I610916

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I610916 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：102127866 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07D207/16 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/14 (2006.01) *C07D409/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
C07D471/08 (2006.01) *C07D487/08 (2006.01)*
C07D491/113 (2006.01) *C07D493/08 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/4164 (2006.01)*
A61K31/423 (2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/502 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61K31/54 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/03 中國大陸 201310116933.2

(71)申請人：廣東東陽光藥業有限公司 (中國大陸) SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (CN) 中國大陸

(72)發明人：張英俊 ZHANG, YINGJUN (CN) ；張健存 ZHANG, JIANCUN (US) ；謝洪明 XIE, HONGMING (CN) ；任青雲 REN, QINGYUN (CN) ；譚玉梅 TAN, YUMEI (CN) ；羅慧超 LUO, HUICHAO (CN)

(74)代理人：洪堯順

(56)參考文獻：

CN	102863428A	US	2010/0316607A1
WO	2010/091413A1	WO	2010/099527A1
WO	2010/132601A1	WO	2010/138790A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 403 頁

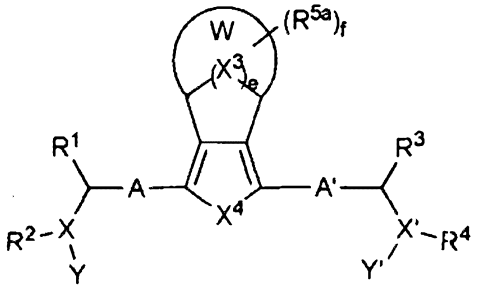
(54)名稱

作爲丙型肝炎抑制劑的橋環化合物及其在藥物中的應用

BRIDGED RING COMPOUNDS AS HEPATITIS C VIRUS (HCV) INHIBITORS AND PHARMACEUTICALS APPLICATIONS THEREOF

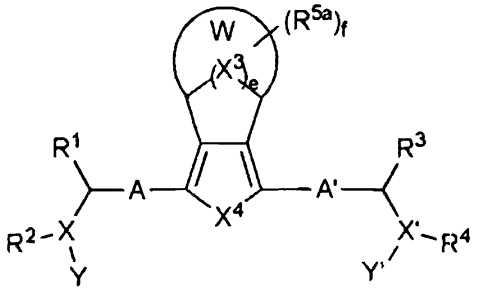
(57)摘要

本發明提供一些如式(I)所示的橋環化合物或其立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或前藥，用於治療丙型肝炎病毒(HCV)感染或丙型肝炎疾病。本發明還公開了含有這樣的化合物的藥物組合物和本發明化合物或其藥物組合物在製備用於治療 HCV 感染或丙型肝炎疾病的藥物中的用途。



(I)

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

作爲丙型肝炎抑制劑的橋環化合物及其在藥物中的應用/ BRIDGED RING COMPOUNDS AS HEPATITIS C VIRUS (HCV) INHIBITORS AND PHARMACEUTICALS APPLICATIONS THEREOF

【技術領域】

本發明屬於藥物領域並且涉及用於治療丙型肝炎病毒(HCV)感染的化合物、包含所述化合物的組合物及其用途和使用方法。特別地，本發明所述的化合物是可以作爲 NS5A 抑制劑的橋環化合物。更具體地，本發明涉及可以抑制由丙型肝炎病毒編碼的 NS5A 蛋白功能的化合物、包含所述化合物的藥物組合物和用於抑制 NS5A 蛋白功能的方法。

【先前技術】

HCV 是主要的人類病原體，估計全球感染約 1.7 億人，爲人免疫缺陷病毒 1 型感染人數的 5 倍。而這些 HCV 感染個體當中的大部分會發展成嚴重的進行性肝病，包括肝硬化和肝細胞癌。因此，慢性 HCV 感染將是全球患者因肝病而過早死亡的主要原因。

目前，最有效的 HCV 療法是採用 α-干擾素和利巴韋林的聯合用藥，在 40%患者中產生持續功效。最新臨床結果表明，作爲單一療法時，聚乙二醇化 α-干擾素優於未修飾的 α-干擾素。然而，即使是使用包括聚乙二醇化 α-干擾素和利巴韋林組合的實驗性治療方案，大部分患者也無法持續降低病毒負荷，且很多患者往往會伴隨一些副反應，而不能長久治療。因此，新的有效的治療 HCV 感染的方法是目前迫切所需的。

HCV 是正鏈 RNA 病毒。根據對推導出的氨基酸序列和 5'非翻譯區廣泛相似性的比較，HCV 被歸類到黃病毒科(Flaviviridae family)單獨的一個屬內。黃病毒科的所有成員都是含正鏈 RNA 基因組的有包膜病毒粒子，該基因組通過單個不間斷開放閱讀框(ORF)的翻譯，編碼所有已知的病毒特異性蛋白。

在整個HCV基因組的核苷酸和所編碼的氨基酸序列記憶體存在相當多的異質性。已經鑒定出至少7個主要的基因型，並且披露了50多個亞型。在受HCV感染細胞中，病毒RNA被翻譯爲多聚蛋白，並分裂爲10種個體蛋白。在氨基末端爲結構蛋白，E1和E2緊隨其後。另外，還有6種非結構蛋白，即NS2，NS3，NS4A，NS4B，NS5A和NS5B，其在HCV生命週期中扮演著非常重要的角色(參見，例如，Lindenbach, B.D.和C.M. Rice, Nature. 436：933-938, 2005)。

HCV的主要基因型在全球的分佈不同，雖然進行了大量基因型對發病機制和治療作用的研究，但仍不清楚HCV遺傳異質性的臨床重要性。

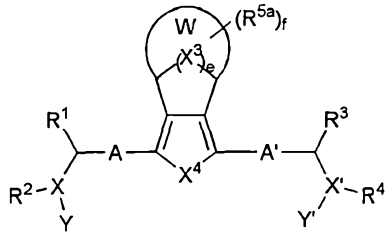
單鏈HCV RNA基因組長度約爲9500個核苷酸，具有單個開放閱讀框，編碼單個約3000個氨基酸的大型多聚蛋白。在感染細胞中，該多聚蛋白在多個位點上被細胞蛋白酶和病毒蛋白酶切割，產生結構和非結構(NS)蛋白。就HCV而言，成熟非結構蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)的形成是通過兩種病毒蛋白酶實現的。一般認爲第一種是金屬蛋白酶，在NS2-NS3接點進行切割；第二種是包含在NS3(本文中亦稱爲NS3蛋白酶)N端區域的絲氨酸蛋白酶，它介導NS3下游所有的後續切割，在NS3-NS4A切割位點爲順式，在其餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NA5B位點則爲反式。NS4A蛋白似乎有多種功能，起NS3蛋白酶輔因數的作用，並可能協助NS3和其他病毒複製酶組分進行膜定位。NS3蛋白與NS4A複合物的形成似乎是加工事件、在所有位點上提高蛋白水解效率所必需的。NS3蛋白還顯示出核苷三磷酸酶和RNA解旋酶活性。NS5B(本文中亦稱HCV聚合酶)是參與HCV複製的依賴於RNA的RNA聚合酶。

本發明化合物是用於治療患者HCV感染，該化合物選擇性地抑制HCV病毒的複製。具體地說，本發明化合物是有效抑制NS5A蛋白功能的化合物。HCV NS5A蛋白參見例如 Tan, S.-L., Katzel, M.G., *Virology* 2001, 284, 1-12; 和 Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry*, 2003。

【發明內容】

本發明涉及到新的橋環化合物和抗HCV感染的方法。本發明化合物或藥物組合物對HCV感染，特別是對HCV NS5A蛋白有很好的抑制作用。

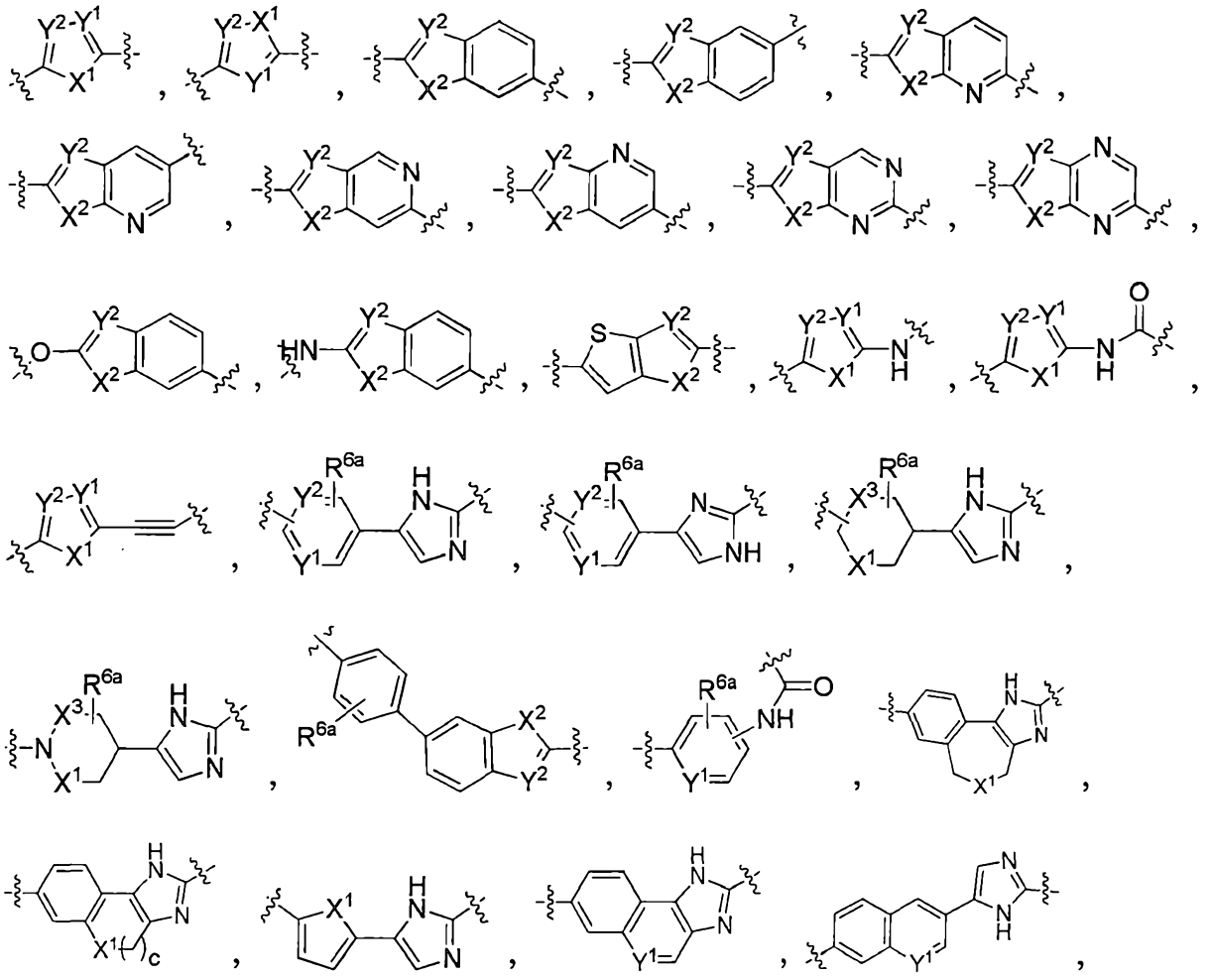
一方面，本發明涉及一種如式(I)所示的化合物：

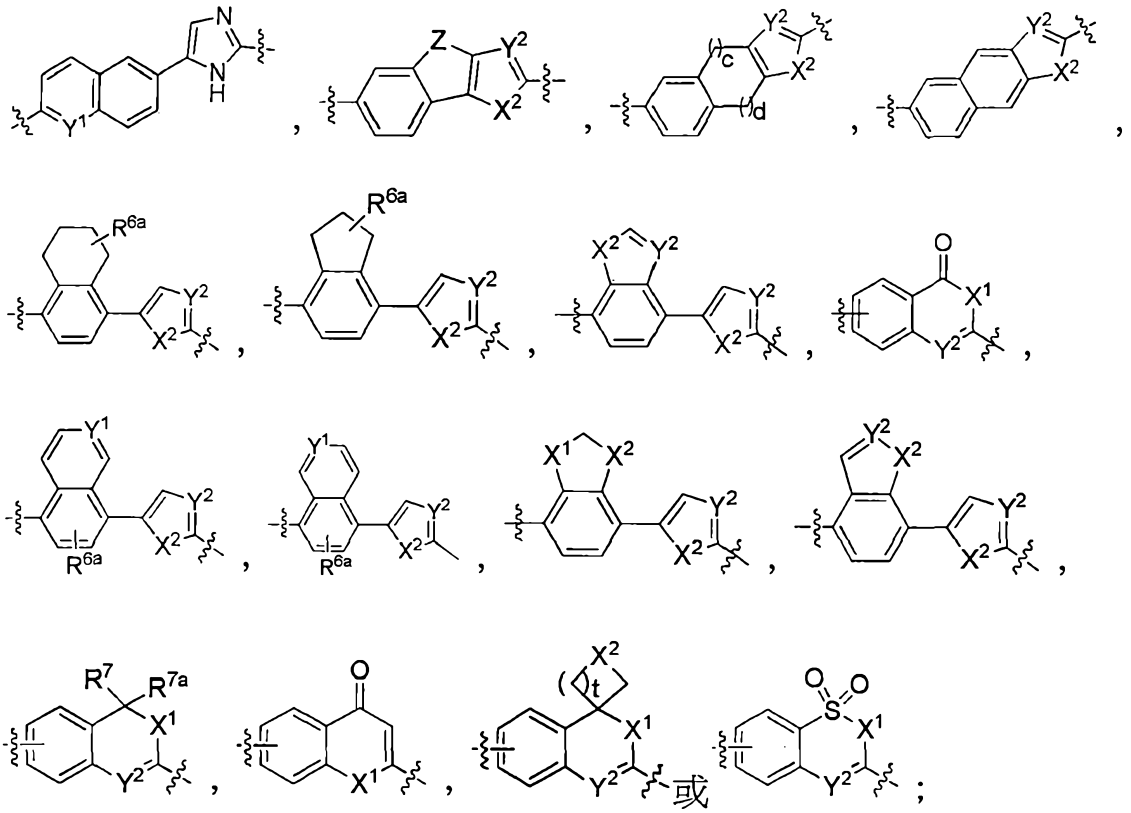


(I)，

或其立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

各 A 和 A’獨立地爲一個鍵，烷基，烯基，環烷基，雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，或$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





其中，各 X^1 獨立地爲 O，S，NR^6，或 CR^7R^{7a}；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

X^4 爲$(CR^7R^{7a})_n$，，O，S 或 NR^6;

爲碳環基或雜環基；

各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^2 獨立地爲 NR^6，O 或 S；

各 Z 獨立地爲$-(CH_2)_a-$，-CH=CH-，-N=CH-，$-(CH_2)_a-N(R^5)-(CH_2)_b-$，或$-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$，其中各 a 和 b 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 c 獨立地爲 1 或 2；

各 d 獨立地爲 1 或 2；

各 n 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 p 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 r 獨立地爲 0，1，或 2；

e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

f為0，1，2，3或4；

各X和X'獨立地為N或CR^7；

各Y和Y'獨立地為H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，α-氨基酸基團或其旋光異構體，或各Y和Y'獨立地為以下結構單元：

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，

$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$或

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$；

各U可以相同或不同，獨立地為-C(=O)-，-C(=S)-，-S(=O)-，或$-S(=O)_2-$；

各t可以相同或不同，獨立地為0，1，2，3或4；

各k可以相同或不同，獨立地為0，1或2；

各R^1，R^2，R^3和R^4獨立地為H，氘，烷基，雜烷基，芳烷基，環烷基，雜環基，雜芳基或芳基，或R^1，R^2和X-CH形成3-8元雜環或碳環、C_{5-12}稠合雙環，C_{5-12}稠合雜雙環，C_{5-12}螺雙環或C_{5-12}螺雜雙環；或R^3，R^4和X'-CH形成3-8元雜環或碳環、C_{5-12}稠合雙環，C_{5-12}稠合雜雙環，C_{5-12}螺雙環或C_{5-12}螺雜雙環；

各R^5獨立地為H，氘，羥基，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷氧基，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，烷基$-OS(=O)_r-$，烷基$-S(=O)_rO-$，烷基$-S(=O)_r-$，或氨基磺醯基；

各R^{5a}獨立地為H，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N-$，$-C(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)OR^7$，$-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$，$R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$，$R^{7a}R^7N-$烷基，$R^7S(=O)-$烷基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷基，$R^{7a}R^7N-$烷氧基，$R^7S(=O)-$烷氧基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷氧基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，鹵代烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巰基，硝基，芳烷基，芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基；

各R^6獨立地為氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，

$R^7S(=O)_2$-，脂肪族，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，芳基，雜芳基，雜環基或碳環基；

各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，氧代(=O)，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)OR^7，-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}，-N(R^7)C(=O)OR^{7a}，-N(R^7)C(=O)-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-S(=O)$_2$-，$R^7S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})$-，$R^{7a}R^7N$-烷基，$R^7S(=O)$-烷基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-烷基，$R^{7a}R^7N$-烷氧基，$R^7S(=O)$-烷氧基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-烷氧基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，鹵代烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巰基，硝基，芳烷基，芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，脂肪族，雜烷基，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，芳基，雜芳基，雜環基或碳環基；當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子可以任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環；

各 R^8 和 R^{8a} 獨立地爲 H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷氧基，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，烷基-OS(=O)$_c$-，烷基-S(=O)$_c$O-，烷基-S(=O)$_c$-，或氨基磺醯基；

各 R^9，R^{9a}，R^{10} 和 R^{11} 獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，鹵代烷基，羥基烷基，雜芳基烷基，雜環基烷基，或環烷基烷基；

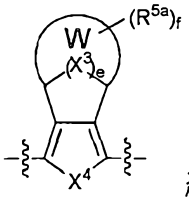
各 R^{12} 獨立地爲 $R^{13a}R^{13}N$-，-C(=O)R^{13}，-C(=S)R^{13}，-C(=O)-O-R^{13}，-C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-OC(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-OC(=O)OR^{13}，-N(R^{13})C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，

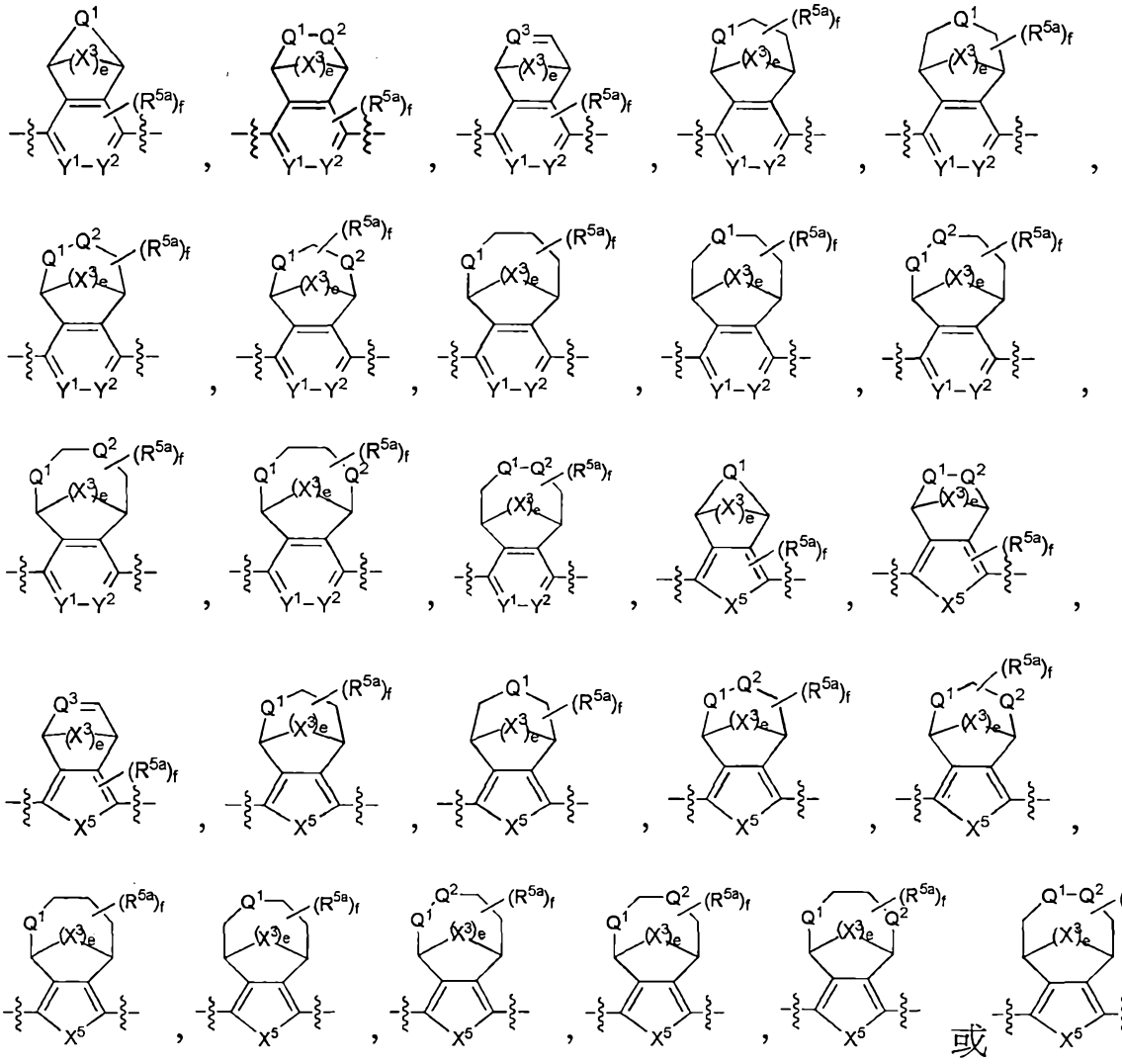
$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$，$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$，$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2N(R^{13a})-$，$R^{13}OS(=O)_2-$，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，或芳烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 可形成 4-7 元環；和

各 R^{13} 和 R^{13a} 獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，或芳烷基；

其中每一個以下基團:$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，$NR^6$，$CR^7R^{7a}$，$CR^7$，$-(CH_2)_a-$，$-CH=CH-$，$-N=CH-$，$-(CH_2)_a-N(R^5)-(CH_2)_b-$，$-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$，$R^{13a}R^{13}N-$，$-C(=O)R^{13}$，$-C(=S)R^{13}$，$-C(=O)-O-R^{13}$，$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-OC(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-OC(=O)OR^{13}$，$-N(R^{13})C(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$，$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$，$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2N(R^{13a})-$，$R^{13}OS(=O)_2-$，$R^{7a}R^7N-$，$-C(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)OR^7$，$-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$，$R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-$OS(=O)_c-$，烷基-$S(=O)_cO-$，烷基-$S(=O)_c-$，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^{7a}R^7N-$烷基，$R^7S(=O)-$烷基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷基，$R^{7a}R^7N-$烷氧基，$R^7S(=O)-$烷氧基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷氨基，烷基，雜烷基，碳環基，環烷基，雜環基，雜環烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，α-氨基酸基團， C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環，烷氧基，脂肪族，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，鹵代烷基，烯基，炔基，

芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基可以任選地被一個或多個選自氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷硫基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基，雜芳氧基，氧代(=O)，羧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$-，或羧基取代的烷氧基的取代基所取代。

在其中一些實施方案，  結構單元選自以下的子結構式：



其中，各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

X^5 爲 CR^7R^{7a}，O，S 或 NR^6;

各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CR^7R^{7a}；

各 Q^3 獨立地爲 N 或 CR^7；

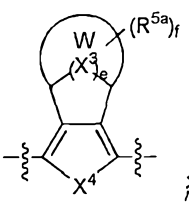
e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

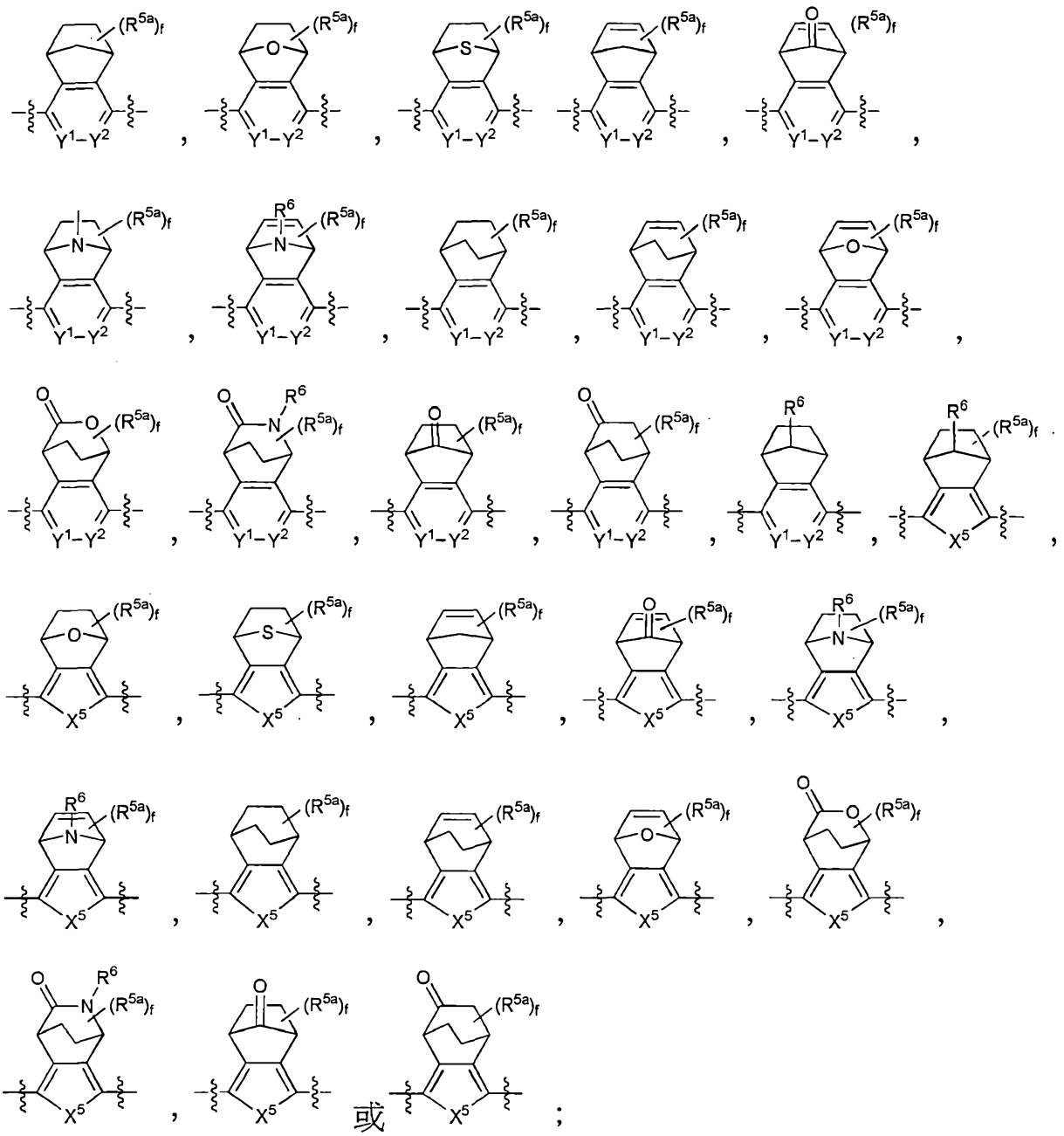
f 爲 0，1，2 或 3；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)OR^7，-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}，-N(R^7)C(=O)OR^{7a}，-N(R^7)C(=O)-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-S(=O)$_2$-，R^7S(=O)$_2$-，R^7S(=O)$_2$N(R^{7a})-，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6}烷基，R^7S(=O)-C_{1-6}烷基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷基，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6}烷氧基，R^7S(=O)-C_{1-6}烷氧基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷氨基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，巰基，硝基，C_{6-10}芳烷基，C_{6-10}芳氨基，C_{1-9}雜芳基氨基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷氨基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷氨基，C_{1-9}雜芳基氧基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷氧基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷氧基，C_{2-10}雜環基氧基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷氧基，C_{2-10}雜環基氨基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷氨基或 C_{6-10}芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-6}氨基烷基，C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷硫基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基，C_{3-9}雜環基或 C_{3-8}碳環基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}鹵代烷基，羥基，氨基，C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基，C_{2-9}雜環基，C_{3-9}環烷基，C_{6-10}芳氧基，C_{2-9}雜環基氧基，C_{6-10}芳氨基，C_{2-9}雜環基氨基，C_{3-9}環烷基氨基，C_{1-9}雜芳基或 C_{3-9}碳環基；當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子可以任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案中，其中，  結構單元選自以下的子結構式：



其中，各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷氧基磺醯基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基氧基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，或 C_{1-6} 烷氨基；

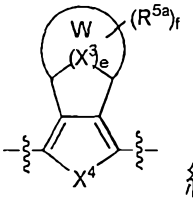
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

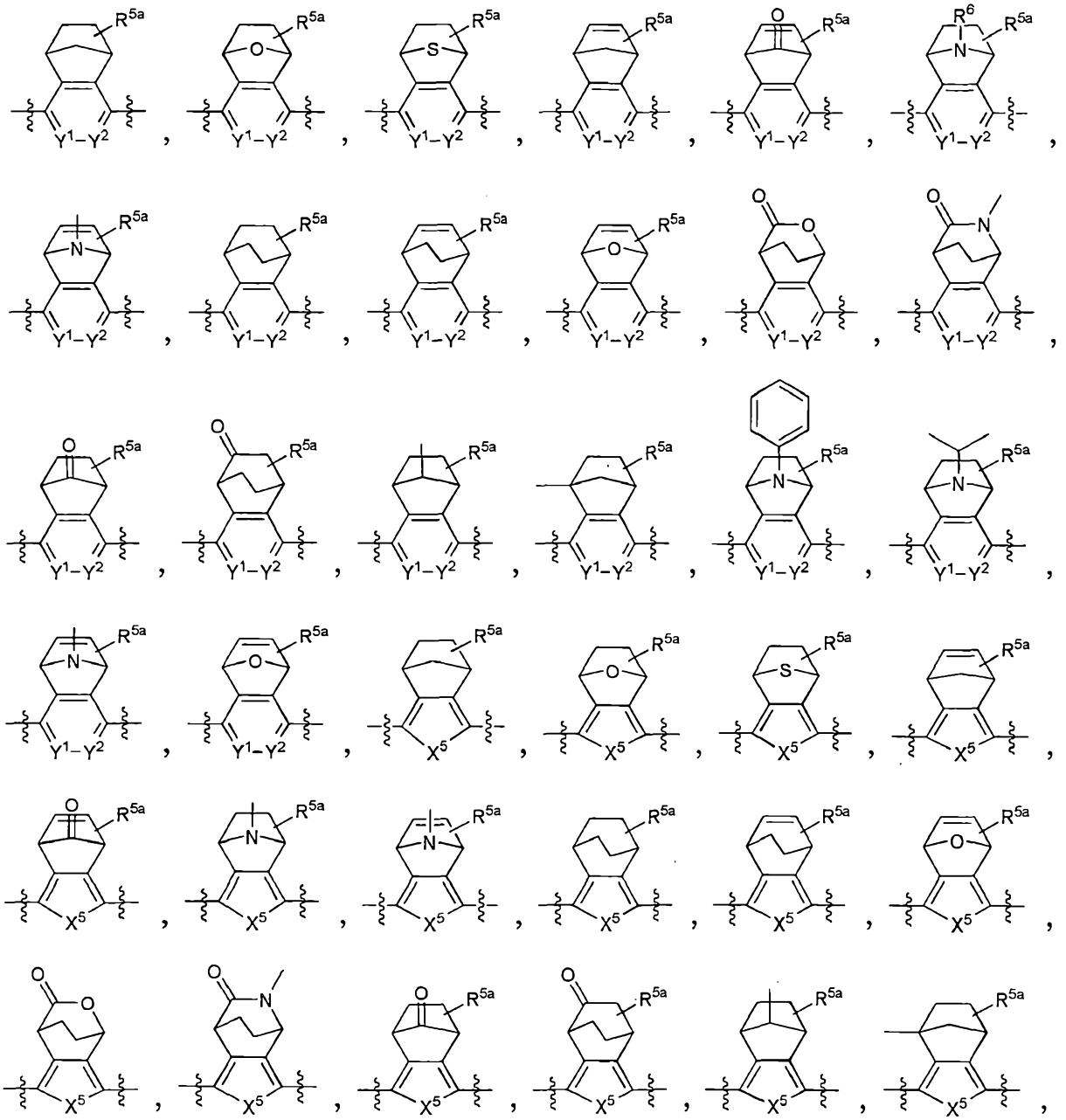
X^5 爲 CR^7R^{7a}，O，S，C(=O)或 NR^6;

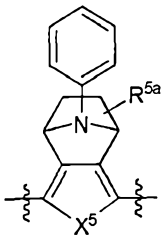
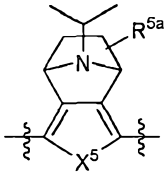
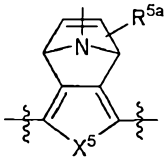
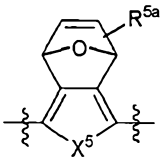
f 爲 0，1，2 或 3；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6}

氨基烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-4}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-4}烷基，C_{1-6}烷硫基C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基，C_{3-9}雜環基或C_{3-8}碳環基。

在另外一些實施方案，其中  結構單元選自以下的子結構式：




， 
， 
或 
；

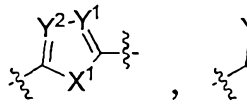
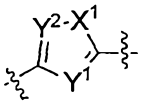
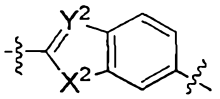
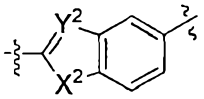
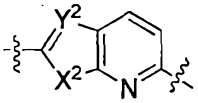
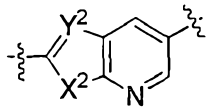
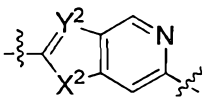
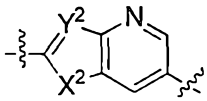
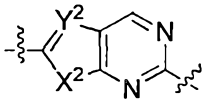
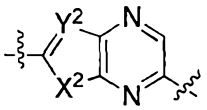
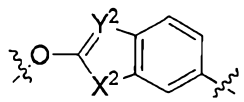
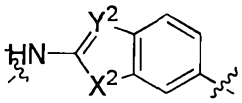
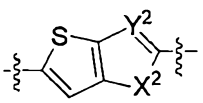
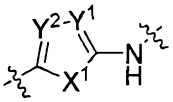
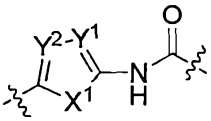
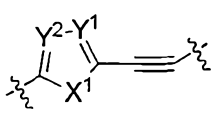
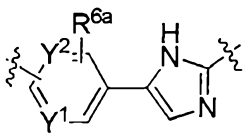
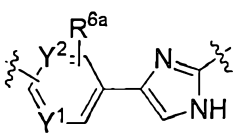
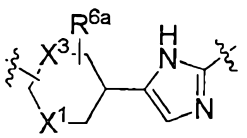
其中，各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-4} 烷氨基；

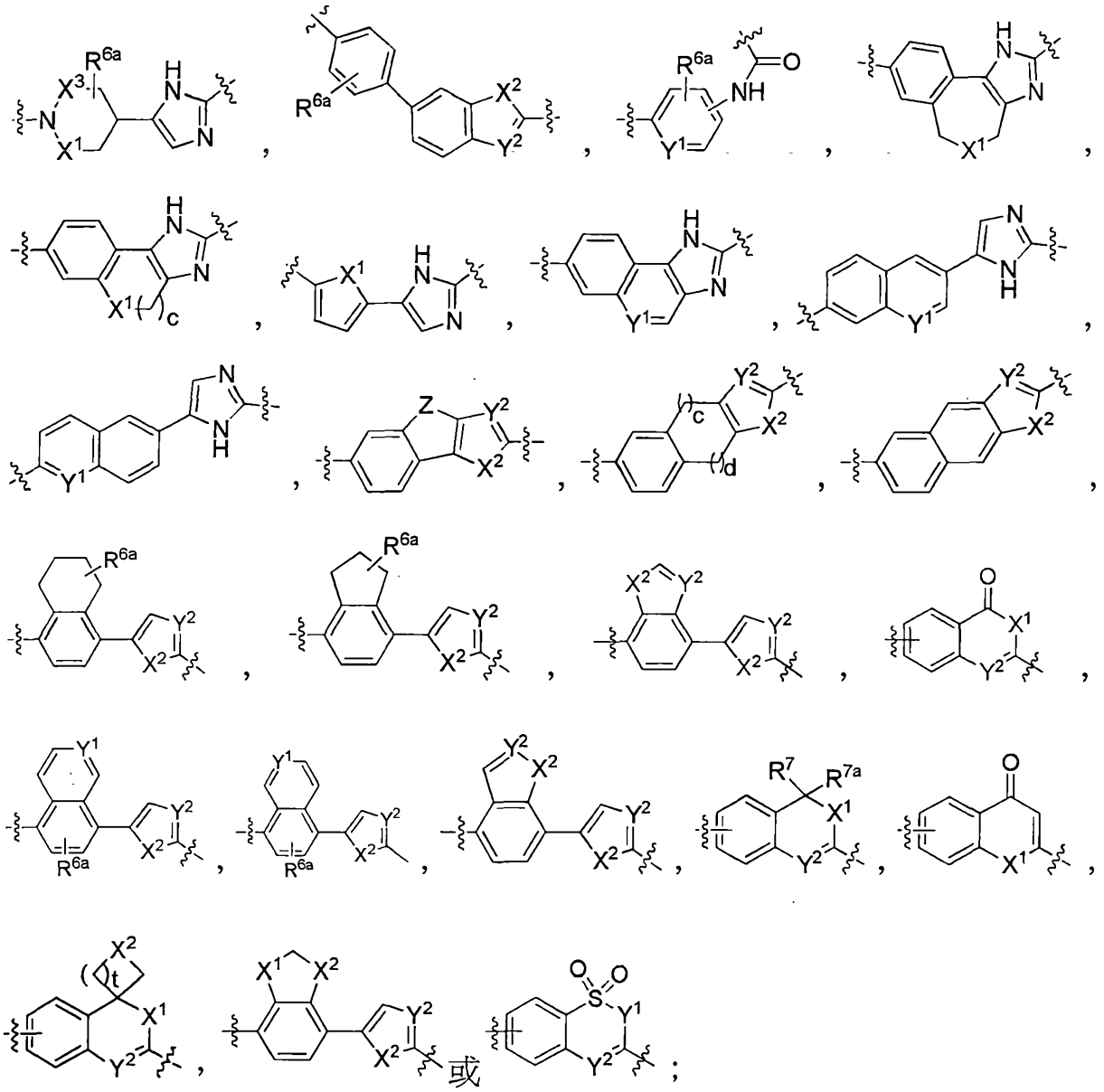
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CH；

X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6;

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基。

在其中一些實施方案，A 和 A'各自獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：


， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
，



其中，各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基-OC(=O)-，C_{1-6} 烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6} 烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

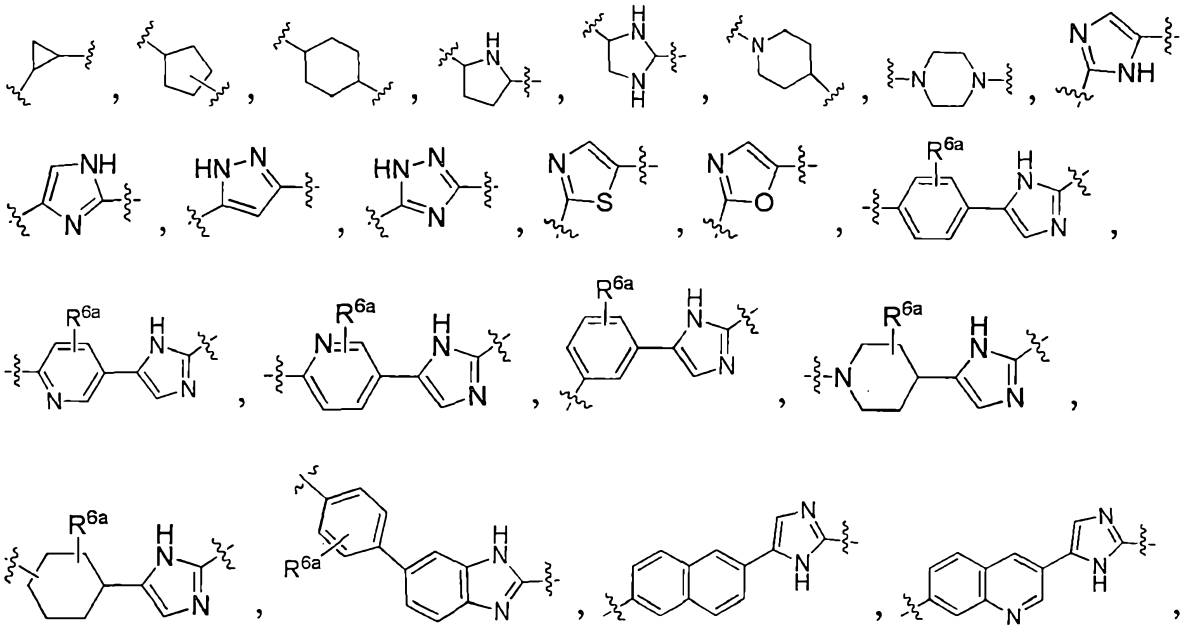
各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)OR^7，-$N(R^7)$C(=O)NR^7R^{7a}，-$N(R^7)$C(=O)OR^{7a}，-$N(R^7)$C(=O)-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-$S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})$-，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6} 烷基，$R^7S(=O)$-C_{1-6} 烷基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6} 烷基，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6} 烷氧基，$R^7S(=O)$-C_{1-6} 烷氧基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6} 烷氧基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨

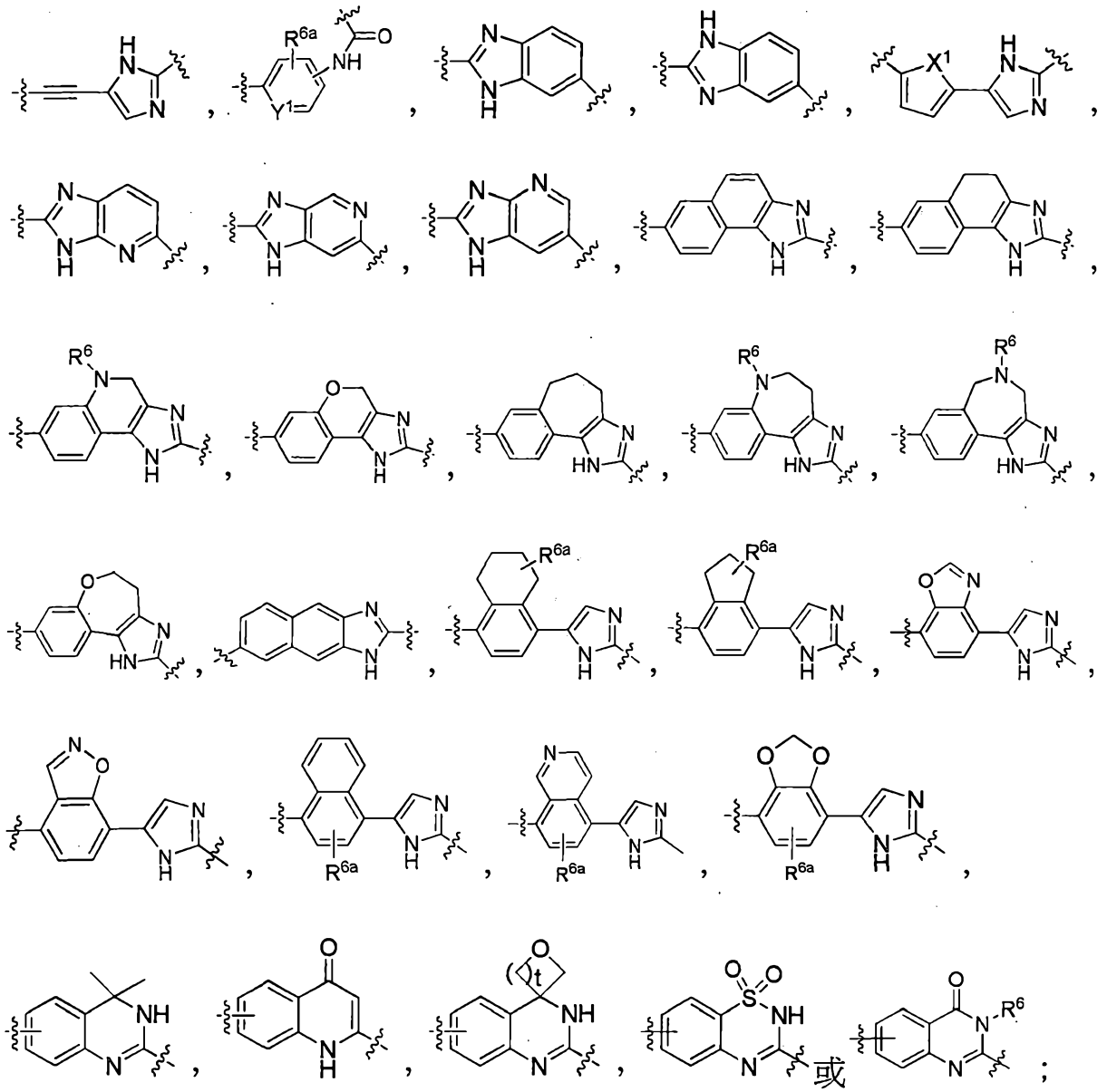
基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，巰基，硝基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氨基，C_{1-9}雜芳基氨基，或C_{6-10}芳氧基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，F，Cl，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}鹵代脂肪族，羥基C_{1-6}烷基，氨基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氧基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基氧基C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基氧基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氨基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基氨基C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-8}碳環基；當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，C_{5-12}螺雙環或C_{5-12}稠合雙環；和

各R^8和R^{8a}獨立地爲H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基。

在其中一些實施方案中，A和A'各自獨立地爲一個鍵，$-CH_2-$，$-(CH_2)_2-$，-CH=CH-，-CH=CH-CH_2-，$-N(R^6)-$，-C(=O)-，-C(=S)-，-C(=O)-O-，$-C(=O)N(R^6)-$，$-OC(=O)N(R^6)-$，-OC(=O)O-，$-N(R^6)C(=O)N(R^6)-$，$-(R^6)N-S(=O)_2-$，$-S(=O)_2-$，$-OS(=O)_2-$，$-(R^6)N-S(=O)-$，-S(=O)-，-OS(=O)-，或爲以下的基團：





其中，X^1 爲 O 或 S；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；

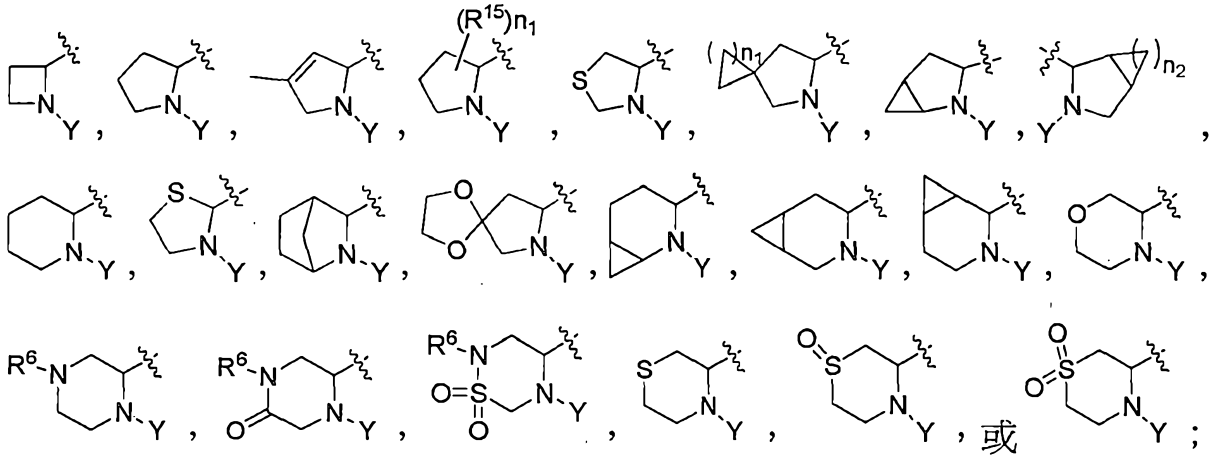
各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，巰基，或硝基；和

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，羥基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基。

在其中一些實施方案，各 R^1，R^2，R^3 和 R^4 獨立地爲 H，氘，C_{1-8} 烷基，C_{1-8} 雜烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{1-9} 雜芳基或 C_{6-10} 芳基，或 R^1，R^2 和 X-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環， C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環；或 R^3，R^4 和 X'-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環。

在另外一些實施方案，R^1，R^2 和 X-CH，或 R^3，R^4 和 X'-CH 形成 3-8 元雜環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環， C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環。

在另外一些實施方案，R^1，R^2 和 X-CH 所形成的雜環或稠環或螺環體系選自以下子結構式：

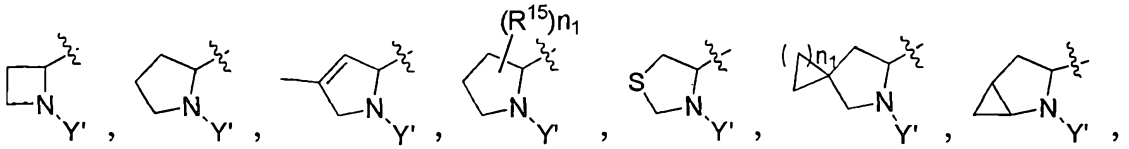


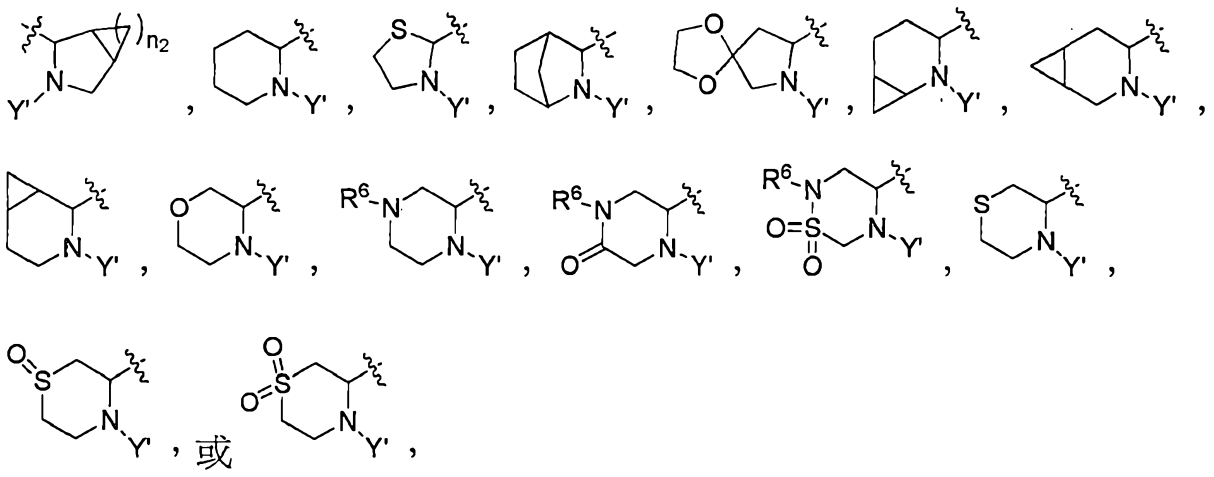
其中，各 R^{15} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，I，氰基，羥基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 鹵代烷基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷氨基，C_{1-3} 烷硫基，C_{6-10} 芳氨基，C_{6-10} 芳氧基，C_{1-9} 雜芳基，C_{1-9} 雜芳氧基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-3} 烷基或 C_{2-10} 雜環基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；

各 n_1 和 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

在另外一些實施方案，R^3，R^4 和 X'-CH 所形成的雜環或稠環或螺環體系選自以下子結構式：

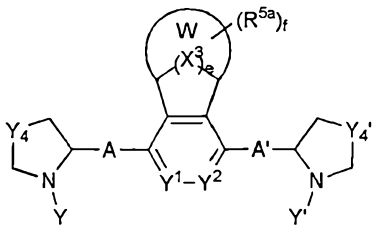




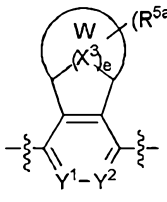
其中，各 R^{15} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，I，氰基，羥基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 鹵代烷基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷氨基，C_{1-3} 烷硫基，C_{6-10} 芳氨基，C_{6-10} 芳氧基，C_{1-9} 雜芳基，C_{1-9} 雜芳氧基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-3} 烷基或 C_{2-10} 雜環基；

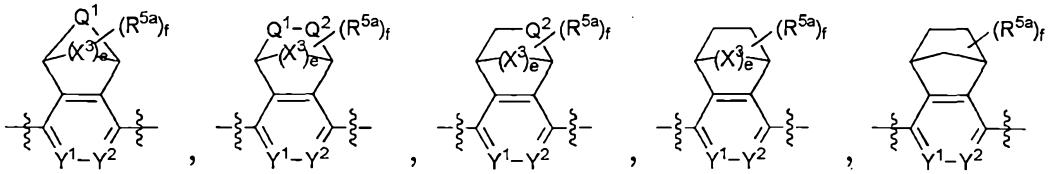
各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；和各 n_1 和 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

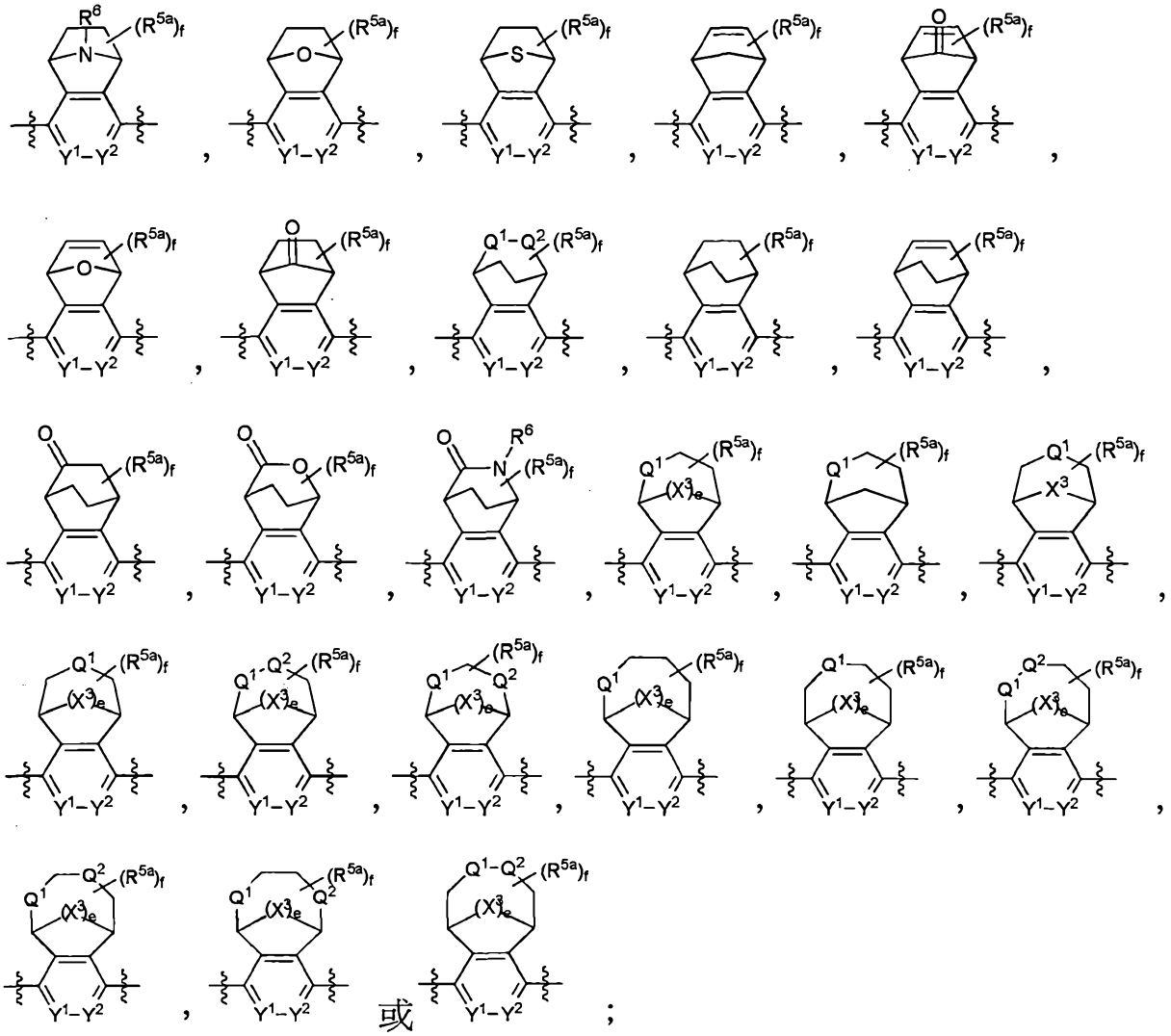
在其中一些實施方案，其爲如式（II）所示的化合物：



（II），

其中，  結構單元爲以下的子結構式：





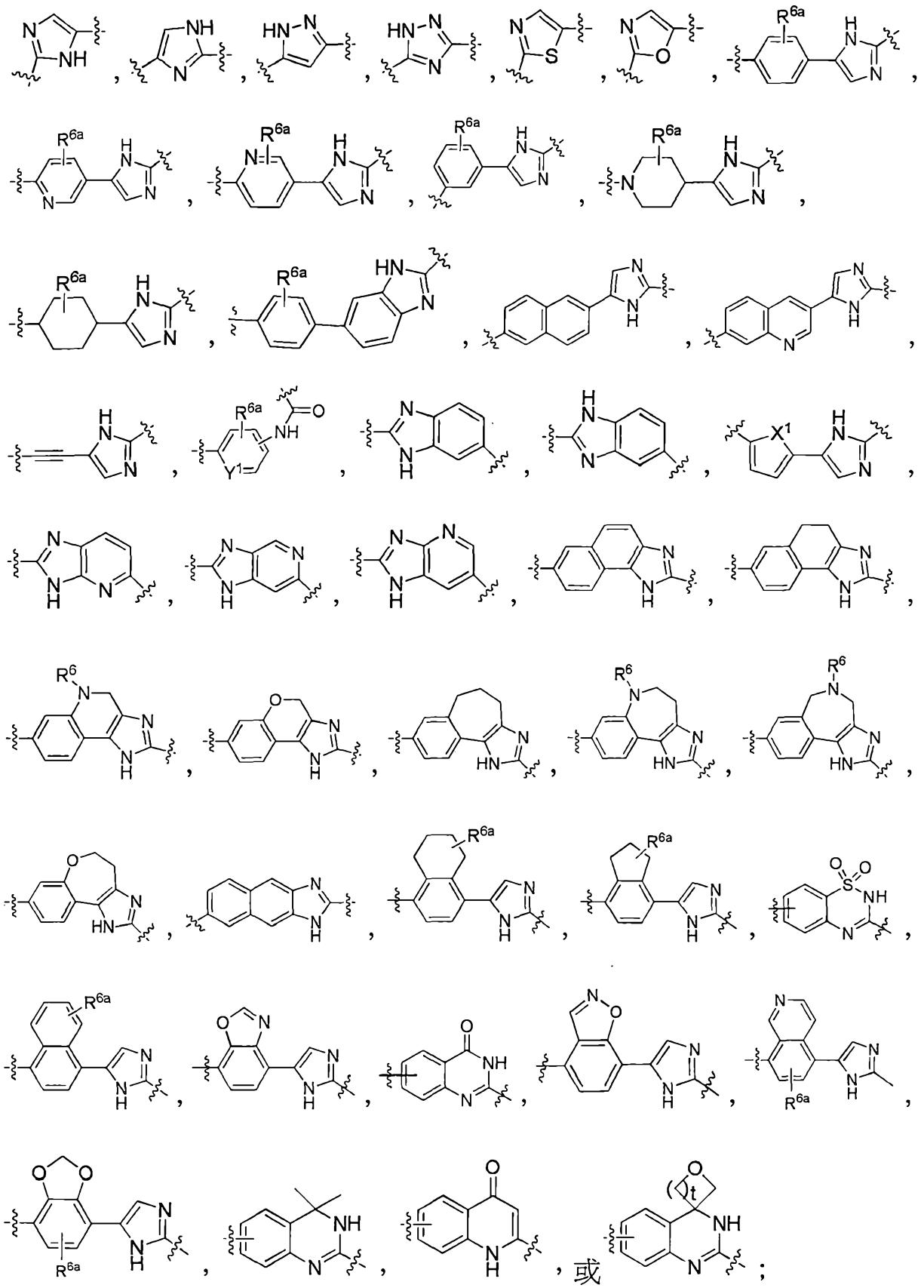
其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 O，S，NR^6 時，e 爲 1；

各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

f 爲 0，1， 2，3 或 4；

各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：



各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基-OC(=O)-，C_{1-6} 烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6} 烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6} 烷

基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

各R^{5a}獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^6獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；

各R^{6a}獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲 H，氘，C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}脂肪族，C_{6-10}芳基C_{1-6}脂肪族，C_{2-10}雜環基C_{1-6}脂肪族，C_{3-10}環烷基C_{1-6}脂肪族，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環；

各R^8和R^{8a}獨立地爲 H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-10}雜芳基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

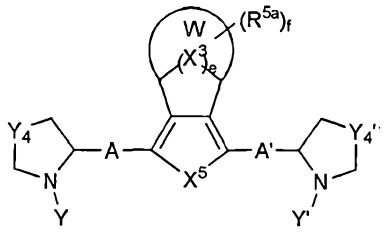
各 Y_4和 Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n$-，-CH=CH-，$-S(=O)_r$-，$-CH_2O$-，$-CH_2S$-，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2$-，$-CHR^{5a}$-或$-CH_2N(R^6)$-；

各 n 獨立地爲 0，1，2 或 3；

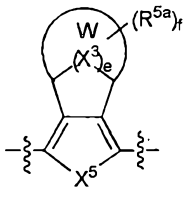
各 p 獨立地爲 0，1，2 或 3；和

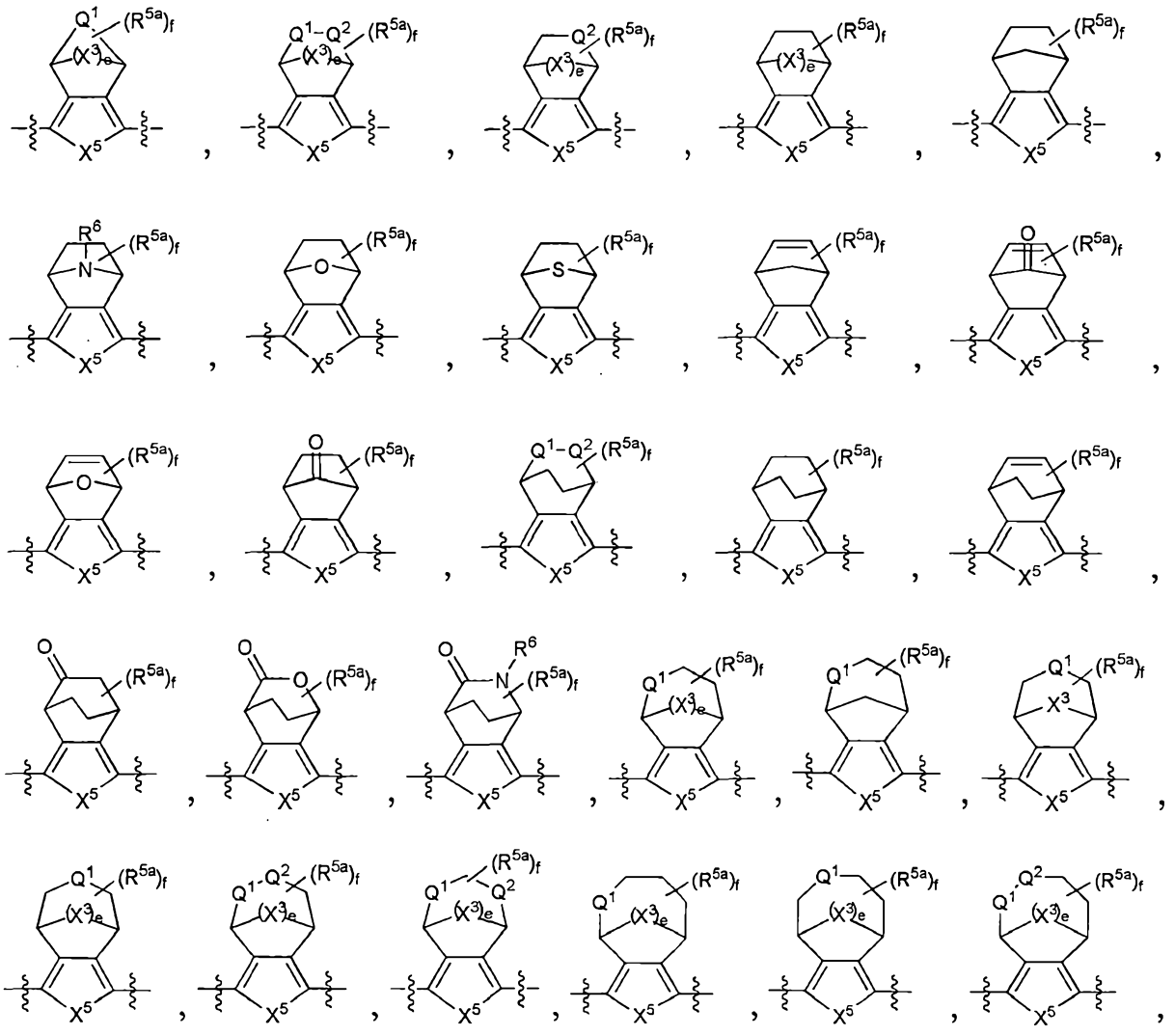
各 r 獨立地爲 0，1，或 2。

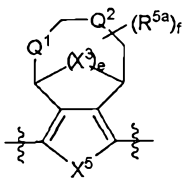
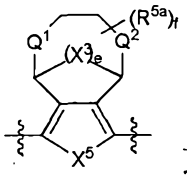
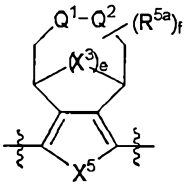
在另外一些實施方案，其爲如式（II’）所示的化合物：



（II’）

其中，  結構單元爲以下的子結構式：





或

；

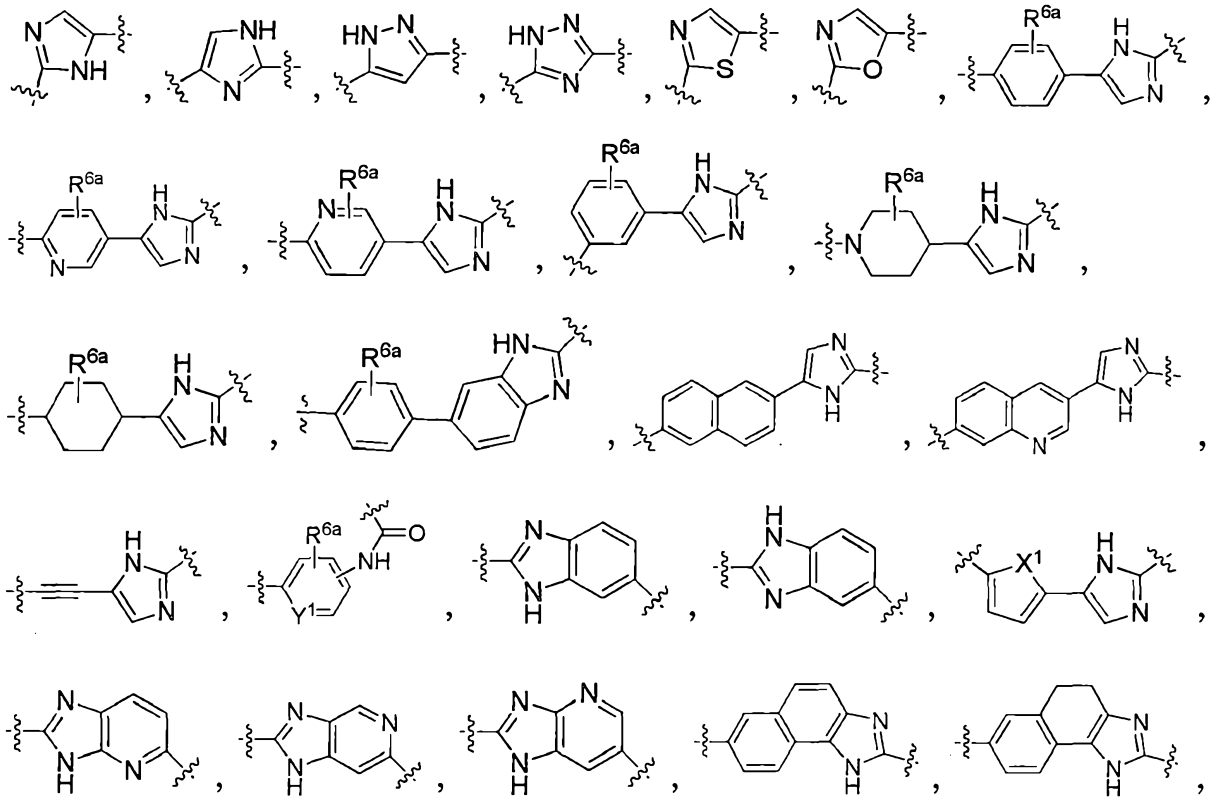
其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

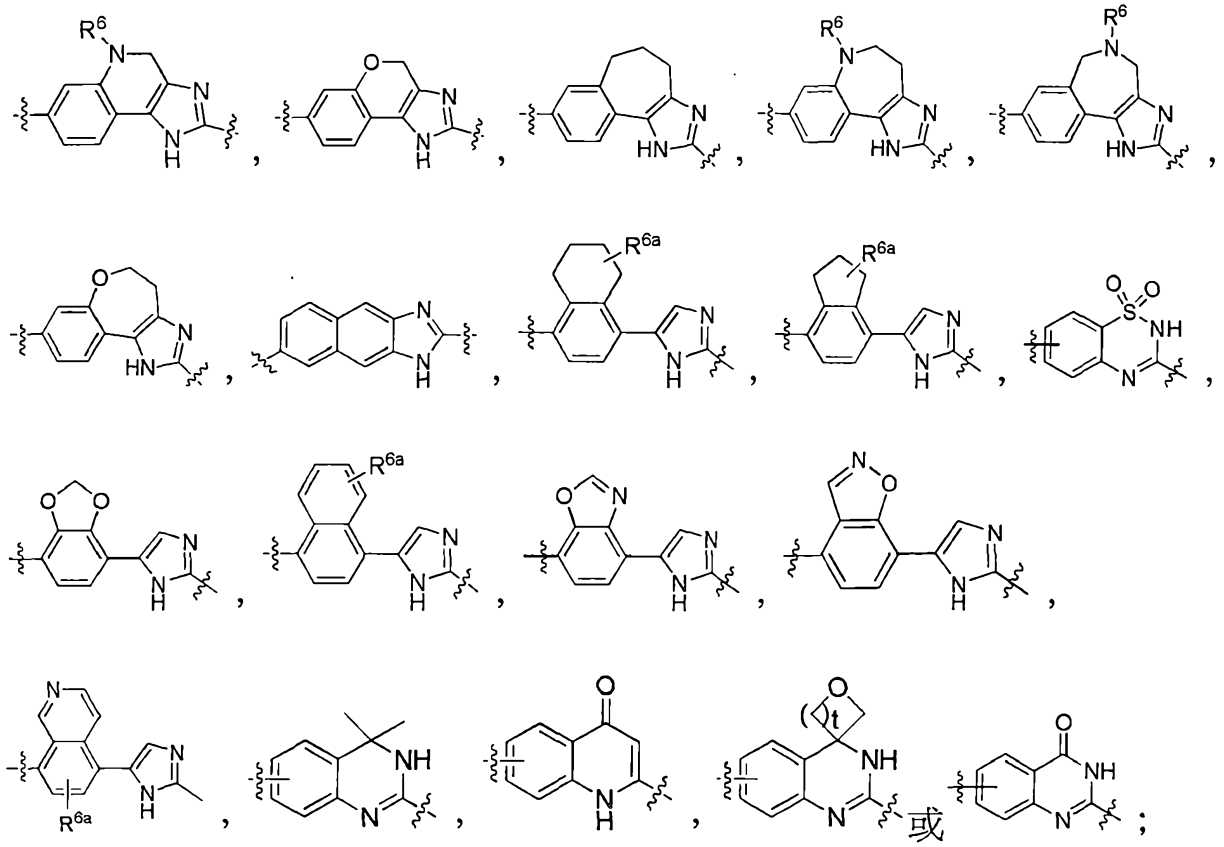
各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 O，S 或 NR^6 時，e 爲 1；

X^5 爲 CR^7R^{7a}，O，S 或 NR^6;

f 爲 0， 1，2，，3 或 4；

各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基-OC(=O)-，C_{1-6} 烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6} 烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷氧基磺醯基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基氧基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-10} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷

氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環；

各R^8和R^{8a}獨立地爲H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-10}雜芳基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；；

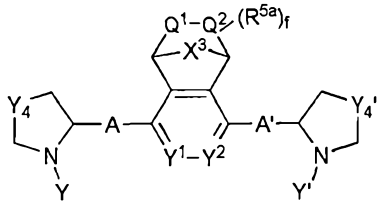
各 Y_4和 Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n$-，-CH=CH-，$-S(=O)_r$-，$-CH_2O$-，$-CH_2S$-，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2$-，$-CHR^{5a}$-或$-CH_2N(R^6)$-;

各n獨立地爲0，1，2或3;

各p獨立地爲0，1，2或3；和

各r獨立地爲0，1，或2。

在另外一些實施方案，其爲如式（III）所示的化合物：



（III），

其中，各Q^1和Q^2獨立地爲O，S，C(=O)，NR^6，或CH_2；

各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

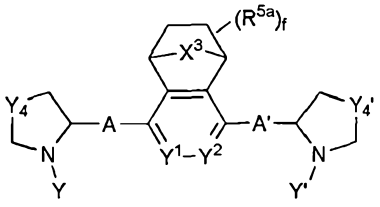
各R^6獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}

烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環；

f爲0，1，2，3或4。

在另外一些實施方案，其爲如式（IV）所示的化合物：



（IV），

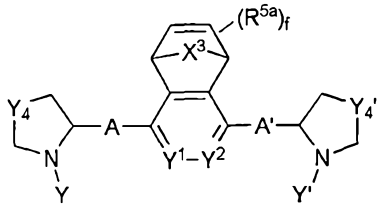
其中，各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

各R^{5a}獨立地爲H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，甾基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

f爲0，1，2或3；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，C_{1-6}烷氨基烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，C_{1-9}雜芳基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（V）所示的化合物：



（V），

其中，各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

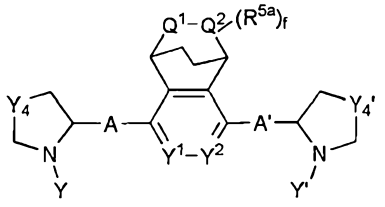
各R^{5a}獨立地爲H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，

C_{1-4}烷基醯基，C_{1-4}烷基醯氧基，C_{1-4}烷氧基醯基，C_{1-4}烷基磺醯基，C_{1-4}烷氧基磺醯基，C_{1-4}烷基亞磺醯基，C_{1-4}烷基磺醯基氧基，C_{1-4}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-8}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

f爲0，1，2或3；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，C_{1-6}烷氨基烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，C_{1-9}雜芳基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（VI）所示的化合物：



（VI），

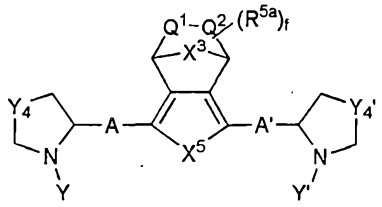
其中，各Q^1和Q^2獨立地爲O，S，C(=O)，NR^6，或CH_2；

各R^{5a}獨立地爲H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4}烷基醯基，C_{1-4}烷基醯氧基，C_{1-4}烷氧基醯基，C_{1-4}烷基磺醯基，C_{1-4}烷氧基磺醯基，C_{1-4}烷基亞磺醯基，C_{1-4}烷基磺醯基氧基，C_{1-4}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-8}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^6獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；

f爲0，1，2，3或4。

在另外一些實施方案，其爲（III'）所示的化合物：



（III’）

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 O，S，C(=O)，NR^6，或 CH_2；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

f 爲 0，1，2 或 3；

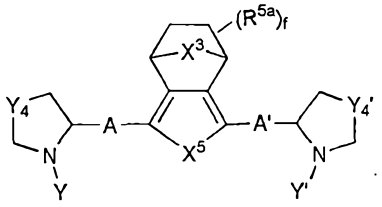
X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，C_{1-6} 烷氨基烷基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{1-9} 雜芳基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（IV’）所示的化合物：



（IV’）

其中，X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6;

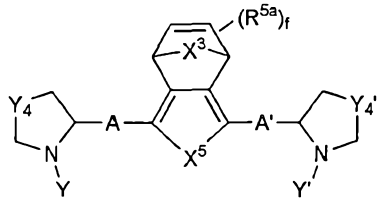
各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

f 爲 0，1， 2 或 3；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，C_{1-6} 烷氨基烷基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{1-9} 雜芳基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲（V'）所示的化合物：



（V'）

其中，各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

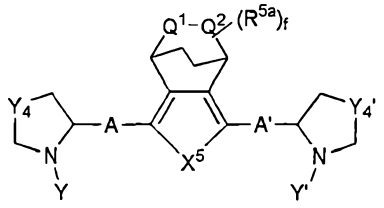
X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，C_{1-6} 烷氨基烷基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{1-9} 雜芳基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲（VI’）所示的化合物：



（VI’）

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 O，S，C(=O)，NR^6，或 CH_2；

f 爲 0，1，2 或 3；

X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基。

在其中一些實施方案，各 Y 和 Y’獨立地爲 α-氨基酸基團，其中 α-氨基酸可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，I，羥基或氰基的取代基所取代。

在另外一些實施方案，其中 α-氨基酸基團爲異亮氨酸，亮氨酸，賴氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，蘇氨酸，色氨酸，纈氨酸，丙氨酸，天冬醯胺，天冬氨酸，谷氨酸，穀醯胺，脯氨酸，絲氨酸，對酪氨酸，精氨酸，組氨酸，半胱氨酸，甘氨酸，肌氨酸，N，N-二甲基甘氨酸，高絲氨酸，正纈氨酸，正亮氨酸，鳥氨酸，高半胱氨酸，高苯丙氨酸，苯基甘氨酸，鄰酪氨酸，間酪氨酸或羥基脯氨酸所形成的基團。

在另外一些實施方案，其中所述 α-氨基酸爲 D 構型。

在另外一些實施方案，其中所述 α-氨基酸爲 L 構型。在另外一些實施

方案，各 Y 和 Y’獨立地爲

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，

$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$ 或

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，各 Y 和 Y’獨立地爲

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，各 Y 和 Y’獨立地爲

$-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-[C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-[C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_n-C(=O)-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-C(=O)-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_n-C(=O)-O-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y 獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-C(=O)-O-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y 獨立地爲-$U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y’獨立地爲-$C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲 $-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-R^{12}$，其中 R^{11}，R^{12} 和與之相連的氮原子形成 4-7 元環。

在另外一些實施方案，其中各 R^9，R^{9a}，R^{10} 和 R^{11} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 獨立地爲 $R^{13a}R^{13}N-$，$-C(=O)R^{13}$，$-C(=S)R^{13}$，$-C(=O)-O-R^{13}$，$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-OC(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-OC(=O)OR^{13}$，$-N(R^{13})C(=O)NR^{13}R^{13a}$，$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$，$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$，$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2-$，$R^{13}S(=O)_2N(R^{13a})-$，$R^{13}OS(=O)_2-$，$C_{1-6}$ 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，或 R^{11}， R^{12} 和與之相連的氮原子形成 4-7 元環；和

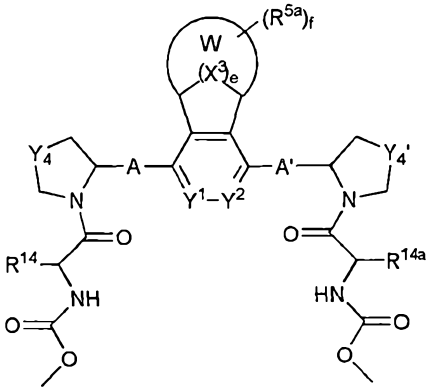
各 R^{13} 和 R^{13a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基。

在另外一些實施方案，其中，各 R^9，R^{9a}，R^{10} 和 R^{11} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丙基，環己基，異丁基或苯基；

各 R^{12} 獨立地爲 $-C(=O)R^{13}$，$-C(=O)-O-R^{13}$，$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$，甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎啉基，或呱啶基，或 R^{11}， R^{12} 和與之相連的氮原子形成 4-7 元環；和

各 R^{13} 和 R^{13a} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎啉基，或吡啶基。

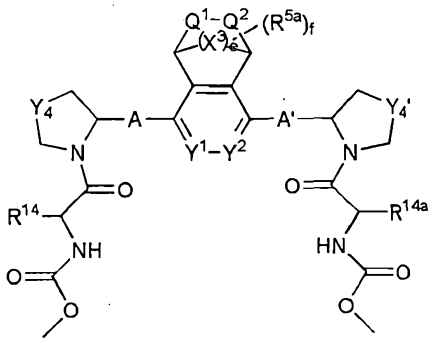
在另外一些實施方案，其爲如式（VII）所示的化合物：



（VII），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基。

在另外一些實施方案，其爲如式（VIII）所示的化合物：



（VIII），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-3} 羥基烷基，甲基，乙基，異丙基，異丁基，叔丁基，烯丙基，炔丙基，三氟乙基，苯基，吡喃基，嗎啉基，$-NR^7R^{7a}$，苄基，呱嗪基，環戊基，環丙基，環己基，或 C_{1-9} 雜芳基；

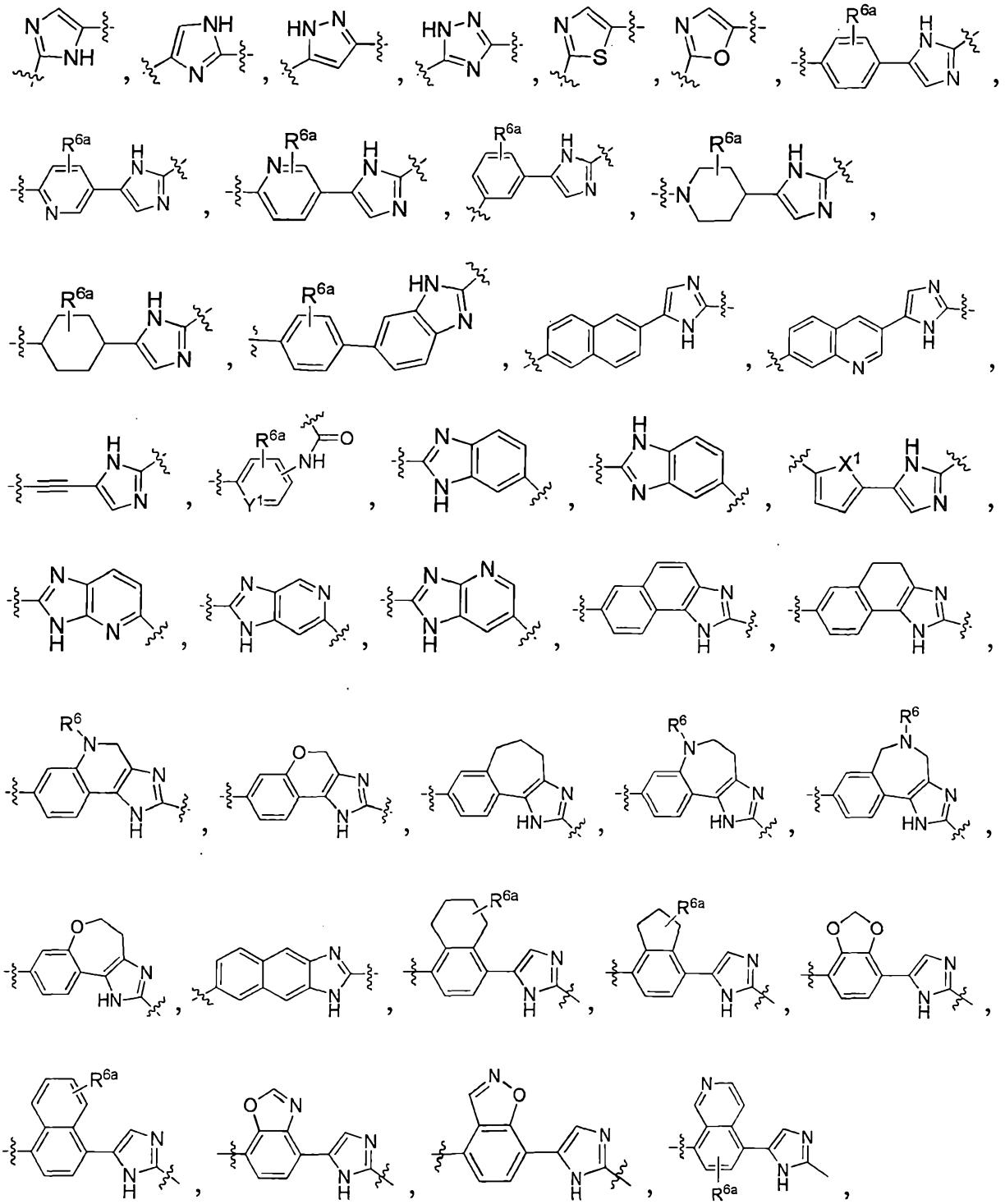
各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

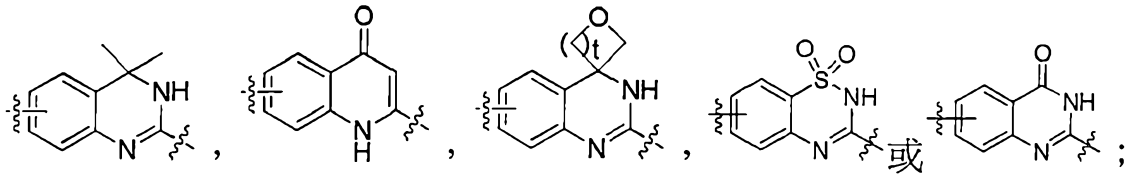
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3 或 4；且當 X^3 爲 O，S，C(=O)或 NR^6 時，e 爲 1；

f 獨立的爲 0，1，2，3 或 4；

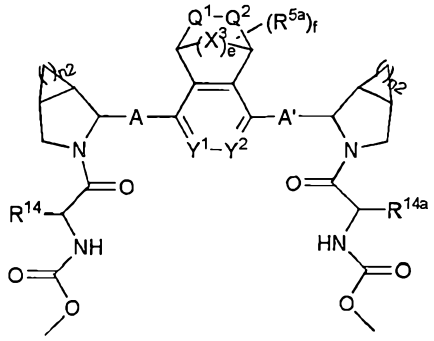
各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





各 Y_4 和 Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n-$，-CH=CH-，$-S(=O)_r-$，$-CH_2O-$，$-CH_2S-$，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2-$，$-CHR^{5a}-$或$-CH_2N(R^6)-$。

在其中一些實施方案，其爲如式（IX）所示的化合物：

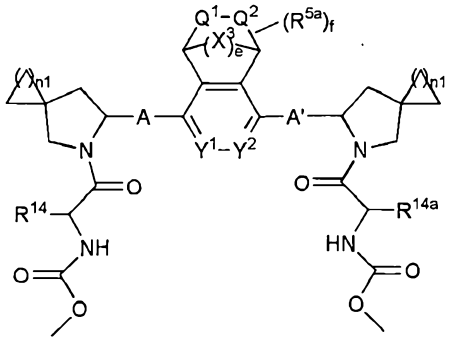


（IX），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；和

各 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

在其中一些實施方案，其爲如式（X）所示的結構：



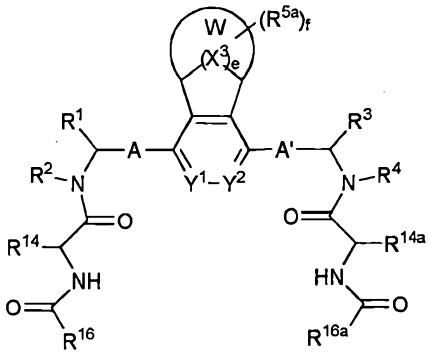
（X），

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；和

各 n_1 獨立地爲 1，2，3 或 4。

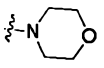
在其中一些實施方案，其爲如式（XI）所示的化合物

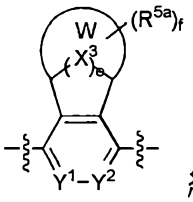


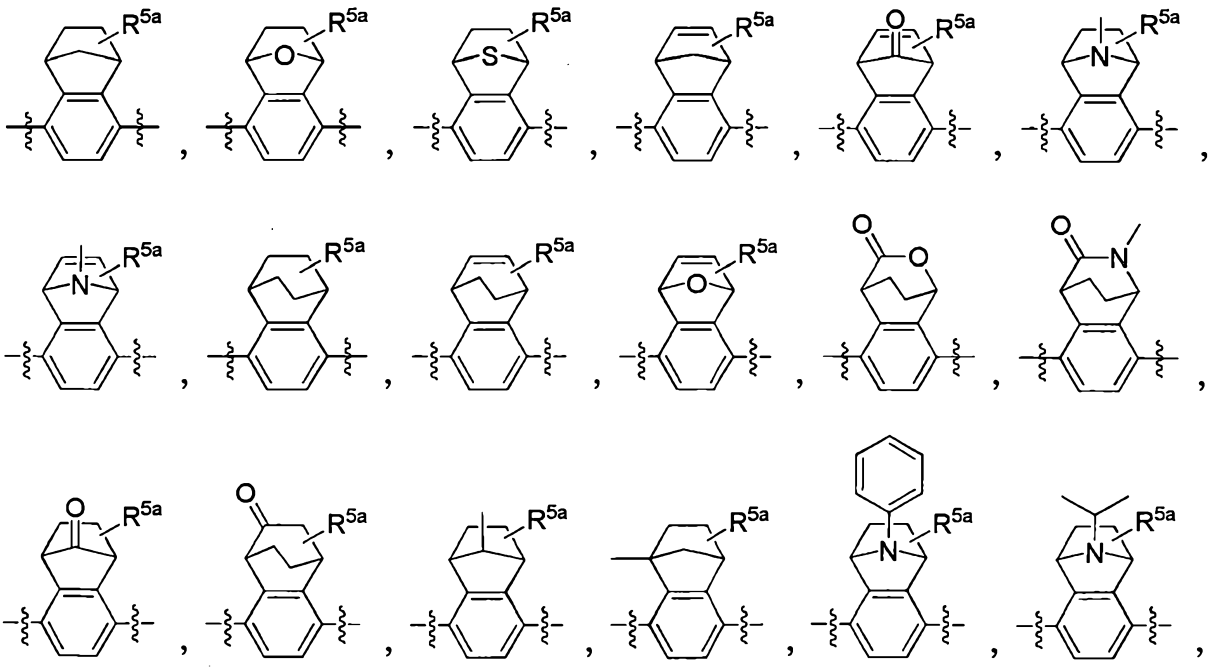
（XI），

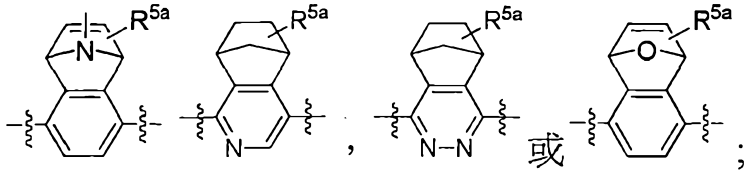
其中，R^{5a} 爲 H，氘，甲基，乙基，F，Cl，Br，或 I；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，苯基，環己基，1-甲基丙基，異丙基，或叔丁基；

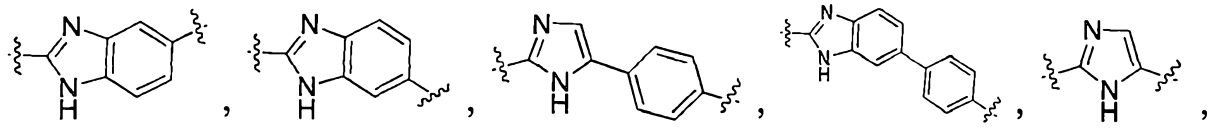
各 R^{16} 和 R^{16a} 獨立地爲羥基，甲氧基，乙氧基，苯氧基，  ，或叔丁氧基；

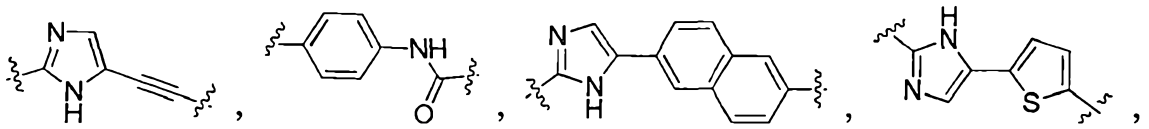
其中  結構單元選自以下子結構式：

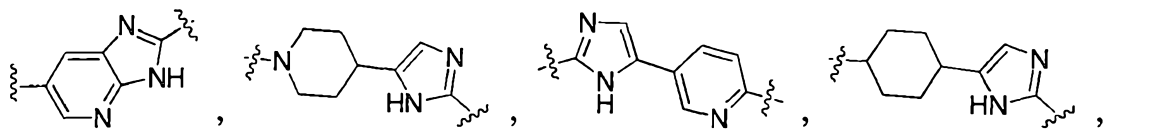


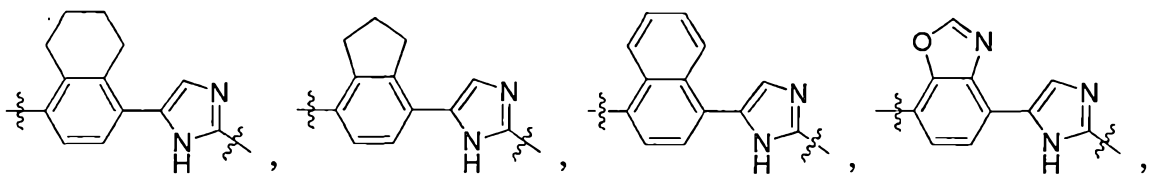


各 A 和 A'獨立地爲：

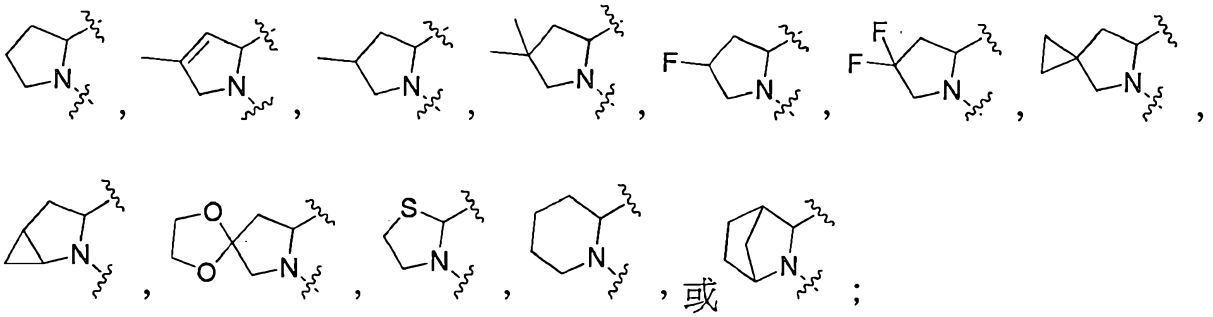




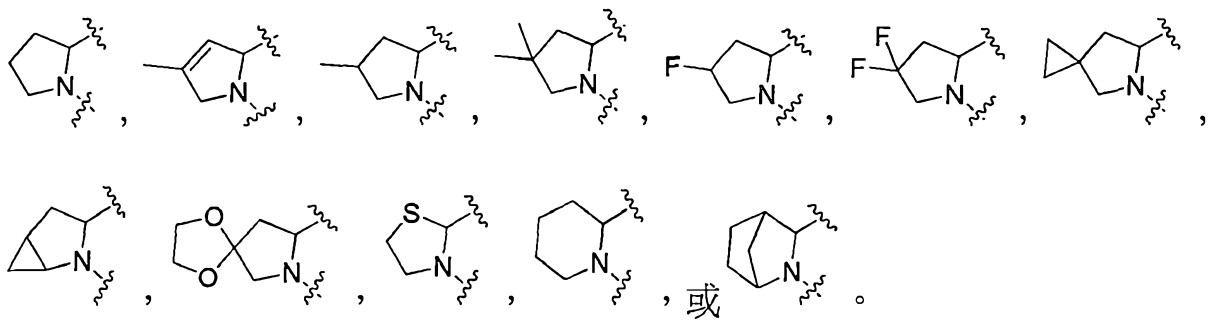




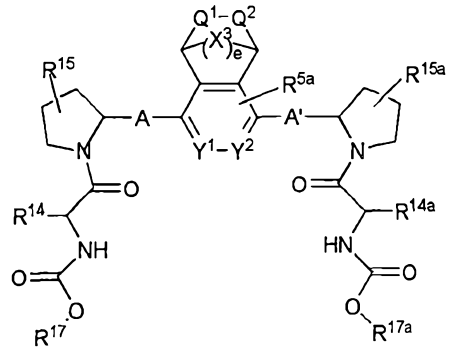
其中 R^1， R^2 和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：



其中 R^3， R^4 和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：



在另外一些實施方案，其爲如式（XII）所示的化合物



（XII），

其中，R^{5a}爲 H，氘，或甲基；

各 Q^1和 Q^2獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

各 Y^1和 Y^2獨立地爲 N 或 CR^7；

各 R^7獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丙基，苯基，F， Cl，Br，I，OH，氰基；

各 R^{14}和 R^{14a}獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丁基，環己基，苯基或異丙基；

各 R^{15}和 R^{15a}獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，甲基，乙基，異丙基，或叔丁基；

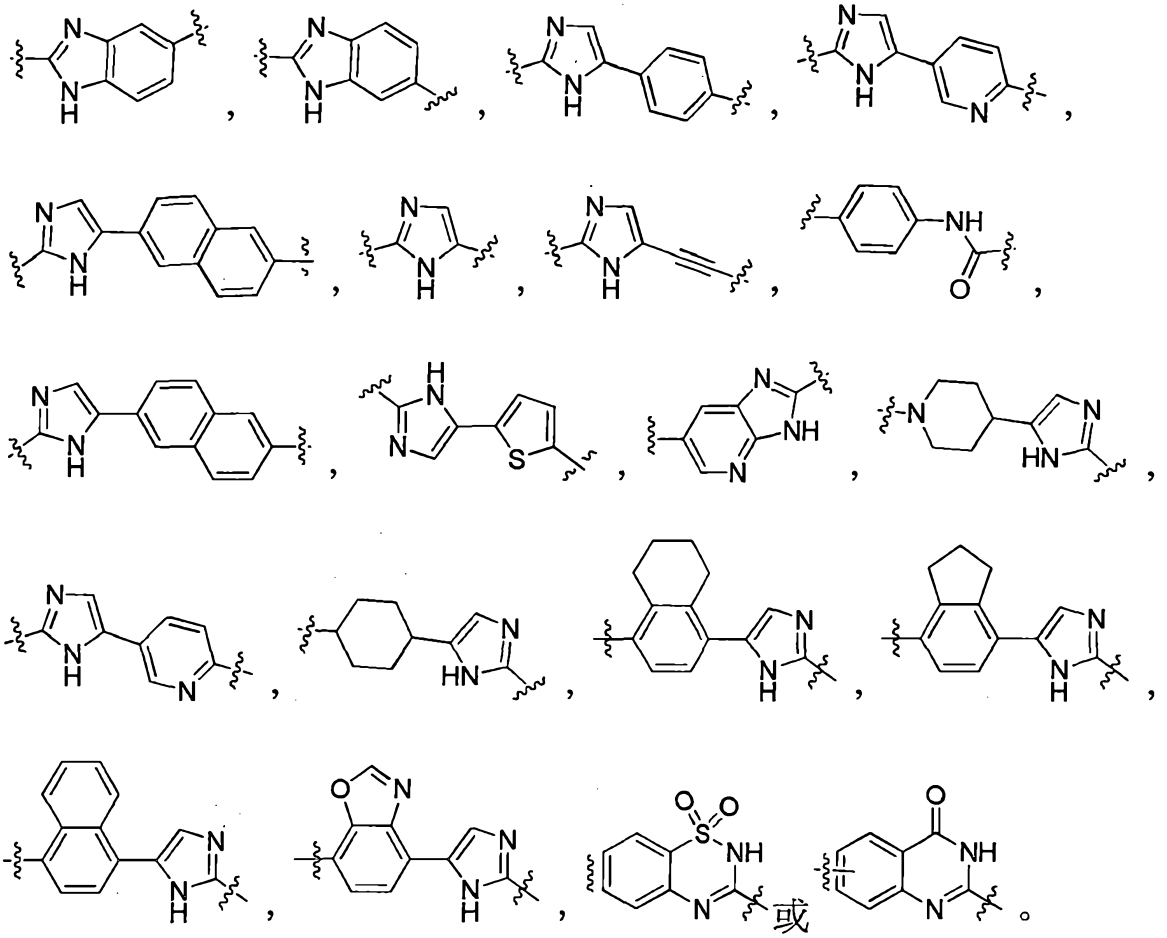
各 R^{17}和 R^{17a}獨立地爲甲基，苯基或乙基；

各 X^3獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CH_2；

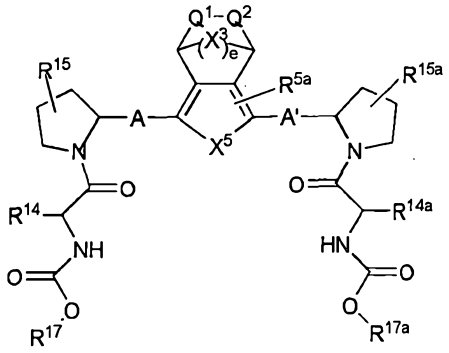
各 R^6獨立地爲氫，氘，甲基，乙基，環己基，苯基或異丙基；

e 爲 0，1，2，或 3；且當 X^3爲 S，O 或 NR^6時，e 爲 1；

各 A 和 A’獨立地爲：



在其中一些實施方案，其爲如式（XII’）所示的化合物：



（XII’）

其中，R^{5a}爲 H，氘，或甲基；

各 Q^1和 Q^2獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

X^5爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{14}和 R^{14a}獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丁基，環己基，苯基或異丙基；

各 R^{15}和 R^{15a}獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，甲基，乙基，異丙基，或叔丁基；

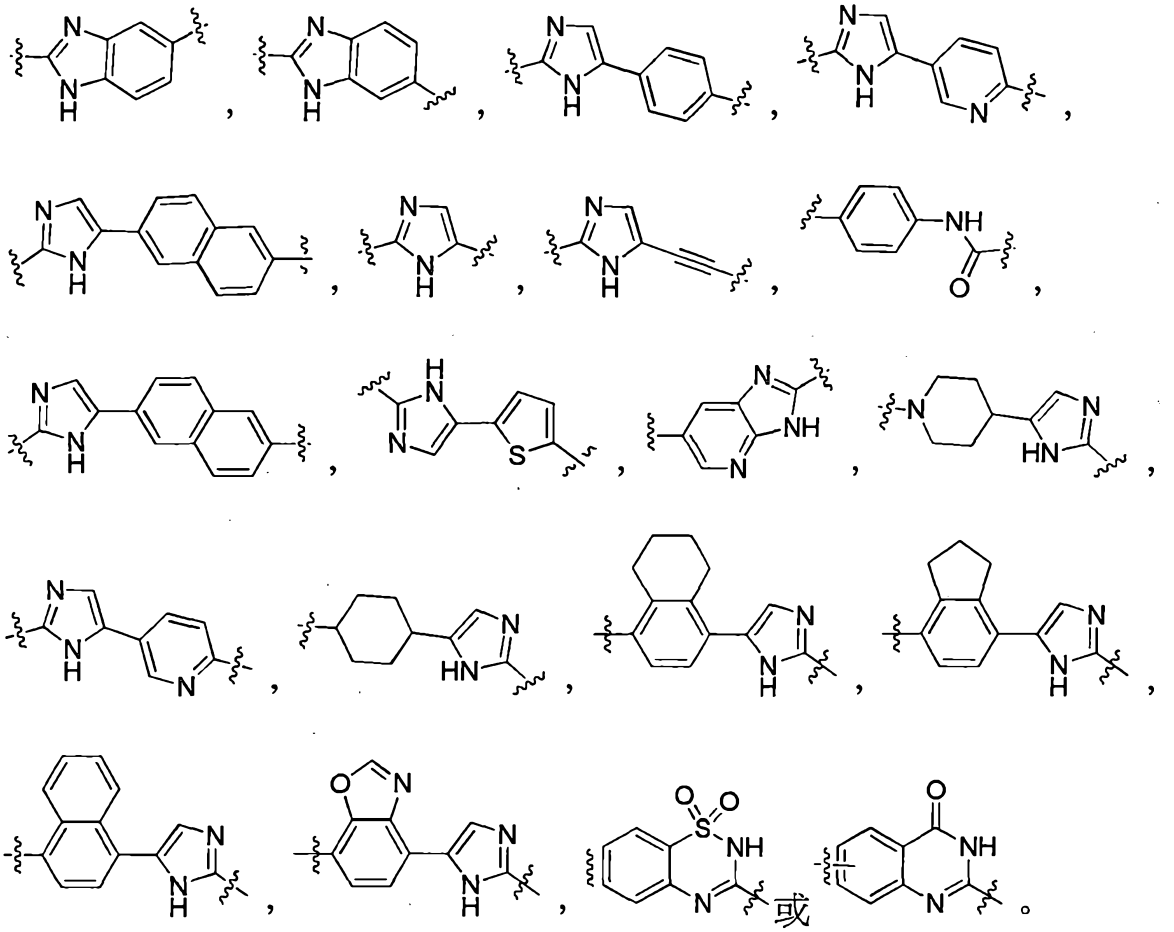
各 R^{17} 和 R^{17a} 獨立地爲甲基，苯基或乙基；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CH_2；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，甲基，乙基，環己基，苯基或異丙基；

e 爲 0，1，2，或 3；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

各 A 和 A'獨立地爲：



一方面，本發明涉及一種藥物組合物包含本發明的化合物，及其藥學上可接受的載體，賦形劑，稀釋劑，輔劑，媒介物，或它們的組合。

在其中一些實施方案，本發明所述的藥物組合物，其更進一步地包含抗 HCV 的藥物。

在另外一些實施方案，本發明所述的藥物組合物，其中所述抗 HCV 的藥物爲干擾素，利巴韋林，白介素 2，白介素 6，白介素 12，促進產生 1 型輔助性 T 細胞應答的化合物，干擾 RNA，反義 RNA，咪喹莫德，肌苷 5'-單磷酸脫氫酶抑制劑，金剛烷胺，金剛乙胺，三氮唑核苷，巴維昔單抗（Bavituximab），Civacir™，波普瑞韋(boceprevir)，*替拉瑞韋*(telaprevir)，

埃羅替尼（erlotinib），daclatasvir，simeprevir，asunaprevir，vaniprevir，faldaprevir，ABT-450，danoprevir，sovaprevir，MK-5172，vedroprevir，BZF-961，GS-9256，narlaprevir，ANA975，ABT-267，EDP239，PPI-668，GS-5816，samatasvir（IDX-719），MK-8742，MK-8325，GSK-2336805，PPI-461，TMC-435，MK-7009，BI-2013335，ciluprevir，BMS-650032，ACH-1625，ACH-1095，VX-985，IDX-375，VX-500，VX-813，PHX-1766，PHX-2054，IDX-136，IDX-316，EP-013420，VBY-376，TMC-649128，R-7128，PSI-7977，INX-189，IDX-184，IDX102，R1479，UNX-08189，PSI-6130，PSI-938，PSI-879，HCV-796，HCV-371，VCH-916，VCH-222，ANA-598，MK-3281，ABT-333，ABT-072，PF-00868554，BI-207127，GS-9190，A-837093，JKT-109，GL-59728，GL-60667，AZD-2795，TMC647055 或其組合。

在另外一些實施方案，本發明所述的藥物組合物，其中干擾素爲干擾素 α-2b，聚乙二醇化的干擾素 α，干擾素 α-2a，聚乙二醇化的干擾素 α-2a，複合 α 干擾素，或干擾素 γ。

在另外一些實施方案，其更進一步地包含至少一種 HCV 抑制劑，所述的 HCV 抑制劑抑制 HCV 病毒蛋白、HCV 複製過程或抑制 HCV 病毒蛋白並抑制 HCV 複製過程，其中所述的 HCV 病毒蛋白選自螺旋酶、蛋白酶、聚合酶、金屬蛋白酶、絲氨酸蛋白酶，非結構蛋白 NS4A、非結構蛋白 NS5A 和非結構蛋白 NS4B，其中所述 HCV 複製過程選自 HCV 進入、HCV 組裝、HCV 釋放、內部核糖體進入點(IRES) 和肌苷單磷酸脫氫酶(IMPDH)。

在另外一些實施方案，本發明所述的化合物或藥物組合物，其用於抑制 HCV 病毒蛋白、HCV 複製過程或抑制 HCV 病毒蛋白並抑制 HCV 複製過程，其中所述的 HCV 病毒蛋白選自螺旋酶、蛋白酶、聚合酶、金屬蛋白酶、絲氨酸蛋白酶，非結構蛋白 NS4A、非結構蛋白 NS5A 和非結構蛋白 NS4B，其中所述 HCV 複製過程選自 HCV 進入、HCV 組裝、HCV 釋放、內部核糖體進入點(IRES) 和肌苷單磷酸脫氫酶(IMPDH)。

另一方面，本發明所述的化合物或藥物組合物用於預防、處理、治療

或減輕患者的 HCV 感染或丙型肝炎疾病。

另一方面，本發明所述的化合物或藥物組合物在製備用於預防、處理、治療或減輕患者的 HCV 感染或丙型肝炎疾病的藥品中的用途。

另一方面，本發明涉及本發明化合物或藥物組合物可用來製備用於預防、處理、治療或減輕患者丙型肝炎疾病的藥品的用途，包括給予患者有效量的如本發明所述化合物或本發明所述的藥物組合物。

本發明另一方面涉及式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(II')、(III')、(IV')、(V')、(VI')或(XII')所包含的化合物的製備、分離和純化的方法。

前面所述內容只概述了本發明的某些方面，但並不限於這些方面。這些方面及其他的方面的內容將在下面作更加具體完整的描述。

【圖式簡單說明】

【0001】 無。

【實施方式】

定義和一般術語

本發明將會把確定的具體化的內容所對應的文獻詳細列出，實施例都伴隨有結構式和化學式的圖解。本發明有預期地涵蓋所有的選擇餘地、變體和同等物，這些可能如申請專利範圍所定義的那樣包含在現有發明領域。所屬領域的技術人員將識別許多類似或等同於在此所描述的方法和物質，這些可以應用於本發明的實踐中去。本發明絕非限於方法和物質的描述。有很多文獻和相似的物質與本發明申請相區別或抵觸，其中包括但絕不限於術語的定義，術語的用法，描述的技術，或如本發明申請所控制的範圍。

本發明將應用以下定義除非其他方面表明。根據本發明的目的，化學元素根據元素週期表，CAS 版本和化學物理手冊，75th Ed.，1994 來定義。另外，有機化學一般原理見"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito：1999, 和"March's Advanced Organic Chemistry", Michael B. Smith 和 Jerry March, John Wiley & Sons, New

York：2007，所有上述參考文獻均通過引用併入本文中。

如本發明所描述的，本發明的化合物可以任選地被一個或多個取代基所取代，如上面的通式化合物，或者如實施例裡面特殊的例子，子類，和本發明所包含的一類化合物。應瞭解“任選取代的”這個術語與“取代或未取代的”這個術語可以交換使用。一般而言，術語“任選地”不論是否位於術語“取代的”之前，表示所給結構中的一個或多個氫原子被具體取代基所取代。除非其他方面表明，一個任選的取代基團可以有一個取代基在基團各個可取代的位置進行取代。當所給出的結構式中不只一個位置能被選自具體基團的一個或多個取代基所取代，那麼取代基可以相同或不同地在各個位置取代。其中所述的取代基可以是，但並不限於，氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷硫基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基，雜芳氧基，氧代(=O)，羧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)，烷基-C(=O)，烷基-S(=O)，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$，羧基烷氧基等等。

本發明使用的術語“脂肪族基”或“脂肪基”，表示直鏈(即非支鏈)或支鏈，取代或未取代的完全飽和或含有一個或多個不飽和度的烴基。除非另外詳細說明，脂肪族基含有 1-20 個碳原子，其中一些實施方案是，脂肪族基含有 1-10 個碳原子，另外一些實施方案是，脂肪族基含有 1-8 個碳原子，另外一些實施方案是，脂肪族基含有 1-6 個碳原子，另外一些實施方案是，脂肪族基含有 1-4 個碳原子，另外一些實施方案是，脂肪族基含有 1-3 個碳原子。合適的脂肪族基包括，但並不限於，直鏈或支鏈，取代或未取代的烷基，烯基或炔基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，叔丁基，己基，異丁基，仲丁基，乙烯基等。

本發明使用的術語“鹵代脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個相同或不同的鹵原子所取代，其中脂肪族基具有如本發明所述的含義，鹵原子即氟、氯、溴或碘，這樣的實例包括，但並不限於三氟甲基，三氟乙基，氯甲基，2-氯乙烯基等。

本發明使用的術語“羥基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個羥基基團所取代，其中脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，

但並不限於羥乙基，2-羥基丙基，羥甲基等。

本發明使用的術語“氨基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個氨基基團所取代，其中脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於氨基甲基，2-氨基乙基，2-氨基異丙基等。

本發明使用的術語“烷基”表示 1-20 個碳原子，或 1-10 個碳原子，或 1-8 個碳原子，或 1-6 個碳原子，或 1-4 個碳原子，或 1-3 個碳原子的飽和直鏈或支鏈的單價烴基，其中烷基可以獨立且任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。烷基的實例包括，但並不限於，甲基(Me，$-CH_3$)，乙基 (Et，$-CH_2CH_3$)，正丙基(n-Pr，$-CH_2CH_2CH_3$)，異丙基(i-Pr，$-CH(CH_3)_2$)，正丁基(n-Bu，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)，異丁基 (i-Bu，$-CH_2CH(CH_3)_2$)，仲丁基(s-Bu，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)，叔丁基(t-Bu，$-C(CH_3)_3$)，正戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)，3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)，3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)，2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)，正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)，3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)，2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)，4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)，3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)，2，3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)，3，3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)，正庚基，正辛基，等等。術語“烷基”和其首碼“烷”在此處使用，都包含直鏈和支鏈的飽和碳鏈。術語“烷撐”在此處使用，表示從直鏈或支鏈飽和碳氫化物消去兩個氫原子得到的飽和二價烴基，這樣的實例包括，但並不限於，亞甲基，次乙基，次異丙基等等。

術語“烯基”表示 2-12 個碳原子，或 2-8 個碳原子，或 2-6 個碳原子，或 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的一價烴基，其中至少一個位置爲不飽和狀態，即一個 C-C 爲 sp^2 雙鍵，其中烯基基團可以獨立且任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代，包括基團有“反”，“順”或“E”，“Z”的定位，其中烯基具體的實例包括，但並不限於，乙烯基($-CH=CH_2$)，

烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)，等等。

術語“炔基”表示 2-12 個碳原子，或 2-8 個碳原子，或 2-6 個碳原子，或 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的一價烴基，其中至少一個位置爲不飽和狀態，即一個 C-C 爲 sp 三鍵，其中炔基基團可以獨立且任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代，其中炔基具體的實例包括，但並不限於，乙炔基(-C≡CH)，炔丙基(-$CH_2C\equiv CH$)，等等。

術語“羥基取代的烷基”表示烷基基團被一個或多個羥基基團所取代，其中烷基基團具有本發明所述的含義。這樣的實例包含，但並不限於羥甲基，羥乙基，1，2-二羥基乙基等。

本發明使用的術語“鹵代烷基”表示烷基基團被一個或多個相同或不同的鹵原子所取代，其中烷基基團具有如本發明所述的含義，鹵原子即氟、氯、溴或碘，這樣的實例包括，但並不限於三氟甲基，三氟乙基，氯甲基，氟甲基等。

本發明使用的術語“羥基烷基”表示烷基基團被一個或多個羥基基團所取代，其中烷基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於羥乙基，2-羥基丙基，羥甲基等。

本發明使用的術語“氨基烷基”表示烷基基團被一個或多個氨基基團所取代，其中烷基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於氨基甲基，2-氨基乙基，2-氨基異丙基等。

術語“亞烷基”表示從直鏈或支鏈的飽和烴基中去掉兩個氫原子所得到的飽和的二價烴基基團。並且所述亞烷基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，或芳氧基。這樣的實例包括，但並不限於，亞甲基，亞乙基，亞異丙基，乙烷-1，1-二基， 2-甲氧基丙烷-1，1-二基，2-羥基丙烷-1，1-二基，2-甲基-2-羥基丙烷-1，1-二基等等。

術語“亞烯基”表示從直鏈或支鏈的烯烴中去掉兩個氫原子所得到的烯烴基基團。並且所述亞烯基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，或芳氧基。這樣的實例包括，但

並不限於，亞乙烯基，亞異丙烯基，3-甲氧基丙烯-1，1-二基，2-甲基丁烯-1，1-二基等等。

術語“亞碳環基”(“亞環烷基”)表示含有3-12個碳原子的單環或7-12個碳原子的雙環去掉兩個氫原子所得到的飽和二價碳氫環，其中碳環基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，亞環丙基，亞環丁基，亞環戊基，亞環己基，1-環戊-1-亞烯基，1-環戊-2-亞烯基等。

術語“亞雜環基”表示單環，雙環或三環體系，其中環上一個或多個原子獨立地選自雜原子，並且可以是完全飽和的或包含一個或多個不飽和度，但不屬於芳香族類，具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中雜環基基團具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於，呱啶-1，4-二基，呱嗪-1，4-二基，四氫呋喃-2，4-二基，四氫呋喃-3，4-二基，氮雜環丁烷-1，3-二基，吡咯烷-1，3-二基等。

術語“亞雜環基烷基”表示雜環基烷基去掉兩個氫原子所得到的基團，其中雜環基烷基具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於嗎啉-4-甲基亞甲基，呱啶-N-甲基亞甲基，呱嗪-4-乙基-1-基，呱啶-4-甲基-1-基，呱啶-4-乙基-1-基，吡咯烷-2-甲基-1-基等。

術語“鹵代亞烷基”表示鹵代烷基部分具有兩個連接點與分子其餘部分相連。其中亞烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於二氟代亞甲基等。

術語“亞芳基”表示芳基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連。其中芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，亞苯基，亞對氟苯基等。

術語“亞芳烷基”表示芳烷基體系有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中芳烷基具有如本發明所述的含義。這樣的實例包含，但並不限於苯甲撐，苯乙撐等。

術語“亞雜芳基”表示雜芳基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連。其中雜芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，亞吡啶基，亞吡咯基，亞噻唑基，亞咪唑基等。

術語“亞雜芳基烷基”表示雜芳基烷基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中雜芳基烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，

但並不限於吡啶-2-乙撐，噻唑-2-甲撐，咪唑-2-乙撐，嘧啶-2-甲撐等

術語“亞稠合雙環基”表示稠合雙環體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中稠合雙環基具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於雙環[3.1.0]己烷-3，6-二基等。

術語“亞稠合雜雙環基”表示稠合雜雙環體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連。這樣的實例包含，但並不限於3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3，6-二基等。

術語“亞稠合雙環基烷基”表示稠合雙環基烷基具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中稠合雙環基烷基具有如本發明所述的含義。

術語“亞稠合雜雙環基烷基”表示稠合雜雙環基烷基具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中稠合雜雙環基烷基具有如本發明所述的含義。

術語“亞螺雙環基”表示螺雙環體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中螺雙環基具有如本發明所述的含義。這樣的實例包含，但並不限於5-螺[2.4]庚烷-5，7-二基，螺[4.4]壬烷-2，7-二基等。

術語“亞螺雜雙環基”表示螺雜雙環體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中螺雜雙環基具有如本發明所述的含義。這樣的實例包含，但並不限於5-氮雜螺[2.4]庚烷-5，7-二基， 2-氮雜螺[4.4]壬烷-2，7-二基等。

術語“亞螺雙環基烷基”表示螺雙環基烷基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中螺雙環基烷基具有如本發明所述的含義。

術語“亞螺雜雙環基烷基”表示螺雜雙環基烷基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中螺雜雙環基烷基具有如本發明所述的含義。

術語“雜烷基”表示烷基鏈中可以插入一個或多個雜原子，其中烷基基團和雜原子具有如本發明所述的含義。除非另外詳細說明，雜烷基基團含有 1-10 個碳原子，另外一些實施方案是，雜烷基基團含有 1-8 個碳原子，另外一些實施方案是，雜烷基基團含有 1-6 個碳原子，另外一些實施方案是，雜烷基基團含有 1-4 個碳原子，另外一些實施方案是，雜烷基基團含有 1-3 個碳原子。這樣的實例包括，但並不限於，CH_3OCH_2-，$CH_3CH_2OCH_2$-，CH_3SCH_2-，$(CH_3)_2NCH_2$-，$(CH_3)_2CH_2OCH_2$-，$CH_3OCH_2CH_2$-，$CH_3CH_2OCH_2CH_2$-等。

術語“脂環族基”、“環狀脂肪族基”、“碳環”、“碳環基”、或“環烷基”

是指一價或多價，非芳香族，飽和或部分不飽和的環，且不包含雜原子，其中包括 3-12 個碳原子的單環或 7-12 個碳原子的二環。具有 7-12 個原子的雙環碳環可以是二環[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]體系，同時具有 9 或 10 個原子的雙環碳環可以是二環[5,6]或[6,6]體系。合適的環狀脂肪族基包括，但並不限於，環烷基，環烯基和環炔基。環狀脂肪族基的實例包括，但絕不限於，環丙基，環丁基，環戊基，1-環戊基-1-烯基，1-環戊基-2-烯基，1-環戊基-3-烯基，環己基，1-環己基-1-烯基，1-環己基-2-烯基，1-環己基-3-烯基，環己二烯基，環庚基，環辛基，環壬基，環癸基，環十一烷基，環十二烷基等等。並且所述“環狀脂肪族基”或“碳環”、“碳環基”、“環烷基”可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)，烷基-C(=O)，烷基-S(=O)，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$，羧基烷氧基等等。

術語“環烷基氧基”或“碳環基氧基”包括任選取代的環烷基或碳環基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與其餘分子相連，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氧基，環戊基氧基，環己基氧基，羥基取代的環丙基氧基等。

術語“環烷基氨基”表示氨基基團被一個或兩個任選取代的環烷基基團所取代，其中環烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氨基，環戊基氨基，環己基氨基，羥基取代的環丙基氨基，二環己基氨基，二環丙基氨基等。

術語“碳環基氧基烷氧基”表示烷氧基被一個或多個碳環基氧基基團所取代，其中烷氧基和碳環基氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氧基甲氧基，環丙基氧基乙氧基，環戊基氧基乙氧基，環己基氧基乙氧基，環己烯基-3-氧基乙氧基等。

術語“環烷基氧基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個任選取代的環烷基氧基基團所取代，其中脂肪族基和環烷基氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氧基甲基，環丙基氧基乙基，環戊基氧基甲基，環戊基氧基乙基，環己基氧基乙基，鹵代環

丙基氧基乙基等。

術語“環烷基氨基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個任選取代的環烷基氨基基團所取代，其中脂肪族基和環烷基氨基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氨基甲基，環丙基氨基乙基，環戊基氨基甲基，環戊基氨基乙基，環己基氨基乙基，鹵代環丙基氨基乙基等。

術語“環烷基脂肪族基”表示脂肪族基可被一個或多個環烷基基團所取代，其中環烷基和脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基甲基，環丙基乙基，環丙基丙基，環戊基甲基，環己基乙基等。

