拌30分钟。向所述反应混合物中添加4-溴苯乙烯(1,71.4mL,546mmol)于DCE(140mL)中的

溶液,随后添加sym-三甲吡啶(2,72.8mL,546mmol)于DCE(140mL)中的溶液。将反应混合物在110℃下加热4小时。将反应物温度升至80℃,添加水(200mL),并在80℃下继续搅拌18小时。将反应混合物用水(400mL)稀释。将其用DCM(3×800mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;洗脱剂:5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的3。

[1286] 产率:50g(41%)

[1287] 步骤2:

[1288] 在0℃下向3(3g,13.33mmol)和(+/-)-叔丁基亚磺酰胺(4,1.938g,15.99mmol)于DCM(60mL)中的搅拌溶液中逐滴添加钛酸四乙酯(IV)(5.63mL,26.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水(25mL)淬灭。过滤掉不溶性固体,并将滤液用DCM(20mL)稀释。分离水层并用DCM(20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色胶状物的5。粗产物无需任何纯化即可进行至下一步骤。

[1289] 产率:4g(粗产物重量)

[1290] LC-MS:$C_{14}H_{18}BrNOS$的计算值为328.26,观察值:328.0$[M]^+$和330.0$[M+2]^+$

[1291] 步骤3:

[1292] 在0℃下向5(4g,12.19mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中添加氟化铯(3.70g,24.37mmol)和三甲基氰硅烷(2.295mL,18.28mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 100-200筛目;洗脱剂:25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的6。

[1293] 产率:3g(67%)

[1294] LC-MS:$C_{15}H_{19}BrN2OS$的计算值为355.29,观察值:355.3$[M]^+$和357.2$[M+2]^+$

[1295] 通过NOESY确认化合物6的结构。

[1296] 步骤4:

[1297] 在室温下向6(2.8g,7.88mmol)于1,4-二噁烷(35mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.00g,11.82mmol)和乙酸钾(2.320g,23.64mmol),并且用氮气流鼓泡通过反应混合物15分钟。随后添加$PdCl_2$(dppf)(0.577g,0.788mmol),并将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤;将滤液减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;洗脱剂:25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的7。

[1298] 产率:1.3g(35%)

[1299] LC-MS:$C_{21}H_{31}BN_2O_3S$的计算值为402.36,观察值:403.4$[M+1]^+$

[1300] 步骤5:

[1301] 向8(350mg,0.835mmol)和7(504mg,1.252mmol)于THF(12mL)和水(1.3mL)的混合物中的搅拌溶液中添加磷酸三钾(532mg,2.504mmol),并使氮气流鼓泡通过反应混合物15分钟。随后添加$PdCl_2$(dtbpf)(54.4mg,0.083mmol),并将反应混合物在Biotage微波反应器中在80℃下照射45分钟。使用350mg8再进行一个批次。将两个批次混合以进行处理和纯化。

将反应混合物通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(10mL)洗涤床,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相纯化(柱:Redisep Gold,C18 SiO2;洗脱剂:含0.1%甲酸的水和ACN)进行纯化,得到呈浅棕色胶状物的9。

[1302] 产率:180mg(两个批次的组合产率)

[1303] LC-MS:$C_{35}H_{42}N_4O_4S$的计算值为614.81,观察值:615.3$[M+1]^+$

[1304] 步骤6:

[1305] 在0℃下向9(180mg,0.293mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M于1,4-二噁烷中,0.366mL,1.464mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩。将所得残余物悬浮于10%$NaHCO_3$溶液(20mL)中,并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物101。

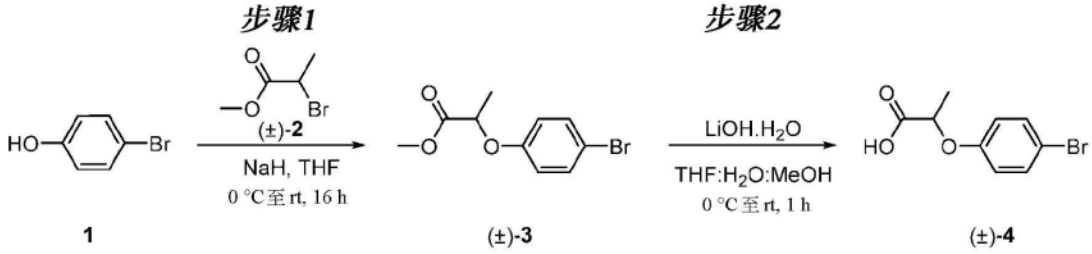
[1306] 产率:30mg(19%)

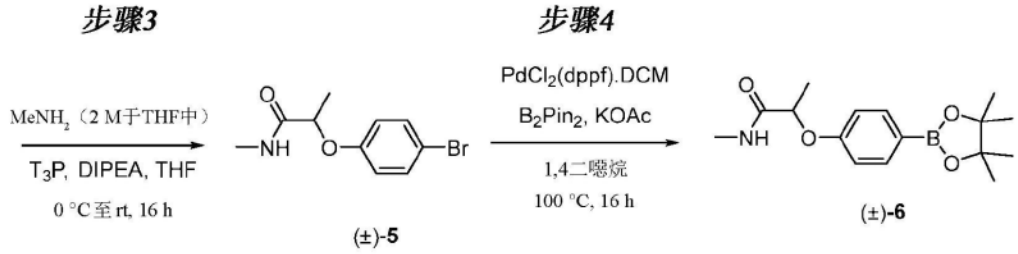
[1307] LC-MS:$C_{26}H_{26}N_4O_2$的计算值为426.52,观察值:427.0$[M+1]^+$

[1308] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69(d,J=8.40Hz,2H),7.65(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.00Hz,2H),7.42(d,J=8.00Hz,2H),7.36(s,1H),6.84(s,1H),5.75(m,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.48-3.33(m,1H),2.93-2.88(m,2H),2.87(br s,1H,与D2O交换),2.33-2.25(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。在1H NMR中观察到少了一个质子。

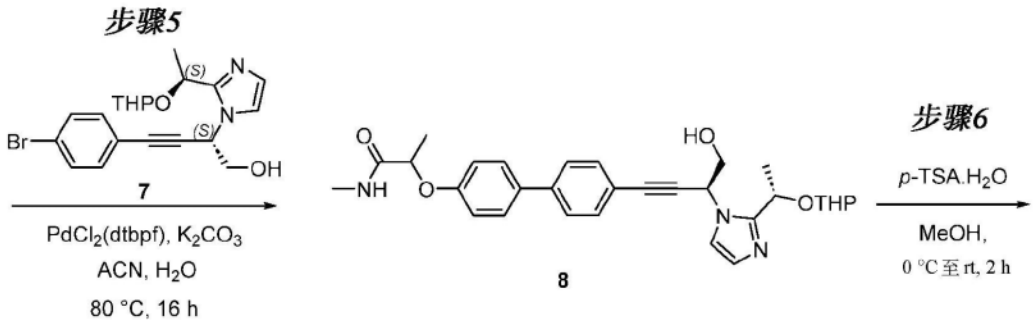
[1309] SFC:分别为80.7%和12.2%;tR=分别为3.20min和3.45min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC-MS在两个不同的tR下显示427.1$[M+1]^+$。基于1H NMR,尾部部分主要为顺式几何。非对映异构体的混合物;尾部为外消旋。

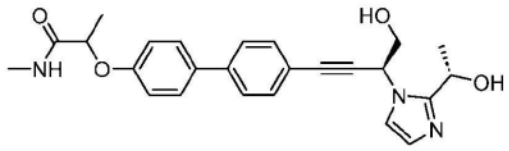
[1310] 实例A52:合成化合物102





[1311]





化合物102

[1312] 步骤-1:

[1313] 在0℃下向4-溴苯酚(1,5g,28.9mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加NaH(60％于矿物油中,1.73g,43.4mmol),并搅拌30分钟。向所述反应混合物中逐滴添加2-溴丙酸甲酯((±)-2,4.84mL,43.4mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;15％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的(±)-3。

[1314] 产率＝6.7g(76％)

[1315] 步骤-2:

[1316] 在室温下向(±)-3(6.3g,24.32mmol)于THF:MeOH:H_2O(3:2:1;50mL)中的搅拌溶液中添加LiOH.H_2O(3.06g,72.9mmol)并搅拌1小时。减压去除挥发物。将粗残余物用1.5N HCl酸化,直到pH约为2。将所得固体过滤并干燥,得到呈米白色固体状的(±)-4。产率＝4.5g(74％)。LC-MS:C9H9BrO3的计算值为245.072,观察值:245.0[M]$^-$和243.0[M-2]$^-$

[1317] 步骤-3:

[1318] 在0℃下向(±)-4(3g,12.24mmol)于DMF(25mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA

(11.14mL,61.2mmol)、T3P(50于EtOAc中,11.02mL,18.36mmol),并搅拌15分钟。在0℃下向所述反应混合物中添加$MeNH_2$(2M于THF中,12.24mL,24.28mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的(±)-5。产率:3g(90%)

[1319] 步骤-4:

[1320] 在室温下向(±)-5(3.0g,11.62mmol)于二噁烷(35mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.05g,34.9mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.43g,17.43mmol)。将反应混合物用氮气脱气10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf).CH2Cl2加合物(0.475g,0.581mmol)并继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;70% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-6。产率:2.5g(57%)

[1321] 步骤-5:

[1322] 在室温下向7(1.5g,3.58mmol)于乙腈(15mL)和水(15mL)中的溶液中添加(±)-6(1.64g,5.37mmol)和K_2CO_3(1.5g,10.73mmol)。将所得混合物用氮气吹扫15分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.233g,0.358mmol)并且继续吹扫5分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。向反应混合物中添加水(100mL)并用10% MeOH/DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒SiO2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的8。产率=1.3g(61%)。LC-MS:C30H35N3O5的计算值为517.626,观察值:518.3$[M+1]^+$

[1323] 步骤-6:

[1324] 在0℃下向8(1.2g,2.318mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(1.32g,6.95mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的化合物102。

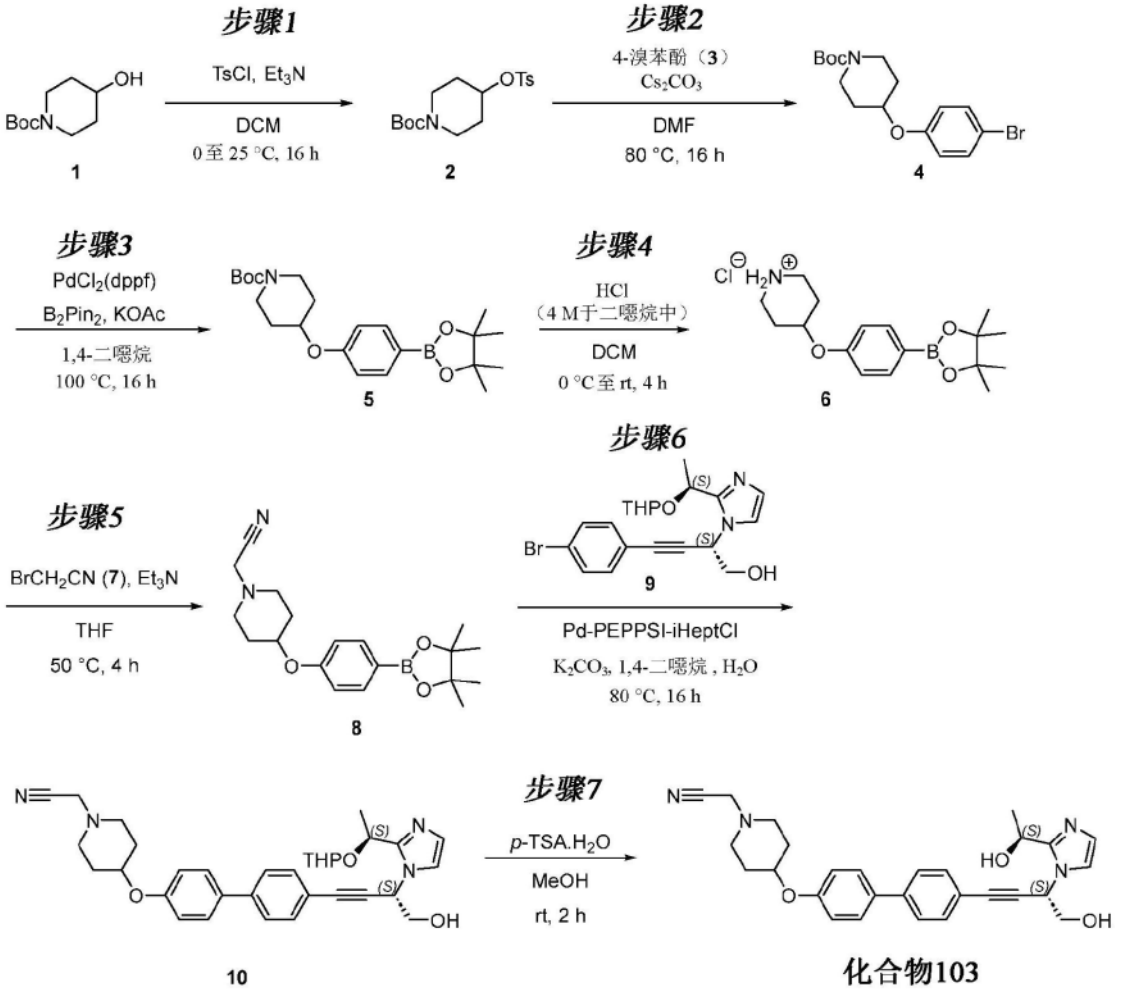
[1325] 产率:0.5g(49%)

[1326] LCMS:C25H27N3O4的计算值为433.508;观察值:434.2$[M+1]^+$

[1327] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.05-8.03(m,1H),7.67-7.63(m,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),7.01(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.68(t,J=5.60Hz,1H),5.54-5.51(m,1H,与D2O交换),5.30(d,1H,与D2O交换),4.96-4.91(m,1H),4.76-4.71(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),2.61(d,J=4.40Hz,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H),1.45(d,J=6.40Hz,3H)。产物为非对映异构体的混合物;尾部部分为外消旋(l-纤维素-Z_0.5%IPAm于MeOH中t_R=5.54和6.28min)

[1328] 实例A53:合成化合物103

[1329]



[1330] 步骤1:

[1331] 在0℃下向4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1,5g,24.84mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加TEA(10.47mL,74.5mmol)和对甲苯磺酰氯(7.10g,37.3mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应物用水(25mL)淬灭并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用10% $NaHCO_3$(2×15mL)、盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;15%EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的2。

[1332] 产率:9g(100%)。

[1333] LC-MS:$C_{17}H_{25}NO_5S$的计算值为355.449,观察值:256.2[M-Boc+1]$^+$。

[1334] 步骤-2:

[1335] 在室温下向2(10.48g,29.5mmol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(19.21g,59mmol)和4-溴苯酚(3,3.4g,34.7mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物用凉水(20mL)淬灭并用EtOAc(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒230-400筛目;5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。

[1336] 产率:4.0g(38%)。LC MS:$C_{16}H_{22}BrNO_3$的计算值为356.26,观察值:256.2[M-Boc]$^+$和258.2[M-Boc+2]$^+$

[1337] 步骤-3:

[1338] 在室温下向4(4g,11.23mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(4.28g,16.84mmol)和乙酸钾(3.31g,33.7mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,随后添加$PdCl_2$(dppf)(0.822g,1.123mmol)。将混合物用氮气吹扫10分钟。并随后在100℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(20mL)洗涤。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的5。LCMS显示纯度为82%;无需进一步纯化即可进行至下一步骤。产率:5.5g(100%)。LC-MS:$C_{22}H_{34}BNO_5$的计算值为403.33,观察值:304.4$[M-Boc+1]^+$

[1339] 步骤-4:

[1340] 在0℃下向5(5.5g,13.64mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(4M于二噁烷中,6.82mL,27.3mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩。将粗物质用己烷(20mL)研磨,得到呈米白色固体状的6。

[1341] 产率:4.5g(86%)

[1342] LC-MS:$C_{17}H_{27}BNO_3^+$的计算值为304.21,观察值:304.2$[M]^+$

[1343] 步骤-5:

[1344] 在25℃下向6(4.5g,13.25mmol)于无水THF(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(9.31mL,66.2mmol)和溴乙腈(7,1.85mL,26.5mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌4小时。将反应物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色液体状的化合物8。

[1345] 产率:3.9g(80%)

[1346] LC-MS:$C_{19}H_{27}BN_2O_3$的计算值为342.25,观察值:343.1$[M+1]^+$

[1347] 步骤-6:

[1348] 在室温下向8(392mg,1.145mmol)于1,4-二噁烷(12mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中添加9(400mg,0.954mmol)和K_2CO_3(395mg,2.86mmol)。将反应混合物吹扫10分钟,随后添加[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钯(II)(Pd-PEPPSI-iHeptCl,46.4mg,0.048mmol),继续吹扫10分钟。并随后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(15mL)洗涤。将滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;20% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的10。

[1349] 产率:400mg(73%)

[1350] LC-MS:$C_{33}H_{38}N_4O_4$的计算值为554.69,观察值:555.2$[M+1]^+$

[1351] 步骤-7:

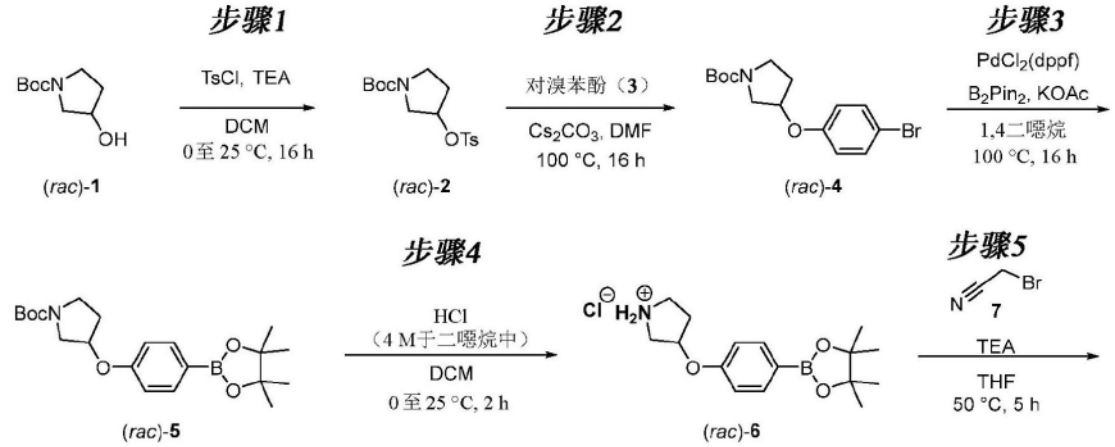
[1352] 在0℃下向10(400mg,0.721mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(274mg,1.442mmol),并将所得反应混合物在25℃下搅拌2小时。随后将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:ZORBAXc18(50*21.2μm),5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物103。

[1353] 产率:85mg(25%)

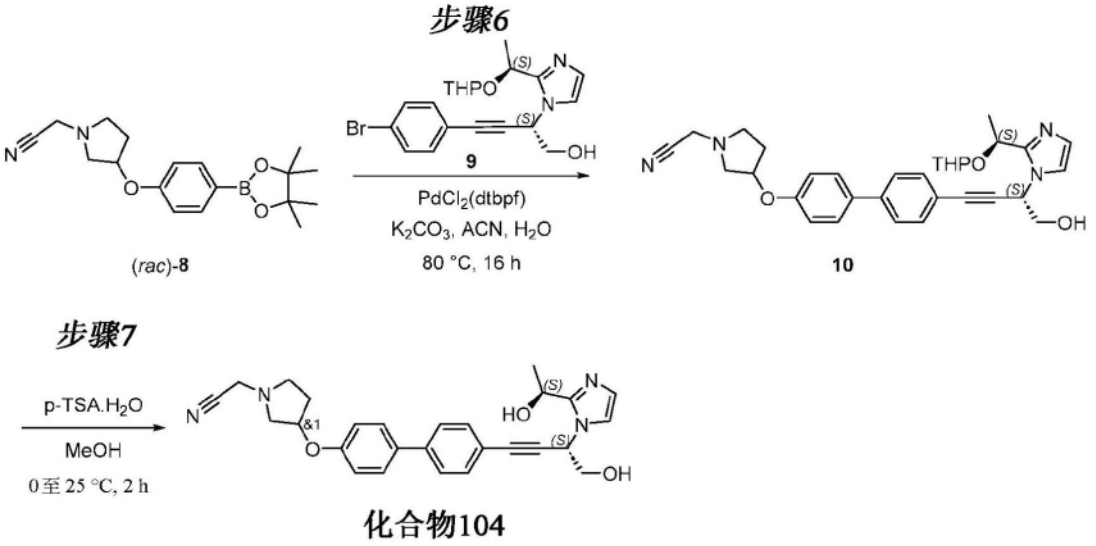
[1354] LC-MS:$C_{28}H_{30}N_4O_3$的计算值为470.57,观察值:471.4[M+1]$^+$

[1355] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.62(m,4H),7.51(dd,J=2.00,6.80Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),7.07(dd,J=2.00,6.80Hz,2H),6.84(app d,J=1.60Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.51-4.47(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.84(s,2H),2.74-2.73(m,2H),2.47-2.42(m,2H,与溶剂峰合并),2.02-1.98(m,2H),1.73-1.68(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。单一异构体,其中SFC纯度为98.4%(LUX直链淀粉-1_0.5%IPAm于MeOH中;基于SFC-MS的单一异构体)

[1356] 实例A54:合成化合物104



[1357]



[1358] 步骤1:

[1359] 在0℃下向(rac)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1,10g,53.4mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加TEA(51.1mL,374mmol)和对甲苯磺酰氯(12.22g,64.1mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米白色固体状的(rac)-2。

[1360] 产率:11.9g(58%)。LC-MS:C16H23NO5S的计算值为341.422,观察值:286.2[M-t-Bu+1]$^+$

[1361] 步骤2:

[1362] 在室温下向p-溴苯酚(3,5g,28.9mmol)于DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(28.2g,87mmol)和(rac)-2(11.84g,34.7mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物用凉水(500mL)淬灭并用EtOAc(150mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(rac)-4。

[1363] 产率:8.2g(79%)。LC-MS:C15H20BrNO3的计算值为342.23,观察值:286.1[M-t-Bu]$^+$和288.1[M-t-Bu+2]$^+$

[1364] 步骤3:

[1365] 在室温下向(rac)-4(5g,14.61mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(5.57g,21.91mmol)和乙酸钾(4.30g,43.8mmol)。将反应混合物脱气5分钟,随后添加PdCl2(dppf)(1.069g,1.461mmol)。将混合物用氮气脱气2分钟,并随后在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的(rac)-5。

[1366] 产率:4.8g(67%)。LC-MS:C21H32BNO5的计算值为389.30,观察值:334.1[M-t-Bu+1]$^+$

[1367] 步骤4:

[1368] 在0℃下向(rac)-5(3g,6.14mmol)于无水DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(4M于二噁烷中,15.35mL,61.4mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌2小时。随后将反应混合物减压浓缩,并将粗物质用MTBE(20mL)研磨,得到呈米白色固体状的(rac)-6。LCMS显示所获固体的纯度为81%。所述粗产物无需任何进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1369] 产率:1.7g(69%)

[1370] LC-MS:C16H25INO3$^+$的计算值为290.19(游离碱),观察值:290.2[M]$^+$

[1371] 步骤5:

[1372] 在25℃下向(rac)-6(1.7g,5.88mmol)于无水THF(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(2.458mL,17.64mmol)和溴乙腈(7,1.205mL,11.76mmol)。随后将反应混合物在50℃下搅拌5小时。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米白色固体状的化合物8。

[1373] 产率:1.78g(80%)

[1374] LC-MS:C18H25BN2O3的计算值为328.22,观察值:329.2[M+1]$^+$

[1375] 步骤6:

[1376] 在室温下向8(282mg,0.859mmol)于乙腈(4mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加9(300mg,0.715mmol)和K2CO3(297mg,2.146mmol)。将反应混合物吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(23.31mg,0.036mmol),并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用20% MeOH/DCM(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;3% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色液体状的10。

[1377] 产率:300mg(69%)

[1378] UPLC-MS:C32H36N4O4的计算值为540.66,观察值:541.2[M+1]$^+$

[1379] 步骤7:

[1380] 在0℃下向10(296mg,0.548mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(312mg,1.643mmol)。将所得反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)碱化。将水层用20% MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(10mM碳酸氢铵和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物104。

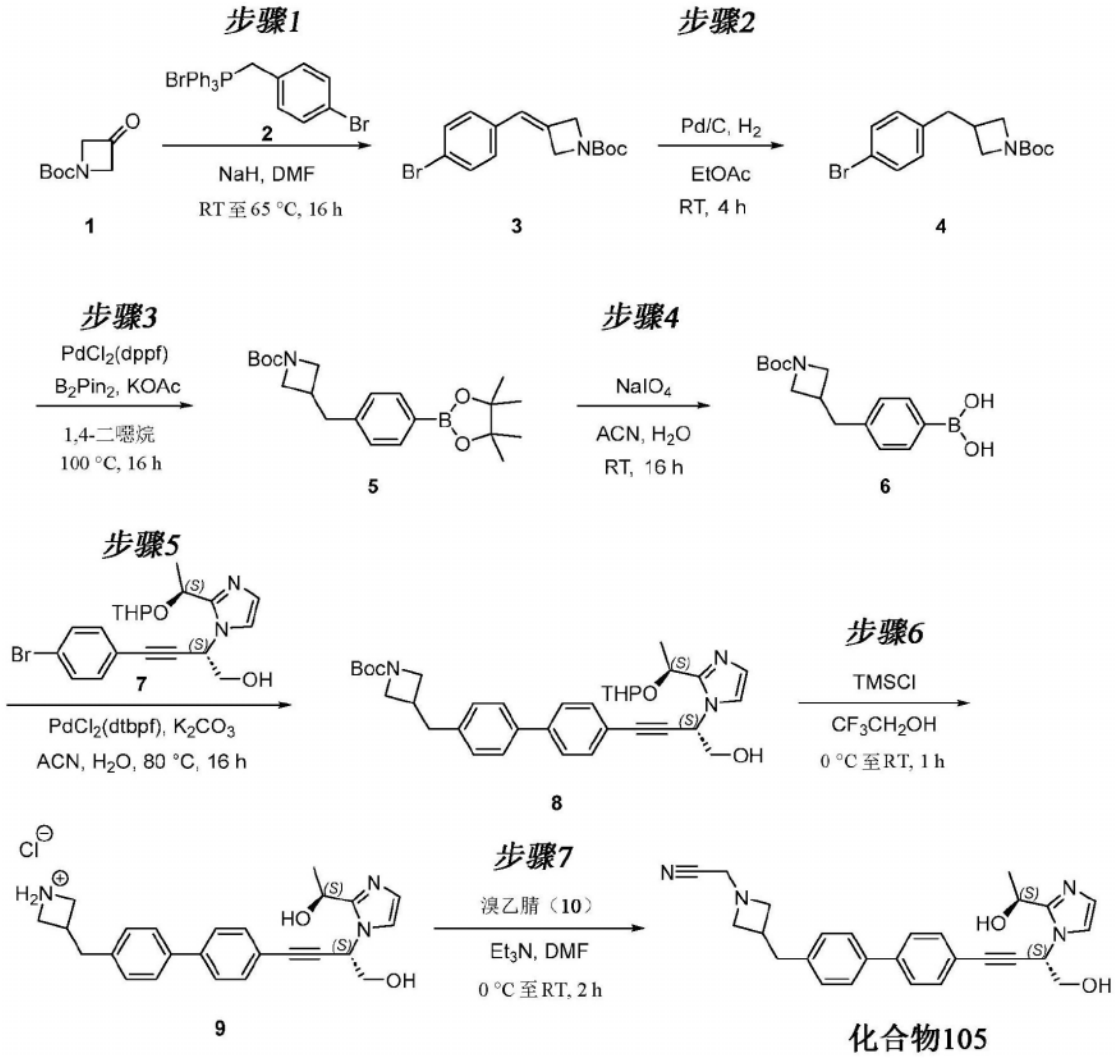
[1381] 产率:110mg(43%)

[1382] UPLC-MS:C27H28N4O3的计算值为456.546,观察值:457.4[M+1]$^+$

[1383] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.65(app t,J=8.80Hz,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),7.00(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.01-5.00(m,1H),5.00-4.94(m,1H),3.88-3.85(m,4H),2.99-2.95(m,1H),2.84-2.80(m,1H),2.76(dd,J=2.00,10.40Hz,1H),2.57-2.51(m,1H,与溶剂峰合并),2.38-2.33(m,1H),1.88-1.84(m,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。最终化合物为非对映异构体的混合物;尾部部分为外消旋(l-直链淀粉A_0.5% IPAm于MeOH中,tR=8.33和11.13min。

[1384] 实例A55:合成化合物105

[1385]



[1386] 步骤1:

[1387] 在0℃下向(4-溴苄基)三苯基溴化鏻(2,16.46g,32.1mmol)于DMF(280mL)中的溶液中逐份添加60％氢化钠(1.285g,32.1mmol)。在15分钟后,经由添加漏斗添加1-Boc-3-氮杂环丁酮(1,5g,29.2mmol)于DMF(80mL)中的溶液,并将反应混合物在65℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用氯化铵水溶液(1000mL)淬灭,用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;60-120筛目大小;10-15％ EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈白色固体状的3。

[1388] 产率＝4.7g(48％)

[1389] LC-MS:$C_{15}H_{18}BrNO_2$的计算值为324.2,观察值:224.0[M-BOC]$^+$和226.0[(M-BOC)+2]$^+$

[1390] 用2.5g 1再进行一个批次,得到2.7g 3。

[1391] 步骤2:

[1392] 向3(5g,15.42mmol)于EtOAc(50mL)中的搅拌溶液中添加10％ Pd-C(1.641g,1.542mmol),并将所得反应混合物在室温下在氢气毯下搅拌4小时。用2.2g 3再进行一个批次。完成后,将两个批次混合以进行处理。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将合并的滤液浓缩,得到呈白色固体状的4。

[1393] 产率＝5.1g(两个批次的组合产率)

[1394] LC-MS:$C_{15}H_{20}BrNO_2$的计算值为326.23,观察值:325.4[M-1]$^-$

[1395] 步骤3:

[1396] 在室温下向4(5.1g,15.63mmol)于1,4二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(4.60g,46.9mmol)和双(频哪醇合)二硼(5.95g,23.45mmol),并将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(1.144g,1.563mmol),并用氮气再继续吹扫10分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(50mL)淬灭,并使用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2,100-200筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化所得粗物质,得到呈白色固体状的5。

[1397] 产率:5g(67%)

[1398] LC-MS:$C_{21}H_{32}BNO_4$的计算值为373.3,观察值:274.2[(M-BOC)+1]$^+$

[1399] 步骤-4:

[1400] 在室温下向5(3.0g,8.04mmol)于丙酮(120mL)和水(60.mL)的混合物中的搅拌溶液中添加乙酸铵(1.858g,24.11mmol),随后添加高碘酸钠(5.16g,24.11mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。在浓缩反应混合物之后,向残余物中添加水(50mL),并用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到呈无色胶状物的6。

[1401] 产率:2.4g(78%)

[1402] LC-MS:$C_{15}H_{22}BNO_4$的计算值为291.1,观察值:192.2[(M-Boc)+1]$^+$

[1403] 步骤5:

[1404] 在室温下向7(500mg,1.192mmol)于乙腈(5mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加6(521mg,1.789mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(78mg,0.119mmol),并且继续用氮气再吹扫2分钟。随后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的8(LCMS显示纯度为75%)。产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1405] 产率＝410mg(44%)

[1406] LC-MS:$C_{35}H_{43}N_3O_5$的计算值为585.7,观察值:586.4[M+1]$^+$

[1407] 使用300mg 7再进行一个批次,得到300mg 8。

[1408] 步骤6:

[1409] 在0-5℃下在氮气下向8(0.5g,0.854mmol)于三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加三甲基氯硅烷(0.174mL,1.280mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。随后将反应混合物减压浓缩,得到粗物质,将其与己烷(2×10mL)共蒸馏并干燥,得到呈棕色胶状物的9。(LCMS显示纯度为55%)。产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1410] 产率＝510mg(粗物质)

[1411] LC-MS:C25H28N3O2$^+$的计算值为402.52,观察值:402.3[M]$^+$

[1412] 步骤7:

[1413] 在0℃下在氮气下向9(510mg,1.27mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺

(1.042mL,7.62mmol),并将反应混合物搅拌10分钟。向反应混合物中逐滴添加溴乙腈(10,0.134mL,1.905mmol)。添加完成后,将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。由此获得的所得粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C_{18}(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物105。

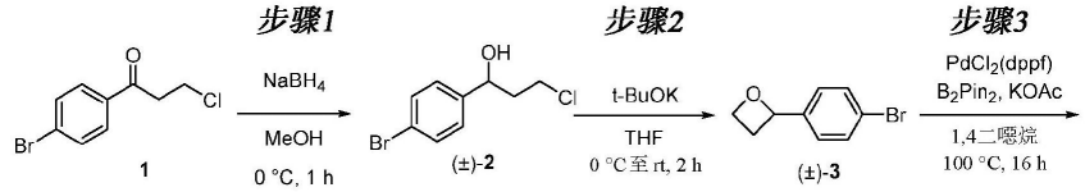
[1414] 产率=65mg(11%)

[1415] LC-MS:$C_{27}H_{28}N_4O_2$的计算值为440.5,观察值:441.0$[M+1]^+$

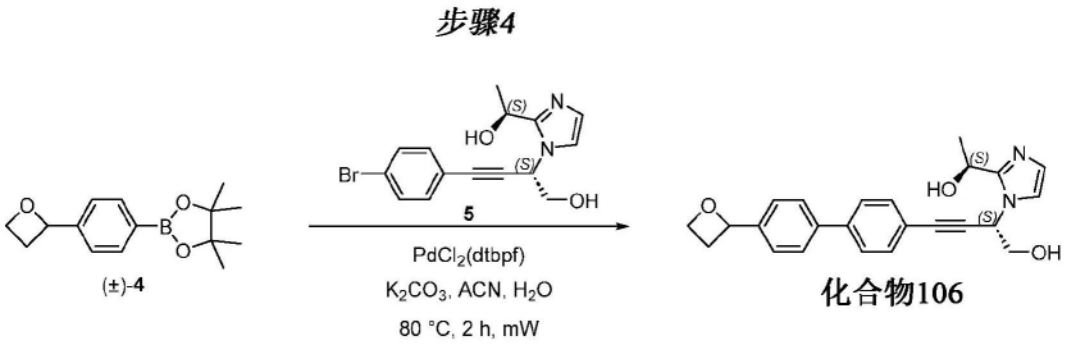
[1416] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.68(d,J=8.40Hz,2H),7.62(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),7.28(app d,J=8.00Hz,2H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.60(s,2H),3.38(t,J=7.20Hz,2H),3.01(t,J=7.20Hz,2H),2.88-2.86(m,2H),2.73-2.67(m,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[1417] SFC:96.6%;tR=6.40min(柱:LUX直链淀粉-1;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的ACN和MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为96.6%

[1418] 实例A56:合成化合物106



[1419]



[1420] 步骤1

[1421] 在0℃下向1-(4-溴苯基)-3-氯丙-1-酮(1,10g,40.4mmol)于MeOH(200mL)中的搅拌溶液中逐份添加硼氢化钠(3.06g,81mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应物通过添加饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色液体状的(±)-2。

[1422] 产率:10g(91%)

[1423] 步骤2:

[1424] 在0℃下向(±)-2(9g,36.1mmol)于THF(150mL)中的搅拌溶液中以逐份添加的方式添加叔丁醇钾(12.14g,108mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗

涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC($SiO_2$230-400筛目;7% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅色液体状的(±)-3。

[1425] 产率:4.7g(54%)

[1426] 步骤3:

[1427] 在室温下向(±)-3(5.0g,23.47mmol)于1,4-二噁烷(60mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(8.94g,35.2mmol)和乙酸钾(6.91g,70.4mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(1.717g,2.347mmol),并且继续吹扫2分钟,之后将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(200mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(SiO_2 230-400筛目;17% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的(±)-4。

[1428] 产率:4g(54%)

[1429] 步骤4:

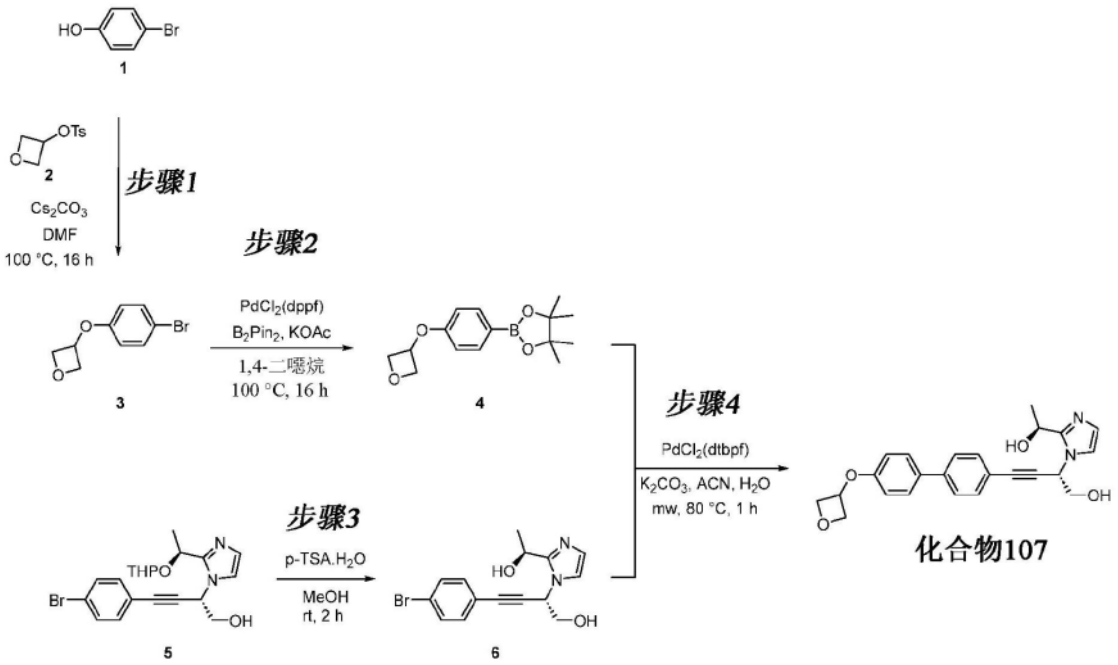
[1430] 在室温下向4(0.233g,0.895mmol)于ACN(3mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加5(0.2g,0.597mmol)和K_2CO_3(0.247g,1.790mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.039g,0.060mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在微波反应器中在80℃下照射2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C18(19X 250mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物106。

[1431] 产率:36mg(15%)

[1432] LC-MS:C24H24N2O3的计算值为388.4,观察值:389.3$[M+1]^+$

[1433] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.74-7.71(m,4H),7.57-7.53(m,4H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.85(d,J=0.80Hz,1H),5.78(t,J=7.60Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.94(t,J=6.00Hz,1H),4.70(t,J=5.60Hz,1H),4.60-4.55(m,1H),3.88(t,J=6.00Hz,2H),3.03-2.99(m,1H),2.61-2.56(m,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。非对映异构体的混合物;尾部为外消旋(R,R-Whelk_0.5% IPAm于MeOH中;tR=4.10和4.74min)。

[1434] 实例A57:合成化合物107

[1435] 

[1436] 步骤1:

[1437] 在室温下向4-溴苯酚(1,6.67g,38.6mmol)于DMF(80mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酸氧杂环丁烷-3-基酯(2,8g,35.0mmol)和碳酸铯(34.3g,105mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(300mL)淬灭并用MTBE(200mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3。

[1438] 产率:7.5g(84%)

[1439] 步骤2:

[1440] 向3(4.0g,17.46mmol)于1,4-二噁烷(60mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(6.65g,26.2mmol)和乙酸钾(5.14g,52.4mmol),并将反应混合物脱气5分钟。向所述混合物中添加PdCl2(dppf)(1.278g,1.746mmol),并继续再吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的4。

[1441] 产率:3.5mg(66%)

[1442] 步骤3:

[1443] 在0℃下向5(0.3g,0.715mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.408g,2.146mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩挥发物,并将所得粗残余物用饱和NaHCO3溶液(15mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(15mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈棕色固体状的6。

[1444] 产率:220mg(90%)

[1445] LC-MS:C15H15BrN2O2的计算值为335.20,观察值:335.0$[M]^+$和337.0$[M+2]^+$

[1446] 步骤4:

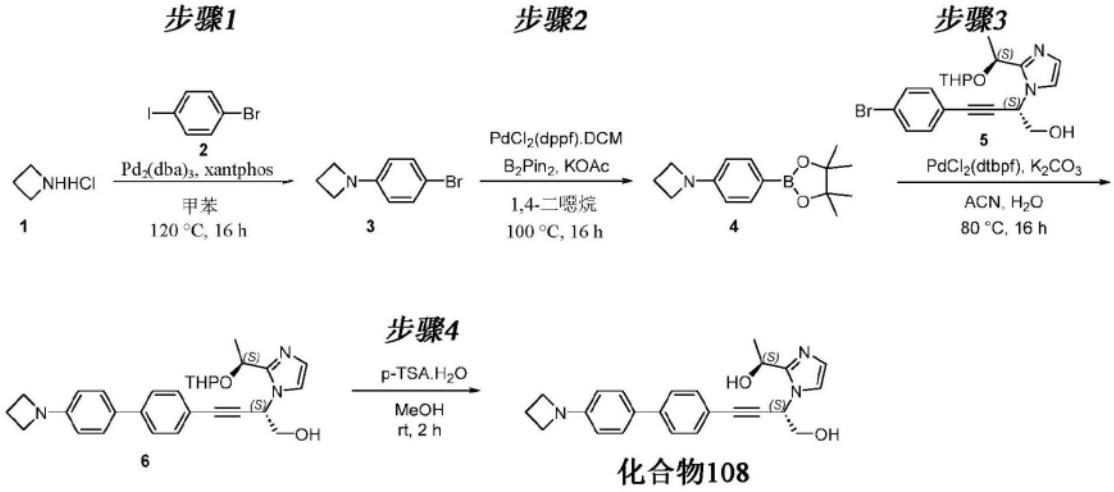
[1447] 在室温下向6(170mg,0.507mmol)于乙腈(5mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加4(210mg,0.761mmol)和K2CO3(210mg,1.521mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述

反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(33.1mg,0.051mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应物在微波反应器中在80℃下照射1小时。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应混合物。将反应物用水(2mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(柱:Shimpack-C18(150X20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物107。

[1448] 产率:40mg(19%)

[1449] UPLC-MS:C24H24N2O4的计算值为404.47,观察值:405.4[M+1]$^+$。最终化合物为单一异构体

[1450] 实例A58:合成化合物108

[1451] 

[1452] 步骤1:

[1453] 在室温下向1-溴-4-碘苯(2,10g,35.3mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中添加氮杂环丁烷盐酸盐(1,3.31g,35.3mmol)、Cs_2CO_3(46.1g,141mmol)和xantphos(1.227g,2.121mmol),并将混合物用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(0.647g,0.707mmol)并且再继续脱气2分钟。将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。进一步用EtOAc(200mL)洗涤垫,并将合并的滤液减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 100-200筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的3。

[1454] 产率=4g(43.2%)

[1455] LC-MS:C9H10BrN的计算值为212.09,观察值:212.0[M]+和214.0[M+2]+

[1456] 步骤2:

[1457] 在室温下向3(4g,18.86mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中添加乙酸钾(7.82g,56.6mmol)和双(频哪醇合)二硼(5.75g,22.3mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述混合物中添加$PdCl_2$(dppf).DCM加合物(1.54g,1.886mmol)并且再继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 100-200筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的4。

[1458] 产率:2.2g(38%)

[1459] LC-MS:C15H22BNO2的计算值为259.156,观察值:260.2[M+1]+

[1460] 步骤-3:

[1461] 在室温下向5(2g,4.77mmol)于ACN(30mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加4(1.483g,5.72mmol)和K_2CO_3(1.978g,14.31mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.311g,0.477mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体状的6。

[1462] 产率:600mg(23%)

[1463] LC-MS:C29H33N3O3的计算值为471.60,观察值:472.2[M+1]+

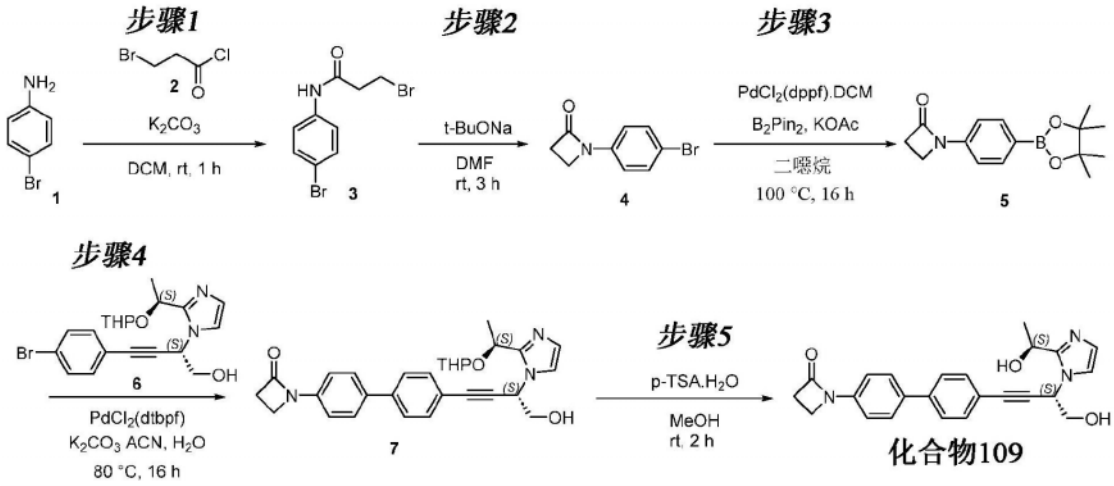
[1464] 步骤4:

[1465] 在室温下向6(200mg,0.360mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(205mg,1.080mmol)。将反应混合物搅拌2小时。减压蒸发挥发物。将所得残余物用5% NaHCO3溶液(15mL)稀释并用10% MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物108。

[1466] 产率=37mg(26.5%)

[1467] LC-MS:$C_{24}H_{25}N_3O_3$的计算值为387.483,观察值:388.4$[M+1]^+$

[1468] 实例A59:合成化合物109

[1469] 

[1470] 步骤1:

[1471] 在氮气下向4-溴苯胺(1,5.0g,29.1mmol)和K_2CO_3(8.23g,59.6mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加3-溴丙酰氯(2,2.99mL,29.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,将混合物用水(100mL)稀释。分离水层并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米白色固体状的3。

[1472] 产率=9.1g(97%)

[1473] LC-MS:$C_9H_9Br_2NO$的计算值为306.9,观察值:305.0$[M]^+$,308.0$[M+2]^+$和310.0$[M+4]^+$

[1474] 步骤2:

[1475] 在氮气下向3(4.1g,13.36mmol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(1.348g,14.02mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。完成后,将反应物用水

(250mL)淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;30%EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的粗物质。将粗产物与30%丙酮在己烷(10mL)中搅拌;将所得固体过滤并用正己烷(5mL)洗涤,得到呈白色固体状的N-(4-溴苯基)丙烯酰胺(450mg,1.805mmol,产率为13.52%)。将滤液浓缩,得到呈白色固体状的1-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-2-酮(4,300mg,1.205mmol,产率为9.02%)。

[1476] 产率=300mg(9%)

[1477] LC-MS:C_9H_8BrNO的计算值为226.073,观察值:226.0$[M]^+$和228.2$[M+2]^+$

[1478] 步骤3:

[1479] 在室温下向4(300mg,1.327mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加乙酸钾(391mg,3.98mmol)和双(频哪醇合)二硼(404mg,1.592mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).DCM加合物(108mg,0.133mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。通过硅藻土垫过滤掉无机固体并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的5。

[1480] 产率:235mg(52%)

[1481] LC-MS:$C_{15}H_{20}BNO_3$的计算值为273.1,观察值:274.2$[M+1]^+$

[1482] 步骤-4:

[1483] 在室温下向6(240mg,0.572mmol)于ACN(5mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加5(232mg,0.687mmol)和K_2CO_3(237mg,1.717mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(37.3mg,0.057mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(10mL)并用10% MeOH/DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;5%MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体状的7。

[1484] 产率:150mg(51%)

[1485] LC-MS:$C_{29}H_{31}N_3O_4$的计算值为485.5,观察值:486.4$[M+1]^+$

[1486] 步骤5:

[1487] 在室温下向7(110mg,0.227mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(129mg,0.680mmol),并将反应混合物搅拌2小时。减压蒸发挥发物并将所得残余物用水(10mL)稀释,并用10%MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物109。

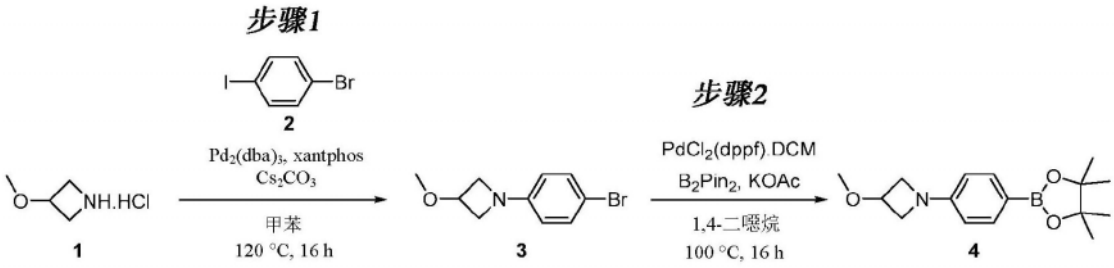
[1488] 产率=23mg(25%)

[1489] LC-MS:$C_{24}H_{23}N_3O_3$的计算值为401.4,观察值:402.0$[M+1]^+$

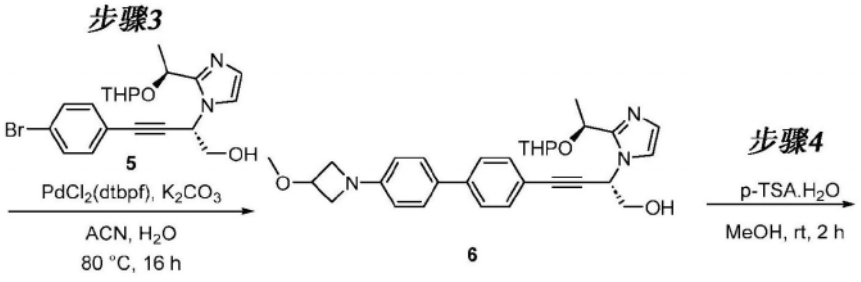
[1490] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.74(d,J=8.40Hz,2H),7.70(d,J=8.40Hz,2H),7.53(d,J=8.40Hz,2H),7.44(d,J=8.80Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.68(t,J=4.40Hz,

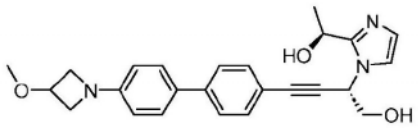
2H),3.11(t,J=4.40Hz,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。单一异构体,其中SFC纯度=100%。

[1491] 实例A60:合成化合物110



[1492]





化合物110

[1493] 步骤1:

[1494] 在室温下向4-溴-1-碘苯(2,10g,35.3mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中添加3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(1,4.37g,35.3mmol)、Cs_2CO_3(46.1g,141mmol)和xantphos(1.227g,2.121mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加Pd2(dba)3(0.647g,0.707mmol)并且再继续脱气2分钟。将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体。进一步用EtOAc(200mL)洗涤垫,并将合并的滤液减压浓缩。将所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的3。

[1495] 产率=8g(76%)

[1496] LC-MS:$C_{10}H_{12}BrNO$的计算值为242.12,观察值:242.0$[M]^+$和244.0$[M+2]^+$

[1497] 步骤2:

[1498] 在室温下向3(8g,33mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加乙酸钾(9.73g,99.0mmol)和双(频哪醇合)二硼(10.07g,39.7mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述混合物中添加$PdCl_2$(dppf).DCM加合物(2.70g,3.30mmol)并再继续脱气2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化。将所获残余物与正己烷(50mL)搅拌并过滤,得到呈米白色固体状的4。

[1499] 产率:4.0g(41%)

[1500] LC-MS:$C_{16}H_{24}BNO_3$的计算值为289.18,观察值:290.4$[M+1]^+$

[1501] 步骤-3:

[1502] 在室温下向5(2g,4.77mmol)于ACN(20mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加4(2.069g,7.15mmol)和K_2CO_3(1.978g,14.31mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.311g,0.477mmol),并且再继续脱气2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体状的6。

[1503] 产率:1g(39%)

[1504] LC-MS:$C_{30}H_{35}N_3O_4$的计算值为501.63,观察值:502.2$[M+1]^+$

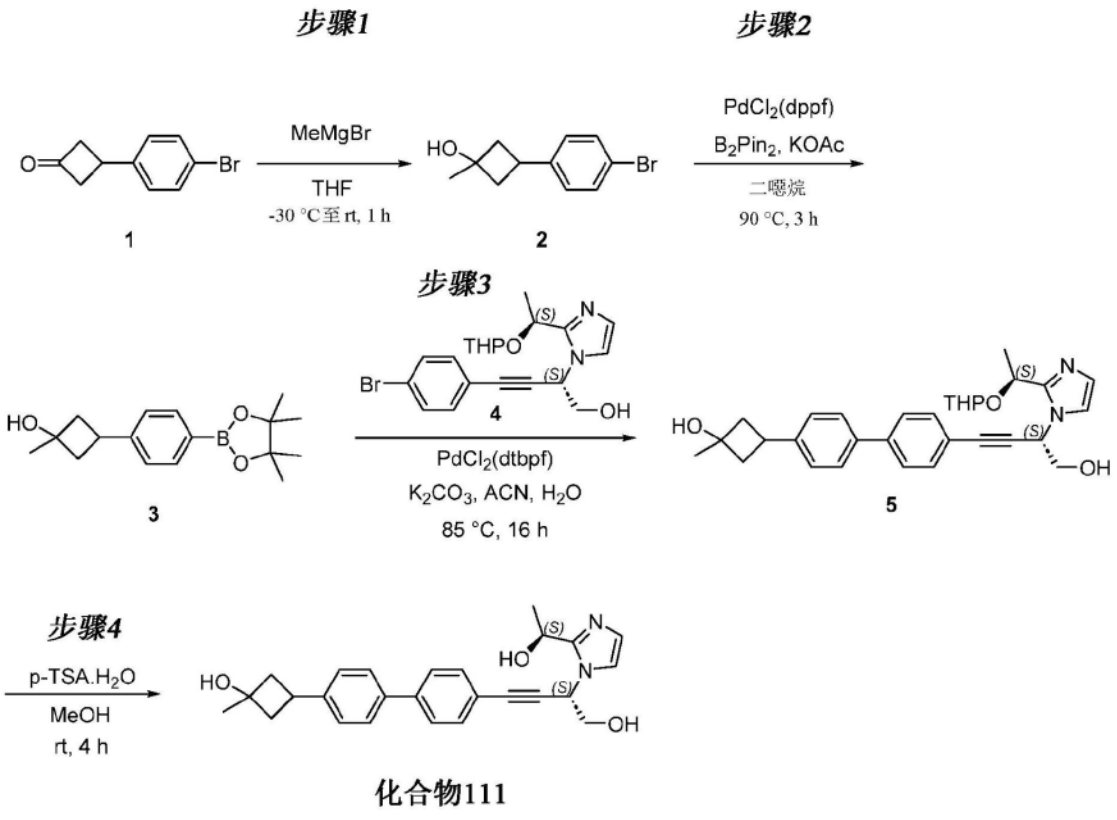
[1505] 步骤4:

[1506] 在室温下向6(180mg,0.359mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(205mg,1.076mmol),并将反应混合物搅拌2小时。减压蒸发挥发物;将所得残余物用5% NaHCO3溶液(15mL)稀释并用10% MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物110。

[1507] 产率=65mg(43%)

[1508] LC-MS:$C_{25}H_{27}N_3O_3$的计算值为417.51,观察值:418.2$[M+1]^+$

[1509] 实例A61:合成化合物111

[1510] 

化合物111

[1511] 步骤1:

[1512] 在-30℃下向3-(4-溴苯基)环丁烷-1-酮(1,4.0g,17.77mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲基溴化镁(1.0M于THF中;39.1mL,39.1mmol)。添加完成后,将所得反应混合物搅拌15分钟,随后缓慢温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并用饱和

NH_4Cl溶液(15mL)淬灭并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目大小;0-10% EtOAc/已烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。

[1513] 产率:1.7g(35%)

[1514] 步骤2:

[1515] 在室温下向2(0.51g,2.115mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(0.806g,3.17mmol)、乙酸钾(0.415g,4.23mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,并添加$PdCl_2$(dppf)(0.155g,0.212mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并随后通过硅藻土床过滤。用EtOAc(100mL×2)洗涤硅藻土床并减压浓缩滤液,得到粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目大小;0-10% EtOAc/已烷)纯化,得到呈米白色固体状的3。

[1516] 产率:0.4g(59%)

[1517] 步骤3:

[1518] 在室温下向4(500mg,1.192mmol)于乙腈(3mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯(3,526mg,1.550mmol)、K_2CO_3(330mg,2.385mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(117mg,0.179mmol),并将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释并用10%MeOH/DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(20mL)洗涤,过滤并减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,$SiO_2$230-400筛目大小;3% MeOH/DCM)纯化,得到呈微红色固体状的5。

[1519] 产率:120mg(19%)

[1520] LCMS:$C_{31}H_{36}N_2O_4$的计算值为500.64。观察值:501.2$[M+1]^+$

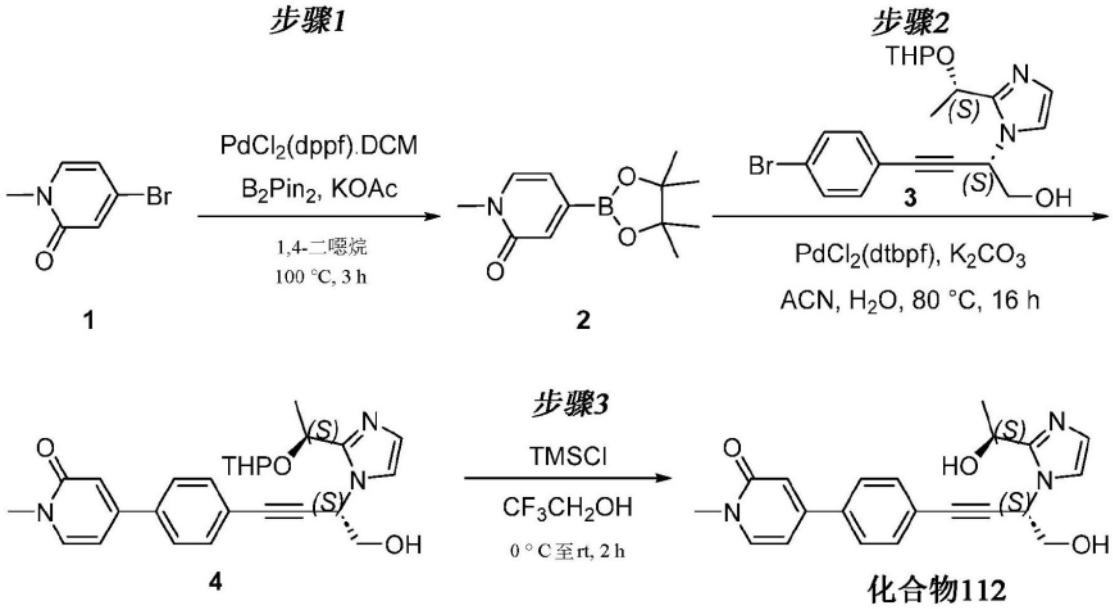
[1521] 步骤4:

[1522] 在0℃下向5(130mg,0.260mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(148mg,0.779mmol)。使所得反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)淬灭并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物。用130mg 5再进行两个批次,得到210mg粗物质。将所有三个批次混合并通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物111。产率:48mg(三个批次的组合产率)。分别用500mg和120mg规模的5进行另外两个批次,分别得到70mg和16mg化合物111。将所有批次混合并溶解于乙腈(1mL)和水(2mL)中。将混合物冻干,得到133mg呈米白色固体状的化合物111。