術語“環烷基烷氧基”(“碳環基烷氧基”)表示烷氧基基團被一個或多個環烷基(“碳環基”)基團所取代，其中環烷基(“碳環基”)基團和烷氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基甲氧基，環丙基乙氧基，環戊基乙氧基，環己基乙氧基，環己基甲氧基，環丙基丙氧基等。

術語“雜環”，“雜環基”，“雜脂環族”或“雜環的”在此處可交換使用，都是指單環，雙環，或三環體系，其中環上一個或多個碳原子獨立且任選地被雜原子所取代，所述雜原子具有如本發明所述的含義，環可以是完全飽和的或包含一個或多個不飽和度，但絕不是芳香族類，只有一個連接點連接到其他分子上去。一個或多個環上的氫原子獨立且任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。其中一些實施方案是，“雜環”，“雜環基”，“雜脂環族”或“雜環的”基團是 3-7 元環的單環(1-6 個碳原子和選自 N，O，P，S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到例如 SO，SO_2，PO，PO_2 的基團，當所述的環爲三元環時，其中只有一個雜原子)，或 7-10 元的雙環(4-9 個碳原子和選自 N，O，P，S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到例如 SO，SO_2，PO，PO_2 的基團)。

雜環基可以是碳基或雜原子基。“雜環基”同樣也包括雜環基團與飽和或部分不飽和環或雜環併合所形成的基團。雜環的實例包括，但並不限於，吡咯烷基，四氫呋喃基，二氫呋喃基，四氫噻吩基，四氫吡喃基，

二氫吡喃基，四氫噻喃基，呱啶基，嗎啉基，硫代嗎啉基，噻噁烷基，噻唑烷基，噁唑烷基，呱嗪基，高呱嗪基，氮雜環丁基，氧雜環丁基，硫雜環丁基，呱啶基，高呱啶基，環氧丙基，氮雜環庚基，氧雜環庚基，硫雜環庚基，4-甲氧基-呱啶-1-基，1,2,3,6-四氫吡啶-1-基，氧氮雜萘基，二氮雜萘基，硫氮雜萘基，吡咯啉-1-基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，二氫吲哚基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，二氧雜環己基，1,3-二氧戊基，吡唑啉基，二噻烷基，二噻茂烷基，二氫噻吩基，吡唑烷基咪唑啉基，咪唑烷基，1,2,3,4-四氫異喹啉基，1,2,6-噻二嗪烷 1,1-二氧代-2-基，4-羥基-1,4-氮雜磷烷 4-氧化物-1-基，2-羥基-1-(呱嗪-1-基)乙酮-4-基，2-羥基-1-(5,6-二氫-1,2,4-三嗪-1(4H)-基)乙酮-4-基，5,6-二氫-4H-1,2,4-噁二嗪-4-基，2-羥基-1-(5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮-4-基，3-氮雜雙環[3.1.0]己基，3-氮雜雙環[4.1.0]庚基，氮雜雙環[2.2.2]己基，2-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑[1,5-c]嘧啶-6-基，4,5,6,7-四氫異噁唑[4,3-c]吡啶-5-基，3H-吲哚基 2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基，2-氧-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-5-基，喹嗪基和 N-吡啶基尿素。雜環基團的實例還包括，1,1-二氧代硫代嗎啉基，和其中環上兩個碳原子被氧原子所取代如嘧啶二酮基。並且所述雜環基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氧代(=O)，羥基，氨基，鹵素，氰基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)，烷基-C(=O)，烷基-S(=O)，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$，羧基烷氧基等等。

術語“雜環基烷基”包括雜環基取代的烷基；術語“雜環基烷氧基”包括雜環基取代的烷氧基，其中氧原子與分子的其餘部分相連；術語“雜環基烷氨基”包括雜環基取代的烷氨基，其中氮原子與分子的其餘部分相連。其中雜環基，烷基，烷氧基和烷氨基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-基甲基，嗎啉-4-基乙基，嗎啉-4-基乙氧基，呱嗪-4-基乙氧基，呱啶-4-基乙基氨基等。

術語“雜環基脂肪族基”表示雜環基取代的脂肪族基，其中雜環基和脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-甲基，呱啶-2-乙基，呱嗪-2-乙基，呱啶-2-甲基等。

術語“雜環基氧基”包括任選取代的雜環基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，其中氧原子與分子的其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-氧基，吡咯-3-氧基，呱啶-2-氧基，呱啶-3-氧基，呱嗪-2-氧基，呱啶-4-氧基等。

術語“雜環基氨基”表示氨基基團被一個或兩個雜環基基團所取代，其中氮原子與分子的其餘部分相連，並且雜環基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，吡咯-2-氨基，吡咯-3-氨基，呱啶-2-氨基，呱啶-3-氨基，呱啶-4-氨基，呱嗪-2-氨基，二吡咯-2-氨基等。

術語“雜環基氧基烷氧基”表示烷氧基被一個或多個雜環基氧基基團所取代，其中烷氧基和雜環基氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，吡咯-2-氧基甲氧基，吡咯-3-氧基乙氧基，呱啶-2-氧基乙氧基，呱啶-3-氧基乙氧基，呱嗪-2-氧基甲氧基，呱啶-4-氧基乙氧基等。

術語“雜環基氧基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個雜環基氧基基團所取代，其中脂肪族基和雜環基氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，吡咯-2-氧基甲基，呱嗪-3-氧基乙基，呱嗪-2-氧基乙基，嗎啉-2-氧基甲基，呱啶-2-氧基乙基等。

術語“雜環基氨基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個雜環基氨基基團所取代，其中脂肪族基和雜環基氨基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-氨基甲基，呱嗪-3-氨基乙基，呱嗪-2-氨基乙基，呱啶-2-氨基乙基，嗎啉-2-氨基甲基等。

術語“雜原子”表示一個或多個 O，S，N，P 和 Si 原子，包括 N，S 和 P 任何氧化態的形式；伯、仲、叔胺和季銨鹽的形式；或者雜環中氮原子上的氫被取代的形式，例如，N(例如 3，4-二氫-2H-吡咯基中的 N)，NH(例如吡咯烷基中的 NH)或 NR(例如 N-取代的吡咯烷基中的 NR)。

術語“鹵素”是指 F，Cl，Br 或 I。

在本發明中所使用的術語“不飽和的”表示結構部分含有一個或多個不飽和度。

本發明中所使用的術語“烷氧基”，涉及烷基，如本發明所定義的，通過氧原子連接到主要的碳鏈上，這樣的實例包括，但並不限於甲氧基，

乙氧基，丙氧基，丁氧基等。並且所述烷氧基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，巯基，硝基等等。

術語“羥基取代的烷氧基”表示烷氧基基團被一個或多個羥基基團所取代，其中烷氧基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於羥甲氧基，2-羥基乙氧基，2-羥基丙氧基，2-羥基異丙氧等。

術語“氨基烷氧基”表示烷氧基基團被一個或多個氨基基團所取代，其中烷氧基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於氨甲氧基，2-氨基乙氧基，2-氨基丙氧基，2-氨基異丙氧基等。

術語“疊氮基烷氧基”表示烷氧基被一個或多個疊氮基基團所取代，其中烷氧基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於2-疊氮基乙氧基，3-疊氮基丙氧基，2-疊氮基丙氧基等。

術語“烷氧基烷氧基”表示烷氧基基團被一個或多個烷氧基基團所取代，其中烷氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於甲氧基甲氧基，甲氧基乙氧基，乙氧基甲氧基，乙氧基乙氧基，乙氧基丙氧基等。

本發明所使用的術語“烷氧基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個烷氧基基團所取代，其中脂肪族基和烷氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於甲氧基甲基，乙氧基甲基，乙氧基乙基，乙氧基丙烯基等。

本發明所使用的術語“烷氨基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個烷氨基基團所取代，其中脂肪族基和烷氨基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於二甲氨基乙基，甲氨基乙基，二乙氨基甲基，二乙氨基乙基等。

本發明所使用的術語“烷硫基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個烷硫基基團所取代，其中脂肪族基和烷硫基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於甲硫基乙基，甲硫基丙基，乙硫基乙基，甲硫基丙烯基等。

術語“鹵代烷基”，“鹵代烯基”和“鹵代烷氧基”表示烷基，烯基或烷氧基可以被一個或多個鹵素原子所取代的情況，這樣的實例包括，但並不

限於三氟甲基，2-氯-乙烯基，三氟甲氧基等。

術語“芳基”可以單獨使用或作爲“芳烷基”，“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分，表示共含有 6-14 元環的單環，雙環，和三環的碳環體系，其中，至少一個環體系是芳香族的，其中每一個環體系包含 3-7 元環，且只有一個附著點與分子的其餘部分相連。術語“芳基”可以與術語“芳香環”交換使用，如芳香環可以包括苯基，萘基和蒽基。並且所述芳基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)，烷基-C(=O)，烷基-S(=O)，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$，羧基烷氧基，等等。

術語“芳基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個任選取代的芳基基團所取代，其中脂肪族基和芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯乙基，苯甲基，對甲苯乙基，苯乙烯基等。

術語“芳氧基”包括任選取代的芳基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與分子其餘部分相連，其中芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯氧基，甲苯氧基，乙苯氧基等。

術語“芳氨基”表示氨基基團被一個或兩個任選取代的芳基基團所取代，其中芳基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯基氨基，對氟苯基氨基，二苯基氨基，二甲苯基氨基，二對甲苯基氨基等。

術語“芳氧基烷氧基”表示烷氧基被一個或多個任選取代的芳氧基基團所取代，其中烷氧基和芳氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯氧基甲氧基，苯氧基乙氧基，苯氧基丙氧基等。

術語“芳氧基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個任選取代的芳氧基基團所取代，其中芳氧基和脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯氧基甲基，苯氧基乙基，甲苯氧基乙基，苯氧基丙基等。

術語“芳氨基脂肪族基”表示表示脂肪族基被一個或多個任選取代的

芳氨基基團所取代，其中芳氨基和脂肪族基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯氨基甲基，苯氨基乙基，甲苯氨基乙基，苯氨基丙基，苯氨基烯丙基等。

術語“芳基烷氧基”表示烷氧基基團被一個或多個任選取代的芳基所取代，其中芳基和烷氧基具有本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯基甲氧基，苯基乙氧基，對甲苯基甲氧基，苯基丙氧基等。

術語“芳基烷氨基”表示烷氨基基團被一個或多個任選取代的芳基基團所取代，其中芳基和烷氧基具有本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯基甲氨基，苯基乙氨基，苯基丙氨基，對甲苯基甲氨基等。

術語“雜芳基”可以單獨使用或作爲“雜芳基烷基”或“雜芳基烷氧基”的一大部分，表示共含有 5-14 元環的單環，雙環，和三環體系，其中至少一個環體系是芳香族的，且至少一個環體系包含一個或多個雜原子，其中雜原子具有本發明所述的含義，其中每一個環體系包含 3-7 元環，且只有一個附著點與分子其餘部分相連。術語“雜芳基”可以與術語“芳雜環”或“雜芳族化合物”交換使用。並且所述雜芳基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$-，羧基烷氧基等等。

另外一些實施方案是，芳雜環包括以下的單環，但並不限於這些單環：2-呋喃基，3-呋喃基，N-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，3-異噁唑基，4-異噁唑基，5-異噁唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，5-噁唑基，4-甲基異噁唑-5-基，N-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，嘧啶-5-基，噠嗪基(如 3-噠嗪基)，2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，四唑基(如 5-四唑基)，三唑基(如 2-三唑基和 5-三唑基)，2-噻吩基，3-噻吩基，吡唑基(如 2-吡唑基)，異噻唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,3-硫代二唑基，1,3,4-硫代二唑基，1,2,5-硫代二唑基，1,3,4-噻二唑-2-基，吡嗪基，吡嗪-2-基，1,3,5-三嗪基，苯並[d]噻唑-2-基，咪唑並[1,5-a]吡

啶-6-基；也包括以下的雙環，但絕不限於這些雙環：苯並咪唑基，苯並呋喃基，苯並噻吩基，吲哚基(如 2-吲哚基)，嘌呤基，喹啉基(如 2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基)，和異喹啉基(如 1-異喹啉基，3-異喹啉基或 4-異喹啉基)。

術語“雜芳基氧基”包括任選取代的雜芳基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與分子其餘部分相連，其中雜芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-氧基，噻唑-2-氧基，咪唑-2-氧基，嘧啶-2-氧基等。

術語“雜芳基氧基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個任選取代的雜芳基氧基基團所取代，其中脂肪族基和雜芳基氧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-氧基乙基，噻唑-2-氧基甲基，咪唑-2-氧基乙基，嘧啶-2-氧基丙基等。

術語“磺醯基”，無論是單獨使用還是和其他的術語如“烷基磺醯基”連用，分別表示二價的基團-SO_2-。術語“烷基磺醯基”是指烷基取代的磺醯基基團，形成烷基磺醯基(-SO_2 烷基，如-SO_2CH_3)。

術語“氨磺醯”，“氨基磺醯基”和“氨磺醯基”表示氨基取代的磺醯基基團，形成氨磺醯基(-SO_2NH_2)。

術語“羧基”，無論是單獨使用還是和其他術語連用，如“羧烷基”，表示-CO_2H；

術語“羰基”，無論是單獨使用還是和其他術語連用，如“氨基羰基”或“醯氧基”，表示-(C=O)-。

術語“羧基烷氧基”表示烷氧基基團被一個或多個羧基基團所取代，其中烷氧基和羧基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於羧基甲氧基，羧基乙氧基等。

術語“芳烷基”包括芳基取代的烷基基團。其中一些實施方案是，芳烷基基團是指“較低級的芳烷基”基團，即芳基基團連接到 C_{1-6} 的烷基基團上。另外一些實施方案是，芳烷基基團是指含 C_{1-3} 的烷基的“苯烷撐”。其中具體實例包括苄基，二苯基甲基，苯乙基。芳烷基上的芳基可以進一步被鹵素，烷基，烷氧基，鹵代烷基和鹵代烷氧基所取代。

術語“烷硫基”包括 C_{1-10} 直鏈或支鏈的烷基連接到二價的硫原子上。

其中一些實施方案是，烷硫基是較低級的 C_{1-3} 烷硫基，這樣的實例包括，但並不限於甲硫基(CH_3S-)。

術語“鹵代烷硫基”包括 C_{1-10} 的鹵代烷基連接到二價硫原子上。其中一些實施方案是，鹵代烷硫基是較低級的 C_{1-3} 鹵代烷硫基，這樣的實例包括，但並不限於三氟甲硫基。

術語“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基團分別獨立地被一個或兩個烷基基團所取代。其中一些實施方案是，烷基氨基是一個或兩個 C_{1-6} 烷基連接到氮原子上的較低級的烷基氨基基團。另外一些實施方案是，烷基氨基是 C_{1-3} 的較低級的烷基氨基基團。合適的烷基氨基基團可以是單烷基氨基或二烷基氨基，這樣的實例包括，但並不限於，N-甲氨基，N-乙氨基，N,N-二甲氨基，N,N-二乙氨基等等。

術語“烷氨基鹵代烷氧基”表示鹵代烷氧基被一個或多個烷氨基基團所取代，其中鹵代烷氧基和烷氨基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於甲氨基二氟代甲氧基，乙氨基三氟甲氧基等。

術語“雜芳基氨基”表示氨基團被一個或兩個雜芳基所取代，其中雜芳基具有本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於 N-噻吩基氨基等。其中一些實施方案是，雜芳基氨基上的雜芳環可以進一步被取代。

術語“雜芳基脂肪族基”表示脂肪族基被一個或多個雜芳基所取代，其中雜芳基和脂肪族基具有本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於噻吩-2-丙烯基，吡啶-4-乙基，咪唑-2-甲基，呋喃-2-乙基，吲哚-3-甲基等。

術語“雜芳基烷基”表示烷基基團被一個或多個雜芳基所取代，其中雜芳基和烷基基團具有本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於咪唑-2-甲基，呋喃-2-乙基，吲哚-3-甲基等。

術語“雜芳基烷氨基”包括含有氮原子的雜芳基烷基基團通過氮原子連接到其他基團上，其中雜芳基烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-基甲氨基，噻唑-2-基乙氨基，咪唑-2-基乙氨基，嘧啶-2-基丙氨基，嘧啶-2-基甲氨基等。

術語“氨基烷基”包括被一個或多個氨基所取代的 C_{1-10} 直鏈或支鏈烷基基團。其中一些實施方案是，氨基烷基是被一個或多個氨基基團所取

代的 C_{1-6}“較低級的氨基烷基”，這樣的實例包括，但並不限於，氨甲基，氨乙基，氨丙基，氨丁基和氨己基。

術語“烷基氨基烷基”包括被烷氨基取代的烷基基團。其中一些實施方案是，烷基氨基烷基是 C_{1-6} 較低級的烷氨基烷基。另外一些實施方案是，烷基氨基烷基是 C_{1-3} 較低級的烷氨基烷基。合適的烷氨基烷基基團可以是單烷基或二烷基取代的，這樣的實例包括，但並不限於，N-甲基氨基甲基，N,N-二甲基氨基乙基，N,N-二乙基氨基甲基等等。

術語“羧基烷基”包括可以被一個或多個羧基所取代的 C_{1-10} 直鏈或支鏈烷基，這樣的實例包括，但並不限於，羧甲基，羧丙基等等。

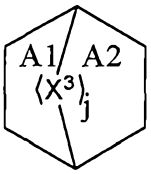
術語“芳氧基”包括任選取代的芳基，如本發明所定義的那樣連接到氧原子上，並且由氧原子與分子其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於苯氧基等。

術語“雜芳基烷氧基”包括含有氧原子的雜芳基烷基基團通過氧原子連接到其他基團上，其中雜芳基烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-基甲氧基，噻唑-2-基乙氧基，咪唑-2-基乙氧基，嘧啶-2-基丙氧基，嘧啶-2-基甲氧基等。

術語“環烷基烷基”表示任選取代的環烷基取代的烷基基團，這樣的實例包括，但並不限於環己基甲基。所述的環烷基可以進一步被鹵素，烷基，烷氧基和羥基所取代。

術語“稠合雙環”，“稠環”，“稠合雙環基”，“稠環基”表示飽和或不飽和的並環體系或橋環體系，涉及非芳香族的並環或橋環體系，如式(a1)所示，即環 A1 與環 A2 共有一個鍵，一個烷鏈或一個雜烷鏈，其中 j 爲 0，1，2，3 或 4。這樣的體系可以包含獨立的或共軛的不飽和狀態，但其核心結構不包含芳香環或芳雜環(但是芳香族可以作爲其上的取代基)。稠合雙環中的每一個環要麼是碳環要麼是雜脂環族，這樣的實例包括，但並不限於，六氫-呋喃並[3.2-b]呋喃，2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-茚，7-氮雜雙環[2.3.0]庚烷，稠合雙環[3.3.0]辛烷，稠合雙環[3.1.0]己烷，雙環[2.2.1]庚烷，2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷，1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氫萘，這些都包含在稠合雙環或橋環的體系之內。並且所述稠合雙環基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，

鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-S(=O)$_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-S(=O)$_2$-，羧基烷氧基等等。

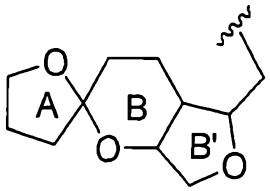


(a1)

術語“稠合雜雙環基”表示飽和或不飽和的並環體系或橋環體系，涉及非芳香族的並環體系或橋環體系。這樣的體系可以包含獨立的或共軛的不飽和狀態，但其核心結構不包含芳香環或芳雜環(但是芳香族可以作爲其上的取代基)。且至少一個環體系包含一個或多個雜原子，其中每一個環體系包含 3-7 元環，即包含 1-6 個碳原子和選自 N，O，P，S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到例如 SO，SO_2，PO，PO_2 的基團，這樣的實例包括，但並不限於六氫-呋喃並[3.2-b]呋喃，6-氮雜雙環[3.2.0]庚烷，2-氮雜雙環[3.1.0]庚烷，3-氮雜雙環[3.1.0]庚烷，2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷等。並且所述稠合雜雙環基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-S(=O)$_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-S(=O)$_2$-，羧基烷氧等等。

術語“螺環基”，“螺環”，“螺雙環基”，“螺雙環”表示一個環起源於另一個環上特殊的環狀碳。例如，環 A 和環 B 在兩個飽和的環體系中共用一個碳原子，則被稱爲“螺環”。螺環裡面的每一個環要麼是碳環要麼是雜脂環族。這樣的實例包括，但並不限於 2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基，7-氧-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-基，4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基，4-氧雜螺[2.4]庚烷-5-基，5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基，螺[2.4]庚烷基，螺[4.4]壬烷基，7-羥基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基等。並且所述螺雙環基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氧代(=O)，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，

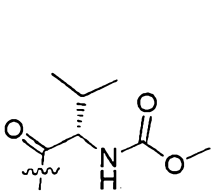
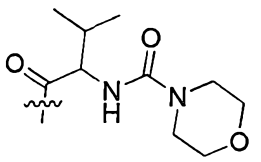
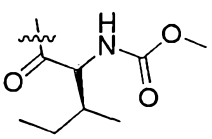
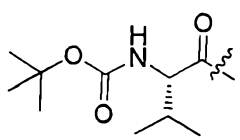
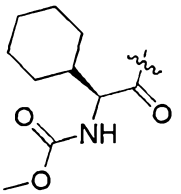
巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$-，羧基烷氧基等等。

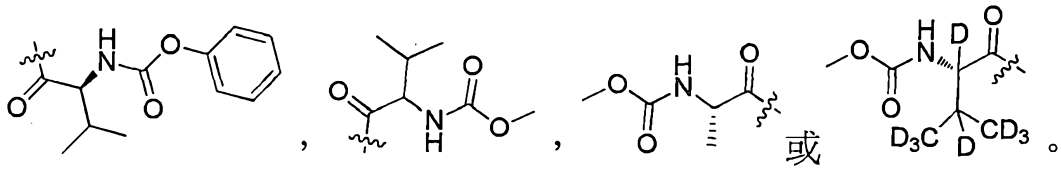


術語“亞螺雙環基”表示螺雙環基體系具有兩個連接點與分子其餘部分相連，其中螺雙環基具有如本發明所述的含義。

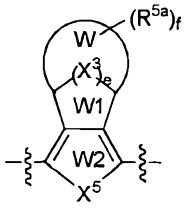
術語“螺雜雙環基”表示一個環起源於另一個環上特殊的環狀碳。例如，如上面所描述的，環 A 和環 B 在兩個飽和的環體系中共用一個碳原子，則被稱爲“螺環”。且至少一個環體系包含一個或多個雜原子，其中每一個環體系包含 3-7 元環，即包含 1-6 個碳原子和選自 N，O，P，S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到例如 SO，SO_2，PO，PO_2 的基團，這樣的實例包括，但並不限於 4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基，4-氧雜螺[2.4]庚烷-5-基，5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基，7-羥基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基，5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基，1，4-二氧-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基等。並且所述螺雜雙環基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但並不限於，氧代(=O)，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳氧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$-，羧基烷氧基等等。

本發明所述的 α-氨基酸基團爲 α-氨基酸的羧基去掉羥基所形成的基團，其與 X 或 X’ 連接，並且所述 α-氨基酸基團可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，I，羥基或氰基的取代基所取代。例如

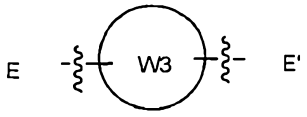


如本發明所描述的，取代基畫一個鍵連接到中心的環上形成的環體系(如式(a)所示)代表取代基$(R^{5a})_f$可以在環上任何可取代的位置進行取代。例如，式(a)代表 W1 環、W2 環或 W 環上任何可能被取代的位置均可被取代。



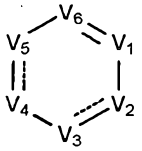
(a)

如本發明所描述的，環體系中有兩個連接點與分子其餘部分相連，如式(b)所示，表示既可以是 E 端也可以是 E'端與分子其餘部分相連，即兩端的連接方式可以互換。

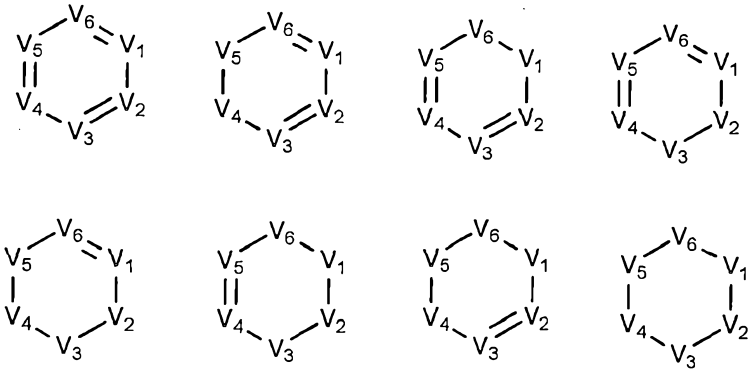


(b)

如本發明所描述的，環體系裡面虛線鍵代表一個雙鍵或單鍵。例如，式(c)的結構代表任何一個從式(d)裡面選出來的結構。



(c)



(d)

除非其他方面表明，本發明所描述的結構式包括所有的同分異構形式(如對映異構，非對映異構，和幾何異構(或構象異構))：例如含有不對

稱中心的 R、S 構型，雙鍵的(Z)、(E)異構體，和(Z)、(E)的構象異構體。因此，本發明的化合物的單個立體化學異構體或其對映異構體，非對映異構體，或幾何異構體(或構象異構體)的混合物都屬於本發明的範圍。

本發明所使用的術語"前藥"，代表一個化合物在體內轉化爲式(I)所示的化合物。這樣的轉化受前體藥物在血液中水解或在血液或組織中經酶轉化爲母體結構的影響。本發明前體藥物類化合物可以是酯，在現有的發明中酯可以作爲前體藥物的有苯酯類，脂肪族(C_{1-24})酯類，醯氧基甲基酯類，碳酸酯，氨基甲酸酯類和氨基酸酯類。例如本發明裡的一個化合物包含羥基，即可以將其醯化得到前體藥物形式的化合物。其他的前體藥物形式包括磷酸酯，如這些磷酸酯類化合物是經母體上的羥基磷酸化得到的。關於前體藥物完整的討論可以參考以下文獻：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs：Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51，2328-2345。

除非其他方面表明，本發明的化合物的所有互變異構形式都包含在本發明的範圍之內。另外，除非其他方面表明，本發明所描述的化合物的結構式包括一個或多個不同的原子的富集同位素。

"代謝產物"是指具體的化合物或其鹽在體內通過代謝作用所得到的產物。一個化合物的代謝產物可以通過所屬領域公知的技術來進行鑒定，其活性可以通過如本發明所描述的那樣採用試驗的方法進行表徵。這樣的產物可以是通過給藥化合物經過氧化，還原，水解，醯氨化，脫醯氨作用，酯化，脫脂作用，酶裂解等等方法得到。相應地，本發明包括化合物的代謝產物，包括將本發明的化合物與哺乳動物充分接觸一段時間所產生的代謝產物。

本發明中立體化學的定義和慣例的使用通常參考以下文獻：S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984)

McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994。本發明的化合物可以包含不對稱中心或手性中心，因此存在不同的立體異構體。本發明的化合物所有的立體異構形式，包括但絕不限於，非對映體，對映異構體，阻轉異構體，和它們的混合物，如外消旋混合物，組成了本發明的一部分。很多有機化合物都以光學活性形式存在，即它們有能力旋轉平面偏振光的平面。在描述光學活性化合物時，首碼 D、L 或 R、S 用來表示分子手性中心的絕對構型。首碼 d、l 或(+)、(-)用來命名化合物平面偏振光旋轉的符號，(-)或 l 是指化合物是左旋的，首碼(+)或 d 是指化合物是右旋的。這些立體異構體的化學結構是相同的，但是它們的立體結構不一樣。特定的立體異構體可以是對映體，異構體的混合物通常稱爲對映異構體混合物。50:50 的對映體混合物被稱爲外消旋混合物或外消旋體，這可能導致化學反應過程中沒有立體選擇性或立體定向性。術語“外消旋混合物”和“外消旋體”是指等摩爾的兩個對映異構體的混合物，缺乏光學活性。

術語“互變異構體”或“互變異構的形式”是指不同能量的結構的同分異構體可以通過低能壘互相轉化。例如質子互變異構體(即質子移變的互變異構體)包括通過質子遷移的互變，如酮式-烯醇式和亞胺-烯胺的同分異構化作用。原子價(化合價)互變異構體包括重組成鍵電子的互變。

本發明所使用的“藥學上可接受的鹽”是指本發明的化合物的有機鹽和無機鹽。藥學上可接受的鹽在所屬領域是爲我們所熟知的，如文獻：S.M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66：1-19, 1977 所記載的。藥學上可接受的無毒的酸形成的鹽包括，但並不限於，與氨基基團反應形成的無機酸鹽有鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，硫酸鹽，高氯酸鹽，和有機酸鹽如乙酸鹽，草酸鹽，馬來酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，琥珀酸鹽，丙二酸鹽，或通過書籍文獻上所記載的其他方法如離子交換法來得到這些鹽。其他藥學上可接受的鹽包括己二酸鹽，藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬氨酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，重硫酸鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊基丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二烷基硫酸鹽，乙磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡庚糖酸鹽，甘油磷酸鹽，葡萄糖酸

鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥基-乙磺酸鹽，乳糖醛酸鹽，乳酸鹽，月桂酸鹽，月桂基硫酸鹽，蘋果酸鹽，丙二酸鹽，甲磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，煙酸鹽，硝酸鹽，油酸鹽，棕櫚酸鹽，撲酸鹽，果膠酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，硬脂酸鹽，硫氰酸鹽，對甲苯磺酸鹽，十一酸鹽，戊酸鹽，等等。通過適當的堿得到的鹽包括鹼金屬，鹼土金屬，銨和 $N^+(C_{1-4}$ 烷基$)_4$ 的鹽。本發明也擬構思了任何所包含 N 的基團的化合物所形成的季銨鹽。水溶性或油溶性或分散產物可以通過季銨化作用得到。鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉，鋰，鉀，鈣，鎂，等等。藥學上可接受的鹽進一步包括適當的、無毒的銨，季銨鹽和抗平衡離子形成的胺陽離子，如鹵化物，氫氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C_{1-8} 磺酸化物和芳香磺酸化物。

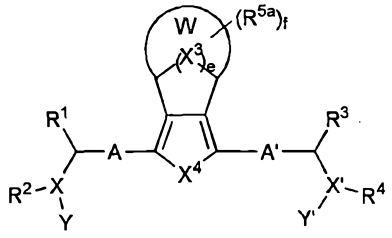
本發明的“溶劑化物”是指一個或多個溶劑分子與本發明的化合物所形成的締合物。形成溶劑化物的溶劑包括，但並不限於，水，異丙醇，乙醇，甲醇，二甲亞碸，乙酸乙酯，乙酸，氨基乙醇。術語“水合物”是指溶劑分子是水所形成的締合物。

術語“保護基團”或“Pg”是指一個取代基與別的官能團起反應的時候，通常用來阻斷或保護特殊的功能性。例如，“氨基的保護基團”是指一個取代基與氨基基團相連來阻斷或保護化合物中氨基的功能性，合適的氨基保護基團包括乙醯基，三氟乙醯基，叔丁氧羰基(BOC)，苄氧羰基(CBZ)和 9-芴亞甲氧羰基(Fmoc)。相似地，“羥基保護基團”是指羥基的取代基用來阻斷或保護羥基的功能性，合適的保護基團包括乙醯基和甲矽烷基。“羧基保護基團”是指羧基的取代基用來阻斷或保護羧基的功能性，一般的羧基保護基包括-$CH_2CH_2SO_2Ph$，氰基乙基，2-(三甲基矽烷基)乙基，2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基，2-(對甲苯磺醯基)乙基，2-(對硝基苯磺醯基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。對於保護基團一般的描述可參考文獻：T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991;和 P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005。

本發明化合物的描述

本發明涉及的橋環化合物及其藥物製劑，能有效抑制 HCV 感染，尤其能抑制 HCV NS5A 蛋白的活性。

一方面，本發明涉及一種如式(I)所示的化合物：



(I)，

或其立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，烷基，烯基，環烷基，雜環烷基，

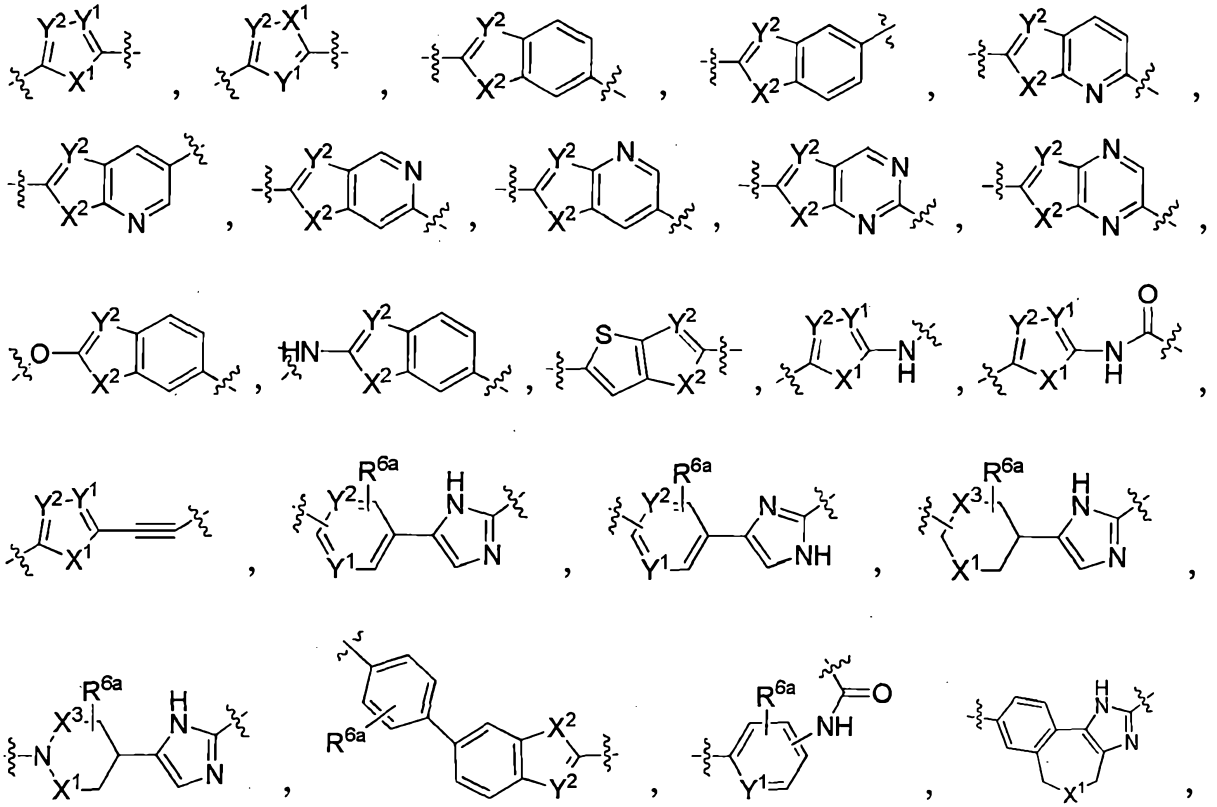
$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，

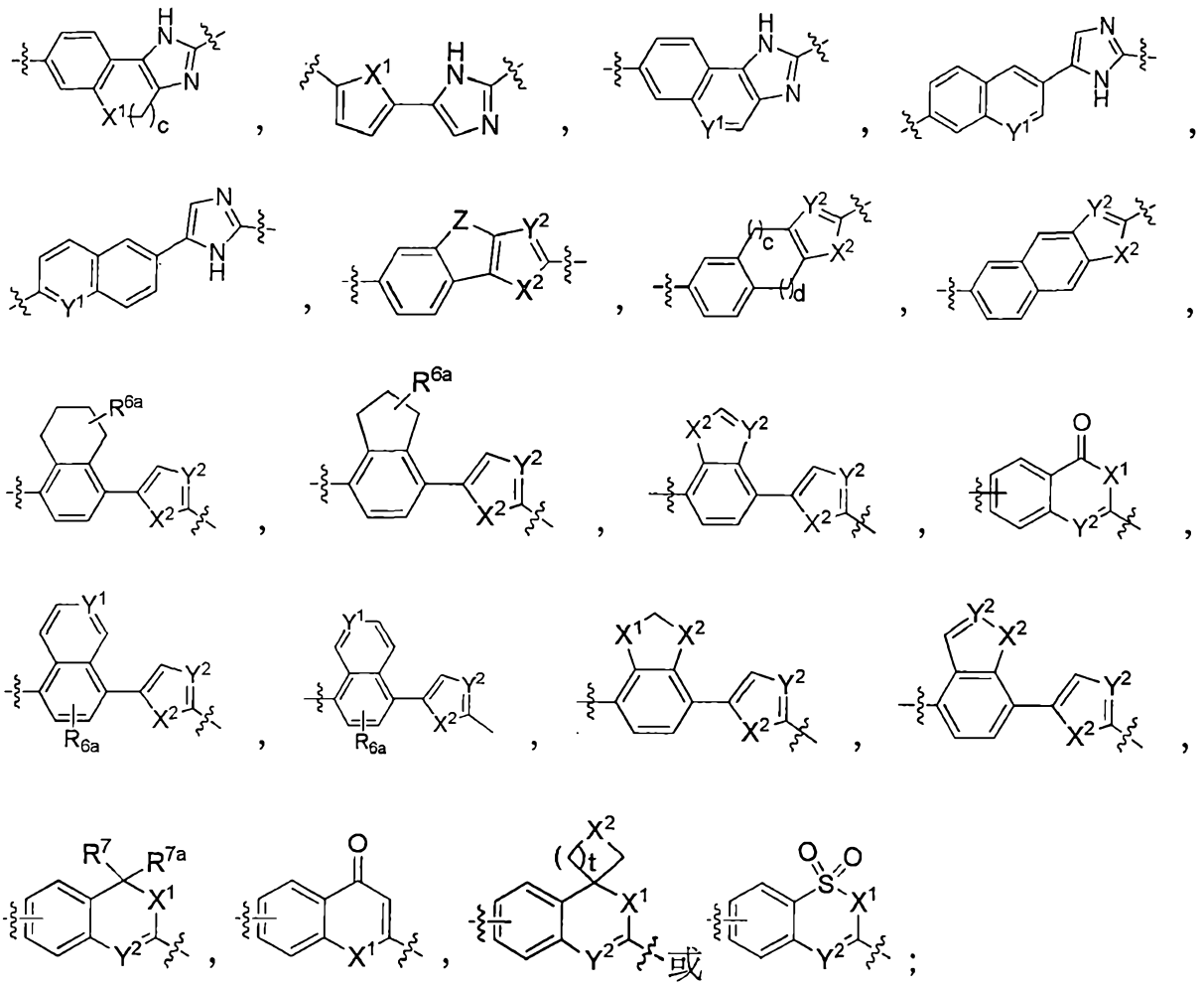
$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，

$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，

$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，或

$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：

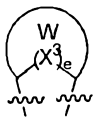




其中，各 X^1 獨立地爲 O，S，NR^6，或 CR^7R^{7a}；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

X^4 爲$(CR^7R^{7a})_n$， ，O，S 或 NR^6；

 爲碳環基或雜環基；

各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^2 獨立地爲 NR^6，O 或 S；

各 Z 獨立地爲$-(CH_2)_a-$，-CH=CH-，-N=CH-，$-(CH_2)_a-N(R^5)-(CH_2)_b-$，或$-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$，其中各 a 和 b 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 c 獨立地爲 1 或 2；

各 d 獨立地爲 1 或 2；

各 n 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 p 獨立地爲 0，1，2 或 3；

各 r 獨立地爲 0，1，或 2；

e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

f 爲 0，1，2，3 或 4；

各 X 和 X'獨立地爲 N 或 CR^7；

各 Y 和 Y'獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，α-氨基酸基團或其旋光異構體，或各 Y 和 Y'獨立地爲以下結構單元：

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，

$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$ 或

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$；

各 U 可以相同或不同，獨立地爲 -C(=O)-，-C(=S)-，-S(=O)-，或 $-S(=O)_2-$；

各 t 可以相同或不同，獨立地爲 0，1，2，3 或 4；

各 k 可以相同或不同，獨立地爲 0，1 或 2；

各 R^1，R^2，R^3 和 R^4 獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，芳烷基，環烷基，雜環基，雜芳基或芳基，或 R^1，R^2 和 X-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環；或 R^3，R^4 和 X'-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環；

各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷氧基，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，烷基-$OS(=O)_r-$，烷基-$S(=O)_rO-$，烷基-$S(=O)_r-$，或氨基磺醯基；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N-$，$-C(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)NR^7R^{7a}$，$-OC(=O)OR^7$，$-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$，$-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$，$R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$，$R^{7a}R^7N-$烷基，$R^7S(=O)-$烷基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷基，$R^{7a}R^7N-$烷氧基，$R^7S(=O)-$烷氧基，$R^7R^{7a}N-C(=O)-$烷氧基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，鹵代烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巯基，硝基，芳烷基，芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜

環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，脂肪族，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，芳基，雜芳基，雜環基或碳環基；

各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，氧代(=O)，$R^{7a}R^7N$-，-$C(=O)NR^7R^{7a}$，-$OC(=O)NR^7R^{7a}$，-$OC(=O)OR^7$，-$N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$，-$N(R^7)C(=O)OR^{7a}$，-$N(R^7)C(=O)$-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-$S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})$-，$R^{7a}R^7N$-烷基，$R^7S(=O)$-烷基，$R^7R^{7a}N$-$C(=O)$-烷基，$R^{7a}R^7N$-烷氧基，$R^7S(=O)$-烷氧基，$R^7R^{7a}N$-$C(=O)$-烷氧基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷基，鹵代烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巯基，硝基，芳烷基，芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，脂肪族，雜烷基，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，芳基，雜芳基，雜環基或碳環基；當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子可以任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環；

各 R^8 和 R^{8a} 獨立地爲 H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷氧基，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，烷基-$OS(=O)_c$-，烷基-$S(=O)_cO$-，烷基-$S(=O)_c$-，或氨基磺醯基；

各 R^9，R^{9a}，R^{10} 和 R^{11} 獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳烷基，鹵代烷基，羥基烷基，雜芳基烷基，雜環基

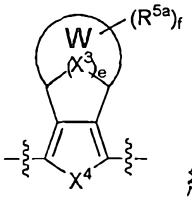
烷基，或環烷基烷基；

各 R^{12} 獨立地爲 $R^{13a}R^{13}N$-，-C(=O)R^{13}，-C(=S)R^{13}，-C(=O)-O-R^{13}，-C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-OC(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-OC(=O)OR^{13}，-N(R^{13})C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}，-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}，$R^{13}R^{13a}$N-S(=O)$_2$-，R^{13}S(=O)$_2$-，R^{13}S(=O)$_2$N(R^{13a})-，R^{13}OS(=O)$_2$-，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，或芳烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 可形成 4-7 元環；和

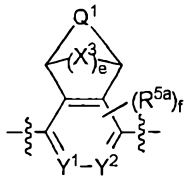
各 R^{13} 和 R^{13a} 獨立地爲 H，氘，烷基，雜烷基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，或芳烷基；

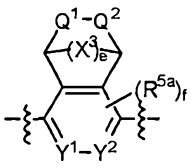
其中每一個以下基團:-(CR^8R^{8a})$_n$-O-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-(CR^8R^{8a})$_n$-N(R^5)-(CR^8R^{8a})$_p$-，-(CR^8R^{8a})$_n$-S(=O)$_r$-N(R^5)-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-(CR^8R^{8a})$_n$-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-(CR^8R^{8a})$_n$-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})$_p$-，-(CR^8R^{8a})$_n$-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-(CR^8R^{8a})$_n$-N(R^5)-S(=O)$_r$-N(R^5)-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-(CR^8R^{8a})$_n$-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})$_p$-，
-[U-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})$_t$]$_k$-U-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}，
-U-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}，
-[U-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})$_t$]$_k$-U-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}，NR^6，CR^7R^{7a}，CR^7，-(CH_2)$_a$-，-CH=CH-，-N=CH-，-(CH_2)$_a$-N(R^5)-(CH_2)$_b$-，-(CH_2)$_a$-O-(CH_2)$_b$-，$R^{13a}R^{13}N$-，-C(=O)R^{13}，-C(=S)R^{13}，-C(=O)-O-R^{13}，-C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，
-OC(=O)$NR^{13}R^{13a}$，-OC(=O)OR^{13}，-N(R^{13})C(=O)$NR^{13}R^{13a}$，
-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}，-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}，$R^{13}R^{13a}$N-S(=O)$_2$-，R^{13}S(=O)$_2$-，
R^{13}S(=O)$_2$N(R^{13a})-，R^{13}OS(=O)$_2$-，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，
-OC(=O)OR^7，-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}，-N(R^7)C(=O)OR^{7a}，-N(R^7)C(=O)-R^{7a}，
R^7R^{7a}N-S(=O)$_2$-，R^7S(=O)$_2$-，R^7S(=O)$_2$N(R^{7a})-，烷基-OC(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-OS(=O)$_c$-，烷基-S(=O)$_c$O-，烷基-S(=O)$_c$-，R^7R^{7a}NC(=O)-，R^7OC(=O)-，R^7C(=O)-，R^7R^{7a}NS(=O)-，R^7OS(=O)-，R^7S(=O)-，R^7R^{7a}NS(=O)$_2$-，R^7OS(=O)$_2$-， $R^{7a}R^7N$-烷基，R^7S(=O)-烷基，R^7R^{7a}N-C(=O)-烷基，$R^{7a}R^7N$-烷氧基，R^7S(=O)-烷氧基，R^7R^{7a}N-C(=O)-烷氨基，烷基，雜烷基，碳環基，環烷基，雜環基，雜環烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，α-氨基酸基團， C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環，烷氧基，脂肪

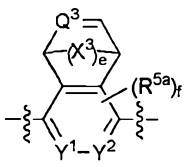
族，鹵代脂肪族，羥基脂肪族，氨基脂肪族，烷氧基脂肪族，烷氨基脂肪族，烷硫基脂肪族，芳基脂肪族，雜芳基脂肪族，雜環基脂肪族，環烷基脂肪族，芳氧基脂肪族，雜環基氧基脂肪族，環烷基氧基脂肪族，芳氨基脂肪族，雜環基氨基脂肪族，環烷基氨基脂肪族，鹵代烷基，烯基，炔基，芳氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜芳基氧基，雜芳基烷基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基，雜環基烷氧基，雜環基氨基，雜環基烷氨基或芳氧基可以任選地被一個或選自多個氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷硫基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基，雜芳氧基，氧代(=O)，羧基，羥基取代的烷氧基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-$S(=O)_2$-，或羧基取代的烷氧基的取代基所取代。

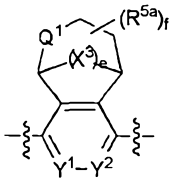
在其中一些實施方案， 

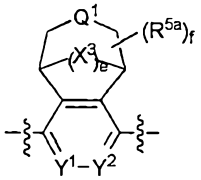
結構單元選自以下的子結構式：



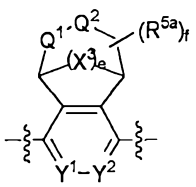
，


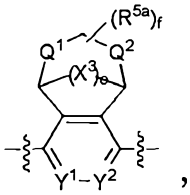
，


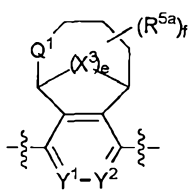
，


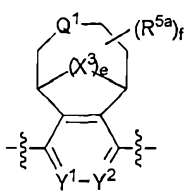
，


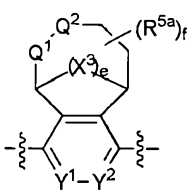
，



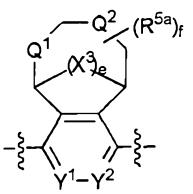
，


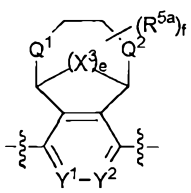
，


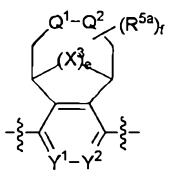
，


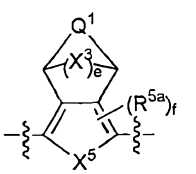
，


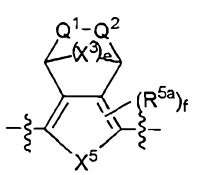
，



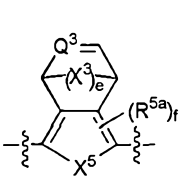
，


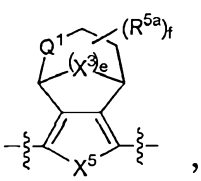
，


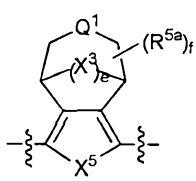
，


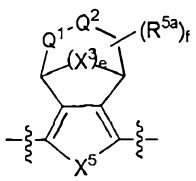
，


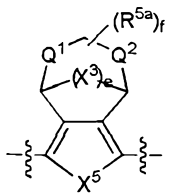
，



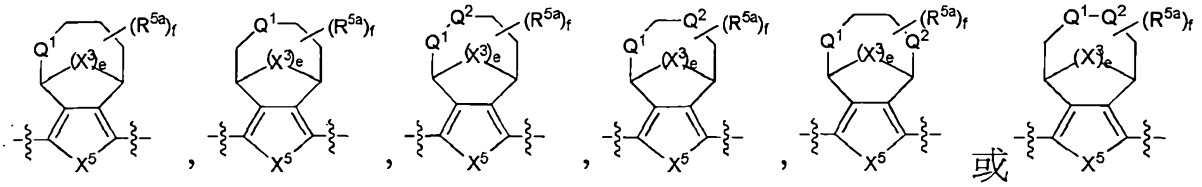
，


，


，


，


，



其中，各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

X^5 爲 CR^7R^{7a}，O，S 或 NR^6;

各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CR^7R^{7a}；

各 Q^3 獨立地爲 N 或 CR^7；

e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 S，O，NR^6 時，e 爲 1；

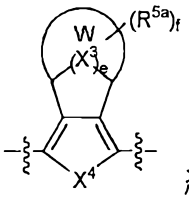
f 爲 0，1，2 或 3；

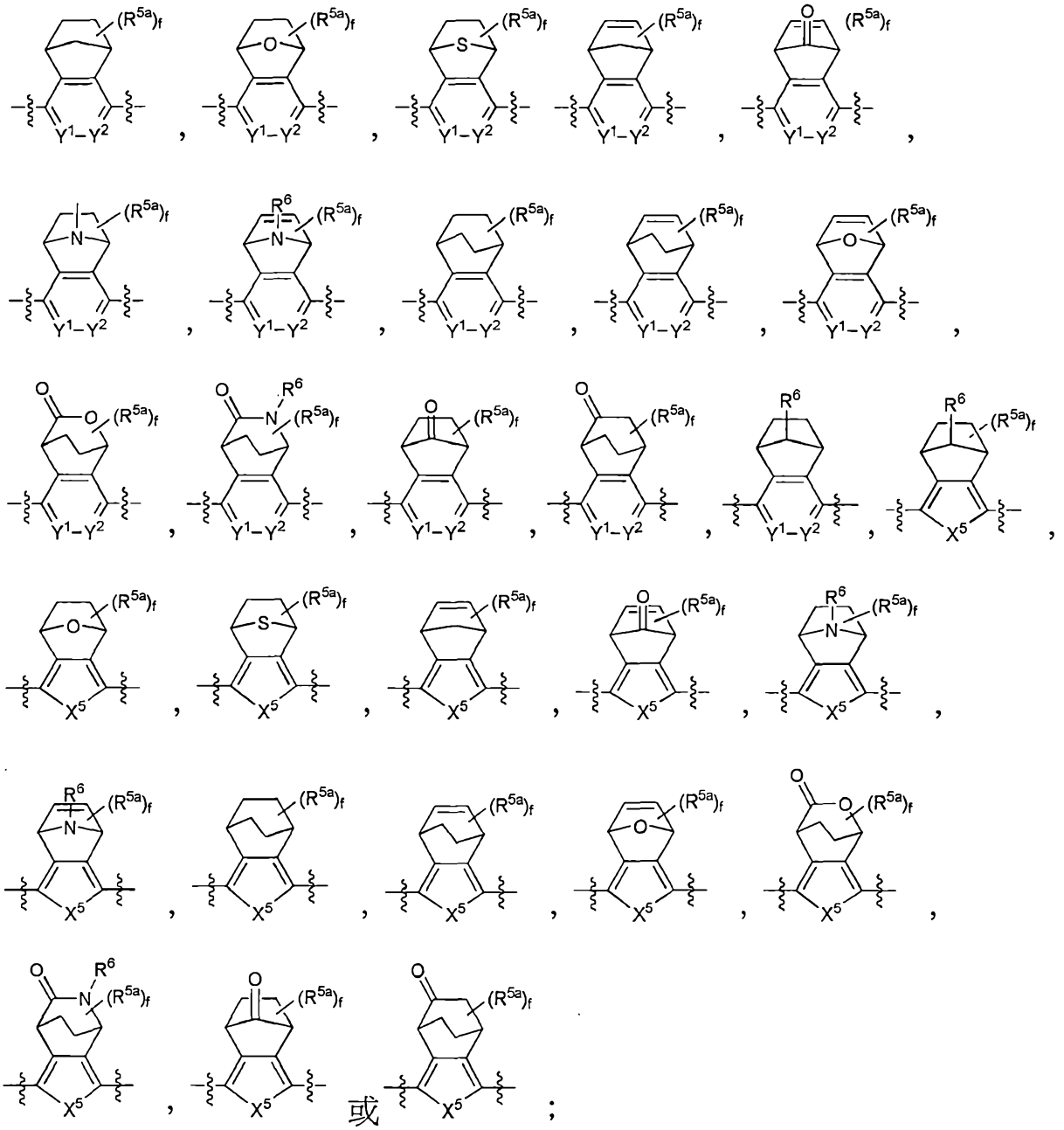
各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)OR^7，-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}，-N(R^7)C(=O)OR^{7a}，-N(R^7)C(=O)-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-S(=O)$_2$-，$R^7S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})$-，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6}烷基，$R^7S(=O)$-C_{1-6}烷基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷基，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6}烷氧基，$R^7S(=O)$-C_{1-6}烷氧基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷氨基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，巰基，硝基，C_{6-10}芳烷基，C_{6-10}芳氨基，C_{1-9}雜芳基氨基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷氨基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷氨基，C_{1-9}雜芳基氧基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷氧基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷氧基，C_{2-10}雜環基氧基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷氧基，C_{2-10}雜環基氨基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷氨基或 C_{6-10}芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-6}氨基烷基，C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷硫基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基，C_{3-9}雜環基或 C_{3-8}碳環基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}鹵代烷基，羥基，氨基，C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基，C_{2-9}雜環基，C_{3-9}環烷基，C_{6-10}芳氧基，C_{2-9}雜環基氧基，C_{6-10}芳氨基，C_{2-9}雜環基氨基，C_{3-9}環烷基氨基，C_{1-9}雜芳基或 C_{3-9}碳環基；當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮

原子可以任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案中，其中，  結構單元選自以下的子結構式：



其中，各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷氧基磺醯基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基氧基，C_{1-6} 烷基亞磺

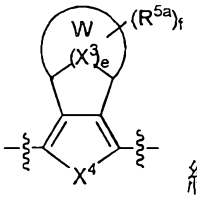
醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或C_{1-6}烷氨基；

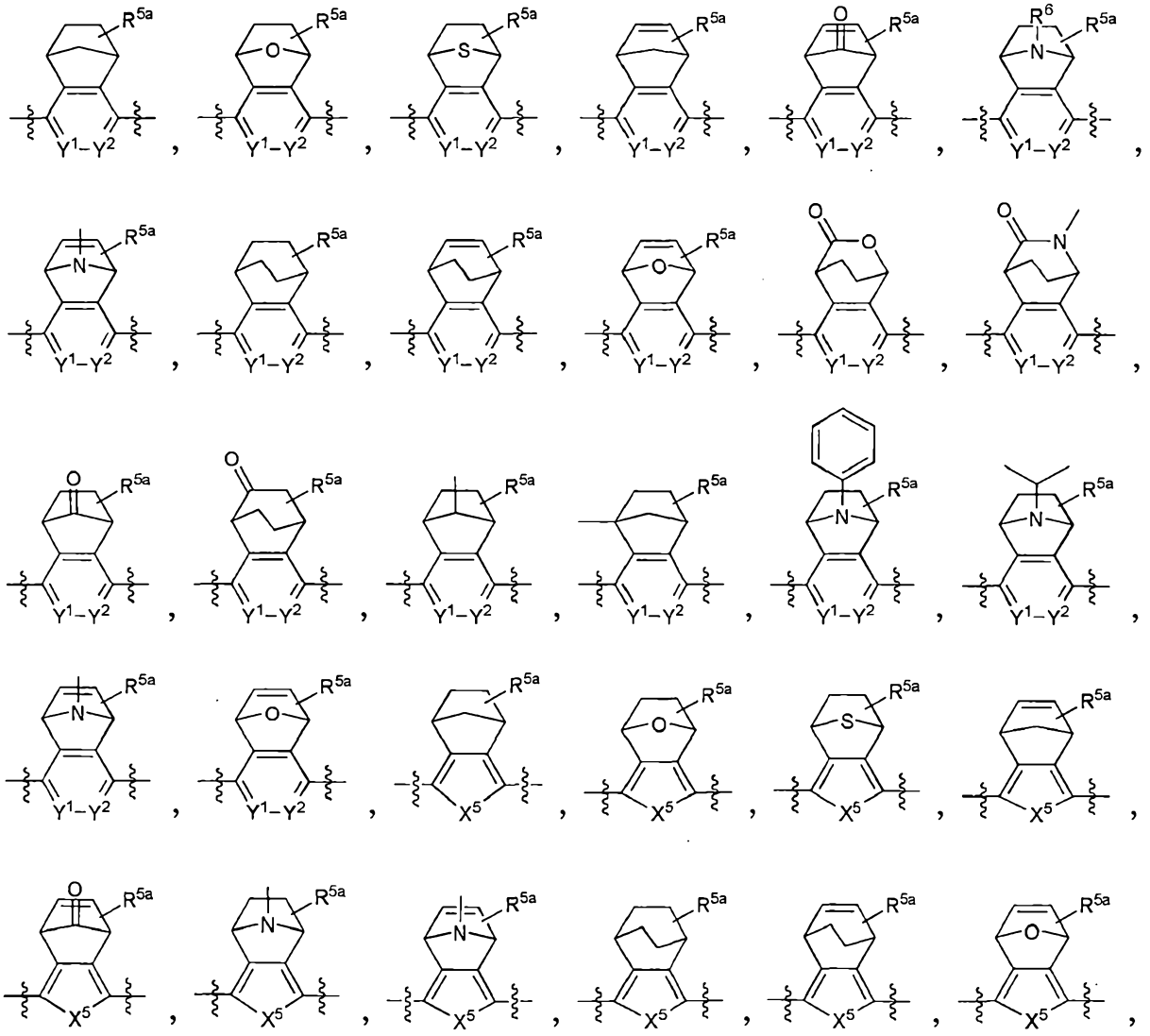
各Y^1和Y^2獨立地爲N或CR^7；

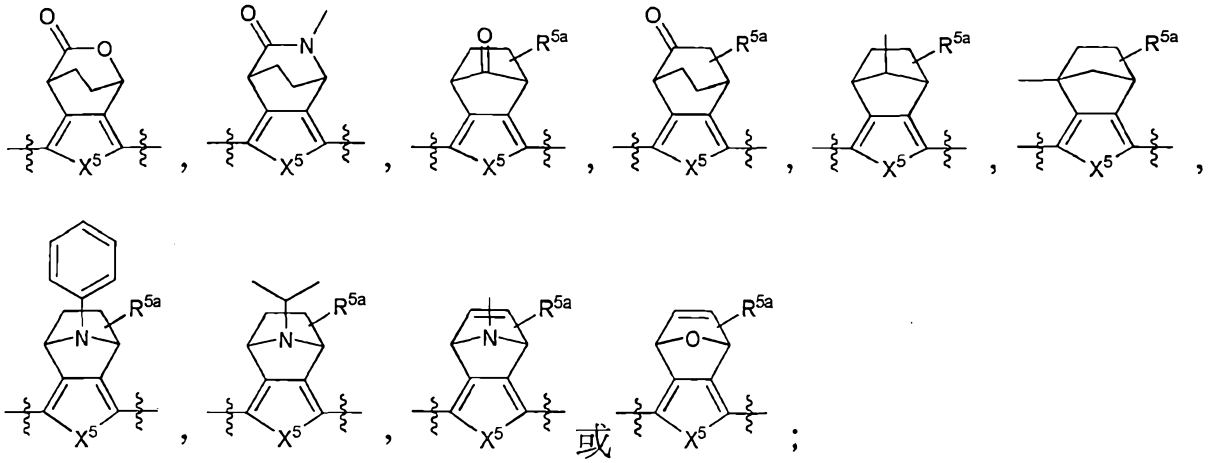
X^5爲CR^7R^{7a}，O，S，C(=O)或NR^6;

f爲0，1，2或3；

各R^6獨立地爲氫，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-6}氨基烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-4}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-4}烷基，C_{1-6}烷硫基C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基，C_{3-9}雜環基或C_{3-8}碳環基。

在另外一些實施方案，其中  結構單元選自以下的子結構式：





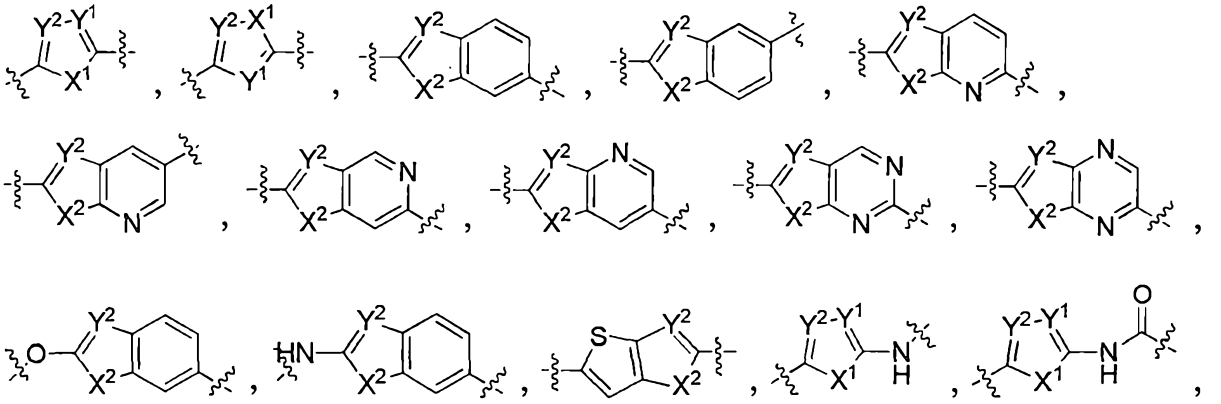
其中，各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，或 C_{1-4} 烷氨基；

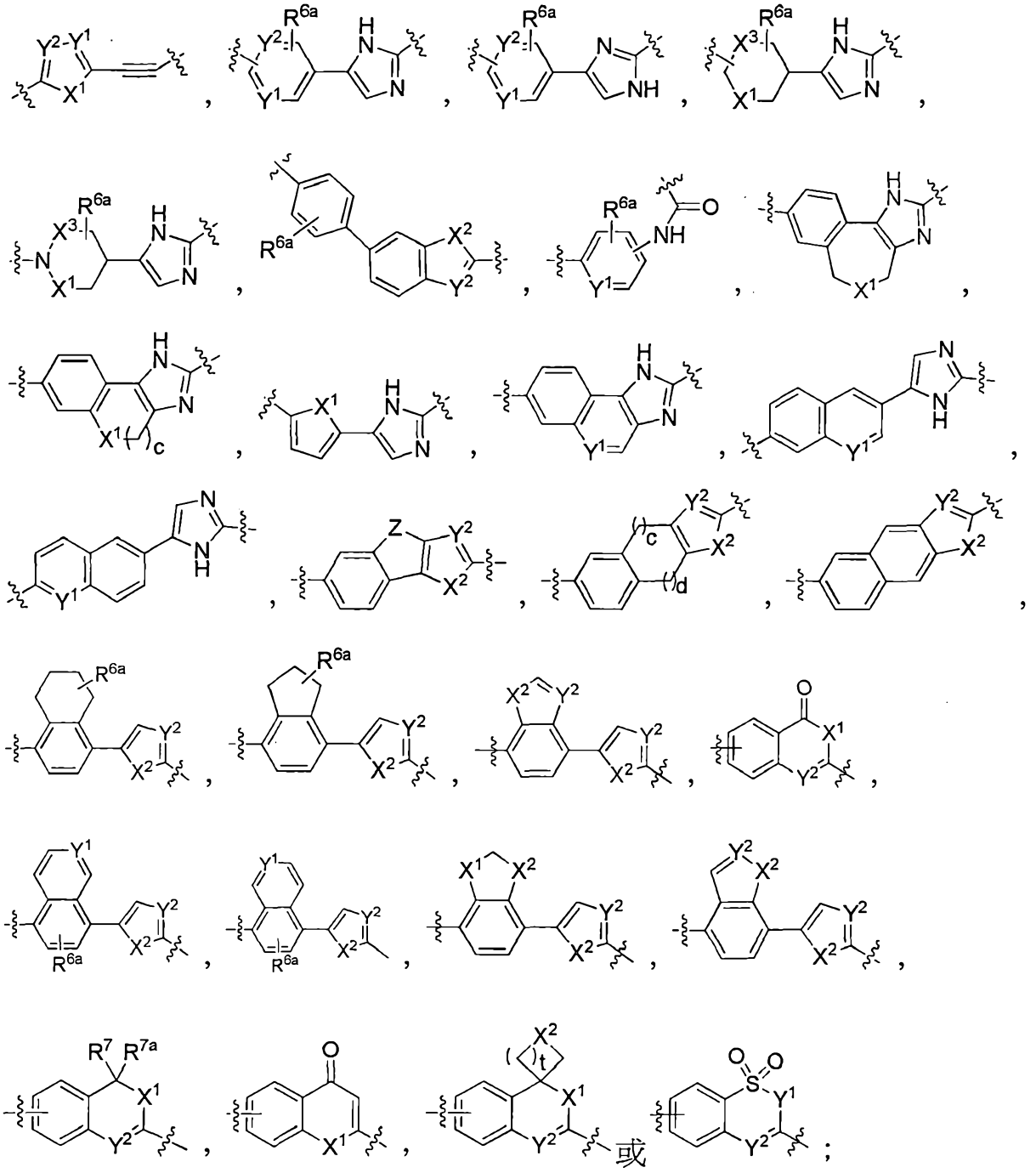
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CH；

各 X^5 獨立地爲 CH_2，O，S 或 NR^6;

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基。

在其中一些實施方案，A 和 A'各自獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





其中，各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基-OC(=O)-，C_{1-6} 烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6} 烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

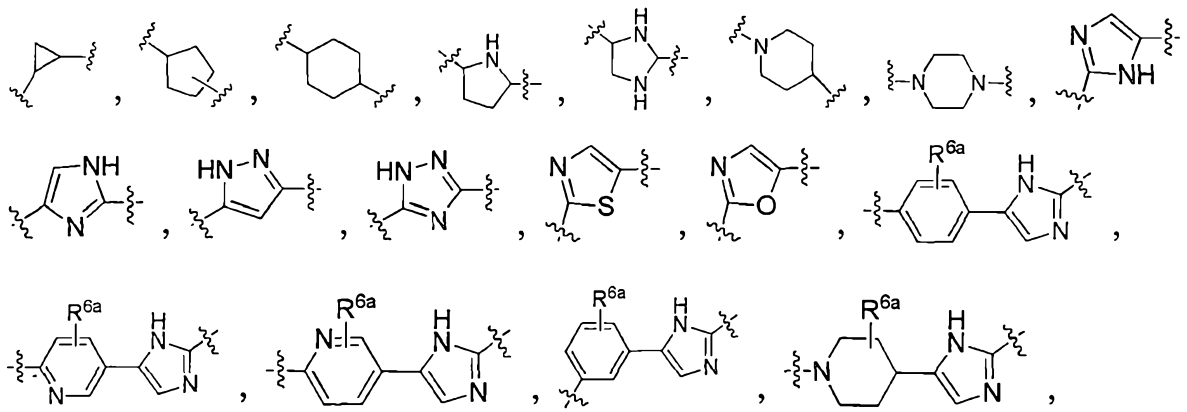
各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，-C(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)NR^7R^{7a}，-OC(=O)OR^7，-$N(R^7)$C(=O)NR^7R^{7a}，-$N(R^7)$C(=O)OR^{7a}，-$N(R^7)$C(=O)-R^{7a}，$R^7R^{7a}N$-$S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2N(R^{7a})$-，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6} 烷基，$R^7S(=O)$-C_{1-6} 烷基，

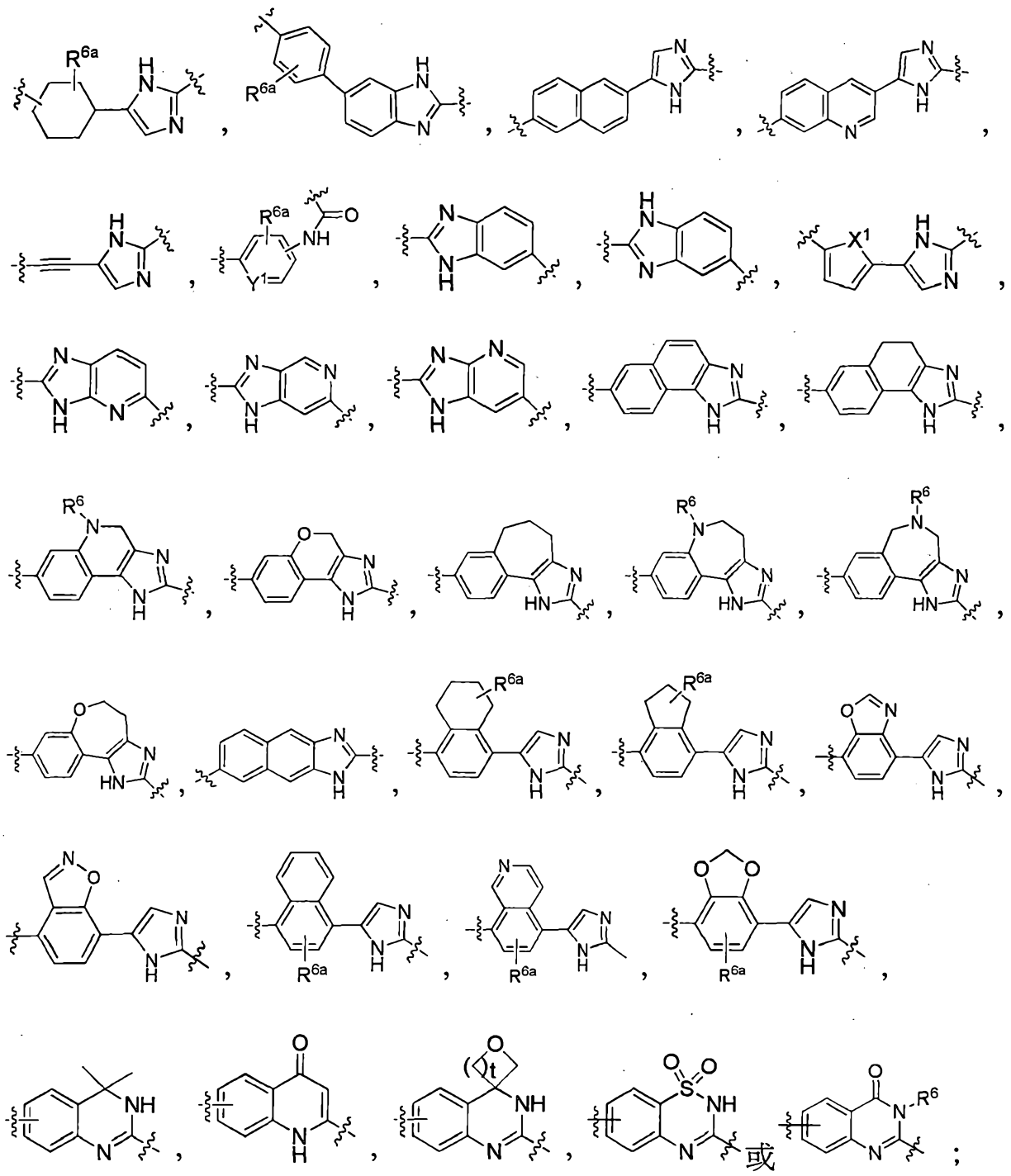
$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷基，$R^{7a}R^7N$-C_{1-6}烷氧基，R^7S(=O)-C_{1-6}烷氧基，$R^7R^{7a}N$-C(=O)-C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷氨基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，巯基，硝基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氨基，C_{1-9}雜芳基氨基，或C_{6-10}芳氧基；

各 R^7和 R^{7a}獨立地爲 H，氘，F，Cl，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}鹵代脂肪族，羥基 C_{1-6}烷基，氨基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷硫基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜環基 C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氧基 C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基氧基 C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基氧基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳氨基 C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基氨基 C_{1-6}烷基，C_{3-8}環烷基氨基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或 C_{3-8}碳環基；當 R^7和 R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環， C_{5-12}螺雙環或 C_{5-12}稠合雙環；和

各 R^8和 R^{8a}獨立地爲 H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基。

在其中一些實施方案中，A 和 A'各自獨立地爲一個鍵，$-CH_2-$，$-(CH_2)_2-$，-CH=CH-，-CH=CH-CH_2-，$-N(R^6)$-，-C(=O)-，-C(=S)-，-C(=O)-O-，$-C(=O)N(R^6)$-，$-OC(=O)N(R^6)$-，-OC(=O)O-，$-N(R^6)C(=O)N(R^6)$-，$-(R^6)N-S(=O)_2$-，$-S(=O)_2$-，$-OS(=O)_2$-，$-(R^6)N$-S(=O)-，-S(=O)-，-OS(=O)-，或爲以下的基團：





其中，X^1 爲 O 或 S；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；

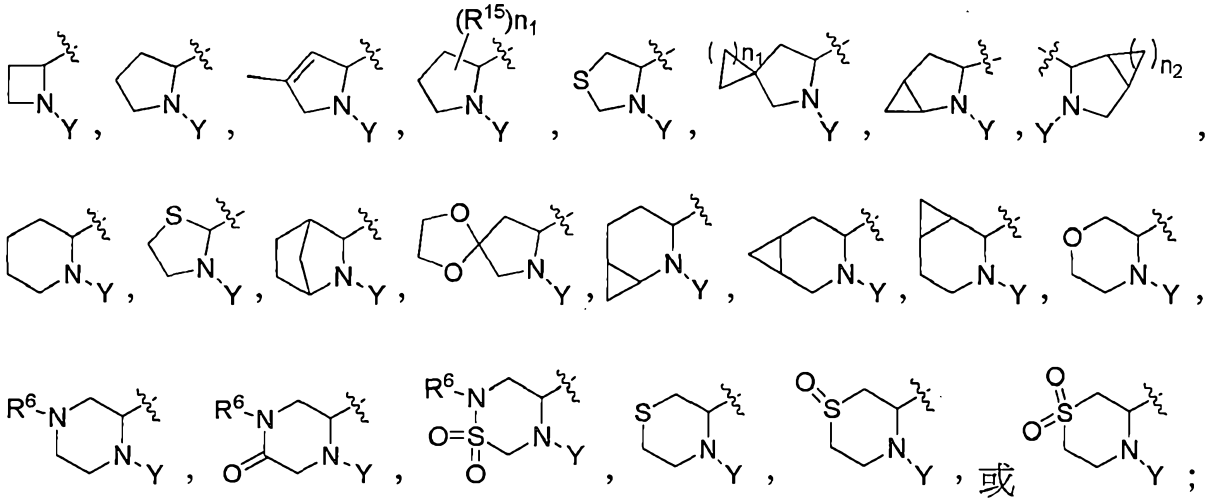
各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，$R^{7a}R^7N$-，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，巰基，或硝基；和

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，羥基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基。

在其中一些實施方案，各 R^1，R^2，R^3 和 R^4 獨立地爲 H，氘，C_{1-8} 烷基，C_{1-8} 雜烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{1-9} 雜芳基或 C_{6-10} 芳基，或 R^1，R^2 和 X-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環， C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環；或 R^3 和 R^4 和 X'-CH 形成 3-8 元雜環或碳環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環，C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環。

在另外一些實施方案，R^1，R^2 和 X-CH，或 R^3，R^4 和 X'-CH 形成 3-8 元雜環、C_{5-12} 稠合雙環，C_{5-12} 稠合雜雙環， C_{5-12} 螺雙環或 C_{5-12} 螺雜雙環。

在另外一些實施方案，R^1，R^2 和 X-CH 所形成的雜環或稠環或螺環體系選自以下子結構式：



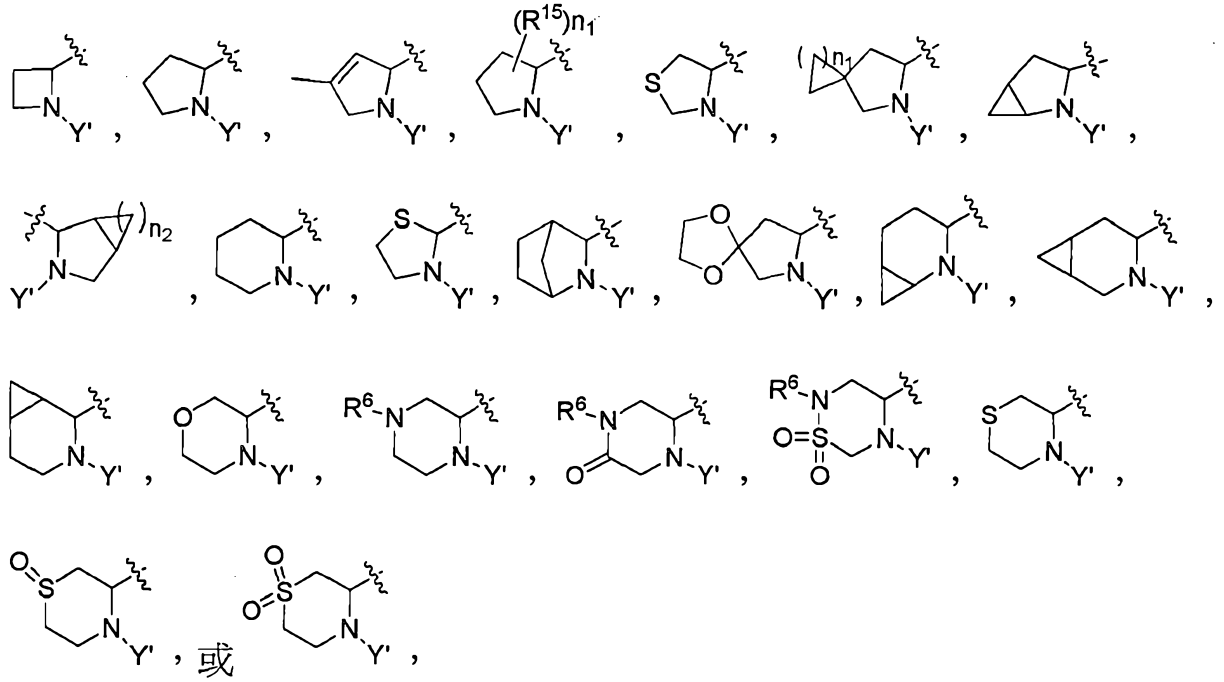
其中，各 R^{15} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，I，氰基，羥基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 鹵代烷基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷氨基，C_{1-3} 烷硫基，C_{6-10} 芳氨基，C_{6-10} 芳氧基，C_{1-9} 雜芳基，C_{1-9} 雜芳氧基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-3} 烷基或 C_{2-10} 雜環基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{3-9} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；

各 n_1 和 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

在另外一些實施方案，R^3，R^4 和 X'-CH 所形成的雜環或稠環或螺環體

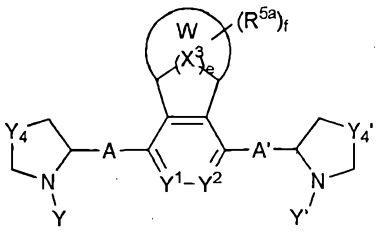
系選自以下子結構式：



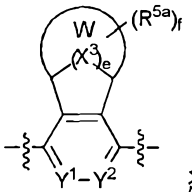
其中，各 R^{15} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，I，氰基，羥基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 鹵代烷基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷氨基，C_{1-3} 烷硫基，C_{6-10} 芳氨基，C_{6-10} 芳氧基，C_{1-9} 雜芳基，C_{1-9} 雜芳氧基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-3} 烷基或 C_{2-10} 雜環基；

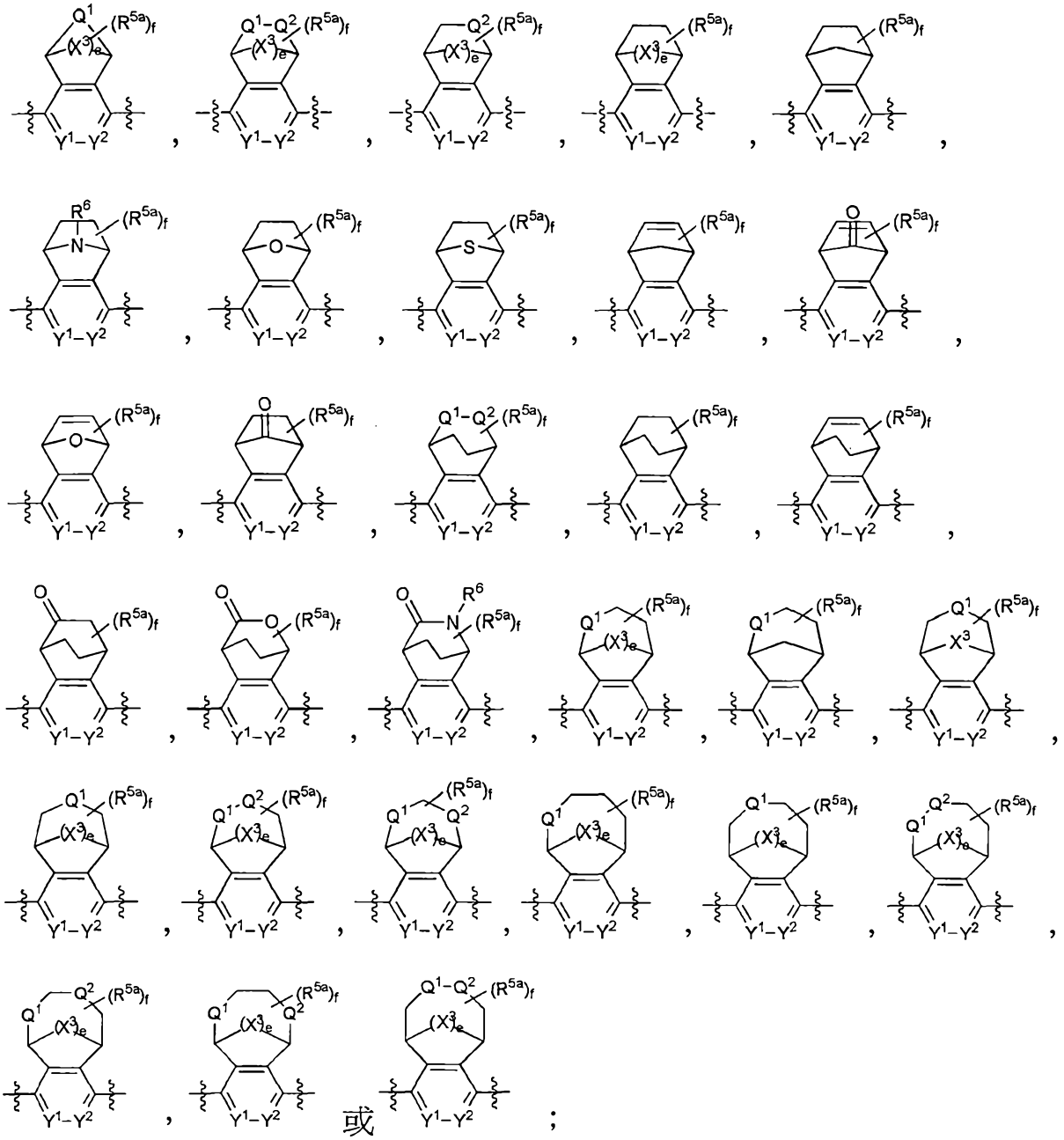
各 R^6 獨立地爲氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-8} 碳環基；和各 n_1 和 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

在其中一些實施方案，其爲如式（II）所示的化合物：



（II），

其中，  結構單元爲以下的子結構式：



其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 O，S 或 NR^6時，e 爲 1；

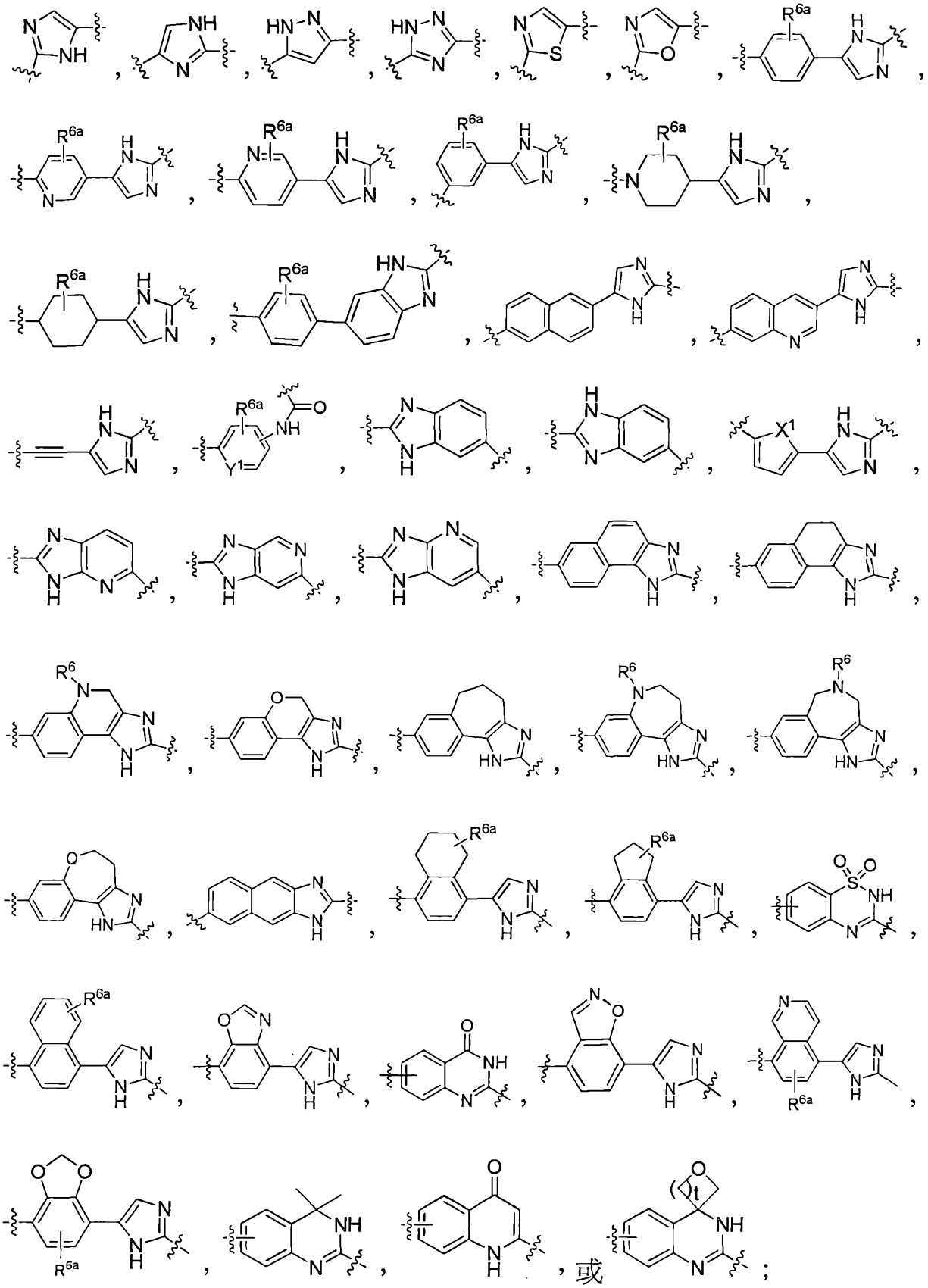
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

f 爲 0， 1，2， 3 或 4；

各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，

$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，

$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：



各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10}

雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或 C_{6-10}芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氨基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基 C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或 C_{3-10}碳環基；

各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或 C_{6-10}芳氧基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}脂肪族，C_{1-6}烷氨基 C_{1-6}脂肪族，C_{6-10}芳基 C_{1-6}脂肪族，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}脂肪族，C_{3-10}環烷基 C_{1-6}脂肪族，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或 C_{3-10}碳環基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環；

各 R^8 和 R^{8a} 獨立地爲 H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-10}雜芳基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

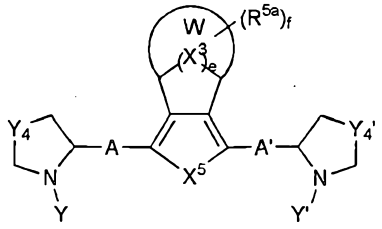
各 Y_4 和 Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n$-，-CH=CH-，$-S(=O)_r$-，$-CH_2O$-，$-CH_2S$-，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2$-，$-CHR^{5a}$-或$-CH_2N(R^6)$-；

各 n 獨立地爲 0，1，2 或 3;

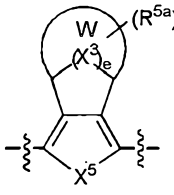
各 p 獨立地爲 0，1，2 或 3；和

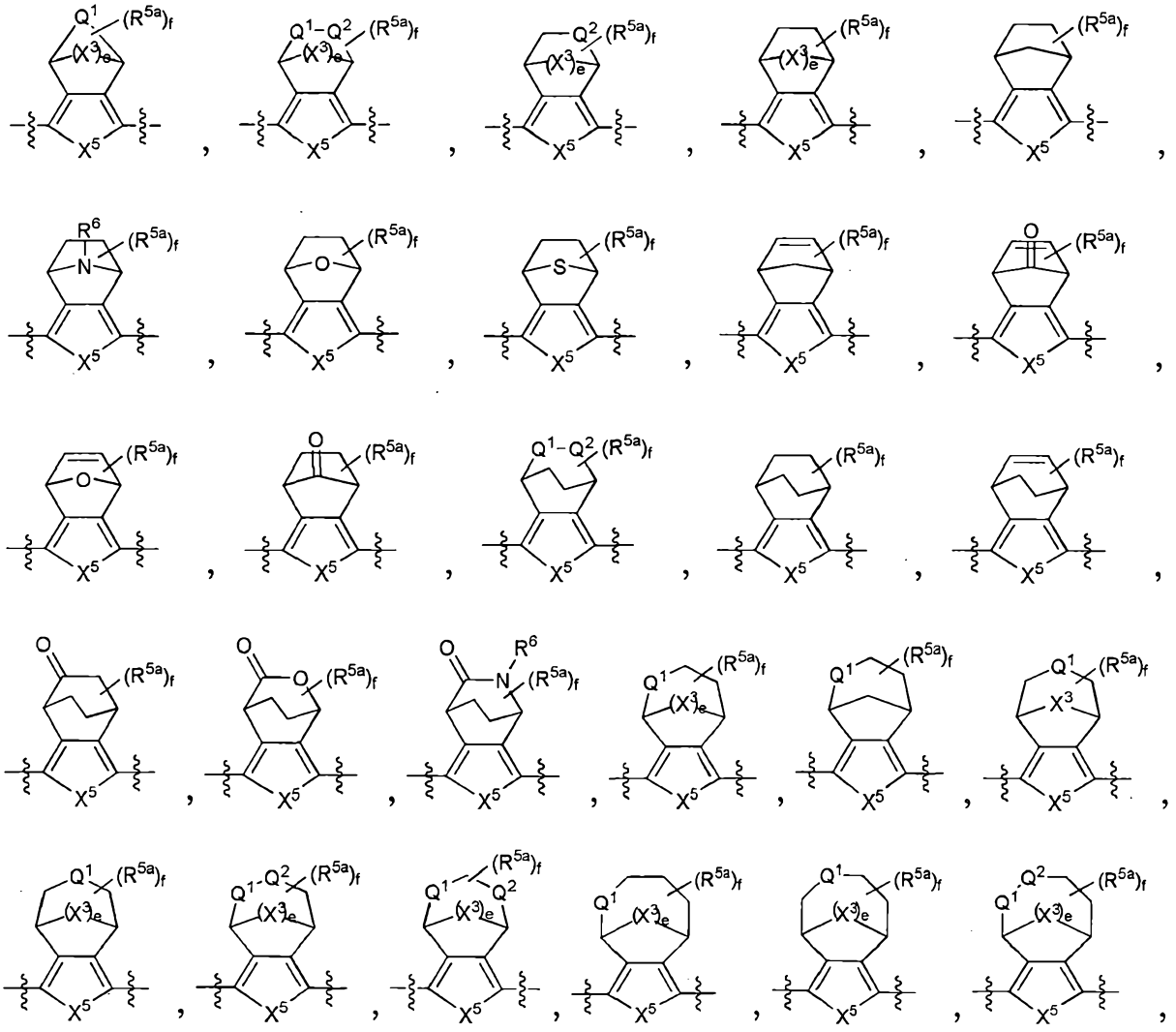
各 r 獨立地爲 0，1，或 2。

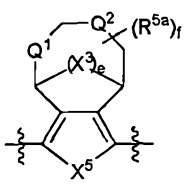
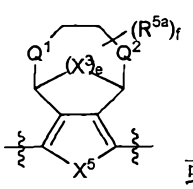
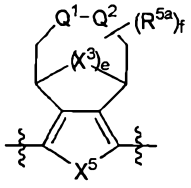
在另外一些實施方案，其爲如式（II'）所示的化合物：



（II'）

其中，  結構單元爲以下的子結構式：




，

或

；

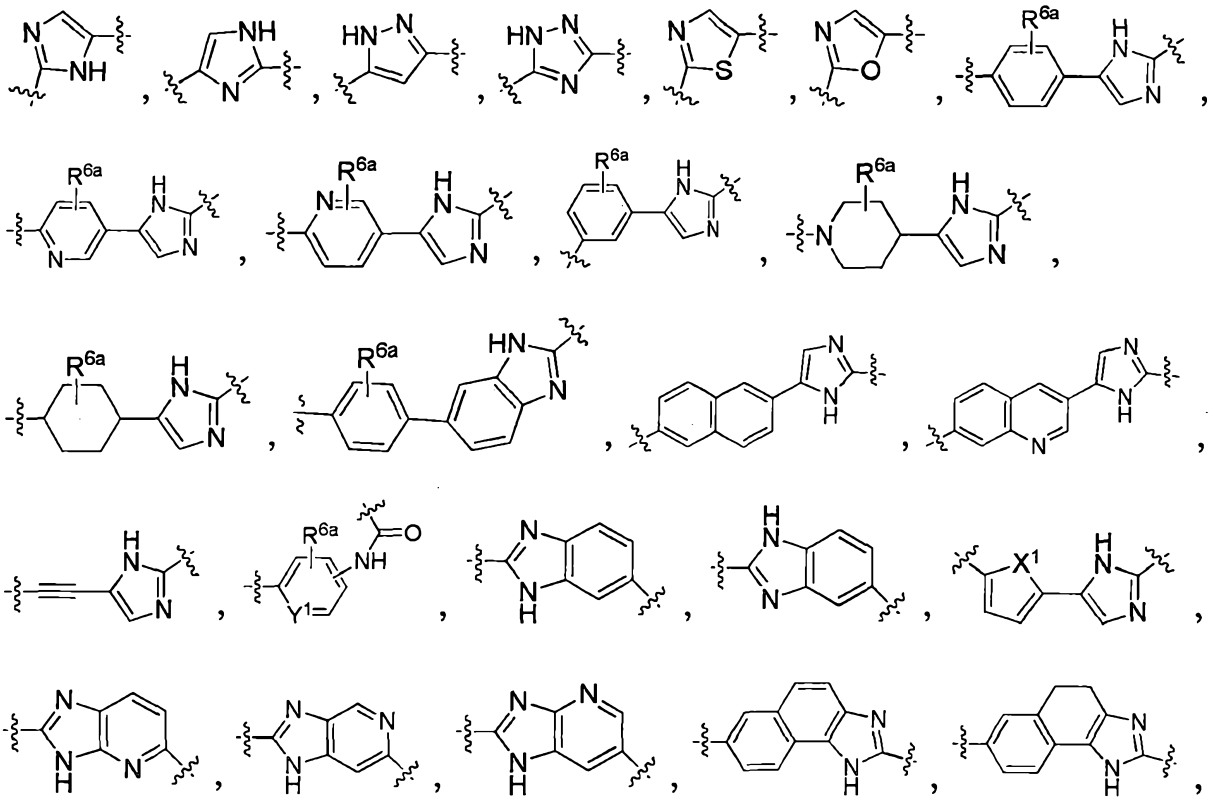
其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

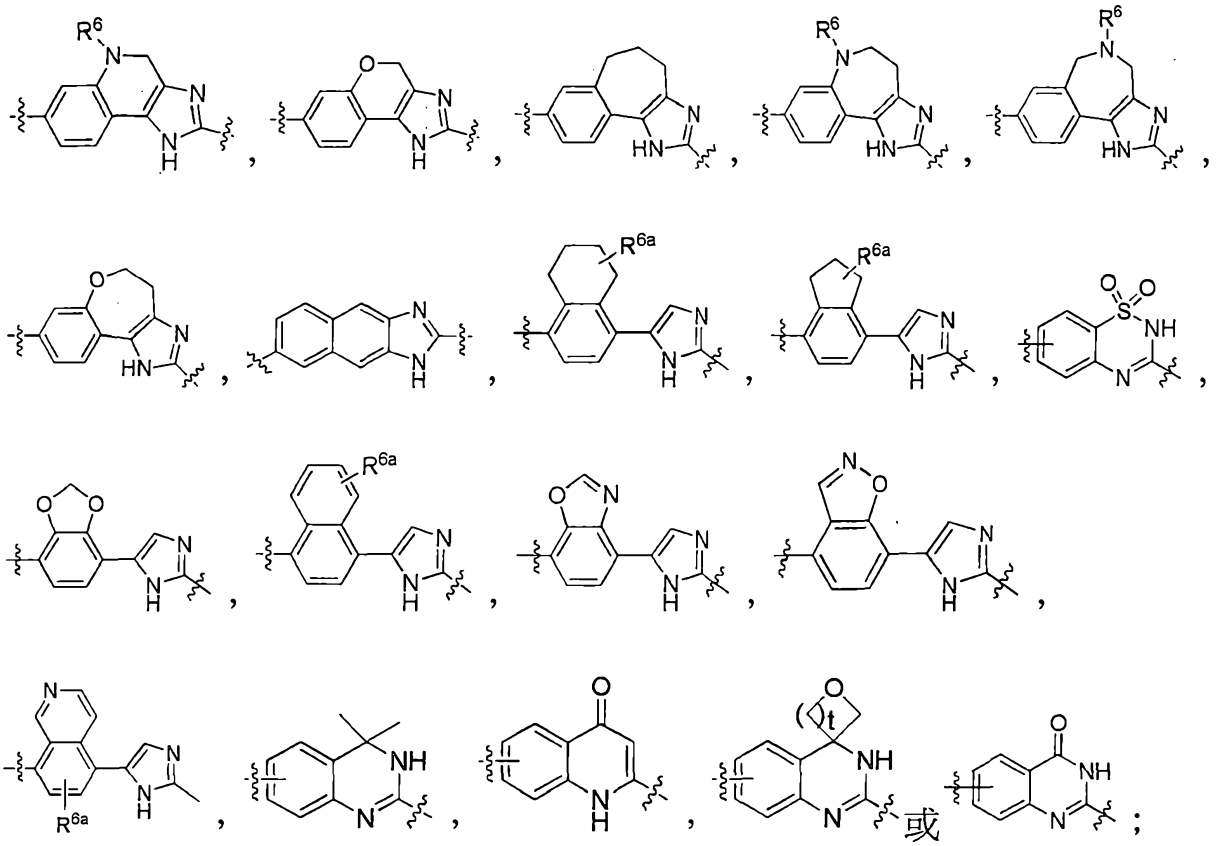
各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3，或 4；且當 X^3 爲 O，S 或 NR^6 時，e 爲 1；

X^5 爲 CR^7R^{7a}，O，S 或 NR^6;

f 爲 0，1，2，3 或 4；

各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{3-8} 環烷基，C_{2-10} 雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





各 R^5 獨立地爲 H，氘，羥基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基-OC(=O)-，C_{1-6} 烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6} 烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6} 烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷氧基磺醯基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基氧基，C_{1-6} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-10} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

各 R^{6a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷基醯基，C_{1-6} 烷基醯氧基，C_{1-6} 烷氧基醯基，C_{1-6} 烷基磺醯基，C_{1-6} 烷

氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，甡基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環；

各R^8和R^{8a}獨立地爲H，氘，羥基，氰基，硝基，F，Cl，Br，I，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-10}雜芳基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基-OC(=O)-，C_{1-6}烷基-C(=O)-，氨基甲醯基，C_{1-6}烷基-$OS(=O)_r$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_rO$-，C_{1-6}烷基-$S(=O)_r$-，或氨基磺醯基；；

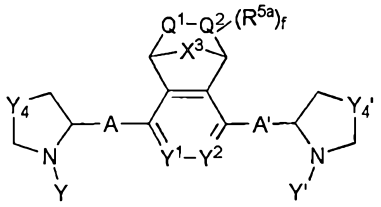
各Y_4和Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n$-，-CH=CH-，$-S(=O)_r$-，$-CH_2O$-，$-CH_2S$-，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2$-，$-CHR^{5a}$-或$-CH_2N(R^6)$-；

各n獨立地爲0，1，2或3；

各p獨立地爲0，1，2或3；和

各r獨立地爲0，1，或2。

在另外一些實施方案，其爲如式（III）所示的化合物：



（III），

其中，各Q^1和Q^2獨立地爲O，S，C(=O)，NR^6，或CH_2；

各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

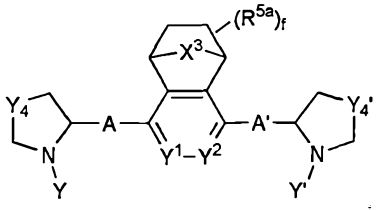
各R^6獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)$-，$R^7OC(=O)$-，$R^7C(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)$-，$R^7OS(=O)$-，$R^7S(=O)$-，$R^7R^{7a}NS(=O)_2$-，$R^7OS(=O)_2$-，$R^7S(=O)_2$-，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}

烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環；

f爲0，1，2，3或4。

在另外一些實施方案，其爲如式（IV）所示的化合物：



（IV），

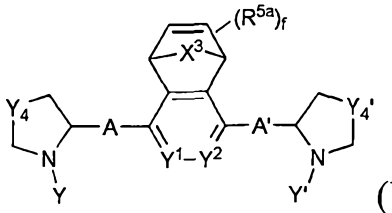
其中，各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

各R^{5a}獨立地爲H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷基醯基，C_{1-6}烷基醯氧基，C_{1-6}烷氧基醯基，C_{1-6}烷基磺醯基，C_{1-6}烷氧基磺醯基，C_{1-6}烷基亞磺醯基，C_{1-6}烷基磺醯基氧基，C_{1-6}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-10}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

f爲0，1，2或3；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，C_{1-6}烷氨基烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，C_{1-9}雜芳基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（V）所示的化合物：



（V），

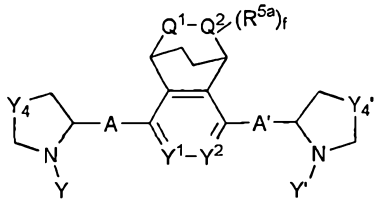
其中，各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

f 爲 0，1，2 或 3；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，C_{1-6} 烷氨基烷基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{1-9} 雜芳基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（VI）所示的化合物：



（VI），

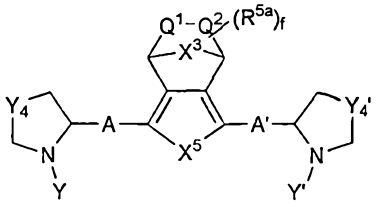
其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 O，S，C(=O)，NR^6，或 CH_2；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

f 爲 0，1，2，3 或 4。

在另外一些實施方案，其爲（III'）所示的化合物：



（III’）

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 O，S，C(=O)，NR^6，或 CH_2；

各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

f 爲 0，1，2 或 3；

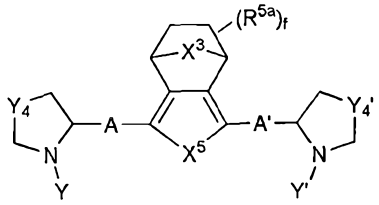
X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，C_{1-6} 烷氨基烷基，C_{6-10} 芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{1-9} 雜芳基；或當 R^7 和 R^{7a} 連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a} 和氮原子任意地形成取代或非取代的 3-8 元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲如式（IV’）所示的化合物：



（IV’）

其中，X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6;

各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；

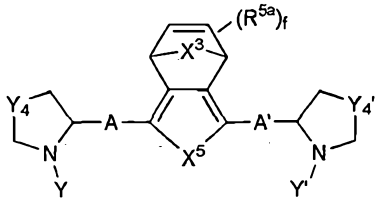
f 爲 0，1，2 或 3；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，

C_{1-4}烷基醯基，C_{1-4}烷基醯氧基，C_{1-4}烷氧基醯基，C_{1-4}烷基磺醯基，C_{1-4}烷氧基磺醯基，C_{1-4}烷基亞磺醯基，C_{1-4}烷基磺醯基氧基，C_{1-4}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-8}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，C_{1-6}烷氨基烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，C_{1-9}雜芳基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲（V'）所示的化合物：



（V'）

其中，各X^3爲O，S，NR^6，C(=O)或CR^7R^{7a}；

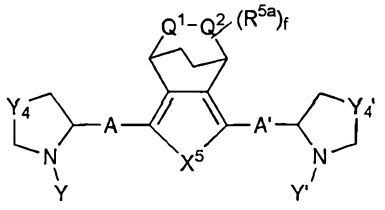
X^5爲CH_2，O，S或NR^6；

各R^{5a}獨立地爲H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4}烷基醯基，C_{1-4}烷基醯氧基，C_{1-4}烷氧基醯基，C_{1-4}烷基磺醯基，C_{1-4}烷氧基磺醯基，C_{1-4}烷基亞磺醯基，C_{1-4}烷基磺醯基氧基，C_{1-4}烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巯基，硝基，C_{1-6}烷氨基，C_{3-8}環烷基或C_{6-10}芳氧基；

各R^6獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，C_{3-10}環烷基C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{2-10}雜環基或C_{3-10}碳環基；

各R^7和R^{7a}獨立地爲H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，C_{1-6}烷氨基烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}雜環基，C_{3-8}環烷基，C_{1-9}雜芳基；或當R^7和R^{7a}連在同一個氮原子上，R^7，R^{7a}和氮原子任意地形成取代或非取代的3-8元環，螺雙環或稠合雙環。

在另外一些實施方案，其爲（VI'）所示的化合物：



（VI’）

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 O，S，C(=O)，NR^6，或 CH_2；

f 爲 0，1，2 或 3；

X^5 爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{5a} 獨立地爲 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷基醯基，C_{1-4} 烷基醯氧基，C_{1-4} 烷氧基醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基，C_{1-4} 烷氧基磺醯基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基，C_{1-4} 烷基磺醯基氧基，C_{1-4} 烷基亞磺醯基氧基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，C_{1-6} 烷氨基，C_{3-8} 環烷基或 C_{6-10} 芳氧基；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，$R^7R^{7a}NC(=O)-$，$R^7OC(=O)-$，$R^7C(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)-$，$R^7OS(=O)-$，$R^7S(=O)-$，$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$，$R^7OS(=O)_2-$，$R^7S(=O)_2-$，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基。

在其中一些實施方案，各 Y 和 Y’獨立地爲 α-氨基酸基團，其中 α-氨基酸可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，I，羥基或氰基的取代基所取代。

在另外一些實施方案，其中 α-氨基酸基團爲異亮氨酸，亮氨酸，賴氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，蘇氨酸，色氨酸，纈氨酸，丙氨酸，天冬醯胺，天冬氨酸，谷氨酸，穀醯胺，脯氨酸，絲氨酸，對酪氨酸，精氨酸，組氨酸，半胱氨酸，甘氨酸，肌氨酸，N，N-二甲基甘氨酸，高絲氨酸，正纈氨酸，正亮氨酸，鳥氨酸，高半胱氨酸，高苯丙氨酸，苯基甘氨酸，鄰酪氨酸，間酪氨酸或羥基脯氨酸所形成的基團。

在另外一些實施方案，其中所述 α-氨基酸爲 D 構型。

在另外一些實施方案，其中所述 α-氨基酸爲 L 構型。在另外一些實施方案，各 Y 和 Y’獨立地爲

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$，

$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$ 或

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，各 Y 和 Y'獨立地爲

$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，各 Y 和 Y'獨立地爲

$-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-[C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-[C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_n-C(=O)-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-C(=O)-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_n-C(=O)-O-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y 獨立地爲

$-C(=O)-(CR^9R^{9a})_n-N(R^{11})-C(=O)-O-R^{13}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y 獨立地爲-$U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲-$C(=O)-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-[U-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})$_t$]$_k$-U-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-U-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})$_t$-U-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-C(=O)-(CR^9R^{9a})$_t$-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})$_t$-C(=O)-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-U-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-C(=O)-(CR^9R^{9a})$_t$-O-(CR^9R^{9a})$_t$-R^{12}。

在另外一些實施方案，其中各 Y 和 Y'獨立地爲

-C(=O)-(CR^9R^{9a})$_n$-N(R^{11})-R^{12}，其中 R^{11}，R^{12}和與之相連的氮原子形成 4-7 元環。

在另外一些實施方案，其中各 R^9，R^{9a}，R^{10}和 R^{11}獨立地爲 H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-9}雜芳基 C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基 C_{1-6}烷基，或 C_{3-8}環烷基 C_{1-6}烷基；

各 R^{12} 獨立地爲 $R^{13a}R^{13}N$-，-C(=O)R^{13}，-C(=S)R^{13}，-C(=O)-O-R^{13}，-C(=O)N$R^{13}R^{13a}$，-OC(=O)N$R^{13}R^{13a}$，-OC(=O)OR^{13}，-N(R^{13})C(=O)N$R^{13}R^{13a}$，-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}，-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}，$R^{13}R^{13a}$N-S(=O)$_2$-，R^{13}S(=O)$_2$-，R^{13}S(=O)$_2$N(R^{13a})-，R^{13}OS(=O)$_2$-，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，或 C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基，或 R^{11}， R^{12}和與之相連的氮原子形成 4-7 元環；和

各 R^{13}和 R^{13a}獨立地爲 H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，或 C_{6-10}芳基 C_{1-6}烷基。

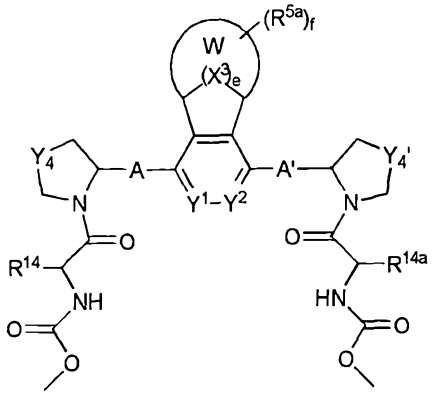
在另外一些實施方案，其中，各 R^9，R^{9a}，R^{10}和 R^{11}獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丙基，環己基，異丁基或苯基；

各 R^{12}獨立地爲-C(=O)R^{13}，-C(=O)-O-R^{13}，-C(=O)N$R^{13}R^{13a}$，甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎啉基，或呱啶基，或 R^{11}， R^{12}和與之相連的氮原子形成 4-7 元環；和

各 R^{13}和 R^{13a}獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎

啉基，或呱啶基。

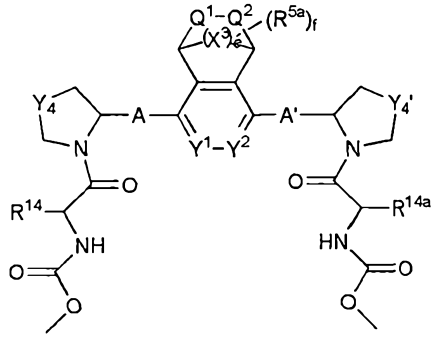
在另外一些實施方案，其爲如式（VII）所示的化合物：



（VII），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基。

在另外一些實施方案，其爲如式（VIII）所示的化合物：



（VIII），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-3} 羥基烷基，甲基，乙基，異丙基，異丁基，叔丁基，烯丙基，炔丙基，三氟乙基，苯基，吡嘀基，嗎啉基，$-NR^7R^{7a}$，苄基，呱嗪基，環戊基，環丙基，環己基，或 C_{1-9} 雜芳基；

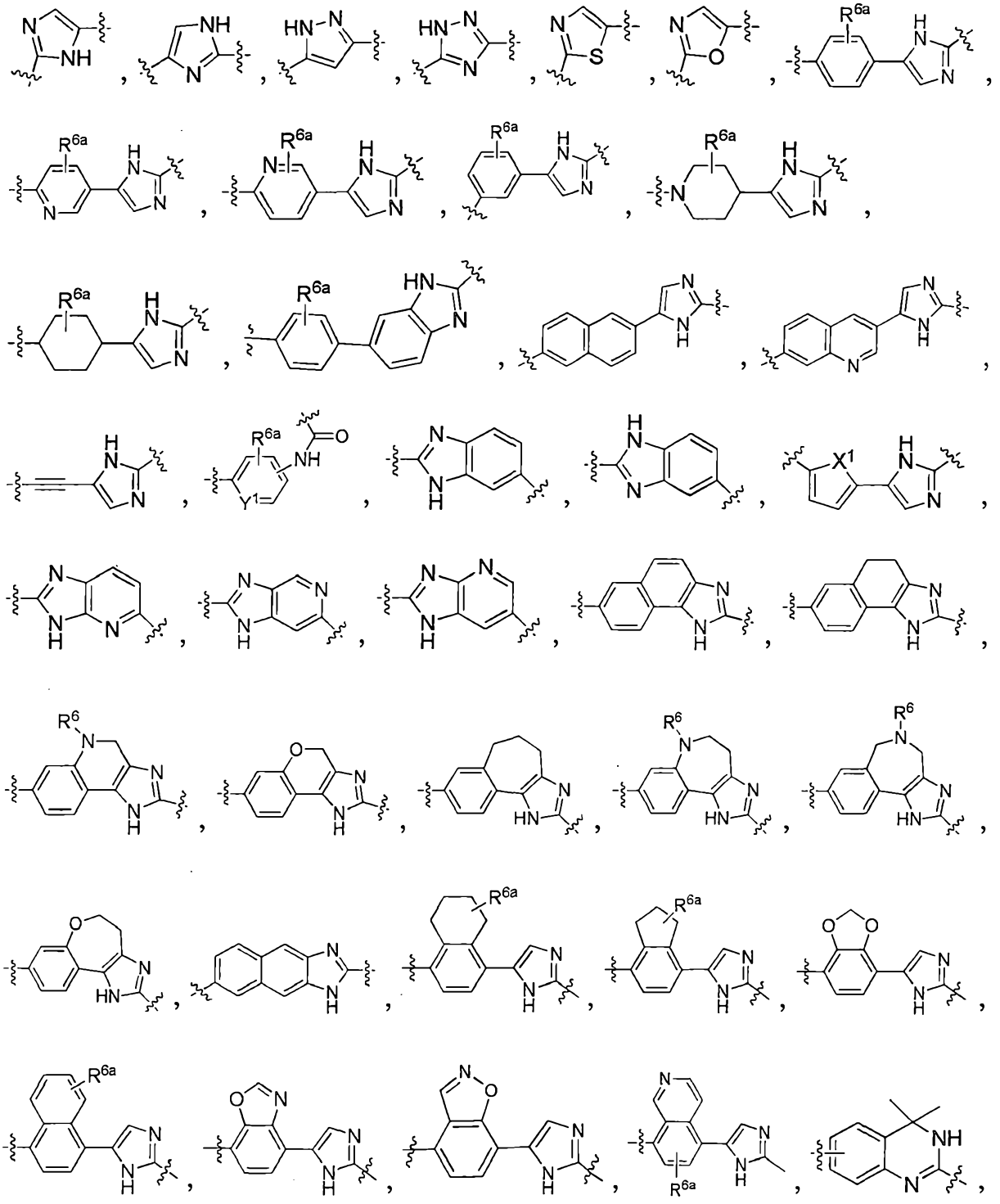
各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 NR^6，O，S，C(=O)，或 CH_2；

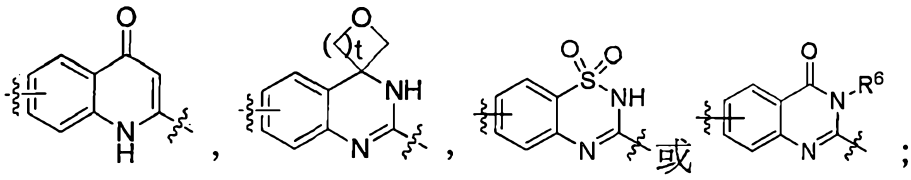
各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 X^3 爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CR^7R^{7a}；e 爲 0，1，2，3 或 4；且當 X^3 爲 O，S，C(=O)或 NR^6 時，e 爲 1；

f 獨立的爲 0，1，2，3，或 4；

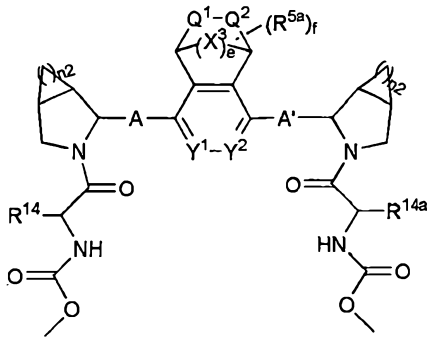
各 A 和 A'獨立地爲一個鍵，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{3-8}環烷基，C_{2-10}雜環烷基，$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$，$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$，或選自以下的基團：





各 Y_4 和 Y_4'獨立地爲一個鍵，O，S，$-(CH_2)_n-$，-CH=CH-，$-S(=O)_r-$，$-CH_2O-$，$-CH_2S-$，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2-$, $-CHR^{5a}-$或$-CH_2N(R^6)-$。

在其中一些實施方案，其爲如式（IX）所示的化合物：

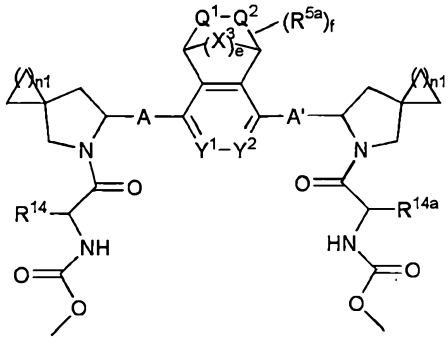


（IX），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；和

各 n_2 獨立地爲 1，2，3 或 4。

在其中一些實施方案，其爲如式（X）所示的結構：



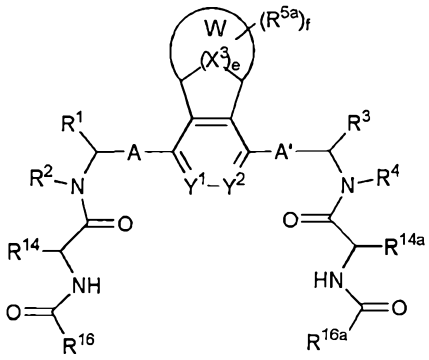
（X），

其中，各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；和

各 n_1 獨立地爲 1，2，3 或 4。

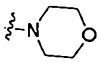
在其中一些實施方案，其爲如式（XI）所示的化合物

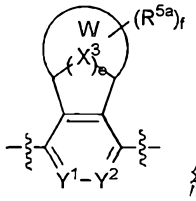


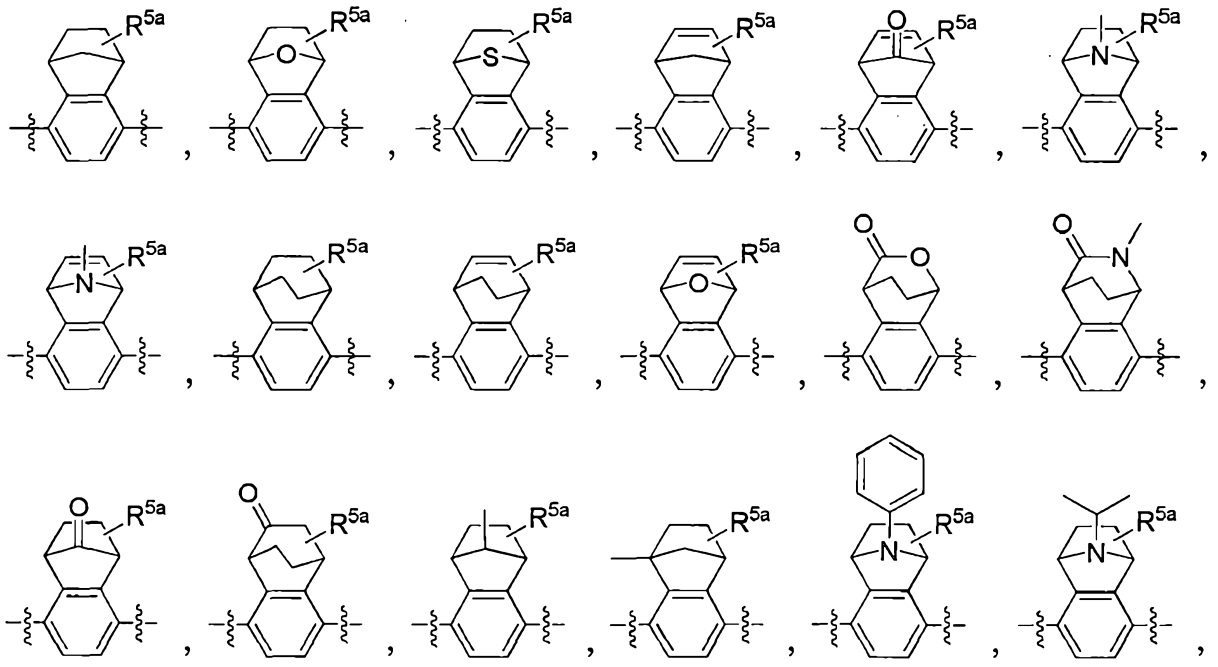
（XI），

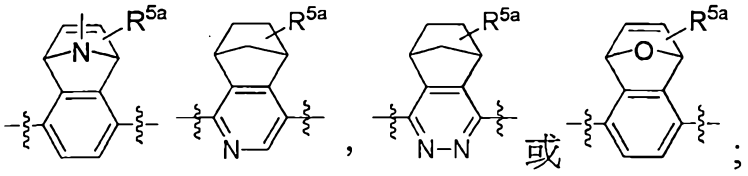
其中，R^{5a} 爲 H，氘，甲基，乙基，F，Cl，Br，或 I；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，苯基，環己基，1-甲基丙基，異丙基，或叔丁基；

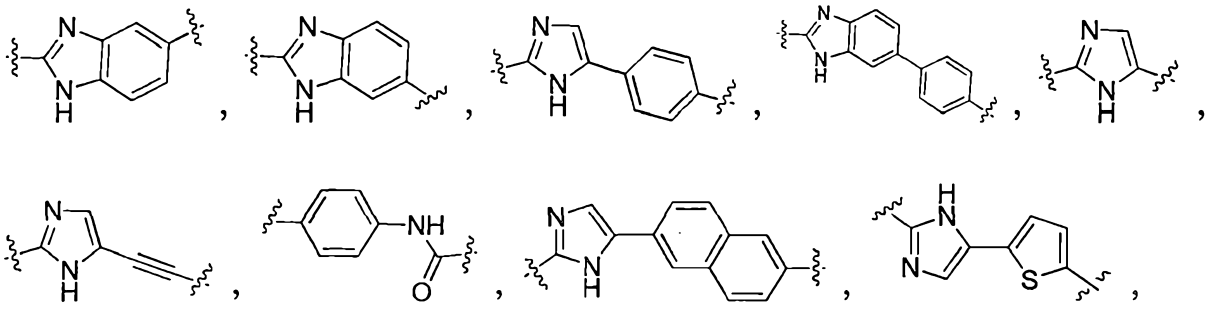
各 R^{16} 和 R^{16a} 獨立地爲羥基，甲氧基，乙氧基，苯氧基，  ，或叔丁氧基；

其中  結構單元選自以下子結構式：

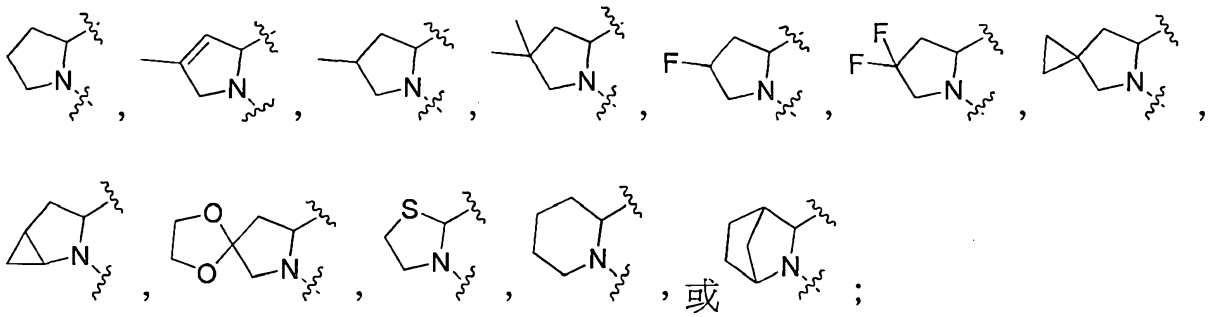




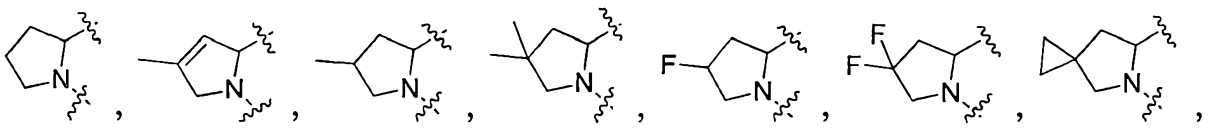
各 A 和 A'獨立地爲：

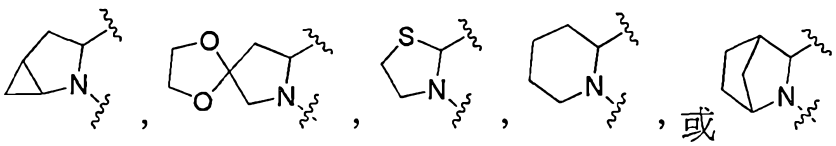


其中 R^1， R^2和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：

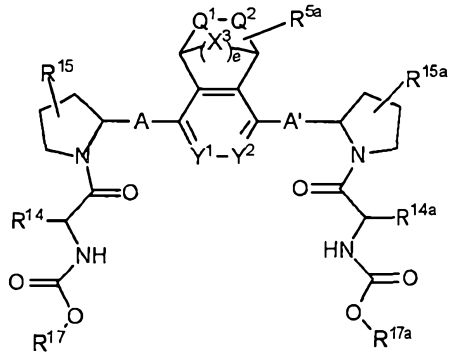


其中 R^3， R^4和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：





在另外一些實施方案，其爲如式（XII）所示的化合物



（XII），

其中，R^{5a}爲 H，氘，或甲基；

各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

各 Y^1 和 Y^2 獨立地爲 N 或 CR^7；

各 R^7 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丙基，苯基，F， Cl，Br，I，OH，氰基；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丁基，環己基，苯基或異丙基；

各 R^{15} 和 R^{15a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，甲基，乙基，異丙基，或叔丁基；

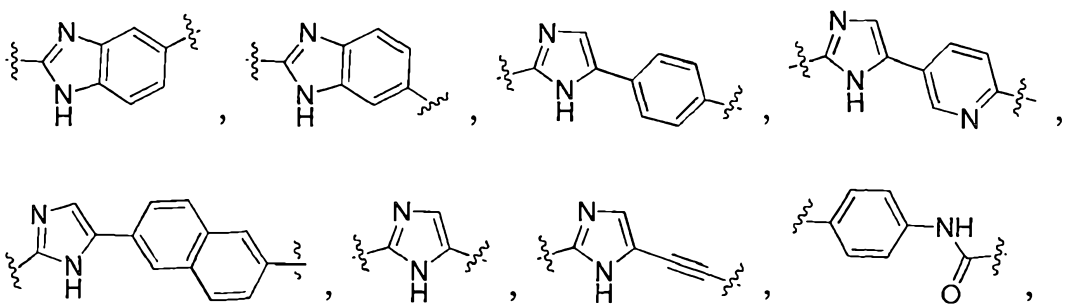
各 R^{17} 和 R^{17a} 獨立地爲甲基，苯基或乙基；

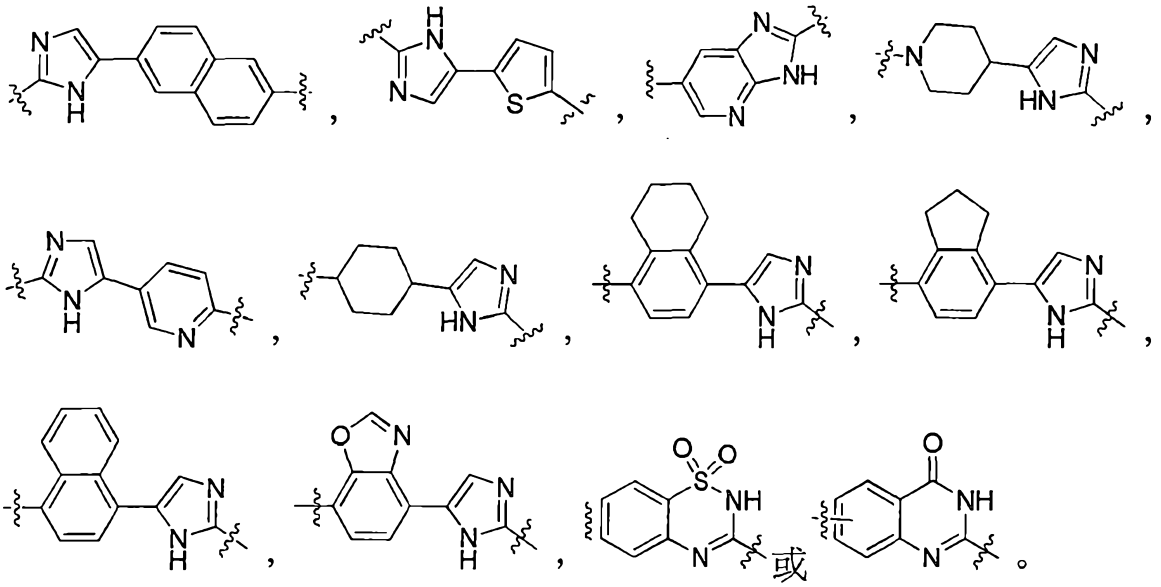
各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CH_2；

各 R^6 獨立地爲氫，氘，甲基，乙基，環己基，苯基或異丙基；

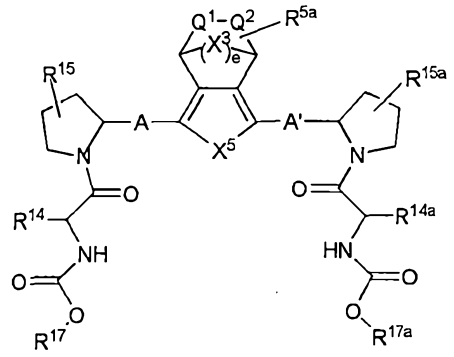
e 爲 0，1，2，或 3；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

各 A 和 A’獨立地爲：





在其中一些實施方案，其爲如式（XII’）所示的化合物：



（XII’）

其中，R^{5a}爲 H，氘，或甲基；

各 Q^1 和 Q^2 獨立地爲 CH_2，CF_2，O，C(=O)或 NR^6；

X^5爲 CH_2，O，S 或 NR^6；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地爲 H，氘，甲基，乙基，異丁基，環己基，苯基或異丙基；

各 R^{15} 和 R^{15a} 獨立地爲 H，氘，F，Cl，Br，甲基，乙基，異丙基，或叔丁基；

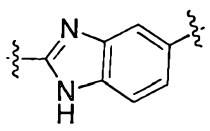
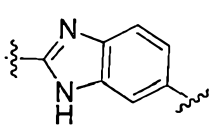
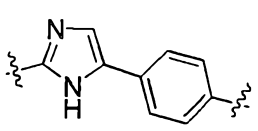
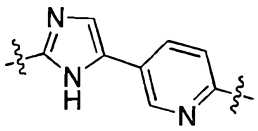
各 R^{17} 和 R^{17a} 獨立地爲甲基，苯基或乙基；

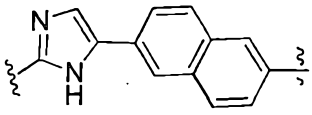
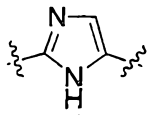
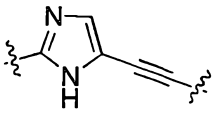
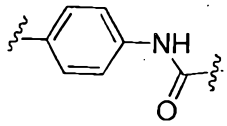
各 X^3 獨立地爲 O，S，NR^6，C(=O)或 CH_2；

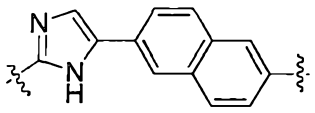
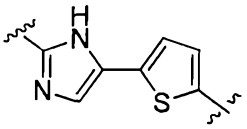
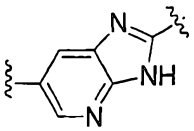
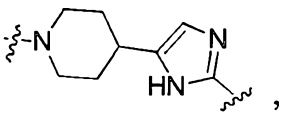
各 R^6 獨立地爲氫，氘，甲基，乙基，環己基，苯基或異丙基；

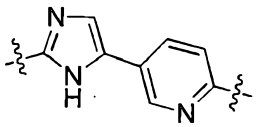
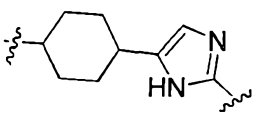
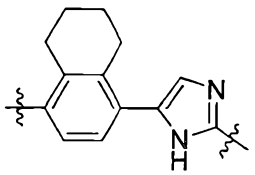
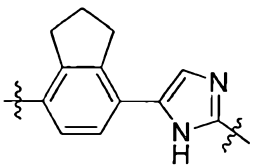
e 爲 0，1，2，或 3；且當 X^3 爲 S，O 或 NR^6 時，e 爲 1；

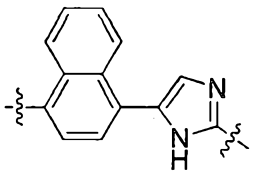
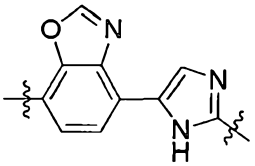
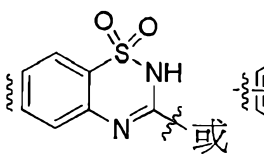
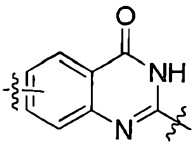
各 A 和 A’獨立地爲：


， 
， 
， 
，

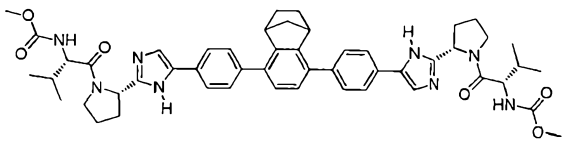

， 
， 
， 
，

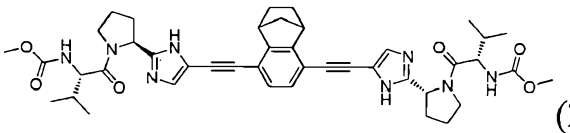

， 
， 
， 
，

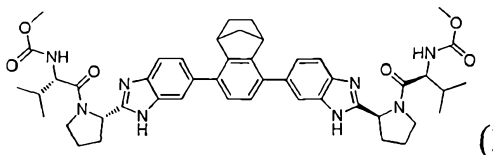
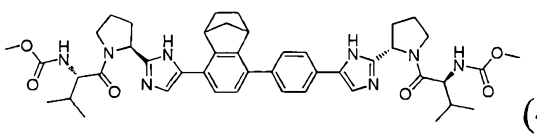

， 
， 
， 
，

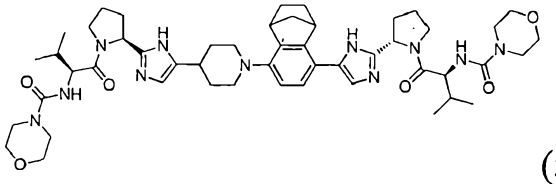
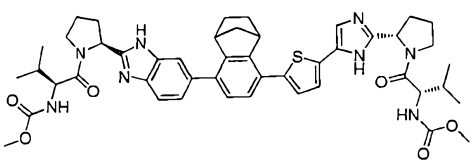

， 
， 
或 
。

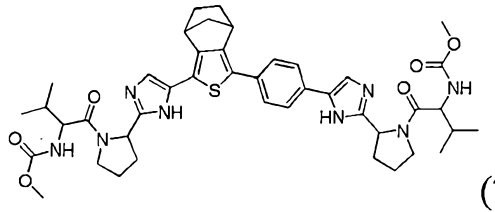
其中一些實施方案是，本發明包含以下其中之一的結構：


(1)，

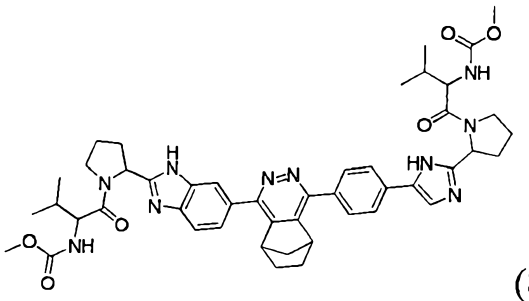

(2)，


(3)， 
(4)，

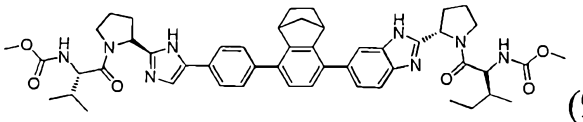

(5)， 
(6)，



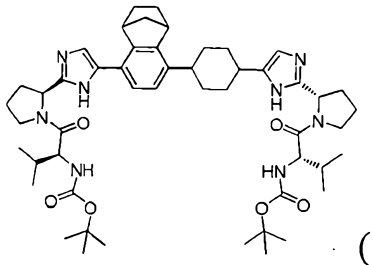
(7)，



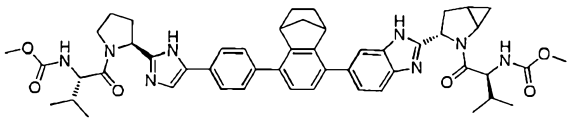
(8)，



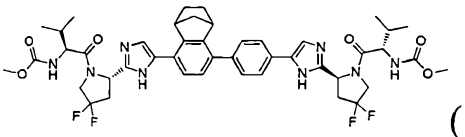
(9)，



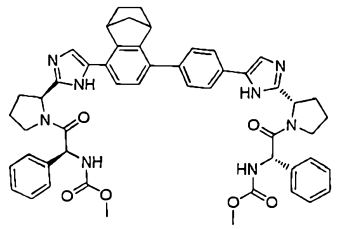
(10)，



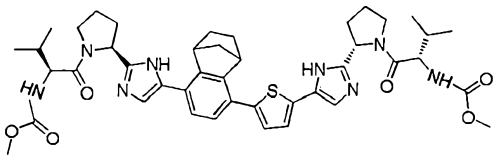
(11)，



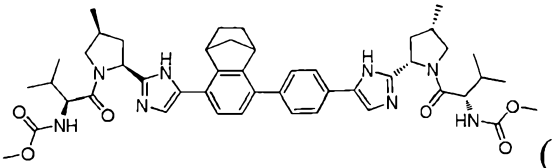
(12)，



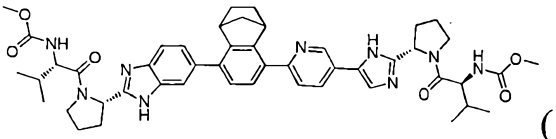
(13)，



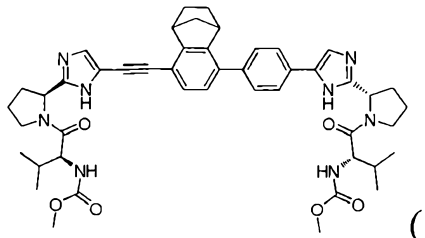
(14)，



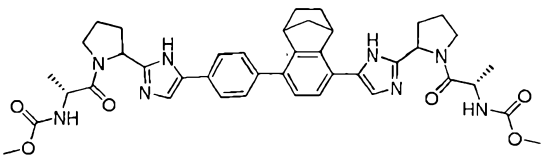
(15)，



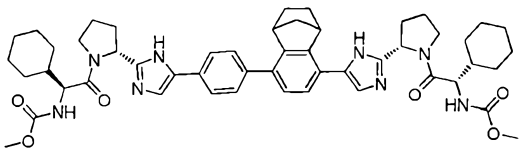
(16)，



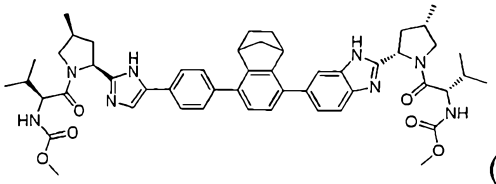
(17)，



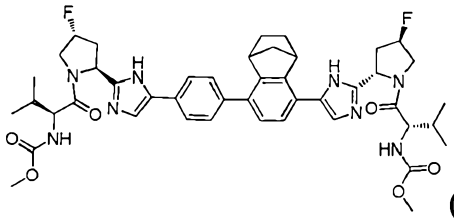
(18)，



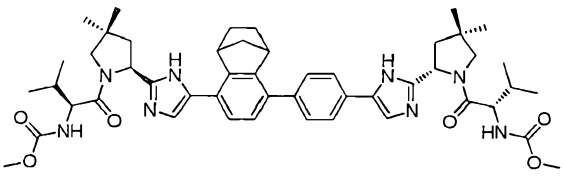
(19)，



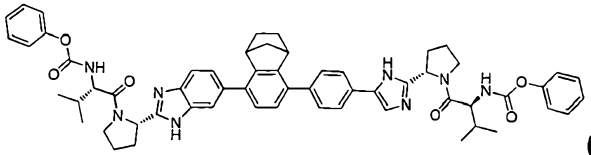
(20)



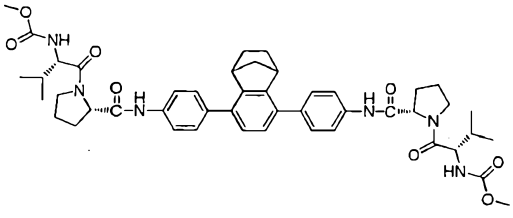
(21)，



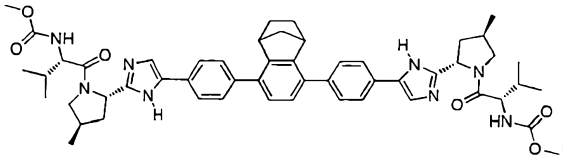
(22)



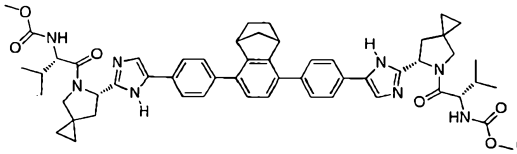
(23)，



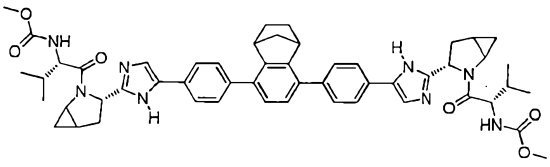
(24)



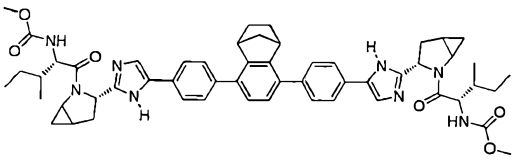
(25)，



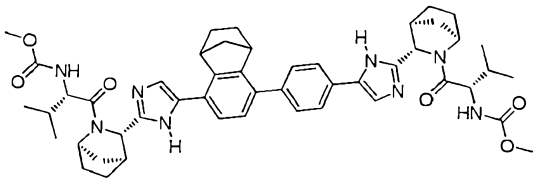
(26)，



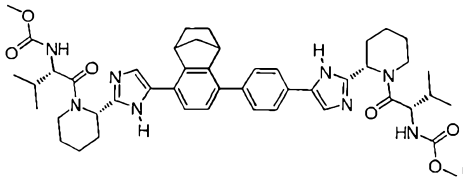
(27)，



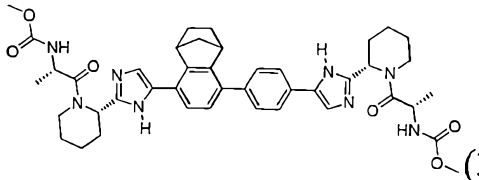
(28)，



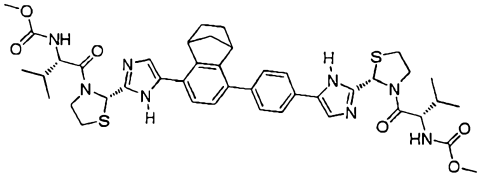
(29)，



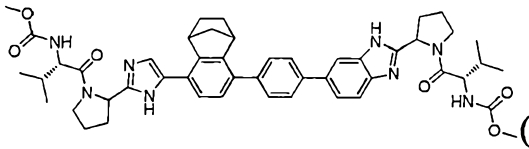
(30)，

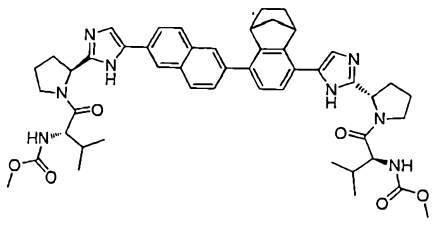


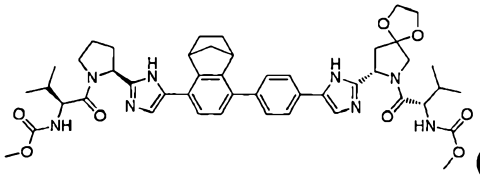
(31)，

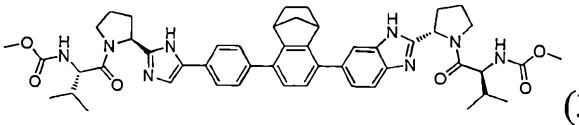


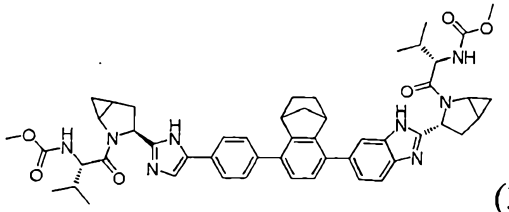
(32)，

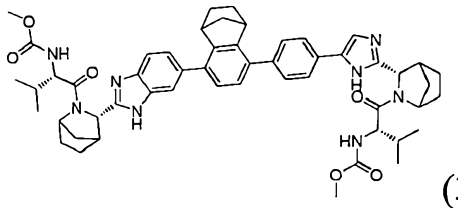

(33)，

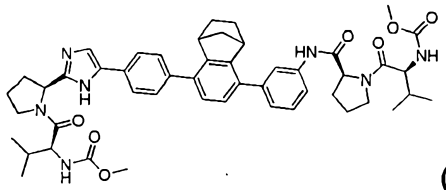

(34)，

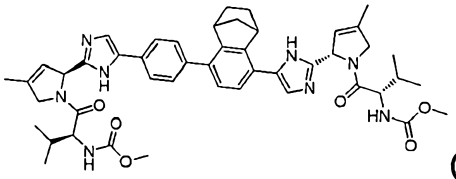

(35)，

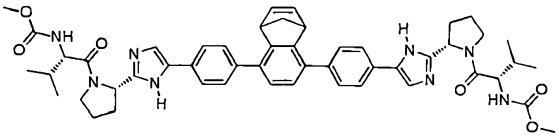

(36)，

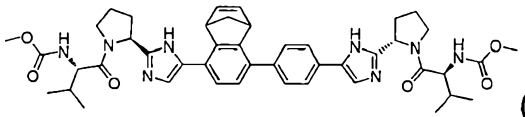

(37)，

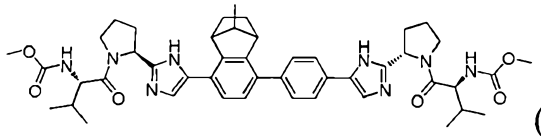

(38)，

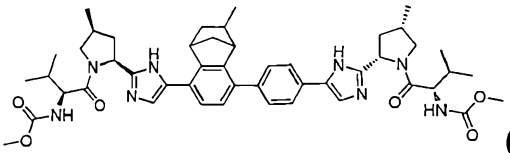

(39)，

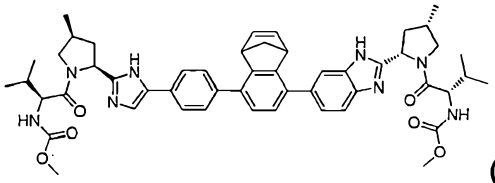

(40)，

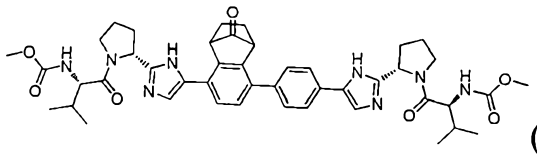

(41)，

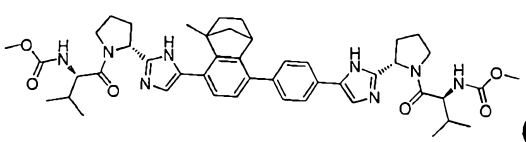

(42)，

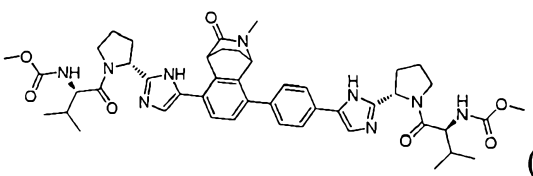

(43)，

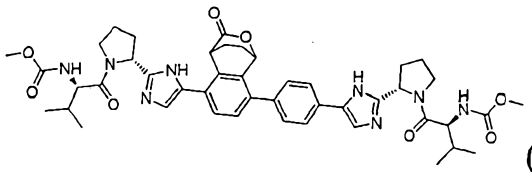

(44)，


(45)，

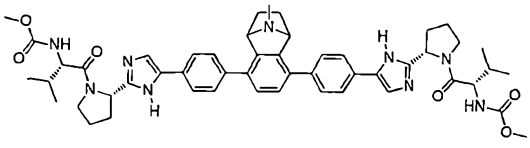

(46)，


(47)，

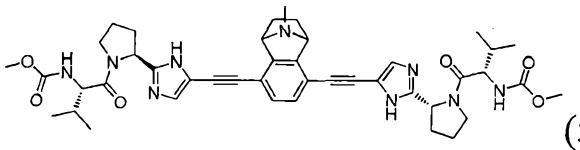

(48)，



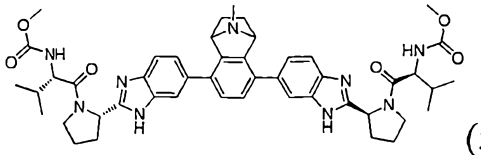
(49)，



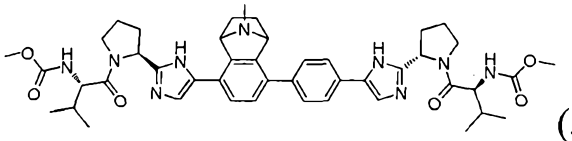
(50)，



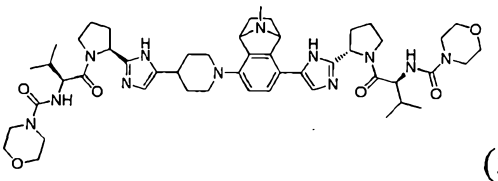
(51)，



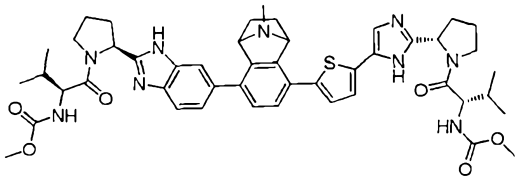
(52)，



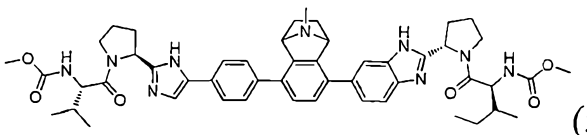
(53)，



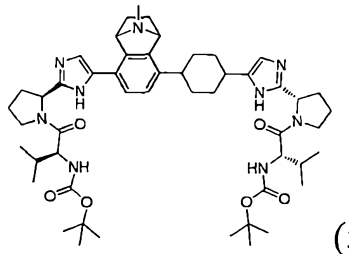
(54)



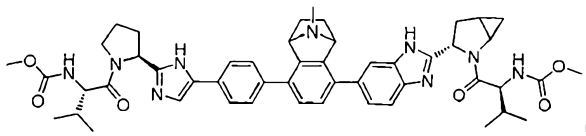
(55)，



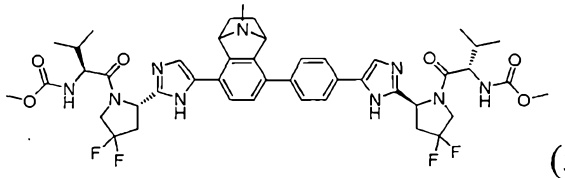
(56)，



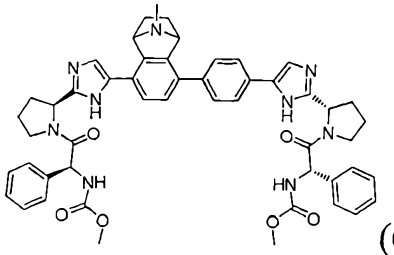
(57)，



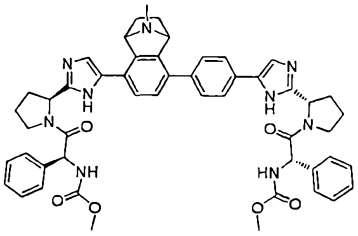
(58)，



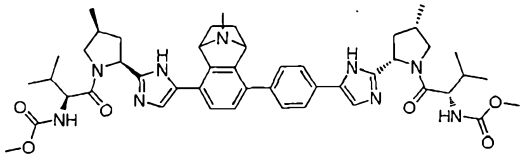
(59)，



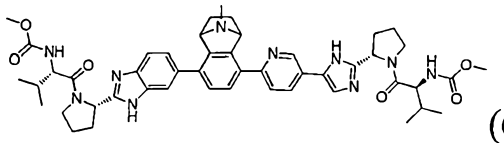
(60)，

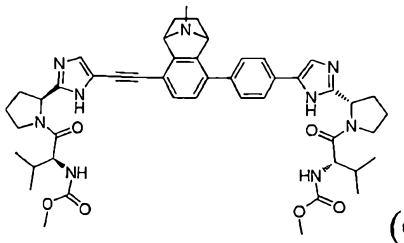


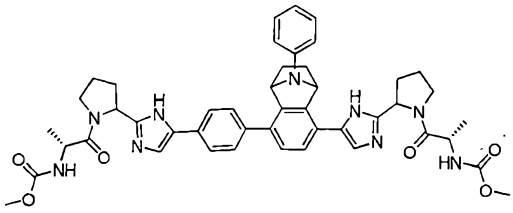
(61)，

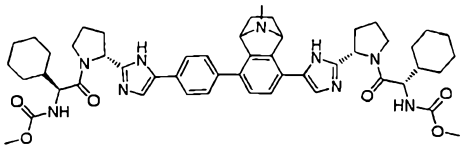


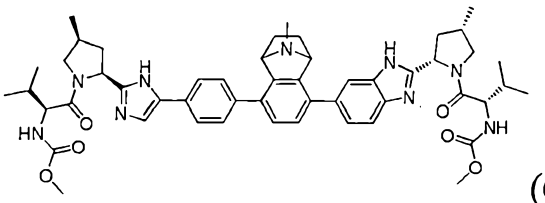
(62)，

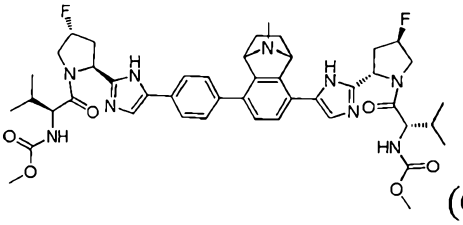

(63)，

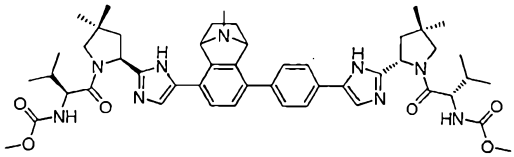

(64)，

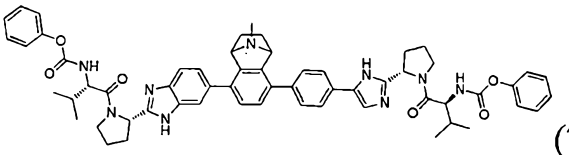

(65)，

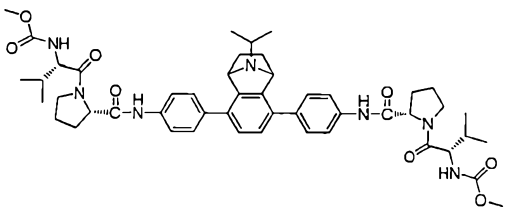

(66)，

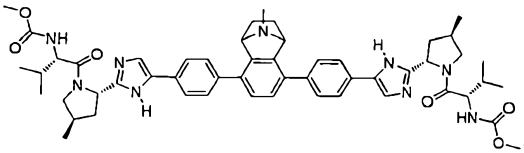

(67)，

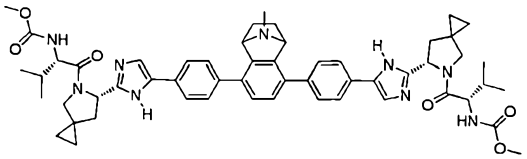

(68)，

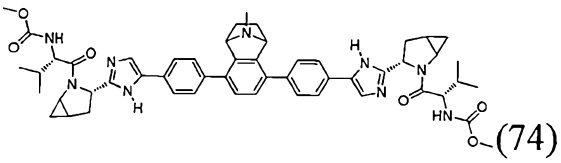

(69)，

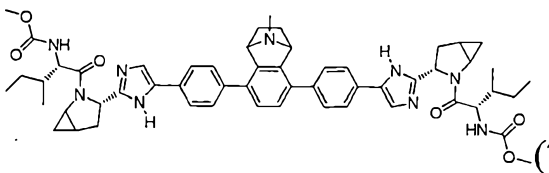

(70)，

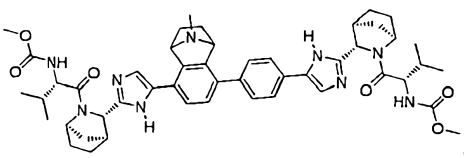

(71)，

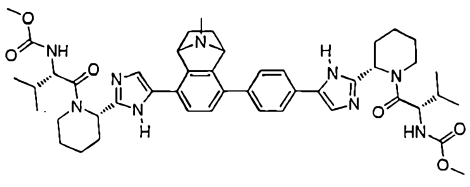

(72)，

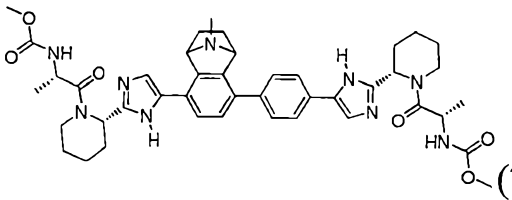

(73)，

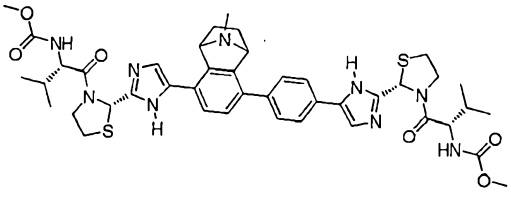

(74)

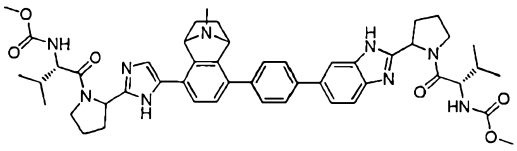

(75)，

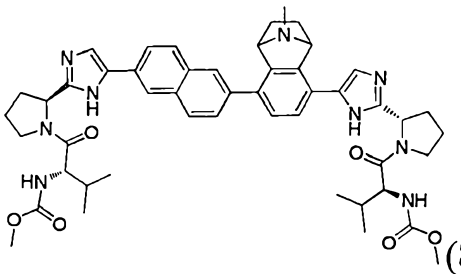

(76)

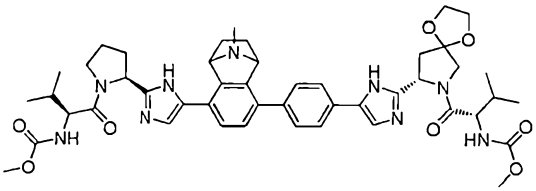

(77)，

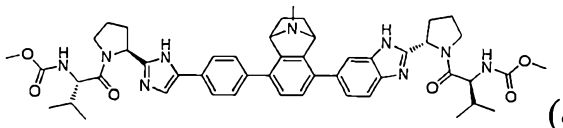

(78)，

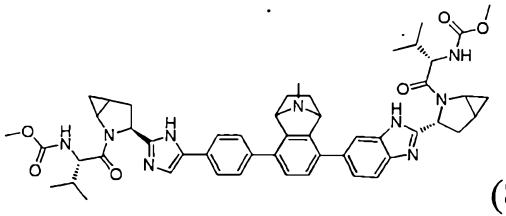

(79)，

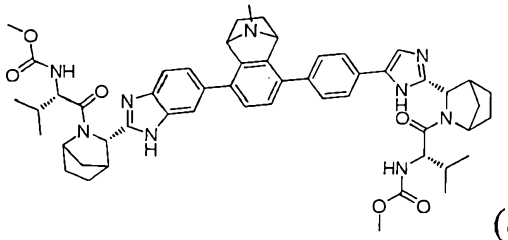

(80)，

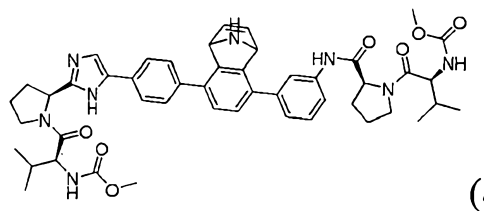

(81)，

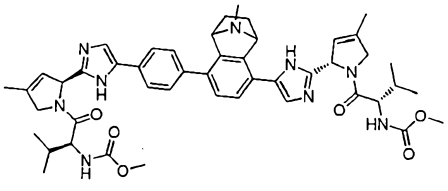

(82)，

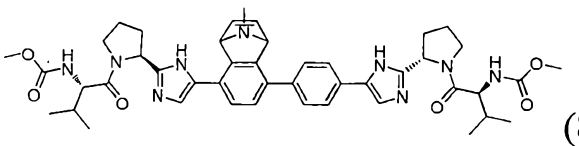

(83)，

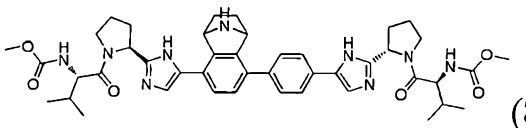

(84)，

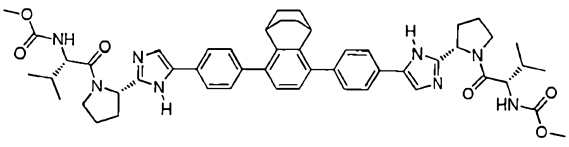

(85)，

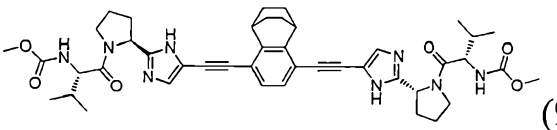

(86)，

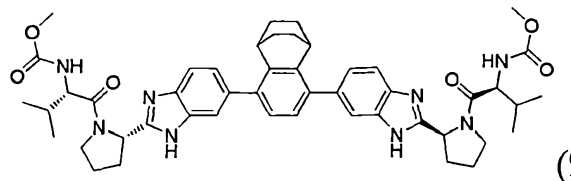

(87)，


(88)，

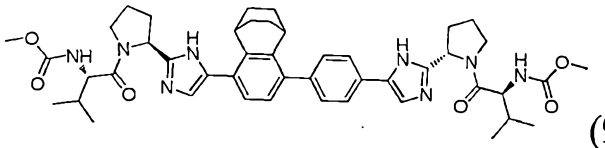

(89)，


(90)，

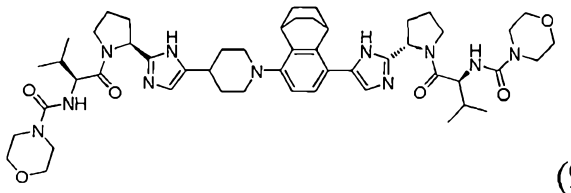

(91)，



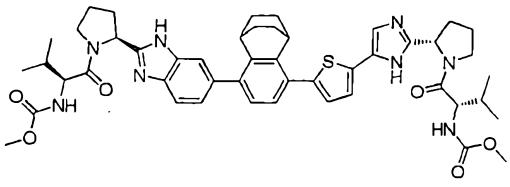
(92)，



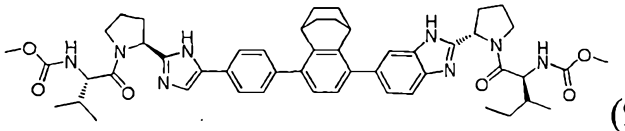
(93)，



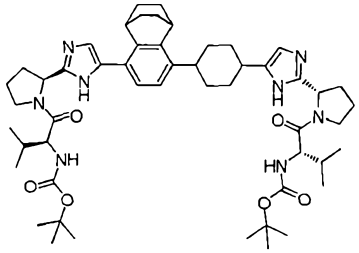
(94)，



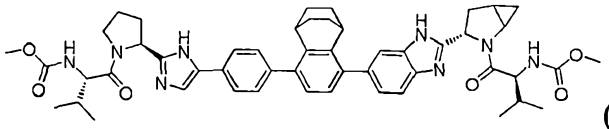
(95)，



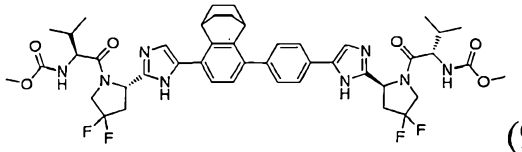
(96)，



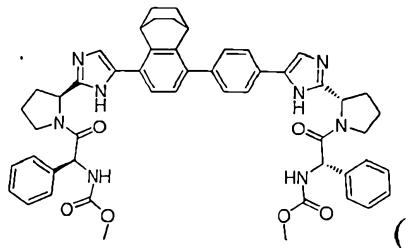
(97)，



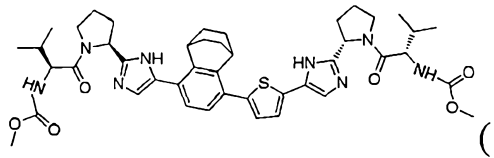
(98)，



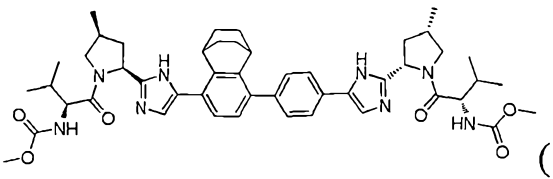
(99)，



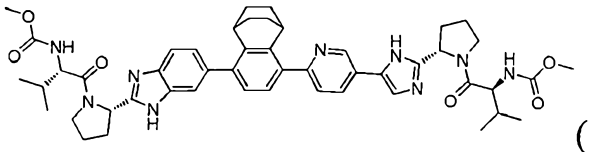
(100)，



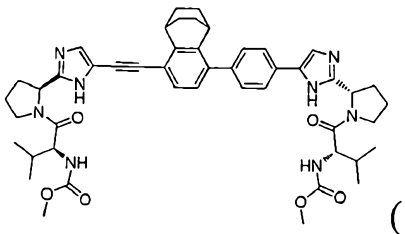
(101)，



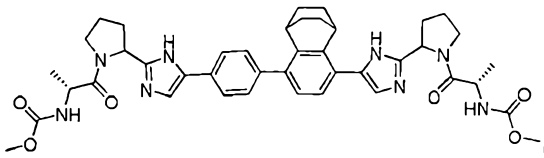
(102)，



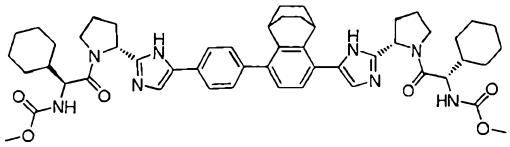
(103)，



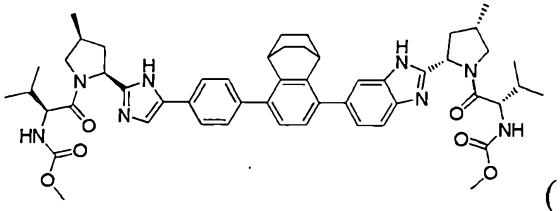
(104)，



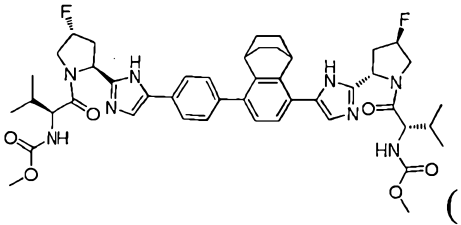
(105)，



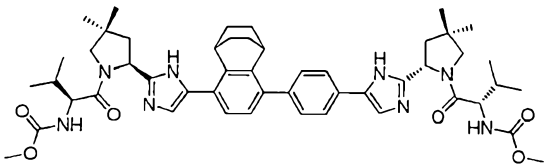
(106)，



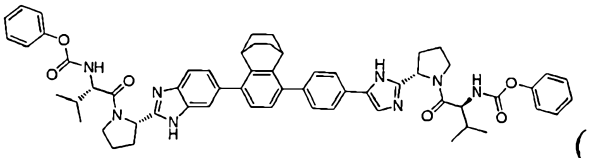
(107)，



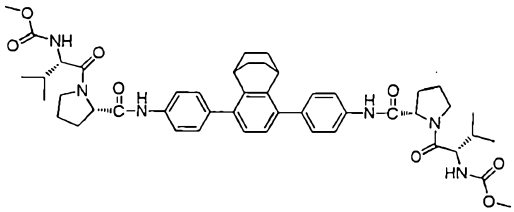
(108)，



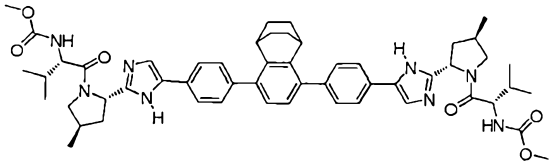
(109)，



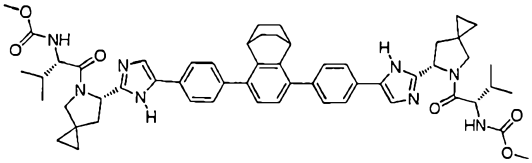
(110)，



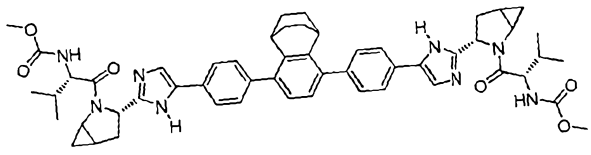
(111)，

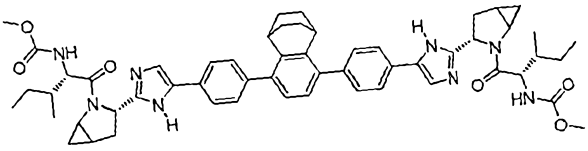


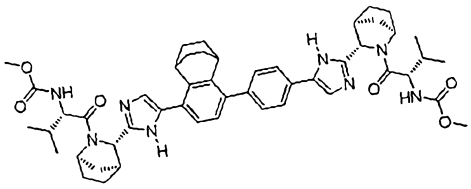
(112)，

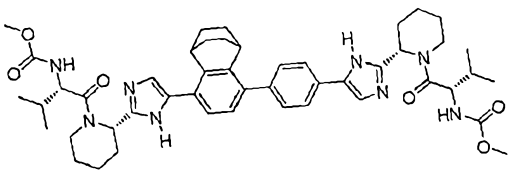


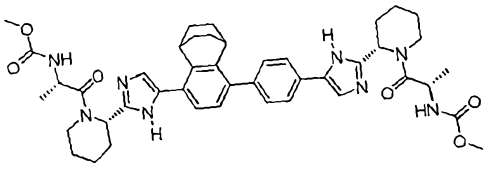
(113)，

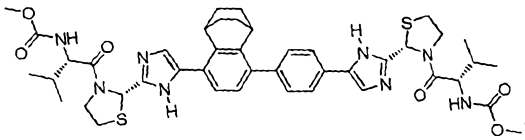

(114)，

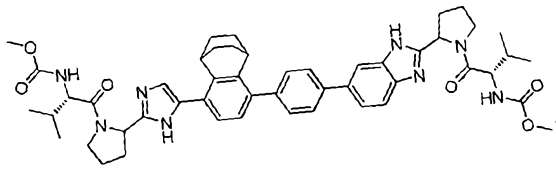

(115)，

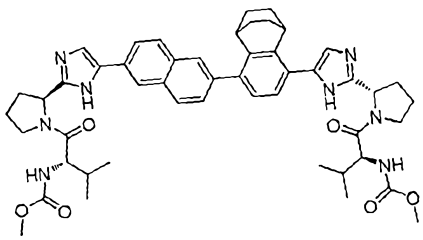

(116)，

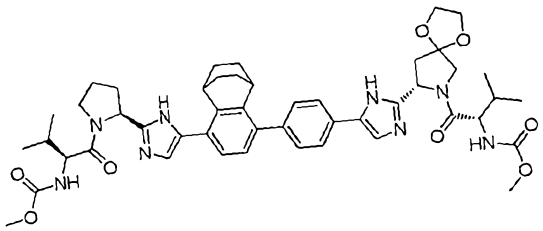

(117)，

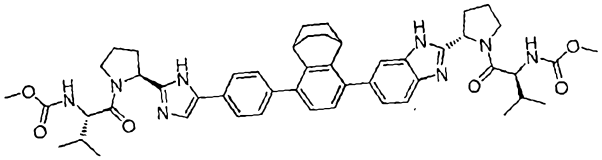

(118)，

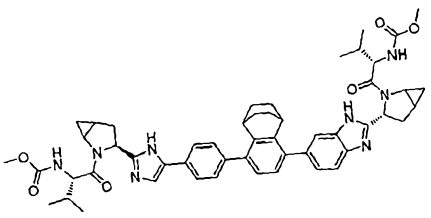

(119)，

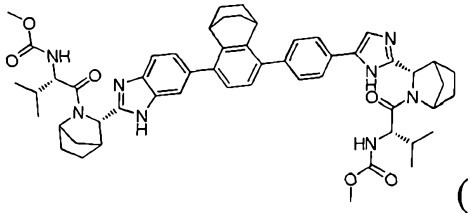

(120)，


(121)，

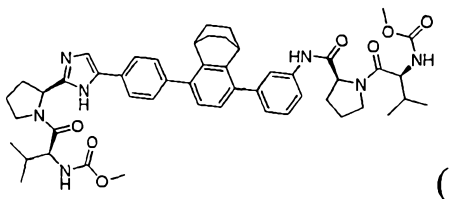

(122)，


(123)，

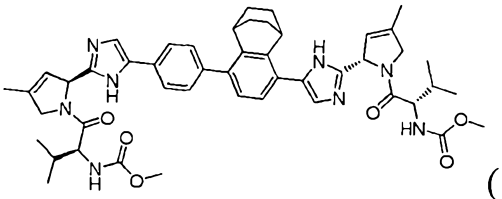

(124)，



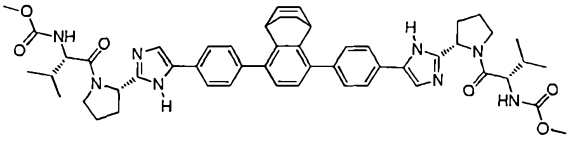
(125)，



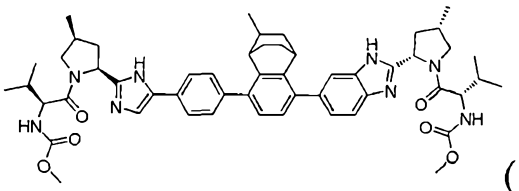
(126)，



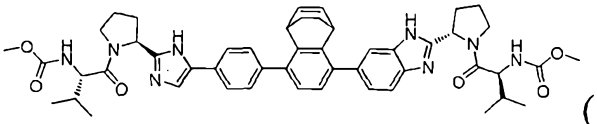
(127)，



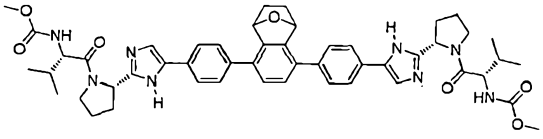
(128)，



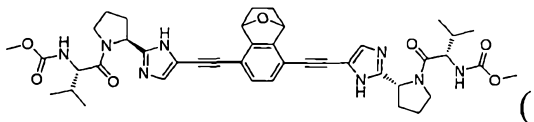
(129)，



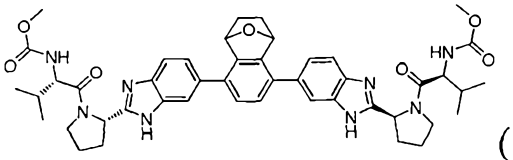
(130)，



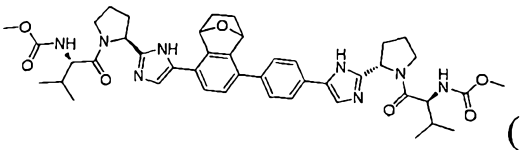
(131)，



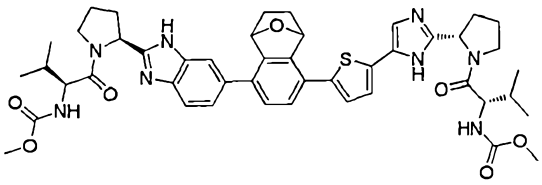
(132)，



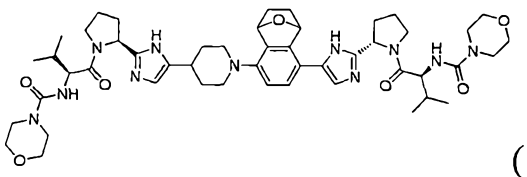
(133)，



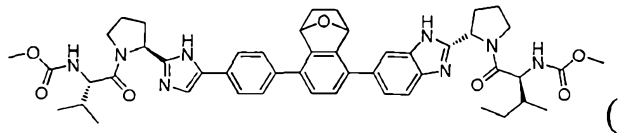
(134)，



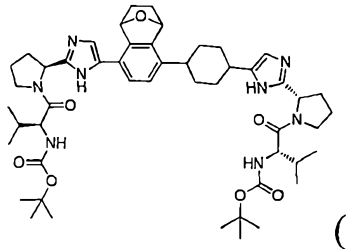
(135)，



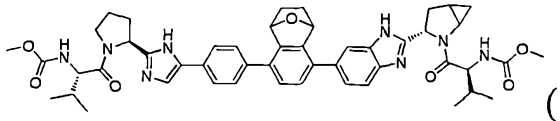
(136)，



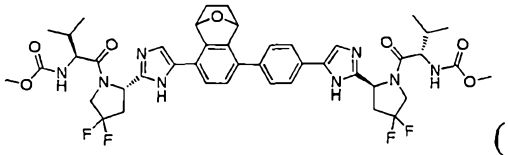
(137)，



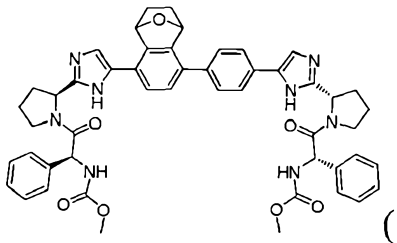
(138)，



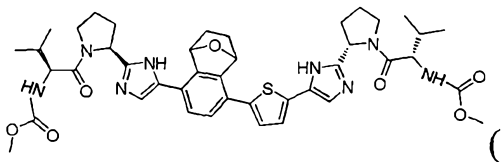
(139)，



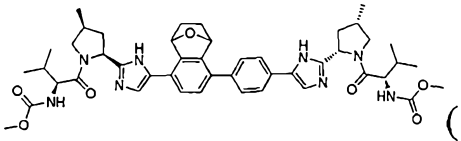
(140)，



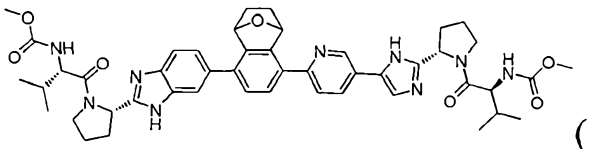
(141)，



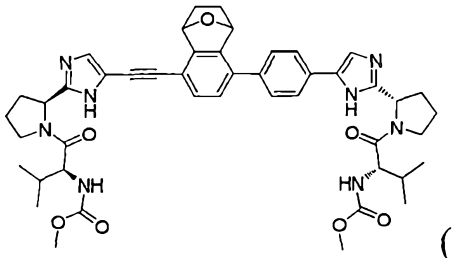
(142)，



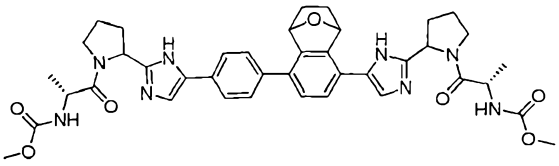
(143)，



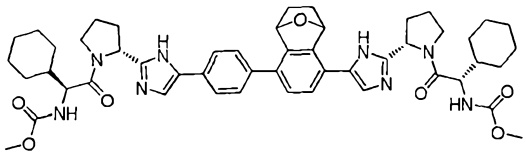
(144)，



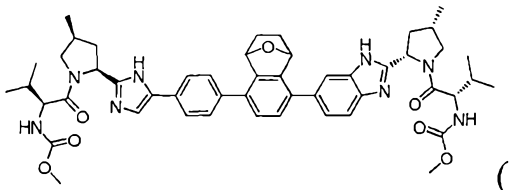
(145)，



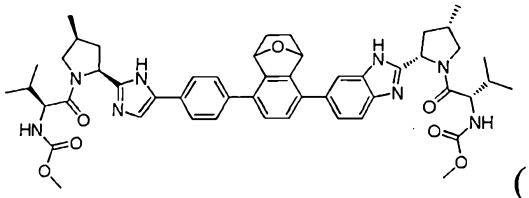
(146)，



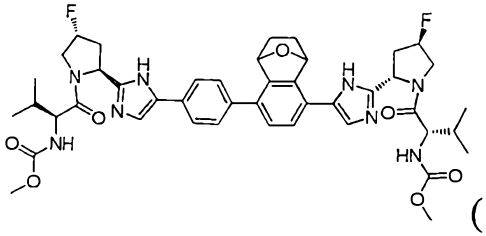
(147)，



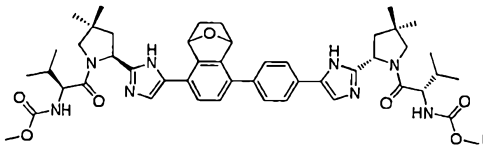
(148)，



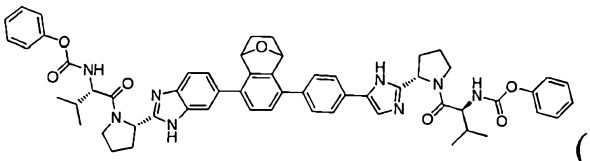
(149)，



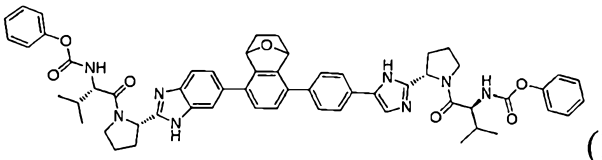
(150)，



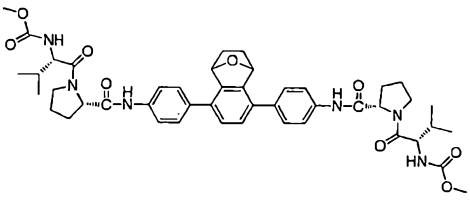
(151)，



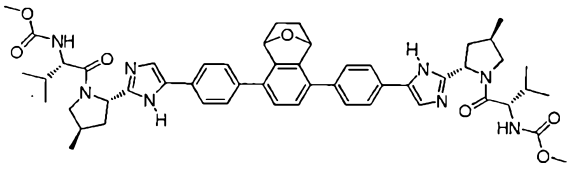
(152)，



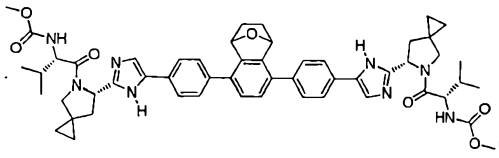
(153)，



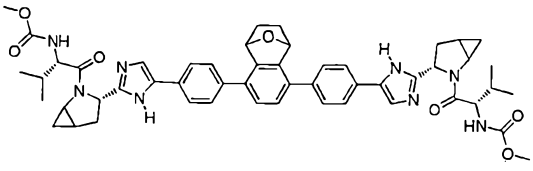
(154)，



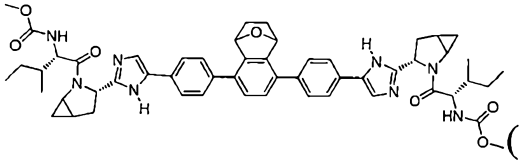
(155)，



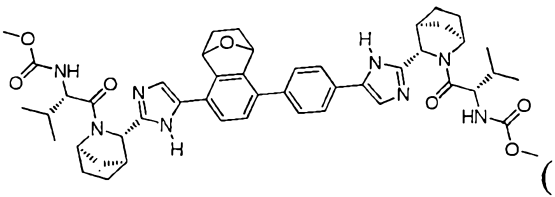
(156)，



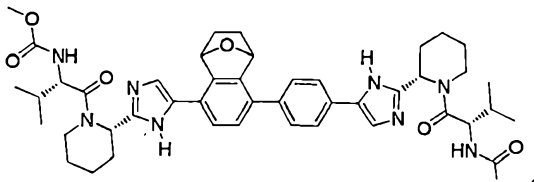
(157)，



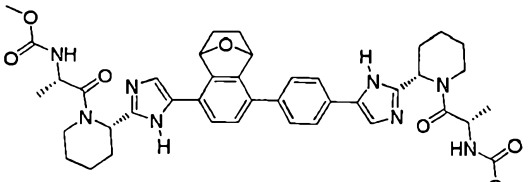
(158)，



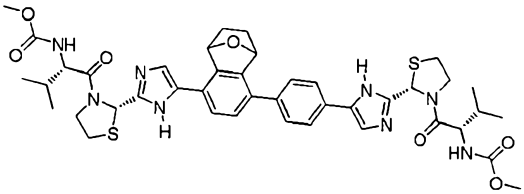
(159)，



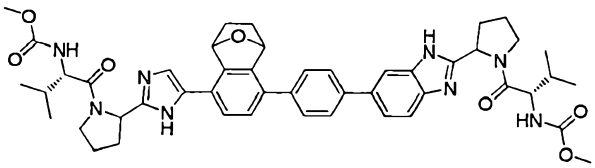
(160)，



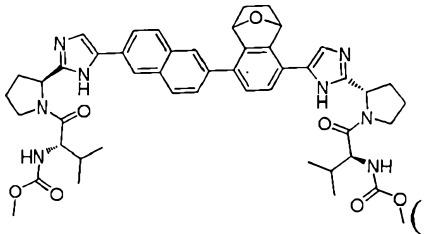
(161)，



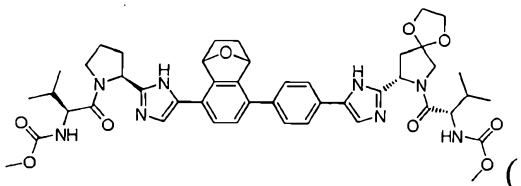
(162)，



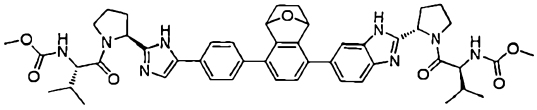
(163)，



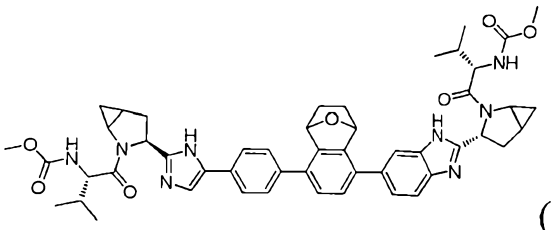
(164)，



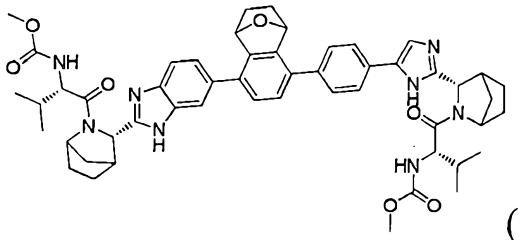
(165)，



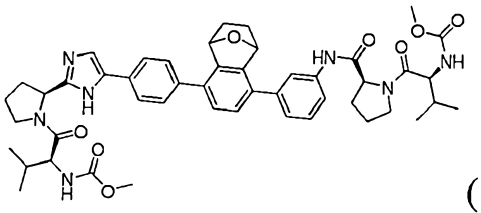
(166)，



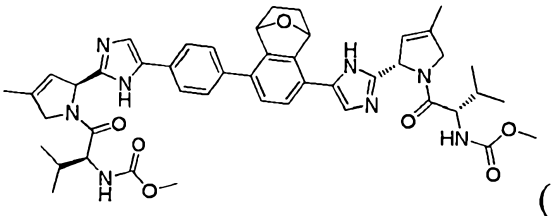
(167)，



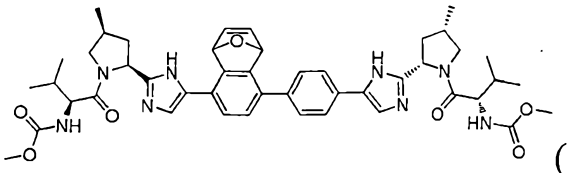
(168)，



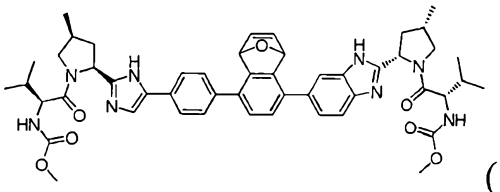
(169),



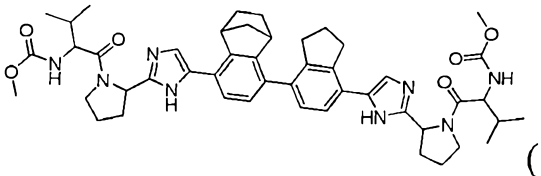
(170),



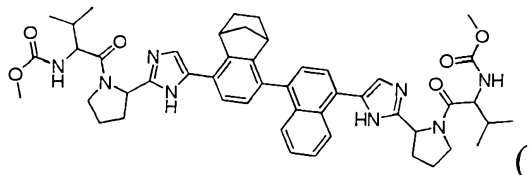
(171),



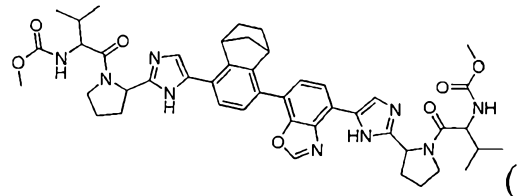
(172),



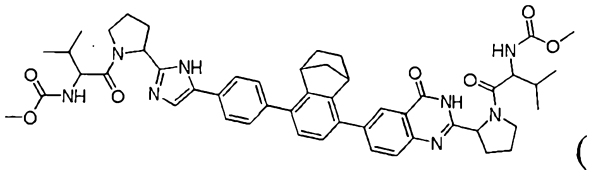
(173),



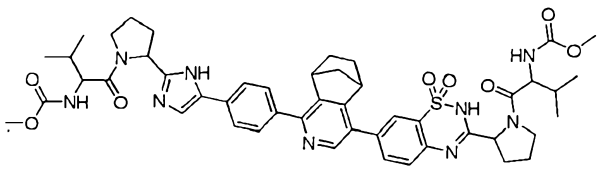
(174),



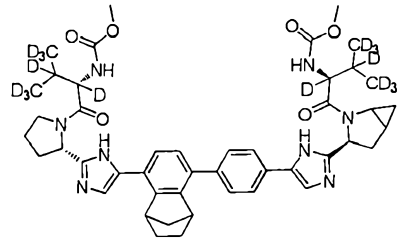
(175),

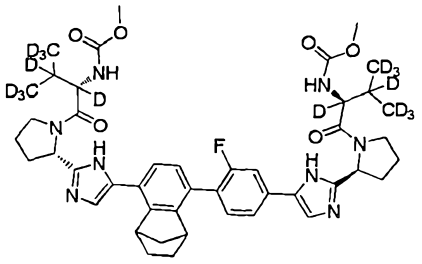


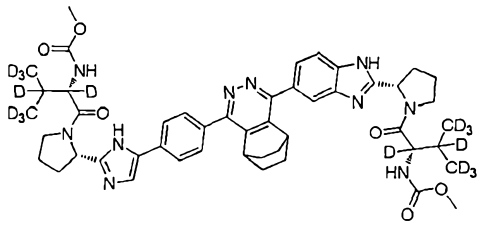
(176),

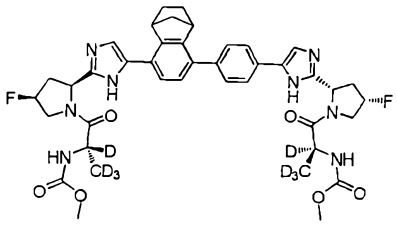


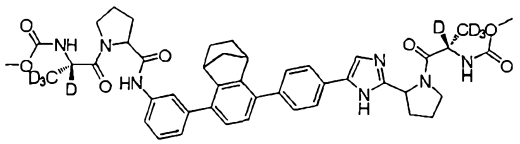
(177),



(178)， 

(179)， 

(180)， 

(181)， 

(182)，

或它的立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，或藥學上可接受的鹽。

本發明還包含本發明的化合物及其藥學上可接受的鹽的應用，用於生產醫藥產品治療急慢性 HCV 感染，包括那些本發明所描述的。本發明的化合物在生產抗 HCV 中的應用。本發明的化合物同樣用於生產一種醫藥品用來減輕，阻止，控制或治療 HCV 所介導的病症，特別是 HCV NS5A 蛋白介導的疾病。本發明包含藥物組合物，該藥物組合物包括式(I)所代表的化合物與至少一種藥學上可接受的載體，輔劑或稀釋劑的結合所需的有效治療用量。

除非其他方面表明，本發明的化合物所有的立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，鹽和藥學上可接受的前藥都屬於本發明的範圍。

具體地說，鹽是藥學上可接受的鹽。術語"藥學上可接受的"包括物質或組合物必須是適合化學或毒理學地，與組成製劑的其他組分和用於治療的哺乳動物有關。

本發明的化合物的鹽還包括用於製備或純化式(I)所示化合物的中間體或式(I)所示化合物分離的對映異構體的鹽，但不一定是藥學上可接受的鹽。

如果本發明的化合物是鹼性的，則想得到的鹽可以通過文獻上提供的任何合適的方法製備得到，例如，使用無機酸，如鹽酸，氫溴酸，硫酸，硝酸和磷酸等等。或者使用有機酸，如乙酸，馬來酸，琥珀酸，扁桃酸，

富馬酸，丙二酸，丙酮酸，草酸，羥乙酸和水楊酸；吡喃糖酸，如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸；α-羥酸，如檸檬酸和酒石酸；氨基酸，如天門冬氨酸和谷氨酸；芳香族酸，如苯甲酸和肉桂酸；磺酸，如對甲苯磺酸，乙磺酸，等等。

如果本發明的化合物是酸性的，則想得到的鹽可以通過合適的方法製備得到，如，使用無機堿或有機堿，如氨（伯氨，仲氨，叔氨），鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，等等。合適的鹽包括，但並不限於，從氨基酸得到的有機鹽，如甘氨酸和精氨酸，氨，如伯氨、仲氨和叔氨，和環狀氨，如呱啶，嗎啉和呱嗪等，和從鈉，鈣，鉀，鎂，錳，鐵，銅，鋅，鋁和鋰得到無機鹽。

本發明化合物的組合物，製劑和給藥

當可用於治療時，治療有效量的式（I）化合物及其藥學上可接受的鹽可作爲未加工的化學藥品給予，還可作爲藥物組合物的活性成分提供。因此，本發明內容還提供藥物組合物，該藥物組合物包括治療有效量的式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽和一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。本文所使用的術語"治療有效量"是指足以顯示出有意義的患者益處（例如病毒負荷減少）的各活性組分的總量。當使用單獨的活性成分單獨給藥時，該術語僅指該成分。當組合應用時，該術語則是指不論組合、依次或同時給藥時，都引起治療效果的活性成分的組合量。式（I）化合物及其藥學上可接受的鹽如上所述。從與製劑其他成分相容以及對其接受者無害的意義上來講，載體、稀釋劑或賦形劑必須是可接受的。根據本發明內容的另一方面，還提供用於製備藥物製劑的方法，該方法包括將式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽與一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑混勻。本發明所使用的術語"藥學上可接受的"是指這樣的化合物、原料、組合物和/或劑型，它們在合理醫學判斷的範圍內，適用於與患者組織接觸而無過度毒性、刺激性、變態反應或與合理的利益/風險比相對稱的其他問題和併發症，並有效用於既定用途。

藥物製劑可呈單位劑型，每個單位劑量含有預定量的活性成分。本發明內容的化合物的劑量水準介於約 0.01 毫克/千克（mg/kg）體重/天和約 250

毫克/千克體重/天之間，優選介於約 0.05mg/kg 體重/天和約 100mg/kg 體重/天之間，常常以單一療法用於預防或治療 HCV 介導的疾病。通常可按每天約 1 至約 5 次或者作爲連續輸注給予本發明內容的藥物組合物。這類給藥法可用作長期或短期療法。與載體材料混合以製備單一劑型的活性成分的量將根據待治療的疾病、疾病的嚴重程度、給藥時間、給藥途徑、所用化合物的排泄速率、治療時間和患者年齡、性別、體重和情況而改變。優選的單位劑型是含有本文上述活性成分的日劑量或分劑量或其適宜分數的單位劑型。可用顯然低於化合物最佳劑量的小劑量開始治療。此後，以較小的增量來加大劑量直到在這種情況下達到最佳效果。一般而言，最理想地給予化合物的濃度水準是通常可在抗病毒方面提供有效結果而又不至於引起任何有害或有毒的副作用。

當本發明內容的組合物包含本發明內容的化合物和一種或多種其他治療藥物或預防藥物的組合時，化合物和另外的藥物的劑量水準通常在單一療法方案中，占正常給藥劑量的約 10-15%，更優選占正常給藥劑量的約 10%至 80%。藥物製劑適於通過任何合適的途徑給藥，例如通過口服（包括口腔或舌下）、直腸、鼻、局部（包括口腔、舌下或經皮）、陰道或胃腸外（包括皮下、皮內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或者真皮下注射或輸注）途徑。可按藥劑學領域的任何已知方法製備這類製劑，例如通過將活性成分與載體或賦形劑混合。優選口服給藥或注射給藥。

適於口服給藥的藥物製劑按獨立的單位提供，例如膠囊劑、扁囊劑或片劑；散劑或顆粒劑；水性或非水性液體中的溶液劑或混懸劑；可食用泡沫製劑或起泡製劑（whip）；或水包油乳液劑或油包水乳液劑。

舉例來說，對於以片劑或膠囊劑形式的口服給藥，活性藥物組分可與藥學上可接受的口服無毒惰性載體（例如乙醇、甘油、水等）相混合。通過將化合物粉碎成合適的微細尺寸，並與被同樣粉碎的藥用載體（例如澱粉或甘露醇等可食用的糖類）混勻來製備散劑。還可存在矯味劑、防腐劑、分散劑和著色劑。

通過製備如上所述的粉狀混合物，並裝填到成形的明膠殼內，來製備膠

囊劑。在裝填操作之前，可將助流劑和潤滑劑（例如膠態二氧化矽、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固態聚乙二醇）加到粉狀混合物中。還可加入當服下膠囊劑時將改進藥物可利用性的崩解劑或增溶劑（例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉）。

此外需要或必需時，也可將合適的黏合劑、潤滑劑、崩解劑和著色劑摻到混合物中。合適的黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖（例如葡萄糖或β-乳糖）、玉米甜味劑、天然和合成樹膠（例如阿拉伯樹膠、西黃蓍膠或藻酸鈉）、羧甲基纖維素、聚乙二醇等。用於這些劑型的潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括但並不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、皂土、黃原膠等。例如，通過製成粉狀混合物，製粒或預壓片，加入潤滑劑和崩解劑，壓製成片，從而製成片劑。將適當粉碎的化合物與如上述所述的稀釋劑或基料、任選與黏合劑（例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯烷酮）、溶解阻止劑（例如石蠟）、吸收加速劑（季鹽）和/或吸收劑（例如皂土、高嶺土或磷酸二鈣）混合，來製備粉狀混合物。可用黏合劑（例如糖漿、澱粉漿、阿拉伯膠漿（acadiamucilage）或纖維素材料或聚合材料溶液）潤濕後加壓過篩，將粉狀混合物製粒。製粒的一個替代方法是，可將粉狀混合物通過壓片機，結果是將形成不佳的團塊再擊碎製成顆粒。可通過加入硬脂酸、硬脂酸鹽，滑石粉或礦物油使顆粒潤滑以防止黏到壓片機的沖模上。然後將經潤滑的混合物壓製成片。本發明內容的化合物還可與自由流動的惰性載體混合，無需通過製粒或預壓片步驟便可壓製成片。可提供透明或不透明的由蟲膠密封衣、糖衣或聚合材料衣和蠟質拋光衣（polish coating of wax）組成的保護性包衣材料。可將染料加到這些包衣材料中以區分不同的單位劑量。

口服液體製劑例如溶液劑、糖漿劑和酏劑可以劑量單位形式製備，從而給定量含有預定量的化合物。糖漿劑可通過將化合物溶於適當調味的水溶液中來製備，而酏劑可通過使用無毒溶媒來製備。還可加入增溶劑和乳化劑（例如乙氧基化異硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐劑、矯味添加劑（例如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人造甜味劑）等。

如果適當的話，可將用於口服給藥的劑量單位製劑微膠囊化。也可將製

劑製成延時或持續釋放，例如通過包衣或包埋在聚合物、蠟等微粒材料中。

式（I）化合物及其藥學上可接受的鹽還可以脂質體遞藥系統給予，例如小單層脂質體、大單層脂質體和多層脂質體。脂質體可由多種磷脂（例如膽固醇、十八烷基胺或磷脂醯膽鹼）構成。

式（I）化合物及其藥學上可接受的鹽也可通過使用單克隆抗體作爲單獨的載體（化合物分子與之偶聯）遞藥。化合物也可與作爲可靶向藥物載體的可溶性聚合物偶聯。這類聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或被棕櫚醯殘基取代的聚氧化乙烯聚賴氨酸。此外，化合物可與一類生物可降解的聚合物偶聯，用於達到藥物的控釋，這類聚合物例如聚乳酸、聚 ε-己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝膠的交聯共聚物或兩親性嵌段共聚物。

適於經皮給藥的藥物製劑可作爲離散的貼劑(discrete patch) 以在長時間內保持與接受者表皮密切接觸。例如，活性成分可由通過離子導入貼劑遞藥，通常可參見 Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318 。

適於局部給藥的藥物製劑可製成軟膏劑、乳膏劑、混懸劑、洗劑、散劑、溶液劑、糊劑、凝膠劑、噴霧劑、氣霧劑、油製劑或透皮貼劑。

適於直腸給藥的藥物製劑可作爲栓劑或作爲灌腸劑提供。

適於經鼻給藥的藥物製劑(其中載體爲固體)包括粒徑爲例如 20-500 微米範圍的粗粉劑，通過以鼻吸方式給藥，即通過鼻通道從接近鼻子的粗粉劑容器中快速吸入。其中載體爲液體、適於作爲鼻腔噴霧劑或滴鼻劑給藥的合適製劑包括活性成分的水性溶液劑或油性溶液劑。

適於通過吸入給藥的藥物製劑包括微細粒子粉劑(dust)或細霧劑(mist) ，可用不同類型計量的劑量壓縮氣溶膠、霧化吸入器、吹入器或其他事宜遞送氣溶膠噴霧劑的裝置中製備。

適於陰道給藥的藥物製劑可以陰道栓、陰道塞、乳膏劑、、霜劑、凝膠

劑、糊劑、泡沫劑或噴霧劑提供。

適於胃腸外給藥的藥物製劑包括水性和非水性無菌注射溶液劑及水性和非水性無菌混懸劑，水性和非水性無菌注射溶液劑可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑和使製劑與待接受者血液等滲的溶質，水性和非水性無菌混懸劑可包括懸浮劑和增稠劑。製劑可以單位劑量或多劑量容器提供，例如密封的安凱和小瓶，並可保存在冷凍乾燥(凍幹)條件下，只需在臨用前加入無菌液體載體，例如注射用水。臨用時配置的注射溶液劑和混懸劑可由無茵粉針劑、顆粒劑和片劑製備。

應當瞭解的是，除了以上特別提到的成分以外，製劑還包括與所述製劑類型有關的本領域常用的其它成分，例如適於口服給藥的這類製劑可包括矯味劑。

本發明化合物和藥物組合物的用途

本發明的藥物組合物的特徵包括式（I）所示的化合物或本發明所列出的化合物，以及藥學上可接受的載體，輔劑或賦形劑。

本發明的組合物中化合物的量可以有效地可探測地抑制選自以下靶標的功能以治療 HCV 感染，如 HCV 金屬蛋白酶，HCV 絲氨酸蛋白酶，HCV 聚合酶，HCV 螺旋酶，HCV NS4B 蛋白，HCV 進入，HCV 聚集，HCV 釋放，HCV NS5A 蛋白，或 IMPDH。

包含本發明化合物或藥物組合物給藥的治療方法，進一步包括對患者進行其他抗 HCV 藥物（聯合治療）的給藥，其中其他抗 HCV 藥物選自干擾素，利巴韋林，白介素 2，白介素 6，白介素 12，促進產生 1 型輔助性 T 細胞應答的化合物，干擾 RNA，反義 RNA，咪喹莫德，肌苷 5'-單磷酸脫氫酶抑制劑，金剛烷胺，金剛乙胺，三氮唑核苷，巴維昔單抗(bavituximab)，civacir™，波普瑞韋(boceprevir)，*替拉瑞韋*(telaprevir)，埃羅替尼(erlotinib)，daclatasvir，simeprevir，asunaprevir，vaniprevir，faldaprevir，ABT-450，danoprevir，sovaprevir，MK-5172，vedroprevir，BZF-961，GS-9256，narlaprevir，ANA975，ABT-267，EDP239，PPI-668，GS-5816，samatasvir

（IDX-719），MK-8742，MK-8325，GSK-2336805，PPI-461，TMC-435，MK-7009，BI-2013335，ciluprevir，BMS-650032，ACH-1625，ACH-1095，VX-985，IDX-375，VX-500，VX-813，PHX-1766，PHX-2054，IDX-136，IDX-316，EP-013420，VBY-376，TMC-649128，R-7128，PSI-7977，INX-189，IDX-184，IDX102，R1479，UNX-08189，PSI-6130，PSI-938，PSI-879，HCV-796，HCV-371，VCH-916，VCH-222，ANA-598，MK-3281，ABT-333，ABT-072，PF-00868554，BI-207127，GS-9190，A-837093，JKT-109，GL-59728，GL-60667，AZD-2795，TMC647055 或其組合。其中，干擾素爲干擾素 α-2b，聚乙二醇化的干擾素 α，干擾素 α-2a，聚乙二醇化的干擾素 α-2a，複合 α 干擾素，或干擾素 γ。

並且包含本發明化合物或藥物組合物給藥的治療方法，進一步包含其他抗 HCV 藥物的給藥，其中，其他抗 HCV 藥物可以和本發明化合物或其藥物組合物聯合給藥，本發明化合物或藥物組合物作爲單個劑型，或分開的化合物或藥物組合物作爲多劑型的一部分。其他抗 HCV 藥物可以與本發明化合物同時給藥或不同時給藥。後者的情況，給藥可以錯開進行如 6 小時，12 小時，1 天，2 天，3 天，1 周，2 周，3 周，1 個月或 2 個月進行。

本發明的化合物或藥學上可接受的組合物的“有效量”或“有效劑量”是指處理或減輕一個或多個本發明所提到病症的嚴重度的有效量。根據本發明的方法，化合物和組合物可以是任何給藥量和任何給藥途徑來有效地用於處理或減輕疾病的嚴重程度。必需的準確的量將根據患者的情況而改變，這取決於種族，年齡，患者的一般條件，感染的嚴重程度，特殊的因素，給藥方式，等等。化合物或組合物可以和一個或多個其他治療劑聯合給藥，如本發明所討論的。

一般合成過程

一般地，本發明的化合物可以通過本發明所描述的方法製備得到，除非有進一步的說明，其中取代基的定義如式(I)所示。下面的反應方案和實施例用於進一步舉例說明本發明的內容。

所屬領域的技術人員將認識到：本發明所描述的化學反應可以用來合適地製備許多本發明的其他化合物，且用於製備本發明的化合物的其

它方法都被認爲是在本發明的範圍之內。例如，根據本發明那些非例證的化合物的合成可以成功地被所屬領域的技術人員通過修飾方法完成，如適當的保護干擾基團，通過利用其他已知的試劑除了本發明所描述的，或將反應條件做一些常規的修改。另外，本發明所公開的反應或已知的反應條件也公認地適用於本發明其他化合物的製備。

下面所描述的實施例，除非其他方面表明所有的溫度定爲攝氏度。試劑購買於商品供應商如 Aldrich Chemical Company, Inc., Arco Chemical Company 和 Alfa Chemical Company，使用時都沒有經過進一步純化，除非其他方面表明。一般的試劑從汕頭西隴化工廠，廣東光華化學試劑廠，廣州化學試劑廠，天津好寓宇化學品有限公司，青島騰龍化學試劑有限公司，和青島海洋化工廠購買得到。

無水四氫呋喃，二氧六環，甲苯，乙醚是經過金屬鈉回流乾燥得到。無水二氯甲烷和氯仿是經過氫化鈣回流乾燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙醯胺和 N,N-二甲基甲醯胺是經無水硫酸鈉事先乾燥使用。

以下反應一般是在氮氣或氬氣正壓下或在無水溶劑上套一乾燥管(除非其他方面表明)，反應瓶都塞上合適的橡皮塞，底物通過注射器打入。玻璃器皿都是乾燥過的。

色譜柱是使用矽膠柱。矽膠(300-400 目)購於青島海洋化工廠。核磁共振光譜以 $CDC1_3$，d^6-DMSO， CD_3OD 或 d^6-丙酮爲溶劑(報導以 ppm 爲單位)，用 TMS (0 ppm) 或氯仿(7.25 ppm)作爲參照標準。當出現多重峰的時候，將使用下面的縮寫：s (singlet，單峰)，d (doublet，雙峰)，t (triplet，三重峰)，m (multiplet，多重峰)，br (broadened，寬峰)，dd (doublet of doublets，四重峰)，dt (doublet of triplets，雙三重峰)。偶合常數，用赫茲(Hz)表示。

低解析度質譜(MS)資料通過配備 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC (柱溫保持在 30°C)的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光譜儀來測定的，G1329A 自動採樣器和 G1315B DAD 檢測器應用於分析，ESI 源應用於 LC-MS 光譜儀。

低解析度質譜(MS)資料通過配備 G1311A 四元泵和 G1316A TCC

(柱溫保持在 30 °C)的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光譜儀來測定的，G1329A 自動採樣器和 G1315D DAD 檢測器應用於分析，ESI 源應用於 LC-MS 光譜儀。

以上兩種光譜儀都配備了 Agilent Zorbax SB-C18 柱，規格爲 2.1×30 mm，5μm。注射體積是通過樣品濃度來確定；流速爲 0.6mL/min；HPLC 的峰值是通過在 210nm 和 254nm 處的 UV-Vis 波長來記錄讀取的。流動相爲 0.1%的甲酸乙腈溶液(相 A)和 0.1%的甲酸超純水溶液(相 B)。梯度洗脫條件如表 1 所示：

表 1

時間(min)	A (CH_3CN，0.1% HCOOH)	B (H_2O，0.1% HCOOH)
0-3	5-100	95-0
3-6	100	0
6-6.1	100-5	0-95
6.1-8	5	95

化合物純化是通過 Agilent 1100 系列高效液相色譜(HPLC)來評價的，其中 UV 檢測在 210 nm 和 254 nm 處，Zorbax SB-C18 柱，規格爲 2.1×30 mm，4 μm，10 分鐘，流速爲 0.6 mL/min，5-95%的(0.1%甲酸乙腈溶液)的(0.1%甲酸水溶液)，柱溫保持在 40 °C。

下面簡寫詞的使用貫穿本發明：

HOAc　乙酸

MeCN，CH_3CN　乙腈

NH_3 氨

NH_4Cl　氯化氨

BBr_3　三溴化硼

BSA　牛血清白蛋白

Br_2 溴

BOC，Boc　叔丁氧基羰基

Cs_2CO_3	碳酸銫
$CHCl_3$	氯仿
$CDC1_3$	氘代氯仿
Cu	銅
CuI	碘化亞銅
Et_2O	乙醚
DMF	N，N-二甲基甲醯胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMSO	二甲基亞碸
EDC， EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
Dppa	疊氮磷酸二苯酯
EtOAc	乙酸乙酯
EA	乙酸乙酯
HBr	氫溴酸
HCl	鹽酸
HOAt ，HOAT	1-羥基-7-氮雜苯並三唑
HOBT	1-羥基苯並三氮唑
H_2	氫氣
H_2O_2	過氧化氫
Fe	鐵
LDA	二異丙基胺基鋰
MCPBA	間氯過氧苯甲酸
$MgSO_4$	硫酸鎂
MeOH， CH_3OH	甲醇
MeI	碘甲烷
CH_2Cl_2， DCM	二氯甲烷
NMP	N-甲基吡咯烷酮

mL，m　毫升

N_2　氮氣

Pd/C　鈀/碳

PE　石油醚(60 – 90°C)

PBS　磷酸鹽緩衝鹽水

$POCl_3$　三氯氧磷

$Pd(PPh_3)_4$ 四三苯基磷鈀

$Pd(dppf)Cl_2$ 1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈀

K_2CO_3　碳酸鉀

KOH　氫氧化鉀

RT，rt　室溫

Rt　保留時間

$NaHCO_3$　碳酸氫鈉

$NaBH_4$　硼氫化鈉

$NaBH_3CN$ 氰基硼氫化鈉

NaOtBu　叔丁醇鈉

NaOH　氫氧化鈉

$NaClO_2$　亞氯酸鈉

NaCl　氯化鈉

NaH_2PO_4 磷酸二氫鈉

NaH　氫化鈉

NaI　碘化鈉

Na_2SO_4　硫酸鈉

TBTU　O-苯並三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯

THF　四氫呋喃

Et_3N，TEA　三乙胺

TFA　三氟乙酸

$P(t\text{-}bu)_3$ 三(叔丁基)膦

NBS N-溴丁二醯亞胺

TBAI 四丁基碘化銨

H_2O 水

TEAF 三乙胺甲酸

PPA 多聚磷酸

Tf_2O 三氟甲磺酸酐

HCl.EA 氯化氫乙酸乙酯

DIPEA 二異丙基乙基胺

DME 乙二醇二甲醚

HATU 2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

NIS N-碘代丁二醯亞胺

TFAA 三氟乙酸酐

SEMCl 2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基氯

Dess-Martin(戴斯-馬丁氧化劑) (1,1,1-三乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮

TsOH 對甲苯磺酸

TMSA 三甲基矽基乙炔

麥氏酸 2,2-二甲基-1,3-二氧六環-4,6-二酮

BAST 雙(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

$SbCl_3$ 三氯化銻

$SmCl_3$ 氯化釤

LiHMDS 六甲基二矽基胺基鋰

TMSCl 三甲基氯矽烷

$PhNTf_2$ N-苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺

TBDMSOTf 叔丁基二甲基對甲苯磺酸基矽烷

Et_2NSF_3 二乙基胺三氟化硫

MTBE　甲基叔丁基醚

$LiN(SiMe_3)_2$ 二(三甲基矽)氨基鋰

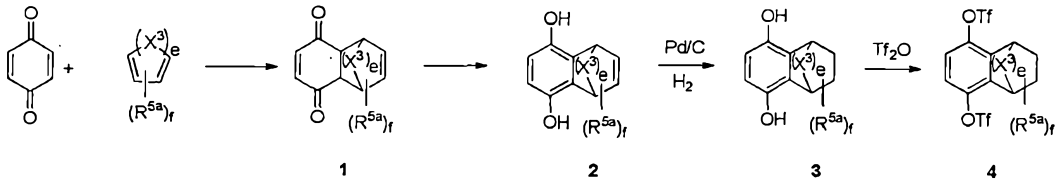
PPh_3MeBr　溴甲基三苯基膦

Lawesson's Reagent (勞斯試劑)　2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫-2,4-膦烷-2,4-二硫化物

MTBE　甲基叔丁基醚

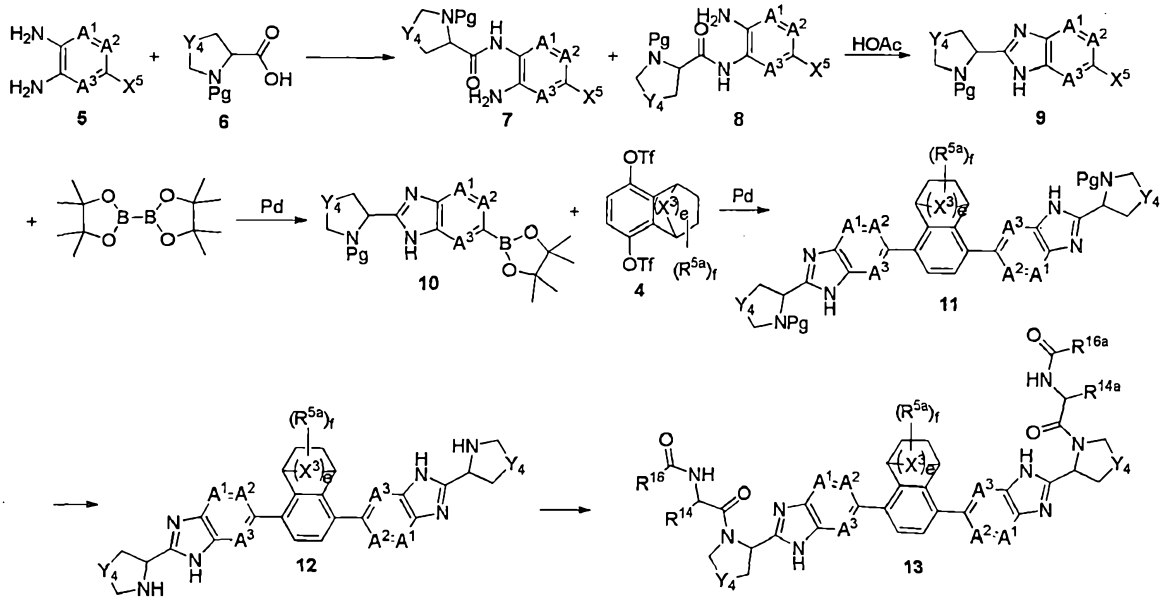
I_2　碘

合成方法 1



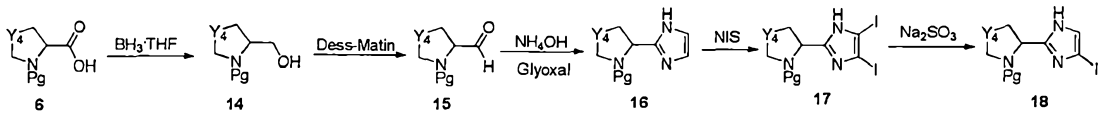
化合物 **4** 可以通過合成方法 1 製備得到，其中 R^{5a}，X^3，e 和 f 具有如本發明所述的含義。苯醌和共軛雙烯通過 Diels-Alder 反應得到化合物 **1**，化合物 **1** 在堿的作用下發生重排反應得到化合物 **2**，化合物 **2** 在 Pd/C 氫氣的作用下還原得到化合物 **3**，化合物 **3** 在堿及三氟甲磺酸酐的作用下發生反應得到目標化合物 **4**。

合成方法 2



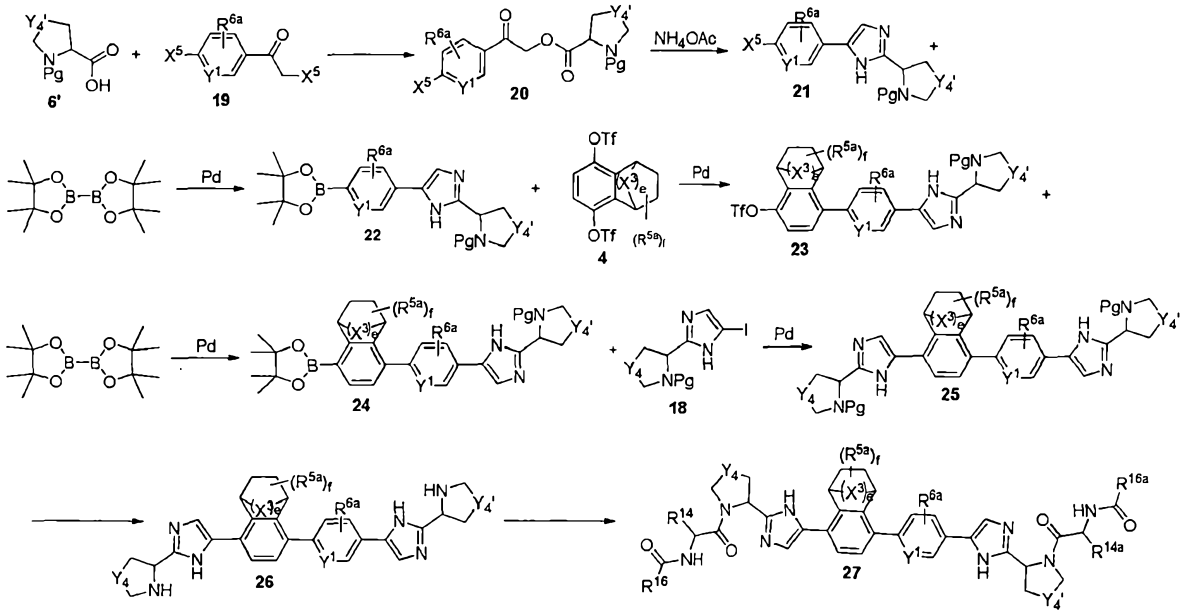
目標化合物 **13** 可以通過合成方法 2 製備得到，其中，各 A^1，A^2 和 A^3 獨立地選自 N 或 CR^7，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，並且 Y_4，R^{5a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **5** 與化合物 **6** 縮合得到化合物 **7** 和化合物 **8** 的混合物，隨後在醋酸體系中加熱環合得到化合物 **9**，化合物 **9** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **10**，化合物 **10** 與化合物 **4** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **11**，然後脫保護得到化合物 **12**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **13**。

合成方法 3



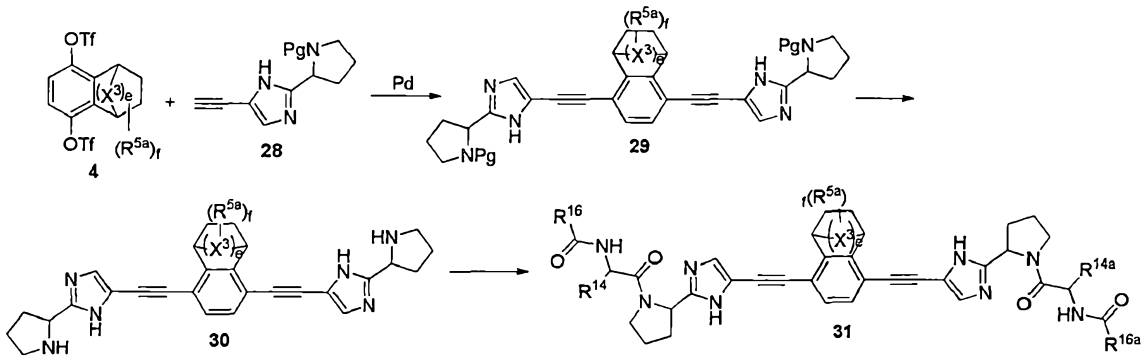
化合物 **18** 可以通過合成方法 3 製備得到。Y_4 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **6** 在硼烷的作用下發生還原反應得到化合物 **14**，隨後在戴斯-馬丁的氧化下得到化合物 **15**，化合物 **15** 在氨水與乙二醛的作用下環合得到化合物 **16**，化合物 **16** 在 NIS 的條件下上碘得到化合物 **17**，化合物 **17** 在亞硫酸鈉的條件下脫去一個碘得到化合物 **18**。

合成方法 4



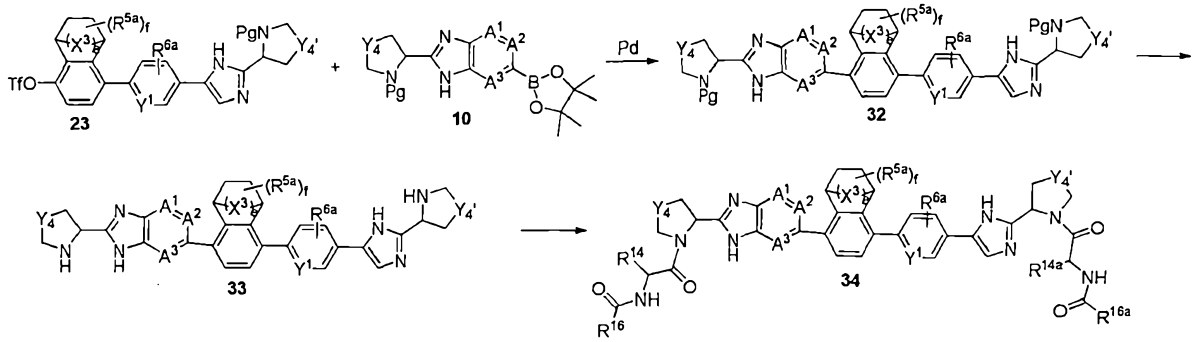
目標化合物 **27** 可以通過合成方法 4 製備得到，其中，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，並且各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，Y^1，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **6'**與化合物 **19** 縮合得到化合物 **20**，隨後在醋酸銨體系中加熱環合得到化合物 **21**，化合物 **21** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **22**，化合物 **22** 與化合物 **4** 在鈀催化下發生偶聯反應得到化合物 **23**，化合物 **23** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **24**，化合物 **24** 和化合物 **18** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **25**，化合物 **25** 脫保護得到化合物 **26**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **27**。

合成方法 5



目標化合物 **31** 可以通過合成方法 5 製備得到，其中，各 R^{5a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **4** 和化合物 **28** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **29**，化合物 **29** 脫保護得到化合物 **30**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **31**。

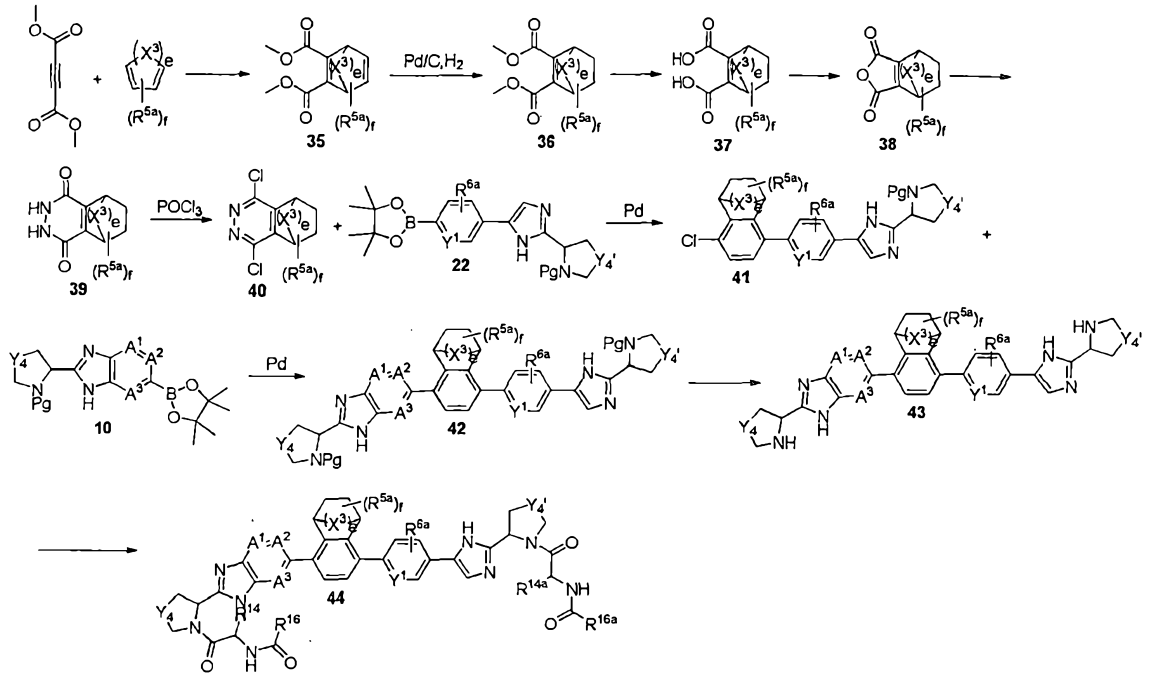
合成方法 6



目標化合物 **34** 可以通過合成方法 6 製備得到，其中，各 A^1，A^2 和 A^3

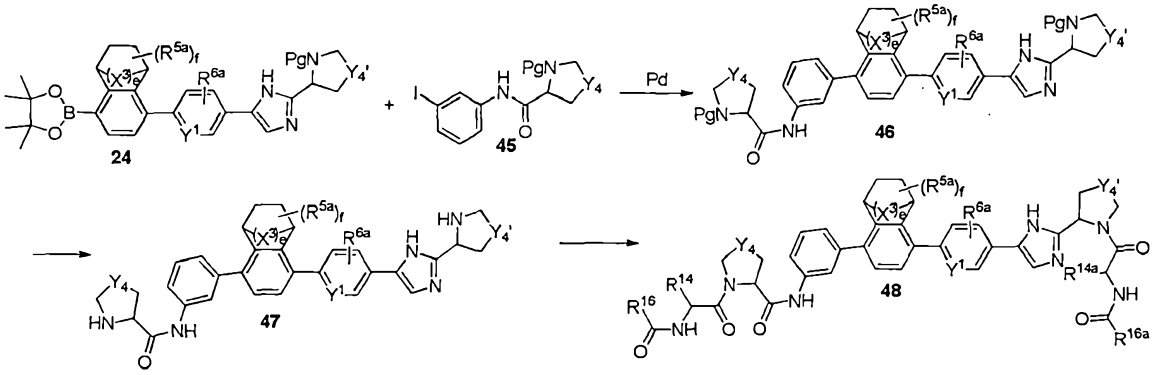
獨立地選自 N 或 CR^7，並且各 R^{5a}，R^{6a}，Y^1，Y_4，Y_4'，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **23** 和化合物 **10** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **32**，化合物 **32** 脫保護得到化合物 **33**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **34**。

合成方法 7



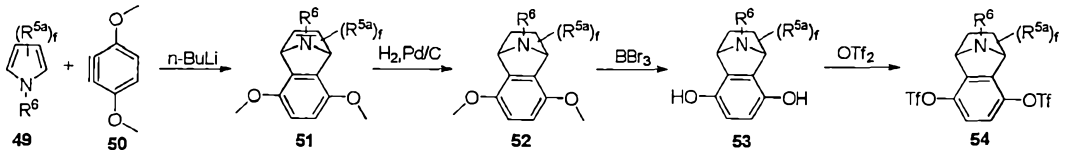
目標化合物 **44** 可以通過合成方法 7 製備得到，其中，各 A^1，A^2和 A^3獨立地選自 N 或 CR^7，並且各 R^{5a}，X^3，e，f，R^{6a}，Y_4，Y_4'，Y^1，R^{14}和 R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。丁炔二甲酸二甲酯和共軛雙烯通過 Diels-Alder 反應得到化合物 **35**，化合物 **35** 在 Pd/C 氫氣的還原下得到化合物 **36**，化合物 **36** 在堿的作用下得到化合物 **37**，化合物 **37** 在發生環合反應得到化合物 **38**，化合物 **38** 在水合肼/醋酸的條件下加熱反應得到化合物 **39**，化合物 **39** 在三氯氧磷的作用下反應得到化合物 **40**，化合物 **40** 和化合物 **22** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **41**，化合物 **41** 和化合物 **10** 進一步在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **42**，化合物 **42** 脫保護得到化合物 **43**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **44**。

合成方法 8



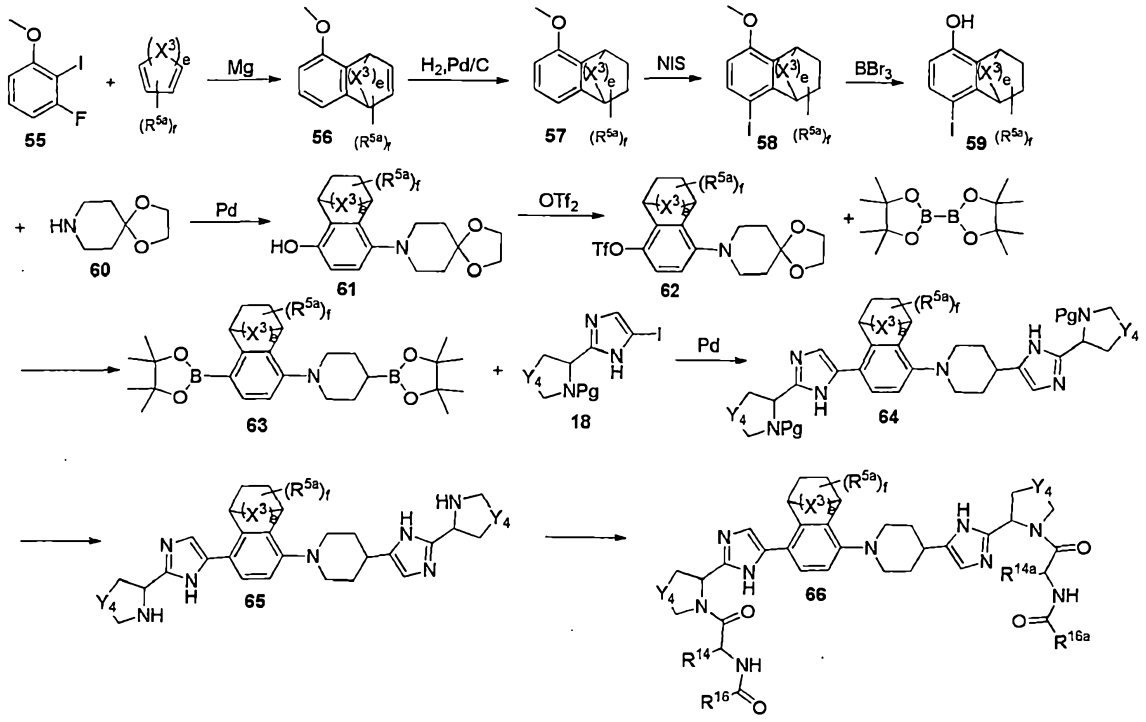
目標化合物 **48** 可以通過合成方法 8 製備得到，其中各 R^{5a}，X^3，e，f，R^{6a}，Y_4，Y_4'，Y^1，R^{14}，R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **24** 和化合物 **45** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **46**，化合物 **46** 脫保護得到化合物 **47**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **48**。

合成方法 9



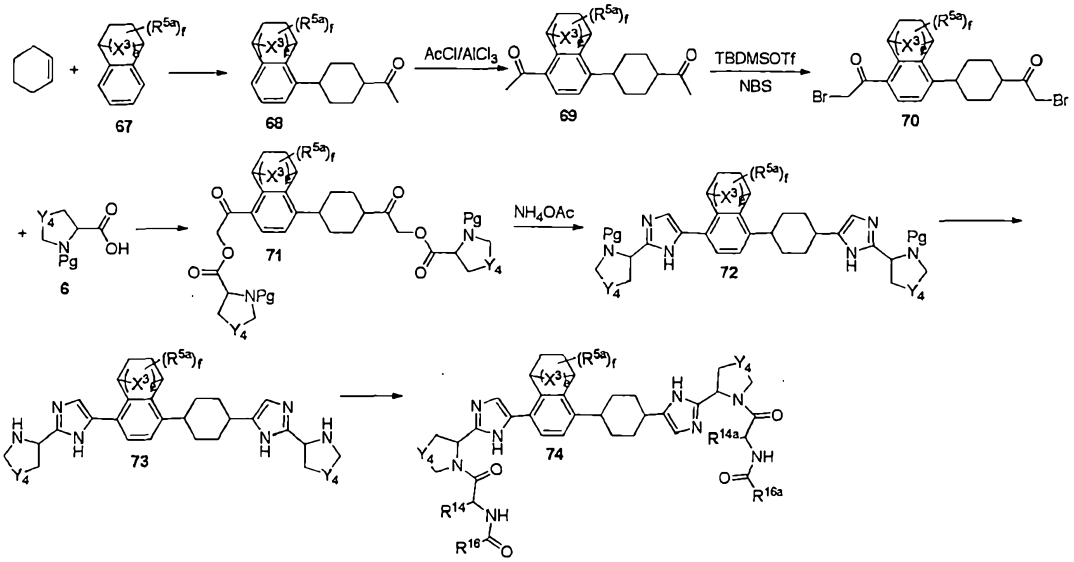
目標化合物 **54** 可以通過合成方法 9 製備得到，其中 R^{5a}，R^6和 f 具有如本發明所述的含義。化合物 **50** 和共軛雙烯通過 Diels-Alder 反應得到目標化合物 **51**，化合物 **51** 在 Pd/C 氫氣的作用下發生還原反應得到化合物 **52**，化合物 **52** 在三溴化硼的作用下脫甲基得到化合物 **53**，化合物 **53** 在堿及三氟甲磺酸酐的作用下發生反應得到目標化合物 **54**。

合成方法 10



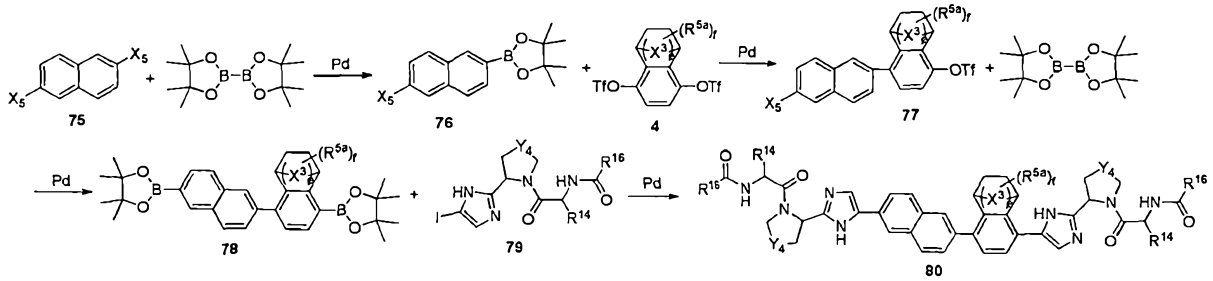
目標化合物 **66** 可以通過合成方法 10 製備得到，其中，各 R^{5a}，X^3，e，f，Y_4，R^{14}和 R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **55** 和共軛雙烯在鎂的作用下反應得到化合物 **56**，化合物 **56** 在 Pd/C 氫氣的體系中發生還原反應得到化合物 **57**，化合物 **57** 在 NIS 的作用下得到化合物 **58**，化合物 **58** 在三溴化硼的作用下發生反應得到化合物 **59**，化合物 **59** 與化合物 **60** 在 Pd 催化下發生偶聯反應得到化合物 **61**，化合物 **61** 在堿及三氟甲磺酸酐的作用下發生反應得到化合物 **62**，化合物 **62** 分別在 $SmCl_3$/TMSCl 與 LiHMDS/$PhNTf_2$ 作用下反應得到中間體，該中間體進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **63**，化合物 **63** 和化合物 **18** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **64**，化合物 **64** 脫保護得到化合物 **65**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **66**。

合成方法 11



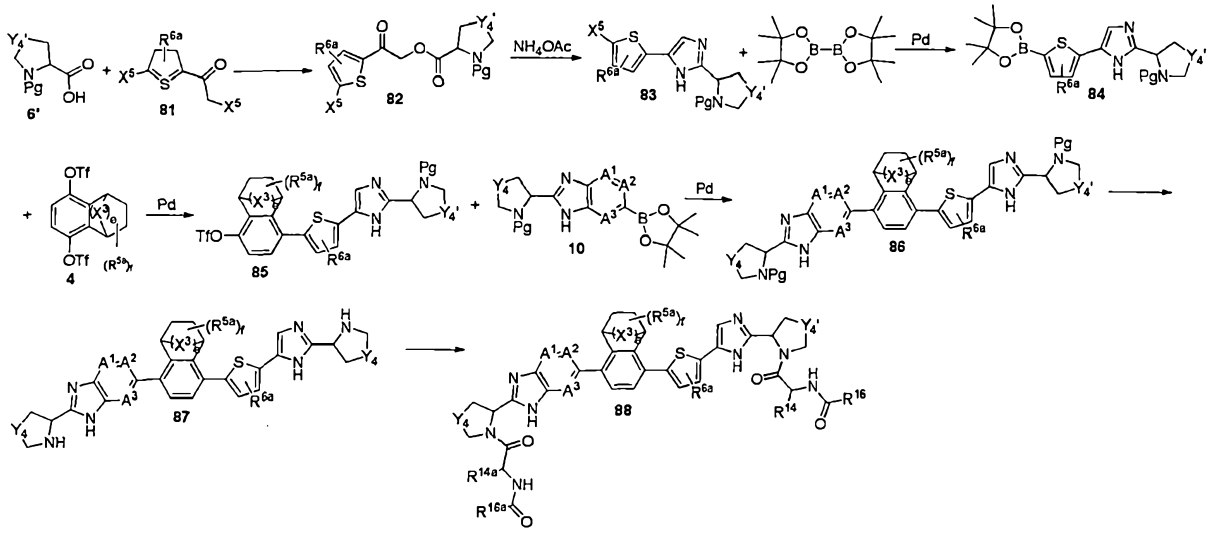
目標化合物 **74** 可以通過合成方法 11 製備得到，其中，各 R^{5a}，X^3，e，f，Y_4，R^{14}，R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **67** 在醯氯，三氯化鋁的作用下與環己烯反應得到化合物 **68**，化合物 **68** 在乙醯氯和三氯化鋁的作用下得到化合物 **69**，化合物 **69** 在 TBDMSOTf/NBS 的作用下得到化合物 **70**，化合物 **70** 與化合物 **6** 發生反應得到化合物 **71**，化合物 **71** 在醋酸銨的作用下加熱環合得到化合物 **72**，化合物 **72** 脫保護得到化合物 **73**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **74**。

合成方法 12



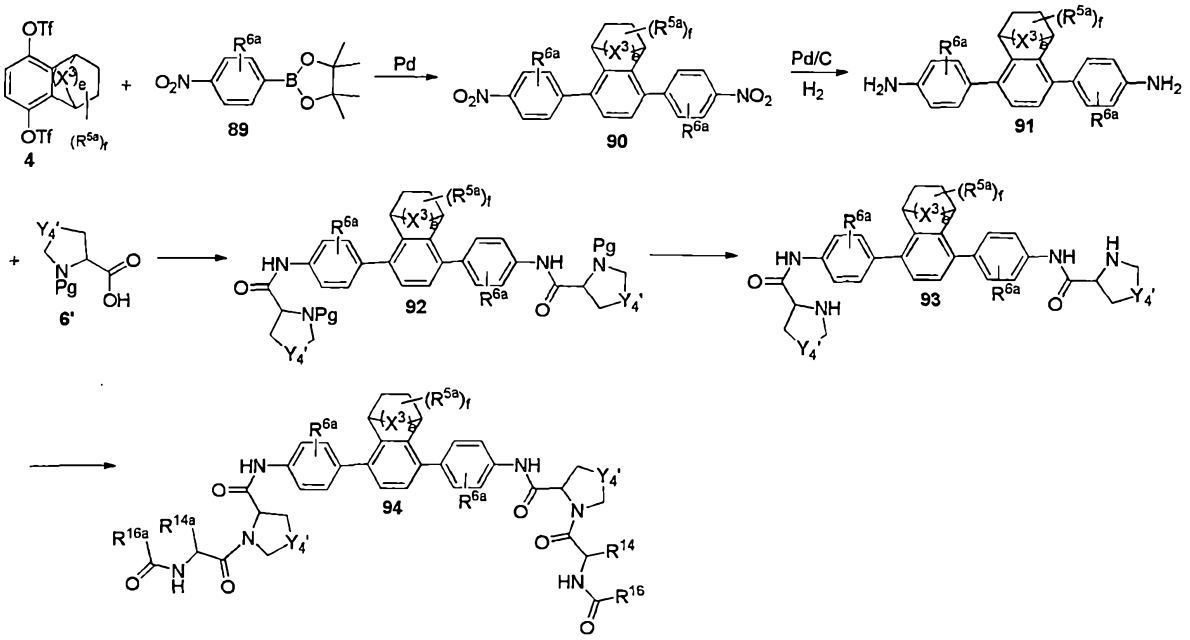
目標化合物 **80** 可以通過合成方法 12 製備得到，其中，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，並且各 Y_4，R^{5a}，X^3，e，f，R^{14} 和 R^{16} 具有如本發明所述的含義。化合物 **75** 在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **76**，化合物 **76** 與化合物 **4** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到化合物 **77**，化合物 **77** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **78**，化合物 **78** 與化合物 **79** 在鈀的催化下發生偶聯反應得到目標化合物 **80**。

合成方法 13



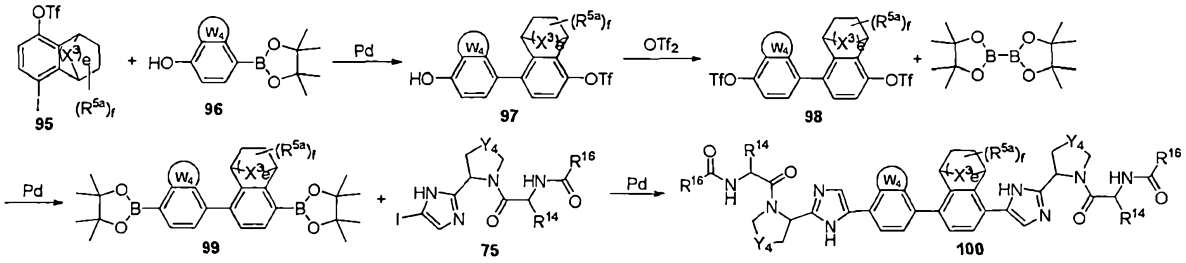
目標化合物 **88** 可以通過合成方法 13 製備得到，其中，各 A^1，A^2 和 A^3 獨立地選自 N 或 CR^7，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，並且各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14}， R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **6'** 與化合物 **81** 在城的作用下發生縮合反應得到化合物 **82**，隨後在醋酸銨體系中加熱環合得到化合物 **83**，化合物 **83** 在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **84**，化合物 **84** 與化合物 **4** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **85**，化合物 **85** 與化合物 **10** 進一步在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **86**，化合物 **86** 脫保護得到化合物 **87**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **88**。