[1523] LCMS:$C_{26}H_{28}N_2O_3$的计算值为416.52,观察值:417.0$[M+1]^+$最终化合物为非对映异构体的混合物

[1524] 实例A62:合成化合物112

[1525]



[1526] 步骤-1:

[1527] 在室温下向4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1,3.0g,15.96mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中添加乙酸钾(4.70g,47.90mmol)和双(频哪醇合)二硼(6.08g,23.93mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf).DCM加合物(1.303g,1.596mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈棕色胶状物的2。

[1528] 产率:4.0g(83%)

[1529] 步骤-2:

[1530] 在室温下向3(2.0g,4.770mmol)于ACN(15mL)和水(15mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯2(2.1g,7.15mmol)和K2CO3(1.97g,14.31mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.311g,0.477mmol)并再继续脱气2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,并用10%MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的筒,SiO2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的4。LCMS显示纯度为66%;所述产物进入至下一步骤。

[1531] 产率:500mg(15%)

[1532] LC-MS:C26H29N3O4的计算值为447.54,观察值:448.4[M+1]$^+$

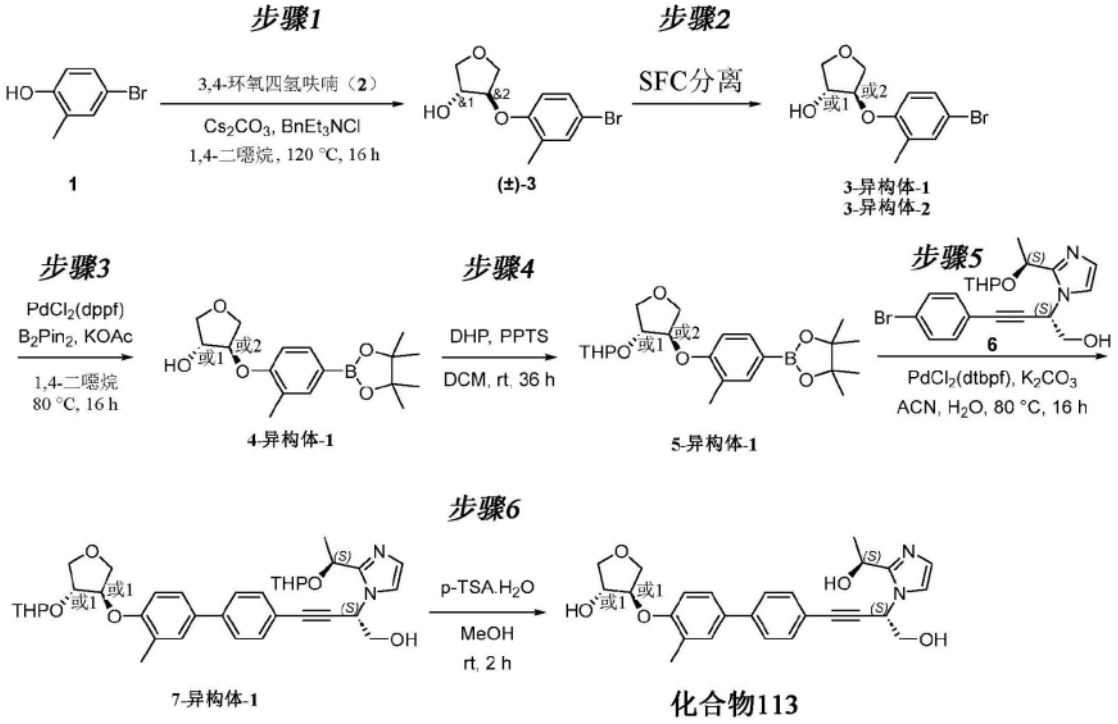
[1533] 步骤-3:

[1534] 在0℃下向4(0.370g,0.546mmol)于2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加三甲基氯硅烷(0.159mL,1.240mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,得到粗残余物。所得粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:YMC C18(250*20mm)5μM;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物112。

[1535] 产率=45mg(27%)

[1536] LC-MS:C21H21N3O3的计算值为363.417,观察值:364.2[M+1]$^+$

[1537] 实例A63:合成化合物113和114

[1538] 

[1539] 步骤1:

[1540] 在室温下向4-溴-2-甲基苯酚(1,10g,53.5mmol)于1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中添加碳酸铯(26.1g,80mmol)、3,4-环氧四氢呋喃(2,6.90g,80mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.436g,10.69mmol),并将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土床过滤。用EtOAc(2×400mL)洗涤床,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-3。

[1541] 产率:9.2g(60%)

[1542] 注意:从另一批次获得另外的4.39g(±)-3。

[1543] SFC:对映异构体比率=1:1(tR=3.09min和3.90min;柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:CO2和含0.2%甲酸的异丙醇和ACN混合物)。

[1544] 步骤2:

[1545] 通过SFC(柱:Chiralpak ASH-(250*30)mm,5μm,洗脱剂:CO2和含0.2%甲酸的异丙醇和乙腈混合物)分离10g(±)-3的对映异构体,得到呈米白色固体状的3-异构体-1(tR=3.01min)和3-异构体-2(tR=3.7min)。

[1546] 产率:3-异构体-1=4g以及3-异构体-2=3.9g

[1547] LCMS:$C_{11}H_{13}BrO_3$的计算值为272.0。观察值:未观察到所需的分子离子

[1548] SFC:3-异构体-1:100%;tR=3.01min(柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:含0.2%甲酸的异丙醇和乙腈混合物)。

[1549] 3-异构体-2:96.6%(ee=95%);tR=3.7min(柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:含0.2%甲酸的异丙醇和乙腈混合物)。

[1550] 两种异构体单独地用于进一步转化。

[1551] 步骤3:

[1552] 在室温下向3-异构体-1(4g,14.65mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(7.44g,29.3mmol)和乙酸钾(3.59g,36.6mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf).DCM加合物(1.196g,1.465mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(90mL×3)洗涤垫;将合并的滤液用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的4-异构体-1。

[1553] 产率:4.2g(80%)

[1554] LC-MS:C17H25BO5的计算值为320.18,观察值:321.3$[M+1]^+$

[1555] 步骤4:

[1556] 在室温下向4-异构体-1(4.5g,14.05mmol)于DCM(60mL)中的溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(1.928mL,21.08mmol)和PPTS(0.353g,1.405mmol)并搅拌36小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒:230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈无色液体状的5-异构体-1。

[1557] 产率:4.1g(68%)

[1558] LC-MS:C22H33BO6的计算值为404.31,观察值:404.4$[M]^+$

[1559] 步骤5:

[1560] 在室温下向5-异构体-1(4.34g,10.73mmol)于乙腈(40mL)和水(40mL)中的搅拌溶液中添加6((3g,7.15mmol)和K2CO3(2.97g,21.46mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.466g,0.715mmol)并且再继续吹扫2分钟。

[1561] 将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的7-异构体-1。

[1562] 产率:2.3g(51%)

[1563] LC-MS:C36H44N2O7的计算值为616.75,观察值:617.2$[M+1]^+$

[1564] 步骤6:

[1565] 在0℃下向7-异构体-1(300mg,0.486mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(278mg,1.459mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和NaHCO3溶液(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒:230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物113。

[1566] 产率:100mg(45%)

[1567] LC-MS:C26H28N2O5的计算值为448.52,观察值:449.3$[M+1]^+$

[1568] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.53-7.5(m,4H),7.36(d,J=0.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.84(s,1H),5.69(t,J=6.0Hz,1H),5.54(t,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),5.48(d,J=4.0Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.6Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.72(d,J=4.0Hz,1H),4.23(br s,1H),4.09(dd,J=4.0,10.2Hz,1H),

3.93(dd,J＝4.0,9.4Hz,1H),3.87(t,J＝6.0Hz,2H),3.79(d,J＝10.0Hz,1H),3.63(d,J＝9.2Hz,1H),2.19(s,3H),1.51(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1569] SFC:98.5%;tR＝9.2min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的乙腈和MeOH)。尾部为反式几何。非对映异构体比率＝98.5:0.5(基于SFC)

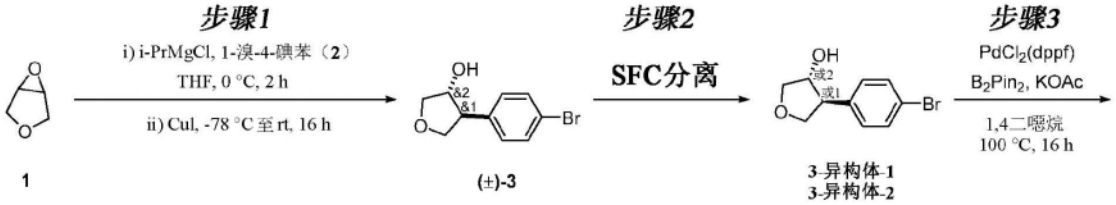
[1570] 通过使用针对化合物113详述的步骤,以相同方式以3-异构体-2为起始物质合成化合物114。

[1571] LC-MS:C26H28N2O5的计算值为448.52,观察值:449.0[M+1]$^+$

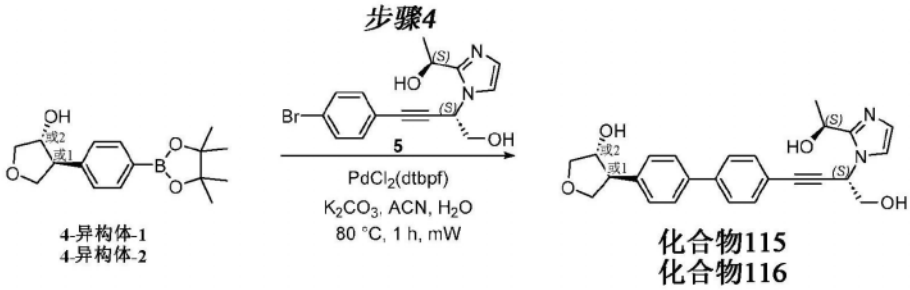
[1572] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.66(d,J＝8.4Hz,2H),7.53-7.50(m,4H),7.38(s,1H),7.12(d,J＝8.4Hz,1H),6.87(s,1H),5.70(t,J＝6.0Hz,1H),5.54(t,J＝5.6Hz,1H,与D2O交换),5.48(d,J＝3.6Hz,1H,与D2O交换),5.40(d,J＝5.2Hz,1H,与D2O交换),4.98-4.92(m,1H),4.72(d,J＝4.0Hz,1H),4.23(br s,1H),4.09(dd,J＝4.0,10.0Hz,1H),3.93(dd,J＝4.0,9.2Hz,1H),3.89-3.80(m,2H),3.79(d,J＝10.0Hz,1H),3.63(dd,J＝1.2,9.4Hz,1H),2.19(s,3H),1.51(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1573] SFC:95.3%;tR＝8.44min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的乙腈和MeOH)。尾部为反式几何。非对映异构体比率＝95.3:3.3。

[1574] 实例A64:合成化合物115和116



[1575]



[1576] 步骤1:

[1577] 在0℃下向1-溴-4-碘苯(2,32.9g,116mmol)于THF(340mL)中的搅拌溶液中逐滴添加异丙基氯化镁(58.1mL,116mmol),并在0℃下搅拌2小时。在0℃下向3,4-环氧四氢呋喃(1,5g,58.1mmol)于THF(60mL)中的搅拌溶液中添加碘化铜(I)(1.106g,5.81mmol)。在-78℃下向所述反应混合物中逐滴添加上述溶液。使反应混合物达到室温并搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(300mL)淬灭并用EtOAc(250mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的外消旋(±)-3。

[1578] 产率:10g(70%)

[1579] 步骤2:

[1580] 通过使用SFC(柱:LUX I_A3(250X 30)mm,5μm;洗脱剂:CO2:含0.5%异丙胺的MeOH[60:40])分离10g(±)-3,得到呈米白色固体状的3-异构体-1(t_R＝3.0min)和3-异构体-2

(t_R=4.7min)。

[1581] 产率:3-异构体-1=4g以及3-异构体-2=3.4g

[1582] SFC纯度=3-异构体-1:97.5%(ee=95%)以及3-异构体-2:98.5%(ee=97%)

[1583] 将两种异构体(3-异构体-1和3-异构体-2)单独地用于进一步转化。

[1584] 使用3-异构体-1进行化合物115的合成。

[1585] 步骤3:

[1586] 在室温下向3-异构体-1(1g,4.11mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.567g,6.17mmol)和乙酸钾(1.211g,12.34mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.301g,0.411mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的4-异构体-1。

[1587] 产率:1.1g(90%)

[1588] LC-MS:C16H23BO4的计算值为290.1,观察值:289.3$[M-1]^-$

[1589] 步骤4:

[1590] 在室温下向5(200mg,0.597mmol)于乙腈(2mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加4-异构体-1(260mg,0.895mmol)和K2CO3(247mg,1.790mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(38.9mg,0.060mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应物在微波反应器中在80℃下照射1小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭,并随后用10% MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过制备型HPLC(柱:X-BRIDGE C18(19X 250mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物115。

[1591] 产率:45mg(18%)

[1592] LC-MS:C25H26N2O4的计算值为418.4,观察值:419.3$[M+1]^+$

[1593] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69(d,J=8.40Hz,2H),7.65(d,J=8.40Hz,2H),7.54(d,J=8.40Hz,2H),7.38-7.36(m,2H),7.36(app d,J=0.80Hz,1H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.30(d,J=4.40Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.26(t,J=4.80Hz,1H),4.18(dd,J=7.20,8.40Hz,1H),3.98(dd,J=5.60,9.20Hz,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.75(dd,J=6.40,8.60Hz,1H),3.58(dd,J=4.00,9.00Hz,1H),3.26-3.23(m,1H),1.51(t,J=6.80Hz,3H)。单一异构体;尾部为未知立体化学。dr=100:0,基于SFC(Whelk-(R,R)_0.5%IPAm于MeOH中t_R=5.88min)。与合成的中间体-3相比,洗脱顺序已改变。

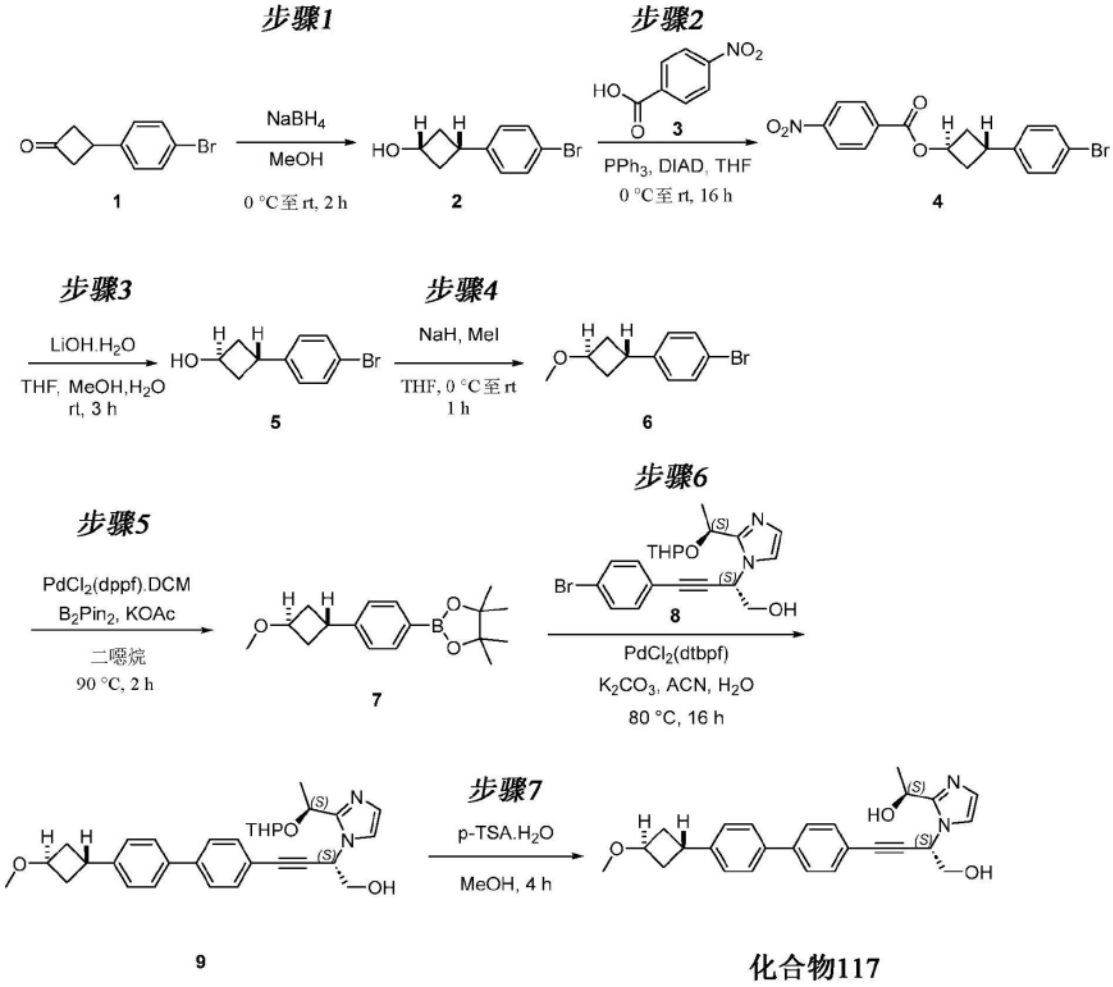
[1594] 通过使用化合物115的步骤-3和步骤-4的相同程序合成化合物116。

[1595] LC-MS:C25H26N2O4的计算值为418.4,观察值:419.3$[M+1]^+$

[1596] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69(d,J=8.40Hz,2H),7.65(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.00Hz,2H),7.38-7.36(m,3H),6.84(s,1H),5.68(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.30(d,J=4.80Hz,1H,与

D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.26(t,J=4.40Hz,1H),4.18(t,J=8.00Hz,1H),3.97(dd,J=5.60,Hz,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.75(dd,J=6.00,8.40Hz,1H),3.58(dd,J=4.00,9.00Hz,1H),3.26-3.22(m,1H),1.51(t,J=6.40Hz,3H)。单一异构体;尾部为未知立体化学。dr=100:0,基于SFC(Whelk-(R,R)_0.5%IPAm于MeOH中t_R=5.36min)。与合成的中间体-3相比,洗脱顺序已改变。

[1597] 实例A65:合成化合物117



[1598]

[1599] 步骤1:

[1600] 在0℃下向3-(4-溴苯基)环丁烷-1-酮(1,8g,35.5mmol)于MeOH(100mL)中的冷却溶液中逐份添加NaBH4(0.672g,17.77mmol)。完成添加后,使所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物冷却至0℃并用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭。蒸发反应混合物以去除甲醇,并用EtOAc(250mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色液体状的粗物质,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的2。

[1601] 产率:6g(72%)

[1602] 步骤2:

[1603] 在0℃下向2(6g,25.6mmol)于THF(100mL)中的冷却溶液中添加4-硝基苯甲酸(3,4.71g,28.2mmol)、三苯基膦(8.07g,30.8mmol)和DIAD(5.41mL,30.8mmol)。使所得反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。

将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。

[1604] 产率:6.5g(60%)

[1605] LC-MS:C17H14BrNO4的计算值为376.21,观察值:376.8[M]⁻和374.8[M-2]⁻

[1606] 步骤3:

[1607] 在室温下向4(6.5g,15.55mmol)于THF(10mL)、水(2.5mL)和MeOH(10mL)的混合物中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(1.958g,46.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。蒸发反应混合物以去除挥发物。向所得残余物中添加水(15mL)并用EtOAc(50mL×5)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的5。

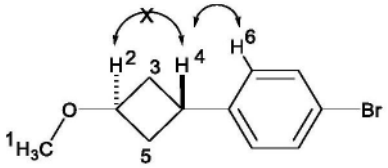
[1608] 产率:3.0g(68%)

[1609] 步骤4:

[1610] 在0℃下向氢化钠(1.014g,21.14mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加5(3g,10.57mmol)并搅拌10分钟。随后,在0℃下逐滴添加碘甲烷(1.32mL,21.14mmol)。在完成添加之后,将所得反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物用冰冷的水和饱和NH_4Cl溶液(15mL)淬灭。将其用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的6。

[1611] 产率:2.5g(78%)。

[1612] 通过nOe研究确认立体化学。nOe研究显示H4(3.57ppm)与H2(4.07ppm)之间没有相互作用。

[1613] 

[1614] 步骤5:

[1615] 在0℃下向6(2.5g,10.37mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.42g,13.48mmol)和KOAc(2.035g,20.74mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.759g,1.037mmol)。将所得反应混合物加热至90℃2小时。将反应混合物用水(8mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;10%EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的7。

[1616] 产率:2.2g(73%)

[1617] 步骤6:

[1618] 在室温下向7(0.973g,3.04mmol)于MeCN(4mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(0.969g,7.01mmol)和8(1.0g,2.337mmol)。将反应混合物用氮气吹扫2分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.152g,0.234mmol)。将所得反应混合物加热至80℃并搅拌

16小时。将反应混合物用冰冷的水(8mL)稀释并用5% MeOH/DCM(16mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性固体状的9。

[1619] 产率:405mg(32%)

[1620] LC MS:C31H36N2O4的计算值为500.27,观察值:501.2[M+1]$^+$

[1621] 步骤7:

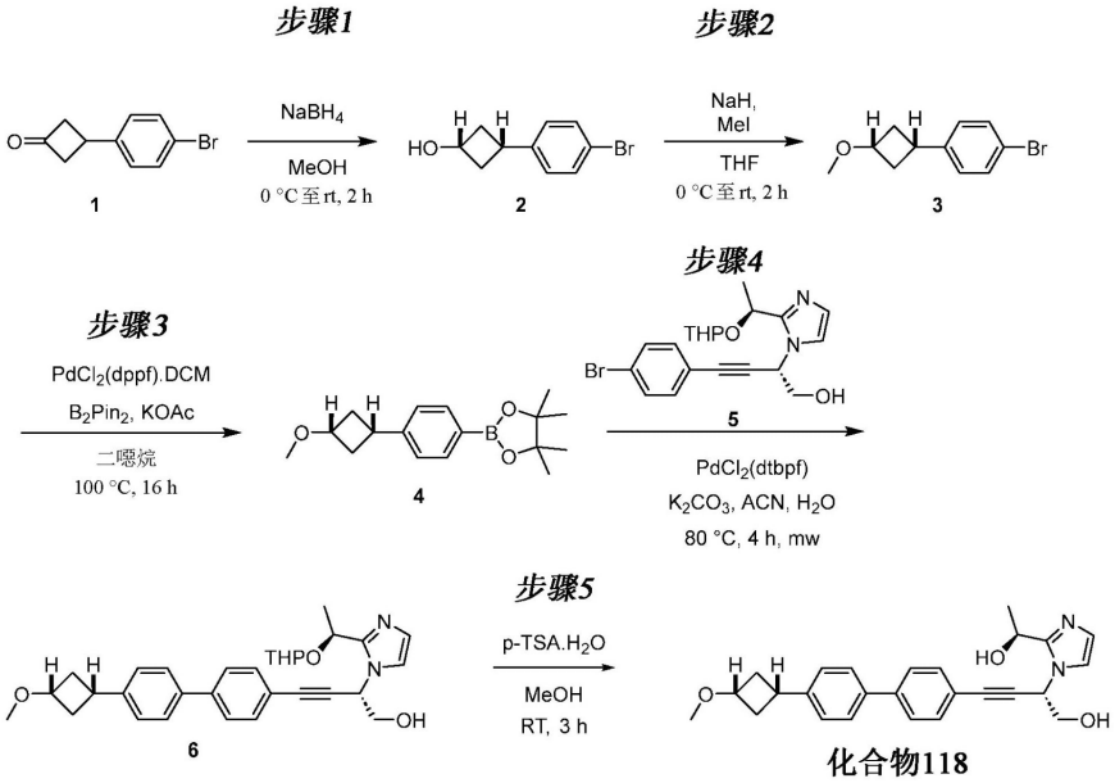
[1622] 在0℃下向9(135mg,0.243mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加甲苯-4-磺酸一水合物(138mg,0.728mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。用135mg 9再进行两个批次。将所有批次在0℃下用饱和NaHCO3溶液淬灭。随后,将所有反应混合物合并以进行整理和纯化。将合并的水层用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(3×5mL)、盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物,将其通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物117。

[1623] 产率:145mg(三个批次的组合产率)。LC MS:C26H28N2O3的计算值为416.21,观察值:417.0[M+1]$^+$

[1624] SFC纯度:95.6%。最终化合物在尾部部分中具有反式几何,并且是非对映异构体的混合物。

[1625] 实例A66:合成化合物118

[1626]



[1627] 步骤-1:

[1628] 在0℃下向3-(4-溴苯基)环丁烷-1-酮(1,3.2g,14.22mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中逐份添加硼氢化钠(0.27g,7.11mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物。将粗残余物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层经

无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色固体状的2。粗产物无需任何纯化即可进行至下一步骤。

[1629] 产率=2.0g(59%)

[1630] 已知3-取代的环丁酮的还原产生顺式醇,不管还原剂的性质如何,J.Org.Chem.2020,85,7803和其中引用的参考文献。

[1631] 步骤-2:

[1632] 在0℃下向2(1.5g,6.60mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中以逐份添加的方式添加NaH(58%于石蜡油中;0.5g,13.21mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。向所述反应混合物中逐滴添加碘甲烷(0.411mL,6.60mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(50mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。•所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒,SiO2,230-400筛目大小;6% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的3。

[1633] 产率=1.0g(57%)

[1634] 基于1D NOE数据确认3的主要构象。

[1635] 步骤-3:

[1636] 在室温下向3(1.0g,4.15mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加乙酸钾(1.22g,12.44mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.580g,6.22mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf).DCM加合物(0.34g,0.415mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(50mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;5% EtOAc/己烷)纯化,得到黄色粘性化合物4。

[1637] 产率:900mg(68%)

[1638] 步骤-4:

[1639] 在室温下向5(850mg,2.027mmol)于ACN(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯4(876mg,3.04mmol)和K2CO3(840mg,6.08mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.132g,0.203mmol)并且再继续脱气2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用10%MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的6。

[1640] 产率:700mg(66%)

[1641] LC-MS:C31H36N2O4的计算值为500.64,观察值:501.3$[M+1]^+$

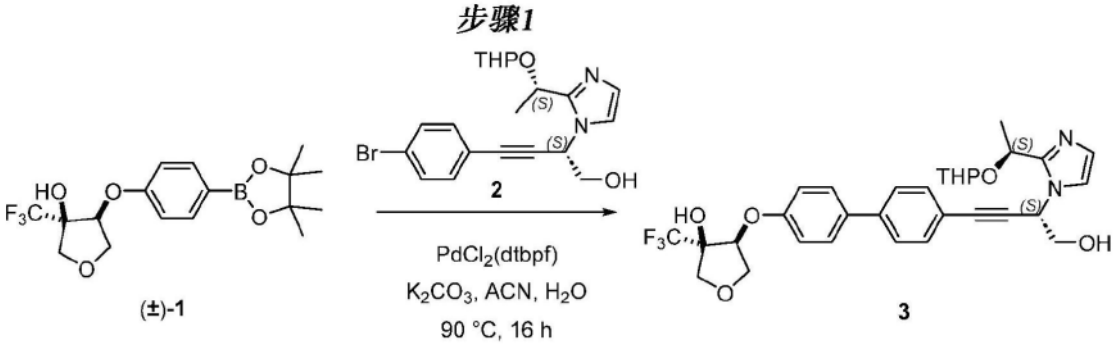
[1642] 步骤-5:

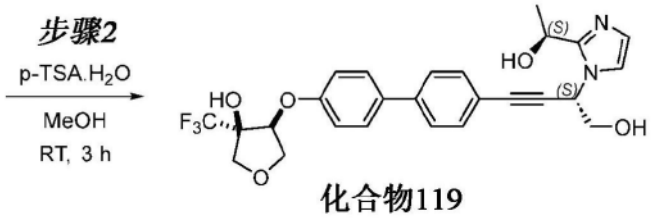
[1643] 在0℃下向(6,0.7g,1.398mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.8g,4.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% NaHCO3溶液(20mL)碱化并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过反相制备型HPLC(柱:Zorbax C18(150*21.2mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物118。

[1644] 产率＝16mg(27％)

[1645] LC-MS:C26H28N2O3的计算值为416.521,观察值:417.2[M+1]$^+$

[1646] 实例A67:合成化合物119

[1647] 



[1648] 步骤-1:

[1649] 在室温下向(±)-1(1g,2.67mmol)于ACN(8mL)和水(8mL)中的溶液中添加2(1.075g,3.21mmol)和碳酸钾(1.108g,8.02mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtdf)(0.174g,0.267mmol),并将所得混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(60mL)稀释并用10％ MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。所得粗物质通过MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;7％ MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的3。

[1650] 产率:730mg(45％)

[1651] LC-MS:C31H33F3N2O6的计算值为586.23,观察值:587.2[M+H]$^+$

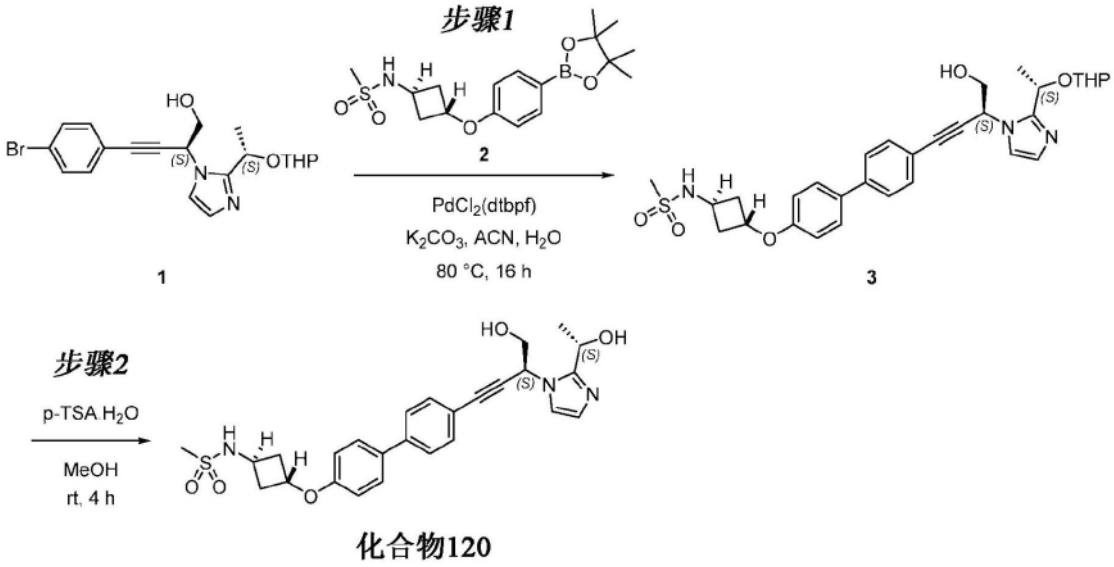
[1652] 步骤-2:

[1653] 在0℃下向3(0.7g,1.193mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.681g,3.58mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用10％碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭,用10％MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩滤液。将所得化合物通过反相制备型HPLC(柱:X-SELECT C18(250*19mm)5μm,洗脱剂:含0.1％碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物119。

[1654] 产率:110mg(18％)

[1655] LC-MS:C26H25F3N2O5的计算值为502.17,观察值:503.0[M+H]$^+$。最终化合物为非对映异构体的混合物,尾部为外消旋。

[1656] 实例A68:合成化合物120

[1657] 

化合物120

[1658] 步骤-1:

[1659] 向1(1.5g,3.58mmol)于乙腈(50mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加硼酸酯2(1.577g,4.29mmol)和K2CO3(0.989g,7.15mmol)。将反应混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.233g,0.358mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至环境温度,接着添加水(30mL)并用10%MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO_2,230-400筛目大小;15% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的3。

[1660] 产率:1.0g(43%)

[1661] LC-MS:$C_{31}H_{37}N_3O_6S$的计算值为579.71,观察值:580.3$[M+1]^+$

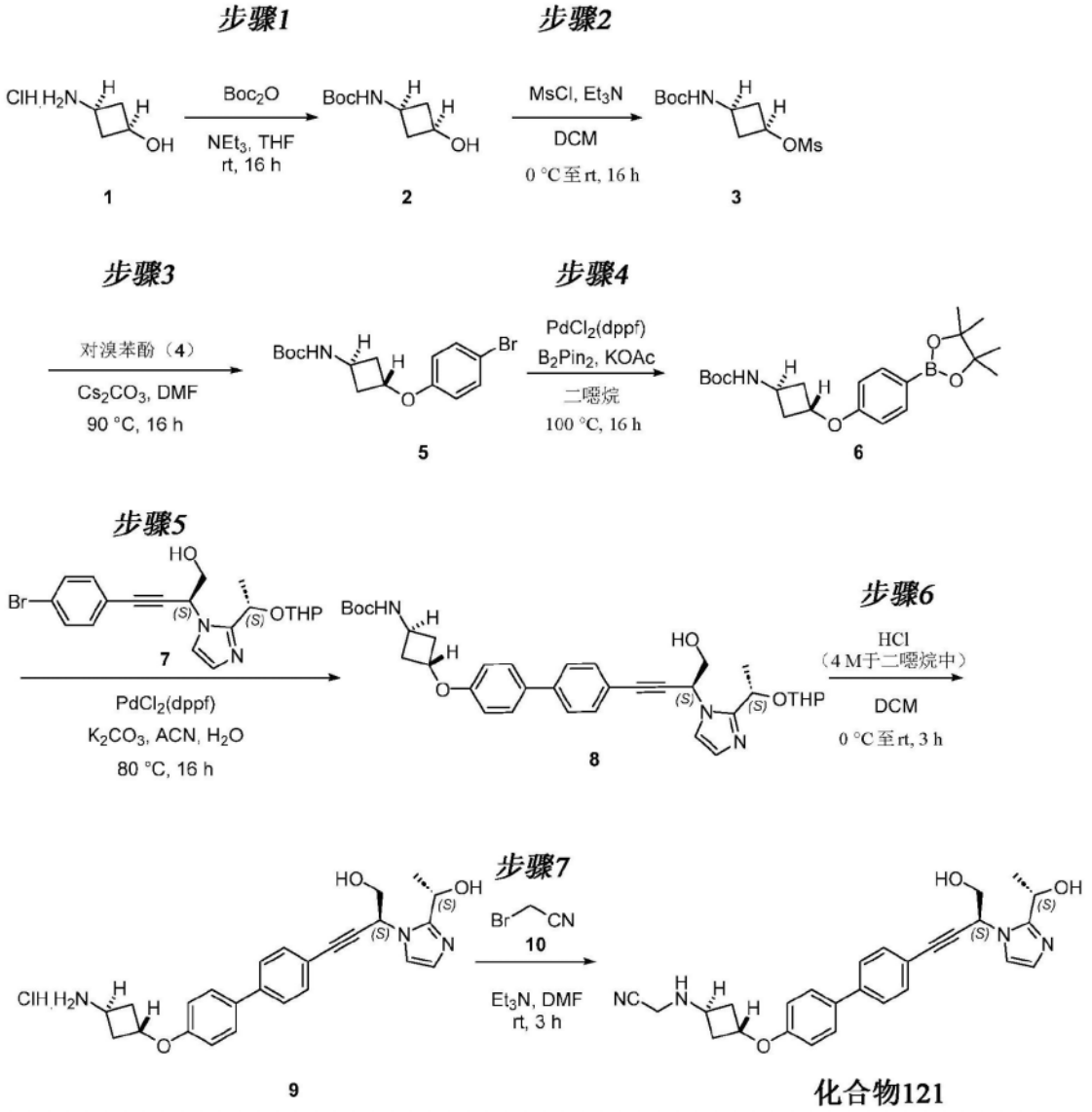
[1662] 步骤-2:

[1663] 在0℃下向3(0.350g,0.604mmol)于MeOH(45mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.350g,1.840mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。减压去除挥发物,并将所得残余物用10% NaHCO3溶液(10mL)碱化并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过反相柱纯化(柱:C18-反相SiO_2:洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)进行纯化,得到呈白色固体状的化合物120。产率:60mg(20%)

[1664] LC-MS:$C_{26}H_{29}N_3O_5S$的计算值为495.59,观察值:496.0$[M+1]^+$。最终化合物在尾部部分具有反式几何。

[1665] 实例A69:合成化合物121

[1666]



[1667] 步骤-1:

[1668] 向rel-(1s,3s)-3-氨基环丁烷-1-醇盐酸盐(1,10g,81mmol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中以逐滴添加的方式添加三乙胺(33.9mL,243mmol)和Boc-酸酐(37.2mL,162mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。减压去除挥发物。向所得残余物中添加水(100mL)并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的2,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤中。产率:12g(71%)

[1669] 步骤-2:

[1670] 在0℃下向2(6g,32.0mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(10.39mL,80mmol)和甲磺酰氯(3.47mL,44.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用水(200mL)淬灭并用DCM(250mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的3。

[1671] 产率:7g(78%)

[1672] 步骤-3:

[1673] 在室温下向4-溴苯酚(4,4.0g,23.12mmol)于DMF(60mL)中的溶液中添加碳酸铯(11.30g,34.7mmol)和3(7.36g,27.7mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应物

用水(150mL)淬灭并用EtOAc(250mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的5。通过nOe研究确认5的立体化学。

[1674] 产率:3.0g(87%)

[1675] 步骤-4:

[1676] 在室温下向5(3g,8.77mmol)于1,4-二噁烷(90mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.58g,26.3mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.34g,13.15mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.641g,0.877mmol)并且继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(300mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗残余物。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2230-400筛目;50% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色液体状的硼酸酯6。

[1677] 产率:2.8g(61%)

[1678] LC-MS:$C_{21}H_{32}BNO_5$的计算值为389.29,观察值:290.2$[M-Boc+1]^+$

[1679] 步骤-5:

[1680] 向7(1.8g,4.29mmol)于1,4-二噁烷(50mL)和水(8mL)中的溶液中添加硼酸酯6(2.507g,6.44mmol)和K2CO3(1.780g,12.88mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.314g,0.429mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(300mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到粗残余物。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的筒;SiO2230-400筛目大小;50% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色液体状的8。

[1681] 产率:1g(30%)

[1682] LC-MS:$C_{35}H_{43}N_3O_6$的计算值为601.74,观察值:603.2$[M+1]^+$

[1683] 步骤-6:

[1684] 在0℃下向8(0.8g,1.329mmol)于DCM(45mL)中的溶液中添加HCl(4M于二噁烷中,22.5mL,90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到粗残余物。在室温下向所得残余物中添加正己烷(15mL)并搅拌5分钟。过滤获得的沉淀物,得到呈棕色固体状的9。

[1685] 产率:600mg(90%)

[1686] LC-MS:$C_{25}H_{27}N_3O_3$的计算值为417.51(对于母体化合物),观察值:418.3$[M+1]^+$

[1687] 步骤-7:

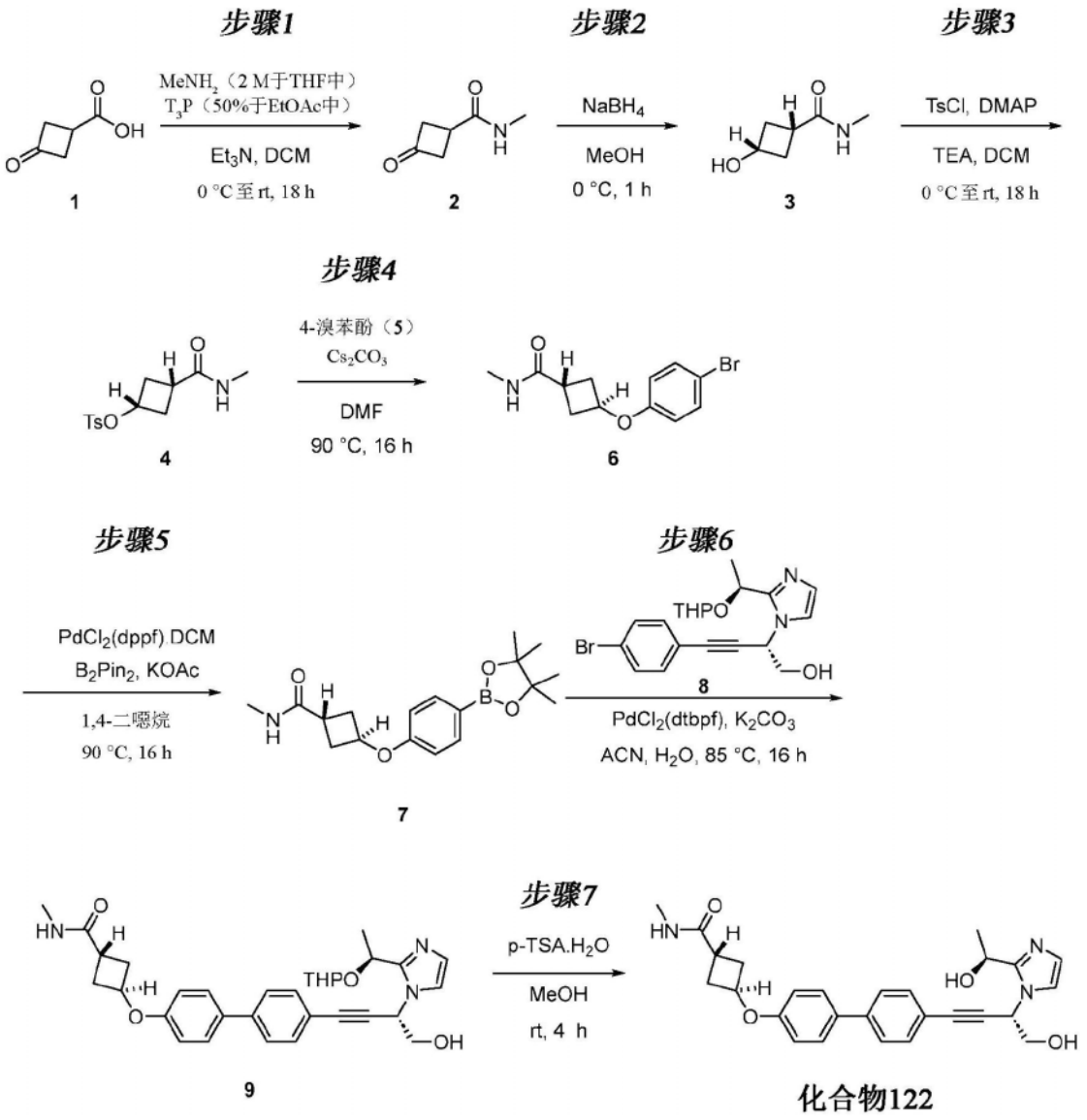
[1688] 在室温下向9(600mg,1.322mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.4mL,2.85mmol)和2-溴乙腈(10,0.1mL,1.436mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到粗残余物,将其通过反相柱纯化(洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)进行纯化,得到呈米白色固体状的产物。

[1689] 产率:70mg(18%)

[1690] LC-MS:$C_{27}H_{28}N_4O_3$的计算值为456.55,观察值:457.0$[M+1]^+$

[1691] 实例A70:合成化合物122

[1692]



[1693] 步骤-1：

[1694] 在0℃下向3-氧代环丁烷-1-羧酸(1,10g,88mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加甲胺(2M于THF中,65.7mL,131mmol)和T_3P(50％于EtOAc中)(80mL,131mmol),并且使所得反应混合物达到室温并搅拌18小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,使用10％ NaOH溶液(80mL)碱化并用10％ MeOH/DCM(6×100mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米白色固体状的2。粗产物无需任何进一步纯化即用于下一步骤中。

[1695] 产率:9.5g(73％)(粗产物)

[1696] 步骤-2：

[1697] 在0℃下向2(9.0g,60.2mmol)于MeOH(90mL)中的搅拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(1.138g,30.1mmol),并将所得反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在0℃下用10％ NH_4Cl溶液(25mL)淬灭并搅拌30分钟。减压去除挥发物。向所得残余物中添加10％ MeOH/DCM(100mL)。将形成的固体过滤并用10％ MeOH/DCM(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩,得到呈胶状物的3。

[1698] 产率:5.4g(66%)

[1699] 步骤-3:

[1700] 在0℃下向3(4.0g,31.0mmol)和DMAP(0.757g,6.19mmol)于DCM(80mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(8.63mL,61.9mmol)和对甲苯磺酰氯(11.81g,61.9mmol),并使反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物在0℃下用水(25mL)淬灭并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压蒸发。由此获得的粗残余物使用MPLC(手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;90% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。

[1701] 产率:3.2g(36%)

[1702] LCMS:$C_{13}H_{17}NO_4S$的计算值为283.3。观察值:284.2$[M+1]^+$

[1703] 步骤-4:

[1704] 在25℃下向4-溴苯酚(5,2.1g,12.14mmol)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加4(3.44g,12.14mmol)和Cs_2CO_3(7.91g,24.28mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时,之后将其冷却至室温并通过硅藻土床过滤。用EtOAc(30mL)洗涤硅藻土床。将滤液合并,并将合并的滤液用凉水(3×20mL)和盐水溶液(20mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。将粗残余物使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;90% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的6。

[1705] 产率:3.5g(91%)

[1706] LCMS:$C_{12}H_{14}BrNO_2$的计算值为284.15。观察值:284.2$[M]^+$和286.2$[M+2]^+$

[1707] 通过nOe研究确保了6的反式几何,其中对在4.8ppm处的氧α-位的次甲基进行照射在对应于羧酰胺α-位的质子的共振中没有显示出任何增强,反之亦然。

[1708] 步骤-5:

[1709] 在室温下向6(1.0g,3.52mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(0.691g,7.04mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.341g,5.28mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.258g,0.352mmol),并将所得反应混合物加热至90℃持续16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(30mL×2)洗涤硅藻土垫。将合并的滤液用盐水溶液(15mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;45% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的7。

[1710] 产率:820mg(65%)

[1711] LCMS:$C_{18}H_{26}BNO_4$的计算值为331.22,观察值:331.9$[M+1]^+$

[1712] 步骤-6:

[1713] 在室温下向8(500mg,1.192mmol)于ACN(6mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加7(474mg,1.431mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(38.9mg,0.060mmol),并将所得反应混合物在85℃下加热16小时。将反应混合物用冰水(15mL)淬灭并用5% MeOH/DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(15mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(使用手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;4% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的9。

[1714] 产率:220mg(33%)

[1715] LCMS:$C_{32}H_{37}N_3O_5$的计算值为543.66。观察值:544.0[M+1]$^+$

[1716] 步骤-7:

[1717] 在0℃下向9(220mg,0.397mmol)于MeOH(40mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(226mg,1.190mmol)。使反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(8mL)淬灭。将悬浮液用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(2×5mL)、盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用反相制备型HPLC(柱:ZOBRAX C18(21.2×50mm)7μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物122。

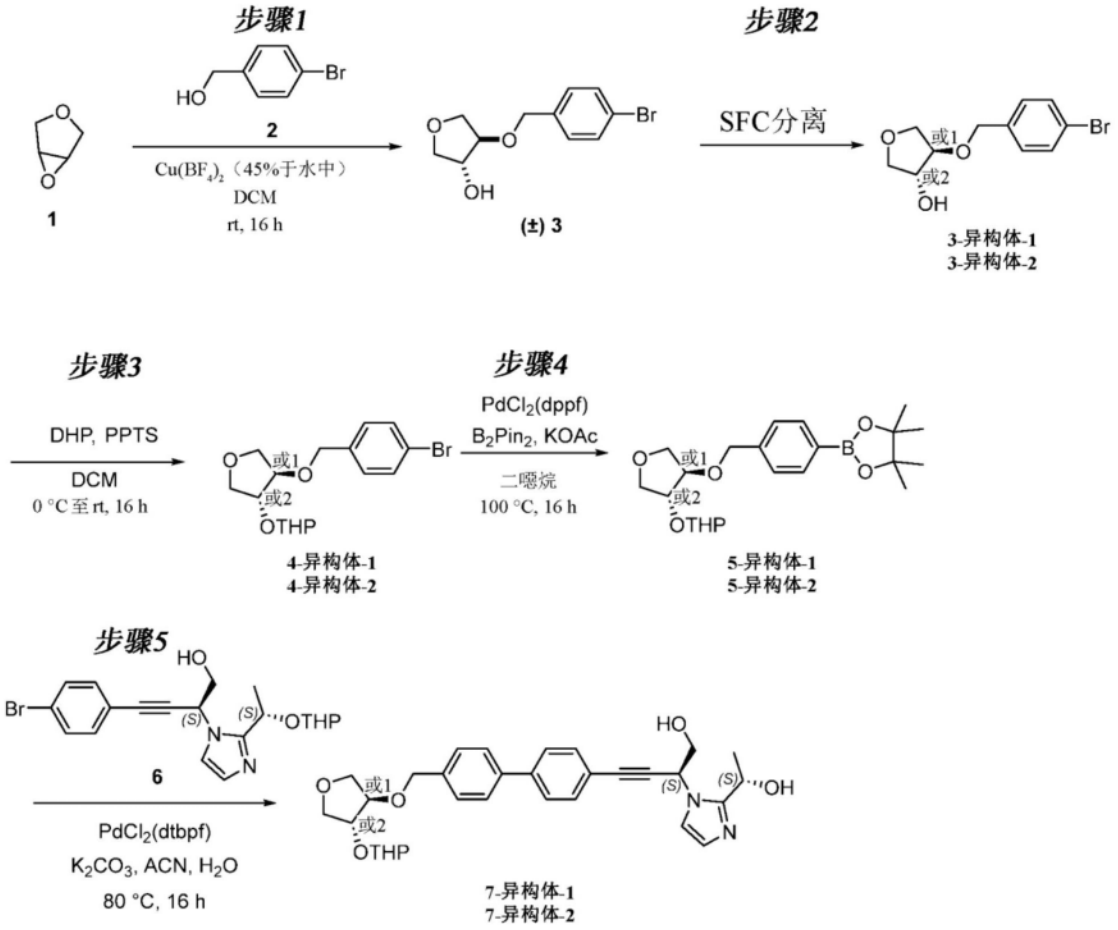
[1718] 产率:50mg(27%)

[1719] LCMS:$C_{27}H_{29}N_3O_4$的计算值为459.55,观察值:460.0[M+1]$^+$

[1720] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.80(br s,1H,与D2O交换),7.66-7.62(m,4H),7.51(d,J=8.00Hz,2H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),6.90(d,J=8.80Hz,2H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=5.60Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.94(t,J=6.00Hz,1H),4.88(t,J=6.40Hz,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.03-3.01(m,1H),2.62-2.51(m,5H),2.30-2.23(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[1721] SFC纯度=100%;tR=2.95min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)尾部部分为反式几何;单一异构体,其中SFC纯度为100%。

[1722] 实例A71:合成化合物123

[1723] 

[1724] 步骤1:

[1725] 在室温下向四氟硼酸铜(II)(45%于水中,4.54mL,13.37mmol)于DCM(250mL)中的悬浮液中添加4-溴苄醇(2,25g,134mmol)和3,4-环氧四氢呋喃(1,19.18mL,267mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(200mL)淬灭并用DCM(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;70% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-3。产率:3.75g(10%)

[1726] 步骤2:

[1727] 通过使用SFC(柱:I直链淀粉A(250x30)mm,5μm;洗脱剂:CO2:甲醇[85:15])分离18.5g(±)-3,得到呈米白色固体状的3_异构体-1(保留时间:3.76min)和3_异构体-2(保留时间:4.60min)。产率:3_异构体-1:8g以及3_异构体-2:6.9g。SFC纯度=3_异构体-1(t_R=3.74min):99.7%以及3_异构体-2(t_R=4.55minn:97.2%。将两种异构体(3-异构体-1和3-异构体-2)单独地用于进一步转化。

[1728] 步骤-3:使用3-异构体-1:

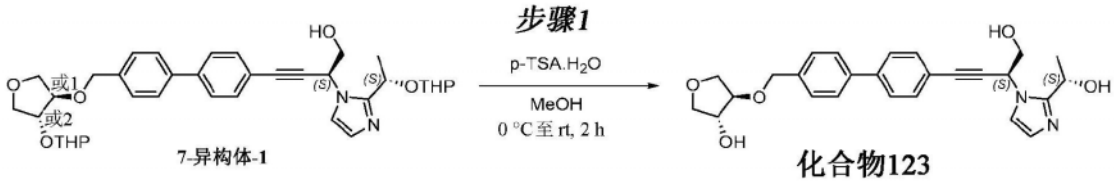
[1729] 在室温下向3-异构体-1(3.0g,10.98mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(1.848g,21.97mmol),随后添加对甲苯磺酸吡啶鎓(0.055g,0.220mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过添加饱和碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭反应物并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;10%EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状物的4-异构体-1。产率:3.8g(92%)

[1730] 步骤4:使用4-异构体-1

[1731] 向4-异构体-1(3.8g,10.64mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.05g,15.96mmol)于二噁烷(38mL)中的溶液中添加乙酸钾(3.13g,31.9mmol)。将反应混合物脱气5分钟,并添加PdCl2(dppf)(0.778g,1.064mmol)。将混合物在100℃下加热16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗残余物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的5-异构体-1。产率:2.9g(64%)

[1732] 步骤5:使用5-异构体-1

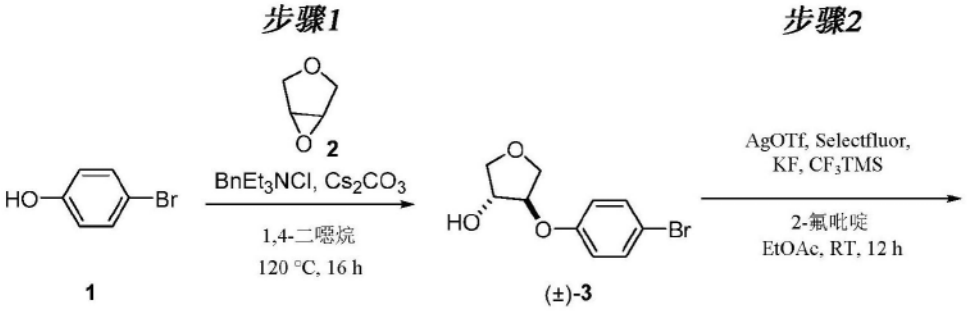
[1733] 在室温下向5-异构体-1(1.018g,2.52mmol)于水(5mL)和乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加6(0.88g,2.099mmol)和碳酸钾(0.870g,6.30mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.137g,0.210mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。粗产物通过MPLC(手动填充的筒,SiO_2 230-400筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的7-异构体-1。产率:730mg(52%)。LC-MS:C36H44N2O7的计算值为616.75,观察值:617.2$[M+1]^+$

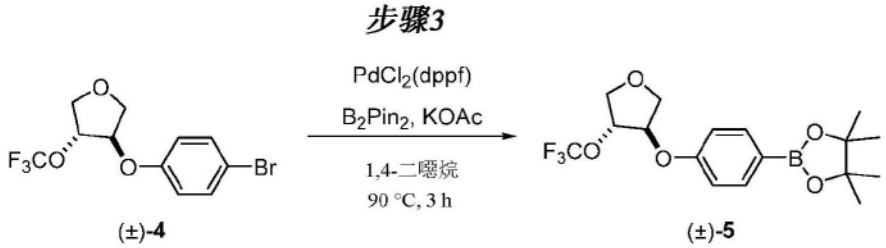
[1734] 

[1735] 步骤1:

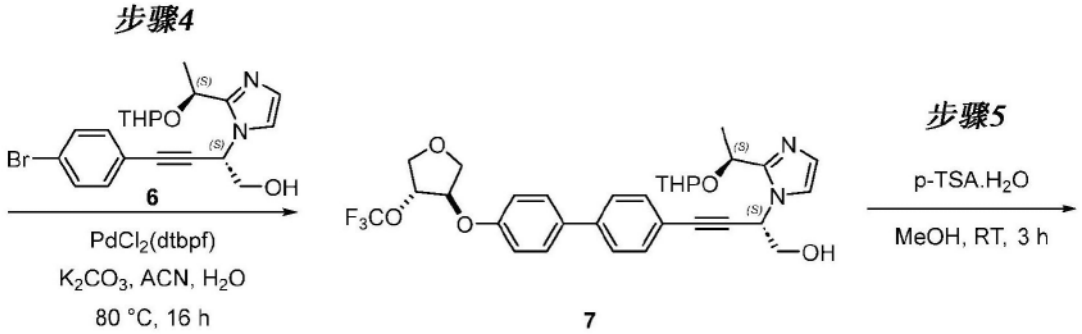
[1736] 在0℃下向1(0.4g,0.649mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.370g,1.946mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物中的挥发物减压浓缩,并将粗残余物用饱和NaHCO3溶液(15mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(15mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过制备型HPLC(柱:X SELECT C18(19x 150mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物123。产率:60mg(20%)LC-MS:$C_{26}H_{28}N_2O_5$的计算值为448.52,观察值:449.2[M+1]$^+$1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.72-7.68(m,4H),7.55(d,J=8.40Hz,2H),7.43(d,J=8.40Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.84(d,J=0.80Hz,1H),5.70(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D_2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D_2O交换),5.16(d,J=4.00Hz,1H,与D_2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.58(q,J=12.00Hz,2H),4.21(t,J=3.60Hz,1H),3.91-3.81(m,5H),3.72(d,J=-9.60Hz,1H),3.53(dd,J=1.60,9.20Hz,1H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。SFC:92.9%;tR=4.86min(柱:LUX-直链淀粉-1;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为92.9%

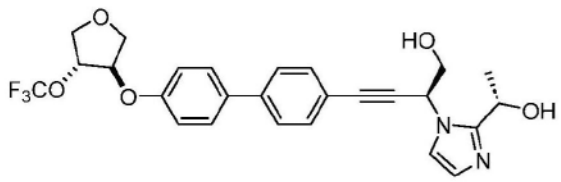
[1737] 实例A72:合成化合物124





[1738]





化合物124

[1739] 步骤-1:

[1740] 在室温下向4-溴苯酚(1,25g,145mmol)于1,4-二噁烷(500mL)中的溶液中添加碳酸铯(70.6g,217mmol)、3,4-环氧四氢呋喃(2,10.37mL,145mmol)和苄基三乙基氯化铵(6.58g,28.9mmol)。添加完成后,将所得反应混合物在120℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc(2×250mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈浅黄色胶状物的粗残余物。将粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒230-400筛目大小;35-40%EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的(±)-3。

[1741] 产率:22.5g(52%)

[1742] LC MS:C10H11BrO3的计算值为257.99(精确质量),观察值:258.0$[M]^+$和260.0$[M+2]^+$

[1743] 步骤-2:

[1744] 将50mL两颈RBF配备有搅拌棒,并且在氮气环境中依次向氮气气球中装入三氟甲磺酸银(4.02g,15.63mmol)、selectfluor(2.77g,7.82mmol)、氟化钾(1.211g,20.84mmol)和(±)-3(1.5g,5.21mmol)。随后,在氮气气氛下经由注射器添加EtOAc(15mL)、2-氟吡啶(2.032mL,15.63mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(2.310mL,15.63mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并通过二氧化硅塞过滤,用EtOAc(2×15mL)洗脱。将滤液浓缩,并将所获粗物质通过MPLC(手动填充的筒,SiO2 230-400筛目大小;0-10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的(±)-4。

[1745] 注意:以1.5g规模再进行三个批次。将所有批次混合以进行处理和纯化,得到1.6g产物。

[1746] 产率:1.6g

[1747] 参考文献:Org.Lett.2015,17,5048.