合成方法 14



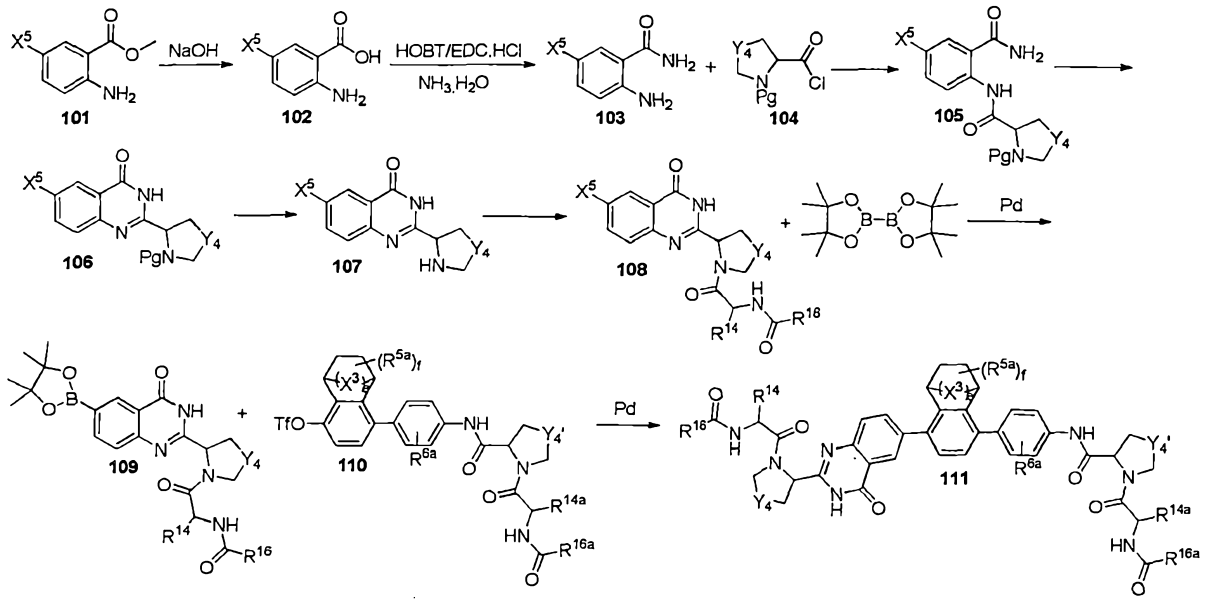
目標化合物 **94** 可以通過合成方法 14 製備得到，其中，各 Y_4'，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **4** 與化合物 **89** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **90**，隨後在 Pd/C 氫氣體系中還原得到化合物 **91**，化合物 **91** 與化合物 **6'**縮合得到化合物 **92**，化合物 **92** 脫保護得到化合物 **93**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **94**。

合成方法 15



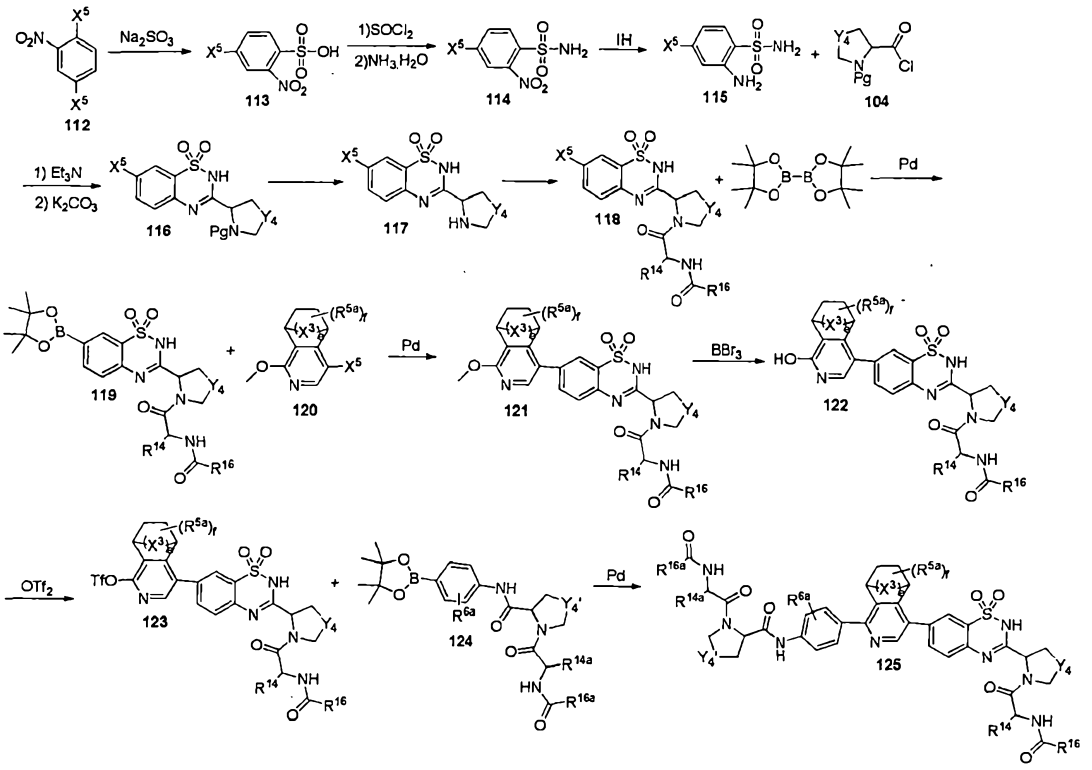
目標化合物 **100** 可以通過合成方法 15 製備得到，其中，W_4 爲碳環或芳環，各 Y_4，R^{5a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{16}具有如本發明所述的含義。化合物 **95** 與化合物 **96** 在鈀催化下發生偶聯反應得到化合物 **97**，隨後在三氟甲磺酸酐，城的體系中反應得到化合物 **98**，化合物 **98** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **99**，化合物 **99** 與化合物 **75** 在鈀催化下進行偶聯反應得到目標化合物 **100**。

合成方法 16



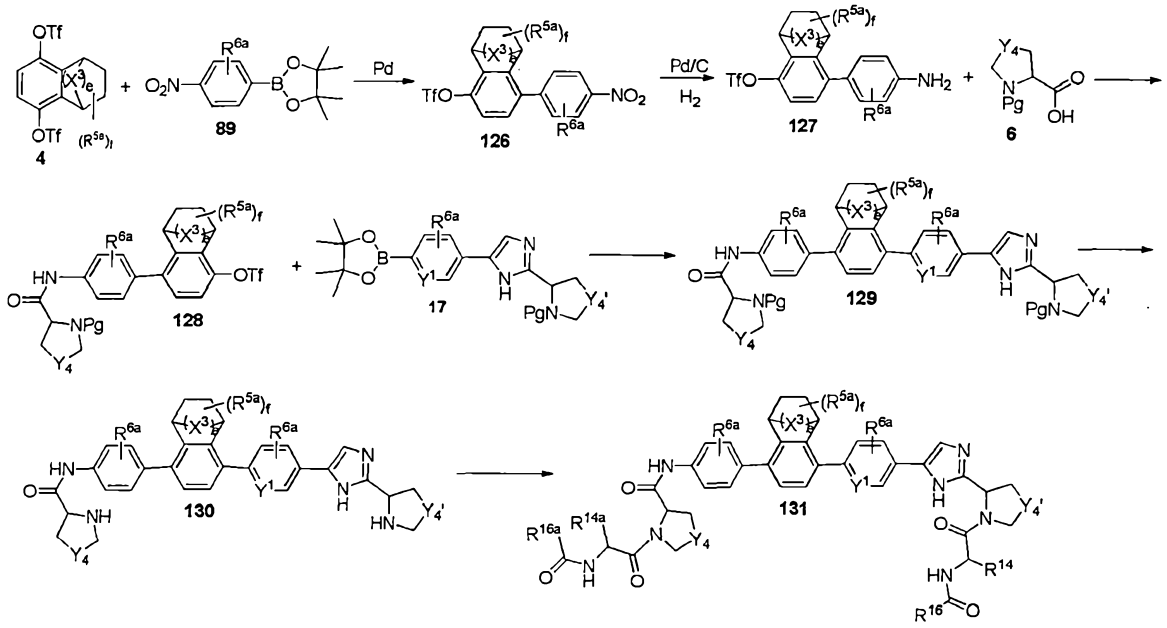
目標化合物 **111** 可以通過合成方法 16 製備得到，其中，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14}， R^{14a}，R^{16}和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **101** 在城的作用下反應得到化合物 **102**，隨後在 HOBT/EDCI，氨水的條件體系中反應得到化合物 **103**，化合物 **103** 與化合物 **104** 縮合得到化合物 **105**，化合物 **105** 在城的作用下環合得到化合物 **106**，化合物 **106** 脫保護得到化合物 **107**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **108**，化合物 **108** 在鈀催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **109**，化合物 **109** 與化合物 **110** 在鈀催化下進行偶聯反應得到目標化合物 **111**。

合成方法 17



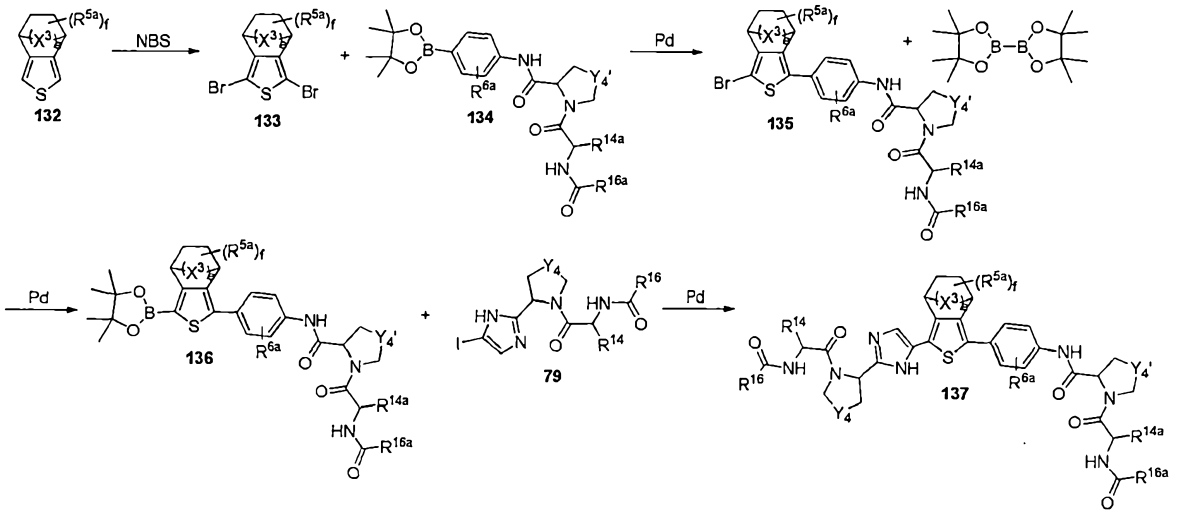
目標化合物 **125** 可以通過合成方法 17 製備得到，其中，X^5 爲 F，Cl，Br，I 等離去基團，各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14} 和 R^{14a}，R^{16} 和 R^{16a} 具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **112** 在亞硫酸鈉的作用下反應得到化合物 **113**，隨後在二氯亞碸，氨水的反應體系中得到化合物 **114**，化合物 **114** 在 HI 的作用下反應得到化合物 **115**，化合物 **115** 與化合物 **104** 縮合得到化合物 **116**，化合物 **116** 脫保護得到化合物 **117**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **118**，化合物 **118** 在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **119**，化合物 **119** 與化合物 **120** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **121**，化合物 **121** 在三溴化硼的作用下脫甲基得到化合物 **122**，化合物 **122** 在三氟甲磺酸酐及城的體系中反應得到化合物 **123**，化合物 **123** 與化合物 **124** 在鈀催化下進行偶聯反應得到目標化合物 **125**。

合成方法 18



目標化合物 **131** 可以通過合成方法 18 製備得到，其中，各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義，Pg 爲氨基保護基，如 BOC，Fmoc，Cbz 等。化合物 **4** 與化合物 **89** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **126**，隨後在 Pd/C 氫氣體系中發生還原反應得到化合物 **127**，化合物 **127** 與化合物 **6** 縮合得到化合物 **128**，化合物 **128** 與化合物 **17** 在鈀催化下進行偶聯反應得到化合物 **129**，化合物 **129** 脫保護得到化合物 **130**，並進一步與氨基酸縮合得到目標化合物 **131**。

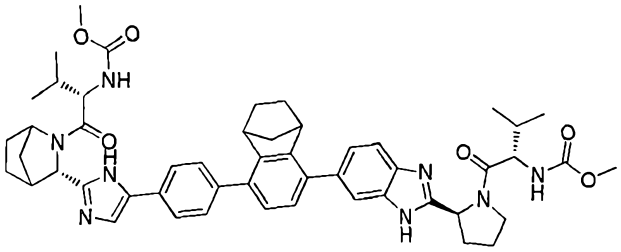
合成方法 19



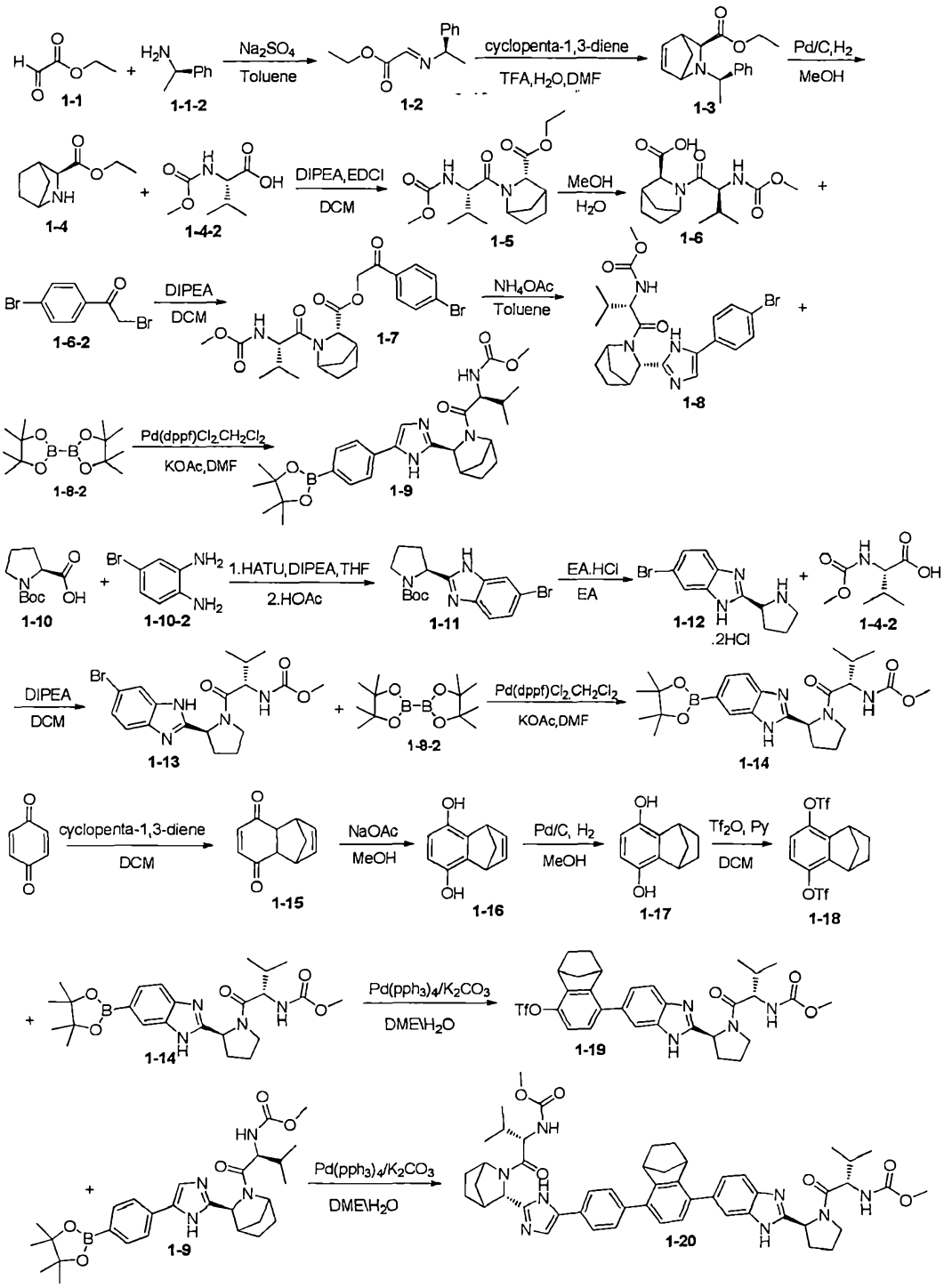
目標化合物 **131** 可以通過合成方法 19 製備得到，其中，各 Y_4'，Y_4，R^{5a}，R^{6a}，X^3，e，f，R^{14}，R^{14a}，R^{16}和 R^{16a}具有如本發明所述的含義等。化合物 **132** 在 NBS 的作用下反應得到化合物 **133**，隨後與化合物 **134** 在鈀

的催化作用下發生偶聯反應得到化合物 **135**，化合物 **135** 進一步在鈀的催化下與聯硼酸頻那醇酯反應得到化合物 **136**，化合物 **136** 與化合物 **79** 在鈀催化下進行偶聯反應得到目標化合物 **137**。

實施例 1



合成路線：



步驟 1）化合物 **1-2** 的合成

室溫下，將無水硫酸鈉（3.48 g, 24.5 mmol）加到（R）-1-苯乙胺（1.3 mL, 10.1 mmol)的甲苯(15 mL)溶液中，再緩慢滴加乙醛酸乙酯(1 mL, 10.1 mmol）後，繼續反應 1 小時，過濾除去固體，濃縮後得到目標化合物 **1-2** 爲黃色液體 1.9 g，產率：91.8 %。無需進一步純化，直接進行下一步反應。

步驟 2）化合物 **1-3** 的合成

室溫下，將 TFA（0.75 mL, 10.1 mmol）加入到化合物 **1-2**（2.0 g, 9.7

mmol）的 DMF（15 mL）溶液中，2 分鐘後，再依次加入新蒸的 1, 3-環戊二烯（1.29 g, 19.5 mmol）和兩滴水，反應 12 小時後，先除去 DMF，加入（20 mL）10 % 的 $NaHCO_3$ 溶液，再用 Na_2CO_3 將溶液的 pH 值調至 8，石油醚萃取（25 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **1-3** 爲淺黃色液體 2.38 g，產率：90.0 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.35 (m, 5H), 6.42 (br, 1H), 6.26-6.28 (br, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.02-3.04 (m, 1H), 2.90 (br, 1H), 2.20 (br, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ppm。

步驟 3）化合物 **1-4** 的合成

將 Pd/C（0.7 g）加入到化合物 **1-3**（2 g, 7.37 mmol）的乙醇（60 mL）溶液中，在 20 個大氣壓 H_2 氛下，室溫反應 24 小時。過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **1-4** 爲黃色液體 1.2 g，產率：96.2 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 170.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15-4.21 (m, 2H), 3.55 (br, 1H), 3.33 (br, 1H), 2.63 (br, 1H), 2.32 (br, 1H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz) ppm。

步驟 4）化合物 **1-5** 的合成

將化合物 **1-4**（0.68 g, 4.02 mmol），化合物 **1-4-2**（1.057 g, 6.03 mmol）和 EDCI（1.543 g, 8.05 mmol）溶於 DCM（25 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（2.1 mL, 12.7 mmol）後，室溫反應過夜。反應完全後，加入水（30 mL），用 CH_2Cl_2 萃取（35 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（展開劑：PE/EtOAc = 2/1）得到目標化合物 **1-5** 爲白色固體 0.74 g，產率：56.4 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 170.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.44 (br, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.02 (br, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (br, 1H), 2.04 (br, 1H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.38-1.43 (m, 1H),

1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.97 (d, 3H, J = 6.8 Hz) ppm。

步驟 5）化合物 **1-6** 的合成

0 °C 下，將一水合氫氧化鋰（0.4767 g, 11.35 mmol）的水（10 mL）溶液緩慢滴加到化合物 **1-5**（0.74 g, 2.27 mmol）的 THF（25 mL）溶液中，升溫至 40 °C 反應 12 小時。除去 THF 後，加入水（20 mL），用 EtOAc（15 mL×3）洗滌水層，分液後，水相用 10% 的 HCl 調 pH 值至 1，再用 EtOAc（25 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到目標化合物 **1-6** 爲白色固體 0.55 g，產率： 81.3 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 299.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.52 (br, 1H), 4.20 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.93 (br, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.73 (br, 1H), 1.98-2.01 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.05 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.98 (d, 3H, J = 6.8 Hz) ppm。

步驟 6）化合物 **1-7** 的合成

將化合物 **1-6-2**（308 mg, 1.1074 mmol），化合物 **1-6**（300 mg, 1.0067 mmol）溶於 CH_3CN（30.0 mL）中，N_2 保護。0 °C 下，將化合物 DIPEA（0.20 mL, 1.2081 mmol）緩慢加入上述體系，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，向反應液中加入水（20 mL），減壓蒸去大部分 CH_3CN，剩餘物加入水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 332.6 mg，產率：66.7%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 495.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.75 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 16.56 Hz,), 4.55-4.59 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 1H), 1.24-1.27 (m, 1H), 1.07-1.08 (br, 1H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

步驟 7）化合物 **1-8** 的合成

將化合物 **1-7**（332.6 mg, 0.6714 mmol）溶於甲苯（8 mL）中，加入 NH_4OAc（1.035 g, 13.43 mmol），120 °C 下反應。反應完全後，自然冷卻，加入水（20

mL），用 EtOAc（20 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc=1/2）得到黃色固體 188 mg，產率 58.94%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 476.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (s, 1H), 7.62-7.64 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.45-7.55 (d, 2H, J = 1.84 Hz), 7.16 (s, 1H), 5.46-5.54 (br, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.45-1.47 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 6H) ppm。

步驟 8）化合物 **1-9** 的合成

將化合物 **1-8**（188.1 mg, 0.3957 mmol），化合物 **1-8-2**（150.75 mg, 0.5935 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（33 mg, 0.03956 mmol）和 KOAc（116.45 mg, 1.187 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，停止加熱，自然冷卻，加入水（50 mL），用 EtOAc（40 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2)得到米黃色固體（化合物 **1-9**）200 mg，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 523.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.48 (s, 1H), 7.75-7.81 (m, 4H), 7.41-7.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.39-5.49 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 12H), 0.81-0.85 (m, 6H) ppm。

步驟 9）化合物 **1-11** 的合成

0 °C 下，將 DIPEA（19.5 mL, 118 mmol）加入到化合物 **1-10**（20 g, 107 mmol）與化合物 HATU（48.82 g, 128.4mmol）的 THF（250 mL）溶液中，恒溫反應 0.5 小時，分批加入化合物 **1-10-2**（25.6 g, 119 mmol），後移至室溫反應 4 小時。反應完全後，加水（100 mL）淬滅反應，除去 THF，用 EtOAc（200 mL× 3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後溶於冰乙酸（100 mL）中，40 °C 反應過夜。反應完全後，將冰乙酸旋幹，剩餘物用 EtOAc（400 mL）溶解，用碳酸鈉溶液（150 mL × 3）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc=1/2）得到化合物 **1-11**（35 g，產率 81%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 367.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.94-2.93 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm。

步驟 10）化合物 **1-12** 的合成

將化合物 **1-11**（10 g, 27.39 mmol）溶於 EtOAc（50.0 mL），0 °C 下滴入氯化氫的乙酸乙酯溶液（60 mL, 4 N）後，移至室溫反應。反應完全後，過濾，用乙酸乙酯反復淋洗後得到 8.0 g 淡黃色固體，產率：86.49%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 313.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 5.25-5.27 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H) ppm。

步驟 11）化合物 **1-13** 的合成

將化合物 **1-12**（6.0 g, 18.8 mmol），化合物 **1-4-2**（4.9 g, 28.2 mmol）和 EDCI（5.4 g, 28.2 mmol）溶於 DCM（100 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（18.64 mL, 112.8 mmol）後，室溫反應。反應完全後，加入水（100 mL），用 CH_2Cl_2 萃取（150 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc= 1/2）得到 5.77 g 固體，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 423.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.51 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 5.42-5.38 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.04-2.98 (m,1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 0.88-0.84 (m, 6H) ppm。

步驟 12）化合物 **1-14** 的合成

將化合物 **1-13**（3.0 g, 7.1 mmol），化合物 **1-8-2**（2.72 g, 10.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（653 mg, 0.8 mmol）和 KOAc（2.09 g, 21.3 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（30 mL），升溫至 90 °C 反應。反應完全後，停止加熱，自然冷卻，加入水（60 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc =1/2）得到米黃色固體 2.1 g，產率：62.87%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 471.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.80 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 0.88-0.84 (m, 6H) ppm。

步驟 13）化合物 **1-15** 的合成

-10 °C 下，將新蒸的 1, 3-環戊二烯（9.20 g, 138.8 mmol）滴入苯醌（10 g, 92.5 mmol）的 DCM（100 mL）溶液中，恒溫反應 1 小時後室溫反應 0.5 小時。反應完全後，除去溶劑，加入正己烷（500 mL），攪拌後過濾，濾液濃縮乾燥，得淡黃色固體 10.5 g，產率：65.2%。無需進一步純化直接用於下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 175.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.57 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.22-3.21 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H) ppm。

步驟 14）化合物 **1-16** 的合成

氮氣保護下將化合物 **1-15**（5.50 g, 31.6 mmol）與乙酸鈉（7.77 g, 94.7 mmol）溶於甲醇（100 mL），50 °C 反應 3 小時。反應完全後，直接將反應液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM）得到白色固體 5.10 g，產率：92.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 175.1 $[M+H]^+$；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80-6.79 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H) ppm。

步驟 15）化合物 **1-17** 的合成

將化合物 **1-16**（4.70 g, 27.0 mmol）和催化量的鈀碳（470 mg）懸浮於甲醇（50 mL）中，常壓氫氣體系下室溫反應 1.5 小時。反應完全後，過濾，濾液減壓濃縮後經重結晶純化，得到白色固體 3.55 g，產率：74.6%。

^{1} H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.27 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.01-0.99 (m, 2H) ppm。

步驟 16）化合物 **1-18** 的合成

0 °C 下，將吡啶（9.00 g, 114 mmol）滴加到化合物 **1-17**（3.35 g, 19 mmol）

的 DCM（50 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，將三氟甲磺酸酐（21 g, 76 mmol）滴入反應瓶中，滴畢，室溫反應 1 小時。反應完全後，加入 DCM（50 mL）稀釋反應液，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM=10/1）得到無色油狀物 8.2 g，產率：98.0%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (s, 2H), 3.71-3.70 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 2H) ppm。

步驟 17）化合物 **1-19** 的合成

將化合物 **1-18**（447 mg, 1.016 mmol），化合物 **1-14**（478 mg, 1.016 mmol），$Pd(PPh_3)_4$ (117 mg, 0.1016 mmol)和碳酸鉀（420.7 mg, 3.048 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10 mL）和純水（2.5 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時，反應完全後，停止加熱，冷至室溫。加 EtOAc（20 mL）稀釋，後加水（10 mL），用 EtOAc（20 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 340 mg，產率 53%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 635.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.79 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 6H), 0.91-1.02 (m, 6H) ppm。

步驟 18）化合物 **1-20** 的合成

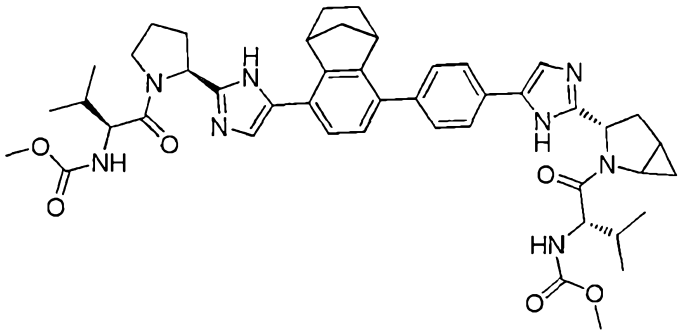
將化合物 **1-19** (332 mg, 0.522 mmol)，化合物 **1-9**（300 mg, 0.574 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol)和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（6.0 mL）和純水（1.5 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時，反應完全後，停止加熱，冷至室溫。加 EtOAc（20 mL）稀釋，後加水（10 mL），用 EtOAc（20 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 230.4 mg，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 441.3 $[M+H]^+$;

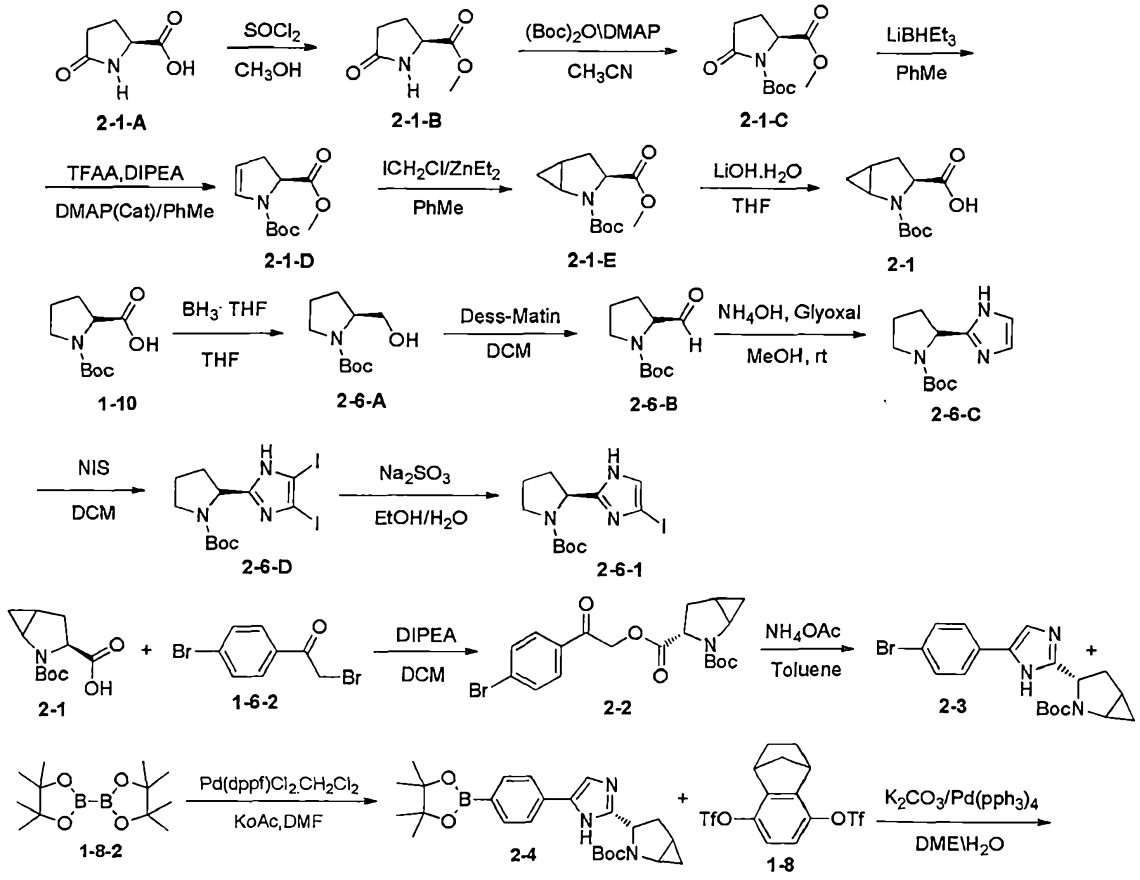
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.91 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.31-7.33 (m, 2H), 5.40-5.44 (m, 2H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.21-4.30 (br,

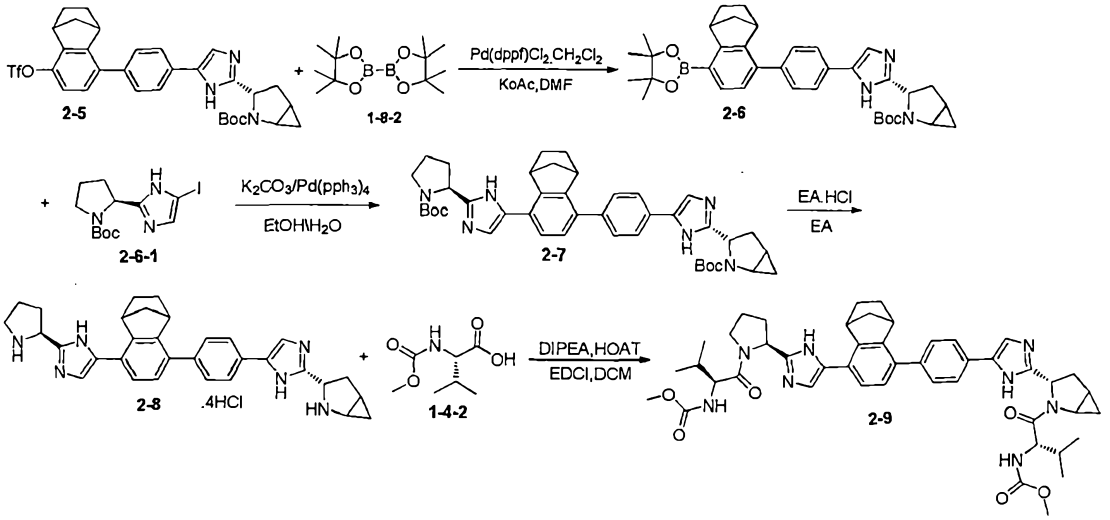
1H), 3.73 (s, 6H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.0-3.02 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 2.51-2.60 (br, 1H), 2.32-2.41 (br, 1H), 2.17-2.20 (br, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.91-1.96 (br, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.81-0.85 (m, 12H) ppm。

實施例 2



合成路線：





步驟 1）化合物 **2-1-B** 的合成

0 °C 下，將二氯亞碸（5.5 mL, 75.8 mmol）緩慢滴加到化合物 **2-1-A**（10 g, 77.5 mmol）的 MeOH（50 mL）溶液中，恒溫反應 1 小時後，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 $NaHCO_3$ 溶液，除去甲醇，再加入水（30 mL），用 CH_2Cl_2 萃取（35 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：EtOAc）得到目標化合物 **2-1-B** 爲無色液體 7.5 g，產率：67.6 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 144.2 $[M+H]^+$；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (br, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.23-2.39 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **2-1-C** 的合成

0 °C 下，將 DMAP（0.5503 g, 4.5 mmol）加入到化合物 **2-1-B**（6.45 g, 45.06 mmol）的 MeCN（30 mL）溶液中，再將二碳酸二叔丁酯（10.816 g, 49.56 mmol）滴至反應液中，恒溫反應 30 分鐘，後室溫反應 2 小時。反應完全後，直接濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到目標化合物 **2-1-C** 爲無色液體 5.0 g，產率：45.6 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z:* 144.2 $[M-Boc]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57-4.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **2-1-D** 的合成

-78 °C 下，將三乙基硼氫化鋰（1.793 g, 16.9 mmol）緩慢滴加到化合物

2-1-C（3.74 g, 15.4 mmol）的甲苯（50 mL）溶液中，恒溫反應 70 分鐘後，依次加入 DIPEA（3.2 mL, 19.4 mmol），DMAP（0.1877 g, 1.54 mmol）和 TFAA（3 mL, 40.4 mmol）後，移至室溫反應 2 小時。反應完全後，直接濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **2-1-D** 爲黃色液體 2.26 g，產率：64.8 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 128.2 $[M\text{-}Boc]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52-6.65 (br, 1H), 4.91-4.96 (br, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 1.44-1.49 (br, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **2-1-E** 的合成

0 °C 下，將氯碘甲烷（1.394 g, 7.9 mmol）緩慢滴加到二乙基鋅（0.4871 g, 3.94 mmol）的甲苯（6 mL）溶液中，反應 45 分鐘後，再加入化合物 **2-1-D**（300 mg, 1.32 mmol）的甲苯（4 mL）溶液，恒溫反應 18 小時。反應完全後，飽和 NH_4Cl 溶液（15 mL）淬滅反應，EtOAc 萃取（25 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **2-1-E** 爲黃色液體 0.19 g，產率：59.7 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 142.2 $[M\text{-}Boc]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.51-4.64 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.50, 1.41 (s, s, 9H), 0.65-0.75 (m, 3H) ppm。

步驟 5）化合物 **2-1** 的合成

0 °C 下，將一水合氫氧化鋰（0.8888 g, 21.2 mmol）的水溶液（10 mL）緩慢滴加到化合物 **2-1-E**（1.02 g, 4.23 mmol）的 THF（20 mL）溶液中，40 °C 反應 12 小時。反應完全後，除去 THF，加入水（10 mL），EtOAc 萃取（25 mL×3），分液，水相用 10%鹽酸調 pH 值至 1，再用 EtOAc 萃取（25 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後直接得到目標化合物 **2-1** 爲白色固體 0.8371 g，產率：87.0 %。

MS (ESI, neg.ion) *m/z*: 226.2 $[M\text{-}H]^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.46-4.53 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.48, 1.41 (s, s, 9H),

0.80-0.89 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 1H) ppm。

步驟 6）化合物 **2-6-A** 的合成

將化合物 10-1（10.0 g, 46.6 mmol）溶於 THF（100 mL）中， 0 °C 氮氣保護下，將硼烷（100 mL, 1 M/L in THF）慢慢滴加到反應瓶中，滴畢，恒溫反應 3 小時。反應完全後，用甲醇（80 mL）淬滅反應，反應液直接濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **2-6-A** 爲無色油狀物 7.0 g，產率：75.2%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.87-3.99 (br, 1H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.25-3.34 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **2-6-B** 的合成

將化合物 **2-6-A**（7.0 g, 34.8 mmol）溶於 DCM（250 mL）中，0 °C 下，將戴斯-馬丁（20.7 g, 48.8 mmol）氧化劑分批加入反應瓶中，加完後，室溫反應 2 小時。反應完全後，向反應液中加入水（250 mL），過濾，濾液分層後，有機層用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **2-6-B** 爲無色油狀物 3.5 g，產率：50.7%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟 8）化合物 **2-6-C** 的合成

將化合物 **2-6-B**（3.5 g, 17.6 mmol）和氨水（13 mL）溶於甲醇（30 mL）中，0 °C 下，將乙二醛（ 8 mL, 40% 水溶液）慢慢滴入反應瓶中，滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，直接濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **2-6-C** 爲白色固體 2.0 g，產率：47.6%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 238.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (s, 1H), 4.94 (dd, 1H, J = 7.68, 2.40 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 6.24 Hz,), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 9）化合物 **2-6-D** 的合成

將化合物 **2-6-C**（2.0 g, 8.4 mmol）溶於 DCM（60 mL），0 °C 下，將

N-碘代丁二醯亞胺（3.8 g, 16.8 mmol）分批加入反應瓶中，繼續反應 1.5 小時。反應完全後，飽和食鹽水洗滌反應液，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc=3/2）得到化合物 **2-6-D** 爲白色固體 2.6 g，產率：63.1%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 490.0 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.89 (dd, 1H, J = 7.64, 2.52 Hz), 3.36 (t, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm。

步驟 10）化合物 **2-6-1** 的合成

將化合物 **2-6-D**（1.6 g, 3.27 mmol）懸浮於 50 mL 乙醇和水（v/v = 3/7）混合液中，將亞硫酸鈉（3.7 g, 29 mmol）加入混合液中回流 17 小時。反應完全後，減壓蒸去大部分乙醇後加入水（20 mL），乙酸乙酯（30 mL×3）萃取水相，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **2-6-1** 爲白色固體 1.0 g，產率：84%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 364.1 $[M+H]^+$;

MS (ESI, neg.ion) *m/z*: 362.1 $[M-H]^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (d, 1H, J = 1.84 Hz), 4.89 (dd, 1H, J = 7.72, 2.56 Hz), 3.36 (t, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm。

步驟 11）化合物 **2-2** 的合成

室溫下，將化合物 **2-1**（4.79 g, 17.228 mmol）和化合物 **1-6-2**（4.5 g, 19.81 mmol）溶於 DCM（60 mL）中， 0 °C 下，緩慢加入 DIPEA（3.4 mL, 20.67 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用水（80 mL）淬滅反應，DCM（100 mL × 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EA = 5/1）得到白色固體 4.5 g，產率：61.73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 424.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.77 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 5.09-5.53 (m, 2H), 4.67-4.78 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96-1.00 (m, 1H), 0.69-0.76 (m, 2H) ppm。

步驟 12）化合物 **2-3** 的合成

化合物 **2-2**（4.5 g, 10.64 mmol）和醋酸銨（16.4 g, 212.73 mmol）混合於甲苯（50 mL），120 °C 反應 5 小時。反應完全後，冷卻，加入水（50 mL），

EtOAc （100 mL × 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc = 8/1）得到產物 1.38 g，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 404.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.62 (br, 2H), 7.46-7.49 (d, 2H, J = 12 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.24-5.27 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 3.27-3.31 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.64-0.69 (m, 2H) ppm。

步驟 13）化合物 **2-4** 的合成

將化合物 **2-3**（2.1 g, 5.2 mmol），化合物 **1-8-2**（1.59 g, 6.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（425 mg, 0.52 mmol）和 KOAc（1.54 g, 15.63 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（30 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時，反應完全後，停止加熱，冷至室溫，加入 EtOAc（50 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液加水（150 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 2.27 g，產率：97%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 452.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.81 (d, , 2H, J = 8.04 Hz), 7.60 (br, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.26-5.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz,), 3.53 (br, 1H), 3.27-3.30 (br, 1H), 1.66-1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.64-0.69 (m, 2H) ppm。

步驟 14）化合物 **2-5** 的合成

將化合物 **1-18**（500 mg, 1.14 mmol），化合物 **2-4**（512.4 mg, 1.14 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（131 mg, 0.114 mmol）和碳酸鉀（391 mg, 2.84 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10 mL）和純水（2.4 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，停止加熱，冷卻，加 EtOAc（20 mL）稀釋後加水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到灰白色固體 392 mg，產率：56.16%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 616.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (br, 1H), 7.42-7.45 (d, 2H, J = 8.12 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.18-7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.02-7.04 (d, 1H, J = 8.56 Hz),

5.29-5.32 (m, 1H), 3.59 (br, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.02-2.03 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

步驟 15）化合物 **2-6** 的合成

將化合物 **2-5**（250 mg, 0.406 mmol），化合物 **1-8-2**（123.8 mg, 0.487 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（33.18 mg, 0.0406 mmol）和 KOAc（120 mg, 1.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（4.0 mL），將上述反應體系升溫至 90 °C 反應 3 小時，反應完全後，停止加熱，冷至室溫。加入乙酸乙酯（30 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 150/1）得到淡黃色固體 0.15 g，產率：62.24%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 594.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.64-7.73 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14-7.16 (d, , 1H, J = 8.0 Hz), 5.33-5.34 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 2.11-2.26 (m, 2H), 1.94 (br, 1H), 1.80-1.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 1.56-1.59 (m, 3H), 1.39-1.42 (m, 11H), 1.24 (s, 12H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

步驟 16）化合物 **2-7** 的合成

將化合物 **2-6**（150.3 mg, 0.2533 mmol），化合物 **2-6-1**（91.95 mg, 0.2533 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（29.26 mg, 0.02533 mmol）和碳酸鉀（123.23 mg, 0.8866 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 EtOH（4.0 mL）和純水（1.0 mL），升溫至 90 °C 反應，反應完全後，停止加熱，冷至室溫。加 EtOAc（20 mL）稀釋後加水（10 mL），用 EtOAc（20 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 80/1）得到淡黃色固體 103 mg，產率：57.9%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 703.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.69 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.35 (br, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18-7.21 (br, 1H), 5.27-5.29 (br, 1H), 4.96-4.97 (br, 1H), 3.77-3.97 (br, 2H), 3.66 (br, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 4H), 1.49-1.54 (m, 8H), 1.45 (s, 18H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

步驟 17）化合物 **2-8** 的合成

將化合物 **2-7**（153 mg, 0.2178 mmol）溶於 EtOAc（4 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加乙酸乙酯（10 mL）混懸後，過濾得淡黃色粉末狀固體 103 mg，產率 73%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 503.3 $[M+H]^+$.

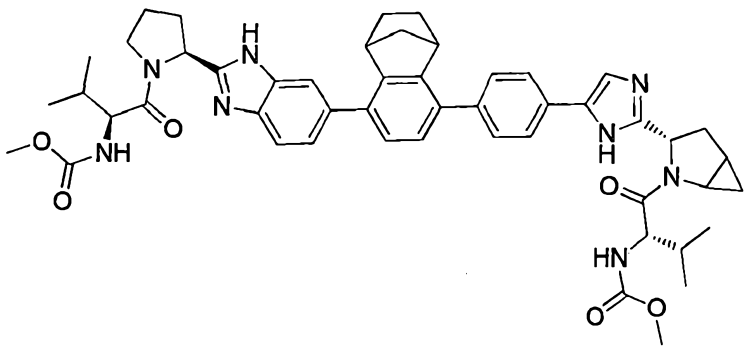
步驟 18）化合物 **2-9** 的合成

將化合物 **2-8**（103 mg, 0.159 mmol），化合物 **1-4-2**（58.42 mg, 0.333 mmol），EDCI（63.84 mg, 0.333 mmol），HOAT（32.42 mg, 0.238 mmol），混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.21 mL, 1.27 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，有機相分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 33.9 mg，產率：26.27%。

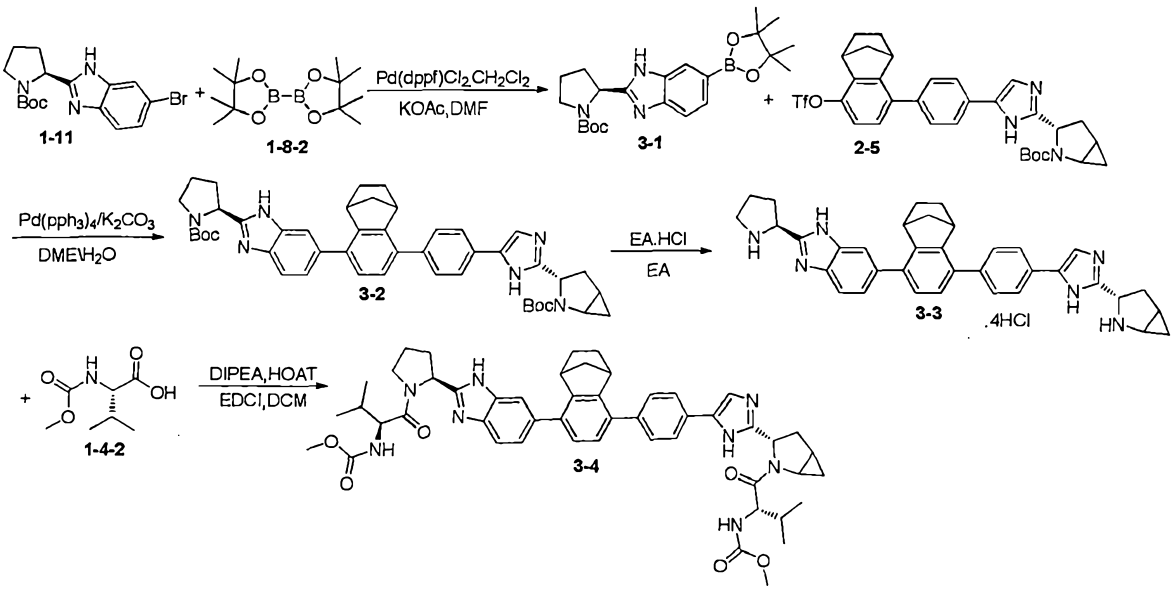
MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 409.3 $[M+2H]^{2+}$；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.87 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.47 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (br, 2H), 5.16-5.22 (br, 2H), 4.64 (br, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.24-2.26 (m, 3H), 1.73-1.75 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 0.97-1.05 (m, 12H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

實施例 3



合成路線：



步驟 1）化合物 **3-1** 的合成

將化合物 **1-11**（3.0 g, 11.27 mmol），化合物 **1-8-2**（4.29 g, 16.9 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（653 mg, 0.8 mmol）和 KOAc（2.09 g, 21.3 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，加入 DMF（30 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，停止加熱，自然冷卻，加入水（60 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 2.2 g，產率：65%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 414.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.95-2.94 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.35 (s, 12H) ppm。

步驟 2）化合物 **3-2** 的合成

將化合物 **2-5**（127.7 mg, 0.207 mmol），化合物 **3-1**（89.53 mg, 0.207 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（23.97 mg, 0.0207 mmol）和碳酸鉀（85.93 mg, 0.6227 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（4.0 mL）和純水（1.0 mL），升溫至 90 °C 反應，反應完全後，停止加熱，冷卻。加乙酸乙酯（20 mL）稀釋，後加水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到黃色固體 149.6 mg，產率 95.72%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 378.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.51-7.64 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.25-5.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.14-5.16 (br, 1H), 3.60 (br, 2H), 3.44-3.53 (m, 3H), 2.01-2.21 (m, 12H), 1.51 (s, 18H), 0.80-0.85 (m, 1H), 0.61-0.63 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **3-3** 的合成

將化合物 **3-2**（149.6 mg, 0.198 mmol）溶於 EtOAc（4 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加乙酸乙酯（10 mL）混懸，過濾得到淡黃色粉末狀固體 114 mg，產率：82.4%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 553.3 $[M+H]^+$.

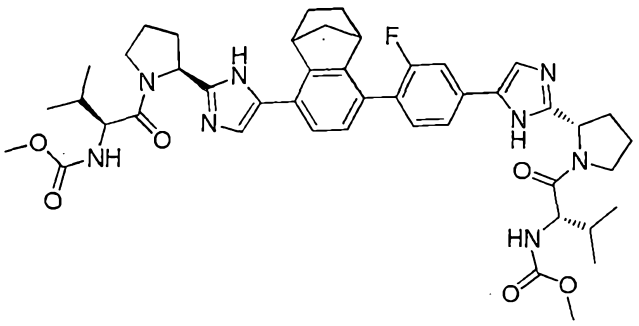
步驟 4）化合物 **3-4** 的合成

將化合物 **3-3**（114.3 mg, 0.163 mmol），化合物 **1-4-2**（60.22 mg, 0.343 mmol），EDCI（65.89 mg, 0.343 mmol）以及 HOAT （33.41 mg, 0.245 mmol）混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.216 mL, 1.309 mmol）滴入混合物中，滴畢，移至室溫反應 3 小時。加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 85 mg，產率：60%。

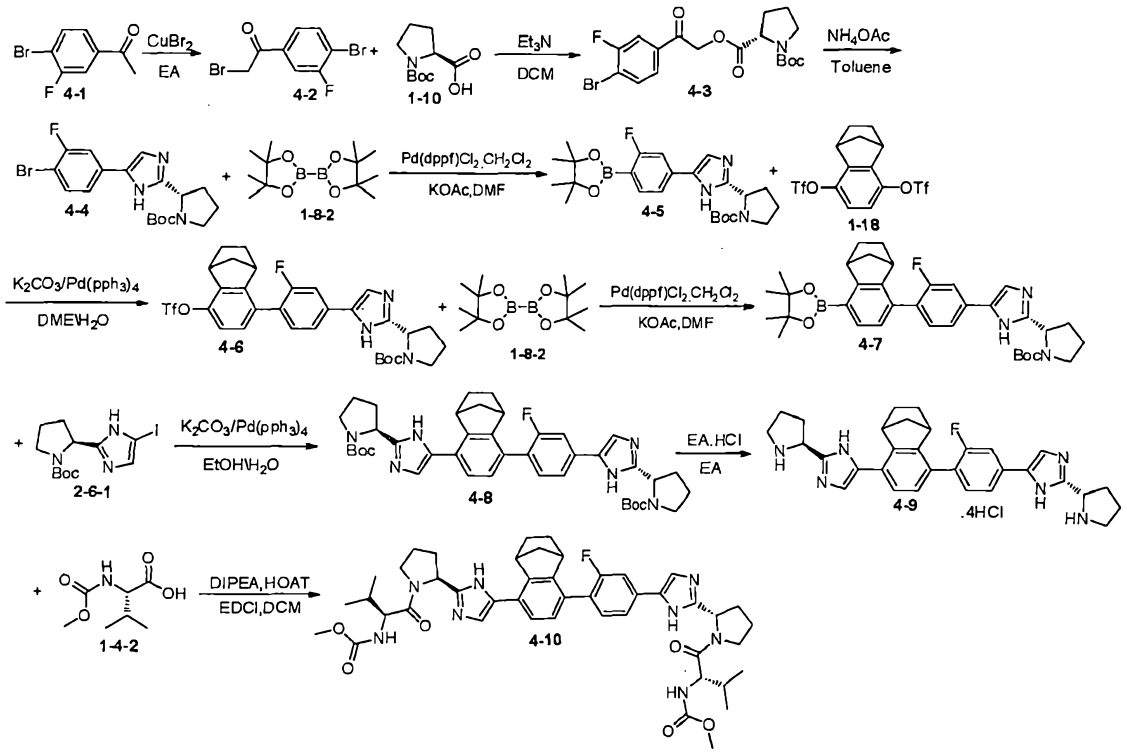
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 434.3$[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56-7.65 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 5H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.26-5.28 (d,1H, J = 8.0 Hz), 5.14-5.16 (br, 1H), 4.83-4.85 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.61 (br, 2H), 3.44-3.53 (m, 4H), 1.95-2.18 (m, 13H), 1.05-1.08 (m, 12H), 0.80-0.85 (m, 1H), 0.61-0.63 (m, 2H) ppm。

實施例 4



合成路線：



步驟 1）化合物 **4-2** 的合成

將化合物 **4-1**（0.5 g, 2.3 mmol）與 $CuBr_2$（1.13 g, 4.84 mmol）溶於 EtOAc（5.0 mL）中，60 °C 反應 4 小時。反應完全後，冷卻，過濾，濾液中加水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到黃色固體 0.78 g。無需進一步純化，直接進行下一步反應。

步驟 2）化合物 **4-3** 的合成

將化合物 **4-2**（0.78 g, 2.64 mmol）溶於 DCM（15 mL）中，冷至-10 °C，滴加 Et_3N（0.55 mL, 3.96 mmol），再加入化合物 **1-10**（0.68 g, 3.16 mmol），室溫反應 2 小時。反應完全後，加水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到化合物 **4-3** 爲白色固體 0.48 g，產率：42.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*：319.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.38-5.05 (m,2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.59 (m,1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.46-1.44 (m,9H) ppm。

步驟 3）化合物 **4-4** 的合成

將化合物 **4-3**（5.12 g, 11.93 mmol），醋酸銨（9.19 g, 119.3 mmol）懸浮於甲苯（60 mL）中，110 °C 反應 3 小時。反應完全後，加水（50 mL）淬滅反應，用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到黃色油狀液體 3.6 g，產率：73.62%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 411.28 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.40-7.39 (d,1H, J = 3.36 Hz), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **4-5** 的合成

將化合物 **4-4**（3.6 g, 8.77 mmol），化合物 1-8-2（2.27 g, 8.95 mmol），$PdCl_2(PPh_3)_2$（0.31 g, 0.44 mmol）與 KOAc（2.15 g, 21.9 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（50 mL），90 °C 反應 2 小時。反應完全後，過濾，濾液加入水（50 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和氯化鈉液洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到黃色固體 2.63 g，產率：65.6%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 458.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 1H), 7.42-7.40 (d,1H, J = 3.36 Hz), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 9H), 1.24 (s, 12H) ppm。

步驟 5）化合物 **4-6** 的合成

將化合物 **4-5**（1.0 g, 2.665 mmol），化合物 **5-2**（1.17 g，2.665 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（0.154 g, 0.133 mmol）與 KF（0.31 g, 5.329 mmol）加入反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（6 mL）和 H_2O（1.5 mL），90 °C 下反應 3 小時，反應完全後，過濾，濾液中加入水（50 mL），EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得

到黃色固體 0.96 g，產率：70.59%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 622.15 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.20-5.18 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.10-1.05 (m,1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.62-21.59 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.32 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **4-7** 的合成

將化合物 **4-6**（0.94 g, 1.02 mmol），化合物 **1-8-2**（0.46 g, 1.81 mmol），$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$（0.123 g, 0.15 mmol)與 KOAc（0.37 g, 3.78 mmol）於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（15 mL），120 °C 反應。反應完全後，加水淬滅反應，EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到白色固體 0.61 g，產率：67%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 622.15 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (s, 1H), 5.35-5.09 (m, 2H), 3.98-3.63 (m,1H), 3.58-3.29 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **4-8** 的合成

將化合物 **4-7**（0.61 g, 1.02 mmol），化合物 **2-6-1**（0.406 g, 1.12 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（58.8 mg, 0.051 mmol)與 K_2CO_3（0.421 g, 3.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 EtOH（6.0 mL）與 H_2O（1.5 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，過濾，濾液中加入水（20 mL），EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到黃色固體 700 mg，產率 97.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 709.25 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56-7.58 (d,2H, J = 8.0 Hz), 7.45 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.13-7.15 (d, 1H,J = 8.0 Hz,), 5.03 (br, 1H), 3.54 (br, 1H), 3.42 (br, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 2H), 1.94 (br, 1H), 1.80-1.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 1.56-1.59 (m, 12H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.35 (s, 12H) ppm。

步驟 8）化合物 **4-9** 的合成

將化合物 **4-8**（0.7 g, 0.998 mmol）溶於 EtOAc（10 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N），室溫反應過夜。反應完全後，濃縮反應

液，所得固體用 EtOAc 洗滌，過濾，得到棕色固體 450 mg，產率：69.23%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 557.20 $[M+H]^+$.

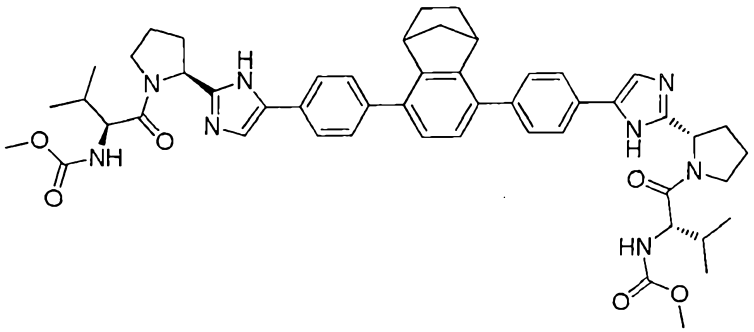
步驟 9）化合物 **4-10** 的合成

將化合物 **4-9**（0.45 g, 0.687 mmol），化合物 **1-4-2**（0.265 g, 1.51 mmol），EDCI（0.28 g, 1.51 mmol）和 HOAT（0.187 g, 0.137 mmol）置於反應瓶中，加入 DCM（5.0 mL），-10 °C 下，滴加 DIPEA（0.144 mL, 0.87 mmol），滴畢，室溫反應。反應完成後，用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅反應，DCM（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色固體 380 mg，產率：67.18%。

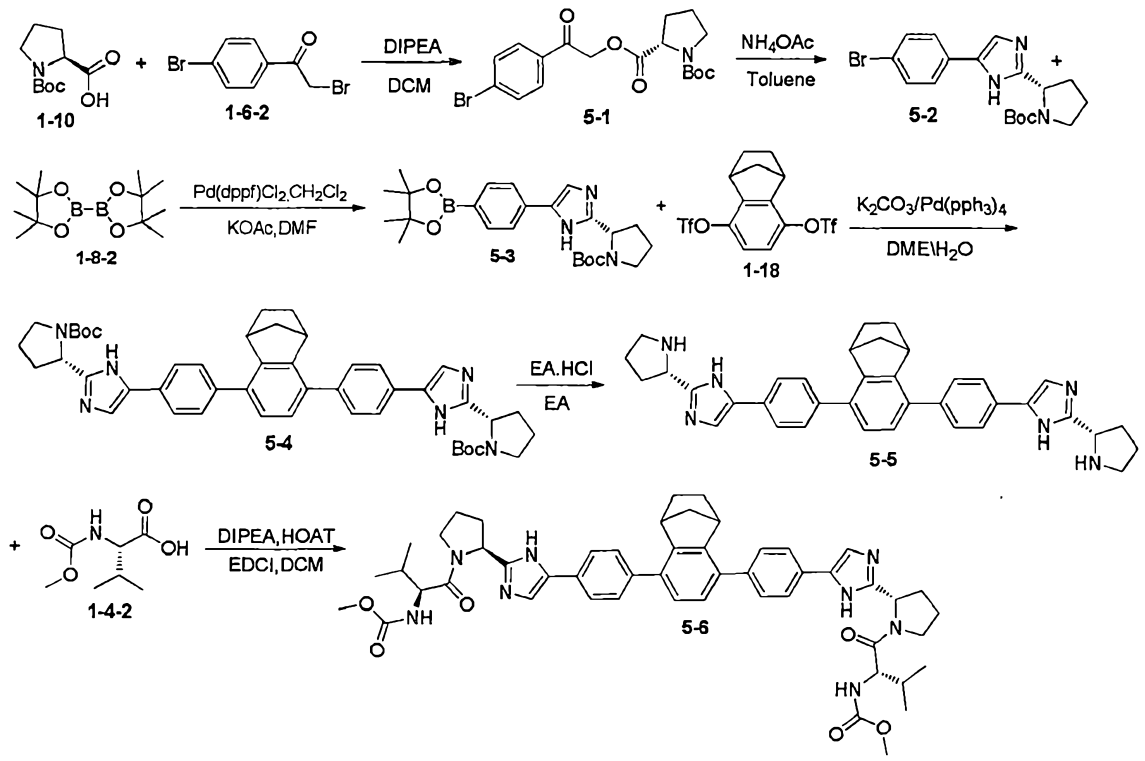
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 412.25 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.87 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (br, 2H), 5.16-5.22 (br, 2H), 4.64 (br, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.24 (br, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.24-2.26 (m, 4H), 1.73-1.75 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 0.97-1.05 (m,12H) ppm。

實施例 5



合成路線：



步驟 1）化合物 **5-1** 的合成

室溫下，將化合物 **1-6-2**（30 g, 107.9 mmol）以及化合物 **1-10**（25.6 g, 118.7 mmol）溶於 MeCN（250 mL）中， 0 °C 下，緩慢加入 DIPEA（21.4 mL, 129.5 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用冰水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色固體 40 g，產率：91%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 412.7 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 5.53-5.15 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.45 (d, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **5-2** 的合成

室溫下，將化合物 **5-1**（15 g, 36.4 mmol）以及醋酸銨（42 g, 54.6 mmol）懸浮於甲苯（150 mL），升溫至 120 °C 反應。反應完全後，冷至室溫，加水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取，有機相用無水 $Na-SO_4$ 乾燥，濃縮後經柱層析（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）分離得化合物 **5-2**（12.12 g，產率：85%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 392.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 5.53-5.15 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.45 (d, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **5-3** 的合成

將化合物 **5-2**（4.0 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（2.86 g, 11.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（40 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，停止加熱，冷卻。加乙酸乙酯（80 mL）稀釋，矽藻土過濾，濾液加水（150 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc = 2/1）得產物 3.6 g，產率：80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 4.93 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.88-3.66 (m, 2H), 2.90 (t,1H, J = 8.0 Hz), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (s, 12H) ppm。

步驟 4）化合物 **5-4** 的合成

將化合物 **1-18**（1.5 g, 3.4 mmol），化合物 **5-3**（3.24 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），升溫至 90 °C 反應，反應完全後，停止加熱，冷卻。加乙酸乙酯（20 mL）稀釋後加水（20 mL），用 EtOAc（60 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 1.56 g, 產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 767.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.72 (m, 4H), 7.50-7.52 (d, 6H, J = 8.0 Hz), 7.24 (s, 2H), 5.00-5.01(d, 2H, J = 4.0 Hz), 3.59-3.63 (br, 2H), 3.37-3.47 (br, 2H), 2.94-3.06 (br, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 8H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.51 (s, 18H) ppm。

步驟 5）化合物 **5-5** 的合成

將化合物 **5-4**（750 mg, 0.978 mmol）溶於乙酸乙酯（5 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（5 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用乙酸乙酯（20 mL）洗滌固體，過濾得淡黃色粉末狀固體 697 mg，產率：100%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 567.3[M+H]$^+$.

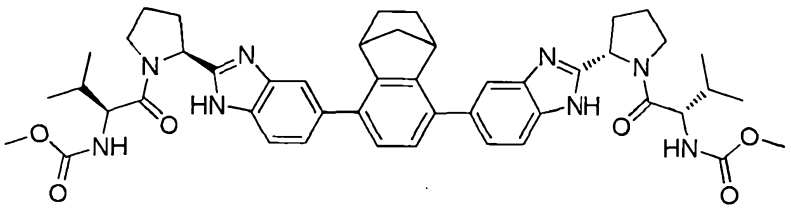
步驟 6）化合物 **5-6** 的合成

化合物 **5-5**（480 mg, 0.674 mmol），化合物 **1-4-2**（235.8 mg, 1.35 mmol），EDCI（271.3 mg, 1.415 mmol）與 HOAT（137.58 mg, 1.01 mmol），混懸於 DCM（20 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.89 mL, 5.39 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。加入 DCM（40 mL）稀釋反應液，有機相分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到白色泡沫固體 356 mg，產率：60%。

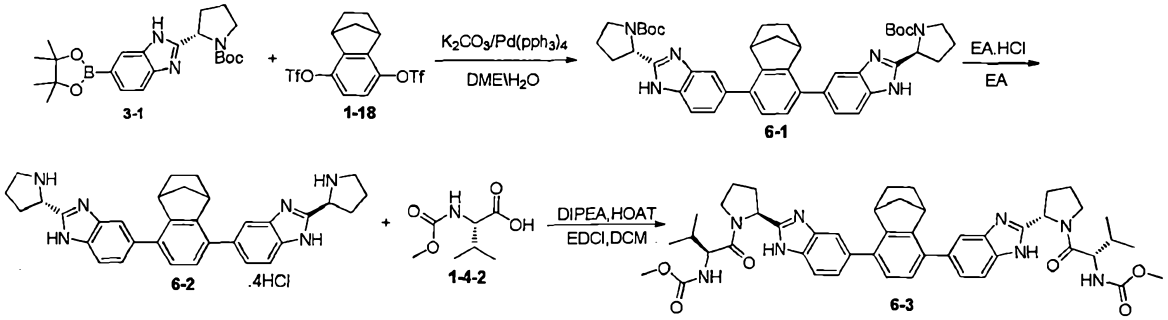
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 441.3 [M+2H]$^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.87 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 6H), 7.24 (m, 2H), 5.26-5.34 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.64-3.68 (br, 2H), 3.60-3.63 (br, 2H), 2.20-2.32 (m, 6H), 2.05-2.07 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 6H), 0.94-0.97 (m, 12H) ppm。

實施例 6



合成路線：



步驟 1）化合物 **6-1** 的合成

將化合物 **1-18**（1.5 g, 3.4 mmol），化合物 **3-1**（2.886 g, 6.98 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（12 mL）和純水（3.0 mL），升溫至 90 °C 反應 3 小時，反應完全後，停止加熱，冷至室溫。加乙酸乙酯（40 mL）稀釋後，加水（50 mL），用 EtOAc（60 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 1.0 g，產率：42%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 358.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 5.15-5.16 (m, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.20-2.24 (br, 4H), 1.67-1.69 (br, 6H), 1.40-1.43 (br, 6H), 1.26 (s, 18H) ppm。

步驟 2）化合物 **6-2** 的合成

將化合物 **6-2**（750 mg, 1.049 mmol）溶於乙酸乙酯（5 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（5 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加乙酸乙酯（20 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 692.7 mg，產率：100%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 515.3 $[M+H]^+$.

步驟 3）化合物 **6-3** 的合成

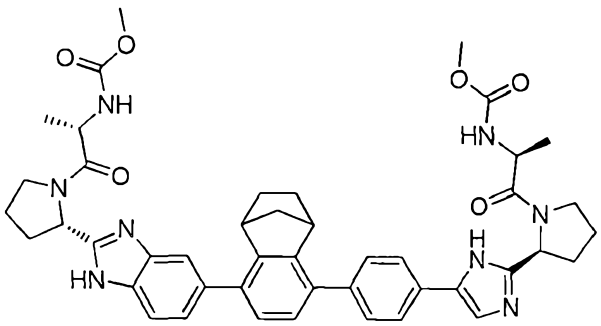
將化合物 **6-2**（617 mg, 0.9344 mmol），化合物 **1-4-2**（344 mg, 1.96 mmol），EDCI（376 mg, 1.96 mmol）與 HOAT（190.78 mg, 1.40 mmol），混懸於 DCM（20 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（1.23 mL, 7.47 mmol）滴入，滴畢，室溫反應 3 小時。加入二氯甲烷（30 mL）稀釋反應液，有機相分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到白色泡沫固體 387 mg，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 415.3 $[M+2H]^{2+}$;

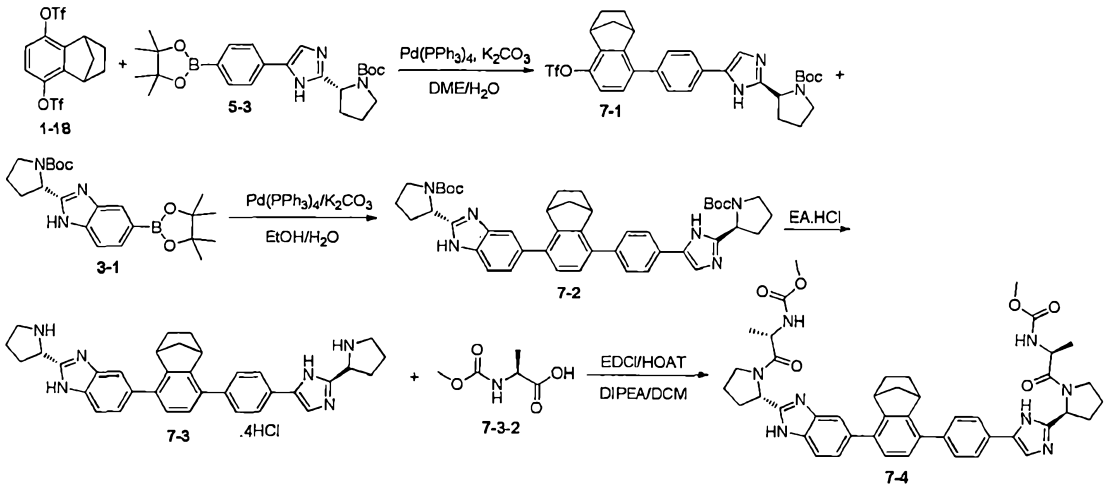
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H, J = 4.6 Hz,), 7.80 (d,1H, J = 8.3 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.23 (m, 5H), 5.72-5.36 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.35-2.14 (m,

2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 12H), 0.98-0.80 (m, 12H) ppm。

實施例 7



合成路線：



步驟 1）化合物 **7-1** 的合成

將化合物 **1-18**（8.30 g, 18.8 mmol），化合物 **5-3**（8.45 g, 19.2 mmol），四三苯基磷鈀（1.10 g, 0.94 mmol）和碳酸鉀（10.4 g, 75.4 mmol）懸浮於 80 mL DME/H_2O（v/v = 3:1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（50 mL），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 5.50 g，產率：48.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 604.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.42 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.70 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.51 (s, 9H),

1.43-1.39 (m, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **7-2** 的合成

將化合物 **3-1**（0.34 g, 0.83 mmol），化合物 **7-1**（0.5 g, 0.83 mmol），四三苯基磷鈀（48 mg, 0.04 mmol）和碳酸鉀（0.28 g, 2.07 mmol）懸浮於 8 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，將反應液倒入水（30 mL）中，過濾，濾餅溶於乙酸乙酯（30 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色粉沫狀固體 0.54 g，產率：88%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 741.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.80 (brs, 1H), 10.54 (brs, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 2H), 5.16 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.64 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 6H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 8H), 1.51 (s, 18H) ppm。

步驟 3）化合物 **7-3** 的合成

將化合物 **7-2**（0.54 g, 0.73 mmol）溶於乙酸乙酯（8.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（4 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。過濾，乙酸乙酯（20 mL）洗滌濾餅後得到白色粉末狀固體 0.36 g，產率：72%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 540.3 $[M+H]^+$.

步驟 4）化合物 **7-4** 的合成

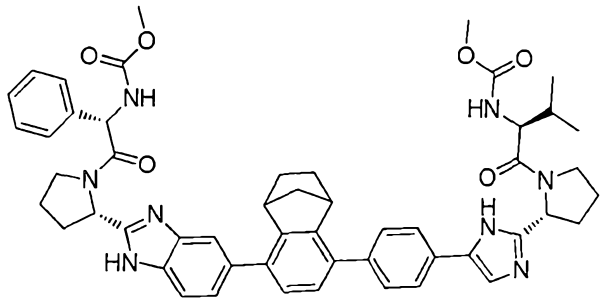
將化合物 **7-3**（360 mg, 0.52 mmol），化合物 **7-3-2**（193 mg, 1.31 mmol），EDCI（221 mg, 1.15 mmol）和 HOAT（142 mg, 1.05 mmol）混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（0.87 mL, 5.24 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 400 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 799.9 $[M+H]^+$;

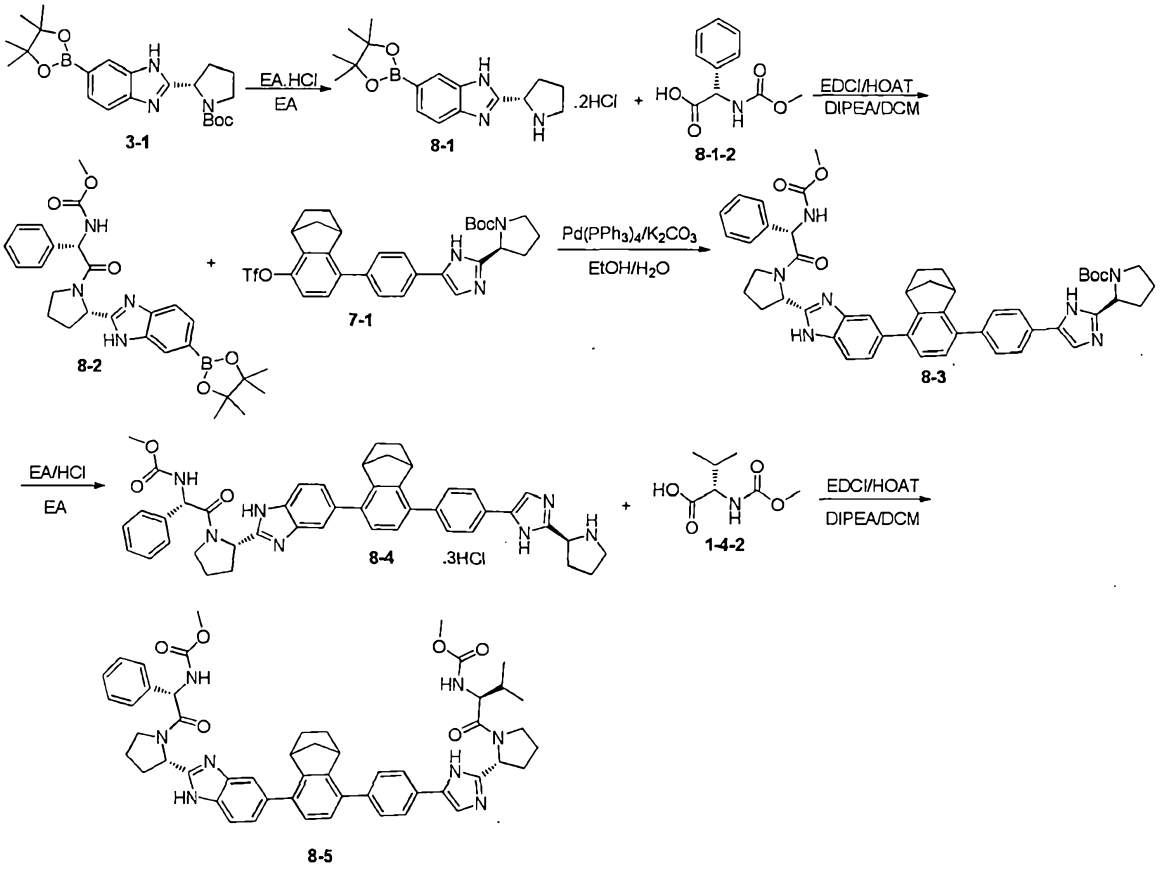
^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.64 (brs, 2H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 2H), 5.69-5.67 (m, 2H), 5.46-5.45 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.90-2.15 (m, 2H),

2.48-2.29 (m, 2H), 2.25-1.85 (m, 8H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.15-1.00 (m, 6H) ppm。

實施例 8



合成路線：



步驟 1）化合物 **8-1** 的合成

將化合物 **3-1**（5.0 g, 12.1 mmol）溶於 EtOAc（40 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（15 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。濃縮反應液，加入 EtOAc（50 mL）洗滌，過濾得到白色固體 3.5 g，

產率：75%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 386.1 $[M+H]^+$.

步驟 2）化合物 **8-2** 的合成

將化合物 **8-1**（1.0 g, 2.6 mmol），化合物 **8-1-2**（0.6 g, 2.86 mmol），EDCI（0.55 g, 2.86 mmol）與 HOAT（0.36 g, 2.6 mmol），混懸於 DCM（15 mL）中，0°C 下，將 DIPEA（1.72 mL, 10.4 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（40 mL）稀釋反應液，有機相依次用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到白色泡沫固體 0.75 g，產率：58%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.6 (brs, 1H), 8.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.00-6.02 (m, 1H), 5.47-5.42 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.94-2.96 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 1.37 (s, 12H) ppm。

步驟 3）化合物 **8-3** 的合成

將化合物 **8-2**（0.41 g, 0.81 mmol），化合物 **7-1**（0.49 g, 0.81 mmol），四三苯基磷鈀（47 mg, 0.04 mmol）和碳酸鉀（0.29 g, 2.04 mmol）懸浮於 7.5 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 4 小時。反應完全後，將反應液倒入水（40 mL）中，過濾，將濾餅溶於乙酸乙酯（30 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色粉末狀固體 0.35 g，產率：52%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 890.05 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.98 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 6H), 7.42-7.40 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 5H), 1.51 (s, 12H) ppm。

步驟 4）化合物 **8-4** 的合成

將化合物 **8-3**（0.35 g, 0.4 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應

完全。過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌後得到白色粉末狀固體 0.28 g，產率：82%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 732.9$[M+H]^+$.

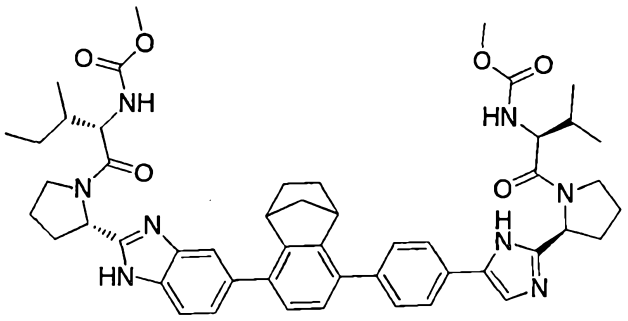
步驟 5）化合物 **8-5** 的合成

將化合物 **8-4**（288 mg, 0.34 mmol），化合物 **1-4-2**（75 mg, 0.41 mmol），EDCI（73 mg, 0.38 mmol）和 HOAT（47 mg, 0.34 mmol）混懸於 DCM（8 mL）中，0 °C 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（0.28 mL, 1.72 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 12 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 220 mg，產率：75%。

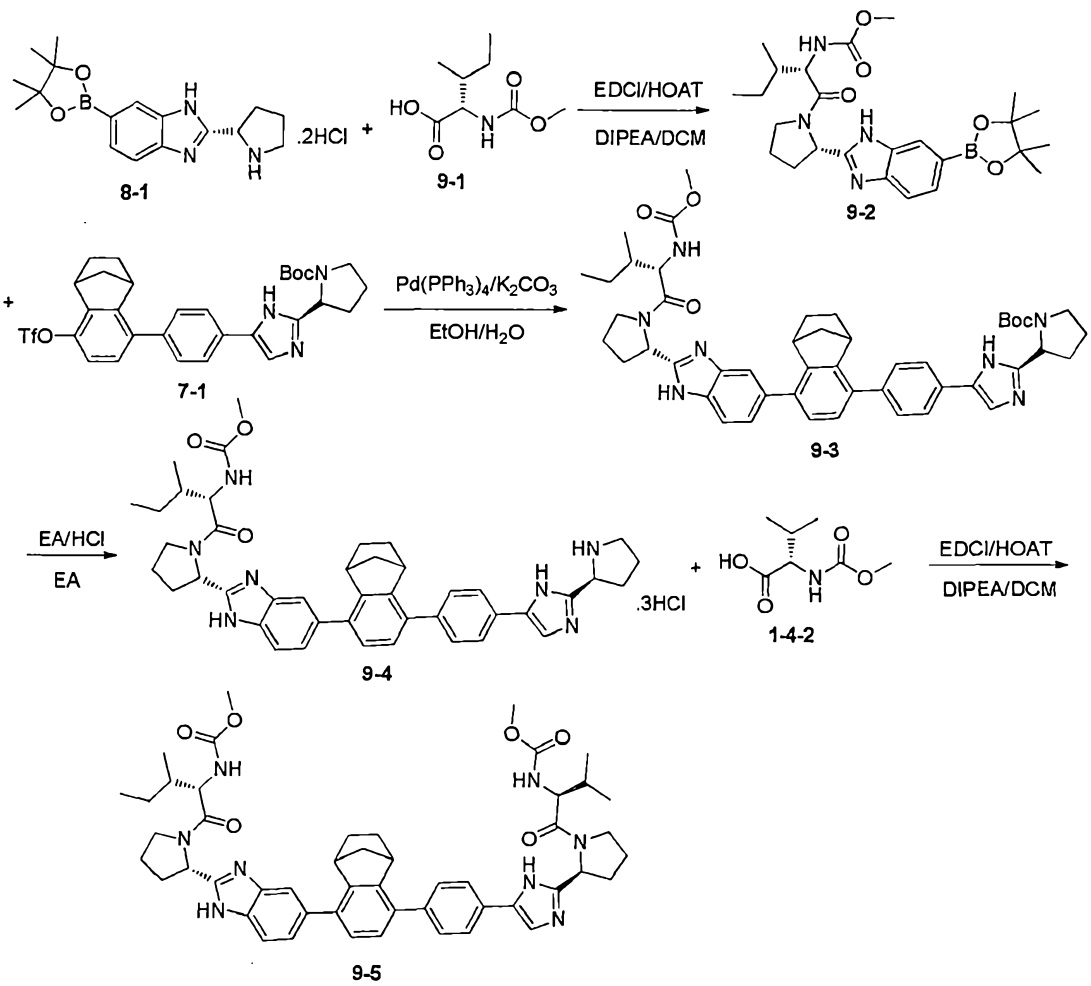
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 890.05 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.65 (brs, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.47-5.44 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 8H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.97-0.71 (m, 6H) ppm。

實施例 9



合成路線：



步驟 1）化合物 **9-2** 的合成

將化合物 **8-1**（1.0 g, 2.6 mmol），化合物 **9-1**（0.59 g, 3.1 mmol）, EDCI（0.55 g, 2.86 mmol）與 HOAT（0.35 g, 2.6 mmol），混懸於 DCM（15 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（1.72 mL, 10.4 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（40 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到白色泡沫固體 1.17 g，產率：93%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 485.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.62 (brs, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz,), 5.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.24 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 1.12-1.10 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **9-3** 的合成

將化合物 **9-2**（0.66 g, 1.096 mmol），化合物 **7-1**（0.53 g, 1.096 mmol），四三苯基磷鈀（60 mg, 0.05 mmol）和碳酸鉀（0.38 g, 2.74 mmol）懸浮於 10 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，將反應液倒入水（40 mL）中，過濾，濾餅溶於乙酸乙酯（30 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色粉沫狀固體 0.64 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 813.01 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.64 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.47-5.44 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 8H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.97-0.71 (m, 6H) ppm。

步驟 3）化合物 **9-4** 的合成

化合物 **9-3**（0.64 g, 0.4 mmol）溶於乙酸乙酯（8 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（4 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌後得到白色粉末狀固體 0.56 g，產率 86%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 712.89 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 2 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.48-5.44 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 4H), 2.48-2.20 (m, 5H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.50-1.46 (m, 3H), 1.17-1.15 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **9-5** 的合成

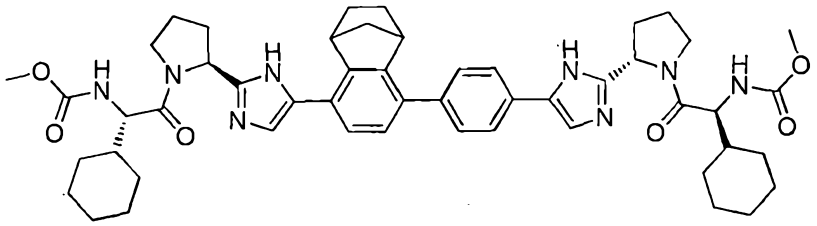
將化合物 **9-4**（279 mg, 0.34 mmol），化合物 **1-4-2**（75 mg, 0.41 mmol），EDCI（73 mg, 0.38 mmol）和 HOAT（47 mg, 0.34 mmol）混懸於 DCM（8 mL）中，0 °C 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（0.284 mL, 1.72 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 12 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用

飽和氯化銨溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 177.16 mg，產率：60%。

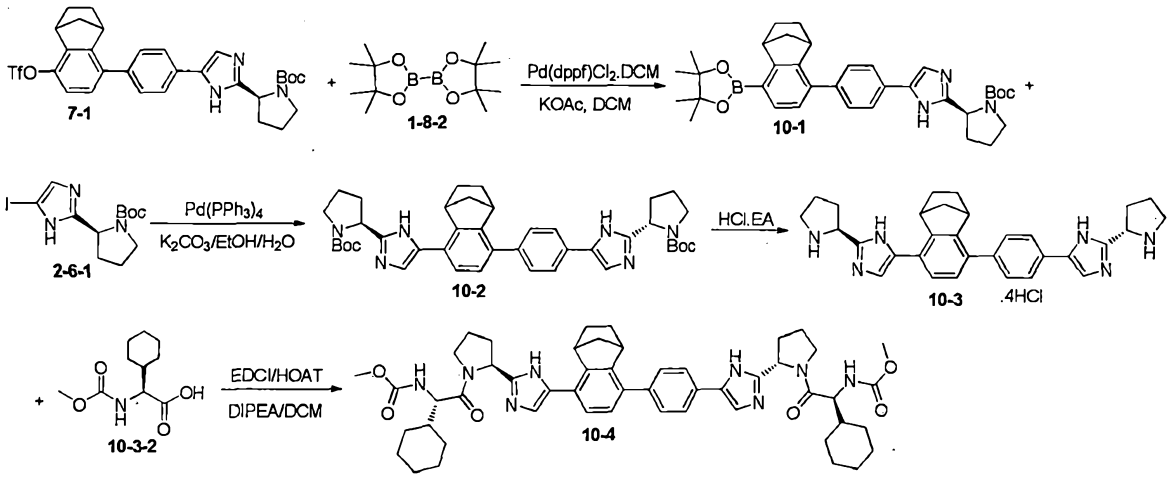
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 870.05 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.65 (brs, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.47-5.44 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 8H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.97-0.71 (m, 6H) ppm。

實施例 10



合成路線：



步驟 1）化合物 **10-1** 的合成

將化合物 **7-1**（2 g, 3.32 mmol），化合物 **1-8-2**（1.68 g, 6.63 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.54 g, 0.66 mmol）和醋酸鉀（0.98 g, 9.96 mmol）懸浮於 DME（15 mL）中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.56 g，產率：81%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 582.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (br, 1H), 7.63-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.98-5.01 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.97-1.96 (m, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.35-1.36 (d, 12H, J = 3.08 Hz), 1.25-1.26 (m, 4H) ppm。

步驟 2）化合物 **10-2** 的合成

將化合物 **10-1**（1.27 g, 2.18 mmol），化合物 **2-6-1**（0.95 g, 2.62 mmol），四三苯基磷鈀（0.25 g, 0.22 mmol）和碳酸鉀（0.9 g, 6.54 mmol）懸浮於 18 mL DME/H_2O（v/v = 5:1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後重結晶純化得到白色固體 1.12 g，產率：88.1%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 692.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.98 (brs, 1H), 7.82-7.62 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.38-3.49 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.97-1.98 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.22-1.32 (m, 8H) ppm。

步驟 3）化合物 **10-3** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL, 4 N）滴加到化合物 **10-2**（1.50 g, 2.17 mmol）的乙酸乙酯（15 mL）溶液中，滴畢，反應過夜。反應完全後，過濾得到固體 1.19 g，產率：86%。無需進一步純化，直接進行下一步反應。

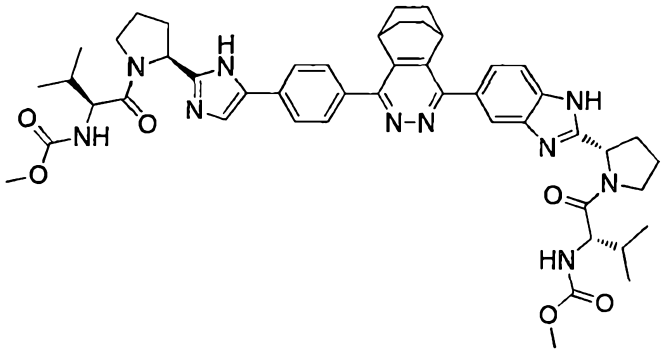
步驟 4）化合物 **10-4** 的合成

將化合物 **10-3**（0.27 g, 0.426 mmol），化合物 **10-3-2**（0.20 g, 0.937 mmol），EDCI（0.18 g, 0.937 mmol）和 HOAT（0.11 g, 0.85 mmol）懸浮於 DCM（8.0 mL）中，0 °C 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（0.694 mL, 4.2 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 6 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用飽和氯化銨溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 0.2 g，產率：53 %。

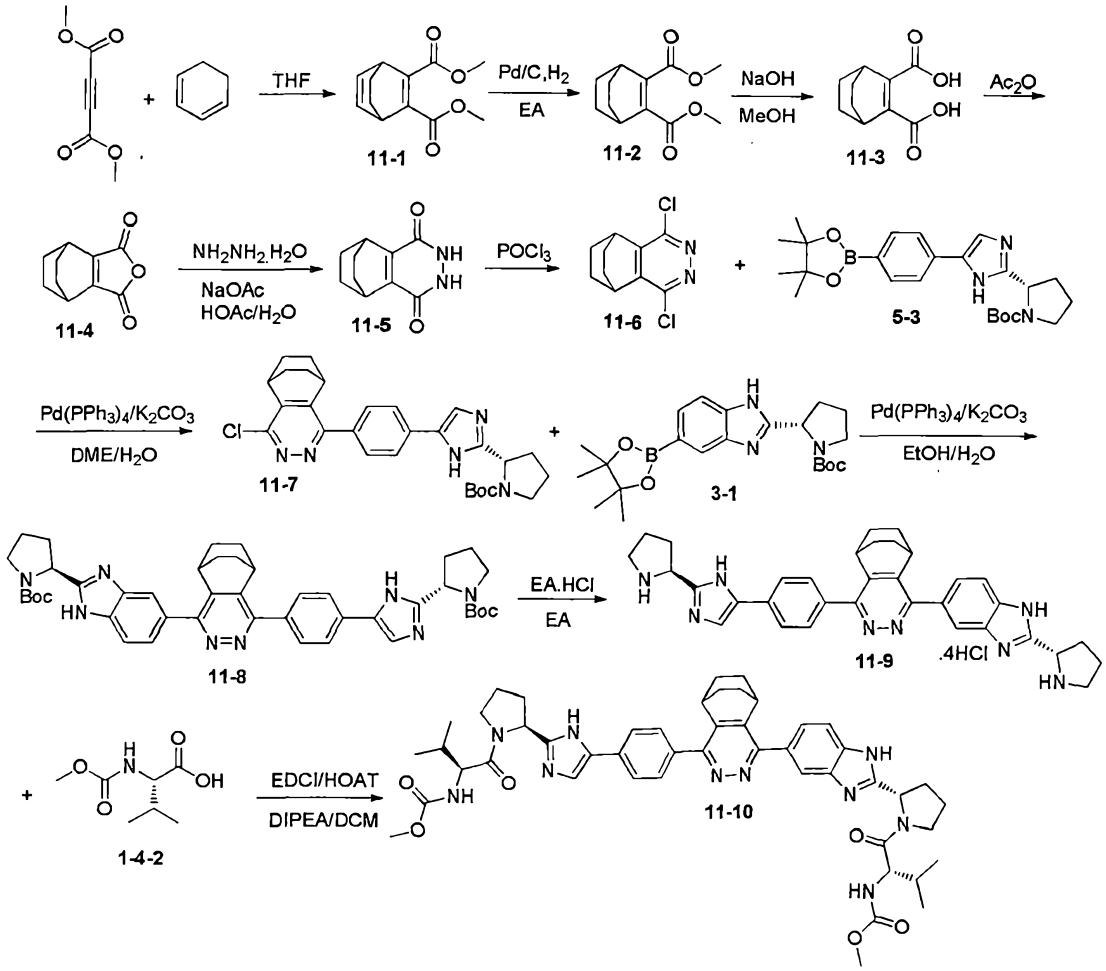
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 886.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.48 (br, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 2H), 5.55-5.50 (m, 2H), 5.29-5.28 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.21-1.95 (m, 6H), 1.75-1.59 (m, 10H), 1.50-1.49 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 8H) ppm。

實施例 11



合成路線：



步驟 1）化合物 **11-1** 的合成

將丁炔二甲酸二甲酯（2.0 g, 14 mmol）和 1, 3–環己二烯（1.2 g, 15.48 mmol）溶於新蒸 THF（10.0 mL）中，體系移至 60 °C 反應 18 小時。反應完全後，將反應液直接濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 30/1）得到無色油狀物 2.4 g，產率：76.0%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 223.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.35 (dd, 2H, J = 3.2 Hz, 4.4 Hz), 4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.38 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **11-2** 的合成

將化合物 **11-1**（0.8 g, 3.6 mmol）溶於乙酸乙酯（10.0 mL）中，加入催化量的鈀碳（0.04 g），抽盡空氣後，氫氣置換三次，常溫下反應 2 小時。矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液濃縮後得無色液體 0.78 g，無需純化。產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 225.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.78 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.40 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **11-3** 的合成

將化合物 **11-2**（0.78 g, 3.5 mmol）溶於甲醇（10 mL）中，加入氫氧化鈉水溶液（10%, 3.5 mL），體系移至 60 °C 反應 8 小時。反應完全後，除去甲醇，以 1 N 鹽酸調 pH 到 1，用 EtOAc 萃取（30 mL×3），無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到白色固體 0.68 g，產率：98%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 197.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (brs, 2H), 3.37 (s, 2 H), 1.66 (m, 4H), 1.38 (m, 4H) ppm。

步驟 4）化合物 **11-4** 的合成

將化合物 **11-3**（3.7 g, 18.88 mmol）與乙酸酐（20 mL）混合，升溫至 100 °C 反應 1.5 小時，冷至室溫。將溶劑旋幹，得到白色固體 3.15 g，產率：92%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 179.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.26 (m, 2H), 1.85 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 1.35 (d,

4H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 5）化合物 **11-5** 的合成

將化合物 **11-4**（0.31 g, 1.74 mmol），乙酸鈉（220 mg, 2.6 mmol）與水合肼（0.13 mL, 2.6 mmol），混合於乙酸水溶液中（10 mL, 50%），升溫至 100 °C 回流 16 小時。反應完全後，冷至室溫，過濾得白色固體，水洗，MTBE 洗滌後，乾燥得到產物 0.28 g, 產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 193.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.17 (s, 2H), 1.69 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 1.15 (d, 4H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 6）化合物 **11-6** 的合成

將化合物 **11-5**（70 mg, 0.36 mmol）與三氯氧磷（3.0 mL）混合，升溫至 110 °C 回流 5 小時。反應完全後，冷至室溫，將溶劑旋幹，得白色固體 80 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 230.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.46 (s, 2H), 1.90 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 1.37 (d, 4H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 7）化合物 **11-7** 的合成

將化合物 **11-6**（0.3 g, 1.39 mmol），化合物 **5-3**（0.57 g, 1.39 mmol），四三苯基磷鈀（75 mg, 0.94 mmol）和碳酸鉀（0.45 g, 3.27 mmol）懸浮於 8 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 4 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（10 mL），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到產物 0.41 g，產率：67%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 507.04 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.54 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 4H), 1.28-1. 27 (d, 9H, J = 4.0 Hz) ppm。

步驟 8）化合物 **11-8** 的合成

將化合物 **11-7**（0.397 g, 0.78 mmol），化合物 **3-1**（0.32 g, 0.78 mmol），

四三苯基磷鈀（45 mg, 0.04 mmol）和碳酸鉀（0.27 g, 1.95 mmol）懸浮於 8 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 2 小時。反應完全後，反應液倒入水（20 mL）中，過濾，將濾餅溶於乙酸乙酯（30 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色粉沫狀固體 0.24 g，產率：42%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 757.91 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.9 (brs, 1H), 10.5 (brs, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.72-7.70 (d, 3H, J = 8.0 Hz), 7.62-7.40 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 6H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 8H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.28-1. 27 (d, 18H, J = 4.0 Hz) ppm。

步驟 9）化合物 **11-9** 的合成

將化合物 **11-8**（0.24 g, 0.32 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌後得到白色粉末狀固體 0.16 g, 產率：73%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 557.9 $[M+H]^+$.

步驟 10）化合物 **11-10** 的合成

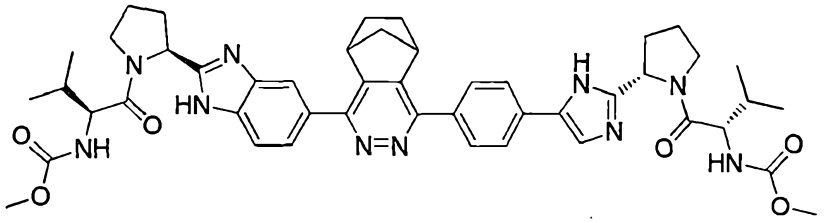
將化合物 **11-9**（160 mg, 0.21 mmol），化合物 **1-4-2**（94 mg, 0.54 mmol），EDCI（90 mg, 0.47 mmol）和 HOAT（58.5 mg, 0.43 mmol）混懸於 DCM（6.0 mL）中， 0 °C 下攪拌 5 分鐘，將 DIPEA（0.355 mL, 2.15 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 30/1）得到白色固體 180 mg，產率：96%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 872.04 $[M+H]^+$;

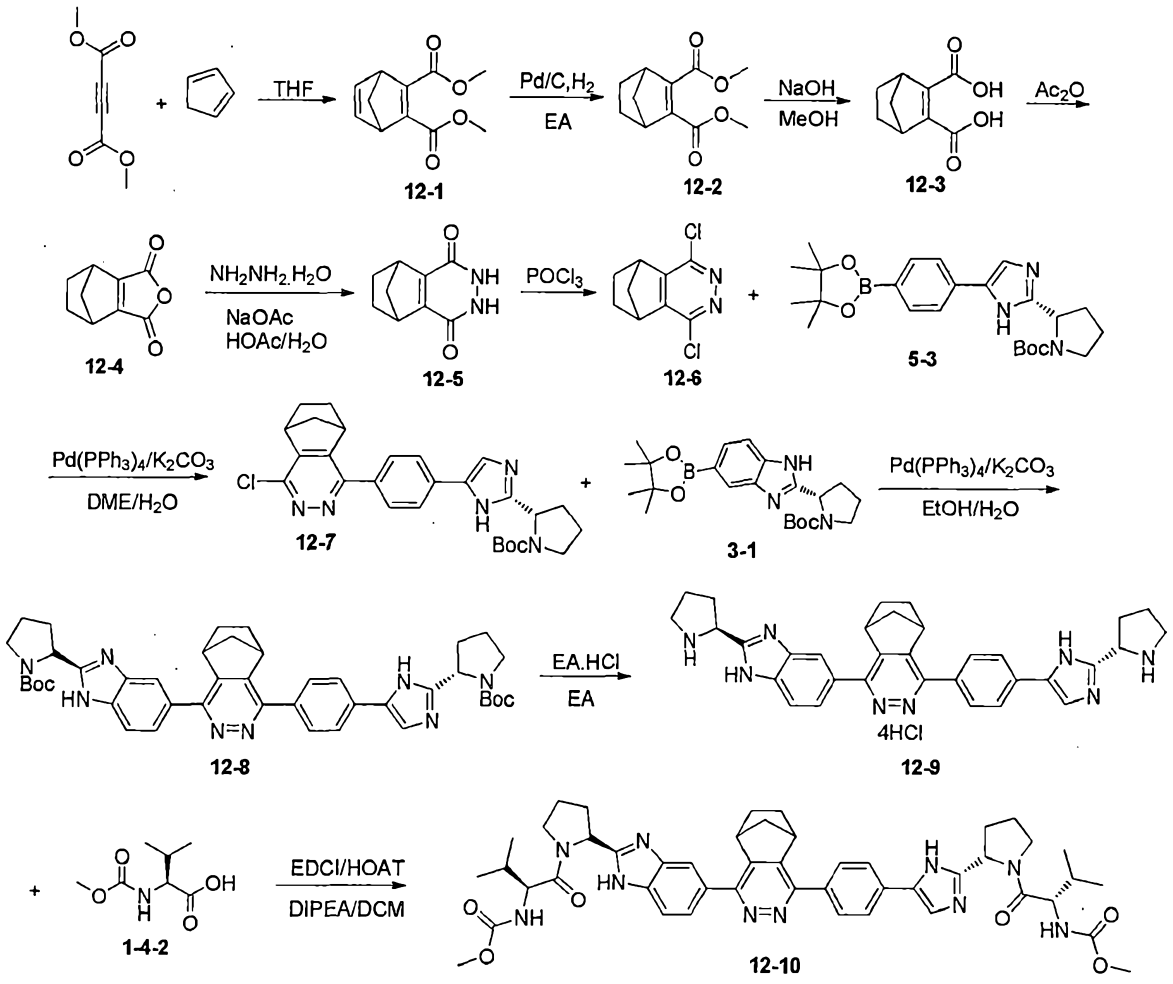
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.19 (brs, 1H), 10.91 (brs, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.39-1.85 (m, 6H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.88 (s, 12H)

ppm。

實施例 12



合成路線：



步驟 1）化合物 **12-1** 的合成

將丁炔二甲酸二甲酯（10 g, 70.4 mmol）和新蒸的 1, 3–環戊二烯（5.12 g, 77.46 mmol）溶於新蒸 THF（20 mL）中，體系移至 60 °C 反應 18 小時。反應完全後，直接將反應液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 30/1）得到無色油狀物 9.6 g，產率：69%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 209.21 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (t, 2H, J = 2.0 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 2.0 Hz), 3.78 (s, 6H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **12-2** 的合成

將化合物 **12-1**（0.5 g, 2.4 mmol）溶於丙酮（8.0 mL）中，加入催化量的鈀碳（0.02 g），抽盡空氣後，氫氣置換三次，常溫反應 0.5 小時。矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 25/1）得到無色液體 0.36 g，產率：72%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 211.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.64 (s, 6H), 2.97 (s, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **12-3** 的合成

將化合物 **12-2**（7.3 g, 34.76 mmol）溶於甲醇（35 mL）中，加入氫氧化鈉水溶液（10%, 35 mL），體系 60 °C 反應 10 小時。反應完全後，除去甲醇，以 2 N 鹽酸調 pH 至 1，用 EtOAc 萃取（30 mL×3），無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到白色固體 3.7 g，產率：59%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 183.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (brs, 2H), 3.55 (s, 2 H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **12-4** 的合成

將化合物 **12-3**（1.1 g, 6.04 mmol）與乙酸酐（16 mL）混合，升溫至 100 °C 反應 1.5 小時。反應完全後，冷至室溫，直接將反應液濃縮後得到黃色固體 0.8 g，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 165.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.46 (m, 2H), 1.75 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 1.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 5）化合物 **12-5** 的合成

將化合物 **12-4**（0.18 g, 0.98 mmol），乙酸鈉（123 mg, 1.5 mmol）與水合肼（0.074 mL, 1.5 mmol），混合於乙酸水溶液中（6 mL, 50%），升溫至 100 °C 反應 16 小時。反應完全後，冷至室溫，除去醋酸，剩餘物分別用水洗，MTBE 洗滌後乾燥得到 0.11 g 產物，產率：59%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 179.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.17 (s, 2H), 1.69 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 1.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 6）化合物 **12-6** 的合成

將化合物 **12-5**（0.11 g, 0.62 mmol）與三氯氧磷（3.0 mL）混合，升溫至 110 °C 反應 3 小時。反應完全後，直接將反應液濃縮後得到白色固體 0.13 mg，產率 95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 216.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (s, 2H), 2.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.29 (d, 2H, J = 8.0 Hz) ppm。

步驟 7）化合物 **12-7** 的合成

將化合物 **12-6**（0.29 g, 1.35 mmol），化合物 **5-3**（0.57 g, 1.35 mmol），四三苯基磷鈀（78 mg, 0.94 mmol）和碳酸鉀（0.45 g, 3.27 mmol）懸浮於 8.0 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 4 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（10 mL），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/ MeOH = 50/1）得到產物 0.52 g，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 493.01 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.54 (brs, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50 -7.48 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.18-2.10 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.28-1. 27 (d, 9H, J = 4.0 Hz) ppm。

步驟 8）化合物 **12-8** 的合成

將化合物 **12-7**（0.52 g, 1.05 mmol），化合物 **3-1**（0.43 g, 1.05 mmol），四三苯基磷鈀（60 mg, 0.05 mmol）和碳酸鉀（0.36 g, 2.6 mmol）懸浮於 8.0 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 2 小時。反應完全後，將反應液倒入水（20 mL）中，過濾得到固體，溶於乙酸乙酯（30 mL），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH=40/1）得到白色粉沫狀固體 0.7 g，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 743.91 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.90 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.72-7.70 (d, 3H, J = 8.0 Hz), 7.62-7.40 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 8H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.28-1. 27 (d, 18H, J = 4.0 Hz) ppm。

步驟 9）化合物 **12-9** 的合成

化合物 **12-8**（0.7 g, 0.94 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，常溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。過濾，濾渣用乙酸乙酯洗滌得到白色粉末狀固體 0.4 g，產率 62%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 543.9$[M+H]^+$.

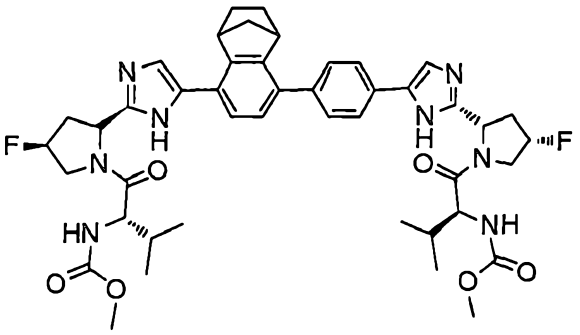
步驟 10）化合物 **12-10** 的合成

將化合物 **12-9**（400 mg, 0.58 mmol），化合物 **1-4-2**（254 mg, 1.45 mmol），EDCI（244 mg, 1.27 mmol）和 HOAT（158 mg, 1.16 mmol）混懸於 DCM（6.0 mL）中，0 ℃ 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（0.96 mL, 5.8 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 30/1）得到白色固體 460 mg，產率：92%。

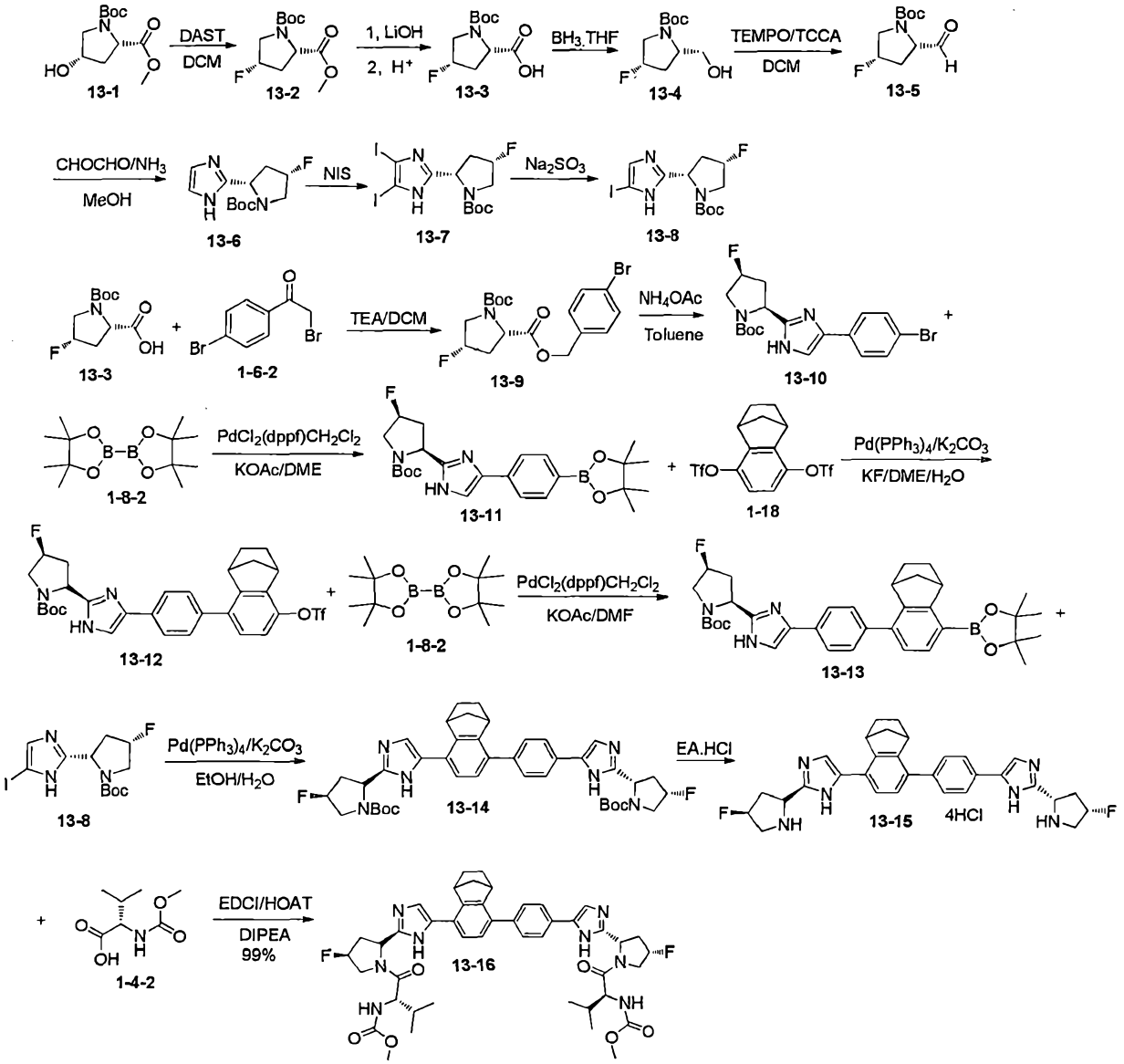
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 858.01 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.19 (brs, 1H), 10.91 (brs, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.39-1.85 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.88 (s, 12H) ppm。

實施例 13



合成路線：



步驟 1）化合物 **13-2** 的合成

將化合物 **13-1**（11 g, 44.84 mmol）溶於 DCM（200 mL）中，-78 °C 下，將 Et_2NSF_3（8.85 mL, 67.3 mmol）慢慢滴入體系中，滴畢，恒溫反應 2 小時後，室溫反應 19 小時。反應完全後，用氯化銨水溶液（100 mL）淬滅反應，

DCM（100 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 20/1）得到淡黃色液體 5.0 g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 248.26 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.26 , 5.13 (d, d, 1H), 4.55-4.41 (m,1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.42-1.47 (d, 9H, J = 20 Hz) ppm。

步驟 2）化合物 **13-3** 的合成

將化合物 **13-2**（5.83 g, 23.58 mmol），溶於 THF（30 mL）中， 0 °C 下，將氫氧化鋰的水溶液（1.98 g, 30 mL）加入體系中，室溫反應 2 小時。以稀鹽酸（1 N）調 pH 至 5，除去 THF，水層以 1 N 稀鹽酸調 pH 至 2，用 EtOAc（80 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到白色固體 5.3 g，產率： 96 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 234.24 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (brs, 1H), 5.28-5.12 (m, 1H), 4.56-4.44 (m,1H), 3.86-3.58 (m, 2H), 2.77-2.01 (m, 2H), 1.48-1.44 (d, 9H, J = 16 Hz) ppm。

步驟 3）化合物 **13-4** 的合成

將化合物 **13-3**（1.3 g, 5.57 mmol）溶於 THF（20 mL）中，0 °C 下，將硼烷（8.3 mL, 1 N in THF）加入體系中，室溫反應 2 小時。反應完全後，用甲醇（4.0 mL）淬滅反應，除去 THF，剩餘物用 DCM（50 mL）溶解，加水洗滌（20 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到無色漿狀物 1.15 g，產率：88%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 220.24 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.19-5.06 (m, 1H), 4.12-4.04 (m,1H), 3.99-3.79 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **13-6** 的合成

將化合物 **13-4**（1.15 g, 5.24 mmol）溶於 DCM（20 mL）中，0 °C 下，將 TCCA（1.22 g, 5.24 mmol）加入體系中，接著將 TEMPO 的 DCM 溶液（82 mg, 0.52 mmol, 3 mL）滴入，恒溫反應 1 小時後，室溫反應 1 小時。

反應完全後過濾除去固體，濾液以飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（20 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後溶於氨甲醇溶液（7 mL, 7 N），0 °C 下反應 0.5 小時後，室溫反應 1 小時。體系再次降溫至 0 °C 後滴加乙二醛水溶液（1.1 mL, 40%），滴畢，室溫反應 24 小時。濃縮後，，剩餘物加入 DCM（20 mL）溶解後水洗，水層以二氯甲烷萃取（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1），得淡黃色固體 0.63 g，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 256.29 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (s, 2H), 5.36-5.13 (m, 2H), 3.72-3.31 (m,2H), 2.58-2.32 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 5）化合物 **13-7** 的合成

將化合物 **13-6**（0.63 g, 2.47 mmol）溶於 DCM（8 mL）中， 0 °C 下，將 NIS（1.23 g, 5.43 mmol）加入體系中，恒溫反應 2 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液以飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（20 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，旋出溶劑，得黃色固體 1.07 g，直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 508.08 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.34-5.08 (m, 2H), 3.72-3.28 (m,2H), 2.58-2.33 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **13-8** 的合成

將化合物 **13-7**（1.07 g, 2.12 mmol），溶於乙醇（6.0 mL）中，加入亞硫酸鈉（2.14 g, 17 mmol）和水（6 mL），90 °C 反應 30 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液旋幹，加 DCM（40 mL）溶解後水洗，水層以 DCM 萃取（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到白色固體 0.58 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 382.19 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (s, 1H), 5.35-5.09 (m, 2H), 3.98-3.63 (m,1H), 3.58-3.29 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **13-9** 的合成

室溫下，將化合物 **13-3**（5.0 g, 21.45 mmol）和化合物 **1-6-2**（4.93 g, 17.87 mmol）溶於 DCM（100 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 TEA（4.34 g, 42.9 mmol），

滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加水（50 mL）淬滅反應，用 DCM（60 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得產物 4.8 g，產率：52.2% 。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 403.26 $[M+H]^+$.

步驟 8）化合物 **13-10** 的合成

將化合物 **13-9**（4.8 g, 11.19 mmol）和醋酸銨（12.5 g, 162 mmol）混合後加入甲苯（50 mL），110 °C 回流 5 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50 mL），EtOAc（80 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到產物 4.2 g，產率：92%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 411.20 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 4.13-4.07 , 3.62-3.39 (m, m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.68-2.38 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm。

步驟 9）化合物 **13-11** 的合成

將化合物 **13-10**（2.0 g, 4.87 mmol），化合物 **1-8-2**（1.26 g, 4.97 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.07 g, 0.097 mmol）和 KOAc（1.19 g, 12.2 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME （20 mL），90 °C 反應 2 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（100 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（40 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到產物 1.4 g，產率：64%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 458.35 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.39-5.26 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.07-3.99 , 3.59-3.41 (m, m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.28 (s, 9H) ppm。

步驟 10）化合物 **13-12** 的合成

將化合物 **12-11**（1.16 g, 2.62 mmol），化合物 **1-18**（1.2 g, 2.62 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（120 mg, 0.1 mmol）和氟化鉀（0.30 g, 5.24 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12 mL）和純水（3 mL），90 °C 反應 2 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（20 mL）稀釋後加水（20 mL），用 EtOAc

（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH=100/1）得到白色固體 1.0 g, 產率：62%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 622.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.62-21.59 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.32 (s, 9H) ppm。

步驟 11）化合物 **13-13** 的合成

將化合物 **13-12**（1.0 g, 1.61 mmol），化合物 **1-8-2**（0.45 g, 10.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（80 mg, 0.096 mmol）和 KOAc（0.4 g, 4.02 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10 mL），升溫至 120 °C 反應 4 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯稀釋（20 mL）後，矽藻土過濾。濾液水洗（30 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc = 3/1）得到白色固體 0.7 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 600.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.65 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H),5.42-5.29 (m, 1H),5.29-5.24 (m,1H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.79-3.41 (m, 2H), 2.68-2.41 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.38 (s, 12H), 1.2 (s, 9H) ppm。

步驟 12）化合物 **13-14** 的合成

將化合物 **13-8**（0.17 g, 0.446 mmol），化合物 **13-13**（0.25 g, 0.42 mmol），四三苯基磷鈀（25 mg, 0.02 mmol）和碳酸鉀（0.17 g, 1.27 mmol）懸浮於 8 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 2 小時。反應完全後，濃縮反應液，加入乙酸乙酯（50 mL），用飽和食鹽水洗滌有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 370 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 727.85 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.49-5.43 (m,

4H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.56-2.31 (m, 4H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.40 (d, 18H, J = 12 Hz) ppm。

步驟 13）化合物 **13-15** 的合成

將化合物 **13-14**（0.37 g, 0.51 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，常溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加 EtOAc（4.0 mL）攪拌打漿後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 0.2 g，產率：60%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 527.85 $[M+H]^+$.

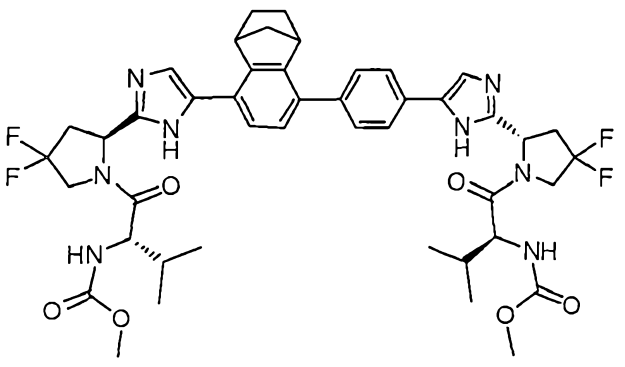
步驟 14）化合物 **13-16** 的合成

將化合物 **13-15**（0.2 g, 0.29 mmol），化合物 **1-4-2**（0.11 g, 0.65 mmol），EDCI（0.12 g, 0.65 mmol）和 HOAT（0.08 g, 0.59 mmol）混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.49 mL, 2.97 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 0.2 g，產率：80%。

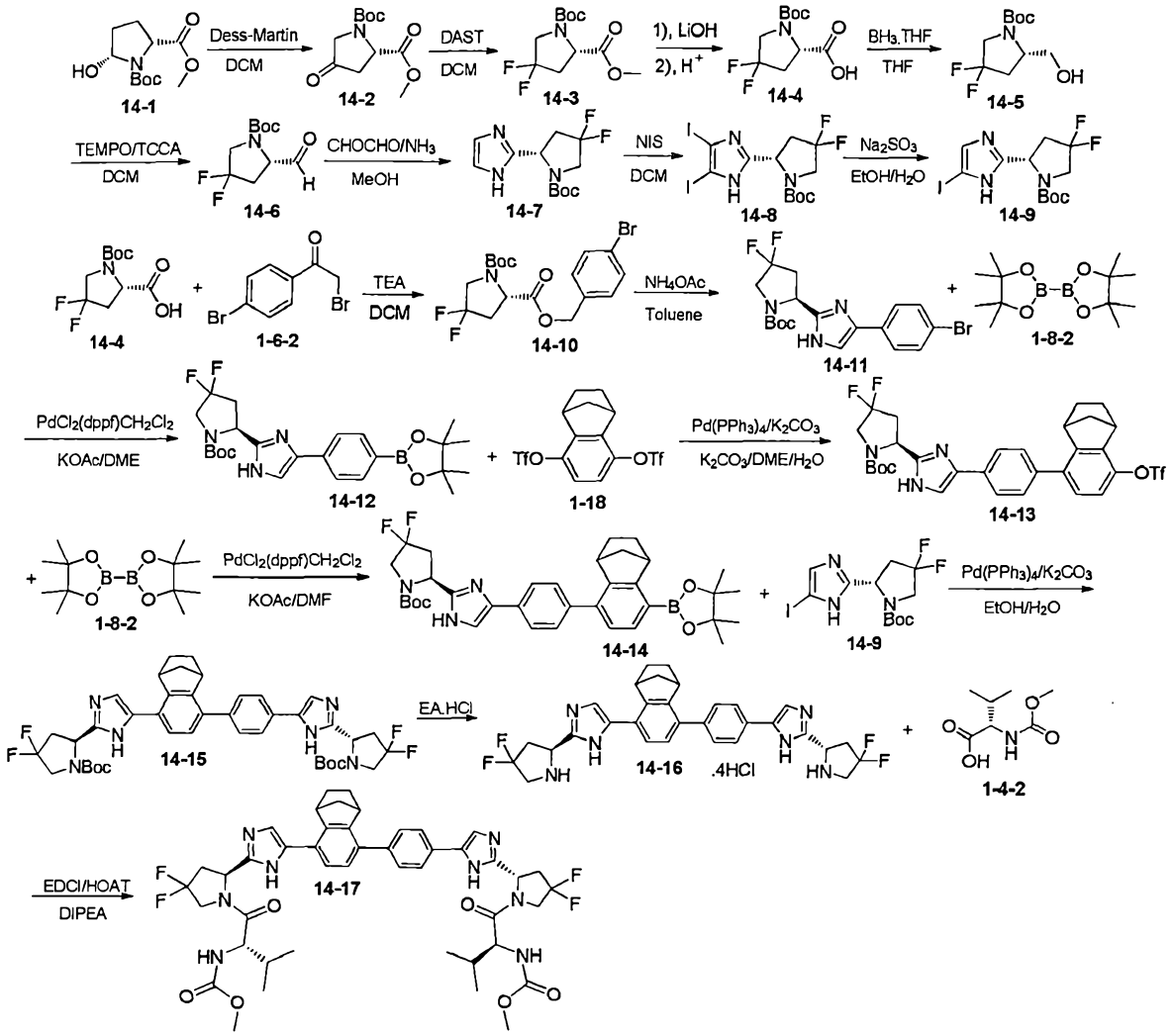
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 841.96 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.49-5.43 (m, 4H), 5.37-5.34 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.56-2.31 (m, 4H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.25 (s, 12H) ppm。

實施例 14



合成路線：



步驟 1）化合物 **14-2** 的合成

將化合物 **14-1**（6.8 g, 27.97 mmol）溶於 DCM（70 mL）中，0 °C 下，將戴斯-馬丁試劑（23.7 g, 56 mmol）分批加入體系中，加畢，室溫反應 7.0 小時。反應完全後，用硫代硫酸鈉水溶液淬滅反應，矽藻土過濾，濾液用 DCM 萃取（100 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到淡黃色液體 5.86 g，產率：85%。

步驟 2）化合物 **14-3** 的合成

化合物 **14-2**（5.8 g, 23.9 mmol）溶於 DCM（70 mL）中，-78 °C 下，將 Et_2NSF_3（4.85 mL, 35.9 mmol）慢慢滴入體系中，滴畢，恒溫反應 2 小時，移至室溫反應 19 小時。反應完全後，用氯化銨水溶液（50 mL）淬滅反應，DCM 萃取（60 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 20/1）得到淡黃色液體 5.0 g，產率 79%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 266.25 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.68-4.63 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.63 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 1H), 2.51-2.31 (m, 1H), 1.43 (d, 9H, J = 16 Hz) ppm。

步驟 3）化合物 **14-4** 的合成

將化合物 **14-3**（5.0 g, 18.86 mmol）溶於 THF（40 mL）中，0 °C 下，將氫氧化鋰水溶液（1.5 g, 20 mL）加入體系中，室溫反應 2 小時。反應完全後，反應液用稀鹽酸（1 N）調 pH 值至 5，除去 THF，水層以 1 N 稀鹽酸調 pH 值至 2，EtOAc 萃取（80 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到白色固體 4.54 g，產率 94 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 252.23 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.60 (brs, 1H), 4.94-4.72, 4.60-4.57 (m, m,1H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.78-2.48 (m, 2H), 1.44 (d, 9H, J = 16 Hz) ppm。

步驟 4）化合物 **14-5** 的合成

將化合物 **14-4**（2.37 g, 9.43 mmol）溶於 THF（30 mL）中，0 °C 下，將硼烷（14.2 mL, 1 N in THF）加入體系中，室溫反應 2 小時。反應完全後，用甲醇（4.0 mL）淬滅反應，除去 THF，以 DCM（100 mL）溶解剩餘物質，加水洗滌（40 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到無色漿狀物 1.8 g，產率：80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.43-4.27 (m,1H), 3.59-3.34 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.48-2.18 (m, 2H), 1.44 (d, 9H, J = 16 Hz) ppm。

步驟 5）化合物 **14-7** 的合成

將化合物 **14-5**（1.8 g, 7.59 mmol）溶於 DCM（20 mL）中，0 °C 下，將 TCCA（1.77 g, 7.59 mmol）加入體系中，接著將 TEMPO 的 DCM 溶液（120 mg, 0.76 mmol, 5 mL）滴入體系中，恒溫反應 1 小時後，室溫反應 1 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液以飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（40 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後溶於氨甲醇（20 mL, 7 N）溶液，於 0 °C 下反應 0.5 小時後，再室溫反應 1 小時。再次降溫至 0 °C 後滴加乙二醛的水溶液（2 mL, 40%），有固體出現，滴畢，室溫反應 24 小時。將溶劑旋幹，剩餘物加 DCM（50 mL）溶解後水洗，水層以 DCM 萃取（50

mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 0.93 g，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 274.28 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00 (s, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.05-3.79 (m, 1H), 3.74-3.52 (m, 1H), 3.11-2.33 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **14-8** 的合成

將化合物 **14-7**（0.93 g, 3.4 mmol）溶於 DCM（30 mL）中，0 °C 下，將 NIS（1.7 g, 7.5 mmol）加入體系中，恒溫反應 2 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液以飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（50 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到黃色固體 1.03 g，產率：60%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 525.08 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.13-5.08 (m, 1H), 3.91-3.87 (m,1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 1.51 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **14-9** 的合成

將化合物 **14-8**（1.03 g, 1.96 mmol）溶於 EtOH（10 mL）中，加入亞硫酸鈉（2.47 g, 19.6 mmol）和水（10 mL），90 °C 反應 30 小時。過濾除去固體，濾液旋幹，剩餘物加 DCM（40 mL）溶解後水洗，水層用 DCM 萃取（40 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到白色固體 0.22 g，產率 33%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 400.18 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (s, 1H), 5.33-4.95 (m, 1H), 3.91-3.87 (m,1H), 3.78-3.36 (m, 2H), 2.96-2.55 (m, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm。

步驟 8）化合物 **14-10** 的合成

室溫下，將化合物 **1-6-2**（2.41 g, 8.66 mmol）和化合物 **14-4**（2.17 g, 8.66 mmol）溶於 DCM（30 mL）中， 0 °C 下，緩慢加入 TEA（2.5 mL, 17.32 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加水（50 mL）淬滅反應，用 DCM（30 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到粗產物 3.6 g，直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 421.25 $[M+H]^+$.