[1748] 步骤-3:

[1749] 向(±)-4(1.6g,4.89mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.863g,7.34mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(0.960g,9.78mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟,添加$PdCl_2$(dppf)(0.286g,0.391mmol),并将所得反应混合物加热至90℃,持续3小时。将反应混合物用水(8mL)稀释并用EtOAc(16mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,将其通过MPLC(手动填充的筒,SiO2 230-400筛目大小;0-15% EtOAc/己烷)进一步纯化,得到呈白色固体状的(±)-5。

[1750] 产率:900mg(44%)

[1751] 步骤-4:

[1752] 向6(400mg,0.906mmol)于乙腈(2mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(250mg,1.812mmol)和(±)-5(509mg,1.359mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫两分钟。在室温下向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(59.1mg,0.091mmol)。将所得反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。将反应物用冰冷的水(8mL)淬灭并用5% MeOH/DCM(16mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗残余物,将其通过MPLC(手动填充的筒,SiO2 230-400筛目大小;0-5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色粘性固体状的7。用400mg(±)-5再进行一个批次。将两个批次混合以进行处理和纯化。所提及的产率基于合并批次所获得的总产率(380mg)。

[1753] 产率:380mg

[1754] LC MS:C31H33F3N2O6的计算值为586.61,观察值:587.3$[M+1]^+$

[1755] 步骤-5:

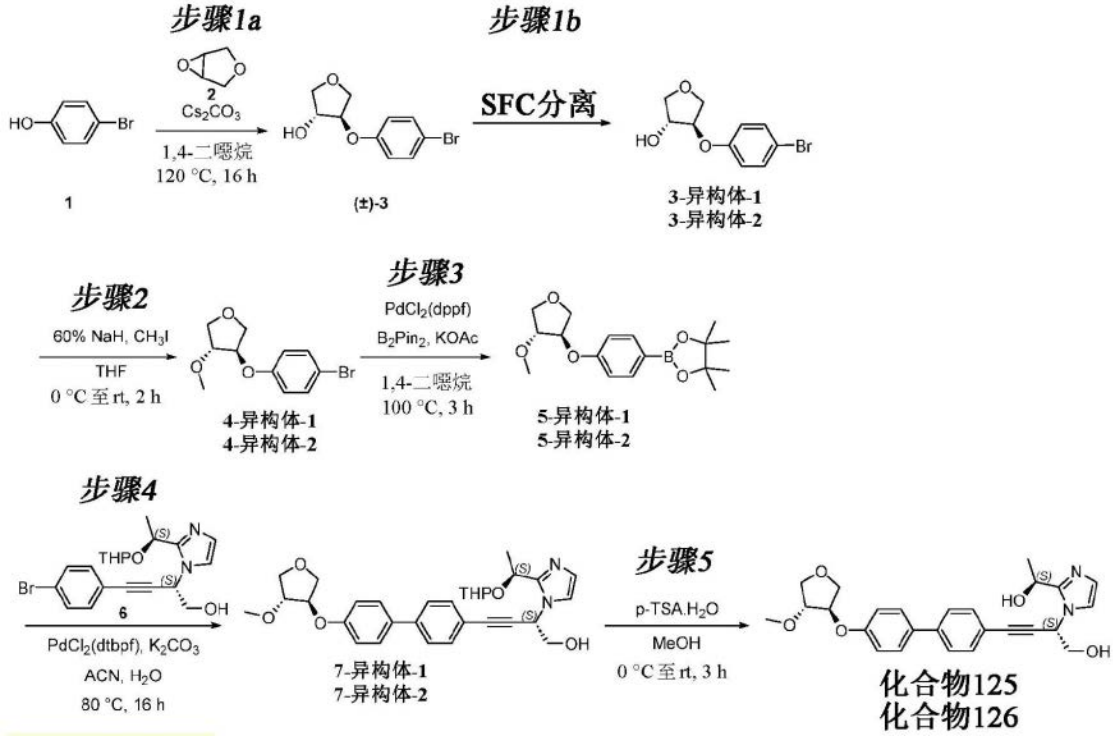
[1756] 在0℃下向7(125mg,0.213mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(122mg,0.639mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)淬灭并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(2×5mL)、盐水溶液(8mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物124。

[1757] 产率:45mg(14%)

[1758] LC MS:C26H25F3N2O5的计算值为502.17,观察值:503.2$[M+1]^+$

[1759] 最终化合物为非对映异构体的混合物;尾部为外消旋。

[1760] 实例A73:合成化合物125和126

[1761] 

[1762] 步骤-1a:

[1763] 在氮气下在室温下向4-溴苯酚(1,20g,116mmol)于1,4-二噁烷(200mL)中的搅拌溶液中添加3,4-环氧四氢呋喃(2,9.95g,116mmol)、Cs_2CO_3(56.5g,173mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.63g,11.56mmol)。将反应混合物在120℃下加热16小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(3×150mL)洗涤。将滤液减压浓缩并所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;22% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色粘性固体状的(±)-3。

[1764] 产率=21.1g(67%)

[1765] 步骤-1b:

[1766] 通过SFC(柱:LUX-A1(250*30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的甲醇[70:30])分离(±)-3(21.1g)的对映异构体。将洗脱份减压浓缩,得到3-异构体-1(tR=2.995min)以及3-异构体-2(tR=4.38min)。

[1767] 产率=3-异构体-1:6.8g(ee=100%)以及3-异构体-2:6.1g(ee=100%)

[1768] 两种异构体单独地用于进一步转化。

[1769] 化合物125:

[1770] 步骤-2:

[1771] 在0℃下在氮气下,向3-异构体-1(6.7g,25.9mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaH(60%于石蜡油中;2.069g,51.7mmol)。在相同温度下搅拌30分钟后,添加碘甲烷(1.607mL,25.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色液体状的4-异构体-1。

[1772] 产率=7g(91%)

[1773] 步骤-3:

[1774] 在室温下向4-异构体-1(7g,25.6mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加乙酸钾(7.55g,77mmol)和双(频哪醇合)二硼(9.76g,38.4mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(1.875g,2.56mmol)并且再继续吹扫2分钟。随后将反应混合物在100℃下加热3小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(150mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10-25% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色胶状物的5-异构体-1。

[1775] 产率:8g(78%)

[1776] 步骤-4:

[1777] 在室温下向5-异构体-1(2.63g,8.23mmol)于乙腈(20mL)和水(20mL)中的搅拌溶液中添加6(2.3g,5.49mmol)和K_2CO_3(2.274g,16.46mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.357g,0.549mmol),并用氮气再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的7-异构体-1。

[1778] 产率:1.4g(44%)

[1779] LC-MS:$C_{31}H_{36}N_2O_6$的计算值为532.64,观察值:533.0$[M+1]^+$

[1780] 步骤-5:

[1781] 在0℃下向7-异构体-1(200mg,0.375mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(214mg,1.126mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。减压蒸发挥发物,将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液(30mL)碱化并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过反相制备型HPLC(含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物125。

[1782] 产率=90mg(53%)

[1783] LC-MS:$C_{26}H_{28}N_2O_5$的计算值为448.52,观察值:449.3$[M+1]^+$

[1784] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67(d,J=8.40Hz,4H),7.52(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),7.08(d,J=8.40Hz,2H),6.84(s,1H),5.68(t,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),4.94-4.93(m,2H),4.05-4.02(m,2H),3.95-3.91(m,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.78-3.75(m,2H),3.32(s,3H,与溶剂水合并),1.51(d,J=6.80Hz,3H)。尾部部分为未知立体化学,单一异构体,其中SFC纯度=94.8%(1-纤维素-Z_0.5% IPAm于ACN_MeOH中,tR=5.33min)

[1785] 化合物126

[1786] 步骤-2:

[1787] 在0℃下在氮气气氛下向3-异构体-2(5.9g,22.77mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaH(60%于石蜡油中;1.822g,45.5mmol)。在相同温度下搅拌30分钟后,添加碘甲烷(1.418mL,22.77mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色液体状的4-异构体-2。

[1788] 产率＝6.2g(95％)

[1789] 步骤-3:

[1790] 在室温下向4-异构体-2(6.2g,22.7mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加乙酸钾(6.68g,68.1mmol)和双(频哪醇合)二硼(8.65g,34.1mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.830g,1.135mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在100℃下加热3小时。反应完成后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(150mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10-25％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色胶状物的5-异构体-2。

[1791] 产率:7g(87％)

[1792] 步骤-4:

[1793] 在室温下在氮气下向5-异构体-2(2.63g,8.23mmol)于乙腈(20mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加6(2.3g,5.49mmol)和K_2CO_3(2.274g,16.46mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.179g,0.274mmol),并用氮气再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用10％ MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5％ MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体状的7-异构体-2。

[1794] 产率:1.6g(51％)

[1795] LC-MS:$C_{31}H_{36}N_2O_6$的计算值为532.6,观察值:533.0$[M+1]^+$

[1796] 步骤-5:

[1797] 在0℃下向7-异构体-2(200mg,0.375mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(214mg,1.126mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。减压蒸发挥发物。将所得残余物用10％ $NaHCO_3$溶液(20mL)碱化并用10％ MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗产物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm,洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物126。

[1798] 产率＝53mg(31％)

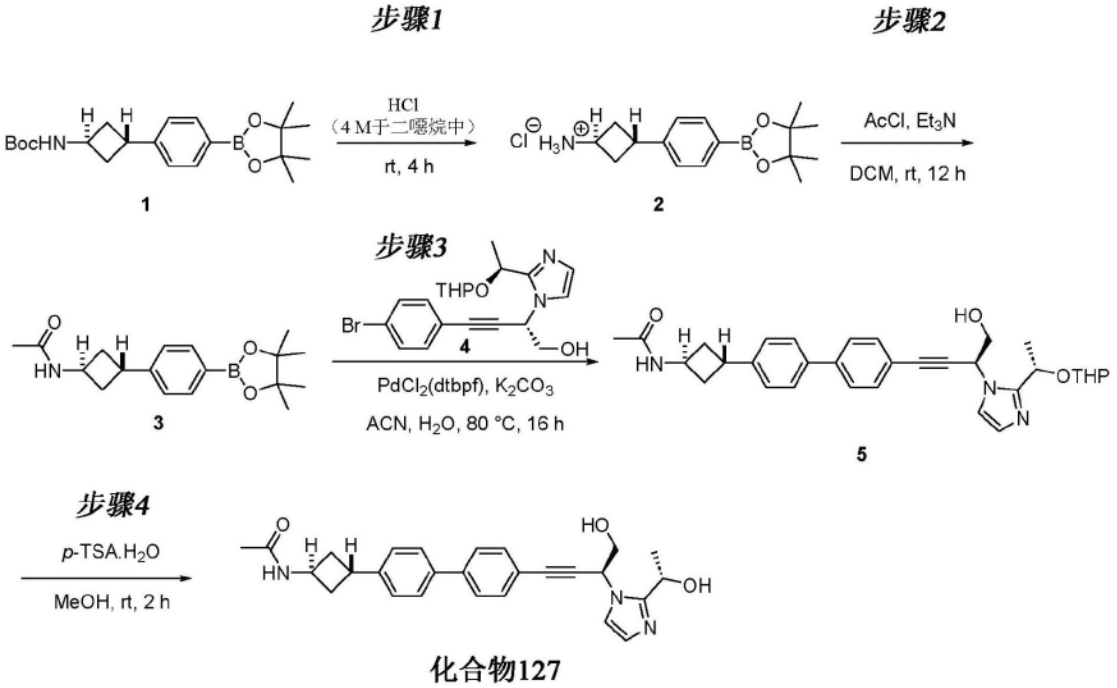
[1799] LC-MS:$C_{26}H_{28}N_2O_5$的计算值为448.52,观察值:449.0$[M+1]^+$

[1800] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67(d,J＝8.40Hz,4H),7.52(d,J＝8.40Hz,2H),7.36(app d,J＝1.20Hz,1H),7.08(d,J＝8.80Hz,2H),6.84(app d,J＝1.20Hz,1H),5.69(t,J＝6.00Hz,1H),5.54(br s,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.93(m,2H),4.05-4.00(m,2H),4.00-3.91(m,1H),3.87(br s,2H),3.78-3.74(m,2H),3.32(s,3H,与溶剂水合并),1.51(d,J＝6.80Hz,3H)。

[1801] 尾部部分为未知立体化学,单一异构体,其中SFC纯度＝98.7％(1-纤维素-Z_0.5％ IPAm于ACN_MeOH tR＝4.90min)

[1802] 实例A74:合成化合物127

[1803]



化合物127

[1804] 步骤1：

[1805] 在0℃下向1(2.5g,6.70mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(4M于二噁烷中,6.70mL,26.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。减压去除反应混合物中存在的挥发物。将粗残余物与甲苯(2×20mL)共蒸馏并用50％ EtOAc/己烷(30mL)研磨,得到无色固体。将所得固体过滤并真空干燥,得到呈米白色固体状的2。

[1806] LCMS:$C_{16}H_{25}BNO_2^+$的计算值为274.2,观察值:274.1[M]$^+$

[1807] 产率:1.8g(80％)

[1808] 步骤2：

[1809] 在0℃下向2(1.7g,5.49mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(2.3mL,16.47mmol)和乙酰氯(0.59mL,8.24mmol)。并将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用10％$NaHCO_3$淬灭并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;80％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈固体状的3(1.65g,4.24mmol,产率为77％)。

[1810] LCMS:$C_{18}H_{26}BNO_3$的计算值为315.20,观察值:316.2[M+1]$^+$

[1811] 步骤3：

[1812] 向3(0.301g,0.954mmol)和4(0.4g,0.954mmol)于乙腈(3mL)和水(3mL)的混合物中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.225g,1.62mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。随后,添加$PdCl_2$(dtbpf)(48.3mg,0.074mmol),并将反应物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用10％ MeOH/DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5％ MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的5。

[1813] 产率:0.27g(53％)

[1814] LCMS:$C_{32}H_{37}N_3O_4$的计算值为527.28,观察值:528.3[M+1]$^+$

[1815] 步骤4：

[1816] 在0℃下向5(0.25g,0.474mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.270g,1.421mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物。将所得残余物溶解于10%MeOH/DCM(100mL)、10% $NaHCO_3$溶液(3×50mL)中,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;6% MeOH/DCM)纯化,得到呈无色固体状的化合物127(0.102g,0.229mmol,产率为48.3%)。

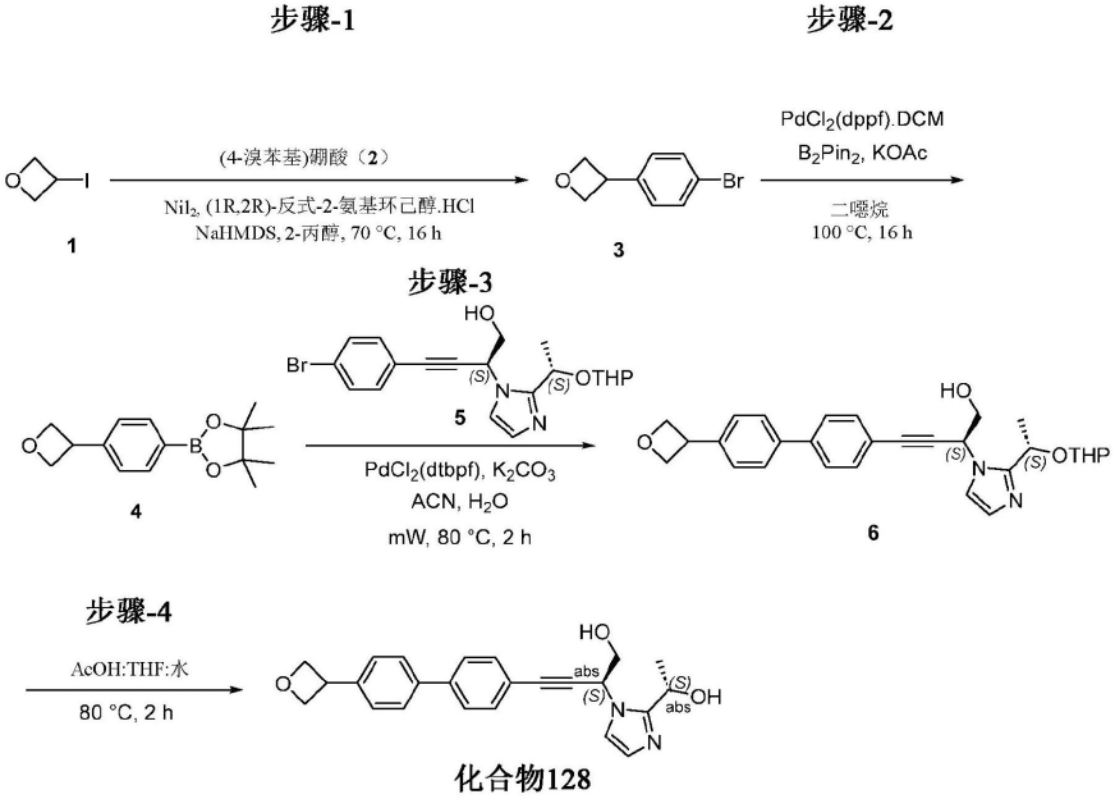
[1817] 产率:0.102g(48%)

[1818] LCMS:$C_{27}H_{29}N_3O_3$的计算值为443.55,观察值:444.2$[M+1]^+$

[1819] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.30(d,J=6.80Hz,1H),7.70(d,J=8.40Hz,2H),7.66(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.00Hz,2H),7.39(d,J=8.00Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.85(d,J=0.80Hz,1H),5.70(t,J=5.60Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.33-4.27(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.59-3.56(m,1H),2.41-2.34(m,4H),1.82(s,3H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[1820] SFC:96.9%;tR=6.82min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的ACN、MeOH的混合物和CO2),尾部为反式几何;SFC纯度=96.9%

[1821] 实例A75:合成化合物128

[1822] 

[1823] 步骤-1:

[1824] 将碘化镍(II)(0.467g,1.494mmol)和(1R,2R)-反式-2-氨基环己醇盐酸盐(0.227g,1.494mmol)于2-丙醇(30mL)中的搅拌溶液用氮气吹扫5分钟。随后添加双(三甲基硅烷基)酰胺钠(2M于THF中,14.94mL,29.9mmol)、(4-溴苯基)硼酸(2,3g,14.94mmol)和3-碘氧杂环丁烷(1,2.75g,14.94mmol),并将所得反应混合物在70℃下搅拌16小时。将反应物

用水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;12% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈无色胶状物的3。

[1825] 产率=2g(56%)

[1826] LCMS:C_9H_9BrO的计算值为213.07,观察值:未观察到所需的分子离子。

[1827] 参考文献:J.Am.Chem.Soc.,2006,128,5360

[1828] 步骤2:

[1829] 在室温下向3(1.5g,7.04mmol)于二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(2.073g,21.12mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.68g,10.56mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).DCM(0.309g,0.422mmol)并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈米白色固体状的4。

[1830] 产率:1.2g(64%)

[1831] LCMS:$C_{15}H_{21}BO_3$的计算值为260.14,观察值:261.3$[M+1]^+$

[1832] 步骤3:

[1833] 在室温下向5(500mg,1.192mmol)于乙腈(5mL)和水(5mL)中的溶液中添加4(465mg,1.789mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.075g,0.11mmol)并在微波反应器中在80℃下照射2小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;4% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的6。

[1834] 产率:400mg(64%)

[1835] LCMS:$C_{29}H_{32}N_2O_4$的计算值为472.58,观察值:473.2$[M+1]^+$

[1836] 步骤4:

[1837] 将6(200mg,0.423mmol)于乙酸(4mL):THF(2mL):水(1mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;4% MeOH/DCM)纯化,得到呈米白色固体状的化合物128。

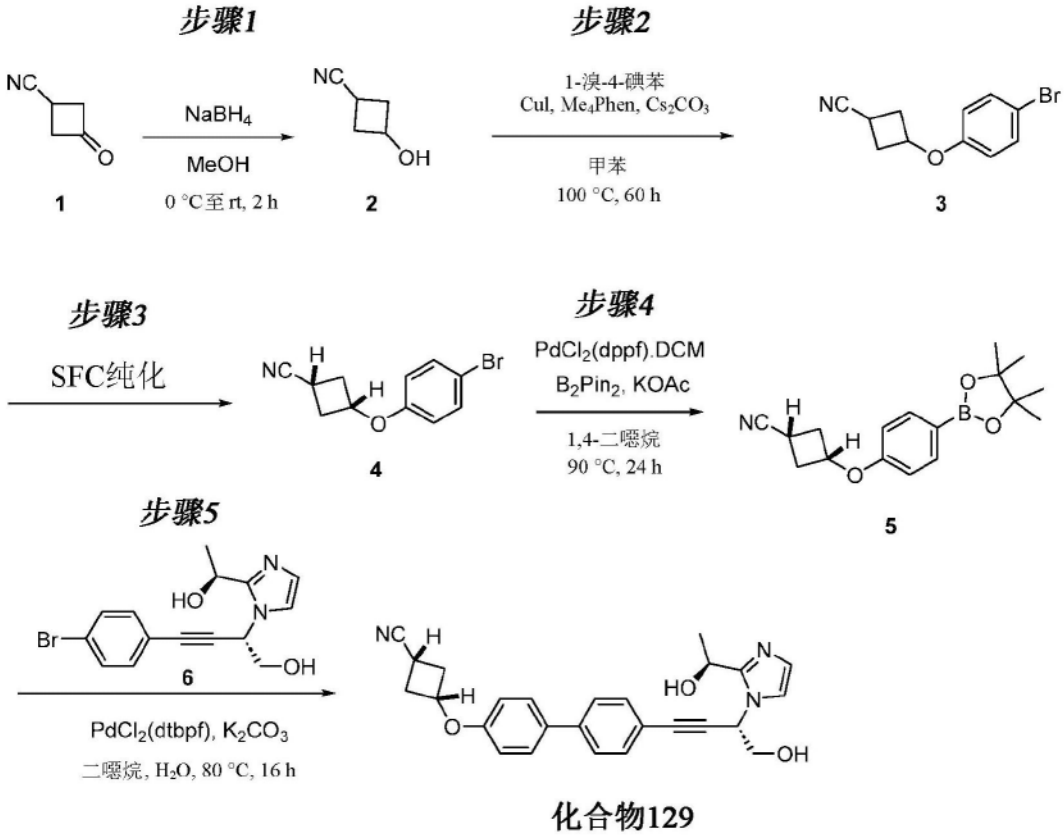
[1838] 产率:40mg(23%)

[1839] LCMS:$C_{24}H_{24}N_2O_3$的计算值为388.47,观察值:389.3$[M+1]^+$

[1840] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.71(d,J=7.60Hz,4H),7.55(d,J=8.40Hz,2H),7.51(d,J=8.00Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.68(t,J=6.0Hz,1H),5.54(t,J=6.00Hz,1H与D_2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H与D_2O交换),4.99-4.91(m,3H),4.65(t,J=6.00Hz,2H),4.34-4.27(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),1.51(d,J=6.40,3H)。

[1841] SFC:95.2%;tR=4.60min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH)

[1842] 实例A76:合成化合物129

[1843] 

[1844] 步骤1:

[1845] 在0℃下在10分钟的时间段内向3-氰基环丁酮(1,5g,52.6mmol)于MeOH(50mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(1.193g,31.5mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(5mL)淬灭并搅拌30分钟。将其减压浓缩。将由此获得的粗残余物溶解于10% MeOH/DCM(100mL)中,用水(5mL)、盐水溶液(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅棕色半固体状的2。粗产物无需任何纯化即可进行至下一步骤。

[1846] 产率:5g(粗产物重量)

[1847] 步骤2:

[1848] 在25℃下向3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯琳(Me4Phen,0.835g,3.53mmol)和CuI(0.673g,3.53mmol)于甲苯(100mL)中的搅拌溶液中添加1-溴-4-碘苯(10g,35.3mmol)、碳酸铯(17.28g,53.0mmol)和2(5.15g,53.0mmol),并且使氮气流鼓泡通过混合物10分钟。将反应物加热至100℃,持续60小时。将反应混合物冷却至25℃,用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(50mL)洗涤垫,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色半固体状的3(顺式和反式的混合物)。

[1849] 产率:2g(21%)

[1850] 步骤3:

[1851] 通过使用SFC(柱:Lux A3-(250x 30)mm,5μm;洗脱剂:CO_2和含0.2%甲酸的异丙醇:乙腈(90:10))纯化2.7g 3(顺式和反式化合物的混合物),得到1.7g呈浅黄色固体状的4。

[1852] 产率:1.7g

[1853] SFC:100%;tR=2.35min(柱:LUX-I-直链淀粉3;洗脱剂:CO_2和含0.2%异丙胺的乙腈)。

[1854] 通过对在4.68ppm处的另一次甲基(苯氧基α-位的次甲基)进行照射时在3.09ppm处(腈α-位的次甲基)观察到的nOe增强来确定4的顺式几何的特性。

[1855] 步骤4:

[1856] 在室温下向4(0.2g,0.793mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(0.322g,1.269mmol)和乙酸钾(0.234g,2.380mmol)。使氮气流鼓泡通过混合物15分钟,之后添加PdCl2(dppf).DCM(0.029g,0.040mmol),并将反应混合物加热至90℃持续24小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释,通过硅藻土垫过滤。用EtOAc(2×10mL)洗涤垫,合并滤液并减压浓缩。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目,18% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色半固体状的5。

[1857] 产率:200mg(80%)

[1858] 步骤5:

[1859] 在25℃下向6(140mg,0.418mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(1.5mL)中的搅拌溶液中添加5(162mg,0.543mmol)和碳酸钾(173mg,1.253mmol)。使氮气流鼓泡通过混合物10分钟,随后在25℃下添加PdCl2(dtpbf)(13.61mg,0.021mmol),并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至25℃,用10% MeOH/DCM(10mL)稀释,用水(3mL)、盐水溶液(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:SHIMPACK GIST C18(10x150 nm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈浅黄色固体状的化合物129。

[1860] 产率:35mg(19%)

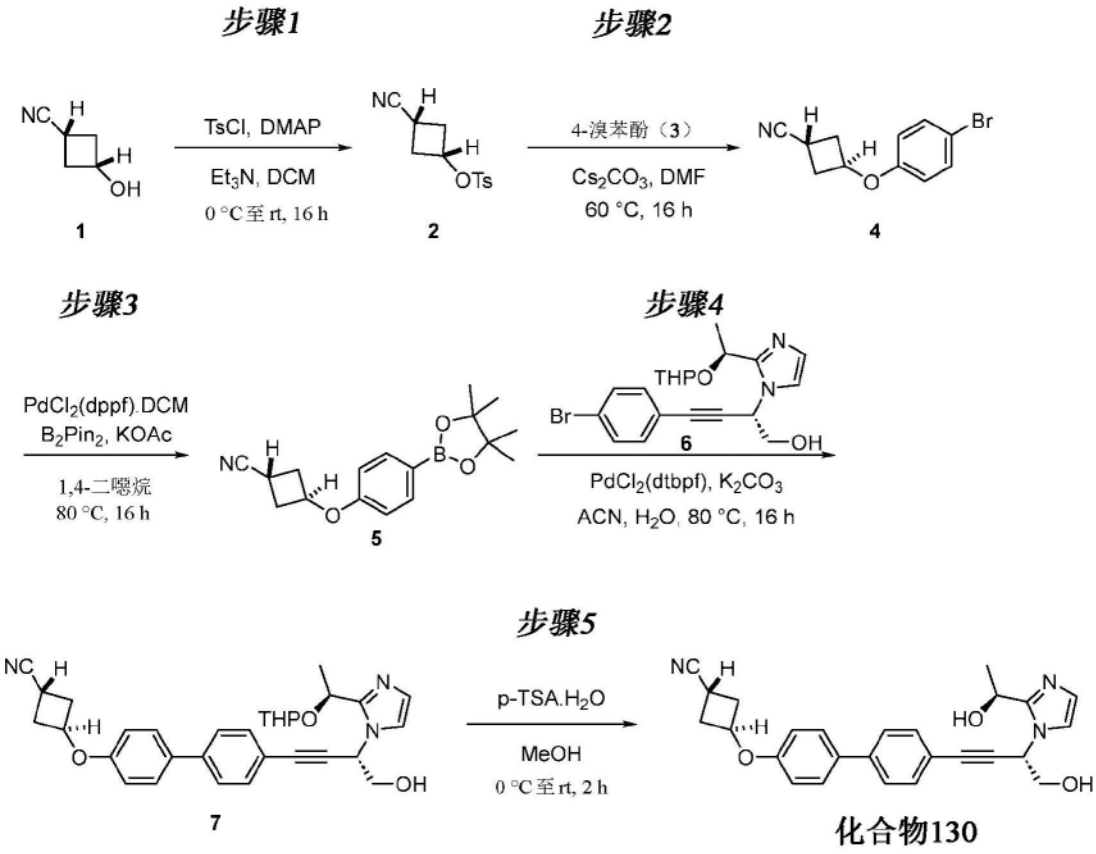
[1861] LCMS:$C_{26}H_{25}N_3O_3$的计算值为427.50,观察值:428.2$[M+1]^+$

[1862] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.66-7.63(m,4H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.84(d,J=0.8Hz,1H),5.69(t,J=6.0Hz,1H),5.54(br s,1H,与D_2O交换),5.37(d,J=5.6Hz,1H,与D_2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.78-4.74(m,1H),3.87(br s,2H),3.14-3.08(m,1H),2.98-2.91(m,2H),2.40-2.33(m,2H),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。

[1863] SFC:96.6%;tR=3.56min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:CO_2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[1864] 尾部为顺式几何;非对映异构体比率=96.6:1.2

[1865] 实例A77:合成化合物130

[1866] 

[1867] 步骤1：

[1868] 在0℃下向顺式-3-羟基环丁烷-1-甲腈(1,1g,10.30mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(4.31mL,30.9mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.252g,2.059mmol)和对甲苯磺酰氯(2.94g,15.45mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在0℃下用冰水(10mL)淬灭并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;100-200筛目大小;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。

[1869] 产率:1.012g(38%)

[1870] 步骤2：

[1871] 在室温下向4-溴苯酚(3,723mg,4.18mmol)于DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加Cs2CO3(1.815g,5.57mmol)和2(700mg,2.79mmol),并将所得反应混合物在60℃下加热16小时。将反应混合物用冰冷的水(15mL)淬灭并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;6% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。

[1872] 产率:520mg(71%)

[1873] LC-MS:$C_{11}H_{10}BrNO$的计算值为250.99(精确质量),观察值:251.0$[M]^+$和253.1$[M+2]^+$

[1874] 通过对在苯氧基α-位的次甲基(4.96ppm)进行照射时腈α-位的次甲基(3.44ppm)缺乏nOe增强来确定4的反式几何特性。

[1875] 步骤3：

[1876] 在室温下向4(520mg,2.063mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加双(频

哪醇合)二硼(1.048g,4.13mmol)和乙酸钾(607mg,6.19mmol),并且用氮气流鼓泡通过混合物5分钟。添加Pd(dppf)Cl2·DCM(84mg,0.103mmol),并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土床过滤。用EtOAc(30mL×2)洗涤床,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;7%EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的硼酸酯5。