步驟 9）化合物 **14-11** 的合成

將化合物 **14-10**（3.6 g, 8.6 mmol）和醋酸銨（7.0 g, 86 mmol）混合後加入甲苯（30 mL），110 °C 回流 5 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（60 mL），EtOAc（80 mL × 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到產物 1.4 g，產率：40% 。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 429.27 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 10）化合物 **14-12** 的合成

將化合物 **14-11**（1.4 g, 3.27 mmol），化合物 **1-8-2**（0.92 g, 3.6 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.13 g, 1.16 mmol）和 KOAc（0.81 g, 8.17 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（25 mL），90 °C 反應 2 小時。反應完全後，加 EtOAc（40 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（40 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到固體 1.5 g，產率 96%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 476.34 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 12H) ppm。

步驟 11）化合物 **14-13** 的合成

將化合物 **14-12**（1.98 g, 4.5 mmol），化合物 **1-18**（2.14 g, 4.5 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（260 mg, 0.225 mmol）和碳酸鉀（1.24 g, 9.0 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（20 mL）和純水（4.0 mL），升溫至 90 °C 反應 2 小時。反應完全後，加乙酸乙酯稀釋（50 mL）後加水（30 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 7/1)得到白色固體 1.45 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 640.63 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77-7.74 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32

(m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm。

步驟 12）化合物 **14-14** 的合成

將化合物 **14-13**（1.45 g, 2.3 mmol），化合物 **1-8-2**（0.64 g, 2.53 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（90 mg, 0.115 mmol）和 KOAc（0.6 g, 5.75 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF （15 mL），120 °C 反應 4 小時。反應完全後，EtOAc（50 mL）稀釋，矽藻土過濾，濾液分別用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到白色固體 1.06 g，產率：76%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 618.53 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77-7.74 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 1.95-1.68 (m, 4H), 1.49 (s, 12H), 1.35 (s, 9H) ppm。

步驟 13）化合物 **14-15** 的合成

將化合物 **14-9**（0.22 g, 0.55 mmol），化合物 **14-14**（0.34 g, 0.55 mmol），四三苯基磷鈀（32 mg, 0.027 mmol）和碳酸鉀（0.19 g, 1.37 mmol）懸浮於 7.5 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 回流 2 小時。反應完全後，將溶劑旋幹，加入乙酸乙酯（50 mL），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到白色固體 0.24 g，產率：58%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 763.84 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 5.28-5.21 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.83-3.62 (m, 6H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.51 (s, 18H), 1.43-1.39 (m, 2H) ppm。

步驟 14）化合物 **14-16** 的合成

將化合物 **14-15**（0.24 g, 0.31 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時，LC-MS 檢測

反應完全。濃縮反應液，加乙酸乙酯（4.0 mL）攪拌打漿後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 0.2 g，產率：60%。直接進行下一步反應。

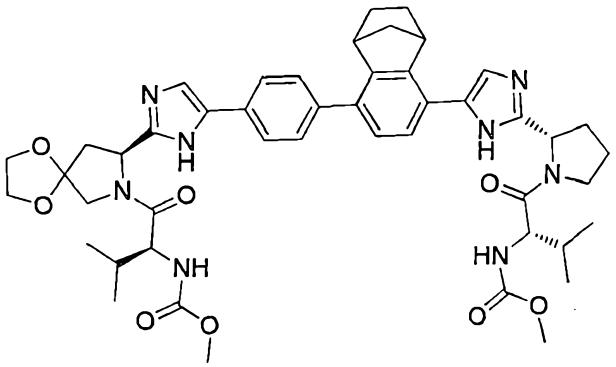
步驟 15）化合物 **14-17** 的合成

將化合物 **14-16**（0.18 g, 0.26 mmol），化合物 **1-4-2**（0.1 g, 0.57 mmol），EDCI（0.11 g, 0.57 mmol）與 HOAT（0.07 g, 0.52 mmol）混懸於 DCM（6.0 mL）中， 0 °C 下，將 DIPEA（0.43 mL, 2.6 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 0.2 g，產率：80%。

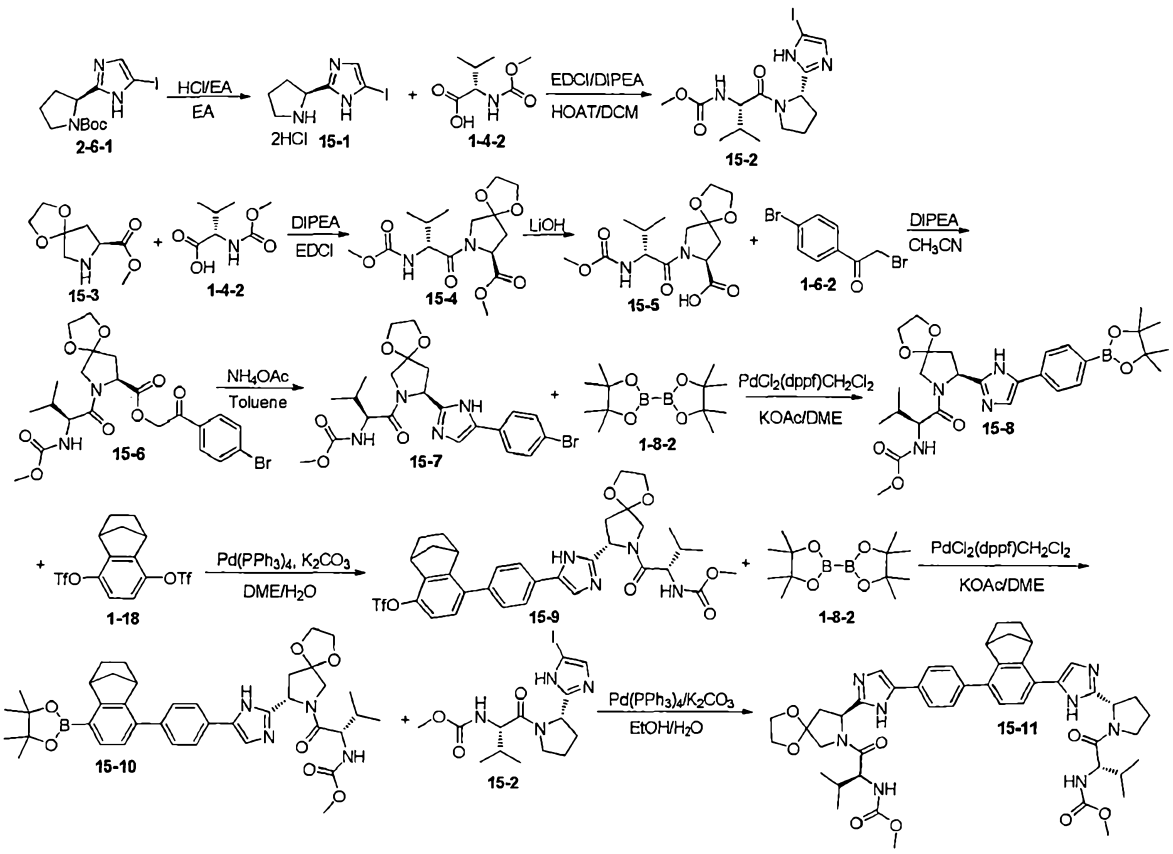
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 877.94 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.34 (brs, 2H), 7.94 (brs, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.50-5.44 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.38-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 6H) 3.58-3.56 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.03-1.07 (m, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 6H) ppm。

實施例 15



合成路線：



步驟 1）化合物 **15-1** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）滴加到化合物 **2-6-1**（1.50 g, 4.1 mmol）的 EtOAc（10 mL）溶液中，滴畢，反應過夜。反應完全後，過濾，得到固體 1.2 g，直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 264 $[M+H]^+$.

步驟 2）化合物 **15-2** 的合成

將化合物 **15-1**（1.2 g, 3.6 mmol），化合物 **1-4-2**（0.69 g, 3.9 mmol）和 EDCI（0.75 g, 3.9 mmol）懸浮於 DCM（20 mL）中，0 °C 下反應 5 分鐘後，將 DIPEA（2.38 mL, 14.4 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 DCM（40 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色泡沫固體 1.31 g，產率：86.8 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 421.1$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (s, 1H), 5.32 , 5.29 (brs, brs, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H)

ppm。

步驟 3）化合物 **15-4** 的合成

將化合物 **15-3**（3.48 g, 18.6 mmol），化合物 **1-4-2**（3.26 g, 18.6 mmol）與 EDCI（7.1 g, 37 mmol）溶於 DCM（50 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（12.3 mL, 74.4 mmol），室溫反應 3 小時。反應完全後，反應液加入水（50 mL），水層用 DCM（50 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到化合物 **15-4** 爲淡黃色油狀液體 2.5 g，產率 39.1%。

^{1}H NMR (400 Hz, CD_3Cl): δ 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 4.95-4.91(m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 4H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 4）化合物 **15-5** 的合成

將化合物 **15-4**（0.9 g, 2.6 mmol）溶於 THF（5.0 mL）中，0 °C 下，加入一水合氫氧化鋰的水溶液（0.12 g, 5.0 mmol, 5.0 mL），40 °C 反應 12 小時。反應完全後，除去 THF，剩餘物中加入水（20 mL），用稀鹽酸（1 M,）調 pH 值至 2，後用 EtOAc 萃取（25 mL x3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到白色固體 0.85 g，產率 99.0%，直接用於下一步反應。

^{1}H NMR (400 Hz, CD_3Cl): δ 9.80 (s, 1H), 4.54 (d, 1H, J = 7.25 Hz), 4.28 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 0.87 (m, 3H), 0.81 (m, 3H) ppm。

步驟 5）化合物 **15-6** 的合成

將化合物 **15-5**（1.78 g, 5.4 mmol）與化合物 **1-6-2**（1.65 g, 5.9 mmol）溶於 MeCN（30 mL）中，0 °C 下緩慢加入 DIPEA（1.1 mL, 6.7 mmol），室溫反應 3 小時。反應完全後，濃縮反應液後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到淡黃色固體 2.76 g，產率 97.3%。

^{1}H NMR (400 Hz, CD_3Cl): δ 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.27 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.25 Hz), 5.72-5.34 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 0.91 (m, 3H), 0.89 (m, 3H)

ppm。

步驟 6）化合物 **15-7** 的合成

將化合物 **15-6**（3.0 g, 5.7 mmol）懸浮於甲苯（20 mL）中，加入醋酸銨（4.4 g, 57.1 mmol），120 °C 反應過夜。反應完全後，加入 EtOAc（40 mL）稀釋反應液，有機相用飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到黃色固體 2.6 g，產率 89.9%。

^{1}H NMR (400 Hz, CD_3Cl): δ 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.27 Hz,), 7.71 (d, 2H, J = 8.25 Hz,), 4.52 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 0.91 (m, 3H), 0.89 (m, 3H) ppm。

步驟 7）化合物 **15-8** 的合成

將化合物 **15-7**（1.68 g, 3.32 mmol），化合物 **1-8-2**（1.68 g, 6.63 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.54 g, 0.66 mmol）和醋酸鉀（0.98 g, 9.96 mmol）懸浮於 DME（20 mL）中，氮氣保護下，加熱至 90 °C 回流 4 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.46 g，產率：79.2%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 555.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.58 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32, 5.29 (brs, brs, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.35 (br, 6H), 1.32 (br, 6H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H) ppm。

步驟 8）化合物 **15-9** 的合成

將化合物 **15-8**（1.3 g, 2.34 mmol），化合物 **1-18**（1.05 g, 2.4 mmol），四三苯基磷鈀（0.14 g, 0.12 mmol）和碳酸鉀（1.30 g, 9.4 mmol）懸浮於 16 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下， 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（30 mL），用飽和食鹽水洗滌有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.45 g，產率：86.1%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 719.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.06 , 7.04 (s, s, 1H), 5.56 , 5.55 (brs, brs, 1H),

5.40-5.36 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 3H), 0.93-0.91 (m,3H) ppm。

步驟 9）化合物 **15-10** 的合成

將化合物 **15-9**（1.3 g, 1.8 mmol），化合物 **1-8-2**（0.92 g, 3.6 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.29 g, 0.36 mmol）和醋酸鉀（0.53 g, 5.4 mmol）懸浮於 DME（15 mL）中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.10 g，產率：87.8%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 697.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 , 7.77 (s, s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32,5.29 (brs, brs, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.32 (br, 6H), 1.29 (br, 6H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H) ppm。

步驟 10）化合物 **15-11** 的合成

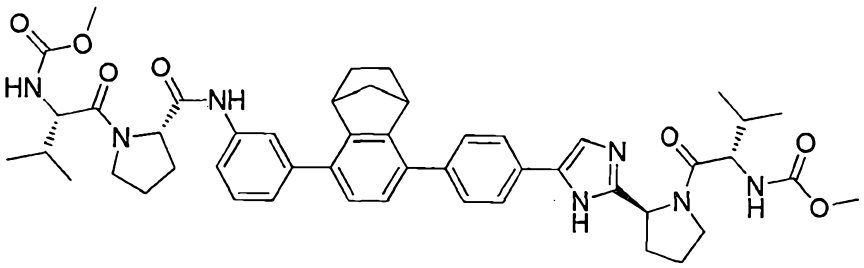
將化合物 **15-10**（1.0 g, 1.4 mmol），化合物 **15-2**（0.72 g, 1.7 mmol），四三苯基磷鈀（0.16 g, 0.14 mmol）和碳酸鉀（0.58 g, 4.2 mmol）懸浮於 16 mL EtOH 和 H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 0.41 g，產率：34.2%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 863.4 $[M+H]^+$;

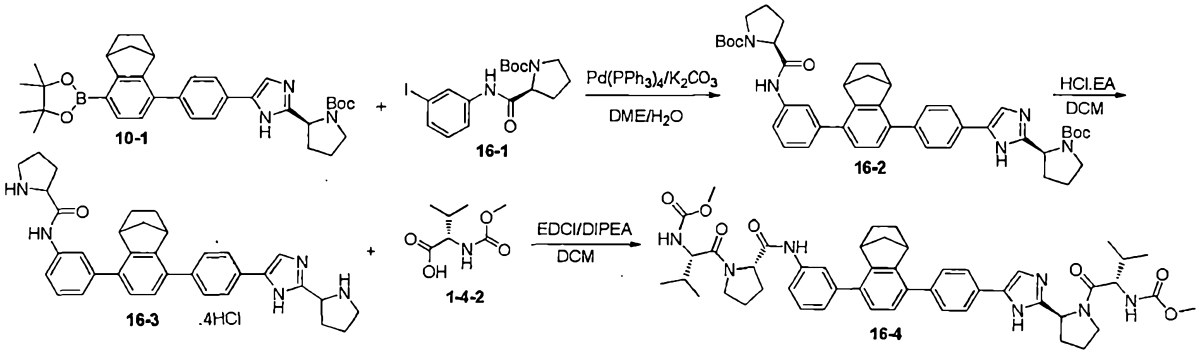
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (brs, 1H), 7.95-7.76 (m, 2H), 7.68-7.43 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.55-5.35 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.56-4.29 (m, 6H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.91-2.65 (m, 2H),

2.50-2.29 (m, 2H), 2.25-1.88 (m, 6H), 1.68-1.35 (m, 4H), 1.18-1.04 (m, 2H), 0.95-0.79 (m, 12H) ppm。

實施例 16



合成路線：



步驟 1）化合物 **16-2** 的合成

將化合物 **10-1**（2.0 g, 3.44 mmol），化合物 **16-1**（1.58 g, 3.78 mmol），無水碳酸鉀（1.19 g, 8.62 mmol）與四三苯基膦鈀（397 mg, 0.34 mmol）置於反應瓶中。N_2 保護下，注入 DME（12 mL）和蒸餾水（4 mL），90 °C 反應 4 小時。反應完全後，除去 DME，加入蒸餾水（15 mL），用 CH_2Cl_2 萃取（15 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後進行柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到 2.1 g 黃色固體，產率：82 % 。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 744.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.69 (m, 4H), 7.64-7.65 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.23 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.00-5.01 (br, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.43 (br, 4H), 2.18 (br, 2H), 1.94-2.04 (m, 8H), 1.72 (br, 5H), 1.41-1.51 (m, 18H) ppm。

步驟 2）化合物 **16-3** 的合成

將化合物 **16-2**（2.1 g, 2.82 mmol）溶於 DCM（15 mL），再加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（20 mL, 4 N）後，室溫反應過夜。反應完全後，過濾，用乙酸乙酯反復淋洗後得到 2.0 g 黃色固體，產率：100 % 。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 544.2 $[M+H]^+$;

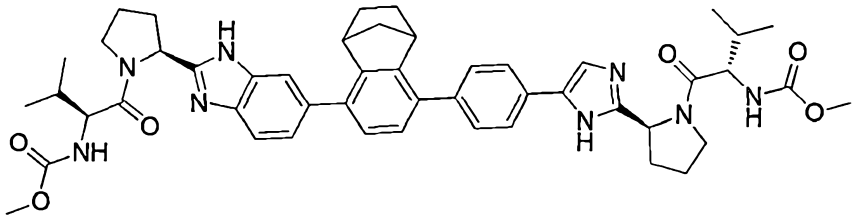
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69-7.76 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 2H), 7.21 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 3.42-3.55 (m, 6H), 2.43-2.63 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 6H), 1.49 (br, 2H), 1.28 (br, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **16-4** 的合成

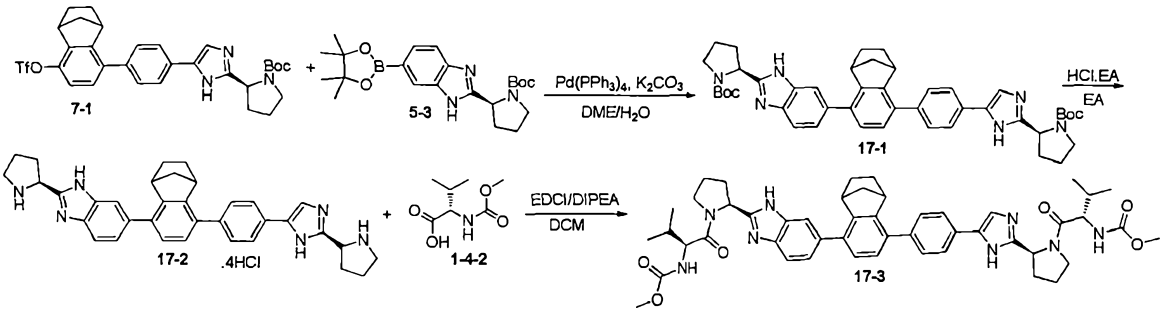
將化合物 **16-3**（689.3 mg, 1.0 mmol），化合物 **1-4-2**（525 mg, 3.0 mmol）和 EDCI（958 mg, 5.0 mmol）溶於 DCM（18 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（1.65 mL, 10 mmol）後，室溫反應過夜。反應完全後，加入水（15 mL），用 DCM 萃取（25 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後進行柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc=1/3）得到 420 mg 淡黃色固體，產率：50 %。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62-7.85 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 5.43 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.83-4.85 (m, 3H), 4.01 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.66-3.70 (m, 3H), 2.12-2.21 (m, 9H), 2.07-2.10 (m, 3H), 1.20-1.28 (m, 9H), 0.82-0.89 (m, 9H), 0.78-0.79 (m, 8H) ppm。

實施例 17



合成路線：



步驟 1）化合物 **17-1** 的合成

將化合物 **7-1**（1.5 g, 2.5 mmol），化合物 **5-3**（1.13 g, 2.7 mmol），四三苯基磷鈀（0.14 g, 0.12 mmol）和碳酸鉀（1.38 g, 10.0 mmol）懸浮於 25 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾

燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.76 g，產率：95.1%。

MS (ESI, neg.ion) *m/z*: 739.2 $[M-H]^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62-7.59 (m, 5H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 , 7.47 (s, s, 1H), 7.42 , 7.39 (s, s, 1H), 7.23 , 7.21 (s, s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 18H) ppm。

步驟 2）化合物 **17-2** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯（10 mL, 4 N）滴加到化合物 **17-1**（2.20 g, 2.97 mmol）的乙酸乙酯（20 mL）溶液中，滴完後反應過夜。反應完全後，過濾，固體經重結晶純化得到白色固體 1.50 g，產率：73.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 541.2 $[M+H]^+$.

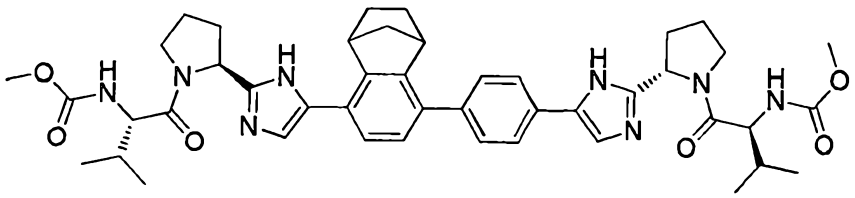
步驟 3）化合物 **17-3** 的合成

將化合物 **17-2**（1.50 g, 2.2 mmol），化合物 **1-4-2**（0.8 g, 4.6 mmol），EDCI（0.88 g, 4.6 mmol）和 HOAT（0.45 g, 3.3 mmol）懸浮於 DCM（40 mL）中，0 °C 下反應 5 分鐘後，將 DIPEA（2.91 mL, 17.6 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 DCM（50 mL）稀釋反應液，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色泡沫固體 1.2 g，產率：63.8%。

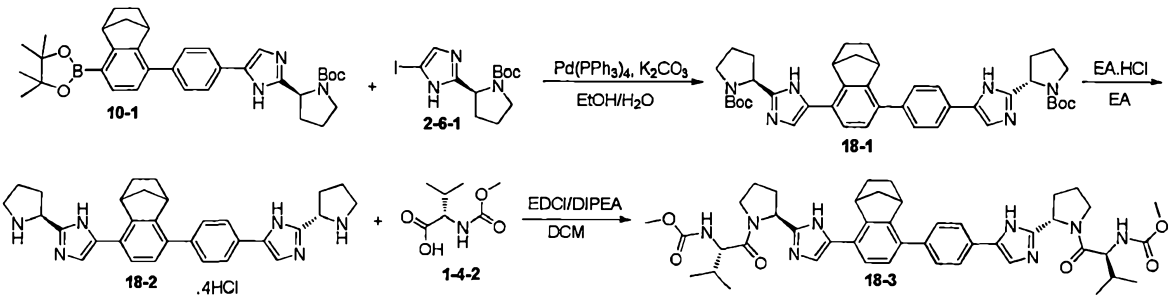
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 856.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.65 (brs, 1H), 8.03-7.61 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.47-5.44 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 8H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.13-1.02 (m, 2H), 0.97-0.71 (m, 12H) ppm。

實施例 18



合成路線：



步驟 1）化合物 **18-1** 的合成

將化合物 **10-1**（1.27 g, 2.18 mmol），化合物 **2-6-1**（0.95 g, 2.62 mmol），四三苯基磷鈀（0.25 g, 0.22 mmol）和碳酸鉀（0.9 g, 6.54 mmol）懸浮於 18 mL DME/H_2O（v/v = 5/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.12 g，產率：88.1%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 692.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.98 (brs, 1H), 7.82-7.62 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.38-3.49 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.97-1.98 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.22-1.32 (m, 8H) ppm。

步驟 2）化合物 **18-2** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL, 4 N）滴加到化合物 **18-1**（1.50 g, 2.17 mmol）的乙酸乙酯（10 mL）溶液中，反應過夜。反應完全後，過濾，所得固體直接進行下一步反應。

步驟 3）化合物 **18-3** 的合成

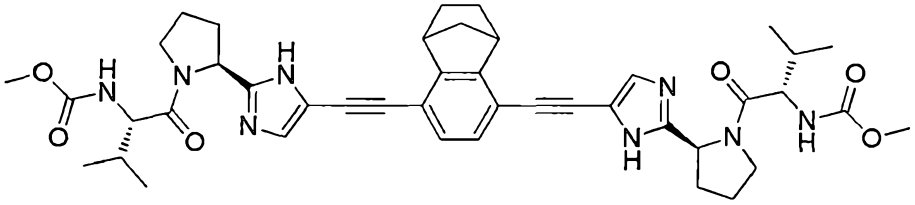
將化合物 **18-2**（0.43 g, 0.676 mmol），化合物 **1-4-2**（0.249 g, 1.419 mmol），EDCI（0.272 g, 1.419 mmol）和 HOAT（0.138 g, 1.013 mmol）懸浮於 DCM(20 mL)中，0 °C 下反應 5 分鐘後，將 DIPEA(0.89 mL, 5.405 mmol)滴入反應液中，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 DCM（40 mL）

稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 0.06 g，產率：11%。

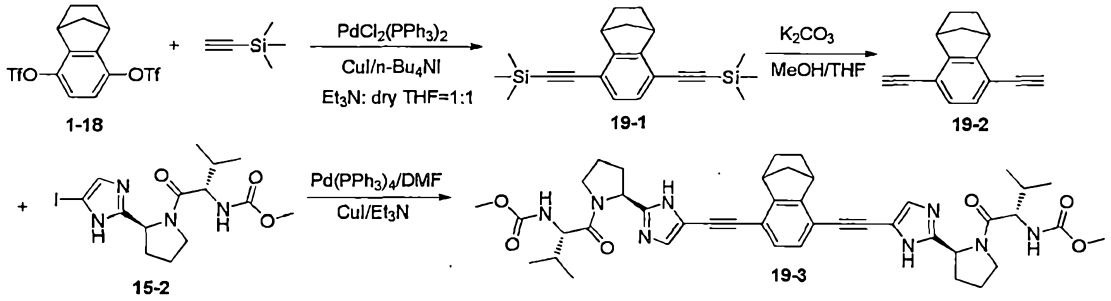
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 805.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (brs, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.68-7.40 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.55-5.35 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.90-2.15 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.25-1.85 (m, 8H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例 19



合成路線：



步驟 1）化合物 **19-1** 的合成

將化合物 **1-18**（1.5 g, 3.4 mmol），四正丁基碘化銨（3.77 g, 10.2 mmol），碘化亞銅（195 mg, 1.02 mmol）與三苯基膦氯化鈀（239 mg, 0.34 mmol）置於反應瓶中。N_2 保護下，加入無水 THF（8.0 mL）後，再加入 Et_3N（8.0 mL），室溫攪拌 10 分鐘後，加入三甲基乙炔基矽（2.4 mL），50°C 反應 2 小時。反應完全後，直接濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE）得到 600 mg 淡黃色液體，產率：53 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 337.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.94 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.17-1.20 (m, 2H), 019-0.26 (m, 18H) ppm。

步驟 2）化合物 **19-2** 的合成

將化合物 **19-1**（300 mg, 0.89 mmol）溶於 MeOH（4.0 mL）與 THF（4.0 mL）混合溶液中，加入碳酸鉀（492 mg, 3.56 mmol），室溫反應 5 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（20 mL）稀釋反應液，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE）得到 140 mg 灰色固體，產率：82 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 193.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.13 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.95 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.76 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 2H) ppm。

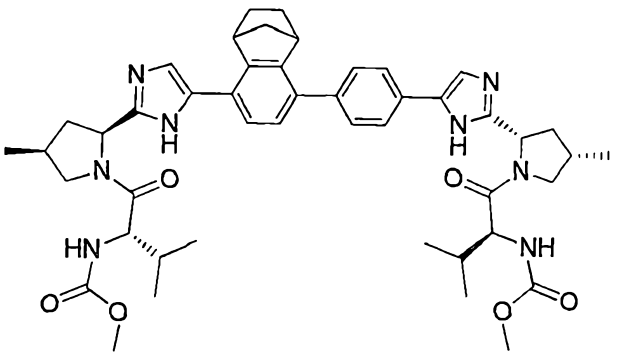
步驟 3）化合物 **19-3** 的合成

將化合物 **19-2**（140 mg, 0.73mmol），化合物 **15-2**（673.3 mg, 1.6 mmol），碘化亞銅（28 mg, 0.147 mmol）與四三苯基膦鈀（84 mg, 0.073 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護下加入無水 DMF（6.0 mL）後，再加入 Et_3N（0.2 mL），室溫反應 20 小時。反應完全後，反應液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：EtOAc）得到 200 mg 黃色固體，產率：45 % 。

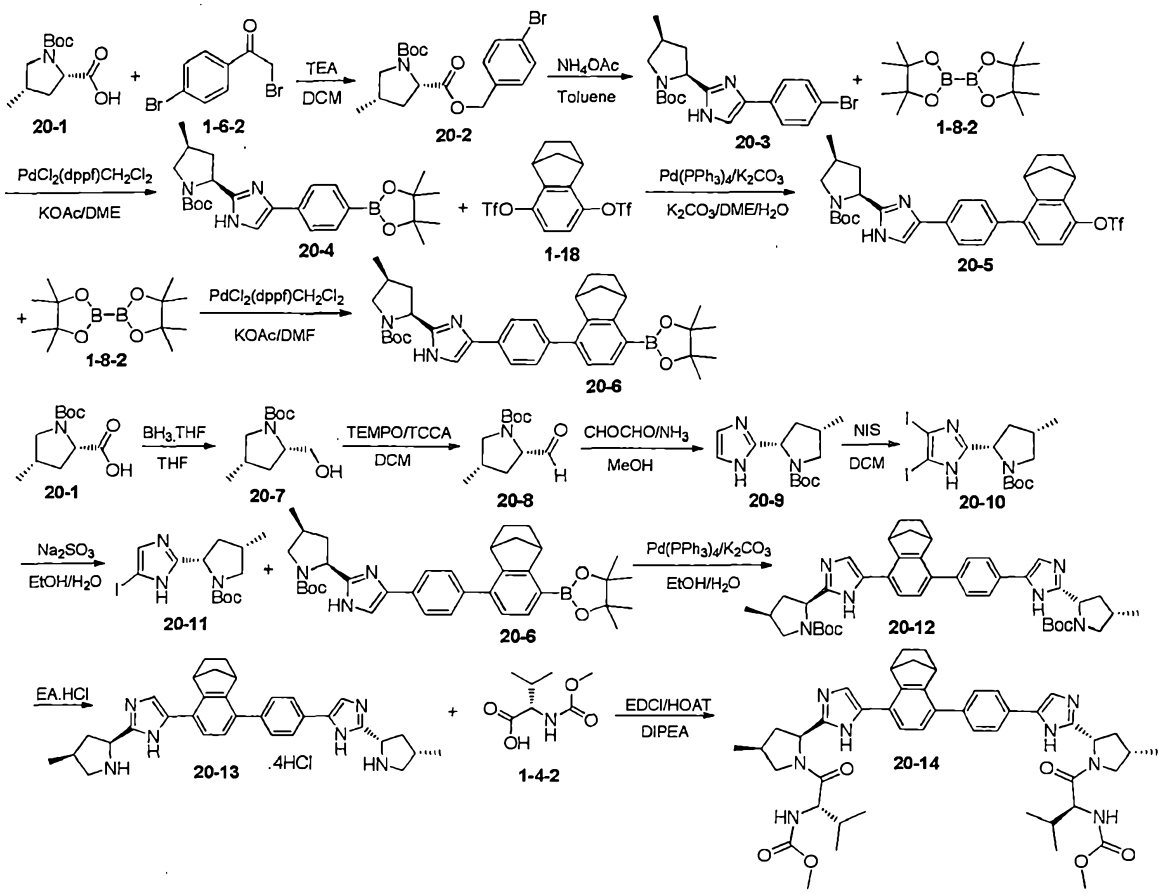
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 778.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.20 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 4H), 2.19-2.21 (m, 3H), 2.01-2.54 (br, 10H), 1.64-1.77 (br, 6H), 1.16-1.34 (m, 8H), 0.87-1.00 (m, 12H) ppm。

實施例 20



合成路線：



步驟 1）化合物 **20-2** 的合成

室溫下，將化合物 **20-1**（3.0 g, 13.1 mmol）和化合物 **1-6-2**（3.63 g, 13.1 mmol）溶於 DCM（40 mL）中，0 °C 下，緩慢加入 Et_3N（2.73 mL, 19.65 mmol），滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加水（50 mL）淬滅反應，用 DCM（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到粗產物 3.27 g，直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 399.29 $[M+H]^+$.

步驟 2）化合物 **20-3** 的合成

將化合物 **20-2**（3.27 g, 8.2 mmol）和醋酸銨（5.1 g, 66 mmol）混合後加入甲苯（34 mL），110 °C 反應 5 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50 mL），EtOAc（80 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得產物 2.8 g，產率：86%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 407.32 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.45 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.93 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.88-3.66 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, J = 8 Hz), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.48 (s, 7H), 1.26 (s, 2H), 1.12 (d, 3H, J = 6.2 Hz) ppm。

步驟 3）化合物 **20-4** 的合成

將化合物 **20-3**（2.8 g, 6.9 mmol），化合物 **1-8-2**（1.93 g, 7.6 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.28 g, 0.34 mmol）與 KOAc（1.7 g, 17.25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DME（30 mL），90 °C 反應 2 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（40 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（40 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 3.0 g，產率：88.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 454.38 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.35 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 4.93 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.88-3.66 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, J = 8 Hz), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 1.02 (d, 3H, J = 6.2 Hz) ppm。

步驟 4）化合物 **20-5** 的合成

將化合物 **20-4**（3.4 g, 7.7 mmol），化合物 **1-18**（3.4 g, 7.7 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（450 mg, 0.38 mmol）和碳酸鉀（2.1 g, 15.4 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（32 mL）和純水（8.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫。加乙酸乙酯（40 mL）稀釋後加水（50 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1)得到淡黃色固體 2.87 g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 618.68 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.85-7.79 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.97 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.92-3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.02 (d, 5H, J = 7.1 Hz), 1.81 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 1.58 (s, 1H), 1.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 1.50 (s, 7H), 1.41 (d, 3H, J = 10.7 Hz), 1.24 (s, 18H), 1.13 (d, 4H, J = 6.1 Hz) ppm。

步驟 5）化合物 **20-6** 的合成

將化合物 **20-5**（1.0 g, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（0.42 g, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（0.4 g, 4.05 mmol）置於

反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫。加乙酸乙酯（20 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到淡黃色固體 0.67 g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 596.58 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.71 (s, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 3.8 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.97 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.00 (s, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.90 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.71 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 1.50 (s, 9H), 1.35 (t, 12H, J = 8.0 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.3 Hz) ppm。

步驟 6）化合物 **20-7** 的合成

將化合物 **20-1**（1.12 g, 4.88 mmol）溶於 THF（10.0 mL）中，0 °C 下，將硼烷（7.3 mL, 1 N in THF）加入體系中，室溫反應 2 小時。反應完全後，用甲醇（4.0 mL）淬滅反應，除去 THF，用 DCM（50 mL）溶解剩餘物質，加水洗滌（20 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到無色漿狀物 1.03 g，產率：100%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 216.29 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.02 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, J = 11.6, 2.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 11.6, 7.4 Hz), 2.76 (t, 1H, J = 10.5 Hz), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, J = 6.2 Hz) ppm。

步驟 7）化合物 **20-9** 的合成

將化合物 **20-7**（1.0 g, 4.64 mmol）溶於 DCM（12 mL）中，0 °C 下，將 TCCA（1.08 g, 4.64 mmol）加入，後將 TEMPO 的 DCM 溶液（64 mg, 0.46 mmol, 5.0 mL）滴入體系中，恒溫反應 1 小時，後室溫反應 1 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液用飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到化合物 **20-8** 爲無色漿狀物。

將化合物 **20-8** 溶於氨甲醇溶液（10 mL, 7 N），0 °C 下反應 0.5 小時後室溫反應 1 小時。將體系再次降溫至 0 °C 後，滴加乙二醛的水溶液（1.2 mL,

40 %），體系中有固體出現，滴完後室溫反應 24 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 DCM（20 mL）溶解後水洗，水層用 DCM 萃取（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 0.51 g，產率：44%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 252.32 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97 (s, 2H), 4.90 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 10 Hz, 7.2 Hz), 2.83 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.64-2.33 (m, 2H), 2.32-2.12 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.09 (d, 3H, J = 6.4 Hz) ppm。

步驟 8）化合物 **20-10** 的合成

將化合物 **20-9**（0.51 g, 2.03 mmol）溶於 DCM（10 mL）中，0 °C 下，將 NIS（1.0 g, 4.46 mmol）加入，恒溫反應 2 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液以飽和亞硫酸鈉溶液洗滌（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到黃色固體 0.9 g，產率：90%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 504.12 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.85 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 10 Hz, 7.2 Hz), 2.84 (t, 1H, J = 10 Hz), 2.52-2.29 (m, 2H), 2.21 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 1.48 (s, 9H), 1.08 (d, 3H, J = 6.4 Hz) ppm。

步驟 9）化合物 **20-11** 的合成

將化合物 **20-10**（0.9 g, 1.8 mmol）溶於乙醇（10 mL）中，加入亞硫酸鈉（2.0 g, 16 mmol）和水（10 mL），加熱至 90 °C 反應 30 小時。反應完全後，過濾除去固體，濾液旋幹，加 DCM（20 mL）溶解後水洗，水層用 DCM 萃取（40 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到白色固體 0.38 g，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 378.22 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (s, 1H), 4.85 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 10.3, 7.3 Hz), 2.82 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.29- 2.11 (m, 1H), 1.08 (d, 3H, J = 6.4 Hz) ppm。

步驟 10）化合物 **20-12** 的合成

將化合物 **20-6**（0.34 g, 0.58 mmol），化合物 **20-11**（0.24 g, 0.63 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（35 mg, 0.03 mmol）和碳酸鉀（0.08 g, 1.4 mmol）置於反應瓶中，

N_2保護，分別注入 DME（8.0 mL）和純水（2.0 mL），90 °C 反應 4 小時。反應完全後，冷至室溫。加 EtOAc（20 mL）稀釋後加水（10 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH=60/1）得到淡黃色固體 0.27 g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 719.93 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.60 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.05-3.72 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 2.90 (t, 2H, J = 10.2 Hz), 2.73-2.44 (m, 4H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (s, 18H), 1.13 (d, 6H, J = 6.3 Hz) ppm。

步驟 11）化合物 **20-13** 的合成

化合物 **20-12**（0.27 g, 0.375 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時，LC-MS 檢測反應完全。濃縮反應液，加乙酸乙酯（4.0 mL）攪拌打漿後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 0.2 g，產率：90%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 519.93 $[M+H]^+$.

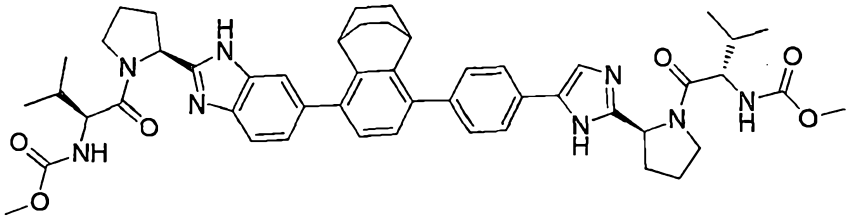
步驟 12）化合物 **20-14** 的合成

將化合物 **20-13**（0.2 g, 0.31 mmol），化合物 **1-4-2**（0.12 g, 0.68 mmol），EDCI（0.13 g, 0.68 mmol）與 HOAT（85 mg, 0.62 mmol）混懸於 DCM（20.0 mL）中。0 °C 下，將 DIPEA（0.51 mL, 3.1 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 0.2 g，產率：76%。

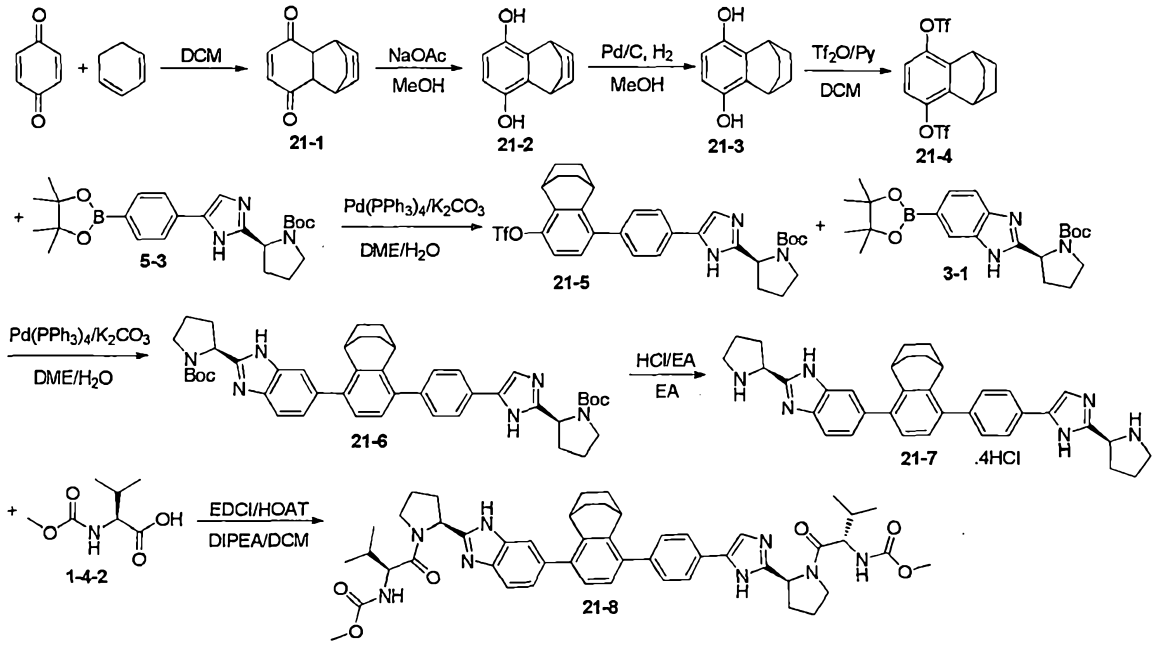
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 834.09 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ11.02 (brs, 1H), 10.63 (brs, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 5.50-5.47 (m, 2H), 5.23-5.17 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.68-1.54 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, J = 4.0 Hz) ppm。

實施例 21



合成路線：



步驟 1）化合物 **21-1** 的合成

避光-10 °C 下，將 1, 3-環己二烯（11.12 g, 138.8 mmol）滴入苯醌（10.0 g, 92.5 mmol）的 DCM（90 mL）溶液中，恒溫反應 1 小時後，室溫反應 48 小時。反應完全後，除去溶劑，加入正己烷（500 mL），攪拌後過濾，濾液乾燥，濃縮後得到淡黃色固體 12.5 g，產率：71.8%，直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 189.09 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 4H) ppm。

步驟 2）化合物 **21-2** 的合成

氮氣保護下將化合物 **21-1**（5.0 g, 26.6 mmol）與乙酸鈉（6.54 g, 79.7 mmol）溶於甲醇（100 mL）中，50 °C 下反應 4 小時。反應完全後，將反應液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM）得到白色固體 4.56 g，產率：91.2%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 189.09 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.43-6.39 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 -3.41 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **21-3** 的合成

將化合物 **21-2**（4.0 g, 21.3 mmol）和催化量的鈀碳（0.4 g）懸浮於甲醇（50 mL）中，在常壓氫氣體系中室溫反應 1.5 小時。反應完全後，過濾，濾液濃縮後經重結晶純化得到白色固體 3.06 g，產率：75.6%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 191.1$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.18 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 4H) ppm。

步驟 4）化合物 **21-4** 的合成

0 °C 下，將吡啶（9.0 g, 114 mmol）滴加到化合物 **21-3**（3.61 g, 19.0 mmol）的 DCM（20 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，將三氟甲磺酸酐（21.0 g, 76.0 mmol）滴入反應瓶中，滴畢，室溫反應 1 小時。反應完全後，加入 DCM（50 mL）稀釋，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 10/1）得到無色油狀物 8.4 g，產率：97.3%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 4H) ppm。

步驟 5）化合物 **21-5** 的合成

將化合物 **21-4**（8.0 g, 17.6 mmol），化合物 **5-3**（7.89 g, 18.0 mmol），四三苯基磷鈀（1.02 g, 0.88 mmol）和碳酸鉀（9.73 g, 70.4 mmol）懸浮於 80 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（50 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 6.1 g，產率：56.1%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 618.2$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.48 (brs, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.61 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.43-1.39 (m, 5H), 1.21 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **21-6** 的合成

將化合物 **21-5**（1.54 g, 2.5 mmol），化合物 **3-3**（1.13 g, 2.7 mmol），四三苯基磷鈀（0.14 g, 0.12 mmol）和碳酸鉀（1.38 g, 10.0 mmol）懸浮於 25 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.56 g，產率：82.7%。

MS (ESI, neg. ion) m/z: 753.4$[M-H]^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.57 (m, 5H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.39, 7.37 (s, s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.53 (s, 18H), 1.38-1.26 (m, 4H) ppm。

步驟 7）化合物 **21-7** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL , 4 N）滴加到化合物 **21-6**（2.20 g, 2.91 mmol）的乙酸乙酯溶液（10 mL）中，滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，過濾得到固體，經重結晶純化得到白色固體 1.60 g，產率：78.4%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 555.3$[M+H]^+$.

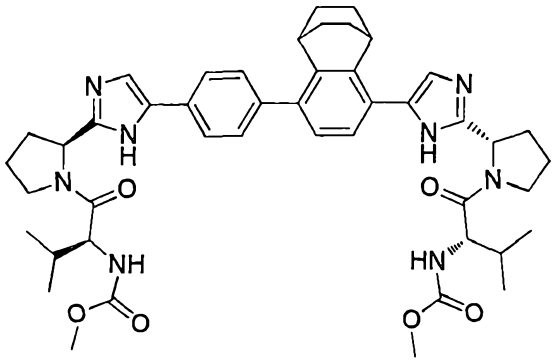
步驟 8）化合物 **21-8** 的合成

將化合物 **21-7**（1.54 g, 2.2 mmol），化合物 **1-4-2**（0.80 g, 4.6 mmol），EDCI（0.88 g, 4.6 mmol）和 HOAT（0.45 g, 3.3 mmol）懸浮於 DCM（40 mL）中， 0 °C 下攪拌 5 分鐘後，將 DIPEA（2.91 mL, 17.6 mmol）滴入，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 DCM（30 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色泡沫固體 1.1 g，產率：57.6%。

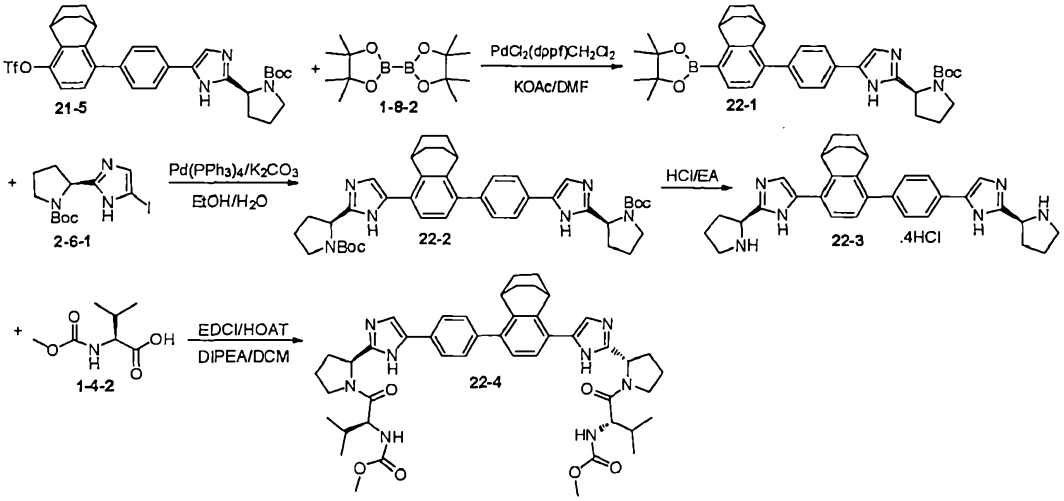
MS (ESI, pos. ion) m/z: 869.5$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (brs, 1H), 8.01-7.60 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.74-5.52 (m, 2H), 5.46-5.41 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 8H), 1.68-1.36 (m, 6H), 1.13-1.02 (m, 2H), 0.97-0.71 (m, 12H) ppm。

實施例 22



合成路線：



步驟 1）化合物 **22-1** 的合成

將化合物 **21-5**（2.05 g, 3.32 mmol），化合物 **1-8-2**（1.68 g, 6.63 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.54 g, 0.66 mmol）和醋酸鉀（0.98 g, 9.96 mmol)懸浮於 DME（15 mL）溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.56 g，產率：78.9%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 596.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (brs, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.98-5.01 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 5H), 1.35-1.36 (d, 12H, J = 3.08 Hz), 1.25-1.26 (m, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **22-2** 的合成

將化合物 **22-1**（1.30 g, 2.18 mmol），化合物 **2-6-1**（0.95 g, 2.62 mmol），四三苯基磷鈀（0.25 g, 0.22 mmol）和碳酸鉀（0.9 g, 6.54 mmol）懸浮於 18 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 5 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20 mL），用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經重結晶純化得到白色固體 1.14 g，產率：74.3%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 705.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.87 (brs, 1H), 7.80-7.62 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.11 (s, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **22-3** 的合成

室溫下，將氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL, 4 N）滴入化合物 **22-2**（1.53 g, 2.17 mmol）的乙酸乙酯溶液（10 mL）中，滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，過濾所得固體直接進行下一步反應。

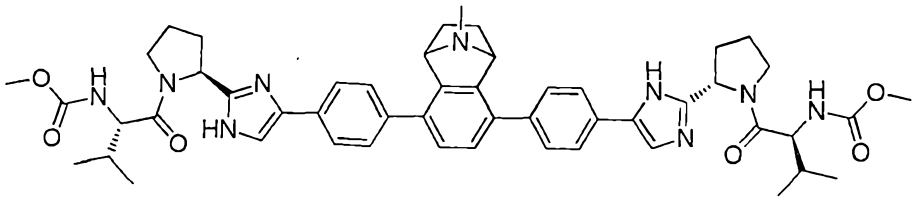
步驟 4）化合物 **22-4** 的合成

將化合物 **22-3**（0.44 g, 0.676 mmol），化合物 **1-4-2**（0.249 g, 1.419 mmol），EDCI（0.272 g, 1.419 mmol）和 HOAT（0.138 g, 1.013 mmol）懸浮於 DCM（40 mL）中，0 °C 下反應 5 分鐘後，將 DIPEA（0.89 mL, 5.405 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色泡沫固體 0.44 g，產率：80.0%。

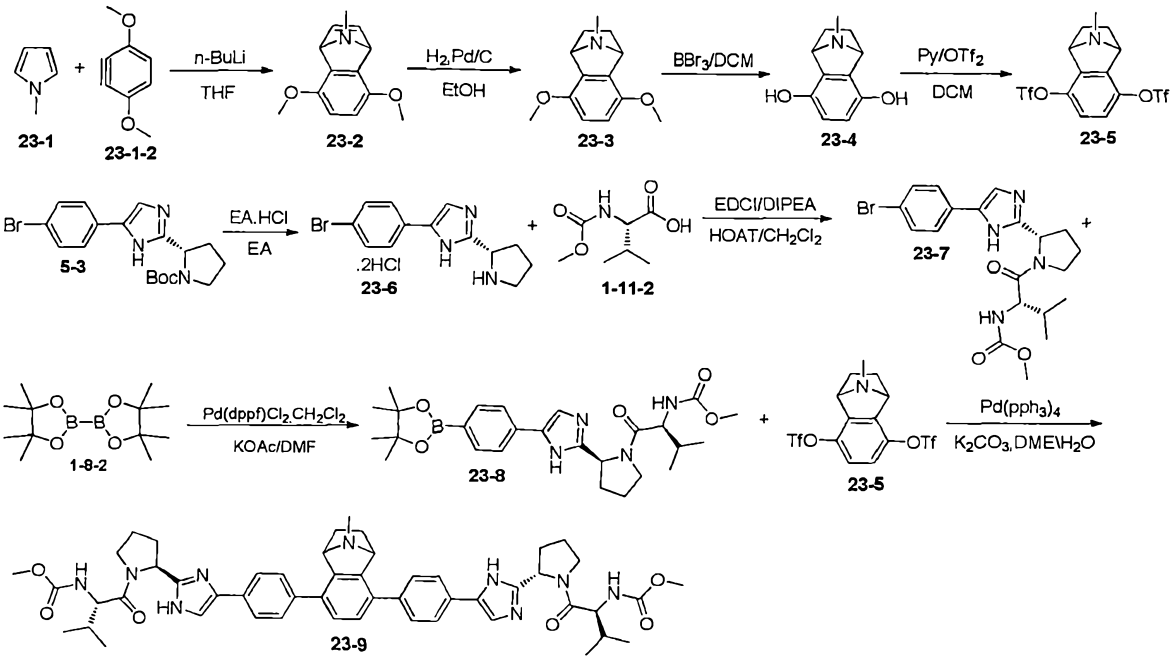
MS (ESI, pos. ion) m/z: 819.4$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.52 (brs, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.65-7.40 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.55-5.35 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.90-2.15 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.25-1.81 (m, 8H), 1.68-1.35 (m, 6H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例 23



合成路線：



步驟 1）化合物 **23-2** 的合成

將化合物 **23-1**（1.54 g, 19 mmol），化合物 **23-1-2**（1.36 g, 10 mmol）溶於新蒸的 THF（25 mL）中，氮氣保護，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（1.6 M 正己烷溶液，6.7 mL），滴畢，恒溫反應 1.0 小時，後慢慢的升至室溫（25 °C）反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水（50 mL）中，用乙醚萃取（50 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 1.09 g 淡黃色固體，產率：50.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 218.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.93-6.91 (t, 1H,J = 4.0 Hz), 6.83 (m, 2H),4.71-4.69 (m, 2H),3.71 (s, 6H), 2.11 (s, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **23-3** 的合成

將 Pd/C（10%, 0.35 g）加入到化合物 **23-2**（1.74 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫（25 °C）反應 24 h。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **23-3** 爲白色固體 1.51 g，產率： 86 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 220.3 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ6.60-6.24 (s, 2H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 4H) ppm。

步驟 3）化合物 **23-4** 的合成

將化合物 **23-3**（2.19 g, 10 mmol）溶於 DCM（50.0 mL），-78 °C 下，向此溶液中緩慢滴加三溴化硼（7.7 mL, 80 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1 小時，反應完全後，將反應液滴入冰水（50 mL）中淬滅，用 CH_2Cl_2 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.72 無色油狀液，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 192.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.42 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 4.24-4.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 4H) ppm。

步驟 4）化合物 **23-5** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60 mmol）加入化合物 **23-4**（1.91 g, 10 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，反應 10 分鐘後，向此溶液中緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40 mmol），滴畢，室溫反應 1 小時。反應完全後，加入冰水（25 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 4.32 g 白色油狀液，產率：95 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.29 (s, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.24-1.09 (m, 4H) ppm。

步驟 5）化合物 **23-6** 的合成

將化合物 **5-3**（10.0 g, 25.5 mmol）溶於 EtOAc（50 mL），加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（20 mL, 4 N）後，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用 EtOAc（40 mL）攪拌打漿後，過濾得到化合物 **23-6** 爲淡黃色固體 8.0 g，產率：86.2%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76-7.73 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 5.50-5.22 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H) ppm。

步驟 6）化合物 **23-7** 的合成

將化合物 **23-6**（7.03 g, 19.26 mmol），化合物 **1-11-2**（5.06 g, 28.88 mmol）和 EDCI（5.56 g, 28.88 mmol）溶於 DCM （100 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA （21 mL, 127 mmol）後，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入水（100 mL）後，用 DCM 萃取（150 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到固體 7.6 g，產率：88%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.5-3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.34-2.11 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 5H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.88-0.86 (d, 6H) ppm。

步驟 7）化合物 **23-8** 的合成

將化合物 **23-7**（5.0 g, 11.13 mmol），化合物 **1-8-2**（4.3 g, 16.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.91 g, 1.11 mmol）和 KOAc（3.3 g, 33.4 mmol）置於反應瓶中，注入 DMF（50.0 mL），N_2 保護下 90 °C 反應 3 小時。反應完全後，自然冷卻，加入水（80 mL），用 EtOAc（40 mL×3）萃取水層，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）分離得到米黃色固體 4 g，產率 72.4%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.5-3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.34-2.11 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 5H),1.32-1.45 (m, 12H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.88-0.86 (d, 6H) ppm。

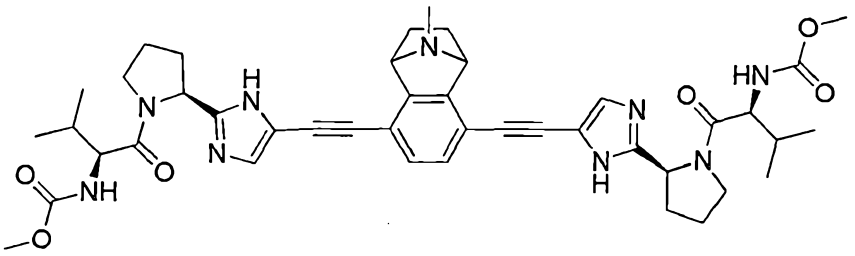
步驟 8）化合物 **23-9** 的合成

將化合物 **23-5**（4.55 g, 10 mmol），化合物 **23-8**（10.42 g, 21 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（1.16 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60 mL）和純水（12 mL），90°C 反應。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（200 mL）稀釋後加水（50 mL×3）洗滌，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 5.37 g，產率：60%。

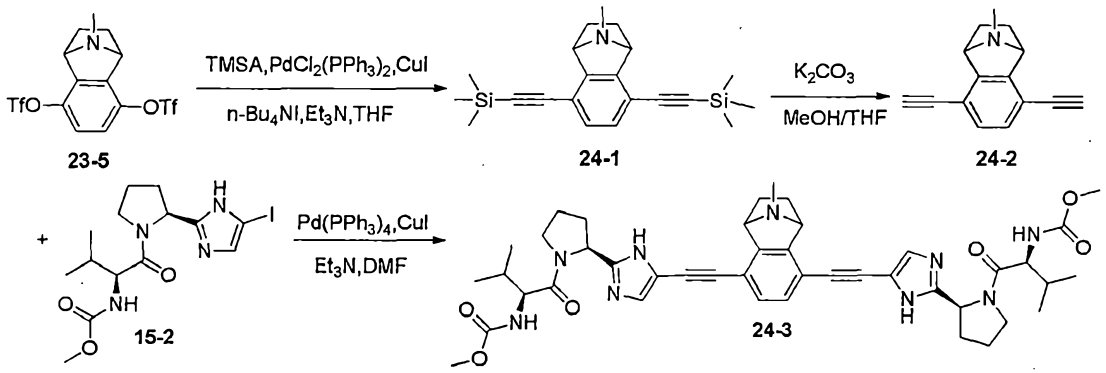
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 897.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.63-7.62 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 4H), 7.56-7.53 (m, 4H), 5.32-5.31 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.30-5.29 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.23-5.19 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 10H), 1.56-1.49 (m, 4H), 0.97-0.95 (m, 6H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 24



合成路線：



步驟 1）化合物 **24-1** 的合成

將化合物 **23-5**（910 mg,2.0 mmol），四正丁基碘化銨（2.21 g,6mmol），碘化亞銅（114 mg,0.6mmol）與雙三苯基膦二氯化鈀（140 mg,0.2 mmol）加入到反應瓶，N_2 保護下加入無水 THF（8.0 mL）後，加入 Et_3N（8.0 mL），攪拌 10 分鐘後加入化合物 TMSA（1.4 mL, 10 mmol），50 °C 反應 2 小時。反應完全後，直接濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 30/1）得到目標化合物爲黃色固體 597 mg，產率：85 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 352.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (s, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.29 (s, 18H) ppm。

步驟 2）化合物 **24-2** 的合成

將化合物 **24-1**（702 mg, 2.0 mmol）溶於 MeOH（4.0 mL）與 THF（4.0

mL）的混合液中，加入碳酸鉀（1.1 g, 8.0 mmol），室溫反應 5 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物用 EtOAc（20 mL）溶解，分別用水和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到棕色固體 331 mg，產率：80 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 208.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (s, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H) ppm。

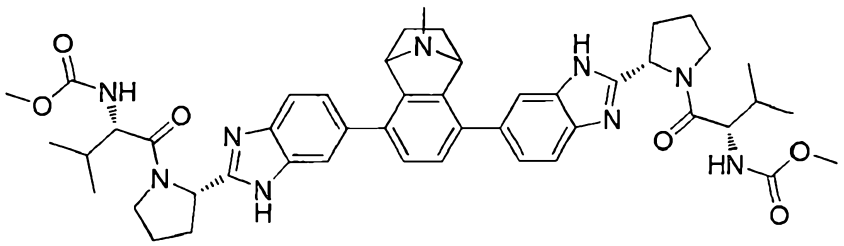
步驟 3）化合物 **24-3** 的合成

分別將化合物 **24-2**（124 mg, 0.6 mmol），化合物 **15-2**（546 mg, 1.3 mmol），碘化亞銅（2.28 mg, 0.012 mmol）與四（三苯基膦）鈀（69.24 mg, 0.06 mmol）加入到反應瓶， N_2 保護下加入無水 DMF（5.0 mL）後，再加入 Et_3N（0.2 mL），室溫反應 20 小時。反應完全後，直接將反應液濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：EtOAc/MeOH = 60/1）得到目標化合物 **24-3** 爲淡黃色固體 332.4 mg，產率：70%。

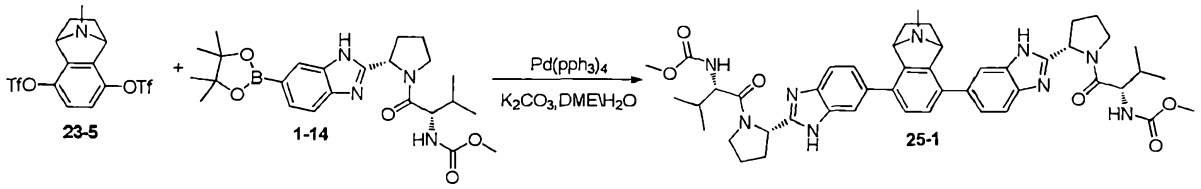
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 792.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 5.51-5.47 (m, 2H), 5.32-5.31 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.30-5.29 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.31-1.94 (m, 13H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 6H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 25



合成路線：



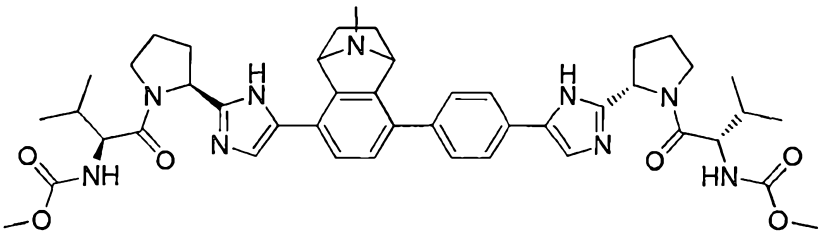
步驟 1）化合物 **25-1** 的合成

將化合物 **23-5**（4.55 g, 10 mmol），化合物 **1-14**（9.87 g, 21 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（1.16 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60 mL）和純水（12 mL），90°C 反應。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（50 mL）稀釋後加水（50 mL），用 EtOAc（100 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 4.89 g，產率：58%。

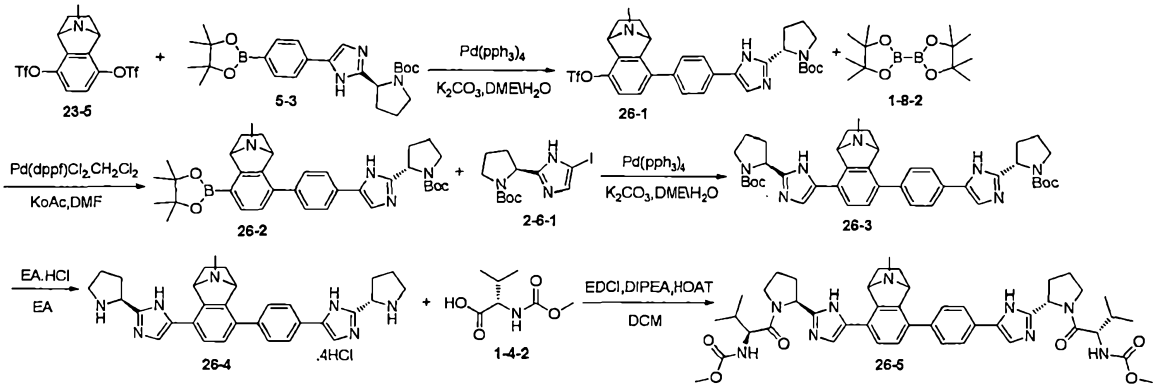
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 844.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 4H), 5.56-5.55 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 5.54-5.53 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.24-5.20 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.11 (m, 6H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.02-1.01 (m, 6H), 0.97-0.95 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 26



合成路線：



步驟 1）化合物 **26-1** 的合成

將化合物 **23-5**（518.7 mg, 1.14 mmol），化合物 **5-3**（500 mg, 1.14 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（131 mg, 0.114 mmol）和碳酸鉀（391 mg, 2.84 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10 mL）和純水（2.4 mL），90 °C 反應 3

小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（20 mL）稀釋後，加水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到灰白色固體 458 mg，產率 65%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 619.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.20, 7.18 (s, s, 1H), 7.07, 7.05 (s, s, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **26-2** 的合成

將化合物 **26-1**（251 mg, 0.406 mmol），化合物 **1-8-2**（123.8 mg, 0.487 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（33.18 mg, 0.0406 mmol）和 KOAc（120 mg, 1.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（4.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（20 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液加水（30 mL），用 EtOAc（30 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 150/1）得到淡黃色固體 150 mg，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 597.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 , 7.79 (s, s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.45 , 7.43 (s, s, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (br, 6H), 1.29 (br, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **26-3** 的合成

將化合物 **26-2**（151 mg, 0.2533 mmol），化合物 **2-6-1**（91.95 mg, 0.2533 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（29.26 mg, 0.02533 mmol）和碳酸鉀（123.23 mg, 0.8866 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（4.0 mL）和純水（1.0 mL），90 °C 反應。反應完全後，冷至室溫，加水（10 mL），用 EtOAc（20 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離

（洗脫劑：DCM/MeOH = 80/1）得到淡黃色固體 107.2 mg，產率 60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 706.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44, 7.41 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.09-1.97 (m,4H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.30-1.24 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **26-4** 的合成

將化合物 **26-3**（153.6 mg, 0.2178 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加入 EtOAc（10 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 120.5 mg，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 506.5 $[M+H]^+$.

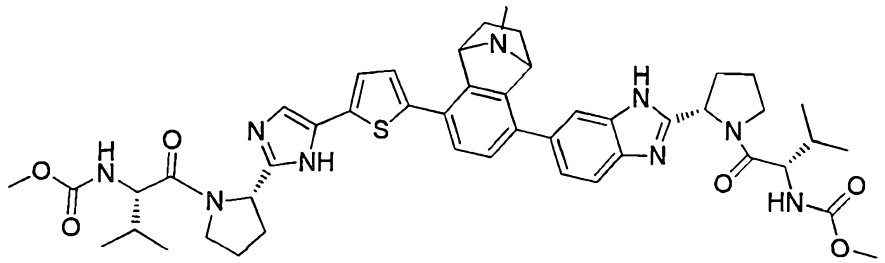
步驟 5）化合物 **26-5** 的合成

將化合物 **26-4**（188.9 mg, 0.29 mmol），化合物 **1-4-2**（107 mg, 0.61 mmol），EDCI（117 mg, 0.61 mmol），HOAT（79 mg, 0.58 mmol）混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.42 mL, 2.53 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 118 mg，產率：50%。

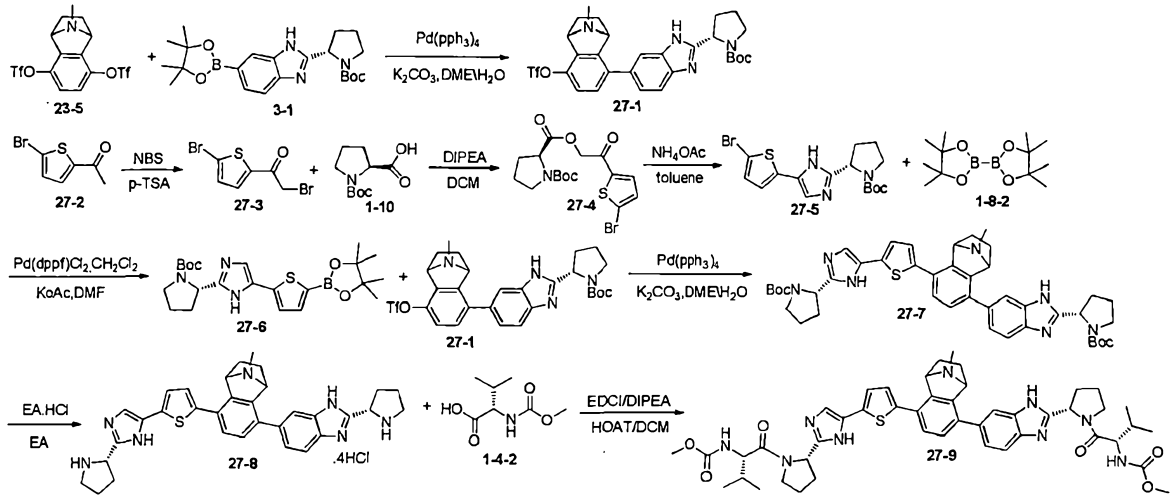
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 820.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 4H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44, 7.41 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.32, 5.30 (brs, brs, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 10H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91 , 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 27



合成路線：



步驟 1）化合物 **27-1** 的合成

將化合物 **23-5**（4.55 g, 10 mmol），化合物 **3-1**（4.54g, 11 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（1.16 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60 mL）和純水（12 mL），90°C 反應。反應完全後，冷至室溫，後加水（50 mL），用 EtOAc（100 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到淡黃色固體 3.43 g，產率：58%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 593.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 , 7.60(s, s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.26 , 7.24(s, s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **27-3** 的合成

將化合物 **27-2**（6.0 g, 29 mmol）, NBS（5.76 g, 32 mmol），*p*-TSA（1.0 g, 5.2 mmol）混合於反應瓶中，100 °C，反應 0.5 h。反應完全後，冷至室溫，

加入 DCM（100 mL）和水（50 mL），以 DCM 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 5/1）得到目標化合物 **27-3** 爲黃色漿狀物 5.64 g，產率 70 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 284.97 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.29 (s, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **27-4** 的合成

將化合物 **27-3**（5.64 g, 19.8 mmol）和化合物 **1-10**（4.7 g, 21.8 mmol）溶於 CH_3CN（100 mL）中，加入 DIPEA（3.62 mL, 21.9 mmol），室溫反應 3.0 h。反應完全後，加入水（50 mL），用 EtOAc 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到黃色固體 5.8 g，產率 70 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 418.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.49 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 5.02-5.23 (m, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 3.38-3.60 (m, 2H), 2.26-2.29 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **27-5** 的合成

將化合物 **27-4**（8.0 g, 19 mmol）溶於二甲苯（100 mL）中，加入 NH_4OAc（22.2 g, 288 mmol）混合後 140 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（100 mL），用 EtOAc 萃取（100 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到黃色固體 7.0 g，產率 92 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 398.32 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.51 (br, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.90-4.91 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟 5）化合物 **27-6** 的合成

將化合物 **27-5**（1.0 g, 2.5 mmol），化合物 **1-8-2**（0.96 g, 3.8 mmol），$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$（0.11 g, 0.13 mmol）和 KOAc（0.74 g, 7.5 mmol）混合

於反應瓶中，氮氣保護，加入無水 DMF（12 mL），90 °C 反應 4 小時。反應完全後，冷至室溫，用 EtOAc（60 mL）稀釋，矽藻土過濾，濾液分別用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc =3/1）得到白色固體 0.89 g，產率 80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.51 (br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.93-4.94 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.94-2.12 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 1.24 (m, 8H) ppm。

步驟 6）化合物 **27-7** 的合成

將化合物 **27-6**（470 mg, 1.0 mmol），化合物 **27-1**（414 mg, 0.7 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（80 mg, 0.07 mmol）和碳酸鉀（250 mg, 1.8 mmol）混合於反應瓶中，氮氣保護下，注入 DME（6.0 mL）和水（1.5 mL），90°C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（10 mL），用 EtOAc 萃取（20 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到淡黃色固體 320 mg, 產率：60 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 762.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69, 7.67 (s, s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21, 7.20 (s, s, 1H), 7.01, 7.00 (s, s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.53 (s, 18H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.13-0.97 (m, 2H) ppm。

步驟 7）化合物 **27-8** 的合成

將化合物 **27-7**（304 mg, 0.4 mmol）溶於 EtOAc（2.0 mL）中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（5 mL, 4 N），室溫下反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用乙酸乙酯（10 mL）洗滌，過濾，得到淡黃色粉末狀固體 282.9 mg，產率 100 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 562.3 $[M+H]^+$.

步驟 8）化合物 **27-9** 的合成

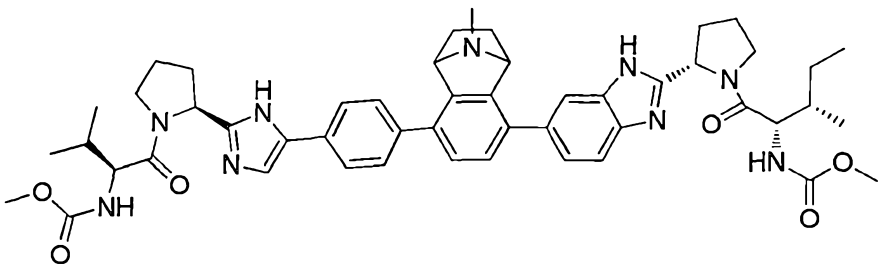
將化合物 **27-8**（275.8 mg, 0.39 mmol），化合物 **1-4-2**（200 mg, 1.1

mmol），EDCI（300 mg, 1.6 mmol）混合於反應瓶中，加入 DCM（8.0 mL），0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.6 mL, 3.6 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（50 mL）稀釋反應液，用飽和氯化銨溶液和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1) 得到淡黃色粉末狀固體 204.8 mg，產率：60 %。

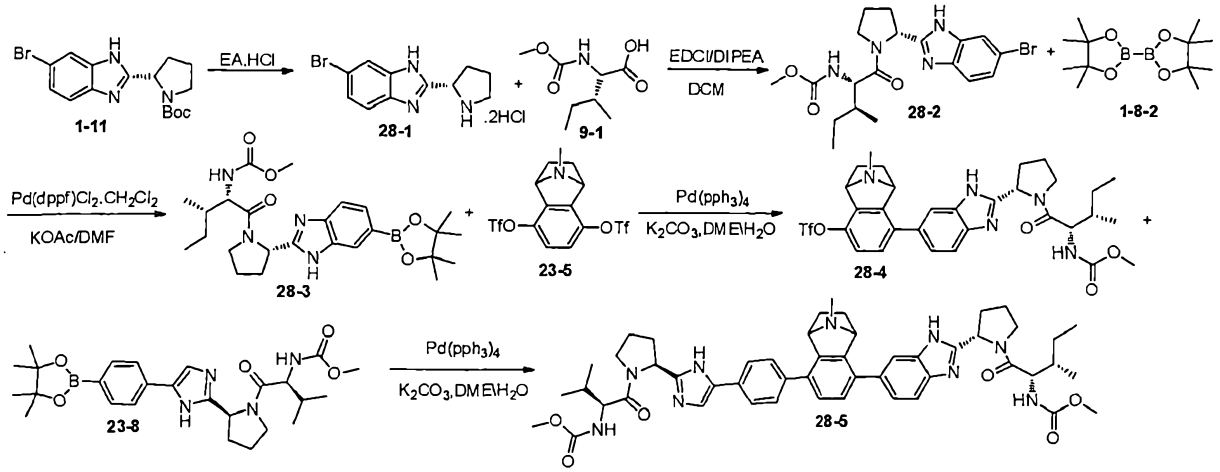
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 876.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69, 7.67 (s, s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.69, 7.67 (s, s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21, 7.20 (s, s, 1H), 7.01, 7.00 (s, s, 1H), 5.42 , 5.37 (m, m, 1H), 5.32, 5.29 (brs, brs, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.32-1.87 (m, 10H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 6H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 28



合成路線：



步驟 1）化合物 **28-1** 的合成

將化合物 **1-11**（366 mg, 1.0 mmol）溶於 EtOAc（3.0 mL）中，加入氯

化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）後，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用乙酸乙酯（10 mL）洗滌過濾得到米黃色固體 260 mg，產率：97.8%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 313.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 5.25-5.27 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **28-2** 的合成

將化合物 **28-1**（771 mg, 2.274 mmol），化合物 **9-1**（644.8 mg, 3.41 mmol）和 EDCI（654 mg, 3.412 mmol）溶於 DCM（15.0 mL），0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.65 mL, 3.94 mmol）後，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入水（20 mL），用 CH_2Cl_2 萃取（20 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 694 mg，產率 70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 437.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.72 (d,1H, J = 4.0 Hz), 7.33, 7.30 (s, s, 1H), 7.20-7.19 (d,1H, J = 4.0 Hz), 5.39, 5.36 (brs, brs, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.42-4.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **28-3** 的合成

將化合物**28-2**（420 mg, 0.961 mmol），化合物**1-8-2**（366 mg, 1.44 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（79 mg, 0.0961 mmol）和KOAc（283 mg, 2.88 mmol）置於反應瓶中，N_2保護，注入DMF（6.0 mL），90°C反應3.0小時。反應完全後，冷至室溫，加入EtOAc（60.0 mL），矽藻土過濾，濾液用水（30.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑: PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體280 mg，產率60.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 485.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 5.33-5.40 (br, 2H), 4.30-4.34 (t, 1H, J = 8.72 Hz), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.70

(s, 3H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.21-2.22 (m, 1H), 2.2-2.13 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.27-1.30 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **28-4** 的合成

將化合物 **23-5**（4.55 g, 10 mmol），化合物 **28-3**（4.84 g, 10 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（0.578 g, 0.5 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（50.0 mL）和純水（10 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50.0 mL），用 EtOAc（30.0 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥。濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 3.84 g，產率 58%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 664.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62, 7.60(s, s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.26, 7.24(s, s, 1H), 5.57, 5.54(brs, brs, 1H), 5.13-5.09 (brs, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 2H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 6H) ppm。

步驟 5）化合物 **28-5** 的合成

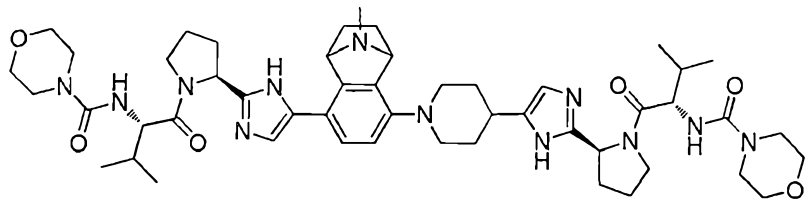
將化合物 **23-8**（4.96 g, 10 mmol），化合物 **28-4**（6.63 g, 10 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（0.578 g, 0.5 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（50.0 mL）和純水（10.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50.0 mL），用 EtOAc（50.0 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到米黃色固體 3.84 g，產率：58%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 442.5 $[M+2H]^{2+}$;

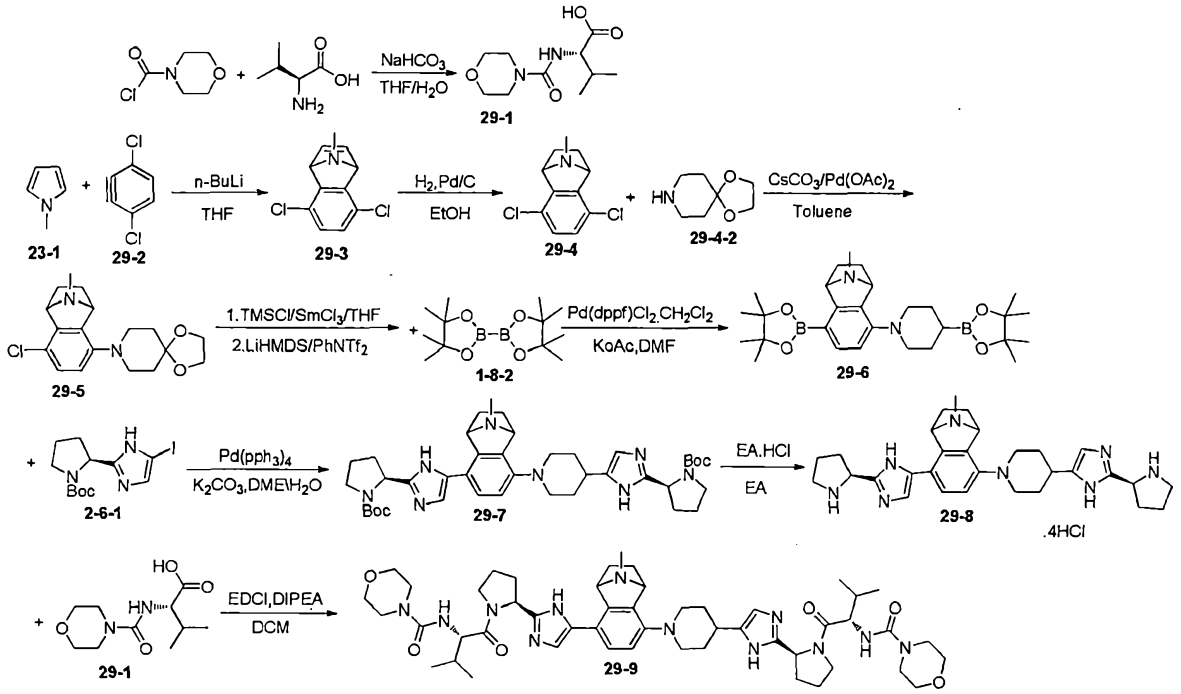
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 5H), 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 5.57, 5.54 (brs, brs, 2H), 5.23, 5.19 (m, m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 3H), 2.30-1.88 (m, 9H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.42-1.31 (m,

1H), 1.12-1.03 (m, 1H), 1.02-1.00 (br, 3H), 0.93-0.92 (br, 3H), 0.88-0.81 (m, 6H) ppm。

實施例 29



合成路線：



步驟 1）化合物 **29-1** 的合成

把 L-纈氨酸（2.49 g, 21.3 mmol）溶於 THF（64.5 mL），加入 $NaHCO_3$（5.37 g, 64 mmol）水溶液（64.5 mL），室溫攪拌 10 分鐘後，將 4-嗎啉碳醯氯（2.8 mL, 23.5 mmol）滴入，滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，加入 1 N 稀鹽酸調 pH 值到 3，後用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到目標化合物爲白色固體 2.9 g，產率 60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 231.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.31(br, 1H), 5.75, 5.73 (br, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **29-3** 的合成

將化合物 **23-1**（1.54 g, 19 mmol），化合物 **29-2**（1.44 g, 10 mmol）溶於新蒸的 THF（25 mL）中，氮氣保護下，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（1.6 M 正己烷溶液，6.7 mL），滴畢，恒溫反應 1.0 小時，後慢慢地升至室溫（25 °C）反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水（50 mL）中，用乙醚萃取（50 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥, 濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 1.13 g 淡黃色固體，產率 50.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 226.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 2H), 6.91-6.90 (d,2H, J = 4 Hz), 4.88-4.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **29-4** 的合成

將催化量的 Pd/C（0.18 g）加入到化合物 **29-3**（1.8 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫（25 °C）反應 24 h。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **29-4** 爲白色固體 1.57 g，產率：86 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 228.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 4H) ppm。

步驟 4）化合物 **29-5** 的合成

分別將化合物 **29-4**（601 mg, 2.65 mmol），化合物 **29-4-2**（417.8 mg, 2.92 mmol），Cs_2CO_3（1.54 g, 7.95 mmol）與 $Pd(OAc)_2$（60 mg, 0.265 mmol）加入到反應瓶中，N_2 保護下加入甲苯（10 mL），100 °C 反應 10 小時。反應完全後，冷至室溫，用 EtOAc（50 mL）稀釋反應液，加入水（20 mL），矽藻土過濾，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到黃色液體 708 mg，產率 80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 335.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07, 7.05 (s, s, 1H), 6.21, 6.19 (s, s, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 3H) ppm。

步驟 5）化合物 **29-6** 的合成

將化合物 **29-5**（1.7 g, 5.1 mmol）與 $SmCl_3$（131 mg, 0.51 mmol）加入到反應瓶中，N_2 保護下加入 THF（20 mL），室溫反應 15 分鐘後，緩慢加入 TMSCl（610 mg, 5.61 mmol），室溫反應 10 小時。反應完全後，矽藻土過濾，濃縮濾液得到 1.5 g 產物（a），無需進一步分離直接進行下一步反應。

將上述產物（a）溶於 THF（20 mL），-78 °C 下緩慢滴入 LiHMDS（6.5 mL, 6.46 mmol, 1 N in THF）溶液，滴畢，恒溫反應 0.5 小時，繼續滴入 $PhNTf_2$（2.77 g, 7.76 mmol），繼續反應 0.5 小時後，室溫反應 10 小時，加水（50 mL）萃滅反應，用 EtOAc 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到產物 1.0 g（產物 b），無需純化，直接進行下一步反應。

將化合物 b（1.0 g, 2.0 mmol），化合物 **1-8-2**（1.27 g, 5.0 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.16 g, 0.2 mmol）和 KOAc（0.78 g, 8.0 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（20 mL），90 °C 反應過夜。反應完全後，冷至室溫，用 EtOAc（200 mL）和水（40 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液用水（40.0 mL×3）洗滌，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑爲：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 960 mg，產率 38%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 495.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57, 7.55 (s, s, 1H), 6.91, 6.89 (s, s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.88-1.65 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.25 (m, 6H), 1.22 (m, 6H), 0.81-0.78 (m, 1H) ppm。

步驟 6）化合物 **29-7** 的合成

將化合物 **29-6**（2.92 g, 5.91 mmol），化合物 **2-6-1**（4.94 g, 13.6 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（342 mg, 0.296 mmol）和碳酸鉀（2.47 g, 17.73 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60.0 mL）和純水（12 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷卻，濃縮溶劑，向剩餘物中加入水（100 mL），並用 EtOAc（100 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 200/1）得到米黃色固體 2.53 g，產率 60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 713.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (s, 1H), 6.95, 6.93 (s, s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.16, 6.14 (s, s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 9H), 2.36 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H), 1.53 (s, 18H) ppm。

步驟 7）化合物 **29-8** 的合成

將化合物 **29-7**（1.0 g, 1.4 mmol）溶於 EtOAc（10.0 mL），加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL, 4 N）後，室溫反應 8 小時，將反應液直接旋幹，用乙酸乙酯（20 mL）洗滌後得到目標化合物 **29-8** 爲淡黃色固體共 829 mg，產率 90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 513.5 $[M+H]^+$.

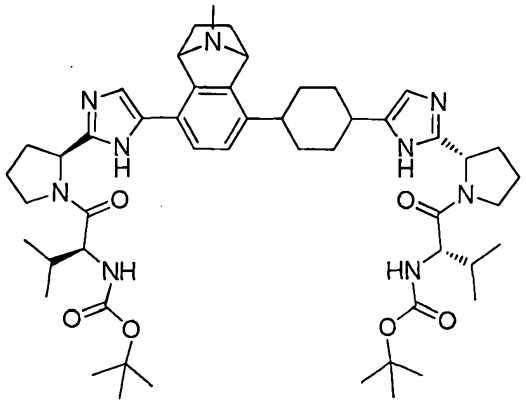
步驟 8）化合物 **29-9** 的合成

將化合物 **29-8**（438 mg, 0.6654 mmol），EDCI（192 mg, 0.998 mmol），化合物 **29-1**（246 mg, 0.998 mmol）混合於反應瓶中，加入 DCM（10 mL）。0 °C 下，慢慢滴入 DIPEA（0.74 mL, 4.5mmol），滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，用 DCM（50 mL）稀釋反應液，分別用飽和氯化銨溶液和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到目標化合物 **29-9** 爲淡黃色粉末狀固體 249 mg，產率 40%。

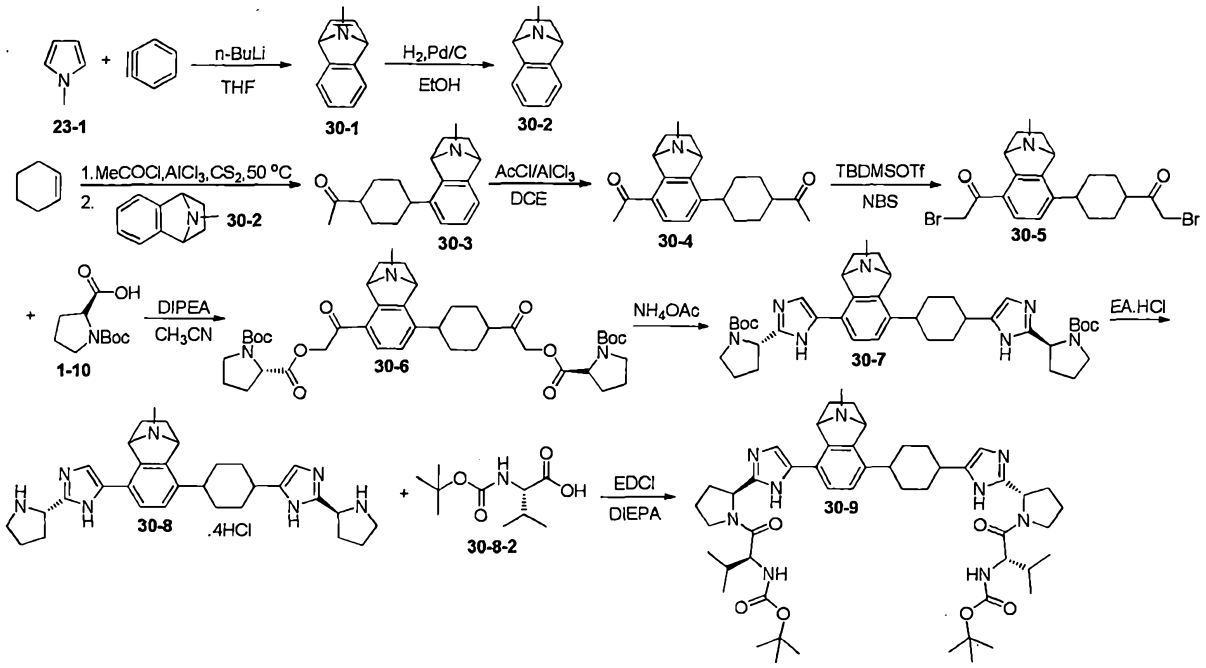
MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 469.5 $[M+H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (s, 1H), 6.95, 6.93 (s, s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.16 , 6.14 (s, s, 1H), 5.67, 5.65 (br, br, 2H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.74-3.62 (m, 10H), 3.35-3.25 (m, 12H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 10H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.02-1.01 (m, 6H), 0.92-0.91 (m, 6H) ppm。

實施例 30



合成路線：



步驟 1）化合物 **30-1** 的合成

將化合物 **23-1**（1.54 g, 19 mmol），苯炔（760 mg, 10 mmol）溶於新蒸的 THF（25 mL）中，氮氣保護，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（1.6 M 正己烷溶液，6.7 mL），滴畢，恒溫反應 1.0 小時，後慢慢的升至室溫（25 °C）反應 24 小時。反應完全後，將反應液倒入水（50 mL）中，用乙醚萃取（50 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 628 mg 淡黃色固體，產率：40%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 158.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.42 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.78-6.76 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 4.45-4.42 (m, 2H), 2.01 (s, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **30-2** 的合成

將催化量的 Pd/C（0.126 g）加入到化合物 **30-1**（1.26 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫（25 °C）反應 24 h。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **30-2** 爲白色固體 1.1 g，產率 86%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 160.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.13 (m, 4H), 4.09-4.03 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 4H), 2.03 (s, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **30-3** 的合成

將乙醯氯（1.4 mL, 19.7 mmol）加入無水三氯化鋁（2.15 g, 16.2 mmol）和二硫化碳（40 mL）的混懸液中，然後將化合物環己烯（1 mL, 10 mmol）的二硫化碳溶液（20 mL），慢慢滴入上述體系中，滴畢，常溫下反應 2 小時。將溶劑旋幹，得到漿狀物，加入反應物 **30-2**（2.38 g, 15 mmol），50 °C 下反應 4 小時後, 加入冰水（40 mL）淬滅反應，以乙酸乙酯萃取（100 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 10/1）得到目標化合物 **30-3** 爲無色油狀物 1.42 g，產率：30%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* :284.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 4H), 1.65-1.46 (m, 4H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **30-4** 的合成

將乙醯氯（1.2 mL, 16.8 mmol）加入無水三氯化鋁（2.12 g, 15.9 mmol）和 1, 2-二氯乙烷（40 mL）的混懸液中，後將化合物 **30-3**（3.68 g, 13 mmol）的 1, 2-二氯乙烷溶液（20 mL），慢慢滴入上述體系，滴畢，室溫反應 2 小時。反應完全後，加入冰水（40 mL）淬滅反應，用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **30-4** 爲白色固體 1.63 g，產率 38.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* :326.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64, 7.61 (s, s, 1H), 6.97, 6.95 (s, s, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85-1.46 (m, 10H), 1.26-1.18 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **30-5** 的合成

將化合物 **30-4**（1.54 g, 4.73 mmol）溶於無水 DCM（30 mL）中，0 °C 下，加入 DIPEA（2.33 mL, 14.1 mmol），後加入 TBDMSOTf （3.5 mL, 11.5mmol），加完後，室溫反應 2.0 小時。反應完全後，加水（20 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（40 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到黃色凝膠狀物。將黃色凝膠狀物溶於 THF（20 mL）中 0 °C 下，加入 NBS（1.56 g, 8.76 mmol），恒溫反應 4 小時。反應完全後，濃縮反應液，向體系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯萃取（50 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **30-5** 爲白色漿狀物 1.6 g，產率 57.76%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* :484.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72, 7.70 (s, s, 1H), 7.27, 7.24 (s, s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80-1.52 (m, 10H), 1.28-1.19 (m, 2H) ppm。

步驟 6）化合物 **30-6** 的合成

將化合物 **30-5**（1.05 g, 2.18 mmol）溶於無水乙腈（22 mL）中，0 °C 下，分別將 DIPEA（1.02 mL, 6.2 mmol）和化合物 **1-10**（1.08 g, 5.014 mmol）加入上述體系中，加畢，室溫反應 1 小時。反應完全後，濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/3）得到目標化合物 **30-6** 爲淡黃色漿狀物 1.4 g，產率 85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* :752.3 $[M+H]^+$.

步驟 7）化合物 **30-7** 的合成

將化合物 **30-6**（1.38 g, 1.83 mmol）與醋酸銨（2.82 g, 36.6 mmol）混懸於二甲苯（20 mL）中，140 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（40 mL），用乙酸乙酯萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，

無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到目標化合物 **30-7** 爲淡黃色固體 0.95 g，產率 73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* :712.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (s, 1H), 7.16, 7.14 (s, s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70, 6.68 (s, s, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33-2.16 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.88-1.68 (m, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H) ppm。

步驟 8）化合物 **30-8** 的合成

將化合物 **30-7**（950 mg, 1.33 mmol）溶於 EtOAc（10 mL）中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（10 mL, 4 N），室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用乙酸乙酯（20 mL）洗滌後過濾得到目標化合物 **30-8** 爲淡黃色粉末狀固體 730 mg，產率 83.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 512.7 $[M+H]^+$.

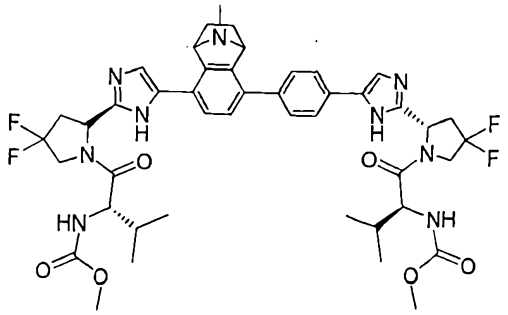
步驟 9）化合物 **30-9** 的合成

將化合物 **30-8**（394 mg, 0.6 mmol），EDCI（300.56 mg, 1.56 mmol），化合物 **30-8-2**（341 mg, 1.56 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，慢慢滴入 DIPEA（1.02 mL, 6.14 mmol），滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用飽和氯化銨和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到目標化合物 **30-9** 爲淡黃色粉末狀固體 350 mg，產率 64.13%。

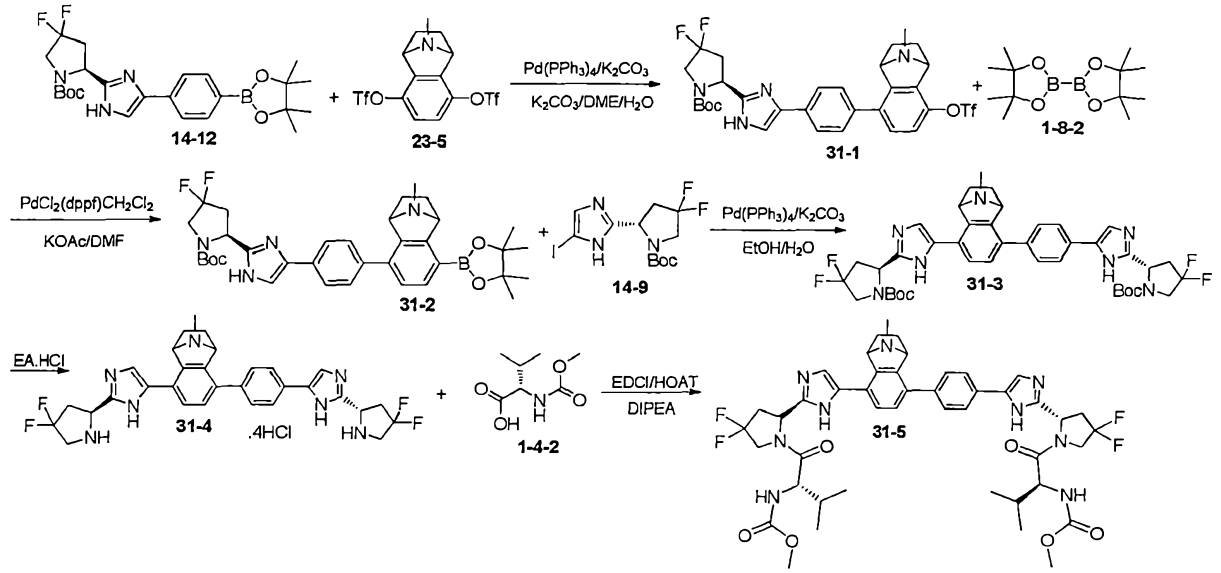
MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 456.3 $[M+2H]^{2+}$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (s, 1H), 7.16, 7.14 (s, s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70, 6.68 (s, s, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.20, 5.18 (br, br, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30-1.65 (m, 20H), 1.43 (s, 18H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 6H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 31



合成路線：



步驟 1）化合物 **31-1** 的合成

將化合物 **14-12**（1.98 g, 4.5 mmol），化合物 **23-5**（2.05 g, 4.5 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（260 mg, 0.225 mmol）和碳酸鉀（1.24 g, 9.0 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（20 mL）和純水（4.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（20 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1)得到白色固體 1.45 g，產率：49.3%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 654.63 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.20, 7.18 (s, s, 1H), 7.07, 7.05 (s, s, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.47-2.26 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 9H) , 1.28-1.16 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **31-2** 的合成

將化合物 **31-1**（1.50 g, 2.3 mmol），化合物 **1-8-2**（0.64 g, 2.53 mmol），

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（90 mg, 0.115 mmol）和 KOAc（0.6 g, 5.75 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（15 mL），120 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（100 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到白色固體 1.06 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 632.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81, 7.79 (s, s, 1H), 7.78-7.70 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.45, 7.43 (s, s, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 1H), 2.28-2.27 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H) , 1.28-1.19 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **31-3** 的合成

將化合物 **14-9**（220 mg, 0.55 mmol），化合物 **31-2**（347 mg, 0.55 mmol），四三苯基磷鈀（32 mg, 0.027 mmol）和碳酸鉀（190 mg, 1.37 mmol）懸浮於 7.5 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，氮氣保護下 90 °C 反應 2 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（50 mL）溶解，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到白色固體 240 mg，產率 56.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 778.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.43, 7.41 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.92-3.79 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **31-4** 的合成

將化合物 **31-3**（240 mg, 0.31 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，加乙酸乙酯（10mL）洗滌，過濾得到淡黃色粉末狀固體 200 mg，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 578.3 $[M+H]^+$.

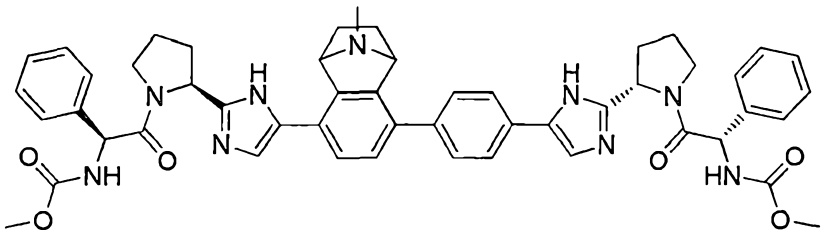
步驟 5）化合物 **31-5** 的合成

將化合物 **31-4**（188 mg, 0.26 mmol），化合物 **1-4-2**（100 mg, 0.57 mmol），EDCI（110 mg, 0.57 mmol）與 HOAT （70 mg, 0.52 mmol）混懸於 DCM（6.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.46 mL, 2.81 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（50.0 mL）稀釋反應液，分別用飽和氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色固體 200 mg，產率：86%。

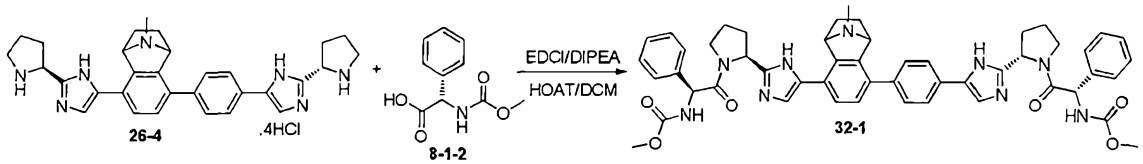
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 892.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44,7.41 (s, s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.56 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.21-4.05 (m, 4H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 6H), 0.93-0.91(m, 6H) ppm。

實施例 32



合成路線：



步驟 1）化合物 **32-1** 的合成

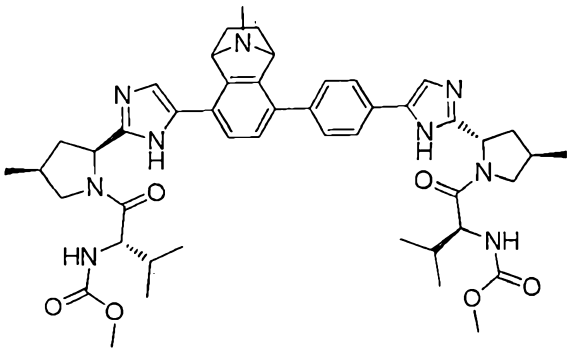
將化合物 **26-4**（221 mg, 0.34 mmol），化合物 **8-1-2**（150 mg, 71.4 mmol），EDCI（73 mg, 0.38 mmol）和 HOAT（47 mg, 0.34 mmol）混懸於 DCM（8.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.4 mL, 2.42 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應

液，用飽和氯化銨水溶液和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色固體 220 mg，產率：73%。

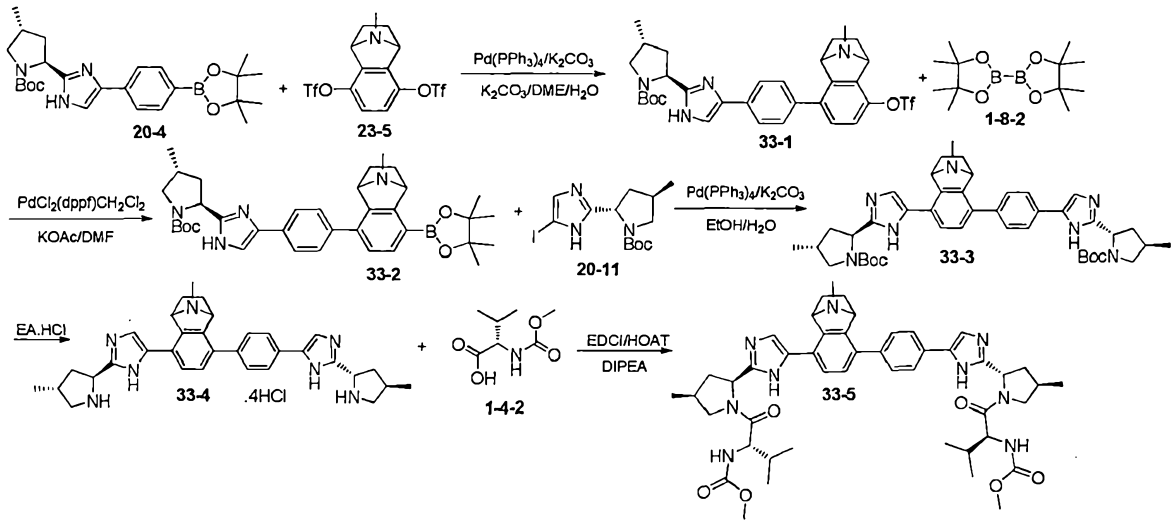
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 888.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.60 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44, 7.41 (s, s, 1H), 7.35-7.27 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 4H), 5.91 (br, 1H), 5.89 (br, 1H), 5.35-5.34 (m, 2H), 5.33-5.32 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.07 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H) ppm。

實施例 33



合成路線：



步驟 1）化合物 **33-1** 的合成

將化合物 **20-4**（3.4 g, 7.7 mmol），化合物 **23-5**（3.5 g, 7.7 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（450 mg, 0.38 mmol）和碳酸鉀（2.1 g, 15.4 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（32 mL）和純水（8.0 mL），90 °C 反應 3 小時。

反應完全後，冷至室溫，加入水（40 mL），用 EtOAc（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1)得到淡黃色固體 2.87 g，產率 58.9%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 633.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.72 (s, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.20, 7.18 (s, s, 1H), 7.07, 7.05 (s, s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 4H) ppm。

步驟 2）化合物 **33-2** 的合成

將化合物 **33-1**（1.02 g, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（0.42 g, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（0.4 g, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（80 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到淡黃色固體 0.67 g，產率：67.8%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 612.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.81, 7.79 (s, s, 1H), 7.78-7.70 (m, 4H), 7.45, 7.43 (s, s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 5H), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.28-1.19 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 4H) ppm。

步驟 3）化合物 **33-3** 的合成

將化合物 **33-2**（354 mg, 0.58 mmol），化合物 **20-11**（240 mg, 0.63 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（35 mg, 0.03 mmol）和碳酸鉀（80 mg, 1.4 mmol）懸浮於 10 mL EtOH/H_2O（v/v = 4/1）混合溶劑中，N_2 保護，90 °C 反應 4 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加乙酸乙酯（50 mL）溶解後，用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 270 mg，產率：63.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 734.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H),

7.56-7.53 (m, 2H), 7.44, 7.41 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 4H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **33-4** 的合成

將化合物 **33-3**（275 mg, 0.375 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，加 EtOAc（10 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 0.2 g，產率：78.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 534.5 $[M+H]^+$.

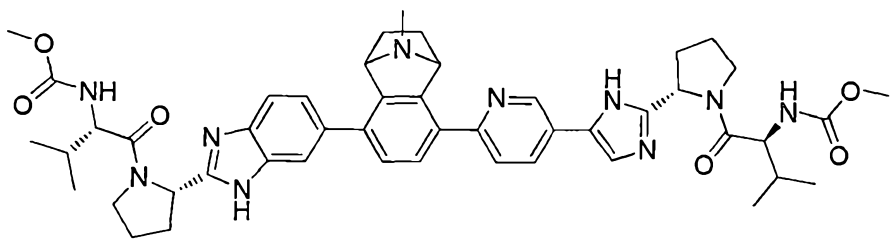
步驟 5）化合物 **33-5** 的合成

將化合物 **33-4**（210 mg, 0.31 mmol），化合物 **1-4-2**（120 mg, 0.68 mmol），EDCI（130 mg, 0.68 mmol），HOAT（85 mg, 0.62 mmol）混懸於 DCM（10.0 mL）中。0 °C 下，將 DIPEA（0.56 mL, 3.39 mmol）滴入，滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（50 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色固體 0.2 g，產率 76.1%。

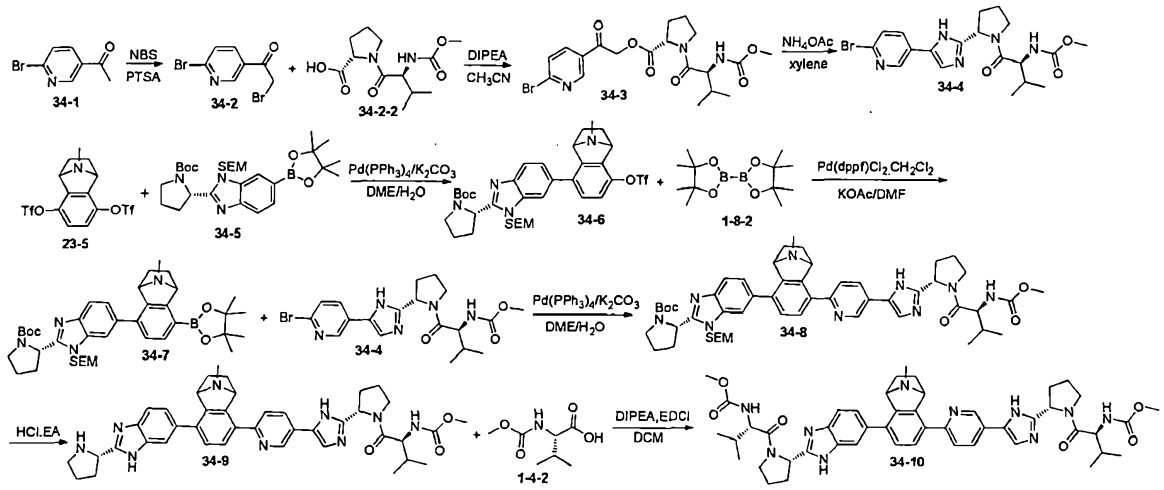
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 849.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.60 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44, 7.41 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.56 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 6H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 6H), 0.94-0.90 (m, 12H) ppm。

實施例 34



合成路線：



步驟 1）化合物 **34-2** 的合成

將化合物 **34-1**（25 g, 125.6 mmol），NBS（24.5 g, 138.2 mmol）與 *p*-TSA（3.4 g, 20.9 mmol）加入到反應瓶中，氮氣保護下，100 °C 反應兩小時。反應完全後，冷至室溫，加入 DCM（200 mL）溶解，用水（50 mL ×3）洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc=5/1）得到產物 25 g，產率：71%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 279.9 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, 1H, *J* = 1.12 Hz), 8.11-8.14 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 4.41 (s, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **34-3** 的合成

將化合物 **34-2**（5.0 g, 17.9 mmol）以及化合物 **34-2-2**（5.4 g, 19.7 mmol）溶於（100 mL）MeCN 中，0 °C 下，緩慢加入 DIPEA（3.3 mL, 19.7 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用冰水（50 mL）淬滅反應，EtOAc（60 mL× 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 3/1）得到產物 8.0 g，產率：96%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 470.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.88 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.88 Hz), 7.65 (d, 1H, *J* = 4.16 Hz), 5.59-5.61 (m, 1H), 5.48 (d, 1H, *J* = 8.32 Hz), 5.23 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 4.67 (t, 1H, *J* = 5.72 Hz), 4.31 (t, 1H, *J* = 7.52 Hz), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 4H), 1.01 (t, 3H), 0.93-0.94 (m, 3H), 0.85-0.88 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **34-4** 的合成

將化合物 **34-3**（2.0 g, 4.25 mmol）以及化合物醋酸銨（4.9 g, 83 mmol）溶於二甲苯（50 mL）中，130 °C 回流 5 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50 mL）淬滅反應，EtOAc（50 mL × 3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 2/1）得到產物 1.39 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 450.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 6.92 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 5.22-5.24 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.63 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.31-1.93 (m, 4H), 1.03-1.04 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm。

步驟 4）化合物 **34-6** 的合成

將化合物 **23-5**（327 mg, 0.72 mmol），化合物 **34-5**（390 mg, 0.72 mmol），化合物 $Pd(PPh_3)_4$（83 mg, 0.07 mmol）與碳酸鉀（300 mg, 2.12 mmol）溶於 DME（4.0 mL）和水（1.0 mL）中，氮氣保護，90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入水（10 mL）淬滅反應，EtOAc（20 mL × 3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 2/1）得到產物 424 mg，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 723.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-8.02, 8.01-8.00 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.39, 7.37 (d, d, 1H), 7.33, 7.31 (s, s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.27, 7.24 (s, s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28-1.13 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 5）化合物 **34-7** 的合成

將化合物 **34-6**（657 mg, 0.91 mmol），化合物 **1-8-2**（463 mg, 1.82 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（71 mg, 0.09 mmol）以及 KOAc（268 mg, 2.73 mmol）溶於 DMF（10.0 mL），氮氣保護，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加 EtOAc（60 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（30 mL×3）

洗滌和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 2/1）得到產物 559 mg，產率：87.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 701.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8.25-8.22 (m, 1H), 7.99, 7.97 (s, s, 1H), 7.78, 7.76 (s, s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.24-1.96 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.33-1.32 (m, 6H), 1.30-1.29 (m, 6H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **34-8** 的合成

將化合物 **34-7**（427 mg, 0.61 mmol），化合物 **34-4**（274 mg, 0.60 mmol），化合物 $Pd(PPh_3)_4$（70 mg, 0.05 mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）溶於 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL）中，氮氣保護，90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（50 mL）溶解，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 1/1）得到產物 528 mg，產率：93.3%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 472.75 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77-8.76 (m, 1H), 8.10-8.09, 8.08-8.07 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.90, 7.88 (s, s, 1H), 7.68, 7.66 (s, s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32-5.31, 5.30-5.29 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.30-1.94 (m, 8H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30-1.23(m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **34-9** 的合成

將氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）加入到化合物 **34-8**（75 mg, 0.08 mmol）的 EtOAc（5.0mL）溶液中，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，後用乙酸乙酯（5.0 mL）洗滌，過濾後得到淡黃色固體 60 mg，產

率：95.38%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 714.5 $[M+H]^+$.

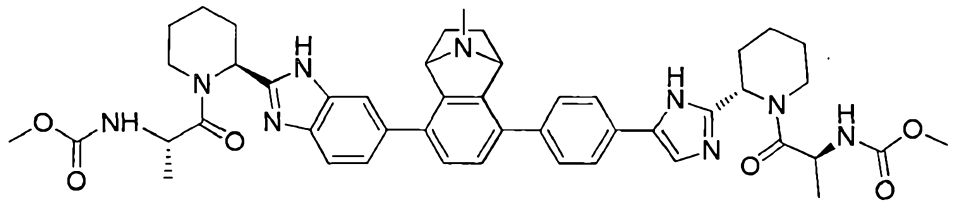
步驟 8）化合物 **34-10** 的合成

將化合物 **34-9**（52.68 mg, 0.067 mmol），化合物 **1-4-2**（21 mg, 0.116 mmol）以及 EDCI（30 mg, 0.154 mmol）溶於 DCM（1.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.09 mL, 0.539 mmol）緩慢滴入，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用飽和氯化銨溶液和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：EtOAc）得到產物 30 mg，產率：51.44%。

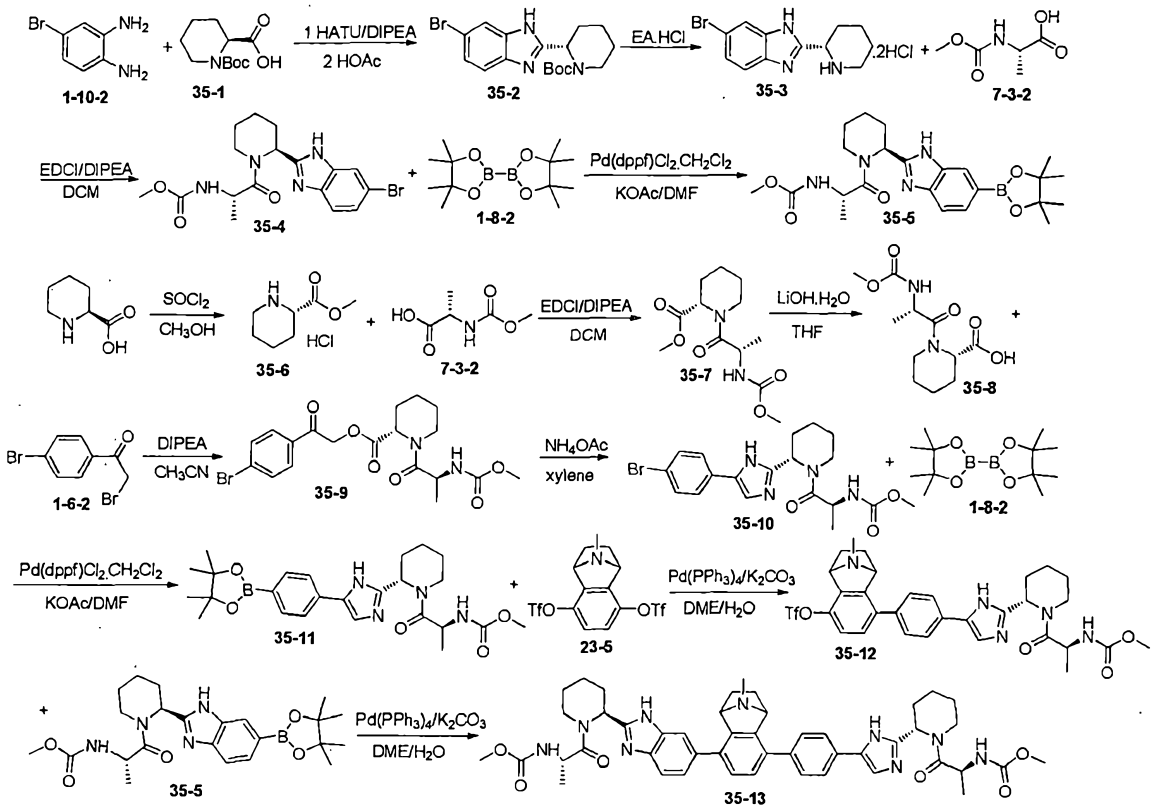
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 871.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77-8.76 (m, 1H), 7.94, 7.92 (s, s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32, 5.30 (br, br, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.38-1.89 (m, 10H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.97-0.96 (m, 6H), 0.91-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 35



合成路線：



步驟 1）化合物 **35-2** 的合成

將化合物 **35-1**（30.86 g, 134.7 mmol），HATU（53.99 g, 141.46 mmol）置於反應瓶中，加入 THF（300 mL）混合，N_2 保護。0 °C 下，將 DIPEA（26.7 mL, 161.6 mmol）緩慢滴入，滴畢，室溫反應 0.5 小時後，將體系再次降溫至 0 °C，緩慢加入化合物 **1-10-2**（27.71 g, 148.2 mmol）的 THF（140 mL）溶液，室溫反應 2.0 小時。反應完全後，向反應液中加入水（200 mL），除去 THF，用 EtOAc（250 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後溶於冰乙酸（140 mL）中，40 °C 反應過夜。反應完全後，將冰乙酸旋幹，再加入水（200 mL），用 EtOAc（250 mL × 3）萃取，合併 EtOAc 相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到棕色固體 40 g，產率：74.6%。MS (ESI, pos. ion) m/z: 380.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.74 (m, 1H), 7.36, 7.33 (d, d, 1H), 7.20, 7.19, 7.17 (s, s, s, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.24-1.06 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **35-3** 的合成

將化合物 **35-2**（379 mg, 1.0 mmol）溶於 EtOAc（3.0 mL）中，再加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）後，室溫反應過夜。反應完全後，過濾，用乙酸乙酯反復淋洗後得到淡黃色固體 280 mg，產率 79%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 280.5 $[M+H]^+$.