[1877] 产率:520mg(76%)

[1878] 步骤4:

[1879] 在室温下向硼酸酯5(428mg,1.431mmol)于乙腈(6mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中添加6(500mg,1.192mmol)和K_2CO_3(330mg,2.385mmol)。使氮气流鼓泡通过混合物5分钟,随后添加$PdCl_2$(dtpbf)(78mg,0.119mmol),并将反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释并用10% MeOH/DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;4%MeOH/DCM),得到呈棕色固体状的7(通过LCMS测得为89%;因此无需进一步纯化即原样进行至下一步骤)。

[1880] 产率:170mg(25%)

[1881] LC-MS:$C_{31}H_{33}N_3O_4$的计算值为511.62,观察值:512.3$[M+1]^+$

[1882] 步骤4:

[1883] 在0℃下向7(170mg,0.332mmol)于MeOH(50mL)中的搅拌溶液中添加p-TSA.H_2O(190mg,0.997mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)淬灭并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用反相制备型HPLC(柱:shim pack C18(150*20mm),洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈米白色固体状的化合物130。

[1884] 产率:32mg(22%)

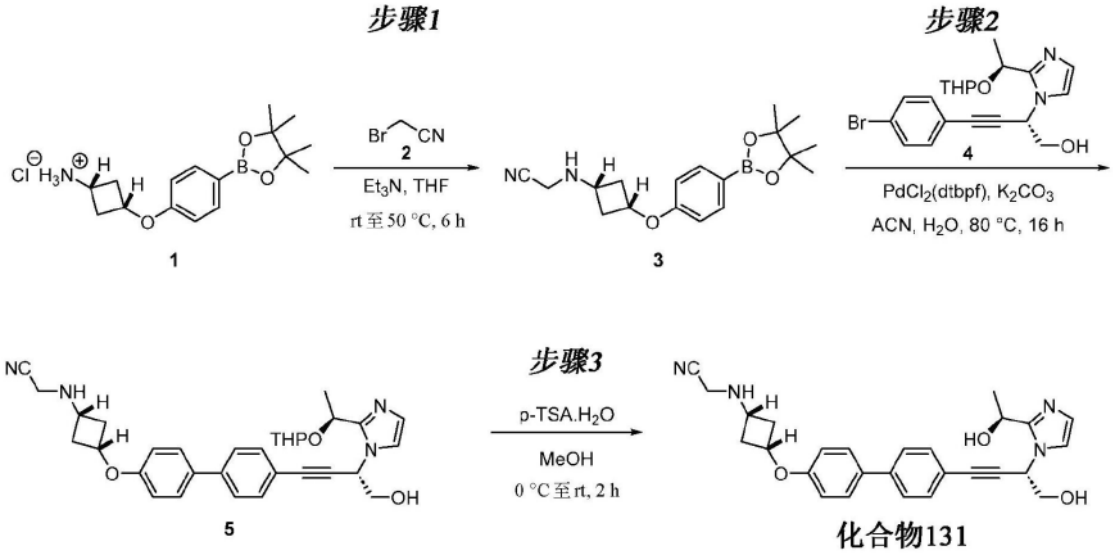
[1885] LC-MS:C26H25N3O3的计算值为427.50,观察值:428.2$[M+1]^+$

[1886] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.66-7.62(m,4H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.84(d,J=0.8Hz,1H),5.69(t,J=5.6Hz,1H),5.53(t,J=6.0Hz,1H,与D_2O交换),5.37(d,J=5.6Hz,1H,与D_2O交换),5.07-5.01(m,1H),4.97-4.91(m,1H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.48-3.44(m,1H),2.87-2.80(m,2H),2.55-2.51(m,2H,与溶剂峰合并),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。

[1887] SFC:97.4%;tR=4.00min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。尾部部分为反式几何;非对映异构体比率=97.45:1.9

[1888] 实例A78:合成化合物131

[1889]



[1890] 步骤1:

[1891] 在室温下向1(3g,9.21mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加TEA(4.37mL,31.1mmol)和溴乙腈(2,1.447mL,20.75mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌6小时。将反应物用水(25mL)淬灭并用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米白色固体状的3。

[1892] 产率:3g(84%)

[1893] LC-MS:C18H25BN2O3的计算值为328.22;观察值:329.3$[M+1]^+$

[1894] 步骤2:

[1895] 在室温下向3(1.174g,3.58mmol)于水(2mL)和乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加4(1g,2.385mmol)和K2CO3(0.989g,7.15mmol),并将混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(0.078g,0.119mmol)并且再继续吹扫2分钟。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用20% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;2%MeOH/DCM)纯化所得粗物质,得到呈棕色固体状的5(通过LCMS测得纯度为45%)。产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1896] 产率:300mg(粗物质)

[1897] LC-MS:C32H36N4O4的计算值为540.66;观察值:541.5$[M+1]^+$

[1898] 步骤3:

[1899] 在0℃下向5(300mg,0.555mmol)于MeOH(6mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(317mg,1.665mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)碱化。将水层用20% MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过反相柱色谱法(柱:Redisep,C-18硅胶;含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到呈白色固体状的化合物131。

[1900] 产率:60mg(23%)

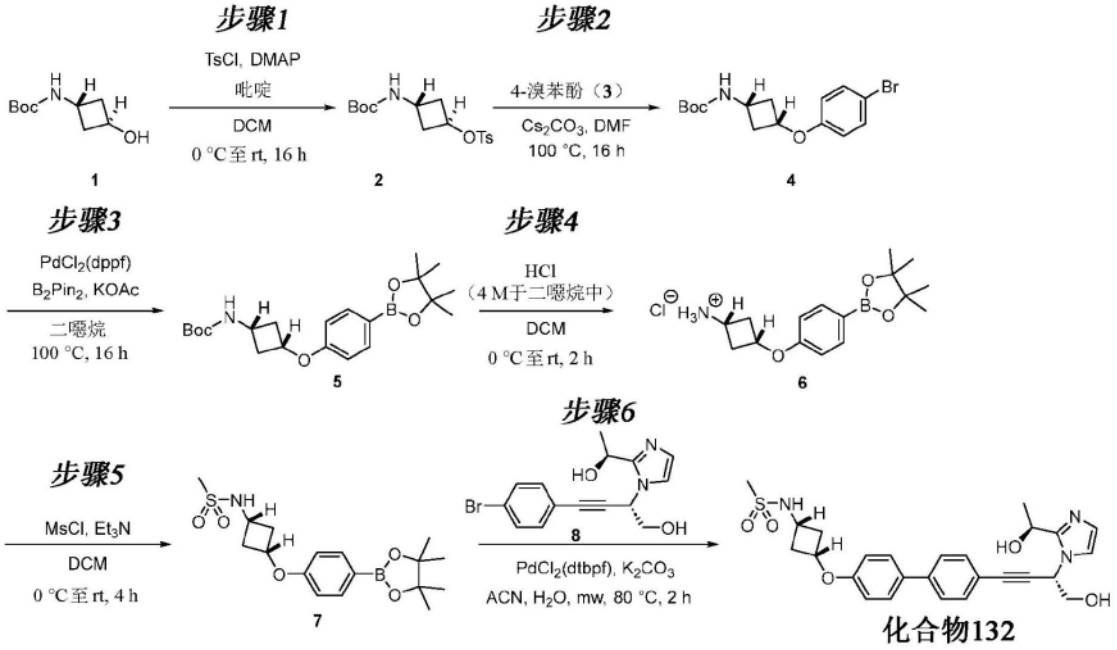
[1901] LC-MS:C27H28N4O3的计算值为456.5;观察值:457.4$[M+1]^+$

[1902] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.61(m,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),6.95(d,J=8.80Hz,2H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),

5.53(t,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.50-4.47(m,1H),3.87(t,J＝6.00Hz,2H),3.57(d,J＝6.80Hz,2H),3.01-2.99(m,1H),2.92-2.89(m,1H),2.85-2.81(m,2H),1.87-1.84(m,2H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。

[1903] SFC:95.5%;tR＝2.95min(柱:1-纤维素B;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[1904] 实例A79:合成化合物132

[1905] 

[1906] 步骤1:

[1907] 在0℃下向((1r,3r)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1,10g,53.4mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(6.52g,53.4mmol)、吡啶(21.60mL,267mmol)和对甲苯磺酰氯(11.20g,58.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。随后将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(250mL)并用MTBE(250mL×2)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(250mL×2)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的2。

[1908] 产率:15g(81%)

[1909] LC-MS:C16H23NO5S的计算值为341.42;观察值:642.2$[2M+1]^+$

[1910] 步骤2:

[1911] 在室温下向2(15g,43.9mmol)于DMF(200mL)中的搅拌溶液中添加4-溴苯酚(3,8.36g,48.3mmol)和碳酸铯(42.9g,132mmol),并将反应物在100℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(250mL)淬灭并用DCM(250mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;12% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。LCMS显示纯度为75%;产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1912] 产率:3.8g(19%)

[1913] LC-MS:C15H20BrNO3的计算值为342.2;观察值:242.2$[M-Boc]^+$和244.0$[(M-Boc)+2]^+$

[1914] 通过nOe研究确认4的立体化学。

[1915] 步骤3:

[1916] 在室温下向4(2.8g,8.18mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.12g,12.27mmol)和乙酸钾(2.409g,24.54mmol),并将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(0.299g,0.409mmol)并且再继续吹扫2分钟。随后将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过使用MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;15% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的5。LCMS显示纯度为77%;产物无需进一步纯化即原样进行至下一步骤。

[1917] 产率:1.2g(29%)

[1918] LC-MS:C21H32BNO5的计算值为389.2;观察值:290.2[(M-Boc)+1]$^+$

[1919] 步骤4:

[1920] 在0℃下向5(1.2g,3.08mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4.0M于1,4二噁烷中,7.71ml,30.8mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。减压去除反应混合物中的挥发物。将粗残余物用正戊烷(10mL)研磨,倾析,并减压干燥,得到呈米白色固体状的6。

[1921] 产率:800mg(80%)

[1922] LC-MS:$C16H25BNO3^+$的计算值为290.19;观察值:290.3[M]$^+$

[1923] 步骤5:

[1924] 在0℃下向6(0.3g,0.921mmol)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.385mL,2.76mmol)和甲烷磺酰氯(0.108mL,1.382mmol),并将反应物在室温下搅拌4小时。随后将反应混合物浓缩,用水(50mL)淬灭并用MTBE(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的7。

[1925] 产率:0.3g(72%)

[1926] 步骤6:

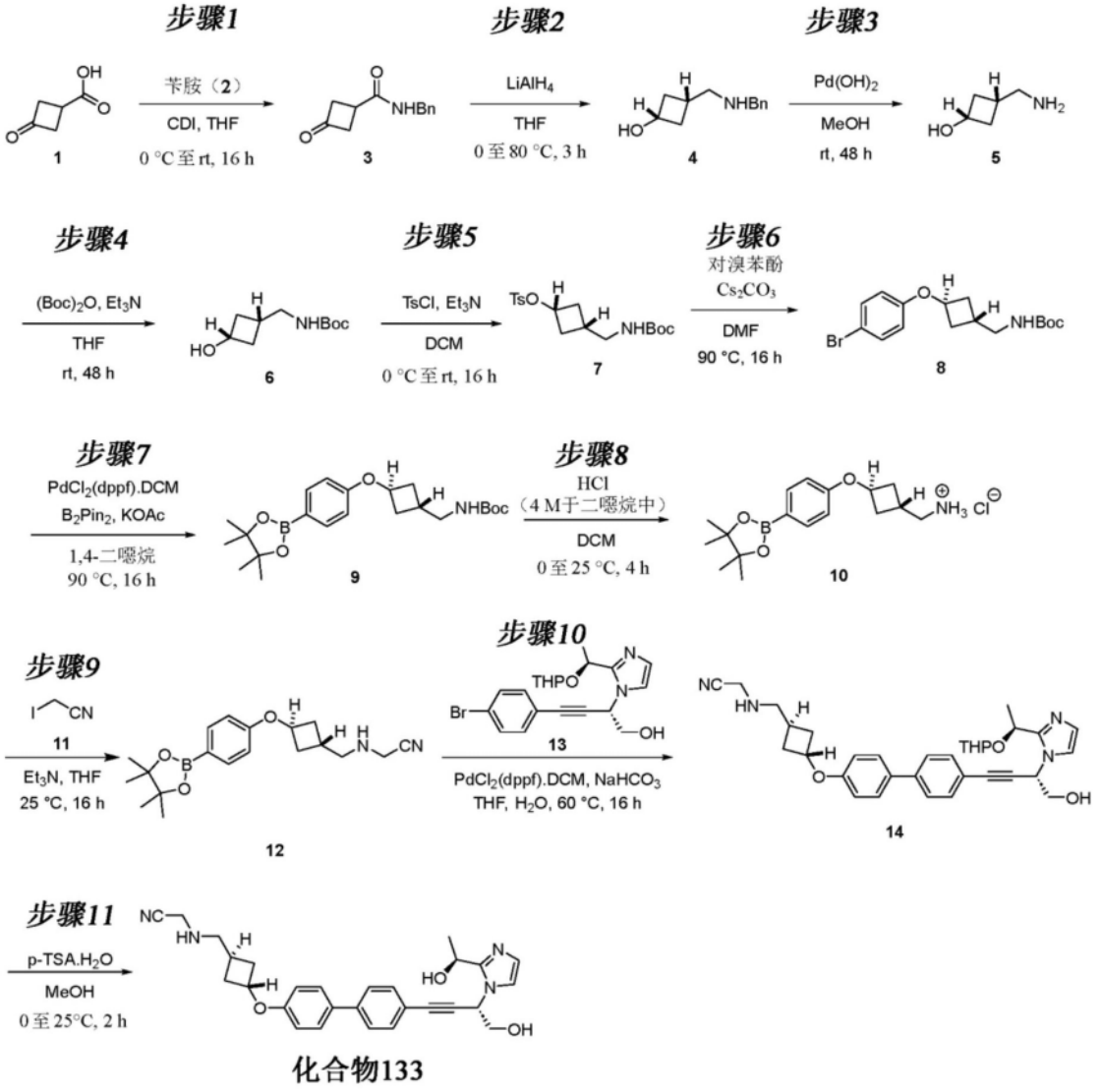
[1927] 在室温下向7(316mg,0.859mmol)于乙腈(4mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中添加8(240mg,0.716mmol)和K_2CO_3(297mg,2.148mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(23.33mg,0.036mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在微波反应器中在80℃下照射2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过使用反相柱色谱法(柱:Redisep,C18二氧化硅;含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)纯化,得到100mg米白色固体。^{1}H NMR指示无关峰,并且通过SFC测得纯度为75%。通过使用SFC(柱:I纤维素Z-(250x 30)mm,5μm;洗脱剂:CO2:含0.5%异丙胺的MeOH[60:40])纯化所得100mg物质,得到50mg米白色固体。^{1}H NMR指示无关峰;化合物通过使用反相柱色谱法(柱:Redisep,C18柱;含10mM碳酸氢铵的水和乙腈)进一步再纯化,得到呈米白色固体状的化合物132。

[1928] 产率:30mg(39%)

[1929] LC-MS:C26H29N3O5S的计算值为495.5;观察值:495.8[M+1]$^+$

[1930] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.62(m,4H),7.51(d,J＝8.40Hz,2H),7.46(d,J＝8.80Hz,1H,1H,与D2O交换),7.35(d,J＝1.20Hz,1H),6.94(d,J＝8.80Hz,2H),6.84(d,J＝1.20Hz,1H),5.69(t,J＝6.00Hz,1H),5.53(t,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.49-4.45(m,1H),3.87(t,J＝6.00Hz,2H),3.54-3.52(m,1H),2.95-2.90(m,2H),2.88(s,3H),2.33-2.05(m,2H),1.51(d,J＝6.80Hz,3H)。环丁基环处为顺式几何;SFC纯度＝99.3％(纤维素-Z_0.5％IPAm于MeOH中_40tR＝3.79min)

[1931] 实例A80:合成化合物133

[1932] 

[1933] 步骤1:

[1934] 在0℃下向3-氧代环丁烷-1-羧酸(1,1.0g,8.76mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(1.853g,13.15mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。随后,添加苄胺(2,1.409g,13.15mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并且由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;95％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3。

[1935] 产率:1g(52％)

[1936] LC-MS:$C_{12}H_{13}NO_2$的计算值为203.24,观察值:204.2[M+1]$^+$

[1937] 步骤-2:

[1938] 在0℃下向3(1.0g,4.92mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(2M于THF中)(4.92mL,9.84mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。随后将反应物冷却至0℃,用饱和Na_2SO_4溶液(8mL)和EtOAc(10mL)淬灭,并将所得物质在25℃下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并用THF(20mL)洗涤,并将滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅棕色液体状的4。

[1939] 产率:1.0g(89%)

[1940] LC-MS:$C_{12}H_{17}NO$的计算值为191.27,观察值:192.2[M+1]$^+$

[1941] 步骤-3:

[1942] 向4(2.5g,13.07mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加10-20%氢氧化钯/碳(2.0g),并将所得反应混合物在25℃下在氢气毯下搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用MeOH(30mL)洗涤。减压浓缩所得滤液,得到呈白色固体状的5。粗产物无需任何进一步纯化即可进行至下一步骤。

[1943] 产率:1.1g(63%)

[1944] LC-MS:$C_5H_{11}NO$的计算值为101.15,观察值:102.2[M+1]$^+$。

[1945] 用5g 4进行另一批次,得到3.0g 5

[1946] 步骤-4:

[1947] 在0℃下向5(2.5g,24.72mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(10.34mL,74.1mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.47g,29.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体状的6。

[1948] 产率:4.0g(69%)

[1949] LC-MS:$C_{10}H_{19}NO_3$的计算值为201.27,观察值:102.3[(M-Boc)+1]$^+$。

[1950] 步骤-5:

[1951] 在0℃下向6(4g,19.87mmol)于DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(8.38mL,59.6mmol)和对甲苯磺酰氯(5.68g,29.8mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应物用水(25mL)淬灭并用DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机层用10% $NaHCO_3$(2×10mL)、盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;35% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的7。

[1952] 产率:4.6g(65%)

[1953] LC-MS:$C_{17}H_{25}NO_5S$的计算值为355.45,观察值:354.2[M-1]$^-$

[1954] 步骤-6:

[1955] 在室温下向7(4.44g,12.48mmol)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(6.78g,20.81mmol)和4-溴苯酚(1.8g,10.40mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应物用凉水(25mL)淬灭并用EtOAc(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的8。

[1956] 产率:3.5g(93%)

[1957] LC MS:$C_{16}H_{22}BrNO_3$的计算值为356.26,观察值:356[M]和354.2[M-2]$^-$通过nOe研究确认立体化学。

[1958] 步骤-7:

[1959] 在室温下向8(4g,11.23mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.71g,14.60mmol)和乙酸钾(3.31g,33.7mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(0.917g,1.123mmol)并且继续吹扫10分钟。并随后在90℃下加热16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(30mL)洗涤。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;30% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈浅黄色固体状的9。

[1960] 产率:4.0g(85%)

[1961] LC-MS:$C_{22}H_{34}BNO_5$的计算值为403.33,观察值:404.4$[M+1]^+$

[1962] 步骤-8:

[1963] 在0℃下向9(2.0g,4.96mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(4M于二噁烷中,2.5mL,9.92mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩。将粗物质用己烷(20mL)研磨,得到呈米白色固体状的10。

[1964] 产率:1.3g(76%)

[1965] LC-MS:$C17H27BNO3^+$的计算值为304.22,观察值:304.2$[M]^+$

[1966] 步骤-9:

[1967] 在25℃下向10(1.3g,3.83mmol)于无水THF(15mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(1.596mL,11.48mmol)和碘乙腈(11,0.320mL,4.59mmol),并将反应混合物搅拌16小时。将反应物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;92% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色胶状液体状的12。

[1968] 产率:1.0g(75%)

[1969] LC-MS:$C_{19}H_{27}BN_2O_3$的计算值为342.25,观察值:343.3$[M+1]^+$。

[1970] 步骤-10:

[1971] 在室温下向12(392mg,1.145mmol)于THF(4mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中添加13(400mg,0.954mmol)和$NaHCO_3$(160mg,1.908mmol)。将反应混合物吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(78mg,0.095mmol)并且继续吹扫10分钟。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土床垫过滤并用EtOAc(20mL)洗涤。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;8%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的14。

[1972] 产率:260mg(32%)

[1973] LC-MS:$C_{33}H_{38}N_4O_4$的计算值为554.69,观察值:555.5$[M+1]^+$。

[1974] 步骤-11:

[1975] 在0℃下向14(260mg,0.469mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(178mg,0.937mmol)。将所得反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(柱:RediSep Gold,C18反

相SiO2,100克;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物133。

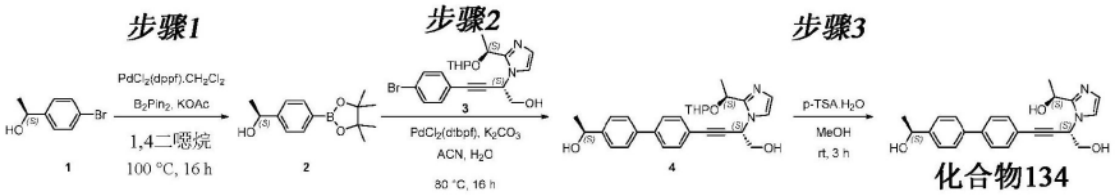
[1976] 产率:35mg(15%)

[1977] LC-MS:$C_{28}H_{30}N_4O_3$的计算值为470.57,观察值:471.2$[M+1]^+$

[1978] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.61(m,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.36(app d,J=0.80Hz,1H),6.91(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.69(t,J=5.60Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.86-4.83(m,1H),3.87(t,J=5.60Hz,2H),3.64(s,2H),2.70(br s,2H),2.55-2.51(m,1H,与D2O交换,与溶剂峰合并),2.40(br s,1H),2.31-2.25(m,2H),2.18-2.13(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[1979] SFC:97.2%;柱:1纤维素-Z;洗脱剂:0.5% IPAm于MeOH和CO2;tR=2.84min。尾部部分为反式几何;SFC纯度=97.2%

[1980] 实例A81:合成化合物134

[1981] 

[1982] 步骤-1:

[1983] 在室温下向(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-醇(1,2g,9.95mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加乙酸钾(2.93g,29.8mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.79g,14.92mmol)。将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(0.812g,0.995mmol)并用氮气继续再吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的2。产率:2g(73%)

[1984] 步骤-2:

[1985] 在室温下向3(800mg,1.908mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加2(710mg,2.86mmol)和K_2CO_3(791g,5.72mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(124mg,0.191mmol),并且继续用氮气再吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的4。

[1986] 产率:450mg(49%)

[1987] LC-MS:$C_{28}H_{32}N_2O_4$的计算值为460.57,观察值:461.3$[M+1]^+$

[1988] 步骤-3:

[1989] 在0℃下向4(450mg,0.977mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(558mg,2.93mmol),并将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。减压蒸发挥发物,并将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液(30mL)碱化并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并

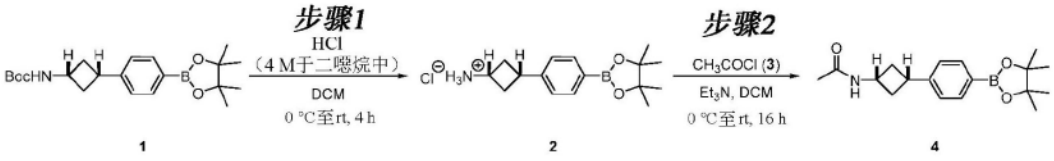
的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。产物通过反相制备型HPLC(柱:Shimpack C18(150*20mm)5μm;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到240mg产物。1H NMR显示无关峰,其中SFC纯度为94.7%。通过SFC(柱:LUX-I-A3(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[65:35])再纯化产物。将洗脱份浓缩,并且将所得残余物溶解于DCM(50mL)中并用水(20mL)洗涤。将有机层经无水Na2SO4干燥,过滤,浓缩并冻干,得到呈白色固体状的化合物134。

[1990] 产率=150mg(41%)

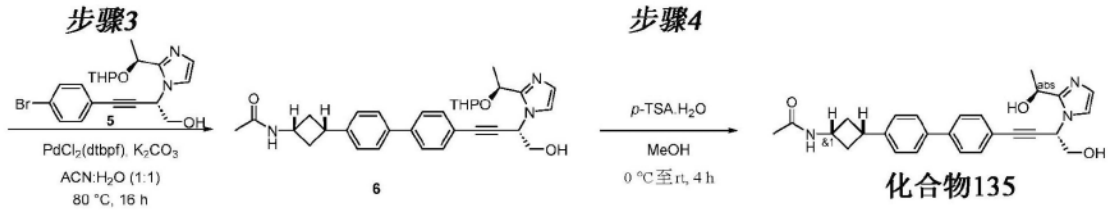
[1991] LC-MS:$C_{23}H_{24}N_2O_3$的计算值为376.45,观察值:377.3$[M+1]^+$

[1992] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69(d,J=8.40Hz,2H),7.64(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.40Hz,2H),7.44(d,J=8.00Hz,2H),7.36(d,J=1.20Hz,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.57(br s,1H,与D2O交换),5.40(d,J=5.20Hz,1H,与D2O交换),5.20(d,J=4.00Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.91(m,1H),4.80-4.74(m,1H),3.88-3.87(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H),1.35(d,J=6.40Hz,3H)。单一异构体,其中SFC纯度=99.4%(LUX-I-直链淀粉3_0.5%IPAm于MeOH中,tR=2.48min.)

[1993] 实例A82:合成化合物135



[1994]



[1995] 步骤-1:

[1996] 在0℃下向1(3g,8.04mmol)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M于二噁烷中,10.0mL,40.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。减压去除挥发物。将粗残余物与甲苯(30mL×2)共蒸馏。将所得固体用50% EtOAc/己烷(100mL)研磨。将固体过滤并真空干燥,得到呈米白色固体状的2。

[1997] 产率=1.9g(粗产物)

[1998] LCMS:C16H25BNO2$^+$的计算值为274.19;观察值:274.4$[M]^+$

[1999] 步骤-2:

[2000] 在0℃下向2(1.9g,6.14mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(2.57mL,18.41mmol)和乙酰氯(3,0.53mL,7.36mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用10% $NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;80% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。

[2001] 产率=1.3g(56%)

[2002] LCMS:C18H26BNO3的计算值为315.22;观察值:316.3$[M+1]^+$

[2003] 步骤-3:

[2004] 在室温下向5(0.5g,1.19mmol)于乙腈(5mL)和水(5mL)中的溶液中添加4(0.56g,1.79mmol)和K_2CO_3(0.49g,3.58mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(0.078g,0.12mmol)并在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用10% MeOH/DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈浅棕色固体状的6。

[2005] 产率:300mg(47%)

[2006] LCMS:C32H37N3O4的计算值为527.66;观察值:528.3$[M+1]^+$

[2007] 步骤-4:

[2008] 在0℃下向6(0.3g,0.57mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.32g,1.70mmol),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。随后减压去除挥发物。将所得残余物溶解于10% MeOH/DCM(100mL)中,用10% NaHCO3溶液(20mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过反相二氧化硅(柱:Redisep C18;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的所需产物。

[2009] 所得化合物显示约5%的反式异构体,其通过SFC(柱:LUXIA3-(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH和ACN[60:40])分离,得到呈白色固体状的化合物135。

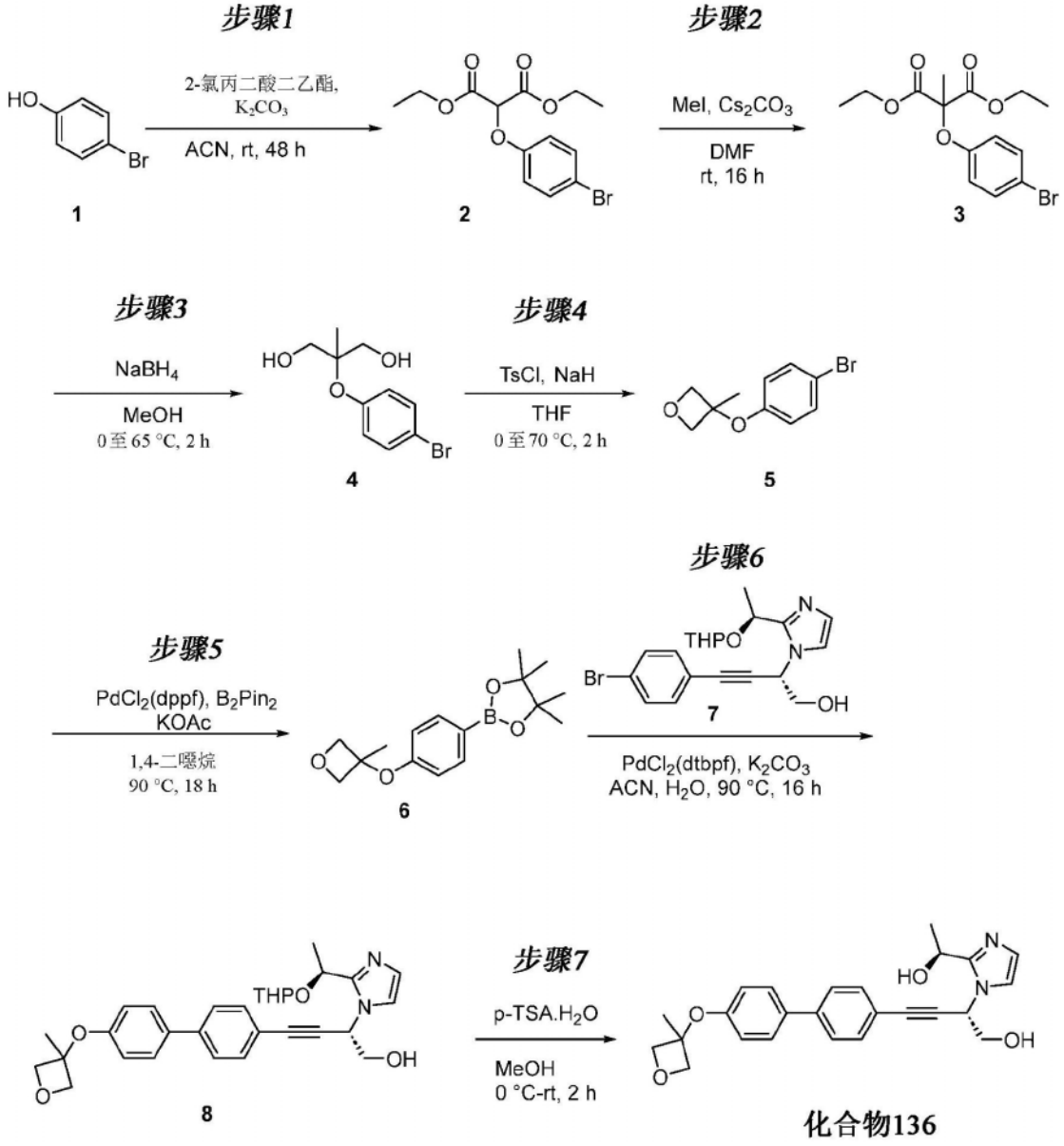
[2010] 产率:80mg(31%)