步驟 3）化合物 **35-4** 的合成

將化合物 **35-3**（800 mg, 2.274 mmol），化合物 **7-3-2**（501.73 mg, 3.412 mmol）和 EDCI（654 mg, 3.412 mmol）溶於 DCM（15.0 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（0.7 mL, 4.23 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入水（20 mL），用 DCM（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 421 mg，產率：45.36%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 409.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.74 (m, 1H), 7.36, 7.33 (d, d, 1H), 7.20, 7.19, 7.17 (s, s, s, 1H), 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.23-1.04 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **35-5** 的合成

將化合物 **35-4**（392 mg, 0.961mmol），化合物 **1-8-2**（366 mg, 1.44 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（79 mg, 0.0961 mmol）和 KOAc（283 mg, 2.88 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（6.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50.0 mL），用 EtOAc（30.0 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 280 mg，產率：63.86%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 457.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (m, 1H), 7.65, 7.63 (d, d, 1H), 7.37, 7.35 (s, s, 1H), 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.23-1.04 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **35-6** 的合成

0 °C 下，將二氯亞碸（8.5 mL, 117.2 mmol）緩慢滴加到 L-吼啶-2-甲酸（10.0 g, 77.4 mmol）的 MeOH（50 mL）溶液中，恒溫反應 1 小時後，70 °C 反應 3 小時。反應完全後，濃縮反應液後得到白色固體 11.0 g，產率：79.1 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 144.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ5.02 (br, 1H), 4.00 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (br, 1H), 3.15 (br, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.63 (br, 1H) ppm。

步驟 6）化合物 **35-7** 的合成

將化合物 **35-6**（1.0 g, 5.57 mmol），化合物 **7-3-2**（1.23 g, 8.38 mmol）和 EDCI（2.142 g, 11.17 mmol）溶於 DCM（40 mL）中，0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（5.0 mL, 30.25 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入水（40 mL），用 DCM 萃取（35 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到無色液體 1.36 g，產率 90%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 301.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 5.04-5.02, 5.02-5.01(m, m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.18-1.02 (m, 3H) ppm。

步驟 7）化合物 **35-8** 的合成

0 °C 下，將一水合氫氧化鋰（0.987 g, 23.5 mmol）的水（20 mL）溶液緩慢滴加到化合物 **35-7**（1.28 g, 4.7 mmol）的 THF（40 mL）溶液中，40 °C 反應 12 小時。反應完全後，除去 THF，加入水（20 mL），再用 EtOAc（20 mL×3）萃取水層，水相用 10 %鹽酸將其 pH 值調至 1，再用 EtOAc（35 mL×3）萃取水相，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到目標化合物 **35-8** 爲白色固體 1.1 g，產率 90.9%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 259.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.34-5.32 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.46-4.44,

4.44-4.42 (m, m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.45, 1.43 (s, s, 3H), 1.21-1.05 (m, 4H) ppm。

步驟 8）化合物 **35-9** 的合成

將化合物 **1-6-2**（30 g, 107.9 mmol）以及化合物 **35-8**（30.64 g, 118.7 mmol）溶於 MeCN（250 mL）中，0 °C 下，滴入 DIPEA（21.4 mL, 129.5 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用冰水（100 mL）淬滅反應，除去 MeCN，用 EtOAc（100 mL × 3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色固體 44.58 g，產率 91%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 455.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 5.44-5.42 (br, br, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.56-4.99 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.19-0.99 (m, 4H) ppm。

步驟 9）化合物 **35-10** 的合成

將化合物 **35-9**（16.53 g, 36.4 mmol）以及醋酸銨（42 g, 54.6 mmol）懸浮於甲苯（150 mL）中，120 °C 反應 5 小時。反應完全後，冷至室溫，加水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取水層，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na-SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到化合物 **35-10** 爲黃色固體 13.43 g，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 435.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H)，1.87-1.70 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 1H) ppm。

步驟 10）化合物 **35-11** 的合成

將化合物 **35-10**（4.44 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（2.86 g, 11.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（40 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全

後，冷至室溫，加 EtOAc（200 mL）稀釋，矽藻土過濾，濾液分別加水（120 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc = 2/1）得到淡黃色固體 3.94 g，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 483.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.57 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (m, 6H), 1.22-1.00 (m, 2H) ppm。

步驟 11）化合物 **35-12** 的合成

將化合物 **23-5**（8.55 g, 18.8 mmol），化合物 **35-11**（9.26 g, 19.2 mmol），四三苯基磷鈀（1.10 g, 0.94 mmol）和碳酸鉀（10.4 g, 75.4 mmol）置於反應瓶中，分別注入 DME（60 mL）和 H_2O（20.0 mL），氮氣保護下，90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入 EtOAc（150 mL）稀釋反應液，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）純化得到白色固體 6.21 g，產率 50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 604.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.20, 7.18 (s, s, 1H), 7.07-7.05 (s, s, 1H), 5.44, 5.42 (br, br, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.35, 1.33 (s, s, 3H), 1.28-0.89 (m, 6H) ppm。

步驟 12）化合物 **35-13** 的合成

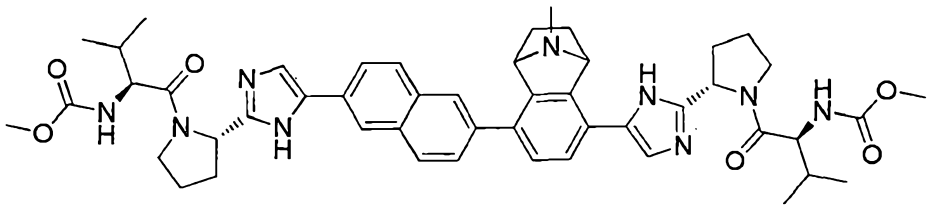
將化合物 **35-5**（378 mg, 0.83 mmol），化合物 **35-13**（548.8 mg, 0.83 mmol），四三苯基磷鈀（48 mg, 0.04 mmol）和碳酸鉀（280 mg, 2.07 mmol）置於反應瓶中，分別注入 DME（6.0 mL）和 H_2O（2.0 mL），氮氣保護下，90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（50 mL）稀釋反應液，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 614.58 mg，產率：88%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 841.3 $[M+H]^+$;

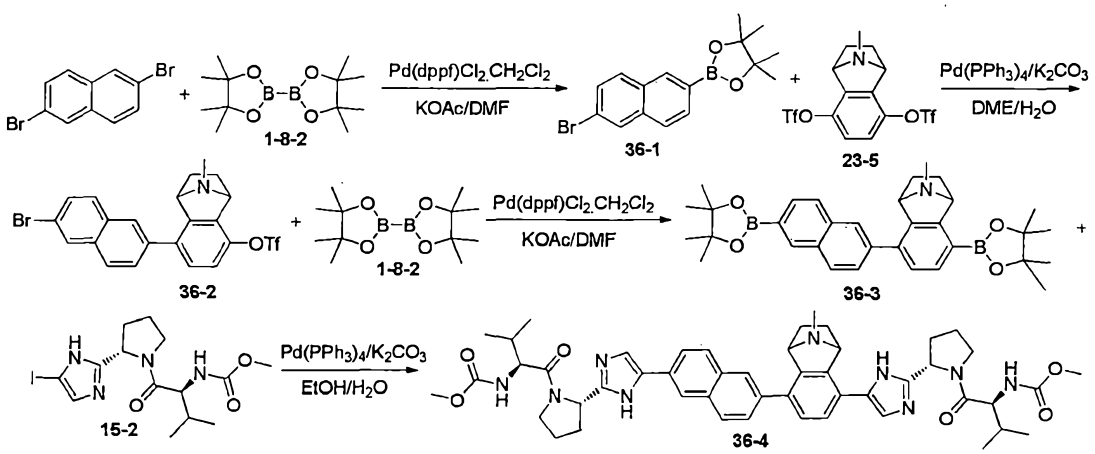
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 5H), 7.46, 7.44

(s, s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.44, 5.42 (br, br, 2H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.35, 1.33 (s, s, 6H), 1.28-0.86 (m, 8H) ppm。

實施例 36



合成路線：



步驟 1）化合物 **36-1** 的合成

將化合物 2, 6-二溴萘（2.93 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（2.6 g, 10.23 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（40 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（200 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液加水（100 mL×3）洗滌，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到淡黃色固體 2.72 g，產率：80%。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (m, 1H), 8.09, 8.07 (m, m, 1H), 7.97, 7.94 (m, m, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.29, 7.26 (m, m, 1H), 1.33-1.32 (m, 6H), 1.30-1.29 (m, 6H) ppm。

步驟 2）化合物 **36-2** 的合成

將化合物 **23-5**（8.55 g, 18.8 mmol），化合物 **36-1**（6.24 g, 18.8 mmol），四三苯基磷鈀（1.10 g, 0.94 mmol）和碳酸鉀（10.4 g, 75.4 mmol）置於反應瓶中，分別注入 DME（60.0 mL）和 H_2O（20.0 mL），氮氣保護下，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（200 mL）稀釋反應液，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到淡黃色固體 4.8 g，產率 50%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.10 (m, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.72-7.71, 7.70-7.69 (m, m, 1H), 7.57-7.56, 7.55-7.54 (m, m, 1H), 7.21, 7.19 (s, s, 1H), 7.10, 7.08 (s, s, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **36-3** 的合成

將化合物 **36-2**（5.22 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（5.46 g, 21.48 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（60 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（200 mL）稀釋，矽藻土過濾，濾液加水（120 mL×3）洗滌，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到產物 2.75 g，產率：50%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24-8.23 (m, 1H), 8.20-8.19, 8.18-8.17 (m, m, 1H), 8.02, 8.00 (m, m, 1H), 7.92, 7.91 (s, s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.80-7.79, 7.78-7.77 (m, m, 1H), 7.54, 7.52 (s, s, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, m, 24H) , 1.28-1.19 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **36-4** 的合成

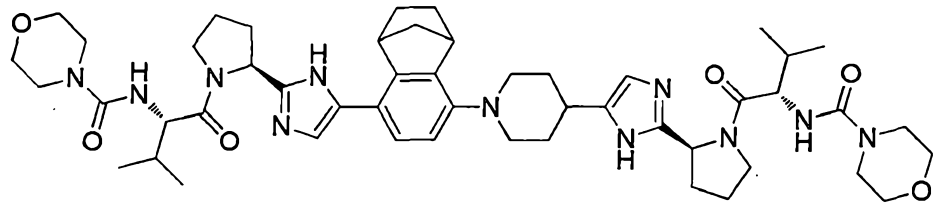
將化合物 **36-3**（5.37 g, 10 mmol），化合物 **15-2**（8.82 g, 21 mmol），四三苯基磷鈀（1.156 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25 mmol）懸浮於 80 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（50 mL）溶解，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 40/1）

得到淡黃色固體 3.47 g，產率 40%。

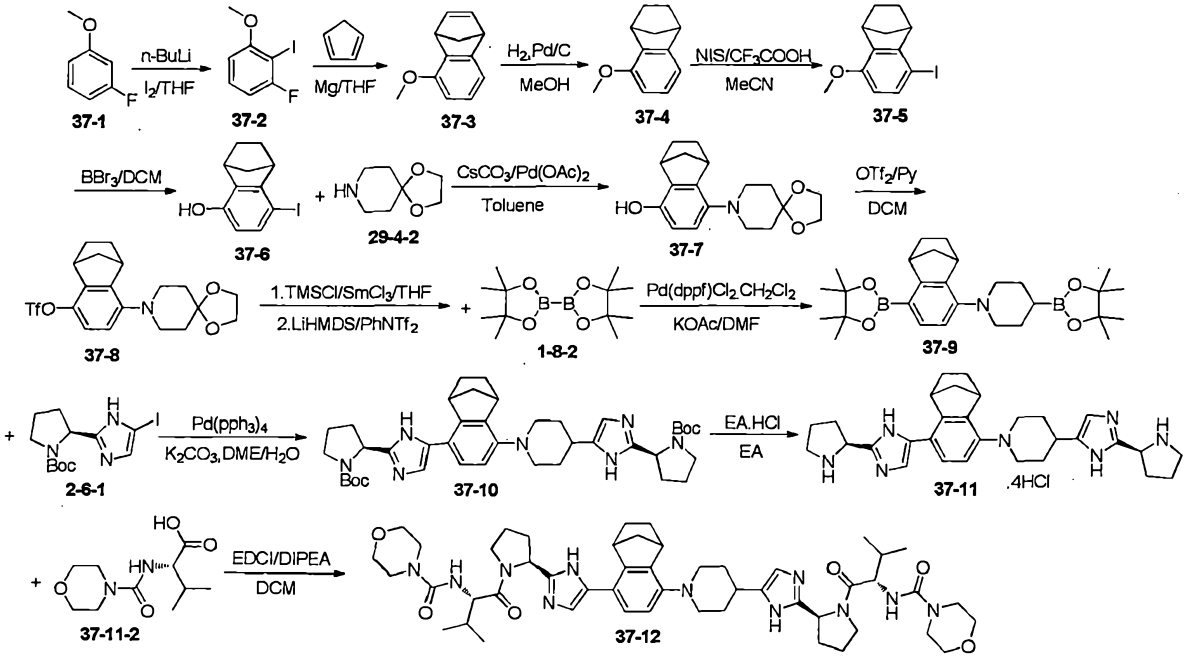
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 870.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25-8.24 (m, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 7.89-7.88, 7.87-7.85 (m, m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.82-7.81, 7.80-7.79 (m, m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50, 7.48 (s, s, 1H), 7.31, 7.28 (s, s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 2H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 10H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H) , 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 37



合成路線：



步驟 1）化合物 **37-2** 的合成

N_2 保護下，將正丁基鋰（1.6 M 正己烷溶液, 7.93 mmol）加入反應瓶中，加入新蒸的 THF（20 mL），-70 °C 下，分別將化合物 **37-1**（1.0 g, 7.93 mmol）/THF（10 mL）液，I_2（2.32 g, 9.12 mmol）/THF（15 mL）滴入上

述反應瓶中，恒溫攪拌 10 分鐘後緩慢升溫。當溫度升至-60°C 時加入 10% 硫代硫酸鈉水溶液（3 mL）。反應完全後，將反應液倒入水（10 mL）中，分出有機相，水相用正己烷（50 mL×3）萃取，合併有機相，分別用 10% 硫代硫酸鈉水溶液洗滌，後用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.6 g 油狀物，產率：80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.07 (m, 1H), 6.78-6.53 (m, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **37-3** 的合成

將鎂條（152 mg, 6.35 mmol）和 THF（10.0 mL）加入反應瓶中，N_2 保護下，分別將化合物 **37-2**（1.6 g, 6.35 mmol）/THF（20 mL）液和新蒸的環戊二烯（713 mg, 10.8 mmol）滴入上述反應瓶中，70 °C 反應。反應完全後，用飽和氯化銨水溶液（50 mL）淬滅反應，用乙醚（50 mL×3）萃取水層，有機相分別用 10% 硫代硫酸鈉水溶液，清水和飽和氯化銨水溶液洗滌，後用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 15/1）得到 754 mg 油狀物，產率：69%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15-7.13 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 5.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **37-4** 的合成

分別將化合物 **37-3**（750 mg, 4.36 mmol）與催化量的 Pd/C（75 mg）加入到反應瓶中，再加入無水甲醇（10.0 mL），抽真空，H_2 保護， 50 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 15/1）得到 645 mg 淡黃色固體，產率：85 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.81-6.69 (m, 1H), 6.48-6.32 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.72-1.45 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **37-5** 的合成

分別將化合物 **37-4**（645 mg, 3.7 mmol）與 NIS（916 mg, 4.07 mmol）加入反應瓶中，再加入乙腈（10.0 mL），50 °C 反應過夜。反應完全後，除去乙腈，加入水（20 mL），用 CH_2Cl_2（25 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE）得到 832 mg 無色液體，產率：75 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 301.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **37-6** 的合成

將化合物 **37-5**（832 mg, 2.77 mmol）溶於 DCM（20 mL）中，-78 °C 下，緩慢滴入 BBr_3（0.36 mL, 3.88 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（20 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（25 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 12/1）得到 792 mg 無色液體，產率：100%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 287.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.15 (br, 1H), 2.83 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 2H) ppm。

步驟 6）化合物 **37-7** 的合成

分別將化合物 **37-6**（758 mg, 2.65 mmol），化合物 29-4-2（417.8 mg, 2.92 mmol），Cs_2CO_3（1.54 g, 7.95 mmol）與 $Pd(OAc)_2$（60 mg, 0.265 mmol）加入反應瓶中，加入甲苯（8.0 mL），N_2 保護下，100 °C 反應 10 小時。反應完全後，加入 EtOAc（50 mL）和水（50 mL）稀釋反應液，用矽藻土過濾，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到目標化合物爲黃色液體 708 mg，產率：88.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 302.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.50, 6.48 (s, s, 1H), 6.41, 6.39 (s, s, 1H), 5.77 (br, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 5H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 2H) ppm。

步驟 7）化合物 **37-8** 的合成

將化合物 **37-7**（2.32 g, 7.7 mmol）溶於 DCM（50 mL）中，N_2 保護，0 °C 下，加入吡啶（3.1 mL, 38.6 mmol），攪拌 10 分鐘後，再緩慢注入三氟甲磺酸酐（3.9 mL, 23.1 mmol），室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50 mL）萃滅反應，用 CH_2Cl_2（60 mL×3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc =

8/1）得到目標化合物 **37-8** 爲淡黃色油狀液體 2.768 g，產率 83%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 434.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95, 6.93 (s, s, 1H), 6.40, 6.37 (s, s, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 5H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 2H) ppm。

步驟 8）化合物 **37-9** 的合成

將化合物 **37-8**（2.2 g, 5.1 mmol）與 $SmCl_3$（131 mg, 0.51 mmol）加入到反應瓶中，N_2 保護下加入 THF（20.0 mL），室溫反應 15 分鐘後，緩慢加入 TMSCl（610 mg, 5.61 mmol），加完後，室溫反應 10 小時。反應完全後，用矽藻土過濾，濃縮濾液得到 1.5 g 產物（d），無需進一步分離直接進行下一步反應。

將上述產物（d）溶於 THF（20.0 mL），-78 °C 下緩慢滴入 LiHMDS（6.5 mL, 6.46 mmol, 1 N in THF），滴畢，恒溫反應 30 分鐘後，再滴入 $PhNTf_2$（2.77 g, 7.76 mmol），繼續反應 0.5 小時後，室溫反應 10 小時。反應完全後，加水（50.0 mL）淬滅反應，用 EtOAc 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到產物 1.0 g（產物 e），無需純化，直接進行下一步反應。

將化合物 e（1.0 g, 2.0 mmol），化合物 **1-8-2**（1.27 g, 5.0 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.16 g, 0.2 mmol）和 KOAc（0.78 g, 8.0 mmol）置於反應瓶中，注入 DMF（10.0 mL），N_2 保護，90 °C 反應過夜。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（100 mL）稀釋反應液，加入水（30.0 mL），矽藻土過濾，用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 929 mg，產率：38%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 480.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55, 7.53 (s, s, 1H), 6.43, 6.41 (s, s, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 4H), 1.99-1.75 (m, 5H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.25 (m, 6H), 1.22 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 1H), 1.00-0.87 (m, 2H) ppm。

步驟 9）化合物 **37-10** 的合成

將化合物 **37-9**（2.83 g, 5.91 mmol），化合物 **2-6-1**（4.5 g, 12.4 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（342 mg, 0.296 mmol）和碳酸鉀（2.47 g, 17.73 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60.0 mL）和純水（12.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（100 mL）溶解，分別用水（50 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 200/1）得到淡黃色固體 2.47 g，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 698.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (s, 1H), 6.94, 6.92 (s, s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.44, 6.42 (s, s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 5H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.14-1.91 (m, 8H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 18H) ppm。

步驟 10）化合物 **37-11** 的合成

將化合物 **37-10**（976 mg, 1.4 mmol）溶於 EtOAc（10.0 mL），再加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（12.0 mL, 4 N）後，加完後，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用 EtOAc（20.0 mL）洗滌，過濾得到目標化合物 **37-11** 爲淡黃色固體 810 mg，產率 90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 498.5 $[M+H]^+$.

步驟 11）化合物 **37-12** 的合成

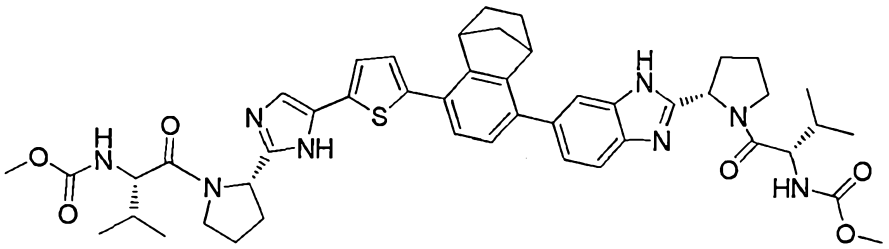
將化合物 **37-11**（428 mg, 0.6654 mmol），EDCI（192 mg, 0.998 mmol）與化合物 **37-11-2**（230 mg, 0.998 mmol）混懸於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.8 mL, 4.84 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到目標化合物 **37-12** 爲淡黃色粉末狀固體 245 mg，產率：40%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 461.5 $[M+2H]^{2+}$;

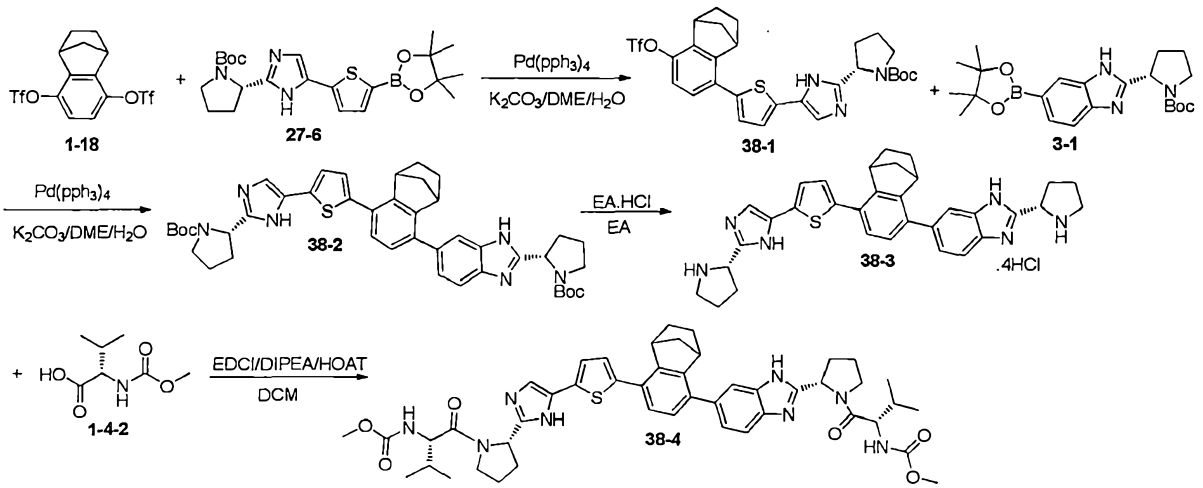
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (s, 1H), 6.94, 6.92 (s, s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44, 6.42 (s, s, 1H), 5.67, 5.65 (br, br, 2H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 10H), 3.60-3.57 (m,

1H), 3.35-3.26 (m, 12H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.31-1.90 (m, 14H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.02-1.01, 1.00-0.99 (m, m, 6H), 0.93-0.92, 0.91-0.90 (m, m, 6H) ppm。

實施例 38



合成路線：



步驟 1）化合物 **38-1** 的合成

將化合物 **1-18**（4.4 g, 10.0 mmol），化合物 **27-6**（4.45 g, 10.0 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（1.16 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25.0 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（60.0 mL）和純水（12.0 mL），90°C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50.0 mL），用 EtOAc（100 mL×3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 3.53 g，產率：58%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 610.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.52(s, s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31, 7.28(s, s, 1H), 7.14, 7.13(s, s, 1H), 6.97, 6.96(s, s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 4H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.53 (s, 9H),

1.37-1.31 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **38-2** 的合成

將化合物 **3-1**（413 mg, 1.0 mmol），化合物 **38-1**（426 mg, 0.70 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（80 mg, 0.07 mmol）和碳酸鉀（250 mg, 1.8 mmol）混合於反應瓶中，N_2保護下，分別注入 DME（6.0 mL）和水（1.5 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，加入水（20 mL），用 EtOAc 萃取（20 mL×3），合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到淡黃色固體 313.4 mg, 產率：60 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 747.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67, 7.64(s, s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 7.23, 7.21 (d, d, 1H), 7.14, 7.13 (s, s, 1H), 7.01, 7.00(s, s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 5H), 1.91-1.87, 1.68-1.64 (m, m, 2H), 1.53 (s, 18H), 1.31-1.22 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **38-3** 的合成

將化合物 **38-2**（298 mg, 0.40 mmol）溶於 EtOAc（2.0 mL）中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N），室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（10.0 mL）洗滌，過濾，得到淡黃色粉末狀固體 276.9 mg，產率：100 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 547.3 $[M+H]^+$;

步驟 4）化合物 **38-4** 的合成

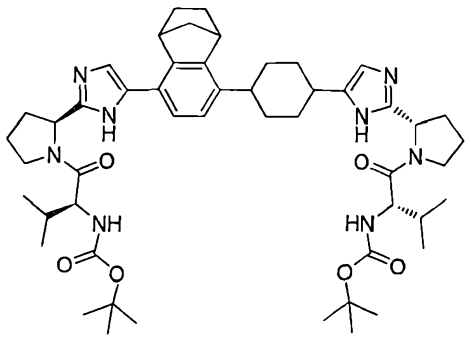
將化合物 **38-3**（270 mg, 0.39 mmol），EDCI（300 mg, 1.6 mmol）與化合物 **1-4-2**（200 mg, 1.1 mmol）懸浮於 DCM（8.0 mL），0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.64 mL, 3.87 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色粉末狀固體 201.3 mg，產率：60 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 864.5 $[M+H]^+$;

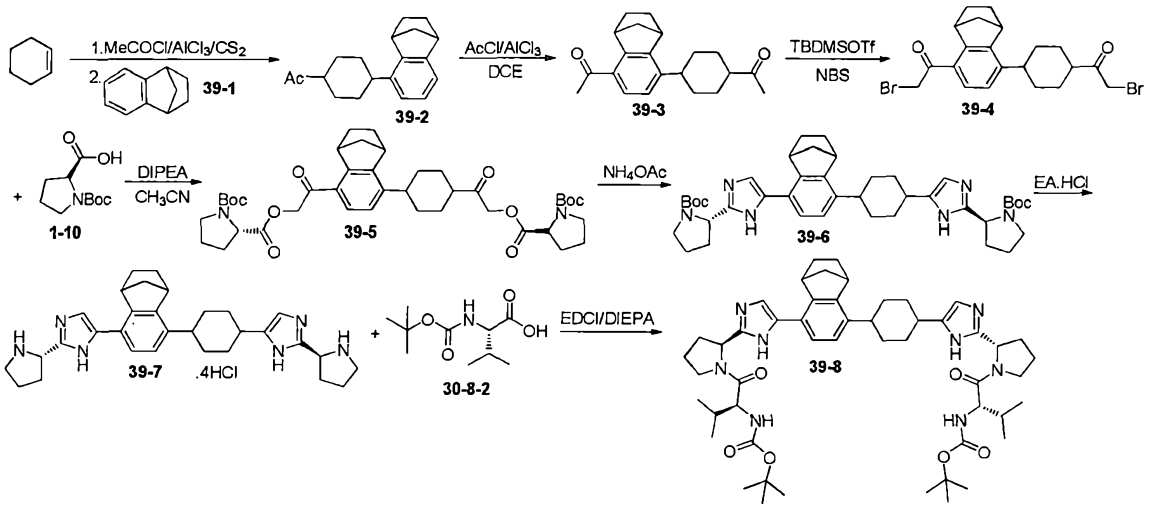
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67, 7.64(s, s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H),

7.41-7.39(s, s, 1H), 7.23, 7.21 (d, d, 1H), 7.14, 7.13 (s, s, 1H), 7.01, 7.00(s, s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.37-2.05 (m, 9H), 2.03-1.87 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 39



合成路線：



步驟 1）化合物 **39-2** 的合成

將乙醯氯（1.4 mL, 19.7 mmol）滴入無水三氯化鋁（2.15 g, 16.2 mmol）和二硫化碳（40.0 mL）的混懸液中，得到淡黃色溶液後將化合物環己烯（1.0 mL, 10.0 mmol）的二硫化碳溶液（20.0 mL），慢慢滴入上述體系中，滴畢，常溫反應 2.0 小時。反應完全後，濃縮反應液後得到漿狀物，加入化合物 **39-1**（2.16 g, 15.0 mmol），50 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入冰水（40.0 mL）淬滅反應，用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 10/1）

得到目標化合物 **39-2** 爲無色油狀物 1. 2 g，產率：30%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 269.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12-7.09 (m, 1H), 7.02-7.01, 7.00-6.99 (m, m, 1H), 6.90-6.89, 6.88-6.87 (m, m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **39-3** 的合成

將乙醯氯（1.2 mL, 16.8 mmol）滴入無水三氯化鋁（2.12 g, 15.9 mmol）和 1, 2-二氯乙烷（40.0 mL）的混懸液中，得到淡黃色溶液，後緩慢滴入化合物 **39-2**（3.48 g, 13.0 mmol）的 1, 2-二氯乙烷溶液（20.0 mL），滴畢，常溫反應 2.0 小時。反應完全後，加入冰水（40.0 mL）淬滅反應，用 EtOAc 萃取（50 mL×3），合併有機相，用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **39-3** 爲白色固體 1.55 g，產率：38.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 311.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61, 7.59 (s, s, 1H), 6.95-6.92 (m, m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **39-4** 的合成

將化合物 **39-3**（1.47 g, 4.73 mmol）溶於 DCM（30.0 mL）中， 0 °C 下，分別加入 DIPEA（2.5 mL, 15.12 mmol）與 TBDMSOTf（3.5 mL, 11.5mmol），加完後，室溫反應 2 小時。反應完全後，加水（20.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（40.0 mL×3），合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到黃色凝膠狀物。將黃色凝膠狀物溶於 THF（20.0 mL），0 °C 下，加入 NBS（1.56 g, 8.76 mmol），恒溫反應 4.0 小時。反應完全後，除去 THF，剩餘物加入 EtOAc（40.0 mL）溶解，用水（20.0 mL×3）洗滌，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到目標化合物 **39-4** 爲白色漿狀物 1.27 g，產率：57. 6%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 467.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70, 7.68 (s, s, 1H), 6.94, 6.91 (s, s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 9H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **39-5** 的合成

將化合物 **39-4**（1.01 g, 2.18 mmol）溶於乙腈（22.0 mL）中，0 °C 下，分別加入 DIPEA（1.1 mL, 6.6 mmol）與化合物 **1-10**（1.08 g, 5.014 mmol），加完後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/3）得到目標化合物 **39-5** 爲淡黃色漿狀物 1.36 g，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 737.5 $[M+H]^+$.

步驟 5）化合物 **39-6** 的合成

將化合物 **39-5**（1.345 g, 1.83 mmol）與醋酸銨（2.82 g, 36.6 mmol）懸浮於二甲苯（20.0 mL）中，140 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，加入水（40.0 mL），用 EtOAc 萃取（50 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 0.93 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 697.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1H), 7.14, 7.12 (s, s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.77, 6.75 (d, d, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 6H), 1.92-1.76 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H) ppm。

步驟 6）化合物 **39-7** 的合成

將化合物 **39-6**（926 mg, 1.33 mmol）溶於 EtOAc（10.0 mL）中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（10.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液，用乙酸乙酯（20.0 mL）洗滌，過濾，得到淡黃色粉末狀固體 536 mg，產率：83.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 497.5 $[M+H]^+$.

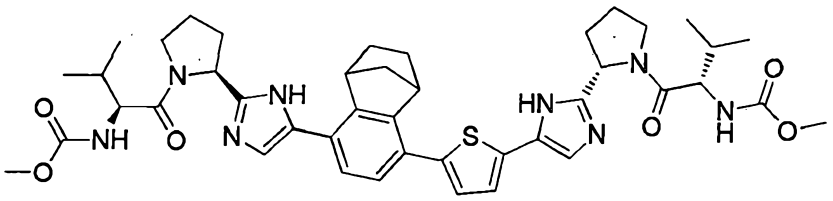
步驟 7）化合物 **39-8** 的合成

將化合物 **39-7**（385.4 mg, 0.60 mmol），EDCI（300.56 mg, 1.56 mmol）與化合物 **30-8-2**（341 mg, 1.56 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（1.09 mL, 6.60 mmol），滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用飽和氯化銨溶液和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色粉末狀固體 343.5 mg，產率 64%。

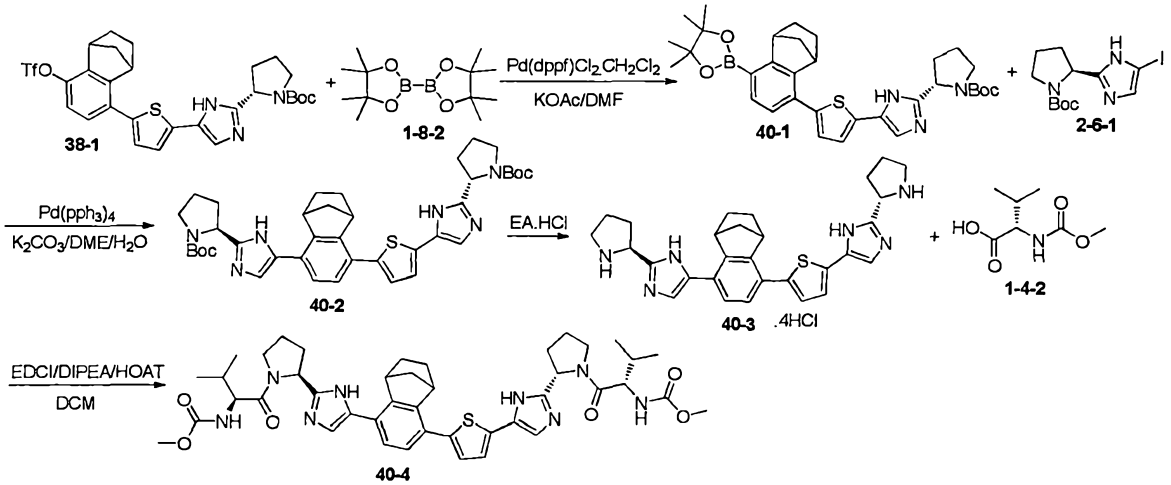
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 895.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (s, 1H), 7.14, 7.12 (s, s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77, 6.75 (s, s, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.20, 5.18 (br, br, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.30-1.76 (m, 18H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 18H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 6H), 0.90, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 40



合成路線：



步驟 1）化合物 **40-1** 的合成

將化合物 **38-1**（247.31 mg, 0.406 mmol），化合物 **1-8-2**（123.8 mg, 0.487 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（33.18 mg, 0.0406 mmol）和 KOAc（120 mg, 1.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（4.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入 EtOAc（20.0 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液加水（30.0 mL ×3）洗滌，分出有機相，用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 150/1）得到淡黃色固體 143 mg, 產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 588.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.87, 7.85 (s, s, 1H), 7.75, 7.73 (s, s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14,7.13 (s, s, 1H), 7.01, 7.00 (s, s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **40-2** 的合成

將化合物 **40-1**（148.76 mg, 0.2533 mmol），化合物 **2-6-1**（92 mg, 0.2533 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（29.26 mg, 0.02533 mmol）和碳酸鉀（123.23 mg, 0.8866 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 EtOH（4.0 mL）和純水（1.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20 mL）溶解，後分別用水（10.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 80/1）得到淡黃色固體 102 mg, 產率：57.9%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 697.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.90 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.14,7.13 (s, s, 1H), 7.01, 7.00 (s, s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 6H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.32-1.23 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **40-3** 的合成

將化合物 **40-2**（151.66 mg, 0.2178 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，

滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴完後室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（10.0 mL）洗滌，過濾得到淡黃色粉末狀固體 139.88 mg，產率 73%。

MS(ESI, pos.ion) *m/z*: 497.3 $[M+H]^+$.

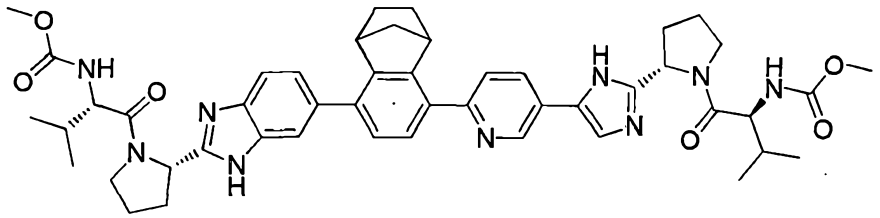
步驟 4）化合物 **40-4** 的合成

將化合物 **40-3**（102.11 mg, 0.159 mmol），化合物 **1-4-2**（58.42 mg, 0.333 mmol），EDCI（63.84 mg, 0.333 mmol）以及 HOAT（32.42 mg, 0.238 mmol），混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.22 mL, 1.33 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 43.8 mg，產率：34%。

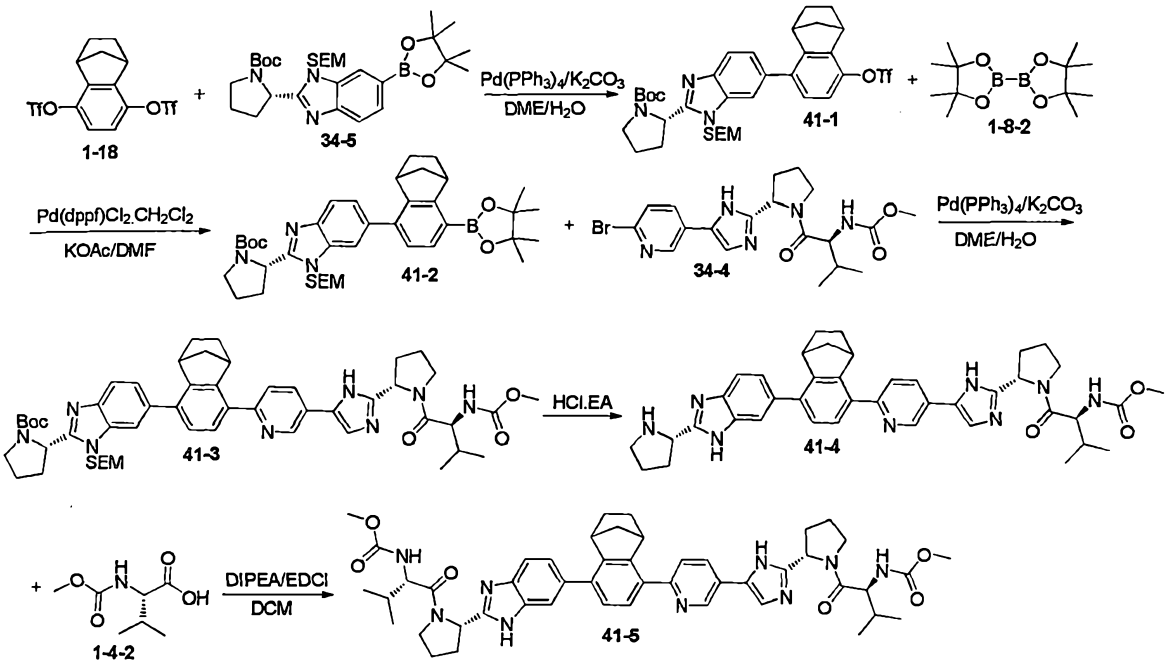
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 406.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.14, 7.13 (s, s, 1H), 7.01, 7.00 (s, s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 2H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.31-2.16 (m, 6H), 2.15-1.90 (m, 6H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 6H), 0.91-0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 41



合成路線：



步驟 1）化合物 **41-1** 的合成

將化合物 **1-18**（316.8 mg, 0.72 mmol），化合物 **34-5**（390 mg, 0.72 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（83 mg, 0.07 mmol）與碳酸鉀（300 mg, 2.12 mmol）懸浮於反應瓶中，分別注入 DME（4.0 mL）和水（1.0 mL）中，N_2 保護下，90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加水（10.0 mL）淬滅反應，EtOAc（20 mL × 3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（PE/EtOAc = 2/1）得到產物 407.38 mg，產率：80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05-8.04, 8.03-8.02 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 7.41-7.40, 7.39-7.38 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.29, 7.27 (s, s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **41-2** 的合成

將化合物 **41-1**（643.6 mg, 0.91 mmol），化合物 **1-8-2**（463 mg, 1.82 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（71 mg, 0.09 mmol）以及 KOAc（268 mg, 2.73 mmol）懸浮於 DMF（6.0 mL）中，N_2 保護下，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加入 EtOAc（40.0 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（20 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 547 mg，產率：87.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 686.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27, 8.25 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.01, 7.98 (s, s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 7.41-7.40, 7.39-7.38 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.29, 7.27 (s, s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **41-3** 的合成

將化合物 **41-2**（418 mg, 0.61 mmol），化合物 **34-4**（274 mg, 0.60 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（70 mg, 0.05 mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）懸浮於 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL）的混合液中，N_2 保護下，90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20.0 mL）溶解，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到淡黃色固體 528 mg，產率：93.3%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 944.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84, 8.83 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.13, 8.11 (m, m, 1H), 7.88, 7.86 (s, s, 1H), 7.67, 7.65 (d, d, 2H), 7.60, 7.58 (s, s, 1H), 7.49, 7.48 (s, s, 1H), 7.41-7.40, 7.39-7.38 (m, m, 2H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32, 5.30 (br, br, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.30-1.93 (m, 11H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **41-4** 的合成

將氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）滴入到化合物 **41-3**（528 mg, 0.568 mmol）的 EtOAc（5.0mL）溶液中，滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（10.0 mL）洗滌，過濾，得到淡黃色固體 416 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 699.5 $[M+H]^+$.

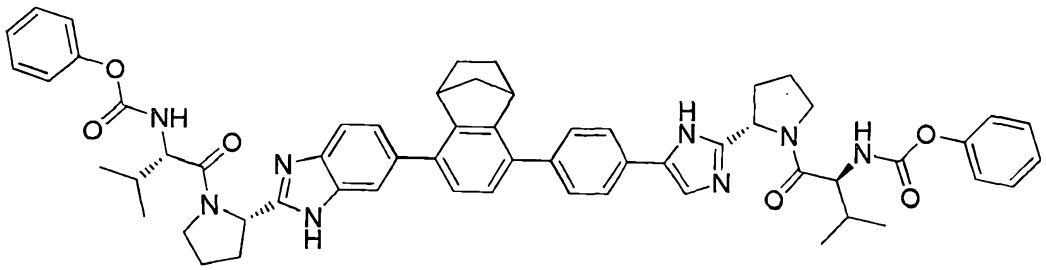
步驟 5）化合物 **41-5** 的合成

將化合物 **41-4**（51.68 mg, 0.067 mmol），化合物 **1-4-2**（21.0 mg, 0.116 mmol）與 EDCI（30.0 mg, 0.154 mmol）溶於 DCM（1.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.09 mL, 0.544 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：EtOAc）得到產物 29.8 mg，產率：52%。

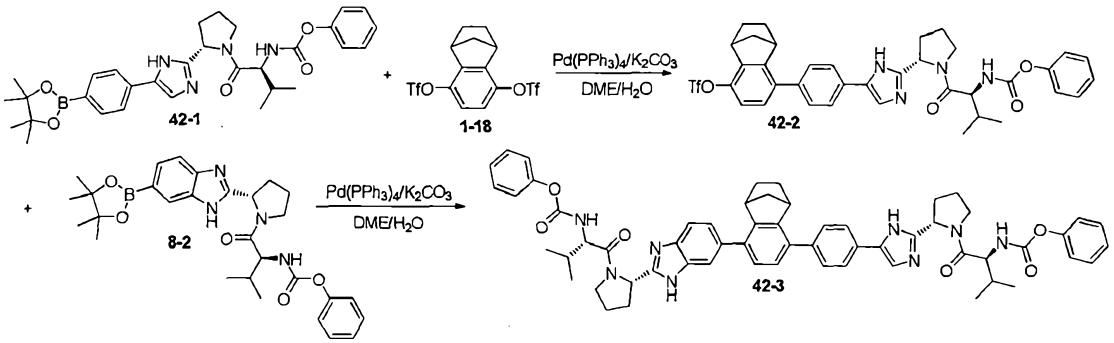
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 856.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84, 8.83 (d, d, 1H), 8.10, 8.08 (s, s, 1H), 7.67, 7.65 (d, d, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.38-1.87 (m, 13H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

實施例 42



合成路線：



步驟 1）化合物 **42-2** 的合成

將化合物 **1-18**（2.92 g, 6.65 mmol），化合物 **42-1**（3.71 g, 6.65 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（768 mg, 0. 66 mmol）和碳酸鉀（2.77 g, 20.1 mmol）置於反應瓶

中，分別注入 DME（50.0 mL）和純水（10.0 mL），N_2 保護，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（60.0 mL）溶解，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到米黃色固體 3.95 g，產率：82.3%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.58 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.06, 7.04 (s, s, 1H), 5.49, 5.46 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.60-3.57 (m,1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91,0.89 (m, m, 3H) ppm。

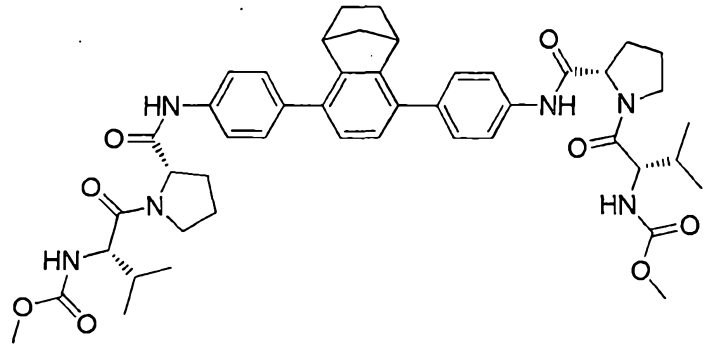
步驟 2）化合物 **42-3** 的合成

將化合物 **42-2**（2.63 g, 3.65 mmol），化合物 **8-2**（1.94 g, 3.65 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（404 mg, 0.35 mmol）和碳酸鉀（1.23 g, 0.89 mmol）置於反應瓶中，分別注入 DME（20.0 mL）和純水（4.0 mL），N_2 保護，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物用 EtOAc（60.0 mL）溶解，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 1.21 g，產率：33.89%。

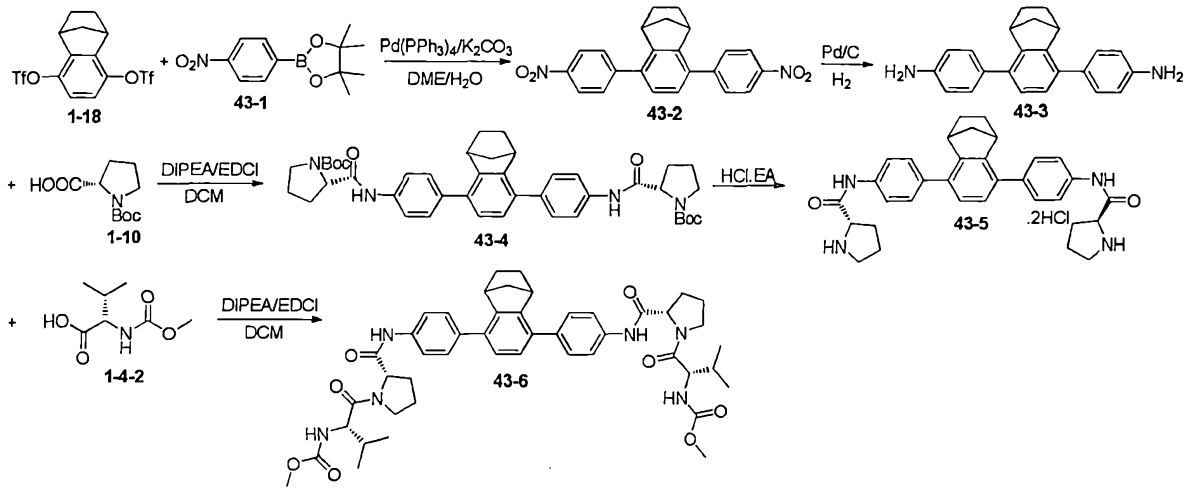
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 490.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.61 (m, 3H), 7.60-7.59 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.42, 7.39 (s, s, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 4H), 5.49, 5.46 (br, br, 2H), 5.24-5.19 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.38-1.84 (m, 13H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91,0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 43



合成路線：



步驟 1）化合物 **43-2** 的合成

將化合物 **43-1**（380 mg, 1.526 mmol），化合物 **1-18**（324.6 mg, 0.693 mmol），四三苯基膦鈀（80.1 mg, 0.0693 mmol）與碳酸鉀（478.6 mg, 3.463 mmol）加入到反應瓶中，注入 DME（8.0 mL）和蒸餾水（2.0 mL），N_2 保護下，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（15.0 mL），用 DCM（25.0 mL×3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到黃色固體 254.2 mg，產率：95 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 387.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36-8.33 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 4H), 7.49 (s, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **43-3** 的合成

將化合物 **43-2**（270 mg, 0.651 mmol）溶於 DCM（15.0 mL）中，加入催化量的 Pd/C（27 mg）後，在 H_2 氛圍下，室溫反應 4.0 小時。反應完全

後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **43-3** 爲白色固體 201.7 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 327.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 2H), 7.39-7.35 (m, 4H), 6.62-6.59 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.47 (br, 4H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **43-4** 的合成

將化合物 **43-3**（110.6 mg, 0.339 mmol），化合物 **1-10**（218.6 mg, 1.016 mmol）和 EDCI（259.9 mg, 1.356 mmol）溶於 DCM（10.0 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（0.336 mL, 2.033 mmol）後，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入蒸餾水（20.0 mL），用 DCM 萃取（25.0 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到白色固體 195.3 mg，產率：80 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 721.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 2H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 5H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm.

步驟 4）化合物 **43-5** 的合成

將化合物 **43-4**（91.3 mg, 0.1268 mmol）溶於 EtOAc（5.0 mL），滴入氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N）後，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（10.0 mL）洗滌，過濾，得到淡黃色固體 71.46 mg，產率：95 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 261.3 $[M+2H]^{2+}$.

步驟 5）化合物 **43-6** 的合成

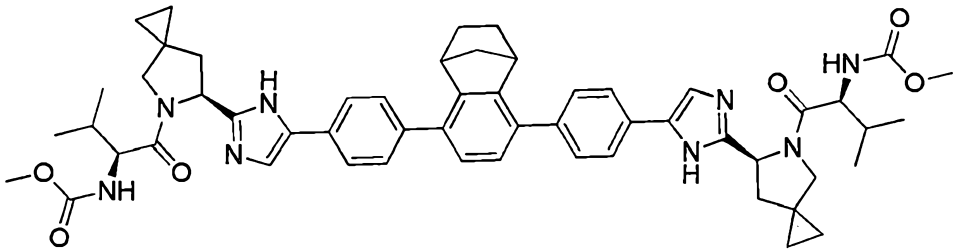
將化合物 **43-5**（107.4 mg, 0.181 mmol），化合物 **1-4-2**（95.2 mg, 0.543 mmol）和 EDCI（139 mg, 0.725 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（0.3 mL, 1.815 mmol）後，室溫反應 3.0 小時，反應完全後，加入 DCM （20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：EtOAc）得到白

色固體 143.5 mg，產率：95%。

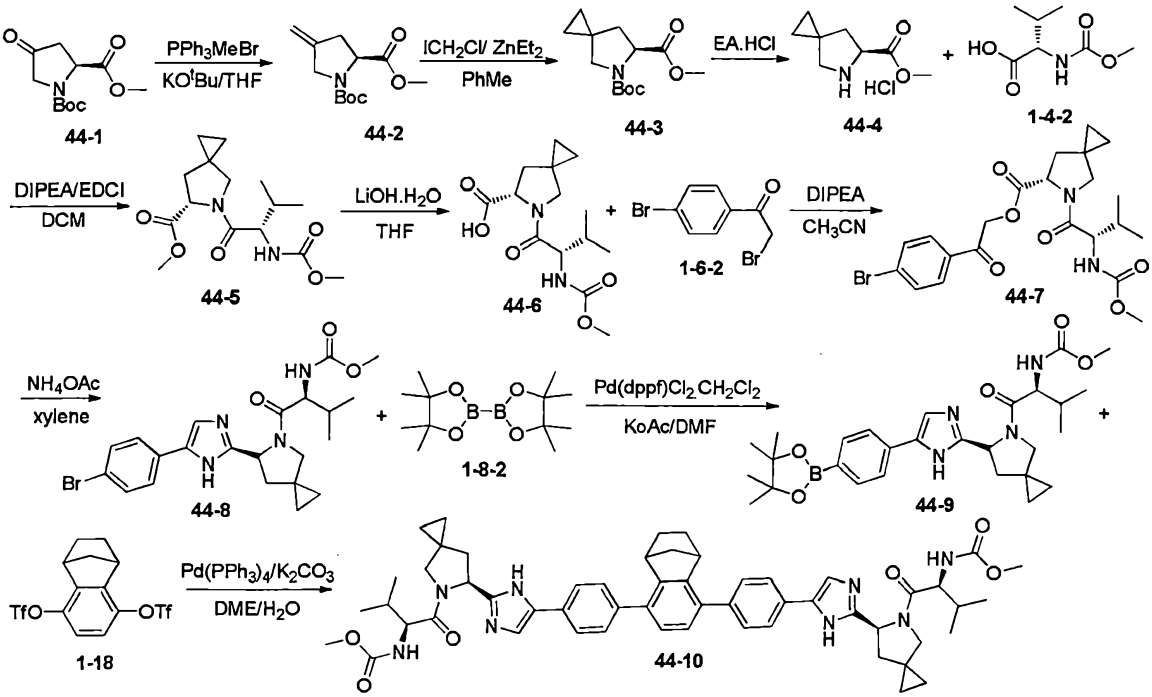
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 835.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 1H), 8.90 (br, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 5.32-5.29 (br, br, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.44-3.16 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 44



合成路線：



步驟 1）化合物 **44-2** 的合成

將 PPh_3MeBr（5.05 g, 14.2 mmol）懸浮於 THF（50.0 mL）中， -20 °C 下，緩慢滴入叔丁醇鉀（14.9 mL, 14.9 mmol, 1.0 N in THF）液，滴畢，升溫至-5.0 °C 反應 30 分鐘後，將化合物 **44-1**（1.72 g, 7.07 mmol）加入反應

體系，升至室溫反應反應 3.0 小時。反應完全後，加入水（10.0 mL）淬滅反應，除去 THF，用 EtOAc（100 mL × 3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到淡黃色油狀液體 1.07 g，產率：62.9%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 242.12 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.01 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 4.36 (t, 1H, J=11.2 Hz), 3.95 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.01 (q, 1H, J = 14.6 Hz), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **44-3** 的合成

0 °C 下，將氯碘甲烷（6.569 g, 37.24 mmol）緩慢滴加到二乙基鋅（2.297 g, 18.60 mmol）的甲苯（30.0 mL）溶液中，恒溫反應 45 分鐘後，緩慢滴加化合物 **44-2**（1.5 g, 6.22 mmol）的甲苯（15 mL）溶液，恒溫反應 18 小時。反應完全後，加入飽和 NH_4Cl 溶液（20.0 mL）淬滅反應，用 EtOAc 萃取（25 mL × 3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色液體 0.58 g，產率：36.5%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*:156.2 $[M-Boc]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.33-4.47 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29-3.37 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.44, 1.40 (s, s, 9H), 0.50-0.62 (m, 4H) ppm。

步驟 3）化合物 **44-4** 的合成

將化合物 **44-3**（0.69 g, 2.7 mmol）溶於 EtOAc（6.0 mL），滴入氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8 小時。反應完全後，濃縮反應液後得到無色油狀液體 0.5 g，產率：96.5 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 156.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.62-4.66 (m, 1H), 4.44-4.45 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.61 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 1H), 1.16-1.19 (m, 1H) , 0.87-0.88 (m, 1H), 0.79-0.81 (m, 1H) ppm。

步驟 4）化合物 **44-5** 的合成

將化合物 **44-4**（0.53 g, 2.77 mmol），化合物 **1-4-2**（0.729 g, 4.16 mmol）和 EDCI（1.063 g, 5.55 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL），0 °C 下，緩慢滴加

DIPEA（2.4 mL, 14.52 mmol）後，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到白色液體 0.6067 g，產率：70.2%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 313.2 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.42-5.44 (br, 1H), 4.68-4.71 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 6H), 0.61-0.66 (m, 4H) ppm。

步驟 5）化合物 **44-6** 的合成

0 °C 下，將一水合氫氧化鋰（0.1346 g, 3.20 mmol）的水（5.0 mL）溶液緩慢滴加到化合物 **44-5**（0.20 g, 0.64 mmol）的 THF（5.0 mL）溶液中，40 °C 反應 12 小時。反應完全後，除去 THF，加入水（10.0 mL），再用 EtOAc 萃取（25 mL×3），收集水相，用 10 % 鹽酸將其 pH 值調至 1，再用 EtOAc 萃取（25 mL×3）水層，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後得到白色固體 0.1581 g，產率： 82.8%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 299.2 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (br, 1H), 5.76 (br, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 2H), 0.94-1.00 (m, 6H), 0.64-0.68 (m, 4H) ppm。

步驟 6）化合物 **44-7** 的合成

將化合物 **1-6-2**（308 mg, 1.1074 mmol）與化合物 **44-6**（300 mg, 1.0067 mmol）溶於 MeCN（30.0 mL）中，N_2 保護。0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.21 mL, 1.27 mmol），滴畢，室溫反應 2.0 小時。反應完全後，向反應液中加入水（20.0 mL），除去 MeCN，剩餘物用 EtOAc（30.0 mL）溶解，用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到淡黃色固體 331.7 mg，產率：66.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 495.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz，$CDCl_3$): δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 5.32, 5.29

(br, br, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 0.97, 0.96 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H), 0.52-0.39 (m, 4H) ppm。

步驟 7）化合物 **44-8** 的合成

將化合物 **44-7**（331.7 mg, 0.6714 mmol）溶於二甲苯（10.0 mL）中，後加入 NH_4OAc（1.035 g, 13.43 mmol），120 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（20.0 mL），用 EtOAc（20.0 mL×3）萃取，合併 EtOAc 相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到黃色固體 187.6 mg，產率 58.94%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 475.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.46, 5.44 (br, br, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H), 0.52-0.39 (m, 4H) ppm。

步驟 8）化合物 **44-9** 的合成

將化合物 **44-8**（187.6 mg, 0.3957 mmol），化合物 **1-8-2**（150.75 mg, 0.5935 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（33 mg, 0.03956 mmol）和 KOAc（116.45 mg, 1.187 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（50.0 mL），用 EtOAc（40.0 mL×3）萃取，合併 EtOAc 相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到米黃色固體 165.34 mg，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 523.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.57 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 5.46, 5.44 (br, br, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.35 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H), 0.55-0.42 (m, 4H) ppm。

步驟 9）化合物 **44-10** 的合成

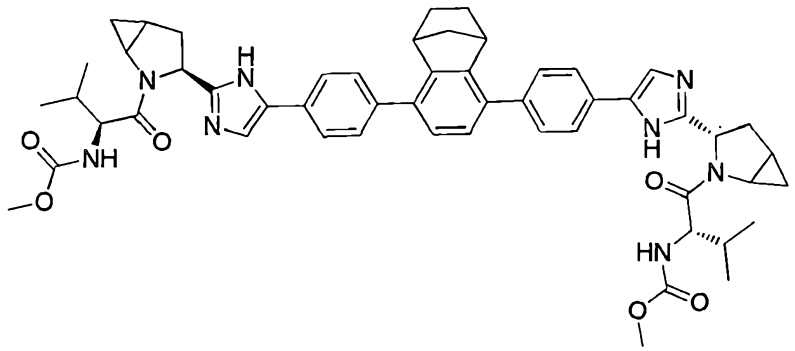
將化合物 **1-18**（230 mg, 0.522 mmol），化合物 **44-9**（572.5 mg, 1.096 mmol），

$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol）和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（6.0 mL）和水（1.5 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（30.0 mL）稀釋，後加水（10 mL×3）洗滌，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 243.4 mg，產率：50%。

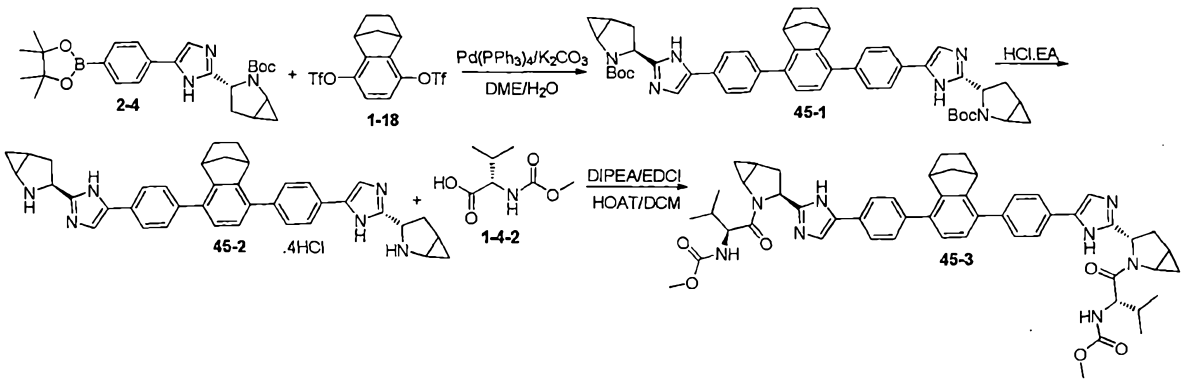
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 467.5 $[M+2H]^{2+}$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.59 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.56-7.52 (m, 6H), 5.46, 5.44 (br, br, 2H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.90, 0.89 (m, m, 6H), 0.55-0.42 (m, 8H) ppm。

實施例 45



合成路線：



步驟 1）化合物 **45-1** 的合成

將化合物 **1-18** (1.5 g, 3.4 mmol)，化合物 **2-4**（3.33 g, 7.38 mmol），

$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護下，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（100 mL）稀釋後加水（50.0 mL × 3）洗滌，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 1.61 g, 產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 791.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.59 (m, 4H), 7.56-7.52 (m, 6H), 7.47 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.34 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **45-2** 的合成

將化合物 **45-1**（773 mg, 0.978 mmol）溶於乙酸乙酯（5.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N），滴完後常溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（10.0 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 720 mg，產率：100%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 591.5 $[M+lH]^+$.

步驟 3）化合物 **45-3** 的合成

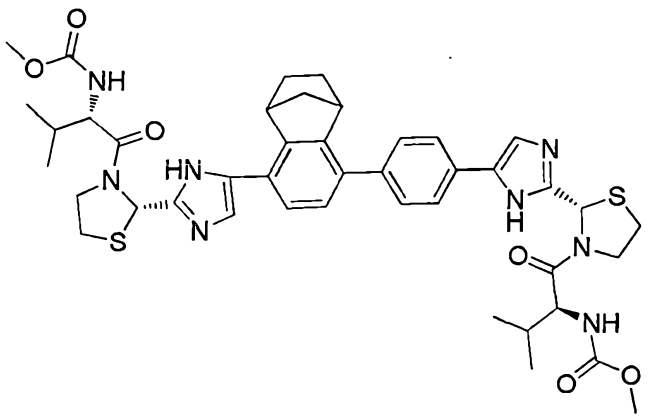
將化合物 **45-2**（496.3 mg, 0.674 mmol），化合物 **1-4-2**（235.8 mg, 1.35 mmol），EDCI（271.3 mg, 1.415 mmol）以及 HOAT（137.58 mg, 1.01 mmol）混懸於 DCM（20.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.93 mL, 5.63 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（30.0 mL）稀釋反應液，用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到白色固體 365.7 mg，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 453.5 $[M+2H]^{2+}$;

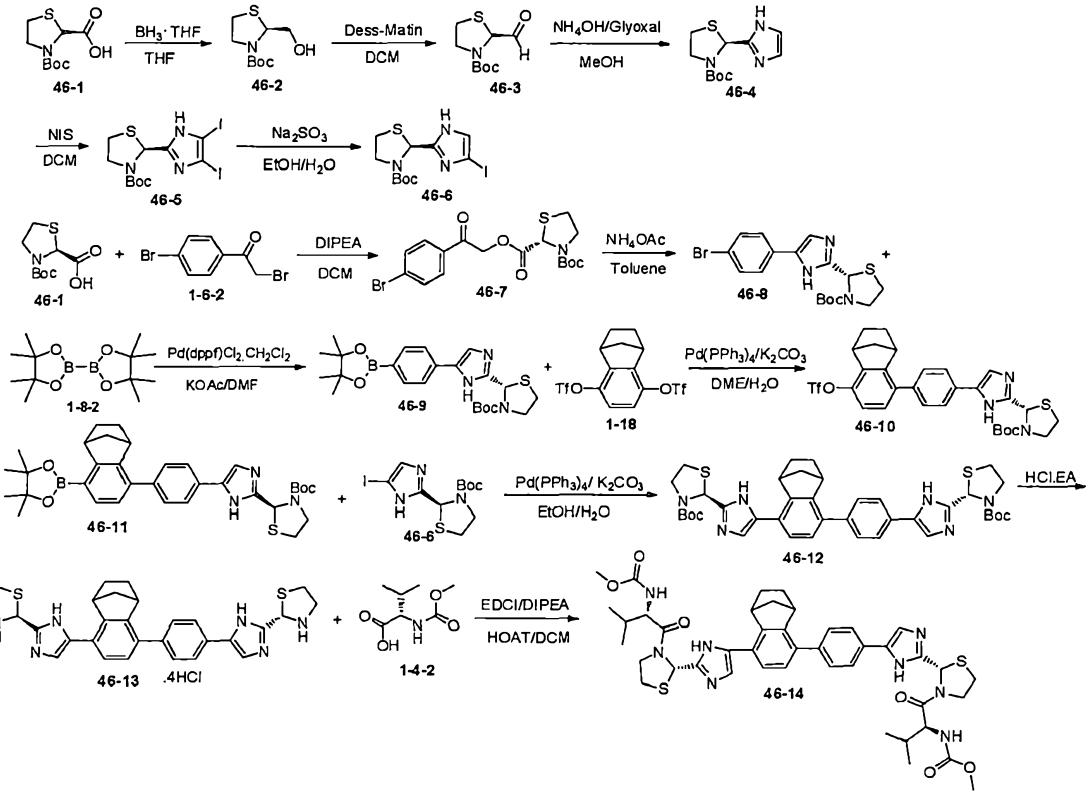
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.59 (m, 6H), 7.56-7.52 (m, 6H), 5.32, 5.29 (br, br, 2H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.28-1.21 (m,

2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 46



合成路線：



步驟 1）化合物 **46-2** 的合成

將化合物 **46-1**（10.86 g, 46.6 mmol）溶於四氫呋喃（100.0 mL）中，0 °C 氮氣保護下將硼烷的四氫呋喃溶液（100.0 mL, 1 M/L）緩慢滴入，滴畢，恒溫反應 3.0 小時。反應完全後，用甲醇（80.0 mL）淬滅反應，濃縮反應液後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **46-2** 爲無色油狀物 7.65 g，產率：75%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16-5.12 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.76-3.72

(m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.00 (br, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **46-3** 的合成

將化合物 **46-2**（7.62 g, 34.8 mmol）溶於 DCM（250 mL）中，0 °C 下，將戴斯-馬丁（20.7 g, 48.8 mmol）氧化劑分批加入反應瓶中，加完後，室溫反應 2.0 小時。反應完全後，向反應液中加入水（250 mL），過濾，濾液分層後，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **46-3** 爲無色油狀物 3.83 g，產率：50.7%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67-8.65 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **46-4** 的合成

將化合物 **46-3**（3.82 g, 17.6 mmol）和氨水（13.0 mL）溶於甲醇（30.0 mL）中，0 °C 下，將乙二醛的水溶液（8.0 mL, 40%）緩慢滴入反應瓶中，滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **46-4** 爲白色固體 2.14 g，產率：47.6%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 256.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (s, 2H), 6.46-6.43 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **46-5** 的合成

將化合物 **46-4**（2.14 g, 8.4 mmol）溶於 DCM（60.0 mL），0 °C 下，將 N-碘代丁二醯亞胺（3.8 g, 16.8 mmol）分批加入反應瓶中，繼續反應 1.5 小時。反應完全後，飽和食鹽水洗滌反應液，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到白色固體 2.68 g，產率：63.1%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 507.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.97-5.95 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm。

步驟 5）化合物 **46-6** 的合成

將化合物 **46-5**（1.66 g, 3.27 mmol）懸浮於 50.0 mL 乙醇和水（v/v = 3/7）混合液中，將亞硫酸鈉（3.7 g, 29.0 mmol）加入後，回流 17.0 小時。反應完全後，除去乙醇後，加入水（20.0 mL），用乙酸乙酯（30.0 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **46-6** 爲白色固體 1.04 g，產率：84%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 382.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **46-7** 的合成

將化合物 **1-6-2**（30 g, 107.9 mmol）以及化合物 **46-1**（27.66 g, 118.7 mmol）溶於 MeCN（250 mL）中。0 °C 下，緩慢加入 DIPEA（21.4 mL, 129.48 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，用冰水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色固體 42.12 g，產率：91%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 430.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 5.55-5.52 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **46-8** 的合成

將化合物 **46-7**（15.62 g, 36.4 mmol）以及醋酸銨（42.0 g, 54.6 mmol）溶於甲苯（150.0 mL），120 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取，合併有機相，無水 Na-SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到淡黃色固體 12.65 g，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 410.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm。

步驟 8）化合物 **46-9** 的合成

將化合物 **46-8**（4.18 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（2.86 g, 11.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護下，注入 DMF（40.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（200 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（100 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 3.74 g，產率：80%。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.57 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (m, 6H), 1.32 (m, 6H) ppm。

步驟 9）化合物 **46-10** 的合成

將化合物 **46-9**（1.19 g, 2.62 mmol），化合物 **1-18**（1.2 g, 2.62 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（120 mg, 0.1 mmol）和氟化鉀（0.30 g, 5.24 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（60.0 mL）稀釋反應液，後用水（20 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到白色固體 1.0 g, 產率：62%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 622.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.60 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.06, 7.04 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 10）化合物 **46-11** 的合成

將化合物 **46-10**（1.0 g, 1.61 mmol），化合物 **1-8-2**（0.45 g, 10.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（80 mg, 0.096 mmol）和 KOAc（0.4 g, 4.02 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），120 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（40.0 mL）稀釋後矽藻土過濾，濾液用水（30mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）純化得到白色固體 0.7 g，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 600.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm。

步驟 11）化合物 **46-12** 的合成

將化合物 **46-6**（0.17 g, 0.446 mmol），化合物 **46-11**（0.25 g, 0.42 mmol），四三苯基磷鈀（25 mg, 0.02 mmol）和碳酸鉀（0.17 g, 1.27 mmol）懸浮於 EtOH（6.0 mL）和 H_2O（1.0 mL）中，氮氣保護下 90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20.0 mL）溶解，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 370 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 727.85 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 2H) ppm。

步驟 12）化合物 **46-13** 的合成

將化合物 **46-12**（0.37 g, 0.51 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20.0 mL）洗滌，過濾後得到淡黃色粉末狀固體 0.2 g，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 527.85 $[M+H]^+$.

步驟 13）化合物 **46-14** 的合成

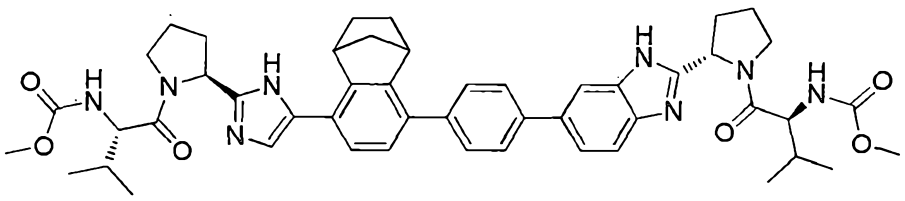
將化合物 **46-13**（195 mg, 0.29 mmol），化合物 **1-4-2**（110 mg, 0.65 mmol），EDCI（120 mg, 0.65 mmol）以及 HOAT（80 mg, 0.59 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.6 mL, 3.63 mmol）滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，

分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 195 mg，產率：80%。

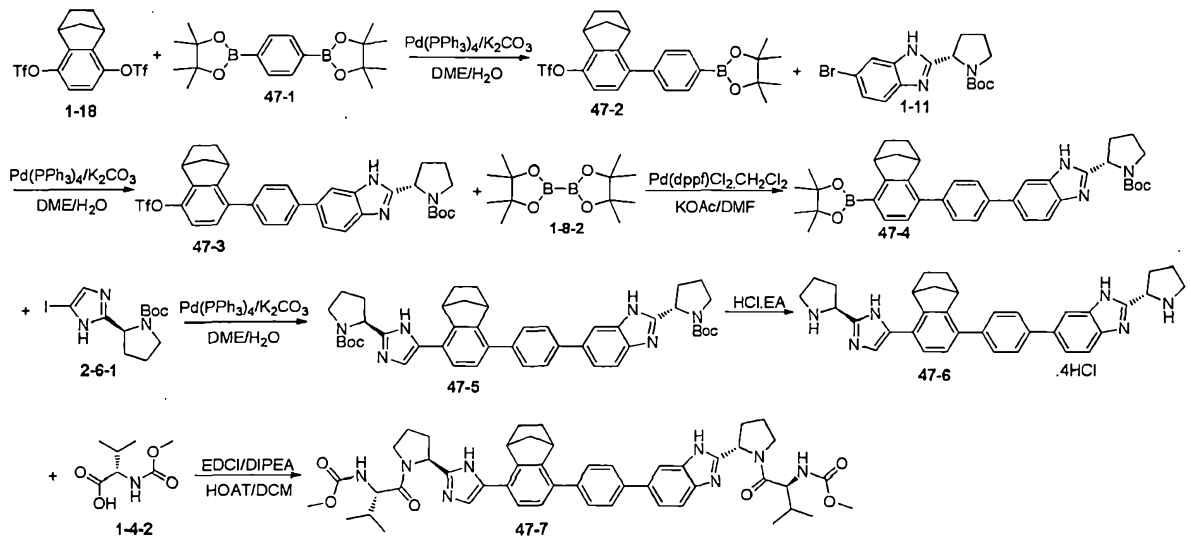
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 841.96 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 1H), 4.43-4.30 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H) , 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 47



合成路線：



步驟 1）化合物 **47-2** 的合成

將化合物 **1-18** (1.5 g, 3.4 mmol)，化合物 **47-1**（1.12 g, 3.4 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時，反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（60.0 mL）稀釋後，

分別用水（20.0 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到淡黃色固體 500 mg，產率：30%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 495.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.08, 7.06 (s, s, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.35 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **47-3** 的合成

將化合物 **47-2**（102.28 mg, 0.207 mmol），化合物 **1-11**（89.53 mg, 0.207 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（23.97 mg, 0.0207 mmol）和碳酸鉀（85.93 mg, 0.6227 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（4.0 mL）和純水（1.0 mL），90 °C 反應 3 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（20.0 mL）稀釋反應液，後分別用水（10 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到黃色固體 128 mg，產率 95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 654.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.45, 7.43 (d, d, 1H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.06, 7.04 (s, s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **47-4** 的合成

將化合物 **47-3**（7.36 g, 11.27 mmol），化合物 **1-8-2**（4.29 g, 16.9 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（653 mg, 0.80 mmol）和 KOAc（2.09 g, 21.3 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，加入 DMF（30.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（200 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（60.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到米黃色固體 3.55 g，產率：

50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 632.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79, 7.77 (s, s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.45, 7.43 (d, d, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm。

步驟 4）化合物 **47-5** 的合成

將化合物 **47-4**（2.15 g, 3.4 mmol），化合物 **2-6-1**（1.23 g, 3.4 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（100 mL）稀釋反應液，後分別用水（30 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到淡黃色固體 1.26 g，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 741.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.45, 7.43 (d, d, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **47-6** 的合成

將化合物 **47-5**（146.6 mg, 0.198 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴完後室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（10.0 mL）洗滌，過濾得到淡黃色粉末狀固體 122.3 mg，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 541.3 $[M+H]^+$.

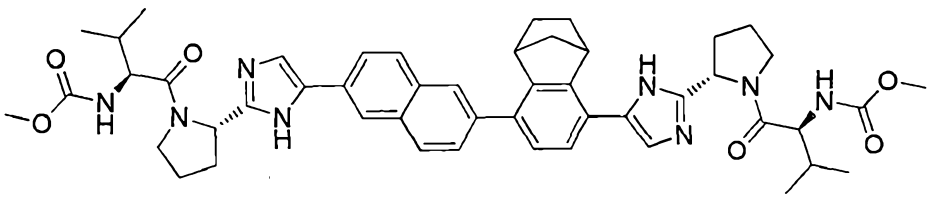
步驟 6）化合物 **47-7** 的合成

化合物 **47-6**（462.5 mg, 0.674 mmol），化合物 **1-4-2**（235.8 mg, 1.35 mmol），EDCI（271.3 mg, 1.415 mmol）以及 HOAT（137.58 mg, 1.01 mmol）混懸於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.93 mL, 5.63 mmol）滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（30.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到白色泡沫固體 345.5 mg，產率：60%。

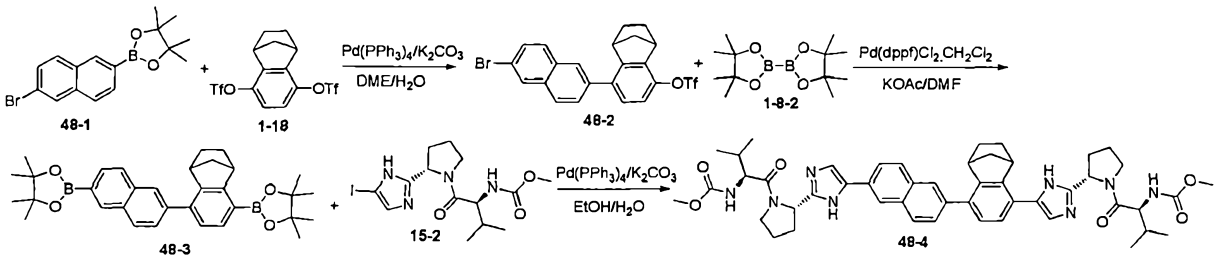
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 428.5 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.45, 7.43 (d, d, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.46, 5.44 (br, br, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.37-1.87 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.20-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 48



合成路線：



步驟 1）化合物 **48-2** 的合成

將化合物 **1-18**（8.27 g, 18.8 mmol），化合物 **48-1**（6.24 g, 18.8 mmol），四三苯基磷鈀（1.10 g, 0.94 mmol）和碳酸鉀（10.4 g, 75.4 mmol）懸浮於 80.0 mL DME/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（200 mL）稀釋反應液，分別用水（50.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：

PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 4.66 g，產率：50%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.10 (br, 1H), 8.00-7.99 (br, 1H), 7.81, 7.79 (br, br, 1H), 7.78, 7.76 (br, br, 1H), 7.71, 7.69 (br, br, 1H), 7.56, 7.54 (br, br, 1H), 7.28, 7.25 (s, s, 1H), 7.14, 7.12 (s, s, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.07-2.10 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **48-3** 的合成

將化合物 **48-2**（5.074 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（5.46 g, 21.48 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（60.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（300 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（100 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到產物 2.67 g，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 523.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (br, 1H), 8.03, 8.00 (br, br, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.87 (br, 1H), 7.71, 7.68 (br, br, 1H), 7.54, 7.52 (s, s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.33-1.32 (m, 12H), 1.30-1.29 (m, 12H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **48-4** 的合成

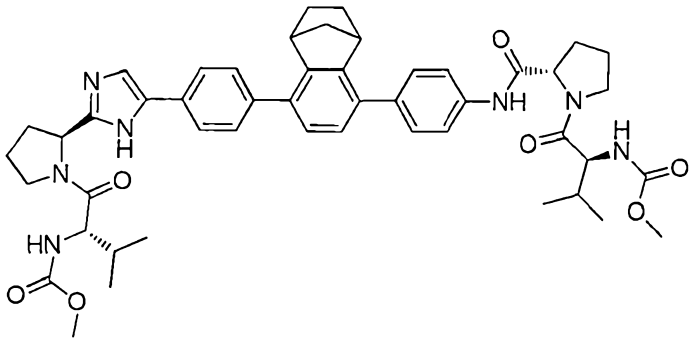
將化合物 **48-3**（5.22 g, 10.0 mmol），化合物 **15-2**（8.82 g, 21.0 mmol），四三苯基磷鈀（1.156 g, 1.0 mmol）和碳酸鉀（3.45 g, 25.0 mmol）懸浮於 80 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（200 mL）稀釋反應液，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 3.41 g，產率：40%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 855.5 $[M+H]^+$;

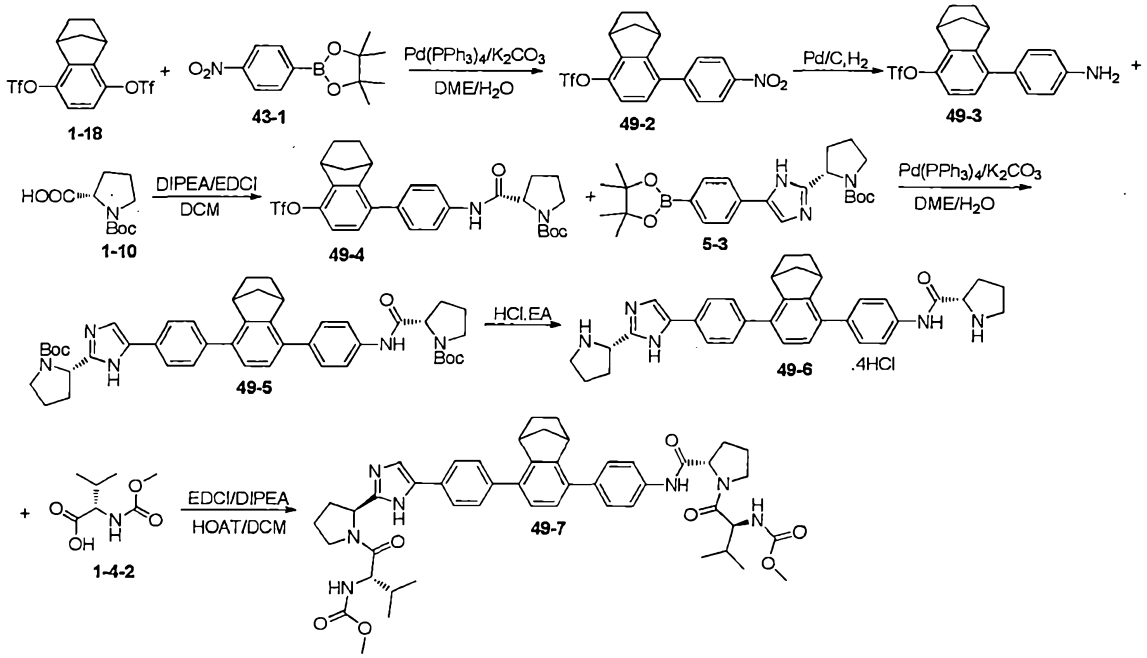
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (br, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.88, 7.86 (m, m, 2H), 7.85, 7.83 (m, m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55, 7.53 (s, s, 1H), 7.51, 7.49 (br, br, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32, 5.30 (br, br, 2H),

5.29-5.25 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.30-1.87 (m, 13H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, 6H), 0.91, 0.89 (m, 6H) ppm。

實施例 49



合成路線：



步驟 1）化合物 **49-2** 的合成

將化合物 **43-1**（172.64 mg, 0.693 mmol），化合物 **1-18**（324.6 mg, 0.693 mmol),四三苯基膦鈀(80.1 mg, 0.0693 mmol)與無水碳酸鉀(478.6 mg, 3.463 mmol）加入到反應瓶中，N_2 保護下注入 DME（8.0 mL）和純水（2.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，再加入水（15.0 mL），用 DCM 萃取（25.0 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到黃色固體 257.6 mg，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 414.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37-8.33 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.14, 7.12 (s, s, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **49-3** 的合成

將化合物 **49-2**（268.89 mg, 0.651 mmol）和催化量的 Pd/C（20 mg）懸浮於 DCM（10.0 mL）中，在 H_2 氛圍下，室溫反應 4.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **49-3** 爲白色固體 237 mg，產率：95 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 384.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.07, 7.05 (s, s, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.47 (br, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **49-4** 的合成

將化合物 **49-3**（129.9 mg, 0.339 mmol），化合物 **1-10**（72.9 mg, 0.339 mmol）和 EDCI（259.9 mg, 1.356 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（0.336 mL, 2.033 mmol）後，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL），用 DCM 萃取（25 mL × 3），合併有機相，分別用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到白色固體 157.3 mg，產率：80 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 581.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.58, 7.56 (s, s, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 4）化合物 **49-5** 的合成

將化合物 **49-4**（402 mg, 0.693 mmol），化合物 **5-3**（304 mg, 0.693 mmol），四三苯基膦鈀（80.1 mg, 0.0693 mmol）與無水碳酸鉀（478.6 mg,

3.463 mmol）加入到反應瓶中，N_2保護下，分別注入 DME（8.0 mL）和蒸餾水（2.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，加入水（15.0 mL），用 DCM 萃取（25.0 mL×3），合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到黃色固體 463.6 mg，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 744.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 1H), 7.64-7.59 (m, 5H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.28-1.75 (m, 9H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **49-6** 的合成

將化合物 **49-5**（278.7 mg, 0.375 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（10.0 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 232.6 mg，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 544.5 $[M+H]^+$.

步驟 6）化合物 **49-7** 的合成

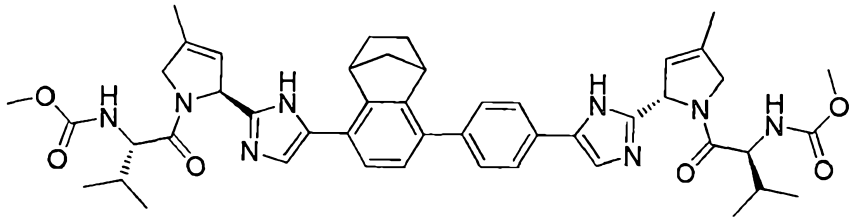
將化合物 **49-6**（213.6 mg, 0.31 mmol），化合物 **1-4-2**（120 mg, 0.68 mmol），EDCI（130 mg, 0.68 mmol）以及 HOAT（85 mg, 0.62 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.56 mL, 3.4 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色固體 202 mg，產率：76%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 858.5 $[M+H]^+$;

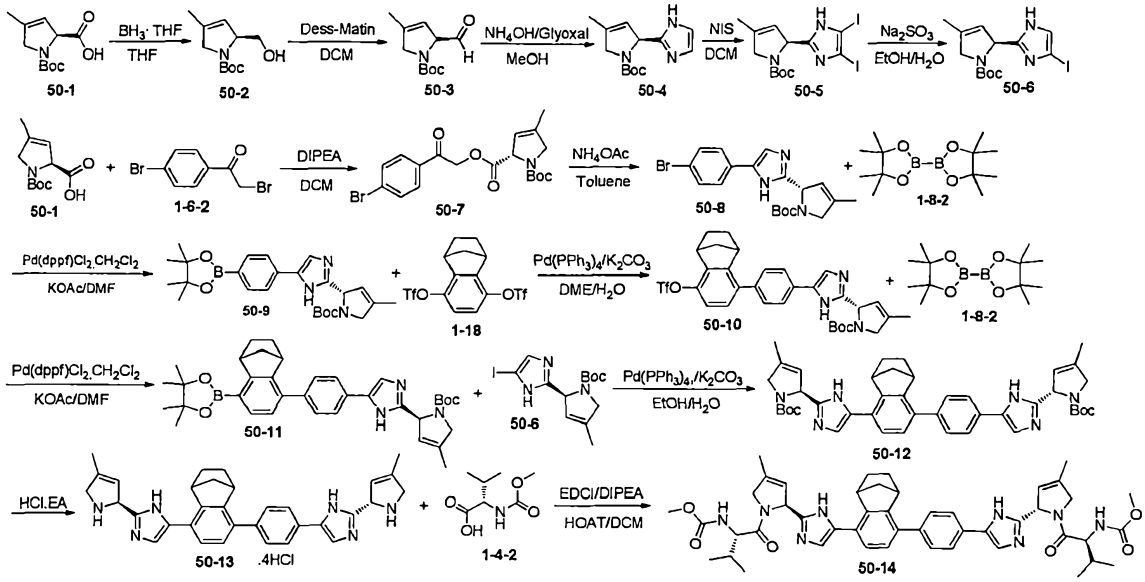
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 1H), 7.66-7.59 (m, 5H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.46, 5.44 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.30-1.92 (m, 10H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H),

1.02-0.89 (m, 2H) ppm。

實施例 50



合成路線：



步驟 1）化合物 **50-2** 的合成

將化合物 **50-1**（10.58 g, 46.6 mmol）溶於四氫呋喃（100 mL）中， 0 °C 氮氣保護下，緩慢滴入硼烷的四氫呋喃溶液（100 mL, 1 N ）滴畢，恒溫反應 3.0 小時。反應完全後，用甲醇（80.0 mL）淬滅反應，濃縮反應液後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **50-2** 爲無色油狀物 7.45 g，產率：75%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.32-5.29 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.22 (br, 1H), 1.62-1.61 (m, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟 2）化合物 **50-3** 的合成

將化合物 **50-2**（7.42 g, 34.8 mmol）溶於 DCM（250 mL）中，0 °C 下，將戴斯-馬丁（20.7 g, 48.8 mmol）氧化劑分批加入反應瓶中，加完後，室溫反應 2.0 小時。反應完全後，向反應液中加入水（150 mL），過濾，濾液用

飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到化合物 **50-3** 爲無色油狀物 3.72 g，產率：50.7%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.77-9.75 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 1.65-1.64 (m, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟 3）化合物 **50-4** 的合成

將化合物 **50-3**（3.71 g, 17.6 mmol）和氨水（13.0 mL）溶於甲醇（30.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入乙二醛的水溶液（8 mL, 40%），滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，濃縮反應液後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到化合物 **50-4** 爲白色固體 2.08 g，產率：47.6%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 250.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (s, 2H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 1.68-1.67 (m, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

步驟 4）化合物 **50-5** 的合成

將化合物 **50-4**（2.09 g, 8.4 mmol）溶於 DCM（60.0 mL），0 °C 下，將 N-碘代丁二醯亞胺（3.8 g, 16.8 mmol）分批加入反應瓶中，恒溫反應 1.5 小時。反應完全後，飽和食鹽水洗滌反應液，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到白色固體 2.65 g，產率：63%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 501.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.52-5.45 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 1.67-1.66 (m, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

步驟 5）化合物 **50-6** 的合成

將化合物 **50-5**（1.638 g, 3.27 mmol）懸浮於 50.0 mL 乙醇和水（v/v = 3/7）混合液中，將亞硫酸鈉（3.7 g, 29 mmol）加入，回流 17 小時。反應完全後，除去乙醇後加入水（20.0 mL），用乙酸乙酯（30.0 mL×3）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/2）得到化合物 **50-6** 爲白色固體 1.03 g，產率：84%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 376.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.28-5.24 (m,

1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 1.67-1.66 (m, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **50-7** 的合成

將化合物 **1-6-2**（3.0 g, 10.79 mmol）以及化合物 **50-1**（2.69 g, 11.87 mmol）溶於 MeCN（250 mL）溶液中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（2.14 mL, 12.95 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，用冰水（100 mL）淬滅反應，EtOAc（100 mL × 3）萃取，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色固體 4.1 g，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 424.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 5.61-5.59 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 3H), 1.42 (s, 9H) ppm。

步驟 7）化合物 **50-8** 的合成

將化合物 **50-7**（1.54 g, 3.64 mmol）以及醋酸銨（4.2 g, 5.46 mmol）懸浮於甲苯（30.0 mL），120 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加水（20.0 mL）淬滅反應，用 EtOAc（20.0 mL × 3）萃取，合併有機相，無水 Na-SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 6/1）得到淡黃色固體 1.25 g，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 404.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm。

步驟 8）化合物 **50-9** 的合成

將化合物 **50-8**（4.12 g, 10.23 mmol），化合物 **1-8-2**（2.86 g, 11.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（418 mg, 0.51 mmol）和 KOAc（2.51 g, 25.57 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（40.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（100 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（80.0 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 3.69 g，產率：80%。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.72 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.28 (s,

1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm。

步驟 9）化合物 **50-10** 的合成

將化合物 **50-9**（1.18 g, 2.62 mmol），化合物 **1-18**（1.2 g, 2.62 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（120 mg, 0.1 mmol）和氟化鉀（0.30 g, 5.24 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（80.0 mL）稀釋反應液，分別用水（20.0 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到白色固體 999 mg, 產率：62%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 616.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.60 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.25, 7.23 (s, s, 1H), 7.06, 7.04 (s, s, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 10）化合物 **50-11** 的合成

將化合物 **50-10**（990 mg, 1.61 mmol），化合物 **1-8-2**（450 mg, 10.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（80 mg, 0.096 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.02 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），120 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（80.0 mL）稀釋反應液後矽藻土過濾，濾液分別用水（20 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/ EtOAc = 3/1）純化得到白色固體 697 mg，產率：73%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 594.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79, 7.77 (s, s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm。

步驟 11）化合物 **50-12** 的合成

將化合物 **50-6**（167 mg, 0.446 mmol），化合物 **50-11**（249 mg, 0.42 mmol），四三苯基膦鈀（25.0 mg, 0.02 mmol）和碳酸鉀（170 mg, 1.27 mmol）懸浮於 8.0 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（30.0 mL）溶解，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 285 mg，產率：95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 715.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 5.59-5.52 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 2H) ppm。

步驟 12）化合物 **50-13** 的合成

將化合物 **50-12**（364.33 mg, 0.51 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20.0 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 202 mg，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 515.5 $[M+H]^+$.

步驟 13）化合物 **50-14** 的合成

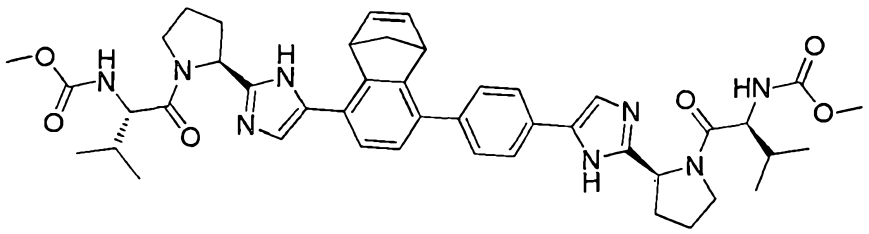
將化合物 **50-13**（149 mg, 0.29 mmol），化合物 **1-4-2**（110 mg, 0.65 mmol），EDCI（120mg, 0.65 mmol）以及 HOAT（80 mg, 0.59 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.6 mL, 3.63 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 192.2 mg，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 829.3 $[M+H]^+$;

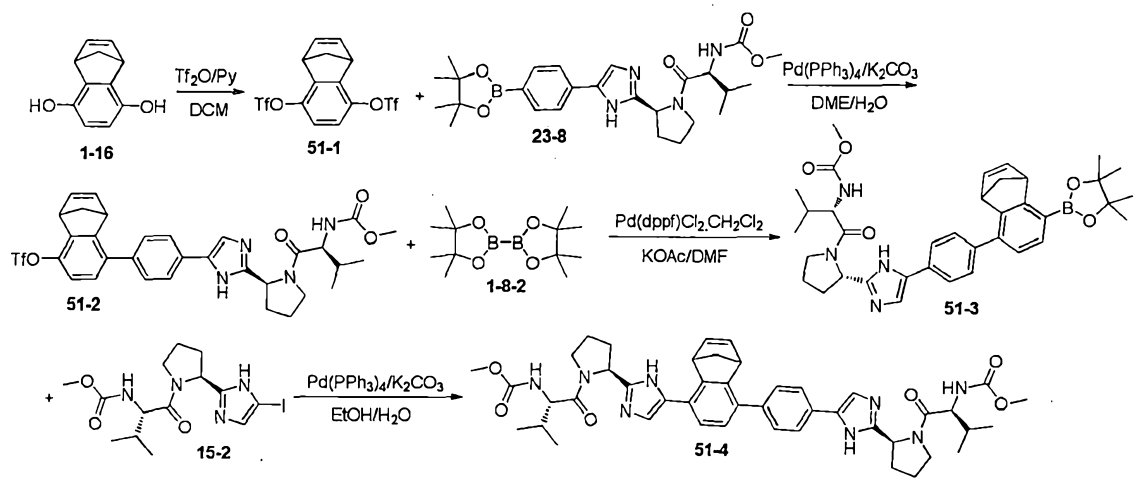
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.41, 7.39 (s, s, 1H), 5.80-5.55 (m, 2H), 5.69-5.66 (m,

2H), 5.32, 5.30 (br, br, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 51



合成路線：



步驟 1）化合物 **51-1** 的合成

0 °C 下，將吡啶（9.0 g, 114 mmol）滴加到化合物 **1-16**（3.307 g, 19.0 mmol）的 DCM（100 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴入三氟甲磺酸酐（21.0 g, 76.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加水（50.0 mL）淬滅反應，加入 DCM（100 mL）稀釋，有機相分別用水（40 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 20/1）得到無色油狀物 7.9 g，產率：95.0%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (s, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **51-2** 的合成

將化合物 **51-1**（315 mg, 0.72 mmol），化合物 **23-8**（357.3 mg, 0.72

mmol），化合物 $Pd(PPh_3)_4$（83 mg, 0.07 mmol）與碳酸鉀（300 mg, 2.12 mmol）置於反應液中，分別注入 DME（4.0 mL）和水（1.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入乙酸乙酯（40.0 mL）稀釋反應液，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 379 mg，產率：80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.33, 7.31 (s, s, 1H), 7.10, 7.08 (s, s, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 5H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 6H) ppm。

步驟 3）化合物 **51-3** 的合成

將化合物 **51-2**（599 mg, 0.91 mmol），化合物 **1-8-2**（463 mg, 1.82 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（71 mg, 0.09 mmol）以及 KOAc（268 mg, 2.73 mmol）溶於 DMF（10.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加入 EtOAc（80.0 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾，濾液分別用水（30.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 492 mg，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 637.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80, 7.78 (s, s, 1H), 7.70, 7.68 (s, s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 5H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.02-0.91 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **51-4** 的合成

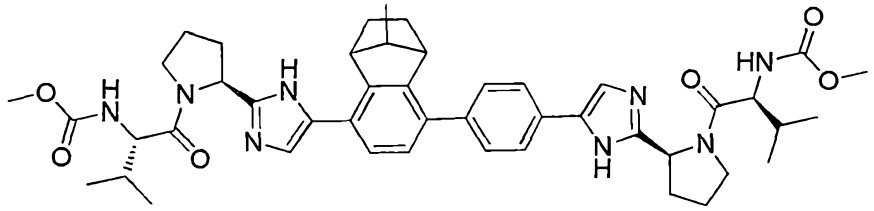
將化合物 **51-3**（388 mg, 0.61 mmol），化合物 **15-2**（256 mg, 0.61 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（70 mg, 0.05 mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）置於反應瓶中，分別注入 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL），氮氣保護下升溫至 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入 EtOAc（40.0 mL）稀釋反應液，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分

離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到產物 440 mg，產率：90%。

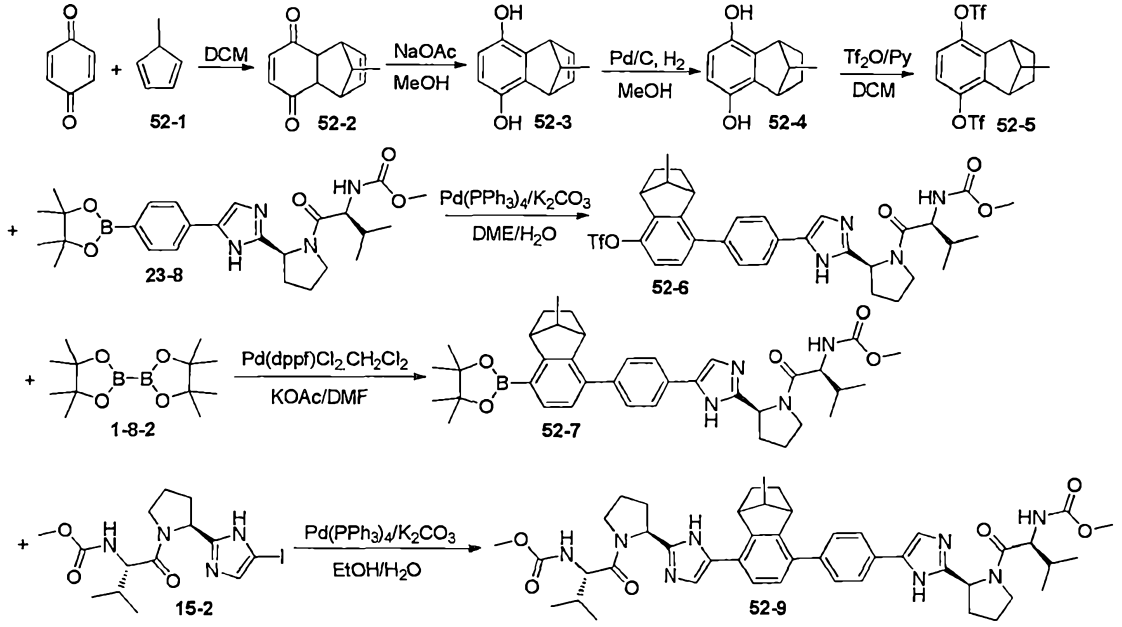
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 803.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.51, 7.49 (s, s, 1H), 7.39, 7.37 (s, s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.32, 5.30 (br, br, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.32-1.92 (m, 11H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 52



合成路線：



步驟 1）化合物 **52-2** 的合成

-10 °C 下，將化合物 **52-1**（11.12 g, 138.8 mmol）滴入苯醌（10.0 g, 92.5 mmol）的 DCM（50.0 mL）溶液中，滴畢，恒溫反應 1.0 小時後室溫反應 0.5 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入正己烷（500 mL），攪拌後過濾，濾液乾燥濃縮後，得到淡黃色固體 11.3 g，產率：65%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 189.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.71 (d, 2H), 6.20-6.19 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **52-3** 的合成

將化合物 **52-2**（5.94 g, 31.6 mmol）與乙酸鈉（7.77 g, 94.7 mmol）溶於甲醇（100 mL）中，氮氣保護下 50 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，濃縮反應液後得到白色固體 5.5 g，產率：92.7%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 189.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.65-6.64 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.41 (br, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **52-4** 的合成

將化合物 **52-3**（5.07 g, 27.0 mmol）和催化量的 Pd/C（500 mg）懸浮於甲醇（50.0 mL）中，在常壓氫氣體系中室溫反應 1.5 小時。反應完全後，過濾，濾液濃縮後經重結晶純化，得到白色固體 3.59 g，產率：70%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.40 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 3H) ppm。

步驟 4）化合物 **52-5** 的合成

0 °C 下，將吡啶（9.0 g, 114 mmol）滴加到化合物 **52-4**（3.61 g, 19.0 mmol）的 DCM（90.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，滴入三氟甲磺酸酐（21.0 g, 76.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用水（50 mL）淬滅反應，加入 DCM（50.0 mL）稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 20/1）得到無色油狀物 8.45 g，產率：98.0%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (s, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 3H) ppm。

步驟 5）化合物 **52-6** 的合成

將化合物 **52-5**（461 mg, 1.016 mmol），化合物 **23-8**（504 mg, 1.016 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（117 mg, 0.1016 mmol）和碳酸鉀（420.7 mg, 3.048 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10.0 mL）和純水（2.5 mL），90

°C 反應 4.0 小時，反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（40.0 mL）稀釋反應液，後分別用水（20.0mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到淡黃色固體 440 mg，產率 90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 675.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.23, 7.21 (s, s, 1H), 7.06, 7.04 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.36-2.16 (m, 4H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 4H), 1.02-0.91 (m, 6H), 0.85-0.83 (m, 3H) ppm。

步驟 6）化合物 **52-7** 的合成

將化合物 **52-6**（3.5 g, 5.2 mmol），化合物 **1-8-2**（1.59 g, 6.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（425 mg, 0.52 mmol）和 KOAc（1.54 g, 15.63 mmol）懸浮於 DMF（30.0 mL），N_2 保護下，90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（200 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別加水（100 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1)得到產物 3.05 g，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 652.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85, 7.83 (s, s, 1H), 7.65, 7.63 (s, s, 1H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 14H), 1.02-0.91 (m, 6H), 0.82-0.80 (m, 3H) ppm。

步驟 7）化合物 **52-8** 的合成

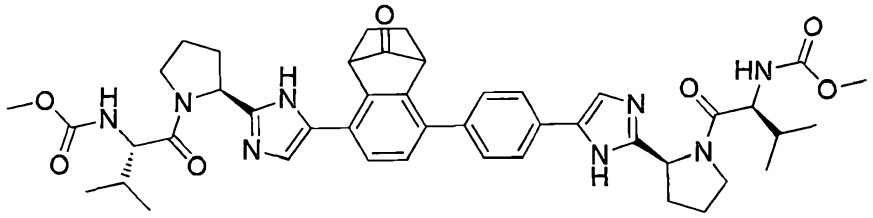
將化合物 **52-7**（340.5 mg, 0.522 mmol），化合物 **15-2**（241.1 mg, 0.574 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol）和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（6.0 mL）和純水（1.5 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（50.0 mL）稀釋反應液，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 213.6

mg，產率：50%。

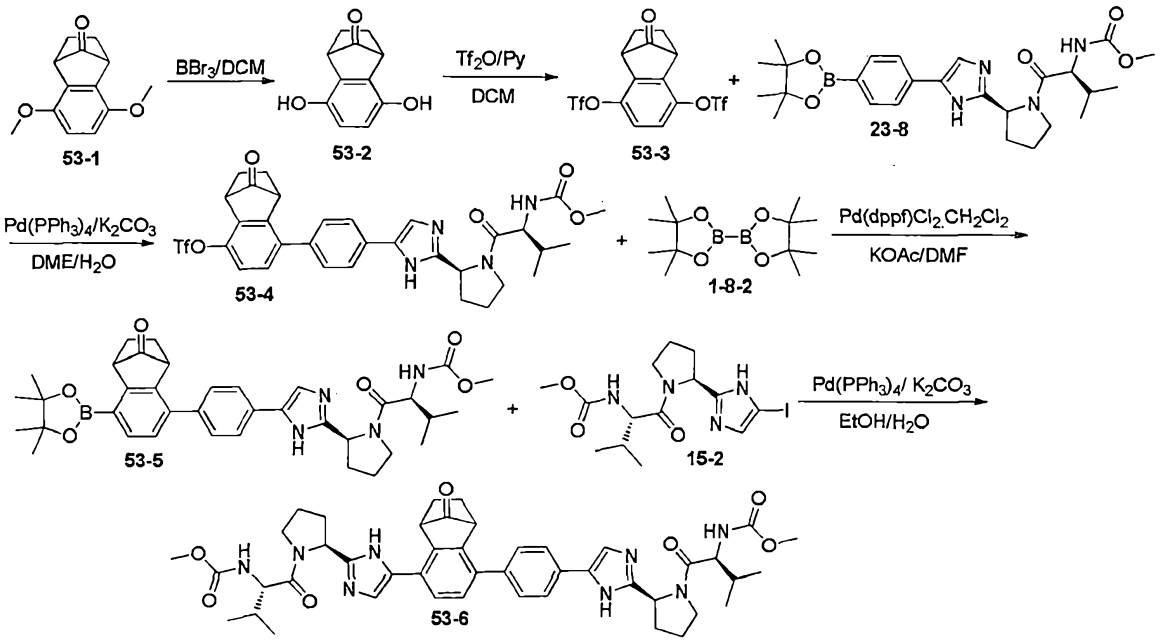
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 410.5 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.45, 7.42 (s, s, 1H), 7.33, 7.31 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.32, 5.30 (br, br, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H) , 4.41-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 6H), 2.13-1.92 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 12H), 0.88-0.86 (m, 3H) ppm。

實施例 53



合成路線：



步驟 1）化合物 **53-2** 的合成

-78 °C 下，將三溴化硼（9.0 mL, 22.5 mmol, 2.5 M/L DCM 溶液）緩慢滴加到化合物 **53-1**（1.48 g, 6.8 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，將反應液倒入冰水（50.0 mL）中，用 DCM（50 mL×3）萃取水層，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，

濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到白色液體 1.19 g，產率：92 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 191.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 2H), 5.49 (br, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **53-3** 的合成

0 °C 下，將吡啶（9.00 g, 114 mmol）滴加到化合物 **53-2**（3.61 g, 19.0 mmol）的 DCM（50.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴入三氟甲磺酸酐（21.0 g, 76 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時，反應完全後，加入水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM（50 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/DCM = 20/1）得到無色油狀物 7.76 g，產率：90.0%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **53-4** 的合成

將化合物 **53-3**（461 mg, 1.016 mmol），化合物 **23-8**（504 mg, 1.016 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（117 mg, 0.1016 mmol）和碳酸鉀（420.7 mg, 3.048 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10.0 mL）和純水（2.5 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（20.0 mL）稀釋反應液，分別用水（10 mL × 3）洗滌和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 363 mg，產率 53%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 675.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.59 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.26, 7.24 (s, s, 1H), 7.11, 7.09 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 7H), 1.02-0.91 (m, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **53-5** 的合成

將化合物 **53-4**（1.75 g, 2.60 mmol），化合物 **1-8-2**（795 mg, 3.125 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（212.5 mg, 0.26 mmol）和 KOAc（770 mg, 7.82

mmol）置於反應瓶中，N_2保護，注入 DMF（15.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（100 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別用水（50 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 1.53 g，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 652.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80, 7.78 (s, s, 1H), 7.64-7.57 (m, 5H), 7.55, 7.52 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.02-0.91 (m, 6H) ppm。

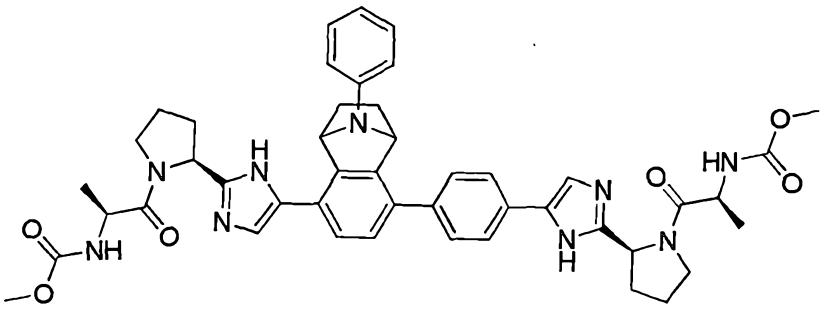
步驟 5）化合物 **53-6** 的合成

將化合物 **53-5**（340.5 mg, 0.522 mmol），化合物 **15-2**（241.1 mg, 0.574 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol）和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）置於反應瓶中，N_2保護，分別注入 DME（6.0 mL）和純水（1.5 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（50.0 mL）稀釋，後加水（20 mL×3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 213.6 mg，產率：50%。

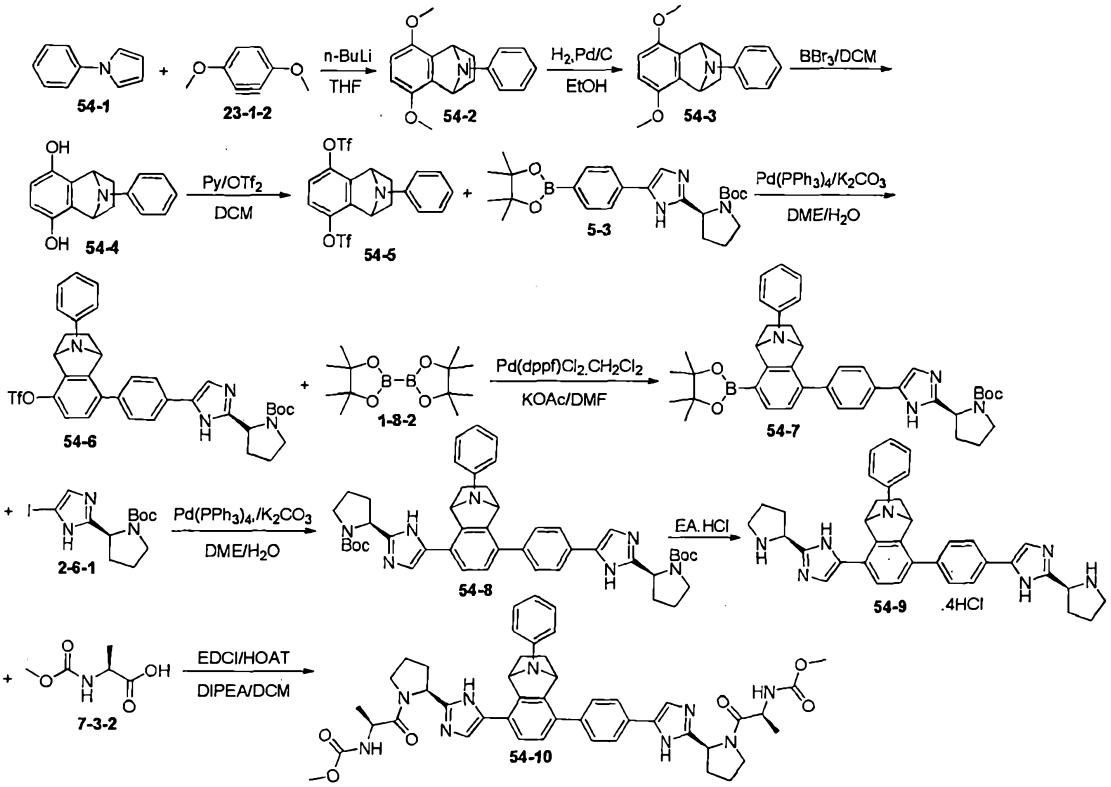
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 410.5 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 5H), 7.51, 7.49 (s, s, 1H), 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 7H), 2.13-1.92 (m, 5H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 54



合成路線：



步驟 1）化合物 **54-2** 的合成

將化合物 **54-1**（2.72 g, 19.0 mmol），化合物 **23-1-2**（1.36 g, 10.0 mmol）溶於新蒸的 THF（50.0 mL）中，氮氣保護，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（6.7 mL, 1.6 N 正己烷溶液），滴畢，恒溫反應 1.0 小時，後慢慢地升至室溫（25 °C）反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水（50.0 mL）中，用乙醚萃取（50 mL×3）水層，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥, 濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 1.395 g 淡黃色固體，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 280.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.01-7.00 (t, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.70-6.69 (m, 2H), 6.53-6.50 (m, 2H), 5.52-5.51 (t, 2H), 3.69 (br, 6H) ppm.

步驟 2）化合物 **54-3** 的合成

將催化量的 Pd/C（0.35 g）加入到化合物 **54-2**（2.24 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40.0 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫反應 24 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **54-3** 爲白色固體 1.8 g，產率 80 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z* : 282.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.25 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.59 (br, 2H), 5.01-4.96 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **54-4** 的合成

將化合物 **54-3**（2.81 g, 10.0 mmol）溶於 DCM（50.0 mL），-78 °C 下，緩慢滴入三溴化硼（7.7 mL, 80.0 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應，DCM（50.0 mL×3）萃取水層，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 15/1）得到 2.15 g 油狀液，產率：85 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 254.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.25 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 4.89-4.84 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **54-5** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **54-4**（2.53 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（25.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 4.65 g 白色油狀液，產率：90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.25 (m, 4H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **54-6** 的合成

將化合物 **5-3**（1.15 g, 2.62 mmol），化合物 **54-5**（1.35 g, 2.62 mmol），

$Pd(PPh_3)_4$（120 mg, 0.10 mmol）和氟化鉀（0.30 g, 5.24 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（50.0 mL）稀釋後，分別用水（20 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到白色固體 1.1 g, 產率：62%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 681.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19, 7.17 (s, s, 1H), 7.05, 7.03 (s, s, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm。

步驟 6）化合物 **54-7** 的合成

將化合物 **54-6**（1.1 g, 1.61 mmol），化合物 **1-8-2**（450 mg, 10.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（80 mg, 0.096 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.02 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），120 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（100 mL）稀釋反應液後，矽藻土過濾，濾液分別用水（30 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）純化得到白色固體 746 mg，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 659.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.80 (s, s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.47, 7.45 (s, s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 3H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H) ppm。

步驟 7）化合物 **54-8** 的合成

將化合物 **2-6-1**（167 mg, 0.446 mmol），化合物 **54-7**（276.5 mg, 0.42 mmol），四三苯基膦鈀（25.0 mg, 0.02 mmol）和碳酸鉀（170 mg, 1.27 mmol）懸浮於 8.0 mL EtOH/H_2O（v/v = 3/1）混合溶劑中，氮氣保護下 90 °C 反應

2.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（30.0 mL），分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 50/1）得到淡黃色固體 274 mg，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 768.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.36, 7.34 (s, s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 3H), 5.05-5.01 (m, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.13-1.97 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.53 (s, 18H) ppm。

步驟 8）化合物 **54-9** 的合成

將化合物 **54-8**（391.38 mg, 0.51 mmol）溶於乙酸乙酯（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入乙酸乙酯（20.0 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 309 mg，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 568.5 $[M+H]^+$.

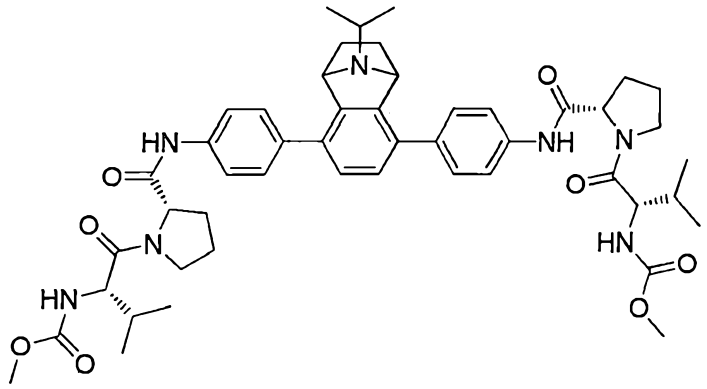
步驟 9）化合物 **54-10** 的合成

將化合物 **54-9**（207 mg, 0.29 mmol），化合物 **1-4-2**（95.58 mg, 0.65 mmol），EDCI（120 mg, 0.65 mmol），HOAT（80 mg, 0.59 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.6 mL, 3.63 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 107.7 mg，產率：45%。

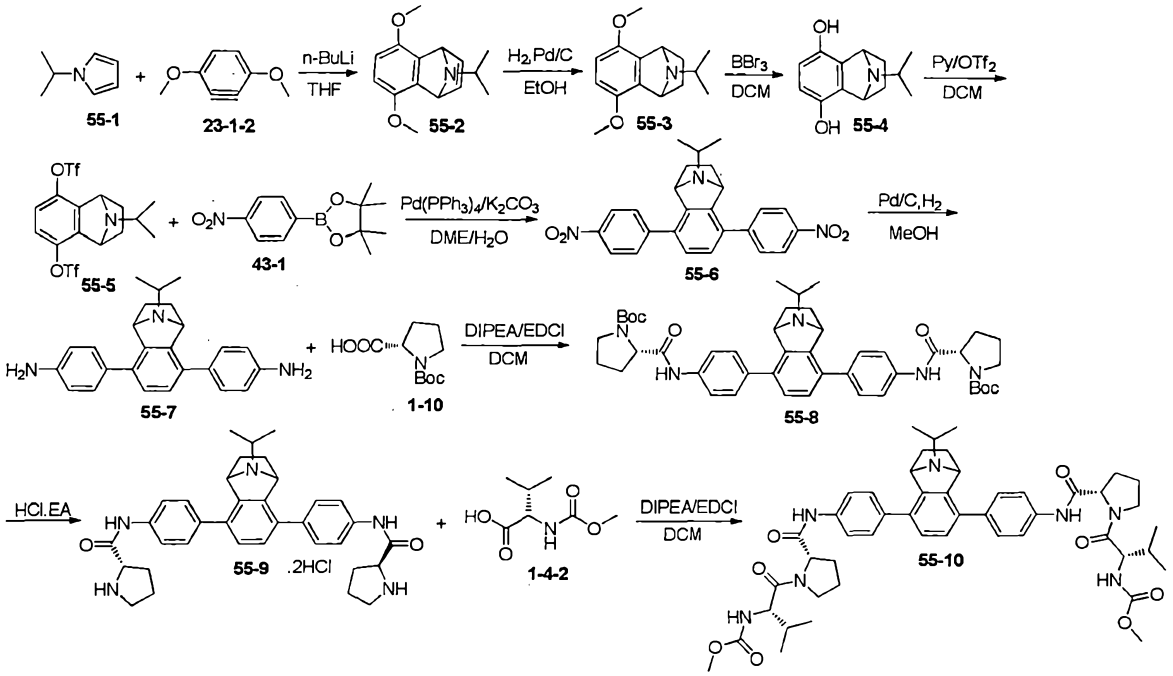
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 826.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.36, 7.34 (s, s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 3H), 5.44 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.33-2.06 (m, 8H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H) ppm。

實施例 55



合成路線：



步驟 1）化合物 **55-2** 的合成

將化合物 **55-1**（2.07 g, 19.0 mmol），化合物 **23-1-2**（1.36 g, 10.0 mmol）溶於新蒸的 THF（50.0 mL）中，氮氣保護，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（6.7 mL, 1.6 M 正己烷溶液），滴畢，恒溫反應 1.0 小時後，慢慢地升至室溫反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水（50.0 mL）中，用乙醚萃取（50 mL×3）水層，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 1.225 g 淡黃色固體，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 246.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.86-6.85 (t, 2H), 6.82 (br, 2H),5.09-5.07 (m, 2H),3.71 (s, 6H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.13, 1.12 (s, s, 6H) ppm。

步驟 2）化合物 **55-3** 的合成

將催化量的 Pd/C（200 mg）加入到化合物 **55-2**（1.97 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40.0 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫反應 24 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **55-3** 爲白色固體 1.39 g，產率：70 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 248.3 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.60 (br, 2H),4.28-4.25 (m, 2H),3.70 (s, 6H), 3.21-3.12 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.89, 0.87 (s, s, 6H) ppm。

步驟 3）化合物 **55-4** 的合成

將化合物 **55-3**（2.47 g, 10.0 mmol）溶於 DCM（50.0 mL），-78 °C 下，緩慢滴入三溴化硼（7.7 mL, 80 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM（50 mL×3）萃取水層，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.86 g 油狀液，產率：85%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 220.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.45 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.91, 0.89 (s, s, 6H) ppm。

步驟 4）化合物 **55-5** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60 mmol）緩慢滴入化合物 **55-4**（2.19 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（25.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL×3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 4.35 g 白色油狀液，產率：90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.32 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.91, 0.89 (s, s, 6H) ppm。

步驟 5）化合物 **55-6** 的合成

將化合物 **43-1**（380 mg, 1.526 mmol），化合物 **55-5**（335 mg, 0.693

mmol），四三苯基膦（80.1 mg, 0.0693 mmol）與無水碳酸鉀（478.6 mg, 3.463 mmol）置於反應瓶中，，N_2 保護下，分別注入 DME（8.0 mL）和水（2.0 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入水（15.0 mL），用 DCM 萃取（25.0 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到黃色固體 268 mg，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 430.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38-8.34 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.83, 0.81 (s, s, 6H) ppm。

步驟 6）化合物 **55-7** 的合成

將化合物 **55-6**（279 mg, 0.651 mmol）溶於 DCM（10.0 mL）中，加入催化量的 Pd/C（20 mg）後，在 10 個大氣 H_2 的氛圍下，室溫反應 4.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **55-7** 爲白色固體 216 mg，產率：90%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 370.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (s, 2H), 7.40-7.36 (m, 4H), 6.61-6.58 (m, 4H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.47 (br, 4H), 3.21-3.12 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.83, 0.81 (s, s, 6H) ppm。

步驟 7）化合物 **55-8** 的合成

將化合物 **55-7**（125.16 mg, 0.339 mmol），化合物 **1-10**（218.6 mg, 1.016 mmol）和 EDCI（259.9 mg, 1.356 mmol）懸浮於 DCM（10.0 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.336 mL, 2.033 mmol）後，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL），用 DCM（25.0 mL×3）萃取，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到白色固體 207 mg，產率：80 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 764.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 2H), 7.63-7.55 (m, 8H), 7.43 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 4H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 18H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.83, 0.81 (s, s, 6H) ppm。

步驟 8）化合物 **55-9** 的合成

將化合物 **55-8**（96.8 mg, 0.1268 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0mL, 4 N）後，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入 EtOAc（10.0 mL）洗滌，過濾後得到白色固體 76.65 mg，產率 95 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 564.3 $[M+H]^+$.