[2011] LCMS:C27H29N3O3的计算值为443.55;观察值:444.2$[M+1]^+$

[2012] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.14(d,J=8.00Hz,1H),7.70(dd,J=2.00,6.80Hz,2H),7.65(d,J=8.40Hz,2H),7.54(dd,J=1.60,6.60Hz,2H),7.37-7.35(m,3H),6.84(appd,J=1.20Hz,1H),5.70(t,J=5.60Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.23-4.21(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.19-3.14(m,1H),2.65-2.59(m,2H),2.04-1.96(m,2H),1.79(s,3H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[2013] SFC纯度:100%(柱:LUX-1-直链淀粉3;洗脱剂:含0.5%异丙胺的ACN和MeOH和CO2);tR=5.76min。尾部部分为顺式几何;单一异构体,其中SFC纯度为100%。

[2014] 实例A83:合成化合物136



[2015]

[2016] 步骤1:

[2017] 在室温下向4-溴苯酚(1,5g,28.9mmol)和2-氯丙二酸二乙酯(4.94mL,30.3mmol)于乙腈(50mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(9.99g,72.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物用水(200mL)淬灭。将其用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并将滤液减压浓缩。由此获得的粗产物通过MPLC(使用手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色胶状物的2。

[2018] 产率:7g(69%)

[2019] 步骤2:

[2020] 向2(7g,21.14mmol)于无水DMF中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(10.33g,31.7mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟。接着添加碘甲烷(1.974mL,31.7mmol)并在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并将其用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色液体状的3。

[2021] 产率:6.5g(71%)

[2022] 步骤3:

[2023] 在0℃下,在40分钟内向3(6.5g,18.83mmol)于MeOH(60mL)中的搅拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(7.12g,188mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并随后在65℃下加热2小时。将反应混合物用水(60mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩。由此获得的粗物质通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4。

[2024] 产率:3.5g(64%)

[2025] 步骤4:

[2026] 在0℃下向4(2g,7.66mmol)于无水THF(25mL)中的搅拌溶液中逐份添加氢化钠(0.337g,8.43mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌40分钟,并随后添加4-甲苯磺酰氯(1.460g,7.66mmol)于THF(5mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。此后,逐份添加氢化钠(0.337g,8.43mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌20分钟。随后将反应混合物加热至70℃,持续2小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;10% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色液体状的5。

[2027] 产率:1g(51%)

[2028] 步骤5:

[2029] 在室温下向5(1g,4.11mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.211g,12.34mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.567g,6.17mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,并添加Pd(dppf)Cl_2(0.301g,0.411mmol)。将反应混合物在90℃下加热18小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭。将其用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色半固体状的6。

[2030] 产率:900mg(60%)

[2031] 步骤6:

[2032] 在室温下向7(300mg,0.715mmol)和6(311mg,1.073mmol)于乙腈(4ml)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液中添加碳酸钾(297mg,2.146mmol)。将所得反应混合物用氮气吹扫5分钟,并添加$PdCl_2$(dtbpf)(46.6mg,0.072mmol)。将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭。将其用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过MPLC(使用手动填充的SiO_2筒,100-200筛目;100% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色胶状物的8。

[2033] 产率:200mg(53%)

[2034] LCMS:C30H34N2O5的计算值为502.6,观察值:503.2$[M+1]^+$

[2035] 步骤7:

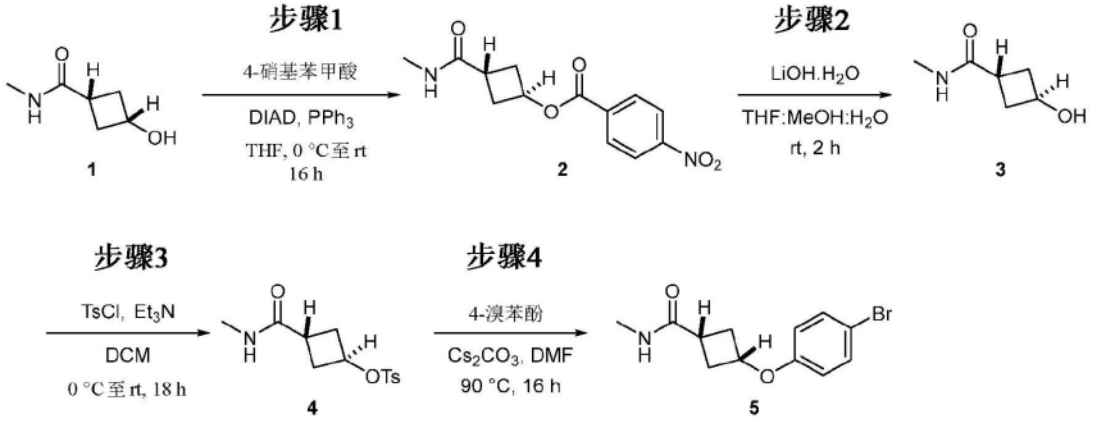
[2036] 在0℃下向8(180mg,0.358mmol)于MeOH(8mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(204mg,1.074mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物用10% NaHCO3水溶液(10mL)淬灭。将其用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)

洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到粗残余物。粗残余物通过反相制备型HPLC(柱:X-SELECT(C18,19×250)mm,5μm;洗脱剂:含0.1%碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物136。

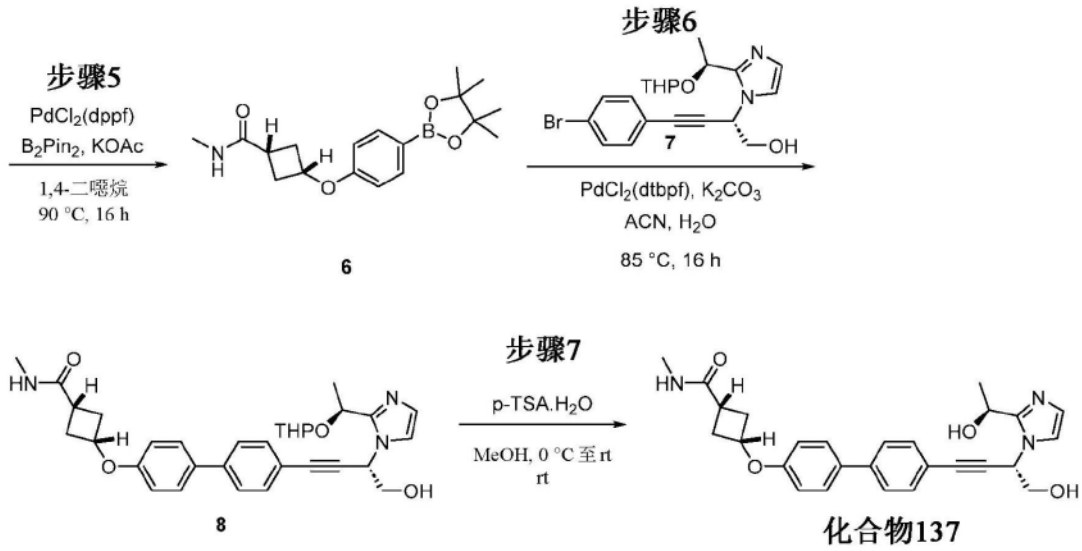
[2037] 产率:20mg(13%)

[2038] LCMS:C25H26N2O4的计算值为418.4,观察值:419.3$[M+1]^+$

[2039] 实例A84:合成化合物137



[2040]



[2041] 步骤1:

[2042] 在0℃下向1(2.5g,19.36mmol)、4-硝基苯甲酸(3.56g,21.29mmol)和三苯基膦(6.09g,23.23mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加(按滴添加!)DIAD(5.11mL,29.0mmol),并将反应混合物在达到室温后搅拌16小时。将反应混合物在0℃下用凉水(25mL)淬灭,用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;60% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的2。

[2043] 产率:2.8g(39%)

[2044] 步骤2:

[2045] 在10℃下向2(2.8g,8.05mmol)于MeOH(7.5mL)、THF(15mL)和水(7.5mL)中的搅拌溶液中添加$LiOH.H_2O$(1.013g,24.15mmol),并且在达到室温后将反应混合物搅拌2小时。减

压去除挥发物,并且由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;6%MeOH/DCM)纯化,得到呈半固体状的3。

[2046] 产率:1.2g(92%)

[2047] 步骤3:

[2048] 在0℃下向3(1.2g,8.36mmol)和DMAP(0.204g,1.672mmol)于DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加TEA(2.331mL,16.72mmol)和对甲苯磺酰氯(3.19g,16.72mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒;230-400筛目大小;90% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的4。

[2049] 产率:1.7g(70%)

[2050] LCMS:$C_{13}H_{17}NO_4S$的计算值为283.34,观察值:284.1$[M+1]^+$

[2051] 步骤4:

[2052] 在室温下向4(1.2g,4.24mmol)于DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加4-溴苯酚(0.733g,4.24mmol)和Cs_2CO_3(2.76g,8.47mmol),并将所得反应混合物加热至90℃,持续16小时。随后将反应混合物冷却至室温并用冰冷的水(100mL)淬灭并搅拌10分钟。过滤形成的固体,并用凉水(2×25mL)洗涤并真空干燥,得到呈米白色固体状的5。

[2053] 产率:0.95g(77%)

[2054] LCMS:$C_{12}H_{14}BrNO_2$的计算值为284.15。观察值:284.1$[M]^+$和286.1$[M+2]^+$

[2055] SFC纯度=98.5%;tR=2.03min(柱:Lux直链淀粉-1;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。

[2056] 通过对在2.60ppm处的另一次甲基(羧酰胺a-位的次甲基)进行照射时在4.60ppm处(溴苯氧基a-位的次甲基)观察到的nOe增强来确定5的顺式几何的特性。

[2057] 步骤5:

[2058] 在室温下向5(900mg,3.17mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(622mg,6.33mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.2g,4.75mmol),并且使氮气流通过反应混合物持续10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(232mg,0.317mmol),并使氮气鼓泡再继续5分钟。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭并用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;100-200筛目大小;45% EtOAc/己烷)纯化,得到呈米白色固体状的6。

[2059] 产率:650mg(57%)

[2060] LCMS:$C_{18}H_{26}BNO_4$的计算值为331.2。观察值:332.2$[M+1]^+$

[2061] 步骤6:

[2062] 在室温下向7(500mg,1.192mmol)于ACN(5mL)和水(2.5mL)中的搅拌溶液中添加6(474mg,1.431mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol),并且使氮气流通过反应混合物5分钟。在室温下向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(78mg,0.119mmol),并将所得反应混合物在85℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用冰冷的水(30mL)淬灭并用5%MeOH/DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减

压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒;230-400筛目大小;4%MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的8。

[2063] 产率:290mg(43%)

[2064] LCMS:$C_{32}H_{37}N_3O_5$的计算值为543.66。观察值:544.3$[M+1]^+$

[2065] 步骤7:

[2066] 在0℃下向8(280mg,0.515mmol)于MeOH(40mL)中的搅拌溶液中添加p-TSA.H_2O(294mg,1.545mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(12mL)淬灭并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(2×10mL)洗涤,随后用盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;6%MeOH/DCM)纯化所得粗残余物,得到呈米白色固体状的化合物137。

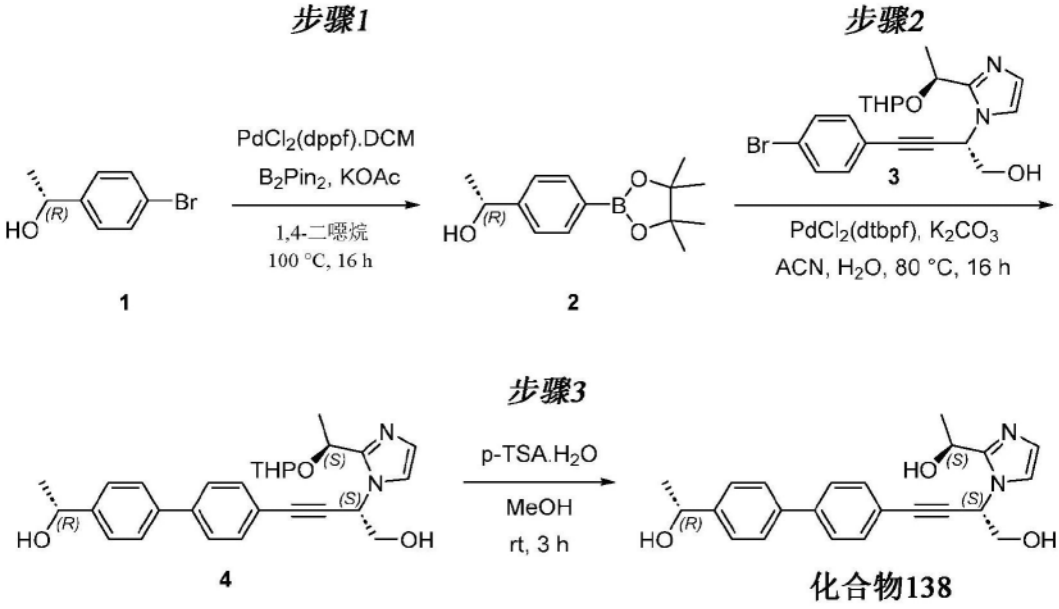
[2067] 产率:90mg(37%)

[2068] LCMS:$C_{27}H_{29}N_3O_4$的计算值为459.55。观察值:460.2$[M+1]^+$

[2069] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.81(d,J=4.40Hz,2H),7.65(d,J=8.40Hz,2H),7.62(d,J=8.80Hz,2H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(d,J=1.20Hz,1H),6.95(s,1H),6.84(d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.36(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.95-4.92(m,1H),4.69-4.66(m,1H),3.86(t,J=6.00Hz,2H),2.68-2.50(m,6H,与溶剂峰合并),2.20-2.13(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[2070] SFC纯度=98.9%;tR=2.19min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO2)。尾部为顺式几何。非对映异构体的混合物;尾部为外消旋。

[2071] 实例A85:合成化合物138

[2072] 

[2073] 步骤-1:

[2074] 在室温下向(R)-1-(4-溴苯基)乙-1-醇(1,2g,9.95mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加乙酸钾(2.93g,29.8mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.79g,14.92mmol),并将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$加合物(0.812g,0.995mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。在

将反应混合物冷却至室温后;通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈浅黄色固体状的2。

[2075] 产率:2.4g(88%)

[2076] 步骤-2:

[2077] 在室温下向3(500mg,1.192mmol)于乙腈(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加2(444mg,1.789mmol)和K_2CO_3(494mg,3.58mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dtbpf)(78mg,0.119mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(25mL)淬灭,用10% MeOH/DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化所得粗产物,得到呈黄色固体状的4。LCMS显示纯度为56%;产物无需进一步纯化即可进行至下一步骤。

[2078] 产率:350mg

[2079] LC-MS:$C_{28}H_{32}N_2O_4$的计算值为460.57,观察值:461.2$[M+1]^+$

[2080] 步骤-3:

[2081] 在0℃下向4(350mg,0.760mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(434mg,2.28mmol),并将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。减压蒸发挥发物。将所得残余物用10% $NaHCO_3$溶液(30mL)碱化并用10% MeOH/DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过反相柱色谱法使用MPLC(柱:Redisep Gold,C-18硅胶;洗脱剂:0.01mM碳酸氢铵和ACN)纯化,得到90mg产物。1H NMR显示无关峰,其中SFC纯度为77.3%。产物通过SFC(柱:LUX-I-A3(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2:含0.5%异丙胺的MeOH[65:35])再纯化。将洗脱份浓缩,并且将所得残余物溶解于DCM(50mL)中并用水(20mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并冻干,得到呈米白色固体状的化合物138。

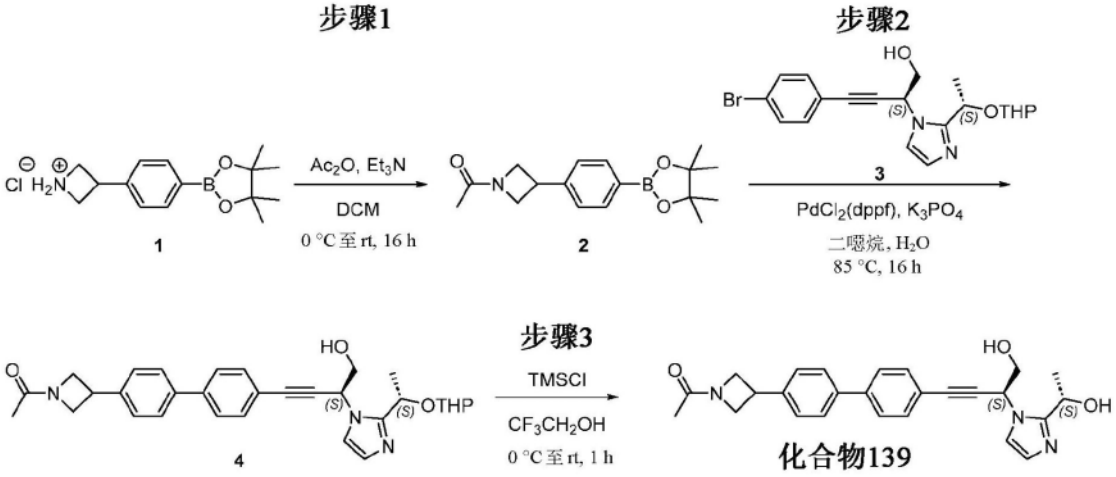
[2082] 产率=20mg(7%)

[2083] LC-MS:$C_{23}H_{24}N_2O_3$的计算值为376.45,观察值:377.2$[M+1]^+$

[2084] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.69(d,J=8.00Hz,2H),7.64(d,J=8.00Hz,2H),7.54(d,J=8.00Hz,2H),7.44(d,J=8.00Hz,2H),7.36(d,J=0.80Hz,1H),6.84(s,1H),5.70(t,J=5.60Hz,1H),5.59(br s,1H,与D2O交换),5.42(br s,1H,与D2O交换),5.21(d,J=3.60Hz,1H,与D2O交换),4.94(m,1H),4.76(br s,1H),3.87(d,J=6.00Hz,2H),1.51(d,J=6.80Hz,3H),1.35(d,J=6.40Hz,3H)。

[2085] SFC:95.7%;tR=1.85min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。SFC纯度=95.7%

[2086] 实例A86:合成化合物139

[2087] 

[2088] 步骤-1:

[2089] 在0℃下向1(3.7g,12.52mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(5.2mL,37.5mmol)和乙酸酐(2.4mL,25.03mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用水(15mL)淬灭并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;35% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈棕色固体状的2。

[2090] 产率:850mg(21%)

[2091] $C_{17}H_{24}BNO_3$的计算值为301.19,观察值:302.0$[M+1]^+$

[2092] 步骤-2:

[2093] 在室温下向3(450mg,1.073mmol)于二噁烷(10mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加2(388mg,1.288mmol)和磷酸三钾(683mg,3.22mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdC12(dppf)(79mg,0.107mmol)并且继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。随后将反应混合物冷却至室温,并且通过硅藻土垫过滤无机固体并用10% MeOH/DCM(50mL)洗涤。将滤液混合并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,100-200筛目大小;10%MeOH/DCM)纯化所得粗物质,得到呈棕色胶状物的4。

[2094] 产率:380mg(64%)

[2095] $C_{31}H_{35}N_3O_4$的计算值为513.64,观察值:514.2$[M+1]^+$

[2096] 步骤-3:

[2097] 在0℃下向4(0.38g,0.740mmol)于2,2,2-三氟乙醇(15mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(1M于THF中)(0.740mL,0.740mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。减压去除反应混合物中的挥发物。由此获得的粗物质通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold;C18 SiO_2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物139。

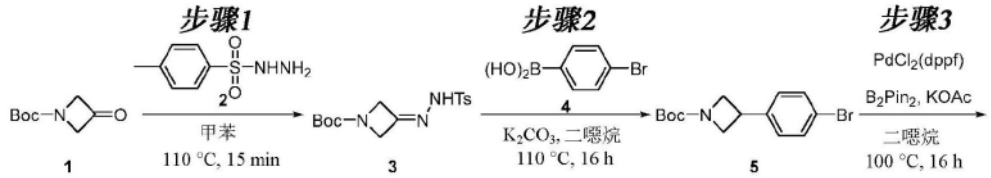
[2098] 产率:110mg(34%)

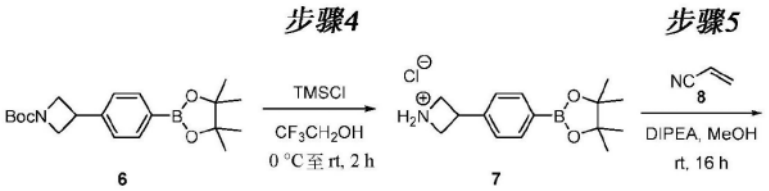
[2099] $C_{26}H_{27}N_3O_3$的计算值为429.52,观察值:430.3$[M+1]^+$

[2100] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.72-7.69(m,4H),7.55(d,J=8.40Hz,2H),7.48(d,J=8.00Hz,2H),7.36(app d,J=1.20Hz,1H),6.84(app d,J=0.80Hz,1H),5.67(t,J=6.00Hz,1H),5.54(t,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),5.38(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.93(m,1H),4.53(t,J=8.40Hz,1H),4.26(t,J=8.80Hz,1H),4.17-4.14(m,1H),3.90-3.82(m,4H),1.81(s,3H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

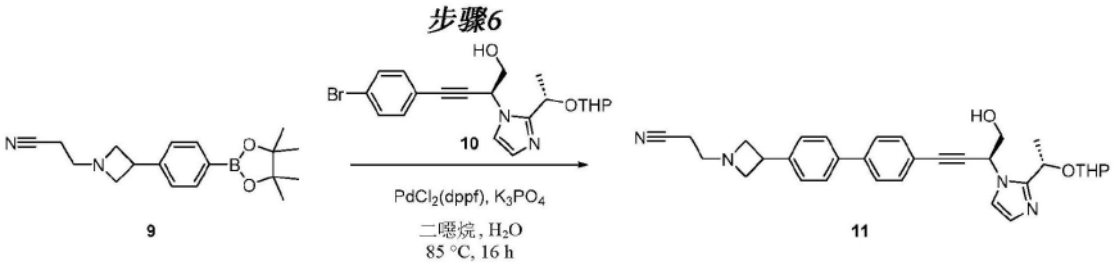
[2101] SFC:96.5%,tR=3.28min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

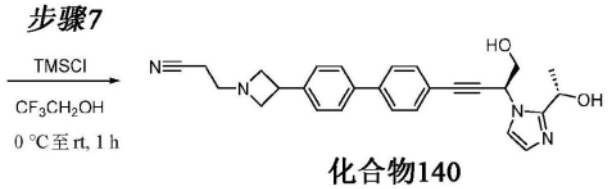
[2102] 实例A87:合成化合物140





[2103]





化合物140

[2104] 步骤1:

[2105] 在室温下向1-Boc-3-氮杂环丁酮(1,15g,83mmol)于MeOH(240mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酰肼(2,15.50g,83mmol),并将所得反应混合物在110℃下加热15分钟。通过Buchner漏斗过滤所获得的沉淀物,得到呈白色固体状的3。

[2106] 产率=27g(90%;基于NMR纯度)

[2107] $C_{15}H_{21}N_3O_4S$的计算值为339.41,观察值:240.2[(M-Boc)+1]$^+$

[2108] 步骤2:

[2109] 在室温下向3(27g,80mmol)于二噁烷(398mL)中的搅拌溶液中添加(4-溴苯基)硼酸(4,19.17g,95mmol)和碳酸钾(33.0g,239mmol),并将所得反应混合物在110℃下加热16小时。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;15% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈无色液体状的5。

[2110] 产率=9g(33%)

[2111] $C_{14}H_{18}BrNO_2$的计算值为312.21,观察值:212.3[M-Boc]$^+$和214.3[(M-Boc)+2]$^+$

[2112] 步骤3:

[2113] 在室温下向5(7.5g,24.02mmol)于二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾

(7.07g,72.1mmol)和双(频哪醇合)二硼(9.15g,36.0mmol),并将所得混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(1.758g,2.402mmol)并在100℃下搅拌16小时。随后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈黄色固体状的6。

[2114] 产率=8g(84%)

[2115] $C_{20}H_{30}BNO_4$的计算值为359.27,观察值:260.2[(M-Boc)+1]$^+$

[2116] 步骤4:

[2117] 在0℃下向6(6g,16.70mmol)于2,2,2-三氟乙醇(80mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(2.135mL,16.70mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压去除挥发物,得到呈白色固体状的7。粗产物原样进行至下一步骤。

[2118] 产率=6.7g(粗物质)

[2119] C15H23BNO2$^+$的计算值为260.16,观察值:260.2[M]$^+$

[2120] 步骤5:

[2121] 在0℃下向7(3g,10.15mmol)于MeOH(40mL)中的搅拌溶液中添加丙烯腈(8,0.862g,16.24mmol)和DIPEA(5.3mL,30.4mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。减压蒸发挥发物,得到粗残余物。向所述残余物中添加水(15mL)并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目大小;35% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈黄色胶状物的9。

[2122] 产率:1.1g(32%)

[2123] $C_{18}H_{25}BN_2O_2$的计算值为312.22,观察值:313.3[M+1]$^+$

[2124] 步骤6:

[2125] 在室温下向10(450mg,1.073mmol)于二噁烷(10mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加9(402mg,1.288mmol)和磷酸三钾(683mg,3.22mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dppf)(79mg,0.107mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温。通过硅藻土垫过滤无机固体并用10% MeOH/DCM(50mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。由此获得的粗物质通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;10% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的11。

[2126] 产率:450mg(73%)

[2127] $C_{32}H_{36}N_4O_3$的计算值为524.67,观察值:525.3[M+1]$^+$

[2128] 步骤7:

[2129] 在0℃下向11(440mg,0.839mmol)于2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(1M于THF中,0.880mL,0.880mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。减压去除反应混合物中的挥发物。由此获得的粗物质通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold;C18 SiO_2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈米白色固体状的化合物140。

[2130] 产率:26mg(7%)

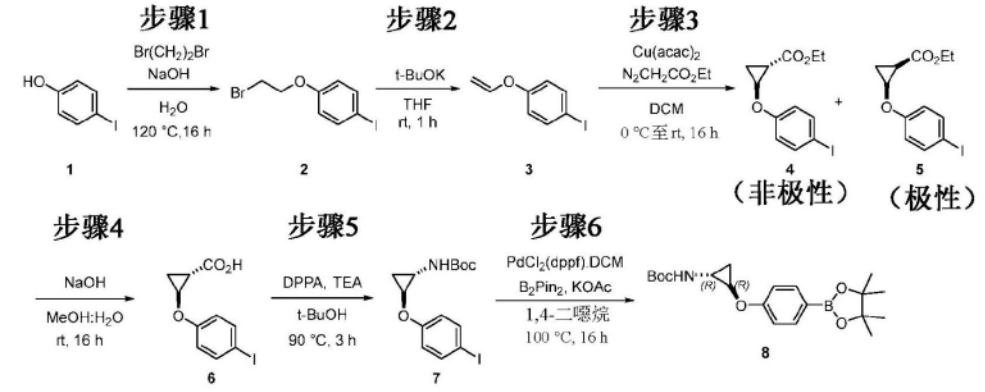
[2131] $C_{27}H_{28}N_4O_2$的计算值为440.55,观察值:441.2[M+1]$^+$

[2132] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.70(d,J=8.40Hz,2H),7.66(d,J=8.40Hz,2H),

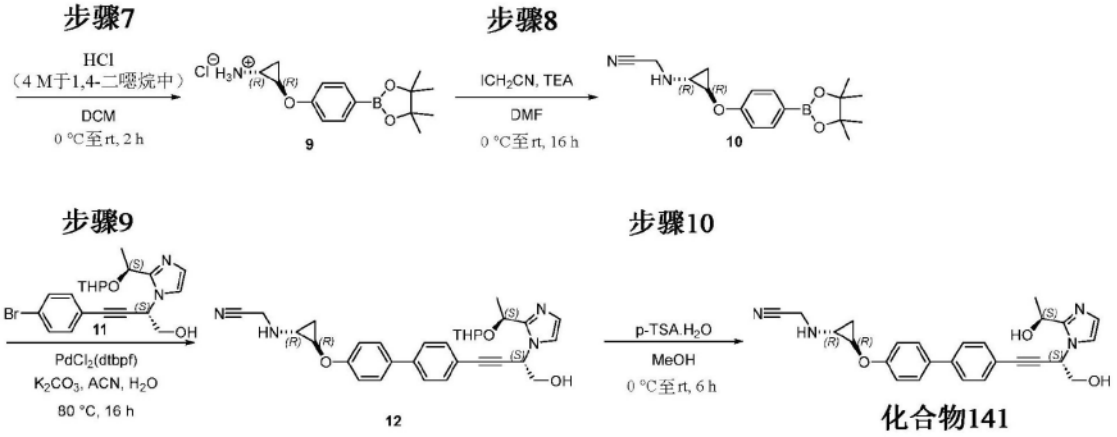
7.54(d,J＝8.40Hz,2H),7.45(d,J＝8.40Hz,2H),7.36(d,J＝1.20Hz,1H),6.84(d,J＝1.20Hz,1H),5.70(t,1H),5.54(t,1H,与D2O交换),5.38(d,J＝5.60Hz,1H,与D2O交换),4.94(m,1H),3.87(t,J＝5.20Hz,2H),3.69-3.67(m,3H),3.17-3.16(m,2H),2.69-2.66(m,2H),2.56-2.51(m,2H),1.51(d,J＝6.40Hz,3H)。