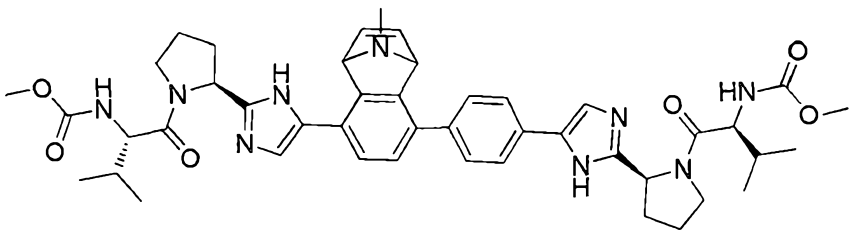
步驟 9）化合物 **55-10** 的合成

將化合物 **55-9**（115.2 mg, 0.181 mmol），化合物 **1-4-2**（95.2 mg, 0.543 mmol）和 EDCI（139 mg, 0.725 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL），0 ℃下，緩慢滴入 DIPEA（0.3 mL, 1.815 mmol）後，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色固體 107.7 mg，產率 45%。

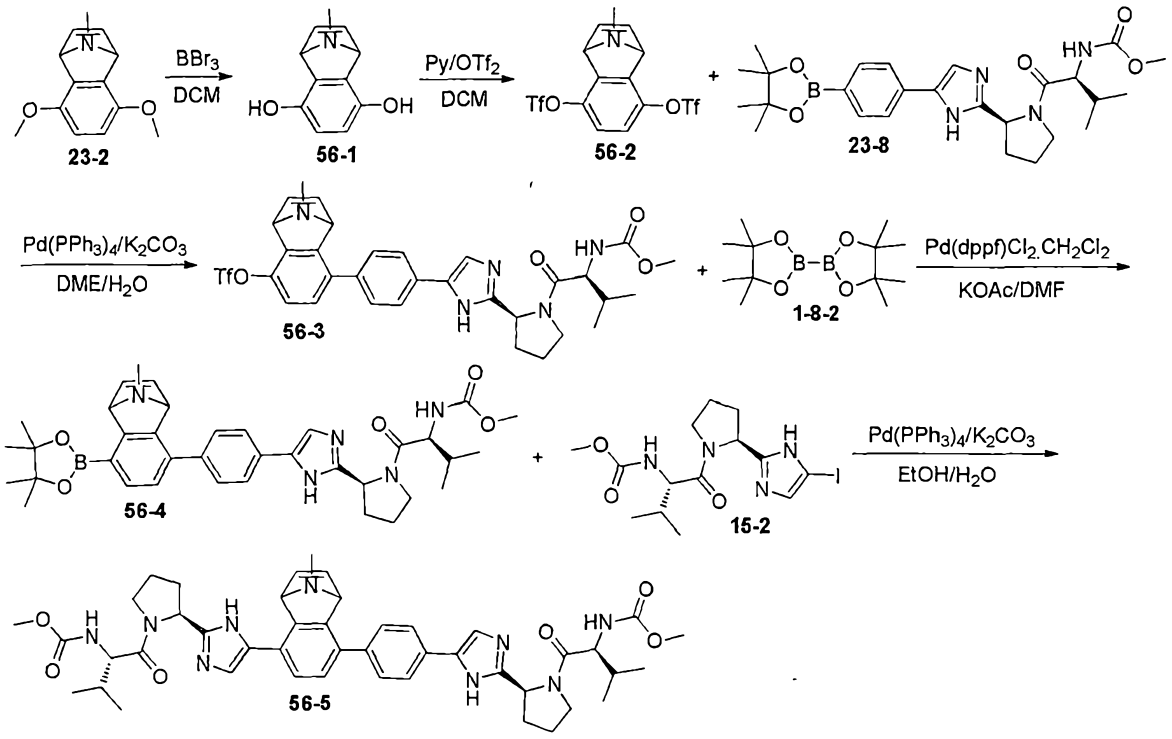
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 878.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br, 1H), 8.90 (br, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 5.32, 5.29 (d, d, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 6H), 0.94-0.93 (m, 1H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.83, 0.81 (s, s, 6H) ppm。

實施例 56



合成路線：



步驟 1）化合物 **56-1** 的合成

將化合物 **23-2**（2.17 g, 10.0 mmol）溶於 DCM（50.0 mL），-78 °C 下，緩慢滴入三溴化硼（7.7 mL, 80 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（50.0 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.7 g 油狀液，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 190.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.04-7.03 (t, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.67-4.65 (m, 2H), 2.15 (t, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **56-2** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **56-1**（1.89 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（25 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 4.07 g 白色油狀液，產率：90 %。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.38 (s, 2H), 6.69-6.68 (m, 2H), 4.82-4.80 (m, 2H), 2.19 (t, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **56-3** 的合成

將化合物 **56-2**（460 mg, 1.016 mmol），化合物 **23-8**（504 mg, 1.016 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（117 mg, 0.1016 mmol）和碳酸鉀（420.7 mg, 3.048 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10.0 mL）和純水（2.5 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液，分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化(洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1)得到淡黃色固體 362.5 mg，產率 53%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 674.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.59 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.28, 7.26 (s, s, 1H), 7.12, 7.10 (s, s, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 8H), 1.02-1.00 (m, 3H), 0.93, 0.91 (m, 3H) ppm。

步驟 4）化合物 **56-4** 的合成

將化合物 **56-3**（3.5 g, 5.2 mmol），化合物 **1-8-2**（1.59 g, 6.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（425 mg, 0.52 mmol）和 KOAc（1.54 g, 15.63 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（30.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，EtOAc（250 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別用水（100 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 2.91 g，產率：86%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 652.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83, 7.81 (s, s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.72, 7.70 (s, s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.42-2.41 (t, 3H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.02-1.00 (m, 3H), 0.94, 0.91 (m, 3H) .

步驟 5）化合物 **56-5** 的合成

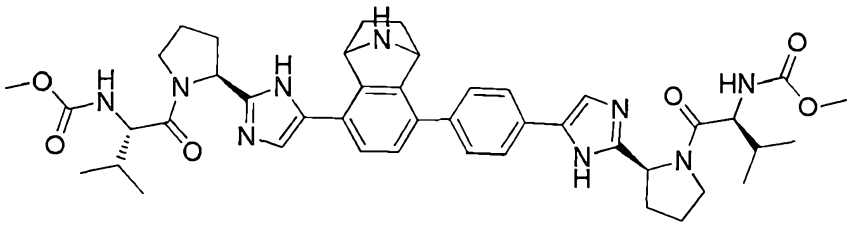
將化合物 **56-4**（340 mg, 0.522 mmol），化合物 **15-2**（241.1 mg, 0.574 mmol），

$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol）和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（6.0 mL）和純水（1.5 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（30.0 mL）稀釋反應液後，分別用水（10 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 213.4 mg，產率：50%。

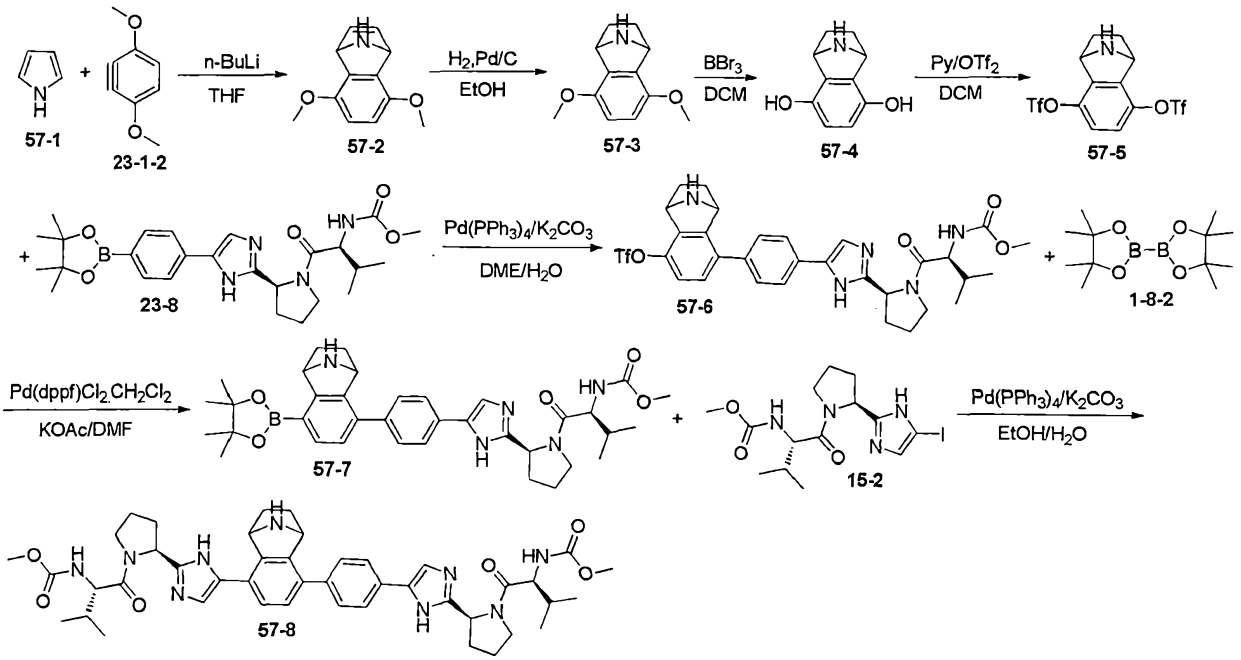
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 409.5 $[M+2H]^{2+}$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.47, 7.45 (s, s, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.97, 6.93 (m, 2H), 5.56, 5.55 (br, br, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.95, 4.93 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.45-2.44 (t, 3H), 2.30-2.16 (m, 6H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 57



合成路線：



步驟 1）化合物 **57-2** 的合成

將化合物 **57-1**（1.27 g, 19.0 mmol），化合物 **23-1-2**（1.36 g, 10.0 mmol）溶於新蒸的 THF（25.0 mL）中，氮氣保護，-78 °C 下，緩慢滴加正丁基鋰（1.6 M 正己烷溶液，6.7 mL），滴畢，恒溫反應 1.0 小時，後慢慢地升至室溫反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水（50.0 mL）中，用乙醚萃取（50 mL × 3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 5/1）得到 1.93 g 淡黃色固體，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 204.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.97-6.95 (m, 2H), 6.45 (s, 2H),5.21-5.19(t, 2H,J = 4.0 Hz),3.73 (s, 6H), 2.77 (br, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **57-3** 的合成

將催化量的 Pd/C（170 mg）加入到化合物 **57-2**（1.63 g, 8.03 mmol）的無水乙醇（40.0 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，室溫反應 24.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **57-3** 爲白色固體 1.4 g，產率：85 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 206.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.50 (br, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.43 (brs, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **57-4** 的合成

將化合物 **57-3**（2.05 g, 10.0 mmol）溶於 DCM（50.0 mL），-78 °C 下，緩慢滴加三溴化硼（7.7 mL, 80.0 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應，DCM 萃取（50.0 mL×3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.593 g 無色油狀液，產率：90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 178.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ6.42 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **57-5** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **57-4**（1.77 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴滴入三氟甲磺

酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（25.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL × 3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 4.19 g 白色油狀液，產率：95 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.32 (s, 2H), 4.80-4.78 (m, 2H), 2.43 (brs, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **57-6** 的合成

將化合物 **57-5**（448 mg, 1.016 mmol），化合物 **23-8**（504 mg, 1.016 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（117 mg, 0.1016 mmol）和碳酸鉀（420.7 mg, 3.048 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（10.0 mL）和純水（2.5 mL），90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（30.0 mL）稀釋反應液後，加水（10.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/EtOH = 100/1）得到淡黃色固體 302.3 mg，產率 45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 662.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.58 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.26, 7.24 (s, s, 1H), 7.09, 7.07 (s, s, 1H), 6.47 (brs, 2H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 6H) ppm。

步驟 6）化合物 **57-7** 的合成

將化合物 **57-6**（3.44 g, 5.2 mmol），化合物 **1-8-2**（1.59 g, 6.25 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（425 mg, 0.52 mmol）和 KOAc（1.54 g, 15.63 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（30.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，EtOAc（250 mL）稀釋反應液後，矽藻土過濾，濾液分別用水（100 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到白色固體 2.66 g，產率：80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 640.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75, 7.72 (s, s, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.42, 7.40 (s, s, 1H), 6.47 (br, 2H), 5.56, 5.55 (d, d, 2H),

5.23-5.19 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.30-1.92 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.02, 1.00 (m, 3H), 0.94, 0.91 (m, 3H) ppm。

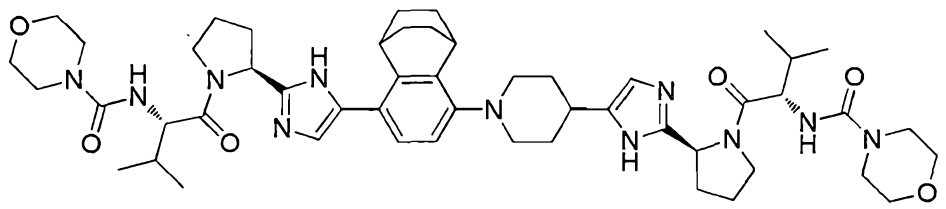
步驟 7）化合物 **57-8** 的合成

將化合物 **57-7**（333.7 mg, 0.522 mmol），化合物 **15-2**（241.1 mg, 0.574 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（60.29 mg, 0.0522 mmol）和碳酸鉀（216 mg, 1.566 mmol）懸浮於 DME（6.0 mL）和純水（1.5 mL）中，N_2 保護下 90 °C 反應 2.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（30.0 mL）稀釋反應液後，加水（10 mL × 3）洗滌，分出有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 274 mg，產率：85%。

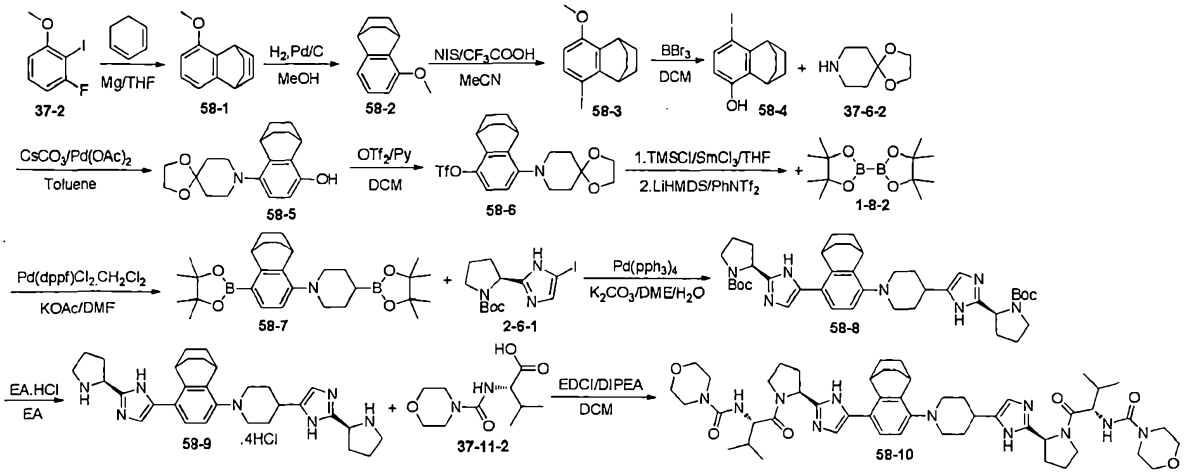
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 806.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (brs, 3H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 7.31, 7.29 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 12H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 58



合成路線：



根據實施例 29 的合成方法製備得到：

化合物 58-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 187.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05-7.00 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.36-6.27 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.55-1.38 (m, 4H) ppm。

化合物 58-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 189.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.17-7.13 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.58-6.57, 6.56-6.55 (m, m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99-2.80 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 4H) ppm。

化合物 58-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 315.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.46, 7.44 (s, s, 1H), 6.47, 6.45 (br, br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-2.89 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 2H) ppm。

化合物 58-4：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 301.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.36, 7.34 (s, s, 1H), 6.39, 6.37 (s, s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H) ppm。

化合物 58-5：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 316.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 6.58, 6.56 (s, s, 1H), 6.54, 6.52 (s, s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.05-2.84 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.24-1.04 (m, 4H) ppm。

化合物 58-6：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 448.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.01, 6.99 (s, s, 1H), 6.43, 6.40 (s, s, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.17-3.13 (m, 4H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.51-1.30 (m, 4H), 1.19-1.09 (m, 4H) ppm。

化合物 58-7：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 494.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.56, 7.54 (s, s, 1H), 6.75, 6.73 (s, s, 1H), 3.07-3.01 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H), 1.25, 1.22 (m, m, 12H), 0.95-1.87 (m, 1H) ppm。

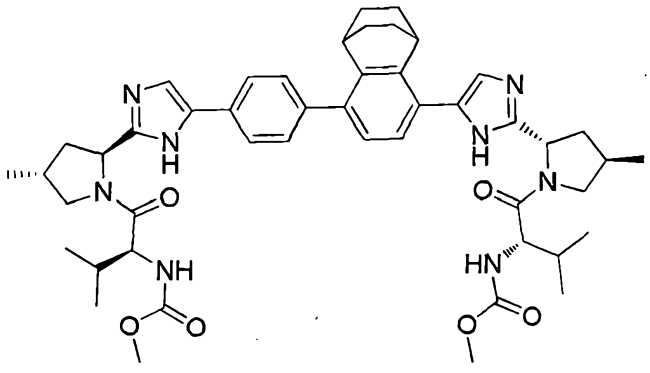
化合物 58-8：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 712.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.63 (s, 1H), 6.98, 6.96 (s, s, 1H), 6.81, 6.80 (s, s, 2H), 6.47, 6.45 (s, s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 6H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 5H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 5H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.53 (s, 18H), 1.29-1.19 (m, 2H) ppm。

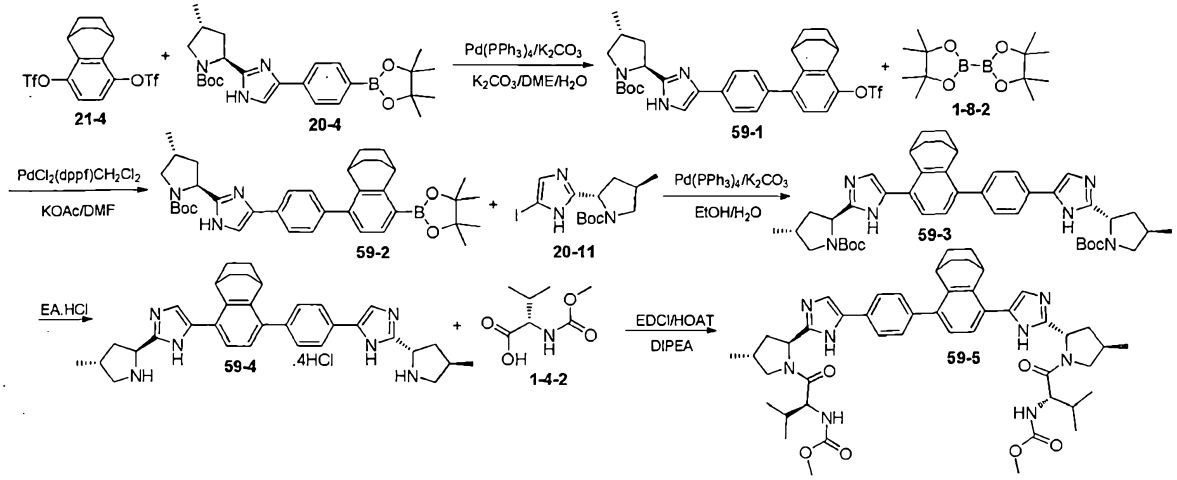
化合物 58-10：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 468.5 $[M+H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.57 (s, 1H), 6.98, 6.96 (s, s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.47, 6.45 (s, s, 1H), 5.67, 5.65 (d, d, 2H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 8H), 3.35-3.18 (m, 13H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.30-2.16 (m, 6H), 2.13-1.91 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, m, 6H), 0.93, 0.90 (m, m, 6H) ppm。

實施例 59



合成路線：



步驟 1）化合物 **59-1** 的合成

將化合物 **20-4**（3.4 g, 7.7 mmol），化合物 **21-4**（3.5 g, 7.7 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（450 mg, 0.38 mmol）和碳酸鉀（2.1 g, 15.4 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（32.0 mL）和純水（8.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（200 mL）稀釋反應液後，加水（30.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到淡黃色固體 3.16 g，產率：65%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 632.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73-7.67 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.31, 7.28 (s, s, 1H), 7.05, 7.02 (s, s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.33-2.16 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 3H)ppm。

步驟 2）化合物 **59-2** 的合成

將化合物 **59-1**（988 mg, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（0.42 g, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（0.4 g, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液後，矽藻土過濾，濾液分別用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 3/1）得到淡黃色固體 691 m g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 610.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.84, 7.82 (s, s, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.65, 7.63 (s, s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 3H), 2.33-2.16 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 3H) .

步驟 3）化合物 **59-3** 的合成

將化合物 **59-2**（353.4 mg, 0.58 mmol），化合物 **20-11**（240 mg, 0.63 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（35 mg, 0.03 mmol）和碳酸鉀（80 mg, 1.40 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME (8.0 mL）和純水（2.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（50.0 mL）稀釋反應液後，加水（20.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 255 mg，產率：60%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 733.5$[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.48-7.46 (s, s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 6H) .

步驟 4）化合物 **59-4** 的合成

將化合物 **59-3**（275 mg, 0.375 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（3.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，加乙酸乙酯（10.0 mL）洗滌後，過濾得到淡黃色粉末狀固體 229 mg，產率：90%。無需進一步純化，直接用於下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 533.5 $[M+H]^+$.

步驟 5）化合物 **59-5** 的合成

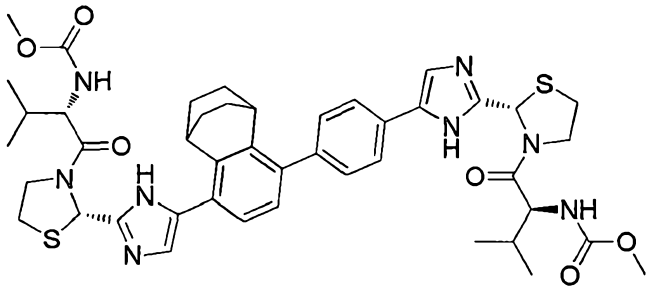
將化合物 **59-4**（210.3 mg, 0.31 mmol），化合物 **1-4-2**（120 mg, 0.68 mmol），EDCI（130 mg, 0.68 mmol）以及 HOAT（85 mg, 0.62 mmol）懸浮於 DCM（20.0 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.56 mL, 3.39 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，

分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到白色泡沫固體 118 mg，產率：45%。

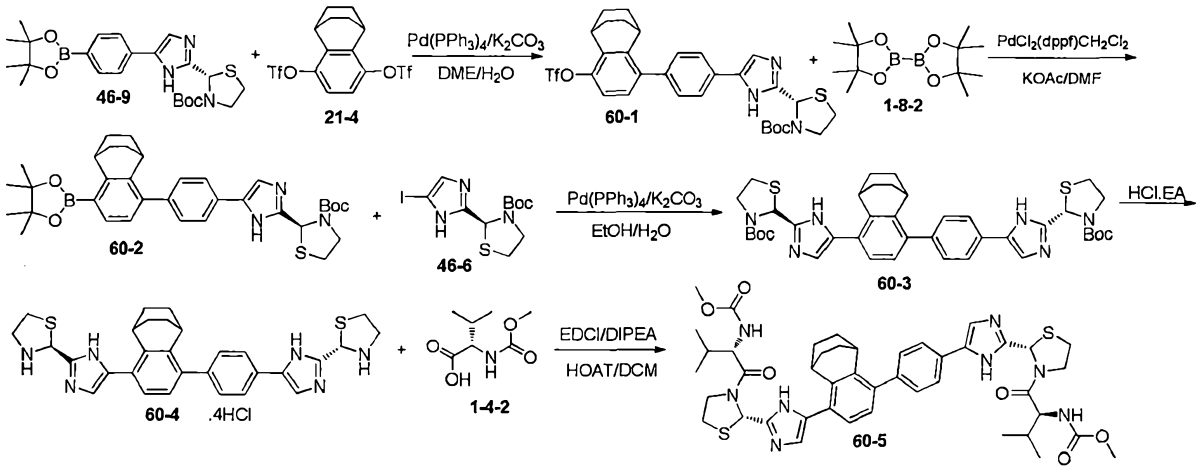
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 847.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38, 7.36 (s, s, 1H), 6.08, 6.06 (d, d, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.48-3.27 (m, 2H), 2.36-2.14 (m, 6H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.02, 1.00 (m, 6H), 0.94-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 60



合成路線：



根據實施例 46 的合成方法製備得到：

化合物 60-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 636.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.60 (m, 3H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.31, 7.28 (s, s, 1H), 7.05, 7.02 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.88-1.77 (m,

2H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 2H) ppm。

化合物 60-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 614.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84, 7.82 (s, s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.29 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H) ppm。

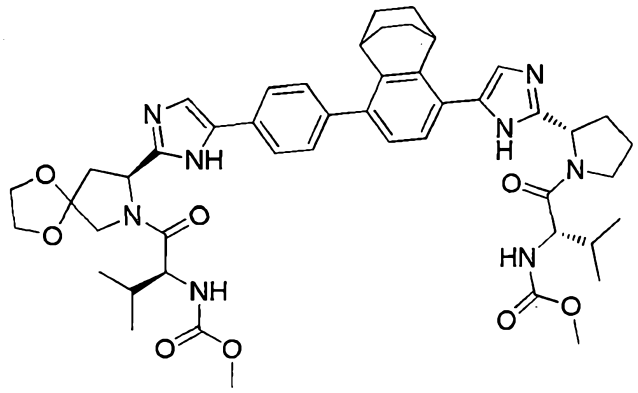
化合物 60-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 741.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38, 7.36 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.37-3.22 (m, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 2H) ppm。

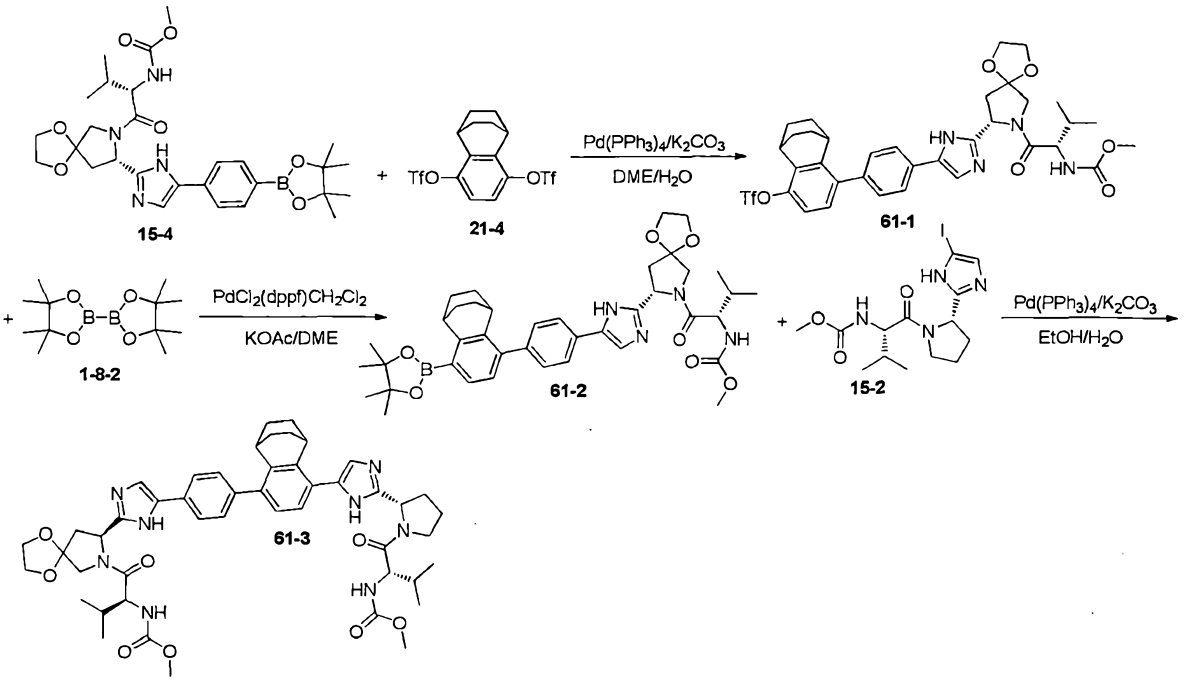
化合物 60-5：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 855.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.64-7.60 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38, 7.36 (s, s, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 4.43-4.30 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.48-3.29 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 61



合成路線：



根據實施例 15 的合成方法製備得到：

化合物 61-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 733.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31, 7.28 (s, s, 1H), 7.05, 7.02 (s, s, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 5H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.02, 1.00 (m, m, 3H), 0.93, 0.91 (m, m, 3H) ppm。

化合物 61-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 711.5 $[M+H]^+$;

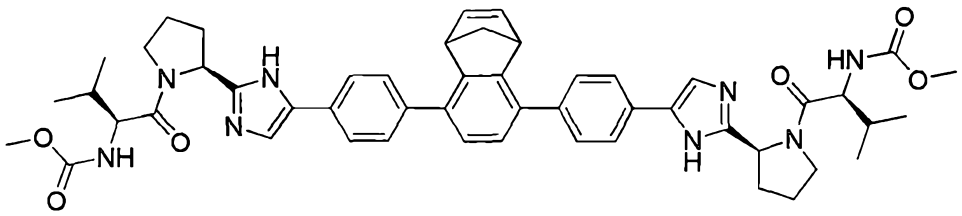
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84, 7.82 (s, s, 1H), 7.65, 7.63 (s, s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 5H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.33, 1.29 (m, m, 12H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) .

化合物 61-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 877.5 $[M+H]^+$;

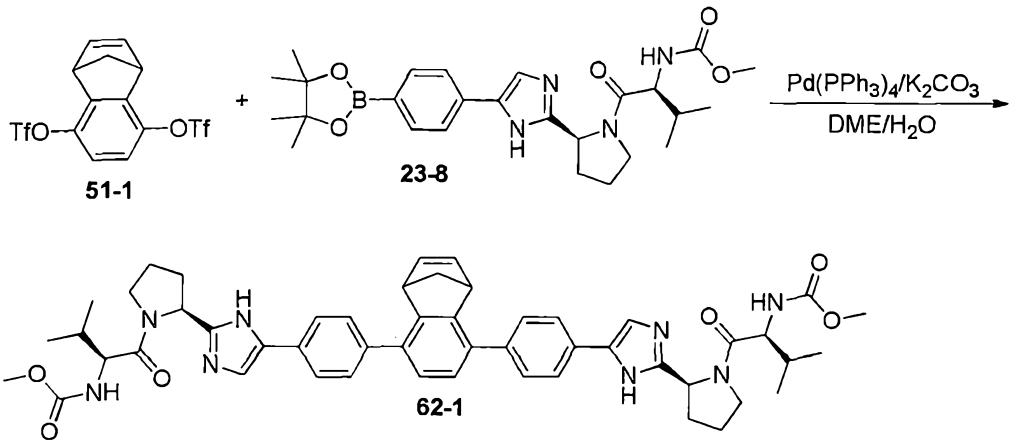
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.80 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38, 7.36 (s, s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 5.29, 5.25 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H),

4.34-4.30 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 5H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30-1.92 (m, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 62



合成路線：



步驟 1）化合物 **62-1** 的合成

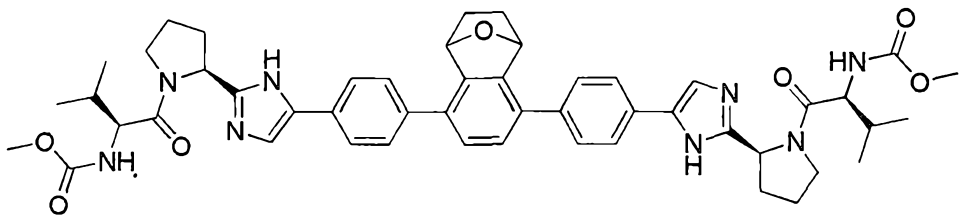
將化合物 **51-1**（1.49 g, 3.4 mmol），化合物 **23-8**（3.66 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（100 mL）稀釋後加水（20.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 1.344 g, 產率：45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 440.3 $[M+2H]^{2+}$;

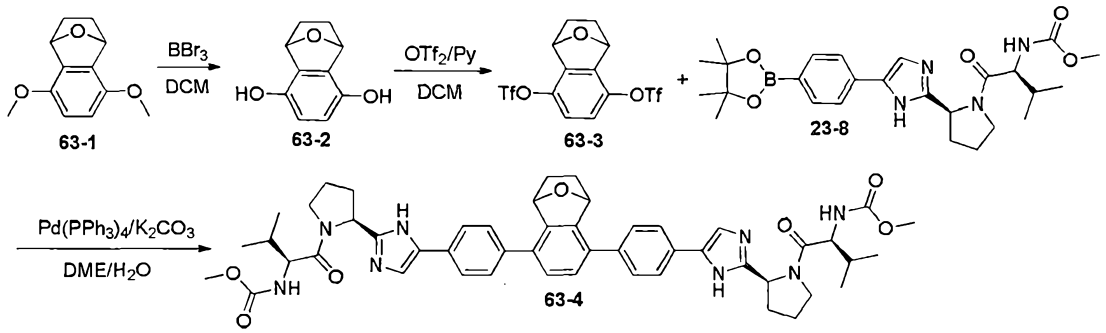
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 6H), 7.57-7.54 (m, 6H), 6.97-6.95 (m, 2H), 5.56, 5.55 (d, d, 2H), 5.23-5.19 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H),

2.30-2.16 (m, 7H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.02, 1.00 (m, 6H), 0.94-0.91 (m, 6H) ppm。

實施例 63



合成路線：



步驟 1）化合物 **63-2** 的合成

將化合物 **63-1**（2.06 g, 10.0 mmol）溶於 DCM（50.0 mL）中，-78 °C 下，緩慢滴加三溴化硼（7.7 mL, 80.0 mmol），滴畢，恒溫反應 10 分鐘後，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（50.0 mL × 3）水層，合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 1.6 g 油狀液，產率 90 %。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 179.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ6.55 (s, 2H), 6.51 (br, 2H), 5.51-5.45 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **63-3** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **63-2**（1.78 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（25.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30.0 mL × 3），合併有機相，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 3.98 g 白色油狀液，產率 90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.36 (s, 2H), 5.53-5.47 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 0.91-0.78 (m, 2H) ppm。

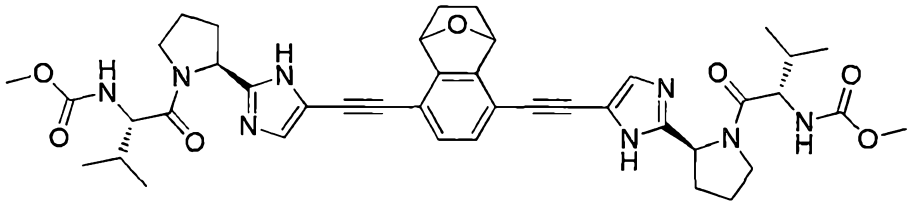
步驟 3）化合物 **63-4** 的合成

將化合物 **63-3**（1.5 g, 3.4 mmol），化合物 **23-8**（3.66 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加乙酸乙酯（100 mL）稀釋後，加水（50 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 1.35 g, 產率 45%。

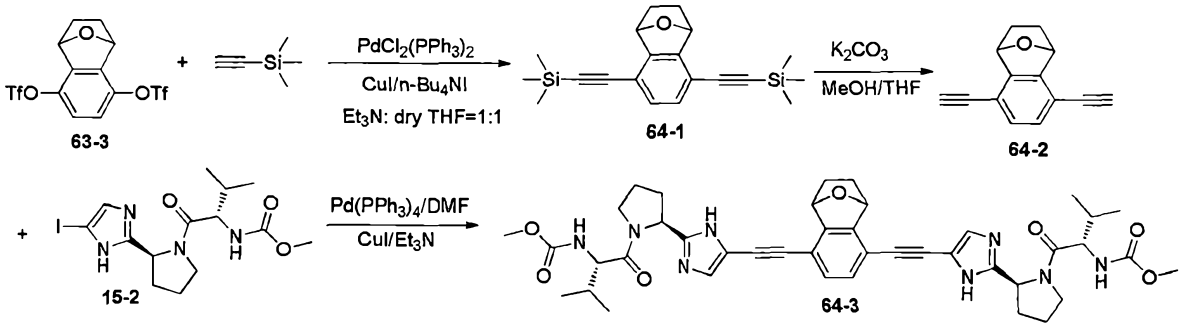
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 442.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 10H), 5.56, 5.55 (d, d, 2H), 5.37-5.30 (m, 2H), 5.23-5.19 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 12H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.02, 1.01 (m, m, 6H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.93, 0.91 (m, m, 6H) ppm。

實施例 64



合成路線：



根據實施例 19 的方法製備得到：

化合物 64-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 339.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (s, 2H), 5.92-5.86 (m, 2H), 1.82-1.69 (m,

2H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.30 (s, 18H) ppm。

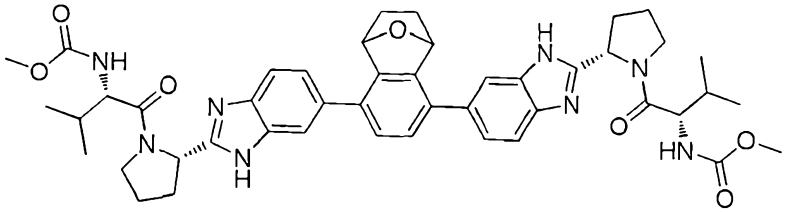
化合物 64-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 195.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (s, 2H), 5.72-5.65 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H) ppm。

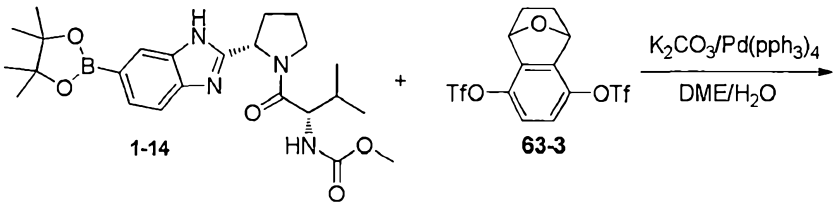
化合物 64-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 779.5 $[M+H]^+$;

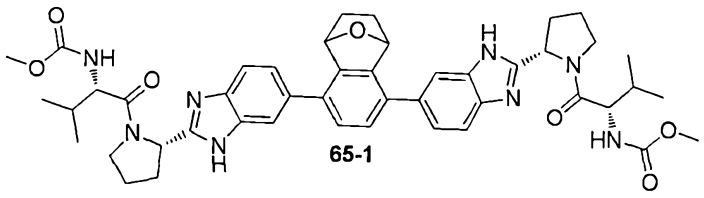
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 7.46 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38, 7.36 (s, s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.37-3.22 (m, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 2H) ppm。

實施例 65



合成路線：





步驟 1）化合物 **65-1** 的合成

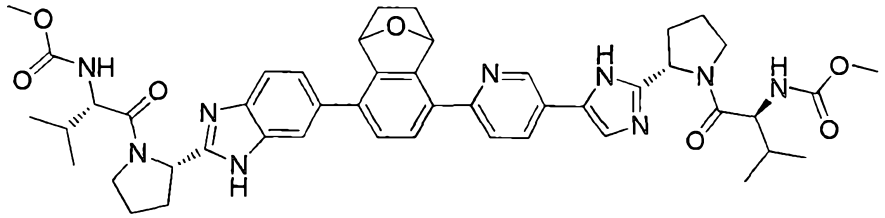
將化合物 **63-3**（1.5 g, 3.4 mmol），化合物 **1-14**（3.47 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（100 mL）稀釋後加水（50 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化(洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1)得到淡黃色固體 1.27 g, 產

率 45%。

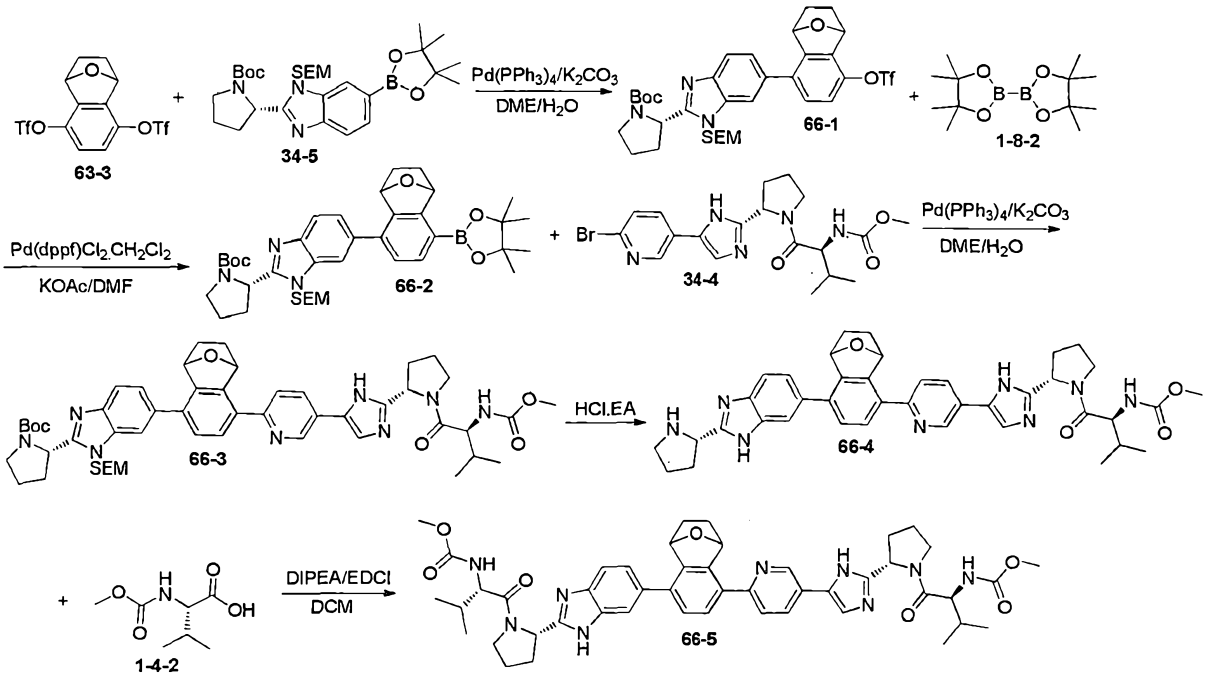
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 416.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.62 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.26, 7.24 (d, d, 2H), 5.65-5.59 (m, 2H), 5.56, 5.55 (d, d, 2H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.37-2.11 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.02, 1.00 (m, 6H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.93, 0.92 (m, 6H) ppm。

實施例 66



合成路線：



根據實施例 41 的合成方法製備得到：

化合物 66-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 710.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13-8.12, 8.11-8.10 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.56-7.55 (q, 1H), 7.46, 7.44 (d, d, 1H), 7.42, 7.40 (s, s, 1H), 7.37, 7.35 (s, s, 1H), 5.60-5.57 (m, 3H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.27-1.94 (m, 3H), 1.79-1.61 (m,

2H), 1.53 (s, 9H), 1.01-0.83 (m, 4H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

化合物 66-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 688.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36-8.35, 8.34-8.33 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.96, 7.94 (s, s, 1H), 7.82, 7.80 (s, s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.46, 7.44 (d, d, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 5.59 (t, 2H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.27-1.94 (m, 3H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H), 1.05-0.86 (m, 4H), 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

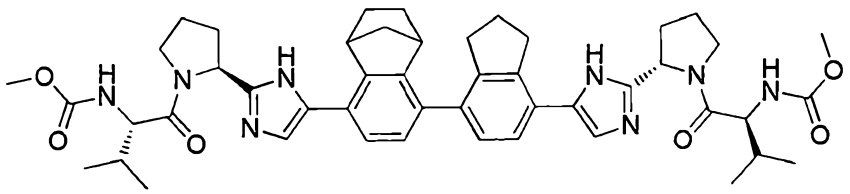
化合物 66-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 931.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.84, 8.83 (d, d, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.71-7.70, 7.69-7.68 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.59, 7.57 (s, s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H),7.46, 7.44 (d, d, 1H), 5.67-5.64 (m, 1H), 5.59 (t, 2H), 5.52-5.49 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32-5.29 (d, d, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.30-1.92 (m, 8H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.03-0.86 (m, 10H) , 0.01-0.00 (m, 9H) ppm。

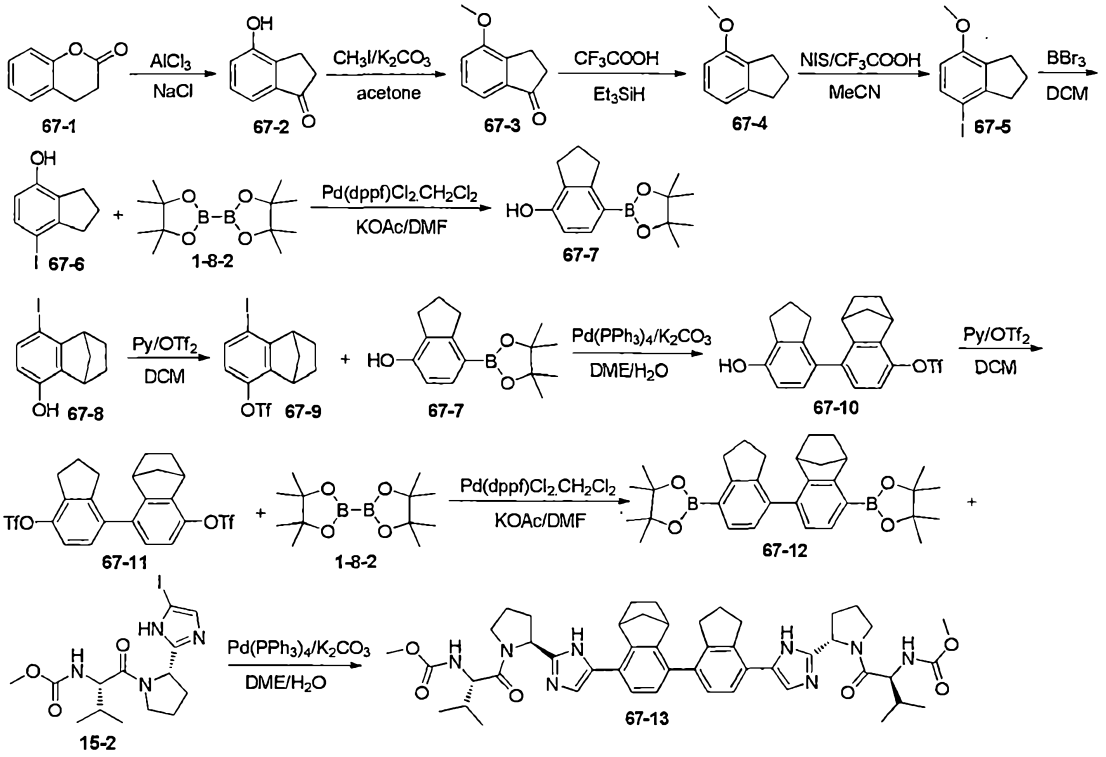
化合物 66-5：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 858.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.84, 8.83 (d, d, 1H), 8.18, 8.16 (s, s, 1H), 7.71, 7.68 (d, d, 1H), 7.68, 7.66 (s, s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.56, 7.54 (d, d, 1H),5.66-5.63 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.38-1.87 (m, 10H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.03-0.87 (m, 14H) ppm。

實施例 67



合成路線：



步驟 1）化合物 **67-2** 的合成

將三氯化鋁（90.0 g, 676 mmol）以及氯化鈉（25.0 g, 432 mmol）置於反應瓶中，升溫至 150 °C，待混合物呈熔融狀後，緩慢加入化合物 **67-1**（20.0 g, 135 mmol），加完後，升溫至 200 °C，恒溫反應 1.0 小時。反應完全後，冷至室溫，將反應液倒入冰水（500 mL）中，過濾後得到灰色固體，用甲醇打漿得到產物 19.0 g，產率 95%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 149.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.38 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.80-6.79, 6.78-6.77 (d, d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.46 (br, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H) .

步驟 2）化合物 **67-3** 的合成

將化合物 **67-2**（5.0 g, 33.7 mmol）與 K_2CO_3（23.4 g, 168.5 mmol）混合於丙酮（50.0 mL）中，緩慢滴入碘甲烷（3.15 mL, 50.55 mmol），滴畢，60 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物加入水（150 mL）和 EtOAc（150 mL），矽藻土過濾，水相用 EtOAc（150 mL × 2）萃取，合併有機相，飽和 NaCl 液洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到黃色固體 2.5 g，產率 45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 163.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.48 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **67-4** 的合成

0 °C 下，將三氟乙酸（30.0 mL）緩慢加入化合物 **67-3**（7.29 g, 45.0 mmol）以及三乙基矽烷（20.98 g, 180 mmol）的混合物中，滴畢，40 °C 反應過夜。反應完全後，將三氟乙酸旋幹，剩餘物用乙酸乙酯（150 mL）溶解，飽和食鹽水（50 mL ×2）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE）得到化合物 **67-4**（5.2 g，產率 78%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 149.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03-6.96 (m, 2H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.99-2.81 (m, 4H), 2.24-2.05 (m, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **67-5** 的合成

將化合物 **67-4**（10.34 g, 69.8 mmol）和 NIS（17.2 g, 76.8 mmol）溶於乙腈（200 mL）中，0 °C 下，緩慢滴入三氟乙酸（0.52 mL, 6.98 mmol），滴畢，室溫反應過夜。反應完全後，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應，乙酸乙酯（100 mL × 3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE）得到化合物 **67-5**（16.44 g，產率：86%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 275.5 $[M+H]^+$;

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42, 7.40 (t, t, 1H), 6.41-6.40, 6.39-6.38 (m, m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.96-2.76 (m, 4H), 2.37-2.18 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **67-6** 的合成

將化合物 **67-5**（16.35 g, 59.7 mmol）溶於 DCM（150 mL）中，-78 °C 下，緩慢滴加 BBr_3（74.7 g, 298.8 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（200 mL）淬滅反應， EtOAc（100 mL× 3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到化合物 **67-6**（14.28 g，產率 92%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 261.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32, 7.30 (t, t, 1H), 6.32, 6.30 (t, t, 1H), 4.81 (br, 1H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.36-2.18 (m, 2H) ppm。

步驟 6）化合物 **67-7** 的合成

將化合物 **67-6**（421 mg, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（420 mg, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（5.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（50.0 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別用水（20 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到淡黃色固體 295 mg，產率 70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 261.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.94, 7.92 (t, t, 1H), 6.71, 6.69 (t, t, 1H), 4.81 (br, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H) ppm。

步驟 7）化合物 **67-9** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **67-8**（2.86 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴入三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（25.0 mL）淬滅反應，DCM 萃取（30 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE）得到 3.76 g 白色油狀液，產率 90 %。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.60, 7.59 (s, s, 1H), 6.80, 6.77 (s, s, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H) ppm。

步驟 8）化合物 **67-10** 的合成

將化合物 **67-7**（884.5 mg, 3.40 mmol），化合物 **67-9**（1.42 g, 3.40 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時，反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（80.0mL）稀釋後加水（20.0 mL ×3）洗滌，分出有機相，用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 20/1）得到淡黃色固體 648.8 mg, 產率 45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 425.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.40, 7.38 (s, s, 1H), 7.13, 7.11 (s, s, 1H), 6.92, 6.90 (t, t, 1H), 6.50, 6.48 (t, t, 1H), 4.81 (brs, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 9）化合物 **67-11** 的合成

0 ℃ 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **67-10**（4.24 g, 10.0 mmol）的 DCM（20.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴加三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM 萃取（30 mL×3），合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 5.0 g 白色油狀液，產率 90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.40, 7.38 (s, s, 1H), 7.10, 7.08 (s, s, 1H), 7.01-6.99 (t, t, 1H), 6.96, 6.94 (t, t, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 10）化合物 **67-12** 的合成

將化合物 **67-11**（900.7 mg, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（420 mg, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（8.0 mL），90 ℃ 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（80.0 mL）稀釋後，矽藻土過濾，濾液分別用水（20 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到淡黃色固體 581m g，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 513.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.76-7.72 (m, 2H), 7.57, 7.55 (s, s, 1H), 7.44, 7.42 (t, t, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.32 (m, 12H),

1.29 (m, 12H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H) ppm。

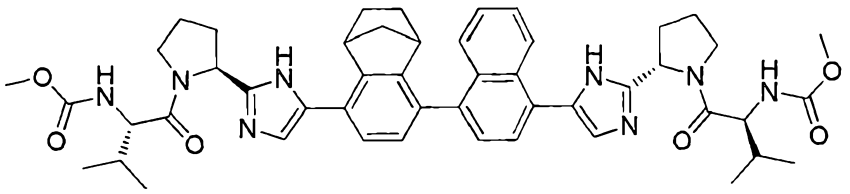
步驟 11）化合物 **67-13** 的合成

將化合物 **67-12**（1.74 g, 3.40 mmol），化合物 **15-2**（3.1 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（100 mL）稀釋反應液後用水（50.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 1.29 g, 產率 45%。

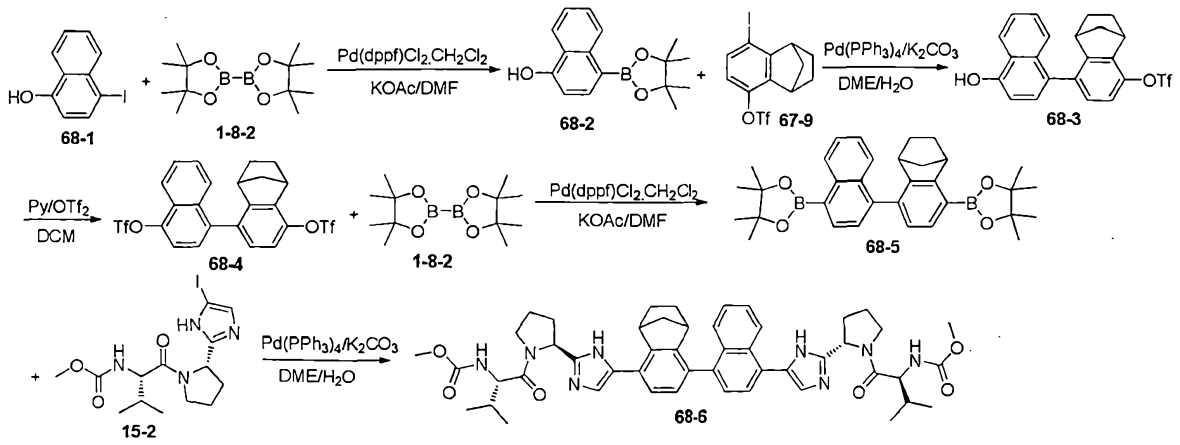
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 423.5 $[M+2H]^{2+}$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49, 7.47 (s, s, 1H), 7.40, 7.37 (t, t, 1H), 7.34, 7.32 (s, 1H), 6.99-6.97 (t, t, 1H), 5.32-5.25 (m, 4H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 14H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 68



合成路線：



步驟 1）化合物 **68-2** 的合成

將化合物 **68-1**（437 mg, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（420 mg, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67.0 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（5.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液後，矽藻土過濾，濾液分別用水（20.0 mL × 3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 15/1）得到淡黃色固體 306 mg，產率 70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 271.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.53-8.50 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.83, 7.81 (m, m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.06, 7.04 (br, br, 1H), 6.17 (br, 1H), 1.57 (m, 6H), 1.54 (m, 6H) ppm。

步驟 2）化合物 **68-3** 的合成

將化合物 **68-2**（918 mg, 3.4 mmol），化合物 **67-9**（1.42 g, 3.4 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時，反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（60.0 mL）稀釋反應液後加水（20.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 20/1）得到淡黃色固體 664 mg, 產率 45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 449.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.28, 8.25 (m, m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.33, 7.30 (br, br, 1H), 7.26, 7.24 (s, s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.20, 7.17 (m, m, 1H), 7.06, 7.04 (br, br, 1H), 6.17 (br, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **68-4** 的合成

0 °C 下，將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）緩慢滴入化合物 **68-3**（4.34 g, 10.0 mmol）的 DCM（40.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，緩慢滴入三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入（50.0 mL）冰水淬滅反應，用 DCM 萃取（30.0 mL × 3），合併有機相，無水 Na_2SO_4

乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 40/1）得到 5.09 g 白色油狀液，產率 90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.41, 8.39 (m, m, 1H), 7.73, 7.71 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm。

步驟 4）化合物 **68-5** 的合成

將化合物 **68-4**（917 mg, 1.62 mmol），化合物 **1-8-2**（420 mg, 1.7 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（67 mg, 0.08 mmol）和 KOAc（400 mg, 4.05 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，注入 DMF（10.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（60.0 mL）稀釋反應液後，矽藻土過濾，濾液分別用水（20 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 8/1）得到淡黃色固體 592 mg，產率 70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 537.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.80, 8.78 (m, 1H), 7.93, 7.91 (br, br, 1H), 7.89, 7.87 (s, s, 1H), 7.85, 7.83 (m, m, 1H), 7.76-7.75, 7.74-7.73 (m, m, 1H), 7.69, 7.67 (s, s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.56, 1.54 (m, m, 12H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H) ppm。

步驟 5）化合物 **68-6** 的合成

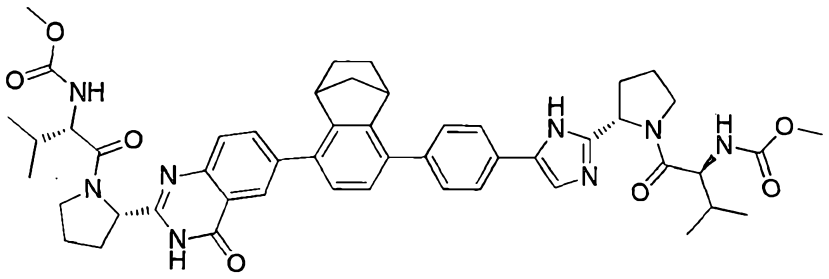
將化合物 **68-5**（1.82 g, 3.4 mmol），化合物 **15-2**（3.1 g, 7.38 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（196.7 mg, 0.17 mmol）和碳酸鉀（1.412 g, 10.22 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入乙酸乙酯（100 mL）稀釋反應液後，加水（20.0 mL × 3）洗滌，分出有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到淡黃色固體 1.16 g，產率 40%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 428.5 $[M+2H]^{2+}$;

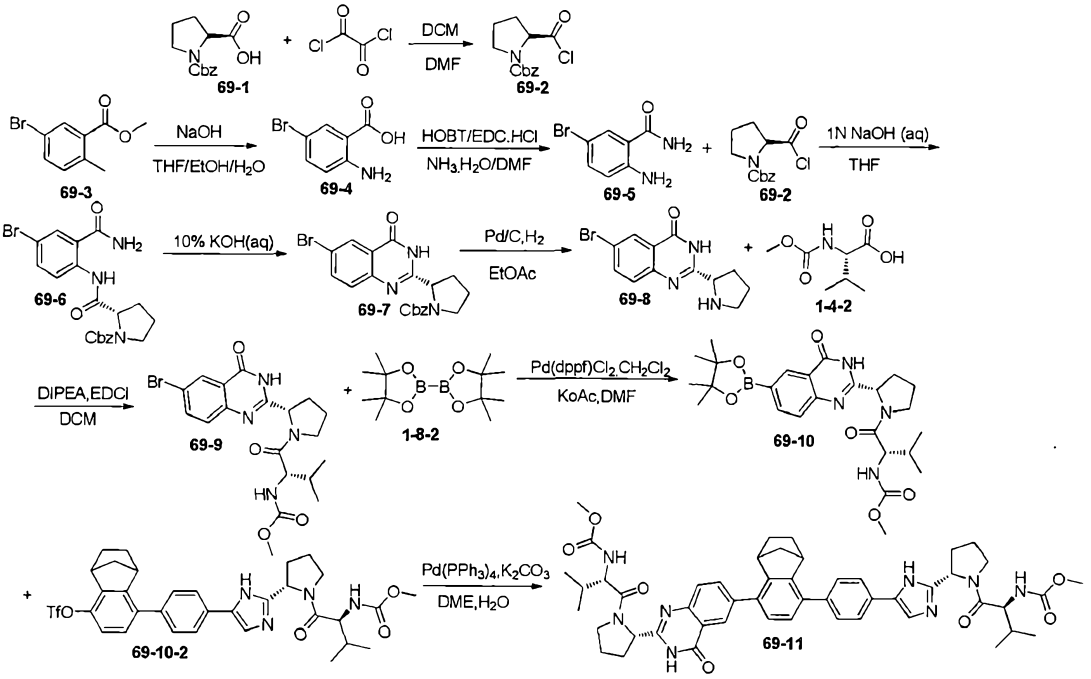
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.88, 7.86 (m, m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H),

7.73, 7.70 (br, br, 1H), 7.54, 7.52 (s, s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.36-5.25 (m, 4H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.30-1.90 (m, 13H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 69



合成路線：



步驟 1）化合物 **69-2** 的合成

將化合物 **69-1**（1.57 g, 6.31 mmol）溶於 DCM（20.0 mL）中，加入 DMF（0.15 mL），室溫下緩慢滴入草醯氯（1.35 mL, 15.75 mmol），滴畢，室溫反應半小時。反應完全後，濃縮反應液後用於下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 268.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.28-7.22 (m, 5H), 5.14-5.13 (m, 2H), 4.47-4.42

(m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **69-4** 的合成

將化合物 **69-3**（10.0 g, 43.5 mmol）與 NaOH（5.2 g, 130.4 mmol）溶於水（60.0 mL），乙醇（60.0 mL）和 THF（180 mL）中，室溫反應 12 小時。反應完全後，除去溶劑，用 EtOAc（100 mL × 2）萃取，棄用。水相用 1N 鹽酸調 pH 值至 4 後，用 EtOAc（100 mL × 3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到化合物 **69-4**（9.1 g, 97%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 216.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.03 (d, 1H), 7.34, 7.31 (d, d, 1H), 6.97 (brs, 3H), 6.86, 6.84 (d, d, 1H) ppm。

步驟 3）化合物 **69-5** 的合成

將化合物 **69-4**（9.1 g, 42.1 mmol），HOBT（13.6 g, 101.1 mmol）和 EDC.HCl（19.4 g, 101.1mmol）溶於 DMF（60.0 mL）中，緩慢滴入氨水（30.0 mL），滴畢，室溫反應 15 小時。反應完全後，濃縮反應液，剩餘物用 EtOAc（100 mL）溶解，分別用 1N 氫氧化鈉溶液（20.0 mL），飽和食鹽水，洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到化合物 **69-5**（7.6 g, 產率：84%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 216.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.57 (d, 1H), 7.22, 7.19 (d, d, 1H), 6.58, 6.56 (d, d, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.98 (brs, 2H) ppm。

步驟 4）化合物 **69-6** 的合成

將化合物 **69-5**（7.6 g, 35.5 mmol）和 1 N NaOH（aq. 85.0 mL, 85.0 mmol ）緩慢滴入化合物 **69-2**（22.0 g, 粗產品）的新蒸 THF（250 mL）溶液中，滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用 EtOAc（100 mL×3）萃取，合併有機相，分別用 1N 氫氧化鈉溶液（15.0 mL），飽和食鹽水洗滌有機相，後用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後直接得到化合物 **69-6**。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 446.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ9.06 (br, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35, 7.33 (d, d, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 6.69, 6.67 (d, d, 1H), 5.68 (brs, 2H), 5.14-5.13 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H),

2.09-2.00 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 2H) ppm。

步驟 5）化合物 **69-7** 的合成

將化合物 **69-6**（17.0 g, 38.1 mmol）和 KOH（34.0 mL, 10% aq.）溶於乙醇（200 mL）中，升溫至 80 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，降溫至 0 °C，用濃鹽酸調節 pH 值至 7，過濾，濾渣用 EtOAc/hexane（v/v = 5/1）混合液洗滌後得到化合物 **69-7**（12.6 g, 產率：77.0%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 428.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8.02, 8.01 (d, d, 1H), 7.65, 7.62 (d, d, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 7.20, 7.18 (d, d, 1H), 5.14-5.13 (m, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H).

步驟 6）化合物 **69-8** 的合成

將催化量的 Pd/C（350 mg）加入到化合物 **69-7**（3.43 g, 8.03 mmol）的 EtOAc（40.0 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，40 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **69-8**（2.02 g，產率：86 %）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 294.5 $[M+H]^+$.

步驟 7）化合物 **69-9** 的合成

將化合物 **69-8**（2.93 g, 10.0 mmol），化合物 **1-4-2**（1.93 g, 11.0 mmol），以及 EDCI（2.10 g, 11.0 mmol）溶於 DCM（30.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（6.6 mL, 39.9 mmol）緩慢加入，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（50.0 mL）稀釋反應液，合併有機相，分別用氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到產物 2.25 g，產率 50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 451.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02, 8.01 (m, 1H), 7.65, 7.63 (d, d, 1H), 7.22, 7.20 (d, d, 1H), 5.32, 5.29 (br, br, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 6H) ppm。

步驟 8）化合物 **69-10** 的合成

將化合物 **69-9**（409 mg, 0.91 mmol），化合物 **1-8-2**（463 mg, 1.82 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（71.0 mg, 0.09 mmol）以及 KOAc（268 mg, 2.73 mmol）懸浮於 DMF（10.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，加入 EtOAc（60.0 mL）稀釋反應液，用水（20.0 mL ×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 399 mg，產率 88%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 499.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, 1H), 7.78, 7.76 (d, d, 1H), 7.63, 7.61 (d, d, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.24, 1.20 (m, 12H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.90, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

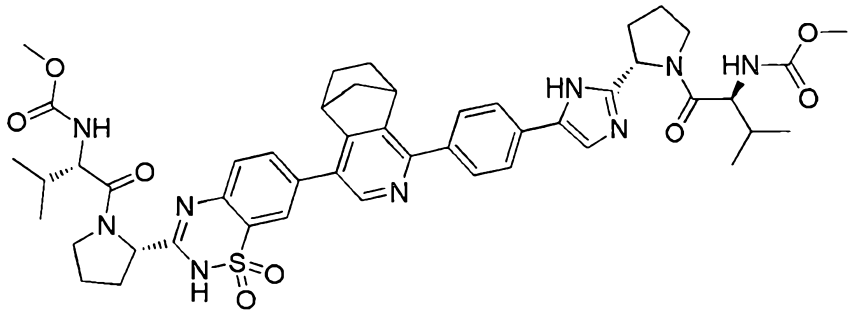
步驟 9）化合物 **69-11** 的合成

將化合物 **69-10**（304 mg, 0.61 mmol），化合物 **69-10-2**（402.8 mg, 0.61 mmol）化合物 $Pd(PPh_3)_4$（35.26 mg, 0.03 mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）懸浮於 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL）中，氮氣保護下 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液，有機相用水（20.0 mL×3）洗滌和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：EtOAc）得到產物 350 mg，產率 65%。

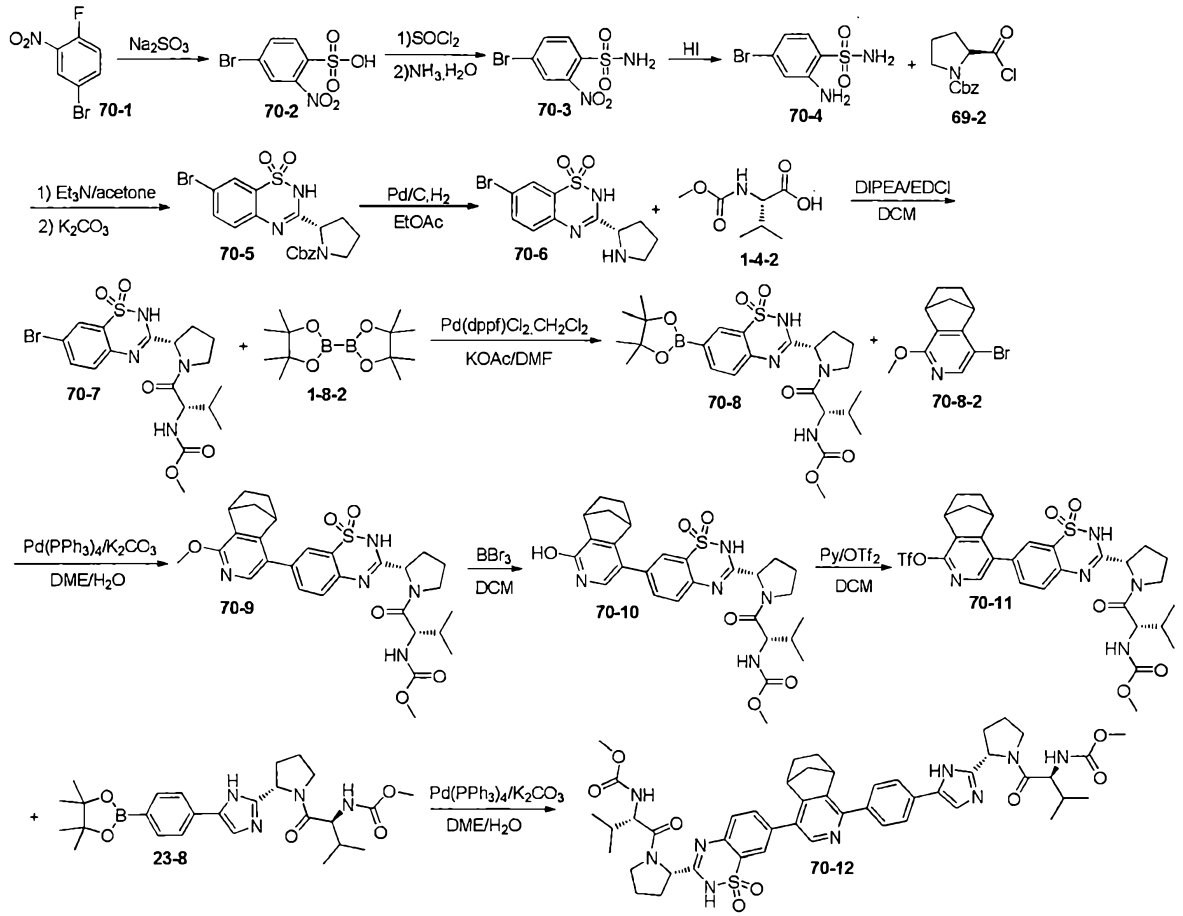
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 443.5 $[M+2H]^{2+}$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.96 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 5H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.32, 5.30 (d, d, 2H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.13-1.73 (m, 10H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 6H) ppm。

實施例 70



合成路線：



步驟 1）化合物 **70-2** 的合成

將 Na_2SO_3（7.16 g, 56.8 mmol）的乙醇（100 mL）與水（125 mL）的混合液緩慢滴入化合物 **70-1**（5.0 g, 22.7 mmol）的 EtOH（60.0 mL）溶液中，滴畢， 70 °C 反應 15.0 小時。反應完全後，冷至室溫，用 2 N 鹽酸調 pH 值至 2，濃縮後，加入飽和食鹽水（100.0 mL），回流至剩餘物全部溶解，加入水（10.0 mL），後將反應液冷卻至 0 °C，有固體析出。待固體析出完全後，過濾，得到化合物 **70-2**（5.73 g, 產率：89%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 268.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.75 (br, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.07 (m, 2H) ppm。

步驟 2）化合物 **70-3** 的合成

將氯化亞碸（5.0 mL）滴入到化合物 **70-2**（3.0 g, 10.6 mmol）和 DMF（1d）的甲苯（50.0 mL）溶液中，滴畢，回流 4.0 小時。反應完全後，冷卻，濃縮，剩餘物用甲苯（4.0 mL）溶解，降溫至-10 °C，加入飽和氫氧化銨溶液（1.0 mL）和 THF（10.0 mL），恒溫反應 2.0 小時。反應完全後，用鹽酸（6 N）調節 pH 值至 4，分出有機層，乾燥後濃縮。剩餘泥漿狀物中加入 PE（15.0 mL），有固體析出，過濾後得到化合物 **70-3**。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 280.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.18, 8.17 (d, d, 1H), 8.03, 8.00 (d, d, 1H), 7.84, 7.81 (d, d, 1H), 5.47 (br, 2H) ppm。

步驟 3）化合物 **70-4** 的合成

將化合物 **70-3**（2.12 g, 7.5 mmol）溶於 HI（25.0 mL, 57% aq.）中， 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷卻，反應液呈紫黑色，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋，分別用硫代亞硫酸溶液，飽和碳酸氫鈉溶液和飽和食鹽水洗滌，後用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經高效液相色譜（流動相：CH_3CN/H_2O = 22/78-52/48（含 0.01%$NH_3.H_2O$ 緩衝液））分離得到產物 1.86 g。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 251.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.62-7.60 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.85 (brs, 4H) ppm。

步驟 4）化合物 **70-5** 的合成

將三乙胺(4.05 mL, 29.6 mmol)緩慢滴入化合物 **70-4**(1.86 g, 7.4 mmol)的丙酮（20.0 mL）溶液中。0 °C 下，加入化合物 **69-2**（1.28 g, 4.8 mmol），恒溫反應 5.0 小時。反應完全後，加入水（10.0 mL）稀釋反應液，用鹽酸（2 N）調節 pH 值至 4，有固體析出，過濾後得到固體產物。將固體轉入反應瓶中，加入碳酸鉀（1.5 g, 10.87 mmol）的水（10.0 mL）溶液，回流 2.0 小時。反應完全後，用鹽酸（2 N）調 pH 值至 4，有固體析出，過濾後得到固體粗產品，用水洗滌。後經高效液相色譜分離（流動相：CH_3CN/H_2O = 35/65-65/35（含 0.75% CF_3COOH 緩衝液））得到產物 0.83 g，產率：45%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 464.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.93, 7.90 (d, d, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.43, 7.41 (d, d, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 6.30 (brs, 1H), 5.14-5.13 (m, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.22-1.98 (m, 4H) ppm。

步驟 5）化合物 **70-6** 的合成

將催化量的 Pd/C（350 mg）加入到化合物 **70-5**（3.72 g, 8.03 mmol）的 EtOAc（40.0 mL）溶液中，在 10 個大氣壓 H_2 氛下，40 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，過濾除去 Pd/C，濃縮後得到目標化合物 **70-6**（2.27 g，產率：86 %）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 330.5 $[M+H]^+$.

步驟 6）化合物 **70-7** 的合成

將化合物 **70-6**（3.29 g, 10.0 mmol），化合物 **1-4-2**（1.93 g, 11.0 mmol）以及 EDCI（2.10 g, 11.0 mmol）溶於 DCM（30.0 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（6.6 mL, 39.9 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（50.0 mL）稀釋反應液，分別用水（30.0 mL×3），氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 2.43 g，產率：50%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 487.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93, 7.90 (d, d, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.43, 7.41 (d, d, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 2H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 7）化合物 **70-8** 的合成

將化合物 **70-7**（442.3 mg, 0.91 mmol），化合物 **1-8-2**（463 mg, 1.82 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（71.0 mg, 0.09 mmol）以及 KOAc（268 mg, 2.73 mmol）溶於 DMF（5.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時後，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾。濾液用水（20.0 mL×3）和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 427.8 mg，產率 88%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 535.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (t, 1H), 7.80, 7.78 (d, d, 1H), 7.46, 7.44 (d, d, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.32, 5.29 (d, d, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.32, 1.29 (m, 12H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 8）化合物 **70-9** 的合成

將化合物 **70-8**（325.88 mg, 0.61 mmol），化合物 **70-8-2**（154 mg, 0.61 mmol）$Pd(PPh_3)_4$（70.0 mg, 0.05 mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）懸浮於 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL ）中，氮氣保護下 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL）淬滅反應，EtOAc（20.0 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/1）得到產物 230.46 mg，產率：65%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 582.5 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.09 (m, 3H), 7.39, 7.37 (d, d, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.32, 5.30 (brs, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 9）化合物 **70-10** 的合成

-78 °C 下，將 BBr_3（7.47 g, 29.88 mmol）緩慢滴入化合物 **70-9**（3.47 g, 5.97 mmol）的 DCM 溶液（15.0 mL）中，滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，用冰水（50.0 mL）淬滅反應， EtOAc（60 mL× 3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 20/1）得到化合物 **70-10**（3.05 g，產率 90%）。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 568.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.39, 7.37 (d, d, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.64 (m,

1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 10）化合物 **70-11** 的合成

將吡啶（4.8 mL, 60.0 mmol）滴入化合物 **70-10**（5.67 g, 10.0 mmol）的 DCM（40.0 mL）溶液中，攪拌 10 分鐘後，0 °C 下，緩慢滴入三氟甲磺酸酐（6.73 mL, 40.0 mmol），滴畢，室溫反應 1.0 小時。反應完全後，加入冰水（50.0 mL）淬滅反應，用 DCM（30.0 mL × 3）萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：PE/EtOAc = 10/1）得到 6.29 g 白色油狀液，產率 90 %。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 8.03, 8.01 (d, d, 1H), 7.39, 7.37 (d, d, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

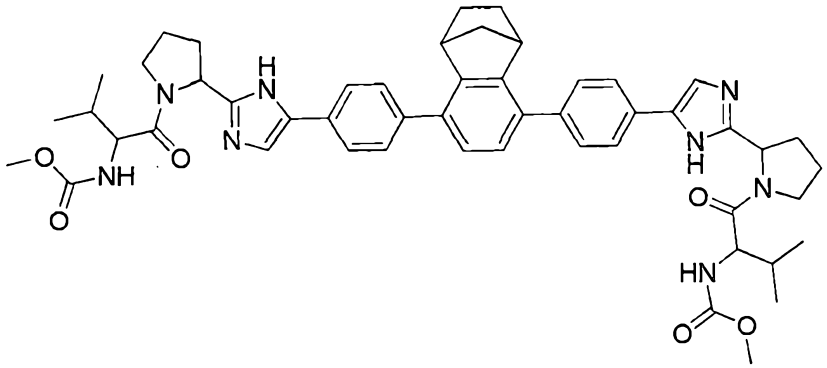
步驟 11）化合物 **70-12** 的合成

將化合物 **70-11**（426.5 mg, 0.61 mmol），化合物 **23-8**（302.74 mg, 0.61 mmol）$Pd(PPh_3)_4$（35.25 mg, 0.03mmol）以及碳酸鉀（254 mg, 1.83 mmol）溶於 DME（5.0 mL）與水（1.0 mL）中，氮氣保護下 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL）淬滅反應，EtOAc（20 mL×3）萃取水層，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：EtOH/EtOAc = 1/60）得到產物 364.5 mg，產率：65%。

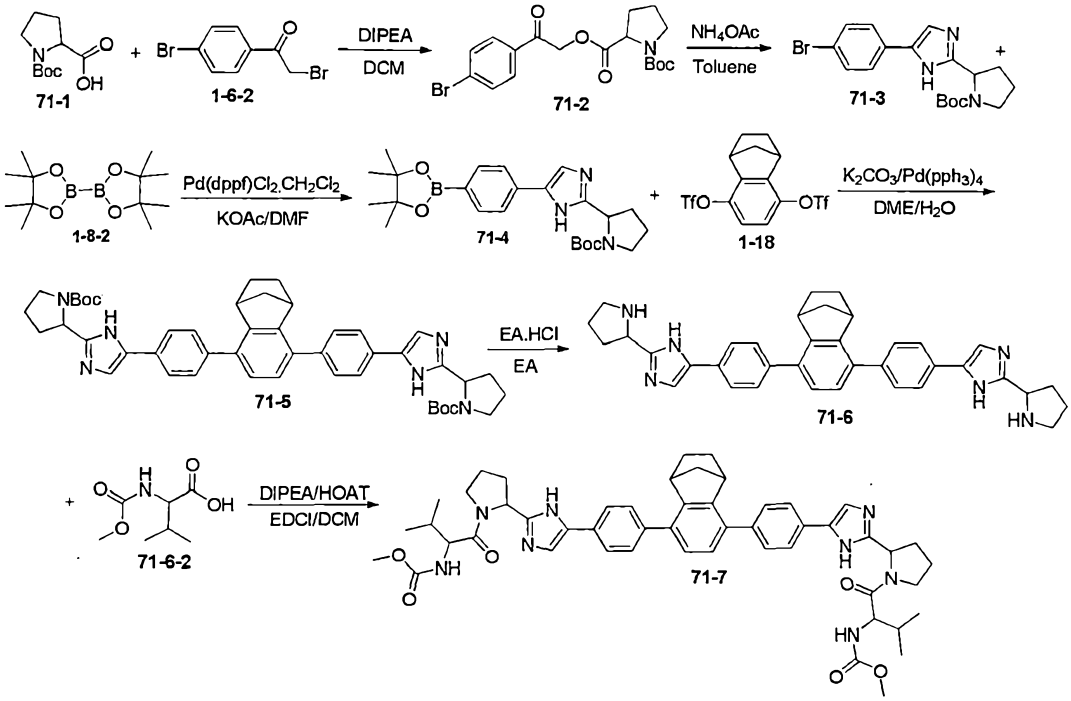
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 460.5 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 3H), 8.15, 8.13 (d, d, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39, 7.37 (d, d, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 12H), 5.23-5.19 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.38-1.66 (m, 14H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.17-1.11(m, 1H), 0.97, 0.95 (m, m, 6H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

實施例 71



合成路線：



根據實施例 5 的合成方法製備得到：

化合物 71-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 412.7 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 5.53-5.15 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.45 (d, 9H) ppm。

化合物 71-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 392.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 5.53-5.15 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.45 (d, 9H) ppm。

化合物 71-4：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 4.93 (t,

1H, J = 8.2 Hz), 3.88-3.66 (m, 2H), 2.90 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (s, 12H) ppm。

化合物 71-5：MS (ESI, pos.ion) m/z: 767.3 $[M+H]^+$;

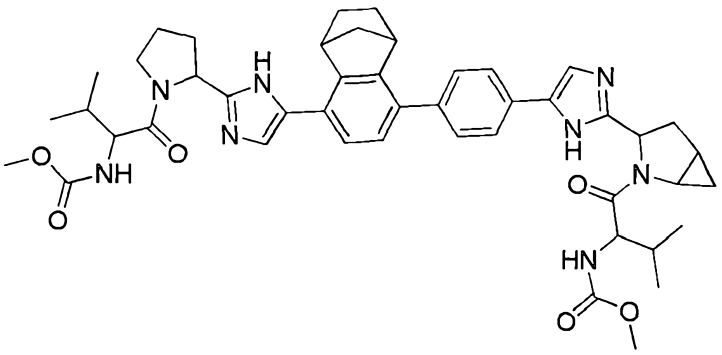
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (m, 4H), 7.50-7.52 (d, 6H, J = 8.0 Hz), 7.24 (s, 2H), 5.00-5.01(d, 2H, J = 4.0 Hz), 3.59-3.63 (br, 2H), 3.37-3.47 (br, 2H), 2.94-3.06 (br, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 8H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.51 (s, 18H) ppm。

化合物 71-6：MS (ESI, pos.ion) m/z: 567.3$[M+H]^+$.

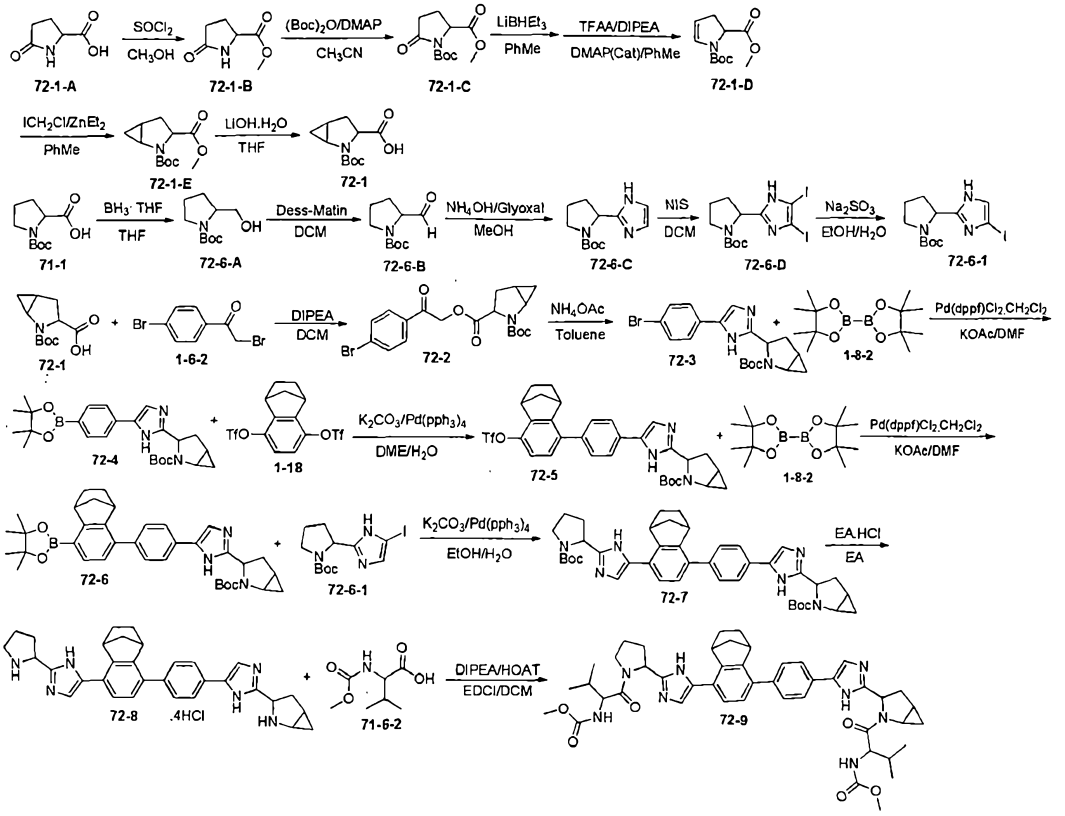
化合物 71-7：MS (ESI, pos.ion) m/z: 441.3 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.87 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 6H), 7.24 (m, 2H), 5.26-5.34 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.64-3.68 (br, 2H), 3.60-3.63 (br, 2H), 2.20-2.32 (m, 6H), 2.05-2.07 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 6H), 0.94-0.97 (m, 12H) ppm。

實施例 72



合成路線：



根據實施例 2 的合成方法製備得到：

化合物 72-1-B：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 144.2 [M-Boc]$^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (br, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.23-2.39 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H) ppm。

化合物 72-1-C：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 144.2 [M-Boc] $^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57-4.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm。

化合物 72-1-D：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 128.2 [M-Boc] $^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52-6.65 (br, 1H), 4.91-4.96 (br, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 1.44-1.49 (br, 9H) ppm。

化合物 72-1-E：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 142.2 [M-Boc] $^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.51-4.64 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.50, 1.41 (s, s, 9H), 0.65-0.75 (m, 3H) ppm。

化合物 2-1：MS (ESI, neg.ion) *m/z*: 226.2 [M-H]$^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.46-4.53 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.48, 1.41 (s, s, 9H), 0.80-0.89 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 1H) ppm。

化合物 72-6-A：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.87-3.99 (br, 1H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.25-3.34 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm。

化合物 72-6-B：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

化合物 72-6-C：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 238.2 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (s, 1H), 4.94 (dd, 1H, J = 7.68, 2.40 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 6.24 Hz), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

化合物 72-6-D：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 490.0 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.89 (dd, 1H, J = 7.64, 2.52 Hz), 3.36 (t, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm。

化合物 72-6-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 364.1 $[M+H]^+$; MS (ESI, neg.ion) *m/z*: 362.1 $[M-H]^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (d, 1H, J = 1.84 Hz), 4.89 (dd, 1H, J = 7.72, 2.56 Hz), 3.36 (t, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm。

化合物 72-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 424.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.77 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 5.09-5.53 (m, 2H), 4.67-4.78 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96-1.00 (m, 1H), 0.69-0.76 (m, 2H) ppm。

化合物 72-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 404.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.62 (br, 2H), 7.46-7.49 (d, 2H, J = 12 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.24-5.27 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 3.27-3.31 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.64-0.69 (m, 2H) ppm。

化合物 72-4：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 452.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.81 (d, 2H, J = 8.04 Hz), 7.60 (br, 2H),

7.26 (s, 1H), 5.26-5.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.53 (br, 1H), 3.27-3.30 (br, 1H), 1.66-1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.64-0.69 (m, 2H) ppm。

化合物 72-5：MS (ESI, pos.ion) m/z: 616.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (br, 1H), 7.42-7.45 (d, 2H, J = 8.12 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.18-7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.02-7.04 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 5.29-5.32 (m, 1H), 3.59 (br, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.02-2.03 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

化合物 72-6：MS (ESI, pos.ion) m/z: 594.3 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.64-7.73 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.33-5.34 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 2.11-2.26 (m, 2H), 1.94 (br, 1H), 1.80-1.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 1.56-1.59 (m, 3H), 1.39-1.42 (m, 11H), 1.24 (s, 12H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

化合物 72-7：MS (ESI, pos.ion) m/z: 703.3 $[M+H]^+$;

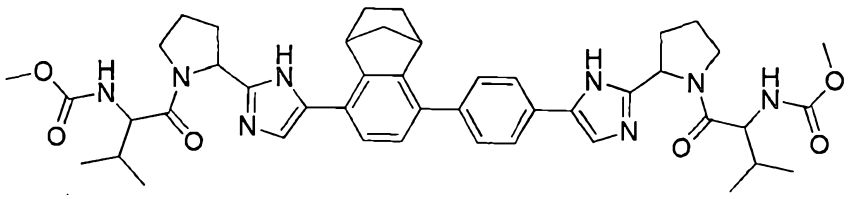
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.69 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.35 (br, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18-7.21 (br, 1H), 5.27-5.29 (br, 1H), 4.96-4.97 (br, 1H), 3.77-3.97 (br, 2H), 3.66 (br, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 4H), 1.49-1.54 (m, 8H), 1.45 (s, 18H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

化合物 72-8：MS (ESI, pos.ion) m/z: 503.3 $[M+H]^+$.

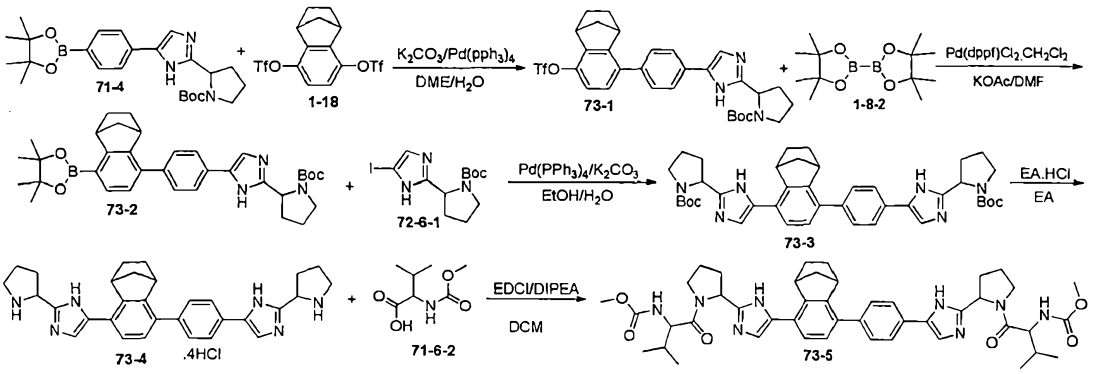
化合物 72-9：MS (ESI, pos.ion) m/z: 409.3 $[M+2H]^{2+}$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.87 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.47 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (br, 2H), 5.16-5.22 (br, 2H), 4.64 (br, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.24-2.26 (m, 3H), 1.73-1.75 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 0.97-1.05 (m, 12H), 0.86-0.89 (br, 1H), 0.64-0.70 (m, 2H) ppm。

實施例 73



合成路線：



根據實施例 18 的合成方法製備得到：

化合物 73-1：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 604.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.42 (d,2H, J =8.1 Hz), 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.70 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.43-1.39 (m, 3H) ppm。

化合物 73-2：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 582.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (br, 1H), 7.63-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J =7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.98-5.01 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.97-1.96 (m, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.35-1.36 (d, 12H, J = 3.08 Hz), 1.25-1.26 (m, 4H) ppm。

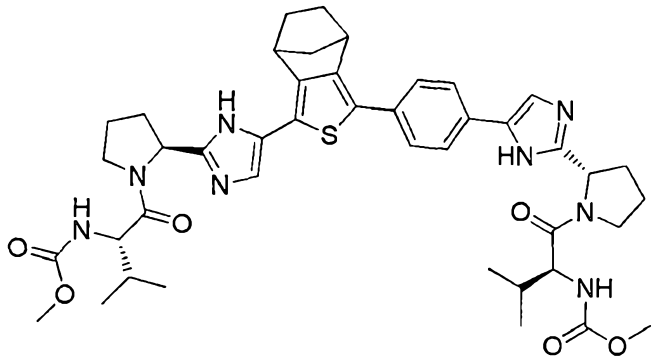
化合物 73-3：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 692.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.98 (br, s, 1H), 7.82-7.62 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.38-3.49 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.97-1.98 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.22-1.32 (m, 8H) ppm。

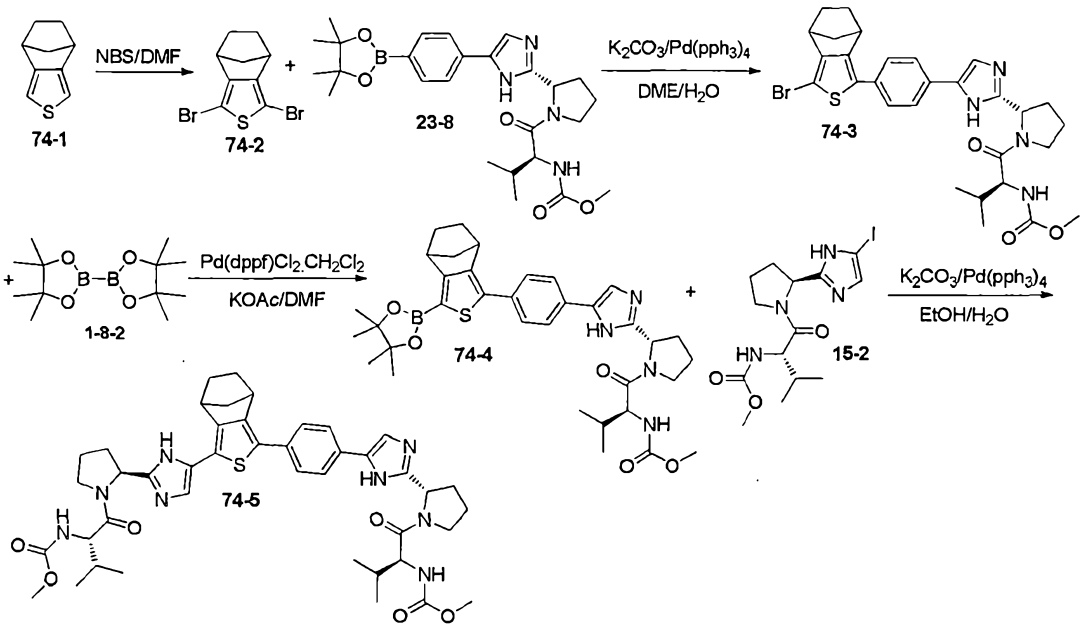
化合物 73-5：MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 805.4 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.35 (brs, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.68-7.40 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.55-5.35 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.90-2.15 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.25-1.85 (m, 8H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例 74



合成路線：



步驟 1）化合物 **74-2** 的合成

-15 °C 避光下，將 NBS（2.16 g, 12.0 mmol）的無水 DMF（6.0 mL）溶液緩慢滴入化合物 **74-1**（0.9 g, 6.0 mmol）的無水 DMF（6.0 mL）溶液中，滴畢，室溫反應 0.5 小時後，60 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，將反應液倒入冰水（50.0 mL）和乙醚（60.0 mL）的混合液中，分出有機相，用水洗滌至溶液呈中性，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到產物 1.165 g，產率 80%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 307.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67-3.62 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H) ppm。

步驟 2）化合物 **74-3** 的合成

將化合物 **74-2**（559.7 mg, 1.83 mmol），化合物 **23-8**（908.21 mg, 1.83 mmol）$Pd(PPh_3)_4$（105.8 mg, 0.0915 mmol）以及碳酸鉀（632.31mg, 4.575 mmol）溶於 DME（10.0 mL）與水（2.0 mL）中，氮氣保護下 90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL）淬滅反應，EtOAc（20.0 mL×3）萃取水層，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 1/2）得到產物 763.67 mg，產率：70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 597.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.30-1.88 (m, 8H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.22-1.10 (m, 2H), 0.97, 0.96 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **74-4** 的合成

將化合物 **74-3**（757.1 mg, 1.27 mmol），化合物 **1-8-2**（354 mg, 1.39 mmol），$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（103 mg, 0.13 mmol）以及 KOAc（311 mg, 3.17 mmol）懸浮於 DMF（5.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 3 小時後，冷至室溫，加入 EtOAc（50.0 mL）稀釋反應液，矽藻土過濾。濾液分別用水（20.0 mL × 3）洗滌和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 2/1）得到產物 572.8 mg，產率 70%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 645.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.30-1.87 (m, 6H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.97, 0.96 (m, m, 3H), 0.91, 0.89 (m, m, 3H)ppm。

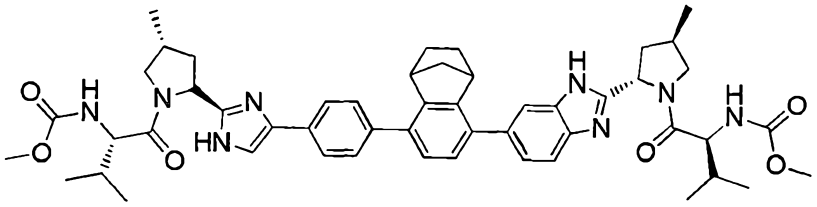
步驟 4）化合物 **74-5** 的合成

將化合物 **74-4**（644.32 mg, 1.0 mmol），化合物 **15-2**（428.47 mg, 1.02 mmol）$Pd(PPh_3)_4$（116 mg, 0.10 mmol）以及碳酸鉀（346 mg, 2.5 mmol）置於反應瓶中，分別注入 EtOH（10.0 mL）與水（2.0 mL），氮氣保護下 90 °C 反應 5.0 小時。反應完全後，加入水（20.0 mL）淬滅反應，EtOAc（20.0 mL×3）萃取水層，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到產物 486.2 mg，產率 60%。

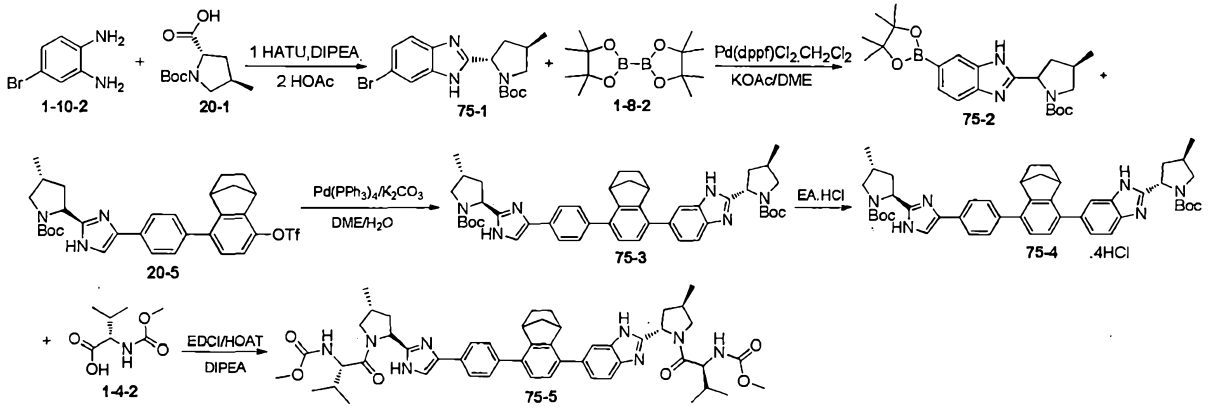
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 811.5 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.65 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.56, 5.55 (d, d, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.32, 5.30 (d, d, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.31-1.90 (m, 13H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 12H) ppm。

實施例 75



合成路線：



步驟 1）化合物 **75-1** 的合成

將化合物 **20-1**（2.0 g, 8.7 mmol）與 HATU（3.5 g, 9.2 mmol）懸浮於 THF（30.0 mL）中，0 °C 下加入 DIPEA（6.0 mL, 36.3 mmol），滴畢，室溫反應 0.5 小時後，將化合物 **1-10-2**（1.8 g, 9.6 mmol）加入到反應體系中，

室溫反應 2.0 小時。反應完全後，加水（10.0 mL）猝滅反應，除去 THF，水相用 EtOAc（50.0 mL x 3）萃取，有機相用飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後所得產物直接用乙酸（35.0 mL）溶解，40 °C 反應過夜。反應完全後，將乙酸旋幹，剩餘物用 EtOAc 溶解（100.0 mL），有機相用碳酸鈉溶液（20.0 mL x 3）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc = 4/1）得到紅棕色固體 2.4 g，產率 72%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.94-2.93 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, 3H) ppm。

步驟 2）化合物 **75-2** 的合成

將化合物 **75-1**（2.4 g, 6.3 mmol），化合物 **1-8-2**（1.8 g, 7.0 mmol），醋酸鉀（1.6 g, 16.0 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.1 g, 0.12 mmol）懸浮於 DME（30.0 mL）中，氮氣保護下 90 °C 反應 3.0 小時。反應完全後，除去 DME，加入水（25.0 mL），後用 EtOAc 萃取（50.0 mL x 3），有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：PE/EtOAc=3/1）得到化合物 **75-2**（2.1 g，產率 78%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.94-2.93 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, 3H) ppm。

步驟 3）化合物 **75-3** 的合成

將化合物 **20-5**（0.8 g, 1.3 mmol），化合物 **75-2**（0.56 g, 1.3 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（75 mg, 0.065 mmol）和碳酸鉀（0.38 g, 2.6 mmol）置於反應瓶中，N_2 保護下，分別注入 DME（12.0 mL）和純水（3.0 mL），90 °C 反應 4.0 小時。反應完全後，冷至室溫，加 EtOAc（10.0 mL）稀釋後加水（20.0 mL），用 EtOAc（30.0 mL×3）萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 100/1）得到淡黃色固體 0.57 g, 產率 75%。

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 769.99 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.92 (brs, 2H), 7.70 (s, 3H), 7.49 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.03 (m, 4H), 5.12 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 4.98 (t, 1H, J = 8.1 Hz),

3.81 (dd, 2H, J = 19.7, 11.0 Hz), 3.62 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.76- 2.41 (m, 4H), 2.43- 2.16 (m, 2H), 2.04 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 1.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 1.51 (s, 18H), 1.26 (t, 5H, J = 8.0 Hz), 1.14 (d, 6H, J = 5.2 Hz) ppm。

步驟 4）化合物 **75-4** 的合成

將化合物 **75-3**（0.58 g, 0.75 mmol）溶於 EtOAc（4.0 mL）中，滴加氯化氫的乙酸乙酯溶液（5.0 mL, 4 N），滴畢，室溫反應 8.0 小時。反應完全後，濃縮反應液，加入 EtOAc（10.0 mL）打漿後，過濾得到淡黃色粉末 0.48 g, 產率 90%。直接進行下一步反應。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 569.99 $[M+H]^+$.

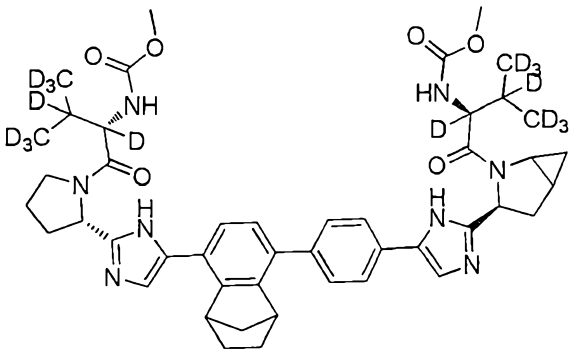
步驟 5）化合物 **75-5** 的合成

化合物 **75-4**（0.47 g, 0.67 mmol），化合物 **1-4-2**（0.29 g, 1.67 mmol），EDCI （0.28 g, 1.47 mmol）以及 HOAT（0.18 g, 1.34 mmol）懸浮於 DCM（20.0 mL）中， 0 °C 下，緩慢滴入 DIPEA（0.18 g, 1.34 mmol），滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，有機相分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離純化（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到白色泡沫固體 0.36 g，產率 62%。

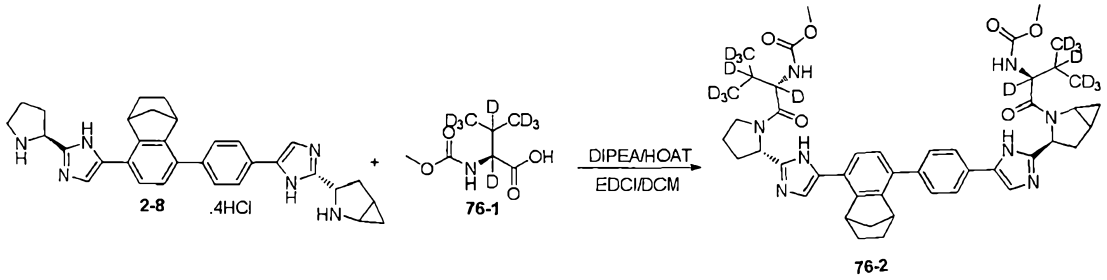
MS (ESI, pos.ion) m/z: 884.09 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.89 (brs, 1H), 10.67 (brs, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 5.35 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.54-4.35 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.88 (s, 6H), 0.85 (s, 6H) ppm。

實施例 76



合成路線：



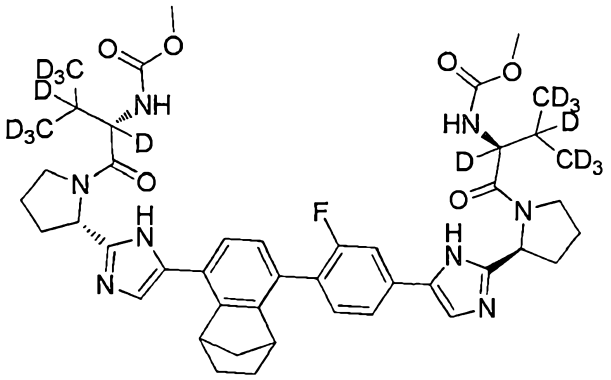
步驟 1）化合物 **76-2** 的合成

將化合物 **2-8**（103 mg, 0.159 mmol），化合物 **76-1**（61.2 mg, 0.334 mmol），EDCI（63.84 mg, 0.333 mmol）以及 HOAT（32.42 mg, 0.238 mmol）懸浮於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.21 mL, 1.27 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，有機相分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 60/1）得到淡黃色固體 50 mg，產率：37.77%。

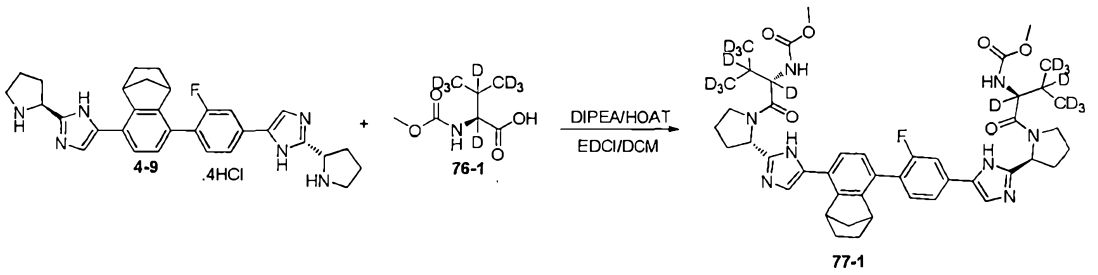
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 417.3 $[M+2H]^{2+}$；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.13-1.93 (m, 5H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H) ppm。

實施例 77



合成路線：



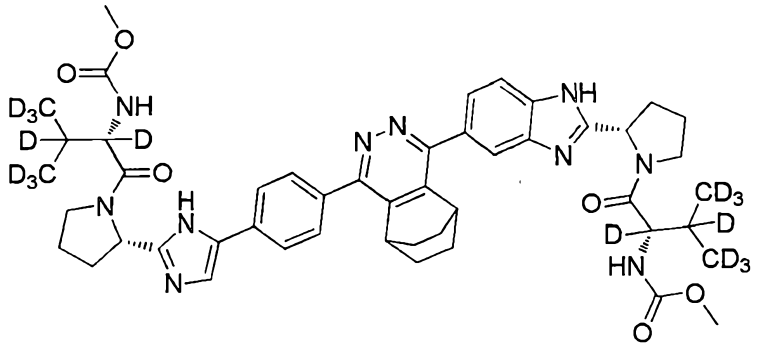
步驟 1）化合物 **77-1** 的合成

將化合物 **4-9**（0.45 g, 0.687 mmol)，化合物 **76-1**（0.265 g, 1.44 mmol），EDCI（0.28 g, 1.51 mmol）和 HOAT（0.187 g, 0.137 mmol）置於反應瓶中，加入 DCM（5.0 mL），-10 °C 下，滴加 DIPEA（0.144 mL, 0.87 mmol），滴畢，室溫反應 3 小時。反應完全後，用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅反應，DCM（50 mL×3）萃取，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色固體 380 mg，產率：65.97%。

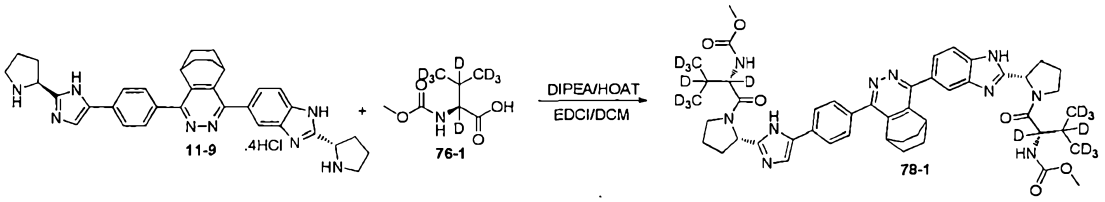
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 420.26 $[M+2H]^{2+}$；

^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.42, 7.40 (d, d, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.98, 6.96 (dd, dd, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.61 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 4H), 2.13-1.88 (m, 7H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H) ppm。

實施例 78



合成路線：



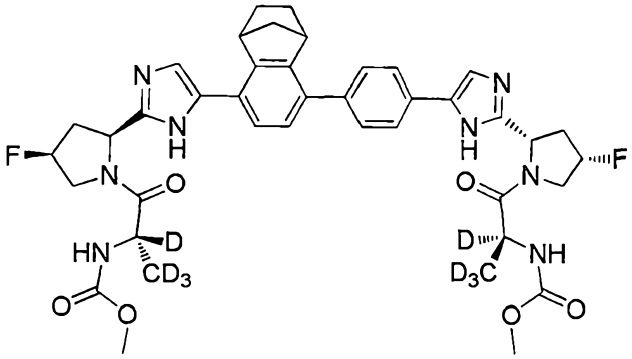
步驟 1）化合物 **11-10** 的合成

將化合物 **11-9**（160 mg, 0.21 mmol），化合物 **76-1**（80.8 mg, 0.441 mmol），EDCI（90 mg, 0.47 mmol）和 HOAT（58.5 mg, 0.43 mmol）懸浮於 DCM（6.0 mL）中，0 °C 下攪拌 5 分鐘，將 DIPEA（0.355 mL, 2.15 mmol）滴入反應液中，滴畢，室溫反應 10 小時。反應完全後，加入 DCM（20 mL）稀釋反應液，用飽和氯化銨水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 30/1）得到白色固體 150 mg，產率：80.55%。

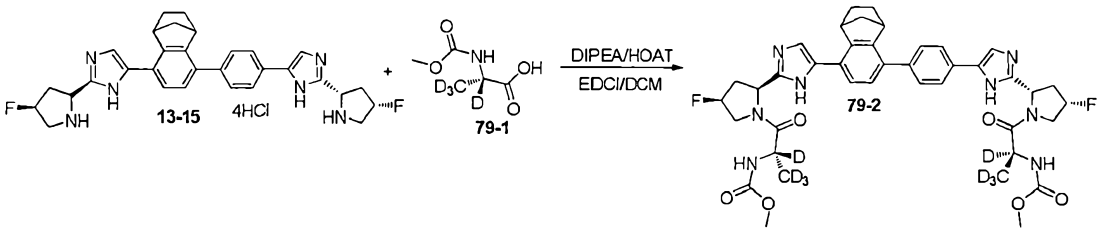
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 444.28 $[M+2H]^{2+}$;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.78, 7.76 (d, d, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31, 7.29 (d, d, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.25-5.18 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.39-1.87 (m, 8H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 4H) ppm。

實施例 79



合成路線：



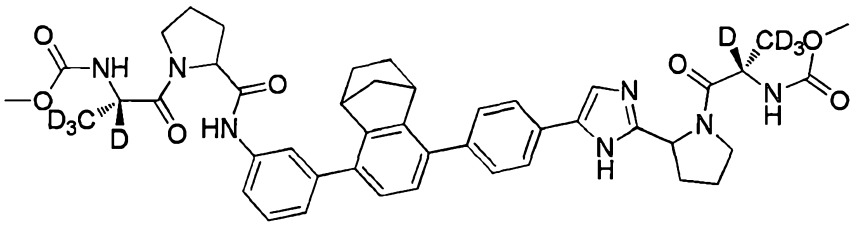
步驟 1）化合物 **79-2** 的合成

將化合物 **13-15**（200 mg, 0.29 mmol），化合物 **79-1**（922 mg, 0.61 mmol），EDCI（120 mg, 0.65 mmol）和 HOAT（80 mg, 0.59 mmol）混懸於 DCM（5.0 mL）中，0 °C 下，將 DIPEA（0.49 mL, 2.97 mmol）滴入混合物中，滴畢，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入 DCM（20.0 mL）稀釋反應液，分別用氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 40/1）得到白色泡沫固體 150 mg，產率：65.28%。

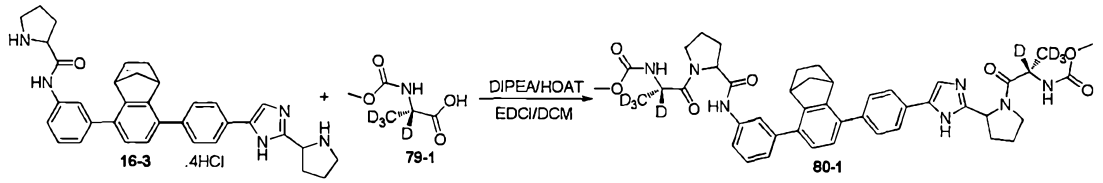
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 793.4 $[M+H]^+$；

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48, 7.46 (s, s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34, 7.32 (s, s, 1H), 6.06 (m, 2H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.98-2.77 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H) ppm。

實施例 80



合成路線：



步驟 1）化合物 **80-1** 的合成

將化合物 **16-3**（689.3 mg, 1.0 mmol），化合物 **79-1**（302.24 mg, 2.0 mmol）和 EDCI（958 mg, 5.0 mmol）溶於 DCM（18 mL），0 °C 下，緩慢滴加 DIPEA（1.65 mL, 10 mmol）後，室溫反應 3.0 小時。反應完全後，加入水（15 mL），用 DCM 萃取（25 mL×3），有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後經柱層析分離（洗脫劑：DCM/MeOH = 50/1）得到 400 mg 淡黃色固體，產率：49.44%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.93 (m, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.47, 7.45 (s, s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.06 (m, 2H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.64 (s, 6H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.34-2.03 (m, 6H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 4H), 1.25-1.22 (m, 2H) ppm。

生物學活性

本發明內容中應用了 HCV 複製子實驗，並按 *Science*. 1999 Jul 2; 285 (5424)：110-3，以及 *J. Virol.*2003 Mar; 77 (5): 3007-19 中所述方法準備、進行和驗證。

用 HCV 基因型 GT1a、GT1b 和 GT2a 複製子細胞來測試本文所述的系列化合物，以及 HCV 1b 野生型細胞和 Y93H、L31F、P32L、I302V 抗性細胞測試化合物。GT1a 和 GT1b 是分別轉染有 HCV 1a、1b、2a 基

因型的丙肝的複製子系統(HCV Replicon System)，該系統含有 G418 抗性基因 NEO 和螢光素酶報告基因，通過即時定量聚合酶鏈反應(qPCR)檢測 NEO 的含量和化學發光法檢測螢光素酶基因的表達高低，可以用來確定丙肝的複製水準的高低，評估化合物對 HCV 病毒複製的作用效果。

操作過程簡介：

1. 檢測螢光素酶測定化合物 EC_{50}：

接種 1a 和 1b 細胞到 96 孔板，125 μl 體系，8000 細胞每孔；用 POD810 全自動微孔板預處理系統加不同濃度化合物至細胞；每個化合物做雙副孔，5 倍稀釋 10 個濃度，DMSO 終濃度 0.5% ；二氧化碳培養箱培養細胞 72 小時；加 40 μl 螢光素酶發光底物 Promega Bright-Glo，等 5 分鐘用化學發光檢測系統 Topcount 微孔板液閃發光計數儀檢測；資料分析。

2. qPCR 檢測抗生素 G418 抗性基因 NEO 基因測定化合物 EC_{50}：

接種 1a 和 1b 細胞到 96 孔板，125 μl 體系，8000 細胞每孔；用 POD810 系統加不同濃度化合物至細胞；每個化合物做雙副孔，5 倍稀釋 10 個濃度，DMSO 終濃度 0.5% ；CO_2 培養箱培養細胞 72 小時；定量 PCR；

－樣品準備：去細胞培養上清；加入 100 μl 緩衝液 FCW 至細胞洗殘餘上清，棄去 FCW 緩衝液；加入 50 μl 裂解液 FCP 裂解細胞得到定量 PCR 範本；用 DEPC 水稀釋 PCR 範本得到樣品範本。

－定量 PCR：按照 PCR 體系配置反應混合液；將混合液加入 384 孔 PCR 反應板(定量專用)；加入按比例稀釋好的標準品範本；加入樣本範本；用封板膜將 384 孔板封上；按照程式運行定量 PCR 儀；資料分析。

3. 資料處理：GraphPad Prism 軟體計算化合物的 EC_{50}。

經測定，所測化合物對可有效地針對 HCV 1b 基因型，不同基團針對 HCV 1b 的 EC_{50} 範圍爲 1-999 pM、1-99 nM；本發明內容的化合物還具有抑制多種 HCV 基因型如 1a、2a 等的活性。表 2 表示本發明內容代表性化合物針對 HCV 1a 和 HCV 1b 基因型的 EC_{50} 值(nM)。在一個實施方案中，本發明內容的化合物針對基因型 1a、1b、2a、2b、3a、3b、4a 和 5a 具有活性。

有野生型和抗性細胞的實驗結果和分子建模、對接的電腦輔助設計

類比結果顯示，本發明內容的化合物通過抑制 HCV NS5A 蛋白的機制，發揮了優越的抗丙肝病毒作用。

表 2

實施例	1a (nM)	1b (nM)	實施例	1a (nM)	1b (nM)	實施例	1a (nM)	1b (nM)
1	0.029	0.008	**19**	0.087	0.026	**45**	3.073	0.113
3	0.053	0.013	**20**	<0.001	0.045	**46**	0.439	0.035
4	0.497	0.007	**21**	0.093	0.013	**47**	0.053	0.013
5	1.053	0.098	**22**	11.400	0.004	**48**	0.043	0.029
6	0.047	0.006	**24**	0.453	0.096	**49**	0.855	0.083
7	0.094	0.076	**25**	0.083	0.032	**59**	0.037	0.008
8	0.033	0.019	**26**	0.653	0.077	**61**	0.088	0.011
9	0.104	0.009	**28**	0.063	0.015	**63**	2.254	0.815
10	0.374	0.013	**31**	0.077	0.038	**65**	0.064	0.013
11	0.049	0.023	**33**	0.038	0.009	**67**	0.953	0.053
12	0.658	0.373	**34**	0.054	0.006	**76**	0.127	0.013
13	0.530	0.034	**35**	0.103	0.017	**77**	0.206	0.009
14	0.487	0.006	**38**	0.064	0.017	**78**	0.045	0.007
16	3.496	0.009	**40**	0.083	0.012	**79**	0.314	0.043
17	0.767	0.007	**41**	0.067	0.010			
18	0.138	0.014	**43**	1.132	0.073			

對於本領域技術人員顯而易見的是，本發明內容並不限於前述說明性實施例，而且可以體現在其它具體形式中而又不偏離其實質特性。因此，預期各實施例在所有方面都被視作說明性的且非限制性的，應參照所附申請專利範圍，而不是前這實施例，因此，在所附申請專利範圍等同內容的含義和範圍內的所有變化都包括在本文中。

本發明內容的化合物可通過除 NS5A 抑制以外或不同於 NS5A 抑制的機制來抑制 HCV。在一個實施方案中，本發明內容的化合物抑制 HCV 複製子，在另一個實施方案中，本發明內容的化合物抑制 NS5A。本發明內容的化合物可抑制 HCV 的多種基因型。

【符號說明】

無

I610916

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102127866

※ 申請日：102.8.02

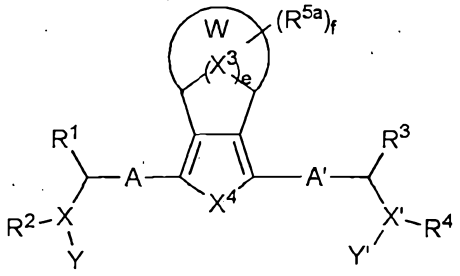
※IPC 分類：C07D 207/16 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

作爲丙型肝炎抑制劑的橋環化合物及其在藥物中的應用/ BRIDGED RING COMPOUNDS AS HEPATITIS C VIRUS (HCV) INHIBITORS AND PHARMACEUTICALS APPLICATIONS THEREOF

【中文】

本發明提供一些如式(I)所示的橋環化合物或其立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或前藥，用於治療丙型肝炎病毒(HCV)感染或丙型肝炎疾病。本發明還公開了含有這樣的化合物的藥物組合物和本發明化合物或其藥物組合物在製備用於治療 HCV 感染或丙型肝炎疾病的藥物中的用途。



(I)

【英文】

無

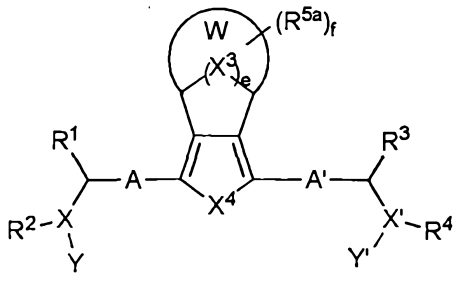
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無 。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

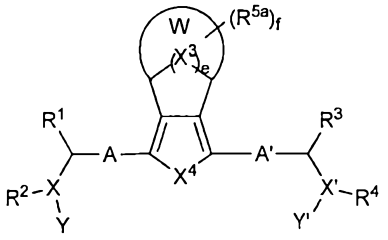


(I)