[2133] SFC:90.3%;tR＝4.95min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[2134] 实例A88:合成化合物141



[2135]



[2136] 步骤-1:

[2137] 向4-碘苯酚(1,50g,227mmol)于水(270mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(19.09g,477mmol)和二溴乙烷(213g,1136mmol),并将所得反应混合物加热至120℃持续16小时。反应完成后,将反应混合物用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。粗产物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 230-400筛目;100%己烷)纯化,得到呈白色固体状的2。

[2138] 产率:43g(55%)

[2139] 步骤-2:

[2140] 向2(21g,64.2mmol)于THF(210mL)中的搅拌溶液中添加t-BuOK(10.81g,96mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应物用水(200mL)淬灭并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。所得粗物质通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;0-25%EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的3。

[2141] 产率:15g(90%)

[2142] 步骤-3:

[2143] 在0℃下向3(4.5g,18.29mmol)和乙酰丙酮酸铜(II)(4.79g,18.29mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加重氮乙酸乙酯(10.15mL,99mmol),并将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。反应完成后,减压去除DCM。

[2144] 使用4.5g 3再进行一个批次。完成后,将两个批次混合以进行整理和纯化。

[2145] 将粗残余物溶解于EtOAc(100mL)中,用水(100mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;2-5% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈浅黄色液体状的4(非极性)和5(极性)。

[2146] 产率:4=7g以及5=4g(被重氮乙酸乙酯污染);(两个批次的组合产率)。

[2147] 通过对相应水解产物的nOe研究确认了4和5的反式和顺式几何(水解实验程序可见于步骤-4)。

[2148] 步骤-4:

[2149] 在室温下向4(7g,21.08mmol)于水(30mL)和MeOH(30mL)的混合物中的搅拌溶液中添加NaOH(4.21g,105mmol),并将反应混合物搅拌16小时。随后将反应混合物减压浓缩。向所得残余物中添加水(50mL)并用EtOAc(2×100mL)洗涤。将水层用1.5N HCl(pH约3)酸化,用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;0-25% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈米白色固体状的6。

[2150] 产率:3.3g(41%)

[2151] 步骤-5:

[2152] 向6(3.3g,10.85mmol)于无水t-BuOH(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(1.664mL,11.94mmol)和叠氮磷酸二苯酯(2.57mL,11.94mmol),并将反应混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用10%NaHCO3溶液(40mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;0-5% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈米白色固体状的7。

[2153] 产率:2.2g(49%)

[2154] 步骤-6:

[2155] 在室温下向7(2.2g,5.86mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(1.726g,17.59mmol)和双(频哪醇合)二硼(2.233g,8.80mmol),并将所得混合物用氮气吹扫10分钟。向所述反应混合物中添加Pd(dppf)Cl2.DCM络合物(0.239g,0.293mmol)并在100℃下搅拌16小时。在将反应混合物冷却至室温后,通过硅藻土垫过滤无机固体并用EtOAc(50mL)洗涤。将合并的滤液用水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;10% EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈黄色胶状物的8。

[2156] 产率:1.25g(44%)

[2157] LC-MS:C20H30BNO5的计算值为375.27,观察值:276.2$[(M-Boc)+1]^+$

[2158] 步骤-7:

[2159] 在0℃下向8(1g,2.66mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M于1,4二噁烷中,2mL,7.99mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发挥发物,得到呈浅黄色固体状的9。

[2160] 产率＝750mg(87％)

[2161] LC-MS:C15H23BNO3+的计算值为276.16,观察值:276.2[M]+

[2162] 步骤-8:

[2163] 在0℃下向9(700mg,2.246mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.94mL,6.74mmol)和2-碘乙腈(0.195mL,2.70mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO2 100-200筛目;20％EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到呈无色液体状的10。

[2164] LC-MS:C17H23BN2O3的计算值为314.19,观察值:315.2[M+1]+

[2165] 产率:300mg(34％)

[2166] 步骤-9:

[2167] 在室温下向11(300mg,0.715mmol)于乙腈(10mL)和水(2.5mL)中的搅拌溶液中添加10(300mg,0.955mmol)和K2CO3(297mg,2.146mmol),并将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加PdCl2(dtbpf)(46.6mg,0.072mmol)并且再继续吹扫2分钟。将所得反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用10％MeOH/DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(20mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO2筒,230-400筛目大小;5％ MeOH/DCM)纯化所得粗产物,得到呈棕色胶状物的12。

[2168] 产率:180mg(39％)

[2169] LC-MS:C31H34N4O4的计算值为526.64,观察值:527.3[M+1]+

[2170] 步骤-10:

[2171] 在0℃下向12(160mg,0.304mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(173mg,0.911mmol),并将反应混合物在室温下搅拌6小时。减压蒸发挥发物;将所得残余物用10％ NaHCO3溶液(20mL)碱化并用10％ MeOH/DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗物质通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold,C-18硅胶;洗脱剂:0.01mM碳酸氢铵和ACN)纯化,得到35mg产物。1H NMR显示无关峰。通过手性SFC纯化(柱:Chiralpak-(250*20)mm,5μm;洗脱剂:CO_2和含0.5％异丙胺的MeOH[70:30])再纯化粗化合物,并冻干,得到呈白色固体状的化合物140_异构体-1和化合物140_异构体-2。

[2172] 产率:化合物140_异构体-1＝14mg以及化合物140_异构体-2＝9mg

[2173] 化合物140_异构体-1

[2174] LC-MS:C26H26N4O3的计算值为442.519,观察值:443.2[M+1]+

[2175] 1H-NMR:显示无关峰。

[2176] SFC:89.5％;tR＝1.71min(柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:CO2和含0.5％异丙胺的MeOH)

[2177] 化合物140_异构体-2

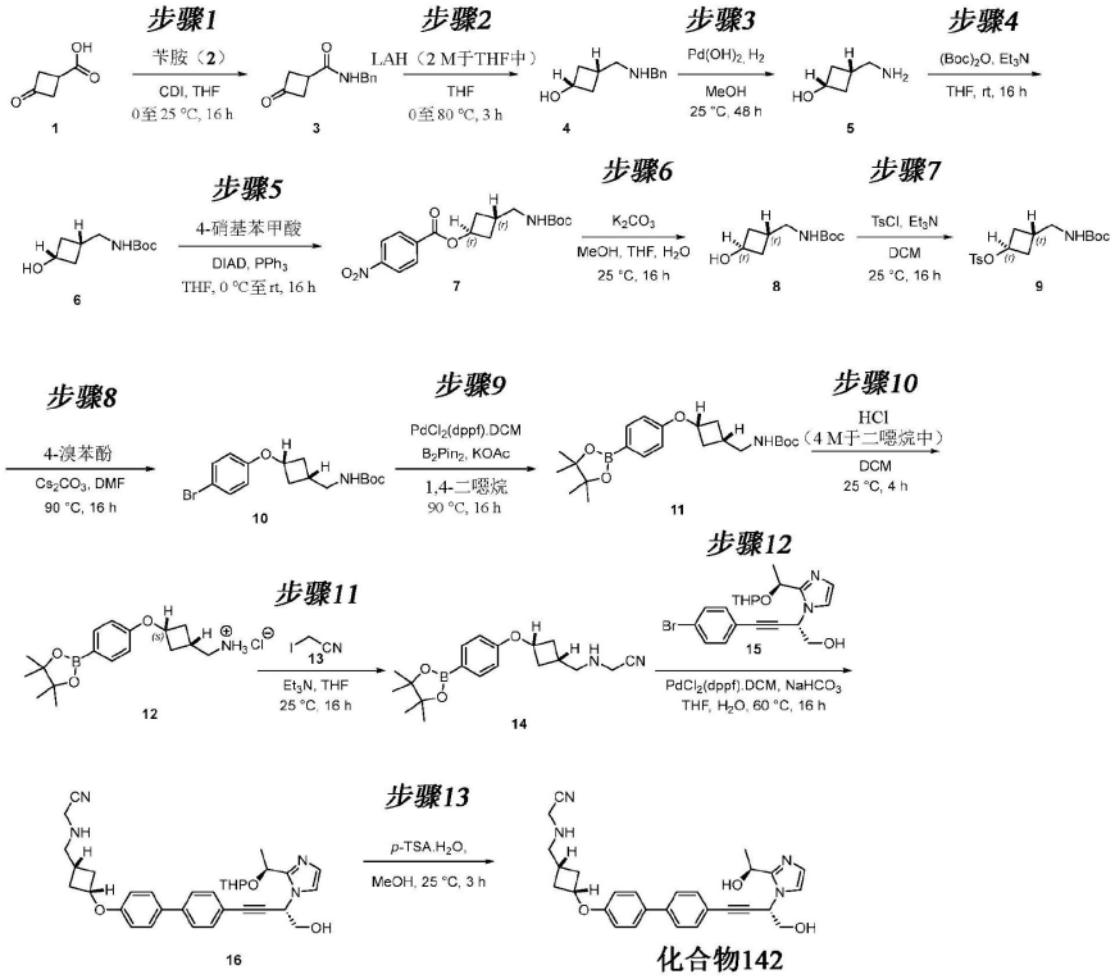
[2178] LC-MS:C26H26N4O3的计算值为442.52,观察值:443.3[M+1]+

[2179] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.67-7.64(m,4H),7.52(d,J＝8.4Hz,2H),7.36(d,J＝1.2Hz,1H),7.14(d,J＝8.8Hz,2H),6.84(d,J＝1.2Hz,1H),5.70(t,J＝6.0Hz,1H),5.53

(t,J＝5.6Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J＝5.6Hz,1H,与D2O交换),4.97-4.92(m,1H),3.87(t,J＝6.0Hz,2H),3.79-3.77(m,1H),3.75-3.51(m,2H),3.46-3.42(m,1H),2.50-2.49(m,1H,与溶剂峰合并),1.51(d,J＝6.4Hz,3H),0.97-0.92(m,2H)。

[2180] SFC:98.9%;tR＝2.29min(柱:CHIRALPAK-AS-H;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)

[2181] 实例A89:合成化合物142

[2182] 

[2183] 步骤1:

[2184] 在0℃下向3-氧代环丁烷-1-羧酸(1,1.0g,8.76mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(1.853g,13.15mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。随后,添加苄胺(2,1.409g,13.15mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并且通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;95% EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到呈白色固体状的3。

[2185] 产率:1g(52%)

[2186] LC-MS:$C_{12}H_{13}NO_2$的计算值为203.24,观察值:204.2$[M+1]^+$

[2187] 步骤-2:

[2188] 在0℃下向3(1.0g,4.92mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(2M于THF中)(4.92mL,9.84mmol)。随后将反应混合物在80℃下搅拌3小时。将反应物冷却至0℃,通过添加饱和Na_2SO_4溶液(8mL),随后添加EtOAc(10mL)进行淬灭,并将所得反应物质在25℃

下搅拌1小时。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并用THF(20mL)洗涤。将滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅棕色液体状的4。

[2189] 产率:1.0g(89%)

[2190] LC-MS:$C_{12}H_{17}NO$的计算值为191.27,观察值:192.2$[M+1]^+$

[2191] 步骤-3:

[2192] 向4(2.5g,13.07mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加10-20%氢氧化钯/碳(2.0g),并将所得反应混合物在氢气气氛(叶片压力)下在25℃下搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土床垫过滤。用MeOH(30mL)洗涤床,合并滤液并减压浓缩,得到呈白色固体状的5。粗产物无需任何进一步纯化即可进行至下一步骤。

[2193] 产率:1.1g(63%)

[2194] LC-MS:$C_5H_{11}NO$的计算值为101.15,观察值:102.2$[M+1]^+$。

[2195] 用5g 4再进行一个批次,得到3.0g 5。

[2196] 步骤-4:

[2197] 在0℃下向5(2.5g,24.72mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(10.34mL,74.1mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.47g,29.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。随后将反应混合物减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;5%MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体状的6。

[2198] 产率:4.0g(69%)

[2199] LC-MS:$C_{10}H_{19}NO_3$的计算值为201.27,观察值:102.3$[(M-BOC)+1]^+$

[2200] 步骤-5:

[2201] 在0℃下向6(4g,19.87mmol)和4-硝基苯甲酸(3.32g,19.87mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(6.26g,23.85mmol),并将所得反应物质在氮气气氛下在0℃下搅拌30分钟。随后在0℃下逐滴添加DIAD(4.73mL,23.85mmol),并将反应混合物继续在25℃下搅拌16小时。将反应物用冰冷的水(20mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;17% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的7。基于NMR,认为产物的纯度为约75%。所述产物进入至下一步骤。

[2202] 产率:5.0g(54%)

[2203] 步骤-6:

[2204] 在0℃下向7(4g,10.98mmol)于THF(13.33mL)和水(6.67mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(3.03g,21.95mmol),并将所得反应混合物在25℃下搅拌16小时。浓缩反应物质并用EtOAc(3×20mL)萃取。将有机萃取物用盐水(2×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的8。

[2205] 产率:2.2g(99%)

[2206] LC-MS:$C_{10}H_{19}NO_3$的计算值为201.27,观察值:102.3$[(M-BOC)+1]^+$。

[2207] 步骤-7:

[2208] 在0℃下向8(2.2g,10.93mmol)于DCM(30mL)添加中的搅拌溶液中Et3N(4.61mL,32.8mmol)和DMAP(0.134g,1.093mmol),随后添加对甲苯磺酰氯(3.13g,16.40mmol)。将反

应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应物用水(15mL)淬灭并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用10% $NaHCO_3$(2×5mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;35% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的9。

[2209] 产率:3.15g(78%)

[2210] LC-MS:$C_{17}H_{25}NO_5S$的计算值为355.45,观察值:256.0[(M-BOC)+1]$^+$

[2211] 步骤-8:

[2212] 在室温下向9(3.6g,10.13mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(5.27g,16.18mmol)和4-溴苯酚(1.4g,8.09mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应物用凉水(15mL)淬灭并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;20%EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的10。

[2213] 产率:2.9g(96%)

[2214] LC-MS:$C_{16}H_{22}BrNO_3$的计算值为356.26,观察值:256.0[M-BOC]$^+$和258.0[(M-BOC)+2]$^+$。通过nOe研究确认10的顺式几何。

[2215] 步骤-9:

[2216] 在室温下向10(2.9g,8.14mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(2.69g,10.58mmol)和乙酸钾(2.397g,24.42mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(0.665g,0.814mmol)并且继续吹扫10分钟。随后将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;14% EtOAc/己烷)纯化所得粗残余物,得到呈白色固体状的11。

[2217] 产率:3.3g(83%)

[2218] LC-MS:$C_{22}H_{34}BNO_5$的计算值为403.32,观察值:304.3[(M-BOC)+1]$^+$

[2219] 步骤-10:

[2220] 在0℃下向11(2g,4.96mmol)于无水DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(4M于二噁烷中,2.47mL,9.92mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌4小时。随后将反应混合物减压浓缩,并将粗物质用己烷(30mL)研磨,得到呈米白色固体状的12。

[2221] 产率:1.5g(80%)

[2222] LC-MS:$C17H27BNO3^+$的计算值为304.21,观察值:304.2[M]$^+$

[2223] 步骤-11:

[2224] 在25℃下向12(1.5g,4.42mmol)于无水THF(15mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(1.862mL,13.25mmol)和碘乙腈(13,0.374mL,5.30mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;92% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色胶状物的14。

[2225] 产率:1g(63%)

[2226] LC-MS:$C_{19}H_{27}BN_2O_3$的计算值为342.25,观察值:343.4[M+1]$^+$

[2227] 步骤-12:

[2228] 在室温下向14(490mg,1.431mmol)于THF(12mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中添加15(500mg,1.192mmol)和$NaHCO_3$(200mg,2.385mmol),并且将反应混合物脱气10分钟。向所述反应混合物中添加$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(97mg,0.119mmol)并且继续吹扫10分钟。随后将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土床垫过滤。用EtOAc(30mL)进一步洗涤床,合并滤液,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,230-400筛目;5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色胶状物的16。LCMS显示纯度为68%;产物无需进一步纯化即原样进行至下一步骤。

[2229] 产率:260mg(27%)

[2230] LC-MS:$C_{33}H_{38}N_4O_4$的计算值为554.69,观察值:555.3$[M+1]^+$

[2231] 步骤-13:

[2232] 在0℃下向16(230mg,0.415mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(158mg,0.829mmol),并将所得反应混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)碱化。将水层用10% MeOH/DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得粗残余物通过MPLC(柱:RediSep Gold,C-18反相SiO2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化,得到呈白色固体状的化合物142。

[2233] 产率:50mg(25%)

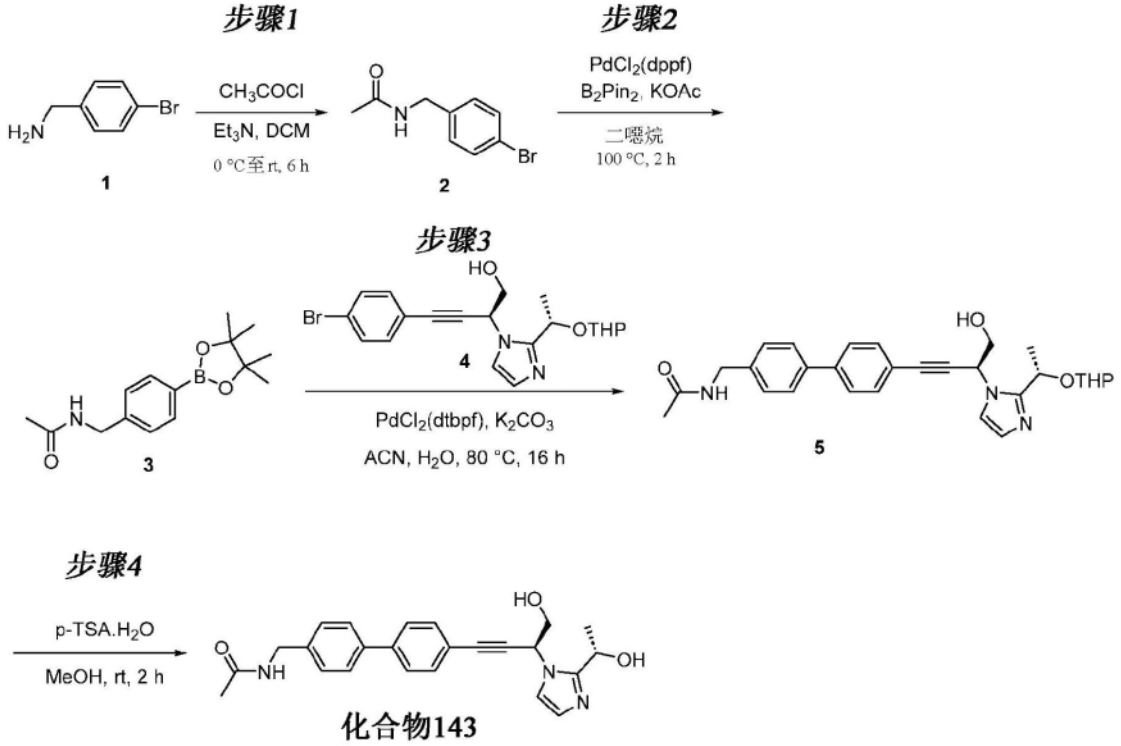
[2234] LC-MS:$C_{28}H_{30}N_4O_3$的计算值为470.57,观察值:471.4$[M+1]^+$。

[2235] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.66-7.61(m,4H),7.51(d,J=8.40Hz,2H),7.35(app d,J=1.20Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,2H),6.84(app d,J=1.20Hz,1H),5.69(t,J=6.00Hz,1H),5.53(t,J=6.00Hz,1H,与D2O交换),5.37(d,J=5.60Hz,1H,与D2O交换),4.96-4.92(m,1H),4.66-4.62(m,1H),3.87(t,J=6.00Hz,2H),3.59(d,J=6.80Hz,2H),2.65-2.56(m,4H),2.50(br s,1H,与溶剂峰合并),2.11-2.09(m,1H),1.78-1.74(m,2H),1.51(d,J=6.40Hz,3H)。

[2236] SFC:96.62%;tR=4.06min(柱:Whelk-(R,R);洗脱剂:含0.5%异丙胺的MeOH和CO_2)

[2237] 尾部部分为顺式几何;非对映异构体的混合物;SFC纯度=96.62%

[2238] 实例A90:合成化合物143

[2239] 

[2240] 步骤-1:

[2241] 在0℃下向4-溴苄胺(1,3g,16.12mmol)于DCM(30ml)中的搅拌溶液中添加三乙胺(6.74mL,48.4mmol)和乙酰氯(1.720mL,24.19mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。完成后,将反应混合物用10%$NaHCO_3$溶液淬灭并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物通过使用MPLC(手动填充的SiO_2筒,100-200筛目大小;70%EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色固体状的2。

[2242] 产率:3.3g(87%)

[2243] LCMS:$C_9H_{10}BrNO$的计算值为228.09;观察值:228.2$[M]^+$和230.2$[M+2]^+$

[2244] 步骤-2:

[2245] 在室温下向2(3g,13.15mmol)于二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(5.01g,19.73mmol)和乙酸钾(3.87g,39.5mmol)。将氮气鼓泡通过反应混合物5分钟,之后添加$PdCl_2$(dppf)(0.481g,0.658mmol),并继续使氮气鼓泡2分钟。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并通过硅藻土床过滤。用EtOAc(100mL)洗涤床,合并滤液并减压浓缩。由此获得的粗残余物通过使用MPLC(手动填充的筒;SiO_2 100-200筛目;45% EtOAc/己烷)纯化,得到呈棕色固体状的3。

[2246] 产率:3g(61%)

[2247] LCMS:$C_{15}H_{22}BNO_3$的计算值为275.16;观察值:276.2$[M+1]^+$

[2248] 步骤-3:

[2249] 向3(1.378g,5.01mmol)和4(1.5g,3.58mmol)于ACN(10mL):水(5mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(1.481g,10.73mmol)。使氮气鼓泡通过反应混合物5分钟,之后将$PdCl_2$(dtbpf)(0.116g,0.179mmol)和反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。粗残余物通过MPLC(手动填充的SiO_2筒,SiO_2 230-400筛目大小;

5% MeOH/DCM)纯化,得到呈棕色固体状的5。

[2250] 产率:1g(56%)

[2251] LCMS:$C_{29}H_{33}N_3O_4$的计算值为487.60;观察值:488.2$[M+1]^+$

[2252] 步骤-4:

[2253] 在0℃下向5(0.250g,0.513mmol)于MeOH(8ml)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(0.293g,1.538mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)淬灭并用10%MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过反相柱色谱法(柱:Redisep Gold,C-18SiO2;洗脱剂:含10mM碳酸氢铵的水和ACN)纯化粗残余物,得到呈米白色固体状的化合物143。

[2254] 产率:22mg(10%)

[2255] LCMS:$C_{24}H_{25}N_3O_3$的计算值为403.1;观察值:404.3$[M+1]^+$

[2256] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.38(t,J=6.00Hz,1H),7.69(d,J=8.40Hz,2H),7.65(d,J=8.00Hz,2H),7.55(d,J=8.40Hz,2H),7.41(s,1H),7.35(d,J=8.00Hz,2H),6.91(s,1H),5.71(t,J=6.00Hz,1H),5.55(t,J=5.60Hz,1H,与D_2O交换),5.46(d,J=4.80Hz,1H,与D_2O交换),5.00-4.94(m,1H),4.29(d,J=6.00Hz,2H),3.88(t,J=6.00Hz,2H),1.89(s,3H),1.51(d,J=6.80Hz,3H)SFC:97.4%;tR=2.49min(柱:I纤维素-Z;洗脱剂:CO2和含0.5%异丙胺的MeOH)。单一异构体,其中SFC纯度为97.4%

[2257] 实例B-1:肠胃外药物组合物

[2258] 为了制备适于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将1-100mg式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物的水溶性盐或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,然后与10mL 0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱以调节pH。将混合物并入适合于通过注射施用的单位剂型中。

[2259] 实例B-2:口服溶液

[2260] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将足量的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物或其药学上可接受的盐添加到水(具有任选的增溶剂、任选的缓冲剂和掩味赋形剂)中以提供20mg/mL溶液。

[2261] 实例B-3:口服片剂

[2262] 通过混合20-50重量%的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物或其药学上可接受的盐、20-50重量%的微晶纤维素、1-10重量%的低取代羟丙基纤维素和1-10重量%的硬脂酸镁或其它合适的赋形剂来制备片剂。通过直接压缩来制备片剂。将压缩的片剂的总重量维持在至100-500mg。

[2263] 实例B-4:口服胶囊

[2264] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将10-500mg的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物或其药学上可接受的盐与淀粉或其它合适的粉末共混物混合。将混合物掺入如硬明胶胶囊等适合于口服施用的口服剂量单位中。

[2265] 在另一实施例中,将10-500mg式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、

(IX)、(X)、(XI)或(XII)化合物或其药学上可接受的盐置于尺寸4胶囊或尺寸1胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中并封闭胶囊。

[2266] II.生物学评估

[2267] 实例C-1:用于筛选化合物和金属蛋白调节剂的体外测定

[2268] 细菌敏感性试验

[2269] 根据临床和实验室标准研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute,CLSI)指南,通过培养液微量稀释法测定最小抑制浓度(MIC)。简言之,将生物体悬浮液调节至3×10^5至7×10^5菌落形成单位(CFU)/mL的最终接种物。在无菌、阳离子调节的Mueller-Hinton培养液(Beckton Dickinson)中制备药物稀释液和接种物。在孔中,将100μL接种物体积与2μL DMSO和2倍连续稀释的药物混合。将所有接种的微量稀释托盘在环境空气中在35℃下培育18-24小时。培育后,将阻止可见生长的最低药物浓度(OD600 nm<0.05)记录为MIC。根据CLSI指南,通过使用实验室质量控制菌株和具有确定的MIC谱的化合物来监测测定的性能。

[2270] 表A中提供了本公开的实施例中的化合物针对所选细菌的示例性体外测定数据。本公开的化合物不抑制金黄色葡萄球菌(MIC值>32μg/mL)。

[2271] 表A:

[2272]

化合物编号	大肠杆菌 ATCC25922 MIC (μg/mL)	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 MIC (μg/mL)	铜绿假单胞菌 ATCC27853 MIC (μg/mL)	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC (μg/mL)
1	0.50	2	4	2
2	1	2	4	2
3	1	2	2	2
4	2	4	8	8
5	2	4	4	4
6	2	4	4	2
7	1	4	4	2
8	2	4	4	2
10	1	2	8	4
11	1	4	8	4
13	2	4	16	4
14	2	4	8	4
44	4	8	8	8
45	1	2	4	2
46	1	2	4	2
47	1	4	4	4
48	1	4	4	2
49	0.5	1	4	2
50	0.5	2	4	2

[2273]

化合物编号	大肠杆菌 ATCC25922 MIC（μg/mL）	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 MIC（μg/mL）	铜绿假单胞菌 ATCC27853 MIC（μg/mL）	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC（μg/mL）
51	2	4	8	2
52	1	2	8	2
53	1	4	8	4
54	1	2	8	4
55	1	4	8	4
56	1	2	8	2
57	1	4	2	2
58	1	4	4	4
59	1	4	4	2
60	2	4	4	4
61	4	8	32	16
62	4	8	>32	16
63	0.50	2	4	2
64	1	2	8	8
65	2	4	4	2
66	1	4	4	2
67	0.50	4	4	2
68	1	2	4	2
69	1	2	2	1
70	2	4	1	1
71	2	4	4	4
72	1	2	8	2
73	2	2	8	2
74	4	4	2	2
75	0.25	1	4	2
76	2	16	4	4
77	0.50	2	4	4
78	1	4	4	4
79	1	8	4	2
80	0.50	2	4	2
81	0.25	0.50	8	2
82	0.25	1	>32	4

[2274]

化合物编号	大肠杆菌 ATCC25922 MIC（μg/mL）	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 MIC（μg/mL）	铜绿假单胞菌 ATCC27853 MIC（μg/mL）	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC（μg/mL）
83	2	4	>32	16
84	8	32	16	8
85	1	2	>32	16
86	1	2	16	4
87	2	4	8	4
88	1	2	4	2
89	1	2	8	4
90	2	4	2	1
91	2	4	4	2
92	0.75	1.5	6	3
93	0.50	1	4	2
94	1	4	2	2
95	0.50	2	4	2
96	2	8	8	8
97	4	8	32	16
98	0.50	2	8	4
99	1	2	8	4
100	1	2	2	2
101	0.5	1	4	1
102	2	4	8	4
103	1	2	2	2
104	2	4	2	2
105	1	1	4	4
106	0.25	0.50	4	2
107	0.25	0.50	4	2
108	0.38	>32	>32	>32
109	0.62	1.5	>32	2
110	0.38	1.2	>32	>32
111	0.25	0.50	2	1.5
112	>32	>32	>32	>32
113	4	8	>32	32
114	4	8	>32	16

[2275]

化合物编号	大肠杆菌 ATCC25922 MIC (μg/mL)	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 MIC (μg/mL)	铜绿假单胞菌 ATCC27853 MIC (μg/mL)	铜绿假单胞菌 PAO1 MIC (μg/mL)
115	1	1	8	2
116	0.50	2	4	1
117	0.12	0.25	4	2
118	0.12	0.38	4	2
119	4	8	>32	8
120	1	2	4	2
121	0.50	1	4	1
122	0.50	1	2	2
123	2	2	4	2
124	2	4	>32	8
125	1	2	8	2
126	0.50	1	4	2
127	0.25	1	1	1
128	0.25	1	4	2
129	0.50	1	4	2
130	0.25	1	>32	2
131	1	2	>32	2
132	2	>32	4	4
133	1	8	4	4
134	1	8	8	4
135	0.50	2	2	2
136	0.25	0.50	4	2
137	0.50	2	1	0.50
138	1	2	16	4
139	0.50	1	4	1
140	0.25	0.50	4	2
141	1	1	8	2
142	1	2	4	2
143	4	4	8	2

[2276] LpxC结合测定

[2277] 使用Rapid Fire MS测定法测定针对大肠杆菌和铜绿假单胞菌LpxC的IC_{50}值,所述测定法先前描述于J.Med.Chem.2012,55,1662-1670中。

[2278] 本文所描述的实例和实施例仅用于说明的目的,并且所属领域的技术人员所推荐的各种修改或变化包括于本申请的精神和见识以及所附权利要求书的范围内。