106年10月11日修正替換頁

申請專利範圍

1. 一種如式(I)所示的化合物：

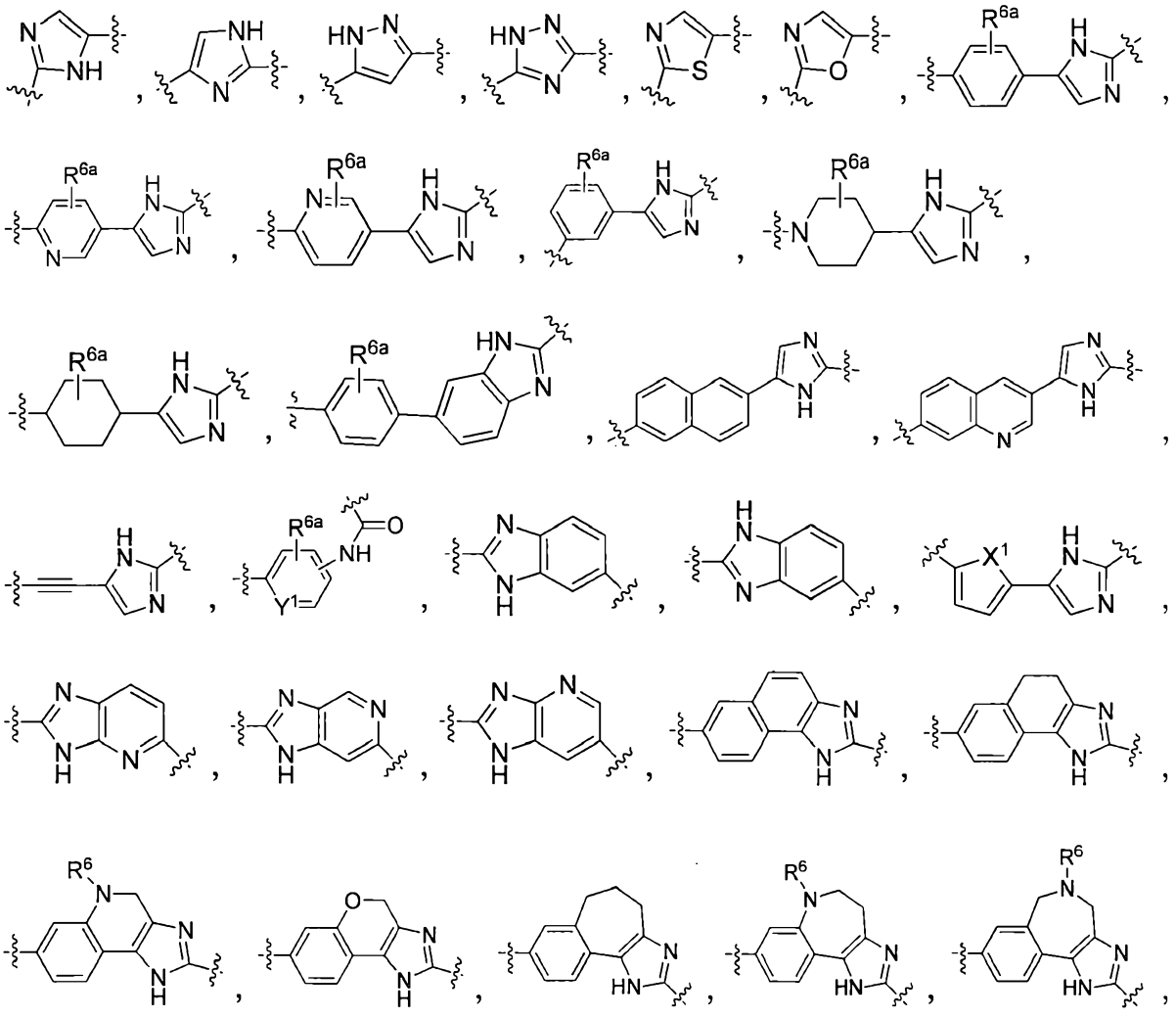


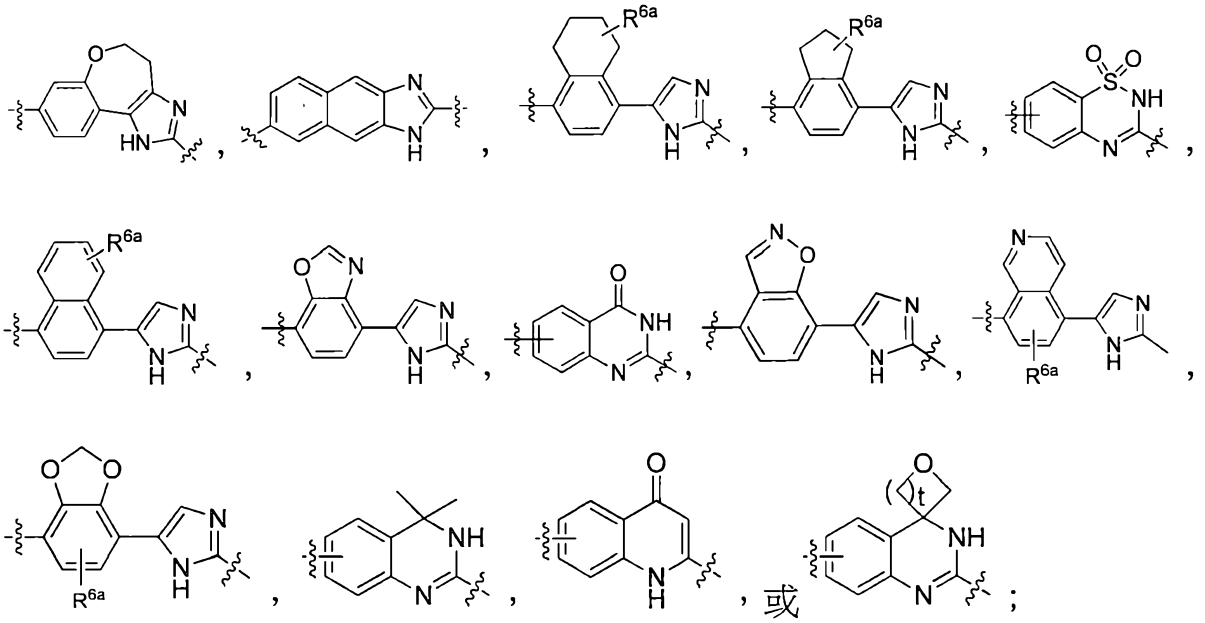
(I)，

或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中：

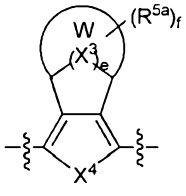
各A和A'獨立地選自以下的基團：

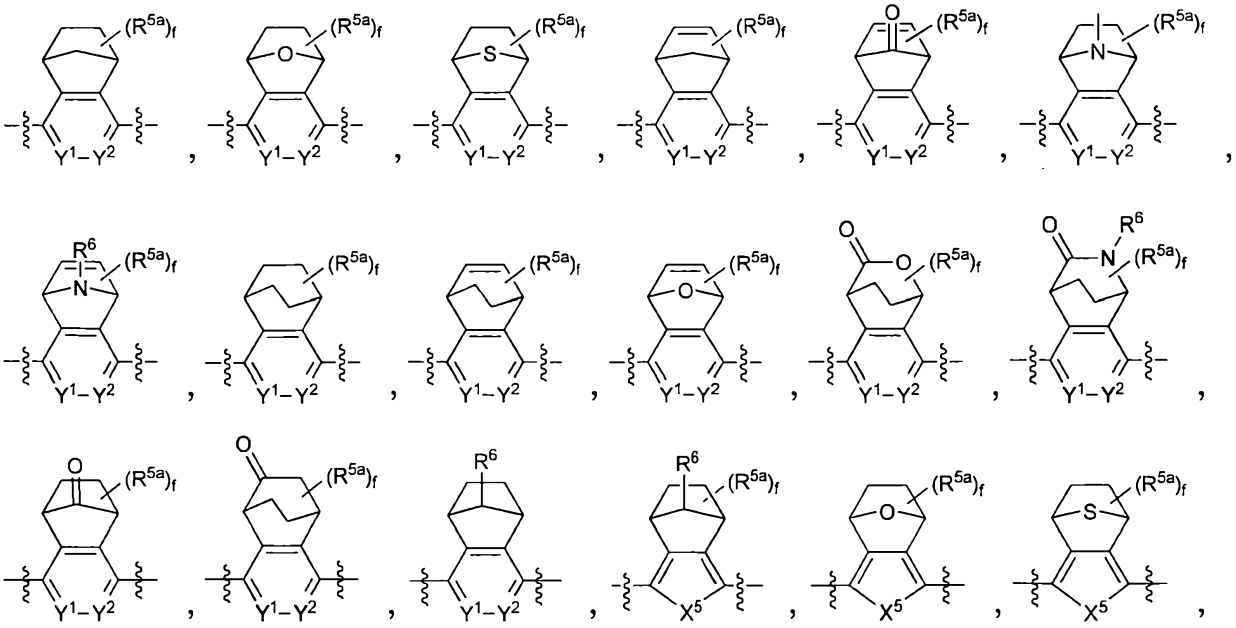


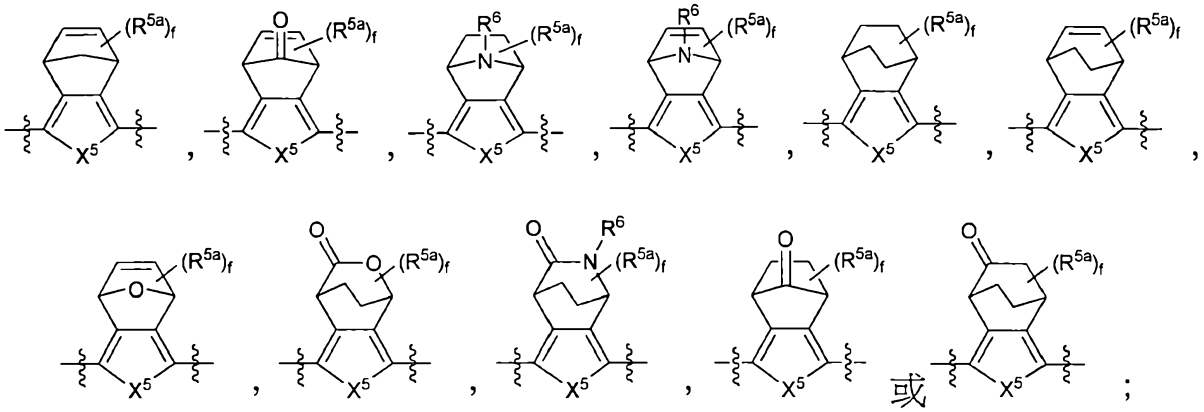


各 X^1 獨立地為 O，S，NR^6，或 CR^7R^{7a};

各 t 可以相同或不同，獨立地為 0，1，2，3 或 4；

其中，  結構單元選自以下的子結構式：





各 Y^1 和 Y^2 獨立地為 N 或 CR^7；

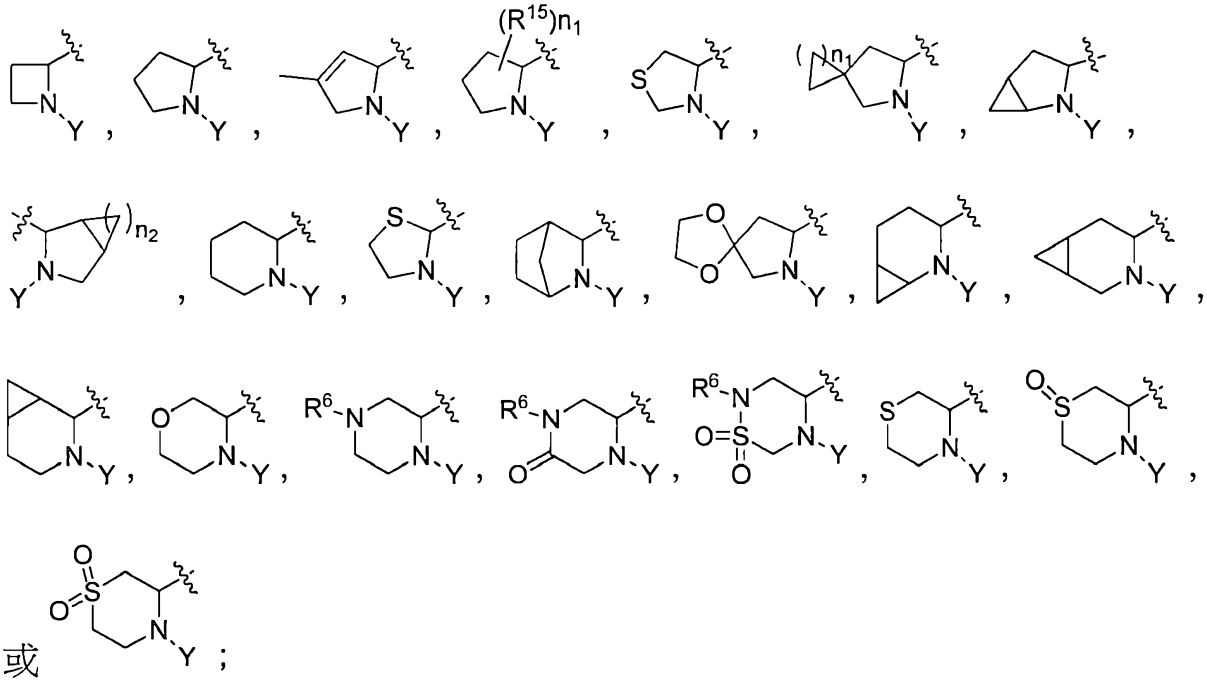
X^5 為 CR^7R^{7a}，O，S，C(=O)或 NR^6；

f 為 0，1，2，3 或 4；

各 X 和 X'獨立地為 N；

各 Y 和 Y'獨立地為-C(=O)-(CHR^{9a})-NH-C(=O)-N(R^{11})-R^{12}, 或 -C(=O)-(CH R^{9a})-NH-C(=O)-O-R^{13}；

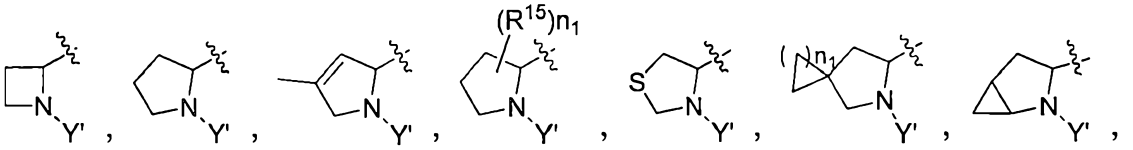
其中 R^1，R^2 和 X-CH 形成以下其中之一的結構式：

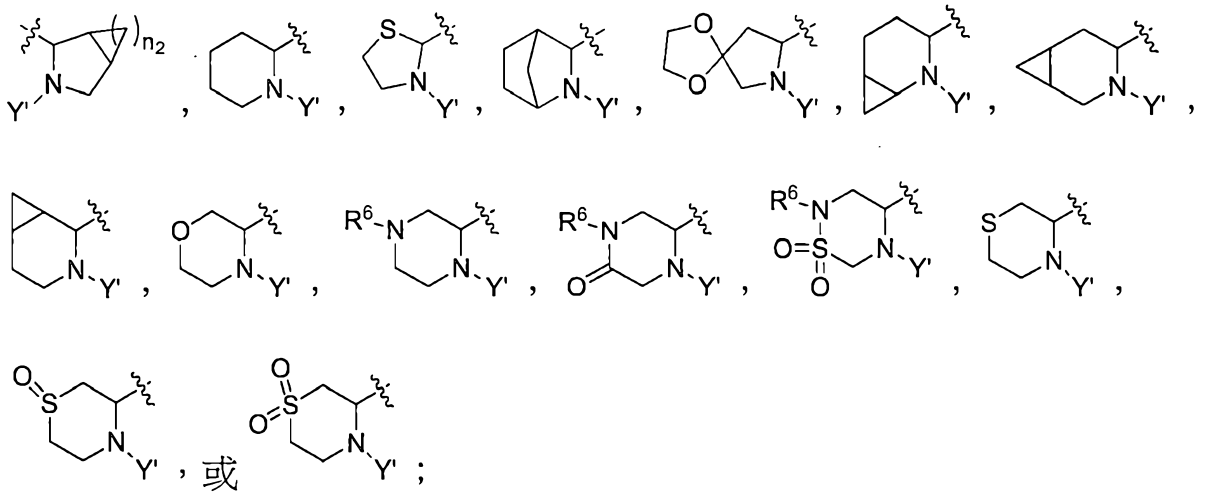


或

；

其中 R^3，R^4 和 X'-CH 形成以下其中之一的結構式：





其中，各 R^{15} 獨立地為 H，氘，F，Cl，Br，I，氰基，羥基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 鹵代烷基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷氨基，或 C_{1-3} 烷硫基；

各 n_1 和 n_2 獨立地為 1，2，3 或 4;

各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，巰基，或硝基；

各 R^6 獨立地為氫，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{6a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，巰基，或硝基;

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，F，Cl，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，羥基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{9a} 和 R^{11} 獨立地為 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 獨立地為 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，或 R^{11}， R^{12} 和與之相連的氮原

子形成4-7元環；和

各R^{13}獨立地為H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，或C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基;

其中每一個以下基團: C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-9}碳環基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{6-10}芳氨基，C_{1-9}雜芳基氨基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基氧基，C_{2-10}雜環基氨基或C_{6-10}芳氧基可以任選地被一個或多個選自氘，羥基，氨基，鹵素，氰基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷氨基，C_{1-6}烷硫基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，巰基，硝基，氧代(=O)，羧基，羥基取代的C_{1-6}烷氧基，羥基取代的C_{1-6}烷基-C(=O)，C_{1-6}烷基-C(=O)，C_{1-6}烷基-S(=O)，C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-，羥基取代的C_{1-6}烷基-S(=O)，羥基取代的C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$，或羧基取代的C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

其中雜原子選自N、O、P、S。

2. 根據申請專利範圍第1項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

各R^{5a}獨立地為H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或C_{1-6}烷氨基；

f為0，1，2或3；

各R^6獨立地為氫，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-6}氨基烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-4}烷基，C_{1-6}烷氨基C_{1-4}烷基，或C_{1-6}烷硫基C_{1-4}烷基。

3. 根據申請專利範圍第2項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

各R^{5a}獨立地為H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4}烷基，$-CF_3$，巰基，硝基，或C_{1-4}烷氨基；

各Y^1和Y^2獨立地為N或CH；

各X^5獨立地為CH_2，O，S或NR^6;

各 R^6 獨立地為氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基。

4．根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體，互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

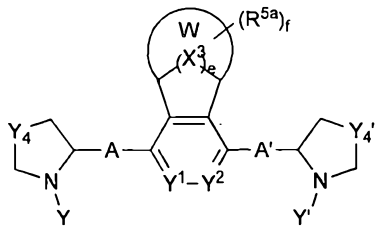
各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，F，Cl，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，羥基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基。

5．根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

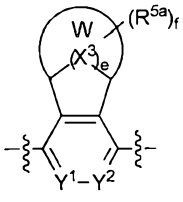
各 R^6 獨立地為氫，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 氨基烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-6} 烷氨基 C_{1-4} 烷基，或 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-4} 烷基；

各 R^{6a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，巰基，或硝基。

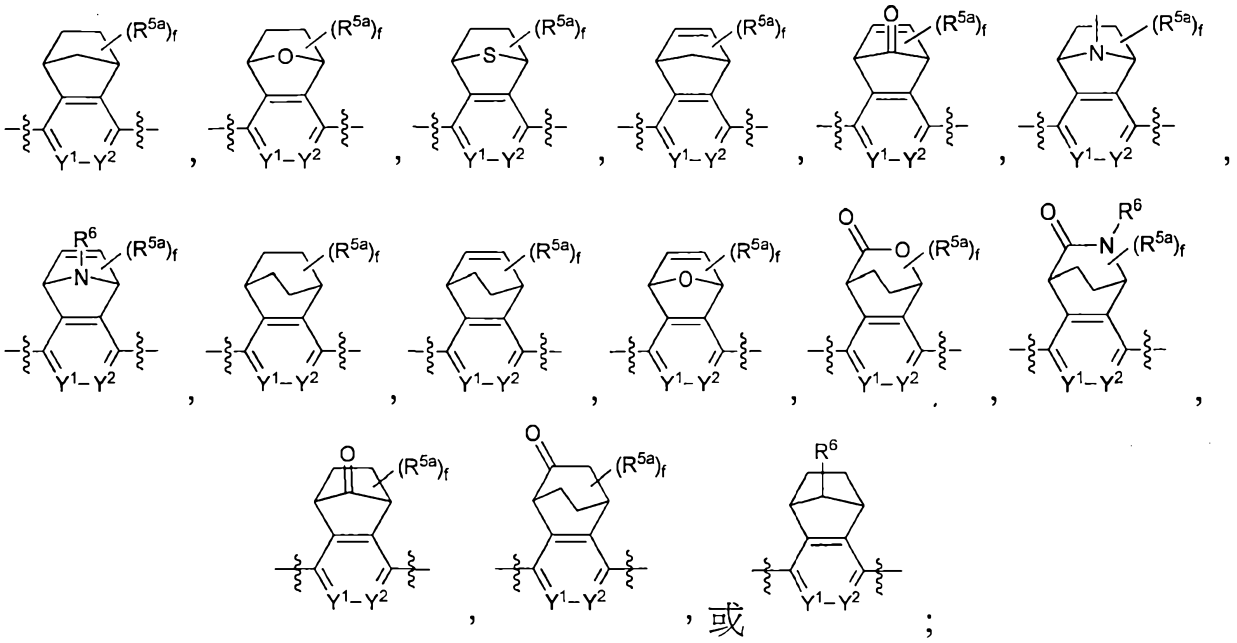
6. 一種如式(II)所示的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽：



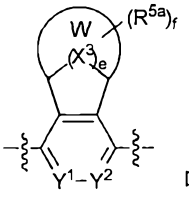
(II)，

其中， 

結構單元為以下的子結構式：



其中，



中各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-6} 烷氨基；

各 Y^1 和 Y^2 獨立地為 N 或 CR^7；

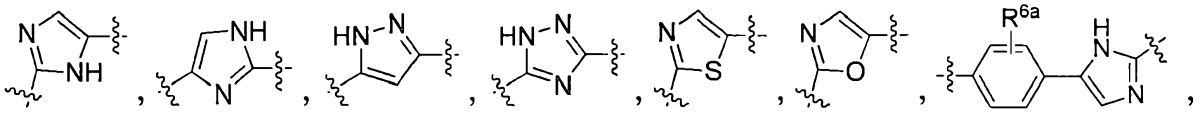
f 為 0，1，2，3 或 4；

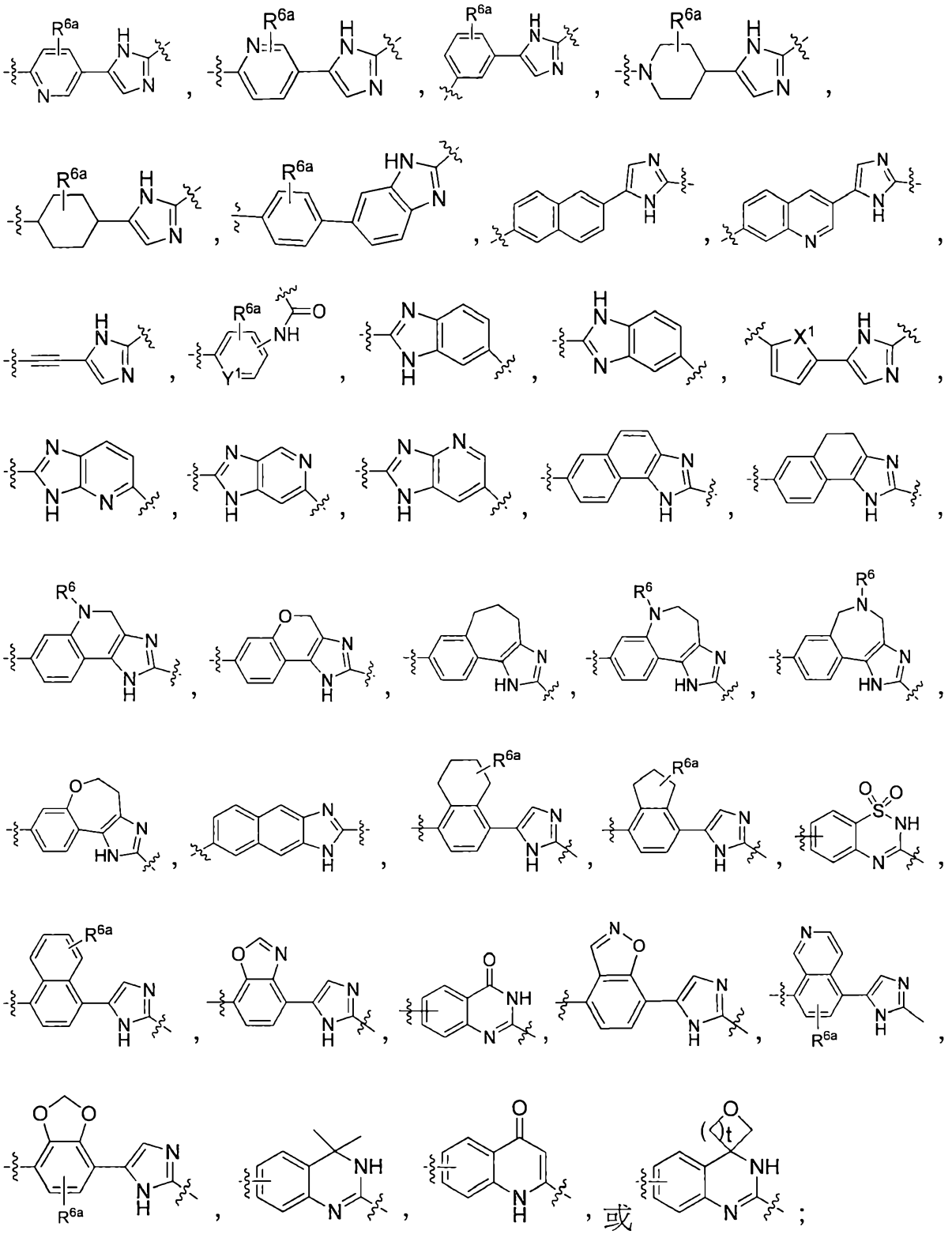
各 X^1 獨立地為 O，S，NR^6，或 CR^7R^{7a};

各 t 可以相同或不同，獨立地為 0，1，2，3 或 4；

各 Y 和 Y'獨立地為-C(=O)-(CHR^{9a})-NH-C(=O)-N(R^{11})-R^{12}, 或 -C(=O)-(CH R^{9a})-NH-C(=O)-O-R^{13}；

各 A 和 A'獨立地選自以下的基團：





各 R^6 獨立地為氫，氘，或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{6a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，或 C_{1-6} 烷氨基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，或 C_{1-6} 雜烷基；

各 R^{9a} 和 R^{11} 獨立地為 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，

C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 獨立地為 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，或 R^{11}， R^{12} 和與之相連的氮原子形成 4-7 元環；和

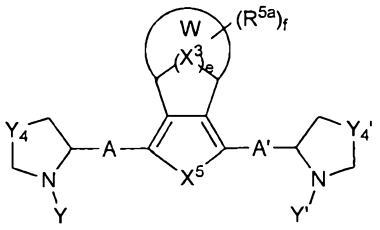
各 R^{13} 獨立地為 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{3-10} 環烷基，C_{2-10} 雜環基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基;

各 Y_4 和 Y_4'獨立地為 S，$-(CH_2)_n-$，$-CH_2O-$，$-CH_2S-$，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2-$，$-CHR^{5a}-$或$-CH_2N(R^6)-$; 其中各 Y_4 和 Y_4'中 R^{5a} 獨立地為 H，氘，羥基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，C_{1-3} 烷氨基；

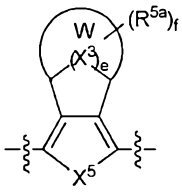
各 n 獨立地為 0，1，或 2；和

各 r 獨立地為 0，1，或 2。

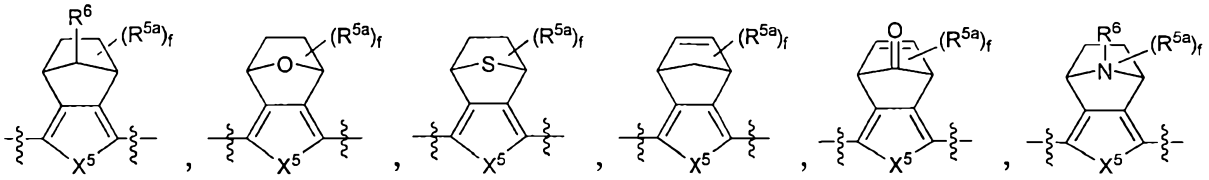
7. 一種如式(II')所示的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽：

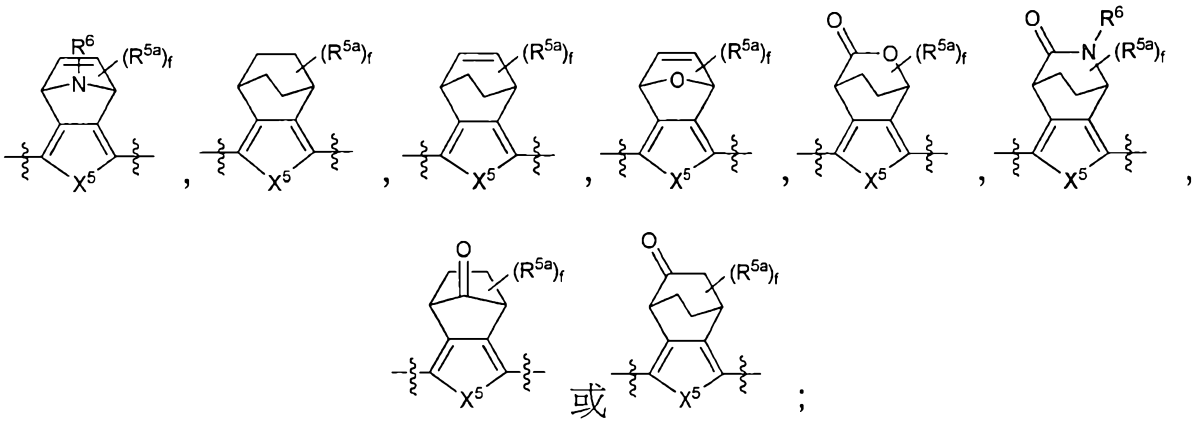


(II')

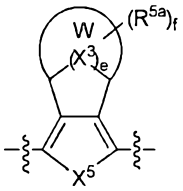
其中， 

結構單元為以下的子結構式：



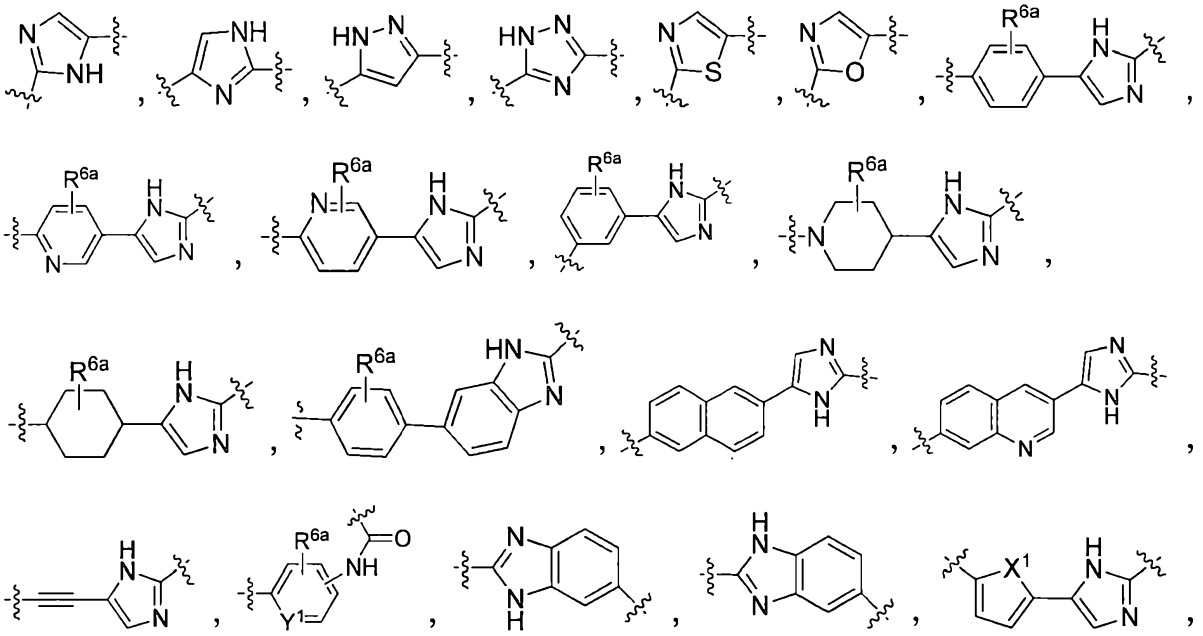


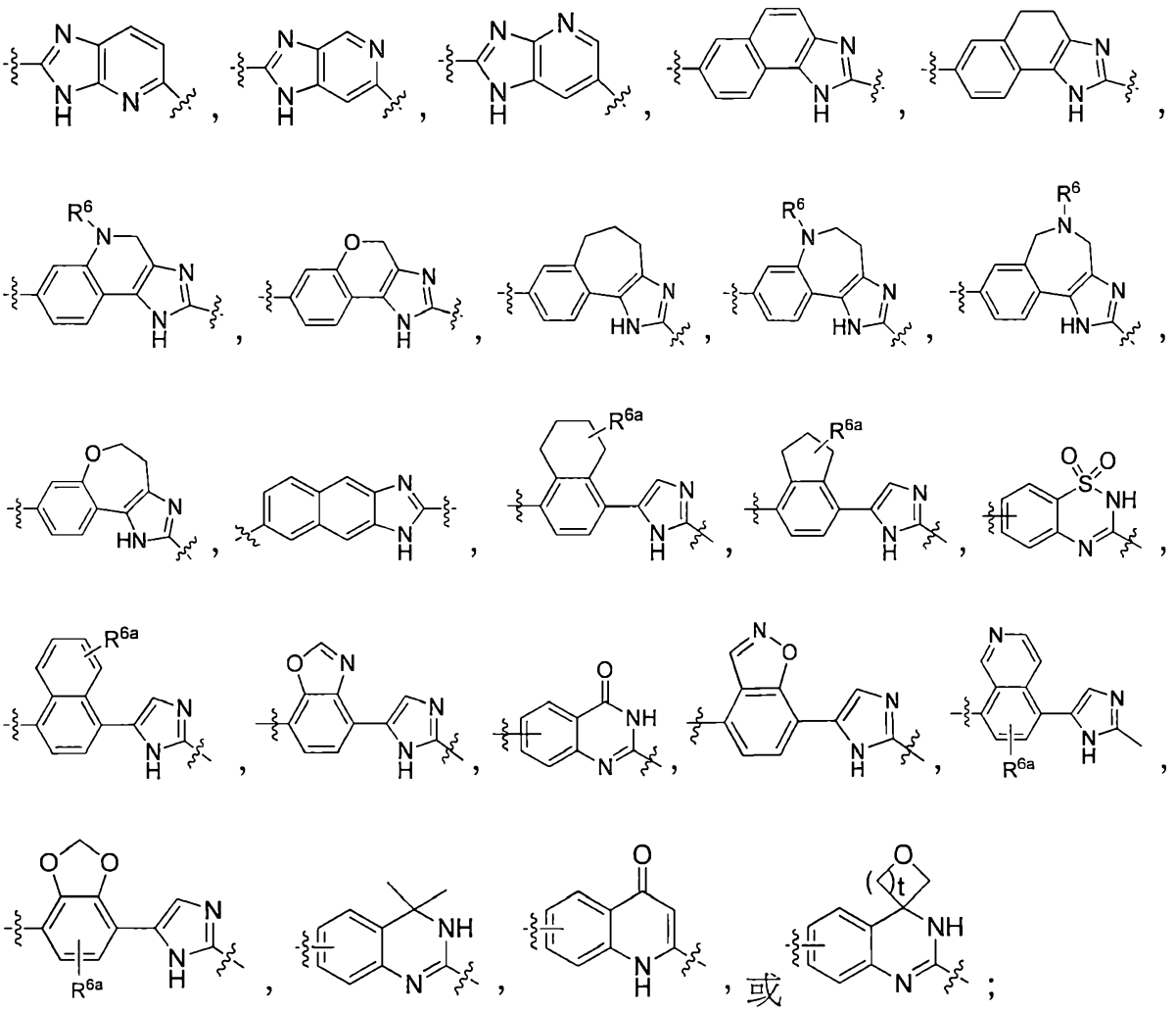
X^5 為 CR^7R^{7a}，O，S 或 NR^6;

其中，  中各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-6}烷氨基；

各 Y 和 Y'獨立地為$-C(=O)-(CHR^{9a})-NH-C(=O)-N(R^{11})-R^{12}$, 或 $-C(=O)-(CH\ R^{9a})-NH-C(=O)-O-R^{13}$；

各 A 和 A'獨立地選自以下的基團：





f為0，1，2，3或4；

各X^1獨立地為O，S，NR^6，或CR^7R^{7a};

各t可以相同或不同，獨立地為0，1，2，3或4；

Y^1為N或CR^7；

各R^6獨立地為H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，或C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基；

各R^{6a}獨立地為H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或C_{1-6}烷氨基；

各R^7和R^{7a}獨立地為H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，或C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基；

各R^{9a}和R^{11}獨立地為H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，

C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，C_{1-6}鹵代烷基，C_{1-6}羥基烷基，C_{1-9}雜芳基C_{1-6}烷基，C_{2-10}雜環基C_{1-6}烷基，或C_{3-8}環烷基C_{1-6}烷基；

各R^{12}獨立地為C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，或C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，或R^{11}， R^{12}和與之相連的氮原子形成4-7元環；和

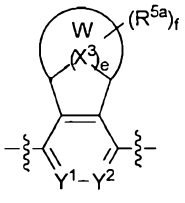
各R^{13}獨立地為H，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}雜烷基，C_{3-10}環烷基，C_{2-10}雜環基，C_{6-10}芳基，C_{1-9}雜芳基，或C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基;

各Y_4和Y_4'獨立地為S，$-(CH_2)_n-$，$-CH_2O-$，$-CH_2S-$，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2-$，$-CHR^{5a}-$或$-CH_2N(R^6)-$; 其中各Y_4和Y_4'中R^{5a}獨立地為H，氘，羥基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，C_{1-3}烷氨基；

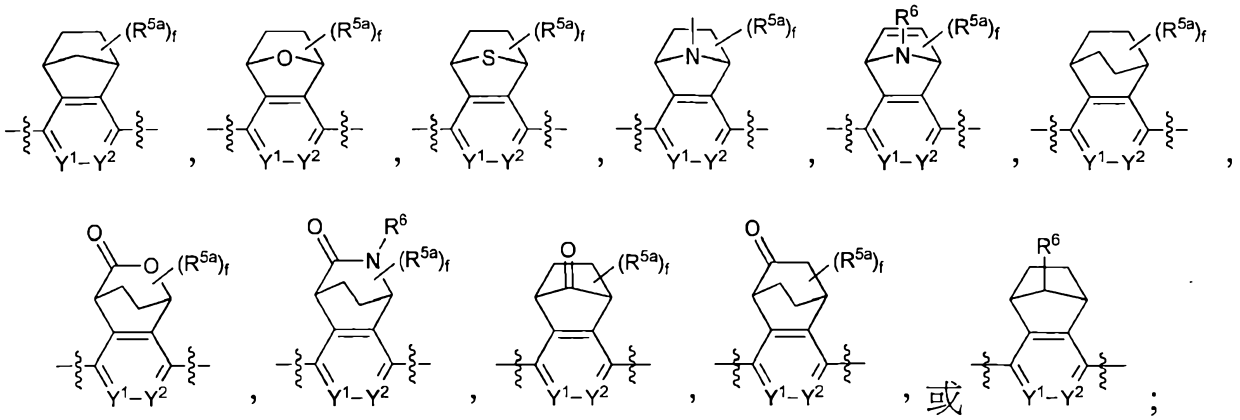
各n獨立地為0，1，或2 ；和

各r獨立地為0，1，或2。

8. 根據申請專利範圍第1項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中， 

結構單元為以下的子結構式：



其中，

各 R^6 獨立地為氫，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基。

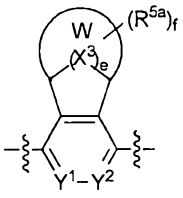
9. 根據申請專利範圍第 7 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

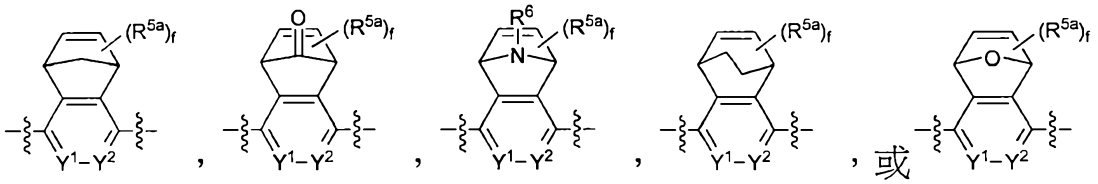
各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基， $-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-6} 烷氨基；

f 為 0，1，2 或 3；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中，  結構單元為以下的子結構式：



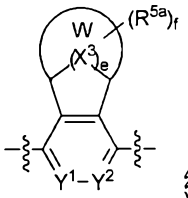
其中，

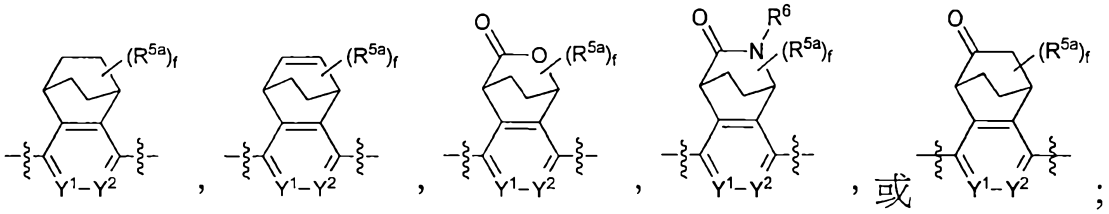
各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-6} 烷氨基；

f 為 0，1，2 或 3；

各 R^7 和 R^{7a} 獨立地為 H，氘，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 雜烷基，C_{1-6} 烷氧基烷基，或 C_{1-6} 烷氨基烷基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中，  結構單元為以下的子結構式：

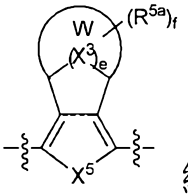


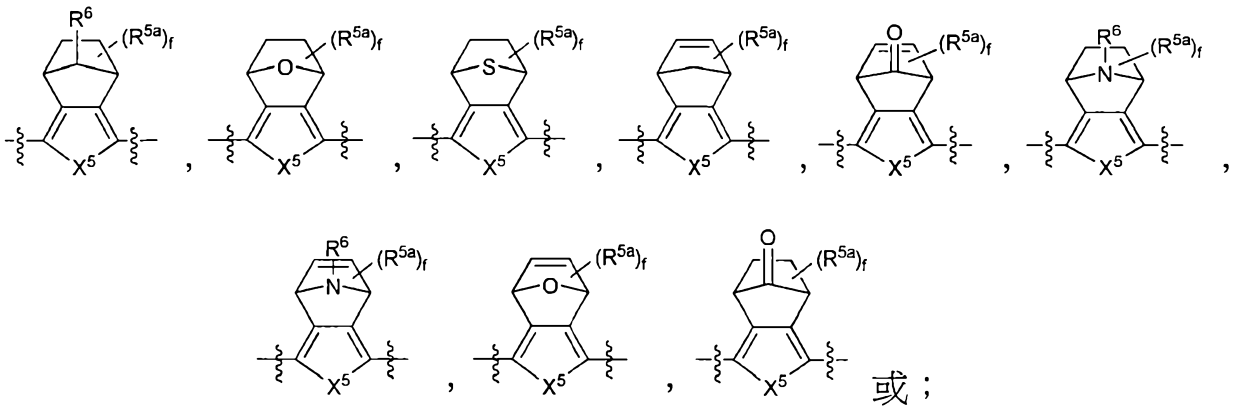
其中，

各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或 C_{1-6} 烷氨基；

各 R^6 獨立地為氫，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基。

12. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中，  結構單元為以下的子結構式：



其中，

f 為 0，1，2 或 3；

X^5 為 CH_2，O，S 或 NR^6；

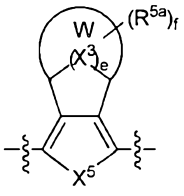
各 R^{5a} 獨立地為 H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，

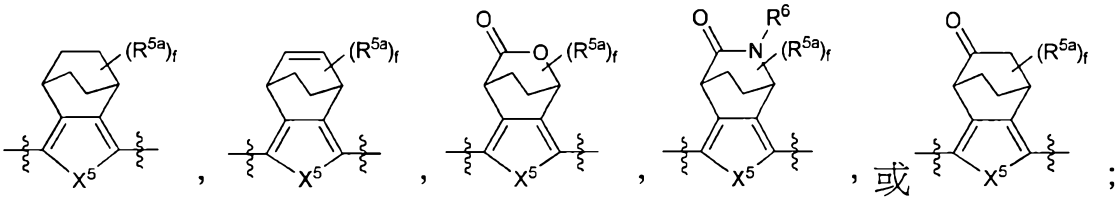
C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或C_{1-6}烷氨基；

各R^6獨立地為氫，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，或C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基；

各R^7和R^{7a}獨立地為H，氘，C_{1-4}烷基，C_{1-4}雜烷基，C_{1-6}烷氧基烷基，或C_{1-6}烷氨基烷基。

13. 根據申請專利範圍第1項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中，  結構單元為以下的子結構式：



其中，

f為0，1，2或3；

X^5為CH_2，O，S或NR^6；

各R^{5a}獨立地為H，氘，氧代(=O)，羥基，氨基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基， $-CF_3$，$-OCF_3$，巰基，硝基，或C_{1-6}烷氨基；

各R^6獨立地為氫，氘，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基，或C_{1-6}烷氨基C_{1-6}烷基。

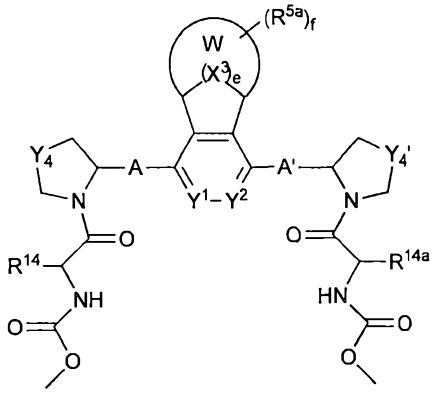
14. 根據申請專利範圍第1項至第13項任一項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

各R^{9a}和R^{11}獨立地為H，氘，甲基，乙基，異丙基，環己基，異丁基或苯基；

各R^{12}獨立地為-甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎啉基，或呱啶基，或R^{11}， R^{12}和與之相連的氮原子形成4-7元環；和

各R^{13}獨立地為H，氘，甲基，乙基，丙基，苯基，環己基，嗎啉基，或呱啶基。

15. 根據申請專利範圍第1所示的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其為如式（VII）所示的化合物：



（VII），

其中，各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地為 H，氘，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；

各 Y_4 和 Y_4'獨立地為 S，$-(CH_2)_n-$，$-CH_2O-$，$-CH_2S-$，$-CH_2S(=O)_r$，$-CF_2-$，$-CHR^{5a}-$或$-CH_2N(R^6)-$; 其中各 Y_4 和 Y_4'中 R^{5a} 獨立地為 H，氘，羥基，F，Cl，Br，I，氰基，C_{1-3} 烷氧基，C_{1-3} 烷基，$-CF_3$，$-OCF_3$，C_{1-3} 烷氨基；

各 n 獨立地為 0，1，或 2 ；和

各 r 獨立地為 0，1，或 2;

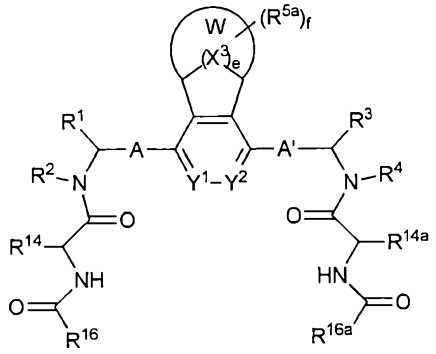
其中所述的 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 鹵代烷基，C_{1-6} 羥基烷基，C_{1-6} 雜烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-9} 雜芳基，C_{2-10} 雜環基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基，C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷基，或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，羥基，氰基的取代基所取代。

16. 根據申請專利範圍第15項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地為 H，氘，C_{1-3} 羥基烷基，甲基，乙基，異丙基，異丁基，叔丁基，烯丙基，炔丙基，三氟乙基，苯基，吡喃基，嗎啉基，$-NR^7R^{7a}$，苄基，呱嗪基，環戊基，環丙基，環己基，或 C_{1-9} 雜芳基；其中所述的甲基，乙基，異丙基，異丁基，叔丁基，烯丙基，炔丙基，三氟乙基，苯基，

吡喃基，嗎啉基，$-NR^7R^{7a}$，苄基，呱嗪基，環戊基，環丙基或環己基可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，羥基，氰基的取代基所取代。

17. 根據申請專利範圍第1項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其為如式（XI）所示的化合物

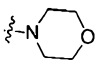


（XI），

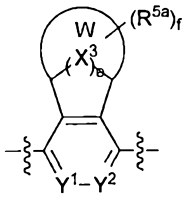
其中，

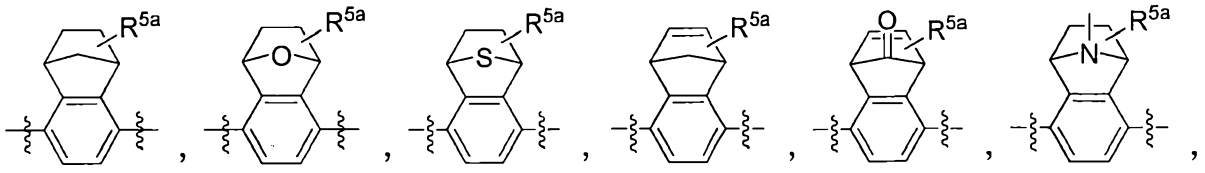
R^{5a}為H，氘，甲基，乙基，F，Cl，Br，或I；

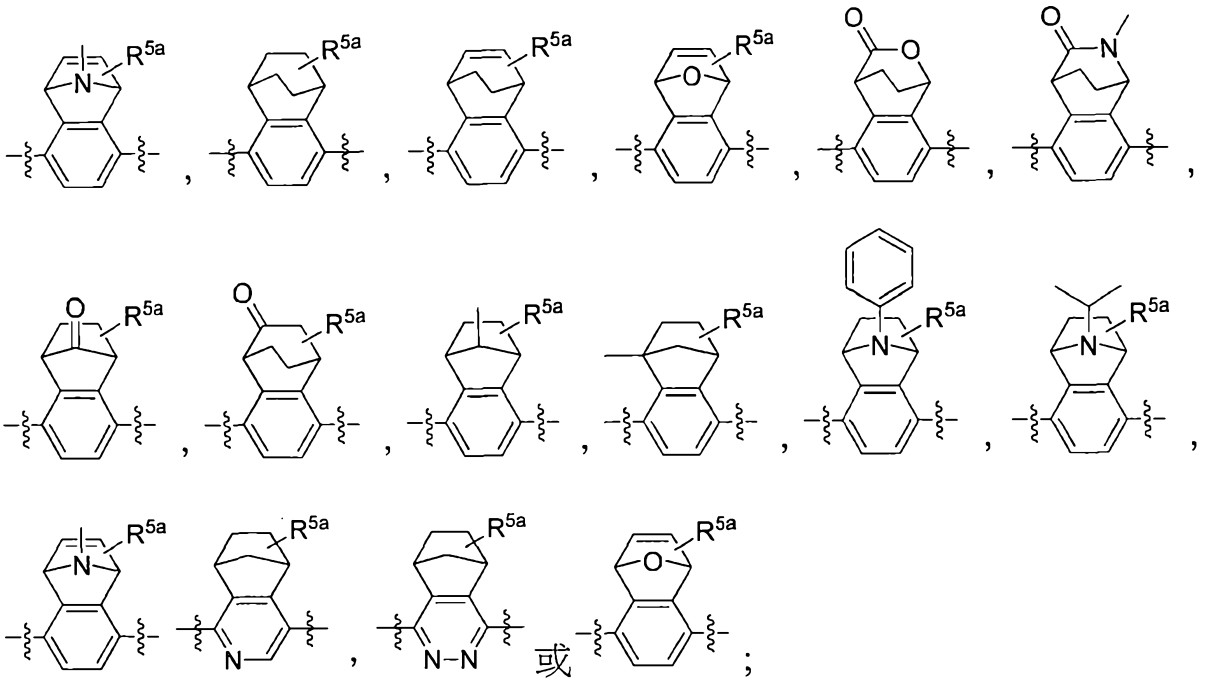
各R^{14}和R^{14a}獨立地為H，氘，甲基，乙基，苯基，環己基，1-甲基丙基，異丙基，或叔丁基；

各R^{16}和R^{16a}獨立地為羥基，甲氧基，乙氧基，苯氧基，  ，或叔丁氧基；

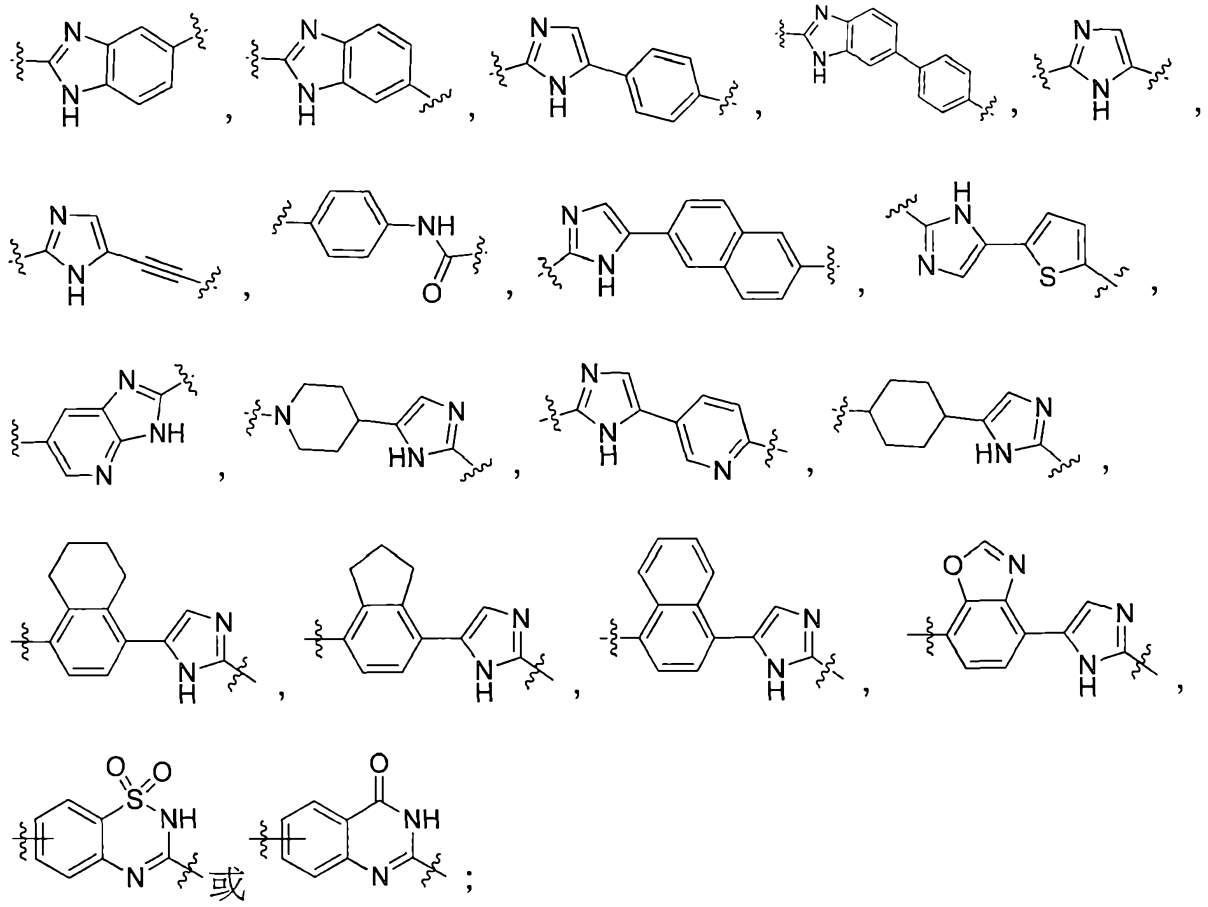
其中所述的甲基，乙基，苯基，環己基，1-甲基丙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，叔丁氧基或叔丁基可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，羥基，氰基的取代基所取代；

其中  結構單元選自以下子結構式：

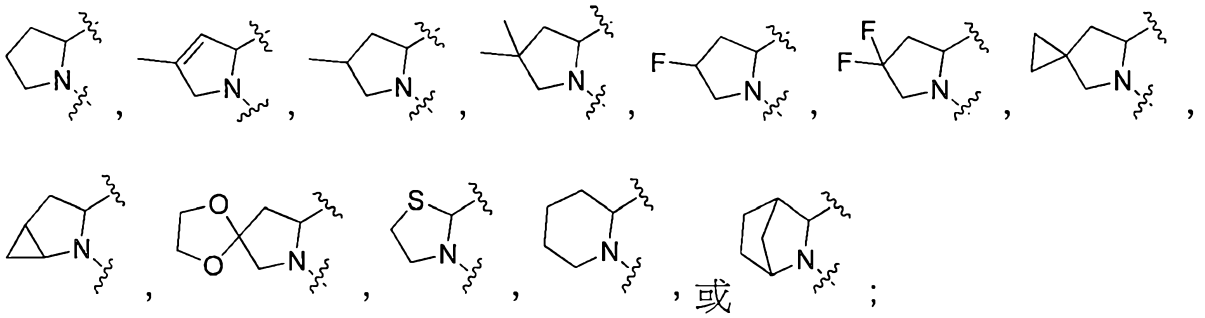




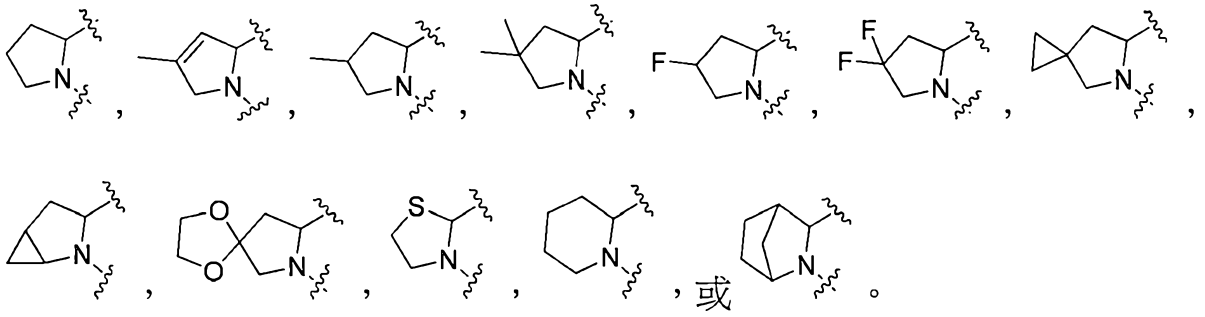
各 A 和 A'獨立地為：



其中 R^1， R^2 和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：



其中 R^3， R^4 和 N-CH 形成以下其中之一的雜環或稠環或螺環體系：



18. 根據申請專利範圍第 17 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，其中，

R^{5a} 為 H 或甲基；

各 R^{14} 和 R^{14a} 獨立地為 H，氘，甲基，乙基，異丁基，環己基，苯基或異丙基；

其中所述的甲基，乙基，苯基，環己基或異丙基可以任選地被一個或多個選自氘，F，Cl，Br，羥基，氰基的取代基所取代。

19. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽，

其中，

R^{5a} 為 H 或甲基；

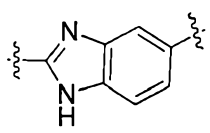
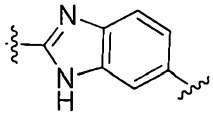
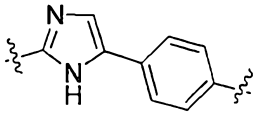
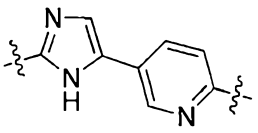
X^5 為 CH_2，O，S 或 NR^6；

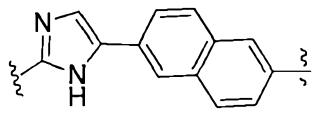
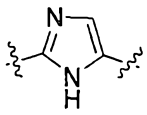
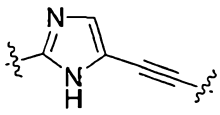
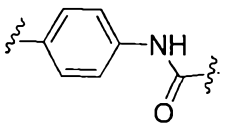
各 R^6 獨立地為氫，氘，甲基，乙基，環己基或異丙基；

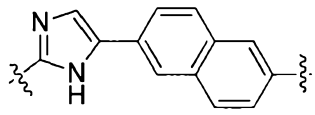
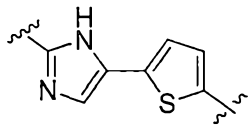
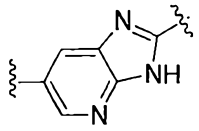
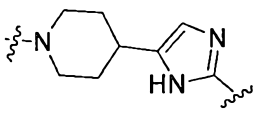
其中所述的甲基，乙基，環己基或異丙基可以任選地被一個或多個選

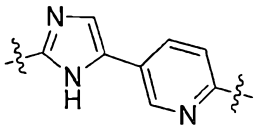
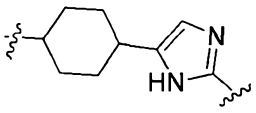
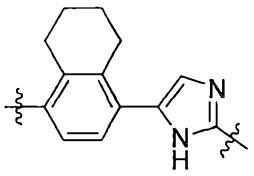
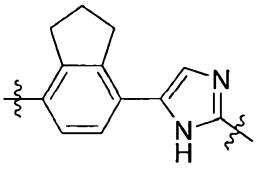
自氘，F，Cl，Br，羥基，氰基的取代基所取代；

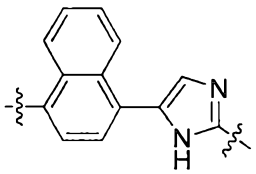
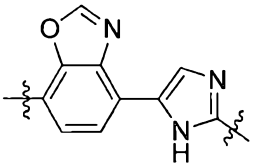
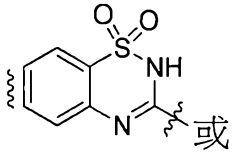
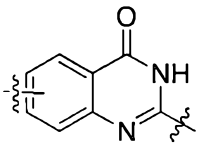
各 A 和 A'獨立地為：


，

，

，

，

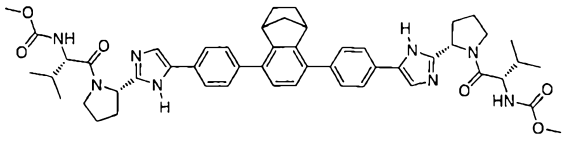

，

，

，

，

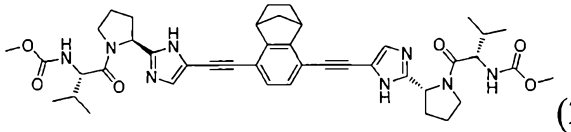

，

，

，

，

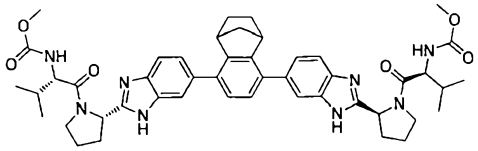
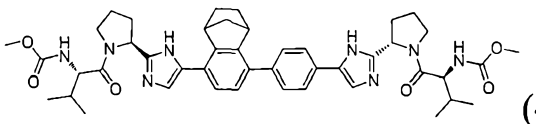

，

，

，

，

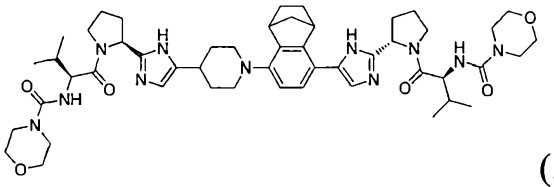
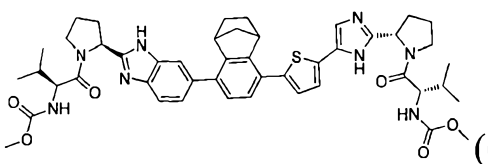

，

，

或

。

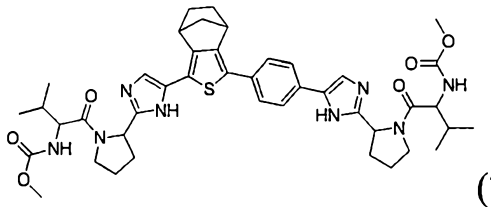
20. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其具有以下其中之一的結構：


(1)，

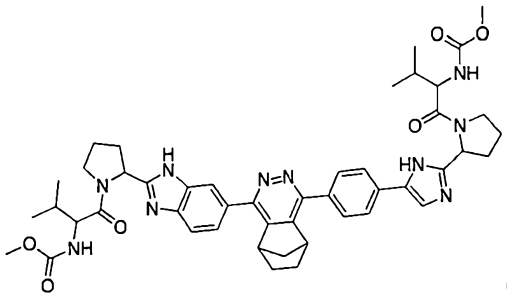

(2)，


(3)，

(4)，

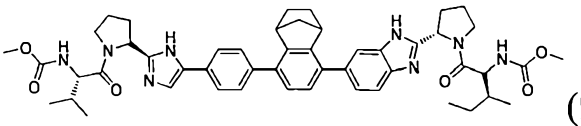

(5)，

(6)，



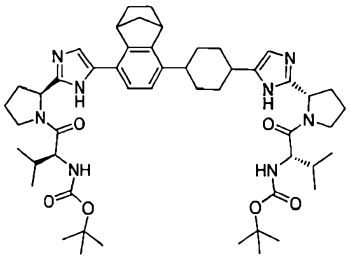
(7)，



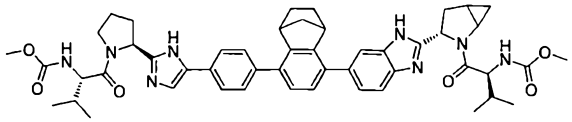
(8)，



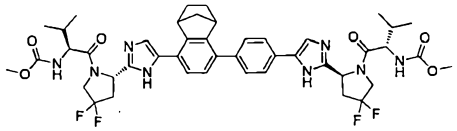
(9)，



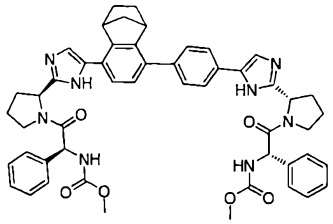
(10)，



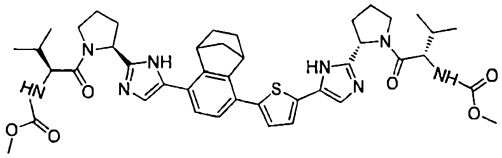
(11)，



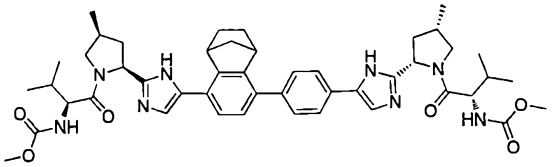
(12)，



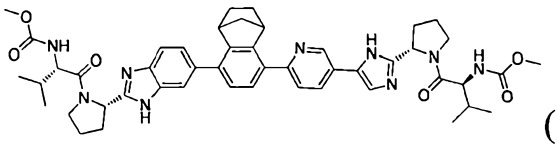
(13)，



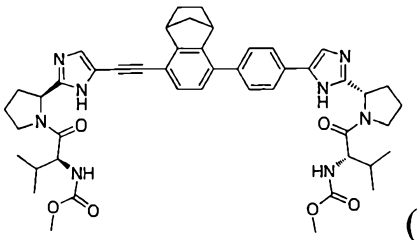
(14)，



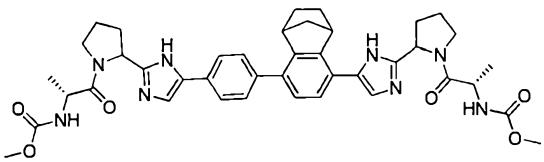
(15)，



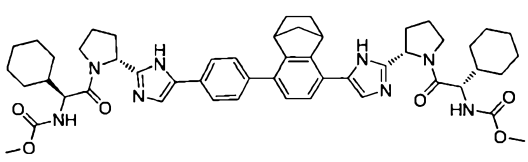
(16)，



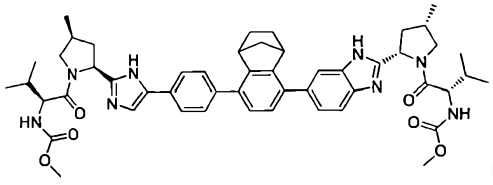
(17)，



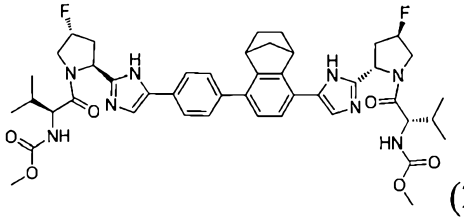
(18)，

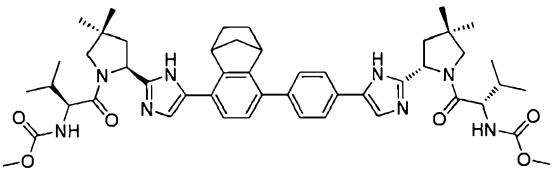


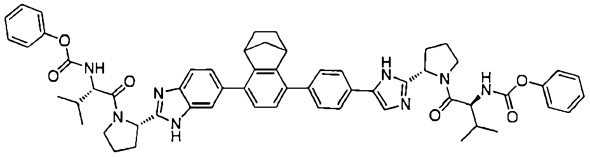
(19)，

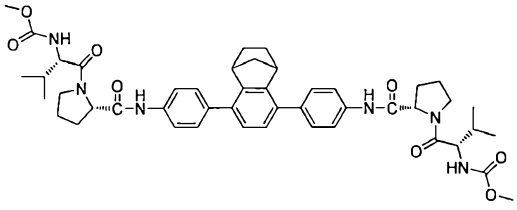


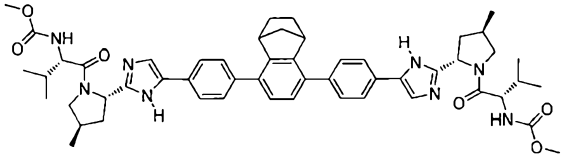
(20)

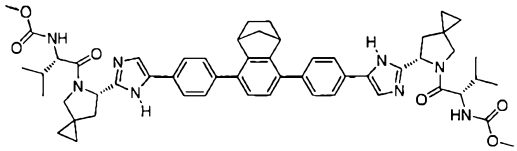

(21)，

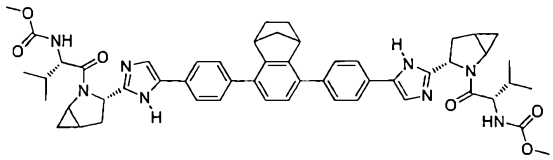

(22)

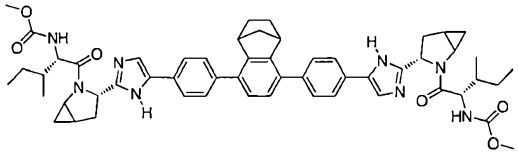

(23)，

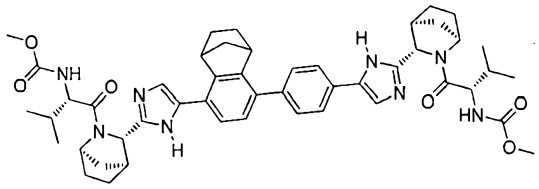

(24)

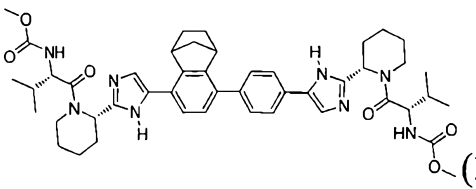

(25)，

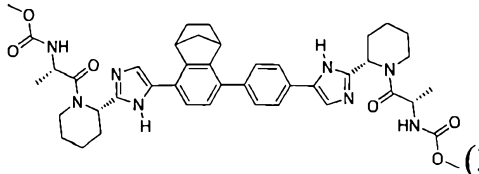

(26)，

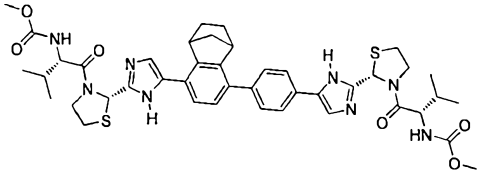

(27)，

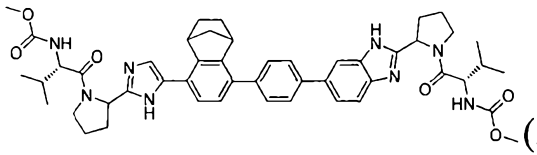

(28)，

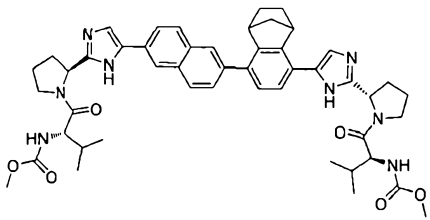

(29)，

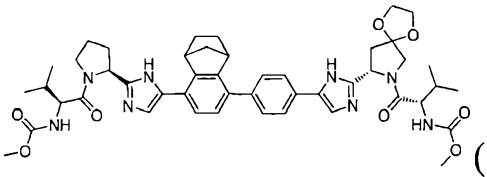

(30)，

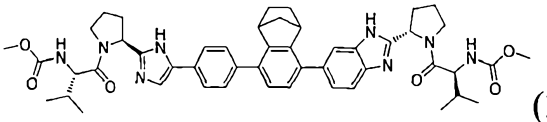

(31)，

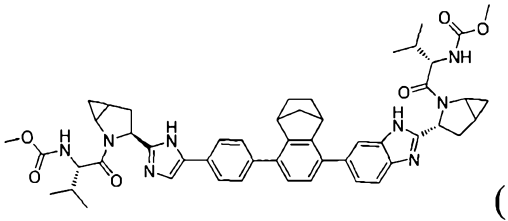

(32)，

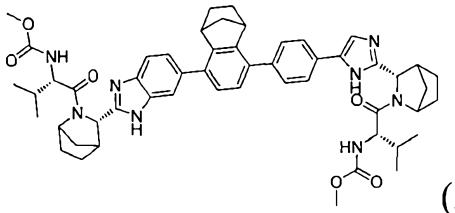

(33)，

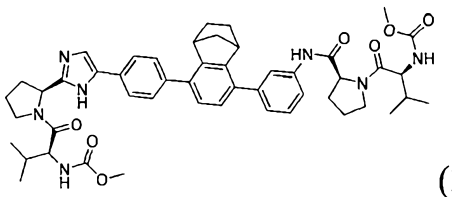

(34)，

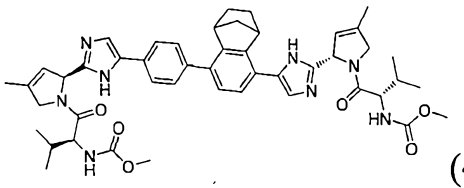

(35)，

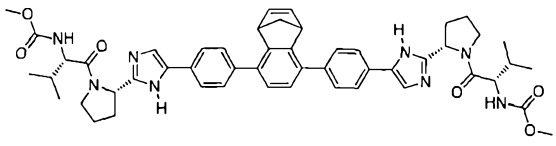

(36)，

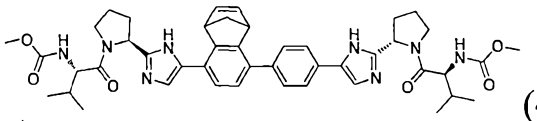

(37)，

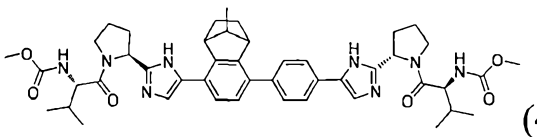

(38)，

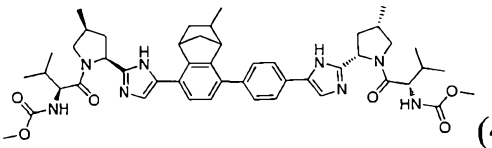

(39)，

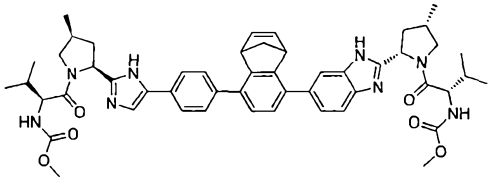

(40)，

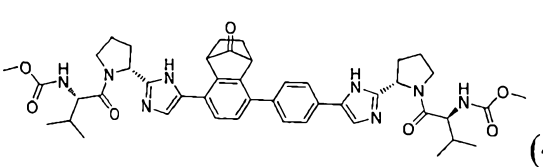

(41)，

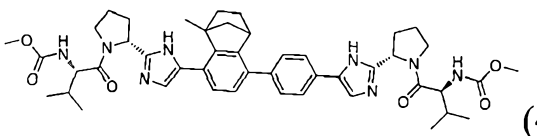

(42)，

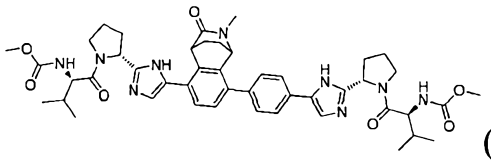

(43)，

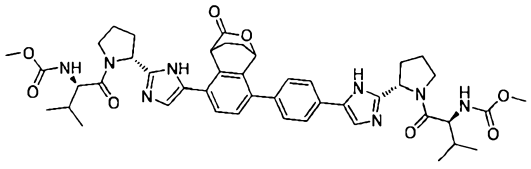

(44)，

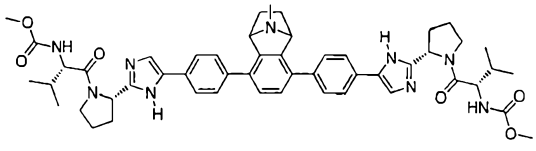

(45)，

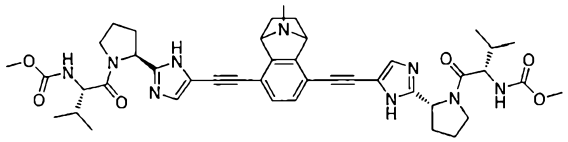

(46)，

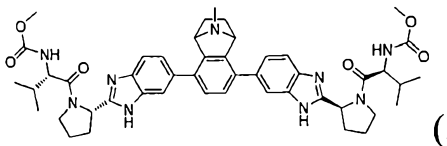

(47)，

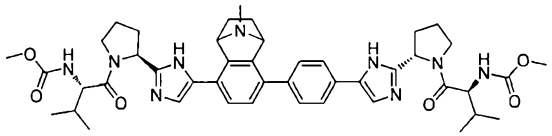

(48)，

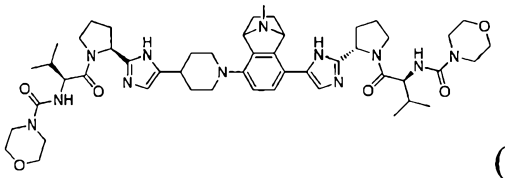

(49)，

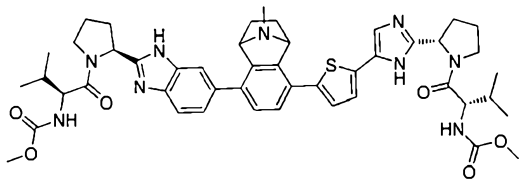

(50)，

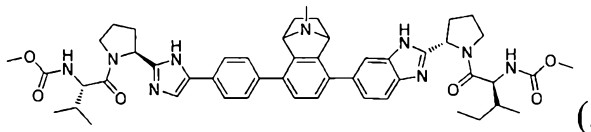

(51)，

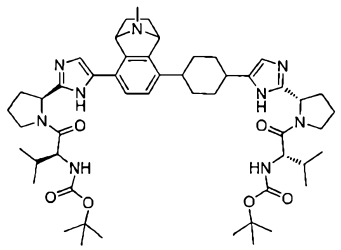

(52)，

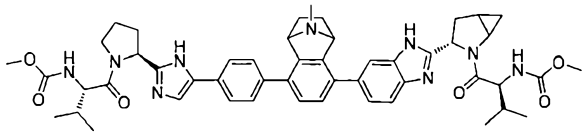

(53)，

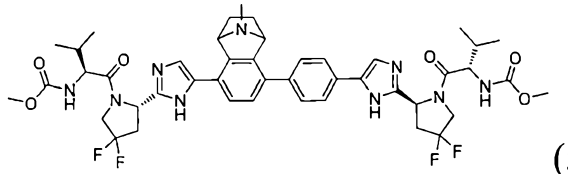

(54)

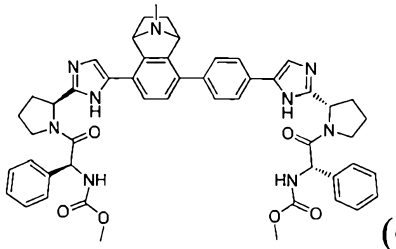

(55)，

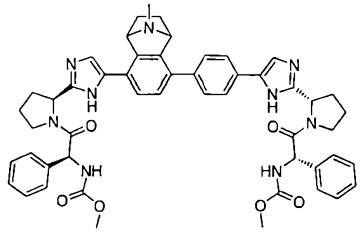

(56)，

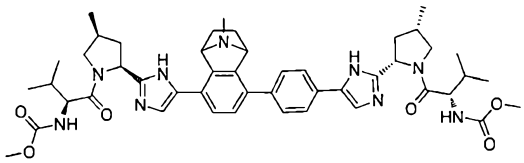

(57)，

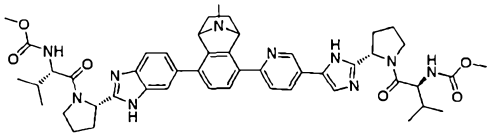

(58)，

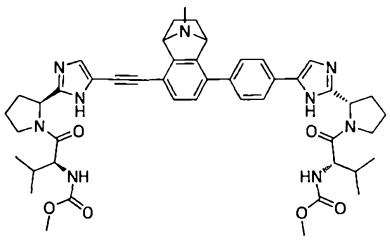

(59)，

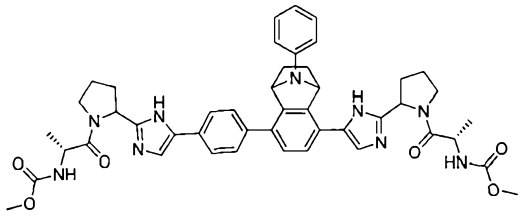

(60)，

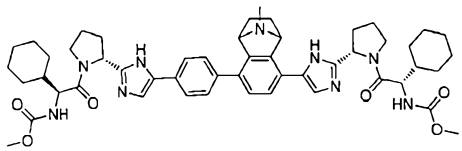

(61)，

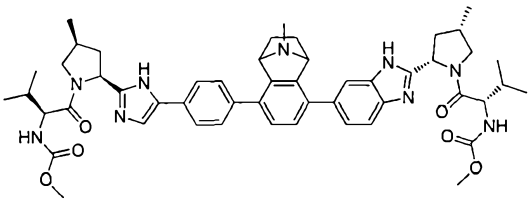

(62)，

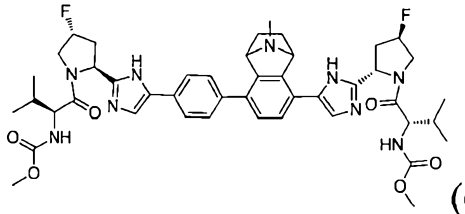

(63)，

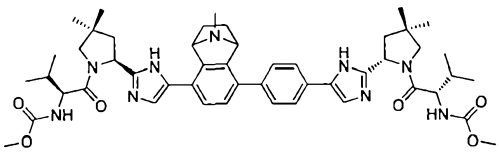

(64)，

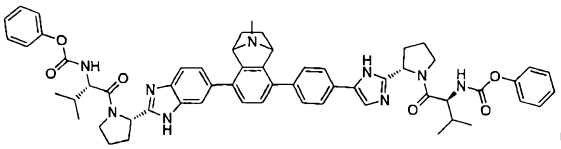

(65)，

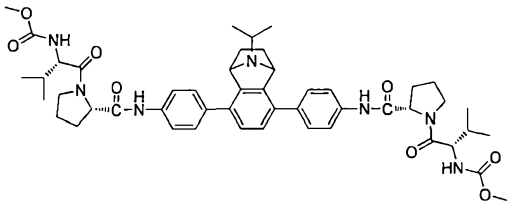

(66)，

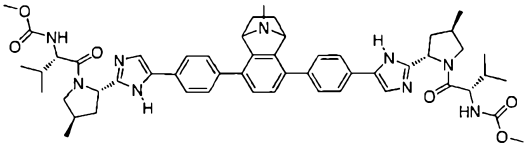

(67)，

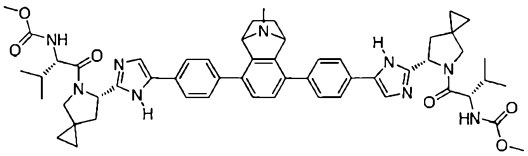

(68)，

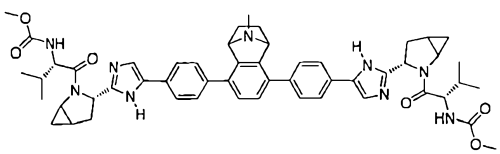

(69)，

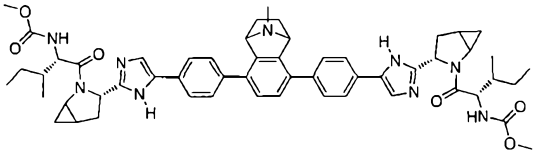

(70)，

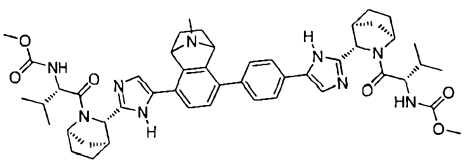

(71)，

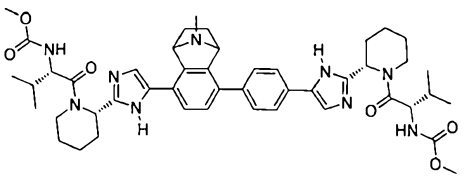

(72)，

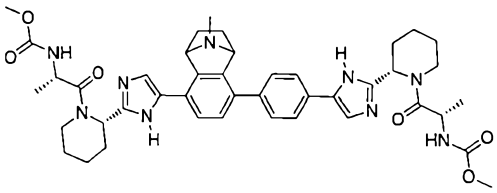

(73)，

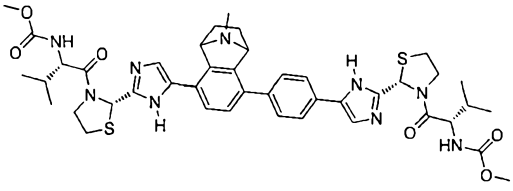

(74)

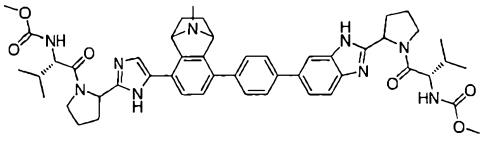

(75)，

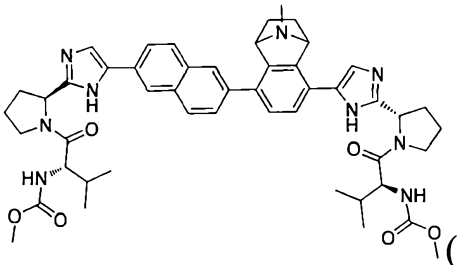

(76)

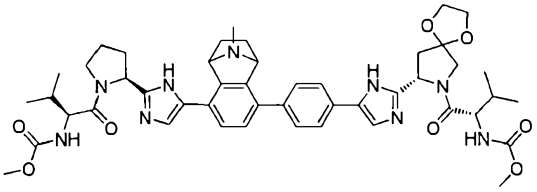

(77)，

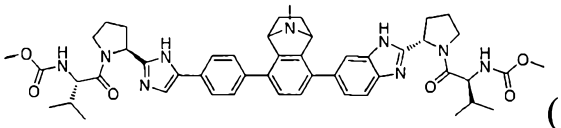

(78)，

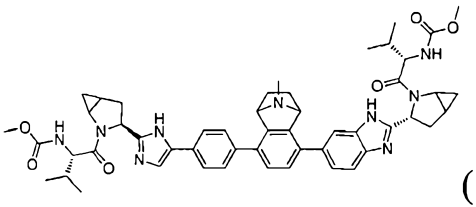

(79)，

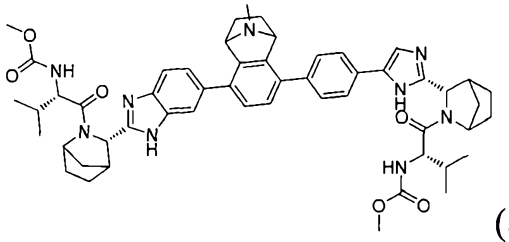

(80)，

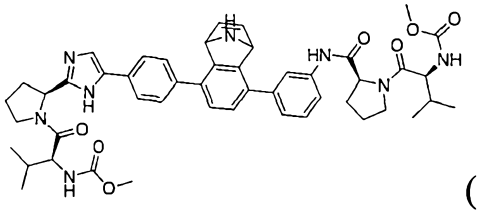

(81)，

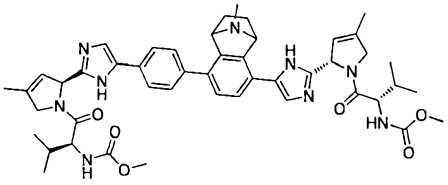

(82)，

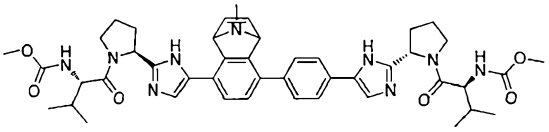

(83)，

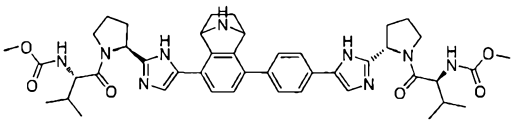

(84)，

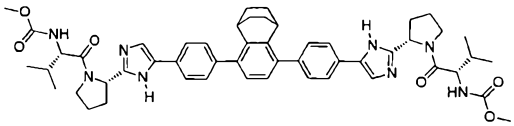

(85)，

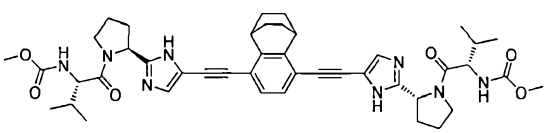

(86)，

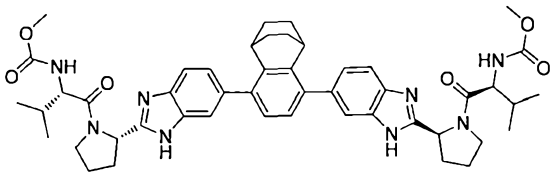

(87)，


(88)，

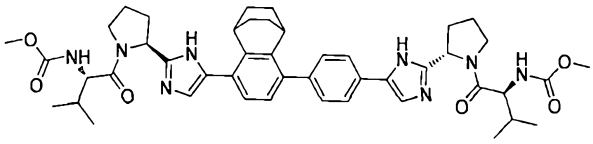

(89)，


(90)，

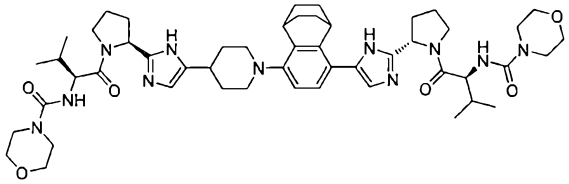

(91)，



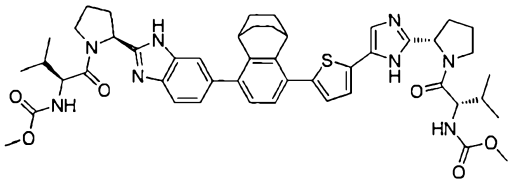
(92)，



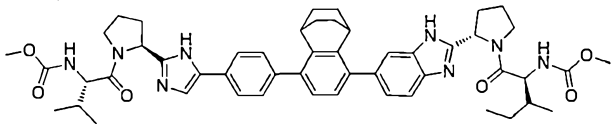
(93)，



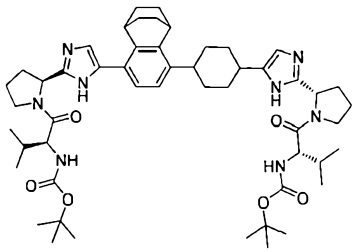
(94)，



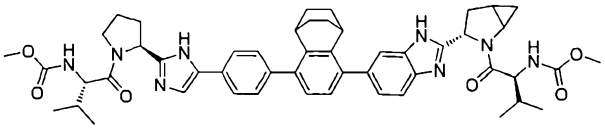
(95)，



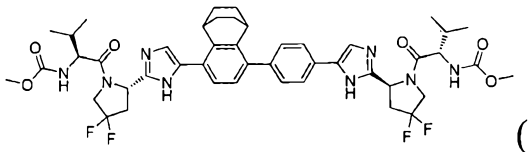
(96)，



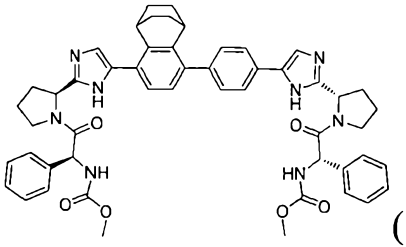
(97)，



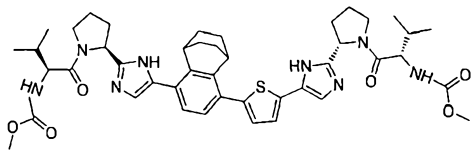
(98)，



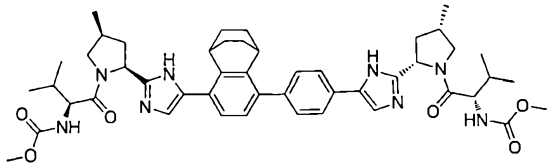
(99)，



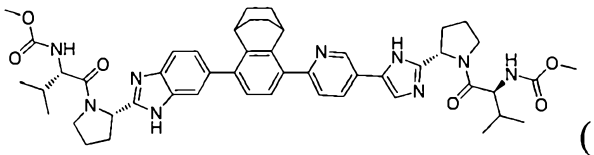
(100)，

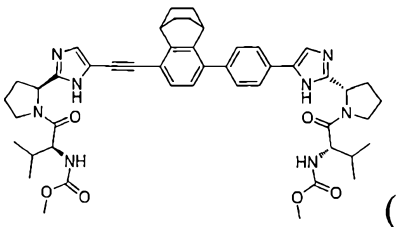


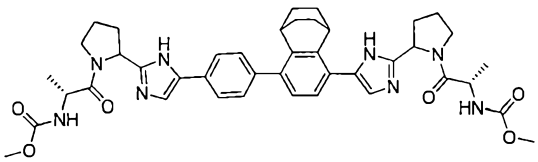
(101)，

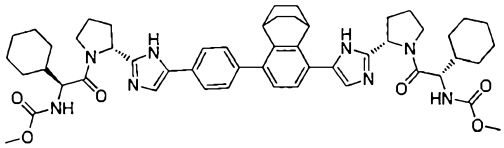


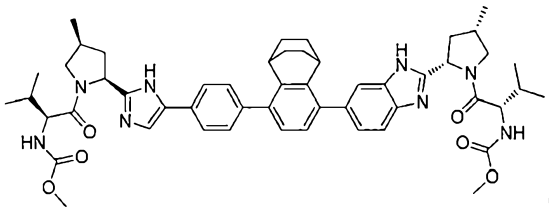
(102)，

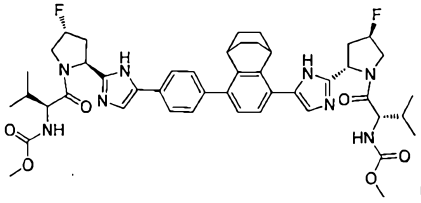

(103)，

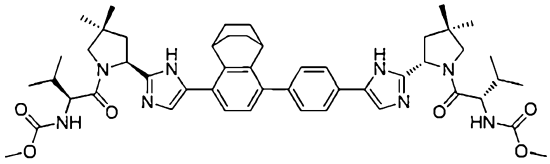

(104)，

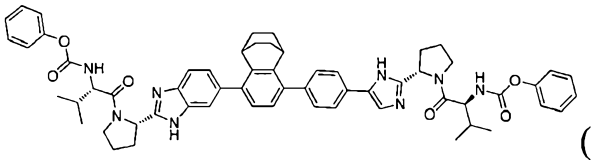

(105)，

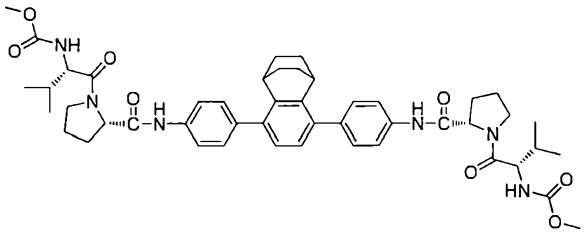

(106)，

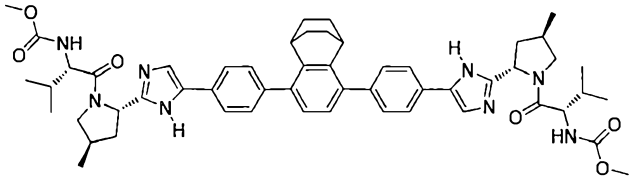

(107)，

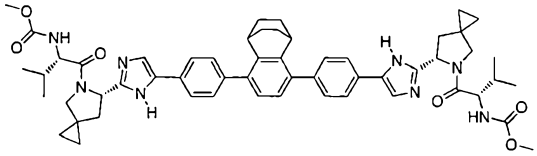

(108)，

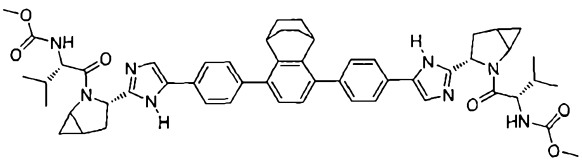

(109)，

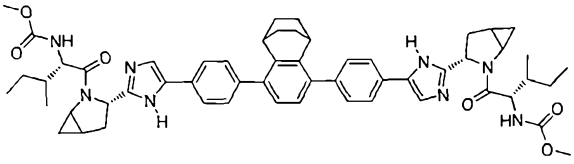

(110)，

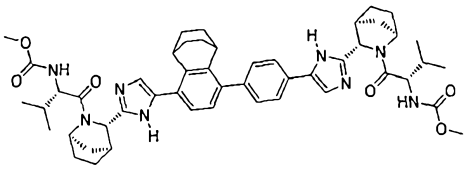

(111)，

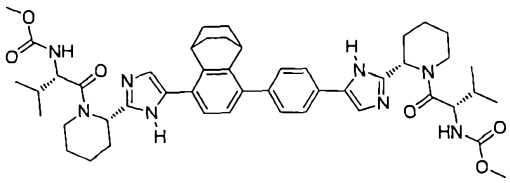

(112)，

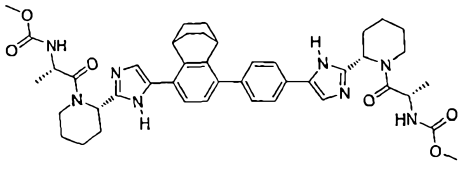

(113)，

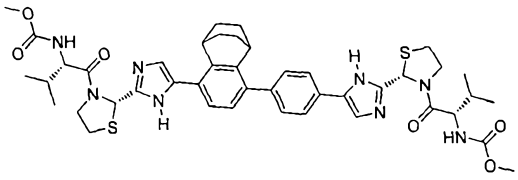

(114)，

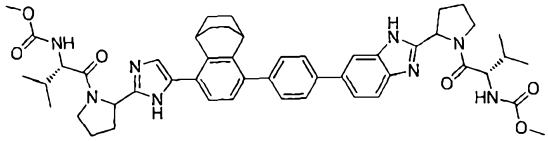

(115)，

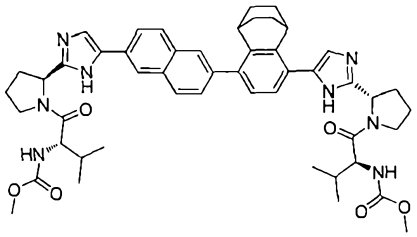

(116)，

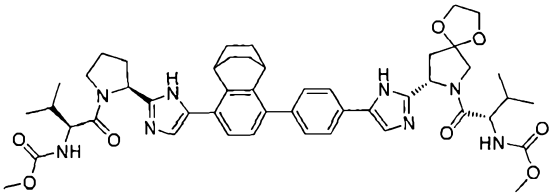

(117)，

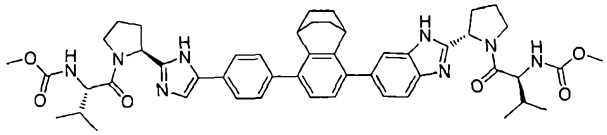

(118)，

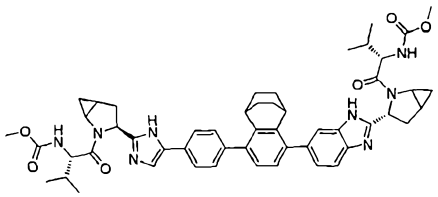

(119)，

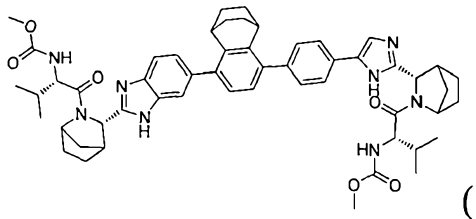

(120)，


(121)，

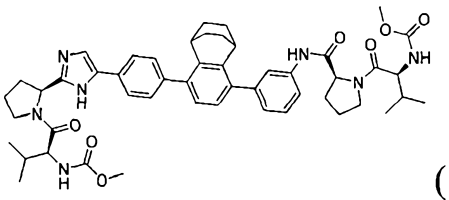

(122)，


(123)，

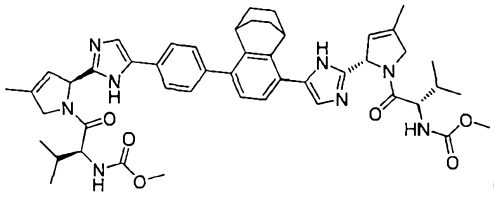

(124)，



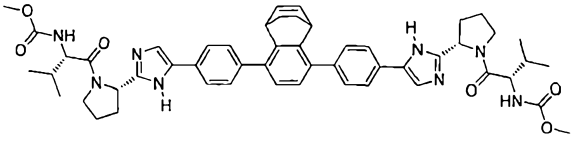
(125)，



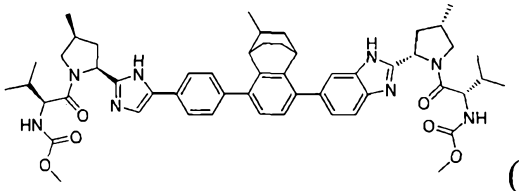
(126)，



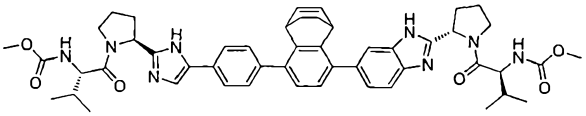
(127)，



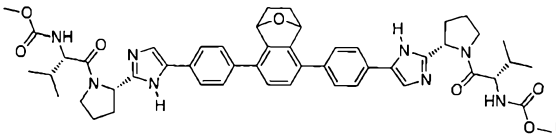
(128)，



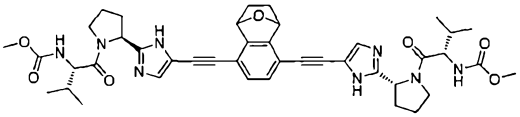
(129)，



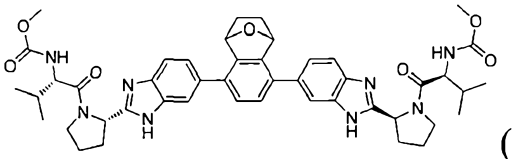
(130)，



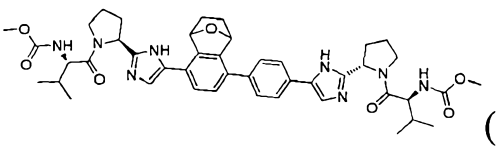
(131)，



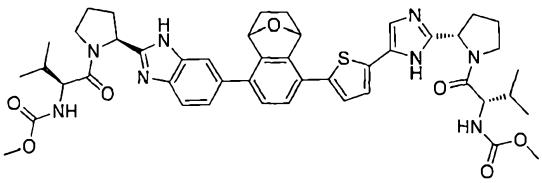
(132)，



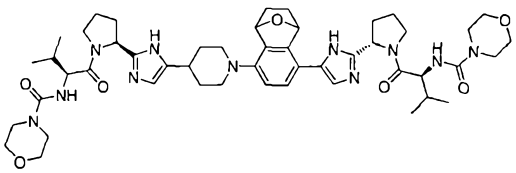
(133)，



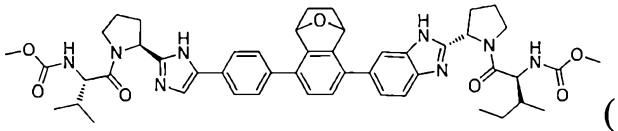
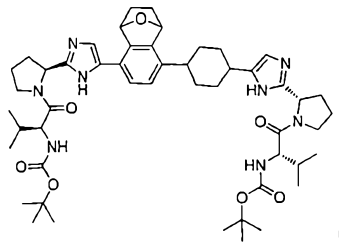
(134)，

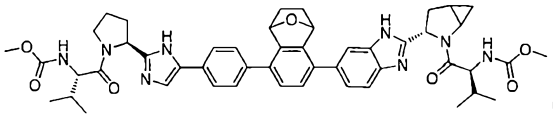


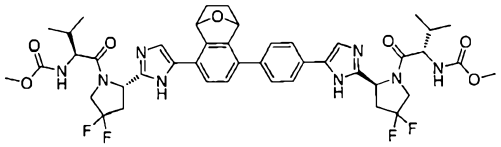
(135)，

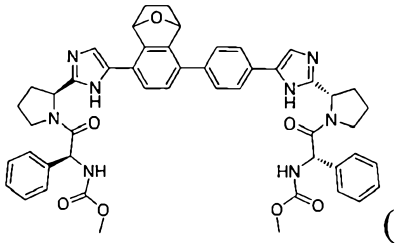
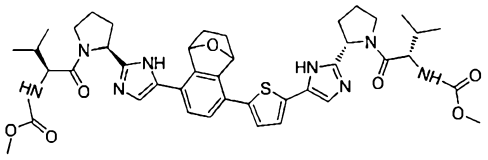


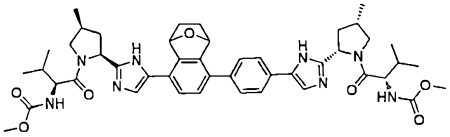
(136)，

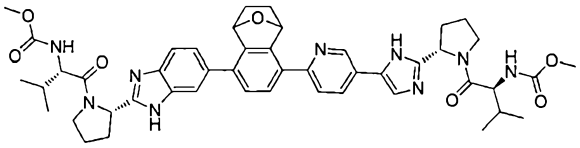

(137)，

(138)，

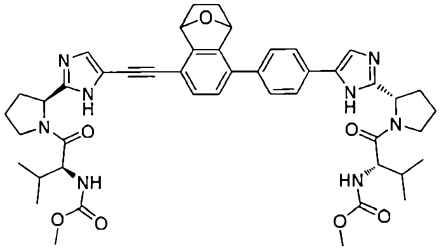
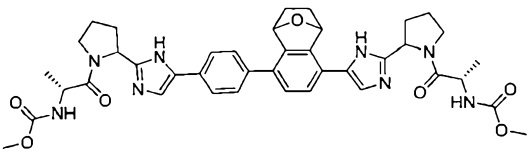

(139)，

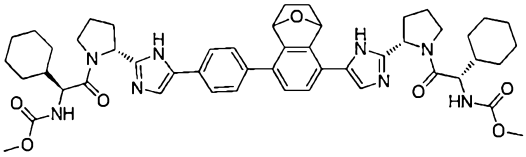

(140)，

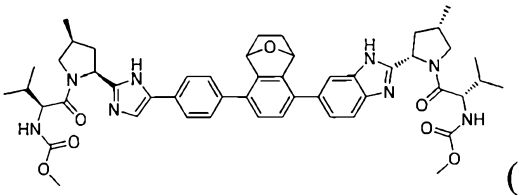

(141)，

(142)，

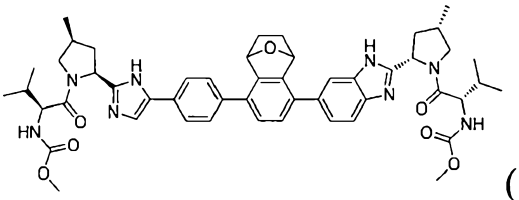

(143)，


(144)，

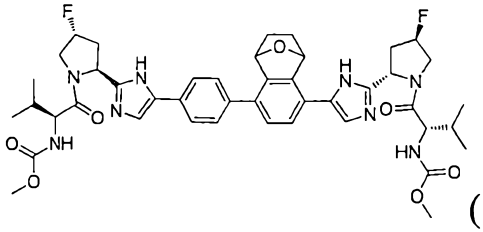

(145)，

(146)，


(147)，

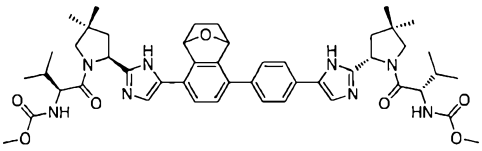

(148)，



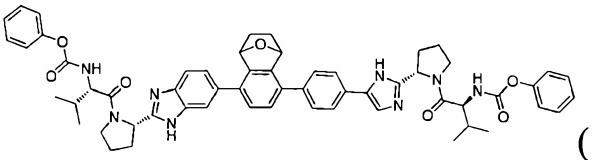
(149)，



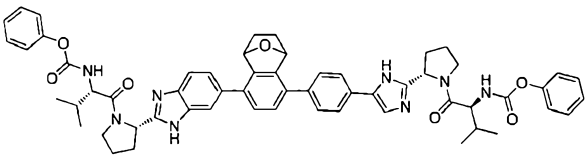
(150)，



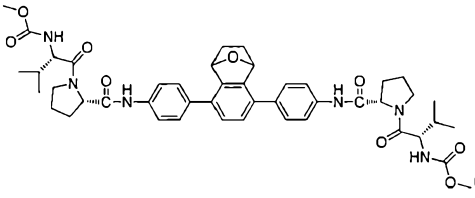
(151)，



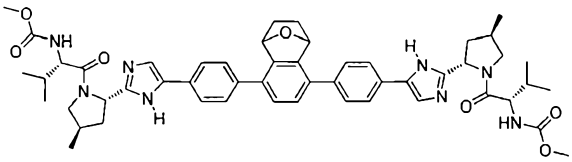
(152)，



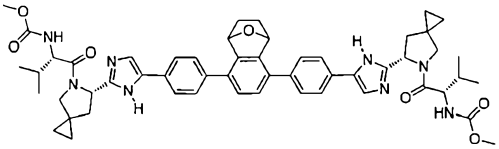
(153)，



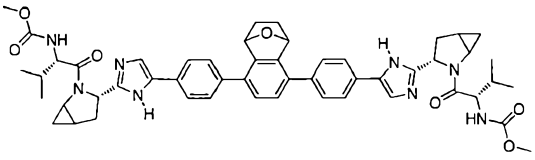
(154)，



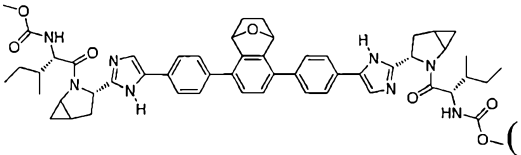
(155)，



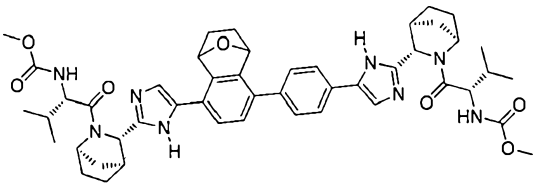
(156)，



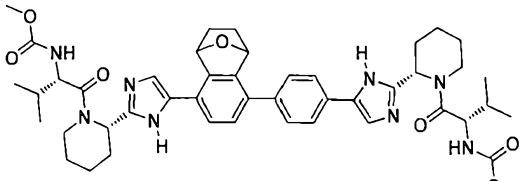
(157)，

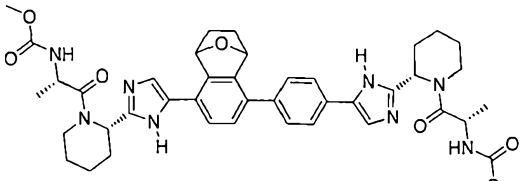


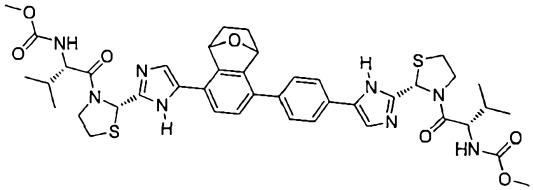
(158)，

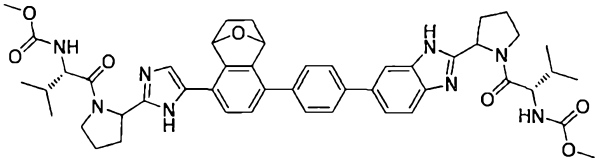


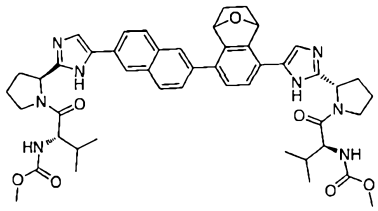
(159)，

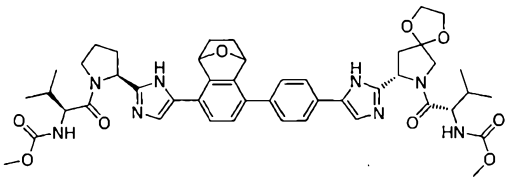

(160)，

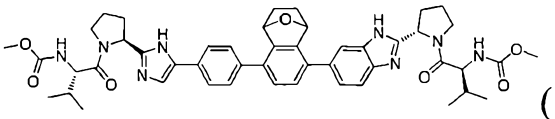

(161)，

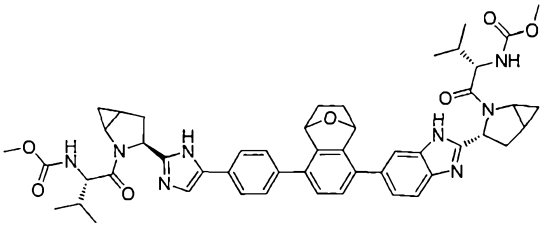

(162)，

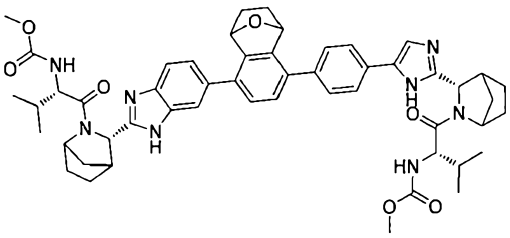

(163)，

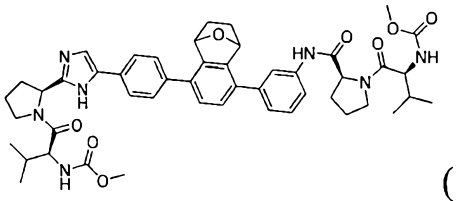

(164)，


(165)，

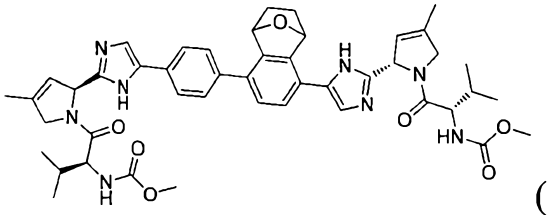

(166)，


(167)，

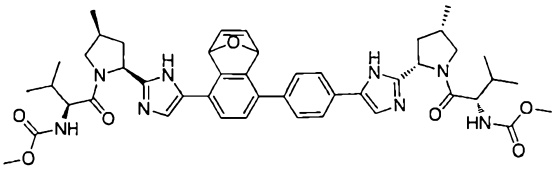

(168)，



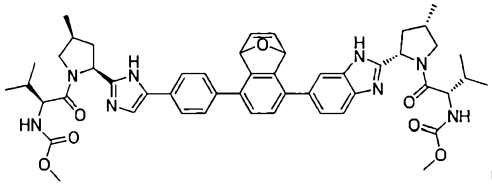
(169)，



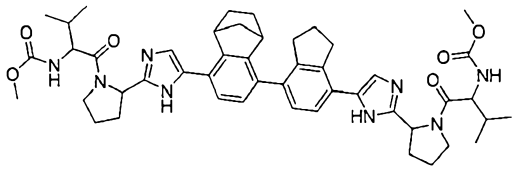
(170)，



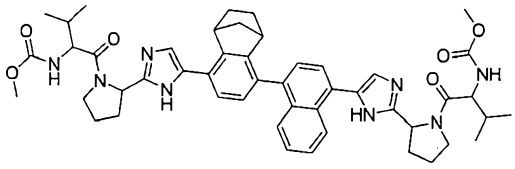
(171)，



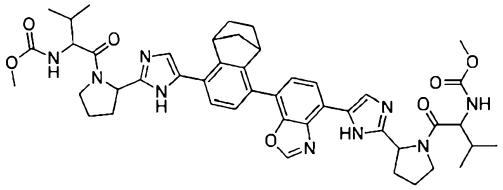
(172)，



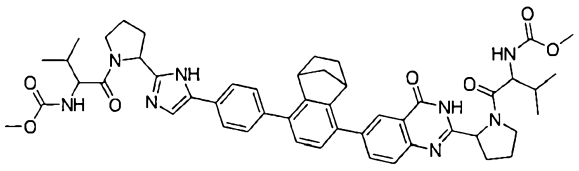
(173)，



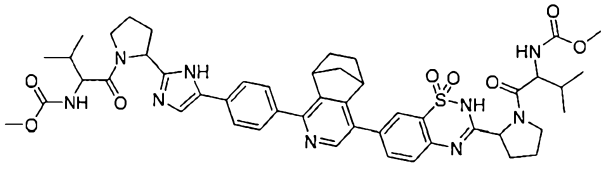
(174)，



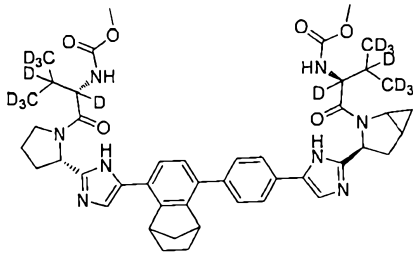
(175)，

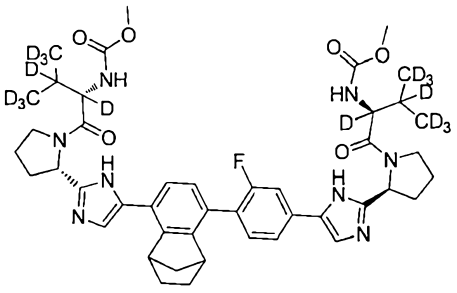


(176)或

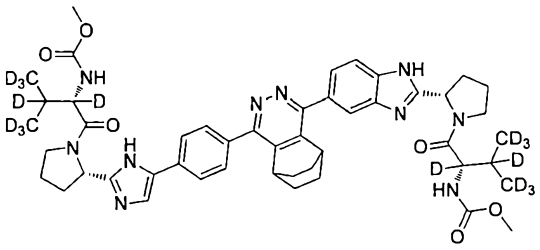


(177)，

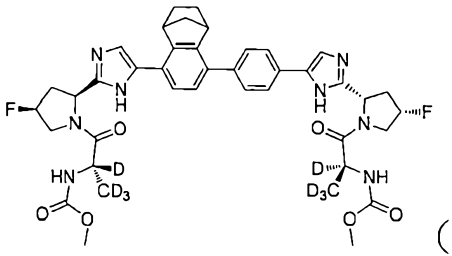




(178)，

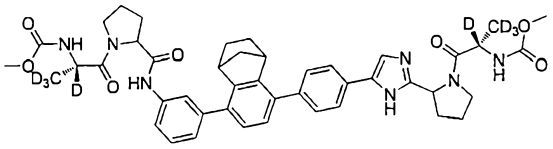


(179)，



(180)，

(181)，



(182)，

或它的立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽。

21. 一種藥物組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載體、賦形劑、稀釋劑、輔劑、媒介物或它們的組合。

22. 根據申請專利範圍第 21 項所述的藥物組合物，其更進一步地包含抗 HCV 的藥物。

23. 根據申請專利範圍第 22 項所述的藥物組合物，其中所述抗 HCV 的藥物為干擾素，利巴韋林，白介素 2，白介素 6，白介素 12，促進產生 1 型輔助性 T 細胞應答的化合物，干擾 RNA，反義 RNA，咪喹莫德，肌苷 5'-單磷酸脫氫酶抑制劑，金剛烷胺，金剛乙胺，三氮唑核苷，巴維昔單抗（Bavituximab），波普瑞韋(boceprevir)，*替拉瑞韋*(telaprevir)，埃羅替尼（erlotinib），BMS-790052，TMC435，BMS-650032，MK-7009，BI 201335，ABT-450，ACH-1625，MK-5172，BZF-961，GS-9256，ANA975，ABT-267，EDP239，PPI-668，GS-5816，IDX-719，MK-8742，MK-8325，GSK-2336805，

PPI-461，TMC-435，MK-7009，BI-2013335，BILN-2061，BMS-650032，ACH-1625，ACH-1095，VX-985，IDX-375，VX-500，VX-813，PHX-1766，PHX-2054，IDX-136，IDX-316，EP-013420，VBY-376，TMC-649128，R-7128，PSI-7977，INX-189，IDX-184，IDX102，R1479，UNX-08189，PSI-6130，PSI-938，PSI-879，HCV-796，HCV-371，VCH-916，VCH-222，ANA-598，MK-3281，ABT-333，ABT-072，PF-00868554，BI-207127，GS-9190，A-837093，JKT-109，Gl-59728，GL-60667，AZd-2795，TMC647055 或其組合。

24. 根據申請專利範圍第 23 項所述的藥物組合物，其中所述干擾素為干擾素 α-2b，聚乙二醇化的干擾素 α，干擾素 α-2a，聚乙二醇化的干擾素 α-2a，複合 α 干擾素，或干擾素 γ。

25. 根據申請專利範圍第 21 項至第 24 項中任一項所述的藥物組合物，其更進一步地包含至少一種 HCV 抑制劑，所述的 HCV 抑制劑抑制 HCV 病毒蛋白、HCV 複製過程或抑制 HCV 病毒蛋白並抑制 HCV 複製過程，其中所述的 HCV 病毒蛋白選自螺旋酶、蛋白酶、聚合酶、金屬蛋白酶、絲氨酸蛋白酶，非結構蛋白 NS4A、非結構蛋白 NS5A 和非結構蛋白 NS4B，其中所述 HCV 複製過程選自 HCV 進入、HCV 組裝、HCV 釋放、內部核糖體進入點(IRES) 和肌苷單磷酸脫氫酶(IMPDH)。

26. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽在製備用於抑制 HCV 病毒蛋白、HCV 複製過程或抑制 HCV 病毒蛋白並抑制 HCV 複製過程的藥品的用途，其中所述的 HCV 病毒蛋白選自螺旋酶、蛋白酶、聚合酶、金屬蛋白酶、絲氨酸蛋白酶，非結構蛋白 NS4A、非結構蛋白 NS5A 和非結構蛋白 NS4B，其中所述 HCV 複製過程選自 HCV 進入、HCV 組裝、HCV 釋放、內部核糖體進入點(IRES) 和肌苷單磷酸脫氫酶(IMPDH)。

27. 一種根據申請專利範圍第 21 項至第 24 項任一項所述的藥物組合物在製備用於抑制 HCV 病毒蛋白、HCV 複製過程或抑制 HCV 病毒蛋白並抑制 HCV 複製過程的藥品的用途，其中所述的 HCV 病毒蛋白選自螺旋酶、蛋

白酶、聚合酶、金屬蛋白酶、絲氨酸蛋白酶，非結構蛋白 NS4A、非結構蛋白 NS5A 和非結構蛋白 NS4B，其中所述 HCV 複製過程選自 HCV 進入、HCV 組裝、HCV 釋放、內部核糖體進入點(IRES) 和肌苷單磷酸脫氫酶(IMPDH)。

28. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述的化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物或藥學上可接受的鹽在製備用於處理、治療或減輕患者的 HCV 感染或丙型肝炎疾病的藥品中的用途。

29. 一種根據申請專利範圍第 21 項至第 24 項中任一項所述的藥物組合物在製備用於處理、治療或減輕患者的 HCV 感染或丙型肝炎疾病的藥品中的用途。